

常見適應症¹ (FDA 於 2021 年 2 月加速核可上市；並於 2024 年 2 月正式核准上市)

- 帶有導致間質上皮轉化因子外顯子 14 跳讀式突變 (MET exon 14 skipping mutation) 的轉移性之非小細胞肺癌 (NSCLC) 成人病人。

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
Metastatic NSCLC, harboring <i>MET</i> exon 14 alteration (VISION, NCT02864992) Ref: JAMA Oncol. 2023 Sep 1;9(9): 1260-1266.	Phase II, open-label, single-arm trial Patients with METex14-skipping advanced/metastatic NSCLC. 80.5% adenocarcinoma. Cohort A: 164 treatment naïve patients; Cohort C: 149 pretreated patients.	Median f/u: 32.6 months (Cohort A; Cohort C) ORR: 57.3%; 45.0%. mDOR: 46.4 months; 12.6 months. mPFS: 12.6 months; 11.0 months. mOS: 21.3 months; 19.3 months. ORR in 57 patients with baseline brain metastasis: 56.1%. Intracranial ORR in 15 patients: 66.7% Grade 3/4 TRAEs: 34.8%. TRAEs leading to discontinuation: 14.7%. (8% due to edema)	Tepotinib 450 mg PO QDPC (with food) until disease progression.

試驗評論：

- VISION 試驗證實 MET 外顯子突變的轉移性非小細胞肺癌病人，接受 tepotinib 治療能達到中等程度的控制率，無論是在未經治療病人，或是已接受全身性治療之病人。
 - 而在試驗初期已有腦轉移之肺癌病人，使用 tepotinib 能達到的全身客觀緩解率與非腦轉移病人類似，且其中 15 位有以影像追蹤治療前後變化的病人，其腦部轉移控制率有 66.7%。表示此藥對 BBB 的穿透率良好。
- mDOR: median duration of response; MET: mesenchymal-epithelial transition; mPFS: median progression-free survival; mOS: median overall survival; NSCLC: non-small cell lung cancer; ORR: overall response rate; TRAE: treatment-related adverse events.

致吐性及骨髓方面副作用²

- 致吐性：低 (10~30%的病人會有嘔吐副作用)
- 血液學方面副作用：淋巴細胞減少 (57% ; 3/4 級：15%) ; 貧血 (31% ; 3/4 級：3.6%) ; 白血球減少 (25% ; 3/4 級：1.9%) ; 血小板計數減少 (24% ; 3/4 級：0.6%)

注意事項及常見副作用²

- 常見副作用 (≥20%) 包括：水腫、噁心、骨骼肌肉疼痛、腹瀉、呼吸困難、食慾下降、皮疹。
- 其他各系統副作用如下：
 1. 全身性副作用：水腫 (81% ; 3/4 級：16%)、疲累感 (30% ; 3/4 級：1.9%)
 2. 腸胃道方面副作用：噁心 (31% ; 3/4 級：1.3%)、腹瀉 (29% ; 3/4 級：0.6%)、腹痛 (19% ; 3/4 級：0.6%)、便秘 (19% ; 3/4 級：0.6%)、嘔吐 (15% ; 3/4 級：1%)
 3. 肌肉骨骼副作用：骨骼肌肉疼痛 (30% ; 3/4 級：3.2%)
 4. 呼吸系統與胸腔方面副作用：呼吸困難 (24% ; 3/4 級：2.6%)、咳嗽 (18% ; 3/4 級：0.3%)、肋膜腔積水 (14% ; 3/4 級：4.2%)、間質性肺炎 (2% ; 3/4 級：1%)
 5. 代謝性副作用：食慾降低 (21% ; 3/4 級：1.0%)
 6. 感染方面副作用：肺炎 (12% ; 3/4 級：3.8%)
 7. 皮膚方面副作用：皮疹 (21% ; 3/4 級：1.3%)
 8. 實驗室數值異常：白蛋白下降 (81% ; 3/4 級：9%)、肌酸酐上升 (60% ; 3/4 級：1%)、ALP 上升 (52% ; 3/4 級：1.6%)、ALT 上升 (50% ; 3/4 級：4.9%)、AST 上升 (40% ; 3/4 級：3.6%)、血鈉下降 (36% ; 3/4 級：9%)、GGT 上升 (29% ; 3/4 級：6%)、血鉀上升 (26% ; 3/4 級：1.9%)、血澱粉酶 (25% ; 3/4 級：5%)、血脂肪酶上升 (21% ; 3/4 級：5%)

註釋：當癌症藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括：藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀，或是當下併用的其他藥物的可能副作用。

藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的常見毒性標準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)，常使用來描述病人接受化學治療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類，分為輕微 (1 級)、中級 (2 級)、嚴重 (3 級)、致命 (4 級) 或死亡 (5 級)。當發生 3 級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥；若發生 4 級情形，大多需要住院介入醫療處理。

給藥方式²

- 每日一次，每次於餐後服用完整 2 錠。錠劑不可剝半、不可磨粉。
若忘記服藥，於下一劑的 8 小時以上想起，可補服一次劑量。
- 對於難以吞嚥藥錠的病人：
可使用容器裝 30 毫升非碳酸水，攪拌使錠劑自然於溶液分散均勻 (並非溶解)，之後喝下此懸浮液，再以 30 毫升浸潤容器殘餘藥品，之後於一小時內喝完。

劑量調整³

- 腎功能不全調整：
 - 對於輕度至中度腎功能不全病人 (CLcr: 30~89 mL/min)：無須劑量調整。
 - 對於重度腎功能不全病人 (CLcr: <30 mL/min)：此類病人之藥動學資料尚未被研究。
- 肝功能不全調整：
 - 對於輕度至中度肝功能不全病人 (Child Pugh Class A 或 B)：無須劑量調整。
 - 對於重度肝功能不全病人 (Child Pugh Class C)：此類病人之藥動學資料尚未被研究。
- 對不良反應的調整與處理：
Tepotinib 的第一階段降低劑量為 225 mg PO QD。
若降低一階劑量後仍無法耐受，建議永久停藥。

副作用	嚴重程度	處理方式與劑量調整
間質性肺炎 (ILD)	任一程度	➤ 一旦懷疑可能是間質性肺炎，立刻停藥。 ➤ 若確診為間質性肺炎，永久停藥
AST/ALT 上升 但 T-bil 無上升	第三級	➤ 暫停用藥至 AST/ALT 恢復到基準值 ➤ 若暫停用藥七天內肝毒性緩解，則能以同樣劑量恢復用藥 ➤ 若七天以上該肝毒性才緩解，則降低一階劑量
	第四級	➤ 永久停藥
AST/ALT 與 T-bil 都上升但無膽汁鬱積或溶血證據	AST/ALT 大於 3 倍以上的正常上限值；T-bil 大於 2 倍以上的正常上限值	➤ 永久停藥

T-bil 上升但 AST/ALT 無上升	第三級	➤ 暫停用藥至 T-bil 恢復到基準值 ➤ 若暫停用藥七天內肝毒性緩解，則能以同樣劑量恢復用藥 ➤ 若七天以上該肝毒性才緩解，則降低一階劑量
	第四級	➤ 永久停藥
Lipase/amylase 上升	第三級	➤ 暫停用藥至恢復第二級以下 (含) ➤ 若暫停用藥十四天內緩解，則能以同樣劑量恢復用藥。 ➤ 若十四天以上才緩解，則降低一階劑量
	第四級	➤ 永久停藥
胰臟炎	第三級	➤ 永久停藥
其他不良反應	第二級	➤ 維持用藥。若無法耐受則暫停用藥直到緩解。緩解後以降低一階的劑量開始使用
	第三級	➤ 暫停用藥直到緩解。緩解後以降低一階的劑量開始使用
	第四級	➤ 永久停藥

● ILD: interstitial lung disease.

- 對藥物交互作用之劑量調整：詳見下方<藥物交互作用>

警告/注意事項與不良反應²

- 常見副作用的發生比率與型態：

副作用	臨床表現/徵象	臨床表現發生比率、型態與建議監測
間質性肺炎	呼吸困難、咳嗽、發燒	➤ 發生率：2%，第三級以上 1%。 ➤ 一旦懷疑間質性肺炎之可能，立刻暫停用藥，並進行鑑別診斷。
肝毒性	AST/ALT、T-bil 上升	➤ 發生率：第三級以上 AST/ALT 上升 4.7%。 ➤ 發生時間中位數：47 天。 ➤ 開始用藥的前三個月每兩週監測一次，隨後每月監測一次。
胰臟毒性	胰澱粉酶或胰脂肪酶上升	➤ 發生率：胰澱粉酶或胰脂肪酶上升 13%；第三

	升	級以上：5% (胰澱粉酶); 1.2% (胰脂肪酶)。 ➤ 用藥前須監測胰澱粉酶與胰脂肪酶基準值，並於治療期間持續監測。
可逆性的肌酸酐上升	肌酸酐上升	➤ 用藥後 21 天的血肌酸酐：中位數為上升 30%，停藥後會自然恢復。 ➤ 監測血肌酸酐，但此類影響與急性腎衰竭 (AKI) 無關。

➤ 對胎兒的影響：

基於動物試驗與藥理機轉，本藥可能造成孕期胎兒死亡或致畸胎之可能。

對於具生育可能之男女，服藥期間至停藥後一週前均需做好避孕措施。

➤ 對哺乳的影響：

目前尚無本藥乳汁分布之數據。建議服藥期間至停藥後一週前須避免哺乳。

➤ 對生育能力的影響：

根據動物試驗之結果，本藥可能造成男性及女性不孕症之可能。

藥物交互作用²

➤ 本藥主要經肝臟 CYP3A4 與 CYP2C8 代謝；且為 P-gp 之抑制劑。

➤ 交互作用試驗顯示，本藥品與強效 CYP3A4 抑制劑、強效 CYP3A4 引導劑併用下並無臨床上顯著的改變。故無需因以上並用藥品而調整劑量。

➤ 建議避免與 P-gp 受質藥物併用。若不得已需並用，則須按照該藥品的仿單進行劑量調整。

與 dabigatran 的交互作用研究顯示，與 tepotinib 並用會使 dabigatran 之 AUC 上升 50%。

臨床監測項目²

➤ 全血球計數：檢查基礎值並常規追蹤。

➤ 胰澱粉酶、胰脂肪酶：檢查基礎值並常規追蹤。

➤ 肝指數 (AST/ALT/T-bil)：開始用藥的前三個月每兩週監測一次，隨後每月監測一次。

➤ 追蹤水腫與肋膜腔積水症狀、間質性肺炎症狀 (咳嗽、呼吸困難、發燒)。

➤ 治療前評估妊娠狀態 (在具有生殖潛力的女性中)。

機轉^{3, 4}

➤ HGF/c-Met pathway：

- MET (mesenchymal-epithelial transition)為上皮細胞(epithelial cell)上的穿膜蛋白，其受質為 HGF (hepatocyte growth factor)。
- HGF/c-Met 路徑與胚胎發育、傷口復原、以及癌症發育有關。下游的訊息傳遞包括：RAS/RAF/MEK 路徑、PI3K/akt, STAT3 路徑，最終導致細胞存活以及增生
- MET 外顯子第十四段跳讀 (exon skipping)為一種基因突變，突變位置對應到 MET 蛋白上的 E3 ligase binding site。這類突變會使 MET 無法被 ubiquitin 辨認，導致過多的 MET 無法被蛋白酶體 (proteasome) 分解，進而產生 MET overexpression 的結果。

➤ **Selective MET inhibition :**

- Tepotinib、capmatinib 與 savolitinib 皆為第 Ib 類 MET 抑制劑，選擇性地與 MET ATP 結合區非 G1163 的位置結合。
- 第 Ia 類 MET 抑制劑為非選擇性，與 ATP 結合區的 G1163 位置結合，如 crizotinib；第 II 類抑制劑主要與 MET 非活化型態結合，如 cabozantinib, glesatinib, merestinib.

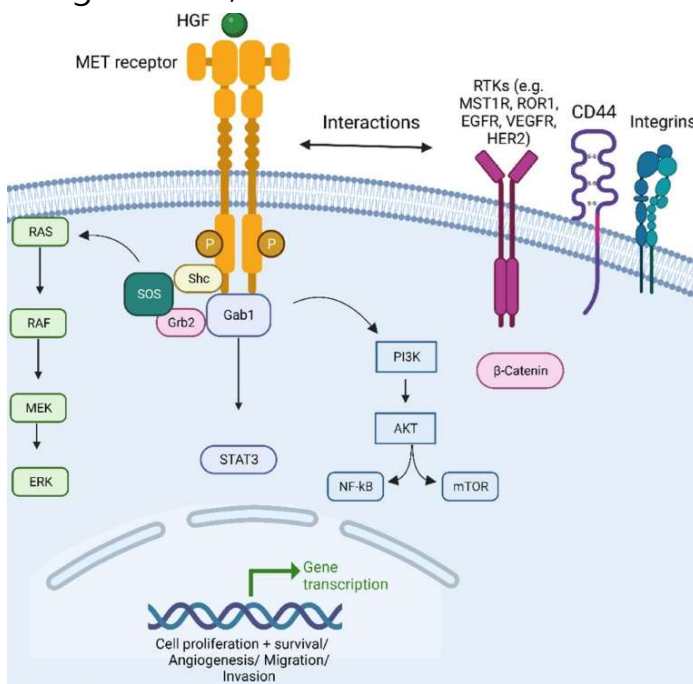


Figure 1. HGF/c-MET signaling pathway.

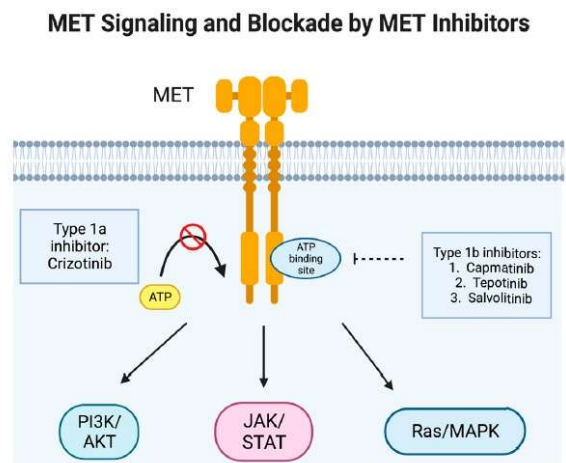


Figure 1. MET signaling pathway and blockade by MET inhibitors.

藥師小叮嚀

1. 本藥需隨餐服用，每日一次。
若忘記劑量，可於下一個劑量的 8 小時以上之前補服用一次劑量。
2. 對於難以吞嚥藥錠的病人：
可使用容器裝 30 毫升非碳酸水，攪拌讓錠劑自然均勻分散在溶液中(而非溶解)，然後喝下此懸浮液。接著再用 30 毫升的水潤洗容器內殘留的藥品，並於一小內喝完潤洗懸浮液。
3. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物之間交互作用。
4. 治療期間若有以下症狀，請通知您的醫師與個案管理師：

任何呼吸症狀的惡化如：呼吸困難、
咳嗽、發燒

急性腹痛
皮膚和眼白發黃、茶色尿液

5. 此藥對於孕婦及胎兒的影響未知。若有計畫生育之考量，請告知您的醫師。服藥期間與停藥後的一週內都須執行避孕措施。
6. 此藥對於母親乳汁的分布與對嬰兒的影響未知。最後一劑停藥後的一週內都須避免哺乳。
7. 副作用等級 3 或 4 級即表示該副作用需要回診或入院接受治療。
8. 臨床監測項目：全血球計數、胰澱粉酶、胰脂肪酶、肝指數 (AST/ALT/T-bil)、水腫與肋膜腔積水症狀、呼吸道症狀。

References:

1. Mazieres J, Paik PK, Garassino MC, et al. Tepotinib Treatment in Patients With MET Exon 14-Skipping Non-Small Cell Lung Cancer: Long-term Follow-up of the VISION Phase 2 Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2023;9(9):1260-1266.
2. TEPMETKO (tepotinib) tablets, for oral use [prescribing information]. Rockland, MA: EMD Serono, Inc.; 2024. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/214096s003lbl.pdf. Accessed October 6, 2025.
3. Spitaleri G, Trillo Aliaga P, Attili I, et al. MET in Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC): Cross 'a Long and Winding Road' Looking for a Target. *Cancers (Basel).* 2023;15(19):4779. Published 2023 Sep 28.
4. Hsu R, Benjamin DJ, Nagasaka M. The Development and Role of Capmatinib in the Treatment of MET-Dysregulated Non-Small Cell Lung Cancer-A Narrative Review. *Cancers (Basel).* 2023;15(14):3561. Published 2023 Jul 10.