2.7.6 個々の試験のまとめ

目次

1. 臨床試験一覧 19
2. 個々の試験の概要 24
2.1 EMR200095-007 試験 24
2.1.1 試験方法の概要 24
2.1.2 結果の概要 28
2.1.2.1 被験者の内訳 28
2.1.2.2 人口統計学的特性及びベースライン特性 29
2.1.2.3 薬物動態の結果 29
2.1.2.4 安全性の結果 32
2.1.3 結論 33
2.2 MS200095-0044 試験 36
2.2.1 試験方法の概要 36
2.2.2 結果の概要 41
2.2.2.1 被験者の内訳 41
2.2.2.2 人口統計学的特性及びベースライン特性 41
2.2.2.3 薬物動態の結果 42
2.2.2.4 安全性の結果 48
2.2.3 結論 49
2.3 EMR200095-002 試験 50
2.3.1 試験方法の概要 50
2.3.2 結果の概要 53
2.3.2.1 被験者の内訳 53
2.3.2.2 人口統計学的特性及びベースライン特性 53
2.3.2.3 薬物動態の結果 53
2.3.2.4 安全性の結果 54
2.3.3 結論 54
2.4 MS200095-0012 試験 55
2.4.1 試験方法の概要 55
2.4.2 結果の概要 58
2.4.2.1 被験者の内訳 58
2.4.2.2 人口統計学的特性及びベースライン特性 58
2.4.2.3 有効性の結果 59
2.4.2.4 薬物動態の結果 59
2.4.2.5 安全性の結果 62
2.4.3 結論 62
2.5 EMR200095-001 試験 63
2.5.1 試験方法の概要 63
2.5.2 結果の概要 70

2.5.2.1 被験者の内訳 70
2.5.2.2 人口統計学的特性及びベースライン特性 71
2.5.2.3 解析対象集団 74
2.5.2.4 有効性の結果 75
2.5.2.5 薬物動態の結果 83
2.5.2.6 安全性の結果 93
2.5.3 結論 98
2.6 EMR200095-003 試験 99
2.6.1 試験方法の概要 99
2.6.2 結果の概要 102
2.6.2.1 被験者の内訳 102
2.6.2.2 人口統計学的特性及びベースライン特性 103
2.6.2.3 解析対象集団 105
2.6.2.4 有効性の結果 105
2.6.2.5 薬物動態の結果 108
2.6.2.6 バイオマーカーの結果 111
2.6.2.7 安全性の結果 112
2.6.3 結論 118
2.7 MS200095-0028 試験 119
2.7.1 試験方法の概要 119
2.7.2 結果の概要 123
2.7.2.1 被験者の内訳 123
2.7.2.2 人口統計学的特性及びベースライン特性 123
2.7.2.3 有効性の結果 123
2.7.2.4 薬物動態の結果 123
2.7.2.5 安全性の結果 125
2.7.3 結論 126
2.8 MS200095-0030 試験 127
2.8.1 試験方法の概要 127
2.8.2 結果の概要 131
2.8.2.1 被験者の内訳 131
2.8.2.2 人口統計学的特性及びベースライン特性 131
2.8.2.3 薬物動態の結果 131
2.8.2.4 安全性の結果 134
2.8.3 結論 134
2.9 MS200095-0032 試験 135
2.9.1 試験方法の概要 135
2.9.2 結果の概要 138
2.9.2.1 被験者の内訳 138
2.9.2.2 人口統計学的特性及びベースライン特性 138
2.9.2.3 薬物動態の結果 138
2.9.2.4 安全性の結果 142
2.9.3 結論 142
2.10 MS200095-0039 試験 144

2.10.1 試験方法の概要 144
2.10.2 結果の概要 147
2.10.2.1 被験者の内訳 147
2.10.2.2 人口統計学的特性及びベースライン特性 147
2.10.2.3 薬物動態の結果 147
2.10.2.4 安全性の結果 148
2.10.3 結論 148
2.11 MS200095-0022 試験 149
2.11.1 試験方法の概要 149
2.11.2 結果の概要 156
2.11.2.1 被験者の内訳 156
2.11.2.2 人口統計学的特性及びベースライン特性 158
2.11.2.3 解析対象集団 161
2.11.2.4 有効性の結果 163
2.11.2.5 薬物動態の結果 195
2.11.2.6 安全性の結果 195
2.11.3 結論 201
2.12 EMR200095-004 試験 203
2.12.1 試験方法の概要 203
2.12.2 結果の概要 209
2.12.2.1 被験者の内訳 209
2.12.2.2 人口統計学的特性及びベースライン特性 210
2.12.2.3 有効性の結果 210
2.12.2.4 薬物動態の結果 211
2.12.2.5 安全性の結果 212
2.12.3 結論 214
2.13 EMR200095-005 試験 216
2.13.1 試験方法の概要 216
2.13.2 結果の概要 220
2.13.2.1 被験者の内訳 220
2.13.2.2 人口統計学的特性及びベースライン特性 221
2.13.2.3 有効性の結果 221
2.13.2.4 薬物動態の結果 222
2.13.2.5 バイオマーカーの結果 223
2.13.2.6 安全性の結果 223
2.13.3 結論 225
2.14 EMR200095-006 試験 227
2.14.1 試験方法の概要 227
2.14.2 結果の概要 235
2.14.2.1 被験者の内訳 235
2.14.2.2 人口統計学的特性及びベースライン特性 236
2.14.2.3 有効性の結果 237
2.14.2.4 薬物動態の結果 239
2.14.2.5 安全性の結果 240

2.14.3 結論 244
3. 付録 245
3.1 有害事象の発現例数 245
3.1.1 EMR200095-007 試験 246
3.1.2 MS200095-0044 試験 251
3.1.3 EMR200095-002 試験 259
3.1.4 MS200095-0012 試験 261
3.1.5 EMR200095-001 試験 264
3.1.6 EMR200095-003 試験 281
3.1.7 MS200095-0028 試験 292
3.1.8 MS200095-0030 試験 294
3.1.9 MS200095-0032 試験 296
3.1.10 MS200095-0039 試験 298
3.1.11 MS200095-0022 試験 299
3.1.12 EMR200095-004 試験 333
3.1.13 EMR200095-005 試験 362
3.1.14 EMR200095-006 試験 391
3.2 叙述 428
3.2.1 EMR200095-001 試験 428
3.2.2 MS200095-0022 試験 440
3.2.3 EMR200095-004 試験 507
3.2.4 EMR200095-005 試験 546
3.2.5 EMR200095-006 試験 576

表目次

表 1 臨床試験一覧 20
表 2 テポチニブ 500 mg の単回経口投与及び ^{14}C-テポチニブトレーサーの単回静脈内投与後の血漿中の PK パラメータ（被験者 6 名）、EMR200095-007 試験 31
表 3 テポチニブの AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の比の推定値（%）及び 90%信頼区間：錠剤 1 及び錠剤 2 と液剤の比較、EMR200095-007 試験 32
表 4 テポチニブの主要 PK パラメータの要約（パート A）－PK 解析対象集団、MS200095-0044 試験 42
表 5 テポチニブの主要 PK パラメータの統計学的比較（パート A）－PK 解析対象集団、MS200095-0044 試験 43
表 6 テポチニブの副次的 PK パラメータの要約（パート A）－PK 解析対象集団、MS200095-0044 試験 44
表 7 テポチニブの主要 PK パラメータの要約（パート B 及びパート C）－PK 解析対象集団、MS200095-0044 試験 45
表 8 テポチニブの主要 PK パラメータの統計学的比較（パート B 及びパート C）－PK 解析対象集団、MS200095-0044 試験 46
表 9 テポチニブの副次的 PK パラメータの要約（パート B 及びパート C）－PK 解析対象集団、MS200095-0044 試験 47
表 10 テポチニブの副次的 PK パラメータの統計学的比較（パート B 及びパート C）－PK 解析対象集団、MS200095-0044 試験 48
表 11 テポチニブの PK パラメータ（幾何平均値、幾何変動係数%及び範囲）－PK 解析対象集団、MS200095-0012 試験 59
表 12 代謝物 MSC2571109A 及び MSC2571107A の PK パラメータ（幾何平均値、幾何変動係数%及び範囲）－PK 解析対象集団、MS200095-0012 試験 60
表 13 主要解析（PK 解析対象集団）、MS200095-0012 試験 61
表 14 t_{max} の主要解析（PK 解析対象集団）、MS200095-0012 試験 61
表 15 投与レジメン、EMR200095-001 試験 67
表 16 被験者の内訳－スクリーニング集団（レジメンごと）、EMR200095-001 試験 71
表 17 人口統計学的特性－安全性解析対象集団（レジメンごと）、EMR200095-001 試験 72
表 18 解析対象集団－スクリーニング集団（レジメンごと）、EMR200095-001 試験 74
表 19 最良総合効果－安全性解析対象集団（レジメンごと）、EMR200095-001 試験 77
表 20 [redacted]原薬を用いたカプセル剤（CF2）反復投与時のテポチニブの主な PK パラメータの概要－レジメン 1、サイクル 1、Day 14、EMR200095-001 試験 85
表 21 [redacted]原薬を用いたカプセル剤（CF2）反復投与時のテポチニブの主な PK パラメータの概要－レジメン 2、サイクル 1、Day 19、EMR200095-001 試験 86
表 22 [redacted]原薬を用いたカプセル剤（CF2）又は錠剤（TF1）反復投与時のテポチニブの主な PK パラメータの概要－レジメン 3、サイクル 1、Day 14、EMR200095-001 試験 87
表 23 反復投与における[redacted]テポチニブカプセル剤（CF1）食後投与（試験）の、空腹時投与（基準）に対する AUC_{0-24h}、AUC_{0-48h}、C_{max} の比及び 90%信頼区間、EMR200095-001 試験 89
表 24 単回投与における[redacted]テポチニブカプセル剤（CF1）食後投与（試験）の、空腹時投与（基準）に対する AUC_{0-24h} 及び C_{max} の比及び 90%信頼区間、Day 1、EMR200095-001 試験 90

表 25 反復投与（Day 14）における $AUC_{0\text{-}24h}$ 及び C_{max} の錠剤（TF1）／カプセル剤（CF2）の比及び 90%信頼区間：対数変換データ、EMR200095-001 試験 90
表 26 単回投与（Day 1）における $AUC_{0\text{-}24h}$ 及び C_{max} の錠剤（TF1）／カプセル剤（CF2）の比及び 90%信頼区間、EMR200095-001 試験 91
表 27 試験治療下で発現した有害事象の概要－安全性解析対象集団（レジメンごと）、EMR200095-001 試験 94
表 28 被験者の人口統計学的特性－安全性解析対象集団、EMR200095-003 試験 104
表 29 解析対象集団、EMR200095-003 試験 105
表 30 担当医の評価による最良総合効果の要約－安全性解析対象集団、EMR200095-003 試験 106
表 31 テポチニブ反復経口投与時の血漿中薬物動パラメータの要約（Day 1）、EMR200095-003 試験 109
表 32 テポチニブ反復経口投与時の血漿中薬物動パラメータの要約（Day 14）、EMR200095-003 試験 110
表 33 曝露量及び服薬遵守状況－安全性解析対象集団、EMR200095-003 試験 113
表 34 試験治療下で発現した有害事象の概要－安全性解析対象集団、EMR200095-003 試験 114
表 35 解析対象集団、MS200095-0028 試験 121
表 36 Child Pugh Class 分類に基づく肝機能群間のテポチニブ薬物動態パラメータ（AUC 及び C_{max}）の統計学的比較－薬物動態解析対象集団、MS200095-0028 試験 125
表 37 ミダゾラムの主要 PK パラメータの要約－PK 解析対象集団、MS200095-0030 試験 132
表 38 ミダゾラムの主要 PK パラメータの統計学的比較－PK 解析対象集団、MS200095-0030 試験 132
表 39 ミダゾラムの副次的 PK パラメータの要約－PK 解析対象集団、MS200095-0030 試験 133
表 40 ミダゾラムの副次的 PK パラメータの統計学的比較－PK 解析対象集団、MS200095-0030 試験 133
表 41 ダビガトランの主要 PK パラメータの要約－PK 解析対象集団、MS200095-0032 試験 139
表 42 ダビガトランの主要 PK パラメータの統計学的比較－PK 解析対象集団、MS200095-0032 試験 140
表 43 ダビガトランの副次的 PK パラメータの要約－PK 解析対象集団、MS200095-0032 試験 141
表 44 ダビガトランの副次的 PK パラメータの統計学的比較－PK 解析対象集団、MS200095-0032 試験 141
表 45 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 147
表 46 テポチニブの主要 PK パラメータの統計学的比較－PK 解析対象集団、MS200095-0039 試験 148
表 47 人口統計学的特性、安全性解析対象集団（テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日より前の患者）、MS200095-0022 試験 159
表 48 解析対象集団（テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日より前の患者）、MS200095-0022 試験 162
表 49 解析対象集団、MS200095-0022 試験 163

表 50 客観的奏効率、独立評価、ITT 解析対象集団（テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前の患者）、MS200095-0022 試験 164
表 51 客観的奏効率、独立評価、ITT 解析対象集団、MS200095-0022 試験 165
表 52 客観的奏効率、担当医の評価、ITT 解析対象集団（テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前の患者）、MS200095-0022 試験 170
表 53 奏効期間、独立評価、ITT 解析対象集団（テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前の患者）、MS200095-0022 試験 171
表 54 奏効期間、担当医の評価、ITT 解析対象集団（テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前の患者）、MS200095-0022 試験 177
表 55 病勢コントロール率、独立評価、ITT 解析対象集団（テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前の患者）、MS200095-0022 試験 178
表 56 病勢コントロール率、担当医の評価、ITT 解析対象集団（テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前の患者）、MS200095-0022 試験 179
表 57 無増悪生存期間、独立評価、ITT 解析対象集団（テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前の患者）、MS200095-0022 試験 180
表 58 無増悪生存期間、担当医の評価、ITT 解析対象集団（テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前の患者）、MS200095-0022 試験 189
表 59 全生存期間、ITT 解析対象集団（テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前の患者）、MS200095-0022 試験 190
表 60 テポチニブ曝露量、安全性解析対象集団、MS200095-0022 試験 196
表 61 試験治療下で発現した有害事象の概要、安全性解析対象集団、MS200095-0022 試験 198
表 62 全ての有害事象（SOC 及び PT、治験薬との因果関係別）、EMR200095-007 試験 246
表 63 全ての有害事象（SOC 及び PT、治験薬との因果関係別）、MS200095-0044 試験 251
表 64 全ての有害事象（SOC 及び PT、治験薬との因果関係別）、EMR200095-002 試験 259
表 65 全ての有害事象（SOC 及び PT、治験薬との因果関係別）、MS200095-0012 試験 261
表 66 全ての有害事象（SOC 及び PT）、EMR200095-001 試験 264
表 67 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SOC 及び PT）、EMR200095-001 試験 277
表 68 全ての有害事象（SOC 及び PT）、EMR200095-003 試験 281
表 69 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SOC 及び PT）、EMR200095-003 試験 291
表 70 全ての有害事象（SOC 及び PT）、MS200095-0028 試験 292
表 71 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SOC 及び PT）、MS200095-0028 試験 293
表 72 全ての有害事象（SOC 及び PT、治験薬との因果関係別）、MS200095-0030 試験 294
表 73 全ての有害事象（SOC 及び PT、治験薬との因果関係別）、MS200095-0032 試験 296
表 74 全ての有害事象（SOC 及び PT、治験薬との因果関係別）、MS200095-0039 試験 298
表 75 全ての有害事象（SOC 及び PT）、MS200095-0022 試験 299

表 76 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SOC 及び PT）、MS200095-0022 試験 323
表 77 全ての有害事象（SOC 及び PT）、EMR200095-004 試験（第 Ib 相） 333
表 78 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SOC 及び PT）、EMR200095-004 試験（第 Ib 相） 340
表 79 全ての有害事象（SOC 及び PT）、EMR200095-004 試験（第 II 相） 343
表 80 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SOC 及び PT）、EMR200095-004 試験（第 II 相） 355
表 81 全ての有害事象（SOC 及び PT）、EMR200095-005 試験（第 Ib 相） 362
表 82 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SOC 及び PT）、EMR200095-005 試験（第 Ib 相） 372
表 83 全ての有害事象（SOC 及び PT）、EMR200095-005 試験（第 II 相） 376
表 84 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SOC 及び PT）、EMR200095-005 試験（第 II 相） 386
表 85 全ての有害事象（SOC 及び PT）、EMR200095-006 試験（第 Ib 相） 391
表 86 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SOC 及び PT）、EMR200095-006 試験（第 Ib 相） 398
表 87 全ての有害事象（SOC 及び PT）、EMR200095-006 試験（第 II 相） 403
表 88 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SOC 及び PT）、EMR200095-006 試験（第 II 相） 419

図目次

図 1 標的病変の SOLD における相対変化量－安全性解析対象集団（レジメンごと）、EMR200095-001 試験 76
図 2 無増悪生存期間－安全性解析対象集団（レジメンごと）、EMR200095-001 試験 78
図 3 標的病変の SOLD における相対変化量－安全性解析対象集団［MMS グループ（0-2 対 3）ごと］、EMR200095-001 試験 80
図 4 標的病変の SOLD における相対変化量－安全性解析対象集団（増幅の状態ごと）、EMR200095-001 試験 81
図 5 テポチニブ単回（Day 1）及び反復投与（Day 14）後 24 時間の血漿濃度－時間プロファイル［算術平均（±標準偏差）、線形尺度］－PK 解析対象集団、EMR200095-001 試験 84
図 6 [redacted]テポチニブカプセル剤（CF2）を単回投与（Day 1）及び反復投与（Day 14）時の、用量により標準化した $AUC_{0\text{-}24h}$ の用量に対するプロット及び回帰直線－レジメン 1 及び 3 の統合、EMR200095-001 試験 88
図 7 500 mg 錠剤反復投与時（Day 14、サイクル 1）の、テポチニブ、代謝物 MSC2571107A 及び MSC2571109A の血漿中濃度算術平均値－時間曲線、EMR200095-001 試験 92
図 8 被験者の内訳及び試験中止の主要理由、EMR200095-003 試験 103
図 9 無増悪生存期間－安全性解析対象集団、EMR200095-003 試験 107
図 10 500 mg 投与時の平均血漿中テポチニブ濃度－時間曲線－PK 解析対象集団、EMR200095-003 試験 108
図 11 被験者の内訳、MS200095-0022 試験 157
図 12 被験者の内訳（テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日より前の患者）、MS200095-0022 試験 158
図 13 客観的奏効率、サブグループ解析の forest plot、独立評価、ITT 解析対象集団（テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日より前の患者）、MS200095-0022 試験 166
図 14 パート 1：コホート A（L+及び／又は T+、99 名）の奏効期間を示す Kaplan-Meier 曲線、独立評価、ITT 解析対象集団（テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日より前の患者）、MS200095-0022 試験 172
図 15 パート 1：コホート A（L+、66 名）の奏効期間を示す Kaplan-Meier 曲線、独立評価、ITT 解析対象集団（テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日より前の患者）、MS200095-0022 試験 173
図 16 パート 1：コホート A（T+、60 名）の奏効期間を示す Kaplan-Meier 曲線、独立評価、ITT 解析対象集団（テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日より前の患者）、MS200095-0022 試験 174
図 17 パート 1：コホート A の、ベースラインからベースライン後の最良評価までの最長径の和の変化、独立評価、ITT 解析対象集団（テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日より前の患者）、MS200095-0022 試験 175
図 18 パート 1：コホート A の、RECIST 1.1 による最長径の和のベースラインからの変化率、独立評価、ITT 解析対象集団（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日より前にテポチニブを初回投与）、MS200095-0022 試験 176
図 19 パート 1：コホート A（L+及び／又は T+、99 名）の無増悪生存期間を示す Kaplan-Meier 曲線、独立評価、ITT 解析対象集団（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日より前にテポチニブを初回投与）、MS200095-0022 試験 181

図 20 パート 1：コホート A（L+、66 名）の無増悪生存期間を示す Kaplan-Meier 曲線、独立評価、ITT 解析対象集団（テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前の患者）、MS200095-0022 試験.....182
図 21 パート 1：コホート A（T+、60 名）の無増悪生存期間を示す Kaplan-Meier 曲線、独立評価、ITT 解析対象集団（テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前の患者）、MS200095-0022 試験.....183
図 22 パート 1：コホート A（L+及び／又は T+、99 名）の日本で登録された被験者及び日本国外で登録された被験者の無増悪生存期間を示す Kaplan-Meier 曲線、独立評価、ITT 解析対象集団（テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前の患者）、MS200095-0022 試験.....185
図 23 パート 1：コホート A（L+、66 名）の日本で登録された被験者及び日本国外で登録された被験者の無増悪生存期間を示す Kaplan-Meier 曲線、独立評価、ITT 解析対象集団（テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前の患者）、MS200095-0022 試験.....186
図 24 パート 1：コホート A（T+、60 名）の日本で登録された被験者及び日本国外で登録された被験者の無増悪生存期間を示す Kaplan-Meier 曲線、独立評価、ITT 解析対象集団（テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前の患者）、MS200095-0022 試験.....187
図 25 パート 1：コホート A（L+及び／又は T+、99 名）の無増悪生存期間を治療ラインごとに示す Kaplan-Meier 曲線、独立評価、ITT 解析対象集団（テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前の患者）、MS200095-0022 試験.....188
図 26 パート 1：コホート A（L+及び／又は T+、99 名）の全生存期間を示す Kaplan-Meier 曲線、ITT 解析対象集団（テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前の患者）、MS200095-0022 試験.....191
図 27 パート 1：コホート A（L+、66 名）の全生存期間を示す Kaplan-Meier 曲線、 ITT 解析対象集団（テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前の患者）、MS200095-0022 試験.....192
図 28 パート 1：コホート A（T+、60 名）の全生存期間を示す Kaplan-Meier 曲線、ITT 解析対象集団（テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前の患者）、MS200095-0022 試験.....193

略語一覧

略語／用語	英語	日本語
AESI	adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
$Ae_{0\text{-}t_feces}$	cumulative amount (% of dose) of unchanged drug excreted in feces from time 0 to t	0 時間から t 時間までの糞便中に排泄された未変化体の累積量（投与量における割合%）
$Ae_{0\text{-}t_total}$	total cumulative amount of unchanged drug excreted from time 0 to t	0 時間から t 時間までに排泄された未変化体の総累積量
$Ae_{0\text{-}t_urine}$	cumulative amount (% of dose) of unchanged drug excreted in urine from time 0 to t	0 時間から t 時間までの尿中に排泄された未変化体の累積量（投与量における割合%）
AFP	alpha-fetoprotein	α-フェトプロテイン
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT／aPTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	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
$AUC_{0\text{-}24h}$	area under the curve during 24 hours	24 時間の血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}48h}$	area under the curve during 48 hours	48 時間の血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	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}	AUC extrapolated from time t to infinity as a percentage of total AUC／AUC from time t_{last} extrapolated to infinity	時間 t から無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積の総 AUC に対する百分率／t_{last} から無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積

略語／用語	英語	日本語
$\%AUC_{extra}$／$AUC_{extra\%}$	The AUC from time t_{last} extrapolated to infinity given as percentage of $AUC_{0-\infty}$. $AUC_{extra\%}$ = (extrapolated area/$AUC_{0-\infty}$) × 100 in percent	t_{last} から無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積の $AUC_{0-\infty}$に対する百分率 $AUC_{extra\%}$ =（外挿した面積／$AUC_{0-\infty}$）× 100（%）
AUC_{τ}	area under the concentration-time curve over the dosing interval	投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積
AUE_{0-t}	area under the effect time curve from time zero to the last sampling time at which the concentration is at or above lower limit of quantitation	0 時間から定量下限以上の濃度での最終サンプリング時間までの効果－時間曲線下面積
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer	―
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌抵抗性蛋白質
BMI	body mass index	体格指数
BOR	best overall response	最良総合効果
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
C_{av}	average concentration at steady state	定常状態における濃度平均値
CI	confidence interval	信頼区間
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences	Council for International Organizations of Medical Sciences
CL／CL/F／CL/f／$CL_{/f}$／$CL_{/f}$／$CL_{ss/f}$	clearance	クリアランス
C_{max}	maximum concentration	最高血漿中濃度
CR	complete response	完全奏効
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CRP	C-reactive protein	C-反応性蛋白

略語／用語	英語	日本語
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
ctDNA	circulating tumor DNA	循環腫瘍 DNA
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome	チトクローム
DCR	disease control rate	病勢コントロール率
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DOR	duration of response	奏効期間
ECG	electrocardiogram	心電図
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status	—
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
EGFR-TKI	epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors	上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤
E_{max}	maximum effect	最大効果
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30	—
EORTC QLQ-LC13	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13	—
EQ-5D-5L	EuroQol Five Dimension Five Level Scale	—
ESBL *E. coli*	extended spectrum beta-lactamase *Escherichia coli*	基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ大腸菌
EU	European Union	欧州連合
FDP	fibrinogen degradation product	フィブリノゲン分解産物

略語／用語	英語	日本語
FHSI-8	Functional Assessment of Cancer Therapy Hepatobiliary Symptom Index-8	—
FIM	first in man	ヒト初回投与
FISH	fluorescence in situ hybridization	蛍光 in situ ハイブリダイゼーション
$F_{rel,T/R}$	relative bioavailability test treatment T (Treatment B) versus reference treatment R (Treatment A)	被験治療 T（治療 B）と基準治療 R（治療 A）の相対的バイオアベイラビリティ
f_u	fraction unbound	非結合型分率
γ-GTP	γ-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GCN	gene copy number	遺伝子コピー数
GCS	glasgow coma scale	グラスゴー昏睡尺度
GeoCV	geometric coefficient of variation	幾何変動係数
GM／GeoMean	geometric mean	幾何平均値
GPA	global protocol amendment	国際治験実施計画書改訂
Grade	Grade	グレード
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCC	hepatocellular carcinomas	肝細胞癌
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HGF	hepatocyte growth factor	肝細胞増殖因子
HR	hazard ratio	ハザード比
HRQoL	health-related quality of life	健康関連 QoL
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IERC	independent endpoint review committee	独立評価項目審査委員会
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学法

略語／用語	英語	日本語
INR	international normalized ratio	国際標準比
IRC	independent review committee	独立評価委員会
ISH	in situ hybridization	in situ ハイブリダイゼーション
ITT	intention-to-treat	―
λz／λ_z	elimination constant	消失速度定数
L+	liquid biopsy positive	リキッドバイオプシー陽性
L−	liquid biopsy negative	リキッドバイオプシー陰性
LBx	liquid biopsy	リキッドバイオプシー
LCL	lower confidence limit	信頼区間下限
LCSS	lung cancer symptom scale	肺癌症状尺度
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LS	least square	最小二乗
Max／max	maximum	最大値
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MET	mesenchymal-epithelial transition factor gene	間葉上皮転換因子遺伝子
*MET*ex14	*MET* Exon 14	*MET* エクソン 14
Min／min	minimum	最小値
mITT	modified Intent-to-treat	―
MMS	MetMab score	MetMab スコア
$MRAUC_{0-\infty}$	metabolite $AUC_{0-\infty}$to tepotinib $AUC_{0-\infty}$ratio	代謝物の $AUC_{0-\infty}$とテポチニブの $AUC_{0-\infty}$の比
MRC_{max}	metabolite C_{max} to tepotinib C_{max} ratio	代謝物の C_{max}とテポチニブの C_{max}の比
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NCI-CTCAE	National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events	米国国立がん研究所有害事象共通用語規準

略語／用語	英語	日本語
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OR	objective response	客観的奏効
ORR	objective response rate	客観的奏効率
OS	overall survival	全生存期間
RBC	red blood cell	赤血球
pCO_2	partial pressure of carbon dioxide	二酸化炭素分圧
Pd	pharmacodynamic(s)	薬力学（的）
PD	progressive disease	進行
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白質
PGx	pharmacogenetics	薬理遺伝学
PINR	prothrombin international normalized ratio	プロトロンビン国際標準比
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PLT	platelet	血小板
p.o.	per os (by mouth; used herein to denote “orally”)	経口
pO_2	partial pressure of oxygen	酸素分圧
PPI	proton-pump inhibitor	プロトンポンプ阻害薬
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
qd	once a day	1 日 1 回
QoL	quality of life	生活の質
QTc	corrected QT	補正 QT
QTcB	QT interval corrected by Bazett's formula	Bazett の補正式による QT 間隔
QTcF	QT interval corrected by Fridericia's formula	Fridericia の補正式による QT 間隔
RBC	red blood cell	赤血球

略語／用語	英語	日本語
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
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
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画書
SD	stable disease	安定
Sd／StD	standard deviation	標準偏差
shMet	shed Met	—
SMC	safety monitoring committee	安全性モニタリング委員会
SOC	system organ class	器官別大分類
SOLD	sum of longest diameter of target lesions	（標的病変の）最長径の和
T+	tissue biopsy positive	腫瘍組織バイオプシー陽性
T−	tissue biopsy negative	腫瘍組織バイオプシー陰性
$t_{1/2}$	half-life	消失半減期
TBx	tissue biopsy	腫瘍組織バイオプシー
TEAE	treatment-emergent adverse events	試験治療下で発現した有害事象
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害剤
t_{lag}	lag time	ラグタイム
t_{last}	Last sampling time at which the plasma concentration is at or above the lower limit of quantitation	定量下限以上の血漿中濃度での最終サンプリング時間
t_{max}	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TTP	time to progression	進行までの期間
UCL	upper confidence limit	信頼区間上限
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子

略語／用語	英語	日本語
Vz／V_z／Vz/F／Vz/f／$Vz_{/f}$／$V_{z/f}$／V_z/f	volume of distribution	分布容積
WBC	white blood cell	白血球

1. 臨床試験一覧

臨床試験一覧を表 1 に示す。

表 1 臨床試験一覧

治験実施計画書番号／実施国又は地域（資料の取扱い）	試験の種類	試験の目的	試験デザイン	試験薬、投与方法、投与経路、投与期間	投与例数	健康被験者又は患者の診断名	試験進行状況 報告書の種類［資料番号］
EMR200095-007／オランダ（評価）	第 I 相試験 パート A	マスバランス、代謝物プロファイル、安全性、忍容性、PK	非盲検、3 パート、単施設	テポチニブ：CF3（^{14}C 標識原薬を添加した粉砕 100 mg TF1 を含有するカプセル剤）500 mg を単回経口投与（投与 1 回につき約 2.5 MBq）	6 名	健康被験者	完了 完全な報告書［5.3.1.1.1］
	第 I 相試験 パート B	絶対的 BA（TF1）、安全性、忍容性、PK		テポチニブ：TF1（100 mg）を 500 mg 単回経口投与後、4 時間で 50 kBq ^{14}C 標識テポチニブを静脈内ボーラス注入	6 名	健康被験者	
	第 I 相試験 パート C	相対的 BA（経口液剤／TF1 及び TF1*、TF1/TF1*）、安全性、忍容性、PK		テポチニブ：3 元配置クロスオーバーで期間ごとに以下の製剤をそれぞれ 100 mg 単回経口投与 治療 A：経口液剤 治療 B：TF1* 治療 C：TF1	15 名	健康被験者	
MS200095-0044／ドイツ（評価）	第 I 相試験	TF3 及び TF2 間の生物学的同等性、食事の影響、PK、安全性、忍容性	非盲検、3 パート	テポチニブ：TF3 又は TF2 を 500 mg 単回経口投与	66 名	健康被験者	完了 完全な報告書［5.3.1.2.1］
EMR200095-002／フランス（評価）	第 I 相試験	食事の影響（TF1）、相対的 BA（CF2/TF1）、安全性、忍容性、PK 及び Pd	非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー	テポチニブ：30 mg を以下の方法で単回経口投与 治療 A：TF1（30 mg）、食後 治療 B：TF1（30 mg）、空腹時 治療 C：CF2（15 mg）、食後	28 名	健康被験者	完了 完全な報告書［5.3.1.2.2］
MS200095-0012／英国（評価）	第 I 相試験	相対的 BA（TF1/TF2）、安全性、忍容性、PK	非盲検、無作為化、クロスオーバー	テポチニブ：2 元配置クロスオーバーで期間ごとに TF1（100 mg）及び TF2（500 mg）をそれぞれ 500 mg 単回経口投与	24 名	健康被験者	完了 完全な報告書［5.3.1.2.3］

表 1 臨床試験一覧（続き）

治験実施計画書番号／実施国又は地域（資料の取扱い）	試験の種類	試験の目的	試験デザイン	試験薬、投与方法、投与経路、投与期間	投与例数	健康被験者又は患者の診断名	試験進行状況 報告書の種類 ［資料番号］
EMR200095-001／米国及びドイツ（評価）	第 I 相試験	MTD/RP2D、安全性、忍容性、有効性、PK 及び Pd	非盲検、非無作為化、用量漸増、ヒト初回投与	テポチニブ：以下の R1～R3 の投与量で、CF1（15、50 及び 100 mg）、CF2（15 及び 100 mg）、又は TF1（25 及び 100 mg）を経口投与 R1[a]：30～400 mg R2[a]：30～315 mg R3[a]：300～1400 mg 投与期間：投与 1 サイクル、又は 21 日間	149 名	標準治療に不応か、又は標準治療が利用できない進行固形癌の被験者	完了 完全な報告書 ［5.3.3.2.1］
EMR200095-003／日本（評価）	第 I 相試験	MTD/RP2D、安全性、忍容性、有効性、PK 及び Pd	多施設共同、非盲検、非無作為化	テポチニブ：CF2（15 及び 100 mg）215、300、又は 500 mg を qd 経口投与 投与期間：1 サイクル（21 日間）	12 名	標準治療に不応か、又は標準治療が利用できない進行固形癌の日本人被験者	完了 完全な報告書 ［5.3.3.2.2］
MS200095-028／米国（評価）	第 I 相試験	PK、安全性及び忍容性	非盲検、並行群間	テポチニブ：TF2 を 500 mg 単回経口投与	18 名	健康被験者並びに Child Pugh Class A 及び B 肝障害の患者	完了 完全な報告書 ［5.3.3.3.1］
EMR200095-0030／ドイツ（評価）	第 I 相試験	CYP3A4 に対する DDI、PK、安全性、忍容性	非盲検、単一シーケンス、2 期クロスオーバー	テポチニブ：TF2 500 mg を治療 B で 11 日間 qd 食後経口投与 ミダゾラム：錠剤 7.5 mg を治療 A 及び治療 B のテポチニブ投与 11 日目の朝食後 4 時間に単回経口投与	12 名	健康被験者	完了 完全な報告書 ［5.3.3.4.1］
MS200095-0032／ドイツ（評価）	第 I 相試験	P-gp に対する DDI、PK、安全性、忍容性	非盲検、単一シーケンス、2 期間	テポチニブ：TF2 500 mg を治療 B で 8 日間 qd 食後経口投与 ダビガトランエテキシラート：カプセル 75 mg を治療 A と治療 B のテポチニブ投与 8 日目に食後単回経口投与	20 名	健康被験者	完了 完全な報告書 ［5.3.3.4.2］

表 1 臨床試験一覧（続き）

治験実施計画書番号／実施国又は地域（資料の取扱い）	試験の種類	試験の目的	試験デザイン	試験薬、投与方法、投与経路、投与期間	投与例数	健康被験者又は患者の診断名	試験進行状況 報告書の種類 ［資料番号］
MS200095-0039／ ドイツ（評価）	第 I 相試験	PPI に対する DDI、食事の影響、PK、安全性、忍容性	非盲検、3 期クロスオーバー	テポチニブ：以下の時点で TF2 500 mg を単回経口投与 治療 A：食後 治療 B：オメプラゾール投与 5 日目、空腹時 治療 C：オメプラゾール投与 5 日目、食後 オメプラゾール：カプセル 40 mg を治療 B 及び C の各 5 日間に qd 空腹時経口投与	12 名	健康被験者	完了 完全な報告書 ［5.3.3.4.3］
MS200095-0022／ 欧州、米国及び日本を含むアジア（評価）	第 II 相試験	有効性、安全性、忍容性、PK 及び Pd	単群	テポチニブ：TF2（100 及び 500 mg）を 500 mg qd 経口投与 投与期間：1 サイクル（21 日間）。PD、死亡、又は同意撤回、治験中止に至る有害事象発現まで投与継続	コホート A：130 名	コホート A：*MET*ex14 スキッピング変異陽性、1 次～3 次治療ラインの進行非小細胞肺癌患者	実施中 中間報告 ［5.3.5.1.1］
EMR200095-004／ アジア（評価）	第 Ib/II 相試験	第 Ib 相：RP2D、有効性、PK 及び Pd 第 II 相：有効性、安全性、忍容性	第 Ib 相：非盲検、単群 第 II 相：無作為化、非盲検、比較	テポチニブ：TF1（25 及び 100 mg）を以下の投与量で qd 経口投与 第 Ib 相：300 及び 500 mg 第 II 相：第 Ib 相で決定した RP2D ソラフェニブ：1 回 2 錠 400 mg を 1 日 2 回経口投与 投与期間：1 サイクル（21 日間）。PD、忍容できない毒性の発現、死亡、又は試験中止まで投与継続	Ib：27 名 II：90 名（テポチニブ 45 名、ソラフェニブ各 44 名）	進行 HCC のアジア人患者 1L（ソラフェニブ未経験） 間葉上皮転換因子診断陽性腫瘍のみ	完了 完全な報告書 ［5.3.5.4.1］
EMR200095-005／ 欧州及び米国（評価）	第 Ib/II 相試験	RP2D（Ib）、有効性（II）安全性、忍容性、PK 及び Pd	多施設共同、単群、非無作為化、用量漸増（Ib）	テポチニブ：TF1（25 及び 100 mg）300 又は 500 mg を qd 経口投与 投与期間：1 サイクル（21 日間）。PD、忍容できない毒性の発現、死亡、又は試験中止まで投与継続	Ib：17 名 II：49 名	ソラフェニブ治療不奏効の肝機能 Child Pugh Class A を有する HCC 患者、間葉上皮転換因子診断陽性腫瘍（II）	完了 完全な報告書 ［5.3.5.4.2］

表 1 臨床試験一覧（続き）

治験実施計画書番号／実施国又は地域（資料の取扱い）	試験の種類	試験の目的	試験デザイン	試験薬、投与方法、投与経路、投与期間	投与例数	健康被験者又は患者の診断名	試験進行状況報告書の種類［資料番号］
EMR200095-006／欧州、米国及び日本を含むアジア（評価）	第 Ib 相試験	RP2D、安全性、忍容性、PK 及び Pd	多施設共同、無作為化、非盲検	テポチニブ ＋ ゲフィチニブ：テポチニブ TF1（25 及び 100 mg）300～500 mg を、ゲフィチニブ 250 mg と qd 経口投与 投与期間：PD、忍容できない毒性の発現、又は試験中止まで継続投与	18 名	1L でゲフィチニブ不奏効歴がある進行 NSCLC のアジア人被験者、*MET* 変異陽性腫瘍のみ	完了 完全な報告書［5.3.5.4.3］
	第 II 相試験（無作為化パート）	有効性、安全性、忍容性、PK 及び Pd		テポチニブ ＋ ゲフィチニブ：テポチニブ TF1（25 及び 100 mg）500 mg を、ゲフィチニブ 250 mg と qd 経口投与 ペメトレキセド + シスプラチン／カルボプラチン：ペメトレキセド（500 mg/m^2 で 10 分間 iv 投与） + シスプラチン（75 mg/m^2 で 2 時間 iv 投与）／カルボプラチン（AUC5 又は AUC6 で 1 時間 iv 投与）を 21 日間の各サイクルの Day 1 に最長 6 サイクルまで、又は 4 サイクル投与後にペメトレキセド単剤維持療法を実施。 投与期間：PD、忍容できない毒性の発現、又は試験中止まで継続投与	テポチニブ ＋ ゲフィチニブ：31 名 ペメトレキセド + シスプラチン／カルボプラチン：23 名	1L EGFR-TKI に不奏効であった EGFR 変異陽性進行 NSCLC のアジア人被験者、*MET* 変異陽性及び EGFR T790M 変異陰性腫瘍のみ	
	第 II 相試験（非無作為化パート）	安全性、忍容性、有効性、PK 及び Pd		テポチニブ ＋ ゲフィチニブ：テポチニブ TF1（25 及び 100 mg）500 mg を、ゲフィチニブ 250 mg と qd 経口投与 投与期間：PD、忍容できない毒性の発現、又は試験中止まで継続投与	15 名	1L EGFR-TKI に不奏効であった EGFR 変異陽性進行 NSCLC のアジア人被験者、*MET* 変異陽性及び EGFR T790M 変異陽性腫瘍のみ	

BA＝ バイオアベイラビリティ、CF1＝カプセル剤 1、CF2＝カプセル剤 2、CF3＝カプセル剤 3、CYP＝ チトクローム、DDI＝ 薬物相互作用、EGFR＝ 上皮増殖因子受容体、HCC＝ 肝細胞癌、*MET*＝ 間葉上皮転換因子遺伝子、*MET*ex14＝*MET* エクソン 14、MTD＝ 最大耐量、NSCLC＝ 非小細胞肺癌、TKI＝ チロシンキナーゼ阻害剤、PD＝ 進行、Pd＝ 薬力学、P-gp＝P 糖蛋白質、PK＝ 薬物動態、PPI＝ プロトンポンプ阻害薬、qd＝1 日 1 回、RP2D＝ 第 II 相試験推奨用量、TF1＝錠剤 1、TF1*＝錠剤 1（[redacted]）、TF2＝錠剤 2、TF3＝錠剤 3

a. EMR200095-001 のみ：
R1＝レジメン 1：14 日間 qd 投与後 7 日間休薬（21 日間サイクル）
R2＝レジメン 2：1 週間に 3 回 qd 投与（各週の Day 1、3、及び 5）を 3 週間（21 日間サイクル）
R3＝レジメン 3：21 日間を 1 サイクルとして継続的に qd 投与、休薬期間なし

2. 個々の試験の概要

2.1 EMR200095-007 試験

2.1.1 試験方法の概要

治験の標題：

健康男性被験者を対象として MSC2156119J の絶対的及び相対的バイオアベイラビリティ、マスバランス、代謝物プロファイルを評価することを目的とした非盲検、3 パート、単施設、第 I 相試験

治験実施計画書番号：

EMR200095-007

治験責任医師／治験実施施設：

[redacted]
オランダ

文献（参考文献）：

該当なし

試験期間：

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者のスクリーニング日）～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最後の被験者の最終治療来院）

開発相：

第 I 相

目的：

主要目的：

パート A、マスバランス：

- ^{14}C-MSC2156119J（テポチニブ）のマスバランスを評価する。
- ^{14}C-テポチニブの主要消失経路を特定する。
- MSC2156119J（テポチニブの未変化体）の薬物動態（PK）を総放射能の PK と比較する。

パート A、代謝物プロファイル：

- 血漿中、尿中及び糞便中の ^{14}C-テポチニブの代謝物を特定する。
- 血漿中、尿中及び糞便中のテポチニブの代謝物を定量する。

パートB、絶対的バイオアベイラビリティ：
テポチニブの第II相試験用錠剤（錠剤2）の絶対的バイオアベイラビリティを評価する。
パートC、相対的バイオアベイラビリティ：
テポチニブの錠剤1及び2と経口液剤（基準薬剤）、並びに錠剤1と錠剤2との比較により、バイオアベイラビリティに対する粒子径分布の影響を評価する。

副次目的：

- テポチニブの安全性及び忍容性を評価する（全パート）。
- テポチニブの単回投与時のPKを評価する（全パート）。
- 非標識テポチニブの非結合型薬物濃度、及び血液中／血漿中の総放射能の比を評価する（パートA）。

探索的目的：
テポチニブのPK、薬力学（Pd）又は安全性に影響を及ぼす潜在的遺伝子変異を評価する。これらの評価結果は別途報告予定である。

試験方法：
本試験は、テポチニブの絶対的及び相対的バイオアベイラビリティ、マスバランス、代謝物プロファイルを評価する非盲検、3パート、単施設試験であった。

被験者数：
計画どおり被験者27名が参加した。内訳としては、マスバランス／代謝物プロファイルを評価するパートA及び絶対的バイオアベイラビリティを評価するパートBにそれぞれ6名ずつ、相対的バイオアベイラビリティを評価するパートCに15名であった。パートCの被験者1名は、2期目のDay 14に同意撤回（治験薬との因果関係はなし）したため、予定していた試験期間3期のうち2期に参加した。

診断基準及び主な選択基準：
本試験の試験対象母集団は、包括的な臨床評価により健康と認められ、全ての選択基準に適合し、いずれの除外基準にも該当しない、18～55歳までの健康男性志願者で構成された。

被験薬、用量及び投与方法、製造番号：
パートA、マスバランス及び代謝物プロファイル：
^{14}C標識テポチニブ約0.5 MBqを添加（投与1回につき約2.5 MBq）したテポチニブ100 mgを含有するカプセル剤（錠剤2で調製、投与1回につき計500 mg）5カプセルを単回経口投与。
パートB、絶対的バイオアベイラビリティ：
テポチニブ100 mg錠（錠剤2、[redacted]報告書作成時の第II相試験用錠剤）5錠（投与1回で計500 mg）を単回経口投与し、その4時間後に^{14}C-テポチニブ（約50 kBq）のトレーサーを静脈内ボーラス注入（10秒間で1 mL注入）。

パートC、相対的バイオアベイラビリティ：
3 期クロスオーバー法で以下の製剤としてテポチニブ 100 mg を被験者に投与した。

治療 A：テポチニブ 100 mg を含有する経口液剤 100 mL。
治療 B：経口錠剤 1。[redacted]テポチニブ 100 mg を含有し、[redacted]
治療 C：経口錠剤 2。報告書作成時の第 II 相試験用錠剤であり、[redacted]テポチニブ 100 mg を含有し、[redacted]

なお、本試験で用いられた経口錠剤 2 は、本 CTD 及び本 CTD を構成する他の臨床試験の錠剤 1（TF1）に相当する。

製造番号：

- テポチニブ（錠剤 1）：015727（有効期限 2014 年 4 月）
- テポチニブ（錠剤 2）：015309（有効期限 2013 年 10 月）
- テポチニブ（[redacted]）：EE12000924（有効期限 2014 年 5 月）
- ^{14}C-テポチニブ（液剤 2.5 mg/mL）：RLM078（有効期限 2014 年 2 月 11 日）

投与期間：
パート A、マスバランス及び代謝物プロファイル：
単回経口投与
パート B、絶対的バイオアベイラビリティ：
^{14}C 標識トレーサーの静脈内投与とともに単回経口投与
パート C、相対的バイオアベイラビリティ：
治療期 3 期の各治療期に単回経口投与、各治療期の間には 21 日間以上の休薬期間を設けた。

基準薬、用量及び投与方法、製造番号：
該当なし

評価基準：
主要評価項目：
パート A、マスバランス：

- 尿中（$Ae_{0\text{-}t_urine}$）及び糞便中（$Ae_{0\text{-}t_feces}$）に排泄された ^{14}C-放射能の累積量（投与量に対する%）、放射能の総回収率
- 総放射能及びテポチニブの 0 時間から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}t}$）

パート A、代謝物プロファイル：

- 血漿中代謝物の $AUC_{0\text{-}t}$、最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、及び見かけの消失半減期（$t_{1/2}$）（該当する場合）
- 血漿中、尿中及び糞便中のテポチニブの代謝物の化学構造（該当する場合）

パート B、絶対的バイオアベイラビリティ：

- 錠剤 2 単回経口投与（非標識テポチニブ）、及び ^{14}C-テポチニブトレーサー単回静脈内投与の後のテポチニブの 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（$AUC_{0-\infty}$）
- F =（経口投与の投与量で標準化した AUC_{oral}／静脈内投与の投与量で標準化した AUC_{iv}）× 100

パート C、相対的バイオアベイラビリティ：

非標識テポチニブ単回経口投与後の血漿中テポチニブの AUC_{0-t}、 $AUC_{0-\infty}$、 C_{max} 及び t_{max}

副次的評価項目：

パート A、マスバランス：

- ^{14}C-テポチニブを添加したテポチニブ単回経口投与後の総放射能の C_{max}、 t_{max}、$AUC_{0-\infty}$、無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積の $AUC_{0-\infty}$に対する百分率（$\%AUC_{extra}$）、Ae_{0-t}、消失速度定数（λ_z）、$t_{1/2}$、クリアランス（$CL/_f$）及び見かけの分布容積（$V_z/_f$）
- 非標識テポチニブ経口投与後の C_{max}、t_{max}、$\%AUC_{extra}$、λ_z、$t_{1/2}$、$CL/_f$及び $V_z/_f$
- 投与後 4、8、12 及び 24 時間の非結合型分率（f_u）評価のための血漿中濃度（total/free）
- 投与後 4、8、12 及び 16 時間の血液中／血漿中の総放射能の比

パート B、絶対的バイオアベイラビリティ：

テポチニブ及び ^{14}C-テポチニブそれぞれの C_{max}、 t_{max}、 $\%AUC_{extra}$、 λ_z、 $t_{1/2}$、 CL、 $CL/_f$、 終末相の総分布容積（V_z）、中央コンパートメントの分布容積（V_C）及び $V_{z/f}$（該当する場合）

パート C、相対的バイオアベイラビリティ：

血漿中テポチニブの λ_z、$t_{1/2}$、$CL/_f$、$V_z/_f$及び$\%AUC_{extra}$

探索的評価項目：

テポチニブの PK、Pd 又は安全性に影響を及ぼす潜在的遺伝子変異

安全性評価項目：

試験治療下で発現した有害事象（TEAE）、安全性に関連する臨床検査値の変化、12 誘導心電図の波形変化及び時間間隔（PR、QRS、QT、Bazett の補正式による QT 間隔及び Fridericia の補正式による QT 間隔）、バイタルサイン及び身体的検査

統計手法：

被験者数：

本試験では正式な被験者数の算出は行わなかった。通常、6～8 名の被験者数で薬物の作用及び被験者間変動の適切な予測が得られる。被験者が 6～8 名を上回ると、重要な情報は付加されずに、厳密な必要数を超える被験者が曝露することとなり、合理的に達成可能な限り被ばく線量を低く保つ（as low as reasonably achievable; ALARA）原則に反する可能性がある。このため、放射標識テポチニブを使用した 2 つの試験パート、すなわちパート A 及び B でそれぞれ 6 名ずつの被験者を含めた。

パート C（相対的バイオアベイラビリティ）では、少なくとも 12 名の評価可能データを得るために（脱落率 20%と仮定）15 名の被験者を含めた（投与順ごとに 5 名）。本試験の探索的性質を考慮し、被験者数は推定される被験薬の値／基準薬の値の比の精度に基づき検討し、両側 90%の信頼区間（CI）を精度の尺度とした。30 mg 錠食後投与時の予備的 PK データ（EMR200095-002 試験）では、個体間変動係数（CV）は AUC で 12.2%及び C_{max} で 12.8%であった。これらの CV を仮定すると、完了例が 12 名であれば、AUC 及び C_{max} について $0.9 \times R \leq$ 信頼区間下限（LCL）$<$ 信頼区間上限（UCL）$\leq 1.1 \times R$ の精度で相対的バイオアベイラビリティを推定することになる（R は比の推定値、LCL 及び UCL は R の信頼区間の下限及び上限）。製剤間で差が認められなかった場合（比 = 1）には、AUC 及び C_{max} は両側 90% CI（0.9, 1.1）となり、本試験の目的に十分であった。

統計手法：

パート A、マスバランス：

記録された実際の血漿採取時間に基づき、全ての PK パラメータを算出し、記述統計を表にまとめた。血漿中／尿中／糞便中の ^{14}C-総放射能、^{14}C-テポチニブ及びその代謝物の濃度は、設定された採取時間に基づき、全ての時点での記述統計により表にまとめた。^{14}C-総放射能、^{14}C-テポチニブ及びその代謝物の排泄量は、放射能用量、並びに尿中及び糞便中で回収した放射能の相対量に基づき算出した。濃度及び量の経時推移を示す図を作成した。

パート B、絶対的バイオアベイラビリティ：

記録された実際の血漿採取時間に基づき、全ての PK パラメータを算出し、記述統計により表にまとめた。実際の濃度及び用量で標準化した濃度の経時推移を示す図を作成した。

パート C、相対的バイオアベイラビリティ：

記録された実際の血漿採取時間に基づき、全ての PK パラメータを算出し、記述統計により表にまとめた。濃度の経時推移を図示した。治療 B 及び C の治療 A に対する比、並びに治療 B の治療 C に対する比の 90% CI を算出することにより、相対的バイオアベイラビリティを探索した。これらの比は線形混合効果モデルを用いて、治療、時期及び投与順を固定効果、投与順内の被験者を変量効果として含め、C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$は対数変換した値を適用して推定した。

全ての安全性の評価項目は記述統計により解析した。

2.1.2 結果の概要

2.1.2.1 被験者の内訳

被験者計 27 名が適格と判断され、本試験の治療を割り当てられた。試験期間中、パート C で被験者 1 名が 2 期目の Day 14 に個人的理由により同意撤回したため、被験者 26 名が治験実施計画書どおりに試験を完了した。

2.1.2.2 人口統計学的特性及びベースライン特性

パート A では、被験者の平均年齢は 42.2 歳（範囲：25～54 歳）であった。被験者 5 名は白人、1 名はその他の人種（白人と黒人の混血又はアフリカ系アメリカ人）であった。ヒスパニック系又はラテン系の被験者はなかった。被験者の平均体格指数（BMI）は 27.00 kg/m^2（範囲：20.4～28.9 kg/m^2）であった。

パート B では、被験者の平均年齢は 22.5 歳（範囲：21～24 歳）であった。パート B の全被験者 6 名が白人であった。ヒスパニック系又はラテン系の被験者はなかった。被験者の平均 BMI は 23.08 kg/m^2（範囲：21.1～25.7 kg/m^2）であった。

パート C では、被験者の平均年齢は 35.9 歳（範囲：20～53 歳）であった。被験者 14 名は白人、1 名は黒人又はアフリカ系アメリカ人であった。被験者 1 名はヒスパニック系又はラテン系であった。被験者の平均 BMI は 24.11 kg/m^2（範囲：19.2～29.2 kg/m^2）であった。

2.1.2.3 薬物動態の結果

PK の結果－パート A、マスバランス及び代謝物プロファイル

投与した ^{14}C-標識用量の 92%（幾何平均値、範囲：87%～97%）を排泄物中に回収できたことから、本試験で MSC2156119 及び代謝物について信頼性の高い情報が得られた。放射能は主として糞便中に排泄され（幾何平均値 77.9%、範囲：69.4%～82.5%）、全ての被験者で投与後 360 時間までに糞便中排泄が認められた。平均尿中回収率はわずか 13.6%（範囲：8.8%～17.7%）であり、尿中排泄はマイナーな排泄経路であることが示された。4 名では尿中への放射能の排泄が投与後 360 時間でも依然として認められたが、2 名ではそれぞれ投与後 312 及び 336 時間の回収時には既に定量限界を下回っていた。

血液中／血漿中の総放射能の比は 0.8 付近で上下に変動し、Day 1 の投与前に被験者 6 名でヘマトクリットの中央値 0.445 が測定されたことを考慮すると、総放射能の一定量が血球に分布されていることが示された。

t_{max} 付近の 4 時点で測定した MSC2156119 の遊離又は非結合分画は平均で 1.8%～2.5%の範囲であり、in vitro データと一致した。

総放射能及び MSC2156119 の比較では、総放射能の見かけの半減期の推定値 38 時間が MSC2156119 の 33 時間と比較して長いことから、代謝物生成が消失の律速段階であることが示された。

^{14}C-MSC2156119 はヒト被験者で中程度に代謝され、計 10 種類の異なる第 1 相及び第 2 相代謝物が確認された。

血漿中における全ての放射能ピーク値は推定代謝物構造に合致した。M506 は循環血中の主代謝物として同定され、総放射能濃度及び親化合物の MSC2156119 に対する M506 の AUC_{all} の幾何平均値の比は、それぞれ 40.4%及び 74.9%であった。t_{max} 中央値 24 時間（範囲：24～60 時間）で M506 は MSC2156119 から生成され、4 名の濃度データからの推定より見かけの半減期の幾何平均値は 93 時間（範囲：66～145 時間）と示された。M506 は、MSC2156119 のピペリジン環の窒素の α 位の酸化により生成されたことが確認された。

直接グルクロン酸抱合体である M668 は唯一のマイナーな代謝物であり、総放射能濃度及び親化合物に対する M668 の AUC の幾何平均値の比は、それぞれ 3.4%及び 6.3%であった。

尿中では回収された放射能の 91%が同定できた。親化合物である MSC2156119 が主な腎排泄成分で、投与した放射能用量の 7%にあたる。N-酸化物の代謝物、すなわち M508-1 及び M508-2 はそれぞれ投与量の約 2%及び 3%が尿中に認められた。

糞便中では回収された放射能の 93%が同定できた。また、主な放射性成分は親化合物である MSC2156119 であり、投与した放射能量の 45%に相当した。脱メチル化で生成された代謝物 M478 は投与量の 9%に、また N-グルクロン酸抱合体 M668 は投与量の 6%に相当した。ラセミ体代謝物 M506 は投与量の約 3%、またその他全ての酸化代謝物 M524-1、M524-2、M524-3、M522-1 及び M522-2 は各投与量の 2%未満であった。

投与量の 25%超を占める排泄物中の代謝経路はなかった。

化学構造を含む、代謝物のプロファイル、同定及び定量の詳細情報は別の報告を参照のこと。

PK の結果－パート B、絶対的バイオアベイラビリティ

500 mg の錠剤 2 を使用した本試験では、絶対的バイオアベイラビリティの幾何平均値は 72%（範囲：62%～81%）であった。この製剤は、報告書作成時点で推定されていた第 II 相試験推奨用量及びテポチニブの第 II 相開発でそれぞれ使用されている製剤であった。

下表に示すとおり、テポチニブ 500 mg 経口投与後さらに ^{14}C-テポチニブを静脈内投与したところ、得られた V_z 値は大きく 574 L（範囲：464～659 L）であった。総クリアランス（CL）の幾何平均値は約 13 L/h（範囲：10.9～13.5 L/h）であり、消失半減期の推定値は 31 時間（範囲：24～35 時間）であった。

テポチニブ 500 mg を含有する錠剤 2 の単回経口投与後のラグタイム（t_{lag}）の中央値は 0.52 時間、C_{max} までの時間、すなわち t_{max} の中央値は 10 時間であった。V_z/f 及び CL/f の幾何平均値は、それぞれ 726 L 及び 18 L/h であり、静脈内投与後の値と比較して大きかった。見かけの消失半減期の推定値は経口投与後 28 時間（範囲：21～32 時間）で静脈内投与後の半減期と著しくは変わらず、テポチニブの単回経口投与後にみられる吸収とそれを反映する遅延した t_{max} の影響は受けないと考えられた。

表 2 テポチニブ 500 mg の単回経口投与及び ^{14}C-テポチニブトレーサーの単回静脈内投与後の血漿中の PK パラメータ（被験者 6 名）、EMR200095-007 試験

PK parameter	^{14}C tepotinib IV Tracer	Tepotinib Oral
C_{max} /Dose* (ng/mL/mg)	19.1 (36.4) 12.9 – 35.4	1.23 (13.6) 1.04 – 1.50
t_{max} (h)	-	10.0 3.0 – 10. 0
t_{lag} (h)	-	0.52 0.25 – 2.0
AUC_{0-t} /Dose* (ng/mL*h/mg)	78.0 (7.8) 73.8 – 91.1	55.5 (16.9) 45.1 – 71.6
$AUC_{0-\infty}$/Dose* (ng/mL*h/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

出典：Module 5.3.1.1.1, EMR200095-007, Synopsis
$AUC_{0-\infty}$ = 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-t} = 0 時間から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CL or $CL_{/f}$ = クリアランス、C_{max} = 最高血漿中濃度、$t_{1/2}$ = 消失半減期、t_{lag} = ラグタイム、t_{max} = 最高血漿中濃度到達時間、Vz or $Vz_{/f}$ = 分布容積
幾何平均値（幾何 CV%）及び範囲（最小値－最大値）。t_{max} 及び t_{lag} は中央値及び範囲を表記。
*比較のため、トレーサーの静脈内投与後の曝露パラメータである C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の推定値は、それぞれ 500 mg の経口投与量で標準化した。

PK の結果－パート C、相対的バイオアベイラビリティ

下表に示すとおり、テポチニブの曝露パラメータである AUC_{0-t}、 $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} を評価した結果、液剤及び両錠剤（錠剤 1 及び 2）間のバイオアベイラビリティは同程度であった。t_{max} についても同様であり、中央値（推定値）の差は臨床的に意義のあるものでも統計学的に有意なものでもなかった。

表 3　テポチニブの AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の比の推定値（%）及び 90%信頼区間：錠剤 1 及び錠剤 2 と液剤の比較、EMR200095-007 試験

Parameter	Ratio	Point estimate (%)	90% CI of Ratio
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	Tablet 1/Solution	97.2	91.1 - 103.6
	Tablet 2/Solution	97.4	91.5 - 103.6
$AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL)	Tablet 1/Solution	96.2	90.7 - 101.9
	Tablet 2/Solution	96.6	91.3 - 102.3
C_{max} (ng/mL)	Tablet 1/Solution	102.7	94.7 - 111.3
	Tablet 2/Solution	93.3	86.3 - 101.0

出典：Module 5.3.1.1.1, EMR200095-007, Synopsis
$AUC_{0-\infty}$ = 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-t} = 0 時間から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CI = 信頼区間、C_{max} = 最高血漿中濃度
本モデルには対数変換した PK パラメータを従属変数として含めた。投与順、治療及び時期は固定効果、投与順内にネストした被験者を変量効果とした。

錠剤 1 と 2 を比較する 2 回目の評価でもまた、バイオアベイラビリティは同程度であった。錠剤 1 の投与後に C_{max} が 10%増加し、その増加は統計学的に有意であったものの、この差は生物学的同等性の判定基準範囲内であり、テポチニブに対して臨床的意義はないとみなされた。

バイオアベイラビリティの結果から、双方の錠剤で選択された粒子径分布は、液剤と比較して、テポチニブの曝露パラメータに影響を及ぼさないことが示された。液剤から錠剤 1、錠剤 2 で、t_{max} の中央値及び範囲にわずかな遅延が認められたが、これらの差は小さく、意義はないとみなされた。

PK の結果－錠剤 2

錠剤 2（100 及び 500 mg）単回投与後の CL/f、$V_{z/f}$ の値並びに投与量で標準化した曝露パラメータ、すなわち C_{max}、$AUC_{0-\infty}$及び AUC_{0-t} の推定値は 2 つの用量で同程度であり、このことから、報告書作成時の第 II 相試験用製剤での用量範囲 100～500 mg ではテポチニブの PK は用量に依存しないことが示された。

また、テポチニブの報告書作成時の第 II 相試験の推奨用量である 500 mg の絶対的バイオアベイラビリティは 72%であり、錠剤 2 と液剤のバイオアベイラビリティが同程度であるが、このことから、錠剤 2 はテポチニブの第 II 相開発において適切な剤形であることが示された。

2.1.2.4　安全性の結果

死亡、重篤な有害事象及び TEAE による中止はなかった。全ての TEAE を発現した被験者は、関節痛を報告した被験者番号[redacted]（パート B）を除き、試験終了時には回復した。関節痛の重症度は軽度［米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）の Grade 1］であり、治験薬との因果関係はないと判定された。全ての有害事象を治験薬との因果関係別に表 62 に示す。

パート A では、被験者 3 名（50%）に 8 件の TEAE が報告された。これらの TEAE の重症度はいずれも軽度であった（NCI-CTCAE の Grade 1）。

パート B では、被験者 6 名（100%）に 11 件の TEAE が報告された。これらの TEAE のうち 9 件の重症度は軽度（NCI-CTCAE の Grade 1）、腹痛及び失神寸前の状態の 2 件は中等度（NCI-CTCAE の Grade 2）であった。

パート C では、治療 A の後に被験者 10 名（67%）に 19 件の TEAE、治療 B の後に被験者 10 名（71%）に 18 件の TEAE、治療 C の後に被験者 9 名（60%）に 10 件の TEAE が報告された。パート C で報告された TEAE は、2 件の TEAE を除き、いずれも軽度（NCI-CTCAE の Grade 1）であった。この 2 件の TEAE は、治療 A（経口液剤）の後に被験者 1 名に報告された頭痛であったが、重症度は中等度（NCI-CTCAE の Grade 2）であった。

全てのパートで高頻度に報告された TEAE は、器官別大分類の胃腸障害（主に腹痛及び下痢）、神経系障害（主に頭痛及び傾眠）、筋骨格系および結合組織障害の事象であった。TEAE の件数や種類について、投与内容による明確な違いはなかった。しかし、パート C では、治療 A（経口液剤による治療。被験者の 6.7%で 1 件の TEAE）及び治療 C（錠剤 2 による治療。被験者の 6.7%で 1 件の TEAE）と比較して、治療 B（錠剤 1 による治療。被験者の 50%で 10 件の TEAE）の後に、より高頻度に器官別大分類の胃腸障害の事象が報告された。その一方、治療 B（被験者の 14.3%で 2 件の TEAE）と比較して、治療 A（被験者の 33.3%で 8 件の TEAE）及び治療 C（被験者の 33.3%で 5 件の TEAE）の後に、より高頻度に神経系障害の事象が報告された。なお、結論を下すには TEAE の件数が少なすぎることが留意点としてあげられる。

パート A では 8 件中 4 件、パート B では 11 件中 4 件、パート C では 19 件中 1 件（治療 A）、18 件中 3 件（治療 B）及び 10 件中 2 件（治療 C）の TEAE が治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判定された。2 回以上報告された治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、下痢、傾眠、腹痛、腹部膨満及び頭痛（いずれも 2 回報告）であった。

本試験では血清中リパーゼ及びアミラーゼの正常範囲上限（リパーゼ 69.9 U/L、アミラーゼ 140 U/L）を上回る上昇は全て特に注目すべき有害事象として記録した。パート C では被験者 1 名（被験者番号 [redacted]）に 2 件の無症候性のリパーゼ増加の有害事象が報告された。最初の有害事象はテポチニブの経口液剤の投与 5 日後に発現し、2 つめの有害事象は錠剤 1 の投与 13 日後に発現した。いずれの事象でも、血清リパーゼ値は正常範囲上限をわずかに上回っていた（73.0 及び 71.1 U/L）が、その後下がり、次の測定時には上限を下回っていた。これらの正常範囲外の臨床検査値は治験責任医師により臨床的意義はないとみなされた。他に関連する血清アミラーゼ及び／又はリパーゼの上昇はみられなかった。

全体的に、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見で特段の傾向は認められず、臨床的に意義のある正常範囲外の値も報告されなかった。

2.1.3 結論

PK の結論－パート A、マスバランス及び代謝物プロファイル

- 投与した ^{14}C-標識用量の 92%（幾何平均値、範囲：87%～97%）を排泄物中に回収できたことから、本試験で MSC2156119 及び代謝物について信頼性の高い情報が得られた。放射能は主に糞便中に排泄された（幾何平均値 77.9%、範囲：69.4%～82.5%）。平均尿中回収率はわ

ずか 13.6%（範囲：8.8%～17.7%）であり、尿中排泄はマイナーな排泄経路であることが示された。

- 総放射能及び MSC2156119 の比較では、総放射能の見かけの半減期の推定値 38 時間が MSC2156119 の 33 時間と比較して長いことが実証されたとおり、代謝物生成が消失の律速段階であることが示された。
- ^{14}C-MSC2156119 はヒト被験者で中程度に代謝され、計 10 種類の異なる第 1 相及び第 2 相代謝物が確認された。
- 血漿中における全ての放射能ピーク値は推定代謝物構造に合致した。
- M506 は循環血中の主代謝物として同定され、総放射能濃度及び親化合物の MSC2156119 に対する M506 の AUC_{all} の幾何平均値の比は、それぞれ 40.4%及び 74.9%であった。t_{max} 中央値 24 時間（範囲：24～60 時間）で M506 は MSC2156119 から生成され、4 名の濃度データからの推定より見かけの半減期の幾何平均値は 93 時間（範囲 : 66～145 時間）と示された。M506 が MSC2156119 のピペリジン環の窒素の α 位の酸化により生成されたことが確認された。
- 尿中では回収された放射能の 91%が同定できた。親化合物である MSC2156119 が主な腎排泄成分で、投与した放射能用量の 7%にあたる。N-酸化物の代謝物、すなわち M508-1 及び M508-2 はそれぞれ投与量の約 2%及び 3%が尿中に認められた。
- 糞便中では回収された放射能の 93%が同定できた。また、主な放射性成分は親化合物である MSC2156119 であり、投与した放射能用量の 45%に相当した。脱メチル化で生成された代謝物 M478 は投与量の 9%に、また N-グルクロン酸抱合体 M668 は投与量の 6%に相当した。ラセミ体代謝物 M506 は投与量の約 3%、またその他全ての酸化代謝物 M524-1、M524-2、M524-3、M522-1 及び M522-2 は各投与量の 2%未満であった。
- 投与量の 25%超を占める排泄物中の代謝経路はなかった。
- 血液中／血漿中の総放射能の比が 0.8 付近で上下に変動したことから、総放射能の一定量が血球に分布していることが示された。
- t_{max} 付近の 4 時点で測定した MSC2156119 の遊離又は非結合分画は平均で 1.8%～2.5%の範囲であり、in vitro データと一致した。

PK の結論－パート B、絶対的バイオアベイラビリティ

- 500 mg の錠剤 2 を使用した本試験では、絶対的バイオアベイラビリティの幾何平均値は 72%（範囲：62%～81%）であった。この製剤は、報告書作成時点で推定されていた第 II 相試験推奨用量及びテポチニブの第 II 相開発でそれぞれ使用されている製剤であった。
- テポチニブ 500 mg 経口投与後さらに ^{14}C-テポチニブを静脈内投与したところ、得られた V_z 値は大きく 574 L（範囲 : 464～659 L）であった。総 CL の幾何平均値は約 13 L/h（範囲 : 10.9～13.5 L/h）であり、消失半減期の推定値は 31 時間（範囲：24～35 時間）であった。
- テポチニブ 500 mg を含有する錠剤 2 の単回経口投与後の t_{lag} の中央値は 0.52 時間、C_{max} までの時間、すなわち t_{max} の中央値は 10 時間であった。見かけの V_z/f 及び CL/f の幾何平均値はそれぞれ、726 L 及び 18 L/h であり、静脈内投与後の値と比較して大きかった。見かけの消失半減期の推定値は経口投与後 28 時間（範囲：21～32 時間）であった。

PK の結論－パート C、相対的バイオアベイラビリティ

- テポチニブの曝露パラメータである AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} を評価した結果、液剤及び両錠剤（錠剤 1 及び 2）間のバイオアベイラビリティは同程度であった。t_{max} についても同様であり、中央値（推定値）の差は臨床的に意義がある又は統計学的に有意ではなかった。
- 錠剤 1 と 2 を比較する 2 回目の評価でもまた、バイオアベイラビリティは同程度であった。錠剤 1 の投与後に C_{max} が 10%増加し、その増加は統計学的に有意であったものの、この差は生物学的同等性の判定基準範囲内であり、テポチニブに対して臨床的意義はないとみなされた。

PK の結論－錠剤 2

- 錠剤 2（100 及び 500 mg）単回投与後の $CL_{/f}$、$V_{z/f}$ の値並びに投与量で標準化した曝露パラメータ、すなわち C_{max}、$AUC_{0-\infty}$及び AUC_{0-t} の推定値は 2 つの用量で同程度であり、このことから、報告書作成時の第 II 相試験用製剤での用量範囲 100～500 mg ではテポチニブの PK は用量に依存しないことが示された。
- また、テポチニブの報告書作成時の第 II 相試験の推奨用量である 500 mg の絶対的バイオアベイラビリティは 72%であり、錠剤 2 と液剤のバイオアベイラビリティが同程度であるが、これらのことから、錠剤 2 はテポチニブの第 II 相開発において適切な剤形であることが示された。

安全性の結論

^{14}C-テポチニブ 2.67 MBq を添加したテポチニブ 498 mg の単回経口投与、^{14}C-テポチニブ 53～54 kBq の静脈内ボーラス注入と併用したテポチニブ 500 mg の単回経口投与（14.4～14.6 µg）、並びにテポチニブ 100 mg を含有する液剤 100 mL 及び 2 種類の錠剤の 3 回の単回経口投与など、本試験で投与した全ての薬剤は安全で忍容性が良好であった。

治験総括報告書の日付／版：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日／[redacted]版

2.2 MS200095-0044 試験

2.2.1 試験方法の概要

治験の標題：
健康被験者を対象として、テポチニブの錠剤 TF2 と比較した TF3 の生物学的同等性評価（パート A）、及びテポチニブの各錠剤 TF2（パート B）及び TF3（パート C）の薬物動態に対する食事の影響の評価を目的とした各パートのクロスオーバーデザインによる非盲検、3 パート、第 I 相試験

治験実施計画書番号：
MS200095-0044

治験責任医師／治験実施施設：
[redacted] ドイツ

文献（参考文献）：
なし

試験期間（週）：
約 9 週間

開発相：
第 I 相

目的：

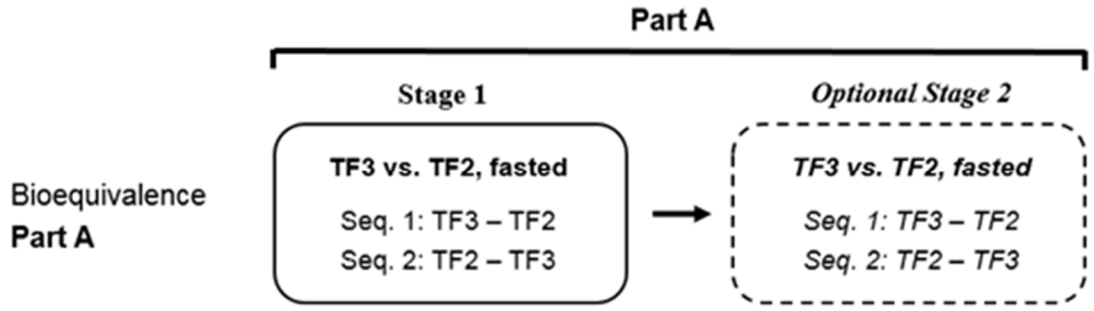
目的	評価項目（転帰指標）
主要	
パート A： 健康被験者を対象として、空腹時に単回投与したときの新規錠剤（TF3、被験治療）と臨床試験で使用された錠剤（TF2、基準治療）の生物学的同等性を実証する。	パート A： 各期のテポチニブ投与後 0 時間から 168 時間までに認められた、0 時間（投与時間）から定量下限以上の濃度での最終サンプリング時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}）、0 時間から無限大時間まで外挿した AUC（$AUC_{0-\infty}$）及び最高血漿中濃度（C_{max}）
パート B 及び C： 健康被験者を対象として、TF3 及び TF2 の両剤について食事の影響、すなわち高カロリー、高脂肪の朝食後の投与と空腹時投与の薬物動態（PK）の差を評価する。	パート B 及び C： 各期のテポチニブ投与後 0 時間から 168 時間までに認められた AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max}

副次	
テポチニブの PK をさらに評価する。	各期のテポチニブ投与後 0 時間から 168 時間までに認められた、C_{max} 到達時間（t_{max}）、消失半減期（$t_{1/2}$）、吸収率を考慮した見かけの全身クリアランス（CL/f）及び見かけの終末相分布容積（V_z/f）
空腹時及び食後投与でのテポチニブ（TF3 及び TF2）の安全性及び忍容性を評価する。	試験治療下で発現した有害事象（TEAE）の発現（発現率、頻度、重症度及び因果関係）、安全性に関連する臨床検査評価、12 誘導心電図（ECG）及びバイタルサインの変化の発現

試験方法：

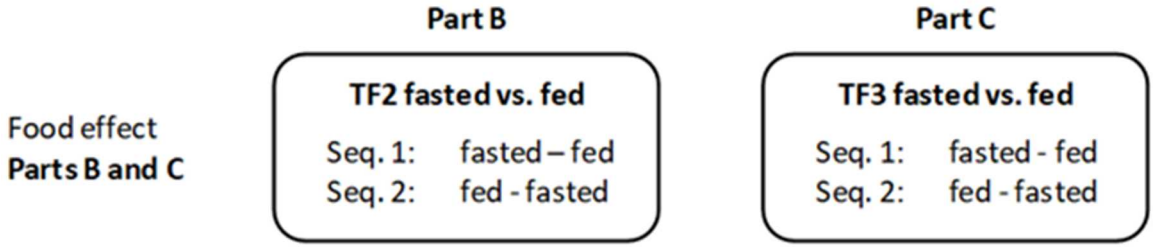
本試験は、健康被験者を対象とした 3 パート（パート A、B 及び C）からなる非盲検、単施設、単回投与、第 I 相試験であった。

- パート A では、空腹時投与での錠剤 3（TF3）及び錠剤 2（TF2）の生物学的同等性を評価し、2 ステージからなるデザインとした。ステージ 1 での PK のばらつきが当初の想定よりも大きかった場合、（α 補正を行って）被験者数を再算出し、ステージ 2 で追加被験者を無作為に割り付けることとした。



各々の角丸長方形はクロスオーバーを表す。
TF2 = 錠剤 2、TF3 = 錠剤 3

- パート B 及び C では、TF2（パート B）及び TF3（パート C）の投与後のテポチニブの PK に対する食事の影響をそれぞれ評価した。



各々の角丸長方形はクロスオーバーを表す。
TF2 = 錠剤 2、TF3 = 錠剤 3

試験の各パートは 2 期、2 投与順クロスオーバーデザインで、試験の 3 パートを同時に実施できるようにした。

試験の各パートで、被験者は 1 : 1 の比で 2 つの投与順のうちの 1 つに無作為に割り付けられた（最初の投与期の Day 1）：

パート A： 投与順 1：TF3－TF2
投与順 2：TF2－TF3
パート B： 投与順 1：TF2（空腹時）－TF2（食後）
投与順 2：TF2（食後）－TF2（空腹時）
パート C： 投与順 1：TF3（空腹時）－TF3（食後）
投与順 2：TF3（食後）－TF3（空腹時）

各被験者の試験期間は、21 日間の投与期 2 期であった。被験者は Day −1 に治験実施施設に入院した。各試験期間で被験者は、安全性評価及び PK 用採血のため Day −1～4 まで治験実施施設に滞在し、追加の PK 用採血並びに TEAE 及び併用薬のモニタリングのため Day 5～8 に治験実施施設に再来院した。

各投与期の Day 1 に治験薬を投与した。
投与期 2 の終了時（投与期 2 の投与 21 日後）に試験終了時来院を実施した。

被験者数：

予定数： 健康被験者 64 名以上。適応的試験デザインに従って追加の被験者を組み入れられるようにした（試験方法参照）。
パート A：ステージ 1 で 40 名（評価可能被験者 36 名以上）、必要に応じてステージ 2 で被験者を追加。
パート B 及び C：評価可能被験者各 12 名

組入れ数： パート A：40 名（37 名が投与期 1 及び 2 を完了した）
パート B：14 名（12 名が投与期 1 及び 2 を完了した）
パート C：12 名（12 名が投与期 1 及び 2 を完了した）

解析対象： パートA：40名（安全性解析対象集団）、38名（PK解析対象集団）
パートB：14名（安全性及びPK解析対象集団）
パートC：12名（安全性及びPK解析対象集団）

診断基準及び主な選択基準：

スクリーニング検査時点で18～55歳、体格指数（BMI）18.5～29.9 kg/m^2、体重50～100 kgの健康な男性及び（妊娠する可能性のない）女性

被験薬、用量及び投与方法、製造番号：

テポチニブ TF2	
含量：	500 mg
投与方法：	パートA（生物学的同等性）： （10時間以上絶食して）空腹時に500 mg（TF2、1錠）を240 mLの水とともに単回投与 パートB（食事の影響）： （10時間以上絶食して）空腹時及び、高脂肪、高カロリーの朝食開始30分後に（朝食は25分以内に完全に摂取することとした）500 mg（TF2、1錠）を240 mLの水とともに単回投与
投与経路：	経口
剤形：	原薬500 mgを含有するフィルムコート錠（錠剤2）
製造番号：	016377/BX00015889

テポチニブ TF3	
含量：	250 mg
投与方法：	パートA（生物学的同等性）： （10時間以上絶食して）空腹時に500 mg（TF3、2錠）を240 mLの水とともに単回投与 パートC（食事の影響）： （10時間以上絶食して）空腹時及び、高脂肪、高カロリーの朝食開始30分後に（朝食は25分以内に完全に摂取することとした）500 mg（TF3、2錠）を240 mLの水とともに単回投与
投与経路：	経口
剤形：	原薬250 mgを含有するフィルムコート錠（錠剤3）
製造番号：	016447/BX00016212

投与期間：

1日（パートA、B及びC）、休薬期間：21日間以上

基準薬、用量及び投与方法、製造番号：
該当なし

評価基準：
有効性：
該当なし

薬物動態：
各試験期間で投与前から投与後 168 時間まで、テポチニブ及びその代謝物 MSC2571109A 及び MSC2571107A の血漿中濃度を測定した。
ノンコンパートメント解析により、テポチニブ並びにその代謝物 MSC2571109A 及び MSC2571107A に対する PK パラメータ［AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、定量下限以上の血漿中濃度での最終サンプリング時間（t_{last}）、$t_{1/2}$、消失速度定数（λ_z）、V_z/f、t_{last} から無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{extra}）、t_{last} から無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積の $AUC_{0-\infty}$ に対する百分率（$AUC_{extra\%}$）、及び相対的バイオアベイラビリティ（空腹時対食後）］を算出した。

薬力学：
該当なし

安全性：
- TEAE の発現（発現率、頻度、重症度及び因果関係）
- 全投与期の Day −1 から試験終了時来院までに評価された、安全性に関連する臨床検査評価、12 誘導 ECG 及びバイタルサインの変化の発現

統計手法：
主要評価項目：
パート A（生物学的同等性）：
PK 解析対象集団に基づき、対数変換した PK パラメータである C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ に対し、分散分析モデルを適用した。本モデルには治療、期間、投与順及び投与順内の被験者を固定効果として含めた。
計画された 2 ステージ手順に従い、C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ に対する空腹時投与での対数尺度上の治療間差 TF3－TF2 とその信頼区間（CI）及び包含確率を推定した。ステージ 1 からの分散推定値を用いてステージ 1 での検出力を評価し、その後ステージ 2 が必要かどうか決定した。ステージ 1 の後にステージ 1 のデータを用いて、又はステージ 2 の後に両ステージの統合データを用いて生物学的同等性を評価することとした。
幾何平均値の比に対する α 水準（90%又は 94.12%）に対応する CI が 0.8000～1.2500 の区間内であった場合、帰無仮説を棄却した。

パート B 及び C（食事の影響）：

対数変換した PK パラメータに基づき、治療、時期及び投与順を固定効果、投与順内の被験者を変量効果とした混合モデルを用いて、空腹時及び食後の治験薬投与間（パート B : TF2、パート C : TF3）で PK パラメータを比較した。

C_{max}、AUC_{0-t}及び$AUC_{0-\infty}$に対する対数尺度上の治療間差を 90% CI とともに推定した。比較のため、推定値及び CI を元の尺度に逆変換した。

副次的評価項目：

副次的評価項目は記述的に要約した。

パート B 及び C での t_{max} については、TF2 食後 －TF2 空腹時、及び TF3 食後 －TF3 空腹時に対する Hodges-Lehmann シフト推定値を、Tukey による 90% CI とともに示した。

2.2.2 結果の概要

2.2.2.1 被験者の内訳

スクリーニングされた被験者 142 名のうち、健康被験者 66 名が本試験に組み入れられ（パート A : 40 名、パート B : 14 名、パート C : 12 名）、治験薬が投与された。

被験者 37 名がパート A（生物学的同等性 : TF3 対 TF2、空腹時）を完了し、各 12 名がパート B（食事の影響 : TF2、空腹時対食後）及びパート C（食事の影響 : TF3、空腹時対食後）を完了した。

パート A では、被験者 3 名が試験を中止した。被験者 2 名（[redacted] 及び [redacted]）は、投与期 1（TF3 投与）終了後、試験を早期に中止した。被験者 [redacted] は投与期 1 終了後に歯痛の治療を受け、被験者 [redacted] は投与期 2 の Day −1 にベンゾジアゼピン系検査で陽性反応が出た。被験者 1 名（[redacted]）は、TF2 及び TF3 での両投与期の治験薬投与を完了したが、投与期 2 の Day 7 及び Day 8 に来院しなかった。全体で、被験者 38 名が TF2 及び TF3 を投与され、被験者 2 名は TF3 のみ投与された。

パート B では、被験者 2 名が試験を早期に中止した（被験者 [redacted] は有害事象の歯根抜歯のため、被験者 [redacted] は投与期 1 に来院せず、追跡不能となった）。

2.2.2.2 人口統計学的特性及びベースライン特性

パート A では、被験者 40 名中 36 名が男性（90.0%）、4 名が女性（10.0%）であった。被験者の年齢は 18～55 歳の範囲で（平均 : 42 歳）、BMI は 18.5～29.9 kg/m^2（平均 : 23.9 kg/m^2）であった。被験者 38 名は白人、1 名はアジア人、1 名は黒人又はアフリカ系アメリカ人であった。

パート B では、被験者 14 名中 13 名が男性（92.9%）、1 名が女性（7.1%）であった。被験者の年齢は 23～54 歳の範囲で（平均 : 40 歳）、BMI は 21.7～28.8 kg/m^2（平均 : 25.3 kg/m^2）であった。被験者は全員白人であった。

パート C では、被験者 12 名が男性（100.0%）であった。被験者の年齢は 23～54 歳の範囲で（平均 : 40 歳）、BMI は 20.0～28.2 kg/m^2（平均 : 24.0 kg/m^2）であった。被験者は全員白人であった。

2.2.2.3 薬物動態の結果

パート A：生物学的同等性（TF3 対 TF2、空腹時）

TF2 投与に対する TF3 投与の幾何最小二乗（LS）平均値の比は、テポチニブ AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ では 115%、テポチニブ C_{max} では 114%であった。これらの比の 90% CI は全て、生物学的同等性の判定基準である 80%～125%の区間の範囲内であった。TF3 は TF2 と生物学的に同等であることが示された。

AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、及び C_{max} から見た代謝物 MSC2571109A 及び MSC2571107A への全身曝露は、TF3 投与と TF2 投与の間で同様であった。

表 4 テポチニブの主要 PK パラメータの要約（パート A）－PK 解析対象集団、MS200095-0044 試験

Parameter	Statistics	TF2, fasted N = 38[b]	TF3, fasted N = 38[b]
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	GeoMean (GeoCV%)	16146 (23.4)	18645 (21.0)
	95% CI[a]	14968; 17417	17417; 19960
$AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL)	GeoMean (GeoCV%)	16728 (23.9)	19316 (21.3)
	95% CI[a]	15481; 18076	18026; 20699
C_{max} (ng/mL)	GeoMean (GeoCV%)	253 (20.6)	288 (22.5)
	95% CI[a]	237; 271	267; 309

出典：Module 5.3.1.2.1, MS200095-0044, Synopsis
$AUC_{0-\infty}$ = 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-t} = 0 時間から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max} = 最高血漿中濃度、GeoCV% = 幾何変動係数の百分率、GeoMean = 幾何平均値、PK = 薬物動態、パート A = TF3 対 TF2、空腹時
a 下限、上限
b N = 38（投与期 1 終了後に脱落した被験者 [redacted] 及び [redacted] を除く）

表 5 テポチニブの主要 PK パラメータの統計学的比較（パート A）－PK 解析対象集団、MS200095-0044 試験

Parameter	N[a]	Treatment/ Comparison between	Geometric LS-Mean	Ratio of Geometric LS-Mean (%)	90% CI[b] of Ratio (%)	Intra-subject CV (%)
AUC_{0-t}	38	T: TF3, fasted	18622	-	-	-
(h*ng/mL)	38	R: TF2, fasted	16143	-	-	-
		T/R	-	115.35	108.55;122.58	15.77
$AUC_{0-\infty}$	38	T: TF3, fasted	19295	-	-	-
(h*ng/mL)	38	R: TF2, fasted	16728	-	-	-
		T/R	-	115.34	108.51;122.60	15.83
C_{max}	38	T: TF3, fasted	287	-	-	-
(ng/mL)	38	R: TF2, fasted	253	-	-	-
		T/R	-	113.57	107.62;119.85	13.94

出典：Module 5.3.1.2.1, MS200095-0044, Synopsis

$AUC_{0-\infty}$ = 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-t} = 0 時間から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CI = 信頼区間、C_{max} = 最高血漿中濃度、CV = 変動係数、LS = 最小二乗、N = 評価可能な被験者数、PK = 薬物動態、R = 基準治療（TF2、空腹時）、T = 被験治療（TF3、空腹時）、パート A = TF3 対 TF2、空腹時

a N = 38（投与期 1 終了後に脱落した被験者 [redacted] 及び [redacted] を除く）

b 下限、上限

表 6 テポチニブの副次的 PK パラメータの要約（パート A）－PK 解析対象集団、MS200095-0044 試験

Parameter	Statistics	TF2, fasted N = 38[b]	TF3, fasted N = 38[b]
t_{max} (h)	Median	14.1	12.0
	Min; Max	6.00; 48.0	8.00; 36.0
t_{last} (h)	GeoMean (GeoCV%)	167 (2.5)	167 (5.5)
	95%CI[a]	166; 169	164; 170
$t_{1/2}$ (h)	GeoMean (GeoCV%)	31.8 (17.8)	30.9 (15.3)
	95%CI[a]	30.0; 33.7	29.4; 32.5
λ_z	GeoMean (GeoCV%)	0.0218 (17.8)	0.0224 (15.3)
	95%CI[a]	0.0206; 0.0231	0.0213; 0.0236
CL/f (L/h)	GeoMean (GeoCV%)	26.9 (23.9)	23.3 (21.3)
	95%CI[a]	24.9; 29.1	21.7; 25.0
V_z/f (L)	GeoMean (GeoCV%)	1232 (28.5)	1038 (24.3)
	95%CI[a]	1124; 1351	959; 1123
AUC_{extra} (h*ng/mL)	GeoMean (GeoCV%)	510 (68.7)	578 (69.4)
	95%CI[a]	416; 626	470; 710
$\%AUC_{extra}$ (%)	GeoMean (GeoCV%)	3.05 (54.9)	2.99 (59.7)
	95%CI[a]	2.58; 3.61	2.50; 3.59

出典：Module 5.3.1.2.1, MS200095-0044, Synopsis
AUC_{extra} = t_{last} から無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積、$\%AUC_{extra}$ = t_{last} から無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積の $AUC_{0-\infty}$ に対する百分率、CL/f = クリアランス、GeoCV% = 幾何変動係数の百分率、GeoMean = 幾何平均値、λ_z = 消失速度定数、PK = 薬物動態、$t_{1/2}$ = 消失半減期、t_{lag} = ラグタイム、t_{max} = 最高血漿中濃度到達時間、V_z/f = 分布容積、パート A = TF3 対 TF2、空腹時
a 下限、上限
b N = 38（投与期 1 終了後に脱落した被験者 [redacted] 及び [redacted] を除く）

パート B 及び C：食事の影響

TF2、空腹時対食後

TF2 投与で、テポチニブ曝露量に対する顕著な食事の影響が認められた。食物摂取はテポチニブの AUC を約 1.9 倍に、C_{max} を 2.4 倍に増加させた（空腹時投与に対する食後投与の幾何 LS 平均値の比は、AUC_{0-t} に対して 186%、$AUC_{0-\infty}$ に対して 187%、C_{max} に対して 237%であった）。

その結果、食後投与では、テポチニブの両代謝物（MSC2571109A 及び MSC2571107A）の曝露量が空腹時と比較して増加した。

TF3、空腹時対食後

TF3 投与で、テポチニブ曝露量に対する顕著な食事の影響が認められた。食物摂取はテポチニブの AUC を約 1.6 倍に、C_{max} を 2 倍に増加させた（空腹時投与に対する食後投与の幾何 LS 平均値の比は、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ に対して 163%、C_{max} に対して 200%であった）。

その結果、食後投与では、テポチニブの両代謝物（MSC2571109A 及び MSC2571107A）の曝露量が空腹時と比較して増加した。

表 7　テポチニブの主要 PK パラメータの要約（パート B 及びパート C）－PK 解析対象集団、MS200095-0044 試験

		Part B		Part C	
Parameter	Statistics	TF2, fasted N = 12[b]	TF2, fed N = 14	TF3, fasted N = 12	TF3, fed N = 12
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	GeoMean	12609	23457	17964	29307
	(GeoCV%)	(38.1)	(25.1)	(19.8)	(25.0)
	95% CI[a]	9978; 15932	20333; 27062	15859; 20348	25056; 34279
$AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL)	GeoMean	13037	24443[c]	18447	30118
	(GeoCV%)	(38.2)	(25.9)[c]	(20.0)	(25.5)
	95% CI[a]	10314; 16479	20956; 28510	16262; 20927	25674; 35331
C_{max} (ng/mL)	GeoMean	199	476	280	559
	(GeoCV%)	(29.5)	(19.6)	(15.3)	(17.0)
	95% CI[a]	165; 239	426; 533	254; 309	503; 623

出典：Module 5.3.1.2.1, MS200095-0044, Synopsis

$AUC_{0-\infty}$ = 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-t} = 0 時間から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max} = 最高血漿中濃度、GeoCV% = 幾何変動係数の百分率、GeoMean = 幾何平均値、Part B = TF2、空腹時対食後、Part C = TF3、空腹時対食後、PK = 薬物動態

a　下限、上限

b　N = 12、要約統計量に対するデータが得られている被験者（被験者 [redacted] 及び [redacted] を除く）

c　統計値の計算では、信頼性に欠ける PK パラメータは欠測に設定された。

表 8 テポチニブの主要 PK パラメータの統計学的比較（パート B 及びパート C）－PK 解析対象集団、MS200095-0044 試験

Parameter	N	Treatment/ Comparison between	Geometric LS-Mean	Ratio of Geometric LS-Mean (%)	90% CI[a] of Ratio (%)	Intrasubject CV (%)
Part B						
AUC_{0-t}	14	T: TF2, fed	23070	-	-	-
(h*ng/mL)	12[b]	R: TF2, fasted	12379	-	-	-
		T/R	-	186.37	163.61;212.28	17.96
$AUC_{0-\infty}$	13[c]	T: TF2, fed	24184	-	-	-
(h*ng/mL)	12[b]	R: TF2, fasted	12955	-	-	-
		T/R	-	186.67	163.78;212.77	17.95
C_{max}	14	T: TF2, fed	469	-	-	-
(ng/mL)	12[b]	R: TF2, fasted	198	-	-	-
		T/R	-	236.51	215.69;259.34	12.67
Part C						
AUC_{0-t}	12	T: TF3, fed	29307	-	-	-
(h*ng/mL)	12	R: TF3, fasted	17964	-	-	-
		T/R	-	163.15	146.17;182.10	14.93
$AUC_{0-\infty}$	12	T: TF3, fed	30118	-	-	-
(h*ng/mL)	12	R: TF3, fasted	18447	-	-	-
		T/R	-	163.26	146.09;182.46	15.10
C_{max}	12	T: TF3, fed	559	-	-	-
(ng/mL)	12	R: TF3, fasted	280	-	-	-
		T/R	-	199.61	176.44;225.82	16.79

出典：Module 5.3.1.2.1, MS200095-0044, Synopsis

$AUC_{0-\infty}$ = 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-t} = 0 時間から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CI = 信頼区間、C_{max} = 最高血漿中濃度、CV = 変動係数、LS = 最小二乗、N = 評価可能な被験者数、Part B = TF2、空腹時対食後、Part C = TF3、空腹時対食後、PK = 薬物動態、R = 基準治療（パート B：TF2、空腹時；パート C：TF3、空腹時）、T = 被験治療（パート B：TF2、食後；パート C：TF3、食後）

a 下限、上限

b N = 12、要約統計量に対するデータが得られている被験者（被験者 [redacted] 及び [redacted] を除く）

c 統計値の計算では、信頼性に欠ける PK パラメータは欠測に設定された。

表 9 テポチニブの副次的 PK パラメータの要約（パート B 及びパート C）－PK 解析対象集団、MS200095-0044 試験

		Part B		Part C	
Parameter	Statistics	TF2, fasted N = 12[b]	TF2, fed N = 14	TF3, fasted N = 12	TF3, fed N = 12
t_{max} (h)	Median	24.0	12.0	12.0	8.0
	Min; Max	6.00; 48.0	4.00; 12.0	3.00; 36.0	6.00; 12.0
t_{last} (h)	GeoMean	162	158	166	168
	(GeoCV%)	(7.0)	(22.9)	(4.5)	(0.2)
	95%CI[a]	155; 169	139; 180	161; 171	168; 168
λ_z	GeoMean	0.0225	0.0231[c]	0.0237	0.0232
	(GeoCV%)	(11.6)	(12.9)[c]	(14.7)	(14.5)
	95%CI[a]	0.0209; 0.0243	0.0214; 0.0249	0.0216; 0.0261	0.0212; 0.0254
$t_{1/2}$ (h)	GeoMean	30.8	30.0[c]	29.2	29.9
	(GeoCV%)	(11.6)	(12.9)[c]	(14.7)	(14.5)
	95%CI[a]	28.6; 33.1	27.8; 32.4	26.6; 32.0	27.3; 32.7
CL/f (L/h)	GeoMean	34.5	18.4[c]	24.4	14.9
	(GeoCV%)	(38.2)	(25.9)[c]	(20.0)	(25.5)
	95%CI[a]	27.3; 43.6	15.8; 21.5	21.5; 27.7	12.7; 17.5
Vz/f (L)	GeoMean	1531	797[c]	1027	644
	(GeoCV%)	(40.8)	(27.0)[c]	(24.9)	(26.3)
	95%CI[a]	1193; 1966	679; 936	879; 1201	546; 759
AUC_{extra} (h*ng/mL)	GeoMean	408	574[c]	450	731
	(GeoCV%)	(52.6)	(65.9)[c]	(46.5)	(69.7)
	95%CI[a]	298; 558	399; 825	340; 596	490; 1090
$\%AUC_{extra}$ (%)	GeoMean	3.13	2.35[c]	2.44	2.43
	(GeoCV%)	(35.4)	(49.6)[c]	(38.9)	(50.6)
	95%CI[a]	2.51; 3.89	1.77; 3.12	1.92; 3.10	1.79; 3.29

出典：Module 5.3.1.2.1, MS200095-0044, Synopsis

AUC_{extra} = t_{last} から無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積、$\%AUC_{extra}$ = t_{last} から無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積の $AUC_{0-\infty}$ に対する百分率、CL/f = クリアランス、GeoCV% = 幾何変動係数の百分率、GeoMean = 幾何平均値、λ_z = 消失速度定数、Part B = TF2、空腹時対食後、Part C = TF3、空腹時対食後、PK = 薬物動態、$t_{1/2}$ = 消失半減期、t_{lag} = ラグタイム、t_{max} = 最高血漿中濃度到達時間、Vz/f = 分布容積

a 下限、上限

b N = 12、要約統計量に対するデータが得られている被験者（被験者 [redacted] 及び [redacted] を除く）

c 統計値の計算では、信頼性に欠ける PK パラメータは欠測に設定された。

表 10　テポチニブの副次的 PK パラメータの統計学的比較（パート B 及びパート C）－ PK 解析対象集団、MS200095-0044 試験

Parameter	N	Treatment/ Comparison between	Median	Median Difference[a]	90% CI[b] of Difference (%)
Part B					
t_{max} (h)	14	T: TF2, fed	12.0	-	-
	12[c]	R: TF2, fasted	24.0	-	-
		T − R	-	-9.0	-14.0; -6.0
Part C					
t_{max} (h)	12	T: TF3, fed	8.0	-	-
	12	R: TF3, fasted	12.0	-	-
		T − R	-	-8.0	-12.0; -3.5

出典：Module 5.3.1.2.1, MS200095-0044, Synopsis
CI = 信頼区間、N = 評価可能な被験者数、PK = 薬物動態、R = 基準治療（パート B：TF2、空腹時；パート C：TF3、空腹時）、T = 被験治療（パート B：TF2、食後；パート C：TF3、食後）、t_{max} = 最高血漿中濃度到達時間
a　Hodges-Lehmann
b　Tukey による CI
c　N = 12、要約統計量に対するデータが得られている被験者（被験者[redacted] 及び[redacted] を除く）

2.2.2.4　安全性の結果

試験治療は安全で、忍容性は良好であった。本試験では、死亡及びその他の重大な TEAE は認められなかった。TEAE のため試験を中止した被験者はなかった。全ての有害事象を治験薬との因果関係別に表 63 に示す。

パート A（生物学的同等性：TF3 対 TF2、空腹時）の被験者 25 名（62.5%）、パート B（食事の影響：TF2、空腹時対食後）の被験者 11 名（78.6%）、及びパート C（食事の影響：TF3、空腹時対食後）の被験者 9 名（75.0%）に、治験薬との関連性を問わず TEAE が 1 件以上発現した。

パート A 及びパート B で重度の TEAE がそれぞれ 1 件認められたことを除いて、TEAE は軽度（Grade 1）から中等度（Grade 2）であった。

高頻度に認められた TEAE は、器官別大分類（SOC）「胃腸障害」（最も頻度が高いのは下痢及び腹痛）、及び「神経系障害」（最も頻度が高いのは頭痛）であり、次いで SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」、「筋骨格系および結合組織障害」、及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の TEAE であった。

治験薬との因果関係が否定できない高頻度の TEAE は、SOC「胃腸障害」及び「神経系障害」であった。TF3 と TF2 の間で治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現率に重要な差は認められなかった。空腹時投与と比べて、テポチニブを食後に投与した場合、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現率がわずかに高くなる傾向があったが、数が少ないことから、これは臨床的に問題がないとみなされた。

臨床検査値、バイタルサイン及び ECG パラメータに、臨床的に重要な変化がみられた被験者はなかった。しかし、被験者計 24 名で、ベースライン時の正常値から Grade 1 への軽度かつ一過性の血清クレアチニン値の上昇が認められた。

TF3 又は TF2 の製剤や、空腹時又は食後の状態のいずれも、テポチニブの安全性プロファイルに対して臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。

2.2.3 結論

薬物動態：

パート A（生物学的同等性：TF3 対 TF2、空腹時）

- TF3 は TF2 に対して生物学的に同等であることが示された。

パート B（食事の影響：TF2、空腹時対食後）

- 食事（高カロリー、高脂肪の朝食）は、テポチニブへの曝露量を、AUC で約 1.9 倍、C_{max} で 2.4 倍に増加させた。

パート C（食事の影響：TF3、空腹時対食後）

- 食事（高カロリー、高脂肪の朝食）は、テポチニブへの曝露量を、AUC で約 1.6 倍、C_{max} で 2 倍に増加させた。

安全性：

- テポチニブ製剤 TF3 及び TF2 はいずれも安全で、忍容性は良好と考えられた。
- 認められた TEAE の発現率、臨床検査値、バイタルサイン及び ECG パラメータで TF3 と TF2 の間に臨床的に意義のある差は認められなかった。また、テポチニブを食後投与したとき、空腹時と比較してこれらのパラメータに臨床的に意義のある差は認められなかった。

TF2 に対する TF3 の生物学的同等性と、これら 2 種の製剤の良好な忍容性を考慮すると、これらのデータは予定市販製剤である TF3 の使用を支持するものである。

治験総括報告書の日付／版番号：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日／第[redacted] 版

2.3 EMR200095-002 試験

2.3.1 試験方法の概要

治験の標題：

健康被験者 2 群を対象として MSC2156119J について食事の影響及び相対的バイオアベイラビリティを評価することを目的とした非盲検、無作為化、クロスオーバー、第 I 相試験

治験実施計画書番号：

EMR200095-002

治験責任医師／治験実施施設：

[redacted] フランス

文献（参考文献）：

なし

試験期間：

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

開発相：

第 I 相

目的：

主要目的：

- MSC2156119J（テポチニブ）の新規錠剤（TF1）30 mg 単回投与時のテポチニブの薬物動態（PK）に対する食事の影響を評価する。
- テポチニブ 30 mg の TF1 及びカプセル剤（CF2）食後投与時の相対的バイオアベイラビリティを評価する。

副次目的：

- 健康被験者のテポチニブ 30 mg 単回投与時の安全性及び忍容性を評価する。

探索的目的：

- テポチニブ TF1 食後単回投与時の、肝細胞増殖因子（HGF）などの血液中／血漿中の薬力学的（Pd）マーカーの濃度－時間推移プロファイルを評価する。
- テポチニブ投与前の血液中／血漿中 Pd マーカーの潜在概日リズムを評価する。
- 血漿中のテポチニブの潜在代謝物の PK を評価する。
- テポチニブの PK 及び Pd に影響を及ぼす潜在的遺伝子変異を評価する。

試験方法：

本非盲検、無作為化、クロスオーバー、第 I 相試験では、投与期 2 期を設定し、4 通りの投与順を検討した。テポチニブ TF1 に対する潜在的な食事の影響と、テポチニブ CF2 及び TF1 の相対的バイオアベイラビリティを評価した。

被験者数：

28 名の健康男性被験者が参加した。

診断基準及び主な選択基準：

試験対象母集団は、18～55 歳、体格指数（BMI）が 18.5 kg/m^2 を超え 30.0 kg/m^2 未満、非喫煙者の健康成人男性被験者であった。

被験薬：

用量及び投与方法、製造番号：

食事の影響：夜間絶食後（治療 B）、又は高脂肪、高カロリー食摂取後（治療 A）に TF1 30 mg を経口投与。

相対的バイオアベイラビリティ：高脂肪、高カロリー食摂取後に TF1 30 mg（治療 A）又は CF2 15 mg 2 カプセル（治療 C）経口投与。

適格な被験者を 4 通りの投与順（AB、BA、AC、CA）のいずれかに 1:1:1:1 で無作為に割り付けた。

製造番号：

テポチニブカプセル剤（CF2）：[redacted]（有効期限：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

テポチニブ錠剤（TF1）：[redacted] 及び [redacted]（有効期限：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

投与期間：

各被験者に対する試験期間は、3 週間のスクリーニング期間及び投与期 3 週間 2 期を含めて、最長 9 週間とした。

評価基準：

主要評価項目：

血漿中テポチニブに対する、0 時間から定量下限以上の濃度での最終サンプリング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 AUC（$AUC_{0-\infty}$）、観察された最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）

副次的評価項目：

血漿中テポチニブに対する、見かけの消失半減期（$t_{1/2}$）、消失速度定数（λz）、薬物の経口投与後の血漿からの全身クリアランス（CL/f）、血管外投与後の終末相での見かけの分布容積（Vz/f）、時間 t から無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積の総 AUC に対する百分率（AUC_{extra}）

PK：

テポチニブの濃度は、両投与期の各サンプリング時点に採取した血漿試料で測定した。ノンコンパートメント解析法により標準的 PK パラメータを算出した。

探索的評価項目：

Pd パラメータ：0 時間から定量下限以上の濃度での最終サンプリング時間までの効果－時間曲線下面積（$AUE_{0\text{-}t}$）、最大効果（E_{max}）、血液中／血漿中 Pd マーカーに対する E_{max} 到達時間

薬理遺伝学的パラメータ：ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素など、テポチニブの PK 及び Pd に影響を及ぼす潜在的遺伝子変異

安全性：

試験治療下で発現した有害事象（TEAE）、安全性に関連する臨床検査値の変化、12 誘導心電図の波形変化及び時間間隔（PR、QRS、QT 及び QTc 間隔）による心臓の安全性モニタリング、脈拍及び血圧を含むバイタルサイン

統計手法：

被験者数の算出：

被験者数は推定される被験薬の値／基準薬の値の比の精度に基づき検討し、両側 90%の信頼区間を精度の尺度とした。カプセル剤投与時の予備的 PK データ（EMR200095-001 試験）では、30 mg 群において個体間変動係数として AUC で 23%及び C_{max} で 20%が示された。両群に対してこれらの変動係数を仮定すると、完了例が 12 名であれば、AUC 及び C_{max} について $0.9 \times R \leq$ 信頼区間下限（LCL）$<$ 信頼区間上限（UCL）$\leq 1.1 \times R$ の精度で相対的バイオアベイラビリティを推定できることになる（R は比の推定値、LCL 及び UCL は R の信頼区間の下限及び上限）。製剤間で差が認められなかったと仮定すると（比 ＝1）、AUC 及び C_{max} の両側 90%信頼区間は（0.9, 1.1）となり、本試験の目的に十分であった。

TF1 については、まだデータが得られていなかった。ガイドラインによると、食事の影響の試験を含むバイオアベイラビリティ試験は、少なくとも被験者 12 名を対象として実施する必要がある。CF2 と TF1 で同様の変動係数を仮定すると、12 名の評価可能な被験者は、食事の影響を良好な精度で推定するのに十分と思われた。起こり得る脱落を補うため、各群に被験者を 2 名追加して含めた。したがって、被験者 28 名を無作為に割り付けることとした。

PK パラメータの解析：

高脂肪、高カロリー食摂取後の TF1 30 mg 投与を被験治療とし、TF 1 の食事の影響及び TF1 と CF2 との相対的バイオアベイラビリティを探索的に評価し、主要評価項目を治療間で比較した。

治療、期間、投与順及び被験者（投与順）を固定効果として含め、対数変換した PK パラメータの AUC 及び C_{max} に分散分析モデルを適用した。治療間比を推定し、90%信頼区間を算出した。

t_{max} については、被験薬－基準薬の治療間差に対する Hodges-Lehmann シフト推定値を、Tukey による 90%信頼区間とともに算出した。全ての評価項目は治療別に要約統計量を用いて記述的に解析した。

その他の全ての PK 評価項目は記述統計により解析した。

安全性パラメータの解析：
全ての安全性のパラメータは記述統計により解析した。

Pd パラメータの解析：
探索的 Pd 評価項目である、Pd パラメータの AUE_{0-t}、E_{max} 及び E_{max} 到達時間は別途報告予定である。

2.3.2 結果の概要

2.3.2.1 被験者の内訳

治験薬を投与された被験者 28 名中 27 名（96.4%）が試験を完了した。被験者 1 名は個人的理由により同意撤回した（テポチニブ空腹時／食後投与群の被験者[redacted]）。

2.3.2.2 人口統計学的特性及びベースライン特性

被験者 28 名全員が男性で、26 名は白人、1 名は黒人／アフリカ系アメリカ人、1 名はその他の民族であった。全体で、参加した被験者の年齢、体重、身長、BMI の平均値（標準偏差）はそれぞれ 35.3（10.1）歳、77.1（8.9）kg、179.4（5.3）cm、23.94（2.51）kg/m^2 であった。
全ての被験者は選択基準を満たし、除外基準に該当しなかった。

2.3.2.3 薬物動態の結果

食事の影響：
t_{max} 及びラグタイム（t_{lag}）の値は治療 A と治療 B との間で同様であったが、C_{max} の 29%上昇に示されるように、吸収速度は TF1 の食後投与で増加した。吸収への影響と一致して、食後投与は AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ に対してもそれぞれ 18%及び 17%のわずかな増加をもたらし、一方、見かけの消失半減期は食後及び空腹時の TF1 単回投与で差はなかった。

相対的バイオアベイラビリティ：
TF1 30 mg 単回投与時の t_{max} 及び t_{lag} は、CF2 と比較して同様の値が認められている。C_{max} の 15%上昇に示されるように、吸収速度は TF1 投与によりわずかに増加した。吸収への影響と一致して、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の 11%のわずかな増加が認められ、一方、見かけの消失半減期は TF1 及び CF2 の単回投与後で同様であった。AUC 及び C_{max} の信頼限界は許容範囲内であり、健康被験者を対象とした本試験でテポチニブ 30 mg 単回投与時、CF2 と TF1 のバイオアベイラビリティは同程度であることが示された。

TF1 食後単回投与時の PK：

TF1 30 mg 食後単回投与時、［幾何変動係数（GeoCV%）で示される］PK パラメータのばらつきは少なかった。t_{max} の中央値は 8 時間（範囲：3～16 時間）であり、t_{lag} 中央値 1 時間が含まれた。見かけの消失半減期は 62 時間であった。本試験に登録された健康男性被験者では、見かけのクリアランスは 19.4 L/h と低く、一方、見かけの分布容積は 1746 L と大きかった。

2.3.2.4 安全性の結果

全体で、Grade 及びテポチニブとの関連性を問わず、被験者 19 名（68%）に計 37 件の TEAE が報告された。高頻度で報告された TEAE は、アミラーゼ増加（4 名、7 件）、上気道感染（5 名、5 件）、背部痛（4 名、5 件）、リパーゼ増加（3 名、4 件）、頭痛（3 名、3 件）及び嘔吐（2 名、2 件）であった。重篤な有害事象は報告されなかった。被験者 1 名のみ、個人的理由により同意撤回し、試験を早期に中止した。

全体で、37 件中 14 件の TEAE が担当医により治験薬との因果関係が否定できないと判定され、これらの事象はテポチニブの空腹時投与を除く全ての投与法で報告された。全ての有害事象を治験薬との因果関係別に表 64 に示す。

血液学的パラメータは、好中球、白血球、リンパ球及び血小板で孤発的な正常範囲外の値を示した。血液生化学的パラメータは、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アミラーゼ、リパーゼ、クレアチンキナーゼ、クレアチニン、ブドウ糖、γ-グルタミルトランスフェラーゼ、トリグリセリド、カリウム及び尿酸で孤発的な上昇を示した。

血清中リパーゼ及び／又はアミラーゼの正常範囲上限を上回る増加は特に注目すべき有害事象として定義した。被験者 6 名（21%）に 11 件の膵酵素増加の事象（アミラーゼ増加が 7 件、リパーゼ増加が 4 件）が認められた。Grade 3 の唯一の事象はリパーゼ増加であった。全ての事象は無症候性であり、Day 8～43 に発現し、持続期間は 3～15 日間であった。

バイタルサイン及び Fridericia の補正式による QT 間隔を含む心電図の値に関する安全性シグナルは認められなかった。

2.3.3 結論

C_{max} の 29%上昇と、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$のそれぞれ 18%及び 17%増加に示されるように、テポチニブのバイオアベイラビリティに対する食事の影響がわずかに認められた。

テポチニブ 30 mg の TF1 と CF2 のバイオアベイラビリティは同程度であることが認められた。

TF1 30 mg を食後投与された全ての被験者における PK パラメータのばらつきは少なかった。

本試験では、新規又は予期されていない安全性知見は認められなかった。

治験総括報告書の日付／版番号：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日／第[redacted] 版

2.4 MS200095-0012 試験

2.4.1 試験方法の概要

治験の標題：

健康被験者を対象として 2 種のテポチニブフィルムコート錠の相対的バイオアベイラビリィを評価することを目的とした非盲検、無作為化、クロスオーバー、第 I 相試験

治験実施計画書番号：

MS200095-0012

治験責任医師／治験実施施設：

[redacted]

英国

文献（参考文献）：

なし

試験期間（年）：

20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月

開発相：

第 I 相

目的：

主要目的：

- テポチニブの新規フィルムコート錠（錠剤 2、TF2）（被験治療）及び報告書作成時のフィルムコート錠（錠剤 1、TF1）（基準治療）について、500 mg 食後投与時の相対的アベイラビリティを評価する。

副次目的：

- TF2（被験治療）と TF1（基準治療）の安全性及び忍容性を比較する。
- テポチニブ並びにその代謝物 MSC2571109A 及び MSC2571107A の薬物動態（PK）を評価する。

試験方法：

本試験は、健康被験者（以下、「被験者」という）を対象としてテポチニブの相対的バイオアベイラビリティを評価する非盲検、無作為化、クロスオーバー、第 I 相試験であった。被験者 24 名を投与順 A（被験薬、基準薬）、投与順 B（基準薬、被験薬）という 2 通りの投与順の 1 つに無作為に割り付けた。被験治療とは、かつて第 III 相フィルムコート錠剤（1 × 500 mg テポチニブフィルムコー

ト錠）と名付けられた新規フィルムコート錠剤（錠剤 2、TF2）を指し、基準治療とは、かつて第 II 相フィルムコート錠剤（5 × 100 mg テポチニブフィルムコート錠）と名付けられた報告書作成時のフィルムコート錠（錠剤 1、TF1）を指す。各投与前のベースライン濃度を定量不可とし、かつ、単回投与後の適切な PK サンプリングを確実にするため、2 つの投与期間の間には 21 日間の休薬／PK サンプリング期間を設けた。

最長 2 週間のスクリーニング期間中に実施した評価により、全ての適格性基準を満たしていると判定された各被験者が本試験に登録された。投与期 1 では、被験者は Day −1 に治験実施施設に入院し、Day 4 まで治験実施施設に滞在した。Day 1 に、被験者は投与順 A 又は投与順 B に無作為に割り付けられた。治験薬投与に続いて、連続的 PK サンプリング及び治験手順を実施した。被験者は投与期 1 の全ての治験手順を完了後、Day 4 に治験実施施設から退院した。

投与期 2 では、被験者は Day 21 に治験実施施設に再入院し、Day 25 まで治験実施施設に滞在した。Day 22 に治験薬を投与し、治験手順を完了後、被験者は Day 25 に治験実施施設から退院した。

2 回目の治験薬投与に続く 21 日間の休薬／PK サンプリング期間の後、試験終了手順のため被験者は Day 43 に治験実施施設に再来院した。

被験者数：

20 名の評価可能な被験者を得るため、24 名の健康な男性及び妊娠の可能性のない健康な女性が本試験に登録された。

診断基準及び主な選択基準：

18～60 歳で、体重が 50 kg を超え、体格指数（BMI）が 18 kg/m^2 を超えるが 30 kg/m^2 未満、スクリーニング前の少なくとも 6 ヵ月にわたり非喫煙者、及び女性の場合は本試験の登録前に 2 年以上閉経状態にある、健康な男性及び妊娠の可能性のない健康な女性。被験者は、試験参加中は十分に効果的で医学的に許容可能な避妊法を使用することに同意しなければならなかった。

被験薬、用量及び投与方法、製造番号：

被験治療：新規の 500 mg テポチニブフィルムコート錠（錠剤 2、TF2）（旧称：第 III 相フィルムコート錠）、製造番号：12491200-003D

被験者が無作為割付けされた投与順に基づき Day 1 又は Day 22 に単回経口投与。

基準薬、用量及び投与方法、製造番号：

基準治療：報告書作成時のテポチニブフィルムコート錠（錠剤 1、TF1）5 × 100 mg（旧称：第 II 相フィルムコート錠）、製造番号：12491200-001D

被験者が無作為割付けされた投与順に基づき Day 1 又は Day 22 に単回経口投与。

投与期間：

各被験者に対する試験期間は、本試験への登録前の最長 2 週間のスクリーニング期間、1 期当たり 3 週間の投与期 2 期、それに続く Day 43 の試験終了時来院を含めて、約 8 週間であった。

評価基準：

PK：

テポチニブの主要 PK 評価項目は、0 時間から定量下限以上の濃度での最終サンプリング時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）（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（$AUC_{0-\infty}$）、観察された最高血漿中濃度（C_{max}）及び最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）とした。統計解析計画書に定めた、見かけの終末相消失速度定数（λ_z）推定値の妥当性を定義するルールのうちの 1 つを取り下げた後に得られた $AUC_{0-\infty}$データに対して補助的解析を実施した［λ_z 推定値が基づく観察期間は、結果として得られる見かけの消失半減期（$t_{1/2}$）それ自体の 2 倍以上である必要がある］。このルールに従うと、かなり多数の値（テポチニブに対する値 11 個）が無効として分類され、さらなる統計解析に対して「欠測」に設定された。

PK をさらに評価するため、テポチニブに対する副次的評価項目は、$t_{1/2}$、λ_z、薬物の経口投与後の血漿からの全身クリアランス（CL/f）、見かけの分布容積（V_z/f）及び時間 t から無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積の総 AUC に対する百分率（$\%AUC_{extra}$）とし、代謝物（MSC2571109A 及び MSC2571107A）に対する副次的評価項目は、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、λ_z、$\%AUC_{extra}$、テポチニブの $AUC_{0-\infty}$に対する代謝物（MSC2571109A 又は MSC2571107A）の $AUC_{0-\infty}$の比（$MRAUC_{0-\infty}$）及びテポチニブの C_{max} に対する代謝物（MSC2571109A 又は MSC2571107A）の C_{max} の比（MRC_{max}）とした。

安全性：

安全性の評価項目：有害事象、標準的な臨床検査パラメータ（血液学、血液生化学、尿検査、凝固）、バイタルサイン（体温、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）及び 12 誘導心電図

統計手法：

特に記載のない限り、全ての一覧表を被験者、治療／投与順及び予定した時点ごとに構成した。

表については、適宜、全てのデータを治療及び／又は予定した時点別に要約した。特に記載のない限り、連続測定値は記述統計により要約し、カテゴリーデータは度数分布表により要約した。

テポチニブ及び代謝物（MSC2571107A 及び MSC2571109A）の血漿中濃度を表で提示し、治療及び設定された時点ごとに記述的に要約した。

治療、期間及び投与順を固定効果、投与順内の被験者を変量効果とする混合モデルを用いて、主要な PK 評価項目であるテポチニブの AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} を解析した。解析に先立ち、パラメータを対数変換した。対数尺度での治療間差を、90%信頼区間（CI）とともに推定した。推定値及び CI を線形尺度へと逆変換して提示した。

テポチニブの t_{max} について、治療間差（被験薬 － 基準薬）に対する Hodges-Lehmann シフト推定値を、Tukey による 90% CI とともに算出した。

全ての評価項目について一覧表を作成し、記述統計を用いて治療別に要約した。テポチニブの AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} について、治療ごとに、曝露量の個別値及び幾何平均値の結果を図示した。

副次的評価項目である代謝物の AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max} 及び t_{max} に対し、主要評価項目に対して定めたのと同じ解析方法を適用した。副次的評価項目も一覧表を作成し、記述統計を用いて治療別に要約した。代謝物の AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} について、治療ごとに、曝露量の個別値及び曝露量の幾何平均値の結果を図示した。

試験治療下で発現した有害事象（TEAE）を、治療別に要約した。ベースライン（各治療の Day −1）、試験期間中の各評価、及び各評価のベースラインからの変化量について、臨床検査、バイタルサイン及び心電図の測定値を、記述統計を用いて治療及び評価時点別に要約した。

2.4.2 結果の概要

2.4.2.1 被験者の内訳

全体で、被験者 65 名が本試験でスクリーニングされ、そのうち 41 名が無作為割付けの前に中止した。内訳としては、38 名は適格性基準を満たさず、3 名はその他の理由で中止した。

被験者 24 名が無作為割付けされ、22 名（91.7%）が本試験を完了した。被験者 2 名は有害事象のため無作為割付け後に本試験を中止した。

- 投与期 1 で被験治療を受けた被験者[redacted] は、本試験の Day 21 に、軽度の肝機能異常の有害事象として記録された肝酵素上昇を発現し、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、8 日後に回復した。
- 投与期 1 で基準治療を受けた被験者[redacted]は、本試験の Day 10 に斑状丘疹状皮疹を発現し、これは軽度の有害事象として報告され、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、34 日後に回復した。

2.4.2.2 人口統計学的特性及びベースライン特性

本試験に登録された被験者は全員男性（100.0%）で、大半が白人であった（24 名中 20 名、83.3%）。被験者の平均年齢は 37.8 歳（範囲：25～56 歳）、平均 BMI は 25.28 kg/m^2（範囲：20.5～29.3 kg/m^2）であった。

本試験では、有害事象の治療のため被験者 3 名に併用薬を投与した。

- 被験者[redacted] は、歯痛のため本試験の Day 21 に、頓用で経口投与するパラセタモール 1 g を処方された。この被験者には、継続中の病歴として[redacted]があり、これはスクリーニング前に生じていた。
- 被験者[redacted] は、インフルエンザの治療のため、Day 2～5 まで頓用で経口投与するパラセタモール 1 g を、Day 3～4 まで 1 日 1 回吸入する塩化ナトリウム生理食塩水 5 mL を、Day 4 に頓用で経口投与するイブプロフェン 200 mg を、及び頓用で噴霧器を用いて投与するサルブタモール 2.5 mg を処方された。
- 被験者[redacted] は、悪寒のため本試験の Day 21 に、頓用で経口投与するパラセタモール 1 g を処方された。

現喫煙者である被験者はおらず、飲酒は選択／除外基準で事前に規定された限度内であった。血清ウイルス検査で陽性反応が出た被験者はなかった。薬物乱用の個々の検査は、被験者 1 名を除いて陰

性であった。被験者 [redacted] は、投与期 2 での予定外の来院時に[redacted]に対する陽性反応が出た。担当医は、この陽性結果は治療非遵守によるものである可能性があると指摘した。その後の評価にて、この被験者は全ての乱用薬物に対して再び陰性となった。

2.4.2.3 有効性の結果

該当なし

2.4.2.4 薬物動態の結果

ノンコンパートメント PK 解析対象集団は 24 名であった。解析から除外された被験者はなかった。

テポチニブ：
PK 解析対象集団における治療ごとのテポチニブの主要 PK パラメータの要約を表 11 に示す。

表 11 テポチニブの PK パラメータ（幾何平均値、幾何変動係数%及び範囲）－PK 解析対象集団、MS200095-0012 試験

Parameter	Test (n = 23)	Reference (n = 23)
AUC_{0-t}	25159.2 (27.0)	25983.7 (24.0)
(ng*h/mL)	12544-43387	14534-44852
$AUC_{0-\infty}$ [a]	25709.6 (29.6)	26990.3 (26.1)
(ng*h/mL)	12758-43793	14807-45542
C_{max}	463.0 (26.2)	486.3 (19.8)
(ng/mL)	271-772	340-745
t_{max} [b]	8.000	8.000
(h)	4.00–24.00	4.00–16.00

出典：Module 5.3.1.2.3, MS200095-0012, Synopsis
被験薬：新規の 1 × 500 mg テポチニブ錠、TF2、基準薬：5 × 100 mg テポチニブ錠、TF1
AUC_{0-t} = 0 時間から定量下限以上の濃度での最終サンプリング時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、$AUC_{0-\infty}$ = 0 時間から無限大時間までの AUC、C_{max} = 観察された最高血漿中濃度、n = 評価可能な観察数、t_{max} = 最高血漿中濃度到達時間
a 被験薬：18 名、基準薬：17 名。
$AUC_{0-\infty}$推定値は、回帰直線が推定される観察期間の長さによって制限された。
b 中央値及び範囲。

テポチニブの PK パラメータのばらつき（変動係数百分率、CV%）及び幾何平均値は両治療で同様であった。

代謝物 MSC2571109A 及び MSC2571107A：
PK 解析対象集団における治療ごとの主要 PK パラメータの要約を表 12 に示す。

表 12　代謝物 MSC2571109A 及び MSC2571107A の PK パラメータ（幾何平均値、幾何変動係数%及び範囲）－PK 解析対象集団、MS200095-0012 試験

	MSC2571109A		MSC2571107A	
Parameter	Test (n = 23)	Reference (n = 23)	Test (n = 23)	Reference (n = 23)
AUC_{0-t}	13637.3 (30.4)	14164.7 (27.1)	846.2 (42.4)	849.5 (36.3)
(ng*h/mL)	6753-20527	8275-20889	399-1787	453-1695
$AUC_{0-\infty}$ [a,b]	13932.6 (31.0)	14541.7 (25.5)	865.0 (39.7)	830.4 (35.6)
(ng*h/mL)	6771-20647	8341-20971	405-1795	461-1702
C_{max}	160.40 (28.6)	160.86 (24.4)	11.630 (38.2)	11.299 (29.9)
(ng/mL)	86.6-328.0	91.3-263.0	6.23-25.40	6.50-18.10
t_{max} [c]	24.00	24.02	24.00	24.00
(h)	24.0–48.0	24.0-97.3	16.0-48.0	16.0-48.0

出典：Module 5.3.1.2.3, MS200095-0012, Synopsis
被験薬：新規の 1 × 500 mg テポチニブ錠、TF2；基準薬：5 × 100 mg テポチニブ錠、TF1
AUC_{0-t} = 0 時間から定量下限以上の濃度での最終サンプリング時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、$AUC_{0-\infty}$ = 0 時間から無限大時間までの AUC、C_{max} = 観察された最高血漿中濃度、n = 評価可能な観察数、t_{max} = 最高血漿中濃度到達時間
a MSC2571109A：被験薬 21 名、基準薬 22 名
$AUC_{0-\infty}$推定値は、回帰直線が推定される観察期間の長さによって制限された。
b MSC2571107A：被験薬 20 名、基準薬 20 名
$AUC_{0-\infty}$推定値は、回帰直線が推定される観察期間の長さによって制限された。
c 中央値及び範囲。

代謝物（MSC2571109A 及び MSC2571107A）の PK パラメータのばらつき（CV%）及び幾何平均値は両治療で同様であった。

統計結果：
AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$（被験薬：18 名、基準薬：17 名）及び C_{max} において、テポチニブの被験治療と基準治療の比の範囲は 95.71%～98.68%であった。比の 90% CI は、一般的な生物学的同等性の範囲 80.00%～125.00%に全て含まれた。

表 13　主要解析（PK 解析対象集団）、MS200095-0012 試験

Drug Substance	Parameter	Treatment	n	Geometric Least Squares Mean	Ratio Test / Reference (%)	90%CI of Ratio
Tepotinib	AUC_{0-t}	Test	23	25424.8		
	(ng*h/mL)	Reference	23	25764.8	98.68	93.67, 103.96
	$AUC_{0-\infty}$ [a]	Test	18	25783.9		
	(ng*h/mL)	Reference	17	26939.9	95.71	88.43, 103.59
	C_{max}	Test	23	466.3		
	(ng/mL)	Reference	23	481.3	96.88	90.80, 103.36

出典：Module 5.3.1.2.3, MS200095-0012, Synopsis
被験薬：新規の 1 × 500 mg テポチニブ錠、TF2；基準薬：5 × 100 mg テポチニブ錠、TF1
AUC_{0-t} = 0 時間から定量下限以上の濃度での最終サンプリング時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、$AUC_{0-\infty}$ = 0 時間から無限大時間までの AUC、CI = 信頼区間、C_{max} = 観察された最高血漿中濃度、n = 評価可能な観察数、t_{max} = 最高血漿中濃度到達時間
a $AUC_{0-\infty}$：被験薬 18 名、基準薬 17 名。
推定値は、回帰直線が推定される観察期間の長さによって制限された。

t_{max} 中央値におけるテポチニブ治療の比較では、中央値の差は 0.000 と示された。

表 14　t_{max} の主要解析（PK 解析対象集団）、MS200095-0012 試験

Drug Substance	Parameter	Treatment	n	Median	Median Difference [a]	90%CI of Difference [a]	P-value [b]
Tepotinib	t_{max}	Test	22	8.000			
	(h)	Reference	22	8.000	0.000	-1.000, 1.025	0.8981

出典：Module 5.3.1.2.3, MS200095-0012, Synopsis
被験薬：新規の 1 × 500 mg テポチニブ錠、TF2；基準薬：5 × 100 mg テポチニブ錠、TF1
CI = 信頼区間、n = 評価可能な観察数、t_{max} = 最高血漿中濃度到達時間。
a Hodges-Lehmann 推定値及び Tukey による 90% CI
b Wilcoxon 符号順位検定による P 値

補助的解析：
当初無効として分類されていた追加の $AUC_{0-\infty}$データを含む補助的解析では、テポチニブの PK パラメータ $AUC_{0-\infty}$について、AUC_{0-t} の主要解析と同様の結果が示された。

2.4.2.5 安全性の結果

- 試験期間中、死亡又は重篤な有害事象は報告されなかった。
- 全体で、TEAE について被験治療後（23 名中 10 名、43.5%、15 件）及び基準治療後（23 名中 9 名、39.1%、13 件）で同様の発現率が報告され、また、治験薬との因果関係が否定できない有害事象について被験治療後（23 名中 4 名、17.4%、6 件）及び基準治療後（23 名中 3 名、13.0%、4 件）で同様の発現率が報告された。全ての有害事象を治験薬との因果関係別に表 65 に示す。
- 被験者 2 名は有害事象のため試験治療を中止し、本試験を中止した。被験者 [redacted] は、投与期 1 で被験治療を受け、Day 21 に肝機能異常の有害事象として記録された肝酵素上昇のため本試験を中止した。被験者 [redacted] は、投与期 1 で基準治療を受け、本試験の Day 10 に斑状丘疹状皮疹の事象のため本試験を中止した。両有害事象は、軽度であり治験薬との因果関係が否定できないと担当医により評価され、両事象とも試験期間中に回復した。
- 基準治療後に報告されたのは軽度の TEAE のみであり、被験治療後に被験者 2 名に中等度の TEAE が認められた。
- ベースラインから試験完了の間に臨床検査値、バイタルサイン及び心電図の変動に特段の傾向は認められず、被験治療と基準治療との間で差は認められなかった。いずれの心電図間隔異常も、担当医により臨床的に重要とは判断されなかった。

2.4.3 結論

TF2（1 × 500 mg テポチニブフィルムコート錠）及び TF1（5 × 100 mg テポチニブフィルムコート錠）に対するテポチニブ並びに代謝物 MSC2571109A 及び MSC2571107A のバイオアベイラビリティは、生物学的同等性の基準と一致しており、すなわち、2 種の製剤間で差は認められなかった。

テポチニブ製剤の新規の被験薬（TF2）及び基準薬（TF1）では、本試験の被験者集団において同様の安全性及び忍容性プロファイルが認められた。

治験総括報告書の日付／版番号：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日／第[redacted] 版

2.5 EMR200095-001 試験

2.5.1 試験方法の概要

治験の標題：

進行固形癌の被験者を対象に異なる 3 種のレジメン下で間葉上皮転換因子キナーゼ阻害薬 MSC2156119J を評価することを目的とした非盲検、非無作為化、用量漸増、ヒト初回投与第 I 相試験

治験実施計画書番号：

EMR200095-001

治験責任医師／治験実施施設：

米国 3 施設（[redacted]）及びドイツ1 施設（[redacted]）の計 4 施設

文献（参考文献）：

Xiong W, El Bawab S, Bladt F, et al. Model-based phase II dose selection of c-Met inhibitor MSC2156119J. 106th AACR Annual Meeting, Philadelphia, USA April 2015 (Abstract # 4510).

Falchook GS, Hong DS, Amin HM, et al. First-in-human phase I trial assessing the highly selective c-Met inhibitor MSC2156119J (EMD 1214063) in patients with advanced solid tumors. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO 2014; 25(Suppl 4) (Abstract # 450PD) / J Clin Oncol 2014; 32(15 suppl) (Abstract # 2521).

Xiong W, Bawab SE, Bladt F, et al. PK/PD modeling of the c-Met inhibitor MSC2156119J to establish the recommended Phase II dose. 23rd Meeting of the Population Approach Group in Europe, Alicante, Spain June 2014 (Abstract # 3237).

Bladt F, Jaehrling F, Friese-Hamim M, et al. Development of a sensitive assay for measuring pharmacodynamic modulation of c-Met in biopsies. 105th AACR Annual Meeting, San Diego, USA April 2014 (Abstract # 2724).

Falchook GS, Hong DS, Amin HM, et al. MSC2156119J (EMD 1214063), an oral selective c-Met inhibitor, in patients with advanced solid tumors: results of the first-in-human phase I trial. 105th AACR Annual Meeting, San Diego, USA April 2014 (Abstract # CT236).

Falchook GS, Hong DS, Amin HM, et al. First-in-human phase I trial investigating the oral selective c-Met inhibitor MSC2156119J (EMD 1214063) in patients (pts) with advanced solid tumors. Eur J Cancer 2013; 49(Suppl 2): (s190).

Falchook GS, Hong DS, Amin HM, et al. Phase I study of oral selective c-Met inhibitor EMD 1214063 in pts with advanced solid tumors. J Clin Oncol 2013; 31(suppl) (abstract # 2506).

Falchook GS, Hong DS, Amin HM, et al. Phase I dose-escalation study of oral selective c-Met inhibitor EMD 1214063 in patients with advanced solid tumors. Ann Oncol 2012; 23(Suppl 9): ix154. Presented at 37th ESMO Congress, Vienna, Austria September 2012 (Abstract # 444PD).

Naing A, Falchook GS, Fu S, et al. A Phase I Dose-Escalation Study of EMD 1214063, An Oral Selective Cmet Inhibitor, in Patients with Advanced Solid Tumors. Ann Oncol 2012; 23(Suppl 11): xi21. Presented at 10th Annual Meeting of the Japanese Society of Medical Oncology, Osaka, Japan July 2012 (Abstract # IS4-1).

Falchook GS, Fu S, Amin HM, et al. A Phase I Dose-escalation Study of EMD 1214063, an Oral Selective C-Met Inhibitor, in Patients with Advanced Solid Tumors. Eur J Cancer 2011; 47(Suppl 1): S158.

試験期間（年）：

20[redacted] 年[redacted] 月（最初の被験者のスクリーニング日）～20[redacted] 年[redacted] 月（最終被験者の最終治療来院）

開発相：

第 I 相

目的：

主要目的：

進行固形癌患者を対象に、MSC2156119J（EMD 1214063、テポチニブとも呼ばれる）を 3 種のレジメンで投与したときの各レジメンの最大耐量（MTD）を検討する。

副次目的：

- 進行固形癌患者でのテポチニブの安全性プロファイル及び忍容性を評価する。
- テポチニブの薬物動態（PK）プロファイルを検討する。
- テポチニブの抗腫瘍効果を評価する。
- テポチニブ投与前後の血中及び腫瘍組織中の薬力学的（Pd）マーカーの値及び経時的変化を検討する。
- 特定の間葉上皮転換因子変異（増幅又は過剰発現）を有する患者及び有しない患者において、テポチニブの MTD 又は第 II 相試験推奨用量（RP2D）での安全性プロファイル、抗腫瘍効果、及び PK/Pd を評価する［国際治験実施計画書改訂第 10 版（GPA 10）］。
- テポチニブの吸収、分布、代謝、及び排泄に関与する可能性のある遺伝子を探索する。また、PK プロファイルの差異を予測できる可能性のある潜在的遺伝子変異を特定する。

安全性モニタリング委員会（SMC）が、あるレジメンについて MTD に達することが不可能又は不要と判断した場合には、SMC は当該レジメンでの「RP2D」を勧告することとした（GPA 5）。

試験方法：

本試験は、テポチニブを 3 種のレジメンで投与したときの安全性、忍容性、PK/Pd、及び臨床活性を検討する多施設共同（GPA 7 適用以前は単施設）、非無作為化、非盲検、用量漸増、ヒト初回投与試験であった：

- レジメン 1：30 mg を 14 日間 1 日 1 回投与後 7 日間休薬（21 日間サイクル）
- レジメン 2：60 mg を 1 週間に 3 回、1 日 1 回投与（各週の Day 1、3、及び 5）を 3 週間（21 日間サイクル）（GPA 3）
- レジメン 3：21 日間を 1 サイクルとして継続的に 1 日 1 回投与、休薬期間なし

標準治療に不応か、又は利用可能な標準治療がない進行固形癌を有する被験者を適格とした。

2 種の介入治療レジメン（レジメン 3 導入前はレジメン 1 又は 2、レジメン 3 導入後はレジメン 2 又は 3）のうちの 1 種に被験者を交互に割り当てた。レジメン 3 導入後は、中止することとなった元のレジメン 1 には被験者を登録しなかった（GPA 5）。

本試験では逐次用量漸増 3＋3 デザインを採用した。有害事象の評価に基づき用量漸増を判断した。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）第 18.0 版を用いてコード化し、米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）第 4.0 版を用いて Grade 分類した。用量漸増は、用量制限毒性（DLT）及び Grade 2 の臨床的に重要な有害事象の発現を判断の基準とした。治験実施計画書で事前に規定したこれらの定義及び基準の枠組みの中で、SMC は、前のコホートの全被験者が最初のサイクルを完了し、このサイクル中に発現した全事象の評価が完了した後に、次の用量レベルへの増量（又は減量）を決定した。

同種のレジメン内の各漸増用量レベルには、対象被験者 3 名の新しいコホートを必要とした。必要があれば（ある用量レベルのコホートを拡張するなど）、追加被験者を本試験に登録し、新しいコホートや既存のコホートに割り当てることとした。

用量漸増パートの後、MTD 又は RP2D（適宜）での安全性プロファイル、抗腫瘍活性、及び PK/Pd プロファイルを確立するため、間葉上皮転換因子増幅を有する被験者 12 名のコホート及び間葉上皮転換因子の過剰発現を有する被験者 12 名（胃／食道癌 6 名及び種々の癌種 6 名）のコホートを登録した。間葉上皮転換因子変異を有する被験者の拡張コホートをレジメン 3 で登録した（GPA 10）。

被験者数：

本試験に登録される合計被験者数は、MTD に到達するまでに必要となった用量漸増ステップ数に依存した。

最大用量到達までに 8 用量レベルでの検討が必要（30 mg 1 日 1 回投与を開始用量とし、その後 7 回増量する）と想定すると、MTD 決定には各レジメンあたり約 54 名（計 108 名）での検討が必要であった。

最初の 6 用量レベルには最大 6 名に対して投与するコホートとし、MTD では 12 名に、最大用量（MTD の 1 つ上のレベル）では 6 名に投与することとした。

DLT 以外の理由で、サイクル 1 の投与が予定の 80%（投与日数がレジメン 1 では 12 日、レジメン 2 では 8 日、レジメン 3 では 17 日）未満の被験者は、主要評価項目の評価不可とした。これらの被験者は追加登録した被験者と入れ替えることとした。DLT と服薬遵守状況を SMC が監視し、補充手順を担保した。

さらに 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付けの GPA 2 により、各レジメンの用量レベル 115 mg に、テポチニブを食後投与する被験者 6 名を追加募集することが義務付けられた。最終的に、合計 149 名が本試験の治療を受けた。

診断基準及び主な選択基準：

本試験は、標準治療に不応か、又は利用可能な標準治療がない、病理組織学的又は細胞学的に固形癌と確定された 18 歳以上の被験者を対象として計画した（GPA 1）。被験者は、測定可能病変［固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）1.0 の定義に従う］を有し、Eastern Cooperative Group performance status（ECOG PS）0～2 であり、3 ヵ月を超える余命があると予測され、全ての化学療法、放射線療法又は外科的治療関連の急性有害事象が Grade 2 以下に回復しており、また全ての外科的治療から回復していることとした。間葉上皮転換因子変異拡張コホートに登録される被験者は、間葉上皮転換因子増幅又は過剰発現腫瘍を有する必要があった（GPA 10）。試験治療 Day 1 前の 28 日間に、化学療法、免疫療法、ホルモン療法、生物学的療法、あるいは何らかの抗悪性腫瘍療法、又は未承認の治験薬を投与された被験者は不適格とした（GPA 3）。骨髄の 30%を超える広範囲の照射を受けた放射線療法歴を有する被験者、及び脳及び／又は中枢神経系に原発腫瘍あるいは転移を有し、抗てんかん薬によるコントロールが不良で高用量ステロイド薬を必要とする被験者は、本試験に不適格とした。

被験薬、用量及び投与方法、製造番号：

テポチニブは以下の製剤で提供された：

- 外来ベースのレジメンに従い 1 日 1 回経口投与する、[redacted]テポチニブ15、50、及び100 mg 含有カプセル剤［カプセル剤 1（CF1）］。
- 外来ベースのレジメンに従い 1 日 1 回経口投与する、[redacted] テポチニブ 15 mg 及び 100 mg 含有カプセル剤［GPA 3、カプセル剤 2（CF2）］。
- レジメン 3 に従い 1 日 1 回経口投与する、テポチニブ 25 mg 及び 100 mg 含有錠剤［錠剤 1（TF1）］。

[redacted]テポチニブの開始用量レベル投与レジメン：

レジメン 1：30 mg を 14 日間 1 日 1 回投与後 7 日間休薬（21 日間サイクル）

レジメン 2：30 mg を 1 週間に 3 回、1 日 1 回投与（各週の Day 1、3、及び 5）を 3 週間（21 日間サイクル）

試験開始時の[redacted]テポチニブの投与方法は、空腹時投与であった。GPA 2 により、各レジメンの用量レベル 115 mg に被験者 6 名を追加で組み入れた。PK 変動に対する潜在的な食事の影響を評価するため、これらの 12 名は食後投与された（GPA 3）。食後投与でテポチニブの曝露量はわずかに増大し、反復投与後の血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）及び最高血漿中濃度（C_{max}）の変動は小さくなる傾向が示された。

GPA 3 により、治験薬を[redacted]テポチニブから[redacted]テポチニブに切り替え、投与方法は食後投与とした。[redacted]テポチニブの導入により[redacted]テポチニブよりも高い曝露量が予想されたため、用量漸増プロセスを部分的に再設定した。

[redacted]テポチニブの開始用量レベル投与レジメン：

レジメン 1：30 mg を 14 日間 1 日 1 回投与後 7 日間休薬（21 日間サイクル）

レジメン 2：60 mg を 1 週間に 3 回、1 日 1 回投与（各週の Day 1、3、及び 5）を 3 週間（21 日間サイクル）（GPA 3）

レジメン 3：21 日間を 1 サイクルとして継続的に 1 日 1 回投与、休薬期間なし

GPA 5 適用時点で SMC が安全と判断したレジメン 1 の最高用量レベルからレジメン 3 を開始した。レジメン 3 導入後は、中止することとなったレジメン 1 には被験者を登録しなかった（GPA 5）。各レジメンを表 15 に示す。

表 15　　投与レジメン、EMR200095-001 試験

	Cycle 1 Days																					New Cycle
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22=Day 1
Regimen 1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14								
Regimen 2	1		3		5			8		10		12			15		17		19			
Regimen 3	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	

出典：Module 5.3.3.2.1, EMR200095-001, Synopsis
影付きは治験薬投与日を示す。

GPA 7 より TF1 を導入し、拡張コホートの 12 名で評価した。最初の 6 名には 21 日間サイクルで 500 mg を 1 日 1 回投与した（レジメン 3 に従った）。次の 6 名の用量は SMC の審査により決定された。

GPA 10 に従い、SMC は TF1 500 mg が安全な RP2D であることを確認した。その結果、それ以降に間葉上皮転換因子過剰発現コホートに登録された全ての被験者には TF1 が使用された。

製造番号：

Y17B2138、Y15B7267、Y14B8821、Y15B2731、Y15B7269、Y14B8823、Y15B7270、Y16B2283、Y16B4497、CTS2011032、CTS2011043、CTS2011033、CTS2011044、CTS2012053、CTS2011065、CTS2012022、CTS2011069、CTS2011076、CTS2011066、CTS2012024、1249115-001D、12491115-004D、及び 1249115-005D

投与期間：

各被験者の最短投与期間は、早期に治験薬の投与を中止しない限り、1 サイクルの投与、又は 21 日間と予想された。有害事象から回復した場合は、投与を最大で 21 日間延期できることとした。

サイクル 1 の後、疾患進行の臨床徴候がなく、許容できない副作用のない被験者は 2 サイクル目を受けることができた。

サイクル 2 の後、RECIST 1.0 に従い安定（SD）又は腫瘍縮小効果が確認された被験者は、疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで、さらに同用量のテポチニブの治療サイクルを受けることができた。

基準薬、用量及び投与方法、製造番号：
該当なし

評価基準：
主要評価項目：
- DLT の発現
- その他のテポチニブとの因果関係が否定できない有害事象の発現

副次的評価項目：
- 試験治療下で発現した有害事象（TEAE）
- 臨床検査値のベースラインからの変化量
- バイタルサインのベースラインからの変化量
- テポチニブの血漿中及び尿中 PK パラメータ
- 血漿中テポチニブ代謝物の定量評価（GPA 1）
- 血中及び腫瘍組織の腫瘍マーカー及びバイオマーカー
- 2 サイクルごとの腫瘍評価による最良総合効果（BOR）に基づく予備的な抗腫瘍効果［完全奏効（CR）、部分奏効（PR）、SD、進行（PD）］

統計手法：
初回解析は MTD/RP2D の決定後に実施することとし、MTD/RP2D 確認のため同用量レベルに登録した追加被験者を含めることとした。カットオフ日は、MTD/RP2D 決定のために登録した最後の被験者（同用量レベルに追加登録した被験者を含む）がサイクル 1 を完了した日とした。主な焦点は安全性データであったが、有効性、PK、及び Pd のデータを含めることも可能であった。MTD/RP2D が確定できたかどうか判定するため、本解析は SMC により審査することとした。

最終統計解析は特定の間葉上皮転換因子変異（本試験開始後に指定）を有する被験者を含めて実施することとした。カットオフ日は、本試験の最終被験者が 6 サイクル（各サイクル 21 日間）の治療を受けた日か治療を終了した日のいずれか早いほうとした。

治験実施計画書に従い、用量漸増コホートと拡張コホートを対象とした別の解析を予定していた。しかし統計解析計画書（SAP）に従い、増幅及び過剰発現コホートは用量漸増コホートから分離されなかった（用量漸増コホートの被験者が増幅／過剰発現も示す可能性があったため）。概して増幅及び過剰発現コホートは、レジメン 3 の他の被験者とともに解析された。

被験者の多くは 1 施設で募集され、その他の全ての施設では少数の被験者数のみが登録されたため、全施設のデータを集積し、統計モデル又はサブグループ解析で施設を要因として考慮しなかった。

SAP に記載された統計解析は全て探索的解析とした。信頼区間（CI）を算出する場合は、SAP に特に記載のない限り、両側で信頼確率 90%とした。PK 解析以外では統計学的検定は実施しないこととした。

有効性：
有効性解析は、レジメンごと、用量レベルごと、製剤ごとに実施した。ベースラインで測定可能腫瘍を有し、ベースライン後に 1 回以上腫瘍評価を行った全ての被験者で、標的病変の最長径の和

（SOLD）についてベースライン値からベースライン後の最小値までの相対変化量（%）を算出した。ベースライン後の最小値はベースライン後に記録された最も小さい SOLD とした。

BOR は、RECIST 1.0 に従い 2 サイクルごとに評価した総合効果に基づき決定した。総合効果は、標的病変及び非標的病変の腫瘍縮小効果の全ての可能な組み合わせにおいて、新たな病変の発現の有無も含めて、CR、PR、SD、又は PD に分類した。

無増悪生存期間（PFS）（月単位）は、初回治験薬投与日から、画像診断による PD 又は臨床的 PD（症例報告書の試験の終了ページの記録に従う）又は死亡［PD の記録がなく最終腫瘍評価後 12 週間（84 日間）以内に死亡した場合］のいずれかが最初に発生するまでの期間とした。PFS は Kaplan-Meier 法を用いて解析した。さらに Kaplan-Meier 曲線から 3、6、及び 9 ヵ月時点の無増悪生存率及び両側 90% CI を算出した。

PK：

ノンコンパートメント法を用いてサイクル 1 の血漿中テポチニブの PK パラメータを算出し、記述統計量により要約した。

用量依存性を、治療ごと［[redacted]、[redacted] 錠剤投与あり及びなし)］、レジメンごと、投与日ごと（サイクル 1 の Day 1 の単回投与後及びサイクル 1 の Day 14/19 の反復投与後）に分けて評価した。

CF1 115 mg を投与した被験者を対象に、食事の影響を探索的に評価した。CF2 又は TF1 500 mg を投与した被験者を対象に、相対的バイオアベイラビリティを探索的に評価した。

バイオマーカー：

Pd バイオマーカー：paired biopsy 検体中のリン酸化間葉上皮転換因子値を Luminex アッセイにより測定し、投与期間中の変化を評価した（スクリーニング時及びサイクル 1 又は 2）。このバイオマーカー解析の方法及び結果は別途解析報告書に示す。免疫組織化学法（IHC）により測定した間葉上皮転換因子タンパク質発現の投与期間中の変化は、十分な検体が得られなかったため評価しなかった。

効果予測バイオマーカー：投与前（ベースライン）にバイオマーカー［腫瘍組織：IHC による間葉上皮転換因子発現、蛍光 in situ ハイブリダイゼーションによる間葉上皮転換因子遺伝子増幅、血漿中：肝細胞増殖因子（HGF）、血管内皮増殖因子（VEGF）及び shed Met（shMet）］の解析を行い、バイオマーカーの状態と臨床転帰の関連性を検討した。データは本報告に含めた。

安全性：

全ての有害事象の表は TEAE のみに限定し、有害事象一覧は全ての有害事象（試験治療下で発現したかどうかにかかわらず）を含めることとした。有害事象は MedDRA 第 18.0 版を用いてコード化した。

毒性に基づく全ての有害事象解析は NCI-CTCAE 第 4.0 版に基づいて行った。ある被験者においてある有害事象が投与期間中 2 回以上発現した場合、最も高い重症度と最も強い治験薬との関連性により集計した。

各コホート内で最後の被験者が 21 日間の投与を完了した時点で、用量漸増の判断のために解析データを SMC に提出することとした。これらの解析には、サイクル 1 のみの累積安全性データが含まれ、このデータには NCI-CTCAE により Grade 分類した有害事象の一覧、DLT、臨床検査値のプロット、また各被験者の人口統計学的データ、病歴、最初の 21 日間の服薬遵守状況が含まれた。SMC 会

議では毎回、DLT に影響を及ぼしうる治験実施計画書からの逸脱を監視し、報告することとした。提出すべき全データは、SMC 手順書に詳細に記載された。

テポチニブの MTD を決定するため、治療の最初の 21 日間に DLT が発現した被験者数及び発現率を、用量レベル、レジメン、製剤ごとに算出した。またサイクル 1 の間に DLT 集団の被験者に発現した TEAE の数及び発現率も算出した。

2.5.2 結果の概要

2.5.2.1 被験者の内訳

4 施設で 203 名がスクリーニングされ、149 名が試験治療を受けた。このうち 42 名がレジメン 1、45 名がレジメン 2、62 名がレジメン 3 で投与された。レジメン 3 の治療を受けた被験者のうち、42 名が RP2D である 500 mg を投与された。このうち 14 名は用量漸増コホート、28 名は拡張コホートに登録された。全体で 54 名が治験薬の初回投与前に試験を中止した（表 16）。

全体で 129 名（86.6%）が本試験を完了、うち 128 名（85.9%）が PD となり、レジメン 2 の 1 名（0.7%）が死亡した。

20 名（13.4%）が試験を早期に中止した。中止理由は、その他（全体の 5.4%）、有害事象（全体の 4.0%）、同意撤回（全体の 4.0%）であった。その他では、レジメン 2 の 2 名が中止し、うち 1 名は臨床的進行のため（CF1 60 mg）、1 名は選択基準 10 に合致しないことがわかったため（CF1 115 mg、食後投与）であった。レジメン 3 では 6 名がその他の理由で中止した。1 名は治験実施施設の逸脱があり RECIST による PD の評価を満たさなかったため（CF2 500 mg）、1 名は治験実施計画書からの逸脱があり、コンピュータ断層撮影（CT）スキャンの結果から治験責任医師の判断により中止（TF1 500 mg）、1 名は PD となり、また前立腺特異抗原上昇のため（TF1 500 mg）、1 名は過誤により早期に除外され（TF1 500 mg）、1 名は新たな脳転移のため（CF2 1000 mg）であり、1 名は single subject IND として継続した（CF2 1400 mg）。

[redacted]テポチニブはレジメン 3 で 5 用量レベルの検討を行った。被験者の内訳は以下のとおり：

- 300 mg（CF2）：3 名に投与し、被験者の 100.0%が試験を完了し、全員に PD が認められた。
- 500 mg（RP2D）（CF2 又は TF1）：42 名に投与し、被験者の 81.0%が試験を完了し、その全員に PD が認められ、19.0%は試験を早期に中止した（理由は上述）。
- 700 mg（CF2）：3 名に投与し、被験者の 100.0%が試験を完了し、全員に PD が認められた。
- 1000 mg（CF2）：7 名に投与し、被験者の 71.4%が試験を完了し、その全員に PD が認められ、28.6%が試験を早期に中止した。
- 1400 mg（CF2）：7 名に投与し、被験者の 71.4%が試験を完了し、その全員に PD が認められ、28.6%は試験を早期に中止した。

表 16　被験者の内訳－スクリーニング集団（レジメンごと）、EMR200095-001 試験

	Tepotinib			
Number of Subjects	Regimen 1 (N=42)	Regimen 2 (N=45)	Regimen 3 (N=62)	Total (N=203)
Screened				203
Discontinued Prior to first Treatment				54
Did not meet all Eligibility Criteria				20
Other				34
Treated (Safety set)	42 (100.0%)	45 (100.0%)	62 (100.0%)	149 (100.0%)
Completed	38 (90.5%)	41 (91.1%)	50 (80.6%)	129 (86.6%)
Progressive Disease	38 (90.5%)	40 (88.9%)	50 (80.6%)	128 (85.9%)
Death	0 (0.0%)	1 (2.2%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
Discontinued	4 (9.5%)	4 (8.9%)	12 (19.4%)	20 (13.4%)
Adverse Event	1 (2.4%)	1 (2.2%)	4 (6.5%)	6 (4.0%)
Withdrew Consent	3 (7.1%)	1 (2.2%)	2 (3.2%)	6 (4.0%)
Other	0 (0.0%)	2 (4.4%)	6 (9.7%)	8 (5.4%)

出典：Module 5.3.3.2.1, EMR200095-001, Table 15.1.1.1.

2.5.2.2　人口統計学的特性及びベースライン特性

安全性解析対象集団の人口統計学的特性をレジメンごとに表 17 に示す。

男性 55.7%、女性 44.3%、多くが白人［133 名（89.3%）］であった。被験者の年齢の範囲は 19～83 歳で選択基準と一致しており、平均 58.3 歳であった。被験者の多くは米国の治験実施施設で登録され（99.3%）、1 名のみ（レジメン 3、500 mg）ドイツで登録された。3 種のレジメンの合計で最も割合の高かった ECOG status は 1 であった（全体の 78.5%）。BSA の範囲は 1.2～2.6 m^2、全体の平均値は 1.89 m^2 であった。

被験者の 51.0%は非喫煙者、36.9%は元喫煙者であり、現喫煙者は 12.1%であった。全体で、被験者の 57.7%は飲酒せず、28.2%はごくたまに飲酒するのみであった一方で、6.7%は週 1 回、7.4%は毎日飲酒していた。

レジメン 3 の被験者の人口統計学的特性は、上述の全体集団、特に用量レベル 500 mg の集団と概ね一致していた。

男女間で人口統計学的特性は概ね同様であったが、BSA、喫煙習慣、飲酒頻度には多少の差がみられた。同様のパターンがレジメン 3 にもみられた。

ベースラインのバイオマーカーMetMab スコア（MMS）0-2 と MMS 3 で分類したグループの間では人口統計学的特性は概ね同様であったが、多少の差異も認められた。MMS 0-2 グループの ECOG status 1 の被験者の割合は、MMS 3 グループと比較して高かった（84.9%対 50.0%）が、ECOG status 0

の被験者の割合は、MMS 3 グループで高かった（37.5%対 8.2%）。さらに、MMS 0-2 グループの現喫煙者の割合は、MMS 3 グループと比較して高かった（19.2%対 0.0%）。同様のパターンがレジメン 3 にもみられた。しかし MMS 0-2 グループ（全体で 73 名）の被験者の割合が MMS 3 グループ（全体で 16 名）より大幅に大きいことに注意が必要である。その他の被験者は評価不能（全体で 15 名）又は評価せず（全体で 45 名）であった。

さらに、全レジメンの合計及びレジメン 3 においても、ベースラインバイオマーカーである間葉上皮転換因子の増幅と非増幅で分類したグループ間で人口統計学的特性は全体的に概ね一致していた。ただし、非増幅グループ（全体で 71 名）の被験者の割合が増幅グループ（全体で 9 名）より大幅に大きいことに注意が必要である。その他の被験者は評価不能（全体で 8 名）又は評価せず（全体で 61 名）であった。

表 17　人口統計学的特性－安全性解析対象集団（レジメンごと）、EMR200095-001 試験

		Tepotinib			
Parameter	Categories/ Characteristics	Regimen 1 (N=42)	Regimen 2 (N=45)	Regimen 3 (N=62)	Total (N=149)
Gender	Male	24 (57.1%)	22 (48.9%)	37 (59.7%)	83 (55.7%)
	Female	18 (42.9%)	23 (51.1%)	25 (40.3%)	66 (44.3%)
Age [years]	N	42	45	62	149
	Mean (StD)	59.97 (13.496)	59.29 (14.656)	56.49 (13.986)	58.32 (14.050)
	Median	62.82	61.34	57.76	60.96
	Minimum, Maximum	21.1, 83.1	19.2, 81.6	23.2, 80.5	19.2, 83.1
Age Group	≥ 18 - < 45	7 (16.7%)	7 (15.6%)	13 (21.0%)	27 (18.1%)
	≥ 45 - < 65	17 (40.5%)	21 (46.7%)	29 (46.8%)	67 (45.0%)
	≥ 65 - < 75	13 (31.0%)	11 (24.4%)	16 (25.8%)	40 (26.8%)
	≥ 75 - < 85	5 (11.9%)	6 (13.3%)	4 (6.5%)	15 (10.1%)
	≥ 85	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

表 17　人口統計学的特性－安全性解析対象集団（レジメンごと）、EMR200095-001 試験（続き）

		Tepotinib			
Parameter	Categories/ Characteristics	Regimen 1 (N=42)	Regimen 2 (N=45)	Regimen 3 (N=62)	Total (N=149)
Race	Black	2 (4.8%)	4 (8.9%)	2 (3.2%)	8 (5.4%)
	Asian	1 (2.4%)	2 (4.4%)	3 (4.8%)	6 (4.0%)
	White	39 (92.9%)	37 (82.2%)	57 (91.9%)	133 (89.3%)
	Other	0 (0.0%)	2 (4.4%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	36 (85.7%)	41 (91.1%)	54 (87.1%)	131 (87.9%)
	Hispanic or Latino	6 (14.3%)	4 (8.9%)	8 (12.9%)	18 (12.1%)
Region	DEU	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	1 (0.7%)
	USA	42 (100.0%)	45 (100.0%)	61 (98.4%)	148 (99.3%)
ECOG	0	8 (19.0%)	6 (13.3%)	9 (14.5%)	23 (15.4%)
	1	33 (78.6%)	36 (80.0%)	48 (77.4%)	117 (78.5%)
	2	1 (2.4%)	3 (6.7%)	4 (6.5%)	8 (5.4%)
	3[a]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	1 (0.7%)
	4	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
BSA [m^2]	N	38	39	48	125
	Mean (StD)	1.91 (0.242)	1.89 (0.254)	1.88 (0.270)	1.89 (0.255)
	Median	1.88	1.90	1.86	1.88
	Minimum, Maximum	1.3, 2.4	1.2, 2.5	1.4, 2.6	1.2, 2.6
Smoker	Smoker	4 (9.5%)	4 (8.9%)	10 (16.1%)	18 (12.1%)
	Ex-Smoker	13 (31.0%)	17 (37.8%)	25 (40.3%)	55 (36.9%)
	Non-Smoker	25 (59.5%)	24 (53.3%)	27 (43.5%)	76 (51.0%)
Alcohol use	Daily	4 (9.5%)	4 (8.9%)	3 (4.8%)	11 (7.4%)
	Weekly	2 (4.8%)	1 (2.2%)	7 (11.3%)	10 (6.7%)
	Occasionally	7 (16.7%)	11 (24.4%)	24 (38.7%)	42 (28.2%)
	No Alcohol Use	29 (69.0%)	29 (64.4%)	28 (45.2%)	86 (57.7%)

出典：Module 5.3.3.2.1, EMR200095-001, Table 15.1.2.1

BSA＝ 体表面積、ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group、PS = performance score、StD＝ 標準偏差。

a レジメン 3 の 1 名（[redacted]）（用量レベル 500 mg）は、サイクル 1 の Day 1（ベースライン来院）で ECOG PS 3 であった。この被験者のスクリーニング来院時（ベースラインの 15 日前）の ECOG PS は 1、サイクル 2 Day 1（ベースラインの 19 日後）の ECOG PS は 2 と記録されていた。その後 ECOG PS は試験の進行に従い 1 に低下し、そのレベルが試験終了時まで継続した。この被験者はテポチニブ投与 6 サイクルを完了した後に疾患進行により試験を中止した。ECOG PS 3 は選択基準 8 を逸脱しているが、当該電子症例報告書には治験実施計画書からの逸脱として記録されていなかった。

2.5.2.3 解析対象集団

スクリーニングで脱落した被験者を除き、1 回以上治験薬を投与された全ての被験者を安全性解析対象集団とした。このうちベースライン後に 1 回以上の有効性評価を有する、又はベースライン後に（画像評価に基づき）PD となった 133 名（89.3%）を有効性評価可能集団とした。さらに、1 回以上治験薬を投与され、初回投与後に少なくとも 1 点の血漿中テポチニブ濃度が得られた全ての被験者を PK 解析対象集団とした。

サイクル 1 を完了した被験者、又はサイクル 1 の間に DLT により治験薬の投与を中止した被験者を DLT 解析対象集団としたが、MTD/RP2D 確認のための被験者又は拡張コホートは DLT 解析対象集団から除外した。

用量漸増スケジュールでデータを利用した 105 名（70.5%）を DLT 解析対象集団とした。DLT は本試験の主要評価項目であった。

レジメン 3 では、56 名（90.3%）（500 mg を投与された被験者の 85.7%）が有効性評価可能集団に、21 名（33.9%）が DLT 解析対象集団に含まれた。レジメン 3 で 500 mg を投与された被験者の多くが拡張コホートに登録され、用量漸増コホートには登録されなかったため、レジメン 3 の用量レベル 500 mg では 3 名（7.1%）のみが DLT 解析対象集団に含まれた。

各解析対象集団の被験者数をレジメンごとに表 18 に示す。

表 18 解析対象集団－スクリーニング集団（レジメンごと）、EMR200095-001 試験

	Tepotinib			
Number of Subjects	Regimen 1 (N=42)	Regimen 2 (N=45)	Regimen 3 (N=62)	Total (N=203)
Screen Set [a]				203
Safety Set [b]	42 (100.0%)	45 (100.0%)	62 (100.0%)	149 (100.0%)
DLT Analysis Set [c]	42 (100.0%)	42 (93.3%)	21 (33.9%)	105 (70.5%)
PK Analysis Set [d]	42 (100.0%)	45 (100.0%)	62 (100.0%)	149 (100.0%)
Response Evaluable Set [e]	38 (90.5%)	39 (86.7%)	56 (90.3%)	133 (89.3%)

出典：Module 5.3.3.2.1, EMR200095-001, Table 15.1.1.5

DLT = 用量制限毒性、PK = 薬物動態。

a 説明同意文書に署名した全ての被験者、スクリーニング脱落者を含む。

b テポチニブを 1 回以上投与した全ての被験者。安全性解析集団を対象とした解析では被験者は投与したとみなされた。

c 用量漸増スケジュールでデータを利用した全ての被験者。この解析対象集団は、サイクル 1 を完了した被験者、又はサイクル 1 の間に DLT により治験薬の投与を中止した被験者で構成された。サイクル 1 より後で認められた TEAE は、DLT 解析対象集団の決定で評価されなかった。サイクル 1 の間に入れ替えられた 5 名は除外した。確認又は拡張コホートの被験者は、概して DLT 解析対象集団から除外した。

d テポチニブを 1 回以上投与し、かつ初回投与後に 1 点以上の血漿中テポチニブ濃度が得られた全ての被験者。

e テポチニブを 1 回以上投与し、かつベースライン後の有効性評価を 1 回以上受け、又はベースライン後に疾患進行を呈した（画像のみに基づき進行が記録された）全ての被験者。

テポチニブの服薬遵守率は 3 種のレジメン全てにおいて高く、平均服薬遵守率はレジメン 1 で 99.8%、レジメン 2 で 98.9%、レジメン 3 で 99.0%であった。服薬遵守率は、レジメン 3 で RP2D を投与された被験者でも同様に高かった（98.9%）が、減量した用量で継続した被験者では 11.9%、一時的に減量した被験者では 21.4%であった。

2.5.2.4 有効性の結果

本試験では有効性の評価は副次目的の 1 つであった。

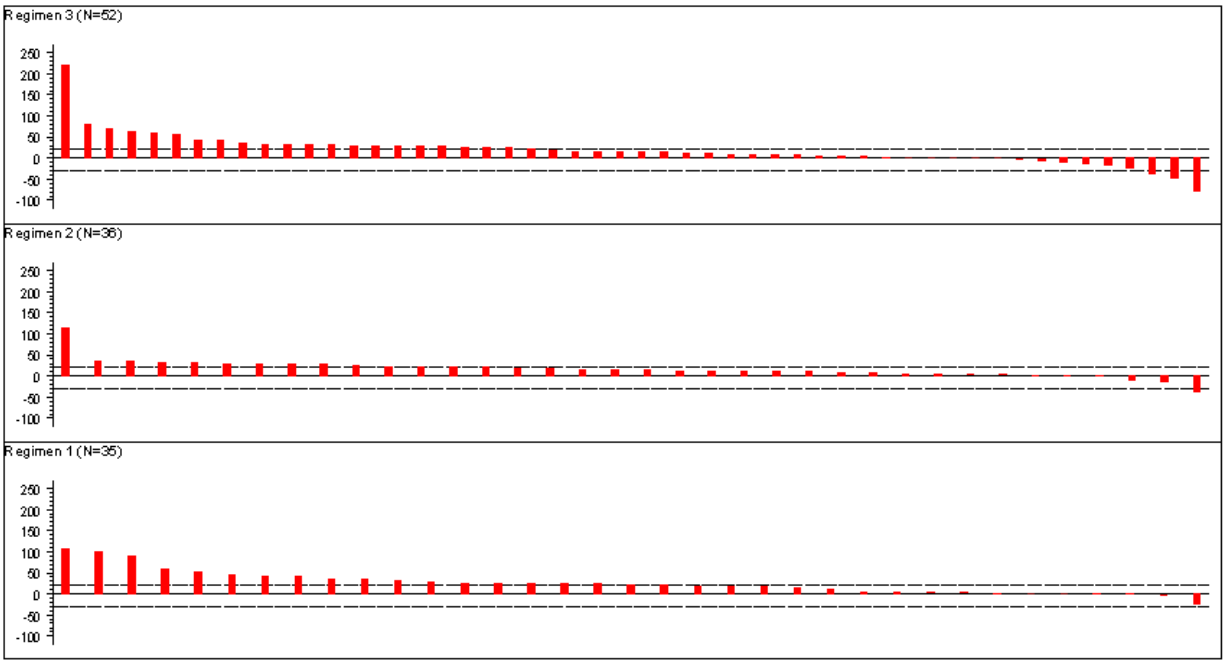
2.5.2.4.1 腫瘍縮小効果

2.5.2.4.1.1 標的病変の SOLD における相対変化量

ベースラインで測定可能病変を有し、かつ、投与開始後 1 回以上の腫瘍評価を行った全ての被験者においてベースラインからベースライン後の最小値までの標的病変の SOLD における相対変化量（%）を算出した。結果をレジメンごとに図 1 に示す。

標的病変の SOLD における平均相対変化量は、レジメン 1 では 25.67%、レジメン 2 では 16.19%、レジメン 3 では 18.87%であった。この測定値の第 1 四分位数はレジメン 1 及び 2 では 0 より高かった（それぞれ 5.19 及び 6.62）が、レジメン 3 では 0.0 であった。図 1 では、レジメン 3 での腫瘍縮小がレジメン 1 及び 2 よりも良好である傾向が示されている。

図 1　標的病変の SOLD における相対変化量－安全性解析対象集団（レジメンごと）、EMR200095-001 試験



出典：Module 5.3.3.2.1, EMR200095-001, Figure 15.2.1.5
ベースラインで測定不能病変のみを有する被験者及びベースライン後の測定値のない被験者は除外した。

テポチニブの投与量が 500 mg 未満の被験者と 500 mg 以上の被験者を比較すると、500 mg 未満の群よりも 500 mg 以上の群で数値的に良好な腫瘍縮小が認められた。標的病変の SOLD における平均相対変化量は、投与量が 500 mg 未満の被験者では 20.72%、500 mg 以上の被験者では 18.96%であった。

テポチニブ 500 mg を投与された被験者の腫瘍縮小は、カプセル剤と錠剤とで同程度であったが、数値的にはカプセル剤と比較して錠剤で不良であった。標的病変の SOLD における平均相対変化量は、カプセル剤を投与された被験者では 16.11%、錠剤を投与された被験者では 34.51%であった。

男女間で比較したところ、腫瘍縮小は同程度であった。標的病変の SOLD における平均相対変化量は、男性では 22.50%、女性では 17.15%であった。

2.5.2.4.1.2　総合効果

全体の被験者の多くで認められた BOR は PD であり、レジメン 1 では 59.5%、レジメン 2 では 60.0%、レジメン 3 では 61.3%の被験者に認められた。22.8%の被験者の BOR は SD であった。レジメン 3 の 2 名に確定した PR が認められた（表 19）。

- 被験者 [redacted] は 5[redacted] 歳の女性であり、低分化型肺癌 TX/N1/MX と診断された。ベースラインの MMS は 3、間葉上皮転換因子増幅は認められなかった。テポチニブ投与量は 1400 mg、服薬遵守率は 99.7%であった。サイクル 2 来院において標的病変の SOLD が 60%減少しており、PR が示された。この効果は試験終了時来院以降も継続し、試験終了時の標的病変の SOLD は 77%減少していた。非標的病変の CR も認められ、新病変の出現はなかった。この被験者はテポチニブ投与 32 サイクルを完了し、PFS は 21.78 ヵ月であった。現在も single-subject IND においてテポチニブ投与を継続している。
- 被験者 [redacted] は 7[redacted] 歳の男性であり、食道腺癌 T3/N1/MX と診断された。ベースラインの MMS は 3、間葉上皮転換因子増幅は認められなかった。テポチニブはレジメン 3 で RP2D である 500 mg を投与、服薬遵守率は 96.34%であった。サイクル 2 及びサイクル 4 来院において PR が認められ、サイクル 4 来院の標的病変の SOLD は 48%減少していた。この被験者はテポチニブ投与 4 サイクルを完了し、試験終了時来院で画像診断による PD が認められるまでの PFS は 3.45 ヵ月であった。

さらに本試験中、レジメン 3 の 1 名及びレジメン 2 の 1 名に PR（未確定）が認められた。

表 19　最良総合効果－安全性解析対象集団（レジメンごと）、EMR200095-001 試験

		Tepotinib			
Parameter	Category	Regimen 1 (N=42)	Regimen 2 (N=45)	Regimen 3 (N=62)	Total (N=149)
BOR	PR	0	0	2 (3.2%)	2 (1.3%)
	SD	12 (28.6%)	10 (22.2%)	12 (19.4%)	34 (22.8%)
	PD	25 (59.5%)	27 (60.0%)	38 (61.3%)	90 (60.4%)
	NE	5 (11.9%)	8 (17.8%)	10 (16.1%)	23 (15.4%)
Objective response (PR + CR) Rate [90% CI]		0 (0.0%) [0.0%, 6.9%]	0 (0.0%) [0.0%, 6.4%]	2 (3.2%) [0.6%, 9.8%]	2 (1.3%) [0.2%, 4.2%]
Clinical benefit (PR + CR + SD) Rate [90% CI]		12 (28.6%) [17.4%, 42.1%]	10 (22.2%) [12.6%, 34.8%]	14 (22.6%) [14.2%, 33.0%]	36 (24.2%) [18.5%, 30.6%]

出典：Module 5.3.3.2.1, EMR200095-001, Table 15.2.1.13
BOR = 最良総合効果、CI = 信頼区間、CR = 完全奏効、NE = 評価不能、PD = 進行、PR = 部分奏効、SD = 安定。
Clopper-Pearson 法を用いて各割合の正確 CI を算出した。

2.5.2.4.2　無増悪生存期間

PFS のプロットをレジメンごとに図 2 に示す。PFS 中央値は、3 種のレジメン全てにおいて数値的に同程度であり、レジメン 1 では 1.38 ヵ月、レジメン 2 では 1.31 ヵ月、レジメン 3 では 1.38 ヵ月であった。画像診断による PD が最も報告頻度の高い事象であり（全被験者の 75.8%）、次いで画像診断

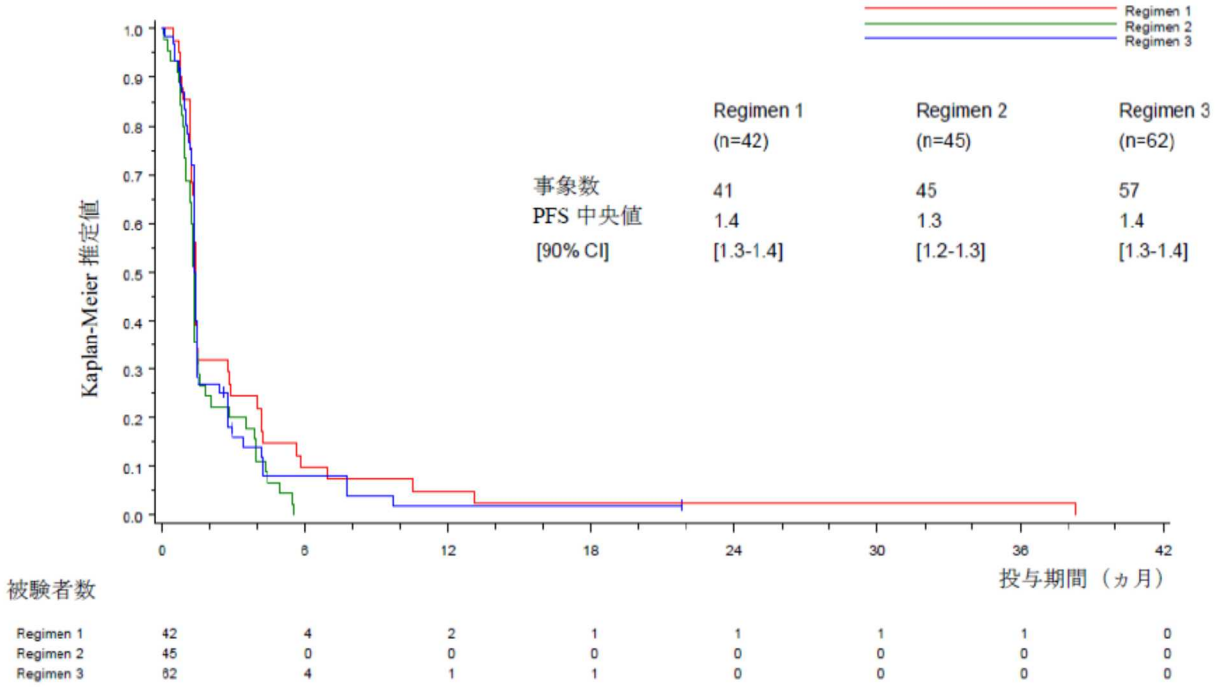
による PD を伴わない臨床的 PD（全被験者の 18.1%）、12 週間以内の死亡（全被験者の 2.0%）であった。

テポチニブの投与量が 500 mg 未満の被験者と投与量が 500 mg 以上の被験者を比較した場合も、PFS 中央値は同程度であり、500 mg 未満の被験者では 1.35 ヵ月、500 mg 以上の被験者では 1.38 ヵ月であった。

テポチニブの投与量が 500 mg の被験者の中では、カプセル剤を投与された被験者の PFS 中央値は 1.35 ヵ月、錠剤を投与された被験者は 1.41 ヵ月であった。

男女間で比較したところ、いずれの性別でも PFS 中央値は 1.35 ヵ月であった。

図 2　　無増悪生存期間－安全性解析対象集団（レジメンごと）、EMR200095-001 試験



出典：Module 5.3.3.2.1, EMR200095-001, Figure 15.2.1.25
CI＝ 信頼区間、PFS＝ 無増悪生存期間。

2.5.2.4.3　腫瘍評価のサブグループ解析

2.5.2.4.3.1　腫瘍組織の効果予測バイオマーカー測定

ベースラインの間葉上皮転換因子発現

ベースラインの腫瘍の間葉上皮転換因子発現を、MMS に基づき MMS 0-1、MMS 0-2、MMS 2-3、MMS 3、MMS 評価なし、MMS 評価不能に分類した。

ベースラインの MMS データは全被験者の 40.3%で欠損、このうちの 10.1%は評価不能、30.2%はバイオマーカー情報が特定されなかった。被験者の 24.2%が MMS 0-1 に分類された。このスコアを有する被験者の割合は、レジメン 2（22.2%）及びレジメン 3（19.4%）と比較して、レジメン 1（33.3%）で高かった。MMS 0-2 サブグループは全被験者集団の 49.0%（レジメン 1、2、3 のそれぞれ 45.2%、48.9%、51.6%）、MMS 2-3 サブグループは全被験者の 35.6%（レジメン 1、2、3 のそれぞれ 16.7%、37.8%、46.8%）で構成された。MMS 3 に分類された被験者は全体の 10.7%のみであった。このスコアを有する被験者の割合は、レジメン 2（11.1%）及びレジメン 3（14.5%）と比較して、レジメン 1（4.8%）で低かった。

ベースラインの間葉上皮転換因子増幅の状態

ベースラインの腫瘍の間葉上皮転換因子増幅の状態を、増幅、非増幅、評価不能、評価なしに分類した。

ベースラインの間葉上皮転換因子増幅状態のデータは全被験者の 46.3%で欠測していた。このうちの 5.4%は評価不能であり、40.9%はバイオマーカー情報が特定されなかった。9 名（6.0%）の被験者が増幅に分類され、全てレジメン 3 であった（14.5%）。非増幅サブグループは全被験者集団の 47.7%（レジメン 1、2、3 のそれぞれ 40.5%、44.4%、54.8%）で構成された。

2.5.2.4.3.2 ベースラインの腫瘍組織中バイオマーカーによるサブグループの腫瘍評価

ベースラインの腫瘍の間葉上皮転換因子発現

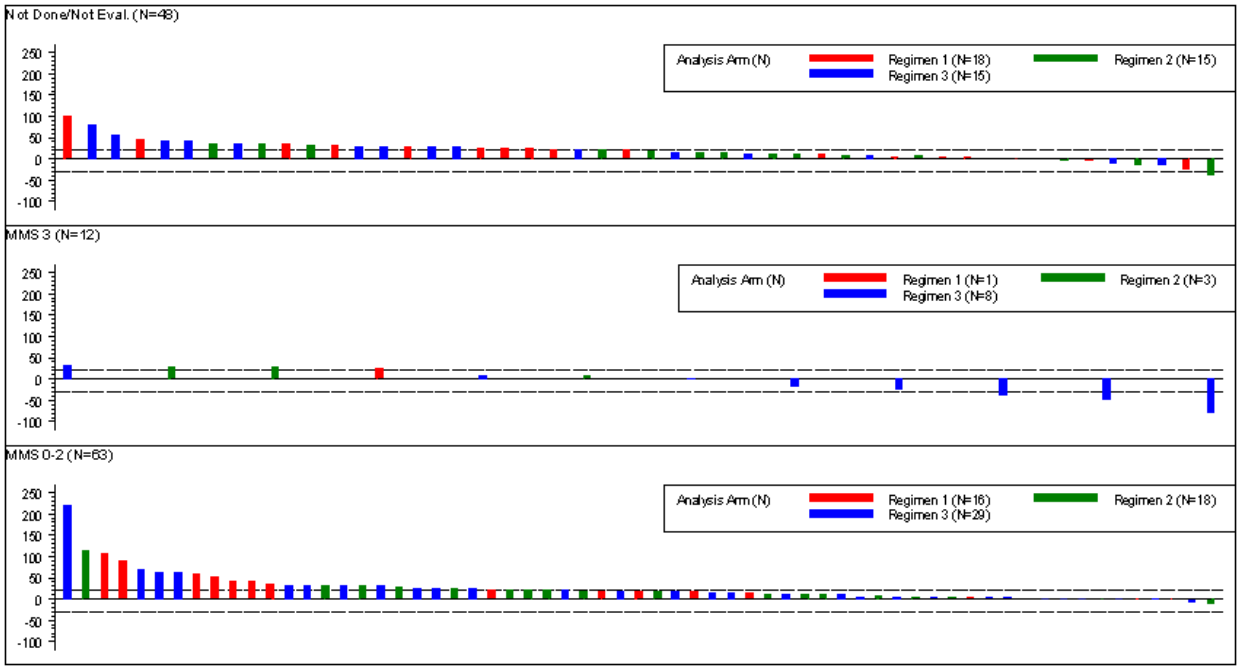
有効性を、MMS 0-2 と MMS 3 の被験者の間で、また MMS 0-1 と MMS 2-3 の被験者の間で比較した。

IHC の MMS 0-2 と MMS 3 の比較：

標的病変の SOLD における相対変化量を MMS グループごと（0-2 対 3）に図 3 に示す。安全性解析対象集団における標的病変の SOLD における平均相対変化量は、全レジメンを合計すると、MMS 0-2 グループでは 25.53%、MMS 3 グループでは−6.06%であった。MMS 3 グループでは MMS 0-2 グループよりも顕著な腫瘍縮小が認められる傾向がみられた。これは 30%以上の SOLD の減少が認められた被験者が、MMS 3 では 12 名中 3 名であったのに対し、MMS 0-2 では 63 名中 0 名であったことにより示された。

さらにクリニカルベネフィット率（PR + CR + SD）は、MMS 3 グループ（37.5%）が MMS 0-2 グループ（23.3%）より高かった。しかし、MMS 0-2 グループに比べて MMS 3 グループは被験者数が少なく、PFS 中央値は MMS 0-2 グループ（1.36 ヵ月）と MMS 3 グループ（1.38 ヵ月）の PFS 中央値は数値的に同程度の範囲にあった。

図 3　標的病変の SOLD における相対変化量－安全性解析対象集団［MMS グループ（0-2 対 3）ごと］、EMR200095-001 試験



出典：Module 5.3.3.2.1, EMR200095-001, Figure 15.2.2.14
MMS = MetMab スコア
ベースラインで測定不能病変を有する被験者及びベースライン後の測定値のない被験者は除外した。

レジメン 3 におけるテポチニブの投与量が 500 mg 以上の被験者は、上述の全試験集団の結果に対して顕著な影響を及ぼした。レジメン 3（全用量レベル併せて）の被験者とテポチニブの投与量が 500 mg 以上の被験者を別に解析したところ、結果は非常に類似していた。標的病変の SOLD における平均相対変化量は、MMS 0-2 グループのレジメン 3 では 25.25%、投与量 500 mg 以上のサブグループでは 26.16%（26 名）、これに対して MMS 3 グループではレジメン 3（8 名）及び 500 mg 以上のサブグループ（8 名）のいずれも−19.91%であった。しかしこれはレジメン 3 の MMS 3 グループの比較的少ない被験者数を対象としている。

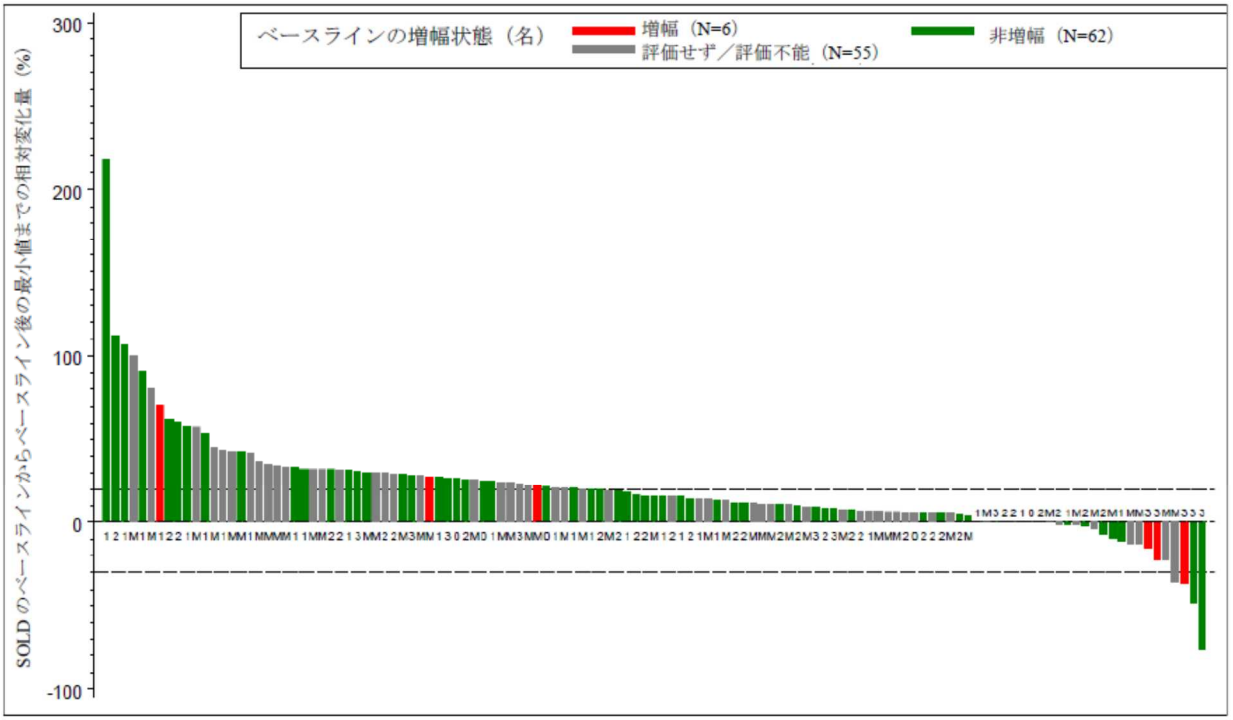
ベースラインの腫瘍の間葉上皮転換因子増幅の状態

間葉上皮転換因子増幅の被験者と非増幅の被験者の間で有効性を比較した。

標的病変の SOLD における相対変化量を間葉上皮転換因子増幅の状態ごとに図 4 に示す。安全性解析対象集団における標的病変の SOLD における平均相対変化量は、間葉上皮転換因子増幅グループでは 7.64%、非増幅グループでは 22.14%であった。図 4 では、腫瘍縮小が認められた被験者に間葉上皮転換因子増幅及び／又は MMS 3 の腫瘍が多いことが示されている。増幅グループでは非増幅グループよりも顕著な腫瘍縮小が認められる傾向があった。これは、SOLD の 30%以上の減少が認められた被験者が、非増幅グループでは 62 名中 2 名（3.2%）であったのに対して、増幅グループでは 6 名中 1 名（16.7%）であったことにより示された。

クリニカルベネフィット率（PR＋CR＋SD）は、増幅グループ（22.2%）と非増幅グループ（26.8%）間で同程度であった。

図 4　標的病変の SOLD における相対変化量－安全性解析対象集団（増幅の状態ごと）、EMR200095-001 試験



出典：Module 5.3.3.2.1, EMR200095-001, Figure 15.2.2.24
SOLD＝ 最長径の和
ベースラインで測定不能病変を有する被験者及びベースライン後の測定値のない被験者は除外した。
注：ベースラインの MMS；0-3、M=欠測

レジメン 3 におけるテポチニブの投与量が 500 mg 以上の被験者は、上述の全試験集団の間葉上皮転換因子増幅の状態によるサブグループ解析の上述の結果に対して顕著な影響を及ぼした。レジメン 3 の被験者とテポチニブの投与量が 500 mg 以上の被験者を別に解析したところ、得られたデータは非常に類似していた。標的病変の SOLD における平均相対変化量は、非増幅グループのレジメン 3 では 17.84%、500 mg 以上のサブグループでは 18.28%であったのに対して、増幅グループのレジメン 3 及び 500 mg 以上のサブグループではともに 7.64%であった。

2.5.2.4.3.3 ベースラインの血清中バイオマーカーによるサブグループの腫瘍評価

ベースラインの血清中 shMet

間葉上皮転換因子受容体は自然の状態で細胞表面において切断されることがあり、その結果として shMet と呼ばれる大きな断片が放出される。循環血中の shMet は間葉上皮転換因子リガンド HGF を補捉する可能性があるため、間葉上皮転換因子経路の活性化を阻害し得る。ベースラインの血清中 shMet レベルを中央値以下と中央値超に分類した。

テポチニブの投与量が 500 mg 未満の被験者を解析したところ、shMet レベルが中央値超の被験者と比較して、中央値以下の被験者で腫瘍縮小が良好である傾向がわずかに認められた。しかし、この傾向はテポチニブの投与量が 500 mg 以上の被験者では認められなかった。PFS は、いずれのテポチニブ用量レベルでも、2 つの shMet サブグループの間に差はなかった。

ベースラインの血清中 VEGF

VEGF は血管新生促進因子として知られ、腫瘍の血管形成の促進を介して固形癌の増殖に関与すると考えられている。ベースラインの血清中 VEGF レベルを中央値以下と中央値超に分類した。

テポチニブの投与量が 500 mg 未満の被験者を解析したところ、VEGF レベルが中央値超の被験者と比較して、中央値以下の被験者で腫瘍縮小が良好である傾向がわずかに認められた。しかし、この傾向はテポチニブの投与量が 500 mg 以上の被験者では認められなかった。PFS は、用量レベル 500 mg 未満では VEGF レベルが中央値超の被験者と比較して、中央値以下の被験者でわずかに長かったが、用量レベル 500 mg 以上では 2 つの VEGF サブグループの間に差はなかった。

ベースラインの血清中 HGF

HGF は間葉上皮転換因子受容体のリガンドであり、高レベルであることは腫瘍の進行及び予後不良と関連している。ベースラインの血清中 HGF レベルを 2 通り、すなわち中央値以下と中央値超、及び上位四分位数以下と上位四分位数超で分類した。

テポチニブの投与量が 500 mg 未満の被験者又は 500 mg 以上の被験者をそれぞれ解析したところ、いずれにおいても HGF レベルが中央値超の被験者よりも中央値以下の被験者で腫瘍縮小が良好である傾向がわずかに認められた。PFS は、いずれのテポチニブ用量レベルでも、2 つの HGF サブグループの間に差はなかった。

テポチニブの投与量が 500 mg 未満の被験者又は 500 mg 以上の被験者をそれぞれ解析したところ、いずれにおいても HGF レベルが上位四分位数以下の被験者よりも、上位四分位数超の被験者で腫瘍縮小が良好である傾向がわずかに認められた。PFS は、用量レベル 500 mg 未満では HGF レベルが上位四分位数超の被験者よりも上位四分位数以下の被験者で少し長かったが、用量レベル 500 mg 以上では 2 つの HGF サブグループの間に差はなかった。

2.5.2.4.4 有効性の結論

本試験では、有効性は副次目的の 1 つであった。テポチニブ投与の潜在的有効性を示す所見が認められた。標的病変の SOLD における相対変化量により、レジメン 3 の被験者の腫瘍縮小がレジメン 1 及び 2 の被験者よりも良好である傾向が認められた。これは、テポチニブの投与量が 500 mg 未満の

被験者と比較して、500 mg 以上の被験者で顕著であった。用量レベル 500 mg の錠剤とカプセル剤では、投与された被験者の腫瘍縮小は概ね同程度であった。PFS 中央値及びクリニカルベネフィット率はいずれも、3 種のレジメンで、また男女間で数値的に同程度の範囲であり、用量レベル（500 mg 未満対 500 mg 以上）又はテポチニブの製剤の影響を受けなかった。

多くの被験者の BOR は PD（60.4%）又は SD（22.8%）であった。1.3%に奏効が認められ、残る被験者は評価不能であった。レジメン 3 の 2 名には、テポチニブ治療に対して確定した PR が認められた。テポチニブ 500 mg が投与された食道腺癌 T3/N1/MX と診断された 7[redacted] 歳の男性で、確定した PR が認められ、標的病変の SOLD は 48%減少した。テポチニブ 1400 mg が投与された低分化型肺癌 TX/N1/MX と診断された 5[redacted] 歳の女性で、試験終了時来院で確定した PR が認められ、標的病変の SOLD は 60%減少した。非標的病変の CR も認められ、新病変の出現はなかった。この女性は現時点（報告書作成時点）でも single-subject IND においてテポチニブ投与を継続している。さらに本試験中、2 名（レジメン 2 及び 3 の各 1 名）にテポチニブ治療における未確定の PR が認められたが、その後試験終了時では PD であった。

被験者数が限られており、認められたテポチニブの活性が緩やかであったことから、検討したバイオマーカーの効果予測能については定量的かつ頑健な結論を導くことはできなかった。結果からは、間葉上皮転換因子増幅及び／又は MMS 3 の腫瘍は、腫瘍縮小が認められた被験者に多いことが示唆された。実際に、MMS 3 の腫瘍を有する被験者では、MMS 0-2 の腫瘍を有する被験者と比較してテポチニブの活性（BOR と標的病変の SOLD における相対変化量による）が高いことを示唆する所見が認められた。したがって間葉上皮転換因子の過剰発現／増幅は、潜在的正の効果予測バイオマーカーである。

バイオマーカーの結果より、血清中の shMet（間葉上皮転換因子活性化の阻害因子の可能性がある）及び VEGF（血管新生促進因子）のレベルが、500 mg 未満で投与したテポチニブの活性（BOR と標的病変の SOLD における相対変化量による）に影響を及ぼす可能性が示唆された。さらに、500 mg 以上で投与したテポチニブの活性（標的病変の SOLD における相対変化量による）は高い血清中 HGF レベルの影響を受ける可能性がある。全体的に shMet、VEGF、HGF の血清中レベル高値は、潜在的負の効果予測／予後予測バイオマーカーであると考えられた。

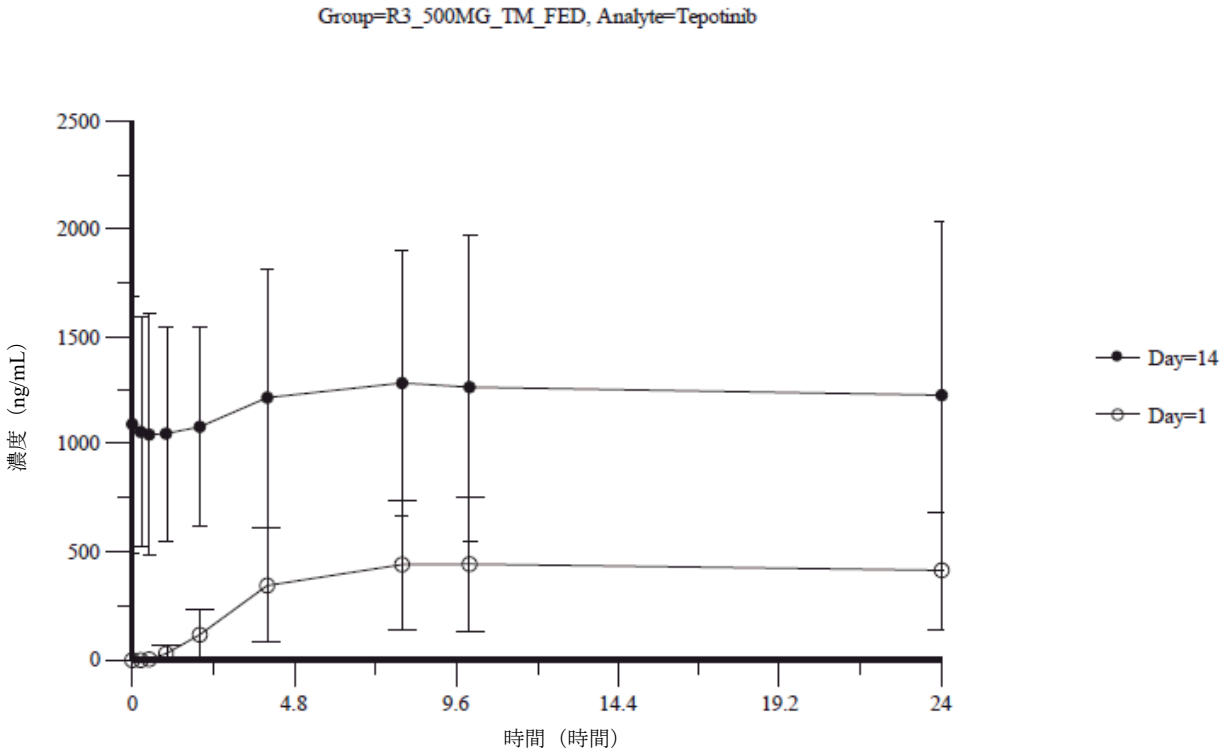
2.5.2.5 薬物動態の結果

テポチニブ濃度データは、テポチニブを 1 回以上投与された被験者 149 名より得られた。これらの被験者のうち、CF2 を投与された被験者数は、レジメン 1、2 及び 3 でそれぞれ 21、25 及び 40 名であった。CF1 を投与された被験者の PK データは、レジメン 1 及び 2 の被験者それぞれ 21 及び 20 名より得られた。レジメン 3 で TF1 を投与された被験者の PK 結果は、被験者 22 名より得られた。

2.5.2.5.1 テポチニブの血漿中濃度

テポチニブ 1 日 1 回投与時の定常状態の濃度－時間プロファイルを図 5 に示す。

図 5　テポチニブ単回（Day 1）及び反復投与（Day 14）後 24 時間の血漿濃度－時間プロファイル［算術平均（±標準偏差）、線形尺度］－PK 解析対象集団、EMR200095-001 試験



出典：Module 5.3.3.2.1, EMR200095-001, Figure 15.4.2.9, Figure 48

2.5.2.5.2　テポチニブの薬物動態パラメータ

レジメン 1、2 及び 3 で[redacted]テポチニブをカプセル剤（CF2）又は錠剤（TF1）として反復投与したときの PK パラメータ推定値の概要をそれぞれ表 20、表 21 及び表 22 に示す。

表 20 [redacted]原薬を用いたカプセル剤（CF2）反復投与時のテポチニブの主な PK パラメータの概要－レジメン 1、サイクル 1、Day 14、EMR200095-001 試験

Dose (mg)	N	Regimen 1/Day 14				
		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24h} (ng/mL*h)	$CL_{ss/f}$ (L/h)	C_{av} (ng/mL)
30	2	112.6 (26.1%) 114.5 (93.9 – 135)	2.1 (0.0 – 4.3)	2266.7 (29.5%) 2314.2 (1847 – 2781)	13.24 (29.5%) 13.51 (10.79 – 16.24)	94.44 (29.5%) 96.43 (77.0 – 115.9)
60	3	204.6 (24.2%) 224.0 (156 – 245)	8.0 (4.0 – 8.0)	4443.1 (28.1%) 4995.9 (3241 – 5416)	13.50 (28.1%) 12.01 (11.08 – 18.51)	185.13 (28.1%) 208.16 (135.1 – 225.7)
100	3	262.8 (10.2%) 274.0 (234 – 283)	8.0 (4.0 – 24.0)	5499.6 (7.0%) 5293.3 (5271 – 5961)	18.18 (7.0%) 18.89 (16.77 – 18.97)	229.15 (7.0%) 220.55 (219.6 –248.4)
145	3	379.3 (19.8%) 345.0 (333 – 475)	4.0 (0.0 – 24.0)	8099.6 (18.0%) 7349.2 (7264 – 9953)	17.90 (18.0%) 19.73 (14.57 – 19.96)	337.5 (18.0%) 306.2 (302.7 – 414.7)
215	3	697.2 (49.8%) 539.0 (524 – 1200)	8.0 (4.0 – 8.0)	13938.4 (50.9%) 12037.7 (9438 – 23835)	15.4 (50.9%) 17.9 (9.0 – 22.8)	580.77 (50.9%) 501.6 (393.2 – 993.1)
300	3	810.9 (12.3%) 798.0 (724 – 923)	8.0 (0.0 – 10.2)	18276.5 (12.4%) 18650.3 (16016 – 20438)	16.41 (12.4%) 16.1 (14.7 -18.7)	761.52 (12.4%) 777.1 (667.3 - 851.6)
400	3	562.5 (45.0%) 591.0 (358 – 841)	0.3 (0.0 – 10.0)	12256.8 (49.1%) 12882.4 (7529 – 18985)	32.64 (49.1%) 31.05 (21.07 – 53.13)	510.7 (49.1%) 536.8 (313.7 – 791.0)

Source: Module 5.3.3.2.1, EMR200095-001, Table 15.4.1.5

AUC_{0-24h} = 24 時間の血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{av} = 定常状態における濃度平均値、$CL_{ss/f}$ = クリアランス、C_{max} = 最高血漿中濃度、t_{max} = 最高血漿中濃度到達時間

値は幾何平均値（幾何 CV%）、中央値（最小値 – 最大値）、t_{max} は中央値（最小値 – 最大値）を示す。

表 21 [redacted]原薬を用いたカプセル剤（CF2）反復投与時のテポチニブの主な PK パラメータの概要－レジメン 2、サイクル 1、Day 19、EMR200095-001 試験

Dose (mg)	N	Regimen 2/Day 19					
		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24h} (ng/mL*h)	AUC_{0-48h} (ng/mL*h)	$CL_{ss/f}$ (L/h)	C_{av} (ng/mL)
60	5	88.55 (53.0%) 91.2 (46.5 – 161)	10.0 (4.1 – 10.1)	1730.6 (50.7%) 1767.3 (968 – 3091)	3031.7 (55.8%) 3067.3 (1811 – 5808)	19.79 (55.8%) 19.56 (10.33 – 33.14)	63.16 (55.8%) 63.9 (37.7 – 121.0)
100	5	181.4 (34.4%) 161.0 (129 – 263)	10.0 (2.0 – 24.1)	3456.5 (36.7%) 2823.4 (2436 – 5236)	7565.6 (35.0%) [a] 7936.9 (5540 – 10169)	13.22 (35.0%) [a] 13.65 (9.83 – 18.05)	157.62 (35.0%) [a] 165.4 (115.4 – 211.9)
130	6	178.4 (67.6%) 232.5 (60.7 – 300)	8.0 (4.0 – 10.0)	3283.7 (65.4%) 4401.4 (1196 – 5136)	5305.5 (62.6%) [b] 7384.8 (2415 – 8362)	24.50 (62.6%) [b] 17.60 (15.55 – 53.83)	110.53 (62.6%) [b] 153.85 (50.3 – 174.2)
175	3	300.5 (8.9%) 309.0 (272 – 323)	10.0 (8.0 – 10.0)	5481.5 (14.9%) [c] 5511.8 (4935 – 6089)	9051.1 [d]	19.34 [d]	188.6 [d]
315	3	722.4 (32.2%) 798.0 (508 – 930)	8.0 (8.0 – 25.9)	14471.2 (29.3%) 16821.2 (10389 – 17342)	27760.2 (25.1%) 31045.4 (20905 – 32962)	11.35 (25.1%) 10.15 (9.56 – 15.07)	578.34 (25.1%) 646.8 (435.5 – 686.7)

Source: Module 5.3.3.2.1, EMR200095-001, Table 15.4.1.5

AUC_{0-24h} = 24 時間の血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{0-48h} = 48 時間の血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{av} = 定常状態における濃度平均値、$CL_{ss/f}$ = クリアランス、C_{max} = 最高血漿中濃度、t_{max} = 最高血漿中濃度到達時間

値は幾何平均値（幾何 CV%）、中央値（最小値 – 最大値）、t_{max} は中央値（最小値 – 最大値）を示す。PK パラメータの推定は [a]4 名、[b]5 名、[c]2 名、[d]1 名のみ可能であった。

表 22 [redacted]原薬を用いたカプセル剤（CF2）又は錠剤（TF1）反復投与時のテポチニブの主な PK パラメータの概要－レジメン 3、サイクル 1、Day 14、EMR200095-001 試験

Dose (mg)	N	Regimen 3/Day 14				
		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24h} (ng/mL*h)	$CL_{ss/f}$ (L/h)	C_{av} (ng/mL)
300 Capsules	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 Capsules	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 Tablets	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 Capsules	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 Capsules	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 Capsules	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)

出典：Module 5.3.3.2.1, EMR200095-001, Table 15.4.1.5

AUC_{0-24h} = 24 時間の血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{av} = 定常状態における濃度平均値、$CL_{ss/f}$ = クリアランス、C_{max} = 最高血漿中濃度、t_{max} = 最高血漿中濃度到達時間

値は幾何平均値（幾何 CV%）、中央値（最小値 – 最大値）、t_{max} は中央値（最小値 – 最大値）を示す。PK パラメータの推定は [a]13 名のみ可能であった。

全てのレジメンで、いずれの用量コホートでもテポチニブ濃度の蓄積が認められた。レジメン 1 及び 3 の 1 日 1 回投与時の 24 時間の血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24h}$）の蓄積率中央値の範囲は、1.993～4.309 であった。

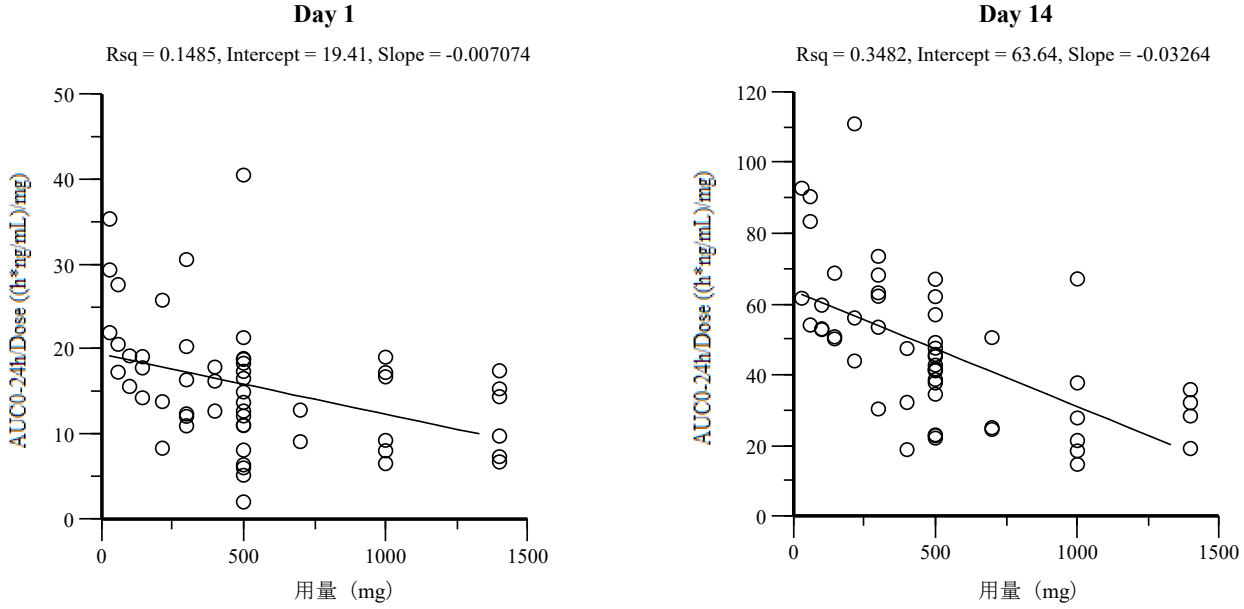
最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）が長いためテポチニブ反復投与時の消失相の評価は困難であったが、レジメン 1 に登録された部分集団では、サイクル 1 Day 14 の最終投与後の濃度を用いることにより消失速度定数とそれに由来するパラメータの検討は可能と考えられた。$V_{z/f}$ 値の範囲は 579.3～1978.3 L と推定された。さらに、見かけの消失半減期の範囲は、選択した被験者で 33.4～110.9 時間と推定された。これらの結果は、蓄積データから得られた見かけの半減期推定値と一致している。

t_{max} が長く、見かけの半減期が約 46 時間であることから、テポチニブ 1 日 1 回反復投与時の濃度－時間プロファイルが平坦であることを説明できる。これは、本試験で認められた低いピーク値トラフ値変動の値によっても裏付けられている。レジメン 3 で、RP2D の 500 mg 1 日 1 回投与時の定常状態のピーク値トラフ値変動の中央値は、CF2 及び TF1 でそれぞれ 30.1%及び 32.1%であった。

2.5.2.5.3 テポチニブの用量比例性

最初の評価として、レジメン 1 及び 3 の[redacted]テポチニブ含有カプセル剤（CF2）1 日 1 回投与時の $AUC_{0\text{-}24h}$ 及び C_{max} のデータを、30 mg から 1400 mg までの全用量範囲で評価できるよう統合した。初回投与及び反復投与時の、用量で調整した各 $AUC_{0\text{-}24h}$ 値の用量に対するプロットを図 6 に示す。明らかに、テポチニブの用量増加に伴う $AUC_{0\text{-}24h}$ の増加が認められたが、初回投与後の C_{max} 及び 1 日 1 回反復投与後の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の分散分析により、用量比例性は否定された。

図 6 [redacted]テポチニブカプセル剤（CF2）を単回投与（Day 1）及び反復投与（Day 14）時の、用量により標準化した $AUC_{0\text{-}24h}$ の用量に対するプロット及び回帰直線－レジメン 1 及び 3 の統合、EMR200095-001 試験



出典：Module 5.3.3.2.1, EMR200095-001, Figure 15.4.1.18, Figure 15.4.1.42

テポチニブの単回投与時と 1 日 1 回又は週 3 回の両方の反復投与時において、C_{max} 及び AUC_{0-24h} の増加には線形性が認められた。しかし、C_{max} 及び AUC_{0-24h} の用量比例的な増加が認められたのは 30～300 mg の低い用量範囲であり、300 mg を超える用量では用量比を下回る増加が認められた。この結果は見かけのクリアランス値の比較にも反映されている。低用量範囲 30～315 mg では、$CL_{ss/f}$ の範囲は 11.35～24.50 L/h で安定していた。しかし、特に 700 mg 以上の高用量では $CL_{ss/f}$ の値は大きく、35.24～40.92 L/h であった。TF1 投与時の $CL_{ss/f}$ 推定値は 26.43 L/h であった。TF1 反復投与時、CF2 に比べてバイオアベイラビリティが上昇し、同時に AUC_{0-24h} 及び C_{max} の 37%及び 38%の増加が認められた。初回投与時に評価した t_{max} に変化はなかった。

2.5.2.5.4 [redacted]テポチニブ含有カプセル剤 115 mg に対する食事の影響

レジメン 1 及び 2 で[redacted]テポチニブ含有カプセル剤（CF1）115 mg を単回又は反復投与した被験者 4 群を対象に、食事の影響を並行法で検討した。2 種のレジメンの各 6 名は空腹時に CF1 を投与し（基準投与）、レジメン 1 の 6 名とレジメン 2 の 7 名は毎日朝食開始から 30 分後に CF1 を投与（試験投与）するよう求められた。

CF1 投与時のテポチニブの PK に対する潜在的な食事の影響の評価として、当初反復投与での比較（表 23）を検討していたが、評価のため両レジメンの被験者のデータを統合して単回投与でも比較した（表 24）。レジメン 1 の 3 名とレジメン 2 の 1 名は、CF1 食後投与時の反復投与の濃度が得られなかった。

表 23　反復投与における[redacted]テポチニブカプセル剤（CF1）食後投与（試験）の、空腹時投与（基準）に対する AUC_{0-24h}、AUC_{0-48h}、C_{max} の比及び 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

出典：Module 5.3.3.2.1, EMR200095-001, Table 15.4.7.2, Table 15.4.7.3
AUC_{0-24h} = 24 時間の血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{0-48h} = 48 時間の血漿中濃度－時間曲線下面積、CI = 信頼区間、C_{max} = 最高血漿中濃度

表 24 単回投与における[redacted]テポチニブカプセル剤（CF1）食後投与（試験）の、空腹時投与（基準）に対する $AUC_{0\text{-}24h}$ 及び C_{max} の比及び 90%信頼区間、Day 1、EMR200095-001 試験

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

出典：Module 5.3.3.2.1, EMR200095-001, Table 15.4.7.1
$AUC_{0\text{-}24h}$ = 24 時間の血漿中濃度－時間曲線下面積、CI = 信頼区間、C_{max} = 最高血漿中濃度

被験者数の少なさと PK パラメータのばらつきに潜在的に起因し、いずれの比較も有意ではなかったが、食後の反復及び単回投与の両方において、AUC 及び C_{max} の比が一貫して上昇したことから、食事が CF1 のバイオアベイラビリティを増加させる可能性が示唆された。反復投与時のテポチニブの t_{max} の推定には制限があるため、単回投与での比較は重要と考えられる。Hodges-Lehman 推定量では、CF1 食後単回投与時の t_{max} の変化は示されなかった。

2.5.2.5.5 [redacted]テポチニブ 500 mg のカプセル剤対錠剤の相対的バイオアベイラビリティ

[redacted]テポチニブを用いたカプセル剤（CF2）から[redacted]テポチニブを用いた新規錠剤（TF1）導入後の相対的バイオアベイラビリティを評価した。最初の評価は用量漸増フェーズの間に実施し、TF1 投与後のバイオアベイラビリティの増加を推定した。最終評価では、CF2（対照薬、20 名）又は TF1（被験薬、22 名）で[redacted]テポチニブを 1 日 1 回 500 mg 継続投与された全ての被験者から得られたデータにより評価した。データの入手状況により、各 PK パラメータで観察数は異なっていた（表 25 及び表 26）。

表 25 反復投与（Day 14）における $AUC_{0\text{-}24h}$ 及び C_{max} の錠剤（TF1）／カプセル剤（CF2）の比及び 90%信頼区間：対数変換データ、EMR200095-001 試験

Regimen	Parameter	Observations	Ratio	90% CIs
3	$AUC_{0\text{-}24h}$	31	1.37	1.07, 1.75
3	C_{max}	36	1.38	1.10, 1.73

Source: Module 5.3.3.2.1, EMR200095-001, Table 15.4.8.2
$AUC_{0\text{-}24h}$ = 24 時間の血漿中濃度－時間曲線下面積、CI = 信頼区間、C_{max} = 最高血漿中濃度

表 26 単回投与（Day 1）における $AUC_{0\text{-}24h}$ 及び C_{max} の錠剤（TF1）／カプセル剤（CF2）の比及び 90%信頼区間、EMR200095-001 試験

Regimen	Parameter	Observations	Ratio	90% CIs
3	$AUC_{0\text{-}24h}$	40	1.29	0.92, 1.81
3	C_{max}	42	1.36	1.00, 1.85

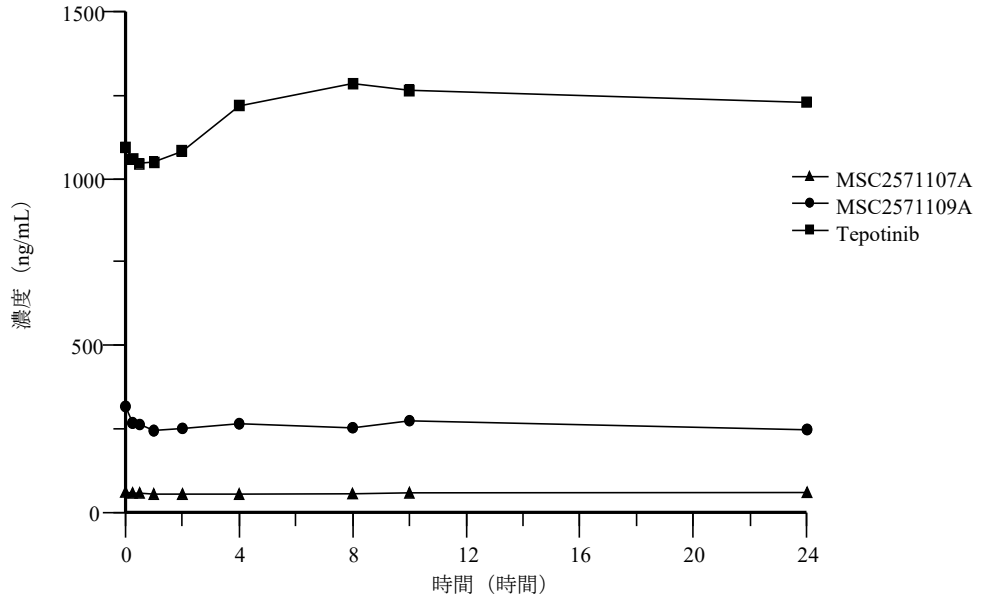
Source: Module 5.3.3.2.1, EMR200095-001, Table 15.4.8.1

反復投与後の PK パラメータの比較は同様であった。表 25 のとおり、$AUC_{0\text{-}24h}$（定常状態の投与間隔 1 回分の AUC を反映）及び C_{max} でそれぞれ 37%及び 38%の統計学的に有意な増加が認められ、TF1 の使用によりバイオアベイラビリティの増加が示された。単回投与では、TF1 で曝露パラメータの増加傾向が既に示された（表 26）。TF1 と CF2 の t_{max} の差の Hodges-Lehman 推定量は 0.0（90% CI 推定値：−2.0, 0.0）であり、TF1 投与による t_{max} への関連する影響はなかった。

2.5.2.5.6 血漿中テポチニブ代謝物

500 mg テポチニブ錠剤反復投与時の、代謝物 MSC2571107A、MSC2571109A 及びテポチニブの血漿中濃度平均値－時間プロファイルの比較を図 7 に示す。

図 7 500 mg 錠剤反復投与時（Day 14、サイクル 1）の、テポチニブ、代謝物 MSC2571107A 及び MSC2571109A の血漿中濃度算術平均値－時間曲線、EMR200095-001 試験



出典：Module 5.3.3.2.1, EMR200095-001, Figure 15.4.2.38

MSC2571107A の曝露量はテポチニブの反復投与量の増加に伴い増加する傾向を示したが、MSC2571109A の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ はテポチニブ投与量の増加に対して一貫した関連性を示さなかった。単回投与時の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ と比較して、全用量コホートで両代謝物とも反復投与後の曝露量が大きかった。その結果として、$AUC_{0\text{-}24h}$ の蓄積率中央値は、MSC2571107A は 2.3～8.1、MSC2571109A は 2.1～4.8 であった。しかし代謝物の蓄積データにはばらつきがあり、1 名の $AUC_{0\text{-}24h}$ では比が 15.8 にもなったことから、1 日 1 回 14 日間の反復投与後の PK プロファイリング時点で代謝物が定常状態の濃度に達していたかどうか不明であった。したがって、得られたデータから代謝物と未変化体テポチニブとの曝露量比は推定できなかった。

2.5.2.5.7 薬物動態の結論

特に記載のない限り、ここでは[redacted]テポチニブを用いたカプセル剤（CF2）又は錠剤（TF1）投与時の結果に基づいた PK の結論を記載する。

Day 1 の単回投与時、テポチニブは緩徐に吸収され、t_{max} 中央値の範囲は 8～10 時間であり、これには中央値 0.25～2 時間のラグタイム（t_{lag}）が含まれた。

テポチニブの PK に関する情報は、長い t_{max} に比べて投与間隔の短い投与スケジュールによる制約を受けた。しかし 3 種のレジメン全てで、反復投与後のテポチニブ濃度に蓄積が認められた。TF1 500 mg 反復投与時の $AUC_{0\text{-}24h}$ の蓄積率に基づくと、見かけの半減期平均値は 46 時間と推定された。

レジメン 1 の選択された被験者の部分集団において、$V_{z/f}$値の範囲は 579.3～1978.3 L であると推定された。t_{max} と見かけの $t_{1/2}$ の推定値と同様に、定常状態の C_{max} と最低濃度の値は定常状態における濃度平均値（C_{av}）値付近で変動が小さく、500 mg の CF2 又は TF1 1 日 1 回投与時ではそれぞれ 30.1%及び 32.1%であった。

テポチニブ単回投与時、若しくは 1 日 1 回又は週 3 回の反復投与時、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の増加には線形性が認められた。しかし、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の用量比例的な増加が認められたのは 30～300 mg の低い用量範囲であり、300 mg を超える用量では用量比を下回る増加が認められた。この結果は見かけのクリアランス値の比較にも反映されている。この低用量範囲 30～315 mg では、$CL_{ss/f}$ の範囲は 11.35～24.50 L/h で安定していた。しかし、特に 700 mg 以上の高用量では $CL_{ss/f}$ の値は大きく、35.24～40.92 L/h であった。ただし TF1 を用いることにより、用量比例性範囲は 500 mg まで拡大すると考えられる。TF1 投与時の $CL_{ss/f}$ 推定値は 26.43 L/h であった。

TF1 反復投与時、CF2 に比べてバイオアベイラビリティが上昇し、同時に $AUC_{0\text{-}24h}$ 及び C_{max} の 37%及び 38%の増加が認められた。単回投与後の t_{max} に変化はなかった。

統計学的には有意ではなかったが、反復投与と単回投与の両方とも、食後投与では AUC 及び C_{max} の比全てが上昇し、食事によって CF1 のバイオアベイラビリティが上昇することが示された。一方で、カプセル剤食後単回投与時に、t_{max} に変化は認められなかった。

利用可能な代謝物データを検討したところ、2 種の代謝物の生成は遅く、選択した用量コホートの全てにおいて、いずれの代謝物も最初に測定可能な濃度が得られたのは投与 2 時間後であり、t_{max} 中央値は 24 時間であった。1 日 1 回反復投与時の血漿中での蓄積の程度は、両代謝物いずれにおいてもテポチニブよりわずかに高かった。

2.5.2.6 安全性の結果

2.5.2.6.1 曝露量

レジメン 3 の RP2D（500 mg）の投与期間中央値は 6.0 週、累積投与量中央値は 21000 mg であった。完了したサイクル数の中央値は 2.0 サイクルであった。全体で 21.4%の被験者が投与を一時的に中断し、11.9%が減量した用量で継続した。

2.5.2.6.2 有害事象

TEAE の概要をレジメンごとに表 27 に示す。1 件以上の TEAE が発現した被験者数は、3 種のレジメン全てにおいて多く、計 145 名（97.3%）に TEAE が発現した。計 51.0%の被験者に治験薬との因果関係が否定できないと考えられた TEAE が発現した。計 35.6%の被験者に重篤な有害事象（SAE）が認められ（全て入院に至り、その多くが Grade 2 又は 3）、うちレジメン 2 の 1 名には治験薬との因果関係が否定できない SAE が認められた。

全体で 45.6%の被験者に Grade 3 以上の TEAE、8.7%に Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE が発現した。5.4%のみに Grade 4 以上の TEAE が発現し、そのうちレジメン 1 の 1 名

のみに Grade 4 以上の因果関係が否定できない TEAE が発現した。本試験中、安全性解析対象集団の4.0%のみに DLT が認められた。

13.4%の被験者に永続的な治験薬投与中止に至った TEAE が発現し、レジメン 1 の被験者では 7.1%、レジメン 2 では 8.9%、レジメン 3 では 21.0%に発現した。全体で 3 名に永続的な治験薬投与中止に至った治験薬との因果関係が否定できない TEAE が発現した。レジメン 3 の 1 名（用量レベル 500 mg）に、死亡に至った TEAE が認められたが、治験薬との因果関係はないと考えられた。

レジメン 3 で RP2D（500 mg）を投与された被験者のデータは、概ね上述の全試験集団のデータを反映したものであった。1000 mg までの用量レベルで治験薬との因果関係が否定できない TEAE に用量依存性は認められなかったが、コホートの被験者数が少ないことから、用量依存性を完全に否定することはできない。レジメン 3 で最高用量レベル（1400 mg）を投与された被験者では、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現率（85.7%）が他の低用量レベルを投与された被験者に比べて高かった。

表 27　試験治療下で発現した有害事象の概要－安全性解析対象集団（レジメンごと）、EMR200095-001 試験

	Tepotinib			
Number of subjects with	Regimen 1 (N = 42)	Regimen 2 (N = 45)	Regimen 3 (N = 62)	Total (N = 149)
TEAEs	41 (97.6%)	45 (100.0%)	59 (95.2%)	145 (97.3%)
TEAEs related to study drug	14 (33.3%)	23 (51.1%)	39 (62.9%)	76 (51.0%)
SAEs	14 (33.3%)	17 (37.8%)	22 (35.5%)	53 (35.6%)
SAEs related to study drug	0 (0.0%)	1 (2.2%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
TEAEs with toxicity grade≥ 3	17 (40.5%)	19 (42.2%)	32 (51.6%)	68 (45.6%)
TEAEs related to study drug with toxicity grade ≥ 3	1 (2.4%)	3 (6.7%)	9 (14.5%)	13 (8.7%)
TEAEs with toxicity grade≥ 4	2 (4.8%)	3 (6.7%)	3 (4.8%)	8 (5.4%)
TEAEs related to study drug with toxicity grade ≥ 4	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
DLTs	1 (2.4%)	3 (6.7%)	2 (3.2%)	6 (4.0%)
TEAEs leading to permanent discontinuation of study drug	3 (7.1%)	4 (8.9%)	13 (21.0%)	20 (13.4%)
Related TEAEs leading to permanent discontinuation of study drug	1 (2.4%)	0 (0.0%)	2 (3.2%)	3 (2.0%)
TEAEs leading to temporary discontinuation of study drug	5 (11.9%)	6 (13.3%)	15 (24.2%)	26 (17.4%)
TEAEs leading to dose reduction of study drug	1 (2.4%)	2 (4.4%)	7 (11.3%)	10 (6.7%)
SAEs leading to hospitalization	14 (33.3%)	17 (37.8%)	22 (35.5%)	53 (35.6%)
TEAEs leading to death	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	1 (0.7%)
TEAEs related to study drug leading to death	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

出典：Module 5.3.3.2.1, EMR200095-001, Table 15.3.1.1
DLT = 用量制限毒性、SAE = 重篤な有害事象、TEAE = 試験治療下で発現した有害事象

本試験で認められた全ての有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象を、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）ごとにそれぞれ表 66、表 67 に示す。

本試験中、全体で 97.3%の被験者に TEAE が認められた。最も高頻度に認められた SOC（全被験者の 60%以上）は、胃腸障害（69.1%）、一般・全身障害および投与部位の状態（63.1%）、代謝および栄養障害（60.4%）であった。PT レベルで 20%以上の被験者に認められた 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%）、嘔吐（21.5%）であった。これらの症状は概ね報告された既往歴の典型的な症状であった。

2.5.2.6.3 NCI-CTCAE Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象

Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE が発現した被験者が少ないため、発現率の比較について明確な結論を出すことができなかった。本試験中、13 名（8.7%）に Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE が認められた。最も高頻度に認められた SOC（全被験者の 3%以上）は、一般・全身障害および投与部位の状態（3.4%）及び臨床検査（3.4%）であった。PT レベルで 1%以上の被験者に認められた Grade 3 以上の因果関係が否定できない TEAE は、（発現率降順）末梢性浮腫、リパーゼ増加、疲労、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、嘔吐であった。

レジメン 1（用量レベル 115 mg）の被験者 1 名（[redacted]）に Grade 4 以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE である無症候性リパーゼ増加が認められた。この事象は DLT として報告され、腹部超音波検査を行った。Grade 変化の報告があり、治験薬の投与を中止した。

2.5.2.6.4 用量制限毒性

本試験中、全体で 6 名に DLT が認められた。

- レジメン 1 の 1 名では用量レベル 115 mg でリパーゼ増加（Grade 4）とアミラーゼ増加（Grade 3）が発現した。いずれの酵素もベースラインでは正常範囲内であった。この被験者には胃食道逆流性疾患の既往歴があった。
- レジメン 2 の 2 名（1 名は 60 mg、1 名は 100 mg を投与）にリパーゼ増加（ともに Grade 3）が発現した。1 名には腹痛と無食欲、もう 1 名にはリパーゼ増加及びトランスアミナーゼ上昇の既往歴があった。2 名ともベースラインの酵素レベルは正常範囲内であった。レジメン 2 の別の 1 名（130 mg）に悪心及び嘔吐（Grade 3）が発現し、いずれも SAE として報告された。
- レジメン 3 で 1000 mg を投与された 1 名にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（Grade 3）が発現した。この被験者には無食欲、悪心、嘔吐の既往歴があった。ベースラインの肝酵素（アラニンアミノトランスフェラーゼ／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）は正常範囲内であった。
- レジメン 3 で 1400 mg を投与された 1 名（[redacted]）に疲労（Grade 3）が発現した。

2.5.2.6.5 死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

治験薬の投与を中止した被験者は 33 日間追跡することとした。全体で 24 名（16.1%）がテポチニブの最終投与後 33 日以内に、37 名（24.8%）がテポチニブの最終投与後 60 日以内に死亡し、21 名（14.1%）がテポチニブの初回投与後 60 日以内に死亡した。いずれのカテゴリーでも、疾患進行が最も頻度の高い死因であった。

本試験のデータベースロックまでのいずれかの時点で 112 名（75.2%）の死亡が報告された。61 名（40.9%）は主たる死因不明と報告されたが、これらの被験者の多く（59 名；39.6%）が死亡前に疾患進行の診断を受けていた。疾患進行のない合併症と、併存症又は関連のない疾患／事象により死亡したのは、それぞれ 1 名のみであった。5 名（3.4%）の死因は不明であった。

本試験中全体で 35.6%の被験者に SAE が認められ、その発現率は 3 種のレジメンで同程度であった。最も高頻度に認められた SOC（全被験者の 10%以上）は胃腸障害（16.8%）であり、個々の事象は非重篤の TEAE 及び既往歴を反映した腹痛、便秘、悪心、小腸閉塞などが認められた。多数の被験者に発現する特定の SAE はなく、単一事象で最も多く認められた被験者数は 7 名（腹痛）であった。

1 名（[redacted]）に Grade 4 のγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加と Grade 5 の肝不全が認められ、いずれも治験薬との因果関係はなかった。

2.5.2.6.6 臨床検査値の評価

血液学的検査：

全体的に、ヘモグロビン、赤血球、白血球、好中球、好酸球、好塩基球、単核球、リンパ球、ヘマトクリット、活性化部分トロンボプラスチン時間、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度、平均赤血球容積、プロトロンビン国際標準比、プロトロンビン時間、網状赤血球／赤血球、未成熟顆粒球の平均値に経時的変化は認められなかった。

全体的に、レジメン 3 での血小板数平均値には、サイクル 8 の間に主に変動の大きさが原因の増加傾向がみられた（Day 1 に 10.23×10^9/L、Day 8 に 33.00×10^9/L、Day 15 に 48.50×10^9/L と増加）が、血小板数は治療終了時来院までにベースラインよりも低くなり、またこの差は中央値には反映されなかった。

血液生化学的検査：

総ビリルビン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、総タンパク、クレアチニン、アミラーゼ、グルコース、尿素、クロール、直接ビリルビン、コレステロール、トリグリセリドの平均値に経時的変化は認められなかった。

尿検査：

一部の被験者に、以下の尿検査パラメータの臨床的に重要な異常が認められた：

- 尿中タンパク質：レジメン 1 の 1 名、レジメン 3 の 1 名
- 尿中白血球：レジメン 1 の 1 名、レジメン 3 の 2 名
- 血液：レジメン 1 の 1 名、レジメン 2 の 1 名

2.5.2.6.7 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン：
全体として、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、又は体温の経時的変化は認められなかった。

心電図（ECG）：
投与レジメンごとの正常、臨床的に重要ではない異常、その他の異常、及び臨床的に重要な異常を呈した被験者の割合は、経時的に幾分の変化を示した。しかし、その主な原因は本試験の来院が進むにつれ生じたデータの欠測であり、異常な結果を有する被験者の割合が増加したためではなかった。
Fridericia の補正式による QT 間隔（QTcF）について、450 ms 以下のベースライン値から 60 ms を超える変化が 1 名のみに認められた。この被験者には発作性心房細動の既往歴があった。混合効果モデルでは、サイクル 1 及びそれ以降においても、テポチニブ濃度と QTcF のベースラインからの変化量の間に関連性は示されなかった。結果として QTcF のベースラインからの変化量の曝露量に対する傾斜の推定値は 0 に近く、テポチニブ濃度と QTcF 延長の間に関連性がないことが示された。

身体的検査：
全てのベースライン後来院において認められた各器官の異常所見はごく少数のみ（全被験者の 10%未満）であったが、例外としてサイクル 1 及びサイクル 2 の 1 来院並びに治療終了時及び試験終了時来院に、筋骨格系／四肢の異常が 10%以上 24%未満の被験者に認められた。

ECOG PS：
非欠測データによると、試験期間中ほとんど ECOG PS は変化せず、レジメン 1（57.1%）、レジメン 2（53.3%）、レジメン 3（50.0%）の多くの被験者のスコアは 1 のままであった。治療終了時、全被験者の 11.4%が ECOG PS 2、4.7%が ECOG PS 3、1 名（0.7%）が ECOG PS 4 であった。

2.5.2.6.8 安全性の結論

本試験の主要評価項目の 1 つはサイクル 1 での DLT であった。全体で、DLT が認められたのは DLT 解析対象集団の 6 名のみであった。レジメン 3 では、DLT は最高用量のテポチニブ（1000 及び 1400 mg）が投与された被験者のみに認められたことから、RP2D である 500 mg の安全性及び忍容性が確認された。
本試験のもう 1 つの主要評価項目は、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現率であった。被験者の 51.0%に治験薬との因果関係が否定できない TEAE が発現し、レジメン 3 では、最高用量レベル（1400 mg）で他の用量レベルよりも高い頻度で治験薬との因果関係が否定できない TEAE が認められた。ごく少数の被験者のみにテポチニブとの因果関係が否定できない Grade 3 以上の TEAE が発現した。Grade 4 以上の TEAE の発現率は低く、レジメン 3 では 1 名のみに Grade 5 の TEAE が認められた（後述）。
基礎疾患から予想されたように、試験中ほぼ全ての被験者（97.3%）にテポチニブとの因果関係を問わない TEAE が 1 件以上発現した。最も頻度の高い事象は、概ね報告された既往歴の典型的な事象

であった。さらに、レジメン 3 で RP2D を投与された被験者に認められた TEAE は、本試験全体で認められた TEAE を反映したものであった。

全試験集団において、SAE として認められた個々の事象は、非重篤として報告された TEAE 及び既往歴の状態を反映したものであった。レジメン 3 では、用量レベル 700 mg 及び 1000 mg で SAE の発現率が他の用量レベルより高かったが、いずれも治験薬との因果関係はなかった。レジメン 3 で用量レベル 500 mg の 1 名のみに Grade 5 の SAE である肝不全が認められ、死亡に至った。この被験者は転移性肺腺癌を有しており、肝臓に転移があり、先に疾患進行のために治験薬の投与を中止していた。担当医は、クリゾチニブ及びエルロチニブによる治療と全身状態の悪化が死因であると判断した。

個々の被験者にはいくつかの臨床的に重要な臨床検査値異常が認められたが、治験薬との因果関係や安全性の懸念を示唆するような明らかなパターンは認められなかった。さらに、投与レジメンごとの正常、臨床的に重要ではない異常、その他の異常、及び臨床的に重要な ECG 異常を呈した被験者の割合は、経時的に幾分の変化を示したが、その主な原因は本試験が進むにつれて生じたデータの欠損であり、異常な結果を有する被験者の割合が増加したためではなかった。ベースライン値 450 ms 以下の QTcF から 60 ms 超の推移が 1 名のみで認められたが、テポチニブとの因果関係はないと考えられた。混合効果モデルでは、テポチニブ濃度と QTcF のベースラインからの変化量の間に関連性は示されなかった。結果として QTcF のベースラインからの変化量の曝露量に対する傾斜の推定値は 0 に近く、テポチニブ濃度と QTcF 延長の間に関連性がないことが示された。バイタルサイン、身体的所見、又は ECOG PS に経時的変化は認められなかった。

2.5.3 結論

レジメン 3 での RP2D 500 mg のテポチニブ投与は、進行固形癌患者に対する有効かつ忍容性の良好な治療として有望であると考えられる。間葉上皮転換因子の過剰発現／増幅の腫瘍を有する患者は、テポチニブ治療による有益性をさらに得られる可能性がある。ベネフィット・リスク評価は良好であり、第 II 相でのテポチニブ投与の妥当性を支持している。

治験総括報告書の日付：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

2.6 EMR200095-003 試験

2.6.1 試験方法の概要

治験の標題：

進行固形癌の被験者を対象とする単剤療法として経口投与した間葉上皮転換因子阻害薬 MSC2156119J の多施設共同、非盲検、国内第 I 相試験

治験実施計画書番号：

EMR200095-003

治験責任医師／治験実施施設：

日本の 2 施設（[redacted]、[redacted]及び[redacted]、[redacted]）

文献（参考文献）：

Yamazaki K, Tsushima T, Shitara K, Sarholz B, Fujita M, Doi T. Identification of the recommended phase II dose (RP2D) of the c-Met Inhibitor tepotinib (MSC2156119J) in Japanese patients (pts) with solid tumors: a phase I trial. European Journal of Cancer 2015 September 51(Suppl. 3):S75-6, abstract 365.

試験期間（年）：

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者の初回登録）～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最終被験者の最終治療来院）

開発相：

第 I 相

目的：

主要目的：

- 非日本人を対象としたヒト初回投与（FIM）試験で得られた第 II 相試験推奨用量（RP2D）を目標用量レベルとし、日本人の固形癌患者を対象にテポチニブの最大耐量（MTD）／RP2D を確認する。

副次目的：

- 日本人被験者を対象としたテポチニブの安全性プロファイルに関する予備的情報を得る。
- 日本人被験者を対象としてテポチニブの薬物動態（PK）を評価する。日本人被験者を対象にテポチニブ投与時の血中及び腫瘍組織中の薬力学的（Pd）マーカーの経時的変化を検討する。
- 測定可能病変[固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）1.1 の定義に従う]を有する日本人被験者を対象に、テポチニブの抗腫瘍効果を評価する。
- 腫瘍組織及び血中の間葉上皮転換因子シグナル経路の変化（例：間葉上皮転換因子の過剰発現又は増幅など）の予測性を被験者での治療による腫瘍縮小効果から検討する。

- テポチニブの吸収、分布、代謝、及び排泄に関与する可能性のある遺伝子を探索する。また、PK プロファイルの差異を予測できる可能性がある潜在的遺伝子変異を特定する。

試験方法：

本試験は、日本人固形癌患者を対象に、MTD を決定し、RP2D を支持するデータを取得するための多施設共同、非盲検、第 I 相試験であった。本試験では安全性、有効性、PK 及び Pd／バイオマーカーを評価した。

本試験では 3 用量レベルの 3 + 3 用量漸増コホートデザインを採用した。被験者を漸増用量レベルの逐次 3 用量コホートに登録し、最初の 2 コホート［それぞれ 215 mg 経口（p.o.）/日、300 mg p.o./日］には 3 又は 6 名、第 3 のコホート（500 mg p.o./日）には固定の 6 名を登録した。各用量コホートでは固定用量レジメンを適用し、その用量を、15 mg と 100 mg のカプセル剤を組み合わせて、朝食直後に約 200 mL のコップ 1 杯の水とともに 1 日 1 回（qd）経口投与した。

各被験者では用量変更を認めず、試験期間を通して適用した用量を維持した。最初の 21 日間サイクル（サイクル 1）中に疾患進行の徴候がなく、治験薬に対して良好な忍容性を示した被験者は、許容できない毒性又は疾患進行が認められない限り、治療サイクルを制限なく繰り返せることとした。

被験者数：

安全性、有効性及び PK 評価のための被験者として、最大 18 名（用量漸減プロセスが必要となった場合には最大 24 名）を計画した。13 名がスクリーニングされ、12 名が登録されて治療を受けた。

Pd／バイオマーカー評価のための被験者は 12 名を計画した。

診断基準及び主な選択基準：

- 標準治療に不応か、又は利用可能な標準治療がない、病理組織学的又は細胞学的に悪性の固形癌と確定された患者を適格とした。
- 保存腫瘍組織が利用可能であること、又は新たに腫瘍組織生検が実施可能であること。
- 20 歳以上の日本人男女
- 余命が 3 ヵ月以上であること

被験薬、用量及び投与方法、製造番号：

被験薬：

テポチニブ経口カプセル剤（15 及び 100 mg）、カプセル剤 2（CF2）

製造番号：

用量レベル	製造番号
215 mg	CTS2013009、CTS2013010
300 mg	CTS2013010
500 mg	CTS2013010

投与期間：

各被験者の最短投与期間は、被験者が早期に治療を中止しない限り、完全な 1 サイクルである 21 日間（サイクル 1）であった。サイクル 1 で疾患進行の徴候がなく、治験薬に対して良好な忍容性を示した被験者は、許容できない毒性又は疾患進行が認められない限り、治療サイクルを制限なく繰り返せることとした。

基準薬、用量及び投与方法、製造番号：

該当なし

評価基準：

安全性：

用量制限毒性（DLT）

有害事象

臨床検査；血液学的検査、血液生化学的検査、凝固検査、尿検査、ウイルス血清検査

バイタルサイン；血圧、脈拍数、体温

身体的検査

12 誘導心電図

Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG） Performance Status（PS）

有効性：

抗腫瘍効果［最良総合効果（BOR）、無増悪生存期間（PFS）］

PK：

テポチニブ（MSC2156119J）の血漿中濃度及び PK パラメータ

活性代謝物 MSC2571107A 及び MSC2571109A の血漿中濃度及び PK パラメータ

Pd：

血中、腫瘍組織中の Pd マーカー

統計手法：

有効性：

奏効例数及び奏効率、並びに臨床的有用性がみられた被験者数及びクリニカルベネフィット率を Clopper-Pearson の 90%信頼区間（CI）とともに示した。ベースラインと治療中の最良評価時の腫瘍サイズを比較した相対変化量のウォーターフォールプロットを作成した。

無増悪生存を記述的に要約した。PFS 中央値及び生存率を 90% CI とともに推定した。事象及び打切りの数及び割合を算出し、Kaplan-Meier 法を用いて PFS 曲線を作成した。

PK：
ノンコンパートメント法を用いて PK パラメータを算出し、PK データの記述統計解析を行った。

Pd：
Pd マーカー（血中分子マーカー、腫瘍組織中 Pd マーカー）の値及び変化量をベースラインから経時的に評価した。
各探索的 Pd 評価項目の包括的かつ詳細な統計解析を行い、記述的に要約した。
薬理遺伝学的解析（PK プロファイルに対する遺伝子変異の影響を含む）を実施することとした。本テポチニブ開発プログラムでは、テポチニブの PK に影響を及ぼす、機能的遺伝子変異が知られている酵素は特定不可能であった。ガイダンスに従い、薬理遺伝学的（PGx）解析を要する新たな情報が得られるまで PGx 検体を保存することとした。

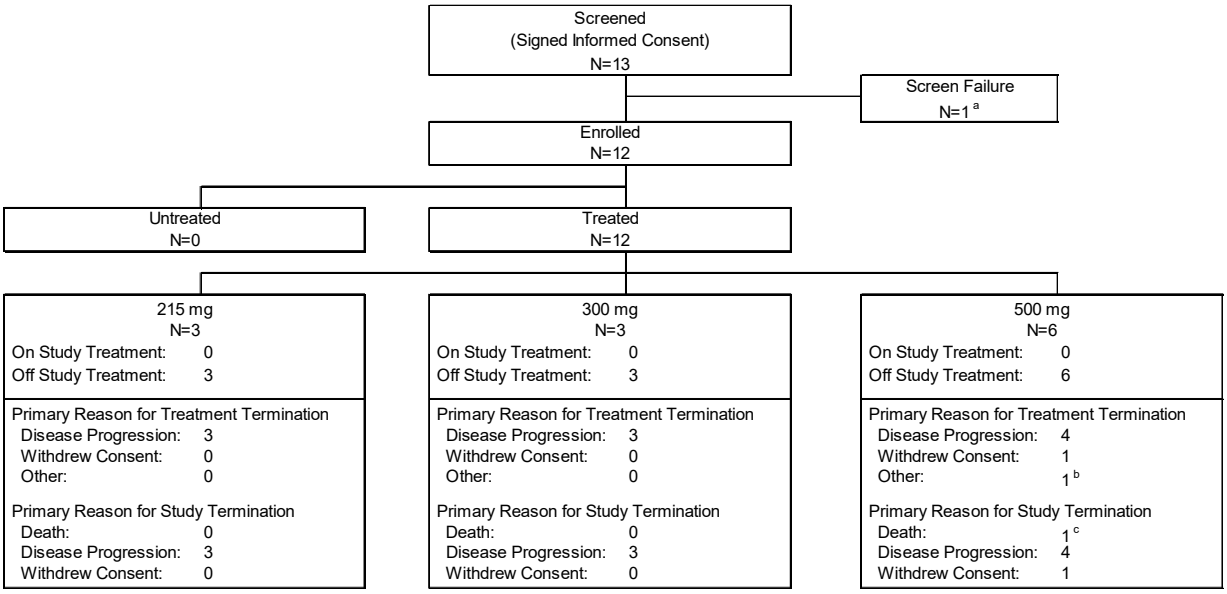
安全性：
DLT を発現した被験者数及び発現率を算出した。
全ての有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）第 17.1 版を用いてコード化し、米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）第 4.0 版を用いて Grade 分類を行った。有害事象の発現頻度を要約し、試験治療下で発現した有害事象（TEAE）、治験薬との因果関係が否定できない TEAE、重症度ごとの TEAE、Grade 3 以上の TEAE、Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE、永続的な治験薬の投与中止に至った有害事象、及び特に注目すべき有害事象（AESI）を集計した。全ての死亡及び死因を集計した。全ての有害事象、死亡、及びその他の重篤な有害事象（SAE）を一覧にした。
臨床検査値及びベースラインからの変化量を記述的に要約した。投与期間中最も悪い Grade の臨床検査値について CTCAE を用いて要約した。CTCAE で重症度評価が可能なパラメータ及び不可能なパラメータの推移も要約した。来院ごとの全臨床検査値の絶対値を箱ひげ図に要約した。CTCAE で重症度評価が不可能なパラメータの折れ線グラフを作成した。
バイタルサインとその他の安全性に関連した所見を記述的に要約し、シフトテーブルを作成した。ECOG PS はシフトテーブルに要約した。

2.6.2 結果の概要

2.6.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 8 に示す。計 13 名がスクリーニングされ、うち 12 名が登録された。1 名は除外基準（中枢神経系への転移を有する又は転移歴を有する）に抵触したため、登録前に試験中止となった。登録された全 12 名に治験薬を 1 回以上投与した。用量レベル 215 mg p.o. qd と 300 mg p.o. qd は各 3 名、500 mg p.o. qd は 6 名であった。
全ての被験者が、試験終了時に治験薬投与を終了していた。主な治験薬投与の中止理由は疾患進行であった（10 名、83.3%）。残り 2 名中 1 名は同意の撤回であり、もう 1 名は手術準備の目的で治験薬投与を中止した。1 名（被験者番号：[redacted]）は 2 サイクルの 25 日後に、SAE である呼吸困難発現 8 日後に死亡した。

図 8 被験者の内訳及び試験中止の主要理由、EMR200095-003 試験



出典：Module 5.3.3.2.2, EMR200095-003, Table 15.1.1, Listing 16.2.5.3
a 以下の除外基準による；
脳浮腫を生じる、あるいは抗てんかん薬、コルチコステロイド、又はその他の治療を要する中枢神経系転移を有する、又は転移歴がある。
b その他の理由：手術の準備
c 主たる死因は疾患進行であった。

2.6.2.2 人口統計学的特性及びベースライン特性

12 名のうち多くは男性（8 名、66.7%）であり、12 名全てが日本人であった。平均年齢は 63.8 歳、その範囲は 53～75 歳であった。身長、体重、体格指数の平均値はそれぞれ 163.7 cm、58.11 kg、21.59 kg/m^2 であった。12 名中 10 名（83.3%）は喫煙習慣があり、7 名（58.3%）は飲酒者であった。ベースラインの ECOG PS は、0 が 9 名（75.0%）、1 が 3 名（25.0%）であった（表 28）。

表 28 被験者の人口統計学的特性－安全性解析対象集団、EMR200095-003 試験

Category (Unit)		Tepotinib p.o. qd			
		215 mg (N=3) n	300 mg (N=3) n	500 mg (N=6) n	Total (N=12) n (%)
Gender	Male	2	2	4	8 (66.7)
	Female	1	1	2	4 (33.3)
Age (year)	Mean (Sd)	61.7 (9.6)	62.0 (5.0)	65.7 (9.8)	63.8 (8.3)
	Median	60.0	62.0	69.5	64.5
	Min; Max	53; 72	57; 67	53; 75	53; 75
Age Category	< 65 years	2	2	2	6 (50.0)
	65‑74 years	1	1	3	5 (41.7)
	75‑84 years	0	0	1	1 (8.3)
	≥ 85 years	0	0	0	0
Race	Asian	3	3	6	12 (100.0)
Ethnicity	Japanese	3	3	6	12 (100.0)
Height (cm)	Mean (Sd)	162.0 (14.5)	166.3 (14.2)	163.2 (8.5)	163.7 (10.5)
	Median	163.0	173.0	159.0	161.0
	Min; Max	147; 176	150; 176	156; 175	147; 176
Weight (kg)	Mean (Sd)	59.13 (11.30)	67.13 (33.87)	53.08 (10.92)	58.11 (17.95)
	Median	57.40	60.00	52.15	55.70
	Min; Max	48.8; 71.2	37.4; 104.0	35.5; 64.6	35.5; 104.0
BMI (kg/m^2)	Mean (Sd)	23.04 (6.31)	23.58 (9.77)	19.88 (3.61)	21.59 (5.81)
	Median	26.56	19.37	19.99	19.99
	Min; Max	15.8; 26.8	16.6; 34.7	14.6; 25.6	14.6; 34.7
Smoking Habits	No	0	1	1	2 (16.7)
	Yes	3	2	5	10 (83.3)
Alcohol Consumption	No	1	2	2	5 (41.7)
	Yes	2	1	4	7 (58.3)
ECOG Performance Status	0	3	2	4	9 (75.0)
at Baseline	1	0	1	2	3 (25.0)

出典：Module 5.3.3.2.2, EMR200095-003, Table 15.1.2
BMI = 体格指数、ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group、Max = 最大値、Min = 最小値、p.o. = 経口、qd = 1 日 1 回、Sd = 標準偏差

2.6.2.3 解析対象集団

本試験では 13 名がスクリーニングされ、スクリーニング解析対象集団に含まれた。このうち 1 名はスクリーニング時に脱落し、本試験に登録されなかった。したがって、12 名が登録され、投与を受けた。治験薬が投与された被験者のうち、安全性解析対象集団及び DLT 解析対象集団から除外された被験者はなかった。安全性解析対象集団及び DLT 解析対象集団のうち、3 名は 215 mg p.o. qd、3 名は 300 mg p.o. qd、6 名は 500 mg p.o. qd で投与された（表 29）。

表 29 解析対象集団、EMR200095-003 試験

Analysis Set	Tepotinib p.o. qd			
	215 mg n	300 mg n	500 mg n	Total n (%)
Screening Analysis Set, n				13
Safety Analysis Set, n (%)	3	3	6	12 (100.0)
DLT Analysis Set, n (%)	3	3	6	12 (100.0)

出典：Module 5.3.3.2.2, EMR200095-003, Table 15.1.1
DLT = 用量制限毒性、p.o. = 経口、qd = 1 日 1 回

2.6.2.4 有効性の結果

2.6.2.4.1 腫瘍縮小効果

RECIST 1.1 に基づく担当医の評価による BOR を表 30 に要約する。BOR は、安定（SD）が 2 名（16.7%）、進行（PD）が 9 名（75.0%）であった。1 名（8.3%）の BOR は評価不能であった。本試験中に客観的奏効が認められた被験者はなかった。クリニカルベネフィット率は 16.7%（90% CI : 3.0, 43.8）であった。

表 30 担当医の評価による最良総合効果の要約－安全性解析対象集団、EMR200095-003 試験

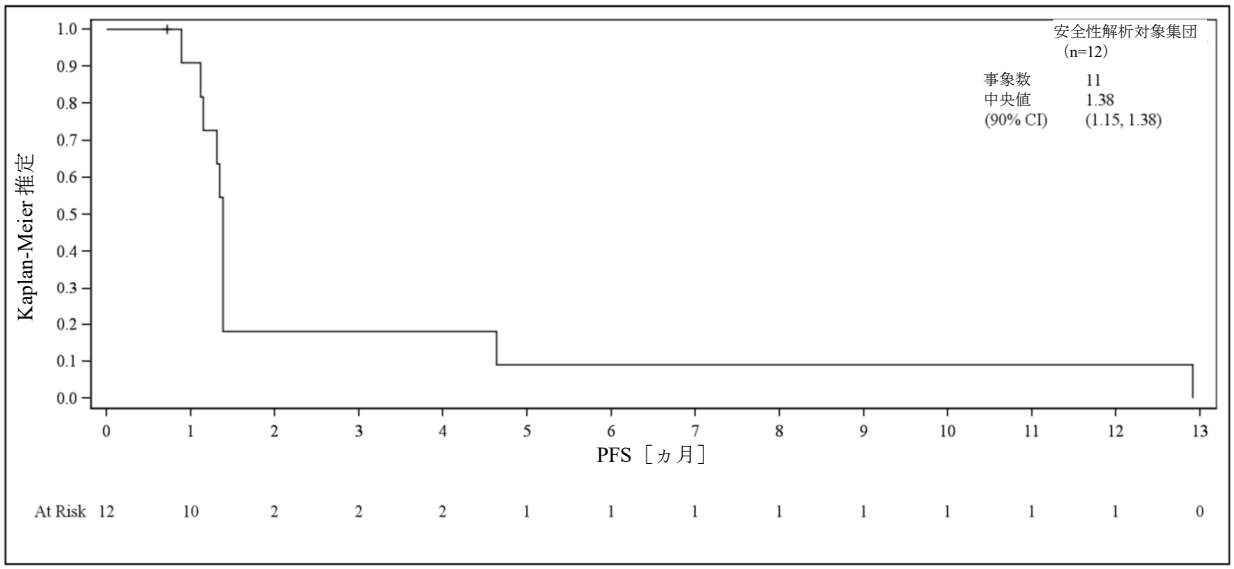
Response Category	Tepotinib p.o. qd			
	215 mg (N=3) n	300 mg (N=3) n	500 mg (N=6) n	Total (N=12) n (%)
Best Overall Response [a]				
Complete Response (CR)	0	0	0	0
Partial Response (PR)	0	0	0	0
Stable Disease (SD)	0	0	2	2 (16.7)
Progressive Disease (PD)	3	3	3	9 (75.0)
Not Evaluable	0	0	1	1 (8.3)
Objective Tumor Response (CR + PR)	0	0	0	0
90% CI of Objective Tumor Response [b]				(0.0, 22.1)
Clinical Benefit (CR + PR + SD [c]), n (%)	0	0	2	2 (16.7)
90% CI of Clinical Benefit [b]				(3.0, 43.8)

出典：Module 5.3.3.2.2, EMR200095-003, Table 15.2.2
CI = 信頼区間、CR = 完全奏効、PD = 進行、p.o. = 経口、PR = 部分奏効、qd = 1 日 1 回、SD = 安定
a 確定した効果
b Clopper-Pearson 法
c 治験薬投与開始後 12 週間以上経過時点

2.6.2.4.2 無増悪生存期間

PFS 中央値（90%CI）は 1.38 ヵ月（1.15, 1.38）、範囲は 0.9～12.9 ヵ月であった。治験薬投与開始 1、2、4、6 ヵ月後の無増悪生存率（90%CI）は、それぞれ 90.9%（61.0%, 98.2%）、18.2%（4.2%, 39.9%）、18.2%（4.2%, 39.9%）、9.1%（1.0%, 28.7%）であった。

図 9 無増悪生存期間－安全性解析対象集団、EMR200095-003 試験



出典：Module 5.3.3.2.2, EMR200095-003, Figure 15.2.3
CI＝ 信頼区間、PFS＝ 無増悪生存期間
PFS：Kaplan-Meier（積極限）推定
90% CI：Kaplan-Meier 推定に基づく（両対数変換使用）

2.6.2.4.3 有効性の結論

BOR は、SD が 2 名（16.7%）、PD が 9 名（75.0%）、評価不能が 1 名（8.3%）であった。クリニカルベネフィット率は 16.7%（90% CI：3.0, 43.8）であった。客観的奏効を認めた被験者はなかった。SD の 1 名は、胃腺癌を有し、テポチニブ 500 mg p.o. qd が投与され、免疫組織化学法（IHC）では間葉上皮転換因子発現 2+が示された（この被験者の間葉上皮転換因子増幅は評価できなかった）。もう 1 名は、尿膜管癌を有し、テポチニブ 500 mg p.o. qd が投与され、間葉上皮転換因子増幅は認めなかった（この被験者の間葉上皮転換因子発現は評価できなかった）。

間葉上皮転換因子発現は IHC を用いて 8 名で評価された（215 mg p.o. qd の 3 名、300 mg p.o. qd の 2 名、500 mg p.o. qd の 3 名）。この 8 名中 6 名で腫瘍の間葉上皮転換因子発現は弱（IHC 1+）、1 名は中程度（IHC 2+）、1 名は陰性（IHC 0）に分類された。間葉上皮転換因子遺伝子の増幅は 7 名で評価され（215 mg p.o. qd の 2 名、300 mg p.o. qd の 2 名及び 500 mg p.o. qd の 3 名）、500 mg p.o. qd の 1 名（直腸癌）のみに間葉上皮転換因子増幅が認められた。この被験者の BOR は PD であった。

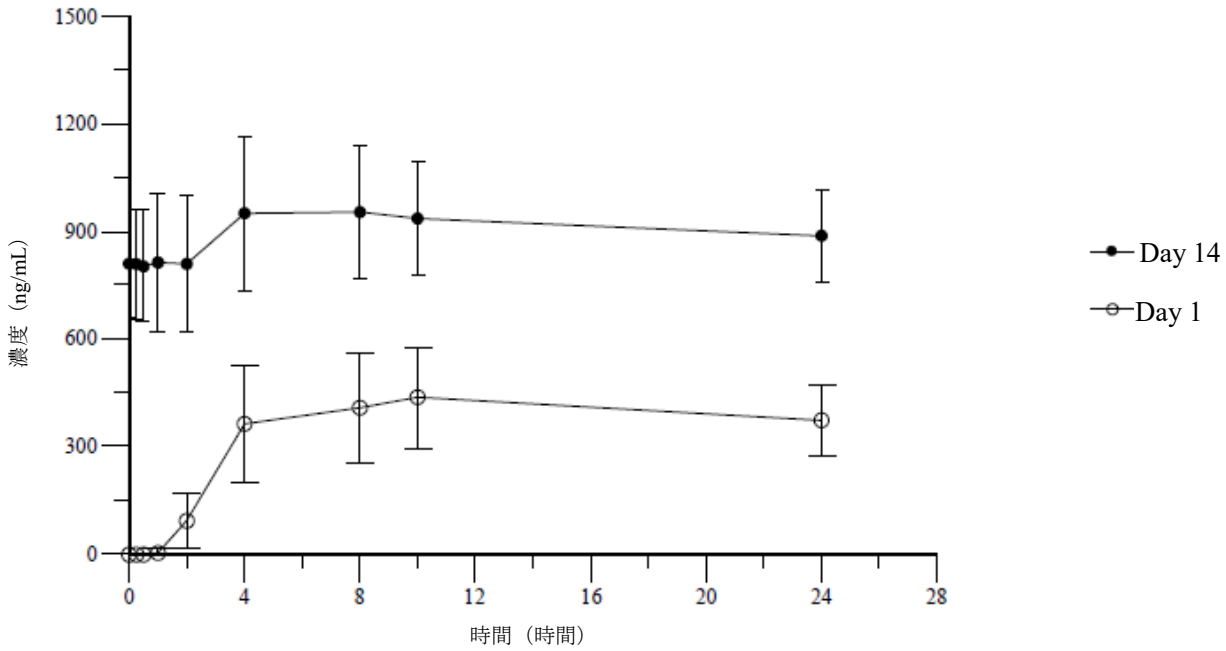
本試験での PFS 中央値（90%CI）は 1.38 ヵ月（1.15, 1.38）、範囲は 0.9～12.9 ヵ月であった。

2.6.2.5 薬物動態の結果

2.6.2.5.1 テポチニブの血漿中濃度

500 mg 投与時の Day 1 及び Day 14 の平均血漿中テポチニブ濃度－時間曲線を図 10 に示す。

図 10 500 mg 投与時の平均血漿中テポチニブ濃度－時間曲線－PK 解析対象集団、EMR200095-003 試験



出典：Module 5.3.3.2.2, EMR200095-003, Figure 15.4.2.5, Figure 7
PK = 薬物動態

2.6.2.5.2 テポチニブの薬物動態パラメータ

テポチニブ反復経口投与時の Day 1 及び Day 14 の血漿中 PK パラメータの要約を、それぞれ表 31 及び表 32 に示す。

表 31 テポチニブ反復経口投与時の血漿中薬物動パラメータの要約（Day 1）、EMR200095-003 試験

DOSE	Day		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (h*ng/mL)	t_{lag} (h)
215 mg p.o. qd	1	N	3	3	3	3
		Min	193	7.92	3145	1.95
		Median	223.0	8.000	3767.5	1.950
		Max	339	8.03	5652	1.97
		Geometric Mean	244.4		4060.8	
		CV% GM	29.9		30.7	
300 mg p.o. qd	1	N	3	3	3	3
		Min	188	8.00	3321	0.97
		Median	378.0	8.017	6416.4	0.967
		Max	385	10.02	7443	2.00
		Geometric Mean	301.3		5412.7	
		CV% GM	42.6		45.0	
500 mg p.o. qd	1	N	6	6	6	6
		Min	305	3.97	5922	0.47
		Median	443.5	10.000	8511.0	0.992
		Max	650	23.85	12136	1.98
		Geometric Mean	442.4		8235.0	
		CV% GM	27.5		30.9	

出典: Module 5.3.3.2.2, EMR200095-003, Table 15.4.1.5
AUC_{0-t} = 0 時間から最終採血時間 t までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max} = 最高血漿中濃度、CV = 変動係数、GM = 幾何平均値、Max = 最大値、Min = 最小値、p.o. = 経口、qd = 1 日 1 回、t_{lag} = ラグタイム、t_{max} = 最高血漿中濃度到達時間

表 32 テポチニブ反復経口投与時の血漿中薬物動パラメータの要約（Day 14）、EMR200095-003 試験

Dose	Day		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	C_{av} (ng/mL)	AUC_{0-t} (h*ng/mL)	$CL_{SS/f}$ (L/h)
215 mg p.o. qd	14	N	3	3	3	3	3
		Min	708	7.98	599.6	14321	11.78
		Median	850.0	8.000	665.08	15928.7	13.498
		Max	875	8.02	760.1	18256	15.01
		GM	807.5		671.76	16088.6	13.363
		CV% GM	11.5		11.9	12.2	12.2
300 mg p.o. qd	14	N	3	3	3	3	3
		Min	354	1.95	328.1	7891	9.90
		Median	455.0	9.917	411.65	9872.7	30.387
		Max	1410	10.23	1263.0	30291	38.02
		GM	610.1		554.60	13313.4	22.534
		CV% GM	84.8		82.7	82.5	82.5
500 mg p.o. qd	14	N[a]	5	5	5	5	5
		Min	801	3.87	760.3	18045	18.54
		Median	993.0	4.133	933.41	22370.8	22.351
		Max	1260	9.87	1126.8	26969	27.71
		GM	996.8		899.34	21509.0	23.246
		CV% GM	17.5		16.4	16.7	16.7

出典: Module 5.3.3.2.2, EMR200095-003, Synopsis
AUC_{0-t} = 0 時間から最終採血時間 t までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{av} = 定常状態における濃度平均値、$CL_{SS/f}$ = クリアランス、C_{max} = 最高血漿中濃度、CV = 変動係数、GM = 幾何平均値、Max = 最大値、Min = 最小値、p.o. = 経口、qd = 1 日 1 回、t_{max} = 最高血漿中濃度到達時間
a 被験者番号[redacted]（500 mg p.o. qd コホート）は Day 14 に誤って 500 mg ではなく 300 mg を投与されたため、この被験者の曝露量データはこの要約表からは除外し、別に報告書表 15.4.1.3（血漿中濃度）及び表 15.4.1.10（PK パラメータ）に示す。

テポチニブの曝露量［最高濃度（C_{max}）、曲線下面積 0-t（AUC_{0-t}）］には、初回経口投与後と反復経口投与後のいずれも、用量とともに用量比を下回る増加が認められた。さらに、1 名を除く全ての被験者で、反復投与（14 日間）後の C_{max}（全体の範囲：2.0～3.3）及び AUC_{0-t}（全体の範囲：2.5～4.0）の蓄積が認められた。サイクル 1 より後の利用可能なトラフ濃度データを比較したところ、長期投与（最長サイクル 4）時も各被験者内のテポチニブ濃度は安定していた。日本人被験者のテポチニブの曝露量パラメータ、C_{max} 及び AUC_{0-t} の値は、FIM 試験の対象であった欧米人進行固形癌患者に報告書作成時点で認められている値と同程度であった。

報告書作成時の RP2D である 500 mg を反復経口投与後、Day 14 のテポチニブの AUC_{0-t} の範囲は 18045～26969 h*ng/mL であった。対応するテポチニブ C_{av} の範囲は 760.3～1126.8 ng/mL であり、FIM

試験の PK/Pd モデルで決定された期待される活性目標濃度である 700 ng/mL を上回り、日本人被験者での RP2D を確認する根拠が得られた。

2.6.2.5.3 テポチニブの代謝物

本試験実施中、テポチニブ開発プログラムで同定された 2 種の血漿中代謝物、MSC2571107A 及び MSC2571109A の PK を評価した。生物分析法の最終バリデーション前に検体を採取したため、これらの代謝物の PK 結果は、探索的にのみ考察することとした。

Day 1 の最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）中央値は全用量コホートで 23 時間を超え、いずれの代謝物も生成時間が長いことが示された。しかし投与 24 時間後の PK サンプリングには制限があるため、これらの値はさらに長い可能性のある真の t_{max} 値を反映していない可能性があった。MSC2571107A 及び MSC2571109A の AUC_{0-t} の蓄積率中央値は、それぞれ 4.7～7.8 及び 2.6～6.1 であった。しかし反復投与の PK 情報が得られたとき、一部の被験者の蓄積率からは、両代謝物が Day 14 で定常状態に達していない可能性が示された。したがって、2 種の代謝物の蓄積評価や未変化体テポチニブとの PK の比較には制約があった。

2.6.2.5.4 薬物動態の結論

テポチニブの曝露量（C_{max}、AUC_{0-t}）には、初回経口投与後と反復経口投与後のいずれも、用量とともに用量比を下回る増加が認められた。C_{max} 及び AUC_{0-t} の蓄積が、300 mg p.o. qd の 1 名を除く全ての被験者で認められた。500 mg 反復経口投与時、全ての日本人被験者の C_{av} が定常状態で 700 ng/mL を超え、500 mg p.o. qd 投与を RP2D とする選択が支持された。

2.6.2.6 バイオマーカーの結果

治療に対する客観的奏効又は客観的な疾患進行の記述に適した補助的パラメータを見出すため、バイオマーカーを探索的に評価した。治験薬が投与された 12 名のうち、投与前の腫瘍生検／外科的切除腫瘍組織として、3 名の新鮮生検検体、9 名の保存検体を分析した。

2.6.2.6.1 薬力学的マーカー

スクリーニング及び投与期間中にリン酸化間葉上皮転換因子発現を測定可能な paired biopsy 検体が得られたのは 2 名のみであった。いずれの被験者も投与中にリン酸化間葉上皮転換因子発現の低下が認められた。肝細胞増殖因子（HGF）レベルが血漿中で測定可能であり、濃度が治療前から治療終了時までにわずかに上昇する傾向がみられた。多くの被験者でサイクル 1 の Day 14 投与前に、非常に高い血中 HGF レベルが認められた。しかし、生物学的又は技術的な説明は見出されなかった。

2.6.2.6.2 層別化マーカー

これらのバイオマーカーはベースラインで評価した。IHC による細胞質の間葉上皮転換因子染色は、細胞膜の間葉上皮転換因子染色より強度が高い傾向が認められた。細胞膜の間葉上皮転換因子染色は、用量レベルが高いほど強く、被験者の年齢が中央値 64.5 歳より高いと強まる傾向がみられた。腫瘍中間葉上皮転換因子の IHC 染色は、8 名中 6 名で弱（IHC 1+）、1 名は中程度（IHC 2+）、1 名は陰性（IHC 0）と分類された。1 名のみに間葉上皮転換因子増幅が認められた。したがって、被験者を二分しての解析は不適当であった。

ベースラインで中程度から強（IHC 2+又は 3+）と判定された腫瘍中間葉上皮転換因子の IHC 染色及び間葉上皮転換因子増幅の状態は、有効性に対して最も強い関連性が予測されたバイオマーカーであった。しかし、これらのバイオマーカーが得られた被験者数がわずかであったため、薬剤の有効性との相関は検討できなかった。

IHC によるリン酸化間葉上皮転換因子発現の値は、スクリーニング中及びサイクル 1 の Day 17（C1D17）ともに、被験者 [redacted] のエピトープ Y1234/Y1235 で 39.8%上昇した。被験者 [redacted] では、同じ時点のエピトープ Y1234/Y1235 及び Y1349 の発現が約 60%～62%低下した。その他の被験者ではリン酸化間葉上皮転換因子値が、細胞質でも細胞膜でも 0 又は評価不能であった。IHC による腫瘍及び線維芽細胞質中の HGF 発現の解析は、アッセイコントロールの過誤により無効となった。

2.6.2.6.3 バイオマーカーの結論

被験者数が少なく、本試験のほとんどのバイオマーカーで大部分の値が得られなかったため、バイオマーカーデータは記述的にとどまり、結論が得られなかった。間葉上皮転換因子発現が最も高い被験者及び HGF レベルが最も低い被験者の 2 名で有効性シグナルがみられた。

2.6.2.7 安全性の結果

2.6.2.7.1 曝露量

全体として、開始したサイクル数は 10 名（83.3%）、1 名（8.3%）、1 名（8.3%）でそれぞれ 2、7、18 サイクルであった。完了したサイクル数は、7 名（58.3%）、3 名（25.0%）、1 名（8.3%）、1 名（8.3%）でそれぞれ 1、2、6、17 サイクルであった。

215 mg p.o. qd コホートの全 3 名は 2 サイクルを開始した。このうち 1 名は 1 サイクル、2 名は 2 サイクルを完了した。300 mg p.o. qd コホートでは全 3 名が 2 サイクルを開始し、3 名とも 1 サイクルを完了した。500 mg p.o. qd コホートでは 4 名が 2 サイクルを開始し、3 名が 1 サイクル、1 名が 2 サイクルを完了した。残る 2 名のうち 1 名は 7 サイクルを開始し、6 サイクルを完了した。もう 1 名は 18 サイクルを開始し、17 サイクルを完了した（表 33）。

表 33 曝露量及び服薬遵守状況－安全性解析対象集団、EMR200095-003 試験

Classification (Unit)		Tepotinib p.o. qd 215 mg (N=3) n	300 mg (N=3) n	500 mg (N=6) n	Total (N=12) n (%)
No. of Initiated Cycles	2	3	3	4	10 (83.3)
	7	0	0	1	1 (8.3)
	18	0	0	1	1 (8.3)
No. of Completed Cycles	1	1	3	3	7 (58.3)
	2	2	0	1	3 (25.0)
	6	0	0	1	1 (8.3)
	17	0	0	1	1 (8.3)
Cumulative Dose (mg)	Mean (Sd)	8528.33 (868.912)	8800.00 (1652.271)	53883.33 (64478.071)	31273.75 (49477.734)
	Median	9030	8700	20750	11650
	Min; Max	7525; 9030	7200; 10500	12800; 178500	7200; 178500
Time on Treatment (week)	Mean (Sd)	5.67 (0.577)	4.48 (0.812)	15.43 (18.470)	10.25 (13.590)
	Median	6.00	4.71	5.93	5.86
	Min; Max	5.0; 6.0	3.6; 5.1	3.7; 51.1	3.6; 51.1
Treatment Compliance (%)	Mean (Sd)	100.00 (0.000)	93.70 (5.079)	99.70 (0.615)	98.27 (3.533)
	Median	100.00	96.00	100.00	100.00
	Min; Max	100.0; 100.0	87.9; 97.2	98.5; 100.0	87.9; 100.0
Treatment Compliance Category	<80%	0	0	0	0
	80% to <90%	0	1	0	1 (8.3)
	90% to <110%	3	2	6	11 (91.7)
	≥ 110%	0	0	0	0

出典：Module 5.3.3.2.2, EMR200095-003, Table 15.1.6
Max = 最大値、Min = 最小値、p.o. = 経口、qd = 1 日 1 回、Sd = 標準偏差

平均累積投与量（Sd）は、215 mg p.o. qd コホートでは 8528.33（868.912）mg、300 mg p.o. qd コホートでは 8800.00（1652.271）mg、500 mg p.o. qd コホートでは 53883.33（64478.071）mg であった。

全被験者の投与期間中央値は 5.86 週であり、範囲は 3.6～51.1 週であった。

服薬遵守率の範囲は 87.9%～100.0%であり、中央値は 100.00%であった。

2.6.2.7.2 有害事象

安全性解析対象集団 12 名のうち、TEAE は 11 名（91.7%）に認められた。治験薬との因果関係が否定できない TEAE は 5 名（41.7%）に認められた。SAE は 4 名（33.3%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない SAE はなかった。CTCAE Grade 3 以上の TEAE が 7 名（58.3%）に認められた。このうち 500 mg p.o. qd コホートの 3 名（25.0%）に CTCAE Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE（リパーゼ増加 2 名、低ナトリウム血症 1 名）が発現した。永続的な治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した被験者はなかった。死亡に至った TEAE が 500 mg p.o. qd コホートの 1 名（8.3%）に認められた（被験者番号 [redacted]）（表 34）。

表 34 試験治療下で発現した有害事象の概要－安全性解析対象集団、EMR200095-003 試験

	Tepotinib p.o. qd			
	215 mg (N=3) n	300 mg (N=3) n	500 mg (N=6) n	Total (N=12) n (%)
Subjects with Any TEAEs	2	3	6	11 (91.7)
Subjects with Treatment -related TEAEs	1	1	3	5 (41.7)
Subjects with Any SAEs	0	3	1	4 (33.3)
Subjects with Related SAEs	0	0	0	0
Subjects with Grade ≥ 3 TEAEs	0	3	4	7 (58.3)
Subjects with Related Grade ≥ 3 TEAEs	0	0	3	3 (25.0)
Subjects with TEAEs leading to permanent treatment discontinuation	0	0	0	0
Subjects with TEAEs leading to death	0	0	1	1 (8.3)
Subjects with Related TEAEs leading to death	0	0	0	0
Subjects with AESIs	0	0	2	2 (16.7)
Subjects with Related TEAEs of special interest	0	0	2	2 (16.7)

出典：Module 5.3.3.2.2, EMR200095-003, Table 15.3.1.2
AESI = 特に注目すべき有害事象、p.o. = 経口、qd = 1 日 1 回、SAE = 重篤な有害事象、TEAE = 試験治療下で発現した有害事象

本試験で認められた全ての有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象を、器官別大分類及び基本語ごとにそれぞれ表 68 及び表 69 に示す。

最も発現率の高い TEAE（全被験者の 30%以上又は 4 名以上）として、便秘及び食欲減退がそれぞれ 6 名（50.0%）（215 mg p.o. qd コホート 1 名、300 mg p.o. qd コホート 2 名、500 mg p.o. qd コホート 3 名）、悪心が 5 名（41.7%）（300 mg p.o. qd コホート 2 名、500 mg p.o. qd コホート 3 名）、疲労が 4 名（33.3%）（215 mg p.o. qd コホート 1 名、300 mg p.o. qd コホート 2 名、500 mg p.o. qd コホート 1 名）、低アルブミン血症が 500 mg p.o. qd コホートの 4 名（33.3%）、末梢性浮腫が 500 mg p.o. qd コ

ホートの 4 名（33.3%）、嘔吐が 4 名（33.3%）（300 mg p.o. qd コホート 1 名、500 mg p.o. qd コホート 3 名）に発現した。

2.6.2.7.3 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 5 名（41.7%）に認められた（215 mg p.o. qd コホート 1 名、300 mg p.o. qd コホート 1 名、500 mg p.o. qd コホート 3 名）。

2 名に認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE はアミラーゼ増加、リパーゼ増加、低アルブミン血症、疲労であり、疲労と味覚異常を除いて全て 500 mg p.o. qd コホートに発現した。疲労は 215 mg p.o. qd コホートと 300 mg p.o. qd コホートに各 1 名、味覚異常は 215 mg と 500 mg p.o. qd コホートに各 1 名であった。その他の治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、それぞれ 1 名に発現した。

2.6.2.7.4 重症度ごとの有害事象

CTCAE Grade 1 の TEAE は 500 mg p.o. qd コホートの 1 名（8.3%）、CTCAE Grade 2 は 3 名（25.0% ; 215 mg p.o. qd コホート 2 名、500 mg p.o. qd コホート 1 名）、CTCAE Grade 3 は 3 名（25.0% ; 300 mg p.o. qd コホート 2 名、500 mg p.o. qd コホート 1 名）、及び CTCAE Grade 4 は 4 名（33.3% ; 300 mg p.o. qd コホート 1 名、500 mg p.o. qd コホート 3 名）に認められた。

CTCAE Grade 3 以上の TEAE は 7 名（58.3% ; 300 mg p.o. qd コホート 3 名、500 mg p.o. qd コホート 4 名）に認められた。215 mg p.o. qd コホートには、CTCAE Grade 3 以上の TEAE が発現した被験者はなかった。

CTCAE Grade 3 の TEAE は、腹水、食欲減退、呼吸困難、尿路閉塞（300 mg p.o. qd コホートで各 1 名）及び低ナトリウム血症（500 mg p.o. qd コホート 1 名）であった。CTCAE Grade 4 の TEAE は、リパーゼ増加（500 mg p.o. qd コホート 2 名）、意識変容状態（300 mg p.o. qd コホート 1 名）、呼吸困難（500 mg p.o. qd コホート 1 名）であった。

CTCAE Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE は 3 名（25.0%）に認められた。いずれも 500 mg p.o. qd コホートの被験者に発現した。リパーゼ増加が 2 名、低ナトリウム血症が 1 名に発現した。

2.6.2.7.5 用量制限毒性

DLT は本試験の主要評価項目であった。

本試験の投与期間全体を通して DLT が発現した被験者はなかった。

2.6.2.7.6 死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

本試験では、用量レベル 500 mg を投与された 1 名（被験者番号[redacted]）が死亡した。本被験者は治験薬最終投与後 25 日に死亡し、主たる死因は疾患進行であった。

SAE は 4 名（33.3%）に認められた。300 mg p.o. qd コホートでは、次の 3 名に SAE が発現した；意識変容状態（被験者番号[redacted]）、呼吸困難（被験者番号[redacted]）、食欲減退及び倦怠感（被験者番号[redacted]）。意識変容状態を除き、300 mg p.o. qd コホートの SAE は全て回復／消失した。500 mg p.o. qd コホートでは、1 名（被験者番号[redacted]）に死亡に至った重篤な呼吸困難が発現した。本試験で報告された SAE は全て、担当医により治験薬との因果関係はないと判断された。

その他の重要な有害事象には、永続的な治験薬投与中止に至った AE 及び本試験の AESI を含む。妊娠も AESI と考えられる。

2.6.2.7.7 臨床検査値の評価

血液学的検査：

平均赤血球ヘモグロビン量及び平均赤血球容積パラメータの平均値は治験薬投与開始後に低下した。その他に、血液学的検査の平均値又はベースラインからの変化量の平均値に顕著な経時的変化は認められなかった。

リンパ球百分率は正常範囲より低く（低値）、投与期間中最も悪い CTCAE Grade が 3 以上となった唯一の血液学的パラメータであった。投与期間中最も悪い Grade が Grade 3（低値）の被験者は 3 名（25.0%；各コホート 1 名）、Grade 4（低値）は 300 mg p.o. qd コホートの 1 名（8.3%）であった。

血液生化学的検査：

血液生化学的検査値の平均値又はベースラインからの変化量の平均値に顕著な経時的変化は認められなかった。投与期間中に認められた最も悪いパラメータの Grade は CTCAE Grade 3 であり、Grade 4 以上のパラメータはなかった。Grade 3 が認められたパラメータは、215 mg p.o. qd コホートの 1 名（8.3%）のアルカリホスファターゼ（ALP）、3 名（25.0% ; 215 mg p.o. qd コホート 1 名、500 mg p.o. qd コホート 2 名）の γ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GTP）、215 mg p.o. qd コホートの 1 名（8.3%）のグルコース（高値）、500 mg p.o. qd コホートの 1 名（8.3%）のナトリウム（低値）であった。

尿検査：

平均 pH の顕著な経時的変化は認められず、ベースラインからの変化はほとんどなかった。

凝固検査：

凝固検査値の平均値又はベースラインからの平均変化量に顕著な経時的変化は認められなかった。投与期間中最も悪い Grade が 3 以上の凝固パラメータはなかった。

膵酵素：

膵酵素検査の平均値又はベースラインからの平均変化量に顕著な経時的変化は認められなかった。トリアシルグリセロールリパーゼパラメータで投与期間中最も悪い Grade は、500 mg p.o. qd コホートの 2 名（16.7%）の Grade 4 であった。全てのアミラーゼパラメータの Grade は Grade 2 以下であった。

2.6.2.7.8 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン及びその他の安全性に関連する所見に、臨床的に顕著な異常又は異常な変化は認められなかった。

2.6.2.7.9 その他の安全性に関連する所見

ベースラインのウイルス血清検査で、1 名が B 型肝炎ウイルス抗原陽性であった。治験薬投与開始後にウイルス血清検査で陽性が認められた被験者はなかった。

胸部 X 線検査はスクリーニング時のみ実施した。登録された全被験者のうち、6 名に胸部 X 線検査で異常所見が認められた。これらの異常所見は 2 名で原発巣、4 名は肺転移巣と関連していた。

2 名で膵炎検査を行い、いずれも膵炎は認められなかった。

2.6.2.7.10 安全性の結論

本試験の主要目的は、日本人固形癌患者を対象にテポチニブの MTD/RP2D を確認することであった。治験薬が投与された被験者に DLT は認められなかった。TEAE は 12 名中 11 名（91.7%）に認められた。治験薬との因果関係が否定できない TEAE は 5 名（41.7%）に認められた。SAE は 4 名（33.3%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない SAE はなかった。CTCAE Grade 3 以上の TEAE が 7 名（58.3%）に認められた。このうち 500 mg p.o. qd コホートの 3 名（25.0%）に Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE が発現した。

最も発現率の高い TEAE（全被験者の 30%以上又は 4 名以上）として、便秘及び食欲減退がそれぞれ 6 名（50.0%）、悪心が 5 名（41.7%）、疲労が 4 名（33.3%）、低アルブミン血症が 4 名（33.3%）、末梢性浮腫が 4 名（33.3%）、嘔吐が 4 名（33.3%）に発現した。

高頻度でみられた治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、アミラーゼ増加、リパーゼ増加、低アルブミン血症、疲労、味覚異常であり、それぞれ 2 名に認められた。

Grade 3 の TEAE は、腹水、食欲減退、呼吸困難、尿路閉塞、低ナトリウム血症であり、それぞれ 1 名に認められた。Grade 4 の TEAE は、リパーゼ増加が 2 名、意識変容状態が 1 名、呼吸困難が 1 名に認められた。これらのうち、500 mg p.o. qd コホートの 2 名に治験薬との因果関係が否定できない Grade 4 のリパーゼ増加が認められた。

投与期間後に死亡に至った有害事象（呼吸困難）が 500 mg p.o. qd コホートの 1 名で報告された。この被験者の主たる死因は疾患進行であった。永続的な治験薬の投与中止に至った TEAE が発現し

た被験者はなかった。Grade 4 のリパーゼ増加が 500 mg p.o. qd コホートの 2 名に発現した。これらの TEAE は AESI として報告され、治験薬との因果関係が否定できないと考えられた。

平均赤血球ヘモグロビン量及び平均赤血球容積の平均値減少を除き、臨床検査の平均値又はベースラインからの平均変化量に顕著な経時的変化は認められなかった。CTCAE Grade 3 又は 4 の臨床検査値として、Grade 3 のリンパ球百分率（低値）が 3 名、Grade 4 のリンパ球百分率（低値）が 1 名、Grade 3 の ALP が 1 名、Grade 3 の γ-GTP が 3 名、Grade 3 のグルコース（高値）が 1 名、Grade 3 のナトリウム（低値）が 1 名、Grade 4 のトリアシルグリセロールリパーゼが 2 名に認められた。

バイタルサイン及びその他の安全性に関連する所見に、臨床的に顕著な異常又は異常な変化は認められなかった

全体として、テポチニブの忍容性は 500 mg p.o./日の用量まで良好であった。

2.6.3 結論

進行固形癌を対象としたテポチニブ単剤療法の日本人初回投与試験により、日本人被験者の RP2D を 500 mg p.o. qd とすることが確認された。日本人被験者のテポチニブの曝露量パラメータ、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ の値は、FIM 試験の対象であった欧米人進行固形癌患者に報告書作成時点で認められている値と同程度であった。本試験では DLT が認められず、テポチニブは 500 mg まで安全かつ忍容性が良好であり、日本人の RP2D の選択が支持された。

治験総括報告書の日付：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

2.7 MS200095-0028 試験

2.7.1 試験方法の概要

治験の標題：

間葉上皮転換因子キナーゼ阻害剤テポチニブの薬物動態、安全性、及び忍容性に対する様々な程度の肝障害の影響評価を目的とした、非盲検、並行群間、第 I 相試験

治験実施計画書番号：

MS200095-0028

治験責任医師／治験実施施設：

本試験は米国の 2 施設で実施された。本試験の治験調整医師は[redacted]医師であった。

文献（参考文献）：

未発表

試験期間（年）：

20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月（中間解析まで 1 年未満）

開発相：

第 I 相

目的：

目的	評価項目（転帰指標）
主要	
様々な程度の肝機能障害を有する被験者を対象として、テポチニブ（MSC2156119J）の薬物動態（PK）を評価する（健康被験者との比較）。	テポチニブ（血漿中）の PK プロファイル、すなわちノンコンパートメント解析により算出した Day 1 から Day 15（健康被験者）又は Day 22（肝機能障害を有する被験者）までの 0 時間から最終サンプリング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 AUC（$AUC_{0-\infty}$）、及び最高血漿中濃度（C_{max}）

目的	評価項目（転帰指標）
副次	
• 様々な程度の肝機能障害を有する被験者を対象として、テポチニブ、並びにその代謝物 MSC2571109 及び MSC2571107 の PK をさらに評価する（健康被験者との比較）。	• テポチニブ（血漿中）の PK プロファイル、すなわちノンコンパートメント解析により算出した Day 1 から Day 15（健康被験者）又は Day 22（肝機能障害を有する被験者）までの最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、消失半減期（$t_{1/2}$）、全身クリアランス（CL/f）、終末相での見かけの分布容積（V_Z/f）、定量下限以上の血漿中濃度での最終サンプリング時間（t_{last}）から無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積の $AUC_{0-\infty}$に対する百分率（$AUC_{extra\%}$） テポチニブの主要代謝物である MSC2571109 及び MSC2571107（血漿中）の PK プロファイル、すなわちノンコンパートメント解析により算出した Day 1 から Day 15（健康被験者）又は Day 22（肝機能障害を有する被験者）までの AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、$AUC_{extra\%}$、並びに代謝物の $AUC_{0-\infty}$とテポチニブの $AUC_{0-\infty}$の比（$MRAUC_{0-\infty}$）及び代謝物の C_{max} とテポチニブの C_{max} の比（MRC_{max}）
• 様々な程度の肝機能障害を有する被験者を対象として、テポチニブの安全性及び忍容性を評価する（健康被験者との比較）。	• 試験治療下で発現した有害事象（TEAE）の発現率、安全性に関する臨床検査値のベースラインからの変動、12 誘導心電図（ECG）の波形変化及び時間間隔［PR、QRS、RR、QT、Fridericia の補正式による QT 間隔（QTcF）］、並びにバイタルサイン

試験方法：

本試験は、間葉上皮転換因子キナーゼ阻害剤テポチニブの PK、安全性、及び忍容性に対する様々な程度の肝機能障害の影響を評価する、2 ステージ、非盲検、第 I 相試験であった。

パート 1 の被験者は、肝機能障害を有する被験者［Child Pugh Class A（6 名）及び B（6 名）］及び対照群［Child Pugh Class B の被験者 6 名の年齢（± 10 歳）、体重（± 10 kg）及び性別に 1：1 の割合で対応する健康被験者 6 名］で構成された。全ての被験者にテポチニブ 500 mg を単回投与した。

本試験のパート 2 は任意とし、実施する場合は、肝機能障害を有する被験者 6 名（Child Pugh Class A 又は B）を対象として、500 mg 超から 1000 mg の用量を評価する予定であった。

本試験でパート 2 を実施する必要性を判断するため、安全性モニタリング委員会（SMC）が設置された。SMC は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にパート 1 の安全性及び PK の結果を評価し、本試験のパート 2 を継続して実施しないことを決定した。必要に応じてテポチニブを増量することに対し、安全性の懸念は認められなかった。テポチニブの総曝露量（AUC_{0-t} 及び C_{max}）がわずかに減少しても、健康被験者と軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者との間で、遊離又は非結合型テポチニブの曝露量に明らかな差は認められなかったため、SMC は、肝機能障害を有する被験者にテポチニブを増量して投与するパート 2 を実施する必要がないと判断した。すなわち、本試験ではパート 1 のみの実施で結論を下すことが決定された。

パート 1 では Day −28 から Day −2 の間に被験者のスクリーニングを実施した。被験者は Day −1 から医師の管理の下で入院し、Day 4 の朝に退院した。試験治療は、テポチニブ 500 mg を Day 1 に単回投与とした。

規定の時点で一連の血液試料（PK 及び臨床検査の評価用）及び尿試料（臨床検査の評価用）を採取した。健康被験者には 2 週間、肝機能障害を有する被験者には 3 週間の PK サンプリング期間を設けた。

試験終了時来院は Day 15（健康被験者）及び Day 22（肝機能障害を有する被験者）とした。試験を早期に中止する被験者には早期中止来院を実施した。早期中止来院では、試験終了時来院と同じ項目を評価した。

被験者数：

予定数：本試験では被験者 18 名の登録を計画した。

解析対象数：被験者は以下の解析対象集団に含まれた。

表 35　　解析対象集団、MS200095-0028 試験

	Healthy Control n (%)	Mild Hepatic Impairment n (%)	Moderate Hepatic Impairment n (%)	Overall n (%)
Number of subjects in Screening Analysis Set[a]				30
Number of subjects in Safety Analysis Set[b]	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	18 (100.0)
Number of subjects in Pharmacokinetic Analysis Set[c]	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	18 (100.0)

出典：Module 5.3.3.3.1, MS200095-0028, Synopsis
割合の数字は治療を受けた被験者数に基づく。
a　同意書に署名した全ての被験者（本試験での治療内容を問わない）。
b　テポチニブを投与された全ての被験者。
c　テポチニブを投与され、投与後の薬物動態評価を少なくとも 1 回受けた被験者で、治験実施計画書からの逸脱／違反がない、又は薬物動態に影響を及ぼすような事象を発現しなかった被験者。

診断基準及び主な選択基準：

18～75 歳の男性及び（妊娠の可能性のない）女性で、体格指数（BMI）が 18～36 kg/m^2、スクリーニング時の体重が 50 kg 以上、急性肝炎又はヒト免疫不全ウイルス 1 型／2 型を有しておらず、同意書に署名して治験実施計画書を遵守する意志と能力がある被験者を登録に適格とした。肝機能障害を有する被験者（Child Pugh Class A 又は B）及び正常肝機能被験者を本試験の登録に適格とした。健康被験者のうち、B 型肝炎又は C 型肝炎を有する被験者、以前に C 型肝炎に感染し、ソホスブビル又はその他の抗ウイルス剤による治療歴がある被験者、若しくは担当医により臨床的に重要と判断されたその他の疾患を有する被験者は除外された。肝機能障害を有する被験者のうち、原発性胆汁性肝硬変、安定していない慢性心不全、肝細胞癌、肝性脳症（Grade 3 又は 4）、敗血症又は消化管出血を有する被験者、若しくは担当医により臨床的に重要と判断されたその他の疾患を有する被験者は除外された。

被験薬、用量及び投与方法、製造番号：

標準食の朝食後、被験者にテポチニブ 500 mg を単回経口投与した。

製造番号：CT3326/1

投与期間：

Day 1 に全ての被験者にテポチニブを単回投与した。

評価基準：

有効性：

本試験では、有効性は評価しなかった。

薬物動態：

Day 1 から Day 15（健康被験者）又は Day 22（肝機能障害を有する被験者）までの複数時点で、テポチニブ及びその代謝物（MSC2571109 及び MSC2571107）の PK パラメータ算出のための試料を採取した。

Day 1 から Day 15 又は Day 22 までのパラメータ：AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、消失速度定数（λ_z）、CL/f、V_z/f、$AUC_{extra\%}$、$MRAUC_{0-\infty}$及び MRC_{max}（該当する場合）。

非結合型テポチニブ：テポチニブの遊離又は非結合分画の割合を算出するため、被験者ごとに 4 つの試料を分析した。これらの試料で得られた値を用いて平均割合を推定し、それぞれの総テポチニブ濃度に適用して遊離型濃度－時間推移プロファイルを算定した。非結合型テポチニブのパラメータ［$C_{max,u}$、$AUC_{0-\infty,u}$及び非結合型の見かけの経口クリアランス（CL/f_u）］は平均非結合型分率から推定した。

安全性：

被験者の同意書署名時から試験期間を通して、身体的検査（バイタルサイン含む）、通常の臨床検査、12 誘導 ECG、有害事象及び併用療法のデータを評価した。

統計手法：

薬物動態：

PK 解析対象集団を用いて、全ての PK 評価項目の解析を実施した。

主要解析としては、対数変換したテポチニブの PK パラメータ、すなわち軽度（Child Pugh Class A）及び中等度（Child Pugh Class B）の肝機能障害を有する被験者、並びに対照群である健康被験者の AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、及び C_{max} に、肝機能群を固定効果として含めた分散分析モデルを適用した。投与群別の最小二乗平均値及びその 95%信頼区間（CI）、並びに肝機能障害群と対照群との間の差及びその 90% CI は対数尺度で推定した。点推定値及び CI を元の尺度に逆変換して提示した。

さらに、肝機能群及び性別を固定効果、年齢及び体重を共変量として含めた一般化線形モデルを同じ主要 PK パラメータに適用した。

より探索的な解析では、アルブミン値とビリルビン値を用いたスコア及び Organ Dysfunction Working Group 分類に従って肝機能障害を有する被験者を評価した。

安全性：

安全性解析対象集団に基づき、全ての安全性に関する解析を実施した。

安全性解析対象集団に基づき、TEAE を全体及び肝機能群別に要約し、被験者数及び割合を提示した。ベースライン値、試験期間中の各評価時点での値、及びベースラインから各評価時点までの変化量の記述統計量を用いて、臨床検査項目、バイタルサイン及び 12 誘導 ECG の評価データを含む安全性データを、肝機能分類別及び評価時点別に要約した。

2.7.2 結果の概要

2.7.2.1 被験者の内訳

本試験の登録のためにスクリーニングした被験者 30 名のうち、18 名が治験薬を投与され、その後試験を完了した。

2.7.2.2 人口統計学的特性及びベースライン特性

全ての肝機能群を通じて、被験者の平均年齢は 60 歳（範囲：47～73 歳）であった。平均体重は 87.9 kg（範囲：65.4～119.5 kg）、平均 BMI は 29.37 kg/m^2（範囲：20.87～35.33 kg/m^2）であり、選択基準と一致した。

全ての肝機能群を通じて、被験者の大部分［14 名（77.8%）］は白人及び男性であった。

2.7.2.3 有効性の結果

該当なし

2.7.2.4 薬物動態の結果

テポチニブ：

テポチニブの曝露量（$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均値に基づく）は、軽度の肝機能障害（Child Pugh Class A）を有する被験者と健康被験者とで同様であった。中等度（Child Pugh Class B）の肝機能障害を有する被験者のテポチニブの総曝露量は、健康被験者と比較して低かった（$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} でそれぞれ約 13%及び 29%低かった）。

軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者の非結合型テポチニブの $AUC_{0-\infty,u}$ の平均値は、健康被験者と比較してそれぞれ約 13%及び 24%増加した。軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者の平均 CL/f_u は、健康被験者と比較してわずかに低く、それぞれ約 5%及び 17.3%低かった。

代謝物 MSC2571109 及び MSC2571107：

軽度（Child Pugh Class A）の肝機能障害を有する被験者の MSC2571109 の曝露量（$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均値に基づく）は、健康被験者と比較して低かった（$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} でそれぞれ約 18%及び 8%低かった）。中等度（Child Pugh Class B）の肝機能障害を有する被験者の MSC2571109 の曝露量（$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値）は、健康被験者と比較して約 38%高かった。MSC2571109 のテポチニブに対

する相対的曝露量（$MRAUC_{0-\infty}$及び MRC_{max}）は、健康被験者と軽度の肝機能障害を有する被験者とで同様であった。中等度の肝機能障害を有する被験者のテポチニブに対する MSC2571109 の相対的曝露量、すなわち $MRAUC_{0-\infty}$及び MRC_{max} の幾何平均値は、健康被験者と比較してそれぞれ約 56%及び 62%高かった。

MSC2571107 の曝露量（AUC 及び C_{max} の幾何平均値）は、軽度の肝機能障害を有する被験者と健康被験者とで同様であった。中等度の肝機能障害を有する被験者の $AUC_{0-\infty}$は健康被験者と同様であったが、C_{max} は健康被験者よりも約 27%低かった。

統計結果：

テポチニブの曝露量は、健康被験者と軽度（Child Pugh Class A）の肝機能障害を有する被験者とで同様であった。軽度の肝機能障害を有する被験者の曝露量（AUC 及び C_{max} の比に基づく）は、健康被験者と比較してそれぞれ AUC は 5%低く、C_{max} は 2%高かった。

中等度（Child Pugh Class B）の肝機能障害を有する被験者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。中等度の肝機能障害を有する被験者の曝露量（AUC 及び C_{max} の比に基づく）は、健康被験者と比較して平均でそれぞれ約 13%及び 29%低かった。

表 36 Child Pugh Class 分類に基づく肝機能群間のテポチニブ薬物動態パラメータ（AUC 及び C_{max}）の統計学的比較－薬物動態解析対象集団、MS200095-0028 試験

Parameter (unit)	Hepatic Function Group	n	Geometric LS Mean	95% CI of Geometric LS Mean (%)	Comparison to Healthy Control		
					Ratio (%)	90% CI of Ratio (%)	GeoCV%
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)	

出典：Module 5.3.3.3.1, MS200095-0028, Synopsis
$AUC_{0-\infty}$ = 0 時間から無限大時間までの AUC、AUC_{0-t} = 0 時間から最終サンプリング時間までの AUC、CI = 信頼区間、C_{max} = 最高血漿中濃度、GeoCV% = 幾何変動係数、LS = 最小二乗

2.7.2.5 安全性の結果

試験期間中に、重篤な有害事象、Grade 3 以上の TEAE、TEAE による試験中止、死亡が認められた被験者はなかった。本試験で認められた全ての有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象を、器官別大分類及び基本語ごとにそれぞれ表 70、表 71 に示す。

本試験全体で、被験者 18 名のうち 3 名が TEAE を発現した。このうち 1 名（16.7%）は対照群の健康被験者、2 名（33.3%）は中等度の肝機能障害群の被験者であった。

本試験全体で、被験者 18 名のうち 2 名がテポチニブとの因果関係が否定できない TEAE を発現した。このうち 1 名（16.7%）は対照群の健康被験者であり、下痢（Grade 1）を発現した。また、別の 1 名（16.7%）は中等度の肝機能障害群の被験者であり、両腕に発疹（Grade 1）を発現した。

本試験中、いずれの投与群でも、血液学的検査及び血液生化学的検査の項目の平均値に安全性に関する懸念は認められなかった。

バイタルサイン（収縮期及び拡張期の血圧、脈拍数、体温）及び 12 誘導 ECG の評価では、注目すべき安全性所見は認められなかった。

2.7.3 結論

Child Pugh Class 分類を用いた主要統計解析（肝機能群を固定効果として含めた分散分析モデル）では、テポチニブ 500 mg 単回経口投与後のテポチニブの総曝露量（AUC 及び C_{max}）は軽度の肝機能障害を有する被験者と健康被験者とで同様であったが、中等度の肝機能障害を有する被験者では健康被験者と比較してわずかに低かった（AUC 及び C_{max} がそれぞれ約 13%及び 29%低かった）。

肝機能群及び性別を固定効果、年齢及び体重を共変量とした線形モデルによる Child Pugh Class 分類を用いた追加解析では、軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者のいずれでも、テポチニブ 500 mg 単回経口投与後のテポチニブの総曝露量が健康被験者と比較して低かった（AUC が約 17%低かった）。

遊離型テポチニブの曝露量（$AUC_{0-\infty,u}$ 及び $C_{max,u}$ の幾何平均値に基づく）は、総テポチニブ濃度に基づく PK パラメータと比較して肝機能への依存度が低かった。

MSC2571109 の曝露量は、健康被験者と比較したとき、軽度の肝機能障害を有する被験者では低く（約 18%）、中等度の肝機能障害を有する被験者では高かった（約 37%）。

MSC2571107 の曝露量は、軽度の肝機能障害を有する被験者と健康被験者とで同様であった。AUC に基づく全般的な MSC2571107 の曝露量は健康被験者と中等度の肝機能障害を有する被験者とで同様であった一方、C_{max} に基づく曝露量は中等度の肝機能障害を有する被験者が低かった（約 27%）。

肝機能群間でみられた曝露量の差によって、肝機能障害が軽度及び中等度の被験者で用量調整を必要とするほどの臨床上の懸念が認められることはなかった。

いずれの肝機能群でもテポチニブの投与は安全であり、忍容性は良好であった。

報告書作成日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

2.8 MS200095-0030 試験

2.8.1 試験方法の概要

治験の標題：

健康被験者を対象として、チトクローム P450（CYP）3A 基質であるミダゾラムの薬物動態評価により CYP3A に対するテポチニブの影響を評価することを目的とした非盲検、単一シーケンス、2 期クロスオーバー、第 I 相試験

治験実施計画書番号：

MS200095-0030

治験責任医師／治験実施施設：

[redacted]，ドイツ

文献（参考文献）：

なし

試験期間（月）：

約 2.5 ヵ月

開発相：

第 I 相

目的：

目的	評価項目（転帰指標）
主要	
健康被験者を対象として、CYP3A 基質であるミダゾラムの 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}）に対するテポチニブ反復投与の影響を評価する。	ミダゾラムの AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max}（投与期 1 の Day 1 及び投与期 2 の Day 11 の投与後 0 時間から 43 時間まで）

目的	評価項目（転帰指標）
副次	
ミダゾラムの薬物動態（PK）に対するテポチニブ反復投与の影響をさらに評価する。	ミダゾラムの最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）及び消失半減期（$t_{1/2}$）
ミダゾラムの主要代謝物である 1-ヒドロキシミダゾラムの PK に対するテポチニブ反復投与の影響を評価する。	1-ヒドロキシミダゾラムの AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、t_{max} 及び $t_{1/2}$；代謝比
テポチニブ単剤投与時、及びミダゾラムとの併用投与時の安全性及び忍容性を評価する。	試験治療下で発現した有害事象（TEAE）の発現（発現率、頻度、重症度及び因果関係）、投与期 2 の Day 1 から試験終了時来院までに評価された、テポチニブを単剤投与及びミダゾラムと併用投与された被験者での臨床検査評価、12 誘導心電図及びバイタルサインの変化の発現

試験方法：

本試験は、健康被験者を対象とした非盲検、単一シーケンス、2 期間、薬物相互作用、第 I 相試験であった。

本試験は 2 期間に分けられた。各被験者は、以下の治療 A 及び B の 2 つの治療を受けた。

- 投与期 1 の治療Ａ：
  標準化した朝食終了後 4 時間目に半空腹状態でミダゾラム（錠剤）7.5 mg を投与した。投与後 43 時間にわたりミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの PK を評価した。
- 投与期 2 の治療 B：
  テポチニブ 500 mg を 10 日間、コンチネンタルブレックファスト摂取後に投与した。
  Day 11 に、ミダゾラム 7.5 mg 及びテポチニブ 500 mg を併用投与し、投与後 43 時間にわたりミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの PK を評価した。
  投与期 2 の Day 1 は、投与期 1 でのミダゾラム投与 2 日後とした。

投与期 1 と投与期 2 の間のミダゾラム投与の休薬期間は 12 日間とした。

被験者は Day −1 に治験実施施設に入院した。被験者は投与期 1 の Day −1 から投与期 2 の Day 13（Study Day 15）まで治験実施施設に滞在した。

最初の被験者 6 名が投与期 2 の Day 11（同日を含む）までの投与を完了した後、担当責任者が安全性及び PK データを精査した。

試験終了時来院は、投与期 2 での最終投与から 7 日後（±1 日）（Study Day 20 ± 1）に計画された。

被験者数：

健康被験者 12 名が計画された。

健康被験者 25 名がスクリーニングされた。被験者 12 名が投与され、安全性及び PK 解析対象集団として解析された。

診断基準及び主な選択基準：

スクリーニング検査時点で 18～44 歳、体重 50～100 kg 及び体格指数（BMI）18.5～29.9 kg/m^2 の健康な男性及び（妊娠する可能性のない）女性

被験薬、用量及び投与方法、製造番号：

ミダゾラム	
有効成分：	Midazolam etexilate mesylate
含量：	7.5 mg
投与方法：	投与期 1 の治療 A Day 1 の朝、標準化した朝食終了から 4 時間後に（半空腹状態で）ミダゾラム（錠剤）7.5 mg を 240 mL の水とともに単回投与した。 投与期 2 の治療 B： Day 11 に、テポチニブ投与から 4 時間後にミダゾラム 7.5 mg を 240 mL の水とともに単回投与した。
投与経路：	経口
剤形：	市販のミダゾラム（ドルミカム®）
製造番号：	B3009B02

テポチニブ	
含量：	500 mg
投与方法：	投与期 2 の治療 B： Day 1～10 の朝、コンチネンタルブレックファストの開始から約 30 分後にテポチニブ 500 mg を 240 mL の水とともに 1 日 1 回投与した。 Day 11 に、被験者は標準化した朝食をとった（朝食は 25 分以内に完全に摂取することとした）。標準化した朝食の構成及び内容は、投与期 1 の Day 1 の朝食と一致させた。 朝食開始から 30 分後に、テポチニブ 500 mg を 240 mL の水とともに投与した。
投与経路：	経口
剤形：	フィルムコート錠剤（錠剤 2、TF2）
製造番号：	016377 / BX00015889

投与期間：
1 日間（治療 A）、11 日間（治療 B）、休薬期間：ミダゾラムは 12 日間の間隔をあけて投与。

基準薬、用量及び投与方法、製造番号：
該当なし

評価基準：
有効性：
該当なし

PK：
投与期 1 の Day 1 及び投与期 2 の Day 11 に、投与前と投与後 43 時間まで、ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの血漿中濃度測定用の血液試料を採取した。

投与期 2 の Day 9、10 及び 11 のテポチニブ投与前に、テポチニブ並びにその代謝物 MSC2571109A 及び MSC2571107 のトラフ濃度測定用の血液試料を採取した。

ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの PK パラメータ［AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、定量下限以上の血漿中濃度での最終サンプリング時間（t_{last}）、t_{max}、$t_{1/2}$、消失速度定数（λ_z）、t_{last} から無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{extra}）、t_{last} から無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積の $AUC_{0-\infty}$に対する百分率（$AUC_{extra\%}$）及び代謝比］をノンコンパートメント解析により算出した。被験治療（T、治療 B）と基準治療（R、治療 A）に対する幾何最小二乗（LS）平均値の比及びその信頼区間、すなわち、ミダゾラムの AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の T/R も算出した。

薬力学：
該当なし

安全性：

- TEAE の発現（発現率、頻度、重症度及び因果関係）
- 投与期 1 の Day 1～2 に評価されたミダゾラムを単剤投与された被験者（心電図及びバイタルサインのみ）、並びに、投与期 2 の Day 1 から試験終了時来院までに評価されたテポチニブを単剤投与（Day 1～10）及びミダゾラムと併用投与（Day 11）された被験者での、臨床検査評価、12 誘導心電図及びバイタルサインの変化の発現

統計手法：

設定した評価時点を用いて、PK 濃度データを治療別に要約した。PK パラメータのデータを治療別に要約した。統計解析は全て PK 解析対象集団で実施した。利用可能な全ての PK データを一覧表にした。

PK 解析対象集団に基づくミダゾラムの PK パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$）を対数変換し、治療を固定効果、被験者を変量効果とした一般化線形モデルを用いて解析した。C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$について、ミダゾラムとテポチニブの併用とミダゾラム単剤の対数尺度上の治療間差を、90%信頼区間（CI）とともに推定した。推定値及び CI を元の尺度に逆変換した。ミダゾラムのデータの AUC_{0-t} の統計解析では、a-priori ordered 仮説を検定した。AUC の CI を、中等度の影響（0.2; 5.0）（最初に検定）及び軽度の影響（0.5; 2.0）での許容範囲と比較した。

各被験者でのミダゾラムの相対的バイオアベイラビリティ及び代謝比の推定値を算出し、要約した。

安全性データ解析は安全性解析対象集団を対象に実施した。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）第 21.0 版を用いてコード化した。TEAE について、特定のカテゴリーの事象が 1 件以上認められた被験者数と発現率、及びそのカテゴリーに対する事象の件数を用いて、治療ごと及び全体、並びに器官別大分類（SOC）及び基本語ごとにまとめた。全ての TEAE に対して要約表を作成した。

2.8.2 結果の概要

2.8.2.1 被験者の内訳

スクリーニングされた被験者 25 名から、健康被験者 12 名が本試験に登録され、治療を受けた。治療を受けた被験者 12 名全員が両投与期（ミダゾラムを投与する治療 A 及びテポチニブ + ミダゾラムを投与する治療 B）を完了した。

2.8.2.2 人口統計学的特性及びベースライン特性

男性被験者 12 名の年齢の範囲は 19～44 歳で（平均：35 歳）、BMI は 19.5～28.8 kg/m^2（平均：24.8 kg/m^2）であった。被験者 10 名は白人、2 名はアジア人であった。

2.8.2.3 薬物動態の結果

- 主要 PK パラメータの T/R 比の範囲は 101%～104%であった。
- 全ての主要 PK パラメータの幾何 LS 平均値の比に対する 90% CI は、軽度（50%～200%）及び影響なし（80%～125%）の範囲内であったが、後者の比較は治験実施計画書で事前に規定されていなかった。
- 90% CI が中等度の影響に対する許容範囲内（0.2; 5.0）であったため、統計学的に、ミダゾラムの主要 PK パラメータに対するテポチニブの中等度の影響は除外できると考えられた。
- ミダゾラム及びその主要代謝物 1-ヒドロキシミダゾラムの副次的 PK パラメータは、治療 A と治療 B で同程度であった。
- テポチニブ並びにその代謝物 MSC2571109A 及び MSC2571107A は、治療の Day 9 に定常状態の濃度に達した。

表 37　ミダゾラムの主要 PK パラメータの要約－PK 解析対象集団、MS200095-0030 試験

Parameter	Statistics	Treatment A (Midazolam Day 1) N = 12	Treatment B (Tepotinib Day 1-11 + Midazolam Day 11) N = 12
AUC_{0-t} (h*pg/mL)	GeoMean (GeoCV%) 95%CI[a]	107969 (42.0) 83595; 139449	109477 (46.5) 82640; 145029
$AUC_{0-\infty}$ (h*pg/mL)	GeoMean (GeoCV%) 95%CI[a]	109285 (41.9) 84645; 141099	110550 (46.2) 83598; 146192
C_{max} (pg/mL)	GeoMean (GeoCV%) 95%CI[a]	49172 (59.7) 34615; 69852	50954 (54.1) 36926; 70311

出典：Module 5.3.3.4.1, EMR200095-0030, Synopsis
$AUC_{0-\infty}$ = 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-t} = 0 時間から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max} = 最高血漿中濃度、GeoCV% = 幾何変動係数（%）、GeoMean = 幾何平均値、PK = 薬物動態
a　下限、上限

表 38　ミダゾラムの主要 PK パラメータの統計学的比較－PK 解析対象集団、MS200095-0030 試験

Parameter	Treatment	n	Geometric LS-Mean	Ratio of Geometric LS-Mean	90% CI[a] of Ratio (%)	Intrasubject CV (%)
AUC_{0-t} (h*pg/mL)	T: tepotinib + midazolam	12	109477	-	-	-
	R: midazolam	12	107969	-	-	-
	T\R	-	-	101.40	89.35;115.06	17.37
$AUC_{0-\infty}$ (h*pg/mL)	T: tepotinib + midazolam	12	110550	-	-	-
	R: midazolam	12	109285	-	-	-
	T\R	-	-	101.16	89.24;114.66	17.22
C_{max} (pg/mL)	T: tepotinib + midazolam	12	50954	-	-	-
	R: midazolam	12	49172	-	-	-
	T\R	-	-	103.62	86.91;123.56	24.35

出典：Module 5.3.3.4.1, EMR200095-0030, Synopsis
$AUC_{0-\infty}$ = 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-t} = 0 時間から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CI = 信頼区間、C_{max} = 最高血漿中濃度、CV = 変動係数、LS = 最小二乗、PK = 薬物動態、R = 基準治療（治療 A）、T = 被験治療（治療 B）
a　下限、上限

表 39　ミダゾラムの副次的 PK パラメータの要約－PK 解析対象集団、MS200095-0030 試験

Parameter	Statistics	Treatment A (Midazolam Day 1) N = 12	Treatment B (Tepotinib Day 1-11 + Midazolam Day 11) N = 12
AUC_{extra} (h*pg/mL)	GeoMean (GeoCV%)	1057 (88.9)	863 (69.7)
	95%CI[a]	651; 1716	579; 1288
$AUC_{extra\%}$	GeoMean (GeoCV%)	0.967 (81.3)	0.781 (81.7)
	95%CI[a]	0.615; 1.52	0.496; 1.23
t_{max} (h)	Median	0.500	0.508
	Min; Max	0.500; 1.50	0.483; 2.00
t_{last} (h)	GeoMean (GeoCV%)	30.5 (40.5)	28.9 (41.9)
	95%CI[a]	23.8; 39.1	22.4; 37.4
$t_{1/2}$ (h)	GeoMean (GeoCV%)	5.52 (31.4)	4.81 (41.2)
	95%CI[a]	4.55; 6.71	3.74; 6.19
λ_z (/h)	GeoMean (GeoCV%)	0.126 (31.4)	0.144 (41.2)
	95%CI[a]	0.103; 0.152	0.112; 0.185
$F_{rel,T/R}$ (%)	GeoMean (GeoCV%)	-	101 (24.5)
	95%CI[a]	-	86.8; 118

出典：Module 5.3.3.4.1, EMR200095-0030, Synopsis
AUC_{extra} = t_{last} から無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積、$AUC_{extra\%}$ = t_{last} から無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積の $AUC_{0-\infty}$ に対する百分率、CI = 信頼区間、$F_{rel,T/R}$：$AUC_{0-\infty,\ テポチニブ\ +\ ミダゾラム}$ / $AUC_{0-\infty,\ ミダゾラム}$ と定義される、被験治療 T（治療 B）と基準治療 R（治療 A）の相対的バイオアベイラビリティ、GeoCV% = 幾何変動係数（%）、GeoMean = 幾何平均値、λ_z = 消失速度定数、max = 最大値、min = 最小値、PK = 薬物動態、$t_{1/2}$ = 消失半減期、t_{last} = 定量下限以上の血漿中濃度での最終サンプリング時間、t_{max} = 最高血漿中濃度到達時間
a　下限、上限

表 40　ミダゾラムの副次的 PK パラメータの統計学的比較－PK 解析対象集団、MS200095-0030 試験

Parameter	Treatment	n	Median	Median Difference[a]	90% CI[b] of Difference
t_{max}	T: tepotinib + midazolam	12	0.5	-	-
(h)	R: midazolam	12	0.5	-	-
	T-R	-	-	0.0	-0.3;0.3

出典：Module 5.3.3.4.1, EMR200095-0030, Synopsis
n = 観測値が得られた被験者数、PK = 薬物動態、R = 基準治療（治療 A）、T = 被験治療（治療 B）、t_{max} = 最高血漿中濃度到達時間
a　Hodges-Lehmann
b　下限、上限

2.8.2.4 安全性の結果

- 試験治療は安全で、忍容性は良好であった。
  - 本試験では、死亡、重篤な有害事象及びその他の重大な TEAE は認められなかった。
  - 全ての TEAE は軽度（Grade 1 の TEAE が 32 件）から中等度（Grade 2 の TEAE が 2 件）であった。
  - TEAE のため試験を中止した被験者はなかった。
- 治療 B（テポチニブ Day 1～11 + ミダゾラム Day 11）の被験者 10 名及び治療 A（ミダゾラム単剤、Day 1）の被験者 1 名に、治験薬との因果関係を問わない TEAE が 1 件以上発現した。治療 B の期間中、被験者 8 名にテポチニブとの因果関係が否定できない TEAE が 30 件発現し、被験者 1 名にミダゾラムとの因果関係が否定できない TEAE が 1 件発現した。
- 全ての TEAE は、治療 A の期間中に SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」と、治療 B の期間中に SOC「胃腸障害」及び「神経系障害」と関連していた。全ての有害事象を治験薬との因果関係別に表 72 に示す。
- いずれの被験者にも、臨床的に意義のある臨床検査値の変化は認められなかった。
  - しかし、テポチニブ投与中（全て治療 B の期間中）に、ベースライン時の正常値から Grade 1 への軽度かつ一過性の血清クレアチニン値上昇が被験者 9 名に認められた。
- 試験治療は、バイタルサイン及び心電図パラメータに対して臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。

2.8.3 結論

PK

- ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの PK プロファイル及びパラメータは、ミダゾラム単剤投与時と、ミダゾラム及びテポチニブの併用投与時で同様であった。
- テポチニブとミダゾラムの反復投与での相互作用効果を示すエビデンスは認められなかった。
  - 全ての主要 PK パラメータの幾何 LS 平均値の比に対する 90% CI は、軽度（50%～200%）及び影響なし（80%～125%）の範囲内であった。
  - 統計学的に、ミダゾラムの主要 PK パラメータに対するテポチニブの中等度の影響は除外できると考えられた。

安全性

- 試験治療は安全と判断された。テポチニブ単剤及びミダゾラムとの併用投与の忍容性は良好であった。
- 試験治療は臨床検査、バイタルサイン及び心電図パラメータに対して臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。

治験総括報告書の日付／版番号：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日／第[redacted] 版

2.9 MS200095-0032 試験

2.9.1 試験方法の概要

治験の標題：

健康被験者を対象として、P 糖蛋白質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評価により P 糖蛋白質に対するテポチニブの影響を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

治験実施計画書番号：

MS200095-0032

治験責任医師／治験実施施設：

[redacted] ドイツ

文献（参考文献）：

なし

試験期間（月）：

約 3.5 ヵ月

開発相：

第 I 相

目的：

目的	評価項目（転帰指標）
主要	
健康被験者を対象として、テポチニブの反復投与後、P 糖蛋白質（P-gp）プローブ基質であるダビガトランエテキシラート経口投与時のダビガトランの主要な薬物動態（PK）評価項目に対するテポチニブの影響を評価する。	投与期 1 の Day 1 及び投与期 2 の Day 8 の投与後 0 時間から 72 時間までの、総ダビガトラン（非抱合及び抱合）の 0 時間から最終サンプリング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外挿した AUC（$AUC_{0-\infty}$）、最高血漿中濃度（C_{max}）から見たダビガトランの PK プロファイル

目的	評価項目（転帰指標）
副次	
ダビガトランエテキシラートの経口投与後に、ダビガトランの副次的 PK 評価項目に対するテポチニブの PK 作用を評価する。	投与期 1 の Day 1 及び投与期 2 の Day 8 の投与後 0 時間から 72 時間までの、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、消失半減期（$t_{1/2}$）、時間 t から無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積の総 AUC に対する百分率（$AUC_{extra\%}$）、見かけの全身クリアランス（CL/f）、見かけの終末相分布容積（Vz/f）から見た、総ダビガトラン（非抱合及び抱合）の PK プロファイル
テポチニブ単剤投与時、及びダビガトランエテキシラートとの併用投与時の安全性及び忍容性を評価する。	試験治療下で発現した有害事象（TEAE）の発現（発現率、頻度、重症度及び因果関係）、投与期 1 の Day −1 から試験終了時来院までに評価された、テポチニブを単剤投与及びダビガトランエテキシラートと併用投与された被験者での安全性に関連する臨床検査評価、12 誘導心電図及びバイタルサインの変化の発現

試験方法：

本試験は、健康被験者を対象とした非盲検、単一シーケンス、2 期間、薬物相互作用、第 I 相試験であった。

本試験は 2 期に分けられた。各被験者は治療 A 及び B という 2 つの治療を受けた。

- 投与期 1 の治療 A－ダビガトランエテキシラート単剤：
  ダビガトランエテキシラートカプセル（Pradaxa®、メシル酸塩として投与）75 mg を単回（食後）投与し、投与後 72 時間にわたり総ダビガトラン（非抱合及び抱合）の PK を評価した。
- 投与期 2 の治療 B－テポチニブ及びダビガトランエテキシラート：
  テポチニブ 500 mg を 7 日間（食後）投与した。Day 8 に、ダビガトランエテキシラート 75 mg 及びテポチニブ 500 mg を併用投与し、投与後 72 時間にわたり総ダビガトラン（非抱合及び抱合）の PK を評価した。

被験者は Day −1 に治験実施施設に入院した。被験者は、投与期 1 の Day −1 から投与期 2 の Day 11 まで治験実施施設に滞在した。

最初の被験者 6 名が投与期 2 での投与を完了した後、担当責任者が安全性及び PK データを精査した。

被験者数：

予定数：健康被験者 20 名

登録数：20 名（投与期 A を完了した被験者：20 名、投与期 B を完了した被験者：19 名）

解析対象数：治療を受けた被験者 20 名全員を安全性及び PK 解析対象集団に含めた。

診断基準及び主な選択基準：

スクリーニング検査時点で 18～44 歳、体重 50～100 kg 及び体格指数（BMI）18.5～29.9 kg/m^2 の健康な男性及び（妊娠する可能性のない）女性

被験薬、用量及び投与方法、製造番号：

ダビガトラン	
含量：	75 mg
投与方法：	投与期 1 の治療 A： Day 1 の朝、標準化した朝食開始から 30 分後に（朝食は 25 分以内に完全に摂取することとした）ダビガトランエテキシラート 75 mg を 240 mL の水とともに単回投与した。 投与期 2 の治療 B： Day 8 の朝食開始から 30 分後に（朝食は 25 分以内に完全に摂取することとした）テポチニブ 500 mg と併用してダビガトランエテキシラート 75 mg を 240 mL の水とともに単回投与した。
投与経路：	経口
剤形：	メシル酸塩として提供される、ダビガトランエテキシラート 75 mg 硬カプセル剤
製造番号：	701210

テポチニブ	
含量：	500 mg
投与方法：	投与期 2 の治療 B： Day 1～8 の朝、標準化した朝食開始から 30 分後に（朝食は 25 分以内に完全に摂取することとした）テポチニブ 500 mg を 240 mL の水とともに単回投与した。
投与経路：	経口
剤形：	原薬 500 mg を含有するフィルムコート錠（錠剤 2、TF2）
製造番号：	016377 / BX00015889

投与期間：
1 日間（治療 A）、8 日間（治療 B）、休薬期間：72 時間以上

基準薬、用量及び投与方法、製造番号：
該当なし

評価基準：
有効性：
該当なし

PK：
投与期 1 の Day 1 及び投与期 2 の Day 8 に、投与前と投与後 72 時間まで、総ダビガトランの血漿中濃度測定用の血液試料を採取した。

ノンコンパートメント解析により、ダビガトランの PK パラメータ（AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、$AUC_{extra\%}$及び CL/f）を算出した。

薬力学的作用：
該当なし

安全性：
- TEAE の発現（発現率、頻度、重症度及び因果関係）
- 投与期 1 の Day 1 から試験終了時来院までに評価された、テポチニブを単剤投与及びダビガトランエテキシラートと併用投与された被験者での、安全性に関連する臨床検査評価、12 誘導心電図及びバイタルサインの変化の発現

統計手法：
主要評価項目では、PK 解析対象集団に基づき（総ダビガトランとして測定された）対数変換したダビガトランの PK パラメータである C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$に対し、治療及び被験者を固定効果とした一般化線形モデルを適用した。C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$に対する、ダビガトランとテポチニブの併用とダビガトラン単剤の対数尺度上の治療間差を、90%信頼区間（CI）とともに推定した。推定値及び CI を元の尺度に逆変換した。
各被験者に対し、ダビガトランの相対的バイオアベイラビリティに関する個々の推定値を算出した。
副次的評価項目では、全てのパラメータと、評価時点ごとの血漿中ダビガトラン濃度に対して要約統計量を提示した。

2.9.2 結果の概要

2.9.2.1 被験者の内訳

被験者 20 名が治療 A（ダビガトラン）を完了し、被験者 19 名が治療 B（テポチニブ + ダビガトラン）を完了した。被験者 1 名は、治療 B の期間中（Day 7 の投与前）に同意撤回した。

2.9.2.2 人口統計学的特性及びベースライン特性

被験者 20 名（男性 19 名、女性 1 名）の年齢の範囲は 20～43 歳で（平均：33 歳）、BMI は 18.7～29.3 kg/m^2（平均：24.6 kg/m^2）であった。被験者 19 名は白人、1 名はアジア人であった。

2.9.2.3 薬物動態の結果

テポチニブは P-gp プローブ基質であるダビガトランの PK に軽度の影響を及ぼした。

テポチニブの反復投与（治療 B）はダビガトラン曝露量を軽度に増加させ、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$はそれぞれ 51%及び 45%増加し、C_{max} は 38%増加した。

ダビガトランの両 AUC に対する 90% CI は、比率が 2.0 未満であるためダビガトランの PK パラメータに対するテポチニブの阻害作用は軽度にすぎないという仮説を支持するものであった。

治療 B で、テポチニブはダビガトランの t_{max} 中央値を 33%延長させた。

表 41　ダビガトランの主要 PK パラメータの要約－PK 解析対象集団、MS200095-0032 試験

Parameter	Statistics	Treatment A (Dabigatran) N = 20	Treatment B (Tepotinib + Dabigatran) N = 20[c]
$AUC_{0\text{-}t}$ (h*ng/mL)	GeoMean (GeoCV%)	461 (74.9)	709 (64.6)
	95%CI[a]	337; 630	533; 943
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (h*ng/mL)	GeoMean (GeoCV%)	544 (32.8)[b]	730 (61.8)
	95%CI[a]	467; 635	555; 961
C_{max} (ng/mL)	GeoMean (GeoCV%)	54.5 (72.8)	76.9 (61.8)
	95%CI[a]	40.2; 74.0	58.5; 101

出典：Module 5.3.3.4.2, MS200095-0032, Synopsis, Table 15.4.5.1

$AUC_{0\text{-}\infty}$ = 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、$AUC_{0\text{-}t}$ = 0 時間から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CI = 信頼区間、C_{max} = 最高血漿中濃度、GeoCV% = 幾何変動係数（%）、GeoMean = 幾何平均値、PK = 薬物動態

a 下限、上限

b 19 名、要約統計量に対するデータが得られている被験者（Day 1 のダビガトランに対する $AUC_{0\text{-}\infty}$が欠測している被験者 1 名を除く）

c 19 名（100%）、要約統計量に対するデータが得られている被験者（被験者 1 名は Day 7 のテポチニブ投与前及び Day 8 のダビガトラン／テポチニブ投与前に同意撤回した）

表 42 ダビガトランの主要 PK パラメータの統計学的比較－PK 解析対象集団、MS200095-0032 試験

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

出典：Module 5.3.3.4.2, MS200095-0032, Synopsis, Table 15.4.5.5

$AUC_{0-\infty}$ = 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-t} = 0 時間から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CI = 信頼区間、C_{max} = 最高血漿中濃度、CV = 変動係数、LS = 最小二乗、PK = 薬物動態、R = 基準治療（治療 A）、T = 被験治療（治療 B）

a 下限、上限

b 19 名、要約統計量に対するデータが得られている被験者（Day 1 のダビガトランに対する $AUC_{0-\infty}$が欠測している被験者 1 名を除く）

c 19 名（100%）、要約統計量に対するデータが得られている被験者（被験者 1 名は Day 7 のテポチニブ投与前及び Day 8 のダビガトラン／テポチニブ投与前に同意撤回した）

表 43 ダビガトランの副次的 PK パラメータの要約－PK 解析対象集団、MS200095-0032 試験

Parameter	Statistics	Treatment A (Dabigatran) N = 20	Treatment B (Tepotinib + Dabigatran) N = 20[c]
t_{max} (h)	Median	3.00	4.00
	Min; Max	1.50; 6.00	2.00; 6.00
t_{last} (h)	GeoMean (GeoCV%)	37.5 (33.3)	41.4 (23.3)
	95%CI[a]	32.2; 43.6	37.0; 46.2
λ_z	GeoMean (GeoCV%)	0.0847 (12.9)[b]	0.0887 (13.5)
	95%CI[a]	0.0796; 0.0901	0.0832; 0.0947
$t_{1/2}$ (h)	GeoMean (GeoCV%)	8.18 (12.9)[b]	7.81 (13.5)
	95%CI[a]	7.69; 8.71	7.32; 8.33
CL/f (L/h)	GeoMean (GeoCV%)	138 (32.8)[b]	103 (61.8)
	95%CI[a]	118; 161	78.1; 135
Vz/f (L)	GeoMean (GeoCV%)	1627 (34.7)[b]	1157 (58.4)
	95%CI[a]	1383; 1913	891; 1502
$F_{rel,T/R}$ (%)	GeoMean (GeoCV%)	-	145 (41.5)
	95%CI[a]	-	119, 176

出典：Module 5.3.3.4.2, MS200095-0032, Synopsis, Table 15.4.5.2, Table 15.4.5.3
CI＝ 信頼区間、CL/f＝ クリアランス、$F_{rel,T/R}$：$AUC_{0-\infty,テポチニブ + ダビガトラン}$／$AUC_{0-\infty,ダビガトラン}$と定義される、被験治療 T（治療 B）と基準治療 R（治療 A）の相対的バイオアベイラビリティ、GeoCV%＝ 幾何変動係数（%）、GeoMean ＝ 幾何平均値、λ_z＝ 消失速度定数、PK＝ 薬物動態、$t_{1/2}$＝ 消失半減期、t_{last}＝ 定量下限以上の血漿中濃度での最終サンプリング時間、t_{max}＝ 最高血漿中濃度到達時間、Vz/f＝ 分布容積
a 下限、上限
b 19 名、要約統計量に対するデータが得られている被験者（Day 1 のダビガトランに対する $AUC_{0-\infty}$が欠測している被験者 1 名を除く）
c 19 名（100%）、要約統計量に対するデータが得られている被験者（被験者 1 名は Day 7 のテポチニブ投与前及び Day 8 のダビガトラン／テポチニブ投与前に同意撤回した）

表 44 ダビガトランの副次的 PK パラメータの統計学的比較－PK 解析対象集団、MS200095-0032 試験

Parameter	Treatment	n	Median	Median Difference[a]	90% CI[b] of Difference
t_{max}	T: tepotinib + dabigatran	19[c]	4.0	-	-
(h)	R: Dabigatran	20	3.0	-	-
	T/R	-	-	0.5	-0.3;1.0

出典：Module 5.3.3.4.2, MS200095-0032, Synopsis, Table 15.4.5.6
CI＝ 信頼区間、PK＝ 薬物動態、R＝ 基準治療（治療 A）、T＝ 被験治療（治療 B）、t_{max}＝ 最高血漿中濃度到達時間
a Hodges-Lehmann
b 下限、上限
c 19 名（100%）、要約統計量に対するデータが得られている被験者（被験者 1 名は Day 7 のテポチニブ投与前及び Day 8 のダビガトラン／テポチニブ投与前に同意撤回した）

2.9.2.4 安全性の結果

試験治療はいずれも安全であった。ダビガトラン単回投与の忍容性は良好であり、テポチニブ反復投与の忍容性はある程度良好であった。本試験では、死亡、重篤な有害事象及びその他の重大な TEAE は認められなかった。

全体で、被験者 15 名（75%）に計 79 件の軽度（Grade 1）から中等度（Grade 2）の TEAE が認められた。試験中止に至った TEAE はなかった。

治療 A と治療 B とで異なる TEAE 頻度については、治療期間が異なることを考慮すべきである（それぞれ、1 及び 8 日間）。治療 A の期間中に被験者 4 名に 6 件の TEAE が認められ、治療 B の期間中に被験者 15 名に 73 件の TEAE が認められた。

被験者 14 名（70%）に、器官別大分類（SOC）の胃腸障害に属する 67 件の TEAE が認められた。10%以上の被験者に認められたその他の TEAE は、臨床検査（15%）及び神経系障害（20%）の SOC に属していた。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE は全て、胃腸障害及び神経系障害の SOC に属していた。高頻度に認められたテポチニブとの因果関係が否定できない TEAE は、SOC「胃腸障害」（14 名に発現）では下痢、上腹部痛及び悪心が認められ（発現率 20%超）、SOC「神経系障害」（3 名に発現）では頭痛及び浮動性めまいが認められた（発現率 5%超）。高頻度に認められたダビガトランとの因果関係が否定できない TEAE は、SOC「胃腸障害」（2 名）では下痢及び軟便が認められ（発現率 5%超）、SOC「神経系障害」（1 名）では頭痛が認められた（発現率 5%超）。全ての有害事象を治験薬との因果関係別に表 73 に示す。

臨床検査パラメータは安定した状態を保ち、両治療にわたって意義のある経時的な変化及び傾向はみられなかった。テポチニブ投与中にクレアチニン値の（ベースライン時の正常値から Grade 1 への）軽度の一過性上昇が被験者 12 名に認められた。追跡調査時点又は追跡調査来院後の管理測定で、値は正常範囲に戻った。両治療で、バイタルサイン及び心電図パラメータに対して臨床的に意義のある作用は認められなかった。

2.9.3 結論

PK：

- テポチニブ 500 mg の 8 日間反復投与は、P-gp プローブ基質であるダビガトランの PK プロファイルに軽度の影響を及ぼした。
- ダビガトラン単剤投与時と比較して、テポチニブの投与は、ダビガトランの曝露の程度及び最大曝露、並びにダビガトランの t_{max} 中央値を延長させた。
- ダビガトランの両 AUC 及び C_{max} に対する平均治療間比（T/R）の 90% CI が 2.0 未満であることから、ダビガトランの PK パラメータに対するテポチニブの軽度の影響が示された。

安全性：

- 試験治療はいずれも安全であった。ダビガトラン単回投与の忍容性は良好であり、テポチニブ反復投与の忍容性はある程度良好であった。投与期 2 でテポチニブ投与中の TEAE の発現率及び頻度がより高かったことは、主にテポチニブの反復投与と関連していたが、全体的な安全性、臨床検査、バイタルサイン及び心電図パラメータへの悪影響はなかった。

治験総括報告書の日付／版番号：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日／第[redacted] 版

2.10 MS200095-0039 試験

2.10.1 試験方法の概要

治験の標題：

健康被験者を対象として、テポチニブの薬物動態に対するプロトンポンプ阻害薬（オメプラゾール）の影響を評価することを目的とした非盲検、3 期クロスオーバー、第 I 相試験

治験実施計画書番号：

MS200095-0039

治験責任医師／治験実施施設：

[redacted]，ドイツ

文献（参考文献）：

なし

試験期間（月）：

約 3 ヵ月

開発相：

第 I 相

目的：

目的	評価項目（転帰指標）
主要	
健康被験者を対象として、食後単回投与時のテポチニブの薬物動態（PK）に対するオメプラゾール併用投与の影響を評価する。	投与後 0 時間から最終サンプリング時間 144 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）（AUC_{0-t}）、0 時間から無限大時間まで外挿した AUC（$AUC_{0-\infty}$）及び最高血漿中濃度（C_{max}）から評価した治療 A 及び C のテポチニブの PK プロファイル
副次	
オメプラゾールとテポチニブの併用投与後、テポチニブの単回投与 PK に対する食事の影響を評価する。	投与後 0 時間から 144 時間までの AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} から見た、治療 B のテポチニブの PK プロファイル 最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、消失半減期（$t_{1/2}$）、最初に定量可能な（ゼロでない）血漿中濃度が得られるまでの時間（t_{lag}）、見かけの全身クリアランス（CL/f）、見かけの終末相分布容積（V_z/f）から評価した治療 A、B 及び C のテポチニブの PK プロファイル
テポチニブ単剤投与時、及びオメプラゾールとの併用投与時の安全性及び忍容性を評価する。	試験治療下で発現した有害事象（TEAE）の発現（発現率、頻度、重症度及び因果関係）、投与期 1 の Day −1 から試験終了時来院までに評価された、テポチニブを単剤投与及びオメプラゾールと併用投与された被験者での、安全性に関連する臨床検査評価、12 誘導心電図及びバイタルサインの変化の発現

試験方法：

本試験は、非盲検、3 期クロスオーバー、第 I 相試験であった。

本試験は 3 期に分けられた。各被験者は、治療 A、B 及び C という 3 つの治療を全て受け、6 通りの投与順のうちの 1 つに均等に無作為に割り付けられた。

- 治療 A では、テポチニブ 500 mg 食後単回投与時のテポチニブの PK を評価した。
- 治療 B 及び C では、オメプラゾール 40 mg を 1 日 1 回 5 日間投与した。Day 5 に、オメプラゾール及びテポチニブを空腹時（治療 B）又は食後（治療 C）に併用投与した。

食後投与（治療 A 及び C）では、標準化したコンチネンタルブレックファスト摂取後にテポチニブを投与した。テポチニブの単回投与の間に 14 日間以上の休薬期間を設けた。

被験者は各期の Day −1 に治験実施施設に入院した。テポチニブ単剤（治療 A）投与後、被験者は Day −1～4 まで治験実施施設に滞在し、さらなる採血のため Day 5～7 の朝に治験実施施設に来院しなければならなかった。オメプラゾール併用投与（治療 B 及び C）の両期では、被験者は Day −1～8 まで治験実施施設に滞在し、さらなる採血のため Day 9～11 の朝に治験実施施設に来院しなければならなかった。

被験者数：

健康被験者 12 名が計画された。

28 名がスクリーニングされた。被験者 12 名が治療を受け、安全性及び PK 解析対象集団で解析された。

診断基準及び主な選択基準：

スクリーニング検査時点で 18～55 歳、体重 50～100 kg 及び体格指数（BMI）18.5～29.9 kg/m^2 の健康な男性及び（妊娠する可能性のない）女性

被験薬、用量及び投与方法、製造番号：

- 原薬 500 mg を含有するテポチニブフィルムコート錠（錠剤 2、TF2）、経口投与、製造番号：016377（製造業者）、B024C（Nuvisan）
- オメプラゾール 40 mg 腸溶性硬カプセル剤、製造番号：06751（製造業者）、B025C（Nuvisan）

治療 A：

Day 1 の朝食開始から 30 分後に（朝食は 25 分以内に完全に摂取することとした）テポチニブ 500 mg を 240 mL の無炭酸水とともに単回経口投与した。

治療 B：

Day 1～5 の朝、オメプラゾール 40 mg を空腹時に 1 日 1 回投与した。Day 5 の朝、オメプラゾール投与 2 時間後に、テポチニブ 500 mg も空腹時に単回経口投与した。

治療 C：
Day 1～5 の朝、オメプラゾール 40 mg を空腹時に 1 日 1 回投与した。Day 5 の朝、オメプラゾール投与 2 時間後、かつ朝食開始から 30 分後に、テポチニブ 500 mg も食後に単回経口投与した。

投与期間：
1 日間（治療 A）、5 日間（治療 B 及び C）；休薬期間：14 日間以上

基準薬、用量及び投与方法、製造番号：
該当なし

評価基準：
有効性：
該当なし

PK：
治療 A の Day 1 並びに治療 B 及び C の Day 5 に、投与前と投与後 144 時間まで、テポチニブの血漿中濃度測定用の血液試料を採取した。ノンコンパートメント解析により PK パラメータ（AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、t_{lag}、CL/f 及び V_z/f）を算出した。

薬力学的作用：
該当なし

安全性：
TEAE の発現（発現率、頻度、重症度及び因果関係）、投与期 1 の Day −1 から試験終了時来院までに評価された、テポチニブを単剤投与及びオメプラゾールと併用投与した被験者での、安全性に関連する臨床検査評価、12 誘導心電図及びバイタルサインの変化の発現

統計手法：
設定された時点を用いて、PK 濃度データを治療別に要約した。PK パラメータのデータを治療別に要約した。PK データの全ての解析は PK 解析対象集団に基づいて実施した。利用可能な全ての PK データを一覧表にした。

PK 解析対象集団に基づき、対数変換した PK パラメータである C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$に対し、治療、投与期、投与順及び被験者（投与順）を固定効果とした線形モデルを適用した。C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$に対する、対数尺度上の治療間差 C 対 A 及び C 対 B を、90%信頼区間とともに推定した。推定値及び信頼区間を元の尺度に逆変換した。

各被験者に対し、相対的バイオアベイラビリティ C/A 及び C/B を算出した。

安全性データ解析は安全性解析対象集団について実施した。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）第 21.0 版を用いてコード化した。TEAE について、特定のカテゴリーの事象が 1 件以上認められた被験者数と発現率、及びそのカテゴリーに対する事象の件数を用いて、治療ごと及び全体、並びに器官別大分類及び基本語ごとにまとめた。全ての TEAE に対して要約表を作成した。

2.10.2 結果の概要

2.10.2.1 被験者の内訳

被験者 12 名が計画通り治療を受け、試験を完了した。

2.10.2.2 人口統計学的特性及びベースライン特性

被験者 12 名（男性 9 名、女性 3 名）の年齢の範囲は 28～55 歳（平均：48 歳）で、BMI の平均値は 26.5 kg/m^2 であった。

2.10.2.3 薬物動態の結果

オメプラゾールの併用投与は、テポチニブの PK プロファイルに著しい影響を及ぼさなかったが、両 AUC 及び C_{max} は、オメプラゾール併用下でわずかに上昇した（それぞれ、約 10%及び 4%）。

オメプラゾール併用投与時、テポチニブ投与前の標準化したコンチネンタルブレックファストの摂取は、テポチニブの AUC 及び C_{max} を（それぞれ、46%及び 96%）増加させた。

表 45 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	Treatment A N = 12	Treatment B N = 12	Treatment C N = 12
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	21722 (18.3)	16220 (24.4)	23649 (19.5)
$AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL)	23081 (19.8)	17412 (27.2)	25343 (21.3)
C_{max} (ng/mL)	428 (12.2)	227 (25.7)	445 (21.1)
t_{max} (h)[a]	8.0 (6.0, 12.0)	12.0 (4.0, 48.0)	8.0 (6.0, 12.0)
$t_{1/2}$ (h)	32.4 (17.7)	31.7 (21.2)	33.6 (21.6)
CL/f (L/h)	19.5 (19.8)	25.8 (27.2)	17.8 (21.3)
V_z/f (L)	912 (18.4)	1181 (21.7)	860 (21.9)

出典：Module 5.3.3.4.3, MS200095-0039, Synopsis
値：GeoMean（GeoCV%）
$AUC_{0-\infty}$ = 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-t} = 0 時間から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CL/f = 吸収率を考慮した見かけの全身クリアランス、C_{max} = 最高血漿中濃度、GeoCV = 幾何変動係数、GeoMean = 幾何平均値、$t_{1/2}$ = 消失半減期、t_{max} = 最高血漿中濃度到達時間 V_z/f = 終末相での見かけの分布容積
a 中央値（最小値、最大値）

表 46　テポチニブの主要 PK パラメータの統計学的比較－PK 解析対象集団、MS200095-0039 試験

Parameter	Comparison Between Treatment	Ratio of Geometric LS Means (%)	90% CI[a] of Ratio (%)	Intrasubject CV (%)
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	C/A	108.87	101.20, 117.13	10.41
	C/B	145.80	135.52, 156.86	10.41
$AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL)	C/A	109.80	101.69, 118.55	10.93
	C/B	145.55	134.80, 157.15	10.93
C_{max} (ng/mL)	C/A	104.10	92.93, 116.61	16.22
	C/B	196.34	175.28, 219.93	16.22

出典：Module 5.3.3.4.3, MS200095-0039, Synopsis
$AUC_{0-\infty}$ = 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-t} = 0 時間から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CI = 信頼区間、C_{max} = 最高血漿中濃度、CV = 変動係数、LS = 最小二乗
a　下限、上限

2.10.2.4　安全性の結果

全ての試験治療は安全で、忍容性は良好であった。本試験では、死亡、重篤な有害事象及びその他の重大な有害事象は認められなかった。

全体的に、治療間で TEAE 発現率の差は認められなかった。中等度の悪心の事象 1 件を除いて、全ての TEAE は軽度であった。被験者 2 名に、治験薬との因果関係が否定できないと判断された 5 件の TEAE が認められた。1 名に結膜嚢胞（1 件）が、もう 1 名に上腹部痛及び悪心（各 2 件）が認められた。全ての有害事象を治験薬との因果関係別に表 74 に示す。

試験治療は、安全性に関連する臨床検査、バイタルサイン及び心電図パラメータに対して臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。テポチニブ投与 72 時間後の血清クレアチニンの軽度増加は、追跡調査来院時点で改善していたか、正常範囲の値に戻っていた。

2.10.3　結論

- 食後投与時、オメプラゾールの併用投与はテポチニブの PK プロファイルに著しい影響を及ぼさなかった。
- オメプラゾールの存在下で、空腹時と比較して食後投与でテポチニブ曝露量が増加した（AUC が約 1.5 倍に、C_{max} が約 2 倍に増加）。
- 全ての試験治療は安全で忍容性が良好であった。安全性の結果に治療群間で差はなかった。

治験総括報告書の日付／版番号：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日／第[redacted] 版

2.11 MS200095-0022 試験

2.11.1 試験方法の概要

治験の標題：

MET エクソン 14（*MET*ex14）スキッピング変異又は *MET* 増幅を有する進行（局所進行又は転移）非小細胞肺癌に対するテポチニブを評価する単群、第 II 相試験（VISION）

治験実施計画書番号：

MS200095-0022

治験責任医師／治験実施施設：

治験調整医師：[redacted]

ベルギー、フランス、ドイツ、イタリア、日本、ポーランド、韓国、スペイン、台湾、オランダ及び米国の 123 施設

文献（参考文献）：

Paik PK, Veillon R, Cortot AB, et al. Phase II study of tepotinib in NSCLC patients with *MET*ex14 mutations. J Clin Oncol. 2019;37(15):suppl. abstr 9005.

試験期間：

最初の被験者の登録日（スクリーニング説明同意文書署名日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

本報告書データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

開発相：

第 II 相

目的：

目的	評価項目（転帰指標）	評価項目（転帰指標） 評価期間・時点
主要目的及び評価項目		
パート 1：コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異）		
以下の進行（局所進行又は転移）NSCLC を有する被験者を対象に、RECIST 1.1 に従った独立判定に基づく OR（確定した CR 又は PR）によりテポチニブの有効性を評価する。 • *MET* 増幅の有無を問わず、*MET*ex14 スキッピング変異陽性の被験者 • *MET* 増幅の有無を問わず、LBx で *MET*ex14 スキッピング変異陽性の被験者 • *MET* 増幅の有無を問わず、TBx で *MET*ex14 スキッピング変異陽性の被験者	独立評価に基づく OR により評価した腫瘍縮小効果	初回治験薬投与から、最初に PD が認められた時点までの客観的奏効（IRC の評価による最良総合効果としての CR 又は PR）
パート 1：コホート B（*MET* 増幅）[a]		
以下の進行（局所進行又は転移）NSCLC を有する被験者を対象に、RECIST 1.1 に従った独立評価に基づく OR（確定した CR 又は PR）によりテポチニブの有効性を評価する。 • LBx で *MET* 増幅陽性かつ *MET*ex14 スキッピング変異陰性の被験者	独立評価に基づく OR により評価した腫瘍縮小効果	初回治験薬投与から、最初に PD が認められた時点までの客観的奏効（IRC の評価による最良総合効果としての CR 又は PR）
パート 2：コホート C（*MET*ex14 スキッピング変異に対する確認パート）[b]		
以下の進行（局所進行又は転移）NSCLC を有する被験者を対象に、RECIST 1.1 に従った独立評価に基づく OR（確定した CR 又は PR）によりテポチニブの有効性を評価する。 • *MET* 増幅の有無を問わず、*MET*ex14 スキッピング変異陽性の被験者 • *MET* 増幅の有無を問わず、LBx で *MET*ex14 スキッピング変異陽性の被験者 • *MET* 増幅の有無を問わず、TBx で *MET*ex14 スキッピング変異陽性の被験者	独立評価に基づく OR により評価した腫瘍縮小効果	初回治験薬投与から、最初に PD が認められた時点までの客観的奏効（IRC の評価による最良総合効果としての CR 又は PR）

目的	評価項目（転帰指標）	評価項目（転帰指標） 評価期間・時点
副次目的及び評価項目		
全コホート [a, b]		
以下の項目により、テポチニブの有効性をさらに評価する。		
• 担当医による客観的奏効	担当医の評価による客観的奏効	初回治験薬投与から、最初に PD が認められた時点までの客観的奏効（担当医の評価による最良総合効果としての CR 又は PR）
• IRC による奏効期間	IRC の評価による奏効期間	IRC の評価により CR/PR（いずれか早い方）の基準が最初に満たされてから、PD 又は最終腫瘍評価後 84 日以内の死因を問わない死亡（いずれか早い方）までの期間として算出した奏効期間
• 担当医による奏効期間	担当医の評価による奏効期間	担当医の評価により CR/PR（いずれか早い方）の基準が最初に満たされてから、PD 又は最終腫瘍評価後 84 日以内の死因を問わない死亡（いずれか早い方）までの期間として算出した奏効期間
• IRC による客観的病勢コントロール	IRC の評価による病勢コントロール率	初回治験薬投与から、最初に PD が認められた時点までの病勢コントロール［IRC の評価による最良総合効果として 12 週（84 日）間持続する CR、PR 又は SD と定義］
• 担当医による客観的病勢コントロール	担当医の評価による病勢コントロール率	初回治験薬投与から、最初に PD が認められた時点までの病勢コントロール（担当医の評価による最良総合効果としての CR、PR 又は SD と定義）
• IRC による無増悪生存期間	IRC の評価による無増悪生存期間	初回治験薬投与から、（IRC の評価に基づき）最初に PD が認められた日又は最終腫瘍評価後 84 日以内の死因を問わない死亡（いずれか早い方）までの期間として算出した無増悪生存期間（月単位）
• 担当医による無増悪生存期間	担当医の評価による無増悪生存期間	初回治験薬投与から、（担当医の評価に基づき）最初に PD が認められた日又は最終腫瘍評価後 84 日以内の死因を問わない死亡（いずれか早い方）までの期間として算出した無増悪生存期間（月単位）
• 全生存期間	全生存期間	初回治験薬投与から死亡日までの期間（月単位）として評価した全生存期間

目的	評価項目（転帰指標）	評価項目（転帰指標） 評価期間・時点
以下の項目により、テポチニブの忍容性及び安全性を評価する。 • TEAE を発現した被験者数及び死亡被験者数 • 著しい臨床検査値異常が認められた被験者数 • バイタルサイン、心電図、身体的検査で著しい異常が認められた被験者数	安全性パラメータ、MedDRA 及び NCI-CTCAE に基づく試験治療下で発現した有害事象、死亡、臨床検査パラメータ（血液学的検査、凝固検査、血液生化学的検査、尿検査）、バイタルサイン、心電図、身体的検査	試験期間及び 30 日後の安全性追跡調査来院まで
テポチニブ及びその代謝物の薬物動態を評価する[c]。	テポチニブ及び代謝物の血漿中薬物動態パラメータ	サイクル 1 の Day 1 及びサイクル 2 の Day 1 の投与前並びに投与後 1.5 時間及び 4 時間に実施する少数回の薬物動態サンプリングに基づく。
HRQoL を評価する。	EQ-5D-5L、EORTC QLQ-C30 及び EORTC QLQ-LC13 による患者報告アウトカム評価	ベースラインから悪化まで（テポチニブ初回投与からベースライン時のスコアと比較して有意義な悪化の初発までの期間と定義）の HRQoL スコアの変化。有意義な悪化は、最小の重要な差に相当する HRQoL 変化と定義する。
探索的目的及び評価項目		
全コホート[a, b]		
血漿、血清及び腫瘍組織中の間葉上皮転換因子シグナル経路の活性化及び他の発癌経路に関与するバイオマーカーとテポチニブの活性との関連性を探索的に検討する[d]。	間葉上皮転換因子シグナル経路の活性化のマーカー（例えば、HGF 濃度や *MET* 変異）及び他の発癌経路に関与するマーカーなど（ただし、これらに限定されない）、抗腫瘍活性と相関する可能性のあるバイオマーカーを含む探索的バイオマーカー	スクリーニング時、サイクル 1 の Day 1 の投与前、サイクル 3、5、7、9、11、13 及びその後 2 サイクルごと、並びに治療終了時来院
サイクル 1 の Day 1 及びサイクル 2 の Day 1 のデータに基づき、QT/QTc 間隔と薬物濃度との関連性を探索的に検討する[c]。	サイクル 1 の Day 1 及びサイクル 2 の Day 1 のデータに基づく、QT/QTc 間隔と薬物濃度との関連性	サイクル 1 の Day 1 及びサイクル 2 の Day 1 のテポチニブ曝露と QTc 間隔との関連性を、投与前のサンプリングによる薬物濃度値と投与前に実施した心電図評価を対にして、また、投与後 4 時間目のサンプリングによる薬物濃度値と投与後 4 時間目に実施した心電図評価を対にして評価
曝露－反応関係を検討する[c]。	曝露、予測されるバイオマーカーの候補、有効性及び／又は安全性との関連性	スクリーニング時、サイクル 1 の Day 1 の投与前、サイクル 3、5、7、9、11、13 及びその後 2 サイクルごと、並びに治療終了時来院に探索的血液バイオマーカー検体をサンプリング

目的	評価項目（転帰指標）	評価項目（転帰指標） 評価期間・時点
パート 1：コホート B（LBx の結果にて選定された被験者 12 名を対象とした中間解析結果に基づく）[a]		
以下の進行（局所進行又は転移）NSCLC を有する被験者を対象に、テポチニブの有効性を評価する。 • LBx の検査結果を問わず、GCN 増加が 4 以上かつ 6 未満の被験者 • LBx の検査結果を問わず、GCN 増加が 6 以上の被験者	独立判定に基づく OR により評価した腫瘍縮小効果	初回治験薬投与から、最初に PD が認められた時点までの客観的奏効（IRC の評価による最良総合効果としての CR 又は PR）

CR = 完全奏効、EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30、EORTC QLQ-C13 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13、EQ-5D-5L = EuroQol Five Dimension Five Level Scale、GCN = 遺伝子コピー数、HGF = 肝細胞増殖因子、HRQoL = 健康関連 QoL、IRC = 独立評価委員会、LBx = リキッドバイオプシー、MedDRA = ICH 国際医薬用語集、*MET* = 間葉上皮転換因子遺伝子、*MET*ex14 = *MET* エクソン 14、NCI-CTCAE = 米国国立がん研究所有害事象共通用語規準、NSCLC = 非小細胞肺癌、OR = 客観的奏効、PD = 進行、PR = 部分奏効、QoL = 生活の質、RECIST = 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン、SD = 安定、TBx = 腫瘍組織バイオプシー、TEAE = 試験治療下で発現した有害事象

a 本総括報告書では、パート 1 のコホート A に組み入れられた被験者を中心に記載する。

b 治験実施計画書改訂第 6 版に従い、パート 2 のコホート C への組入れは、パート 1 のコホート A への組入れが完了した時点で開始することとした。本治験総括報告書では、パート 2 のコホート C に組み入れられた被験者のデータを提示していない。

c 母集団薬物動態解析結果は、本報告書とは別に報告する。

d 探索的バイオマーカー解析結果は、本報告書とは別に報告する予定である。

e 曝露－反応解析及びテポチニブ曝露と補正 QT 間隔との関連性の解析結果は、本報告書とは別に報告する。

試験方法：

本試験は、*MET*ex14 スキッピング変異又は *MET*（間葉上皮転換因子遺伝子）増幅を有する進行（局所進行又は転移）非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象に、高選択性低分子の間葉上皮転換因子阻害薬であるテポチニブの抗腫瘍活性及び忍容性を評価する、単群、非盲検、第 II 相試験であった。

3 つのコホートへの組入れを計画した。

パート 1：コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異）

パート 1 コホート A は、*MET* 増幅の有無を問わず、*MET*ex14 スキッピング変異陽性の被験者で構成された。3 つの主要解析対象集団を定義した。

- リキッドバイオプシー（LBx）陽性（L+）及び腫瘍組織バイオプシー（TBx）陽性（T+）解析対象集団：検査方法を問わず、*MET*ex14 スキッピング変異陽性の全被験者（L+及び／又は T+集団とも呼ぶ）
- L+解析対象集団：血漿中循環腫瘍 DNA（ctDNA）で *MET*ex14 スキッピング変異陽性の全被験者
- T+解析対象集団：腫瘍組織で *MET*ex14 スキッピング変異陽性の全被験者

パート 1：コホート B（*MET* 増幅）

パート 1 コホート B は、LBx により *MET* 増幅陽性かつ *MET*ex14 スキッピング変異陰性の被験者で構成される。パート 1 のコホート B への組入れは進行中である。

パート 2：コホート C（*MET*ex14 スキッピング変異に対する確認パート）

パート 2 コホート C への組入れは、治験実施計画書改訂第 6 版に従い、パート 1 のコホート A への組入れが完了した時点で開始することとした。パート 2 のコホート C は、*MET* 増幅の有無を問わず、LBx 及び／又は TBx で *MET*ex14 スキッピング変異陽性の被験者で構成することとした。

被験者数：

パート 1：コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異）

パート 1 コホート A には、*MET*ex14 スキッピング変異を有する被験者を L+及び T+解析対象集団がそれぞれ 60 名以上となるように組み入れた。L+及び T+解析対象集団のそれぞれに被験者が 60 名以上含まれるまで、本コホートへの組入れは継続可能であった。

L+及び T+解析対象集団の被験者は重複が予想されるため、合計約 100 名の被験者をパート 1 のコホート A に組み入れることを計画した。パート 1 のコホート A 全体で、二次治療以上の被験者を 25 名以上組み入れることとした。

診断基準及び主な選択基準：

組織診又は細胞診により確定診断された進行 NSCLC を有し、血漿検体又は腫瘍組織検体のいずれかで *MET*ex14 スキッピング変異又は *MET* 増幅が認められた者

被験薬、用量及び投与方法、製造番号：

テポチニブ 500 mg を 21 日間のサイクルで 1 日 1 回経口投与した。

使用されたテポチニブの製造番号：016159 及び 016414（100 mg）；016160 及び 016377（500 mg）

投与期間：

被験者に［固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）1.1 による］進行、死亡、投与中止に至る有害事象の発現、又は同意の撤回までテポチニブ単剤療法を第 II 相試験推奨用量（500 mg 1 日 1 回を 21 日間のサイクル）にて投与した。

基準薬、用量及び投与方法、製造番号：

該当なし

評価基準：

上記の「目的」の表を参照。

統計手法：

腫瘍組織及び／又は血漿中 ctDNA で *MET* 変異が検出された被験者を 3 つのコホートに組み入れた。パート 1 のコホート A（*MET*ex14 スキッピング変異）に対する統計手法を以下に要約する。

解析対象集団を以下の通り定義した。

- 安全性解析対象集団：テポチニブを 1 回以上投与された全ての被験者を安全性解析対象集団とした。
- Intention-to-Treat（ITT）解析対象集団：テポチニブを 1 回以上投与され、バリデートされた中央検査室の分析法により *MET*ex14 スキッピング変異又は *MET* 増幅を有すると確認された全ての被験者を ITT 解析対象集団とした。

有効性は、ITT 解析対象集団及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前にテポチニブの初回投与を受けた ITT 解析対象集団のサブグループの両方に対して解析した。主要解析は、3 つの主要解析対象集団（上記の「試験方法」の項で定義した L+及び／又は T+集団、L+解析対象集団及び T+解析対象集団）に基づき実施した。

主要解析対象集団での評価に加えて、以下の解析対象集団でさらなる解析を実施した（LBx 及び TBx の両方の検体が使用可能な被験者が対象）：

- T+/L+解析対象集団：腫瘍組織及び血漿中 ctDNA の両方で *MET*ex14 スキッピング変異陽性の全被験者
- T+/リキッドバイオプシー陰性（L-）解析対象集団：腫瘍組織では *MET*ex14 スキッピング変異陽性、血漿中 ctDNA では陰性の全被験者
- 腫瘍組織バイオプシー陰性（T-）/L+解析対象集団：血漿中 ctDNA では *MET*ex14 スキッピング変異陽性、腫瘍組織では陰性の全被験者

本試験の目的は、3 つの各主要解析対象集団で、独立評価による客観的奏効率（ORR）が 40%～50%の範囲であり、Clopper-Pearson 法による ORR の正確な両側 95%信頼区間（CI）の下限が各治療にわたり 20%を超えることを示すことであった。

一般事項：

独立データモニタリング委員会は、本試験に参加する全被験者の安全性を評価するため、定期的なレビューを実施した。

独立評価委員会（IRC）は、別途規定したチャーターの同一評価基準に基づき、盲検下で全被験者の腫瘍画像を評価した。

主要解析は、独立評価に基づき確定した完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）のいずれかを達成した被験者の割合と定義した ORR について実施し、対応する正確な両側 95% CI（Clopper-Pearson 法による）を提示した。主要評価項目の解析は、ITT の原則を適用した主要解析対象集団で実施した。

また、担当医による客観的奏効、担当医による独立評価に基づく病勢コントロール率［確定した CR 若しくは PR のいずれかを達成した被験者、又は 12 週間（84 日間）以上持続する安定（SD）被験者の割合と定義］、及び対応する正確な両側 95% CI（Clopper-Pearson 法による）を提示した。対応する最良総合効果（BOR）も要約した。

奏効期間（DOR）、無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）は記述的に要約した。Kaplan-Meier 曲線と対応するイベント数、生存関数の Kaplan-Meier 積極限推定から得た第 1 四分位及び第 3 四分位（Q1 及び Q3）、中央値、最小値及び最大値、並びに生存率（3、6、9、12、15 及び 18 ヵ月時点）と対応する 95% CI を提示した。DOR 及び PFS は、独立評価及び担当医による評価に基づき解析した。

PK 濃度などの連続変数は記述統計量を用いて要約した。定性的変数は計数の平均値及び割合を用いて要約した。

2.11.2 結果の概要

本報告書には、データカットオフ日の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに本試験のパート 1 コホート A に組み入れられた全被験者の解析結果を示す。必要に応じ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前にテポチニブを初回投与された ITT 又は安全性解析対象集団の被験者に対する結果、及び、ITT 又は安全性解析対象集団全体に対する結果を提示した。

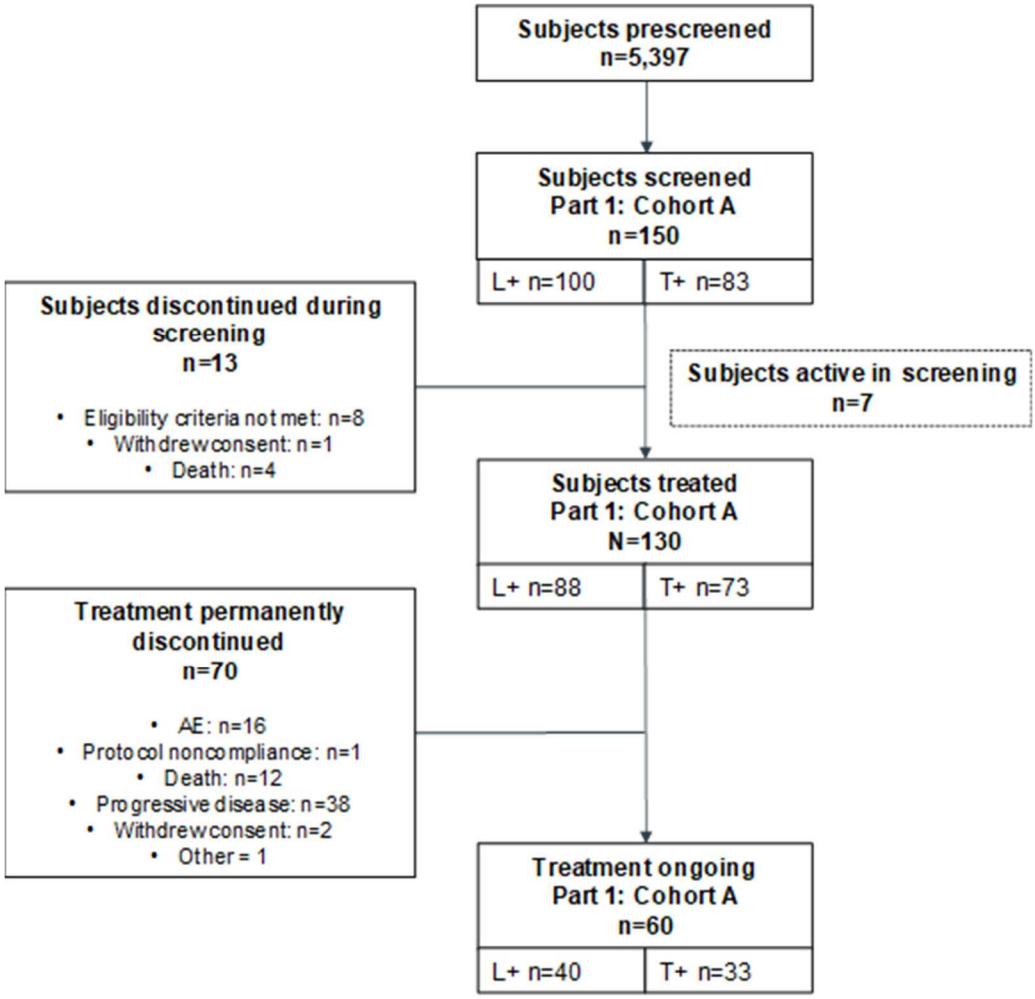
2.11.2.1 被験者の内訳

L+及び／又は T+の被験者 150 名（L+：100 名、T+：83 名）がパート 1 コホート A への組入れのためスクリーニングされた。合計 13 名が、適格性基準未達（8 名）、同意撤回（1 名）、又は死亡（4 名）ため、スクリーニングで不適格とされ、本試験を中止した。

安全性解析対象集団：

全体で、L+及び／又は T+の被験者 130 名がテポチニブを投与された（L+：88 名、T+：73 名）。本報告書作成時点で、60 名（L+：40 名、T+：33 名）でテポチニブ投与が継続されていた。70 名が本試験を永続的に中止し、その理由は、疾患進行（38 名）、有害事象（16 名）、死亡（12 名）、同意撤回（2 名）、治験実施計画書不遵守（1 名）、「その他」（1 名）であった（図 11）。

図 11　被験者の内訳、MS200095-0022 試験

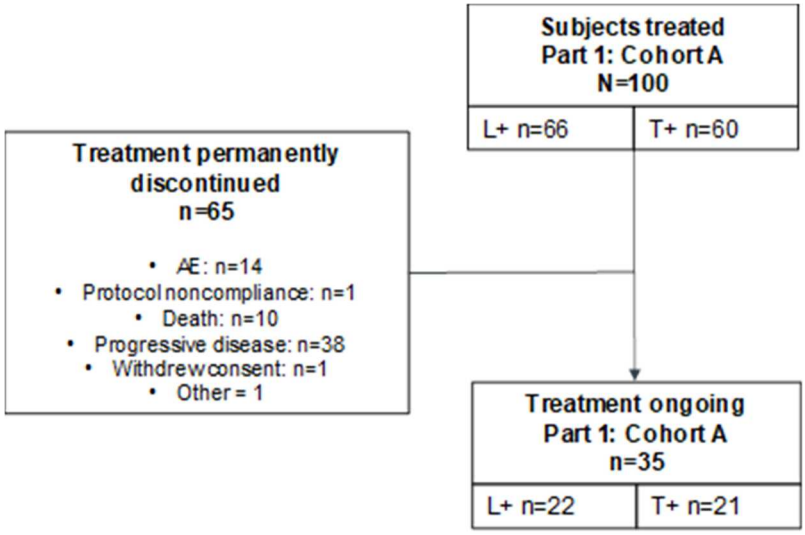


出典: Module 5.3.5.1.1, MS200095-0022, Table 15.1.1.1.
AE = 有害事象、L+ = リキッドバイオプシー陽性、T+ = 腫瘍組織バイオプシー陽性
適切な規制に基づく分析（すなわち LC-SCRUM）による *MET* 変異診断を有する被験者に対する事前スクリーニングは不要であり、組織及び／又は血液検体を用いた *MET* 変異診断の再確認は不要であった。日本で LC-SCRUM を通じて登録された被験者では、プレスクリーニングは不要であった。

安全性解析対象集団（テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前の患者）：

L+及び／又は T+の被験者 100 名が、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前にテポチニブを初回投与された（L+：66 名、T+：60 名）。本報告書作成時点で、35 名（L+：22 名、T+：21 名）でテポチニブ投与が継続されていた。65 名が本試験を永続的に中止し、その理由は、疾患進行（38 名）、有害事象（14 名）、死亡（10 名）、同意撤回（1 名）、治験実施計画書不遵守（1 名）、「その他」（1 名）であった（図 12）。

図 12　被験者の内訳（テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日より前の患者）、MS200095-0022 試験



出典: Module 5.3.5.1.1, MS200095-0022, Table 15.1.1.1s.
AE = 有害事象、L+ = リキッドバイオプシー陽性、T+ = 腫瘍組織バイオプシー陽性

2.11.2.2　人口統計学的特性及びベースライン特性

安全性解析対象集団（テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日より前の患者）：
L+及び／又は T+の被験者から構成される安全性解析対象集団（テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日より前の患者）の人口統計学的特性を表 47 に示す。

- L+及び／又は T+集団では、被験者の 54.0%が男性であった。年齢の中央値は 74.2 歳（範囲：40～94 歳）で、被験者の 82.0%が 65 歳以上であった。75.0%が白人であり。21.0%がアジア人であった。計 15 名（15.0%）が日本で組み入れられた被験者であった。
- 大部分の被験者（88.0%）で腺癌の病理組織学的分類を有しており、被験者の 97.0%で試験登録時の病期が Stage IV であった。癌の初回診断からの期間について、L+及び T+解析対象集団間でわずかな差が認められた（L+：0.68 年、T+：1.45 年）。
- 被験者の大多数には、報告すべき病歴が 1 つ以上あった（99.0%）。器官別大分類（SOC）別で最も多くみられたのは呼吸器、胸郭および縦隔障害（63.0%）、代謝および栄養障害（60.0%）、血管障害（56.0%）、胃腸障害（49.0%）であり、基本語（PT）別では高血圧（47.0%）であった。
- 抗悪性腫瘍薬物療法歴が被験者 57 名（57.0%）で、抗悪性腫瘍放射線療法歴が被験者 49 名（49.0%）で、悪性腫瘍に対する手術歴が被験者 31 名（31.0%）で報告された。
- 全体で、被験者 45 名（45%）にはニコチン使用歴がなく、44 名（44.0%）は元使用者、3 名（3.0%）は常用者と特定された。8 名（8.0%）ではデータが欠損していた。

- 試験開始時点で、登録された被験者のうち 23 名（23.0%）の Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）は 0 と記録され、残りの 77 名（77.0%）の ECOG PS は 1 と記録された。

表 47 人口統計学的特性、安全性解析対象集団（テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日より前の患者）、MS200095-0022 試験

	Part 1: Cohort A		
	L+	T+	Combined[a]
	N=66	N=60	N=100
	n (%)	n (%)	n (%)
Sex, n (%)			
Male	32 (48.5)	39 (65.0)	54 (54.0)
Female	34 (51.5)	21 (35.0)	46 (46.0)
Race, n (%)			
White	52 (78.8)	44 (73.3)	75 (75.0)
Asian	11 (16.7)	15 (25.0)	21 (21.0)
Not Collected at this Site	2 (3.0)	1 (1.7)	3 (3.0)
Other	1 (1.5)	0 (0.0)	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)
Japanese, n (%)			
Yes	8 (12.1)	13 (21.7)	16 (16.0)
No	56 (84.8)	46 (76.7)	81 (81.0)
Missing	2 (3.0)	1 (1.7)	3 (3.0)

表 47 人口統計学的特性、安全性解析対象集団（テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日より前の患者）、MS200095-0022 試験（続き）

	Part 1: Cohort A		
	L+	T+	Combined[a]
	N=66	N=60	N=100
	n (%)	n (%)	n (%)
Age (Years)			
Mean (StD)	73.4 (8.75)	73.5 (9.27)	73.5 (9.45)
Median	74.2	74.0	74.2
Min; Max	49; 89	40; 94	40; 94
Age categories, 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 (%)			
Belgium	0 (0.0)	2 (3.3)	2 (2.0)
France	13 (19.7)	14 (23.3)	23 (23.0)
Germany	7 (10.6)	6 (10.0)	9 (9.0)
Italy	5 (7.6)	1 (1.7)	6 (6.0)
Japan	8 (12.1)	12 (20.0)	15 (15.0)
Poland	1 (1.5)	1 (1.7)	2 (2.0)
Spain	10 (15.2)	8 (13.3)	14 (14.0)
United States of America	20 (30.3)	14 (23.3)	25 (25.0)
South Korea	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.0)
Taiwan	1 (1.5)	2 (3.3)	3 (3.0)
Geographic Region, n (%)			
North America	20 (30.3)	14 (23.3)	25 (25.0)
Europe	36 (54.5)	32 (53.3)	56 (56.0)
Asia	10 (15.2)	14 (23.3)	19 (19.0)

出典: Module 5.3.5.1.1, MS200095-0022, Table 15.1.3.1as.
L+ = リキッドバイオプシー陽性、Max = 最大値、Min = 最小値、StD = 標準偏差、T+ = 腫瘍組織バイオプシー陽性
a L+及び／又は T+

安全性解析対象集団：

安全性解析対象集団の人口統計学的及びベースライン特性は、テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前の患者にみられたものと同様であった。

2.11.2.3 解析対象集団

テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前の患者：

ITT 解析対象集団に基づく主要解析対象集団を有効性の解析に用いた（表 48）。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前にテポチニブを 1 回以上投与された L+及び／又は T+集団（L+：66 名、T+：60 名）の被験者 100 名が、安全性解析対象集団に含まれた。

表 48 解析対象集団（テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前の患者）、MS200095-0022 試験

	Part 1: Cohort A, n (%)
Prescreening analysis set[a]	na
Screened analysis set[b]	na
Safety analysis set[c]	100
ITT analysis set[d]	99 (100.0)
ITT L+ analysis set[e]	66 (66.7)
ITT T+ analysis set[f]	60 (60.6)
ITT T+/L+ analysis set[g]	27 (27.3)
ITT T+/L− analysis set[h]	25 (25.3)
ITT T−/L+ analysis set[i]	2 (2.0)
PP analysis set[j]	98 (99.0)
PP L+ analysis set[k]	65 (65.7)
PP T+ analysis set[l]	60 (60.6)

出典: Module 5.3.5.1.1, MS200095-0022, Table 15.1.1.2s.
ctDNA = 循環腫瘍 DNA、ITT = Intention-to-Treat、L− = リキッドバイオプシー陰性、L+ = リキッドバイオプシー陽性、*MET* = 間葉上皮転換因子遺伝子、*MET*ex14 = *MET* エクソン 14、na = 該当なし、PP = per protocol、T− = 腫瘍組織バイオプシー陰性、T+ = 腫瘍組織バイオプシー陽性
a プレスクリーニングの説明同意文書に署名した全被験者
b 説明同意文書に署名した全被験者
c テポチニブを 1 回以上投与された全被験者
d テポチニブを 1 回以上投与され、バリデートされた中央検査室の分析法により *MET*ex14 スキッピング変異又は *MET* 増幅を有すると確認された全被験者
e 血漿中 ctDNA で *MET*ex14 スキッピング陽性と判定された全 ITT 被験者
f 腫瘍組織で *MET*ex14 スキッピング陽性と判定された全 ITT 被験者
g 腫瘍組織及び血漿中 ctDNA の両方で *MET*ex14 スキッピング陽性と判定された全 ITT 被験者
h 腫瘍組織で *MET*ex14 スキッピング陽性だが、血漿中 ctDNA では陰性と判定された全 ITT 被験者
i 血漿中 ctDNA で *MET*ex14 スキッピング陽性だが、腫瘍組織では陰性と判定された全 ITT 被験者
j 臨床的に重要な治験実施計画書からの逸脱がなく、バリデートされた中央検査室分析法により *MET*ex14 スキッピング変異又は *MET* 増幅を有すると確認された全 ITT 被験者
k 血漿 ctDNA で *MET*ex14 スキッピング陽性と判定された全 PP 被験者
l 腫瘍組織で *MET*ex14 スキッピング陽性と判定された全 PP 被験者

全試験集団：

ITT 解析対象集団に基づく主要解析対象集団を有効性の解析に用いた（表 49）。全体で、L+及び／又は T+集団の被験者 130 名（L+：88 名、T+：73 名）が、テポチニブを 1 回以上投与され、安全性解析対象集団に含まれた。

表 49 解析対象集団、MS200095-0022 試験

	Part 1: Cohort A, n (%)
Prescreening analysis set[a]	na
Screened analysis set[b]	na
Safety analysis set[c]	130
ITT analysis set[d]	129 (100.0)
ITT L+ analysis set[e]	88 (68.2)
ITT T+ analysis set[f]	73 (56.6)
ITT T+/L+ analysis set[g]	32 (24.8)
ITT T+/L− analysis set[h]	32 (24.8)
ITT T−/L+ analysis set[i]	3 (2.3)
PP analysis set[j]	128 (99.2)
PP L+ analysis set[k]	87 (67.4)
PP T+ analysis set[l]	73 (56.6)

出典: Module 5.3.5.1.1, MS200095-0022, Table 15.1.1.2.
ctDNA = 循環腫瘍 DNA、ITT = Intention-to-Treat、L− = リキッドバイオプシー陰性、L+ = リキッドバイオプシー陽性、*MET* = 間葉上皮転換因子遺伝子、*MET*ex14 = *MET* エクソン 14、na = 該当なし、PP = per protocol、T− = 腫瘍組織バイオプシー陰性、T+ = 腫瘍組織バイオプシー陽性
a プレスクリーニングの説明同意文書に署名した全被験者
b 説明同意文書に署名した全被験者
c テポチニブを 1 回以上投与された全被験者
d テポチニブを 1 回以上投与され、バリデートされた中央検査室の分析法により *MET*ex14 スキッピング変異又は *MET* 増幅を有すると確認された全被験者
e 血漿中 ctDNA で *MET*ex14 スキッピング陽性と判定された全 ITT 被験者
f 腫瘍組織で *MET*ex14 スキッピング陽性と判定された全 ITT 被験者
g 腫瘍組織及び血漿中 ctDNA の両方で *MET*ex14 スキッピング陽性と判定された全 ITT 被験者
h 腫瘍組織で *MET*ex14 スキッピング陽性だが、血漿中 ctDNA では陰性と判定された全 ITT 被験者
i 血漿中 ctDNA で *MET*ex14 スキッピング陽性だが、腫瘍組織では陰性と判定された全 ITT 被験者
j 臨床的に重要な治験実施計画書からの逸脱がなく、バリデートされた中央検査室分析法により *MET*ex14 スキッピング変異又は *MET* 増幅を有すると確認された全 ITT 被験者
k 血漿 ctDNA にて *MET*ex14 スキッピング陽性と判定された全 PP 被験者
l 腫瘍組織にて *MET*ex14 スキッピング陽性と判定された全 PP 被験者

2.11.2.4 有効性の結果

特に記載のない限り、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日データカットオフのデータを用いて ITT 解析対象集団（パート 1 コホート A の 129 名）に対して有効性の解析を実施し、各 L+及び T+解析対象集団に加えてパート 1 コホート A の L+及び／又は T+集団（L+、T+又は L+及び T+の両方の被験者）のデータを示した。

2.11.2.4.1 主要評価項目

2.11.2.4.1.1 独立評価に基づく客観的奏効

ITT 解析対象集団（テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前の患者）：

L+及び／又は T+集団の 99 名中 42 名（42.4%、95% CI : 32.5～52.8）、L+解析対象集団の 66 名中 30 名（45.5%、95% CI : 33.1～58.2）及び T+解析対象集団の 60 名中 26 名（43.3%、95% CI : 30.6～56.8）に客観的奏効が認められた（表 50）。

表 50 客観的奏効率、独立評価、ITT 解析対象集団（テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前の患者）、MS200095-0022 試験

	Part 1: Cohort A		
	L+	T+	Combined[a]
	N=66	N=60	N=99
	n (%)	n (%)	n (%)
Best overall response[b], n (%)			
CR	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PR	30 (45.5)	26 (43.3)	42 (42.4)
ORR (Confirmed CR/PR), n (%)	30 (45.5)	26 (43.3)	42 (42.4)
95% CI (exact)[c]	[33.1, 58.2]	[30.6, 56.8]	[32.5, 52.8]

出典: Module 5.3.5.1.1, MS200095-0022, Table 15.2.1.1bs.
CI = 信頼区間、CR = 完全奏効、ITT = Intention-to-Treat、L+ = リキッドバイオプシー陽性、ORR = 客観的奏効率、PR = 部分奏効、T+ = 腫瘍組織バイオプシー陽性
a L+及び／又は T+
b CR 及び PR は確定される必要があった。
c Clopper-Pearson 法を用いた正確な 95% CI

これらの結果は、試験中止に先立つその他の抗悪性腫瘍治療又は処置を開始した後の腫瘍評価を考慮しなかった（これは疾患進行と判断された）感度解析からの知見と一貫していた。

また、これらの結果は、PP 解析対象集団に対する同様の解析からの知見とも一貫していた。

ITT 解析対象集団：

独立評価に基づく ORR は、L+及び／又は T+集団では 39.8%、L+解析対象集団では 42.5%、T+解析対象集団では 41.3%であった。ORR は、L+及び T+解析対象集団とで同様な結果であった（表 51）。

確定されたレスポンダーを特定するには、ベースライン後の評価が 2 回必要とされた。したがって、この ORR 解析には、ベースライン後の評価を 2 回以上受けた被験者、又は何らかの理由で治験薬投与を中止した被験者のみを含めた（L+及び／又は T+集団の被験者 108 名）。

表 51 客観的奏効率、独立評価、ITT 解析対象集団、MS200095-0022 試験

	Part 1: Cohort A[a]		
	L+	T+	Combined[b]
	N=73	N=63	N=108
	n (%)	n (%)	n (%)
Best overall response[c], n (%)			
CR	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PR	31 (42.5)	26 (41.3)	43 (39.8)
ORR (Confirmed CR/PR), n (%)	31 (42.5)	26 (41.3)	43 (39.8)
95% CI (exact)[d]	[31.0, 54.6]	[29.0, 54.4]	[30.5, 49.7]

出典: Module 5.3.5.1.1, MS200095-0022, Table 15.2.1.1a.
CI = 信頼区間、CR = 完全奏効、ITT = Intention-to-Treat、L+ = リキッドバイオプシー陽性、ORR = 客観的奏効率、PR = 部分奏効、T+ = 腫瘍組織バイオプシー陽性
a ベースライン後の評価を 2 回以上受けた被験者、又は何らかの理由で治験薬投与を中止した被験者を含めた。
b L+及び／又は T+
c CR 及び PR は確定される必要があった。安定は 12 週間以上持続する必要があった。
d Clopper-Pearson 法を用いた正確な 95% CI

これらの結果は、試験中止に先立つその他の抗悪性腫瘍治療又は処置を開始した後の腫瘍評価を考慮しなかった（これは疾患進行と判断された）感度解析からの知見と一貫していた。

また、これらの結果は、PP 解析対象集団に対する同様の解析からの知見とも一貫していた。

独立評価に基づく客観的奏効に関するサブグループ解析結果を以下に示す。

ITT 解析対象集団（テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前の患者）：

独立評価に基づく ORR は、サブグループにわたって概ね同様であった（図 13）。

図 13 客観的奏効率、サブグループ解析の forest plot、独立評価、ITT 解析対象集団（テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前の患者）、MS200095-0022 試験

Subgroups	n	Response rate (%) (a) [95% CI]	ORR n(%)	95% CI (b)
Overall	42/ 99		42/ 99 (42.4)	[32.5, 52.8]
Age				
< 65 years	9/ 18		9/ 18 (50.0)	[26.0, 74.0]
>= 65 years	33/ 81		33/ 81 (40.7)	[29.9, 52.2]
Gender				
Male	21/ 54		21/ 54 (38.9)	[25.9, 53.1]
Female	21/ 45		21/ 45 (46.7)	[31.7, 62.1]
Race				
Caucasian/White	29/ 74		29/ 74 (39.2)	[28.0, 51.2]
Other	13/ 25		13/ 25 (52.0)	[31.3, 72.2]
Geographic Region				
North America	10/ 24		10/ 24 (41.7)	[22.1, 63.4]
Europe	22/ 56		22/ 56 (39.3)	[26.5, 53.2]
Asia	10/ 19		10/ 19 (52.6)	[28.9, 75.6]
Japanese Status				
Enrolled in Japan	7/ 15		7/ 15 (46.7)	[21.3, 73.4]
Enrolled outside Japan	35/ 84		35/ 84 (41.7)	[31.0, 52.9]
ECOG PS				
0	12/ 22		12/ 22 (54.5)	[32.2, 75.6]
1	30/ 77		30/ 77 (39.0)	[28.0, 50.8]

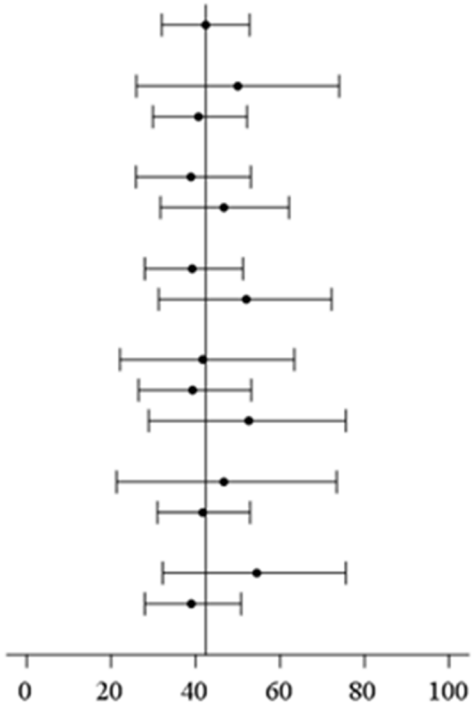


図 13 客観的奏効率、サブグループ解析の forest plot、独立評価、ITT 解析対象集団（テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前の患者）、MS200095-0022 試験（続き）

Subgroups	n	Response rate (%) (a) [95% CI]	ORR n(%)	95% CI (b)
Overall	42/ 99		42/ 99 (42.4)	[32.5, 52.8]
Line of Therapy				
First-line	17/ 43		17/ 43 (39.5)	[25.0, 55.6]
Second-line	16/ 33		16/ 33 (48.5)	[30.8, 66.5]
Second or later line	25/ 56		25/ 56 (44.6)	[31.3, 58.5]
Third or later line	9/ 23		9/ 23 (39.1)	[19.7, 61.5]
Prior Platinum-based Chemotherapy for Metastatic Disease				
Yes	24/ 49		24/ 49 (49.0)	[34.4, 63.7]
No	18/ 47		18/ 47 (38.3)	[24.5, 53.6]
Baseline Brain Metastases (IRC)				
Present	6/ 11		6/ 11 (54.5)	[23.4, 83.3]
Absent	36/ 88		36/ 88 (40.9)	[30.5, 51.9]
Baseline Brain Metastases (Investigator)				
Present	5/ 9		5/ 9 (55.6)	[21.2, 86.3]
Absent	37/ 90		37/ 90 (41.1)	[30.8, 52.0]
Histological Classification				
Adenocarcinoma	39/ 88		39/ 88 (44.3)	[33.7, 55.3]
Squamous	2/ 7		2/ 7 (28.6)	[3.7, 71.0]
Others	1/ 4		1/ 4 (25.0)	[0.6, 80.6]

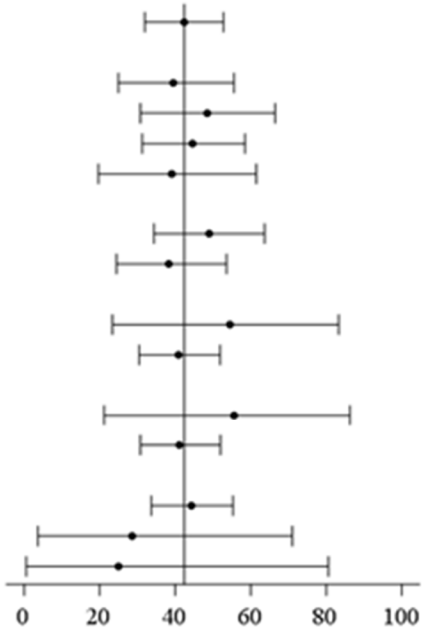
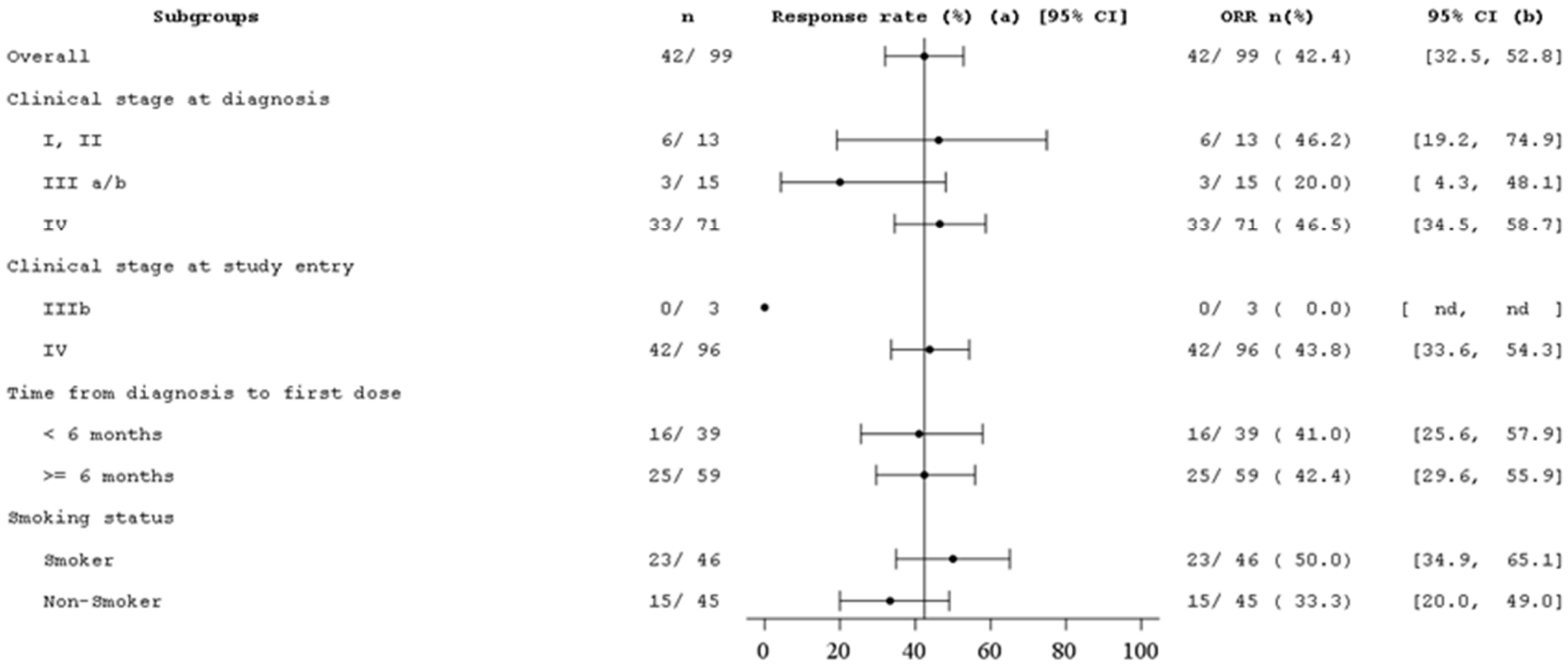


図 13 客観的奏効率、サブグループ解析の forest plot、独立評価、ITT 解析対象集団（テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前の患者）、MS200095-0022 試験（続き）



出典: Module 5.3.5.1.1, MS200095-0022, Figure 15.2.1.6bs.
CI = 信頼区間、ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status、IRC = 独立評価委員会、ITT = Intention-to-Treat、ORR = 客観的奏効率
a 完全奏効又は部分奏効が確定された被験者数／サブグループ内の被験者数
b Clopper-Pearson 法を用いた正確な 95%信頼区間
垂直線は、独立評価に基づく、L+及び／又は T+集団での客観的奏効率を示す（42.4%）。

日本の状況（日本で登録された被験者と、日本国外で登録された被験者）

日本で登録された被験者では、L+及び／又は T+集団の 15 名中 7 名（46.7%、95% CI : 21.3～73.4）に客観的奏効が認められた。これらの結果は、日本で登録された被験者と、日本国外で登録された被験者とで同様であった。

治療ライン

ORR は、L+及び／又は T+集団での治療ラインにわたって同様であり、一次療法では 43 名中 17 名（39.5%、95% CI：25.0～55.6）、二次療法では 33 名中 16 名（48.5%、95% CI：30.8～66.5）、三次療法以降では 23 名中 9 名（39.1%、95% CI：19.7～61.5）に客観的奏効が認められた。

ITT 解析対象集団：

ベースライン後の評価を 2 回以上受けた被験者、又は何らかの理由で治験薬投与を中止した被験者では、独立評価に基づく ORR はサブグループにわたって概ね同様であった。ベースライン後の評価が 2 回以上という要件なしで同様の解析を実施したとき、結果は類似していた。

2.11.2.4.2 副次評価項目

有効性データの提示では、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前にテポチニブを初回投与された ITT 解析対象集団（パート 1 コホートＡのみ）の被験者に焦点を合わせており、L+及び／又は T+集団の 99 名、L+解析対象集団の 66 名、及び T+解析対象集団の 60 名を含めている。ITT 解析対象集団の全被験者に対する有効性の結果は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前にテポチニブを初回投与された ITT 解析対象集団の被験者にみられたものと同様であった。

2.11.2.4.2.1 担当医の評価に基づく客観的奏効

L+及び／又は T+集団の 99 名中 54 名（54.5%、95% CI : 44.2～64.6）、L+解析対象集団の 66 名中 37 名（56.1%、95% CI : 43.3～68.3）、及び T+解析対象集団の 60 名中 36 名（60.0%、95% CI : 46.5～72.4）に客観的奏効が認められた（表 52）。

表 52　客観的奏効率、担当医の評価、ITT 解析対象集団（テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日より前の患者）、MS200095-0022 試験

	Part 1: Cohort A		
	L+	T+	Combined[a]
	N=66	N=60	N=99
	n (%)	n (%)	n (%)
Best overall response[b], n (%)			
CR	2 (3.0)	2 (3.3)	2 (2.0)
PR	35 (53.0)	34 (56.7)	52 (52.5)
ORR (Confirmed CR/PR), n (%)	37 (56.1)	36 (60.0)	54 (54.5)
95% CI (exact)[c]	[43.3, 68.3]	[46.5, 72.4]	[44.2, 64.6]

出典: Module 5.3.5.1.1, MS200095-0022, Table 15.2.1.9bs.
CI = 信頼区間、CR = 完全奏効、ITT = Intention-to-Treat、L+ = リキッドバイオプシー陽性、ORR = 客観的奏効率、PR = 部分奏効、T+ = 腫瘍組織バイオプシー陽性
a L+及び／又は T+
b CR 及び PR が確定される必要があった。
c Clopper-Pearson 法を用いた正確な 95% CI

日本で登録された被験者では、L+及び／又は T+集団の 15 名中 11 名（73.3%、95% CI : 44.9～92.2）に客観的奏効が認められた。これらの結果は、日本で登録された被験者と、日本国外で登録された被験者とで一貫していた。

ORR は、L+及び／又は T+集団での治療ラインにわたって同様であり、一次療法では 43 名中 23 名（53.5%、95% CI：37.7～68.8）、二次療法では 33 名中 18 名（54.5%、95% CI：36.4～71.9）、三次療法以降では 23 名中 13 名（56.5%、95% CI：34.5～76.8）に客観的奏効が認められた。

2.11.2.4.2.2　独立評価に基づく奏効期間

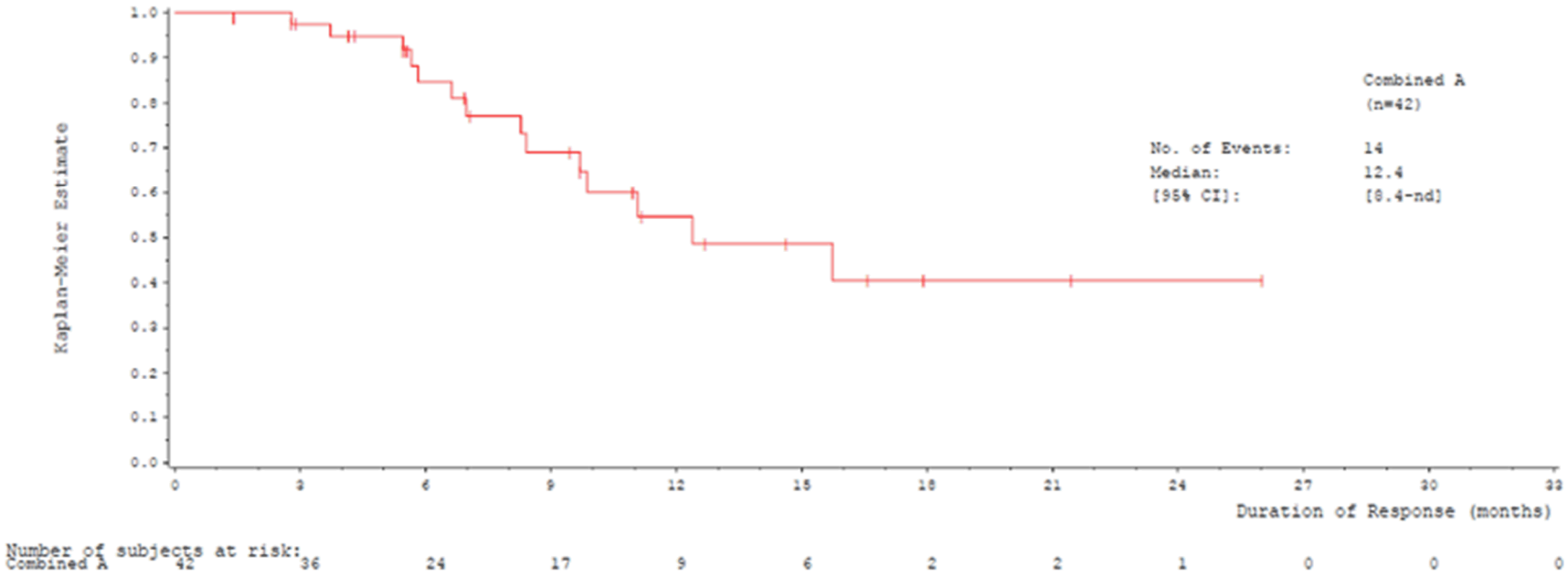
DOR の中央値は、L+及び／又は T+集団では 12.4 ヵ月（95% CI : 8.4～推定不能）（図 14）、L+解析対象集団では 12.4 ヵ月（95% CI : 8.4～推定不能）（図 15）、及び T+解析対象集団では 12.4 ヵ月（95% CI : 9.7～推定不能）（図 16）であった（表 53）。L+及び／又は T+集団では、waterfall plot 及び spider plot に基づき、急速な発現を伴う深く、持続した効果が認められた（一部の効果は 1 年以上持続した）（図 17 及び図 18）。

表 53 奏効期間、独立評価、ITT 解析対象集団（テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前の患者）、MS200095-0022 試験

	Part 1: Cohort A		
	L+	T+	Combined[a]
	N=66	N=60	N=99
Number of subjects with confirmed CR or PR, n	30	26	42
Median DOR (months)[b]	12.4	12.4	12.4
95% CI[c]	[8.4, ne]	[9.7, ne]	[8.4, ne]
Number of subjects not progressed/progressed/ progression-free rates[d] (%)[95% CI][e] up to:			
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]
24 months	1/ 10/ 46 [22, 67]	1/ 9/ 36 [11, 63]	1/ 14/ 41 [19, 62]

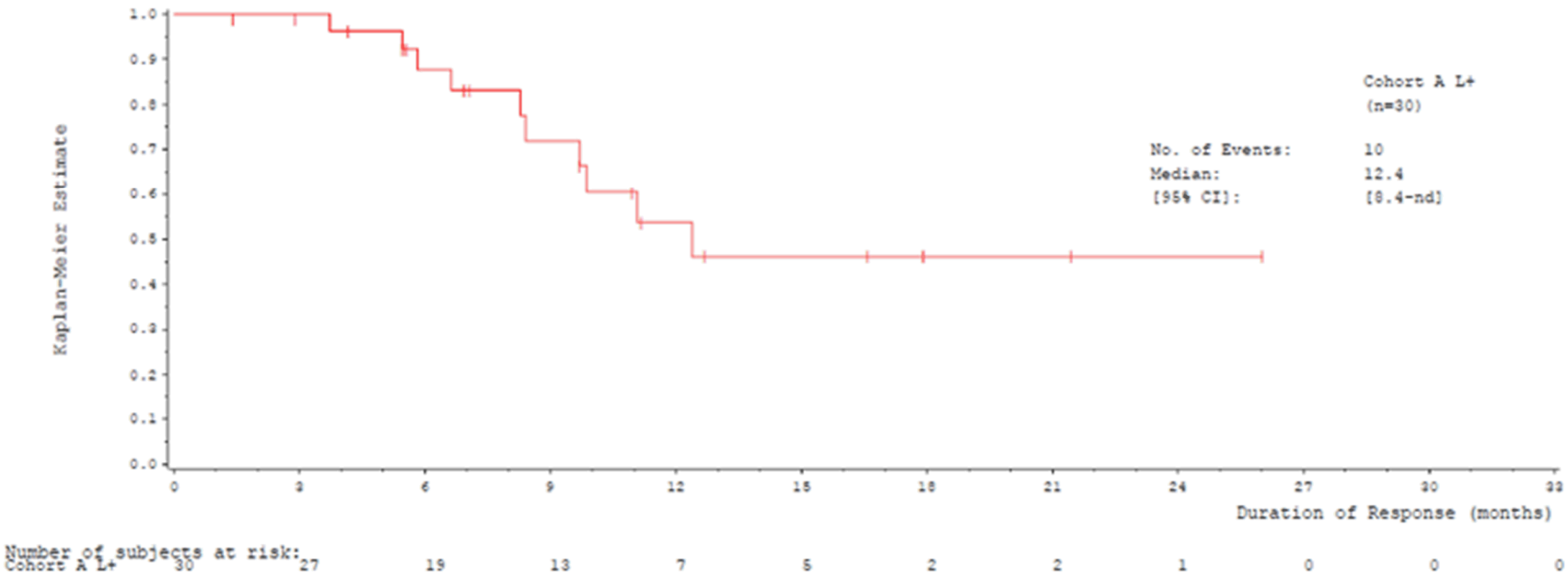
出典: Module 5.3.5.1.1, MS200095-0022, Table 15.2.2.1s.
CI = 信頼区間、CR = 完全奏効、DOR = 奏効期間、ITT = Intention-to-Treat、L+ = リキッドバイオプシー陽性、ne = 推定不能、PR = 部分奏効、T+ =腫瘍組織バイオプシー陽性
a L+及び／又は T+
b Product-limit（Kaplan-Meier）推定値
c Brookmeyer and Crowley 法を用いた中央値の 95% CI
d Kaplan-Meier 推定値に基づく
e Kalbfleisch and Prentice による log-log 変換を用いた 95% CI

図 14 パート 1：コホート A（L+及び／又は T+、99 名）の奏効期間を示す Kaplan-Meier 曲線、独立評価、ITT 解析対象集団（テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前の患者）、MS200095-0022 試験



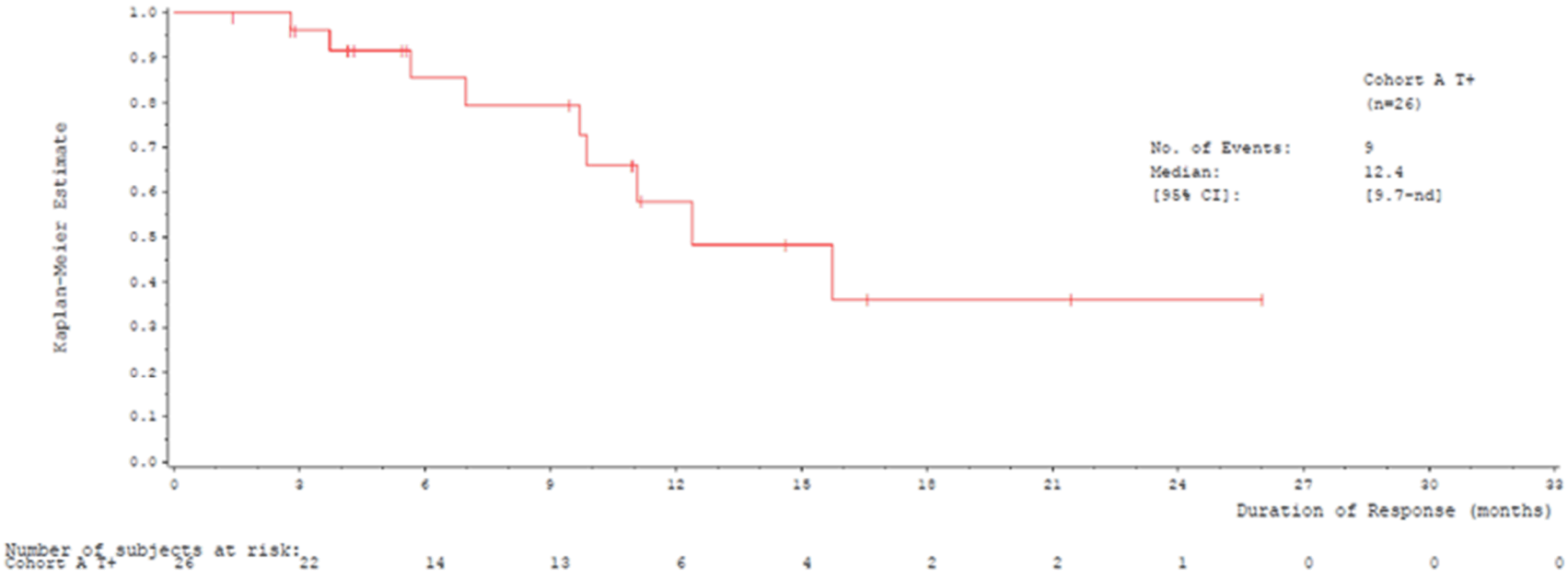
出典: Module 5.3.5.1.1, MS200095-0022, Figure 15.2.2.2s.
CI = 信頼区間、ITT = Intention-to-Treat、L+ = リキッドバイオプシー陽性、nd = 未確定、T+ = 腫瘍組織バイオプシー陽性

図 15 パート 1：コホート A（L+、66 名）の奏効期間を示す Kaplan-Meier 曲線、独立評価、ITT 解析対象集団（テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前の患者）、MS200095-0022 試験



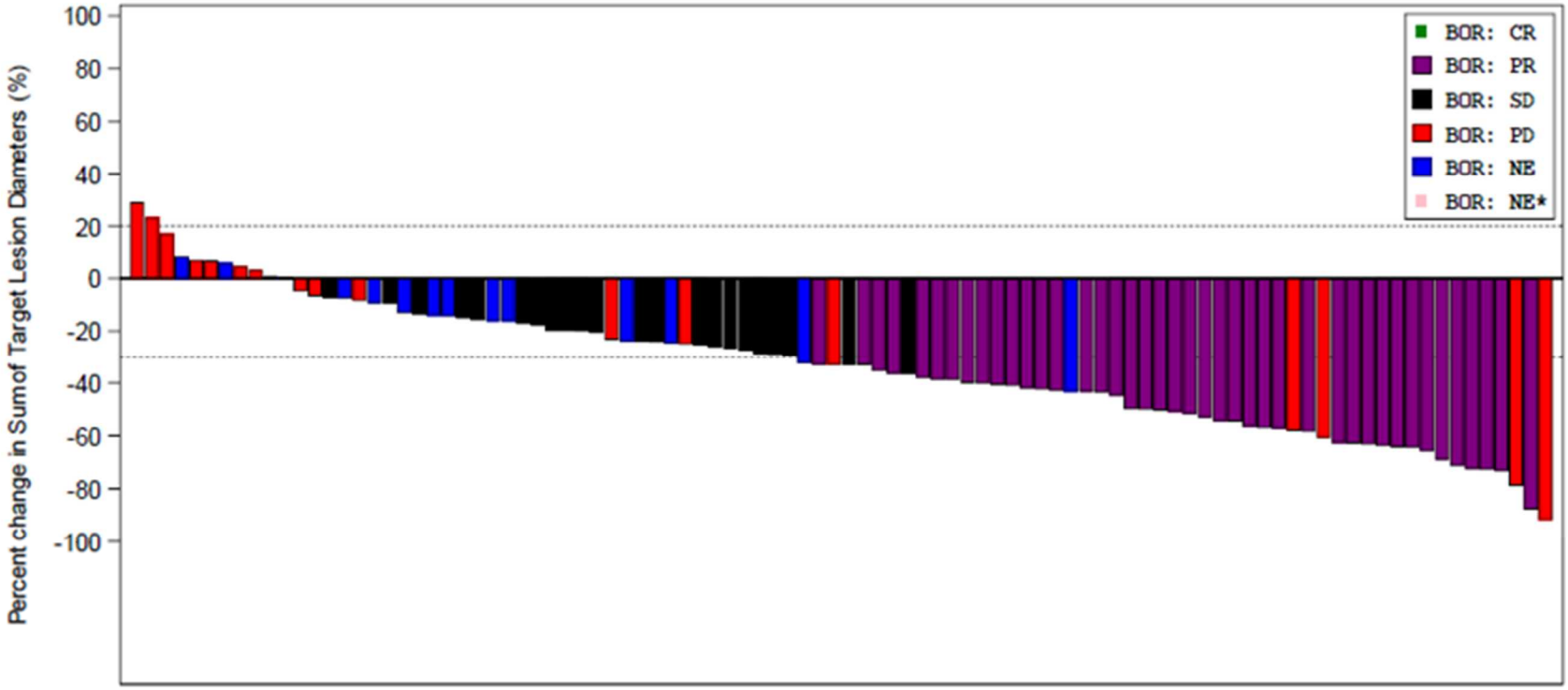
出典: Module 5.3.5.1.1, MS200095-0022, Figure 15.2.2.2s.
CI = 信頼区間、ITT = Intention-to-Treat、L+ = リキッドバイオプシー陽性、nd = 未確定

図 16 パート 1：コホート A（T+、60 名）の奏効期間を示す Kaplan-Meier 曲線、独立評価、ITT 解析対象集団（テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前の患者）、MS200095-0022 試験



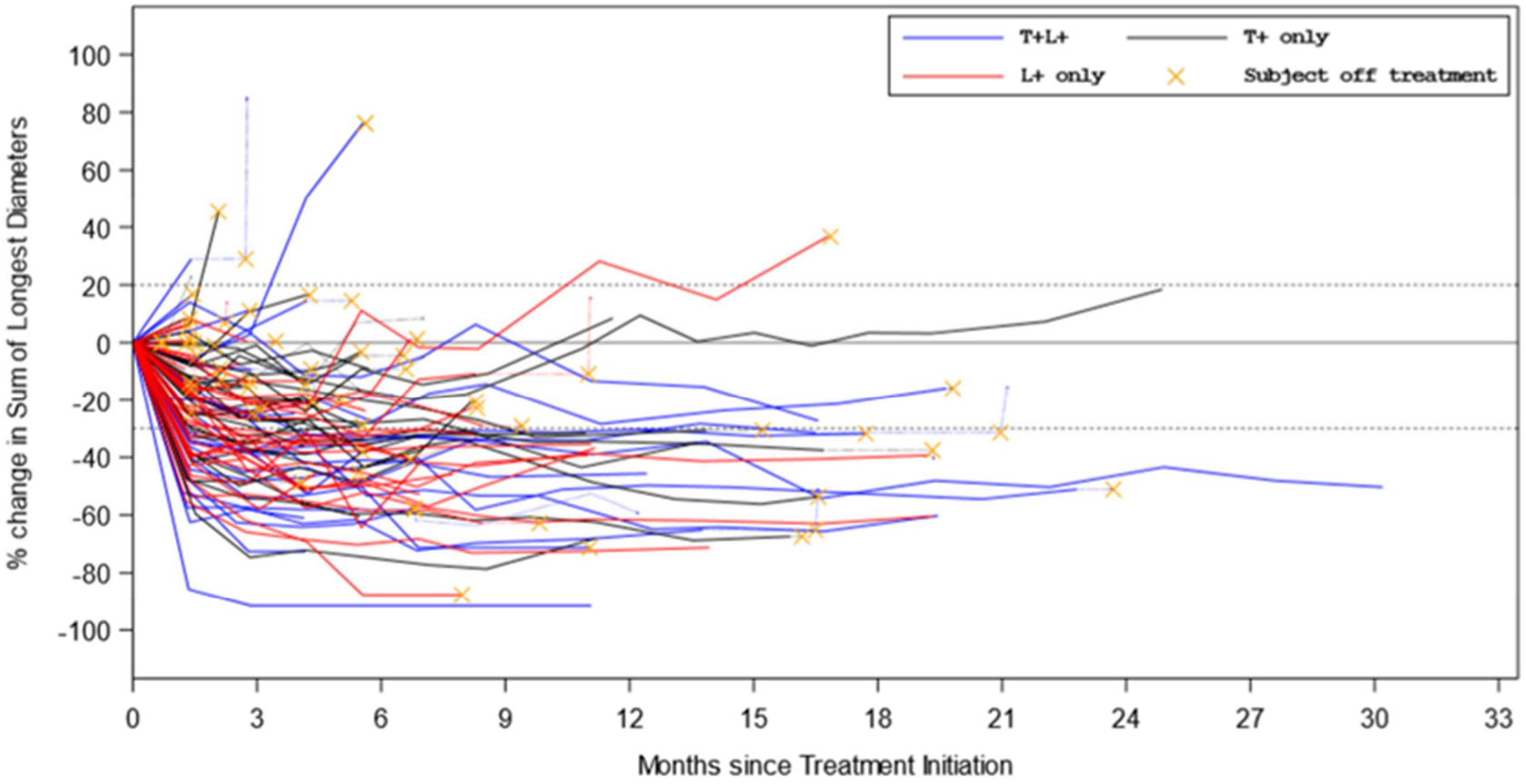
出典: Module 5.3.5.1.1, MS200095-0022, Figure 15.2.2.2s.
CI = 信頼区間、ITT = Intention-to-Treat、nd = 未確定、T+ = 腫瘍組織バイオプシー陽性

図 17　パート 1：コホート A の、ベースラインからベースライン後の最良評価までの最長径の和の変化、独立評価、ITT 解析対象集団（テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前の患者）、MS200095-0022 試験



出典: Module 5.3.5.1.1, MS200095-0022, Figure 15.2.1.14as.
BOR = 最良総合効果、CR = 完全奏効、ITT = Intention-to-Treat、NE = 評価不能、NE* = 被験者が試験を継続中であり、ベースライン後の腫瘍評価を 2 回受けていない場合に NE の BOR、PD = 進行、PR = 部分奏効、SD = 安定
被験者 3 名は、ベースライン／治療中の測定値が得られなかったため除外された。
非結節性病変については最長径、結節性病変については短軸の和

図 18　パート 1：コホート A の、RECIST 1.1 による最長径の和のベースラインからの変化率、独立評価、ITT 解析対象集団（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前にテポチニブを初回投与）、MS200095-0022 試験



出典: Module 5.3.5.1.1, MS200095-0022, Figure 15.2.1.13as.
ITT = Intention-to-Treat、L+ = リキッドバイオプシー陽性、RECIST = 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン、T+ = 腫瘍組織バイオプシー陽性
被験者 3 名は、ベースライン／治療中の測定値が得られなかったため除外された。
非結節性病変については最長径、結節性病変については短軸の和
被験者ごとに、直線は治療中の評価、点線は治療中の最後の評価、星印は治療中止及び治療後の評価を示す。

日本で登録された被験者は、データカットオフ時点で効果のほとんどが持続中であったため、DOR の中央値は推定不能であった（95% CI：9.7～推定不能）。Spider plot 及び waterfall plot に基づき、深く、持続した効果が認められた。

L+及び／又は T+集団における治療ラインごとの DOR の中央値は、一次療法では推定不能（95% CI：5.7～推定不能）、二次療法では 12.4 ヵ月（95% CI：7.0～推定不能）、及び三次療法以降では 9.9 ヵ月（95% CI：8.3～推定不能）であった。

2.11.2.4.2.3 担当医の評価に基づく奏効期間

DOR の中央値は、L+及び／又は T+集団では 14.3 ヵ月（95% CI：7.3～18.3）、L+解析対象集団では 16.4 ヵ月（95% CI：7.3～21.5）、及び T+解析対象集団では 16.4 ヵ月（95% CI：7.0～18.3）であった（表 54）。

表 54 奏効期間、担当医の評価、ITT 解析対象集団（テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前の患者）、MS200095-0022 試験

	Part 1: Cohort A		
	L+	T+	Combined[a]
	N=66	N=60	N=99
Number of subjects with confirmed CR or PR, n	37	36	54
Median DOR (months)[b]	16.4	16.4	14.3
95% CI[c]	[7.3, 21.5]	[7.0, 18.3]	[7.3, 18.3]
Number of subjects not progressed/progressed/ progression-free rates[d] (%)[95% CI][e] up to:			
6 months	22/5/83 [63, 92]	19/8/72 [51, 85]	28/9/78 [61, 88]
12 months	12/10/62 [40, 77]	10/11/58 [37, 75]	14/15/59 [41, 73]
18 months	3/13/39 [16, 62]	3/14/33 [11, 58]	3/19/35 [15, 56]
24 months	1/15/13 [1, 41]	1/16/11 [1, 38]	1/21/12 [1, 38]

出典: Module 5.3.5.1.1, MS200095-0022, Table 15.2.2.11s.
CI = 信頼区間、CR = 完全奏功、DOR = 奏効期間、ITT = Intention-to-Treat、L+ = リキッドバイオプシー陽性、PR = 部分奏効、T+ = 腫瘍組織バイオプシー陽性
a L+及び／又は T+
b Product-limit（Kaplan-Meier）推定値
c Brookmeyer and Crowley 法を用いた中央値の 95% CI
d Kaplan-Meier 推定値に基づく
e Kalbfleisch and Prentice による log-log 変換を用いた 95% CI

日本で登録された被験者では、DOR の中央値は L+及び／又は T+集団で 10.9 ヵ月（95% CI：3.2～推定不能）であった。Spider plot 及び waterfall plot に基づき、深く、持続した効果が認められた。

L+及び／又は T+集団における治療ラインごとの DOR の中央値は、一次療法では 10.9 ヵ月（95% CI：5.5～18.3）、二次療法では 17.1 ヵ月（95% CI：5.7～推定不能）、及び三次療法以降では 14.1 ヵ月（95% CI：3.2～推定不能）であった。

2.11.2.4.2.4 独立評価に基づく病勢コントロール率

L+及び／又は T+集団の 99 名中 65 名（65.7%、95% CI：55.4～74.9）、L+解析対象集団の 66 名中 43 名（65.2%、95% CI：52.4～76.5）、及び T+解析対象集団の 60 名中 41 名（68.3%、95% CI：55.0～79.7）に病勢コントロールが認められた（表 55）。この評価項目は、日本で登録された被験者及び治療ラインごとには解析されなかった。

表 55 病勢コントロール率、独立評価、ITT 解析対象集団（テポチニブ初回投与が 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日より前の患者）、MS200095-0022 試験

	Part 1: Cohort A		
	L+	T+	Combined[a]
	N=66	N=60	N=99
	n (%)	n (%)	n (%)
Best overall response, n (%)[b]			
CR	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PR	30 (45.5)	26 (43.3)	42 (42.4)
SD	13 (19.7)	15 (25.0)	23 (23.2)
DCR (Confirmed CR/PR or SD), n (%)[b]	43 (65.2)	41 (68.3)	65 (65.7)
95% CI (exact)[c]	[52.4, 76.5]	[55.0, 79.7]	[55.4, 74.9]

出典: Module 5.3.5.1.1, MS200095-0022, Table 15.2.1.1bs
CI = 信頼区間、CR = 完全奏効、DCR = 病勢コントロール率、ITT = Intention-to-Treat、L+ = リキッドバイオプシー陽性、PR = 部分奏効、SD = 安定、T+ = 腫瘍組織バイオプシー陽性
a L+及び／又は T+
b CR 及び PR は確定される必要があった。SD は少なくとも 12 週間持続する必要があった。
c Clopper-Pearson 法を用いた正確な 95% CI

2.11.2.4.2.5 担当医の評価に基づく病勢コントロール率

L+及び／又は T+集団の 99 名中 70 名（70.7%、95% CI：60.7～79.4）、L+解析対象集団の 66 名中 46 名（69.7%、95% CI：57.1～80.4）、及び T+解析対象集団の 60 名中 45 名（75.0%、95% CI：62.1～85.3）に病勢コントロールが認められた（表 56）。この評価項目は、日本で登録された被験者及び治療ラインごとには解析されなかった。

表 56　病勢コントロール率、担当医の評価、ITT 解析対象集団（テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前の患者）、MS200095-0022 試験

	Part 1: Cohort A		
	L+	T+	Combined[a]
	N=66	N=60	N=99
	n (%)	n (%)	n (%)
Best overall response, n (%)[b]			
CR	2 (3.0)	2 (3.3)	2 (2.0)
PR	35 (53.0)	34 (56.7)	52 (52.5)
SD	9 (13.6)	9 (15.0)	16 (16.2)
DCR (Confirmed CR/PR or SD), n (%)[b]	46 (69.7)	45 (75.0)	70 (70.7)
95% CI (exact)[c]	[57.1, 80.4]	[62.1, 85.3]	[60.7, 79.4]

出典: Module 5.3.5.1.1, MS200095-0022, Table 15.2.1.9bs.
CI = 信頼区間、CR = 完全奏効、DCR = 病勢コントロール率、ITT = Intention-to-Treat、L+ = リキッドバイオプシー陽性、PR = 部分奏効、SD = 安定、T+ = 腫瘍組織バイオプシー陽性
a　L+及び／又は T+
b　CR 及び PR は確定される必要があった。SD は少なくとも 12 週間持続する必要があった。
c　Clopper-Pearson 法を用いた正確な 95% CI

2.11.2.4.2.6　独立評価に基づく無増悪生存期間

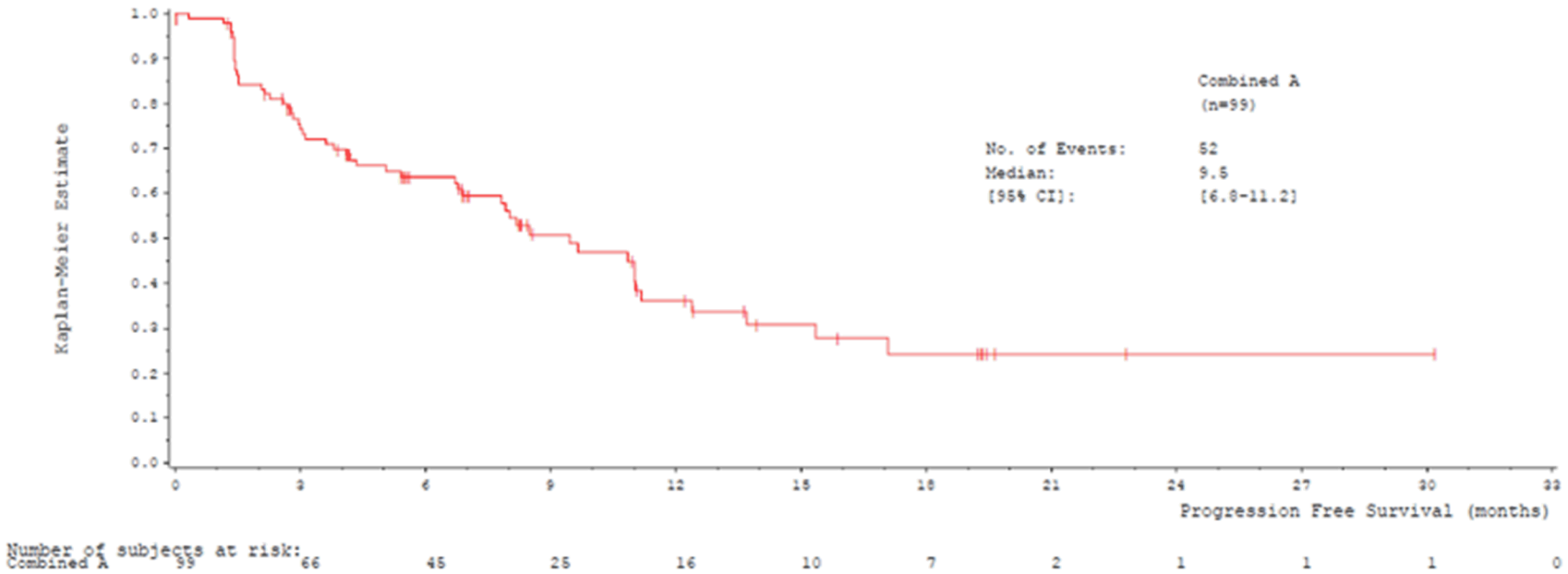
PFS の中央値は、L+及び／又は T+集団では 9.5 ヵ月（95% CI : 6.8～11.2）［99 名中 52 名（52.5%）にイベント発生］（図 19）、L+解析対象集団では 9.5 ヵ月（95% CI : 5.1～11.2）［66 名中 36 名（54.5%）にイベント発生］（図 20）、及び T+解析対象集団では 11.0 ヵ月（95% CI : 6.8～15.3）［60 名中 30 名（50.0%）にイベント発生］（図 21）であった（表 57）。

表 57 無増悪生存期間、独立評価、ITT 解析対象集団（テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日より前の患者）、MS200095-0022 試験

	Part 1: Cohort A		
	L+	T+	Combined[a]
	N=66	N=60	N=99
Median PFS time (months)[b]	9.5	11.0	9.5
95% CI[c]	[5.1, 11.2]	[6.8, 15.3]	[6.8, 11.2]
Number of subjects with an event of PD or death, n (%)	36 (54.5)	30 (50.0)	52 (52.5)

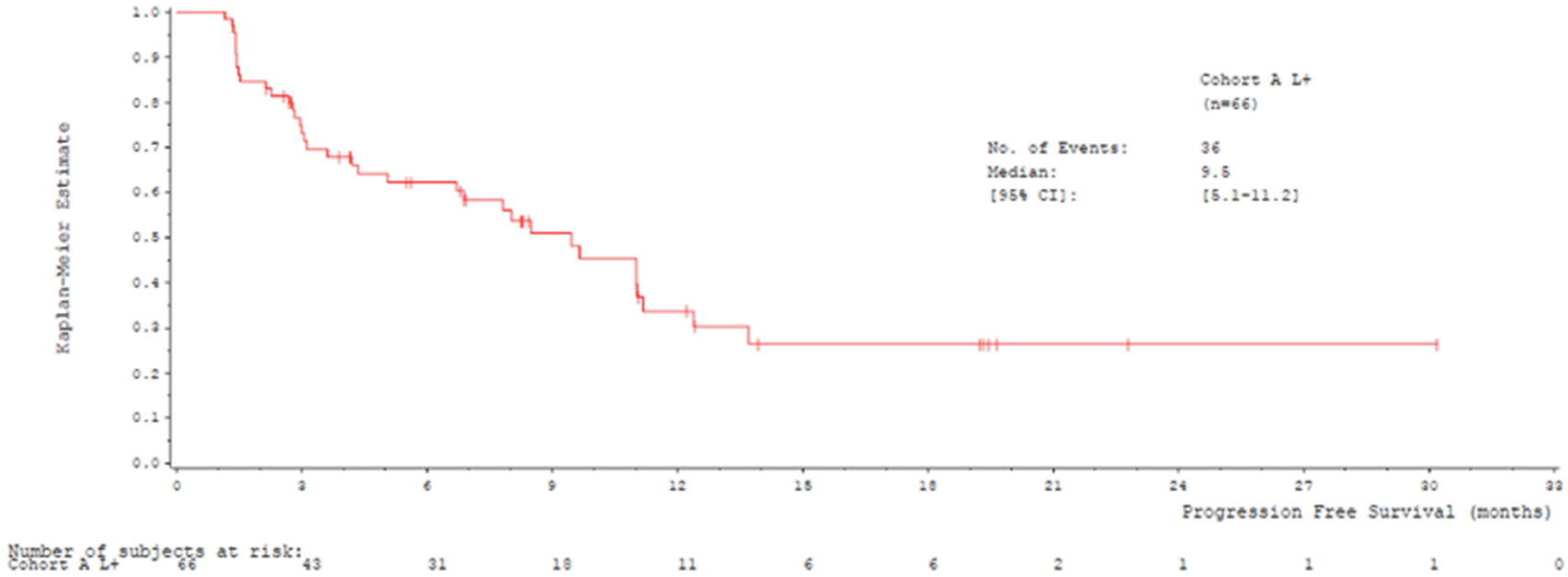
出典: Module 5.3.5.1.1, MS200095-0022, Table 15.2.3.1s.
CI = 信頼区間、ITT = Intention-to-Treat、L+ = リキッドバイオプシー陽性、PFS = 無増悪生存期間、T+ = 腫瘍組織バイオプシー陽性
a L+及び／又は T+
b Product-limit（Kaplan-Meier）推定値
c Brookmeyer and Crowley 法を用いた中央値の 95% CI

図 19 パート 1：コホート A（L+及び／又は T+、99 名）の無増悪生存期間を示す Kaplan-Meier 曲線、独立評価、ITT 解析対象集団（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前にテポチニブを初回投与）、MS200095-0022 試験



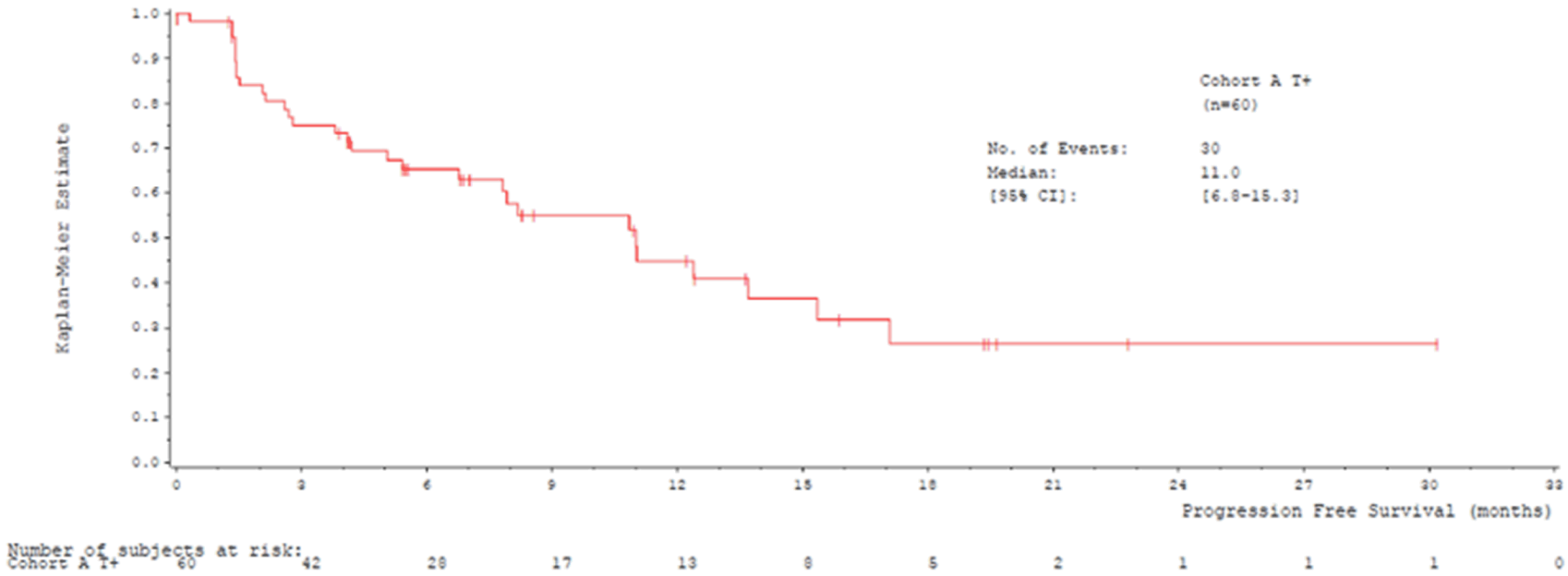
出典: Module 5.3.5.1.1, MS200095-0022, Figure 15.2.3.2s.
CI = 信頼区間、ITT = Intention-to-Treat、L+ = リキッドバイオプシー陽性、T+ = 腫瘍組織バイオプシー陽性

図 20　パート 1：コホート A（L+、66 名）の無増悪生存期間を示す Kaplan-Meier 曲線、独立評価、ITT 解析対象集団（テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前の患者）、MS200095-0022 試験



出典: Module 5.3.5.1.1, MS200095-0022, Figure 15.2.3.2s.
CI = 信頼区間、ITT = Intention-to-Treat、L+ = リキッドバイオプシー陽性

図 21 パート 1：コホート A（T+、60 名）の無増悪生存期間を示す Kaplan-Meier 曲線、独立評価、ITT 解析対象集団（テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前の患者）、MS200095-0022 試験

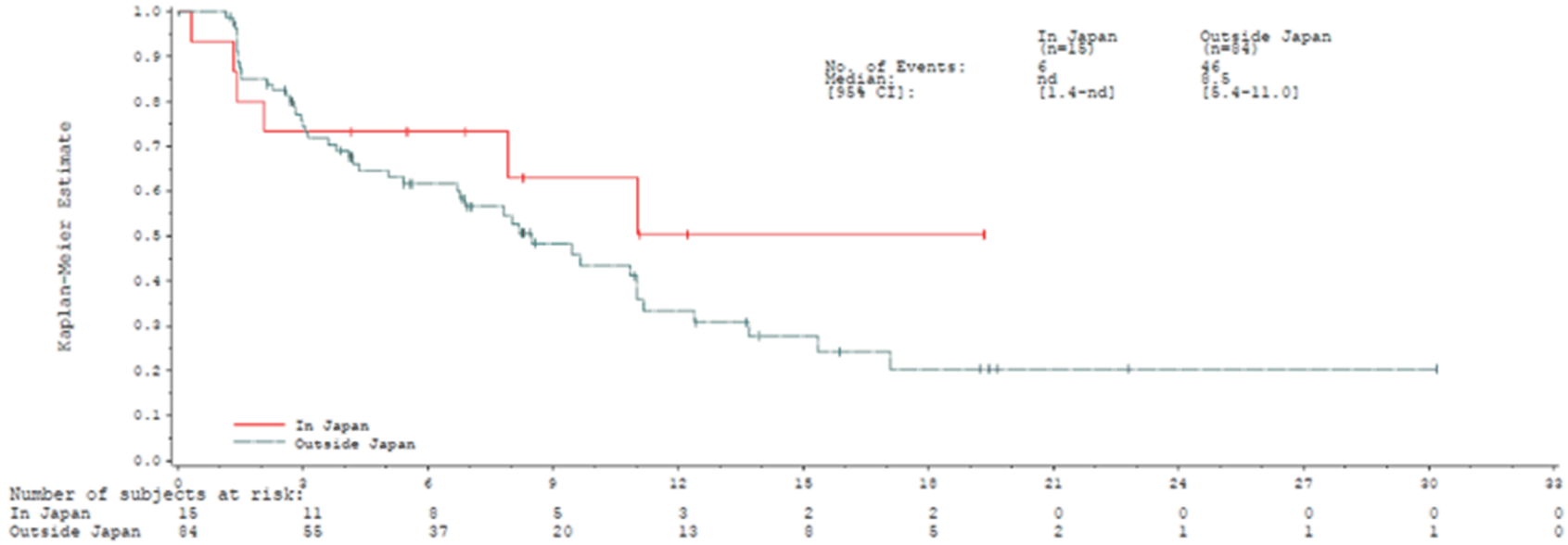


出典: Module 5.3.5.1.1, MS200095-0022, Figure 15.2.3.2s.
CI = 信頼区間、ITT = Intention-to-Treat、T+ = 腫瘍組織バイオプシー陽性

日本で登録された被験者及び日本国外で登録された被験者を対象とした独立評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線は、評価可能な被験者数を踏まえると、全体的に同様な結果であった（図 22、図 23 及び図 24）。日本で登録された被験者では、T+解析対象集団でのみ PFS の中央値が推定可能であり、11.0 ヵ月［95% CI：1.3～推定不能、12 名中 6 名（50%）にイベント発生］であった。T+解析対象集団での結果は、日本で登録された被験者と日本国外で登録された被験者とで同様な結果であった。L+及び／又は T+集団では 15 名中 6 名（40%）にイベントが発生し、L+解析対象集団では 8 名中 2 名（25%）にイベントが発生した。

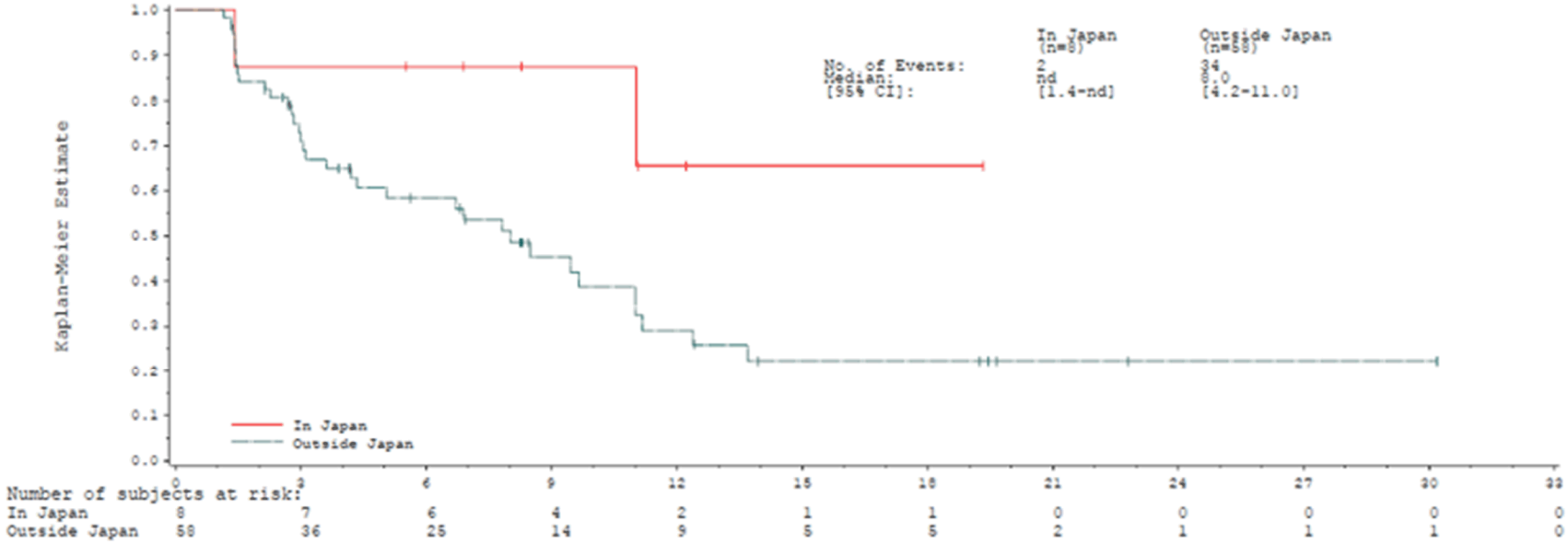
独立評価に基づく PFS の Kaplan Meier 曲線は、治療ライン間で同様であった（図 25）。L+及び／又は T+集団では、PFS の中央値は治療ラインにわたって同様であり、一次療法では 8.0 ヵ月（95% CI：3.8～15.3）［43 名中 25 名（58.1%）にイベント発生］）、二次療法では 11.0 ヵ月（95% CI：6.7～推定不能）［33 名中 16 名（48.5%）にイベント発生］、及び三次療法以降では 11.0 ヵ月（95% CI：2.8～17.1）［23 名中 11 名（47.8%）にイベント発生］であった。

図 22 パート 1：コホート A（L+及び／又は T+、99 名）の日本で登録された被験者及び日本国外で登録された被験者の無増悪生存期間を示す Kaplan-Meier 曲線、独立評価、ITT 解析対象集団（テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前の患者）、MS200095-0022 試験



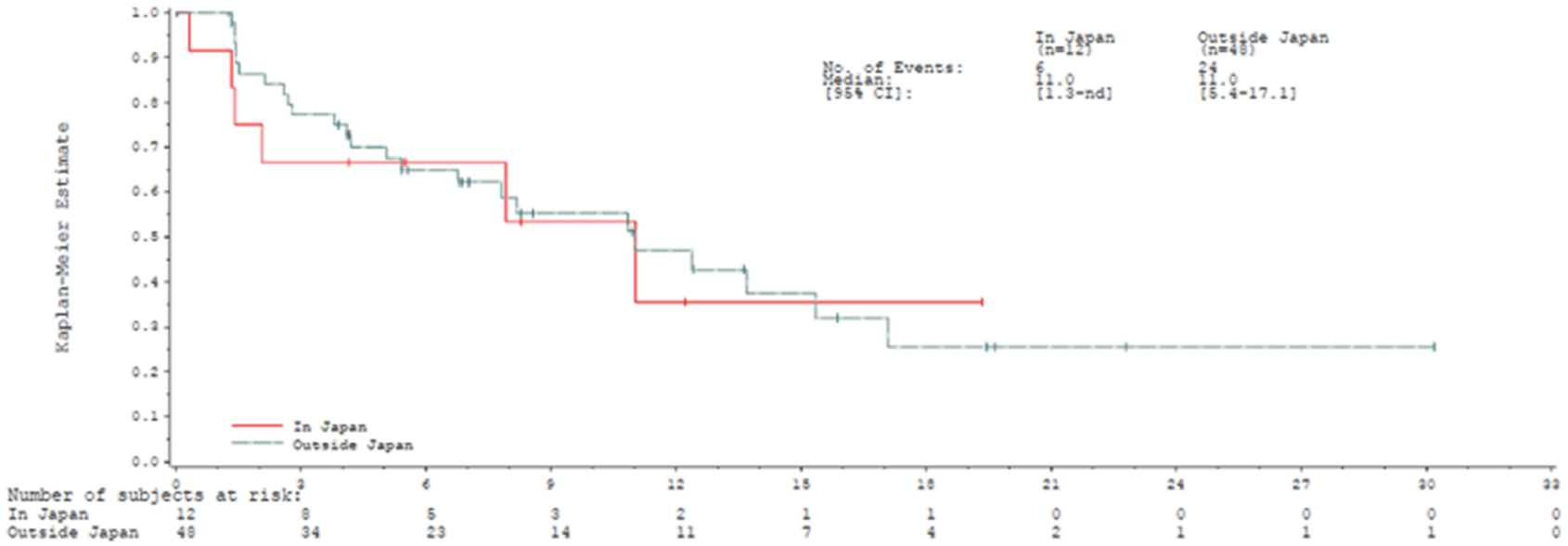
出典: Module 5.3.5.1.1, MS200095-0022, Figure 15.2.3.10s.
CI = 信頼区間、ITT = Intention-to-Treat、L+ = リキッドバイオプシー陽性、nd = 未確定、T+ = 腫瘍組織バイオプシー陽性

図 23 パート 1：コホート A（L+、66 名）の日本で登録された被験者及び日本国外で登録された被験者の無増悪生存期間を示す Kaplan-Meier 曲線、独立評価、ITT 解析対象集団（テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前の患者）、MS200095-0022 試験



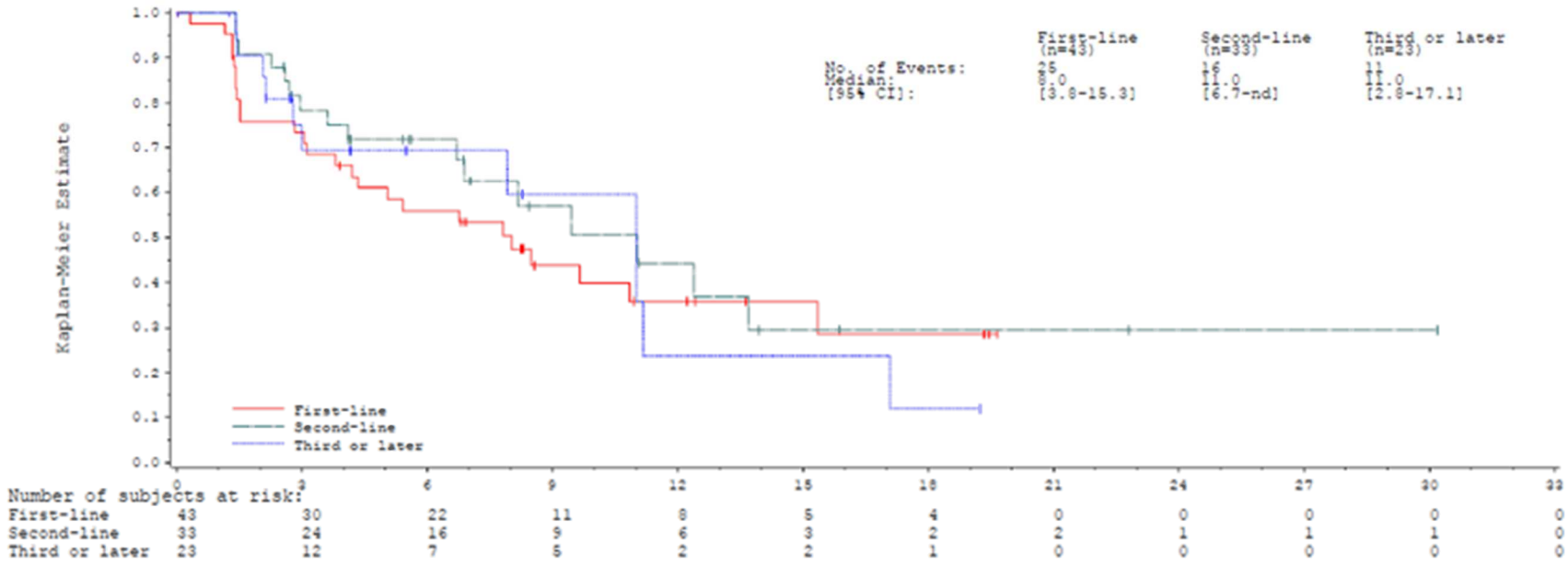
出典: Module 5.3.5.1.1, MS200095-0022, Figure 15.2.3.10s.
CI = 信頼区間、ITT = Intention-to-Treat、L+ = リキッドバイオプシー陽性、nd = 未確定

図 24 パート 1：コホート A（T+、60 名）の日本で登録された被験者及び日本国外で登録された被験者の無増悪生存期間を示す Kaplan-Meier 曲線、独立評価、ITT 解析対象集団（テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前の患者）、MS200095-0022 試験



出典: Module 5.3.5.1.1, MS200095-0022, Figure 15.2.3.10s.
CI = 信頼区間、ITT = Intention to Treat、nd = 未確定、T+ = 腫瘍組織バイオプシー陽性

図 25　パート 1：コホート A（L+及び／又は T+、99 名）の無増悪生存期間を治療ラインごとに示す Kaplan-Meier 曲線、独立評価、ITT 解析対象集団（テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前の患者）、MS200095-0022 試験



出典: Module 5.3.5.1.1, MS200095-0022, Figure 15.2.3.10s.
CI = 信頼区間、ITT = Intention-to-Treat、L+ = リキッドバイオプシー陽性、nd = 未確定、T+ = 腫瘍組織バイオプシー陽性

2.11.2.4.2.7 担当医の評価に基づく無増悪生存期間

PFS の中央値は、L+及び／又は T+集団では 9.5 ヵ月（95% CI：6.7～15.3）［99 名中 54 名（54.5%）にイベント発生］、L+解析対象集団では 9.5 ヵ月（95% CI：5.6～12.2）［66 名中 40 名（60.6%）にイベント発生］、及び T+解析対象集団では 11.0 ヵ月（95% CI：5.6～17.7）［60 名中 32 名（53.3%）にイベント発生］であった（表 58）。

表 58 無増悪生存期間、担当医の評価、ITT 解析対象集団（テポチニブ初回投与が 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日より前の患者）、MS200095-0022 試験

	Part 1: Cohort A		
	L+	T+	Combined[a]
	N=66	N=60	N=99
Median PFS time (months)[b]	9.5	11.0	9.5
95% CI[c]	[5.6, 12.2]	[5.6, 17.7]	[6.7, 15.3]
Number of subjects with an event of PD or death, n (%)	40 (60.6)	32 (53.3)	54 (54.5)

出典: Module 5.3.5.1.1, MS200095-0022, Table 15.2.3.12s.
CI = 信頼区間、ITT = Intention-to-Treat、L+ = リキッドバイオプシー陽性、PD = 進行、PFS = 無増悪生存期間、T+ = 腫瘍組織バイオプシー陽性
a L+及び／又は T+
b Product-limit（Kaplan-Meier）推定値
c Brookmeyer and Crowley 法を用いた中央値の 95% CI

日本で登録された被験者では、PFS の中央値は L+及び／又は T+集団では 12.2 ヵ月（95% CI：2.8～推定不能）［15 名中 7 名（46.7%）にイベント発生］で、評価可能な被験者数を踏まえると、日本で登録された被験者と日本国外で登録された被験者とで結果は全体的に一貫していた。

L+及び／又は T+集団における治療ラインごとの PFS の中央値は、一次療法では 9.7 ヵ月（95% CI：5.8～19.6）［43 名中 22 名（51.2%）にイベント発生］、二次療法では 9.5 ヵ月［33 名中 21 名（63.6%）にイベント発生］、三次療法以降では 16.8 ヵ月（95% CI：2.8～推定不能）［23 名中 11 名（47.8%）にイベント発生］であった。

2.11.2.4.2.8 全生存期間

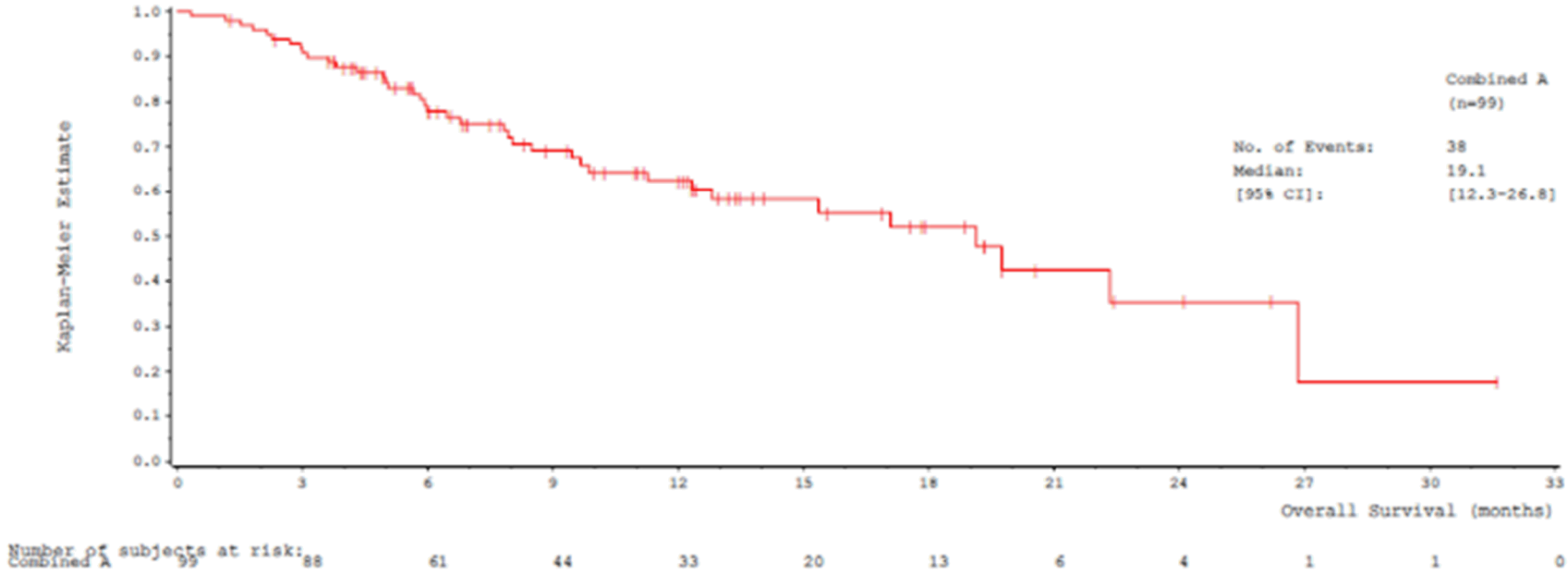
OS の中央値は、L+及び／又は T+集団では 19.1 ヵ月（95% CI：12.3～26.8）［99 名中 38 名（38.4%）死亡］（図 26）、L+解析対象集団では 22.3 ヵ月（95% CI：9.7～推定不能）［66 名中 24 名（36.4%）死亡］（図 27）、及び T+解析対象集団では 19.1 ヵ月（95% CI：12.3～26.8）［60 名中 24 名（40.0%）死亡］（図 28）であった（表 59）。

表 59 全生存期間、ITT 解析対象集団（テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前の患者）、MS200095-0022 試験

	Part 1: Cohort A		
	L+	T+	Combined[a]
	N=66	N=60	N=99
Median OS time (months)[b]	22.3	19.1	19.1
95% CI[c]	[9.7, ne]	[12.3, 26.8]	[12.3, 26.8]
Number of subjects who died	24 (36.4)	24 (40.0)	38 (38.4)

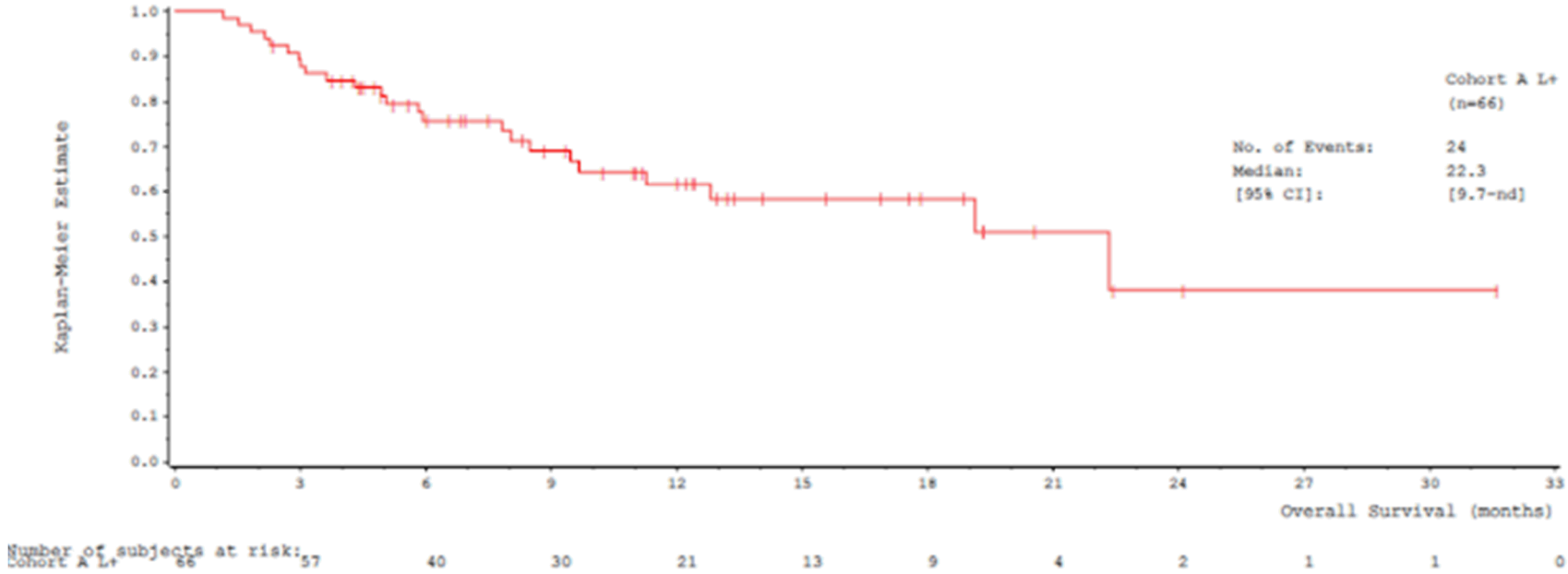
出典: Module 5.3.5.1.1, MS200095-0022, Table 15.2.4.1s
CI = 信頼区間、ITT = Intention-to-Treat、L+ = リキッドバイオプシー陽性、ne = 推定不能、OS = 全生存期間、T+ = 腫瘍組織バイオプシー陽性
a L+及び／又は T+
b Product-limit（Kaplan-Meier）推定値
c Brookmeyer and Crowley 法を用いた中央値の 95% CI

図 26 パート 1：コホート A（L+及び／又は T+、99 名）の全生存期間を示す Kaplan-Meier 曲線、ITT 解析対象集団（テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前の患者）、MS200095-0022 試験



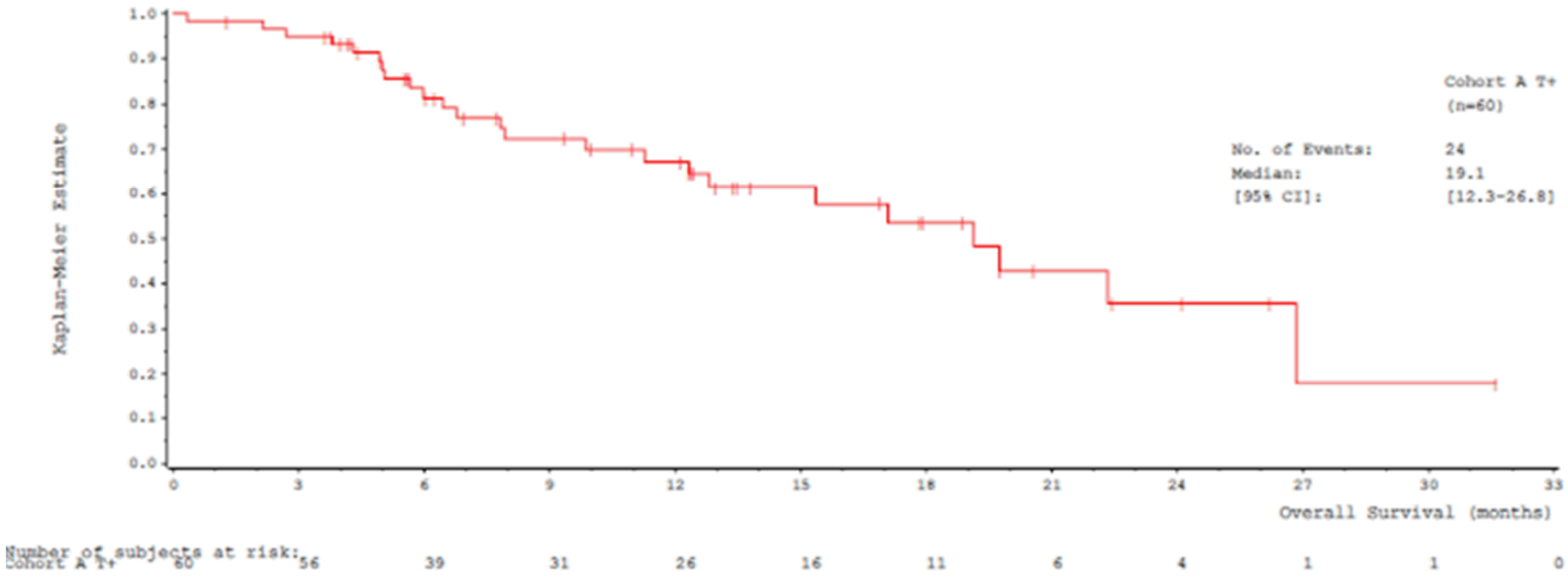
出典: Module 5.3.5.1.1, MS200095-0022, Figure 15.2.4.2s.
CI = 信頼区間、ITT = Intention-to-Treat、L+ = リキッドバイオプシー陽性、T+ = 腫瘍組織バイオプシー陽性

図 27 パート 1：コホート A（L+、66 名）の全生存期間を示す Kaplan-Meier 曲線、 ITT 解析対象集団（テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前の患者）、MS200095-0022 試験



出典: Module 5.3.5.1.1, MS200095-0022, Figure 15.2.4.2s.
CI = 信頼区間、ITT = Intention-to-Treat、L+ = リキッドバイオプシー陽性、nd = 未確定

図 28 パート 1：コホート A（T+、60 名）の全生存期間を示す Kaplan-Meier 曲線、ITT 解析対象集団（テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前の患者）、MS200095-0022 試験



出典: Module 5.3.5.1.1, MS200095-0022, Figure 15.2.4.2s.
CI = 信頼区間、ITT = Intention-to-Treat、T+ = 腫瘍組織バイオプシー陽性

日本で登録された被験者では、OS の中央値は L+及び／又は T+集団では 19.1 ヵ月（95% CI : 7.9～推定不能）［15 名中 6 名（40.0%）死亡］で、日本で登録された被験者と日本国外で登録された被験者とで同様であり、概して治療ラインごとに一貫した結果が認められた。

L+及び／又は T+集団における治療ラインごとの OS の中央値は、一次療法では 19.1 ヵ月（95% CI : 8.5～推定不能）［43 名中 16 名（37.2%）にイベント発生］、二次療法では 22.3 ヵ月（95% CI : 11.3～推定不能）［33 名中 12 名（36.4%）にイベント発生］、三次療法以降では 12.8 ヵ月（95% CI : 5.9～推定不能）［23 名中 10 名（43.5%）にイベント発生］であった。

2.11.2.4.2.9 患者報告アウトカム

患者報告アウトカムは、ITT 解析対象集団のみで評価した。

EuroQol Five Dimension Five Level Scale（EQ-5D-5L）の視覚評価法の平均及び European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30（EORTC QLQ-C30）の global health status スコアはサイクル 21 の予定来院日まで安定していた。反復測定混合効果モデルで、European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13（EORTC QLQ-LC13）の咳嗽の症状スケールは、ベースラインからサイクル 3 の Day 1 及びサイクル 5 の Day 1 までの差が臨床的に重要な差の最小値である 10 に達し、改善傾向が示された。呼吸困難及び胸痛の症状強度は経時的に安定していた。

2.11.2.4.3 有効性の結論

L+及び／又は T+集団（ITT 解析対象集団、テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日より前の患者）では独立評価に基づく ORR が 42.4%であることから示されるように、テポチニブ 500 mg 1 日 1 回の投与は、*MET*ex14 スキッピング変異を有する進行 NSCLC 被験者で十分で持続的な臨床効果を示した。独立評価に基づく ORR は、L+及び T+解析対象集団の間で同様であった。

ORR（担当医による評価）、DOR（独立評価及び担当医による評価）、DCR（独立評価及び担当医による評価）、PFS（独立評価及び担当医による評価）、及び OS のデータは、テポチニブ投与による臨床的に意義のある奏効率、深く、持続した効果（1 年以上持続）、及び急速な効果の発現（ほとんどの場合、治療開始 2～3 ヵ月以内）のエビデンスを提供した。異なる患者報告アウトカムツールでの結果は一貫しており、HRQoL の経時的な安定及び咳嗽症状の改善が示された。

全体的に、各有効性の評価項目において、独立評価による良好な有効性が担当医の評価により支持され、また該当する場合、L+及び T+解析対象集団の間で同様であった。独立評価と比較して、担当医の評価に基づく ORR、DOR の中央値、及び DCR は数値的により高い傾向がみられた。T+/L+及び T+/L−の解析対象集団で頑健な有効性が実証されたが、ほとんどの解析、特に T−/L+解析対象集団で被験者数は限られていた。

テポチニブ投与での反応を、過去の抗悪性腫瘍薬物療法での反応と比較することが可能である。一次療法としてテポチニブを投与された被験者は、以前に抗悪性腫瘍薬物療法を受けていないため、本試験登録前の ORR の算出に供することができなかった。二次療法又はそれ以降の治療ラインとしてテポチニブを投与された被験者では、L+及び／又は T+集団（ITT 解析対象集団、テポチニブ初回投

与が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前の患者）の ORR は 44.6%であった。これは、L+及び／又は T+集団で直近の抗悪性腫瘍治療で BOR が CR［57 名中 1 名（1.8%)］又は PR［57 名中 10 名（17.5%)］であった被験者の割合に勝っている。

有効性は治療ラインにわたって一貫しており、その差は数値的にわずかであり、強く重なり合った 95% CI が認められた。追跡調査の PFS 及び OS データが示すように、効果は全体でも治療ラインごとでも深く、持続的であった。この観察結果は、*MET*ex14 が oncogenic driver であるという概念を支持し、全試験集団で認められたデータの頑健性を強調している。

腺癌及び扁平上皮癌の両方を含む組織病理学的分類全体で臨床効果が認められた。

独立評価に基づく ORR によって評価されたとおり、日本で登録された被験者での有効性は、日本国外で登録された被験者での有効性と同様であった（L+及び／又は T+集団で、日本で登録された被験者では 46.7%、日本国外で登録された被験者では 41.7%)。Spider plot 及び waterfall plot に基づき、日本で登録された被験者では深く、持続した効果が認められ、データカットオフ時点でかなりの割合の被験者が引き続き治療中であった。さらに、日本で組み入れられた多くの被験者で 2～3 ヵ月以内という早期に腫瘍縮小効果が認められた。評価可能な被験者数を踏まえると、PFS 及び OS は、日本で登録された被験者と日本国外で登録された被験者とで全体的に一貫した結果であった。

2.11.2.5 薬物動態の結果

テポチニブ及び MSC2571109A の PK 濃度は、統合母集団 PK 解析に含めて別途報告する。母集団 PK 解析は、曝露－反応、曝露－安全性及び曝露 QTc 解析の曝露の推定に使用する予定である。

2.11.2.6 安全性の結果

本報告書は、パート 1 コホート A に組み入れられた全被験者について、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータカットオフまでの安全性解析結果を提示する。

本報告書作成時点で、パート 1 コホート B への組入れは継続中である。当該コホートへの組入れ被験者のデータは、治験総括報告書 15 章及び 16 章のみに提示する。

2.11.2.6.1 曝露量

安全性解析対象集団には、テポチニブを投与された被験者 130 名が含まれた。

テポチニブの投与期間の中央値は 4.287 ヵ月（範囲：0.03～31.61 ヵ月）であった。90 名（69.2%）が、計画されたテポチニブ投与量の 90%～110%を投与された。36 名がテポチニブの投与量を 1 回以上減量し（27.7%)、70 名（53.8%）が投与を延期（テポチニブ投与を 2 回以上受けた被験者のうち、2 回の投与間隔が 2 日以上の被験者のみと定義して算出）した。

表 60 テポチニブ曝露量、安全性解析対象集団、MS200095-0022 試験

	Part 1: Cohort A		
	L+	T+	Combined[a]
	N=88	N=73	N=130
	n (%)	n (%)	n (%)
Duration of tepotinib therapy[b], n (%)			
< 3 months	37 (42.5)	23 (31.5)	51 (39.2)
≥ 3 to < 6 months	18 (20.5)	21 (28.8)	31 (23.8)
≥ 6 to < 9 months	11 (12.5)	8 (11.0)	17 (13.1)
≥ 9 to < 12 months	7 (8.0)	3 (4.1)	8 (6.2)
≥ 12 to < 15 months	3 (3.4)	5 (6.8)	6 (4.6)
≥ 15 to < 18 months	5 (5.7)	6 (8.2)	8 (6.2)
≥ 18 to < 21 months	4 (4.5)	3 (4.1)	5 (3.8)
≥ 21 to < 24 months	2 (2.3)	2 (2.7)	2 (1.5)
≥ 24 to < 27 months	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.8)
≥ 27 to < 30 months	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥ 30 to < 33 months	1 (1.1)	1 (1.4)	1 (0.8)
n (%)	88 (100.0)	73 (100.0)	130 (100.0)
Mean (StD)	6.429 (6.4961)	7.454 (7.0694)	6.377 (6.2928)
Median	4.107	5.027	4.287
Q1; Q3	1.429; 8.887	2.628; 11.039	1.446; 8.312
Min; Max	0.33; 31.61	0.03; 31.61	0.03; 31.61
Dose reduction of tepotinib[c]			
Number of subjects without any dose reduction for tepotinib	64 (72.7)	48 (65.8)	94 (72.3)
Number of subjects with at least 1 tepotinib dose reduction	24 (27.3)	25 (34.2)	36 (27.7)
Number of subjects with minimum tepotinib dose level			
100 mg (20%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
200 mg (40%)	5 (5.7)	5 (6.8)	8 (6.2)
300 mg (60%)	19 (21.6)	20 (27.4)	28 (21.5)
400 mg (80%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
500 mg (100%)	64 (72.7)	48 (65.8)	94 (72.3)

表 60 テポチニブ曝露量、安全性解析対象集団、MS200095-0022 試験（続き）

	Part 1: Cohort A		
	L+	T+	Combined[a]
	N=88	N=73	N=130
	n (%)	n (%)	n (%)
Treatment delay[d]			
Number of subjects with delays	48 (54.5)	44 (60.3)	70 (53.8)
Number of subjects without delays	40 (45.5)	27 (37.0)	58 (44.6)
Not applicable	0 (0.0)	2 (2.7)	2 (1.5)
Number of subjects with delays			
1-2 days	20 (22.7)	17 (23.3)	27 (20.8)
3-7 days	8 (9.1)	8 (11.0)	13 (10.0)
8-14 days	6 (6.8)	9 (12.3)	13 (10.0)
15-21 days	10 (11.4)	7 (9.6)	12 (9.2)
> 21 days	4 (4.5)	3 (4.1)	5 (3.8)

出典: Module 5.3.5.1.1, MS200095-0022, Table 15.1.7.1, Table 15.1.7.4, and Table 15.1.7.5.
L+ = リキッドバイオプシー陽性、Max = 最大値、Min = 最小値、Q1 = 第 1 四分位、Q3 = 第 3 四分位、StD = 標準偏差、T+ = 腫瘍組織バイオプシー陽性
a L+及び／又は T+
b 投与期間（月）は次のように算出する：（最終投与日 − 初回投与日 ＋1）/30.4375
c 投与量減量とは、500 mg 未満のあらゆる投与量と定義される。投薬欠落は投与量減量とはみなされない。
d 延期は、2 回の治験薬投与の間隔が 2 日以上になることと定義される。

2.11.2.6.2 有害事象

L+及び／又は T+集団のほぼ全ての被験者（95.4%）に試験治療下で発現した有害事象（TEAE）が 1 件以上発現した（L+：96.6%、T+：94.5%、表 61）。TEAE の発現率は、L+及び T+解析対象集団の被験者で同程度であった。

- ほとんどの被験者（84.6%）に、治験薬との因果関係が否定できない TEAE が発現した。
- 全体で、被験者の 46.9%に重篤な TEAE が発現した。このうち、15 名（11.5%）に治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE が発現した。
- 21 名（16.2%）で報告された NCI-CTCAE 重症度が Grade 4 以上の TEAE のうち、2 名（1.5%）で治験薬との因果関係が否定できなかった。
- 19 名（14.6%）に死亡に至った TEAE が発現した。1 名（0.8%）は、治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE により死亡した。

表 61　試験治療下で発現した有害事象の概要、安全性解析対象集団、MS200095-0022 試験

	Part 1: Cohort A		
	L+	T+	Combined[a]
	N=88	N=73	N=130
Number of Subjects with:	n (%)	n (%)	n (%)
Any TEAE	85 (96.6)	69 (94.5)	124 (95.4)
Any study treatment-related TEAE	74 (84.1)	62 (84.9)	110 (84.6)
Any serious TEAE	40 (45.5)	35 (47.9)	61 (46.9)
Any study treatment-related serious TEAE	11 (12.5)	7 (9.6)	15 (11.5)
Any TEAE by worst NCI-CTCAE severity:			
Grade ≥ 3	47 (53.4)	35 (47.9)	66 (50.8)
Grade ≥ 4	15 (17.0)	9 (12.3)	21 (16.2)
Study treatment-related TEAE by worst NCI-CTCAE severity grade:			
Grade ≥ 3	26 (29.5)	16 (21.9)	33 (25.4)
Grade ≥ 4	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (1.5)
Any TEAE leading to death	13 (14.8)	8 (11.0)	19 (14.6)
Any study treatment-related TEAE leading to death	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.8)

出典: Module 5.3.5.1.1, MS200095-0022, Table 15.3.1.1.
L+ = リキッドバイオプシー陽性、NCI-CTCAE = 米国国立がん研究所有害事象共通用語規準、T+ = 腫瘍組織バイオプシー陽性、TEAE = 試験治療下で発現した有害事象
a　L+及び／又は T+
TEAE とは、試験治療の初回投与日から最終投与後 30 日までに発現する事象、又は初回投与前に発現していたが投与期間中に悪化した事象と定義される。
NCI-CTCAE 第 4.03 版

全ての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象を、SOC 及び PT 別にそれぞれ表 75 及び表 76 に示す。

合計で、被験者 124 名（95.4%）に TEAE が 1 件以上認められた。PT 別で最も高頻度で報告された TEAE は、末梢性浮腫（59.2%）、下痢（30.8%）、悪心（29.2%）、血中クレアチニン増加（23.8%）、及び呼吸困難（20.8%）であった。ほどんどの被験者に、SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」（77.7%）、「胃腸障害」（62.3%）、及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（54.6%）の TEAE が認められた。日本で登録された被験者の大部分に TEAE が 1 件以上認められた［16 名（94.1%）］。日本で登録された被験者で最も多く認められた TEAE は、血中クレアチニン増加（52.9%）、下痢（41.2%）、末梢性浮腫（35.3%）、及び低アルブミン血症（35.3%）であり、プロファイルは日本国外で登録された被験者のものと類似していた。全体的に、TEAE の発現率は、様々な ECOG PS の被験者にわたって同程度であった。全体的に、TEAE の発現率は、様々な治療ラインにわたる被験者で同程度であった。

被験者計 110 名（84.6%）に、治験薬との因果関係が否定できないと担当医が判断した TEAE が 1 件以上発現し、PT 別で最も高頻度で報告された事象は末梢性浮腫（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%）、及びアミラーゼ増加（10.0%）であった。その他の全ての治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本コホートの 10%未満の被験者で報告された。被験者の大部分は、SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」の、テポチニブとの因果関係が否定できない有害事象を発現した（63.1%）。

2.11.2.6.3　重症度ごとの有害事象

全体で、被験者 66 名（50.8%）に Grade 3 以上の TEAE が 1 件以上発現し、21 名（16.2%）に Grade 4 以上の TEAE が 1 件以上発現した。PT 別で最も高頻度で報告された Grade 3 以上の TEAE は、末梢性浮腫（8.5%）、胸水（6.9%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（4.6%）、及び全身健康状態悪化（4.6%）であった。Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、25.4%の被験者で報告された。2 名（1.5%）で発現した Grade 4 の TEAE 及び 1 名（0.8%）で発現した Grade 5 の TEAE は、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

2.11.2.6.4　死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

被験者 41 名（31.5%）が試験期間中に死亡した。主たる死因は、29 名（22.3%）では疾患進行、1 名では治験薬との因果関係が否定できない有害事象（0.8%、間質性肺疾患に続発する急性呼吸不全及び呼吸困難）、9 名では治験薬との因果関係が否定できる有害事象（6.9%、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／呼吸不全、肺出血、心不全、肺炎／敗血症、呼吸不全／敗血症性ショック）、及び 2 名（1.5%、代替説明：試験中の疾患進行及び急性の心臓又は脳血管塞栓イベントの可能性の被験者 1 名、原疾患及び喫煙による免疫抑制状態の被験者 1 名）では不明であった。被験者 17 名（13.1%）が治験薬最終投与後 30 日以内に死亡した。

被験者 61 名（46.9%）に重篤な TEAE が 1 件以上発現した。このうち 15 名（11.5%）で治験薬との因果関係が否定できないと判断され、その内訳は、全身性浮腫（3.1%）、末梢性浮腫（2.3%）、無力症（1.5%）、胸水（1.5%）、悪心（0.8%）、粘膜の炎症（0.8%）、過敏症（0.8%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（0.8%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（0.8%）、浮動性めまい（0.8%）、急性呼吸不全（0.8%）、呼吸困難（0.8%）、間質性肺疾患（0.8%）、及び斑状丘疹状皮疹（0.8%）であった。

被験者 28 名（21.5%）でテポチニブの永続的な投与中止に至った TEAE が発現し、このうち 2 名以上で報告された事象は、末梢性浮腫（3.8%）、疾患進行（2.3%）、性器浮腫（2.3%）、及び脊椎骨折（1.5%）であった。

被験者 2 名（1.5%）に最大重症度が Grade 2 の間質性肺疾患の TEAE が発現した。1 件の TEAE は重篤と報告され、テポチニブの永続的な投与中止に至り、最終データ入力時点で継続していた。もう 1 件の TEAE は非重篤であり、2 サイクル連続での投与中断に至ったが、Grade 1 へダウングレードした時点で 300 mg に減量して治療を再開した。

2.11.2.6.5　臨床検査値の評価

Grade 3 以上の無症候性のリパーゼ及びアミラーゼ上昇は、本試験では特に注目すべき有害事象（AESI）であると判断された。被験者 4 名（3.1%）に、Grade 3 以上のリパーゼ増加及び／又はアミラーゼ増加の TEAE が発現した。アミラーゼ及びリパーゼ増加は全て無症候性であった。膵炎は報告されなかった。試験期間中、これらの AESI 以外に臨床検査パラメータに対するテポチニブの顕著な影響は認められなかった。

2.11.2.6.6　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

治療中、被験者 1 名（0.8%）で Fridericia の補正式による QT 間隔（QTcF）の最大値が 480 ms を超えて 500 ms 以下となり（ベースライン時点で 450 ms 以下）、2 名（1.5%）では QTcF が 500 ms を超えた［ベースライン時点で 1 名（0.8%）は 450 ms 以下、1 名（0.8%）は 500 ms 超］。治療中、60 ms を超える QTcF のベースラインからの変化が被験者 6 名（4.6%、全員がベースライン時点で 450 ms 以下）で報告された。2 名以上の被験者で報告された心血管系の TEAE は、心電図ＱＴ延長（3.1%）、心房細動（2.3%）、心不全（2.3%）、上室性頻脈（1.5%）、及び頻脈（1.5%）であった。

治療中、ベースライン時の ECOG PS 0 又は 1 から 2 への増加がいずれかの来院時に最大 9 名（7.0%）の被験者で報告され、ECOG PS 3 への増加が治療終了時来院に 2 名（1.6%）で、並びに ECOG PS 4 への増加がサイクル 4 の Day 1 及び治療終了時来院の両方で 1 名（0.8%）に報告された。

2.11.2.6.7　安全性の結論

概して、テポチニブは忍容性を有し、かつ管理可能な安全性プロファイルを有していた。

基礎疾患から予想されるとおり、安全性解析対象集団の被験者の大半（95.4%）に TEAE が 1 件以上発現した。大部分の TEAE は非重篤であり、重症度は軽度又は中等度であった。Grade 4 以上の TEAE が被験者 21 名（16.2%）で報告された。合計 84.6%の被験者に治験薬との因果関係が否定できない TEAE が 1 件以上発現した。最も高頻度（被験者の 10%超）で報告された TEAE は、末梢性浮腫、下痢、悪心、血中クレアチニン増加、呼吸困難、低アルブミン血症、無力症、便秘、食欲減退、咳嗽、胸水、背部痛、疲労、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、及びアミラーゼ増加であり、これは、基礎疾患の癌と試験集団が概して高齢であることと合致している。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフまでに、被験者計 41 名が試験期間中に死亡した。ほとんどの死亡は疾患進行によるものであった（29 名の主たる死因）。しかし、9 名では治験薬との因果関係が否定できると判断された有害事象が死因であり、2 名では死因不明であった。間質性肺疾患の被験者 1 名は、治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象のため死亡した（急性呼吸不全及び呼吸困難）。

最も高頻度で報告された重篤な TEAE は、胸水、全身健康状態悪化、全身性浮腫、及び肺炎であった。重篤な TEAE は、被験者 15 名で治験薬との因果関係が否定できないと判断された［急性呼吸不全及び呼吸困難、過敏症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、全身性浮腫（3 名、うち 1 名に 2 事象）、無力症、斑状丘疹状皮疹（1 名に 2 事

象)、末梢性浮腫（2 名に各 1 事象)、粘膜の炎症、末梢性浮腫（1 名に 2 事象)、胸水及び全身性浮腫、間質性肺疾患、悪心、無力症及び浮動性めまい]。これらの事象は、原疾患により説明可能であった。

NSCLC のためテポチニブを投与される被験者での重要なリスクとして、間質性肺疾患が特定されている。間質性肺疾患の明確なリスク因子は現段階では特定されていない。本試験では、間質性肺疾患の TEAE が被験者 2 名で報告され（いずれも最大重症度は Grade 2)、このうち 1 名の事象はテポチニブの永続的な投与中止に至った重篤な TEAE であった。

全体で、被験者の 42.3%にテポチニブの投与中断に至った TEAE が発現し、被験者の 21.5%にテポチニブの永続的な投与中止に至った TEAE が発現し、このうち最も高頻度に報告されたのは末梢性浮腫及び性器浮腫であった。テポチニブの永続的な投与中止に至った治験薬との因果関係が否定できない TEAE が被験者の 8.5%で報告され、このうち最も多くみられたのは末梢性浮腫及び性器浮腫であった。TEAE のため、被験者の 4 分の 1 近くでテポチニブの投与量減量が必要とされた。

本試験において、血清アミラーゼ及び／又はリパーゼの Grade 3 以上の上昇は、テポチニブに対する AESI と判断された。AESI が認められた全ての被験者は、急性膵炎に典型的な徴候及び症状があるかどうか、また、膵炎のその他のリスク因子について臨床評価を受けた。さらに、膵臓を評価するため腹部のコンピュータ断層撮影及び／又は磁気共鳴画像スキャンを実施する場合があった。臨床評価が膵炎を示さない限り、評価期間中も治験薬投与を継続した。安全性解析対象集団では、被験者 4 名に Grade 3 以上の血清アミラーゼ及び／又はリパーゼの上昇と関連する 1 件以上の事象が発現した。このような血清アミラーゼ及びリパーゼの上昇は、スニチニブ、イマチニブ及びソラフェニブを含むチロシンキナーゼ阻害剤のクラスエフェクトとされている（Pezzilli 2011)。このような酵素上昇を引き起こす根底にある機序は不明である。アミラーゼ及びリパーゼ増加は全て無症候性であった。急性膵炎の TEAE と共に報告された血清アミラーゼ及び／リパーゼの上昇はなく、テポチニブ投与での急性膵炎の症例はこれまでのところ報告されていない。治療中のアラニンアミノトランスフェラーゼ及び総ビリルビンの最高値で、考えられる Hy`s law の範囲に入るものもなかった。

アミラーゼ及びリパーゼの上昇を除いて、血液学、生化学、凝固、尿検査パラメータ、バイタルサイン、心電図において、毒性を示す、臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。クレアチニンについては経時的な増加傾向が認められた。被験者 1 名では、治療中に QTcF が 480 ms を超えて 500 ms 以下となり、2 名（1.5%）では QTcF が 500 ms を超えた。60 ms を超える QTcF の延長が被験者 6 名で報告された。ほとんどの心血管系 TEAE は非重篤であり、重症度は Grade 1 又は Grade 2 で、テポチニブとの因果関係は否定できると判断された。テポチニブ曝露と QTc 間隔との関連性を評価する解析は、本報告書とは別に報告する。

2.11.3 結論

- 事前に設定した主要及び副次評価項目より、*MET*ex14 スキッピング変異を有する進行 NSCLC の被験者でテポチニブ（500 mg、1 日 1 回）は有効であり、忍容性は良好であることが示された。

- 本試験は、パート 1 コホート A での主要解析対象集団のそれぞれで、独立評価に基づく ORR を 40%～50%の範囲で示し、対応する正確な両側 95% CI の下限が 20%を超えることが示された。
- 本試験は継続中であり、今後、パート 1 コホート B（*MET* 増幅）及びパート 2 コホート C（パート 1 コホート A の確認パート）に対してさらなる支持的データが得られるものと期待されている。

治験総括報告書の日付：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

2.12 EMR200095-004 試験

2.12.1 試験方法の概要

治験の標題：

間葉上皮転換因子診断陽性進行肝細胞癌及び肝機能 Child Pugh Class A を有するアジア人被験者を対象として、ソラフェニブと比較した MSC2156119J 単剤療法の有効性、安全性、及び薬物動態を評価することを目的とした多施設共同、無作為化、第 Ib/II 相試験

治験実施計画書番号：

EMR200095-004

治験責任医師／治験実施施設：

第 Ib 相：中国本土、韓国及び台湾の 8 施設
第 II 相：中国本土、韓国及び台湾の 43 施設

文献（参考文献）：

なし

試験期間（年）：

最初の被験者の登録日（同意書署名日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

開発相：

第 Ib/II 相

目的：

目的	評価項目（転帰指標）	評価項目（転帰指標） 評価期間・時点
	主要目的及び評価項目	
第 Ib 相		
進行 HCC 及び肝機能 Child Pugh Class A を有する被験者を対象に、21 日間サイクルで 1 日 1 回経口投与するテポチニブの RP2D を確認する。HCC 被験者の目標 RP2D は、グローバル FIM 試験で決定された RP2D、すなわち 500 mg 1 日 1 回である。	1. DLT を 1 回以上認めた被験者の発現率 2. その他の有害事象の種類及び発現率	1. 治療サイクル 1（治験薬初回投与後 21 日以内） 2. 30 日（± 3 日）後の安全性追跡調査来院までの全試験期間
第 II 相		
間葉上皮転換因子診断陽性進行 HCC 及び肝機能 Child Pugh Class A を有する被験者を対象に、ソラフェニブと比較した一次療法としてのテポチニブ単剤療法の有効性を TTP により評価する。	IRC の腫瘍評価に基づく進行までの期間	無作為割付けから、RECIST 1.1 に従い IRC が評価した最初の画像診断による PD が認められるまでの、進行までの期間（月単位）
	副次目的及び評価項目	
第 Ib 相		
HCC 及び肝機能 Child Pugh Class A を有するアジア人被験者を対象に、テポチニブの単回及び反復投与 PK、予備的抗腫瘍活性及び生化学的効果を評価する。	テポチニブと代謝物 MSC2571107A 及び MSC2571109A の薬物動態パラメータ	サイクル 1 の Day 1 及び Day 15 の連続的 PK サンプリング
第 II 相		
テポチニブの安全性及び忍容性をソラフェニブと比較して評価する。	以下を含む安全性パラメータ：曝露量、有害事象の種類及び発現率、死亡の発現率及び死因（テポチニブ最終投与後 33 日以内の死亡を含む）、NCI-CTCAE 第 4.03 版により Grade 分類した安全性に関連する臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図の変化、体重変化を含む身体的検査、ECOG PS	30（± 3）日後の安全性追跡調査来院までの全治験期間

目的	評価項目（転帰指標）	評価項目（転帰指標） 評価期間・時点
テポチニブの抗腫瘍活性をソラフェニブと比較して評価する。	1. IRC 及び担当医による無増悪生存期間 2. 全生存期間 3. 担当医による進行までの期間 4. 症状進行までの期間（第 II 相のみ） 5. IRC 及び担当医による客観的奏効 6. IRC 及び担当医による病勢コントロール	1. 無作為割付けから RECIST 1.1 に従って最初に PD が認められた時点（IRC 及び担当医による評価）、若しくは無作為割付け又は最終腫瘍評価後 84 日以内の死因を問わない死亡までの期間（月単位） 2. 無作為割付けから死亡日までの期間 3. 無作為割付けから担当医が評価した最初の画像診断による PD が認められるまでの、進行までの期間 4. 無作為割付けから FHSI-8 により評価した症状悪化（ベースライン値から 4 ポイント以上の合計スコアの増加と定義）の日、又は ECOG PS 4 へ悪化した日までの期間 5. 無作為割付けから最初に PD が認められた時点までの客観的奏効（IRC 及び担当医が評価した画像診断上の評価による最良総合効果としての CR 又は PR と定義） 6. 無作為割付けから最初に PD が認められた時点までの病勢コントロール（IRC 及び担当医が評価した画像診断上の評価による最良総合効果としての CR、PR 又は SD と定義）

CR = 完全奏効、CTCAE = 有害事象共通用語規準、DLT = 用量制限毒性、ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status、FHSI-8 = FACT Hepatobiliary Symptom Index 8、FIM = ヒト初回投与、HCC = 肝細胞癌、IRC = 独立評価委員会、NCI = 米国国立がん研究所、PD = 進行、PK = 薬物動態、PR = 部分奏効、RECIST = 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン、RP2D = 第 II 相試験推奨用量、TTP = 進行までの期間

試験方法：

第 Ib 相

第 Ib 相は、肝細胞癌（HCC）及び肝機能 Child Pugh Class A を有する被験者を対象とした、多施設共同、非盲検、用量漸増、単群試験であり、中国本土、韓国及び台湾の 8 施設で実施された。本試験は 3 + 3 デザインを採用し、用量漸増期間と用量確認期間を設けた。3 + 3 試験用量レベル群に加えて、中国本土の選定された施設にて別のコホートに最大被験者 3 名を登録することとした。

第 II 相

第 II 相は、間葉上皮転換因子診断陽性、Barcelona Clinic Liver Cancer（BCLC）Stage B 又は C、全身療法未経験の進行 HCC 及び肝機能 Child Pugh Class A を有する被験者を対象に、一次療法としてのテポチニブの有効性、安全性及び薬物動態（PK）をソラフェニブと比較して評価する、多施設共同、非盲検、無作為化、実薬対照試験であった。第 II 相は、中国本土、韓国、台湾及びその他のアジア諸国の 43 施設で実施された。被験者には、第 Ib 相で確認した第 II 相試験推奨用量（RP2D）のテポチニブを 1 日 1 回、又はソラフェニブ 400 mg を 1 日 2 回投与した。

被験者数：

第 Ib 相：

最大被験者 21 名の登録が計画され、その構成は（3＋3 用量漸増法に従って）韓国及び台湾から最大 18 名、中国本土から最大 3 名とした。被験者計 27 名が登録され、その内訳は韓国及び台湾で 26 名、中国本土で 1 名であった。

第 II 相：

当初の被験者数の計画では、進行までの期間（TTP）［独立評価委員会（IRC）による評価］イベント数 100 を必要とし、被験者約 140 名をテポチニブ又はソラフェニブ群に 1：1 で無作為に割り付けることを計画した。登録の問題のため、治験依頼者は TTP（IRC による評価）イベント数が 40 になった後、又は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のいずれか早い方の時点でプレスクリーニング／登録を中止することを決定した（治験実施計画書改訂第 4 版）。被験者計 90 名が登録され、テポチニブ群又はソラフェニブ群にそれぞれ 45 名が組み入れられた。

診断基準及び主な選択基準：

18 歳以上のアジア人男女の被験者で、病理組織学的又は細胞学的に確定された BCLC Stage B 又は C の HCC で肝機能 Child Pugh Class A を有する者、腫瘍生検により判定され、間葉上皮転換因子蛋白質過剰発現と定義された間葉上皮転換因子診断陽性の者（第 II 相のみ）、進行 HCC の標準治療に対して疾患進行が認められた又は忍容が認められなかった者（第 Ib 相の韓国人被験者のみ）、及び Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS）が 0～1 の者。

進行 HCC に対する全身抗悪性腫瘍治療歴のある被験者、肝細胞増殖因子／間葉上皮転換因子経路を標的とする薬剤による治療歴のある被験者、又は試験治療の Day 1 前 4 週間以内に局所療法を受けた被験者は本試験に不適格とした。

被験薬、用量及び投与方法、製造番号：

第 Ib 相：

用量漸増中は 300 mg 1 日 1 回、用量確認中は 500 mg 1 日 1 回（目標 RP2D の 500 mg 1 日 1 回と同等）

第 II 相：

第 Ib 相で決定された RP2D（500 mg）

被験者は 1 日 1 回朝、朝食直後に 1 杯の水（200 mL）とともに割り付けられた用量のテポチニブを投与した。21 日間の各治療サイクル中、毎日投与した。

投与期間：

各被験者の最短投与期間は、1 サイクル（21 日間）であった。疾患進行、忍容できない毒性の発現、又は試験中止の日まで治験薬を投与した。

基準薬、用量及び投与方法、製造番号：

第 II 相：

ソラフェニブ 400 mg 1 日 2 回（1 日総投与量：800 mg）

ソラフェニブ（第 II 相のみ）に無作為に割り付けられた被験者は、朝 1 回（2×200 mg 錠）及び夕 1 回（2×200 mg 錠）、食前 1 時間又は食後 2 時間の空腹時に 1 杯の水（200 mL）とともに投与した。21 日間のサイクル中、毎日ほぼ同じ時間にソラフェニブを投与した。

評価基準：

主要評価項目：

第 Ib 相：

- 最初の投与サイクル中（すなわち、初回投与後 21 日以内）に用量制限毒性（DLT）を 1 回以上認めた被験者の発現率
- その他の有害事象の種類及び発現率

第 II 相：

- 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）1.1 に従った IRC による腫瘍評価に基づく、進行までの期間。進行までの期間は、無作為割付けから IRC が評価した最初の画像診断による進行（PD）が認められるまでの期間（月単位）とした。

副次評価項目：

- 有効性パラメータ［無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）、担当医による TTP、症状進行までの期間、完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）と定義される客観的奏効率（ORR）及び病勢コントロール］
- 安全性パラメータ［曝露量、有害事象の種類及び発現率、死亡の発現率及び死因（テポチニブ最終投与後 33 日又は 60 日以内の死亡を含む）、米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）第 4.03 版により Grade 分類した安全性に関連する臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図の変化、体重変化を含む身体的検査及び ECOG PS］
- テポチニブと代謝物 MSC2571107A 及び MSC2571109A の PK パラメータ（第 Ib 相のみ）

探索的評価項目：

第 Ib 相：

- テポチニブの PK 及び安全性に関与する遺伝子［P 糖蛋白質（P-gp）乳癌抵抗性蛋白質（BCRP）など］の遺伝子変異の評価

- 探索的バイオマーカーの評価項目には、血清中及び腫瘍組織中（可能であれば）の間葉上皮転換因子及びその他のシグナル経路変化のバイオマーカー、またそれらと予後やテポチニブの活性との潜在的な相関が含まれる。

第 II 相：

- Functional Assessment of Cancer Therapy Hepatobiliary 質問表を用いて、ソラフェニブと比較してテポチニブの患者報告アウトカムを評価した。
- テポチニブの PK 及び安全性に関与する遺伝子（P-gp BCRP など）の遺伝子変異の評価
- 探索的バイオマーカーの評価項目には、血清中及び腫瘍組織中（可能であれば）の間葉上皮転換因子及びその他のシグナル経路変化のバイオマーカー、またそれらと予後やテポチニブの活性との潜在的な相関が含まれる。
- 母集団 PK 評価項目（未定）には、テポチニブの血漿中濃度から得られたクリアランス及び分布容積が含まれる。
- IRC によって判定された、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン修正版により評価した探索的 PK－有効性評価項目（ORR、ベースラインからの腫瘍縮小の絶対値及び TTP など）、及び補正 QT 間隔に関するテポチニブ濃度－反応

統計手法：

被験者数の算出：

第 Ib 相：

本試験に登録する合計被験者数は最大 21 名とした。これらの被験者のうち、最大 18 名は 3 + 3 用量漸増法に基づき、2 つの用量レベル群に登録することとした：1 つ目の用量レベル群に 3～6 名、（用量漸減が生じない場合）2 つ目の用量レベル群に 3～12 名。さらに、3 + 3 用量漸増コホートとは別に、安全性モニタリング委員会（SMC）は最大 12 名の追加被験者を RP2D 以上の用量レベル群の 1 つ以上に登録すること、また被験者最大 3 名を中国本土の施設で登録することを勧告可能であった。最終的な被験者数は、各用量レベルで認められた DLT を経験した被験者数、検討した用量レベルの数、安全性データ、及び SMC 会議での決定に依存した。

第 II 相：

真のハザード比（HR）を 0.6 と仮定し、投与群間の治療効果は等しいという帰無仮説を棄却する両側有意水準 10%で検出力 80%を得るために、当初の被験者数の計画では、（IRC が評価した）TTP イベント数 100 を必要とした。ソラフェニブ群のアジア人被験者での TTP 中央値を 2.8 ヵ月と仮定すると、HR 0.6 は 1.87 ヵ月の延長に相当し、テポチニブ群の TTP 中央値は 4.67 ヵ月となる。登録期間を 12 ヵ月、追跡調査期間を 6 ヵ月、及び全体の脱落率を 17.4%と仮定し、間葉上皮転換因子診断陽性 HCC を有する被験者 140 名をテポチニブ又はソラフェニブ群に 1：1 で無作為に割り付けることを計画した。

治験依頼者による（安全性の問題とは無関係の、ビジネス関連の判定による）決定に基づき、（IRC が評価した）TTP イベント数が 40 になった後、又は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のいずれか早い方の時点でプレスクリーニング／登録を中止することとした。予定通り、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに被験者 90 名が無作為に割り付けられた。

統計手法：

PK データなどの連続変数は記述統計量を用いて要約した。

サイクル 1 で DLT が認められた被験者、又は DLT が認められず、DLT 観察期間中（初回投与後 21 日間）に計画された治験薬投与の 80%以上を終了した被験者からなる DLT 解析対象集団について、用量確認の解析を実施した。治験薬投与群に無作為に割り付けられた間葉上皮転換因子診断陽性 HCC を有する全ての被験者と定義された modified Intent-to-treat（mITT）集団について、第 II 相での有効性及びベースライン特性の解析を実施した。治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者と定義された安全性解析対象集団について、安全性の解析を実施した。

第 Ib 相：

第 Ib 相のデータは記述統計により分析した。DLT が発現した被験者数及び発現率（DLT 解析対象集団を用いて評価）を、RP2D を確認する主要基準として用いた。RP2D の確認では、サイクル 1 より後の安全性及び PK データに関する情報も考慮した。

第 II 相：

主要解析として、有意水準 10%で両側層別化ログランク検定を適用し、無作為化階層（すなわち、BCLC ステージ）を考慮に入れて、第 II 相の無作為化パートでの投与群間の TTP の同等性を評価した。Kaplan-Meier 推定値を用いた標準的な方法に従って、TTP 及び副次的評価項目である事象発生までの期間の解析を実施した。ベースライン時の BCLC ステージで層別化した Cox 比例ハザードモデルにより、ソラフェニブと比較したテポチニブの HR［90%信頼区間（CI）を含む］を算出した。

奏効率及び病勢コントロール率を両側 90% CI とともに要約した。

薬物動態濃度データは記述的に要約した。

本試験の第 II 相パートからのテポチニブ血漿中濃度は、確立された母集団 PK モデルを用いて、EMR200095-001, -002, -003, -005, -006 及び-007 試験のデータと統合して解析することとした。

第 Ib 相及び第 II 相：

確立された母集団 PK モデルを用いて、第 Ib 相及び第 II 相で測定されたテポチニブと代謝物（MSC2571109A 及び MSC2571107A）の血漿中濃度データを、EMR200095-001, -002, -003, -005, -006 及び-007 試験から得たデータと統合した。本解析の方法及び結果は別途報告書に示す。

2.12.2 結果の概要

2.12.2.1 被験者の内訳

第 Ib 相

本試験中、スクリーニングされた 41 名のうち 27 名に治験薬を投与した。内訳は 300 mg 群 7 名、500 mg 群 14 名、1000 mg 群 6 名であった。5 名が治験薬の投与を中止し、その中止理由の内訳は有害事象が 3 名、同意の撤回が 1 名、及びその他の理由が 1 名であった。本試験の第 Ib 相パートでは、カットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の時点で全ての被験者が治験薬の投与を完了又は中止していた。

第 II 相

スクリーニングされた 151 名のうち、90 名が無作為に割り付けられ、内訳はテポチニブ群 45 名、ソラフェニブ群 45 名であった。計 89 名に治験薬を投与した。ソラフェニブ群の 1 名は投与されなかった（被験者による同意撤回）。19 名が治験薬の投与を中止した。最も多い治験薬投与中止の理由は有害事象（13 名、14.4%）、次いで同意撤回（4 名、4.4%）、追跡不能及びその他（いずれも 1 名、1.1%）であった。カットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の時点で、テポチニブ群の 2 名（2.2%）がまだ治験薬の投与中であった。

2.12.2.2 人口統計学的特性及びベースライン特性

第 Ib 相

被験者の多くは男性（85.2%）で、年齢が 65 歳未満（81.5%）であった。全被験者がアジア人で、55.6%が韓国の被験者、40.7%が台湾の被験者であった。また、中国本土の被験者 1 名が 300 mg 群に登録された。

全被験者が肝腫瘍を有し、試験登録時に BCLC Stage C であった。初回進行又は転移発現の平均期間は 1.9 年であった。ベースラインの ECOG は、全被験者が 0（40.7%）又は 1（59.3%）であった。ベースライン時に、被験者の多く（66.7%）は間葉上皮転換因子診断陰性であった。

第 II 相

安全性解析対象集団では、被験者の多くが男性（92.1%）で、年齢 65 歳未満（79.8%）の韓国の被験者（52.8%）であった。全被験者がアジア人であったが、日本人は含まれていなかった。テポチニブ群とソラフェニブ群の間で、人口統計学的特性は一致しているか、わずかな違いしかなかった。

選択基準に従い、本治験に登録された全被験者が肝細胞癌（HCC）を有していた。原発腫瘍部位は、2 名（腹腔内リンパ節及び舌下面）を除く全被験者が肝臓であった。全被験者が BCLC Stage B（4.5%）又は C（95.5%）であった。初回進行又は転移発現の平均期間は 0.5 年であった。mITT 解析対象集団（治験薬投与に無作為に割り付けられた間葉上皮転換因子診断陽性 HCC を有する全ての被験者）の全員がベースライン時に間葉上皮転換因子診断陽性で、いずれの投与群でも大半が IHC 2+であった。安全性解析対象集団のうち 14 名は、ベースライン時に間葉上皮転換因子診断陰性であった。

2.12.2.3 有効性の結果

第 Ib 相

TTP 中央値は、300 mg 群で 1.31 ヵ月（90% CI：0.72, 1.51）、500 mg 群で 2.74 ヵ月（90% CI：2.56, 5.55）、1000 mg 群で 3.45 ヵ月（90% CI：1.18, 8.48）であった。

300 mg 群の PFS 中央値は 1.31 ヵ月（90% CI：0.72, 1.51）で、7 名（100.0%）に PD が認められた。500 mg 群の PFS 中央値は 2.69 ヵ月（90% CI：2.56, 5.55）で、11 名（78.6%）が PD（10 名）又は死亡（1 名）が認められた。1000 mg 群の PFS 中央値は 3.45 ヵ月（90% CI：1.18, 8.48）で、5 名（83.3%）に PD が認められた。

300 mg 群の OS 中央値は 8.41 ヵ月（90% CI: 1.41, 16.95）であった。500 mg 群の OS 中央値は 13.47 ヵ月（90% CI：6.11, 17.81）であった。1000 mg 群の OS 中央値は算出不能（90% CI：1.38, 算出不能）であった。

各用量レベル群の被験者の多くは、最良総合効果（BOR）が安定（SD）又は PD であった。BOR が CR の被験者はなかった。500 mg 及び 1000 mg 群の各 1 名に PR が認められた。ORR は、300 mg 群では 0%であったのに対し、500 mg 及び 1000 mg 群ではそれぞれ 7.1%及び 16.7%であった。病勢コントロール率は、300 mg 群では 14.3%であったのに対し、500 mg 及び 1000 mg 群では 50.0%であった。

第 II 相

主要有効性解析：

mITT 集団を対象として、RECIST 1.1 に従い IRC が評価した TTP を、本試験の第 II 相パートの主要有効性評価項目とした。テポチニブ投与被験者で TTP に改善が認められ、HR は 0.42（90% CI：0.26, 0.70; P＝0.0043）であった。IRC の評価による TTP 中央値は、ソラフェニブ群では 1.4 ヵ月（90% CI：1.4, 1.6; イベント数 29、78.4%）であったのに対し、テポチニブ群では 2.9 ヵ月（90% CI：2.7, 5.3; イベント数 26、68.4%）であった。

副次有効性解析：

テポチニブ投与被験者で IRC の評価による PFS に改善が認められ、HR は 0.53（90% CI：0.33, 0.84; P = 0.0229）であった。ソラフェニブ群の PFS 中央値は 1.4 ヵ月（90% CI：1.4, 1.6）で、30 名に PD（29 名）又は死亡（1 名）が認められたのに対し、テポチニブ群の PFS 中央値は 2.8 ヵ月（90% CI：1.4, 4.2）で、31 名に PD（25 名）又は死亡（6 名）が認められた。

テポチニブ群の被験者に OS の改善は認められず、HR は 0.73（90% CI：0.43, 1.21）であった。OS 中央値は、テポチニブ群で 9.3 ヵ月（90% CI：5.9, 算出不能；イベント数 19、50.0%）、ソラフェニブ群で 8.6 ヵ月（90% CI：6.4, 10.1；イベント数 24、64.9%）であった。

テポチニブ群の被験者に、ソラフェニブ群と比較して症状進行までの期間の改善は認められず、HR は 1.04（90% CI：0.62, 1.77）であった。症状進行までの期間の中央値は、テポチニブ群で 2.2 ヵ月（90% CI：1.4, 4.2; イベント数 24、63.2%）、ソラフェニブ群で 2.7 ヵ月（90% CI：0.9, 3.7; イベント数 20、54.1%）であった。

ORR は、テポチニブ群で 10.5%（90% CI：4.8, 21.5）、ソラフェニブ群で 0%（90% CI：0.0, 6.8）であった（P＝0.0438）。BOR が PR であった被験者は、ソラフェニブ群では 0 名であったのに対し、テポチニブ群では 4 名（10.5%）であった。BOR が CR であった被験者はなかった。病勢コントロール率は、ソラフェニブ群（21.6%）と比較してテポチニブ群（50.0%）で高かった。

主要及び副次評価項目の担当医による評価は、IRC による評価と同様であった。

2.12.2.4 薬物動態の結果

被験者 27 名（300 mg、500 mg、及び 1000 mg 群のそれぞれ 7、14、及び 6 名）が、第 Ib 相の PK 解析対象集団に含まれた。テポチニブの初回投与（C1D1）後、テポチニブ並びに主代謝物及び微量代謝物（それぞれ MSC2571109A 及び MSC2571107A）の濃度は緩やかに増加して定量限界を超え（ラ

グタイム中央値はテポチニブでは 0.5～1 時間、代謝物では 1～2 時間)、最高濃度に達するまでの時間の中央値はテポチニブでは 8～10 時間、代謝物では次回投与前の最終採血時点(すなわち 24 時間)であった。C1D15 には、3 種の PK 解析対象物質の濃度はいずれも C1D1 に比べて大幅に増加していたが、PK プロファイル全体にわたってかなり平坦であったため、ピーク値トラフ値変動の値（幾何平均値）は低く、テポチニブで約 29%～39%、MSC2571109A で 49%～61%、MSC2571107A で 28%～39%であった。このアジア人肝硬変患者集団での曝露量は、既報の非肝硬変被験者での曝露量に比べて低かった。実際の曝露量は、利用可能な母集団 PK モデルに基づいて推定された曝露量の範囲内であった。報告書作成時点でこの現象に対する明確な説明はなく、詳細な検討を予定している（肝機能不全を有する患者を対象とした PK 試験)。

概して、定常状態（C1D15）の PK 曝露量（AUC_{τ} 及び C_{max}）は、用量レベル 300 mg と比較すると、500 mg で 15%～16%、1000 mg で 28%～30%用量比例性を下回った。用量比例性からの逸脱は、テポチニブよりも代謝物のほうが大きかった。

テポチニブ及び代謝物の蓄積が C1D15 に認められ、これはテポチニブの 1 日 1 回投与レジメンに対してこれらの解析対象物質の半減期が長いことと一致している。テポチニブの蓄積（AUC_{τ} に基づく）は、C1D1 に比べて約 2.5～3 倍であり、用量が増加するとやや低下することが示された。C1D15 の代謝物の蓄積は、テポチニブに比べて大きかった（MSC2571109A は約 3.5～4 倍、MSC2571107A は約 4.5～5.5 倍)。

定常状態（C1D15）での代謝物の未変化体に対する比（$AUC_{0\text{-}t}$ に基づく）の平均値は用量レベル 300 mg、500 mg、1000 mg で、テポチニブの主代謝物（MSC2571109A）がそれぞれ 0.283、0.273、0.232、テポチニブの微量代謝物（MSC2571107A）がそれぞれ 0.0395、0.0473、0.0521 であった。

PK 解析対象集団に含まれた中国本土の被験者は 1 名のみ（用量レベル 300 mg）であったため、この民族集団での PK の差異に関する結論を導くことはできなかった。この被験者 1 名では、テポチニブ及び代謝物の曝露量は、同じ用量レベル群のその他の被験者で観察された曝露量の範囲内、又はそれをわずかに上回っていた。

2.12.2.5 安全性の結果

第 Ib 相

本試験の第 Ib 相パートの主要目的は、DLT を 1 回以上認めた被験者の発現率並びにその他の有害事象の発現率及び種類の評価に基づいて決定した、テポチニブの RP2D を確認することであった。テポチニブ 300 mg、500 mg、及び 1000 mg 1 日 1 回投与時に DLT は認められなかったため、HCC の被験者に対するテポチニブの RP2D は 500 mg 1 日 1 回（21 日間サイクル）が妥当と判断された。

全ての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象を、SOC 及び PT 別にそれぞれ表 77 及び表 78 に示す。全被験者に試験治療下で発現した有害事象（TEAE）が 1 件以上認められた。最も頻度の高い TEAE は、300 mg 群では腹部膨満及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 57.1%)、500 mg 群では腹痛（50.0%)、1000 mg 群では便秘、下痢、低アルブミン血症、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 66.7%）であった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE が認められた被験者の割合は高かった（81.5%)。最も頻度の高い治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、下痢（37.0%)、悪心（29.6%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラー

ゼ増加（25.9%）、及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（22.2%）であった。15 名（55.6%）に Grade 3 以上の TEAE が 1 件以上認められた。300 mg 群の 1 名（14.3%）、500 mg 群の 4 名（28.6%）、1000 mg 群の 4 名（66.7%）に治験薬との因果関係が否定できない 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事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（1 名）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（1 名）、リパーゼ増加（2 名）、高血圧（1 名）であった。

15 名（55.6%）に重篤な TEAE が 1 件以上発現した。内訳は、300 mg 群が 2 名（28.6%）、500 mg 群が 9 名（64.3%）、1000 mg 群が 4 名（66.7%）であった。300 mg 及び 1000 mg 群の各 1 名、500 mg 群の 2 名に、治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE が発現した。治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE は、いずれも各 1 名のみに発現した。500 mg 群の 3 名（21.4%）に、永続的な治験薬投与中止に至った有害事象が発現した。8 名（29.6%）に、一時的な治験薬中断に至った TEAE が 1 件以上認められた。500 mg 群の 3 名（21.4%）に、特に注目すべき TEAE であるリパーゼ増加が認められた。これらの事象は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。300 mg 群の 7 名（100.0%）、500 mg 群の 11 名（78.6%）、1000 mg 群の 3 名（50.0%）が本試験中に死亡した。いずれの被験者も主たる死因は疾患進行であった。各用量レベル群の 1 名ずつが、治験薬最終投与後 33 日以内に死亡した。

臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図測定値のいずれにも、臨床的に重要な所見はみられなかった。

第 II 相

全ての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象を、SOC 及び PT 別にそれぞれ表 79 及び表 80 に示す。テポチニブ群の被験者全 45 名及びソラフェニブ群の 43 名（97.7%）に、TEAE が 1 件以上認められた。テポチニブ群で報告された最も頻度の高い TEAE（30%超の被験者に発現）は、末梢性浮腫（42.2%）、下痢（37.8%）、食欲減退（35.6%）であった。ソラフェニブ群で報告された最も頻度の高い TEAE は、手掌・足底発赤知覚不全症候群（61.4%）、食欲減退（40.9%）、下痢（38.6%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（36.4%）であった。テポチニブ群の 37 名（82.2%）とソラフェニブ群の 43 名（97.7%）に、治験薬との因果関係が否定できない TEAE が 1 件以上認められた。Grade 3 以上の TEAE が認められた被験者の割合は、テポチニブ群（60.0%）とソラフェニブ群（70.5%）で同様であった。治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の TEAE が認められた被験者の割合は、ソラフェニブ群（45.5%）と比較してテポチニブ群（28.9%）で低かったが、ソラフェニブ群では Grade 4 の事象は認められなかった。一方、テポチニブ群では 1 名に治験薬との因果関係が否定できない Grade 4 の事象として、PD による肝不全に伴う疾患進行が認められた。また、1 名に治験薬との因果関係が否定できない Grade 5 の TEAE（上部消化管出血）が認められた。

ソラフェニブ群では重篤な TEAE が 1 件以上発現した被験者は 12 名（27.3%）であったのに対し、テポチニブ群では半数を超える被験者（51.1%）に重篤な TEAE が 1 件以上発現した。最も頻度の高い重篤な TEAE は疾患進行であった（テポチニブ群及びソラフェニブ群でそれぞれ 15.6%及び 4.5%）。治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE が発現した被験者の割合は両群とも低く、テポチニブ群及びソラフェニブ群でそれぞれ 13.3%及び 9.1%であった。永続的な治験薬投与中止に至った TEAE が認められた被験者の割合は、テポチニブ群（15.6%）とソラフェニブ群（13.6%）で同様であり、ともに低かった。テポチニブ群の 4 名（8.9%）及びソラフェニブ群の 9 名（20.5%）に、特に注

目すべき TEAE が認められた。治験薬との因果関係が否定できないリパーゼ増加がソラフェニブ群で 4 名（9.1%）に認められたのに対し、テポチニブ群では認められなかった。治験薬との因果関係が否定できないアミラーゼ増加は、テポチニブ群の 2 名（4.4%）及びソラフェニブ群の 1 名（2.3%）に発現した。死亡した被験者の割合は、ソラフェニブ群（68.2%）と比較してテポチニブ群（53.3%）でわずかに低かった。両群ともに、最も頻度の高い主たる死因は疾患進行であった。テポチニブ群では、6 名（13.3%）が治験薬最終投与後 33 日以内に死亡し、4 名（8.9%）が治験薬の初回投与後 60 日以内に死亡した。ソラフェニブ群では、3 名（6.8%）が治験薬最終投与後 33 日以内に死亡し、治験薬の初回投与後 60 日以内に死亡した被験者はなかった。テポチニブ群の 1 名に治験薬との因果関係が否定できない有害事象（上部消化管出血）が発現し、本事象は主たる死因として記録された。

臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図測定値のいずれにも、臨床的に重要な所見はみられなかった。

2.12.3 結論

第 Ib 相

- 300 mg、500 mg、及び 1000 mg 群のいずれでも、DLT が発現した被験者はなかった。テポチニブの RP2D は 500 mg 1 日 1 回が妥当と判断された。
- テポチニブは忍容性が良好であり、新たな安全性シグナルは認められず、報告された安全性に関する所見は、原疾患の症状及びテポチニブの既知の安全性プロファイルと一致していた。
- 500 mg 及び 1000 mg 群で、PFS、TTP、OS、及び ORR の評価に基づく抗腫瘍活性が認められた。300 mg 群では、強い抗腫瘍活性は認められなかった。
  - 300 mg 群では、PFS 中央値は 1.31 ヵ月、TTP 中央値は 1.31 ヵ月、OS 中央値は 8.41 ヵ月であった。
  - 500 mg 群では、PFS 中央値は 2.69 ヵ月、TTP 中央値は 2.74 ヵ月、OS 中央値は 13.47 ヵ月であった。
  - 1000 mg 群では、PFS 中央値は 3.45 ヵ月、TTP 中央値は 3.45 ヵ月、OS 中央値は算出不能であった。
- 被験者数が限られていたことから、用量レベル群間の抗腫瘍活性は比較することができなかった。
- 薬物動態パラメータは、本試験の対象とした肝硬変を有する特定の集団で予測される値の範囲内であった。

第 II 相

- TTP、PFS、及び ORR の評価に基づく抗腫瘍活性は、ソラフェニブ群と比較してテポチニブ群で高かった。
  - テポチニブ群では、TTP 中央値は 2.9 ヵ月、PFS 中央値は 2.8 ヵ月、ORR は 10.5%であった。
  - ソラフェニブ群では、TTP 中央値は 1.4 ヵ月、PFS 中央値は 1.4 ヵ月、ORR は 0%であった。

- テポチニブは忍容性が良好であり、新たな安全性シグナルは認められず、報告された安全性に関する所見は、原疾患の症状及びテポチニブの既知の安全性プロファイルと一致していた。
- 結論として、HCC 患者を対象としたベネフィット・リスクバランスは良好であった。

治験総括報告書の日付／版番号：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日／第[redacted] 版

2.13 EMR200095-005 試験

2.13.1 試験方法の概要

治験の標題：

ソラフェニブ治療が不奏効だった間葉上皮転換因子診断陽性進行肝細胞癌で肝機能 Child Pugh Class A を有する被験者を対象として、MSC2156119J 単剤療法の有効性、安全性、及び PK を評価することを目的とした多施設共同、単群、第 Ib/II 相試験

治験実施計画書番号：

EMR200095-005

治験責任医師／治験実施施設：

[redacted]

第 Ib 相：欧州及び米国の 15 施設
第 II 相：欧州及び米国の 30 施設

文献（参考文献）：

該当なし

試験期間（年）：

約 4 年

開発相：

第 Ib/II 相

目的及び評価基準：

目的	評価項目（転帰指標）	評価項目（転帰指標） 評価期間・時点
主要		
第 Ib 相：進行 HCC でソラフェニブによる前治療を受け、肝機能 Child Pugh Class A を有する被験者を対象に、21 日間サイクルで 1 日 1 回経口投与するテポチニブの RP2D を決定する。目標 RP2D 500 mg	DLT の発現率	治験薬投与初日から DLT 期間終了時（Day 21）まで
第 II 相：間葉上皮転換因子診断陽性進行 HCC で、ソラフェニブによる前治療を受け、肝機能 Child Pugh Class A を有する被験者を対象に、テポチニブの有効性を評価する。	RECIST 1.1 に従い担当医が評価した 12 週時点の無増悪生存状態	治験薬投与初日から Week 12 終了時まで

目的	評価項目（転帰指標）	評価項目（転帰指標） 評価期間・時点
副次		
第 Ib 相：テポチニブの単回及び反復投与の PK 特性を評価する。	テポチニブと代謝物 MSC2571107A 及び MSC2571109A の血漿中 PK パラメータ	サイクル 1 の Day 1 からサイクル 1 の Day 15 までの連続的 PK サンプリングに基づく
第 Ib 相及び第 II 相：テポチニブの抗腫瘍活性及び生化学的効果を評価する。	TTP	初回治験薬投与から、最終被験者の初回投与後 12 ヵ月以内の画像診断で確定された PD までの期間
	PFS	初回治験薬投与から、最初に PD が認められた時点、最終腫瘍評価後 12 週間以内の死因を問わない死亡、又は最終被験者の初回投与 12 ヵ月後のいずれか最も早い時点までの期間
	全生存期間	初回治験薬投与から、死亡又は最終被験者の初回投与 12 ヵ月後のいずれか早い方までの期間
	客観的奏効：BOR が CR 又は PR の被験者	初回治験薬投与から、最終被験者の初回投与 12 ヵ月後までに認められた最初の画像診断による PD までの期間
	病勢コントロール：BOR が CR、PR、又は SD の被験者	初回治験薬投与から、最終被験者の初回投与 12 ヵ月後までに認められた最初の画像診断による PD までの期間
	生物学的奏効、AFP のベースラインと比較して 20%を超える低下により評価	サイクル 3 まで [a]
	第 II 相のみ：症状進行までの期間	初回治験薬投与から、症状悪化（FHSI-8 により評価）の日、ECOG PS 4 へ悪化した日、死亡日、又は最終被験者の初回投与 12 ヵ月後のいずれか最も早い時点までの期間
第 Ib 相及び第 II 相：テポチニブの安全性及び忍容性を評価する。	安全性パラメータ（曝露量、試験治療下で発現した全有害事象の種類及び発現率、テポチニブ最終投与後 33 日以内の死亡を含む死亡の発現率及び死因、バイタルサイン、ECG の変化、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査パラメータ、体重変化を含む身体的検査、ECOG PS）	試験期間中

目的	評価項目（転帰指標）	評価項目（転帰指標） 評価期間・時点
探索的		
第 Ib 相及び第 II 相：血清中及び腫瘍組織中（可能であれば）の HGF/間葉上皮転換因子経路や他の経路の変化の探索的バイオマーカー、またそれらと予後やテポチニブ活性との潜在的な相関を評価する。	血清中及び腫瘍組織中（可能であれば）の HGF/間葉上皮転換因子経路や他の経路の変化のバイオマーカー HGF/間葉上皮転換因子経路や他の経路の変化のバイオマーカー	特定せず
第 II 相：母集団解析を用いてテポチニブの血漿中 PK を検討し、共変量を特定する [b]。	PK 評価項目：CL/F 及び V_z/F	特定せず
第 II 相：テポチニブの血漿中代謝物を探索する可能性がある [b]。	テポチニブの血漿中代謝物（MSC2571109A 及び MSC2571107A）	特定せず

AFP = α-フェトプロテイン、BOR = 最良総合効果、CL/F = 見かけの全身クリアランス、CR = 完全奏効、DLT = 用量制限毒性、ECG = 心電図、ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group、FHSI-8 = Functional Assessment of Cancer Therapy Hepatobiliary Symptom Index-8、HCC = 肝細胞癌、HGF = 肝細胞増殖因子、PD = 進行、PFS = 無増悪生存期間、PK = 薬物動態、PR = 部分奏効、PS = performance status、RECIST = 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン、RP2D = 第 II 相試験推奨用量、SD = 安定、TTP = 進行までの期間、V_z/F = 消失相の見かけの分布容積。
a 以前はサイクル 2 であったが、解析計画で変更された。
b これらの探索的目的の結果は、本治験総括報告書とは別に報告する。

健康関連の生活の質［Functional Assessment of Cancer Therapy Hepatobiliary Symptom Index-8（FHSI-8）及び Functional Assessment of Cancer Therapy - Hepatobiliary（FACT-HP）質問表のベースラインからの変化］も本試験中（第 II 相のみ）に解析し、その他の評価項目とした。

試験方法：

第 Ib 相：

第 Ib 相は、肝機能 Child Pugh Class A を有する肝細胞癌（HCC）被験者を対象とした、多施設共同、単群、非無作為化、用量漸増試験であり、欧州及び米国の治験実施施設で実施された。この試験では 3 + 3 デザインを採用し、用量漸増期間と用量確認期間を設けた。安全性モニタリング委員会が、用量の漸増、減量、同用量レベルへの登録拡大を決定する責任を負った。

第 II 相：

第 II 相は、ソラフェニブによる前治療歴のある、肝機能 Child Pugh Class A を有する間葉上皮転換因子診断陽性進行 HCC 被験者を対象に、テポチニブの安全性、有効性、PK を評価する多施設共同、単群、非無作為化試験であった。被験者には第 Ib 相で確認した第 II 相試験推奨用量（RP2D）のテポチニブを投与した。

いずれのパートでも、被験者は進行（PD）［固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）1.1 に従い担当医が評価］、忍容できない毒性の発現、死亡、又は試験中止まで、テポチニブを投与された。

被験者数：

第 Ib 相では 2 つの用量レベル群に最大 18 名、第 II 相では単一コホートに 48 名の組入れを計画した。

合計 17 名を第 Ib 相に、49 名を第 II 相に登録して治験薬を投与した。このうち第 Ib 相の 17 名と第 II 相の 45 名は欧州、第 II 相の 4 名は米国から登録された被験者であった。

診断基準及び主な選択基準：

病理組織学的に確認された間葉上皮転換因子診断陽性の HCC であり、肝機能 Child Pugh Class A を有する男女の成人被験者を本試験の対象とした。被験者は 4 週以上のソラフェニブ前治療（Day 1 の 14 日以上前に、不耐性又は画像診断による進行のために中止していること）を受けていることとした。

被験薬、用量及び投与方法、製造番号：

第 Ib 相：

第 1 用量レベルではテポチニブ 300 mg 1 日 1 回､第 2 用量レベルではテポチニブ 500 mg 1 日 1 回。製造番号：12491133-003D（300 mg）

第 II 相：

テポチニブ 500 mg 1 日 1 回（第 Ib 相で決定された RP2D)。製造番号：12491133-004D（500 mg）

被験者は、割り付けられた用量のテポチニブ錠剤（TF1）を、1 日 1 回毎朝だいたい同じ時間（±2 時間）に、朝食直後に 1 杯の水（200 mL）とともに服用した。21 日間の各治療サイクル中、毎日投与した。

投与期間：

被験者には、最初に画像診断による PD 所見が認められた日（RECIST 1.1 に従い評価)、忍容できない毒性の発現、死亡、又は試験中止まで、テポチニブを投与した。

基準薬、用量及び投与方法、製造番号：

該当なし

統計手法：

PK データなどの連続変数は記述統計量を用いて要約した。定性的変数は計数の平均値及び割合を用いて要約した。

第 Ib 相：

主要評価項目［サイクル 1 に発現した用量制限毒性（DLT)］は、被験者数及び発現率を要約し、対応する両側正確 Clopper-Pearson 90%信頼区間（CI）を算出した。

血漿中濃度とノンコンパートメント法を用いて、サイクル 1 の Day 1（C1D1）及びサイクル 1 の Day 15（C1D15）における、テポチニブ、MSC2571109A、MSC2571107A の以下の PK パラメータを算出した：最高血漿中濃度（C_{max})、最高濃度到達時間、0 時間から最終定量可能濃度までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t})、最初の定量可能（0 ではない）濃度までの時間［t（nonzero)；t_{lag}；C1D1 のみ]、定常状態の平均濃度（C1D15 のみ)、投与間隔中に認められた最低濃度（C1D15 のみ)、

投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{τ}）、見かけの全身クリアランス（C1D15 のテポチニブのみ）、定常状態の投与間隔におけるピーク値トラフ値変動（C1D15 のみ）、用量により標準化した AUC_{0-t}、AUC_{τ}、C_{max}（テポチニブのみ）、AUC_{τ} 及び C_{max} の C1D15/C1D1 蓄積率、代謝物の AUC_{0-t} 及び C_{max} の投与量に対する比。

第 II 相：

主要評価項目では、12 週時点で無増悪の被験者数及び割合を、対応する両側正確 Clopper-Pearson 90% CI とともに示した。

12 週時点で無増悪の被験者の割合が 15%以下とした帰無仮説を、片側対立仮説に対して、α 値 0.05 の二項正確検定を用いて検定した。

PK 濃度データは記述的に要約した。

第 Ib 相及び第 II 相：

無増悪生存期間（PFS）、進行までの期間（TTP）、症状進行までの期間（第 II 相のみ）、全生存期間（OS）の最小値、最大値、中央値の Kaplan-Meier（積極限）推定値を、いずれも中央値の 90% CI とともに示した。

腫瘍縮小効果［最良総合効果（BOR）、客観的奏効率、病勢コントロール率］及び生物学的奏効を、対応する両側正確 Clopper-Pearson 90% CI とともに要約した。

2.13.2 結果の概要

2.13.2.1 被験者の内訳

第 Ib 相：

本試験中、スクリーニングを行った 24 名のうち 17 名に治験薬を投与した。4 名は想定 RP2D より 1 段階低い用量（300 mg）、13 名は想定 RP2D（500 mg）であった。

全体で 5 名が治験薬投与を中止し、その理由は有害事象（3 名）及びその他の理由（2 名）であった。残る 12 名は疾患進行まで治験薬投与を完了した。

第 II 相：

本試験中、スクリーニングを行った 155 名のうち 49 名にテポチニブ 500 mg を投与した。

全体で 18 名が治験薬投与を中止し、その理由は有害事象（12 名）、その他（5 名）、追跡不能（1 名）であった。

31 名が疾患進行（30 名）又は死亡（1 名）まで治験薬を投与し、治験薬投与を完了したとみなされた。

2.13.2.2 人口統計学的特性及びベースライン特性

第 Ib 相：

治験薬を投与した 17 名の多くは男性（76.5%）であった。被験者の多くは白人（52.9%、9 名）であり、1 名はその他、残る 7 名の人種は不明であった。被験者の年齢中央値は 69.0 歳（範囲：51～79 歳）であった。

ベースライン特性及び病歴は、対象としている HCC 患者集団では典型的なものであった。免疫組織化学法（IHC）により測定したベースラインの間葉上皮転換因子発現状態は、0 が 1 名、1+が 5 名、2+が 7 名、3+が 2 名であり、2 名は欠測であった。その後、in situ ハイブリダイゼーション法（ISH）による測定が可能となり、ISH により間葉上皮転換因子発現状況を測定した結果、全ての被験者で陰性であった（14 名；3 名は欠測）。

第 II 相：

治験薬を投与した 49 名のうち、多くは男性（83.7%）であり、人種がわかっている被験者（29 名）のうち、26 名（53.1%）が白人であった。被験者の年齢中央値は 66.0 歳（範囲：19～82 歳）であった。

ベースライン特性及び病歴は、対象としている HCC 患者集団では典型的なものであった。IHC で測定したベースラインの間葉上皮転換因子発現状態は、2+が 41 名、残る 8 名は 3+であり、ISH で測定した間葉上皮転換因子発現状態は陽性 6 名、陰性 43 名であった。

2.13.2.3 有効性の結果

第 Ib 相：

TTP 中央値は 2.1 ヵ月（90% CI：1.4, 7.2）であり、12 名（70.6%）で進行が認められた。

PFS 中央値は 1.5 ヵ月（90% CI：1.4, 3.7）であり、ほとんどの被験者（17 名中 16 名、94.1%）で PD 又は死亡が認められた。

OS 中央値は 7.2 ヵ月（90% CI：3.7, 10.1）であり、14 名（82.4%）が本試験中に死亡した。

2 名（11.8%、ともにテポチニブ 300 mg）の BOR は確定した部分奏効（PR）、4 名（23.5%、いずれもテポチニブ 500 mg）の BOR は安定（SD）であった。

ベースライン及びベースライン後の α-フェトプロテイン（AFP）の評価が得られた 14 名のうち 50.0%で生物学的奏効（AFP の 20%を超える低下）が得られたと考えられた。

間葉上皮転換因子発現状況ごとに被験者を比較したところ、BOR 又は生物学的奏効に顕著な差は認められなかった。IHC を用いて測定した HCC 患者の間葉上皮転換因子の過剰発現は、例えば非小細胞肺癌患者で認められている程には、有効性のバイオマーカーとして意義があるようにはみえなかった。

第 II 相：

第 II 相の主要評価項目は、担当医の評価による 12 週時点の無増悪生存状態であった。計 31 名（63.3%；90% CI：50.5, 74.7）がこの時点で無増悪であったことから、12 週時点の無増悪患者の割合

が 15%以下として想定された無効果（ヒストリカルデータに基づく）と比較して、テポチニブにより 12 週時点の無増悪生存状態が有意に改善した（片側 P < 0.0001）。

TTP 中央値は 4.0 ヵ月（90% CI：2.9, 4.2）であり、36 名（73.5%）に進行が認められた。

全体の PFS 中央値は 3.4 ヵ月（90% CI：2.8, 4.2）であった。第 II 相で治験薬を投与された 44 名（89.8%）に、PD（36 名）又は死亡（8 名）が認められた。

OS 中央値は 5.6 ヵ月（90% CI：5.1, 8.2）であり、40 名（81.6%）が死亡した。

1 名（2.0%）に完全奏効、3 名（6.1%）に PR が認められ、客観的奏効率は 8.2%（49 名中 4 名、90% CI：2.8, 17.7）であった。さらに、24 名（49.0%）に SD が認められ、病勢コントロール率は 57.1%（49 名中 28 名、90% CI：44.4, 69.2）であった。

ベースライン及びベースライン後の AFP 評価が得られた 45 名のうち、31.1%では生物学的奏効（AFP の 20%を超える低下）が得られたと考えられた。

症状進行までの期間の中央値は 4.9 ヵ月（90% CI：3.4, 5.4）であり、41 名（83.7%）に症状進行（FHSI-8 を用いた評価による症状の悪化、ECOG PS4 への悪化、又は死亡）が認められた。

独立評価項目審査委員会（IERC）が選択した副次的有効性評価項目を審査したところ、担当医の評価に基づいた推定値と同様の結果が得られ、TTP 中央値は 4.2 ヵ月（90% CI：2.6, 5.5）、PFS 中央値は 3.2 ヵ月（90% CI：2.0, 4.6）であった。IERC の評価に基づく BOR は 4 名（8.2%）であり、担当医による評価と同じであったが、担当医の評価で完全奏効であった 1 名は IERC の評価では PR であった。

健康関連の生活の質は、本試験期間中、ベースラインと比較して改善した。試験終了時のベースラインからの平均変化量（標準偏差）は、FHSI-8 スコアでは 4（5.1）、Functional Assessment of Cancer Therapy - Hepatobiliary 合計スコアでは 6.5（16.66）であった。

間葉上皮転換因子の発現状態に基づき被験者を比較したサブグループ解析では、BOR、最長径の和、PFS、又は OS に顕著な差は認められなかった。IHC を用いて測定した HCC 患者の間葉上皮転換因子の過剰発現は、例えば非小細胞肺癌患者で認められている程には、有効性のバイオマーカーとして意義があるようにはみえなかった。B 型肝炎ウイルス（HBV）又は C 型肝炎ウイルス（HCV）を保持している被験者は HBV/HCV 陰性の被験者に比べて PFS 及び OS が長いように思われた。

2.13.2.4 薬物動態の結果

第 Ib 相：

第 Ib 相では 15 名（300 mg 群の 3 名及び 500 mg 群の 12 名）が PK 解析対象集団に含まれた。テポチニブの初回投与（C1D1）後、テポチニブ、MSC2571109A 及び MSC2571107A の濃度は緩やかに増加して定量限界を超え（ラグタイムの中央値はテポチニブ 0.5 時間、代謝物 1 時間）、最高濃度に達するまでの時間の中央値はテポチニブでは 8～10 時間、代謝物は 24 時間（すなわち次回投与前の最終採血時点）であった。

概して、定常状態（C1D15）のテポチニブの PK 曝露量（AUC_{τ} 及び C_{max}）は、用量レベル 300 mg と比較すると 500 mg で用量比例性を下回った。用量比例性からの逸脱はテポチニブの代謝物でも認められた。この結果は以前に他の試験で得られた結果と一致している。しかし 300 mg 群の被験者数は少ない（3 名）ため、絶対的数値の解釈には注意が必要である。

本試験の HCC 患者集団の曝露量は、過去に報告されたヒト初回投与（FIM）試験の曝露量に比べて低く、FIM 試験の初回投与後の曝露量の 66%（24 時間の曲線下面積）及び 60%（C_{max}）、また FIM 試験の反復投与での曝露量の 47%（24 時間の曲線下面積）及び 53%（C_{max}）であった。

テポチニブ及び代謝物の蓄積が C1D15 に認められ、これはテポチニブの 1 日 1 回投与レジメンに対してこれらの化合物の半減期が長いことと一致している。

C1D1 に対するテポチニブの蓄積率（AUC_{τ} に基づく）は、300 mg 及び 500 mg でそれぞれ 3.43 及び 2.51 であり、用量が増加すると少し低下することが示された。C1D15 の代謝物の蓄積率（AUC_{τ} に基づく）は、MSC2571109A でそれぞれ 4.05 及び 3.68、MSC2571107A でそれぞれ 5.06 及び 4.65 であった。

テポチニブ 1 日 1 回投与時（C1D15）の、MSC2571109A の曝露量（$AUC_{0\text{-}t}$ に基づく）は、用量レベル 300 mg ではテポチニブの曝露量の約 27%、500 mg では約 38%であった。MSC2571107A の曝露量はテポチニブの曝露量の 5%以下であった。

テポチニブでみられたパターンと同様に、代謝物の曝露量は用量増加に伴い用量比例性を下回る増加が認められた。C1D15 の代謝物の蓄積（AUC_{τ} に基づく）は、MSC2571109A では約 3.5～4 倍、MSC2571107A では 4.5～5 倍であった。

第 II 相：

第 II 相の PK サンプリングは、少数回のみ予定されていた。これらの結果は別途テポチニブの母集団 PK 報告に含めて報告する予定である。

2.13.2.5 バイオマーカーの結果

第 Ib 相及び第 II 相の被験者から収集した結果に対する探索的バイオマーカー解析で、臨床転帰評価項目との関連性を検討したところ、関連する所見は示されなかった。

2.13.2.6 安全性の結果

第 Ib 相：

14 名のうち、サイクル 1 で DLT が発現した被験者はなかったため、RP2D は 500 mg と確定した。

テポチニブ投与期間の中央値は 2.7 ヵ月（範囲：0～23 ヵ月）であった。

被験者の多くが治験実施計画書に従って投与し、17 名中 16 名（94.1%）の相対用量強度は 90%～110%未満であった。

4 名（23.5%）で用量を減量した。このうち 500 mg 群の 2 名（15.4%）は 300 mg に、300 mg 群の 2 名は 200 mg に減量した。9 名（52.9%）は投与を中断し、その多く（9 名中 7 名）の中断期間は 14 日間以下であった。

16 名（94.1%）に 1 件以上の試験治療下で発現した有害事象（TEAE）が発現した。最も高頻度で報告された事象（発現率 20%超）は、末梢性浮腫（76.5%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（35.3%）、腹痛（29.4%）、血中アルカリホスファターゼ増加（23.5%）であった。全ての有害事象を器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に表 81 に示す。

14 名（82.4%）に、担当医によりテポチニブとの因果関係が否定できないと考えられた TEAE が発現した。10%を超える被験者に認められた事象は、末梢性浮腫（29.4%）、急性腎障害、無力症、疲労、リパーゼ増加、悪心、腎機能障害（それぞれ 11.8%）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象を SOC 及び PT 別に表 82 に示す。

10 名（58.8%）に Grade 3 以上の TEAE が 1 件以上発現した。4 名（23.5%）に致死的（Grade 5）事象として疾患進行（2 名）、敗血症、昏睡が発現した。疾患進行により死亡した被験者のうち 1 名には Grade 4 の TEAE である肝性脳症も発現し、その他には Grade 4 の事象は発現しなかった。次の Grade 3 の PT がそれぞれ 2 名（11.8%）に発現した：末梢性浮腫、血中ビリルビン増加、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、急性腎障害。その他の Grade 3 の TEAE は全て 1 名に発現した。

1 名に特に注目すべき有害事象である Grade 3 のリパーゼ増加が発現した。

14 名（82.4%）が本試験中に死亡した。因果関係のない TEAE（敗血症）により死亡した 1 名を除き、死因は全て疾患進行であった。

7 名（41.2%）に重篤な TEAE が発現した。担当医は、被験者 3 名に発現した末梢性浮腫、急性腎障害、限局性浮腫をテポチニブとの因果関係が否定できないと判断した。

3 名（17.6%）が末梢性浮腫、血中ビリルビン増加、肝性脳症によりテポチニブを永続的に中止した。

本試験中、血液学的又は血液生化学的パラメータに対するテポチニブの顕著な影響は認められなかった。

担当医により臨床的に重要と考えられた心電図異常はなかった。2 名の Fridericia の補正式による QT 間隔（QTcF）が 500 ms を超えたが、いずれの被験者もベースラインで間隔が 500 ms を超えており、またこのうち 1 名は QT 延長を起こすことが知られている前治療薬の投与を継続していた。

本試験中、バイタルサイン又は ECOG PS に顕著な変化は認められなかった。

第 II 相：

テポチニブ投与期間の中央値は 3.02 ヵ月（範囲：0.03～16.49 ヵ月）であった。

被験者の多くが治験実施計画書に従って投与し、49 名中 35 名（71.4%）の相対用量強度は 90%～110%未満であった。

11 名（22.4%）が 300 mg に減量した。このうち 2 名では 200 mg への 2 回目の減量を行った。19 名（38.8%）は投与を中断し、うち 6 名の中断期間は 14 日間を超えた。

48 名（98.0%）に 1 件以上の TEAE が発現した。最も高頻度で報告された（発現率 25%超）事象は、末梢性浮腫（65.3%）、腹水（34.7%）、下痢（32.7%）、無力症（30.6%）、低アルブミン血症（26.5%）であった。全ての有害事象を SOC 及び PT 別に表 83 に示す。

41 名（83.7%）に、担当医によりテポチニブとの因果関係が否定できないと考えられた TEAE が発現した。10%を超える被験者に認められた事象は、末梢性浮腫（38.8%）、無力症（22.4%）、疲労（18.4%）、下痢（16.3%）、悪心（14.3%）、腹水（12.2%）、低アルブミン血症（10.2%）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象を SOC 及び PT 別に表 84 に示す。

28 名（57.1%）に Grade 3 以上の TEAE が 1 件以上発現した。

8 名（16.3%）に Grade 5 の事象が発現した：疾患進行（4 名、8.2%；全てテポチニブとの因果関係なし）、胃腸出血（因果関係なし）、全身健康状態低下（因果関係なし）、敗血症（因果関係なし）、低血糖昏睡（テポチニブとの因果関係が否定できない）。

4 名（8.2%）に Grade 4 の事象が発現し、全てテポチニブとの因果関係はないと考えられた：高カルシウム血症、低ナトリウム血症、黄疸、細菌性腹膜炎。

4 名以上で認められた最も発現率の高い Grade 3 の事象として、腹水が 5 名（10.2%）に認められ、うち 2 名ではテポチニブとの因果関係が否定できないと考えられた。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加も 5 名（10.2%）で認められ、うち 2 名ではテポチニブとの因果関係が否定できないと考えられた。無力症が 4 名（8.2%）に認められたが、全てテポチニブとの因果関係は否定され、4 名（8.2%）に認められたリパーゼ増加のうち 3 名ではテポチニブとの因果関係が否定できないと考えられた。また、末梢性浮腫が 4 名（8.2%）に認められ、うち 3 名ではテポチニブとの因果関係が否定できないと考えられた。

特に注目すべき有害事象である Grade 3 のリパーゼ増加が 4 名（8.2%）に発現した。

40 名（81.6%）が本試験中に死亡した。最も多く報告された主たる死因は、疾患進行であった（35 名、71.4%）。1 名（2.0%）は、担当医によりテポチニブとの因果関係が否定できないと考えられた有害事象（低血糖昏睡）により死亡した。2 名（4.1%）はテポチニブとの因果関係のない有害事象により死亡し、2 名の死因は不明であった。

21 名（42.9%）に重篤な TEAE が発現した。担当医により、4 名に発現した低血糖昏睡、発熱、脳血栓症、急性腎障害はテポチニブとの因果関係が否定できないと考えられた。

17 名（34.7%）は TEAE によりテポチニブを永続的に中止した。2 名以上に認められた事象は末梢性浮腫（5 名、10.2%）、疾患進行（3 名、6.1%）、腹水（2 名、4.1%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2 名、4.1%）であった。

本試験中、少数の被験者に Grade 4 の血液生化学的パラメータが認められたが、治験薬との因果関係を示唆する明らかなパターンは認められなかった。Grade 4 の血液学的パラメータは認められなかった。

本試験中、6 名に担当医により臨床的に重要と考えられた心電図異常が発現し、1 名には Grade 2 の TEAE 心房細動を伴う QTcF の 446 ms への延長が認められた。1 名は治験薬投与中に QTcF が 500 ms を超え（513 ms）、ベースラインからは 18 ms 延長した。

本試験中、バイタルサイン又は ECOG PS に顕著な変化は認められなかった。

2.13.3 結論

第 Ib 相：

- DLT は報告されず、進行 HCC の被験者に対する RP2D としてテポチニブ 500 mg 1 日 1 回投与 21 日間サイクルが妥当であると判断された。
- テポチニブとその代謝物は 1 日 1 回投与により蓄積したが、これはこれらの化合物の長い半減期と一致している。定常状態（C1D15）の蓄積（AUC_{τ} に基づく）は、テポチニブでは約 2.5～3.5 倍、MSC2571109A では約 3.5～4 倍、MSC2571107A では約 4.5～5 倍であった。本試験の患者集団における定常状態のテポチニブの曝露量（AUC_{τ} 及び C_{max}）は、固形癌患者を対象とした先行試験で認められた曝露量より低かった。
- 被験者数が限られていたことから、300 mg 群と 500 mg 群の抗腫瘍活性は比較することができなかった。

- テポチニブの忍容性は良好であり、新たな安全性シグナルは認められなかった。HCC 患者を対象としたベネフィット・リスクバランスは良好であった。

第 II 相：

- テポチニブの投与により、12 週時点の無増悪生存状態が仮定された無効果に比較して有意に改善した。計 31 名（63.3%、90% CI：50.5, 74.7）がこの時点で無増悪であったことから、12 週時点の無増悪患者の割合が 15%以下と仮定された無効果（ヒストリカルデータに基づく）と比較して、テポチニブにより 12 週時点の無増悪生存状態が有意に改善した（片側 $P < 0.0001$）。
- したがって、本試験は主要評価項目である 12 週時点の無増悪生存率を達成した。
- PFS 中央値は 3.4 ヵ月（90% CI：2.8, 4.2）であった。
- OS 中央値は 5.6 ヵ月（90% CI：5.1, 8.2）であった。
- 間葉上皮転換因子の発現状態（IHC 及び ISH）別に被験者を比較したところ、BOR、最長径の和、PFS、又は OS に関連する差は認められなかった。
- HBV 及び HCV 感染被験者では、より有効性が高い傾向が認められた。
- テポチニブの忍容性は良好であり、新たな安全性シグナルは認められなかった。HCC 患者を対象としたベネフィット・リスクバランスは良好であった。

治験総括報告書の日付／版：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日／第[redacted] 版

2.14 EMR200095-006 試験

2.14.1 試験方法の概要

治験の標題：

EGFR 変異を有し、EGFR-チロシンキナーゼ阻害剤（EGFR-TKI）の前治療に獲得耐性がある *MET* 変異陽性局所進行又は転移非小細胞肺癌（NSCLC）の被験者を対象として、ゲフィチニブ併用投与時のテポチニブ（MSC2156119J）の二次療法としての化学療法を比較する多施設共同、非盲検、無作為化、第 Ib/II 相試験

治験実施計画書番号：

EMR200095-006

治験責任医師／治験実施施設：

治験調整医師：[redacted]

第 Ib 相：中国本土、韓国、台湾及びシンガポールの 7 施設

第 II 相：中国、イタリア、日本、韓国、マレーシア、オランダ、シンガポール、スペイン、台湾及び米国の 51 施設

文献（参考文献）：

未発表

試験期間：

最初の被験者の登録日（説明同意文書署名日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

本報告書データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

開発相：

第 Ib/II 相

目的：

目的	評価項目（転帰指標）	評価項目（転帰指標） 評価期間・時点
	主要目的及び評価項目	
第 Ib 相		
MET 変異陽性進行 NSCLC の被験者を対象に、ゲフィチニブ（承認された標準用量の 250 mg）と併用して 21 日間サイクルで 1 日 1 回経口投与するときのテポチニブの RP2D を決定する。	1. DLT の発現率 2. その他の有害事象の種類及び発現率	1. 治療サイクル 1（治験薬初回投与後 21 日以内） 2. 30 日後の安全性追跡調査来院までの全試験期間
第 II 相（無作為化パートのみ）		
EGFR 変異を有し、ゲフィチニブ、エルロチニブ、icotinib 又はアファチニブを含む一次療法としての EGFR-TKI 療法に獲得耐性がある T790M 変異陰性、*MET* 変異陽性局所進行又は転移 NSCLC の被験者を対象に、ゲフィチニブと併用した二次治療としてのテポチニブの有効性がペメトレキセド + シスプラチン／カルボプラチンよりも優れているかどうか、PFS より評価する。	担当医の評価による PFS	無作為割付けから、RECIST 1.1 に従って最初に PD が認められた時点、若しくは無作為割付け又は最終腫瘍評価後 84 日以内の死因を問わない死亡までの期間（月単位）
	副次目的及び評価項目	
第 Ib 相		
ゲフィチニブ併用投与時のテポチニブの PK 特性を評価する。	テポチニブと代謝物 MSC2571109A 及び MSC2571107A の血漿中 PK パラメータ	サイクル 1 の Day 1 及び Day 15 の投与間隔にわたる連続的 PK サンプリングに基づく。
テポチニブ併用投与時のゲフィチニブの PK 特性を評価する。	ゲフィチニブの血漿中 PK パラメータ	サイクル 1 の Day 1 及び Day 15 の投与間隔にわたる連続的 PK サンプリングに基づく。
ゲフィチニブ併用投与時のテポチニブの予備的抗腫瘍活性を評価する。	1. OR により判定した腫瘍縮小効果 2. RECIST 1.1 に基づく病勢コントロール	1. 初回治験薬投与から最初に PD が認められた時点までの OR（治験実施施設での画像診断上の評価による最良総合評価としての CR 又は PR と定義） 2. 初回治験薬投与から最初に PD が認められた時点までの病勢コントロール（治験実施施設での画像診断上の評価による最良総合評価としての CR、PR 又は SD と定義）

目的	評価項目（転帰指標）	評価項目（転帰指標） 評価期間・時点
第 Ib 相／第 II 相		
ゲフィチニブ併用投与時のテポチニブの安全性及び忍容性を評価する。	以下を含む安全性パラメータ：曝露量、その他の有害事象の種類及び発現率、TEAE の種類及び発現率、NCI-CTCAE 第 4.0 版による Grade、治験薬との因果関係が否定できない TEAE、SAE、治験薬との因果関係が否定できない SAE、及び Grade 3 以上の TEAE、永続的治験薬中止に至った TEAE、治験薬最終投与後 30（±3）日以内の死亡の発現率及び死因、NCI-CTCAE（第 4.0 版）により Grade 分類した安全性に関連する臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図の変化、体重変化を含む身体的検査、ECOG PS	30 日後の安全性追跡調査来院までの全試験期間
第 II 相（無作為化パートのみ）		
T790M 変異陰性、*MET* 変異陽性被験者を対象に、ゲフィチニブ併用投与時のテポチニブの有効性を評価する。	1. IRC の評価による PFS 2. OS 3. OR により判定した腫瘍縮小効果 4. RECIST 1.1 に基づく病勢コントロール	1. 無作為割付けから RECIST 1.1 に従って最初に PD が認められた時点（IRC による評価）、若しくは無作為割付け又は最終腫瘍評価後 84 日以内の死因を問わない死亡までの期間（月単位） 2. 無作為割付けから死亡日までの期間（月単位） 3. 無作為割付けから最初に PD が認められた時点までの OR（治験実施施設での画像診断上の評価による最良総合評価としての CR 又は PR と定義） 4. 無作為割付日から最初に PD が認められた時点までの病勢コントロール（治験実施施設での画像診断上の評価による最良総合評価としての CR、PR 又は SD と定義）

目的	評価項目（転帰指標）	評価項目（転帰指標） 評価期間・時点
第 II 相（非無作為化パートのみ）		
別の単群コホートで、T790M 変異陽性、*MET* 変異陽性被験者を対象に、ゲフィチニブ併用投与時のテポチニブの抗腫瘍活性を評価する（中国本土の治験実施施設のみ）。	1. 担当医及び IRC の評価による PFS 2. OS 3. OR により判定した腫瘍縮小効果 4. RECIST 1.1 に基づく病勢コントロール	1. 初回治験薬投与から RECIST 第 1.1 版に従って最初に PD が認められた時点（担当医及び IRC による評価）、若しくは初回治験薬投与又は最終腫瘍評価後 84 日以内の死因を問わない死亡までの期間（月単位） 2. 初回治験薬投与から死亡日までの期間（月単位） 3. 初回治験薬投与から最初に PD が認められた時点までの OR（治験実施施設での画像診断上の評価による最良総合評価としての CR 又は PR と定義） 4. 初回治験薬投与から最初に PD が認められた時点までの病勢コントロール（治験実施施設での画像診断上の評価による最良総合評価としての CR、PR 又は SD と定義）
第 II 相		
EORTC QLQ-C30（第 3.0 版）により判定した QoL、及び LCSS により判定した症状進行までの期間により、患者報告アウトカムを評価する。	EORTC QLQ-C30（第 3.0 版）及び LCSS 質問表	サイクル 1、3、5、7、9、11、13、15、17、その後は PD まで 4 サイクルごとの Day 1、及び治療終了時来院

CR = 完全奏効、DLT = 用量制限毒性、ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status、EGFR = 上皮増殖因子受容体、EGFR-TKI = 上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤、EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30、IRC = 独立評価委員会、LCSS = 肺癌症状尺度、*MET* = 間葉上皮転換因子遺伝子、NCI-CTCAE = 米国国立がん研究所有害事象共通用語規準、NSCLC = 非小細胞肺癌、OR = 客観的奏効、OS = 全生存期間、PD = 進行、PFS = 無増悪生存期間、PK = 薬物動態、PR = 部分奏効、QoL = 生活の質、RECIST = 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン、RP2D = 第 II 相試験推奨用量、SAE = 重篤な有害事象、SD = 安定、TEAE = 試験治療下で発現した有害事象

試験方法：

第 Ib 相は *MET*（間葉上皮転換因子遺伝子）変異陽性進行 NSCLC の被験者を対象に、ゲフィチニブ併用投与時のテポチニブの第 II 相試験推奨用量(RP2D)を決定するために実施された多施設共同、非盲検、単群、用量漸増試験であった。この試験では標準的な 3 + 3 用量漸増及び用量確認デザインを採用した。さらに、中国本土の治験実施施設で、別の非盲検、単群コホートに最大 3 名の被験者を登録した。

第 II 相は無作為化パートと非無作為化パートで構成された。

- 無作為化パートは上皮増殖因子受容体（EGFR）変異を有し、一次療法としての EGFR-TKI 療法に獲得耐性がある T790M 変異陰性、*MET* 変異陽性局所進行又は転移 NSCLC の被験者

を対象に、ペメトレキセド + シスプラチン／カルボプラチンと比較してテポチニブ + ゲフィチニブの有効性及び安全性を評価する多施設共同、非盲検、実薬対照試験であった。第 II 相無作為化パートでは、被験者約 156 名の組入れが計画された。治験実施計画書第 7.0 版の前に、被験者をテポチニブ + ゲフィチニブ又はペメトレキセド + シスプラチンのいずれかに 1：1 の比で無作為に割り付けた。治験実施計画書第 7.0 版の承認を受け、被験者をテポチニブ + ゲフィチニブ又はペメトレキセド + シスプラチン／カルボプラチンのいずれかに 2：1 の比で無作為に割り付けた。

- 非無作為化パートは中国本土で T790M 変異陽性、*MET* 変異陽性の NSCLC を有する最大 15 名の被験者のコホートを対象に、テポチニブ + ゲフィチニブの安全性及び有効性を評価する多施設共同、非盲検、単群試験であった。

第 Ib 相及び第 II 相で被験者は疾患進行、忍容できない毒性の発現、又は投与中止が認められるまで治験薬を投与された。

被験者数：

第 Ib 相：

3 + 3 用量漸増デザインに従って 15～18 名の被験者とさらに最大 3 名の中国本土からの被験者で構成される、最大 21 名の被験者の組入れが計画された。被験者 18 名が治験薬を投与され、このうち 6 名はテポチニブ 300 mg 群、12 名はテポチニブ 500 mg 群であり、いずれもゲフィチニブ 250 mg を併用投与された。これらの被験者のうち、3 名は計画通り中国本土にて 300 mg 群に組み入れられた。

解析対象集団：

18 名の被験者全員が安全性解析対象集団及び薬物動態（PK）解析対象集団に含まれた。15 名の被験者が用量制限毒性（DLT）解析対象集団に含まれ、後に中国本土の追加コホートに登録された被験者 3 名は、この解析対象集団から除外された。そのため、定義に従い、これらの被験者 3 名は安全性解析対象集団に含まれるが DLT 解析対象集団に含まれていなかった。

第 II 相：

第 II 相では無作為化パートに約 156 名の登録を計画した。治験依頼者は試験の適格基準を満たす被験者を特定することが困難であり、許容可能な期間での治験完了に支障をきたすため、20[redacted] 年 [redacted] 月に被験者登録を早期に中止した。その結果、55 名が無作為化パートで無作為化された（31 名がテポチニブ + ゲフィチニブ、24 名がペメトレキセド + シスプラチン／カルボプラチンに割り付けられた）。第 II 相非無作為化パートでは最大 15 名の登録が計画され、15 名が非無作為化パートに登録された。

第 II 相の被験者全員への 18 ヵ月以上の治験薬投与、死亡、又は何らかの理由による治験薬投与の早期中止のうち、いずれかが最初に生じた時点において、治験依頼者は解析の実施を決定した。これは、予定されるテポチニブの承認申請用にデータを使用できるようにするためであった。バイオマーカー選択集団では無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）が 18 ヵ月以上になると予見された。データカットオフ時点で、本試験の第 II 相無作為化パートのテポチニブ + ゲフィチニブ群の被験者 4 名は依然として治験薬を投与されており、したがって事象発現までの時間に関する評価項目に対する推定は十分な成熟度に達していた。本試験の第 Ib 相パートは完了した。

本報告書では、18 ヵ月の追跡調査解析から収集された 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点でのデータを提示する。

解析対象集団：

無作為化パートでは、55 名の被験者全員が intent-to-treat（ITT）解析対象集団に含まれた。テポチニブ + ゲフィチニブ群の被験者全 31 名とペメトレキセド + シスプラチン／カルボプラチン群の被験者 23 名（95.8%）が安全性解析対象集団に含まれた。テポチニブ + ゲフィチニブ群の被験者 29 名（93.5%）とペメトレキセド + シスプラチン／カルボプラチン群の被験者 22 名（91.7%）が生活の質（QoL）評価可能集団に含まれた。テポチニブ + ゲフィチニブ群の被験者 13 名（41.9%）とペメトレキセド + シスプラチン／カルボプラチン群の被験者 15 名（62.5%）が薬力学解析対象集団に含まれた。テポチニブ + ゲフィチニブ群の被験者全 31 名は PK 解析対象集団に含まれた。

非無作為化パートでは、15 名の被験者全員が安全性解析対象集団、QoL 評価可能集団及び PK 解析対象集団に含まれた。12 名の被験者（80.0%）が薬力学解析対象集団に含まれた。

診断基準及び主な選択基準：

第 Ib 相：

組織学的サブタイプを問わず、病理組織学的又は細胞学的に確定された進行 NSCLC を有し、毒性や服薬遵守以外の理由でゲフィチニブ治療が不奏効であった 18 歳以上のアジア人男女の被験者。免疫組織化学法（IHC）を用いて測定した *MET* 蛋白質過剰発現によって *MET* 変異陽性と診断、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS）0 又は 1。

第 II 相：

（記録がある又は中央検査室の判定による）EGFR 受容体の活性化変異を有し、一次療法としての EGFR-TKI 療法に獲得耐性がある、病理組織学的又は細胞学的に確定された局所進行又は転移 NSCLC（主な組織型が扁平上皮性のものを除く）を有する 18 歳以上の男女の被験者。中央検査室により、無作為化パートで EGFR T790M 変異陰性、非無作為化パートで EGFR T790M 変異陽性と診断、EGFR-TKI 獲得耐性が記録されてから登録までの間に腫瘍組織が得られており、IHC 及び／又は *MET* 増幅及び／又は *MET* 遺伝子コピー数を用いて（いずれも in situ ハイブリダイゼーション法により）判定した *MET* 蛋白質過剰発現により *MET* 変異陽性と診断、ECOG PS 0 又は 1。

被験薬、用量及び投与方法、製造番号：

テポチニブはゲフィチニブ（250 mg）と併用投与した。両剤とも、21 日間の治療サイクルで 1 日 1 回朝、朝食直後にコップ 1 杯の水（約 200 mL）とともに経口投与した。

第 Ib 相：

用量漸増及び用量確認試験期間中、テポチニブ 300 mg 又は 500 mg を 1 日 1 回投与した。中国本土の追加の被験者には、RP2D より 1 段階低い用量レベル（300 mg）でテポチニブを 1 日 1 回投与した。

使用された製造番号：

テポチニブ：015308、015309、015712、及び 016008

ゲフィチニブ：KK202、KM407、KW340、及び KX844

第 II 相：
テポチニブを第 Ib 相で定めた RP2D、すなわち 500 mg 1 日 1 回で投与した。
使用された製造番号：
テポチニブ：015712、016008、016096、016097、016249、及び 016250
ゲフィチニブ：KM407、KW340、LB220、LX118、及び MJ822

投与期間：
疾患進行、忍容できない毒性の発現、又は投与中止まで治験薬を投与することとした。

対照薬、用量及び投与方法、製造番号：
第 II 相（無作為化パートのみ）：
対照群に無作為に割り付けられた被験者は、ペメトレキセド、シスプラチン及びカルボプラチンの各製品概要に沿って、21 日間の各サイクルの Day 1 にシスプラチン又はカルボプラチンのいずれかとペメトレキセドを併用して最長 6 サイクルまで、又はペメトレキセド + シスプラチン／カルボプラチンを 4 サイクル投与した後にペメトレキセド単剤維持療法を受けた。試験期間中、担当医は被験者の医学的状態に基づき、プラチナ製剤の成分をシスプラチンからカルボプラチン、またその逆へ変更することが認められた。
ペメトレキセドは 500 mg/m^2 の用量で 10 分間かけて静脈内投与した。シスプラチンは 75 mg/m^2 の用量で 2 時間かけて静脈内投与、カルボプラチンは AUC5 又は AUC6 の用量で 1 時間かけて静脈内投与し、両剤ともペメトレキセドの投与終了約 30 分後に開始した。

使用された製造番号：
シスプラチン：A141881AA、B071881AA、C091881AB、及び D021881AB
カルボプラチン：D011676AA 及び D081676AA
ペメトレキセド：C283553AA、C316104D、C465693J、及び C562294H

評価基準：
上記の「目的」の表を参照。

統計手法：
<u>被験者数の算出：</u>
第 Ib 相：
2 つの用量コホートによる 3+3 用量漸増法に基づき、用量漸増コホートに約 15～18 名の被験者が計画された。用量漸増コホートに 3 名又は 6 名、（用量漸減が生じない場合には）用量確認コホートに 3 名又は 12 名とした。各用量レベルで DLT を示した被験者数、新たに得られた安全性及び利用可能な PK データ、並びに安全性モニタリング委員会（SMC）会議での決定により最終被験者数が確定した。さらに、中国本土の治験実施施設で最大 3 名の評価可能な被験者が登録された。

第 II 相（無作為化パート）：

真のハザード比（HR）を 0.6 と仮定し、投与群間の治療効果は等しいという帰無仮説を棄却するのに両側有意水準 10%で検出力 80%を得るために、当初は 111 PFS イベント（担当医の評価による）に相当する被験者数を必要とした。対照群の被験者での PFS の中央値を 5 ヵ月と仮定すると、HR 0.6 は 3.3 ヵ月の延長に相当し、試験群の PFS の中央値は 8.3 ヵ月となる。当初、156 名の被験者をテポチニブ + ゲフィチニブ投与又はペメトレキセド + シスプラチン投与のいずれかに 1：1 の比で無作為に割り付けることとした。治験実施計画書第 7.0 版の承認以降、被験者をテポチニブ + ゲフィチニブ又はペメトレキセド + シスプラチン／カルボプラチンのいずれかに 2：1 の比で無作為に割り付けた。

第 II 相（非無作為化パート）：

中国本土の治験実施施設で最大 15 名の被験者を単群 T790M 変異陽性コホートに登録することとした。

本報告書は、第 II 相の被験者全員に 18 ヵ月以上の治験薬投与、死亡、又は何らかの理由による治験薬投与の早期中止のうち、いずれかが最初に生じた時点でのデータ解析に基づいている。カットオフ日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった。この時点で本試験の第 Ib 相パートは完了しており、第 II 相無作為化パートのテポチニブ + ゲフィチニブ群の被験者 4 名は依然として治験薬を投与されていた。

<u>統計手法：</u>

第 Ib 相で DLT 解析対象集団、すなわちサイクル 1 で DLT が認められた又は DLT が認められず DLT 観察期間中（初回投与後 21 日間）に計画された治験薬投与の 80%以上を終了した全ての被験者に基づいて、RP2D を決定した。

安全性の解析は安全性解析対象集団に基づいて実施した。第 Ib 相では、テポチニブ又はゲフィチニブを 1 回以上投与された全ての被験者が安全性解析対象集団に含まれた。第 II 相では、テポチニブ、ゲフィチニブ、ペメトレキセド、シスプラチン又はカルボプラチンを 1 回以上投与された全ての被験者が安全性解析対象集団に含まれた。人口統計学的特性及びベースライン特性の解析は第 Ib 相及び第 II 相非無作為化パートの安全性解析対象集団に基づいて実施した。有効性の解析も第 II 相非無作為化パートの安全性解析対象集団に基づいて実施した。

第 II 相の無作為化パートでは、治験薬投与に無作為に割り付けられた全ての被験者を含めた ITT 解析対象集団に基づき、主要有効性評価項目並びに人口統計学的及びベースライン特性の解析を実施した。その他の有効性評価項目の解析は、治験実施計画書／統計解析計画書に規定された通り、ITT 解析対象集団又は安全性解析対象集団に基づいて実施した。

PK パラメータの解析はテポチニブを 1 回以上投与され、初回投与後にテポチニブ血漿中濃度を 1 回以上測定した全被験者を含めた PK 解析対象集団に基づいて実施した。

第 Ib 相：

第 Ib 相のデータは記述統計により分析した。DLT 解析対象集団でのサイクル 1 の間に DLT が発現した被験者数及び発現率は、RP2D を決定するための主要な尺度であった。サイクル 1 以降の安全性データも考慮された。

第 II 相：

第 II 相の無作為化パートの主要評価項目は、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）1.1 に従い担当医が評価した PFS であった。主要解析では、有意水準 10%で両側層別化ログランク検定を適用し、無作為化で使用した層別因子（すなわち *MET* 変異陽性の種類及び過去に投与した EGFR-TKI）を考慮して、ITT 集団に基づいて投与群間の PFS の同等性を検定した。登録の早期中止により無作為割り付けされた被験者は 55 名であったため、本試験の解析は本質的にシグナルを検出するための探索的なものである。

PFS［独立評価委員会（IRC）による］、全生存期間（OS）、客観的奏効（OR）、及び病勢コントロールの評価項目の解析も実施した。

第 II 相非無作為化パートでは、PFS（担当医及び IRC による）、OS、OR、及び病勢コントロールの評価項目の解析を実施した。

PK 濃度などの連続変数は記述統計量を用いて要約した。定性的変数は計数の平均値及び割合を用いて要約した。

2.14.2 結果の概要

本報告書は、第 II 相の被験者全員への 18 ヵ月以上の治験薬投与、死亡、又は何らかの理由による治験薬投与の早期中止のうち、いずれかが最初に生じた時点でのデータ解析に基づいている。データカットオフ日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった。この時点で本試験の第 Ib 相パートは完了しており、第 II 相無作為化パートのテポチニブ + ゲフィチニブ群の被験者 4 名は依然として治験薬を投与されていた。

2.14.2.1 被験者の内訳

第 Ib 相：

本試験中、被験者 18 名に治験薬を投与し、このうち 6 名はテポチニブ 300 mg 群、12 名はテポチニブ 500 mg 群であり、いずれもゲフィチニブ 250 mg を併用投与した。これらの被験者のうち、3 名は計画通り中国本土にて 300 mg 群に組み入れられた。

500 mg 群の 4 名が治験薬の投与を中止した。内訳は、2 名が同意撤回、1 名が治験薬との因果関係が否定できる有害事象（喀血）のため投与を中止し、1 名が治験薬との因果関係が否定できる有害事象（中枢神経系転移）のためテポチニブの投与を中止し、疾患進行のためゲフィチニブの投与を中止した。残りの 14 名は疾患進行が認められるまで治験薬を投与した。

第 II 相：

被験者 70 名が治験薬投与に無作為化された／割り付けられた。内訳は、無作為化パートで 31 名がテポチニブ + ゲフィチニブ、24 名がペメトレキセド + シスプラチン／カルボプラチンに割り付けられ、15 名が単群 T790M 変異陽性コホートでテポチニブ + ゲフィチニブに割り付けられた。

無作為化パート（T790M 変異陰性）：

テポチニブ + ゲフィチニブ群では、被験者 31 名中 25 名（80.6%）が、疾患進行が認められるまで［23 名（74.2%）］、又は死亡まで［2 名（6.5%）、主たる死因：疾患進行］治験薬投与を継続した。データカットオフ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点で、4 名（12.9%）の治験薬投与が継続されていた。2 名（6.5%）が有害事象のため治験薬投与を早期中止した。

ペメトレキセド + シスプラチン／カルボプラチン群では、被験者 24 名中 21 名（87.5%）が、疾患進行が認められるまで［10 名（41.7%）］、死亡まで［2 名（8.3%）、主たる死因：疾患進行］、若しくは対照群で計画された治験薬投与を終了するまで、すなわち、ペメトレキセド + シスプラチン／カルボプラチンを最長 6 サイクルまで［5 名（20.8%）］、又はペメトレキセド + シスプラチン／カルボプラチンを 4 サイクル投与した後にペメトレキセド維持療法を受けるまで［4 名（16.7%）］、治験薬投与を継続した。全体で、2 名（8.3%）が有害事象及び同意撤回のため治験薬投与を早期中止した。1 名（4.2%）は治験薬を投与されなかった。

非無作為化パート（単群 T790M 変異陽性コホート）：

被験者 15 名中 14 名（93.3%）が、疾患進行が認められるまで［13 名（86.7%）］、又は死亡まで［1 名（6.7%）、主たる死因：疾患進行］治験薬投与を継続した。1 名（6.7%）が同意撤回のため治験薬投与を早期中止した。

2.14.2.2 人口統計学的特性及びベースライン特性

第 Ib 相：

被験者 18 名のうち、女性がわずかに多かった（55.6%）。年齢の中央値は 65.5 歳（範囲：41.5～78.4 歳）であった。被験者全員がアジア人であった。

ベースライン及び病歴の特性は、対象集団である NSCLC を有する被験者に典型的にみられるものであった。腫瘍の *MET* 過剰発現について、全ての被験者の *MET* スコアはベースライン時点で 2+［11 名（61.1%）］又は 3+［7 名（38.9%）］であった。腫瘍の *MET* 増幅について、6 名が蛍光 in situ ハイブリダイゼーション（FISH）陽性と判定された。すなわち、*MET*／CEP7 コピー数の比が 2 以上、又は平均 *MET* 遺伝子コピー数（GCN）が 5 以上であった。14 名（77.8%）が T790M 変異陰性、4 名（22.2%）が T790M 変異陽性と判定された。

第 II 相：

ベースライン及び病歴の特性は、対象集団である NSCLC を有する被験者に典型的にみられるものであった。

無作為化パート（T790M 変異陰性）：

人口統計学的特性及びベースラインの *MET* 診断について、2 群間で顕著な差はみられなかった。

テポチニブ + ゲフィチニブ群では、被験者の大半が女性（64.5%）であり、65 歳未満（67.7%）であった。年齢の中央値は 61 歳（範囲：42～76 歳）であった。被験者全員がアジア人であった。

ペメトレキセド + シスプラチン／カルボプラチン群では、男女比は同じであった。被験者の大半が 65 歳未満（70.8%）であった。年齢の中央値は 58.3 歳（範囲：42～82 歳）であった。被験者全員がアジア人であった。

腫瘍の *MET* 過剰発現について、テポチニブ + ゲフィチニブ群の安全性解析対象集団に含まれた全ての被験者の *MET* スコアは、ベースライン時点で 2+［12 名（38.7%）］又は 3+［19 名（61.3%）］であった。腫瘍の *MET* 増幅について、12 名（38.7%）が FISH 陽性と判定された。すなわち、*MET*／CEP7 コピー数の比が 2 以上、又は平均 GCN が 5 以上であった。

腫瘍の *MET* 過剰発現について、ペメトレキセド + シスプラチン／カルボプラチン群の安全性解析対象集団に含まれた全ての被験者の *MET* スコアは、ベースライン時点で 2+［9 名（39.1%）］又は 3+［14 名（60.9%）］であった。腫瘍の *MET* 増幅について、7 名（30.4%）が FISH 陽性と判定された。すなわち、*MET*／CEP7 コピー数の比が 2 以上、又は平均 GCN が 5 以上であった。

非無作為化パート（単群 T790M 変異陽性コホート）：

被験者の大半が女性（66.7%）であり、65 歳未満（60.0%）であった。年齢の中央値は 60.3 歳（範囲：50～74 歳）であった。被験者全員がアジア人であった。

被験者 15 名全員の *MET* スコアはベースライン時点で 2+［4 名（26.7%）］又は 3+［11 名（73.3%）］であった。1 名が、*MET*／CEP7 コピー数の比が 2 を超え、かつ平均 GCN が 5 を超えていた。

2.14.2.3 有効性の結果

第 Ib 相：

テポチニブ 300 mg 投与被験者 6 名中 2 名（33.3%）及びテポチニブ 500 mg 投与被験者 12 名中 4 名（33.3%）の最良総合効果（BOR）は、部分奏効（PR）であった。テポチニブ 300 mg 投与被験者 6 名中 1 名（16.7%）及びテポチニブ 500 mg 投与被験者 12 名中 3 名（25.0%）の BOR は、安定（SD）であった。完全奏効（CR）が認められた被験者はなかった。

MET スコアが 3+の被験者及び／又は *MET* 増幅が認められた被験者では、全試験集団と比較して抗腫瘍活性の向上が認められた。*MET* スコアが 3+の被験者 7 名の BOR は、4 名（全員がテポチニブ 500 mg 群）が PR、1 名（テポチニブ 500 mg 群）が SD であった。*MET* 増幅が認められた被験者 6 名の BOR は、4 名（テポチニブ 300 mg 群 1 名、テポチニブ 500 mg 群 3 名）が PR、残り 2 名（各用量レベル群でそれぞれ 1 名）が SD であった。

第 II 相

無作為化パート（T790M 変異陰性）：

第 II 相の無作為化パートの主要評価項目は、担当医の評価による PFS であった。ペメトレキセド + シスプラチン／カルボプラチン群の 24 名（中央値：4.4 ヵ月）と比較して、テポチニブ + ゲフィチニブ群の被験者 31 名（中央値：4.9 ヵ月）で PFS（担当医による評価）の延長傾向が認められ、HR は 0.67（90% CI：0.35～1.28）であった。副次評価項目である、IRC の評価による PFS、OS、客観的奏効率（ORR）により判定した腫瘍縮小効果、及び病勢コントロール率（DCR）でも、テポチニブ + ゲフィチニブ群で同様に良好な結果が認められた。

事前に計画した IHC による *MET* 診断及び *MET* 増幅による診断ごとのサブグループ解析では、全試験集団と比較して有効性評価項目に顕著な差が認められた。IHC による *MET* スコアが 3+の被験者及び／又は *MET* 増幅が認められた被験者で、全ての有効性評価項目に対してテポチニブの抗腫瘍活性の顕著な向上が認められ、特に *MET* 増幅のサブグループで顕著であった。

IHC による *MET* スコアが 3+の被験者について：

- 担当医の評価による PFS の中央値は、ペメトレキセド + シスプラチン／カルボプラチン群の 4.4 ヵ月に対してテポチニブ + ゲフィチニブ群で 8.3 ヵ月であり、HR（非層別化）は 0.35（90% CI：0.17～0.74）であった。
- IRC の評価による PFS の中央値は、ペメトレキセド + シスプラチン／カルボプラチン群の 4.4 ヵ月に対してテポチニブ + ゲフィチニブ群で 19.3 ヵ月であり、HR（非層別化）は 0.30（90% CI：0.12～0.77）であった。
- OS の中央値は、ペメトレキセド + シスプラチン／カルボプラチン群の 17.9 ヵ月に対してテポチニブ + ゲフィチニブ群で 37.3 ヵ月であり、HR（非層別化）は 0.32（90% CI：0.14～0.75）であった。
- 担当医による BOR の評価は、ペメトレキセド + シスプラチン／カルボプラチン群で PR が 15 名中 5 名（33.3%）及び SD が 15 名中 6 名（40.0%）であったのに対して、テポチニブ + ゲフィチニブ群ではそれぞれ 19 名中 13 名（68.4%）及び 19 名中残りの 6 名（31.6%）であり、ORR に対するオッズ比は 4.333（90% CI：1.034～18.330）であった。
- IRC による BOR の評価は、ペメトレキセド + シスプラチン／カルボプラチン群で PR が 15 名中 6 名（40.0%）及び SD が 15 名中 4 名（26.7%）であったのに対して、テポチニブ + ゲフィチニブ群ではそれぞれ 19 名中 11 名（57.9%）及び 19 名中 4 名（21.1%）であり、ORR に対するオッズ比は 2.063（90% CI：0.529～8.098）であった。

MET 増幅が認められた被験者について：

- 担当医の評価による PFS の中央値は、ペメトレキセド + シスプラチン／カルボプラチン群の 4.2 ヵ月に対してテポチニブ + ゲフィチニブ群で 16.6 ヵ月であり、HR（非層別化）は 0.13（90% CI：0.04～0.43）であった。
- IRC の評価による PFS の中央値は、ペメトレキセド + シスプラチン／カルボプラチン群の 5.5 ヵ月に対してテポチニブ + ゲフィチニブ群で 19.3 ヵ月であり、HR（非層別化）は 0.18（90% CI：0.06～0.61）であった。
- OS の中央値は、ペメトレキセド + シスプラチン／カルボプラチン群の 13.1 ヵ月に対してテポチニブ + ゲフィチニブ群で 37.3 ヵ月であり、HR（非層別化）は 0.08（90% CI：0.01～0.51）であった。
- 担当医による BOR の評価は、ペメトレキセド + シスプラチン／カルボプラチン群で PR が 7 名中 3 名（42.9%）及び SD が 7 名中 2 名（28.6%）であったのに対して、テポチニブ +

ゲフィチニブ群ではそれぞれ 12 名中 8 名（66.7%）及び 12 名中 3 名（25.0%）であり、ORR に対するオッズ比は 2.667（90% CI：0.365～19.564）であった。

- IRC による BOR の評価は、ペメトレキセド + シスプラチン／カルボプラチン群で PR が 7 名中 3 名（42.9%）及び SD が 7 名中 2 名（28.6%）であったのに対して、テポチニブ + ゲフィチニブ群ではそれぞれ 12 名中 9 名（75.0%）及び 12 名中 2 名（16.7%）であり、ORR に対するオッズ比は 4.000（90% CI：0.508～31.381）であった。

テポチニブ + ゲフィチニブ群では、肺癌症状尺度（LCSS）総スコアの経時的低下（サイクル 9～サイクル 29）が認められ、本パートでの QoL の改善が示された。テポチニブ + ゲフィチニブに対する European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30（EORTC QLQ-C30）又は EuroQol Five Dimension Five Level Scale（EQ-5D-5L）スコアにおいて顕著な経時的傾向は認められなかった。

非無作為化パート（単群 T790M 変異陽性コホート）：

担当医の評価による PFS の中央値は 1.4 ヵ月（90% CI : 1.35～4.90）で、被験者の大半［15 名中 14 名（93.3%)］に進行（13 名）又は死亡（1 名）のイベントが認められた。

IRC の評価による PFS の中央値は 2.6 ヵ月（90% CI : 1.38～2.73）で、被験者 15 名中 10 名（66.7%）に進行（9 名）又は死亡（1 名）のイベントが認められた。

OS の中央値は 25.9 ヵ月（90% CI：13.08～39.66）で、被験者 15 名中 8 名（53.3%）に死亡のイベントが認められた。

担当医の評価による BOR は、被験者 15 名中 6 名（40.0%）で SD であった。PR 又は CR が認められた被験者はなかった。

IRC の評価による BOR は、被験者 15 名中 1 名（6.7%）で PR、15 名中 6 名（40.0%）で SD であり、DCR は 15 名中 7 名（46.7%、90% CI：24.4～70.0）となった。

LCSS 総スコアの経時的増加（サイクル 3～治療終了時）が認められ、本パートでの QoL の悪化が示された。テポチニブ + ゲフィチニブに対する EORTC QLQ-C30 又は EQ-5D-5L スコアにおいて顕著な経時的傾向は認められなかった。

2.14.2.4 薬物動態の結果

第 Ib 相：

被験者 18 名（テポチニブ 300 mg 群 6 名及び 500 mg 群 12 名）が、第 Ib 相のノンコンパートメント PK 解析対象集団に含まれた。テポチニブの初回投与後［サイクル 1 の Day 1（C1D1)］、テポチニブ並びにその主代謝物及び微量代謝物（それぞれ、MSC2571109A 及び MSC2571107A）の濃度は緩やかに上昇して定量限界を超え（ラグタイムの中央値は、テポチニブでは 0.5～0.75 時間、代謝物では 0.5～1 時間)、最高濃度到達時間の中央値はテポチニブでは 8～9 時間、代謝物では 24 時間（すなわち、次回投与前の最終サンプリング時点又はその直前）であった。サイクル 1 の Day 15（C1D15）では、全 3 種の PK 解析対象物質の濃度は C1D1 に比べて大幅に高く、プロファイルは測定期間にわ

たってかなり平坦であったため、ピーク値トラフ値変動は低い値となった（幾何平均値は、テポチニブで 32%～33%、MSC2571109A で 58%～65%、MSC2571107A で 32%～38%）。

概して、定常状態（C1D15）でのテポチニブの PK 曝露量［投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_τ）及び最高血漿中濃度（C_{max}）］は、用量レベル 300 mg と比較すると、500 mg ではわずかに用量比例性を下回った（15%～18%）。

本試験での用量レベル 300 mg 及び 500 mg に対するテポチニブの平均曝露量（AUC_τ 及び C_{max}）の範囲は、テポチニブの先行臨床試験（EMR200095-001 試験及び EMR200095-003 試験）で認められた曝露量と同様であった。曝露量のばらつきは、その他の試験で認められたものと類似していた。

テポチニブの蓄積（AUC_τ に基づく）は、C1D1 と比較して約 2.4～3 倍であった。C1D15 での代謝物の蓄積（AUC_τ に基づく）は、MSC2571109A では約 2.5～4.3 倍、MSC2571107A では約 3.3～7.6 倍であった。テポチニブ及びその主代謝物である MSC2571109A の蓄積レベルは、先行臨床試験（EMR200095-001 試験）で認められたものと類似していた。

定常状態（C1D15）での代謝物／親化合物比［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}）に基づく］の平均値は、テポチニブの主代謝物（MSC2571109A）では用量レベル 300 mg 及び 500 mg で 0.275 及び 0.314、テポチニブの微量代謝物（MSC2571107A）ではそれぞれ 0.0542 及び 0.0784 であった。

テポチニブ及びその代謝物に対して、中国本土の中国人と、本土以外の中国人（他の東アジア諸国）との間に PK に関する明らかな民族差は認められなかった。

ゲフィチニブを 1 日 1 回併用投与後、ゲフィチニブの最高濃度は C1D1 及び C1D15 の投与後 8 時間で認められた。本試験でのゲフィチニブ曝露量（AUC_τ 及び C_{max}）の幾何平均値（幾何変動係数）は、1 日 250 mg の投与に対して文献で報告された値と類似していた。C1D15 でのゲフィチニブの蓄積（AUC_τ に基づく）は約 2.6 倍であり、ピーク値トラフ値変動の値は低かった（約 60%）。

第 II 相：

第 II 相では、PK サンプリングを少数回しか計画しなかったため、濃度の記述統計量のみ算出した。少数回採取した検体のテポチニブ、MSC2571109A 及び MSC2571107A の濃度を本報告書に要約して提示する。更なる詳細は別途、母集団薬物動態解析報告書に含めて報告する。

2.14.2.5 安全性の結果

第 Ib 相：

DLT 解析対象集団に含まれた 15 名の被験者のうち、サイクル 1 で DLT が発現した被験者はなかったため、RP2D は 500 mg と確定した。

テポチニブ及びゲフィチニブ両剤の投与期間の中央値は、300 mg 群では 18.5 週間、500 mg 群では 16.9 週間であった。被験者の大半が治験実施計画書に従って治験薬を投与され、300 mg 群の被験者 6 名全員と、500 mg 群の 12 名中 10 名（83.3%）が、予定された投与量の 90%超、110%未満を投与された。

全ての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象を、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別にそれぞれ表 85 及び表 86 に示す。被験者 18 名全員に、試験治療下で発現した有害事

象（TEAE）が 1 件以上発現した。両用量レベル群にわたって、最も高頻度で報告された事象は下痢（300 mg 群で 66.7%、500 mg 群で 83.3%）であった。300 mg 群の 6 名全員及び 500 mg 群の 9 名（75.0%）に、テポチニブとの因果関係が否定できないと担当医が判断した TEAE が 1 件以上発現した。両用量レベル群にわたって、4 名を超える被験者で認められた治験薬との因果関係が否定できない事象は、アミラーゼ増加（それぞれ、66.7%及び 16.7%）、下痢及び末梢性浮腫（それぞれ、33.3%及び 25.0%）であった。

300 mg 群の 5 名（83.3%）及び 500 mg 群の 9 名（75.0%）に、Grade 3 又は 4 の TEAE が 1 件以上発現し、そのうち 300 mg 群の 2 名と 500 mg 群の 1 名に Grade 4 の事象が発現した。両用量レベル群にわたって、2 名を超える被験者で認められた Grade 3 又は 4 の事象は、アミラーゼ増加（各群 2 名）及びリパーゼ増加（それぞれ、1 名及び 2 名）であり、そのうち、各群の 1 名に Grade 4 のアミラーゼ増加及び／又はリパーゼ増加が発現した。

第 Ib 相試験中に被験者 4 名が死亡した。300 mg 群の 1 名は、治験薬との因果関係が否定できると担当医が判断した有害事象（呼吸困難）のため、治験薬最終投与後 33 日以内に死亡した。500 mg 群の 3 名は、疾患進行のため死亡し、このうち 2 名は治験薬最終投与後 33 日以内に死亡した。

300 mg 群の 4 名（66.7%）及び 500 mg 群の 7 名（58.3%）に、重篤な TEAE が 1 件以上発現し、そのうち労作性呼吸困難（500 mg 群の 2 名に発現）は、両用量レベル群にわたって 1 名を超える被験者に発現した唯一の重篤な TEAE であった。重篤な TEAE のいずれも、テポチニブ又はゲフィチニブとの因果関係があるとは判断されなかった。

500 mg 群の 1 名では、治験薬との因果関係が否定できる TEAE の喀血のため、テポチニブ及びゲフィチニブの投与を永続的に中止した。500 mg 群の別の 1 名では、治験薬との因果関係が否定できる TEAE の中枢神経系転移のため、テポチニブの投与を永続的に中止した。

本試験では、Grade 3 以上のリパーゼ及びアミラーゼ増加を特に注目すべき有害事象（AESI）と判断した。各用量レベル群の被験者それぞれ 2 名は治験薬との関連が否定できない AESI であるアミラーゼ増加を発現し、300 mg 群の 1 名及び 500 mg の 2 名に治験薬との因果関係が否定できない AESI であるリパーゼ増加が発現した。アミラーゼ及びリパーゼの増加は無症候性であり、膵炎の症状を伴わなかった。

試験期間中、臨床パラメータに対するテポチニブ + ゲフィチニブの顕著な影響は認められなかった。

治療中に Fridericia の補正式による QTc 間隔（QTcF）が 480 ms を超えた、又は QTcF 間隔がベースラインから 60 ms を超えて延長した被験者はなかった。

試験期間中、バイタルサイン及び ECOG PS の顕著な変化は認められなかった。

第 II 相

無作為化パート（T790M 変異陰性）：

テポチニブ及びゲフィチニブの投与期間の中央値は 21.4 週間（範囲：5～111 週間）であった。ペメトレキセド、シスプラチン及びカルボプラチンの投与期間の中央値は、それぞれ 18.0 週間（範囲：3.0～60.4 週間）、12.3 週間（範囲：3.0～25.1 週間）及び 4.4 週間（範囲：3.0～19.7 週間）であった。

テポチニブ及びゲフィチニブに対する相対用量強度の中央値は 100%であり、ペメトレキセド、シスプラチン及びカルボプラチンに対してはそれぞれ 97.19%、93.64%及び 93.80%であった。

全ての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象を、SOC 及び PT 別にそれぞれ表 87 及び表 88 に示す。安全性解析対象集団に含まれた被験者 54 名全員に TEAE が 1 件以上発現した。テポチニブ + ゲフィチニブ群の被験者では、1 名を除いて全員に治験薬との因果関係が否定できない TEAE が 1 件以上発現した。TEAE の発現率に 2 群間で顕著な差は認められなかった。

テポチニブ + ゲフィチニブ群の被験者の 30%超に認められた最も高頻度の TEAE は下痢であり、続いて末梢性浮腫、アミラーゼ増加及び食欲減退であった。最も高頻度に認められた、治験薬との因果関係が否定できない事象は下痢（58.1%）であった。

ペメトレキセド + シスプラチン／カルボプラチン群の被験者の 30%超に認められた最も高頻度の TEAE は貧血であり、続いて悪心、白血球数減少、嘔吐、食欲減退、好中球数減少及び好中球減少症であった。最も高頻度に認められた、治験薬との因果関係が否定できない事象は貧血及び悪心（それぞれ 56.5%）であった。

テポチニブ + ゲフィチニブ群の被験者 20 名（64.5%）に Grade 3 以上の TEAE が 1 件以上発現し、被験者の 10%以上に認められた最も高頻度の事象はアミラーゼ増加及びリパーゼ増加であった。1 名に致死的な（Grade 5）治験薬との因果関係が否定できる事象の腹水が発現し、2 名に Grade 4 のアミラーゼ増加が発現した。

ペメトレキセド + シスプラチン／カルボプラチン群の被験者 14 名（60.9%）に Grade 3 以上の TEAE が 1 件以上発現し、被験者の 10%以上に認められた最も高頻度の事象は貧血、好中球数減少及び低カリウム血症であった。3 名に Grade 4 の TEAE である貧血、骨髄機能不全、好中球数減少、リパーゼ増加、アミラーゼ増加、及び低リン酸血症（それぞれ 1 名）が発現した。

各群の被験者 16 名が本パート中に死亡した。疾患進行が被験者の大半（テポチニブ + ゲフィチニブ群の 15 名、及びペメトレキセド + シスプラチン／カルボプラチン群の 11 名）の主たる死因であった。残りの 6 名では、主たる死因は不明であり、これらの被験者は全員、治験薬最終投与後 33 日目より後に死亡した。

テポチニブ + ゲフィチニブ群の被験者 13 名（41.9%）及びペメトレキセド + シスプラチン／カルボプラチン群の被験者 8 名（34.8%）に、重篤な TEAE が 1 件以上発現した。治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE の末梢性浮腫がテポチニブ + ゲフィチニブ群の被験者 2 名で報告され、治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE の好中球数減少及び貧血がそれぞれペメトレキセド + シスプラチン／カルボプラチン群の被験者 2 名で報告された。これら以外には、いずれの群でも、1 名を超える被験者で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 はなかった。

テポチニブ + ゲフィチニブ群の被験者 3 名（9.7%）に、永続的な治験薬投与中止に至った TEAE が 1 件以上発現した。そのうち、1 名に治験薬との因果関係が否定できる TEAE の体重減少が発現し、1 名に治験薬との因果関係が否定できない TEAE の末梢性浮腫及び歯周病が発現し、1 名に治験薬との因果関係が否定できない異型肺炎が発現した。ペメトレキセド + シスプラチン／カルボプラチン群の被験者 1 名（4.3%）に、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の顔面浮腫、倦怠感、食欲減退、胸部不快感及び呼吸困難が発現し、これら全てが永続的な治験薬投与中止につながった。

テポチニブ + ゲフィチニブ群では、被験者 7 名（22.6%）に AESI である Grade 3 以上のアミラーゼ増加が発現、そのうち 2 名に Grade 4 の事象が発現し、5 名（16.1%）に AESI である Grade 3 のリパーゼ増加が認められた。ペメトレキセド + シスプラチン／カルボプラチン群では、被験者 2 名（8.7%）それぞれに、AESI である Grade 3 以上のアミラーゼ増加及びリパーゼ増加が発現し、その

うち 1 名に Grade 4 の事象が認められた。これらの事象の大半は担当医により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。アミラーゼ及びリパーゼの増加は無症候性であり、膵炎の症状を伴わなかった。

テポチニブ + ゲフィチニブ群では、Grade 4 の好中球（低値）及びアミラーゼ（高値）がそれぞれ被験者 1 名及び 2 名に発現し、ペメトレキセド + シスプラチン／カルボプラチン群では、Grade 4 のリンパ球（低値）、アミラーゼ（高値）及びリパーゼ（高値）が各 1 名に発現した。しかし、治験薬との因果関係や安全性への懸念を示唆する明らかな傾向は認められなかった。

被験者 5 名では治療中に QTcF 間隔が 480 ms を超え、それに対するベースラインからの変化量はテポチニブ + ゲフィチニブ群の 1 名を除いて全ての被験者で 60 ms 未満であった。その 1 名は、QTc 延長と関連することが知られている併用薬（エソメプラゾール）を投与されていた。その他の 2 名（各群 1 名）で QTcF 間隔のベースラインからの延長が 60 ms を超えたが（64.3 及び 74.7 ms）、いずれも有害事象とは関連していなかった。

試験期間中、バイタルサイン及び ECOG PS の顕著な変化は認められなかった。

非無作為化パート（単群 T790M 変異陽性コホート）：

テポチニブ及びゲフィチニブの投与期間の中央値は 6.3 週間（範囲：3〜40 週間）であった。テポチニブ及びゲフィチニブに対する相対用量強度の中央値は 100%であった。

全ての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象を、SOC 及び PT 別にそれぞれ表 87 及び表 88 に示す。被験者 13 名（86.7%）に TEAE が 1 件以上発現した。被験者の 20%超に認められた最も高頻度の事象は下痢であり、続いて貧血、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と担当医が判断した TEAE が 1 件以上発現し、最も高頻度の事象は下痢（40.0%）であった。

2 名（13.3%）に Grade 3 のアミラーゼ増加が、1 名（6.7%）に Grade 3 のリパーゼ増加が発現し、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 名に致死的な（Grade 5）治験薬との因果関係が否定できる事象の疾患進行が発現した。

8 名が本パート中に死亡した。疾患進行が被験者の大半（6 名）の主たる死因であった。残りの 2 名では主たる死因は不明であり、両被験者は治験薬最終投与後 33 日より後に死亡した。

5 名（33.3%）に重篤な TEAE が 1 件以上発現し、そのうち 2 名以上の被験者で報告されたものはなかった。

2 名（13.3%）が疾患進行及び中枢神経系転移のため治験薬投与を永続的に中止した。

2 名（13.3%）に治験薬との因果関係が否定できる AESI である Grade 3 のアミラーゼ増加が発現し、1 名（6.7%）に治験薬との因果関係が否定できない AESI である Grade 3 のリパーゼ増加が発現した。アミラーゼ及びリパーゼの増加は無症候性であり、膵炎の症状を伴わなかった。

本パート中、臨床パラメータに対するテポチニブ + ゲフィチニブの顕著な影響は認められず、Grade 4 の臨床パラメータを認めた被験者はなかった。

QTcF 間隔が治療中に 480 ms を超えた、又は QTcF 間隔がベースラインから 30 ms を超えて延長した被験者はなかった。

試験期間中、バイタルサイン及び ECOG PS の顕著な変化は認められなかった。

2.14.3 結論

第 Ib 相：

- DLT は報告されなかったため、*MET* 変異陽性の NSCLC を有する被験者でのテポチニブの RP2D は、1 日 500 mg 21 日間サイクルと決定された。
- テポチニブの抗腫瘍活性は、IHC による *MET* スコアが 3+の被験者及び／又は *MET* 増幅が認められた被験者で最大であった。
- 本試験で 1 日 1 回投与したときのテポチニブの曝露量（AUC_{τ} 及び C_{max}）及び蓄積量の範囲は、テポチニブの先行臨床試験の結果と類似していた。
- ゲフィチニブの曝露量（AUC_{τ} 及び C_{max}）は、文献で報告されたものと類似しており、テポチニブ 300 mg 又は 500 mg と併用投与しても意味のある差は認められなかった。これは、テポチニブはゲフィチニブの PK に意味のある影響を及ぼさなかったことを示している。
- ゲフィチニブ併用投与時のテポチニブの忍容性は良好であり、新たな安全性シグナルは特定されなかった。

第 II 相：

- 化学療法を受ける対照群と比較して、*MET* 変異陽性 T790M 変異陰性の被験者からなる ITT 解析対象集団でテポチニブ + ゲフィチニブの抗腫瘍活性の向上が認められ、本試験の第 Ib 相で認められた結果が確認された。この効果は、IHC による *MET* スコアが 3+で、特に *MET* 増幅が認められた被験者のサブグループによってもたらされた可能性が非常に高く、こうしたサブグループの PFS 及び ORR で最大の治療効果が示されている。
- テポチニブの抗腫瘍活性は、非無作為化単群コホートの *MET* 変異陽性 T790M 変異陽性の被験者では限定的であった。
- 適格な被験者を募集することが困難であったため、本試験への被験者登録は中止されているが、*MET* 増幅及び強力な *MET* 過剰発現（IHC 3+）は、EGFR-TKI 耐性におけるテポチニブ + ゲフィチニブの併用の効果予測バイオマーカーであることが示された。
- ゲフィチニブ併用投与時のテポチニブの忍容性は良好であり、新たな安全性シグナルは特定されなかった。

治験総括報告書の日付／版：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日／第[redacted] 版