

テプミトコ錠 250 mg に係る
医薬品リスク管理計画書

メルクバイオファーマ株式会社

(別紙様式2)

テプミトコ錠 250 mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	テプミトコ錠250 mg	有効成分	テポチニブ塩酸塩水和物
製造販売業者	メルクバイオファーマ株式会社	薬効分類	874291
提出年月日		令和5年3月29日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
間質性肺疾患	QT 間隔延長	該当なし
体液貯留		
肝機能障害		
腎機能障害		
1.2. 有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
使用成績調査 [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]
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と提供
患者向け資材 (テプミトコによる治療を受けられる患者さんとご家族へ) の作成と提供

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：メルクバイオフーマ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2020年3月25日	薬効分類	874291
再審査期間	10年	承認番号	30200AMX00435000
国際誕生日	2020年3月25日		
販売名	テプミトコ錠 250 mg		
有効成分	テポチニブ塩酸塩水和物		
含量及び剤型	1錠中にテポチニブ塩酸塩水和物 250 mg を含む錠剤		
用法及び用量	通常、成人にはテポチニブ塩酸塩水和物として、1回 500 mg を1日1回食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。		
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		
承認条件	<ol style="list-style-type: none"> 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。 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。 		
備考			

変更の履歴

前回提出日：

令和4年12月22日

変更内容の概要：

- ① 追加の医薬品安全性監視活動から製造販売後臨床試験を削除
- ② 「5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化策の一覧」における「使用成績調査」の報告書の作成予定日を更新

変更理由：

- ① 患者への薬剤提供等目的で承認後に治験から切り替えて継続実施する製造販売後臨床試験について、通知に基づく削除
- ② 使用成績調査の中間報告書を提出したため

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
間質性肺疾患	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国際共同第 II 相試験 MS200095-0022（VISION 試験）のコホート A の全体集団及び日本人集団における発現率に基づき設定した。</p> <p>本剤との因果関係が否定できない間質性肺疾患の関連事象が 3.8%（5/130 例：間質性肺疾患 2 例（1.5%）、肺臓炎 2 例（1.5%）、急性呼吸不全 1 例（0.8%））に認められ、このうち、Grade 3 以上の事象は 1.5%（2/130 例：肺臓炎及び死亡に至った急性呼吸不全が各 1 例（0.8%））であった。日本人患者において、本剤との因果関係が否定できない間質性肺疾患が 11.8%（2/17 例：重篤及び非重篤、いずれも Grade 2）に認められた。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">• 通常の医薬品安全性監視活動• 追加の医薬品安全性監視活動として、以下の項目を実施する。 使用成績調査 <p>【設定理由】</p> <p>使用成績調査を実施し、本薬の通常診療下における間質性肺疾患に関する副作用情報（患者背景、処置等を含む）を確実に収集し、その発現状況等を把握する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">• 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 電子添文の「警告」、「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」の項に「間質性肺疾患」を記載して注意喚起を行う。2. 患者向医薬品ガイドにより情報提供を行う。• 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供2. 患者向け資材（テプミトコによる治療を受けられる患者さんご家族へ）の作成と提供

	<p>【設定理由】</p> <p>間質性肺疾患の発現リスク等に関する情報を提供し、早期診断を促すとともに、医療現場における副作用の迅速かつ適切な管理を促す。</p>
<p>体液貯留</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>VISION 試験コホート A の全体集団及び日本人集団における発現率に基づき設定した。</p> <p>本薬との因果関係が否定できない体液貯留が 61.5% (80/130 例：末梢性浮腫 70 例 (53.8%)、低アルブミン血症 14 例 (10.8%)、胸水及び浮腫各 6 例 (4.6%) 等) に認められた。そのうち、Grade 3 以上の事象は 11.5% (15/130 例) に認められ、最も発現率が高い事象は末梢性浮腫 7.7% (10 例) であった。日本人において、本剤との因果関係が否定できない体液貯留が 58.8% (10/17 例) に認められ、このうち、Grade 3 以上の事象は 11.8% (2/17 例：末梢性浮腫及び低アルブミン血症各 1 例 (5.9%)) であった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下の項目を実施する。 使用成績調査 <p>【設定理由】</p> <p>使用成績調査を実施し、本薬の通常診療下における体液貯留に関する副作用情報（患者背景、処置等を含む）を確実に収集し、その発現状況等を把握する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 電子添文の「重大な副作用」の項に「体液貯留」を記載して注意喚起を行う。 2. 患者向医薬品ガイドにより情報提供を行う。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供 2. 患者向け資材（テプミトコによる治療を受けられる患者さんとご家族へ）の作成と提供

	<p>【設定理由】</p> <p>体液貯留の発現リスク等に関する情報を提供し、早期診断を促すとともに、医療現場における副作用の迅速かつ適切な管理を促す。</p>
肝機能障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>VISION 試験コホート A の全体集団及び日本人集団における発現率に基づき設定した。</p> <p>本薬との因果関係が否定できない肝機能障害の事象が 13.1%（17/130 例：AST、ALT、γ-GTP、ALP の上昇等）に認められ、このうち、Grade 3 以上の事象は 4.6%（6/130 例）であった。日本人において、本薬との因果関係が否定できない肝機能障害が 29.4%（5/17 例：AST、ALT、γ-GTP、ALP の上昇等）に認められ、このうち、Grade 3 以上の事象は 11.8%（2/17 例）であった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下の項目を実施する。 使用成績調査 <p>【設定理由】</p> <p>使用成績調査を実施し、本薬の通常診療下における肝機能障害に関する副作用情報（患者背景、処置等を含む）を確実に収集し、その発現状況等を把握する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 電子添文の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項に「肝機能障害」を記載して注意喚起を行う。 2. 患者向医薬品ガイドにより情報提供を行う。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供 <p>【設定理由】</p> <p>肝機能障害の発現リスク等に関する情報を提供し、早期診断を促すとともに、医療現場における副作用の迅速かつ適切な管理を促す。</p>

腎機能障害

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤の臨床試験において、本薬との因果が否定できない腎機能障害が認められたこと、日本人で血中クレアチニン増加の発現率が高いことに基づき設定した。

VISION 試験コホート A において、本薬との因果関係が否定できない腎機能障害の事象が、20.0% (26/130 例：血中クレアチニン増加 18 例 (13.8%)、腎不全 3 例 (2.3%)、急性腎障害 2 例 (1.5%) 等) に認められ、このうち、Grade 3 以上の事象は 1.5% (2/130 例：腎不全、慢性腎臓病、高カリウム血症各 1 例 (0.8%)) であった。日本人において、本薬との因果関係が否定できない腎機能障害の事象が、58.8% (10/17 例：血中クレアチニン増加 9 例 (52.9%) 等) に認められ、このうち、Grade 3 以上の事象は 5.9% (1/17 例) であった。

その他の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な腎機能障害の事象が 2 例に認められ、いずれも急性腎障害 (Grade 2 及び Grade 3) であった。日本人における発現は認められなかった。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下の項目を実施する。
使用成績調査

【設定理由】

使用成績調査を実施し、本薬の通常診療下における腎機能障害に関する副作用情報 (患者背景、処置等を含む) を確実に収集し、その発現状況等を把握する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 電子添文の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項に「腎機能障害」を記載して注意喚起を行う。
 2. 患者向医薬品ガイドにより情報提供を行う。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成及び提供

【設定理由】

腎機能障害の発現リスク等に関する情報を提供し、早期診断を促すとともに、医療現場における副作用の迅速かつ適切な管理を促す。

重要な潜在的リスク

QT 間隔延長

重要な潜在的リスクとした理由：

以下に示す非臨床試験成績及び臨床試験での発現状況に基づき設定した。

安全性薬理試験において、hERG カリウム電流に対する本薬の阻害作用が認められた。

VISION 試験コホート A において、本薬との因果関係が否定できない QT/QTc 間隔延長が 1.5% (2/130 例) に認められた。うち 1 例は日本人患者であった。いずれの事象も Grade 2 以下であり、本薬の投与中断に至った QT/QTc 間隔延長が 0.8% (1/130 例：心電図 QT 延長 1 例) に認められた。また、QTcF 値のベースラインからの増加が 60 msec を超えた患者が 3.8% (7/130 例) 認められた。

その他の臨床試験において、本薬との因果関係の否定できなかった Grade 3 以上の心電図 QT 延長が 1 例に認められた。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下の項目を実施する。
使用成績調査

【設定理由】

使用成績調査を実施し、本薬の通常診療下における QT 間隔延長に関する副作用情報（患者背景、処置等を含む）を確実に収集し、その発現状況等を把握する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。
電子添文の「その他の副作用」の項に「心電図 QT 延長」を記載して注意喚起を行う。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供

【設定理由】

医療関係者への確実な情報提供及び適正な使用に関する理解を促す。

重要な不足情報

該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討	
追加の医薬品安全性監視活動	
使用成績調査 [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]	
<p>【安全性検討事項】 間質性肺疾患、体液貯留、腎機能障害、肝機能障害、QT 間隔延長</p> <p>【目的】 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患者を対象に、本剤を使用実態下で投与したときの安全性等を更に明らかにする。</p> <p>【実施計画】 調査予定症例数：安全性解析対象症例として 100 例 調査方法：中央登録、全例調査方式 調査期間：2020 年 6 月～2022 年 9 月（2 年 4 ヶ月） 登録期間：2020 年 6 月～2021 年 3 月（本剤発売から 10 ヶ月） 観察期間：本剤投与開始日より 1 年間（最長 52 週間）</p> <p>2020 年 11 月 30 日までに本剤の投与を開始した全症例を、調査票回収対象とする。また、2020 年 12 月 1 日以降に本剤の投与を開始する症例については、全例調査に係る承認条件が解除されるまでの間、調査票の回収を必要としない症例登録を継続し、必要に応じ調査票を回収して適切な情報が入手できる体制を維持する。ただし、2020 年 12 月 1 日以降に本剤の投与を開始する症例であっても、調査実施計画書の改訂日までに、登録を完了した症例については、調査票回収対象とする。</p> <p>【実施計画の根拠】 本調査の対象である MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の非小細胞肺癌は極めて希な遺伝子変異を有する疾患であり、本剤の本邦における使用経験は限られている。そのため、使用実態下における安全性情報を収集し医療従事者に情報提供することを目的に、使用成績調査を実施する。</p>	

調査予定症例数：

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患者は希少な疾病であるため、承認後に本剤が投与される患者は、年間で 100～200 例程度と推察している。なお、主要な評価項目として設定した安全性検討事項とした有害事象の発現について、二項分布に従うと仮定した場合、有害事象の発現割合は少なくとも 95%信頼区間幅 (Clopper-Pearson) が 20.3%以下になるような精度で推定できる。

本調査の安全性検討事項のうち、VISION 試験のコホート A で認められた最も発現割合の低い安全性検討事項の有害事象は「間質性肺疾患 (3.8%)」及び「QT 間隔延長 (3.8%)」であり、これらを真の発現割合とし、当該調査の予定症例数を 100 例に設定すると、少なくとも 1 例検出することができる確率は 95%を超える。

観察期間の設定根拠：

VISION 試験のコホート A における本剤投与後に発現した安全性検討事項の有害事象の初回発現時期を考慮した場合、当該調査の観察期間 (52 週) 内で、大部分の各安全性検討事項の有害事象が確認可能と考える。なお、臨床試験では多くの患者で、投与後 3 ヶ月以内に奏効が認められた。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

「安全性定期報告」により定期的に報告を行い、「再審査申請資料」として最終的な報告を行う。また、調査開始より 1 年 9 ヶ月後に中間集計を行い、調査終了時に最終解析を行う。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

1. 安全性検討事項の発現傾向やリスク因子が明らかになった場合に、電子添文、医療従事者向け及び患者向け資材等の改訂の必要性について検討を行う。
2. 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。
3. 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の要否について検討を行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 重要な特定されたリスク：間質性肺疾患、体液貯留、肝機能障害、腎機能障害 2. 重要な潜在的リスク：QT 間隔延長 <p>【目的】</p> <p>本剤の安全性に関する情報、並びに各安全性検討事項の早期検出と適切な診断・治療方法、及び各発現状況に関する情報を医療従事者に提供する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 納入時に医薬情報担当者が情報の提供及び説明を行い、資材の活用を依頼する。 • 企業ホームページに掲載する。 • PMDA ホームページに掲載する <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</p> <p>安全性定期報告時に本剤の副作用発現状況を検討し、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、実施計画書の改訂、追加の資材作成等を検討する。</p>
患者向け資材（テプミトコによる治療を受けられる患者さんとご家族へ）の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>重要な特定されたリスク：間質性肺疾患、体液貯留</p> <p>【目的】</p> <p>本剤の安全性に関する情報、並びに副作用の注意喚起及び早期検出のための情報等を提供する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 納入時に医薬情報担当者が情報の提供及び説明を行い、資材の活用を依頼する。 • 企業ホームページに掲載する。 • PMDA ホームページに掲載する

【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】

安全性定期報告時に本剤の副作用発現状況を検討し、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断された場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には、資材の改訂、実施計画書の改訂、追加の資材作成等を検討する。

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討。				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査	該当せず	発売開始より 6ヵ月後	終了	作成済み (2021年 1月提 出)
使用成績調査	100例	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時 ・発売開始より 1年9ヵ月後 ・調査終了時 ・再審査申請時 	実施中	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時 ・<u>中間報告書(第1.0版)</u>(作成済み) (2021年 12月提 出) ・調査終了時(2023年3月)

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

該当なし

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動 の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査	発売開始より6ヵ月後	終了
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	安全性定期報告書提出時	実施中
患者向け資材（テプミトコによる治療を受けられる患者さんご家族へ）の作成と提供	安全性定期報告書提出時	実施中