

貯 法：室温保存
有効期間：24箇月

承認番号	30200AMX00435000
販売開始	2020年6月

抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼ阻害薬

テボチニブ塩酸塩水和物錠

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

テブミトコ[®]錠 250mg

TEPMETKO[®] Tablets 250mg

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）



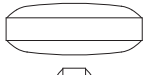

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

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

6. 用法及び用量

通常、成人にはテボチニブ塩酸塩水和物として1回500mgを1日1回食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

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

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

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

副作用発現時の本剤の用量調節基準

副作用	程度 ^{注)}	処置
間質性肺疾患	Grade 1以上	投与中止
間質性肺疾患以外	Grade 3	Grade 2以下に回復するまで休薬又は1段階減量して投与すること。また、21日を超える休薬を要する場合には中止すること。
	Grade 4	Grade 2以下に回復するまで休薬すること。また、21日を超える休薬を要する場合には中止すること。

注) GradeはCTCAE version4.0に準じる。

8. 重要な基本的注意

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

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

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

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

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）

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

9.4 生殖能を有する者

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

*9.4.2 パートナーが妊娠している又は妊娠する可能性のある男性患者には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は、バリア法（コンドーム）を用いるよう指導すること。精液を介して胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ウサギを用いた生殖発生毒性試験において、臨床曝露量未満に相当する用量で、胎児骨格異常の増加が報告されている¹⁾。[9.4.1、9.4.2、9.6参照]

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤はP糖蛋白質（P-gp）の阻害作用を示す。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患（3.8%）

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

11.1.2 体液貯留（61.5%）

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

11.1.3 肝機能障害（13.1%）

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

11.1.4 腎機能障害（20.0%）

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

11.2 その他の副作用

	5%以上	1%～5%未満
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症、疲労	粘膜炎症
胃腸障害	悪心、下痢、上部腹痛	便秘、嘔吐、腹痛、胃食道逆流性疾患

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

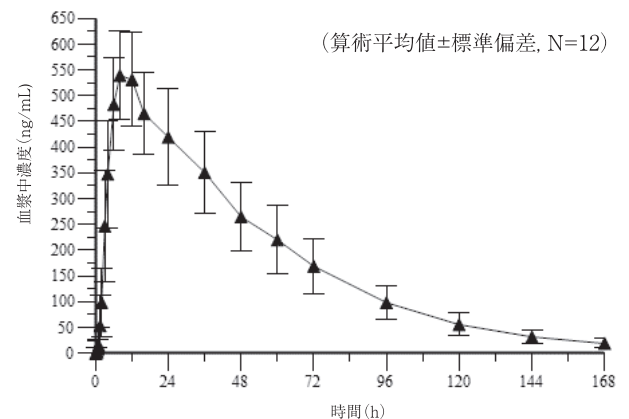
イヌを用いた反復投与毒性試験において、臨床曝露量未満に相当する用量で、胆管炎に伴った胆管上皮の乳頭状過形成（細胞増殖マーカー陽性ではあるものの、39週の時点では回復性あり）が報告されている²⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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



本剤500mgを食後単回経口投与したときのテボチニブの血漿中濃度推移

本剤500mgを食後単回経口投与したときのテボチニブの薬物動態パラメータ

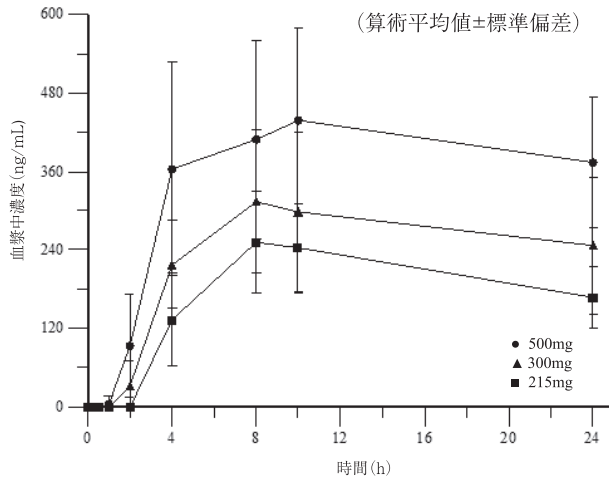
パラメータ	幾何平均値（幾何CV%）
N	12
C _{max} (ng/mL)	559 (17.0)
AUC _{0-∞} (h×ng/mL)	30118 (25.5)
t _{max} (h) ^a	8.0 (6.00-12.0)
t _{1/2} (h)	29.9 (14.5)
CL/f (L/h)	14.9 (25.5)
V _d /f (L)	644 (26.3)

^a中央値（範囲）

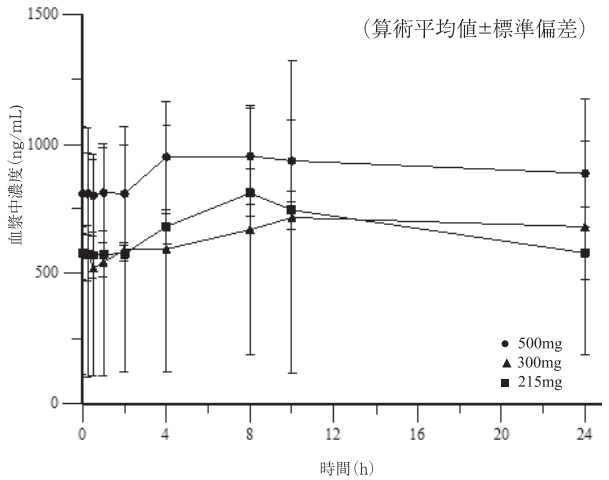
16.1.2 反復投与

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

1日目



14日目



癌患者に本剤を食後に1日1回反復経口投与したときのテポチニブの血漿中濃度推移

癌患者に本剤を食後に1日1回反復経口投与したときのテポチニブの薬物動態パラメータ

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

^a中央値 (範囲)

注) 本剤の承認用法・用量は「テポチニブ塩酸塩水和物として1回500mgを1日1回食後に経口投与」である。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人 (12例) に本剤500mgを単回経口投与したとき、空腹時投与に対する高脂肪食後投与におけるテポチニブのC_{max}及びAUC_{0-∞}の幾何最小二乗平均値の比は、それぞれ2.00及び1.63であった³⁾ (外国人データ)。

16.3 分布

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

16.4 代謝

テポチニブはチトクロムP450 (CYP) 3A4及び2C8によって代謝される (*in vitro*)。健康成人 (6例) に [¹⁴C] テポチニブ500mgを単回経口投与したとき、投与240時間後までの血漿中の主な代謝物としてMSC2571109A (ケトン体 (R体)) が検出された (血漿中総放射能及び未変化体のAUC_{240h}に対する割合は、それぞれ40.4%及び74.9%)⁶⁾ (外国人データ)。

16.5 排泄

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

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

本剤500mgを食後に単回経口投与したとき、肝機能正常被験者 (6例) に対する軽度 (Child-Pugh分類A) の肝機能障害患者 (6例) のテポチニブのC_{max}及びAUC_{0-∞}の幾何最小二乗平均値の比は、それぞれ1.02及び0.95であった。また、肝機能正常被験者 (6例) に対する中等度 (Child-Pugh分類B) の肝機能障害患者 (6例) のテポチニブのC_{max}及びAUC_{0-∞}の幾何最小二乗平均値の比は、それぞれ0.710及び0.879であった⁷⁾ (外国人データ)。[9.3.1参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ダビガトランエテキシラート

健康成人 (20例) に本剤500mgを1日1回8日間反復経口投与した後、ダビガトランエテキシラート (P-gpの基質) 75mgを単回経口投与したとき、ダビガトランエテキシラート単独投与時に対する本剤併用投与時におけるダビガトランエテキシラートのC_{max}及びAUC_{0-∞}の幾何最小二乗平均値の比は、それぞれ1.38及び1.45であった⁸⁾ (外国人データ)。[10.2参照]

16.7.2 その他

(1) 健康成人 (12例) にオメプラゾール (プロトンポンプ阻害剤) 40mgを1日1回5日間反復経口投与した後、本剤500mgを食後に単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するオメプラゾール併用投与時のテポチニブのC_{max}及びAUC_{0-∞}の幾何最小二乗平均値の比は、それぞれ1.04及び1.10であった⁹⁾ (外国人データ)。

(2) 健康成人 (12例) に本剤500mgを11日間反復経口投与した後、ミダゾラム (CYP3Aの基質) 7.5mgを単回経口投与したとき、ミダゾラム単独投与時に対する本剤併用投与時におけるミダゾラムのC_{max}及びAUC_{0-∞}の幾何最小二乗平均値の比は、それぞれ1.04及び1.01であった¹⁰⁾ (外国人データ)。

(3) テポチニブはP-gpの基質であり、乳癌抵抗性蛋白質 (BCRP)、有機カチオントランスポーター (OCT) 1、多剤毒物排出蛋白質 (MATE) 1及びMATE2-Kを阻害した (IC₅₀値は、それぞれ1.9、2.3、3.6及び1.1μmol/L)。また、MSC2571109A (ケトン体 (R体)) はUDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) 1A1、有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) 1B1、OCT1、OCT2及びMATE2-Kを阻害した (IC₅₀値は、それぞれ1.1、0.79、0.60、0.04及び0.36μmol/L)¹¹⁾ (*in vitro*)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

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

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

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

注1) 血液検体及び腫瘍組織検体ともに、核酸ベースの診断法を用いて検査された。当該検査との同等性が確認されたArcher[®]METコンパニオン診断システムが、血液検体及び腫瘍組織検体のコンパニオン診断薬等として製造販売承認されている。

® : ArcherDX, Inc. (米国) の登録商標

注2) 安全性評価対象のうちデータカットオフ時点で追跡期間が3.5ヵ月以上有する集団から治験実施基準を満たしていなかった1例を除いた集団が有効性評価対象とされた。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

18.2 抗腫瘍作用

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

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：テボチニブ塩酸塩水和物 (Tepotinib Hydrochloride Hydrate)

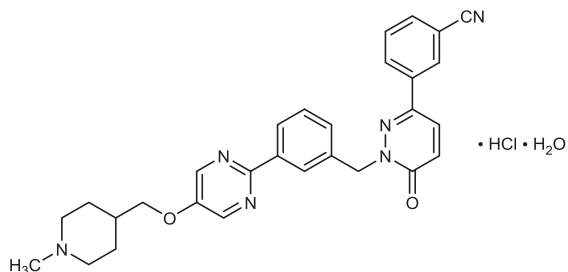
化学名：3-[1-[(3-{5-[(1-Methylpiperidin-4-yl)methoxy]pyrimidin-2-yl} phenyl)methyl]-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl] benzonitrile monohydrochloride monohydrate

分子式：C₂₉H₂₈N₆O₂·HCl·H₂O

分子量：547.05

性状：本品は白色の粉末である。

化学構造式：



融点：約150-200℃

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

(PTP) 60錠 (10錠×6)

23. 主要文献

- 1) 社内資料：RF0480試験及びRF5400試験 (2020年3月25日承認、CTD2.6.6.6)
- 2) 社内資料：13-DA009-N0試験 (2020年3月25日承認、CTD 2.6.6.3.9)
- 3) 社内資料：MS200095-0044試験 (2020年3月25日承認、CTD 2.7.1.2.2)
- 4) 社内資料：EMR200095-003試験 (2020年3月25日承認、CTD 2.7.6.2.6)

5) 社内資料：DMPK 94-11試験及びDMPK 55-12試験 (2020年3月25日承認、CTD2.7.2.3.2)

6) 社内資料：EMR200095-007試験 (2020年3月25日承認、CTD 2.7.2.2.7)

7) 社内資料：MS200095-0028試験 (2020年3月25日承認、CTD 2.7.2.2.9)

8) 社内資料：MS200095-0032試験 (2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2.11)

9) 社内資料：MS200095-0039試験 (2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2.12)

10) 社内資料：MS200095-0030試験 (2020年3月25日承認、CTD 2.7.2.2.10)

11) 社内資料：XT185024試験 (2020年3月25日承認、CTD 2.6.4.7.1)

12) 社内資料：MS200095-0022試験 (2020年3月25日承認、CTD 2.7.6.2)

13) 社内資料：PSR-ONC-EMD1214063-001試験 (2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2.1)

14) 社内資料：ONC207-1-83MFH試験 (2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

メルクバイオフーマ株式会社

メディカル・インフォメーション

東京都目黒区下目黒1丁目8番1号 アルコタワー

0120-870-088

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

MERCK

メルクバイオフーマ株式会社

東京都目黒区下目黒1丁目8番1号 アルコタワー