

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤 RET^{注)}受容体型チロシンキナーゼ阻害剤

セルペルカチニブカプセル

レットヴィモ[®]カプセル 40mgレットヴィモ[®]カプセル 80mgRetevmo[®] Capsules

注)RET:rearranged during transfection

剤形	カプセル剤(硬カプセル剤)
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 注意一医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	レットヴィモカプセル 40mg:1カプセル中 セルペルカチニブ 40mg レットヴィモカプセル 80mg:1カプセル中 セルペルカチニブ 80mg
一般名	和名:セルペルカチニブ(JAN) 洋名:Selpercatinib(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日:2021年9月27日 薬価基準収載年月日:2021年11月25日 販売開始年月日:2021年12月13日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元:日本イーライリリー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本イーライリリー株式会社 Lilly Answers リリーアンサーズ TEL 0120-360-605 医療関係者向けホームページ: www.lillymedical.jp

本IFは2023年6月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等

へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	11
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	11
2. 製品の治療学的特性	2	2. 効能又は効果に関連する注意	11
3. 製品の製剤学的特性	3	3. 用法及び用量	12
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	4. 用法及び用量に関連する注意	14
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	5. 臨床成績	15
6. RMPの概要	4		
II. 名称に関する項目	5	VI. 薬効薬理に関する項目	35
1. 販売名	5	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	35
2. 一般名	5	2. 薬理作用	35
3. 構造式又は示性式	5		
4. 分子式及び分子量	5	VII. 薬物動態に関する項目	44
5. 化学名(命名法)又は本質	6	1. 血中濃度の推移	44
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	6	2. 薬物速度論的パラメータ	49
		3. 母集団(ポピュレーション)解析	49
III. 有効成分に関する項目	7	4. 吸収	50
1. 物理化学的性質	7	5. 分布	50
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7	6. 代謝	51
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7	7. 排泄	52
		8. トランスポーターに関する情報	53
IV. 製剤に関する項目	8	9. 透析等による除去率	53
1. 剤形	8	10. 特定の背景を有する患者	53
2. 製剤の組成	8	11. その他	57
3. 添付溶解液の組成及び容量	9		
4. 力価	9	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	58
5. 混入する可能性のある夾雑物	9	1. 警告内容とその理由	58
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	2. 禁忌内容とその理由	58
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	58
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	58
9. 溶出性	9	5. 重要な基本的注意とその理由	59
10. 容器・包装	9	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	60
11. 別途提供される資材類	10	7. 相互作用	62
12. その他	10	8. 副作用	64
		9. 臨床検査結果に及ぼす影響	71
		10. 過量投与	71

11. 適用上の注意	71
12. その他の注意	71
IX. 非臨床試験に関する項目	72
1. 薬理試験	72
2. 毒性試験	73
X. 管理的事項に関する項目	77
1. 規制区分	77
2. 有効期間	77
3. 包装状態での貯法	77
4. 取扱い上の注意	77
5. 患者向け資材	77
6. 同一成分・同効薬	77
7. 国際誕生年月日	77
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収 載年月日、販売開始年月日	77
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	78
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内 容	78
11. 再審査期間	78
12. 投薬期間制限に関する情報	78
13. 各種コード	78
14. 保険給付上の注意	79
XI. 文献	80
1. 引用文献	80
2. その他の参考文献	81
XII. 参考資料	82
1. 主な外国での発売状況	82
2. 海外における臨床支援情報	84
XIII. 備考	89
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたって の参考情報	89
2. その他の関連資料	89

略語表

略語	略語内容
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	乳癌耐性タンパク
BID	1日2回
CI	信頼区間
CL/F	見かけのクリアランス
CL _{ss} /F	定常状態における見かけのクリアランス
C _{max}	最高血漿中濃度
CYP	シトクロムP450
DLT	用量制限毒性
DOR	奏効期間
EC ₅₀	半数効果濃度
eGFR	推算糸球体濾過量
FGFR	線維芽細胞増殖因子受容体
hERG	ヒトether-à-go-go関連遺伝子
IC ₅₀	50%阻害濃度
IRC	独立評価委員会
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
LS	最小二乗
MATE	多剤排出トランスポーター
MedDRA	ICH国際医薬用語集
MTC	甲状腺髄様癌
MTD	最大耐量
NSCLC	非小細胞肺癌
OAT	有機アニオントランスポーター
OCT	有機カチオントランスポーター
ORR	奏効率
OS	全生存期間
PDX	患者由来異種移植
PFS	無増悪生存期間
P-gp	P-糖タンパク
QD	1日1回
QTcF	Fridercia法を用いた補正QT間隔
Δ Δ QTcF	QTcFのベースラインからの変化量のプラセボとの差
RAI	放射性ヨウ素
RET	Rearranged during transfection
RMP	医薬品リスク管理計画
RP2D	第Ⅱ相推奨用量
TC	甲状腺癌
TKI	チロシンキナーゼ阻害剤
TTR	奏効までの期間
VEGFR	血管内皮増殖因子受容体
V _c /F	見かけの中央コンパートメントの分布容積
V _{ss} /F	定常状態における見かけの分布容積
¹⁴ C	¹⁴ C標識体

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

レットヴィモ(一般名:セルペルカチニブ、以下本剤)は、RET、血管内皮増殖因子受容体(VEGFR)、線維芽細胞増殖因子受容体(FGFR)等のキナーゼ活性を阻害する。本剤は、RET 融合タンパク等のリン酸化を阻害し、下流のシグナル伝達分子のリン酸化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。

RET は腎臓及び腸管神経系の正常な発達、並びに成人の神経組織、神経内分泌組織、造血組織及び雄性生殖組織などの組織の維持に重要な役割を果たしていると考えられている¹⁾。また *RET* 遺伝子の変化は、複数の異なる組織由来の腫瘍で確認されており、腫瘍形成のドライバー遺伝子として機能していることが明らかになっている¹⁾。

RET の活性化は、主に RET のキナーゼドメインとパートナータンパク(CCDC6、KIF5B、NCOA4 等)の二量体化ドメインが融合することにより、リガンドに依存せず恒常的にキナーゼが活性化した状態になる染色体再構成(*RET* 融合遺伝子)と、キナーゼが直接的又は間接的に活性化される変異(*RET* 遺伝子変異)の二つの機序により起こると考えられている¹⁾。

本剤は、活性化された RET(*RET* 融合及び変異の双方)を阻害することで、腫瘍の増殖を阻害すると考えられる²⁾。非小細胞肺癌(NSCLC)及び甲状腺癌(TC)の一部の患者では *RET* 融合遺伝子が、甲状腺髄様癌(MTC)の一部の患者では *RET* 遺伝子変異がドライバーとして働くことが知られている¹⁾。*RET* 融合遺伝子は、NSCLC の約 2%^{3,4)}、甲状腺乳頭癌の 10~20%⁵⁾に認められ、*RET* 遺伝子変異は、MTC の遺伝性 MTC で 90%超⁶⁾、散发性 MTC で 60%超⁷⁾に認められている。

本剤は、LOXO Oncology, Inc が開発をはじめ、その後米国イーライリリー・アンド・カンパニーに開発が移管された。固形癌患者を対象とした国際共同第 I / II 相試験(LIBRETTO-001 試験)⁸⁾は、2017 年より開始された。

米国では、*RET* 融合遺伝子陽性の固形癌、*RET* 遺伝子変異陽性の MTC 及びその他の *RET* 活性化腫瘍を対象とした LIBRETTO-001 試験(データカットオフ日:2019 年 6 月 17 日)の成績に基づき、2020 年 5 月に「*RET* 融合遺伝子陽性の転移性の NSCLC(成人)、全身療法を要する *RET* 遺伝子変異陽性の進行・転移性の MTC(成人及び 12 歳以上の小児)、全身療法を要する及び(放射性ヨウ素内用療法が適切な場合)同療法不応の *RET* 融合遺伝子陽性の進行・転移性の TC(成人及び 12 歳以上の小児)」の適応で、世界で初めて承認された^{注 1)}。EU では、LIBRETTO-001 試験の成績に基づき、2021 年 2 月に「免疫療法及び/又はプラチナ製剤ベースの化学療法歴のある全身療法を要する *RET* 融合遺伝子陽性の進行性の NSCLC(成人)、ソラフェニブ及び/又はレンバチニブの治療歴のある全身療法を要する *RET* 融合遺伝子陽性の進行性の TC(成人)、カボザンチニブ^{注 2)}及び/又はバンデタニブの治療歴のある全身療法を要する *RET* 遺伝子変異陽性の進行性の MTC(成人及び 12 歳以上の小児)」の適応で承認された^{注 1)}。2021 年 12 月時点において、セルペルカチニブは、*RET* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC にかかわる効能・効果にて 36 の国と地域で承認されており、また、*RET* 融合遺伝子陽性の根治切除不能な TC 及び *RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な MTC にかかわる効能・効果にて 35 の国と地域で承認されている。

本邦では、2020 年 11 月に「希少疾病用医薬品」の指定を受け、主に LIBRETTO-001 試験(データカットオフ日:2020 年 3 月 30 日)の成績に基づき日本イーライリリー株式会社が製造販売承認申請を行い、2021 年 9 月に「*RET* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の効能又は効果で承認された。また、同じく、

LIBRETTO-001 試験(データカットオフ日:2020年3月30日)の成績に基づき、「RET 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌」及び「RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌」の適応で製造販売承認申請を行い、2022年2月に追加承認された。

注1)本剤の承認された効能・効果は「V.1. 効能又は効果」の項参照。

注2)本邦承認外。最新の添付文書を参照。

2. 製品の治療学的特性

(1) セルペルカチニブは、RET、VEGFR、FGFR等のキナーゼ活性を阻害する。セルペルカチニブは、RET融合タンパク等のリン酸化を阻害し、下流のシグナル伝達分子のリン酸化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。

(「VI.2.(2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

(2) 本剤は十分な経験を有する病理医又は検査施設により、RET 遺伝子異常が確認された患者に投与する薬剤である。

(「V.2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照)

(3) 検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いて検査を行う。

(「V.2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照)

(4) 国際共同第I/II相試験(LIBRETTO-001 試験)におけるRET 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者において、第II相パートのみの奏効率(95%信頼区間)は、化学療法歴*1のない患者(未治療例)35例(日本人患者1例を含む)で71.4%(53.7-85.4)、化学療法歴*1のある患者(既治療例)134例(日本人患者25例を含む)で55.2%(46.4-63.8)であった(主要評価項目)。

*1 プラチナ製剤ベースの化学療法(プラチナ製剤に不適格な場合はその他の化学療法)又はPD-1/PD-L1 免疫療法のいずれか又は両者による標準治療

(「V.5.(3) 用量反応探索試験」の項参照)

(5) 国際共同第I/II相試験(LIBRETTO-001 試験)におけるRET 融合遺伝子陽性の根治切除不能なTC患者において、第II相パートのみの奏効率(95%信頼区間)は、化学療法歴*2のない患者(未治療例)12例^{注1)}で100%(73.5-100)、化学療法歴*3のある患者(既治療例)10例^{注2)}(日本人患者1例を含む)で50.0%(18.7-81.3)であった(主要評価項目)。

*2 ソラフェニブ又はレンパチニブによる標準治療

*3 ソラフェニブ又はレンパチニブによる標準治療。適宜、放射性ヨウ素抵抗性でもあること

注1)低分化癌1例を含む

注2)未分化癌2例、低分化癌2例を含む

(「V.5.(3) 用量反応探索試験」の項参照)

(6) 国際共同第I/II相試験(LIBRETTO-001 試験)におけるRET 遺伝子変異陽性の根治切除不能なMTC患者において、第II相パートのみの奏効率(95%信頼区間)は、化学療法歴*4のない患者(未治療例)90例で63.3%(52.5-73.2)、化学療法歴*5のある患者(既治療例)97例(日本人患者1例を含む)で68.0%(57.8-77.1)であった(主要評価項目)。

*4 カボザンチニブもしくはバンデタニブ、又はRET 阻害活性を有する他のキナーゼ阻害剤による標準治療

*5 カボザンチニブ又はバンデタニブのいずれか又は両者による標準治療

(「V.5.(3) 用量反応探索試験」の項参照)

(7) 本剤の重大な副作用として、肝機能障害、QT 間隔延長、過敏症、高血圧及び間質性肺疾患が報告されている。

副作用(発現率 20%以上)は、口内乾燥、高血圧、ALT 増加、AST 増加、疲労、浮腫、下痢であった。

(「V. 5. (3) 用量反応探索試験」及び「VIII. 8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

本剤は硬カプセル剤で、含量別に色、大きさの異なる 2 種類のカプセル剤がある。

(「IV. 1. 剤形」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 適正使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・医療従事者向け資料: 適正使用ガイド (「XIII. 備考」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	・医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う 留意事項の一部改正等について (令和4年2月25日付 保医発0225第1号) (「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照)

本剤は「RET 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、RET 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌、RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌」を予定される効能又は効果として令和 2 年 11 月 25 日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定(指定番号: 第 495 号)を受けている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

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】
<ul style="list-style-type: none"> ・肝機能障害 ・QT間隔延長 ・過敏症 ・高血圧 ・間質性肺疾患 	<ul style="list-style-type: none"> ・出血 ・骨成長の異常(骨折を含む) ・胚・胎児毒性 ・肝機能障害を有する患者における安全性 	該当しない
有効性に関する検討事項		
該当しない		

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動 自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象の収集、評価及び当局への報告
追加の医薬品安全性監視活動 ・特定使用成績調査(RET融合遺伝子陽性の切除不能な非小細胞肺癌) ・特定使用成績調査(RET融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌、RET遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌) ・特定使用成績調査(小児)(RET融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌、RET遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌)
有効性に関する調査・試験の計画
該当しない

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動 添付文書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)の作成及び配布

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

レットヴィモ[®]カプセル 40mg

レットヴィモ[®]カプセル 80mg

(2) 洋名

Retevmo[®] Capsules

(3) 名称の由来

不明

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

セルペルカチニブ(JAN)

(2) 洋名(命名法)

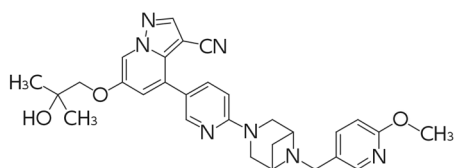
Selpercatinib(JAN)

(3) ステム

チロシンキナーゼ阻害剤: -tinib

3. 構造式又は示性式

構造式:



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{29}H_{31}N_7O_3$

分子量: 525.60

5. 化学名(命名法)又は本質

和名: 6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(6-{6-[(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル]-3,6-ジアザビシクロ
[3.1.1]ヘプタン-3-イル}ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-カルボニトリル(JAN)

洋名: 6-(2-Hydroxy-2-methylpropoxy)-4-(6-{6-[(6-methoxypyridin-3-yl)methyl]-3,6-diazabicyclo
[3.1.1]heptan-3-yl}pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-3-carbonitrile (JAN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号(治験成分記号): LY3527723、LOXO-292

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～淡黄色の粉末である。

(2) 溶解性

0.1 mol/L 塩酸にやや溶けにくく、アセトン及びエタノールに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

わずかに吸湿性を有する。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点: 約 208°C

(5) 酸塩基解離定数

pKa: 3.19、7.30

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当しない

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25°C/60%RH	ポリエチレン袋 + ドラム	12ヵ月	規格内	
加速試験	40°C/75%RH		6ヵ月	規格内	
苛酷 試験	温度	70°C/20%RH	ガラス皿(開放)	21日	規格内
	温度・湿度	70°C/75%RH	ガラス皿(開放)	21日	規格内
	光	曝光	開放	総照度: 約160万 lux·hr 総近紫外放射エネルギー: 約870 W·hr/m ²	規格内

測定項目: 性状、純度試験、含量等(性状は長期保存試験及び加速試験のみ)

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法: 赤外吸収スペクトル測定法

定量法: 液体クロマトグラフィー

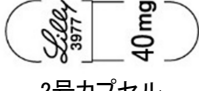

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

カプセル剤(硬カプセル剤)

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		レットヴィモカプセル40mg	レットヴィモカプセル80mg
外観及び性状	性状・剤形	灰色不透明の硬カプセル剤	青色不透明の硬カプセル剤
	外形	 2号カプセル	 0号カプセル
	直径(mm)	長径:約 18.0 短径:約 6.4	長径:約 21.7 短径:約 7.6
	重量(mg)	約194	約363

(3) 識別コード

販売名	レットヴィモカプセル40mg	レットヴィモカプセル80mg
識別コード	<i>Lilly</i> 3977	<i>Lilly</i> 2980

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	レットヴィモカプセル40mg	レットヴィモカプセル80mg
有効成分	1カプセル中 セルペルカチニブ40mg	1カプセル中 セルペルカチニブ80mg
添加剤	内容物:軽質無水ケイ酸、結晶セルロース カプセル本体:ゼラチン、酸化チタン、黒酸化鉄(40 mgのみ含有)、青色1号(80 mgのみ含有)	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

混入する可能性のある夾雑物は、原薬由来の不純物である。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	30°C/65%RH	PTP包装	12ヵ月	規格内	
加速試験	40°C/75%RH		6ヵ月	規格内	
苛酷試験	温度	80°C/30%RH	ガラス皿(開放)	15日	規格内
	温度・湿度	80°C/50%RH	ガラス皿(開放)	11日	規格内
	光	曝光	開放	総照度:約120万 lux・hr 総近紫外放射エネルギー: 約200 W・hr/m ²	規格内

測定項目:性状、純度試験、溶出性、含量等(性状と溶出性は長期保存試験及び加速試験のみ)

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性

日局溶出試験法(パドル法)により試験を行う。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

レットヴィモカプセル 40mg:56 カプセル[8 カプセル(PTP) × 7]

レットヴィモカプセル 80mg:56 カプセル[8 カプセル(PTP) × 7]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP シート及びアルミ箔

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

○RET融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

○RET融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌

○RET遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌

(解説)

国際共同第I/II相試験である LOXO-RET-17001 試験(以下、LIBRETTO-001 試験)の結果を踏まえ、この試験に組み入れられた患者背景(「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照)を考慮し、本剤の効能又は効果を「RET融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」、「RET融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌」、「RET遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌」に設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈RET融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設により、RET融合遺伝子陽性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用医薬品又は医療機器^{注)}を用いること。

5.2 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1 参照]

5.3 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。

〈RET融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌〉

5.4 十分な経験を有する病理医又は検査施設により、RET融合遺伝子陽性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用医薬品又は医療機器^{注)}を用いること。

5.5 放射性ヨウ素による治療の適応となる患者においては、当該治療を優先すること。

〈RET遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌〉

5.6 十分な経験を有する病理医又は検査施設により、RET遺伝子変異が確認された患者に投与すること。生殖細胞系列のRET遺伝子変異が陰性又は不明の場合は、承認された体外診断用医薬品又は医療機器^{注)}を用いて検査を行うこと。

5.7 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1 参照]

注)承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である:

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

(解説)

5.1 本剤は、RET融合遺伝子陽性を有する患者を対象とし、遺伝子異常の検査にコンパニオン診断薬を必要とすることから設定した。

- 5.2 本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うことが必要と考えられたことから設定した。
- 5.3 NSCLC の術後補助療法における本剤の有用性は確立していないと判断されたことから設定した。
- 5.4 本剤は、*RET* 融合遺伝子陽性を有する患者を対象とし、遺伝子異常の検査にコンパニオン診断薬を必要とすることから設定した。
- 5.5 根治切除不能な TC に関して、国内外の診療ガイドラインにおいて根治切除不能な TC 患者に対して本剤等の TKI よりも RAI を優先することが推奨されていることから、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、本剤の対象患者を選択する旨を設定した。
- 5.6 本剤は、*RET* 遺伝子変異陽性を有する患者を対象とすること及び、本邦の診療ガイドラインにおいて、すべての MTC 患者に対し、遺伝性 MTC の診断を目的として *RET* 遺伝学的検査を実施した上で治療方針を策定することが推奨されていることから設定した。
- 5.7 本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うことが必要と考えられたことから設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈*RET* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

通常、成人にはセルペルカチニブとして 1 回 160 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈*RET* 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌、*RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌〉

通常、成人にはセルペルカチニブとして 1 回 160 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

通常、12 歳以上の小児には体表面積に合わせて次の投与量(セルペルカチニブとして 1 回約 92 mg/m²)を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

小児の用量

体表面積	1回投与量
1.2 m ² 未満	80 mg
1.2 m ² 以上1.6 m ² 未満	120 mg
1.6 m ² 以上	160 mg

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

<効能共通>

国際共同第 I / II 相試験である LIBRETTO-001 試験では、標準治療が無効又は標準治療のない固形癌^注を対象とした第 I 相パートにおいて、本剤 20 mg 1 日 1 回～240 mg 1 日 2 回(BID)までの用量漸増を行い、本剤の最大耐量(MTD)及び第 II 相推奨用量(RP2D)を決定した。用量制限毒性(DLT)は、160 mg BID で 1 例(薬物過敏症)、240 mg BID で 2 例(血小板減少症及び腫瘍崩壊症候群)に発現した。この結果を踏まえ、RP2D を 160 mg BID と決定した。

第 II 相パートは、以下の 6 つのコホートから構成された。第 I 相パートで RP2D が投与され、かつ第 II 相パートのいずれかのコホートの基準を満たす患者は当該コホートの対象患者として解析することを可能とした(「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照)。

コホート1	RET 融合遺伝子陽性の固形癌で、過去に少なくとも1種類の標準治療を行い、腫瘍の増殖を認めた又は不耐であった患者
コホート2	RET 融合遺伝子陽性の固形癌で、標準治療の治療経験のない患者
コホート3	RET 遺伝子変異陽性の進行MTCで、過去に少なくともカボザンチニブ又はバンデタニブによる標準治療を行い、腫瘍の増殖を認めた又は不耐であった患者
コホート4	RET 遺伝子変異陽性の進行MTCで、カボザンチニブもしくはバンデタニブ、又はRET阻害活性を有する他のキナーゼ阻害剤による標準治療の治療経験のない患者
コホート5	以下のいずれかに該当する患者 ・コホート1～4に該当するが、測定可能病変のない患者 ・コホート3又は4の要件を満たさないMTC患者 ・MTC症候群スペクトラム癌(例えばMTC、褐色細胞腫)又は他のRET 遺伝子の変化/活性化を有する低分化甲状腺癌で、事前に治験依頼者の了解が得られた患者 ・cfDNAでRET 遺伝子の変化が陽性で、腫瘍検体中にその変化の存在が確認されない患者
コホート6	不耐を理由に他の選択的RET阻害薬を中止したコホート1～5 に適格である患者 ただし、治験依頼者の事前承認を条件に適格とする

<RET 融合遺伝子陽性の NSCLC>

LIBRETTO-001 試験の結果、既治療及び未治療の RET 融合遺伝子陽性の NSCLC に対して本剤 1 回 160 mg BID の有効性及び安全性が示されたことから、本剤の RET 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の用法及び用量を「通常、成人にはセルペルカチニブとして 1 回 160 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」とすることが妥当と判断された。

<RET 融合遺伝子陽性の TC/RET 遺伝子変異陽性の MTC>

RET 遺伝子異常の種類にかかわらず既治療及び未治療の RET 融合遺伝子陽性の TC 及び RET 遺伝子変異陽性の MTC に対して、本剤 1 回 160 mg BID の有効性及び安全性が示された。また、有効性の解析対象として、12 歳以上 18 歳未満の小児被験者ではコホート 3 及び 4 に 1 例ずつ計 2 例が含まれ、RET 遺伝子の変化を有する他の進行固形癌患者群であるコホート 5 にも小児被験者 1 例が含まれた。小児被験者はいずれも MTC であり、コホート 3 及び 4 の 1 例ずつ計 2 例に腫瘍縮小効果が認められた。コホート 3 の 1 例が横隔膜ヘルニア(グレード 3、治験薬との関連なし)により本剤を休薬したほかは、治験薬の投与中止や投与変更に至った有害事象は認められていない。

小児患者に対しては 160 mg BID 投与の経験は極めて限られており、固定用量の本剤 1 回 160 mg BID では、体格の小さい小児患者に対して本剤の曝露量が過剰になる可能性があること、本剤の血漿中濃度と $\Delta \Delta QTcF$ との関連について、血漿中濃度の増加に伴い、 $\Delta \Delta QTcF$ が延長することが示唆されたこと、及び生後 6 ヶ月以上 21 歳以下の RET 遺伝子異常を有する進行固形癌患者等を対象とした国際共同第 I / II 相

試験における予備的な検討結果として、本剤 92 mg/m² BID を投与した TC 患者に奏効例が認められたことから、小児患者に対する用法・用量を設定した。

このことから、RET 融合遺伝子陽性の根治切除不能な TC、RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な MTC の用法及び用量を、「通常、成人にはセルペルカチニブとして 1 回 160 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。通常、12 歳以上の小児には体表面積に合わせて次の投与量(セルペルカチニブとして 1 回約 92 mg/m²)を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定した。

注)本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

4. 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。

成人の場合 本剤の減量の目安

減量レベル	投与量
通常投与量	1回160 mg 1日2回
1段階減量	1回120 mg 1日2回
2段階減量	1回80 mg 1日2回
3段階減量	1回40 mg 1日2回

小児の場合 本剤の減量の目安

体表面積	減量レベル	投与量
1.2 m ² 未満	通常投与量	1回80 mg 1日2回
	1段階減量	1回40 mg/1回80 mg 1日2回 (1日量120 mg)
	2段階減量	1回40 mg 1日2回
	3段階減量 ^{注1)}	1回40 mg 1日1回
1.2 m ² 以上1.6 m ² 未満	通常投与量	1回120 mg 1日2回
	1段階減量	1回80 mg 1日2回
	2段階減量	1回40 mg/1回80 mg 1日2回 (1日量120 mg)
	3段階減量 ^{注1)}	1回40 mg 1日1回
1.6 m ² 以上	通常投与量	1回160 mg 1日2回
	1段階減量	1回120 mg 1日2回
	2段階減量	1回80 mg 1日2回
	3段階減量	1回40 mg 1日2回

注1)過敏症発現時のみ(過敏症以外で2段階減量において忍容性が得られない場合、投与中止)

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度 ^{注2)}	処置
ALT又はAST増加	グレード3又は4	グレード1以下に回復するまで休薬し、回復後は2段階減量して投与再開できる。 再開後に2週間以上再発しない場合には、1段階増量することができる。更に4週間以上再発しない場合には、もう1段階増量することができる。 減量した用量で投与中に再発した場合には、中止する。

副作用	程度 ^{注2)}	処置
QT間隔延長	QTc間隔>500 msec	QTc間隔<470 msecに回復するまで休薬し、回復後は1段階減量して投与再開できる。 2段階減量した用量で投与中に再発した場合には、中止する。
	重篤な不整脈を疑う所見や症状が認められた場合	中止する。
高血圧	グレード3又は4	回復するまで休薬し、回復後は1段階減量して投与再開できる。
過敏症(アナフィラキシー等の重篤な過敏症を除く) [11.1.3参照]	グレード1~4	回復するまで休薬し、副腎皮質ステロイドの全身投与を考慮する。回復後は副腎皮質ステロイドを併用しながら3段階減量して投与再開できる。 再開後に7日以上再発しない場合には、1段階ずつ発現時の用量まで増量できる。増量後に7日以上再発しない場合には、副腎皮質ステロイドを漸減する。
間質性肺疾患	グレード2	回復するまで休薬し、回復後は1段階減量して投与再開できる。
	グレード3又は4	中止する。
上記以外の副作用	グレード3又は4	回復するまで休薬し、回復後は1段階減量して投与再開できる。

注2) グレードはNCI-CTCAE ver. 4.03に準じる。

(解説)

- 7.1 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、十分な有効性及び安全性データは得られていないことから設定した。
- 7.2 各種副作用が認められた場合には休薬、減量又は中止が必要であることから、臨床試験で用いた用量調節基準等を参考に設定した。(「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」及び「Ⅷ. 8. (2) その他の副作用」の項参照)
- 12歳以上の小児患者における減量の目安については、母集団薬物動態モデルを用いた薬物動態シミュレーションに基づき、成人患者における各減量レベルに応じた本剤の曝露量が得られると推定される用法及び用量を設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

評価資料

開発の相	試験番号 [実施地域]	試験デザイン	対象/登録例数	用法・用量	目的
I/II	LOXO-RET-17001 (LIBRETTO-001) [日本を含む国際共同]	非盲検、非無作為化	第I相パート: 固形癌患者(12歳以上) 第II相パート: RET遺伝子異常を有する固形癌患者(12歳以上) 746例 日本人: 64例 (データカットオフ日: 2020年3月30日)	第I相パート: 用量: 20 mg 1日1回、 20 mg、40 mg、60 mg、 80 mg、120 mg、160 mg、 200 mg及び240 mg BID経口投与 第II相パート: 160 mg BID経口投与	第I相パート: DLT及びMTD 第II相パート: 有効性、安全性及び薬物動態

注) 本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「Ⅴ. 1. 効能又は効果」及び「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照。

参考資料

開発の相	試験番号 [実施地域]	試験デザイン	対象/登録例数	用法・用量	目的
I	LOXO-RET-18014 [外国]	非盲検、2パート、2期、固定シーケンス試験	健康被験者 24例(パート1及びパート2:各12例)	160 mg、単回経口投与	イトラコナゾール(パート1)及びリファンピシン(パート2)との薬物相互作用
I	LOXO-RET-18015 [外国]	単一施設、非盲検、無作為化、4期、クロスオーバー試験	健康被験者 20例	160 mg、単回経口投与	本剤の薬物動態に対する高脂肪食の影響 本剤の薬物動態に対するオメプラゾールによる胃内pHの変化の影響
I	LOXO-RET-18016 [外国]	非盲検、2パート試験	健康被験者(男性) 12例(パート1及びパート2:各6例)	パート1:[¹⁴ C]-セルペルカチニブ160 mg、単回経口投与 パート2:本剤160 mgの単回経口投与後、[¹⁴ C]-セルペルカチニブ約9.92 µgの単回静脈内投与	吸収、代謝及び排泄並びに絶対的バイオアベイラビリティ
I	LOXO-RET-18017 [外国]	非盲検、2期、固定シーケンス試験	健康被験者 16例	160 mg、BID、10日反復経口投与	ミダゾラムとの薬物間相互作用
I	LOXO-RET-18026 [外国]	非盲検、2期、固定シーケンス試験	健康被験者 16例	160 mg、BID、10日反復経口投与	レパグリニドとの薬物間相互作用
I	LOXO-RET-18032 [外国]	単回投与、無作為化、二重盲検(モキシフロキサシンは非盲検)、プラセボ及び陽性対照、4期、クロスオーバー試験	健康被験者 32例	本剤:320又は640 mg単回経口投与 モキシフロキサシン:400 mg(陽性対照)単回経口投与 本剤のプラセボ単回経口投与	本剤の再分極に及ぼす影響
I	LOXO-RET-18057 [外国]	用量漸増単回投与試験	健康被験者 18例	コホート1:320 mg コホート2:640 mg コホート3:720 mg いずれも単回経口投与	本剤単回投与後の薬物動態、安全性及び忍容性
I	LOXO-RET-18022 [外国]	非盲検、非無作為化、多施設共同、単回投与、並行群間試験	肝機能を除く健康な被験者及び健康被験者 36例	160 mg、単回経口投与	軽度、中等度及び重度肝機能障害の被験者に投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態
I	LOXO-RET-18023 [外国]	非盲検、非無作為化、多施設共同、単回投与、並列コホート試験	腎機能を除く健康な被験者及び健康被験者 37例	160 mg、単回経口投与	軽度、中等度及び重度腎機能障害の被験者に投与したときの薬物動態
I	LOXO-RET-19075 [外国]	非盲検、3期、固定シーケンス試験	健康被験者 20例	160 mg、単回経口投与(各投与期)	ラニチジン(Period 2)及びオメプラゾール(Period 3)との薬物相互作用

注)本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

表中の併用薬剤(イトラコナゾール、リファンピシン、オメプラゾール、ミダゾラム、レパグリニド、モキシフロキサシン、ラニチジン)については、各添付文書で効能・効果、用法・用量を確認の上、使用すること。

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験：海外第 I 相用量漸増単回投与試験(LOXO-RET-18057 試験)⁹⁾

健康成人男性及び女性 18 例を、3 つのコホート(コホート 1:320 mg、コホート 2:640 mg 及びコホート 3:720 mg)^{注)}に 6 例ずつ組み入れ、少なくとも 1 例の女性が含まれるように調整した。いずれの被験者も、1 つのコホートにのみ登録し、各コホートとも、被験者は本剤の単回経口投与を受けた。

死亡、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象は認められなかった。全体として、被験者の 33%に 11 件の有害事象が認められた。有害事象が最も多く認められた用量コホートは 720 mg であった(6 例中 4 例、67%)。いずれの有害事象も、各 1 例(6%)に発現した。グレード 1 の有害事象が 4 例に認められ、グレード 2 の有害事象が 2 例(下痢及び頭痛)に認められた。

注)本剤の承認された用法・用量は「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

2) QT/QTc 評価試験：海外第 I 相無作為化二重盲検プラセボ及び陽性対照 4 期クロスオーバー単回投与試験(LOXO-RET-18032 試験)¹⁰⁾

健康成人男性及び女性 32 例を 4 つの投与群のいずれかに無作為に割り付けた。各 Period の Day 1 に、無作為割り付けした投与群の投与スケジュールに従って、本剤 320^{※1} 又は 640 mg、モキシフロキサシンあるいは本剤のプラセボを単回経口投与した。

本剤 320 及び 640 mg を単回投与したときの $\Delta\Delta\text{QTcF}^{\text{※2}}$ における 90%信頼区間(CI)の上限值は、それぞれ 11.87 及び 12.47 msec であった。

$\Delta\Delta\text{QTcF}$ と血漿中セルペルカチニブ濃度の関係を検討した結果、90% CI の上限が 10 及び 20 msec を超える $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の延長は、血漿中セルペルカチニブ濃度がそれぞれ 2470 及び 4770 ng/mL まで認められなかった。

※1 本剤 160 mg BID の反復投与時の定常状態における C_{max} (約 3300 ng/mL)と同程度の C_{max} を得られることを想定して選択

※2 プラセボで補正した QTcF 間隔のベースラインからの変化量
 $\text{QTcF}(\text{Fridericia's corrected QT interval}) = \text{Fridericia 法を用いた補正 QT 間隔}$

注)本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

併用薬剤(モキシフロキサシン)については、最新の添付文書で効能・効果、用法・用量を確認の上、使用すること。

(3) 用量反応探索試験

《RET融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌》

国際共同第I/II相試験(外国データを含む、LIBRETTO-001試験)⁸⁾

目的:

＜第I相パート(用量漸増パート)＞

本剤の最大耐量(MTD)及び第II相推奨用量(RP2D)を決定する。

＜日本での推奨用量確認パート＞

日本以外で決定されたRP2Dの適切性を、国内の同じ対象患者で確認する。

＜第II相パート(拡大パート)＞

第II相パートの各コホート(全6コホート)で本剤の抗腫瘍効果を評価する。

試験デザイン	非盲検、非無作為化、多施設共同、国際共同第I/II相試験
対象	<p>＜第I相パート及び日本での推奨用量確認パート＞ 固形腫瘍を有する患者</p> <p>＜第II相パート＞ 固形癌及びRET遺伝子異常が認められる患者 以下の6つのコホートから構成された。</p> <p>コホート1: RET融合遺伝子陽性の固形癌で、過去に少なくとも1種類の標準治療^{※1}を行い、腫瘍の増殖を認めた又は不耐であった患者252例(NSCLC^{※2}: 210例)</p> <p>コホート2: RET融合遺伝子陽性の固形癌で、標準治療^{※1}の治療経験のない患者66例(NSCLC^{※2}: 49例)</p> <p>コホート3: RET遺伝子変異陽性の進行MTCで、過去に少なくともカボザンチニブ又はバンデタニブによる標準治療を行い、腫瘍の増殖を認めた又は不耐であった患者143例</p> <p>コホート4: RET遺伝子変異陽性の進行MTCで、カボザンチニブもしくはバンデタニブ、又はRET阻害活性を有する他のキナーゼ阻害剤による標準治療の治療経験のない患者115例</p> <p>コホート5: 以下のいずれかに該当する患者166例</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ コホート1～4に該当するが、測定可能病変のない患者 ・ コホート3又は4の要件を満たさないMTC患者 ・ MTC症候群スペクトラム癌(例えばMTC、褐色細胞腫)又は他のRET遺伝子の変化/活性化を有する低分化甲状腺癌で、事前に治験依頼者の了解が得られた患者 ・ cfDNAでRET遺伝子の変化が陽性で、腫瘍検体中にその変化の存在が確認されない患者 <p>コホート6: 不耐を理由に他の選択的RET阻害薬を中止したコホート1～5に適格である患者4例</p> <p>※1 NSCLCにおける標準治療(化学療法): プラチナ製剤ベースの化学療法(プラチナ製剤に不適格な場合は他の化学療法)又はPD-1/PD-L1免疫療法のいずれか又は両者</p> <p>※2 RET融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC</p>
主な選択基準	<p>第I相パート及び日本での推奨用量確認パート</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 以下の条件のいずれかを満たす局所進行又は転移性固形癌の患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ 標準治療中に進行した又は標準治療を忍容しない ・ 標準治療が存在しない ・ 患者が標準治療の候補ではない、又は標準治療に対して忍容性を示したり、標準治療から有意な臨床的ベネフィットが得られたりする可能性が低いと治験責任医師が判断した ・ 標準治療を拒否した 2. RET阻害活性を有するマルチキナーゼ阻害剤(multikinase inhibitor: MKI)による前治療があってもよい。ただし、選択的RET阻害剤(治験薬を含む)の前治療を受けた患者は参加できない。 3. 試験開始当初は、RET遺伝子変化陽性を要件としない。適切な薬物動態が確認された後は、RET遺伝子の変化のエビデンスが認められる患者 4. 腫瘍の種類に応じて、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン改訂版version 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1: RECIST v1.1)又はResponse Assessment in Neuro-Oncology Criteria (RANO)によって判定された測定可能又は測定不能病変を有する患者 5. 18歳(又は法的成人年齢の高い方のいずれか)以上の患者(国及び治験実施医療機関に認められる場合は、12歳以上の患者は参加可能) 6. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS)が0、1、又は2(16歳以上)、又はLansky Performance Score (LPS)が40%以上(16歳未満)で、治験薬の初回投与前2週間に急激な悪化が見られなかった患者 7. 余命が3ヵ月以上と予想される患者

<p>主な選択基準</p>	<p>8. 保存腫瘍検体が入手可能な患者 9. 適切な血液学的状態、肝機能、腎機能を有する患者</p> <p>第Ⅱ相パート:第Ⅰ相パートの選択基準に、以下の条件を加えた。</p> <p>1. 標準治療の治療歴があること(コホート1及び3) コホート1: NSCLC:白金製剤を含む化学療法(白金製剤に不適格な場合は他の化学療法)又はPD-1/PD-L1療法のいずれか又は両者の治療歴がある TC:ソラフェニブ又はレンパチニブの治療歴がある。適宜、放射性ヨウ素抵抗性でもあること 他 コホート3:カボザンチニブ又はバンデタニブのいずれか又は両者の治療歴がある</p> <p>2. RET遺伝子の変化のエビデンスが腫瘍中(血液中のみではない)に認められる患者に制限する(コホート1~4)。ただし、MTC患者で腫瘍組織検査の結果が得られない場合には、RET遺伝子変異に関してgermline DNA検査陽性は許容される</p> <p>3. 腫瘍の種類に応じて、RECIST v1.1又はRANOによって規定された測定可能病変で、放射線未照射の病変を1つ以上有する患者[放射線治療を受けた病変の進行(progressive disease:PD)が画像評価により記録されている場合を除く](コホート1~4)</p> <p>4. 過去14カ月以内に放射線学的検査によってPDが認められた患者(過去14カ月以内にX線検査によるPDが認められていない点を除いてコホート4に適格である患者は、説得力のある根拠が治験責任医師から提供され、治験依頼者が承認した場合はコホート5に登録してもよい)(コホート4)</p> <p>5. 不耐を理由に他の選択的RET阻害薬を中止したコホート1~5に適格である患者。ただし、治験依頼者の事前承認を条件に適格とする(コホート6)。</p>
<p>主な除外基準</p>	<p>第Ⅱ相パートのコホート1~4では、本剤に対する耐性を引き起こす可能性が証明された発癌性ドライバー遺伝子変異を有する患者を除外した。 第Ⅱ相パートのコホート1~5では、選択的RET阻害剤(治験薬を含む)の前治療を受けた患者を本治験から除外した。</p>
<p>試験方法</p>	<p><第Ⅰ相パート> 第Ⅰ相パートでは、3+3デザインに従って用量漸増を実施し、各用量レベルに3~6例を登録。投与レジメンは、20 mg QD、20 mg BID、40 mg BID、60 mg BID、80 mg BID、120 mg BID、160 mg BID、200 mg BID、240 mg BID。 DLT評価期間は、本剤の初回投与時から28日間とした。投与期間は、1サイクルを28日間とし、PD、許容できない毒性又はその他の投与中止理由が生じるまで、本剤の投与を継続。</p> <p><日本での推奨用量確認パート> 日本での推奨用量確認パートの投与レジメンは、第Ⅰ相パートで決定した第Ⅱ相推奨用量である160 mg BIDを、3+3デザインに従って日本人患者に対する適切性を確認。 6例以上を登録。投与期間は、1サイクルを28日間とし、PD、許容できない毒性又はその他の投与中止理由が生じるまで、本剤の投与を継続。</p> <p><第Ⅱ相パート> 第Ⅱ相パートの投与レジメンは160 mg BID。投与期間は、1サイクルを28日間とし、PD、許容できない毒性又はその他の投与中止理由が生じるまで、本剤の投与を継続。</p>
<p>主要評価項目 <第Ⅱ相パート></p>	<p>独立評価委員会(IRC)判定による癌種に応じたRECIST v1.1又はRANOに基づく奏効率(ORR)</p>
<p>副次評価項目 <第Ⅱ相パート></p>	<p><有効性></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験責任医師判定による癌種に応じたRECIST v1.1又はRANOに基づくORR ・ 腫瘍サイズのベースラインからの最良変化 ・ 奏効期間(DOR) ・ 腫瘍の種類に応じたRECIST v1.1又はRANOに基づくIRC判定による脳病変のORR ・ 脳病変のDOR ・ 腫瘍の種類に応じたRECIST v1.1又はRANOに基づく奏効までの期間 ・ 臨床ベネフィット率(CBR) ・ 無増悪生存期間(PFS) ・ 全生存期間(OS) <p><安全性></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 有害事象及び重篤な有害事象の割合 ・ 重症度及び因果関係 ・ 臨床検査値の変化 ・ 身体的診察 ・ 心電図 ・ バイタルサインの評価 <p><薬物動態></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 血漿中セルベルカチニブの濃度 ・ 薬物動態パラメータ

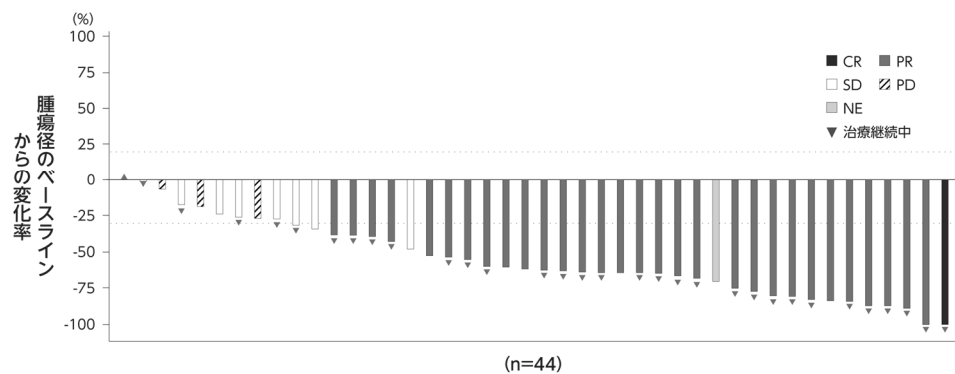
<p>結果 ＜第Ⅰ相パート 及び日本での 推奨用量確認 パート＞</p>	<p>DLTは、160 mg BIDで1例(薬物過敏症)、240 mg BIDで2例(血小板減少症及び腫瘍崩壊症候群)に発現した。この結果を踏まえ、RP2Dを160 mg BIDと決定した。日本での推奨用量確認集団(6例)では、DLTの発現は認められなかった。また、治験薬最終投与28日以内の死亡はなかった。 160 mg BIDの日本人患者に対する忍容性が確認された。</p>																											
<p>結果 ＜第Ⅱ相パート＞</p>	<p>＜RET融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC:コホート1及び2＞ 化学療法歴あり(既治療例:コホート1)及び化学療法歴なし(未治療例:コホート2)のRET融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発のNSCLCは180例(安全性解析対象集団)で、コホート1は140例、コホート2は40例であった。</p> <p>＜有効性＞ 奏効率(CR+PR)(主要評価項目) 第Ⅱ相パートのみの奏効率^{注)}(95%信頼区間)は、未治療例35例(日本人患者1例を含む)において71.4%(53.7～85.4)、既治療例134例(日本人患者25例を含む)において55.2%(46.4～63.8)であった。</p> <p style="text-align: center;">表 奏効率</p> <table border="1" data-bbox="432 786 1420 1155"> <thead> <tr> <th></th> <th>未治療例:コホート2</th> <th>既治療例:コホート1</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>評価症例数</td> <td>35</td> <td>134</td> </tr> <tr> <td>ORR(CR+PR)、n (%)</td> <td>25 (71.4)</td> <td>74 (55.2)</td> </tr> <tr> <td>95%信頼区間</td> <td>(53.7, 85.4)</td> <td>(46.4, 63.8)</td> </tr> <tr> <td>完全奏効(CR)、n (%)</td> <td>1 (2.9)</td> <td>7 (5.2)</td> </tr> <tr> <td>部分奏効(PR)、n (%)</td> <td>24 (68.6)</td> <td>67 (50.0)</td> </tr> <tr> <td>安定(SD)、n (%)</td> <td>7 (20.0)</td> <td>55 (41.0)</td> </tr> <tr> <td>進行(PD)、n (%)</td> <td>2 (5.7)</td> <td>1 (0.7)</td> </tr> <tr> <td>評価不能、n (%)</td> <td>1 (2.9)</td> <td>4 (3.0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>95%信頼区間はClopper-Pearson法を用いて算出した。 RECIST(ver.1.1)を用いたIRCによる評価 注) 治験実施計画書・統計解析計画書で計画した解析でないが、本邦での製造販売承認申請にあたって実施し、承認審査の過程で評価された。</p>		未治療例:コホート2	既治療例:コホート1	評価症例数	35	134	ORR(CR+PR)、n (%)	25 (71.4)	74 (55.2)	95%信頼区間	(53.7, 85.4)	(46.4, 63.8)	完全奏効(CR)、n (%)	1 (2.9)	7 (5.2)	部分奏効(PR)、n (%)	24 (68.6)	67 (50.0)	安定(SD)、n (%)	7 (20.0)	55 (41.0)	進行(PD)、n (%)	2 (5.7)	1 (0.7)	評価不能、n (%)	1 (2.9)	4 (3.0)
	未治療例:コホート2	既治療例:コホート1																										
評価症例数	35	134																										
ORR(CR+PR)、n (%)	25 (71.4)	74 (55.2)																										
95%信頼区間	(53.7, 85.4)	(46.4, 63.8)																										
完全奏効(CR)、n (%)	1 (2.9)	7 (5.2)																										
部分奏効(PR)、n (%)	24 (68.6)	67 (50.0)																										
安定(SD)、n (%)	7 (20.0)	55 (41.0)																										
進行(PD)、n (%)	2 (5.7)	1 (0.7)																										
評価不能、n (%)	1 (2.9)	4 (3.0)																										
<p>結果 ＜第Ⅰ/Ⅱ相 パート＞</p>	<p>＜RET融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC:コホート1及び2＞ 化学療法歴あり(既治療例:コホート1)及び化学療法歴なし(未治療例:コホート2)のRET融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発のNSCLCは259例(安全性解析対象集団)で、コホート1は210例(うち日本人44例)、コホート2は49例(うち日本人4例)であった。</p> <p>＜有効性＞ 奏効率(CR+PR)(主要評価項目) 第Ⅰ/Ⅱ相パートの奏効率(95%信頼区間)は、未治療例(コホート2)において70.5%(54.8～83.2)、既治療例(コホート1)において56.9%(49.8～63.8)であった。</p> <p style="text-align: center;">表 奏効率</p> <table border="1" data-bbox="432 1637 1420 2007"> <thead> <tr> <th></th> <th>未治療例:コホート2</th> <th>既治療例:コホート1</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>評価症例数</td> <td>44</td> <td>204</td> </tr> <tr> <td>ORR(CR+PR)、n (%)</td> <td>31 (70.5)</td> <td>116 (56.9)</td> </tr> <tr> <td>95%信頼区間</td> <td>(54.8, 83.2)</td> <td>(49.8, 63.8)</td> </tr> <tr> <td>完全奏効(CR)、n (%)</td> <td>1 (2.3)</td> <td>9 (4.4)</td> </tr> <tr> <td>部分奏効(PR)、n (%)</td> <td>30 (68.2)</td> <td>107 (52.5)</td> </tr> <tr> <td>安定(SD)、n (%)</td> <td>9 (20.5)</td> <td>78 (38.2)</td> </tr> <tr> <td>進行(PD)、n (%)</td> <td>3 (6.8)</td> <td>4 (2.0)</td> </tr> <tr> <td>評価不能、n (%)</td> <td>1 (2.3)</td> <td>6 (2.9)</td> </tr> </tbody> </table> <p>95%信頼区間はClopper-Pearson法を用いて算出した。 RECIST(ver.1.1)を用いたIRCによる評価</p>		未治療例:コホート2	既治療例:コホート1	評価症例数	44	204	ORR(CR+PR)、n (%)	31 (70.5)	116 (56.9)	95%信頼区間	(54.8, 83.2)	(49.8, 63.8)	完全奏効(CR)、n (%)	1 (2.3)	9 (4.4)	部分奏効(PR)、n (%)	30 (68.2)	107 (52.5)	安定(SD)、n (%)	9 (20.5)	78 (38.2)	進行(PD)、n (%)	3 (6.8)	4 (2.0)	評価不能、n (%)	1 (2.3)	6 (2.9)
	未治療例:コホート2	既治療例:コホート1																										
評価症例数	44	204																										
ORR(CR+PR)、n (%)	31 (70.5)	116 (56.9)																										
95%信頼区間	(54.8, 83.2)	(49.8, 63.8)																										
完全奏効(CR)、n (%)	1 (2.3)	9 (4.4)																										
部分奏効(PR)、n (%)	30 (68.2)	107 (52.5)																										
安定(SD)、n (%)	9 (20.5)	78 (38.2)																										
進行(PD)、n (%)	3 (6.8)	4 (2.0)																										
評価不能、n (%)	1 (2.3)	6 (2.9)																										

結果
 <第 I / II 相
 パート>

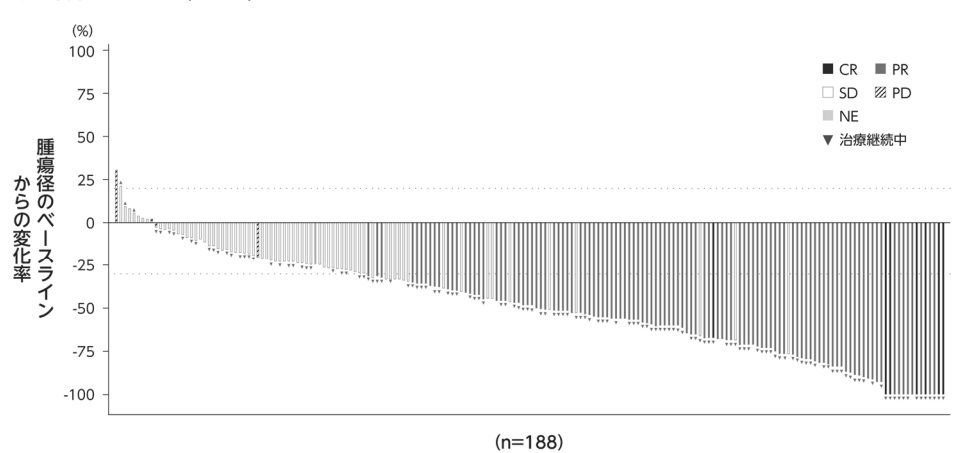
腫瘍サイズのベースラインからの最良変化率(副次評価項目)

腫瘍サイズのベースラインからの最良変化率は未治療例、既治療例それぞれにおいて下図のとおりであった。

未治療例：コホート 2 (n=44)



既治療例：コホート 1 (n=204)



注：5人の患者は、ベースライン後の標的病変の測定値がないため含まれていない。
 11人の患者は、標的病変がないため含まれていない。

CR：完全奏効、PR：部分奏効、SD：安定、PD：進行、NE：評価不能

RECIST (ver.1.1)を用いたIRCによる評価

図 腫瘍サイズのベースラインからの最良変化率のWaterfall Plot

奏効期間(DOR)(副次評価項目、CRもしくはPRを示した患者集団)

奏効期間の中央値(95%信頼区間)は、未治療例では未到達(8.2~未到達)、既治療例では未到達(7.4~未到達)であった。フォローアップ期間中央値(四分位範囲)は、未治療例及び既治療例でそれぞれ8.28ヵ月(5.5~12.2)及び10.12ヵ月(6.5~15.0)であった。

奏効が6ヵ月以上持続した患者の割合(95%信頼区間)は、未治療例及び既治療例でそれぞれ92.3%(72.6~98.0)及び88.8%(80.7~93.6)、12ヵ月以上持続した患者の割合(95%信頼区間)は、未治療例及び既治療例でそれぞれ61.6%(32.5~81.2)及び78.9%(67.5~86.6)であった。

結果
 <第 I / II 相
 パート>

表 奏効期間及び奏効の持続割合

	未治療例:コホート2	既治療例:コホート1
奏効期間(月)		
評価症例数 (CR+PR)	31	116
中央値 (95%信頼区間)	未到達 (8.2, 未到達)	未到達 (17.4, 未到達)
6か月未満, n (%)	11 (35.5)	38 (32.8)
6~12か月未満, n (%)	14 (45.2)	44 (37.9)
12~18か月未満, n (%)	5 (16.1)	27 (23.3)
18~24か月未満, n (%)	1 (3.2)	5 (4.3)
24か月以上, n (%)	0 (0.0)	2 (1.7)

DORの中央値は、Kaplan-Meier法、95%信頼区間はBrookmeyer・Crowley法を用いて推定した。
 RECIST (ver.1.1)を用いたIRCによる評価

奏効までの期間(TTR) (副次評価項目、CRもしくはPRを示した患者集団)

奏効までの期間の中央値(四分位範囲)は、未治療例において1.77か月(1.6~1.9)、既治療例において1.86か月(1.7~3.7)であった。

表 奏効までの期間

	未治療例:コホート2	既治療例:コホート1
奏効までの期間(月)		
評価症例数 (CR+PR)	31	116
中央値	1.77	1.86
(25、75パーセンタイル)	(1.6, 1.9)	(1.7, 3.7)

RECIST (ver.1.1)を用いたIRCによる評価

無増悪生存期間(PFS) (副次評価項目)

無増悪生存期間の中央値(95%信頼区間)は、未治療例及び既治療例でそれぞれ未到達(9.2~未到達)及び20.67か月(19.3~未到達)であった。フォローアップ期間中央値(四分位範囲)は、未治療例及び既治療例でそれぞれ10.64か月(5.5~13.8)及び11.14か月(7.4~16.5)であった。
 また、12か月時点の無増悪生存率(95%信頼区間)は、未治療例及び既治療例でそれぞれ67.9%(48.7~81.2)及び73.0%(65.4~79.2)であった。

表 無増悪生存期間及び無増悪生存率

		未治療例:コホート2	既治療例:コホート1
無増悪生存期間 (月)	評価症例数	44	204
	中央値	未到達	20.67
	95%信頼区間	(9.2, 未到達)	(19.3, 未到達)
無増悪生存率 (%)	6か月時点	82.1	84.2
	95%信頼区間	(66.0, 91.1)	(78.2, 88.7)
	12か月時点	67.9	73.0
	95%信頼区間	(48.7, 81.2)	(65.4, 79.2)

PFSの中央値は、Kaplan-Meier法、95%信頼区間はBrookmeyer・Crowley法を用いて推定した。

PFS率はKaplan-Meier法、95%信頼区間はGreenwoodの公式を用いて推定した。

RECIST (ver.1.1)を用いたIRCによる評価

全生存期間(OS) (副次評価項目)

全生存期間の中央値(95%信頼区間)は、未治療例及び既治療例でそれぞれ未到達(未到達~未到達)及び未到達(25.7~未到達)であった。フォローアップ期間中央値(四分位範囲)は、未治療例及び既治療例でそれぞれ12.12か月(7.6~15.5)及び13.70か月(9.2~18.8)であった。
 また、12か月時点の全生存率(95%信頼区間)は、未治療例及び既治療例でそれぞれ89.7%(74.4~96.1)及び87.7%(81.8~91.8)であった。

結果 ＜第Ⅰ/Ⅱ相 パート＞	表 全生存期間及び全生存率		
		未治療例:コホート2	既治療例:コホート1
全生存期間(月)	評価症例数	44	204
	中央値	未到達	未到達
	95%信頼区間	(未到達, 未到達)	(25.7, 未到達)
全生存率(%)	12カ月時点	89.7	87.7
	95%信頼区間	(74.4, 96.1)	(81.8, 91.8)

OSの中央値は、Kaplan-Meier法、95%信頼区間はBrookmeyer・Crowley法を用いて推定した。
OS率はKaplan-Meier法、95%信頼区間はGreenwoodの公式を用いて推定した。

＜安全性＞
安全性解析対象集団
第Ⅰ/Ⅱ相パート全体での有害事象の発現割合は99.2%(740/746例)、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は92.5%(690/746例)であった。重篤な有害事象は35.1%(262/746例)に認められ、そのうち治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は8.3%(62/746例)であった。1%以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、薬物過敏症10例(1.3%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)増加9例(1.2%)及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)増加9例(1.2%)であった。
治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は6.0%(45/746例)であった。治験薬との因果関係が否定できない投与中止に至った有害事象は2.1%(16/746例)であった。2例以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った有害事象は、ALT増加3例(0.4%)、AST増加2例(0.3%)及び薬物過敏症2例(0.3%)であった。

日本人安全性解析対象集団
第Ⅰ/Ⅱ相パート全体での有害事象の発現割合は96.9%(62/64例)、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は92.2%(59/64例)であった。重篤な有害事象は21.9%(14/64例)に認められ、そのうち治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は9.4%(6/64例)であった。
治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は6.3%(4/64例)であった。治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った有害事象は1.6%(1/64例)であった。

注)本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

《RET融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌》

国際共同第I/II相試験(外国データを含む、LIBRETTO-001試験)⁸⁾

目的、試験デザイン、主な選択基準、主な除外基準、試験方法、主要評価項目<第II相パート>及び副次評価項目<第II相パート>、結果<第I相パート及び日本での推奨用量確認パート>及び<第I/II相パート>の安全性は18~20、23頁参照。対象及び結果<第II相パート>の有効性、結果<第I/II相パート>の有効性のみを記載する。

<p>対象</p>	<p><第I相パート及び日本での推奨用量確認パート> 固形腫瘍を有する患者 <第II相パート> 固形癌及びRET遺伝子異常が認められる患者 以下の6つのコホートから構成された。 コホート1: RET融合遺伝子陽性の固形癌で、過去に少なくとも1種類の標準治療^{※1}を行い、腫瘍の増殖を認めた又は不耐であった患者252例(TC^{※2}:19例) コホート2: RET融合遺伝子陽性の固形癌で、標準治療^{※1}の治療経験のない患者66例(TC^{※2}:16例) コホート3: RET遺伝子変異陽性の進行MTCで、過去に少なくともカボザンチニブ又はバンデタニブによる標準治療を行い、腫瘍の増殖を認めた又は不耐であった患者 コホート4: RET遺伝子変異陽性の進行MTCで、カボザンチニブもしくはバンデタニブ、又はRET阻害活性を有する他のキナーゼ阻害剤による標準治療の治療経験のない患者 コホート5: 以下のいずれかに該当する患者 ・コホート1~4に該当するが、測定可能病変のない患者 ・コホート3又は4の要件を満たさないMTC患者 ・MTC症候群スペクトラム癌(例えばMTC、褐色細胞腫)又は他のRET遺伝子の変化/活性化を有する低分化甲状腺癌で、事前に治験依頼者の了解が得られた患者 ・cfDNAでRET遺伝子の変化が陽性で、腫瘍検体中にその変化の存在が確認されない患者 コホート6: 不耐を理由に他の選択的RET阻害薬を中止したコホート1~5に適格である患者 ※1 TC: ソラフェニブ又はレンパチニブ。コホート1の場合は、適宜、放射性ヨウ素抵抗性でもあること。 ※2 RET融合遺伝子陽性の根治切除不能なTC</p>																											
<p>結果 <第II相パート></p>	<p><RET融合遺伝子陽性の根治切除不能なTC:コホート1及び2> 12歳以上の化学療法歴あり(既治療例:コホート1)及び化学療法歴なし(未治療例:コホート2)のRET融合遺伝子陽性の根治切除不能なTCは25例(安全性解析対象集団)で、コホート1は11例、コホート2は14例であった。 <有効性> 奏効率(CR+PR)(主要評価項目) 第II相パートのみの奏効率^{注)}(95%信頼区間)は、未治療例12例(日本人患者0例)において100%(73.5~100.0)、既治療例10例(日本人患者1例を含む)では50%(18.7~81.3)であった。 表 奏効率</p> <table border="1" data-bbox="432 1512 1423 1881"> <thead> <tr> <th></th> <th>未治療例:コホート2</th> <th>既治療例:コホート1</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>評価症例数</td> <td>12</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>ORR(CR+PR)、n(%)</td> <td>12(100.0)</td> <td>5(50.0)</td> </tr> <tr> <td>95%信頼区間</td> <td>(73.5, 100.0)</td> <td>(18.7, 81.3)</td> </tr> <tr> <td>完全奏効(CR)、n(%)</td> <td>3(25.0)</td> <td>1(10.0)</td> </tr> <tr> <td>部分奏効(PR)、n(%)</td> <td>9(75.0)</td> <td>4(40.0)</td> </tr> <tr> <td>安定(SD)、n(%)</td> <td>0(0.0)</td> <td>5(50.0)</td> </tr> <tr> <td>進行(PD)、n(%)</td> <td>0(0.0)</td> <td>0(0.0)</td> </tr> <tr> <td>評価不能、n(%)</td> <td>0(0.0)</td> <td>0(0.0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>95%信頼区間はClopper-Pearson法を用いて算出した。 RECIST(ver.1.1)を用いたIRCによる評価 注) 治験実施計画書・統計解析計画書で計画した解析でないが、本邦での製造販売承認申請にあたって実施し、承認審査の過程で評価された。</p>		未治療例:コホート2	既治療例:コホート1	評価症例数	12	10	ORR(CR+PR)、n(%)	12(100.0)	5(50.0)	95%信頼区間	(73.5, 100.0)	(18.7, 81.3)	完全奏効(CR)、n(%)	3(25.0)	1(10.0)	部分奏効(PR)、n(%)	9(75.0)	4(40.0)	安定(SD)、n(%)	0(0.0)	5(50.0)	進行(PD)、n(%)	0(0.0)	0(0.0)	評価不能、n(%)	0(0.0)	0(0.0)
	未治療例:コホート2	既治療例:コホート1																										
評価症例数	12	10																										
ORR(CR+PR)、n(%)	12(100.0)	5(50.0)																										
95%信頼区間	(73.5, 100.0)	(18.7, 81.3)																										
完全奏効(CR)、n(%)	3(25.0)	1(10.0)																										
部分奏効(PR)、n(%)	9(75.0)	4(40.0)																										
安定(SD)、n(%)	0(0.0)	5(50.0)																										
進行(PD)、n(%)	0(0.0)	0(0.0)																										
評価不能、n(%)	0(0.0)	0(0.0)																										

結果
 <第 I / II 相
 パート>

<RET 融合遺伝子陽性の根治切除不能なTC: コホート1及び2>

化学療法歴あり(既治療例: コホート1)及び化学療法歴なし(未治療例: コホート2)のRET 融合遺伝子陽性の根治切除不能なTCは35例(安全性解析対象集団)で、コホート1は19例、コホート2は16例であった。

<有効性>

奏効率(CR+PR)(主要評価項目)

第 I / II 相パートの奏効率(95%信頼区間)は、未治療例14例において、100%(76.8~100.0)、既治療例18例では66.7%(41.0~86.7)であった。

表 奏効率

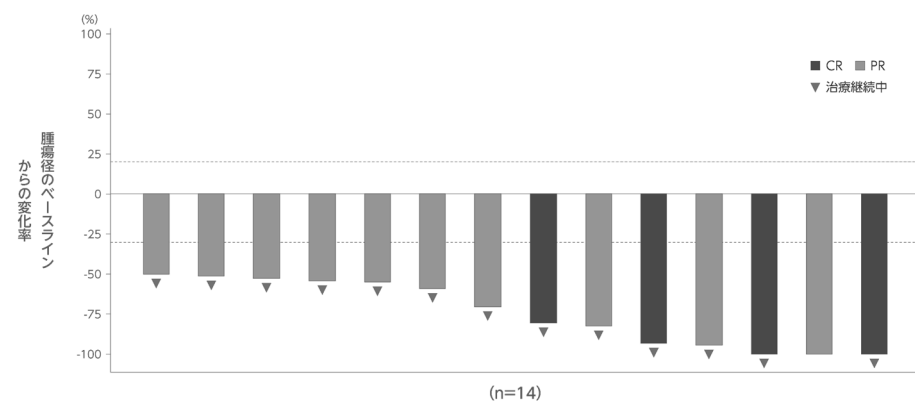
	未治療例: コホート2	既治療例: コホート1
評価症例数	14	18
ORR(CR+PR)、n (%)	14 (100.0)	12 (66.7)
95%信頼区間	(76.8, 100.0)	(41.0, 86.7)
完全奏効(CR)、n (%)	4 (28.6)	1 (5.6)
部分奏効(PR)、n (%)	10 (71.4)	11 (61.1)
安定(SD)、n (%)	0 (0.0)	6 (33.3)
進行(PD)、n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
評価不能、n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)

95%信頼区間はClopper-Pearson法を用いて算出した。 RECIST(ver.1.1)を用いたIRCによる評価

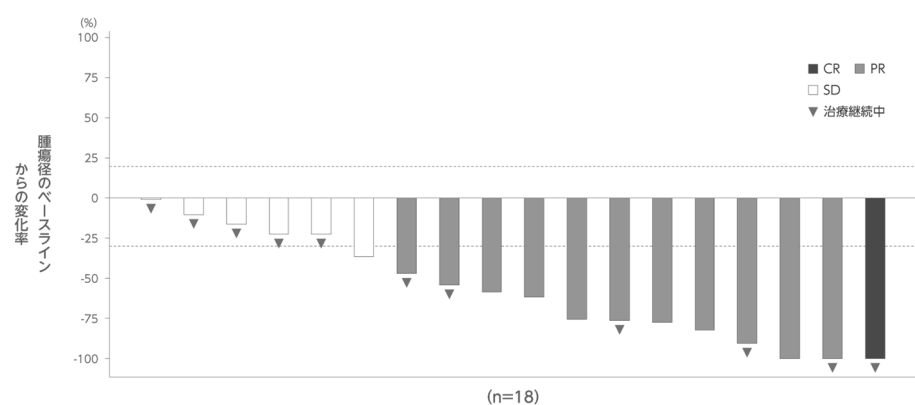
腫瘍サイズのベースラインからの最良変化率(副次評価項目)

腫瘍サイズのベースラインからの最良変化率は未治療例、既治療例それぞれにおいて下図のとおりであった。

未治療例: コホート2 (n=14)



既治療例: コホート1 (n=18)



CR: 完全奏効, PR: 部分奏効, SD: 安定

RECIST(ver.1.1)を用いたIRCによる評価

図 腫瘍サイズのベースラインからの最良変化率のWaterfall Plot

結果
 <第 I / II 相
 パート>

奏効期間(DOR) (副次評価項目、CRもしくはPRを示した患者集団)

奏効期間の中央値(95%信頼区間)は、未治療例では未到達(12.1~未到達)、既治療例では18.43ヵ月(4.1~26.7)であった。フォローアップ期間中央値(四分位範囲)は、未治療例及び既治療例でそれぞれ8.41ヵ月(3.8~23.1)及び14.75ヵ月(11.1~20.3)であった。

奏効が6ヵ月以上持続した患者の割合(95%信頼区間)は、未治療例及び既治療例でそれぞれ100.0%(推定不能~推定不能)及び83.3%(48.2~95.6)、12ヵ月以上持続した患者の割合(95%信頼区間)は、未治療例及び既治療例でそれぞれ100.0%(推定不能~推定不能)及び72.9%(36.8~90.5)であった。

表 奏効期間及び奏効の持続割合

	未治療例:コホート2	既治療例:コホート1
奏効期間(月)		
評価症例数(CR+PR)	14	12
中央値(95%信頼区間)	未到達 (12.1, 未到達)	18.43 (4.1, 26.7)
6ヵ月未満, n (%)	6 (42.9)	4 (33.3)
6~12ヵ月未満, n (%)	3 (21.4)	2 (16.7)
12~18ヵ月未満, n (%)	3 (21.4)	3 (25.0)
18~24ヵ月未満, n (%)	1 (7.1)	2 (16.7)
24ヵ月以上, n (%)	1 (7.1)	1 (8.3)

DORの中央値は、Kaplan-Meier法、95%信頼区間はBrookmeyer・Crowley法を用いて推定した。

RECIST(ver.1.1)を用いたIRCによる評価

奏効までの期間(TTR) (副次評価項目、CRもしくはPRを示した患者集団)

奏効までの期間の中央値(四分位範囲)は、未治療例において1.84ヵ月(1.8~4.6)、既治療例において1.64ヵ月(1.2~1.8)であった。

表 奏効までの期間

	未治療例:コホート2	既治療例:コホート1
奏効までの期間(月)		
評価症例数(CR+PR)	14	12
中央値	1.84	1.64
(25、75パーセンタイル)	(1.8, 4.6)	(1.2, 1.8)

RECIST(ver.1.1)を用いたIRCによる評価

無増悪生存期間(PFS) (副次評価項目)

無増悪生存期間の中央値(95%信頼区間)は、未治療例及び既治療例でそれぞれ未到達(13.8~未到達)及び20.07ヵ月(7.8~27.4)であった。フォローアップ期間中央値(四分位範囲)は、未治療例及び既治療例でそれぞれ11.04ヵ月(7.3~27.2)及び13.67ヵ月(9.1~22.0)であった。

また、12ヵ月時点の無増悪生存率(95%信頼区間)は、未治療例及び既治療例でそれぞれ100.0%(推定不能~推定不能)及び65.3%(34.9~84.1)であった。

表 無増悪生存期間及び無増悪生存率

		未治療例:コホート2	既治療例:コホート1
無増悪生存期間 (月)	評価症例数	14	18
	中央値	未到達	20.07
	95%信頼区間	(13.8, 未到達)	(7.8, 27.4)
無増悪生存率 (%)	6ヵ月時点	100.0	94.4
	95%信頼区間	(推定不能, 推定不能)	(66.6, 99.2)
	12ヵ月時点	100.0	65.3
	95%信頼区間	(推定不能, 推定不能)	(34.9, 84.1)

PFSの中央値は、Kaplan-Meier法、95%信頼区間はBrookmeyer・Crowley法を用いて推定した。

PFS率はKaplan-Meier法、95%信頼区間はGreenwoodの公式を用いて推定した。

RECIST(ver.1.1)を用いたIRCによる評価

<p>結果 <第Ⅰ/Ⅱ相 パート></p>	<p>全生存期間(OS)(副次評価項目)</p>		
	<p>全生存期間の中央値(95%信頼区間)は、未治療例及び既治療例でそれぞれ未到達(未到達~未到達)及び25.30ヵ月(14.8~未到達)であった。フォローアップ期間中央値(四分位範囲)は、未治療例及び既治療例でそれぞれ13.16ヵ月(7.5~18.9)及び17.74ヵ月(10.1~28.3)であった。 また、12ヵ月時点の全生存率(95%信頼区間)は、未治療例及び既治療例でそれぞれ100.0%(推定不能~推定不能)及び93.8%(63.2~99.1)であった。</p>		
<p>表 全生存期間及び全生存率</p>			
		未治療例:コホート2	既治療例:コホート1
全生存期間(月)	評価症例数	14	18
	中央値	未到達	25.30
	95%信頼区間	(未到達, 未到達)	(14.8, 未到達)
全生存率(%)	12ヵ月時点	100.0	93.8
	95%信頼区間	(推定不能, 推定不能)	(63.2, 99.1)
<p>OSの中央値は、Kaplan-Meier法、95%信頼区間はBrookmeyer・Crowley法を用いて推定した。 OS率はKaplan-Meier法、95%信頼区間はGreenwoodの公式を用いて推定した。</p>			

《RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺腫瘍様癌》

国際共同第 I / II 相試験 (外国データを含む、LIBRETTO-001 試験)⁸⁾

目的、試験デザイン、主な選択基準、主な除外基準、試験方法、主要評価項目<第 II 相パート>及び副次評価項目<第 II 相パート>、結果<第 I 相パート及び日本での推奨用量確認パート>及び結果<第 I / II 相パート>の安全性は18~20、23頁参照。対象及び結果<第 II 相パート>の有効性、結果<第 I / II 相パート>の有効性及び、小児被験者の有効性及び安全性のみを記載する。

<p>対象</p>	<p><第 I 相パート及び日本での推奨用量確認パート> 固形腫瘍を有する患者 <第 II 相パート> 固形癌及びRET 遺伝子異常が認められる患者 以下の6つのコホートから構成された。 コホート1: RET 融合遺伝子陽性の固形癌で、過去に少なくとも1種類の標準治療を行い、腫瘍の増殖を認めた又は不耐であった患者 コホート2: RET 融合遺伝子陽性の固形癌で、標準治療の治療経験のない患者 コホート3: RET 遺伝子変異陽性の進行MTCで、過去に少なくともカボザンチニブ又はバンデタニブによる標準治療を行い、腫瘍の増殖を認めた又は不耐であった患者143例 コホート4: RET 遺伝子変異陽性の進行MTCで、カボザンチニブもしくはバンデタニブ、又はRET 阻害活性を有する他のキナーゼ阻害剤による標準治療の治療経験のない患者115例 コホート5: 以下のいずれかに該当する患者 ・コホート1~4に該当するが、測定可能病変のない患者 ・コホート3又は4の要件を満たさないMTC患者 ・MTC症候群スペクトラム癌 (例えばMTC、褐色細胞腫) 又は他のRET 遺伝子の変化/活性化を有する低分化甲状腺癌で、事前に治験依頼者の了解が得られた患者 ・cfDNAでRET 遺伝子の変化が陽性で、腫瘍検体中にその変化の存在が確認されない患者 コホート6: 不耐を理由に他の選択的RET阻害薬を中止したコホート1~5に適格である患者</p>																											
<p>結果 <第 II 相パート></p>	<p><RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能なMTC: コホート3及び4> 12歳以上の化学療法歴あり (既治療例: コホート3) 及び治療歴なし (未治療例: コホート4) のRET 遺伝子変異陽性の根治切除不能なMTCは195例 (安全性解析対象集団) で、コホート3は98例、コホート4は97例であった。</p> <p><有効性> 奏効率 (CR+PR) (主要評価項目) 第 II 相パートのみの奏効率^{注)} (95%信頼区間) は、未治療例90例 (日本人患者0例) において63.3% (52.5~73.2)、既治療例97例 (日本人患者1例を含む) では68.0% (57.8~77.1) であった。</p> <p style="text-align: center;">表 奏効率</p> <table border="1" data-bbox="432 1420 1423 1789"> <thead> <tr> <th></th> <th>未治療例: コホート4</th> <th>既治療例: コホート3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>評価症例数</td> <td>90</td> <td>97</td> </tr> <tr> <td>ORR (CR+PR)、n (%)</td> <td>57 (63.3)</td> <td>66 (68.0)</td> </tr> <tr> <td>95%信頼区間</td> <td>(52.5, 73.2)</td> <td>(57.8, 77.1)</td> </tr> <tr> <td>完全奏効 (CR)、n (%)</td> <td>5 (5.6)</td> <td>1 (1.0)</td> </tr> <tr> <td>部分奏効 (PR)、n (%)</td> <td>52 (57.8)</td> <td>65 (67.0)</td> </tr> <tr> <td>安定 (SD)、n (%)</td> <td>29 (32.2)</td> <td>25 (25.8)</td> </tr> <tr> <td>進行 (PD)、n (%)</td> <td>2 (2.2)</td> <td>1 (1.0)</td> </tr> <tr> <td>評価不能、n (%)</td> <td>2 (2.2)</td> <td>5 (5.2)</td> </tr> </tbody> </table> <p>95%信頼区間はClopper-Pearson法を用いて算出した。 RECIST (ver.1.1)を用いたIRCによる評価</p> <p>注) 治験実施計画書・統計解析計画書で計画した解析でないが、本邦での製造販売承認申請にあたって実施し、承認審査の過程で評価された。</p>		未治療例: コホート4	既治療例: コホート3	評価症例数	90	97	ORR (CR+PR)、n (%)	57 (63.3)	66 (68.0)	95%信頼区間	(52.5, 73.2)	(57.8, 77.1)	完全奏効 (CR)、n (%)	5 (5.6)	1 (1.0)	部分奏効 (PR)、n (%)	52 (57.8)	65 (67.0)	安定 (SD)、n (%)	29 (32.2)	25 (25.8)	進行 (PD)、n (%)	2 (2.2)	1 (1.0)	評価不能、n (%)	2 (2.2)	5 (5.2)
	未治療例: コホート4	既治療例: コホート3																										
評価症例数	90	97																										
ORR (CR+PR)、n (%)	57 (63.3)	66 (68.0)																										
95%信頼区間	(52.5, 73.2)	(57.8, 77.1)																										
完全奏効 (CR)、n (%)	5 (5.6)	1 (1.0)																										
部分奏効 (PR)、n (%)	52 (57.8)	65 (67.0)																										
安定 (SD)、n (%)	29 (32.2)	25 (25.8)																										
進行 (PD)、n (%)	2 (2.2)	1 (1.0)																										
評価不能、n (%)	2 (2.2)	5 (5.2)																										

結果
 <第 I / II 相
 パート>

<RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能なMTC:コホート3及び4>
 化学療法歴あり(既治療例:コホート3)及び化学療法歴なし(未治療例:コホート4)のRET 遺伝子変異陽性の根治切除不能なMTCは258例(安全性解析対象集団)で、コホート3は143例、コホート4は115例であった。

<有効性>

奏効率(CR+PR)(主要評価項目)

第 I / II 相パートの奏効率(95%信頼区間)は、未治療例108例において、67.6%(57.9~76.3)、既治療例142例では68.3%(60.0~75.9)であった。

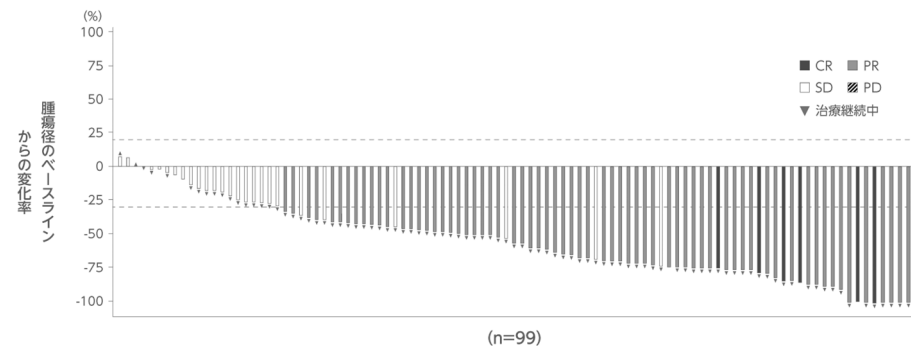
表 奏効率

	未治療例:コホート4	既治療例:コホート3
評価症例数	108	142
ORR(CR+PR)、n (%)	73 (67.6)	97 (68.3)
95%信頼区間	(57.9, 76.3)	(60.0, 75.9)
完全奏効(CR)、n (%)	7 (6.5)	6 (4.2)
部分奏効(PR)、n (%)	66 (61.1)	91 (64.1)
安定(SD)、n (%)	30 (27.8)	36 (25.4)
進行(PD)、n (%)	2 (1.9)	2 (1.4)
評価不能、n (%)	3 (2.8)	7 (4.9)

95%信頼区間はClopper-Pearson法を用いて算出した。 RECIST(ver.1.1)を用いたIRCによる評価腫瘍サイズのベースラインからの最良変化率(副次評価項目)

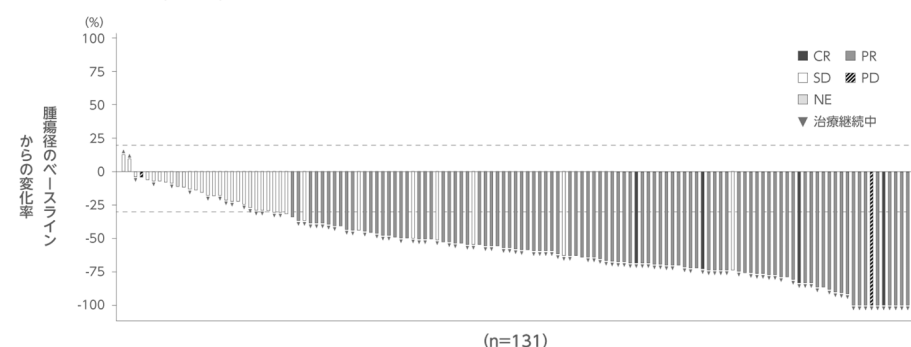
腫瘍サイズのベースラインからの最良変化率は未治療例、既治療例それぞれにおいて下図のとおりであった。

未治療例:コホート4(n=108)



注:3人の患者は、ベースライン後の標的病変の測定値がないため含まれていない。
 6人の患者は、標的病変がないため含まれていない。

既治療例:コホート3(n=142)



注:6人の患者は、ベースライン後の標的病変の測定値がないため含まれていない。
 5人の患者は、標的病変がないため含まれていない。

CR:完全奏効,PR:部分奏効,SD:安定,PD:進行,NE:評価不能

RECIST(ver.1.1)を用いたIRCによる評価

図 腫瘍サイズのベースラインからの最良変化率のWaterfall Plot

結果
 <第 I / II 相
 パート>

奏効期間(DOR) (副次評価項目、CRもしくはPRを示した患者集団)

奏効期間の中央値(95%信頼区間)は、未治療例では21.95ヵ月(21.9~未到達)、既治療例では未到達(19.1~未到達)であった。フォローアップ期間中央値(四分位範囲)は、未治療例及び既治療例でそれぞれ9.20ヵ月(3.8~14.7)及び9.92ヵ月(5.8~15.9)であった。

奏効が6ヵ月以上持続した患者の割合(95%信頼区間)は、未治療例及び既治療例でそれぞれ97.7%(84.9~99.7)及び91.5%(83.0~95.9)、12ヵ月以上持続した患者の割合(95%信頼区間)は、未治療例及び既治療例でそれぞれ92.1%(76.9~97.4)及び80.4%(67.9~88.4)であった。

表 奏効期間及び奏効の持続割合

	未治療例:コホート4	既治療例:コホート3
奏効期間(月)		
評価症例数(CR+PR)	73	97
中央値(95%信頼区間)	21.95 (21.9, 未到達)	未到達 (19.1, 未到達)
6ヵ月未満, n (%)	31 (42.5)	32 (33.0)
6~12ヵ月未満, n (%)	21 (28.8)	29 (29.9)
12~18ヵ月未満, n (%)	13 (17.8)	24 (24.7)
18~24ヵ月未満, n (%)	7 (9.6)	8 (8.2)
24ヵ月以上, n (%)	1 (1.4)	4 (4.1)

DORの中央値は、Kaplan-Meier法、95%信頼区間はBrookmeyer・Crowley法を用いて推定した。

RECIST(ver.1.1)を用いたIRCによる評価

奏効までの期間(TTR) (副次評価項目、CRもしくはPRを示した患者集団)

奏効までの期間の中央値(四分位範囲)は、未治療例において1.87ヵ月(1.8~3.7)、既治療例において3.48ヵ月(1.8~5.3)であった。

表 奏効までの期間

	未治療例:コホート4	既治療例:コホート3
奏効までの期間(月)		
評価症例数(CR+PR)	73	97
中央値	1.87	3.48
(25、75パーセンタイル)	(1.8, 3.7)	(1.8, 5.3)

RECIST(ver.1.1)を用いたIRCによる評価

無増悪生存期間(PFS) (副次評価項目)

無増悪生存期間の中央値(95%信頼区間)は、未治療例及び既治療例でそれぞれ未到達(23.6~未到達)及び未到達(20.0~未到達)であった。フォローアップ期間中央値(四分位範囲)は、未治療例及び既治療例でそれぞれ10.97ヵ月(5.6~15.4)及び13.86ヵ月(9.0~19.3)であった。

また、12ヵ月時点の無増悪生存率(95%信頼区間)は、未治療例及び既治療例でそれぞれ93.3%(84.1~97.2)及び78.0%(68.9~84.7)であった。

表 無増悪生存期間及び無増悪生存率

		未治療例:コホート4	既治療例:コホート3
無増悪生存期間 (月)	評価症例数	108	142
	中央値	未到達	未到達
	95%信頼区間	(23.6, 未到達)	(20.0, 未到達)
無増悪生存率 (%)	6ヵ月時点	98.1	89.3
	95%信頼区間	(92.6, 99.5)	(82.5, 93.5)
	12ヵ月時点	93.3	78.0
	95%信頼区間	(84.1, 97.2)	(68.9, 84.7)

PFSの中央値は、Kaplan-Meier法、95%信頼区間はBrookmeyer・Crowley法を用いて推定した。

PFS率はKaplan-Meier法、95%信頼区間はGreenwoodの公式を用いて推定した。

RECIST(ver.1.1)を用いたIRCによる評価

<p>結果 ＜第Ⅰ/Ⅱ相 パート＞</p>	<p>全生存期間(OS) (副次評価項目) 全生存期間の中央値(95%信頼区間)は、未治療例及び既治療例でそれぞれ未到達(23.6～未到達)及び33.25ヵ月(33.2～未到達)であった。フォローアップ期間中央値(四分位範囲)は、未治療例及び既治療例でそれぞれ12.42ヵ月(8.0～16.9)及び15.34ヵ月(10.9～20.6)であった。 また、12ヵ月時点の全生存率(95%信頼区間)は、未治療例及び既治療例でそれぞれ100.0%(推定不能～推定不能)及び88.1%(80.9～92.7)であった。</p> <p style="text-align: center;">表 全生存期間及び全生存率</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>未治療例:コホート4</th> <th>既治療例:コホート3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">全生存期間(月)</td> <td>評価症例数</td> <td style="text-align: center;">108</td> <td style="text-align: center;">142</td> </tr> <tr> <td>中央値</td> <td style="text-align: center;">未到達</td> <td style="text-align: center;">33.25</td> </tr> <tr> <td>95%信頼区間</td> <td style="text-align: center;">(23.6, 未到達)</td> <td style="text-align: center;">(33.2, 未到達)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">全生存率(%)</td> <td>12ヵ月時点</td> <td style="text-align: center;">100.0</td> <td style="text-align: center;">88.1</td> </tr> <tr> <td>95%信頼区間</td> <td style="text-align: center;">(推定不能, 推定不能)</td> <td style="text-align: center;">(80.9, 92.7)</td> </tr> </tbody> </table> <p>OSの中央値は、Kaplan-Meier法、95%信頼区間はBrookmeyer・Crowley法を用いて推定した。 OS率はKaplan-Meier法、95%信頼区間はGreenwoodの公式を用いて推定した。</p>			未治療例:コホート4	既治療例:コホート3	全生存期間(月)	評価症例数	108	142	中央値	未到達	33.25	95%信頼区間	(23.6, 未到達)	(33.2, 未到達)	全生存率(%)	12ヵ月時点	100.0	88.1	95%信頼区間	(推定不能, 推定不能)	(80.9, 92.7)
		未治療例:コホート4	既治療例:コホート3																			
全生存期間(月)	評価症例数	108	142																			
	中央値	未到達	33.25																			
	95%信頼区間	(23.6, 未到達)	(33.2, 未到達)																			
全生存率(%)	12ヵ月時点	100.0	88.1																			
	95%信頼区間	(推定不能, 推定不能)	(80.9, 92.7)																			
	<p>小児被験者(12歳以上) 12歳以上18歳未満の小児被験者はいずれもMTCであり、コホート3、4及び5に1例ずつ計3例が含まれた。</p> <p>＜有効性＞ <i>RET</i>遺伝子変異陽性MTCの小児被験者2例で部分奏効(PR)が認められた。</p> <p>＜安全性＞ <i>RET</i>遺伝子変異陽性MTCの安全性解析対象集団には12歳以上18歳未満の3例が含まれていた。コホート3の1例に横隔膜ヘルニア(グレード3、治験薬との関連なし)が発現し本剤を休薬したほかは、治験薬の投与中止や投与変更に至った有害事象は認められていない。</p>																					

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(肝機能障害患者、腎機能障害患者に関する薬物動態については「Ⅶ. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照。)

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査, 特定使用成績調査, 使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

<特定使用成績調査(RET融合遺伝子陽性の切除不能な非小細胞肺癌)>

目的:本調査は、本剤の使用実態下における以下の事項を把握することを主な目的として実施する。

- ・肝機能障害・QT 間隔延長・過敏症・高血圧・出血の発現状況の把握
- ・肝機能障害を有する患者における安全性情報の収集
- ・間質性肺疾患を含むその他の安全性情報の収集
- ・主治医判定に基づく奏効率

調査方式	全例調査(中央登録方式)
対象	RET融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌(NSCLC)患者
目標症例数	200例(安全性解析対象症例として)
実施期間	1年7ヵ月(登録期間:7ヵ月間、観察期間:1年間、但し本剤投与中止時は中止後30日又は後治療開始までのいずれか早い日まで)

<特定使用成績調査(RET 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌、RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌)>

目的:本調査は、本剤の使用実態下における以下の事項を把握することを主な目的として実施する。

- ・肝機能障害・QT 間隔延長・過敏症・高血圧・間質性肺疾患・出血の発現状況の把握
- ・肝機能障害を有する患者における安全性情報の収集
- ・骨成長の異常(骨折を含む)の発現状況の把握
- ・その他の安全性情報の収集
- ・主治医判定に基づく奏効率

調査方式	全例調査(中央登録方式)
対象	RET 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌患者 RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌患者
目標症例数	90 例(安全性解析対象症例として)
実施期間	2 年 6 ヶ月(登録期間:1 年 6 ヶ月間、観察期間:1 年間、但し本剤投与中止時は中止後 30 日又は後治療開始までのいずれか早い日まで)

<特定使用成績調査(小児)(RET 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌、RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌)>

目的:本調査は、本剤の使用実態下における以下の事項を把握することを主な目的として実施する。

- ・小児患者における骨成長の異常(骨折を含む)の発現状況の把握

調査方式	連続登録方式(可能な限り全症例)
対象	小児患者
実施期間	登録期間:特定使用成績調査(RET 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌、RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌)における安全性解析対象集団の登録完了時点から、甲状腺癌に対する承認取得以降 7 年後まで 観察期間:甲状腺癌に対する承認取得日から 8 年間。甲状腺癌に対する特定使用成績調査における安全性解析対象集団登録期間終了以降は、甲状腺癌に対する承認取得日から 7 年後まで小児の新規投与症例の登録を実施する。なお、RET 融合遺伝子陽性の切除不能な非小細胞肺癌に対する特定使用成績調査及び甲状腺癌に対する特定使用成績調査に小児患者が登録された場合も、可能な限り全症例を本調査に登録する予定である。

<製造販売後臨床試験(LIBRETTO-431 試験)>

目的:進行又は転移性の *RET* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を対象として、本剤とペムブロリズマブ併用あり／なしの白金製剤(カルボプラチン又はシスプラチン)及びペメトレキセド併用療法の有効性、安全性等を比較する。

試験デザイン	ペムブロリズマブ併用あり／なしの白金製剤及びペメトレキセド療法と比較する国際多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、第Ⅲ相試験
対 象	局所進行又は転移性 <i>RET</i> 融合遺伝子陽性の非扁平上皮 NSCLC 患者
目標症例数	約 250 例
実施期間	2019 年～OS 最終解析に必要な OS イベント数が認められるまでの期間

<製造販売後臨床試験(LIBRETTO-531 試験)>

目的:キナーゼ阻害薬治療歴のない腫瘍増悪が認められる *RET* 遺伝子変異陽性の進行 MTC を有する患者を対象として、本剤と医師選択治療(カボザンチニブ又はバンデタニブ)の有効性、安全性等を比較する。

試験デザイン	本剤を医師選択治療(カボザンチニブ又はバンデタニブ)と比較する国際、多施設共同、無作為化(2:1)、非盲検、第Ⅲ相試験
対 象	キナーゼ阻害薬治療歴のない腫瘍増悪が認められる <i>RET</i> 遺伝子変異陽性の進行 MTC 患者
目標症例数	約 400 例
実施期間	2019 年～OS 最終解析に必要な OS イベント数が認められるまでの期間

<製造販売後臨床試験(LIBRETTO-201 試験)>

目的:18 歳以上の *RET* 活性化異常(及び *RET* 活性化のその他のエビデンス)を伴う局所進行性又は転移性固形腫瘍患者における本剤の安全性プロファイル及び忍容性を確認する。

試験デザイン	本剤の安全性プロファイル及び忍容性を確認する、多施設拡大アクセスプログラム
対 象	18 歳以上の <i>RET</i> 活性化異常(及び <i>RET</i> 活性化のその他のエビデンス)を伴う局所進行性又は転移性固形腫瘍患者
目標症例数	MTC に対する体外診断薬の販売開始までに本剤投与開始しているすべての MTC 患者
実施期間	2019 年 9 月～MTC に対する体外診断用医薬品が販売されるまで

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹¹⁾

セルペルカチニブは、RET、VEGFR、FGFR等のキナーゼ活性を阻害する。セルペルカチニブは、RET融合タンパク等のリン酸化を阻害し、下流のシグナル伝達分子のリン酸化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。

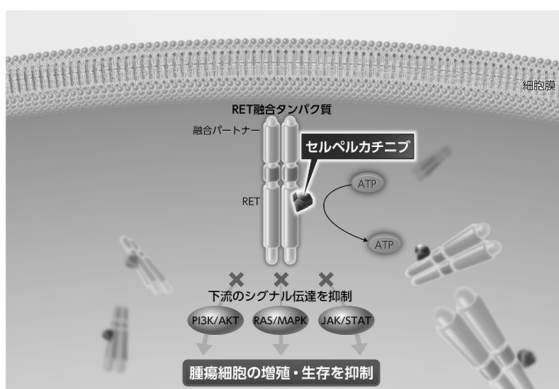


図 RET融合遺伝子陽性 NSCLC 及び TC における作用機序

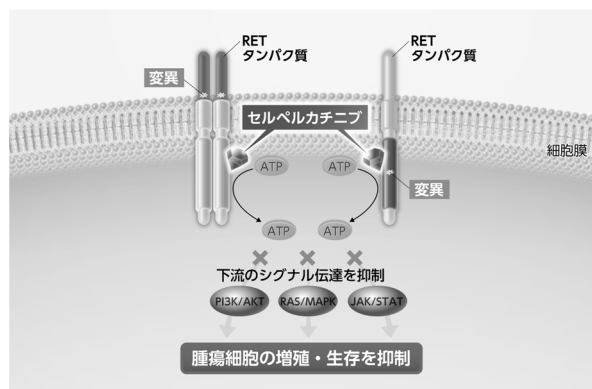


図 RET遺伝子変異陽性 MTC における作用機序

(2) 薬効を裏付ける試験成績

In vitro 試験

1) 野生型及び変異型 RET に対する阻害作用¹¹⁾

野生型 RET 並びに変異型 RET に対するセルペルカチニブの阻害作用を無細胞系で評価した。

・野生型 RET に対する阻害作用

セルペルカチニブは野生型 RET 活性を阻害し、 K_m 値に相当する ATP 濃度における IC_{50} 値は、放射性標識 ATP アッセイでは 0.56 nmol/L、HTRF アッセイでは 0.42 nmol/L であった。

・変異型 RET に対する阻害作用

セルペルカチニブは活性化キナーゼドメインのミスセンス変異である RET V804L、RET V804M、RET A883F 及び RET M918T を阻害した。また、その他次表の変異型 RET に対してもセルペルカチニブのキナーゼ阻害活性を測定した。(IC₅₀ 値は表を参照)

K_m 濃度及び 1 mM の ATP 存在下において、セルペルカチニブは RET 及び変異型 RET (G810S を除き) に対し強い阻害作用を有することが示された。

- 11) 社内資料: セルペルカチニブの薬理試験
12) Subbiah V, et al. Ann Oncol. 2018; 29: 1869-1876.
13) Ferrara R, et al. J Thorac Oncol. 2018; 13: 27-45.
13) Mulligan LM. Nat Rev Cancer. 2014; 14: 173-186.
より作図

表 セルペルカチニブの野生型及び変異型 RET 阻害作用

ATP濃度	キナーゼ	IC ₅₀ (nmol/L)	n	アッセイ法
K _m 値	RET	0.42 ± 0.10	24	HTRF
	RET	0.56 ± 0.03	7	放射性標識
	RET G691S	1.3 ± 0.12	4	放射性標識
	RET R749T	0.77 ± 0.05	4	放射性標識
	RET V778I	0.74 ± 0.03	4	放射性標識
	RET L790F	0.28 ± 0.01	4	放射性標識
	RET Y791F	0.47 ± 0.02	4	放射性標識
	RET V804E	10 ± 1.0	4	放射性標識
	RET V804L	0.42 ± 0.09	7	放射性標識
	RET V804M	2.2 ± 0.24	3	放射性標識
	RET Y806H	3.0 ± 0.14	4	放射性標識
	RET R813Q	1.7 ± 0.13	4	放射性標識
	RET A883F	0.59 ± 0.03	4	放射性標識
	RET S891A	0.45 ± 0.03	4	放射性標識
	RET S904A	0.71 ± 0.01	4	放射性標識
	RET S904F	0.20 ± 0.12	7	放射性標識
RET R912P	0.21 ± 0.03	4	放射性標識	
RET M918T	0.33 ± 0.03	4	放射性標識	
1 mM	RET	17 ± 6.7	48	HTRF ¹
	RET V804M	37 ± 18	49	HTRF ¹
	RET V804L	31 ± 4.2	30	HTRF ¹
	RET A883F	68 ± 32	21	HTRF ¹
	RET M918T	29 ± 5.5	30	HTRF ¹
	RET S891A	33 ± 10	21	HTRF ¹
1 mM	RET	2.8 ± 0.74	8	HTRF ²
	RET A764T	1.8 ± 0.42	8	HTRF ²
	RET L790F	0.92 ± 0.09	8	HTRF ²
	RET V804M	6.4 ± 0.75	8	HTRF ²
	RET M918T	1.5 ± 0.41	8	HTRF ²
	RET Δ(898-901)	0.97 ± 0.12	8	HTRF ²
	RET G810S	295 ± 58.1	8	HTRF ²

IC₅₀値は平均値 ± 標準偏差、n = 反復測定回数

1 HTRF[®] KinEASE Reaction、1 mMのATP濃度を使用、キナーゼ反応の開始時にセルペルカチニブを添加

2 HTRF[®] KinEASE Reaction、セルペルカチニブをキナーゼとともに室温で10分間インキュベートし、その後ATP(1 mM)を添加

2) 細胞におけるRET融合及び変異タンパク質の阻害作用¹¹⁾

RET融合及び変異タンパク質を導入したHEK-293細胞アッセイを用いて、セルペルカチニブのリン酸化阻害作用を2つの異なる条件下で評価した。LOXO-292-PHARM-012において、セルペルカチニブはKIF5B-RET、RET M918T、KIF5B-RET V804L及びKIF5B-RET V804M活性を阻害し、IC₅₀値(平均値)はそれぞれ4.3、8.4、11及び32 nmol/Lであった。LOXO-292-PHARM-020においては、セルペルカチニブはKIF5B-RET、RET M918T、KIF5B-RET V804L及びKIF5B-RET V804M活性を下图に示したとおり阻害した。(IC₅₀値は表を参照)

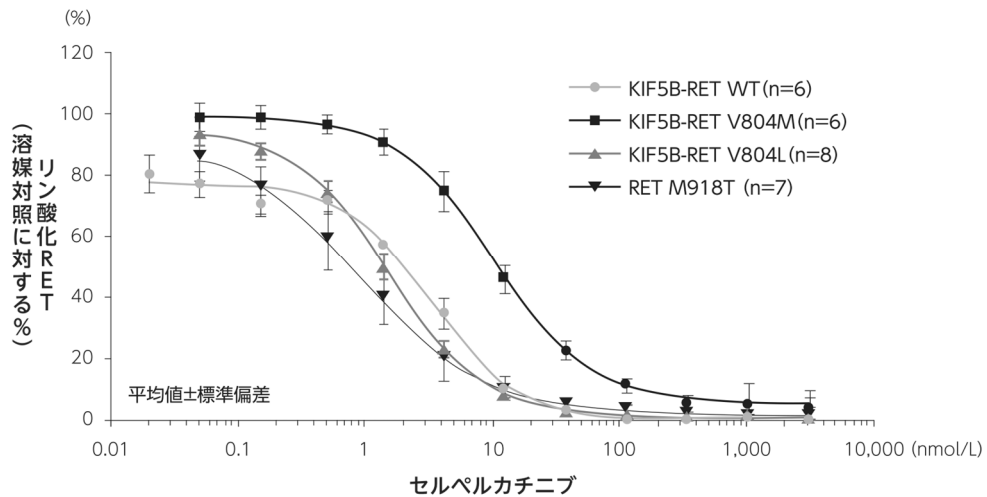


図 KIF5B-RET、RET M918T、KIF5B-RET V804L及びKIF5B-RET V804Mの機能活性に対する阻害作用(LOXO-292-PHARM-020)

表 細胞におけるRET融合及び変異タンパク質の機能活性に対するセルペルカチニブの阻害作用

LOXO-292-PHARM-012	発現しているRETタンパク質	IC ₅₀ (nmol/L)	n
	KIF5B-RET	4.3 ± 1.8	55
	RET M918T	7.5, 9.3	2
	KIF5B-RET V804L	9.5, 13	2
	KIF5B-RET V804M	12, 51	2
LOXO-292-PHARM-020	発現しているRETタンパク質	IC ₅₀ (nmol/L)	n
	KIF5B-RET	3.3 ± 0.19	6
	RET M918T	0.87 ± 0.14	7
	KIF5B-RET V804L	1.5 ± 0.05	8
	KIF5B-RET V804M	10 ± 0.56	6
LOXO-292-PHARM-027	KIF5B-RET G810S	181 ± 13.1	6

IC₅₀値は平均値 ± 標準偏差 (n = 2の場合は個別値を示す)、n = 反復測定回数

3) *RET* 遺伝子異常を有する又は *RET* 遺伝子異常が確認されていないヒトがん細胞に対する作用の比較¹¹⁾
 87 種類のヒトがん細胞株パネルを用い、セルペルカチニブの細胞増殖に対する影響を評価した。

RET を恒常的に活性化するものとして既知の内因性 *RET* 遺伝子異常を有する 4 種類の細胞株 [LC-2/ad (*CCDC6-RET* 融合遺伝子を有する NSCLC 細胞株)、TPC-1 (*CCDC6-RET* 融合遺伝子を有する PTC 細胞株)、TT (*RET C634W* 遺伝子変異を有する MTC 細胞株) 及び MZ-CRC1 (*RET M918T* 遺伝子変異を有する MTC 細胞株)] に対するセルペルカチニブの細胞増殖抑制の 50% 有効濃度 (EC_{50}) 値は 10 nmol/L 未満であった。

一方、既知の *RET* 遺伝子異常を有することが確認されていない 83 種類のヒトがん細胞株に対するセルペルカチニブの EC_{50} 値は 100 nmol/L 以上であった。

以上より、セルペルカチニブは、*RET* 遺伝子異常が確認されていない 83 種類のヒトがん細胞株と比較して、*RET* 遺伝子異常 (融合及び変異の双方) を有するがん細胞の増殖を選択的に抑制することが示された。

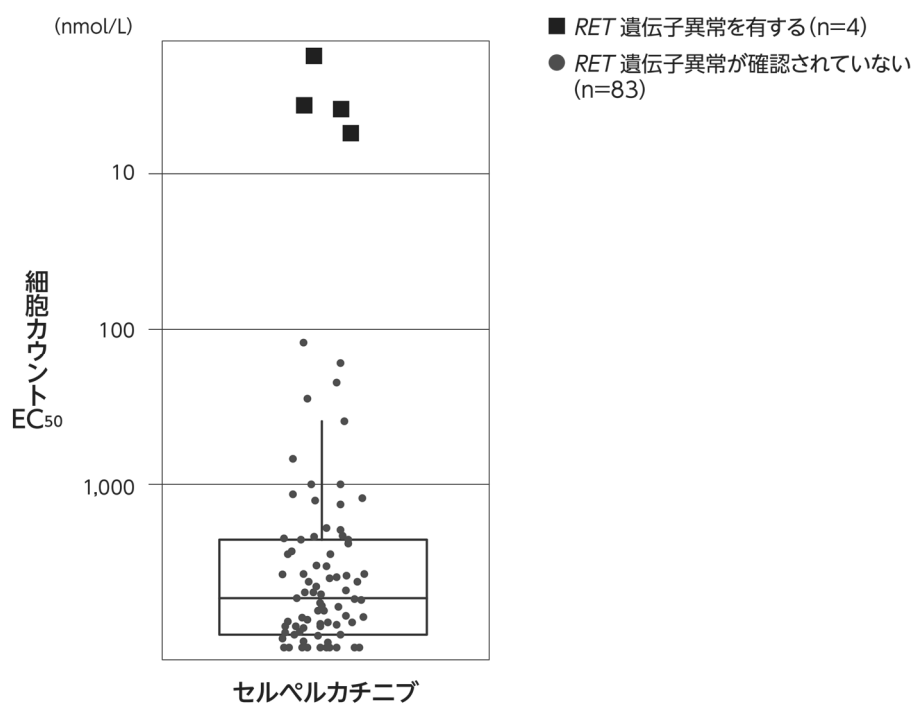


図 セルペルカチニブによる *RET* 遺伝子異常を有する細胞の選択的増殖抑制作用
 箱は中央値 (中央の横線)、25パーセンタイル (下端) 及び75パーセンタイル (上端) を示し、ひげはそれぞれ75及び25パーセンタイルの四分位範囲の1.5倍以内にある最大値又は最小値まで伸ばしている。

In vivo 試験

4) マウスにおける *RET* 融合遺伝子陽性同種移植腫瘍の増殖抑制作用¹¹⁾

- ① ヒト *KIF5B-RET* 融合遺伝子を導入した NIH-3T3 細胞を皮下移植した雌ヌードマウス(8 例/群)にセルペルカチニブ(10 又は 30 mg/kg)を 14 日間又は溶媒を BID 5 日間経口投与したとき、腫瘍体積は用量依存的に減少した。10 及び 30 mg/kg BID の用量における腫瘍退縮率はそれぞれ 62%及び 88%であった。

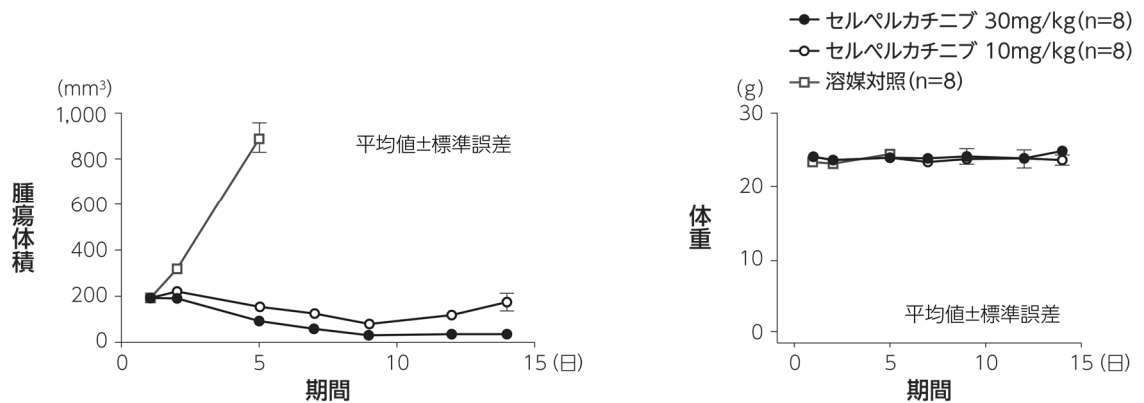


図 *KIF5B-RET* 陽性同種移植腫瘍モデルにおけるセルペルカチニブの腫瘍増殖抑制作用(各群 n = 8)

- ② *KIF5B-RET* 融合遺伝子の変異型である *KIF5B-RET-V804M* を導入した NIH-3T3 細胞を皮下移植した雌ヌードマウス(8 例/群)にセルペルカチニブ(10, 30 又は 100 mg/kg)又は溶媒を BID 14 日間経口投与したとき、腫瘍体積は用量依存的に減少した。10, 30 及び 100 mg/kg BID の用量における腫瘍退縮率はそれぞれ 16%、50%及び 70%であった。

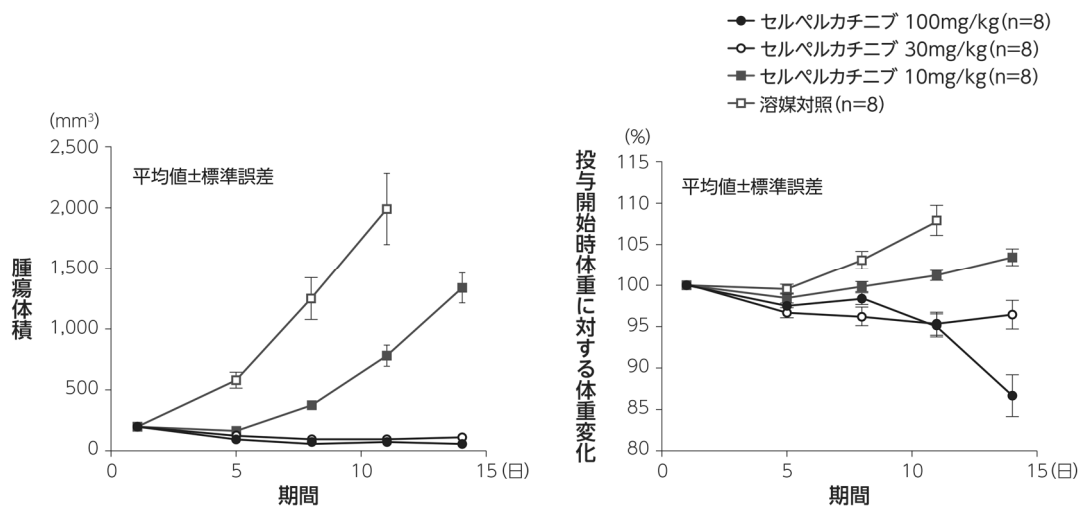


図 *KIF5B-RET-V804M* 陽性同種移植腫瘍モデルにおけるセルペルカチニブの腫瘍増殖抑制作用(各群 n = 8)

これらの結果から、セルペルカチニブは 2 種類の *RET* 融合遺伝子陽性腫瘍のマウス同種移植モデルにおける腫瘍増殖を用量依存的に抑制した。

5) *RET* 遺伝子異常陽性ヒトがん細胞株異種移植腫瘍の増殖抑制作用¹¹⁾

① 内因性 *RET* *C634W* 変異を有する MTC 細胞 (TT 細胞株) を皮下移植した雌ヌードマウス (8 例/群) に、セルペルカチニブ (3、10 又は 30 mg/kg) 又は溶媒を BID 21 日間経口投与したとき、腫瘍体積は用量依存的に減少した。10 及び 30 mg/kg BID の用量における腫瘍退縮率はそれぞれ 20% 及び 37% であった。

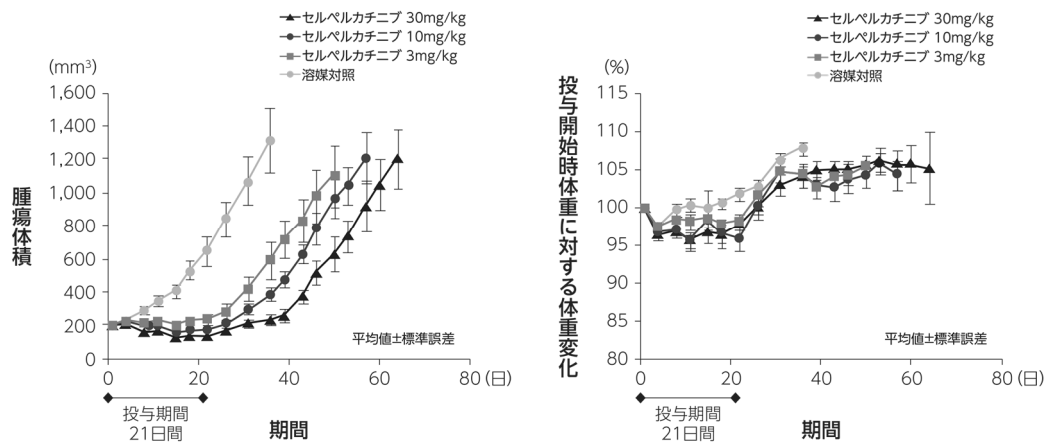


図 *RET* 遺伝子異常陽性ヒトがん細胞株異種移植腫瘍モデルにおける用量依存的な腫瘍増殖抑制作用 (各群 n = 8)

② *CCDC6-RET* 融合タンパク質を発現する NSCLC 細胞 (LC-2/ad 細胞株) を皮下移植した SCID beige 雌マウス (8 例/群) に、セルペルカチニブ (3、10 又は 30 mg/kg) 又は溶媒を BID 21 日間経口投与したとき、腫瘍体積は用量依存的に減少した。10 及び 30 mg/kg BID の用量における腫瘍退縮率はそれぞれ 3% 及び 16% であった。

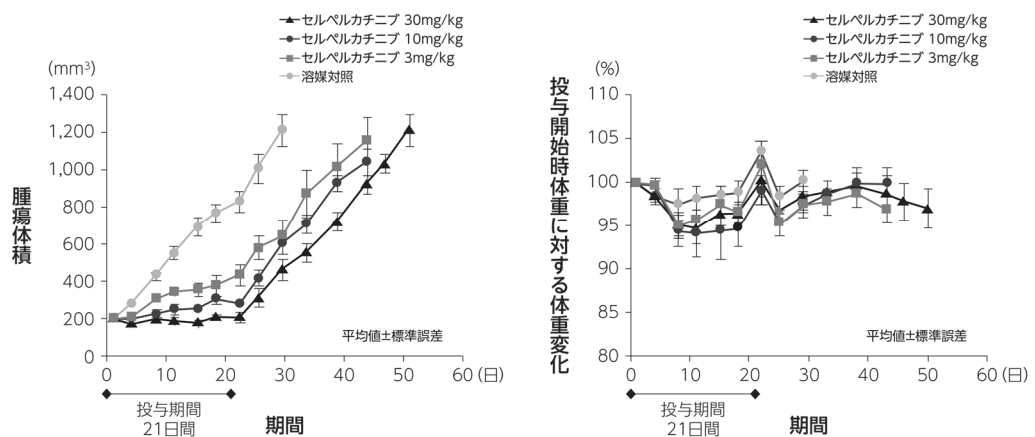


図 *RET* 遺伝子異常陽性ヒトがん細胞株異種移植腫瘍モデルにおける用量依存的な腫瘍増殖抑制作用 (各群 n = 8)

これらの結果から、セルペルカチニブは *RET* 遺伝子異常を有する MTC 及び NSCLC がん細胞株マウス異種移植腫瘍モデルにおける腫瘍増殖を用量依存的に抑制した。

6) *RET* 遺伝子異常陽性 PDX 腫瘍の増殖抑制作用¹¹⁾

- ① CCDC6-*RET* 陽性 PDX 腫瘍モデルマウス(10 例/群)にセルペルカチニブ(3、10 又は 30 mg/kg BID 又は 30 mg/kg 1 日 1 回)を 28 日間、溶媒対照群は溶媒を 20 日間(1 日 1 回)経口投与し、21 日目に腫瘍体積を評価したとき、セルペルカチニブはすべての用量で統計学的に有意な腫瘍退縮を引き起こした($p < 0.001$ 、一元配置分散分析後 Dunnett T3 検定による溶媒対照群との比較)。
- ② CCDC6-*RET*-V804M 陽性 PDX 腫瘍モデルマウス(10 例/群)にセルペルカチニブ(10 又は 30 mg/kg BID)又は溶媒(1 日 1 回)を 28 日間経口投与したとき、腫瘍体積は用量依存的に減少した。10 及び 30 mg/kg BID の用量における腫瘍増殖抑制率はそれぞれ 108%及び 113%であった。

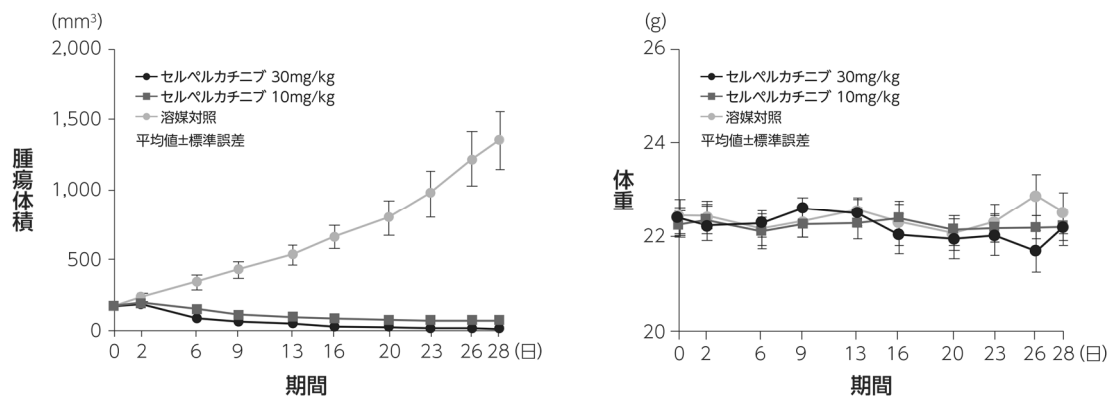


図 CCDC6-*RET*-V804M 陽性 PDX 腫瘍 CR2545 を移植したマウスにおけるセルペルカチニブの腫瘍増殖抑制作用(各群 n = 10)

③ KIF5B-RET 陽性 NSCLC PDX 腫瘍モデルマウス(8 例/群、カボザンチニブ群のみ 12 例)にセルペルカチニブ(3 又は 30 mg/kg BID)、カボザンチニブ(抗 RET 活性を持つマルチキナーゼ阻害剤、40 mg/kg 1 日 1 回)又は溶媒(1 日 1 回)を 28 日間経口投与したとき、セルペルカチニブは腫瘍体積を用量依存的に減少させた。3 及び 30 mg/kg BID 群における 25 日目の腫瘍増殖抑制率はそれぞれ 82%及び 106%であった(試験 1)。

試験 2 では、セルペルカチニブ(30 又は 50 mg/kg BID)、カボザンチニブ(40 mg/kg 1 日 1 回)又は溶媒(1 日 1 回)を 28 日間経口投与し、セルペルカチニブは腫瘍体積を用量依存的に減少させた。30 及び 50 mg/kg BID 群における腫瘍増殖抑制率はそれぞれ 106%及び 110%であった。

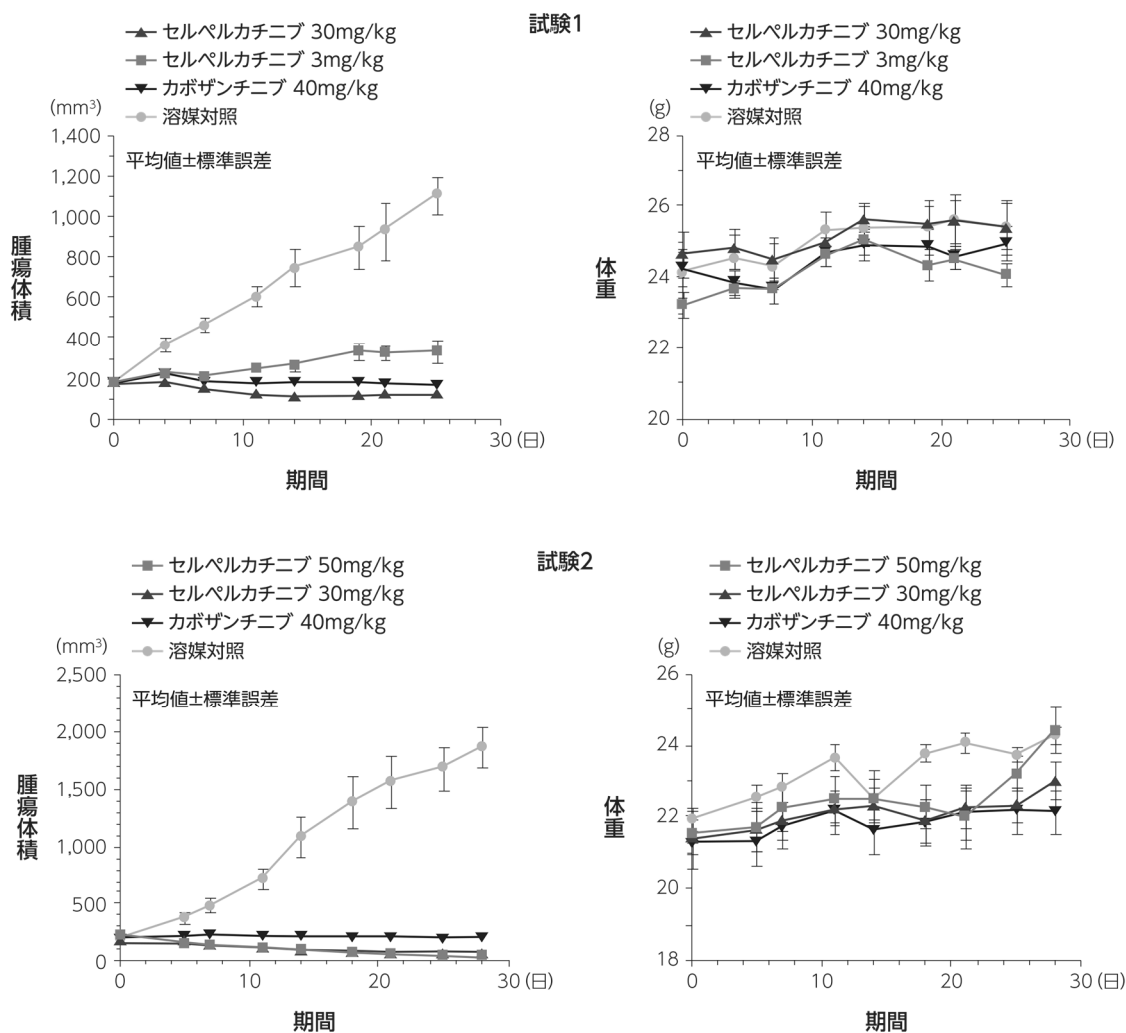


図 KIF5B-RET 陽性 NSCLC PDX 腫瘍モデルにおける腫瘍増殖抑制作用
(各群 n = 8、試験 1 のカボザンチニブ群のみ n = 12)

注)カボザンチニブは「RET融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」「RET融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌」「RET遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌」に対して本邦承認外。最新の添付文書を参照すること。

7) 脳に移植した *RET* 融合遺伝子陽性 PDX 腫瘍の増殖抑制作用¹¹⁾

CCDC6-*RET* 融合タンパク質発現 PDX 腫瘍を脳に注入したヌードマウス(10 例/群)にセルベルカチニブ (30 mg/kg BID)、ポナチニブ(抗 *RET* 活性を有するマルチキナーゼ阻害剤、20 mg/kg 1 日 1 回、陽性対照)又は溶媒(1 日 1 回)を経口投与したときの生存率を評価した。

セルベルカチニブ及びポナチニブ投与群では 58 日目に全例が生存していた。一方、溶媒対照群の動物はいずれも 23~54 日目(生存期間中央値は 28 日)に安楽死させた。また、59 日目にセルベルカチニブ及びポナチニブの用量を 10%量まで減量後、セルベルカチニブ投与群では 10 匹中 9 匹は試験終了日の 91 日目まで生存した。

これらの結果から、セルベルカチニブは脳内に移植した *RET* 融合タンパク質陽性腫瘍の増殖を抑制することが示された。

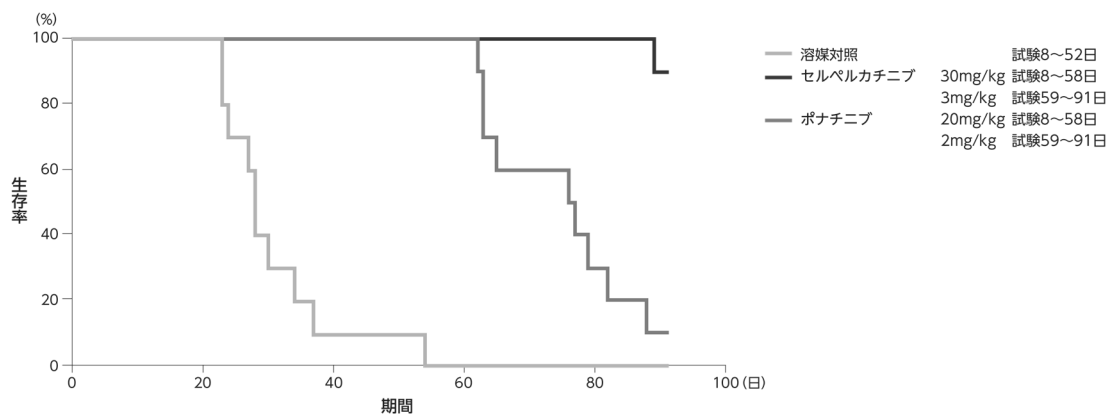


図 RET 融合タンパク質陽性 PDX 腫瘍のマウス脳内移植モデルにおける腫瘍増殖抑制作用(各群 n = 10)

注)ポナチニブは「*RET*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」「*RET*融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌」「*RET*遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌」に対して本邦承認外。最新の添付文書を参照すること。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与時(外国人データ)⁸⁾

進行固形癌患者 94 例に本剤 160 mg を単回経口投与したときのセルペルカチニブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった(外国人データ)。

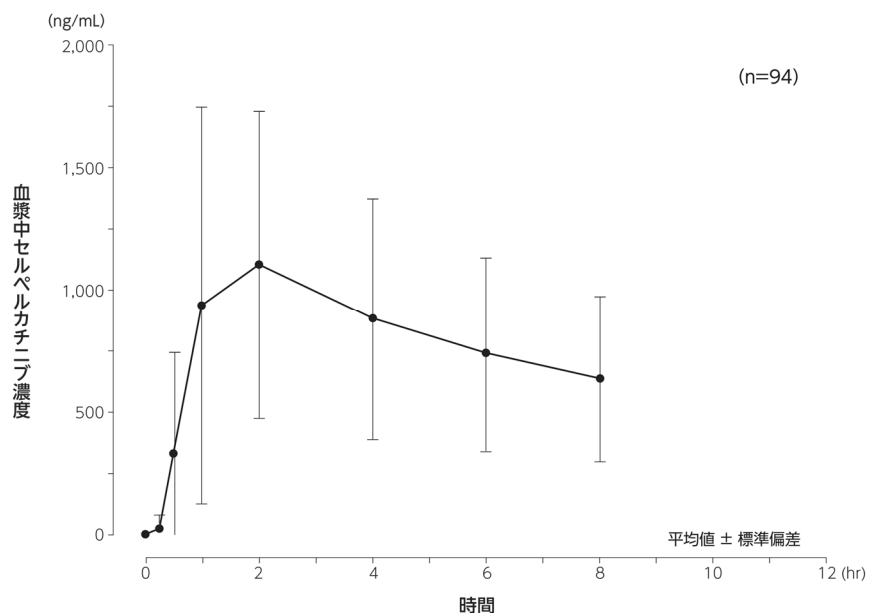


図 本剤 160 mg を単回経口投与後(第 1 サイクル第 1 日目)の血漿中セルペルカチニブ濃度推移(平均値 ± 標準偏差)

表 本剤 160 mg を単回経口投与後(第 1 サイクル第 1 日目)のセルペルカチニブの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ N = 94	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{注1)} (hr)	AUC _τ (ng·hr/mL)
幾何平均値	1120	1.96	7430 ^{注2)}
変動係数%	85.7	0.50 - 7.83	67.5

注1) 中央値(最小値 - 最大値)

注2) N = 71

τ : 投与間隔(12時間)

2) 反復投与時⁸⁾

日本人進行固形癌患者 58 例に本剤 160 mg BID を反復経口投与したときの定常状態におけるセルペルカチニブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

血漿中濃度は反復投与後 8 日までに定常状態に到達した。また、本剤 160 mg BID を反復経口投与した際の投与 8 日目におけるセルペルカチニブの蓄積率は 3.40 であった。

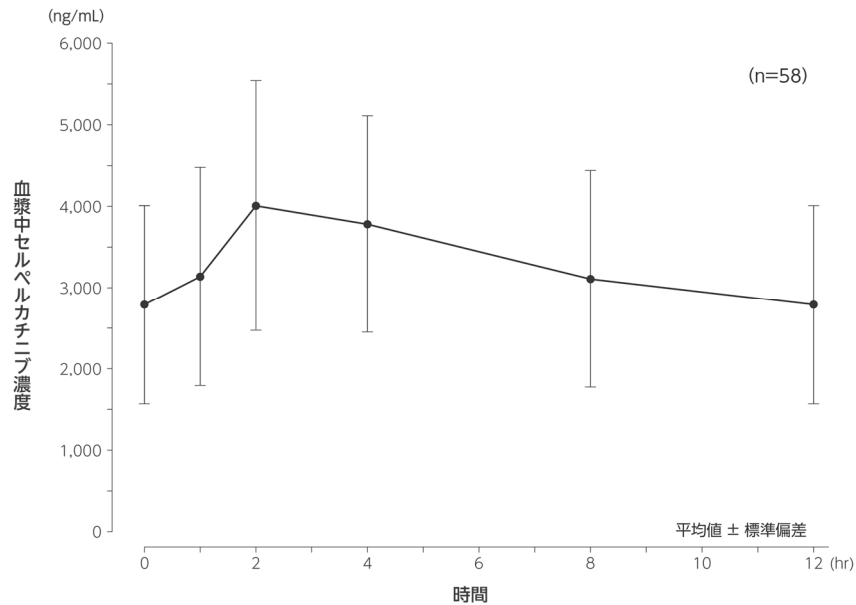


図 本剤 160 mg BID を反復経口投与後(第 1 サイクル第 8 日目)の定常状態における血漿中セルペルカチニブ濃度推移(平均値 ± 標準偏差)

表 本剤 160 mg BID を反復経口投与後(第 1 サイクル第 8 日目)の定常状態におけるセルペルカチニブの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ N = 58	$t_{\max,ss}$ ^{注)} (hr)	$C_{\max,ss}$ (ng/mL)	$AUC_{\tau,ss}$ (ng·hr/mL)	CL_{ss}/F (L/hr)
幾何平均値	2.08	4060	37100	4.31
変動係数%	0.00 - 8.10	34.4	39.3	39.3

注) 中央値(最小値 - 最大値)

$C_{\max,ss}$: 定常状態における最高血漿中濃度、 $t_{\max,ss}$: 定常状態における最高血漿中濃度到達時間、

$AUC_{\tau,ss}$: 定常状態における投与間隔の血漿中濃度-時間曲線下面積、

CL_{ss}/F : 定常状態における見かけのクリアランス、 τ : 投与間隔(12時間)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響(外国人データ)¹⁴⁾

健康成人 20 例に、本剤 160 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時投与に対する食後投与におけるセルペルカチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比はそれぞれ 0.862 及び 1.09 であった。

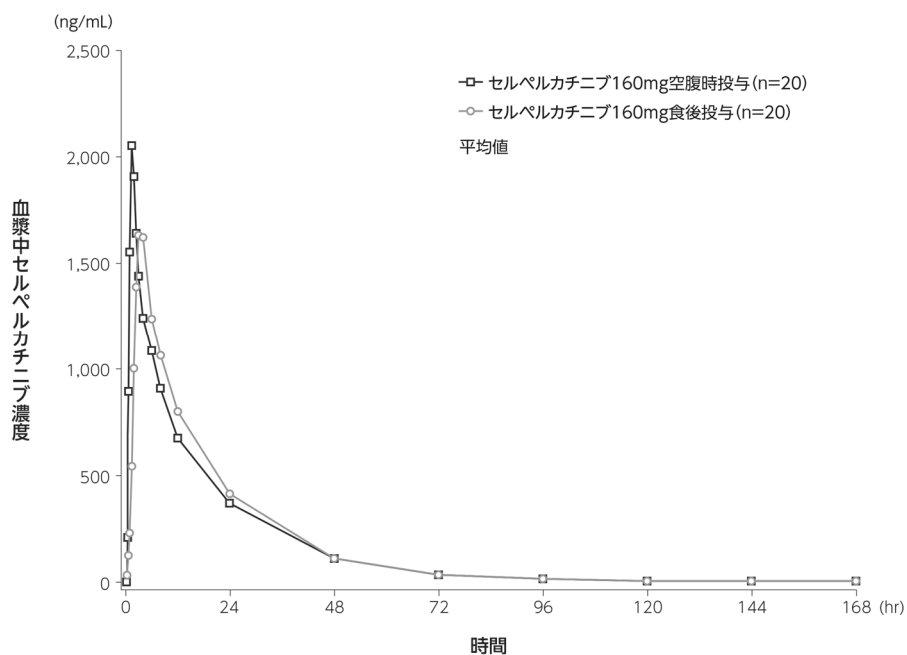


図 本剤 160 mg を空腹時及び食後に単回投与時の血漿中セルペルカチニブ濃度推移(平均値)

表 血漿中セルペルカチニブの薬物動態パラメータの統計学的比較結果(高脂肪食摂取後/空腹時)

パラメータ	n	食後投与	空腹時投与	食後/空腹時	
		幾何LS平均	幾何LS平均	幾何平均比×100	90% CI
AUC_{0-last} (ng·hr/mL)	20	28400	26160	108.57	79.60 - 148.09
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	20	28530	26280	108.58	81.17 - 145.25
C_{max} (ng/mL)	20	1745	2024	86.24	57.27 - 129.88

解析方法: 分散分析

2) 併用薬の影響(外国人データ)

① イトラコナゾール¹⁵⁾

健康成人 12 例にイトラコナゾール(強い CYP3A 阻害剤)200 mg を 1 日 1 回反復経口投与し、本剤 160 mg を単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時のセルペルカチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、1.30 及び 2.33 であった。

② フルコナゾール、ジルチアゼム¹⁶⁾

生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて、本剤(160 mg を単回経口投与)単独投与時に対するフルコナゾール(中程度の CYP3A 阻害剤)(200 mg を 1 日 1 回反復経口投与)併用投与時のセルペルカチニブの C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比は、それぞれ 1.20 及び 2.48 と推定された。本剤(160 mg を単回経口投与)単独投与時に対するジルチアゼム(中程度の CYP3A 阻害剤)(60 mg を 1 日 3 回反復経口投与)併用投与時のセルペルカチニブの C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比は、それぞれ 1.17 及び 2.18 と推定された(生理学的薬物動態モデル解析、*in vitro*)。

③ リファンピシン¹⁵⁾

健康成人 12 例にリファンピシン(強い CYP3A 誘導剤)600 mg を 1 日 1 回反復経口投与し、本剤 160 mg を単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するリファンピシン併用投与時のセルペルカチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、0.301 及び 0.133 であった。

④ ボセンタン、モダフィニル¹⁶⁾

生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて、本剤(160 mg を単回経口投与)単独投与時に対するボセンタン(中程度の CYP3A 誘導剤)(125 mg BID を反復経口投与)併用投与時のセルペルカチニブの C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比は、それぞれ 0.71 及び 0.53 と推定された。本剤(160 mg を単回経口投与)単独投与時に対するモダフィニル(中程度の CYP3A 誘導剤)(200 mg を 1 日 1 回 7 日間経口投与後に 400 mg を 1 日 1 回反復経口投与)併用投与時のセルペルカチニブの C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比は、それぞれ 0.86 及び 0.64 と推定された(生理学的薬物動態モデル解析、*in vitro*)。

⑤ ミダゾラム¹⁷⁾

健康成人 16 例に本剤 160 mg BID を反復経口投与し、ミダゾラム(CYP3A の基質)2 mg 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のミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、1.39 及び 1.54 であった。

⑥ レパグリニド¹⁸⁾

健康成人 16 例に本剤 160 mg BID を反復経口投与し、レパグリニド(CYP2C8 の基質)0.5 mg を単回経口投与したとき、レパグリニド単独投与時に対する本剤併用投与時のレパグリニドの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、1.91 及び 2.88 であった。

⑦ オメプラゾール^{14,19)}

健康成人 20 例にオメプラゾール(プロトンポンプ阻害剤)40 mg を 1 日 1 回反復経口投与し、本剤 160 mg を空腹時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セルペルカチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、0.123 及び 0.313 であった。また、オメプラゾールを反復経口投与し、本剤 160 mg を高脂肪食摂取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セルペルカチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、0.586 及び 0.938 であった。オメプラゾールを反復経口投与し、本剤 160 mg を低脂肪食摂取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セルペルカチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、0.782 及び 1.00 であった。

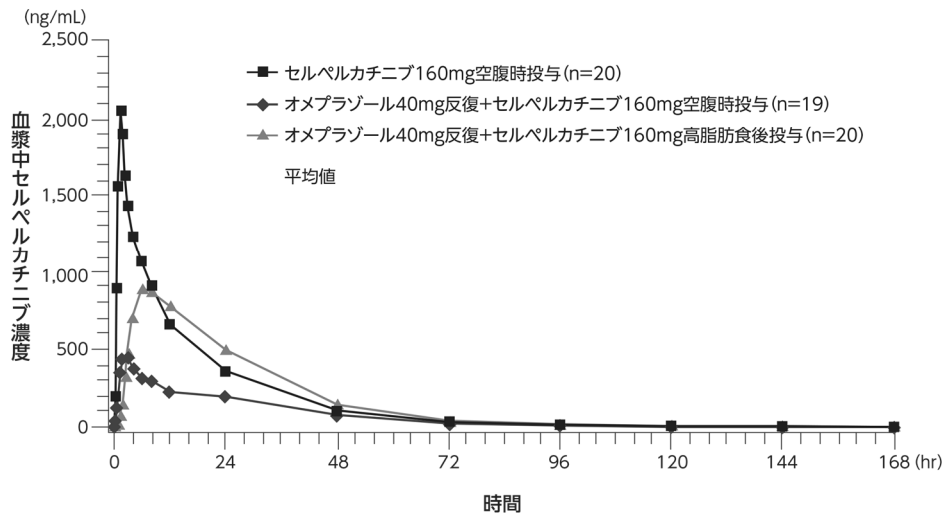


図 本剤 160 mg を空腹時に単回経口投与時又はオメプラゾール反復投与+本剤単回経口投与時の血漿中セルペルカチニブ濃度推移(平均値)

表 種々の投与方法によるオメプラゾール併用投与時と本剤単独空腹時投与時の血漿中セルペルカチニブの薬物動態パラメータの比較

併用時の投与方法	薬物動態パラメータ	幾何平均値の比 (本剤+オメプラゾール/本剤単独*) [90% CI]
空腹時投与 [LOXO-RET-18015]	AUC_{0-last}	30.31 [22.13-41.53]
	$AUC_{0-\infty}$	31.28 [23.29-42.02]
	C_{max}	12.32 [8.14-18.66]
高脂肪食後投与 [LOXO-RET-18015]	AUC_{0-last}	101.59 [74.48-138.56]
	$AUC_{0-\infty}$	101.86 [76.15-136.26]
	C_{max}	50.56 [33.57-76.14]
低脂肪食後投与 [LOXO-RET-19075]	AUC_{0-last}	99.0 [87.6-112]
	$AUC_{0-\infty}$	100 [88.8-113]
	C_{max}	78.2 [64.5-94.9]

*いずれも空腹時投与

⑧ ラニチジン¹⁹⁾

健康成人 20 例にラニチジン(H_2 受容体拮抗剤) 150 mg BID を反復経口投与し、本剤 160 mg をラニチジン投与 10 時間後及び 2 時間前に空腹時に単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するラニチジン併用投与時のセルペルカチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、0.818 及び 0.932 であった。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

薬物動態パラメータはノンコンパートメント解析により算出し、母集団薬物動態解析は 0 次及び 1 次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルを用いて実施した。

(2) 吸収速度定数

癌患者での母集団薬物動態解析での一次吸収速度定数(K_a)は、1.51 1/h であった²⁰⁾。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

患者での 160 mg BID における CL/F の母集団平均推定値は 5.9 L/h であった²⁰⁾。

(5) 分布容積

母集団薬物動態解析の結果、癌患者でのセルペルカチニブの V_{ss}/F の平均値(変動係数%)は、191 L(69%) であった²⁰⁾。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

0 次及び 1 次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因

LIBRETTO-001 試験のデータ(カットオフ日:2019 年 6 月 17 日)を用い、全被験者のデータを用いて母集団薬物動態解析(512 例)を実施した。

本剤経口投与後の母集団薬物動態モデルの共変量としては、用量及び体重がセルペルカチニブの薬物動態に影響した。用量の増加に伴ってセルペルカチニブのクリアランスは減少した。 V_c/F は体重に比例して増加し(指数値は 1.0)、 CL/F は体重の増加よりも若干下回って増加した(指数値は 0.75)。以上のことから体重と薬物動態との間に関連性が認められたものの、体重に基づく用量調節により被験者間変動を顕著に低下させないことが示された。性別、人種、年齢、クレアチニンクリアランス、肝機能あるいは CYP3A4 阻害薬又は誘導薬の併用の有無などの因子はセルペルカチニブの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

LIBRETTO-001 試験のデータ(カットオフ日:2020 年 3 月 30 日)を用いて更新し、民族(日本人又は外国人)及び人種(アジア人又は非アジア人)の影響を新たな因子として含め、共変量の検討を行った。民族(日本人又は外国人)は共変量ではなかったが、更新前で確認された共変量である用量及び体重に加え、新たに人

種がバイオアベイラビリティに対する共変量として特定され、アジア人のバイオアベイラビリティは非アジア人に比べ 20%増大することが示唆された。

4. 吸収

健康成人 6 例に本剤 160 mg (80 mg カプセル剤 × 2) を経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティの幾何平均値は 73.2% であり、各被験者の値は 60.2% ~ 81.5% であった²¹⁾。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性²²⁾

雄マウスにセルペルカチニブを 3、100 又は 300 mg/kg の用量で単回経口投与し、血漿中濃度及び脳中濃度を LC-MS/MS で測定し、中枢移行性を評価した。その結果、投与後 2 時間におけるセルペルカチニブの脳中/血漿中濃度比はそれぞれ、約 0.03、0.05 及び 0.07 であった。これらのデータから、セルペルカチニブはマウス中枢神経系へ分布するものの、血漿中濃度の 10%未満であることが示された。

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

ラットを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験において顕著な胚・胎児毒性がみられている。

臨床曝露量(AUC)と同程度の曝露量で胎児死亡及び奇形が認められている。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

乳汁移行に関するデータはないが、セルペルカチニブは BCRP の基質であるため、乳汁移行の可能性がある。また、セルペルカチニブのように低分子で中等度の透過性を有する化合物は、ヒト乳汁中への薬物排泄を促進することが示唆されている²³⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性²²⁾

雄有色ラット(Long Evans)に¹⁴C-セルペルカチニブを 10 mg/kg (204 µCi/kg) の用量で単回経口投与し、投与後 2、8、24、72、168、336 及び 672 時間における組織及び体液への放射活性の分布を QWBA で評価した。投与後 2、8 及び 24 時間の時点で放射活性は組織中に広範に分布し、多くの組織で放射活性濃度は投与後 2 時間で C_{max} に達した。C_{max} が高かった組織は、胆汁及び尿以外では、ブドウ膜、眼球、ハーダー腺、髄膜及び有色皮膚であり、C_{max} が低かった組織は、非脳室周囲中枢神経系組織、骨、水晶体、精巣及び精巣上体であった。

有色ラットに $[^{14}\text{C}]$ -セルペルカチニブを経口投与したとき、放射活性は速やかにほとんどの組織に分布した。眼球色素層及び有色皮膚等のメラニン色素含有組織への持続的な分布が認められたことからメラニン色素に対する親和性が示唆された。メラニン色素含有組織以外のほとんどの組織では投与後 72 時間までに $[^{14}\text{C}]$ -セルペルカチニブ由来の放射活性は消失した。

(6) 血漿蛋白結合率²⁴⁾

セルペルカチニブ (0.1~20 $\mu\text{mol/L}$ 、約 52.5~10500 ng/mL) のヒト血漿タンパク結合率は約 96%であった。濃度依存性は認められなかった (*in vitro*)。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

(外国人データ)^{21,25)}

セルペルカチニブは主として CYP3A4 により代謝される (*in vitro*)²⁵⁾。 $[^{14}\text{C}]$ -セルペルカチニブ 160 mg (約 40 μCi) (液剤) を健康成人 6 例に単回経口投与したとき、未変化体と 8 種類の放射性代謝物が存在した。投与 168 時間後までの血漿中には主に未変化体が検出され、総放射活性の 86.2%を占めた²¹⁾。この他に 3 種類の代謝物、N-オキシド体 (M2)、N-脱アルキル体 (M4) 及び酸化体 (M5) が少量存在し、それぞれが総放射活性に占める割合は 4%未満であった。

経口投与後のセルペルカチニブの主な代謝経路は酸化代謝であった。

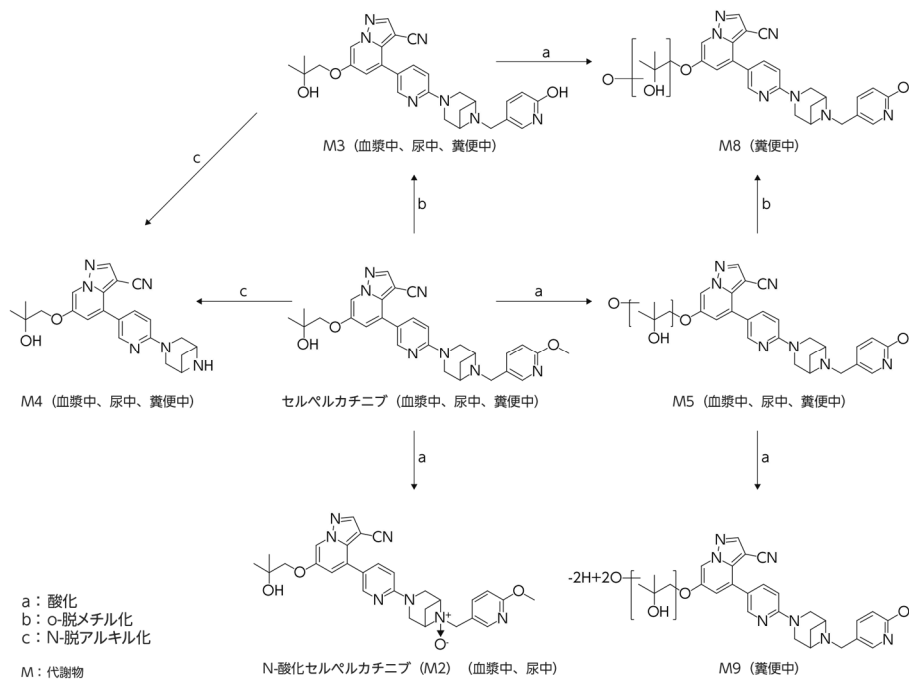


図 セルペルカチニブの推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

1) 代謝酵素 (*in vitro*)²⁵⁾

ヒト CYP 分子種(CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4)の発現系で、セルペルカチニブは CYP3A4 のみで代謝された。また、CYP3A4 特異的な mechanism-based inhibitor(MBI)存在下で CYP3A4 を選択的かつ不可逆的に不活性化した肝ミクロソームを用いて評価した結果、不活性化ヒト肝ミクロソームではセルペルカチニブは完全に安定であったが、対照ミクロソーム中では開始時のセルペルカチニブ量の 27%まで代謝された。このことから、CYP3A4 はセルペルカチニブの代謝に寄与する唯一の CYP 分子種であることが確認された。

2) 代謝酵素阻害 (*in vitro*)²⁶⁾

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験で、セルペルカチニブによる CYP 阻害作用を検討した。セルペルカチニブの CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 に対する IC₅₀ 値はいずれも 50 µmol/L 超であり、CYP2C9 に対する IC₅₀ 値は 39 µmol/L であった。CYP2C8 に対する IC₅₀ 値は 3.4 µmol/L であり、弱い阻害作用を示した。また、CYP3A4 では時間依存的な弱い阻害を示した。

3) 代謝酵素誘導 (*in vitro*)²⁷⁾

ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験で、セルペルカチニブによる CYP 誘導作用を検討した結果、セルペルカチニブ(0.03~100 µmol/L)は CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA に対する濃度依存的な弱い誘導活性を示した。しかし、3 µmol/L 以下の濃度のセルペルカチニブによる CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 誘導活性及び酵素活性は、概ねそれぞれの CYP 誘導の陽性対照薬であるオメプラゾール、フェノバルビタール及びリファンピシンの 20%未満であった。以上のことから、ヒトで臨床用量投与時の濃度及び曝露量で、セルペルカチニブが CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 を誘導する可能性は低いことが示唆された。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

代謝物 M2、M3 及び M4 の活性を検討したところ[M2 は放射性標識 ATP アッセイ、M3 及び M4 は HTRF アッセイを用いた]、RET に対する IC₅₀ 値(K_m 値に相当する ATP 濃度における)はそれぞれ 12 nmol/L、1.9 nmol/L 及び 5.1 nmol/L であった(セルペルカチニブの IC₅₀ 値は HTRF アッセイで 0.4 nmol/L、放射性標識 ATP アッセイで 0.56 nmol/L)。これらの代謝物の活性はセルペルカチニブよりも低く、ヒト血漿中では少量にしか存在しないことから、セルペルカチニブの薬理活性への影響はほとんどないと考えられた²²⁾。

7. 排泄²¹⁾

[¹⁴C]-セルペルカチニブ 160 mg(約 40 µCi)(液剤)を健康成人 6 例に単回経口投与したとき、投与 432 時間までに、投与した放射能の約 69%(未変化体約 14%)が糞便中に、約 24%(未変化体約 11.5%)が尿中に排泄された。また、[¹⁴C]-セルペルカチニブ約 10 µg(約 1 µCi)を単回静脈内投与したときの総放射能の主な消失経路は糞便中であり、投与した放射能の幾何平均 60.3%が糞便中に、30.2%が尿中に排泄された。

健康成人でのセルペルカチニブの CL/F の平均値(変動係数%)は 7.89 L/h(26.6%)であり、消失半減期は 31.5 時間であった。

8. トランスポーターに関する情報

・P-gp 阻害剤との併用¹⁵⁾

健康成人 12 例にリファンピシン (P-gp 阻害剤) 600 mg を単回経口投与し、本剤 160 mg を単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するリファンピシン併用投与時のセルペルカチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、それぞれ 1.19 及び 1.06 であった (外国人データ)。

・薬物トランスポーターの基質 (*in vitro*)²⁸⁾

セルペルカチニブは P-gp 及び BCRP の基質であることが示された。

P-gp: MDR1 遺伝子導入細胞での膜透過性試験では、セルペルカチニブの頂端膜側から基底膜側、基底膜側から頂端膜側への透過速度から efflux ratio は 8~26 であった。

BCRP: BCRP 遺伝子導入細胞を用いた試験では、efflux ratio は 24 であった。

セルペルカチニブは OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 又は MATE2-K の基質ではなかった。

・薬物トランスポーターの阻害 (*in vitro*)²⁹⁾

セルペルカチニブはトランスポーターである MATE1 を $IC_{50} = 0.666 \mu\text{mol/L}$ で阻害した。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者 (外国人データ)³⁰⁾

軽度 ($60 \text{ mL/min/1.73m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$)、中等度 ($30 \text{ mL/min/1.73m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$) 及び重度 ($\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$) の腎機能障害患者 (各 8、8 及び 7 例) に本剤 160 mg を単回経口投与したとき、腎機能正常被験者 (10 例) に対する軽度の腎機能障害患者 (8 例) の非結合形セルペルカチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、それぞれ 1.30 及び 1.07 であった。腎機能正常被験者 (10 例) に対する中等度の腎機能障害患者 (8 例) の非結合形セルペルカチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、それぞれ 1.67 及び 1.89 であった。腎機能正常被験者 (10 例) に対する重度の腎機能障害患者 (7 例) の非結合形セルペルカチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、それぞれ 1.04 及び 1.54 であった (外国人データ)。

血液透析の有無によらず、末期腎不全患者に関するデータはない。

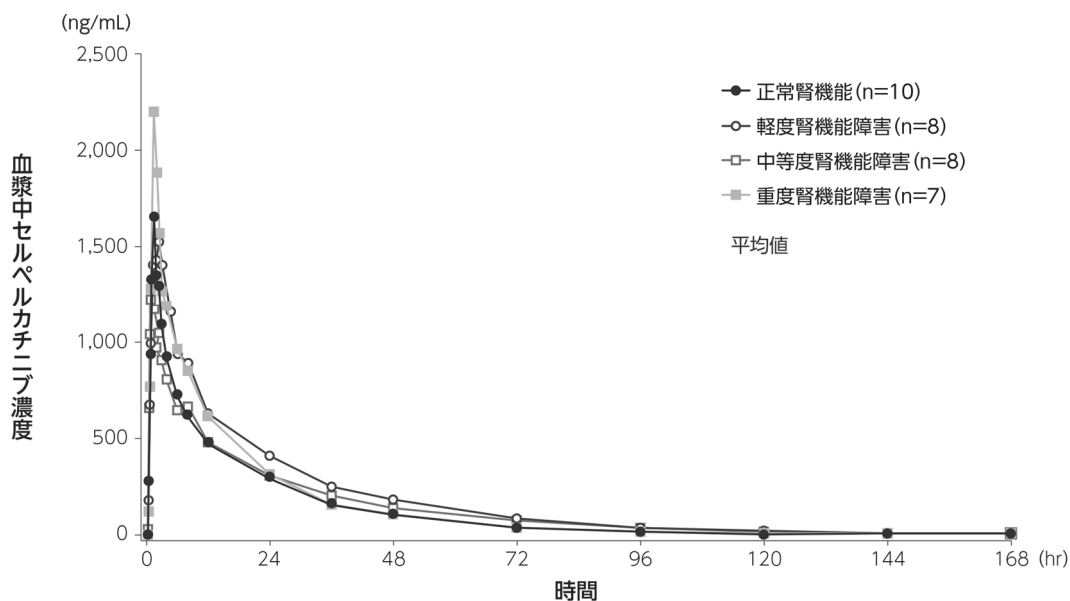


図 軽度、中等度及び重度腎機能障害患者並びに腎機能正常被験者に本剤 160 mg 単回投与時の血漿中セルペルカチニブ濃度-時間プロファイル (算術平均値、普通目盛) (薬物動態解析対象集団)

表 様々な重症度の腎機能障害を有する患者に本剤 160 mg を単回経口投与したときのセルペルカチニブの薬物動態パラメータ

パラメータ	腎機能	n	腎機能正常被験者に対する幾何平均値の比	90% CI (%)	p値
AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	軽度	8	104.04	(80.80, 133.96)	0.7752
	中等度	8	171.86	(120.41, 245.28)	0.0235
	重度	7	122.69	(80.66, 186.61)	0.3801
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	軽度	8	103.85	(80.70, 133.65)	0.7847
	中等度	8	172.19	(120.64, 245.77)	0.0232
	重度	7	124.20	(81.46, 189.36)	0.3566
C _{max} (ng/mL)	軽度	8	126.21	(88.97, 179.04)	0.2477
	中等度	8	152.26	(76.83, 301.72)	0.2824
	重度	7	83.69	(51.03, 137.25)	0.5105

すべての患者は、2時間の絶食後にセルペルカチニブ160 mgが単回経口投与された。

パラメータは解析前に対数変換され、nは対の差の数をあらわす。

幾何平均値比と90%信頼区間は、平均の差(正常)と関連するものを指数化することによって算出された。

対応のあるt検定

表 様々な重症度の腎機能障害を有する患者に本剤 160 mg を単回経口投与したときの非結合形セルペルカチニブの薬物動態パラメータ

パラメータ	軽度	中等度	重度	正常
AUC _{0-t,u} (ng·hr/mL)	659.7 (24.4) [n = 8]	856.3 (28.0) [n = 8]	709.9 (93.0) [n = 7]	533.1 (54.3) [n = 10]
AUC _{0-∞,u} (ng·hr/mL)	661.6 (24.4) [n = 8]	862.1 (28.1) [n = 8]	722.3 (93.9) [n = 7]	535.7 (54.3) [n = 10]
C _{max,u} (ng/mL)	63.23 (23.4) [n = 8]	50.95 (28.5) [n = 8]	34.60 (187.8) [n = 7]	37.72 (113.6) [n = 10]

すべての患者は、2時間の絶食後にセルペルカチニブ160 mgが単回経口投与された。

幾何平均(幾何CV%)

(解説)

eGFR を指標として評価したとき、血漿中セルペルカチニブの C_{max} 及び AUC_{0-t} との関係は、下図に示すとおり、いずれも軽度、中等度及び重度腎機能障害患者並びに腎機能正常被験者では同程度であった。また、本試験における未変化体の尿中排泄量は比較的 low、累積尿中排泄量は全群においても約 4.8%~10.1% の範囲であった。本剤の血漿タンパク結合率が約 96% と比較的高く、未変化体の尿中排泄率が低いものと考えられた。以上のことから、腎機能障害の程度はセルペルカチニブの薬物動態に関して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

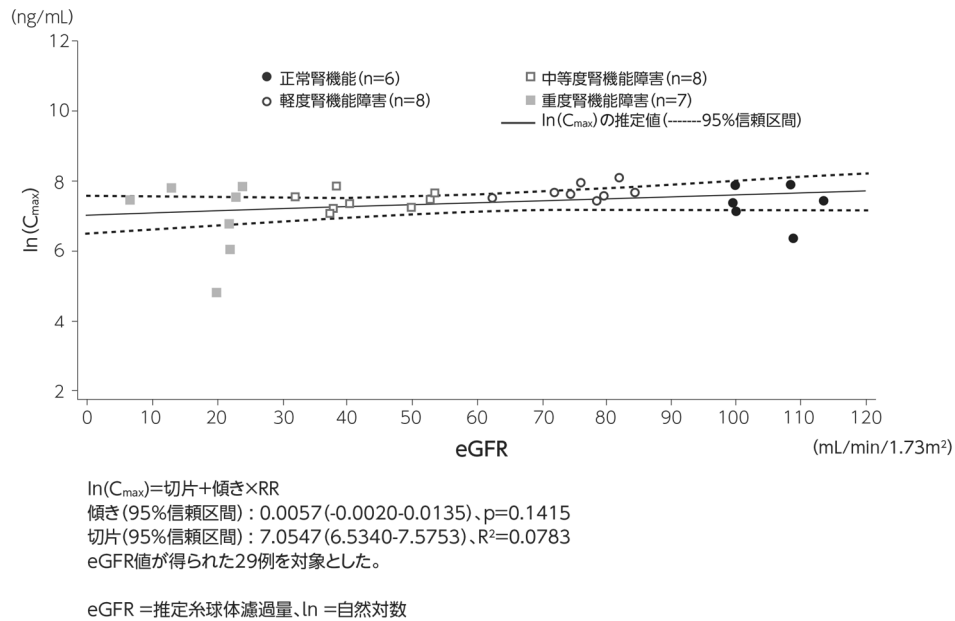
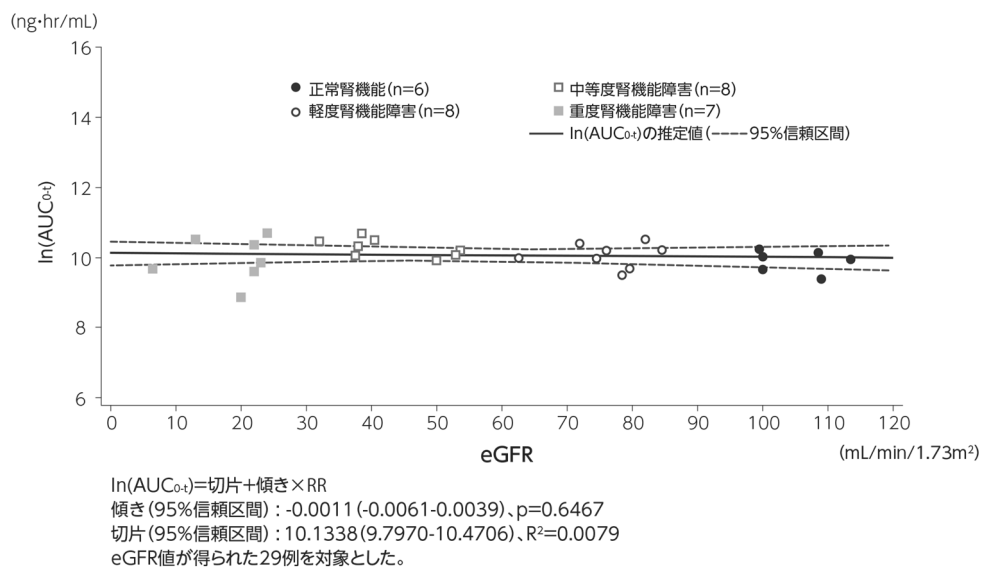


図 軽度、中等度及び重度腎機能障害患者並びに腎機能正常被験者に本剤 160 mg を単回経口投与したときの被験者ごとの血漿中セルペルカチニブの C_{max} と eGFR 値との関係



AUC_{0-t} : 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積、eGFR: 推定糸球体濾過量、ln: 自然対数

図 軽度、中等度及び重度腎機能障害患者並びに腎機能正常被験者に本剤 160 mg を単回経口投与したときの被験者ごとの血漿中セルペルカチニブの AUC_{0-t} と eGFR 値との関係

(2) 肝機能障害患者(外国人データ)³¹⁾

Child-Pugh 分類で定義された軽度、中等度及び重度の肝機能障害患者(各 8 例)に本剤 160 mg を単回経口投与したとき、肝機能正常被験者(12 例)に対する軽度の肝機能障害患者(8 例)の非結合形セルペルカチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、それぞれ 1.78 及び 1.33 であった。肝機能正常被験者(12 例)に対する中等度の肝機能障害患者(8 例)の非結合形セルペルカチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、それぞれ 0.989 及び 0.991 であった。肝機能正常被験者(12 例)に対する重度の肝機能障害患者(8 例)の非結合形セルペルカチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、それぞれ 2.32 及び 3.28 であった(外国人データ)。

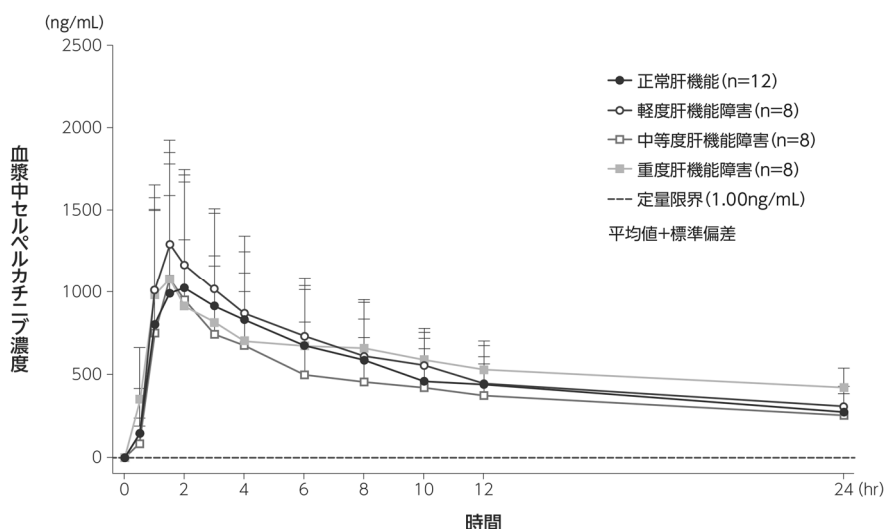


図 軽度、中等度及び重度肝機能障害患者並びに肝機能正常被験者に本剤 160 mg を単回投与したときの血漿中セルペルカチニブ濃度-時間プロファイル(算術平均値+標準偏差)(薬物動態解析対象集団)

表 様々な重症度の肝機能障害を有する患者に本剤 160 mg を単回経口投与したときのセルペルカチニブの薬物動態パラメータの統計学的解析

パラメータ	肝機能	n ^a	幾何学平均 ^b	n ^a	肝機能正常被験者の幾何学平均 ^b	肝機能正常被験者に対する幾何平均値の比 ^c	90% CI ^d (%)	p値 ^e
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	軽度	8	20200	8	16000	126.1	(74.8, 212.8)	0.4279
	中等度	8	14600	8	15900	92.4	(46.4, 183.9)	0.8341
	重度	8	27100	8	16000	169.1	(97.1, 294.6)	0.1159
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	軽度	8	20200	8	16100	126.0	(74.8, 212.4)	0.4289
	中等度	8	14700	8	15900	92.3	(46.5, 183.3)	0.8322
	重度	8	27300	8	16100	169.6	(97.6, 294.6)	0.1131
C_{max} (ng/mL)	軽度	8	1170	8	694	168.9	(61.3, 465.3)	0.3601
	中等度	8	732	8	794	92.2	(23.0, 368.9)	0.9146
	重度	8	952	8	796	119.6	(43.4, 329.3)	0.7478

- a. nは、モデルで使用された各グループの患者数
- b. 自然対数平均を線形スケールに変換される。
- c. 自然対数変換されたパラメータの幾何平均比(%), 自然対数は線形スケールに変換される。
- d. 自然対数変換されたパラメータの幾何平均比(%)の90%信頼区間、自然対数は線形スケールに変換される。
- e. 対応のあるt検定

表 様々な重症度の肝機能障害を有する患者に本剤 160 mg を単回経口投与したときの
非結合形セルペルカチニブの薬物動態パラメータの統計学的解析

パラメータ	肝機能	n ^a	幾何学平均 ^b	n ^a	肝機能正常被験者の幾何学平均 ^b	肝機能正常被験者に対する幾何平均値の比 ^c	90% CI ^d (%)	p値 ^e
AUC _{0-t_u} (ng·hr/mL)	軽度	8	797	8	599	133.1	(78.0, 227.2)	0.3448
	中等度	8	628	8	633	99.2	(53.1, 185.2)	0.9805
	重度	8	2090	8	637	327.6	(198.1, 541.6)	0.0029
AUC _{0-∞,u} (ng·hr/mL)	軽度	8	799	8	601	133.0	(78.0, 226.7)	0.3454
	中等度	8	630	8	636	99.1	(53.2, 184.8)	0.9789
	重度	8	2100	8	640	328.4	(199.1, 541.7)	0.0028
C _{max,u} (ng/mL)	軽度	8	46.2	8	26.0	178.2	(64.1, 495.4)	0.3202
	中等度	8	31.4	8	31.7	98.9	(25.8, 378.8)	0.9883
	重度	8	73.4	8	31.7	231.6	(88.3, 607.8)	0.1431

a. nは、モデルで使用された各グループの患者数

b. 自然対数平均を線形スケールに変換される。

c. 自然対数変換されたパラメータの幾何平均比(%)、自然対数は線形スケールに変換される。

d. 自然対数変換されたパラメータの幾何平均比(%)の90%信頼区間、自然対数は線形スケールに変換される。

e. 対応のあるt検定

(3) 小児患者(外国人データ)³²⁾

現在実施中の小児患者に本剤を投与した LOXO-RET-18036 試験において、開始用量は 92 mg/m² であり、小児での曝露量(AUC)は LIBRETTO-001 試験で本剤 160 mg BID 投与後の成人患者と同程度と予測された。CYP3A4 が本剤の主要な代謝酵素であることと 6 ヶ月齢での CYP3A4 の成熟を踏まえ、小児患者では体表面積あたりの投与量である 92 mg/m² BID(最高用量 160 mg BID)が適切であると考えた。

LOXO-RET-18036 試験の薬物動態データはまだ解析されていない。小児患者に対する 92 mg/m² の適切性は、Single-Patient Protocol に参加した 4 例の患者データで示唆されている。この 4 例は、92 mg/m²(投与量 42 mg^{注)}) BID から最高 160 mg BID までの用量が投与され、いずれも 160 mg BID の投与を受けた成人患者(AUC_{24h}が 51600 ng·hr/mL)と同程度の曝露量が得られた。

表 Single-Patient Protocol に参加した小児患者でのセルペルカチニブの薬物動態

被験者	投与量	Day 8(定常状態)曝露量	
		C _{max} (ng/mL)	AUC _{24h} (ng·hr/mL)
1	80 mg BID	5210	65100
2	44.1 mg ^{注)} BID	5070	84400
3	160 mg BID	3810	59800
4	42 mg ^{注)} BID	3770	44600

LIBRETTO-001 試験に組み入れられた 722 例(12 歳以上の小児患者 3 例を含む)のデータを用いて母集団薬物動態モデルが構築された。構築された母集団薬物動態モデルを用いて、仮想患者の体表面積及び体重情報に基づく薬物動態シミュレーションを実施した結果、①体表面積 1.2 m² 未満の患者に 80 mg、②体表面積 1.2 m² 以上 1.6 m² 未満の患者に 120 mg、③体表面積 1.6 m² 以上の患者に 160 mg をそれぞれ BID 反復経口投与した際の、定常状態における本剤の C_{max}(ng/mL)及び AUC_{24h}(ng·hr/mL)の中央値は、①2410 及び 43700、②2320 及び 45000 並びに③2590 及び 51800 と推定された³³⁾。

注)本剤の承認用法外。最新の添付文書を参照すること。

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

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、本剤の投与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。

(解説)

本剤の投与は、患者の安全性確保及び適正使用の観点から、緊急時に十分対応できる医療施設において、癌治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与することが必要である。

また、本剤投与にあたっては、患者又はその家族に対して本剤の治療による有効性のみならず、副作用等の危険性について十分に説明を行い、同意を得てから投与を開始すること。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対しアナフィラキシー等の重篤な過敏症の既往歴のある患者

(解説)

本剤の成分に対しアナフィラキシー等の重篤な過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、再び過敏症状が発現し、重症化する可能性がある。本剤の投与再開が可能である本剤に特徴的な過敏症と区別するため、具体的な事象としてアナフィラキシーを例示した。このような患者には投与しないこと。なお、本剤に特徴的な発疹、発熱等の症状を伴う遅発性の過敏症の場合は禁忌には該当しない。「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間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。[11.1.1 参照]

8.2 QT 間隔延長があらわれることがあるので、本剤の投与開始前には患者の QTc 間隔が 470 msec 以下であることを確認するとともに血清電解質検査(カリウム、マグネシウム等)を行うこと。心電図及び血清電解質検査を投与開始後 1 週間時点及び投与開始後 6 ヶ月間は毎月 1 回行い、以降も必要に応じて行うこと。また、必要に応じて電解質補正を行うこと。[11.1.2、17.3.1 参照]

8.3 高血圧があらわれることがあるので、本剤の投与開始前に血圧が適切に管理されていることを確認すること。本剤投与中は定期的に血圧を測定すること。

8.4 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状(呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び胸部画像検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、患者に副作用について説明するとともに、間質性肺疾患の初期症状が発現した場合には、速やかに医療機関を受診するよう説明すること。[9.1.3、11.1.5 参照]

(解説)

LIBRETTO-001 試験⁸⁾においてこれらの事象が認められたため、本剤投与開始前及び投与中は、適切に検査及び観察を実施する必要があることから設定した。

8.1 臨床試験において、ALT、AST が上昇することが報告されている。早期に発見して対処を行わなければ悪化する恐れがあるため、定期的な肝機能検査が重要と考えて設定した。「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照。

8.2 臨床試験において、QT 間隔延長が認められている。QT 間隔延長は重篤な不整脈の原因となりうること、自覚症状がないため検査以外で発見することは困難であることから定期的な検査が重要と考えて設定した。「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照。

8.3 臨床試験において、高血圧が認められている。血圧の測定は簡便であり、重篤化しないかどうか観察することが重要であるため定期的な血圧測定を設定した。

8.4 臨床試験において、重篤例を含む間質性肺疾患の発現が認められている。一般的に、間質性肺疾患は外国人と比較して日本人において発現割合が高く、重篤な転帰をたどるリスクがある。重篤な転帰に陥らないように、間質性肺疾患が発現する可能性があることを周知し、早期発見、早期治療につながるような記載とした。「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照。

＜参考＞LIBRETTO-001 試験における本剤投与前及び投与中の検査・観察項目

	第1サイクル			第2サイクル			第3サイクル			第4サイクル			第5サイクル			第6サイクル			以降 繰り返す	
	1週	2週	4週	1週	2週	4週	1週	2週	4週	1週	2週	4週	1週	2週	4週	1週	2週	4週		
レットヴィモカプセル	1日2回投与																			
肝機能検査 ALT、AST、ALP、 総ビリルビン、直接ビリルビン	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
12誘導心電図	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	第7サイクル以降は 12週間に1回
血清電解質検査 カリウム、マグネシウム、 カルシウム等	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
血圧測定	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
甲状腺パネル 甲状腺刺激ホルモン(TSH) 遊離トリヨードチロニン(T3) 遊離チロキシン(T4)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	第3サイクル以降は各 画像評価(第13サイ クルまでは8週間に1 回、その後12週間に 1回)の±7日

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者

QT 間隔延長が発現するおそれがある。先天性/後天性 QT 延長症候群又はその他不整脈の要因になる病態を有する患者には慎重に投与すること。[11.1.2、17.3.1 参照]

9.1.2 高血圧症の患者

高血圧が悪化するおそれがある。[11.1.4 参照]

9.1.3 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。[8.4、11.1.5 参照]

(解説)

9.1.1 「Ⅷ. 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由」、「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」及び「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照。

9.1.2 「Ⅷ. 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由」及び「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照。

9.1.3 「Ⅷ. 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由」、「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」及び「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者 (Child-Pugh 分類 C)

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。[16.6.2 参照]

(解説)

様々な重症度 (Child-Pugh 分類) の肝機能障害を有する患者を対象とした本剤の薬物動態試験において、重度 (Child-Pugh 分類 C) の肝機能障害を有する患者では、正常な肝機能を有する被験者と比較して、曝露量 (AUC) が顕著に増加したため、重度の肝障害のある患者に対する注意喚起として設定した。なお、軽度又は中等度の肝機能障害のある患者 (Child-Pugh 分類 A 又は B) には、用量を調節する必要はない。

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」及び「VII. 10. (2) 肝機能障害患者 (外国人データ)」の項参照。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性には、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 パートナーが妊娠する可能性のある男性には、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。[15.2.1 参照]

9.4.3 成長期にある若年男性又は男児に投与する場合には、造精機能の低下があらわれる可能性があることを考慮すること。幼若ラットにおいて、精巣の精上皮変性、精巣上体の精子枯渇、精子運動率低値、異常形態精子比率高値及び受胎能の低下が認められ、精巣及び精巣上体の所見に回復性は認められていない^{34,35)}。

(解説)

本剤の妊婦又は妊娠している可能性のある女性への臨床使用経験はないが、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において胎児死亡及び奇形が認められたこと、ラット小核試験において遺伝毒性が陽性であったこと、ラットを用いた受胎能に関する試験及びミニプタを用いた反復投与毒性試験において雌雄生殖器への障害が認められていることから、妊娠可能な女性又はパートナーが妊娠する可能性のある男性への注意喚起として設定した。また、TC 患者においては、小児を含む若年患者に対する投与が想定されることを考慮すると、生殖能に対する影響は重要と考えること、幼若ラットを用いた試験において雄受胎能に影響が認められたことから、成長期にある若年男性又は男児への注意喚起として設定した。

「VIII. 12. (2) 非臨床試験に基づく情報」、「IX. 2. (2) 反復投与毒性試験」及び「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照。

(5) 妊婦

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。ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験において、臨床曝露量 (AUC) と同程度の曝露量で胎児死亡及び奇形が認められている³⁴⁾。[9.4.1 参照]

(解説)

本剤の妊婦又は妊娠している可能性のある女性への臨床使用経験はないが、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において胎児死亡及び奇形が認められた。

「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照。

(6) 授乳婦

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、本剤は BCRP の基質であるため、乳汁移行の可能性はある。

(解説)

本剤の乳汁生成への影響及び乳汁中への移行を検討した試験はない。本剤の乳汁への影響は不明であるため、授乳婦に投与する場合には、授乳しないことが望ましい。

「Ⅷ. 6. (4) 生殖能を有する者」の項参照。

(7) 小児等

9.7 小児等

〈効能共通〉

9.7.1 成長期にある若年者においては骨端線に異常がないか十分に観察すること。骨端線に異常が認められた場合には、投与継続の可否を慎重に判断すること。[15.2.2 参照]

〈RET 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈RET 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌、RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌〉

9.7.3 12 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

非臨床試験において、骨の成長への影響が示唆されたため、ヒトでの影響は不明であるが注意喚起が必要と考え設定した。NSCLC では小児等を対象とした臨床試験結果は得られておらず、TC では 12 歳未満の小児等を対象とした臨床試験結果は得られていないことから設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

本剤は、主に CYP3A4 によって代謝され、CYP2C8 及び 3A の阻害作用を示す。また、本剤の溶解度は pH の上昇により低下する。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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
CYP2C8の基質となる薬剤 レパグリニド ピオグリタゾン モンテルカスト等 [16.7.6参照]	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、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がCYP2C8を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3Aの基質となる薬剤 ミダゾラム トリアゾラム ロミタピド等 [16.7.5参照]	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、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がCYP3Aを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3A阻害剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン エリスロマイシン等 [16.7.1、16.7.2参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤がCYP3Aを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3A誘導剤 リファンピシン フェニトイン ボセンタン等 [16.7.3、16.7.4参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、CYP3A誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等がCYP3Aを誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有製品	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、摂取しないよう注意すること。	
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール ランソプラゾール エソメプラゾール等 [16.7.7参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤とともに食後に投与すること。	これらの薬剤による胃内pHの上昇により、本剤の吸収が低下し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
H ₂ 受容体拮抗剤 ラニチジン ファモチジン シメチジン等 [16.7.8参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤と服用時間をずらすこと(ラニチジンを本剤投与10時間前及び2時間後に投与したときの本剤の血中濃度への影響は限定的であった)。	
制酸剤 炭酸カルシウム 水酸化マグネシウム 水酸化アルミニウム 等	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤と服用時間をずらすこと(制酸剤を本剤投与2時間前又は2時間後に投与したときの本剤の血中濃度への影響は限定的であった)。	

(解説)

本剤は主に CYP3A4 により代謝され、また、本剤の溶解性は pH に依存するため、これらの薬剤との併用により、血中濃度を上昇又は低下させるおそれがある。

「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照。

8. 副作用

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には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害(30.8%)

[8.1 参照]

11.1.2 QT 間隔延長(14.5%)

[8.2、9.1.1、17.3.1 参照]

11.1.3 過敏症(5.3%)

発疹、発熱等の症状を伴う遅発性の過敏症があらわれることがある。[7.2 参照]

11.1.4 高血圧(31.8%)

[9.1.2 参照]

11.1.5 間質性肺疾患(0.8%)

[8.4、9.1.3 参照]

(解説)

本剤の副作用として臨床試験の結果から本剤投与と関連性があると判断された事象を設定した。なお、事象の頻度は LIBRETTO-001 試験の第 II 相パートのコホート 1 及び 2 に組み入れられた NSCLC、TC 及び MTC 患者の頻度に基づき算出した。異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照。

11.1.1 LIBRETTO-001 試験の第 II 相パートに組み入れられた NSCLC、TC 及び MTC 患者 400 例で、ALT 増加が 112 例(28.0%)、AST 増加が 107 例(26.8%)に認められ、グレード 3 以上の ALT 増加が 35 例(8.8%)、AST 増加が 24 例(6.0%)に認められた。本剤の投与開始前及び投与期間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。グレード 3 又は 4 の異常が認められた場合はグレード 1 以下に回復するまで休薬し、回復後は 2 段階減量して投与再開できる。再開後に 2 週間以上再発しない場合には、1 段階増量することができる。更に 4 週間以上再発しない場合には、もう 1 段階増量することができる。減量した用量で投与中に再発した場合には、中止する。

11.1.2 LIBRETTO-001 試験の第 II 相パートに組み入れられた NSCLC、TC 及び MTC 患者 400 例で、心電図 QT 延長が 58 例(14.5%)、グレード 3 以上の心電図 QT 延長が 11 例(2.8%)に認められた。

本剤の投与開始前には、患者の QTcF 間隔が 470 msec 以下であることを確認するとともに血清電解質検査(カリウム、マグネシウム等)を行うこと。

心電図及び血清電解質検査(カリウム、マグネシウム、カルシウム等)を投与開始後 1 週間時点及び投与開始後 6 ヶ月間は毎月 1 回行い、以降も必要に応じて行うこと。また、必要に応じて電解質補正を行うこと。QTc 間隔>500 msec が認められた場合は QTc 間隔<470 msec に回復するまで休薬し、回復後は 1 段

階減量して投与再開できる。2段階減量した用量で投与中に再発した場合には、中止する。

- 11.1.3 LIBRETTO-001 試験の第Ⅱ相パートに組み入れられた NSCLC、TC 及び MTC 患者 400 例で、薬物過敏症が 14 例(3.5%)、過敏症が 8 例(2.0%)に認められ、グレード 3 以上の薬物過敏症が 7 例(1.8%)に認められた。特徴として、臨床試験における過敏症の初回事象発現までの期間は、NSCLC 患者では中央値が 12.0 日、TC 及び MTC 患者では 6、87、163、258 日であり、発疹、発熱、AST/ALT 増加、血小板減少等の発現が認められた。通常、ALT 又は AST 増加、血小板減少を伴い、まれに、血圧低下、頻脈、血中クレアチニン増加を伴うこともある。

過敏症(アナフィラキシー等の重篤な過敏症を除く)が認められた場合には、回復するまで休薬し副腎皮質ステロイドの全身投与を考慮する。回復後は副腎皮質ステロイドを併用しながら 3 段階減量して投与再開できる。再開後に 7 日以上再発しない場合には、1 段階ずつ発現時の用量まで増量できる。増量後に 7 日以上再発しない場合には、副腎皮質ステロイドを漸減する。

- 11.1.4 LIBRETTO-001 試験の第Ⅱ相パートに組み入れられた NSCLC、TC 及び MTC 患者 400 例で、高血圧^{注)}が 127 例(31.8%)に認められ、グレード 3 以上の高血圧が 65 例(16.3%)に認められた。

本剤の投与開始前に血圧が適切に管理されていることを確認すること。本剤投与中は定期的に血圧を測定すること。グレード 3 又は 4 の高血圧が認められた場合には、回復するまで休薬し、回復後は 1 段階減量して投与再開できる。

注) 血圧上昇を含めて集計した。

- 11.1.5 LIBRETTO-001 試験の第Ⅱ相パートに組み入れられた NSCLC、TC 及び MTC 患者 400 例で、肺臓炎 2 例(0.5%)、胞隔炎 1 例(0.3%)の間質性肺疾患(広域)が 3 例(0.8%)に認められた(グレード 3 以上はなし)。また、データカットオフ以降の臨床試験及び海外製造販売後の使用経験において、重篤な間質性肺疾患が認められている。一般的に、間質性肺疾患は外国人と比較して日本人において発現割合が高く、重篤な転帰をたどるリスクがあるため、十分な注意喚起が必要と判断し、重大な副作用として設定した。

本剤の投与にあたっては、初期症状(呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び胸部画像検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、患者に副作用について説明するとともに、間質性肺疾患の初期症状が発現した場合には、速やかに医療機関を受診するよう説明すること。グレード 2 の間質性肺疾患が認められた場合には、回復するまで休薬し、回復後は 1 段階減量して投与再開できる。グレード 3 又は 4 の間質性肺疾患が認められた場合には、中止する。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

副作用分類	20%以上	5～20%未満	5%未満
消化器	口内乾燥(35.3%)、下痢	便秘、悪心、腹痛	嘔吐
一般・全身及び投与部位反応	疲労、浮腫	発熱	
呼吸器			鼻出血
内分泌		甲状腺機能低下症	
代謝・栄養障害		食欲減退	
精神神経系		頭痛	浮動性めまい
皮膚		発疹	
血液		血小板減少、好中球減少	貧血
臨床検査値異常		血中クレアチニン増加	リンパ球減少症、 低マグネシウム血症

◆副作用頻度一覧表(LIBRETTO-001 試験の第Ⅱ相パート(コホート 1~4)に組み入れられた NSCLC、TC 及び MTC 患者の総計)

器官別大分類 基本語	Total (N = 400)	
	全グレード n (%)	グレード≥3 n (%)
有害事象発現例数(%)	374 (93.5)	143 (35.8)
感染症および寄生虫症	13 (3.3)	0 (0.0)
爪囲炎	3 (0.8)	0 (0.0)
肺炎	2 (0.5)	0 (0.0)
尿路感染	2 (0.5)	0 (0.0)
口角口唇炎	1 (0.3)	0 (0.0)
カンジダ感染	1 (0.3)	0 (0.0)
歯肉炎	1 (0.3)	0 (0.0)
带状疱疹	1 (0.3)	0 (0.0)
膿疱性皮疹	1 (0.3)	0 (0.0)
上気道感染	1 (0.3)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生 物(嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.3)	0 (0.0)
皮膚有棘細胞癌	1 (0.3)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	89 (22.3)	22 (5.5)
血小板減少症	45 (11.3)	11 (2.8)
白血球減少症	28 (7.0)	4 (1.0)
好中球減少症	27 (6.8)	5 (1.3)
リンパ球減少症	18 (4.5)	5 (1.3)
貧血	14 (3.5)	1 (0.3)
好酸球増加症	1 (0.3)	0 (0.0)
白血球増加症	1 (0.3)	0 (0.0)
血小板増加症	1 (0.3)	0 (0.0)
免疫系障害	21 (5.3)	7 (1.8)
薬物過敏症	14 (3.5)	7 (1.8)
過敏症	8 (2.0)	0 (0.0)
内分泌障害	21 (5.3)	0 (0.0)
甲状腺機能低下症	20 (5.0)	0 (0.0)
甲状腺機能亢進症	1 (0.3)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	103 (25.8)	12 (3.0)
食欲減退	26 (6.5)	0 (0.0)
高リン酸塩血症	25 (6.3)	0 (0.0)
低マグネシウム血症	11 (2.8)	0 (0.0)
高カリウム血症	9 (2.3)	2 (0.5)
高尿酸血症	8 (2.0)	1 (0.3)
低カルシウム血症	8 (2.0)	1 (0.3)
低カリウム血症	8 (2.0)	2 (0.5)
低ナトリウム血症	8 (2.0)	2 (0.5)
低アルブミン血症	5 (1.3)	0 (0.0)
脱水	4 (1.0)	1 (0.3)
高コレステロール血症	4 (1.0)	0 (0.0)
低リン酸血症	4 (1.0)	2 (0.5)

器官別大分類 基本語	Total (N = 400)	
	全グレード n (%)	グレード≥3 n (%)
高血糖	3 (0.8)	1 (0.3)
細胞死	2 (0.5)	0 (0.0)
高マグネシウム血症	2 (0.5)	0 (0.0)
高ナトリウム血症	2 (0.5)	0 (0.0)
高トリグリセリド血症	2 (0.5)	0 (0.0)
中心性肥満	1 (0.3)	0 (0.0)
高カルシウム血症	1 (0.3)	0 (0.0)
高クレアチニン血症	1 (0.3)	0 (0.0)
低血糖	1 (0.3)	0 (0.0)
腫瘍崩壊症候群	1 (0.3)	1 (0.3)
精神障害	19 (4.8)	0 (0.0)
リビドー減退	6 (1.5)	0 (0.0)
不眠症	3 (0.8)	0 (0.0)
不安	2 (0.5)	0 (0.0)
錯乱状態	2 (0.5)	0 (0.0)
うつ病	2 (0.5)	0 (0.0)
激越	1 (0.3)	0 (0.0)
幻覚	1 (0.3)	0 (0.0)
易刺激性	1 (0.3)	0 (0.0)
精神障害	1 (0.3)	0 (0.0)
神経系障害	106 (26.5)	3 (0.8)
頭痛	46 (11.5)	3 (0.8)
味覚異常	33 (8.3)	0 (0.0)
浮動性めまい	11 (2.8)	0 (0.0)
錯感覚	11 (2.8)	0 (0.0)
健忘	5 (1.3)	0 (0.0)
感覚鈍麻	5 (1.3)	0 (0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	5 (1.3)	0 (0.0)
注意力障害	4 (1.0)	0 (0.0)
記憶障害	4 (1.0)	0 (0.0)
末梢性ニューロパチー	4 (1.0)	0 (0.0)
知覚過敏	2 (0.5)	0 (0.0)
末梢性運動ニューロパチー	2 (0.5)	0 (0.0)
失神寸前の状態	2 (0.5)	0 (0.0)
振戦	2 (0.5)	0 (0.0)
前兆	1 (0.3)	0 (0.0)
頭蓋内出血	1 (0.3)	0 (0.0)
失神	1 (0.3)	0 (0.0)
眼障害	39 (9.8)	1 (0.3)
眼乾燥	12 (3.0)	0 (0.0)
眼窩周囲浮腫	7 (1.8)	0 (0.0)
霧視	5 (1.3)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語	Total (N = 400)	
	全グレード n (%)	グレード≥3 n (%)
眼部腫脹	4 (1.0)	0 (0.0)
眼瞼浮腫	3 (0.8)	0 (0.0)
眼窩浮腫	3 (0.8)	0 (0.0)
眼精疲労	1 (0.3)	0 (0.0)
片側失明	1 (0.3)	1 (0.3)
眼出血	1 (0.3)	0 (0.0)
眼瞼下垂	1 (0.3)	0 (0.0)
流涙増加	1 (0.3)	0 (0.0)
光視症	1 (0.3)	0 (0.0)
ぶどう膜炎	1 (0.3)	0 (0.0)
眼球乾燥症	1 (0.3)	0 (0.0)
耳および迷路障害	6 (1.5)	0 (0.0)
耳鳴	5 (1.3)	0 (0.0)
回転性めまい	1 (0.3)	0 (0.0)
心臓障害	15 (3.8)	2 (0.5)
心嚢液貯留	3 (0.8)	1 (0.3)
徐脈	2 (0.5)	0 (0.0)
洞性徐脈	2 (0.5)	0 (0.0)
頻脈	2 (0.5)	0 (0.0)
心室性不整脈	2 (0.5)	0 (0.0)
心房粗動	1 (0.3)	1 (0.3)
第一度房室ブロック	1 (0.3)	0 (0.0)
心不全	1 (0.3)	0 (0.0)
動悸	1 (0.3)	0 (0.0)
洞性頻脈	1 (0.3)	0 (0.0)
血管障害	130 (32.5)	63 (15.8)
高血圧	123 (30.8)	63 (15.8)
ほてり	5 (1.3)	0 (0.0)
低血圧	3 (0.8)	0 (0.0)
潮紅	1 (0.3)	0 (0.0)
蒼白	1 (0.3)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	61 (15.3)	0 (0.0)
発声障害	22 (5.5)	0 (0.0)
鼻出血	8 (2.0)	0 (0.0)
呼吸困難	7 (1.8)	0 (0.0)
咳嗽	4 (1.0)	0 (0.0)
胸水	4 (1.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	3 (0.8)	0 (0.0)
咽喉乾燥	2 (0.5)	0 (0.0)
鼻閉	2 (0.5)	0 (0.0)
鼻乾燥	2 (0.5)	0 (0.0)
肺臓炎	2 (0.5)	0 (0.0)
湿性咳嗽	2 (0.5)	0 (0.0)
膈膜炎	1 (0.3)	0 (0.0)
誤嚥	1 (0.3)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語	Total (N = 400)	
	全グレード n (%)	グレード≥3 n (%)
安静時呼吸困難	1 (0.3)	0 (0.0)
労作性呼吸困難	1 (0.3)	0 (0.0)
低酸素症	1 (0.3)	0 (0.0)
下気道うっ血	1 (0.3)	0 (0.0)
肺硬化	1 (0.3)	0 (0.0)
肺障害	1 (0.3)	0 (0.0)
副鼻腔分泌低下	1 (0.3)	0 (0.0)
胸痛	1 (0.3)	0 (0.0)
副鼻腔うっ血	1 (0.3)	0 (0.0)
胃腸障害	243 (60.8)	10 (2.5)
口内乾燥	141 (35.3)	0 (0.0)
下痢	81 (20.3)	3 (0.8)
便秘	67 (16.8)	1 (0.3)
悪心	42 (10.5)	1 (0.3)
口内炎	30 (7.5)	1 (0.3)
腹痛	29 (7.3)	1 (0.3)
嘔吐	18 (4.5)	1 (0.3)
腹部膨満	16 (4.0)	0 (0.0)
消化不良	15 (3.8)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	13 (3.3)	1 (0.3)
鼓腸	7 (1.8)	0 (0.0)
腹水	4 (1.0)	0 (0.0)
口腔内潰瘍形成	4 (1.0)	0 (0.0)
腹部不快感	3 (0.8)	0 (0.0)
上腹部痛	3 (0.8)	0 (0.0)
便意切迫	3 (0.8)	0 (0.0)
嚥下障害	3 (0.8)	0 (0.0)
腹部圧痛	2 (0.5)	0 (0.0)
唾液欠乏	2 (0.5)	0 (0.0)
小腸炎	2 (0.5)	0 (0.0)
心窩部不快感	2 (0.5)	0 (0.0)
おくび	2 (0.5)	0 (0.0)
胃炎	2 (0.5)	0 (0.0)
消化器痛	2 (0.5)	0 (0.0)
食道炎	2 (0.5)	0 (0.0)
口腔内痛	2 (0.5)	0 (0.0)
下腹部痛	1 (0.3)	0 (0.0)
肛門の炎症	1 (0.3)	0 (0.0)
肛門そう痒症	1 (0.3)	0 (0.0)
口唇炎	1 (0.3)	0 (0.0)
排便回数増加	1 (0.3)	0 (0.0)
胃腸音異常	1 (0.3)	0 (0.0)
消化管壁肥厚	1 (0.3)	0 (0.0)
歯肉痛	1 (0.3)	0 (0.0)
舌炎	1 (0.3)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語	Total (N = 400)	
	全グレード n (%)	グレード≥3 n (%)
舌痛	1 (0.3)	0 (0.0)
痔核	1 (0.3)	0 (0.0)
腸管穿孔	1 (0.3)	1 (0.3)
口唇乾燥	1 (0.3)	0 (0.0)
口腔知覚不全	1 (0.3)	0 (0.0)
肛門周囲痛	1 (0.3)	0 (0.0)
舌不快感	1 (0.3)	0 (0.0)
地図状舌	1 (0.3)	0 (0.0)
臍ヘルニア	1 (0.3)	0 (0.0)
肝胆道系障害	8 (2.0)	2 (0.5)
高ビリルビン血症	4 (1.0)	0 (0.0)
胆汁うっ滞	1 (0.3)	0 (0.0)
薬物性肝障害	1 (0.3)	0 (0.0)
急性肝炎	1 (0.3)	1 (0.3)
肝細胞損傷	1 (0.3)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	158 (39.5)	6 (1.5)
発疹	56 (14.0)	2 (0.5)
皮膚乾燥	41 (10.3)	0 (0.0)
脱毛症	17 (4.3)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	15 (3.8)	1 (0.3)
顔面腫脹	12 (3.0)	0 (0.0)
そう痒症	11 (2.8)	0 (0.0)
多汗症	6 (1.5)	0 (0.0)
紅斑	5 (1.3)	0 (0.0)
手掌・足底発赤知覚不全 症候群	5 (1.3)	1 (0.3)
光線過敏性反応	5 (1.3)	0 (0.0)
皮膚剥脱	4 (1.0)	0 (0.0)
皮膚炎	3 (0.8)	0 (0.0)
寝汗	3 (0.8)	0 (0.0)
爪破損	3 (0.8)	0 (0.0)
乾皮症	3 (0.8)	0 (0.0)
ざ瘡様皮膚炎	2 (0.5)	0 (0.0)
全身性剥脱性皮膚炎	2 (0.5)	0 (0.0)
爪甲剥離症	2 (0.5)	0 (0.0)
皮膚疼痛	2 (0.5)	0 (0.0)
丘疹	2 (0.5)	0 (0.0)
点状出血	2 (0.5)	0 (0.0)
紅斑性皮疹	2 (0.5)	0 (0.0)
毛孔性皮疹	2 (0.5)	0 (0.0)
斑状皮疹	2 (0.5)	0 (0.0)
皮膚変色	2 (0.5)	0 (0.0)
皮膚潰瘍	2 (0.5)	1 (0.3)
蕁麻疹	2 (0.5)	0 (0.0)
ざ瘡	1 (0.3)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語	Total (N = 400)	
	全グレード n (%)	グレード≥3 n (%)
光線角化症	1 (0.3)	0 (0.0)
血管浮腫	1 (0.3)	0 (0.0)
慢性光線性皮膚炎	1 (0.3)	0 (0.0)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.3)	0 (0.0)
薬疹	1 (0.3)	1 (0.3)
斑状出血	1 (0.3)	0 (0.0)
湿疹	1 (0.3)	0 (0.0)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.3)	0 (0.0)
貨幣状湿疹	1 (0.3)	0 (0.0)
多形紅斑	1 (0.3)	0 (0.0)
剥脱性発疹	1 (0.3)	1 (0.3)
毛髪変色	1 (0.3)	0 (0.0)
爪の障害	1 (0.3)	0 (0.0)
乾癬	1 (0.3)	0 (0.0)
紫斑	1 (0.3)	0 (0.0)
酒さ	1 (0.3)	0 (0.0)
脂漏性皮膚炎	1 (0.3)	0 (0.0)
皮膚不快感	1 (0.3)	0 (0.0)
皮膚脆弱性	1 (0.3)	0 (0.0)
皮膚局面	1 (0.3)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	57 (14.3)	0 (0.0)
関節痛	22 (5.5)	0 (0.0)
筋肉痛	18 (4.5)	0 (0.0)
筋痙縮	8 (2.0)	0 (0.0)
四肢痛	8 (2.0)	0 (0.0)
筋力低下	4 (1.0)	0 (0.0)
筋骨格痛	2 (0.5)	0 (0.0)
背部痛	1 (0.3)	0 (0.0)
側腹部痛	1 (0.3)	0 (0.0)
関節硬直	1 (0.3)	0 (0.0)
関節腫脹	1 (0.3)	0 (0.0)
筋攣縮	1 (0.3)	0 (0.0)
頸部痛	1 (0.3)	0 (0.0)
腎および尿路障害	28 (7.0)	2 (0.5)
蛋白尿	12 (3.0)	1 (0.3)
急性腎障害	7 (1.8)	0 (0.0)
腎不全	4 (1.0)	1 (0.3)
血尿	3 (0.8)	0 (0.0)
慢性腎臓病	2 (0.5)	0 (0.0)
排尿困難	1 (0.3)	0 (0.0)
尿意切迫	1 (0.3)	0 (0.0)
尿閉	1 (0.3)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	23 (5.8)	1 (0.3)
勃起不全	18 (4.5)	1 (0.3)
乳房痛	1 (0.3)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語	Total (N = 400)	
	全グレード n (%)	グレード≥3 n (%)
女性化乳房	1 (0.3)	0 (0.0)
骨盤痛	1 (0.3)	0 (0.0)
陰部そう痒症	1 (0.3)	0 (0.0)
精巣腫脹	1 (0.3)	0 (0.0)
腔分泌物	1 (0.3)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	171 (42.8)	8 (2.0)
疲労	77 (19.3)	2 (0.5)
末梢性浮腫	53 (13.3)	0 (0.0)
無力症	23 (5.8)	3 (0.8)
発熱	20 (5.0)	1 (0.3)
顔面浮腫	19 (4.8)	0 (0.0)
悪寒	8 (2.0)	0 (0.0)
粘膜の炎症	6 (1.5)	0 (0.0)
倦怠感	4 (1.0)	1 (0.3)
インフルエンザ様疾患	3 (0.8)	0 (0.0)
限局性浮腫	3 (0.8)	0 (0.0)
末梢腫脹	3 (0.8)	1 (0.3)
疼痛	2 (0.5)	0 (0.0)
胸痛	1 (0.3)	0 (0.0)
早期満腹	1 (0.3)	0 (0.0)
冷感	1 (0.3)	0 (0.0)
歩行障害	1 (0.3)	0 (0.0)
全身健康状態低下	1 (0.3)	1 (0.3)
全身性浮腫	1 (0.3)	0 (0.0)
非心臓性胸痛	1 (0.3)	0 (0.0)
異物感	1 (0.3)	0 (0.0)
温度変化不耐症	1 (0.3)	0 (0.0)
口渇	1 (0.3)	0 (0.0)
臨床検査	213 (53.3)	58 (14.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	112 (28.0)	35 (8.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	107 (26.8)	24 (6.0)
心電図QT延長	58 (14.5)	11 (2.8)
血中クレアチニン増加	52 (13.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	35 (8.8)	1 (0.3)
血中ビリルビン増加	30 (7.5)	0 (0.0)
体重増加	11 (2.8)	1 (0.3)
体重減少	9 (2.3)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語	Total (N = 400)	
	全グレード n (%)	グレード≥3 n (%)
血中コレステロール増加	8 (2.0)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	6 (1.5)	0 (0.0)
血中リン増加	6 (1.5)	0 (0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	6 (1.5)	0 (0.0)
血圧上昇	5 (1.3)	2 (0.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (1.3)	1 (0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (0.8)	2 (0.5)
血中マグネシウム減少	3 (0.8)	0 (0.0)
肝機能検査値上昇	3 (0.8)	3 (0.8)
アミラーゼ増加	2 (0.5)	0 (0.0)
好塩基球数増加	2 (0.5)	0 (0.0)
血中アルブミン減少	2 (0.5)	0 (0.0)
肝酵素上昇	2 (0.5)	0 (0.0)
リパーゼ増加	2 (0.5)	1 (0.3)
好中球数減少	2 (0.5)	1 (0.3)
総蛋白減少	2 (0.5)	0 (0.0)
トランスアミナーゼ上昇	2 (0.5)	0 (0.0)
抱合ビリルビン増加	1 (0.3)	0 (0.0)
血中カルシウム増加	1 (0.3)	0 (0.0)
血中ブドウ糖減少	1 (0.3)	0 (0.0)
血中マグネシウム増加	1 (0.3)	0 (0.0)
血中リン減少	1 (0.3)	0 (0.0)
血中尿素増加	1 (0.3)	0 (0.0)
血中尿酸増加	1 (0.3)	0 (0.0)
C-反応性蛋白増加	1 (0.3)	0 (0.0)
心電図異常T波	1 (0.3)	0 (0.0)
心電図T波交互脈	1 (0.3)	0 (0.0)
心電図T波逆転	1 (0.3)	0 (0.0)
好酸球数増加	1 (0.3)	0 (0.0)
好酸球百分率増加	1 (0.3)	0 (0.0)
ヘモグロビン増加	1 (0.3)	0 (0.0)
遊離サイロキシン増加	1 (0.3)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	5 (1.3)	0 (0.0)
挫傷	1 (0.3)	0 (0.0)
四肢損傷	1 (0.3)	0 (0.0)
口唇損傷	1 (0.3)	0 (0.0)
肉離れ	1 (0.3)	0 (0.0)
過量投与	1 (0.3)	0 (0.0)

事象名: MedDRA/J ver 21.0

本副作用一覧の発現例数・発現割合は、MedDRA PTごとに記載しているが、添付文書では、同様の事象(MedDRA PT)はまとめて記載しているため、本副作用発現頻度の数値と一致しない場合がある。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

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。

(解説)

14.1 「PTP の誤飲対策について」(日薬連発第 240 号 1996 年 3 月 27 日、304 号 1996 年 4 月 18 日)に基づき設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 セルペルカチニブは、ラット小核試験において、臨床用量 160 mg 1 日 2 回で得られる C_{max} の 5.2 倍に相当する用量で遺伝毒性が陽性であった³⁴⁾。[9.4.2 参照]

15.2.2 動物試験(成長板が閉鎖していない幼若ラット、若齢ラット及び若齢ミニブタ)において、本剤の反復投与により骨端成長板の異常(骨端軟骨の肥大、過形成及び異形成)が、ヒトに 160 mg 1 日 2 回の用量で投与したときの臨床曝露量よりも低い曝露量で認められている。また、幼若ラットにおいて、骨端成長板の変化に関連して、骨密度及び大腿骨長の低値が、ヒトに 160 mg 1 日 2 回の用量で投与したときの臨床曝露量のそれぞれ 0.8 倍及び 1.9 倍で認められている^{34,35)}。[9.7.1 参照]

(解説)

15.2.1 非臨床試験における遺伝毒性試験の結果に基づき設定した。「IX. 2. (3) 遺伝毒性試験」の項参照。

15.2.2 非臨床試験において、骨の成長への影響が示唆されたため設定した。「IX. 2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験¹¹⁾

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照。

(2) 安全性薬理試験

セルペルカチニブの安全性薬理評価として、*in vitro*における心血管系に関する試験(hERG アッセイを含む)、ミニブタを用いた心血管系試験及びラットを用いた呼吸系試験並びに反復投与毒性試験の中での中枢神経系(ラット 28 日間試験)及び心血管系(ミニブタ 28 日間及び 91 日間試験)の評価を行った。

試験項目	動物種、試験法	投与量又は濃度	結果
心血管系に及ぼす影響	hERG試験(hERGチャネルを発現させたHEK-293 ^{注)} 細胞)	0, 0.3, 1, 3, 10 µmol/L (<i>in vitro</i>)	セルペルカチニブのIC ₅₀ 値は1.1 µmol/Lであり、日本人患者の最高非結合型濃度[C _{max, unbound} = 301 nmol/LM(158 ng/mL)]の約4倍であった。
	単離ヒト心室筋細胞	1, 3, 10 µmol/L (<i>in vitro</i>)	ヒト心室活動電位における90%再分極時の活動電位持続時間を10 µmol/L濃度で約7.8%延長させた。
	テレメータ装着覚醒雄ミニブタ	0, 2, 5, 12 mg/kg 単回経口投与 (1, 8, 15, 24日目投与) n = 4	12 mg/kgまでの用量で、投与に起因する心電図及び血行動態データの変化は認められなかった。
	ミニブタ(心電図)	0, 2, 5, 12 mg/kg(雌雄) 28日間反復投与 n = 6/性/群	心電図の変化は認められなかった。
	ミニブタ(心電図)	0, 2, 5, 15 mg/kg(雌雄) 91日間反復投与 n = 6/性/群	雌のミニブタに5 mg/kgで投与したとき、投与88日目にQTcの有意な延長が認められたが、軽度の変化であったことから毒性変化ではないと判断した。
呼吸器系に及ぼす影響	雄SDラット	0, 5, 20, 45 mg/kg 単回経口投与 n = 8/群	呼吸機能への影響は認められなかった。
中枢神経系に及ぼす影響	SDラット	雄: 0, 5, 20, 75/45 mg/kg 雌: 0, 15, 50, 150/120 mg/kg 28日間反復投与 n = 15/性/群	75 mg/kg群の雄(試験途中で45 mg/kgに減量)及び150 mg/kg群の雌(試験途中で120 mg/kgに減量)において、自発運動量の減少が認められた。75/45 mg/kg群の雄では平均前肢握力の有意な低下及び微細運動又は立ち上がりの減少が認められた。いずれも概して可逆的であり、病理組織学的検査で神経組織に異常はなかったことから、特異的な神経学的変化ではなかったと考えられた。

注)HEK-293: ヒト胎児腎臓細胞

(3) その他の薬理試験

In vitro 試験(参考情報)

- RET 以外の各種キナーゼに対する広範囲なスクリーニングにおいて、セルベルカチニブは検討した 329 種類のキナーゼのほとんど(98%)と比較して野生型 RET に対し高い選択性(250 倍以上)を示した。セルベルカチニブは酵素アッセイにおいて、RET 以外に VEGFR1 及び VEGFR3 のキナーゼ活性を阻害した。細胞アッセイでは VEGFR3 阻害作用は RET での IC₅₀ 値(3.3~4.3 nM)の約 8~10 倍高い濃度(33 nM)で見られた(細胞アッセイでの VEGFR1 に対する評価は実施していない)。また、FGFR1 及び FGFR2 阻害作用は RET での IC₅₀ 値の約 60 倍高い濃度(242~248 nM)で見られた。

2. 毒性試験^{34,35)}

(1) 単回投与毒性試験

セルベルカチニブを 0(媒体対照)、250、500、1000 又は 2000 mg/kg の用量で雌雄 SD ラット(3 匹/性/群)に単回経口投与した結果、立毛が 500 mg/kg 以上の雌雄(Day 2~3)で、体重減少が全投与群の雄(Day 1~3 にかけて約 5~8%の体重減少)及び 500 mg/kg 以上の雌(Day 1~3 にかけて約 4~7%の体重減少)で認められたが、死亡は見られず、ラットにおける単回投与後の致死量は>2000 mg/kg と考えられた。セルベルカチニブを 0(媒体対照)、5、25 又は 65 mg/kg の用量で雌雄ゲッチングミニブタ(3 匹/性/群)に投与したところ、初回投与後に一般状態の変化及び死亡はなく、ミニブタにおける単回投与後の致死量は>65 mg/kg と考えられた。

単回投与毒性(経口)

動物種	概略の致死量(mg/kg)
ラット	> 2000
ミニブタ	> 65

(2) 反復投与毒性試験

動物種／系統 (n/群)	期間	投与量(mg/kg) ／投与経路／ 投与方法	無毒性量 (mg/kg)	特記すべき所見
ラット／SD系 (雌雄各15)	28日間 (回復期間: 28日間)	0、5、20、 75/45(雄) 0、15、50、 150/120(雌) ／経口／ 1日1回	20(雄) 50(雌)	死亡／途中屠殺: 75/45(雄)2例、150/120(雌)1例 体重増加抑制 骨髓: 骨髓細胞数減少 リンパ系: 胸腺重量減少 膵臓: 膵腺房細胞の変性・壊死 骨端成長板: 骨端軟骨異形成(大腿骨、胸骨) 組織鈣質沈着: 大動脈、胃 切歯: 白色切歯 回復性: すべての病理組織学的所見は回復又は回復傾向

動物種／ 系統 (n/群)	期間	投与量(mg/kg) ／投与経路／ 投与方法	無毒性量 (mg/kg)	特記すべき所見
ラット／ SD系 (雌雄各15)	91日間 (回復期間： 28日間)	0、2、7.5、20(雄) 0、7.5、25、75 (雌) ／経口／ 1日1回	7.5(雄) 25(雌)	死亡：被験薬に関連する死亡例なし 切歯：不正咬合、白色切歯及び切歯喪失 雄生殖系：精細管変性／萎縮、精巣の小型化／軟化、精巣重量減少、精巣上体の管腔内細胞残屑、管腔内精子減少、精巣上体重量の減少 雌生殖系：膣の粘液分泌増加、個別細胞角化 骨髄細胞数減少 回復性：雄生殖器及び歯の異常を除き、完全又は部分的な回復
幼若ラット／ SD系 (雌雄各40)	生後21～70日* (回復期間： 28日間)	0、30、50、 75(雄) 0、50、80、 125(雌) ／経口／ 1日1回	設定できず (雄) 50(雌)	死亡／瀕死屠殺：50(雄)1例、75(雄)16例、125(雌)3例 体重・摂餌量低値、胃・腎臓・大動脈鉦質沈着、大腸好塩基球増加・腺窩上皮細胞空胞化、全身諸臓器萎縮、脾臓・胸腺アポトーシス、骨髄・リンパ節出血、骨髄細胞枯渇、膣開口遅延 大腿骨：骨幹端・骨幹皮質骨密度・骨塩量低値、骨幹皮質骨厚低値、骨内膜周径高値、骨端成長板軟骨細胞肥大・過形成・異形成 切歯：切歯変性・破損・喪失・不整配列 雄生殖系・生殖能：精巣の小型化／軟化、精巣上体の小型化、精巣・精巣上体・精巣上体尾部重量減少、精巣の精上皮変性、セルトリ細胞空胞化、精巣上体の精子枯渇、精巣上体尾部・精巣の精子濃度低下、精子形成遅延、精子運動率低下、異常形態精子比率増加、受胎率・妊娠率低下、着床前胚損失率・着床後胚損失率上昇、着床数・生存胚数・胚生存率低下 回復性：雄生殖器、歯の異常、大腿骨長低値、大腿骨骨端軟骨・海綿骨異形成性変化、胃・腎臓鉦質沈着を除き、完全な回復又は回復傾向
ミニブタ (雌雄各6)	28日間 (回復期間： 28日間)	0、2、5、12 ／経口／ 1日1回	12	なし
ミニブタ (雌雄各6)	91日間 (回復期間： 28日間)	0、2、5、15 ／経口／ 1日1回	設定できず (雄)、 5(雌)	死亡：15 mg/kg 3例(雄)、4例(雌) 消化管：食道、前胃粘膜の上皮の萎縮、壊死、潰瘍 雄生殖器：重量減少(精巣及び精巣上体)、精細管変性、萎縮、管腔内細胞残屑(精巣上体) 卵巣：黄体減少 大腿骨：骨端軟骨異形成の変化 回復性：雄生殖器を除き回復傾向

* 75 mg/kg(雄)及び125 mg/kg(雌)では毒性発現により最終投与日を生後64日に変更した。

(3) 遺伝毒性試験

1) 復帰突然変異試験

セルペルカチニブの変異原性を、ネズミチフス菌(TA98、TA100、TA1535 及び TA1537)並びに大腸菌(WP2 uvrA)を用いた復帰突然変異試験(代謝活性化系の存在下及び非存在下、プレート法)により評価した。

いずれの菌株においても、代謝活性化系の存在下及び非存在下で変異コロニー数の増加は認められず、変異原性は陰性であった。

2) *In vitro* 小核試験

ヒト末梢血リンパ球におけるセルペルカチニブの小核誘導能を、代謝活性化系の非存在下(4 及び 24 時間処理)並びに存在下(4 時間処理)で評価した。代謝活性化系存在下処理群及び代謝活性化系非存在下(24 時間処理)では、いずれの用量においても小核を有する細胞の有意な増加はなく、用量依存的な増加も認められなかった。代謝活性化系の非存在下(4 時間処理)において小核を有する二核細胞数が用量依存的に増加し、150 µg/mL の用量において溶媒対照群と比較し統計学的有意差が認められた。しかしながら、背景データの範囲内のわずかな変化であり、肉眼で析出が観察された濃度で生じたことから、その生物学的意義は低いと考えられた。

3) *In vivo* 小核試験

雄の SD ラットに、セルペルカチニブを単回経口投与(0、37.5、75、150、300 及び 500 mg/kg)し、骨髄の小核発現誘発能、骨髄の病理組織学的検査を評価した。

セルペルカチニブの 300 mg/kg 以上の用量で小核発現頻度が統計学的に有意に増加し、これらの用量では骨髄毒性(壊死)も認められた。また、150 mg/kg 以上の用量で用量依存的な小核の発現頻度増加が認められた。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

1) 雄の受胎能に関する試験

セルペルカチニブを雄 SD ラットに、交配前 28 日間及び 2 週間の交配期間を通じて屠殺前日まで(49 日間以上)1 日 1 回経口投与(0、3、10、30 mg/kg)し、無処置雌と交配させたときの交配及び受胎能への影響を評価した。交尾成立までの日数及び交配成績にセルペルカチニブの影響は認められなかったが、精子検査では、30 mg/kg 群で精子形態異常の増加及び運動性低下が認められた。病理組織学的検査において、すべてのセルペルカチニブ群で精巣の変化が認められ、発現頻度及び重症度は用量依存的に増加した。これらの精巣及び精巣上体の変化は毒性と考えられ、雄受胎能に関する無毒性量は設定できなかった。

2) 雌の受胎能及び初期胚発生に関する試験

セルペルカチニブを雌 SD ラットに、交配前 15 日間及び 2 週間の交配期間を通して妊娠(GD)7 日まで 1 日 1 回経口投与(0、7.5、25、75 mg/kg)し、性周期、無処置雄と交配させたときの交配及び受胎能並びに初期胚発生への影響を評価した。75 mg/kg 群において 14 日間で観察された性周期の回数(1.8 回)が対照群(2.4 回)と比較し有意に低下し、同群では交尾成立までの日数(4.2 日)も対照群(2.1 日)と比較し有意に増加した。7.5 及び 25 mg/kg 群には変化はなく、交尾率及び受胎率にセルペルカチニブの影響は認められなかった。無毒性量は 25 mg/kg であった。

3) ラット胚・胎児発生に関する試験

セルペルカチニブを雌 SD ラットに 1 日 1 回、GD6~17 にわたり経口投与(0、50、100、200 mg/kg)した後、GD21 に帝王切開し、妊娠及び胚・胎児発生に対するセルペルカチニブの影響を予備的に評価した。100 及び 200 mg/kg 群の全例及び 50 mg/kg 群の 8 例中 6 例で全胚吸収(早期胚吸収率が 100%)が認められ、50 mg/kg 群の残り 2 例もほとんどの胚が早期吸収胚であった。生存胎児は 50 mg/kg 群で得られた 3 例(2 腹)のみであり、50 mg/kg 群の胎児の体重(4.9~5.8 g)は、対照群の平均値(雄:6.3 g、雌:6.0 g)と比較して低値であった。また、50 mg/kg 群の胎児 3 例中 2 例(同腹児)で短尾が、他の腹の 1 例で鼻小型化及び局所的胎児浮腫が観察された(短尾は対照群の胎児 1 例にも認められた)。これらの胚の生存性、子宮内発育及び形態の変化は毒性と判断された。

胚・胎児発生に関しては、毒性が最低用量(50 mg/kg)で認められたことから無毒性量は設定できなかった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 光毒性試験(*in vitro*)

セルペルカチニブの *in vitro* における光毒性の有無を、BALB/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いて評価した。フィルターを装着したキセノンアークソーラーシミュレーターからの紫外線 A 波(5 J/cm²)及び紫外線 B 波(21~22 mJ/cm²)の照射下及び非照射下で細胞をセルペルカチニブ(用量:0.18~10 µg/mL)に曝露し、細胞生存率の相対的な減少の有無により光毒性を評価した。セルペルカチニブは紫外線照射下及び非照射下ともに 50%を超える阻害作用を示さず、光毒性を示さなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

劇薬、処方箋医薬品(注意一医師等の処方箋により使用すること)

2. 有効期間

24 ヶ月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

「Ⅷ. 11. 適応上の注意」の項参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド:あり

くすりのしおり:あり

その他患者向け資材:RET 肺がんでレットヴィモを服用される患者さんご家族へ

RET 甲状腺がんでレットヴィモを服用される患者さんご家族へ

(日本イーライリリー 医療関係者向けウェブサイト: www.lillymedical.jp へ掲載)

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

2020年5月8日(米国)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
レットヴィモカプセル 40mg	2021年9月27日	30300AMX00448	2021年11月25日	2021年12月13日
レットヴィモカプセル 80mg	2021年9月27日	30300AMX00449	2021年11月25日	2021年12月13日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能追加及び用法用量の追加 2022年2月25日

追加された効能・効果

- ・RET融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌
- ・RET遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌

追加された用法・用量

＜RET融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌、RET遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌＞
通常、成人にはセルペルカチニブとして1回160mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

通常、12歳以上の小児には体表面積に合わせて次の投与量(セルペルカチニブとして1回約92mg/m²)を1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

小児の用量

体表面積	1回投与量
1.2 m ² 未満	80 mg
1.2 m ² 以上1.6 m ² 未満	120 mg
1.6 m ² 以上	160 mg

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

RET融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

10年:2021年9月27日～2031年9月26日(希少疾病用医薬品)

RET融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌

RET遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌

10年:2022年2月25日～2032年2月24日(希少疾病用医薬品)

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(13桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
レットヴィモカプセル 40mg	4291075M1027	4291075M1027	1287547010101	622875401
レットヴィモカプセル 80mg	4291075M2023	4291075M2023	1287554010101	622875501

14. 保険給付上の注意

- (1) *RET*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、*RET*融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌

本製剤の効能又は効果に関連する注意において、「十分な経験を有する病理医又は検査施設により、*RET*融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。」とされているので、*RET*融合遺伝子陽性を確認した検査の実施年月日を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

なお、当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし、本製剤の初回投与に当たっては、必ず実施年月日を記載すること。

- (2) *RET*遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌

本製剤の効能又は効果に関連する注意において、「十分な経験を有する病理医又は検査施設により、*RET*遺伝子変異が確認された患者に投与すること。」とされているので、*RET*遺伝子変異陽性を確認した検査の実施年月日を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

なお、当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし、本製剤の初回投与に当たっては、必ず実施年月日を記載すること。

(令和4年2月25日付保医発0225第1号)

XI. 文献

1. 引用文献

	PMID	文献請求番号
1) Drilon A, et al. Nat Rev Clin Oncol. 2018; 15: 151-167.	(29134959)	(ONC50315)
2) Subbiah V, et al. Ann Oncol. 2018; 29: 1869-1876.	(29912274)	(ONC50321)
3) Drilon A, et al. N Engl J Med. 2020; 383: 813-824.	(32846060)	(ONC50300)
4) Kohno T, et al. Nat Med. 2012; 18: 375-377.	(22327624)	(ONC50322)
5) Subbiah V, et al. J Clin Oncol. 2020; 38: 1209-1221.	(32083997)	(ONC50326)
6) Romei C, et al. Eur J Endocrinol. 2010; 163: 301-308.	(20516206)	(ONC50327)
7) Moura MM, et al. Br J Cancer. 2009; 100: 1777-1783.	(19401695)	(ONC50328)
8) 社内資料: 進行癌患者を対象としたセルペルカチニブの第 I / II 相試験 (LOXO-RET-17001 試験) (2021 年 9 月 27 日承認、CTD 2.7.2.4.2、2.7.6.12、審査報告書)		
9) 社内資料: セルペルカチニブの用量漸増単回投与試験 (LOXO-RET-18057 試験) (2021 年 9 月 27 日承認、CTD 2.7.6.4)		
10) 社内資料: セルペルカチニブの QT/QTc 評価 (LOXO-RET-18032 試験) (2021 年 9 月 27 日承認、CTD 2.7.2.2.8)		
11) 社内資料: セルペルカチニブの薬理試験 (2021 年 9 月 27 日承認、CTD 2.6.2)		
12) Ferrara R, et al. J Thorac Oncol. 2018; 13: 27-45.	(29128428)	(ONC50330)
13) Mulligan LM. Nat Rev Cancer. 2014; 14: 173-186.	(24561444)	(ONC50331)
14) 社内資料: セルペルカチニブの薬物動態に及ぼす食事の影響及びオメプラゾールとの相互作用 (LOXO-RET-18015 試験) (2021 年 9 月 27 日承認、CTD 2.7.6.2)		
15) 社内資料: セルペルカチニブとイトラコナゾール及びリファンピシンの相互作用 (LOXO-RET-18014 試験) (2021 年 9 月 27 日承認、CTD 2.7.6.7)		
16) 社内資料: セルペルカチニブの生理学的薬物動態モデル解析 (LOXO-292-DMPK-052) (2021 年 9 月 27 日承認、CTD 2.7.2.2.12)		
17) 社内資料: セルペルカチニブとミダゾラムの相互作用 (LOXO-RET-18017 試験) (2021 年 9 月 27 日承認、CTD 2.7.6.8)		
18) 社内資料: セルペルカチニブとレパグリニドの相互作用 (LOXO-RET-18026 試験) (2021 年 9 月 27 日承認、CTD 2.7.6.9)		
19) 社内資料: セルペルカチニブとラニチジン及びオメプラゾールの相互作用 (LOXO-RET-19075 試験) (2021 年 9 月 27 日承認、CTD 2.7.6.10)		
20) 社内資料: セルペルカチニブの母集団解析 (LOXO-292-DMPK-050) (2021 年 9 月 27 日承認、CTD 2.7.2.2.11.2、2.7.2.2.3)		
21) 社内資料: セルペルカチニブの絶対的バイオアベイラビリティ及びマスバランス試験 (LOXO-RET-18016 試験) (2021 年 9 月 27 日承認、CTD 2.7.1.2.3、2.7.6.3)		
22) 社内資料: セルペルカチニブの非臨床薬物動態試験 (2021 年 9 月 27 日承認、CTD 2.6.4)		
23) Sachs HC, et al. Pediatrics. 2013; 132: e798-e809.	(23979084)	(ONC50222)
24) 社内資料: セルペルカチニブのヒト血漿蛋白結合率 (LOXO-292-DMPK-060 試験) (2021 年 9 月 27 日承認、CTD 2.7.2.3.2)		

- 25) 社内資料:セルペルカチニブの CYP 代謝 (LOXO-292-DMPK-017 試験) (2021 年 9 月 27 日承認、CTD 2.7.2.3.5)
- 26) 社内資料:セルペルカチニブによる CYP 阻害 (LOXO-292-DMPK-010 試験) (2021 年 9 月 27 日承認、CTD 2.7.2.3.7)
- 27) 社内資料:セルペルカチニブによる CYP 誘導 (LOXO-292-DMPK-018 試験) (2021 年 9 月 27 日承認、CTD 2.7.2.3.9)
- 28) 社内資料:セルペルカチニブのトランスポーター (LOXO-292-DMPK-019, 020, 034 試験) (2021 年 9 月 27 日承認、CTD 2.7.2.3.6)
- 29) 社内資料:セルペルカチニブによるトランスポーター阻害 (LOXO-292-DMPK-035 試験) (2021 年 9 月 27 日承認、CTD 2.7.2.3.8)
- 30) 社内資料:様々な重症度の腎機能障害を有する被験者におけるセルペルカチニブの薬物動態 (LOXO-RET-18023 試験) (2021 年 9 月 27 日承認、CTD 2.7.6.6)
- 31) 社内資料:様々な重症度の肝機能障害を有する被験者におけるセルペルカチニブの薬物動態 (LOXO-RET-18022 試験) (2021 年 9 月 27 日承認、CTD 2.7.6.5)
- 32) 社内資料:小児被験者におけるセルペルカチニブの薬物動態 (LOXO-RET-18018, 18019, 18027, 18036, 18058 試験)
- 33) セルペルカチニブの母集団解析モデルに基づくシミュレーション (審査報告書 7.R.5.2)
- 34) 社内資料:セルペルカチニブの毒性試験 (2021 年 9 月 27 日承認、CTD 2.6.6)
- 35) 社内資料:セルペルカチニブの幼若ラットを用いた試験

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

日本における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

【効能又は効果】

RET 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

RET 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌

RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌

【用法及び用量】

〈*RET* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

通常、成人にはセルペルカチニブとして 1 回 160 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈*RET* 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌、*RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌〉

通常、成人にはセルペルカチニブとして 1 回 160 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

通常、12 歳以上の小児には体表面積に合わせて次の投与量（セルペルカチニブとして 1 回約 92 mg/m²）を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

小児の用量

体表面積	1回投与量
1.2 m ² 未満	80 mg
1.2 m ² 以上1.6 m ² 未満	120 mg
1.6 m ² 以上	160 mg

外国における発売状況(2023年6月)

国名	米国
販売名	RETEVMO capsules
会社名	Eli Lilly and Company
承認年月日	2020年5月8日
剤形	Capsules
含量	40 mg: gray opaque capsule 80 mg: blue opaque capsule
効能又は効果	<ul style="list-style-type: none"> ・ Adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with a rearranged during transfection (<i>RET</i>) gene fusion, as detected by an FDA-approved test ・ Adult and pediatric patients 12 years of age and older with advanced or metastatic medullary thyroid cancer (MTC) with a <i>RET</i> mutation, as detected by an FDA-approved test, who require systemic therapy ・ Adult and pediatric patients 12 years of age and older with advanced or metastatic thyroid cancer with a <i>RET</i> gene fusion, as detected by an FDA-approved test, who require systemic therapy and who are radioactive iodine-refractory (if radioactive iodine is appropriate) ・ Adult patients with locally advanced or metastatic solid tumors with a <i>RET</i> gene fusion that have progressed on or following prior systemic treatment or who have no satisfactory alternative treatment options
用法及び用量	<ul style="list-style-type: none"> ・ Select patients for treatment with RETEVMO based on the presence of a <i>RET</i> gene fusion (NSCLC, thyroid, or other solid tumors) or specific <i>RET</i> gene mutation (MTC). ・ Recommended dosage in adults and pediatric patients 12 years of age or older is based on weight: <ul style="list-style-type: none"> – Less than 50 kg: 120 mg orally twice daily – 50 kg or greater: 160 mg orally twice daily ・ Reduce RETEVMO dose in patients with severe hepatic impairment.

国名	欧州
販売名	Retsevmo hard capsules
会社名	Eli Lilly and Company Limited
承認年月日	2021年2月26日
剤形	Hard capsules
含量	40 mg: grey opaque capsule 80 mg: blue opaque capsule
効能又は効果	<p>Retsevmo as monotherapy is indicated for the treatment of adults with:</p> <ul style="list-style-type: none"> – advanced <i>RET</i> fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) not previously treated with a <i>RET</i> inhibitor – advanced <i>RET</i> fusion-positive thyroid cancer who require systemic therapy following prior treatment with sorafenib and/or lenvatinib <p>Retsevmo as monotherapy is indicated for the treatment of adults and adolescents 12 years and older with advanced <i>RET</i>-mutant medullary thyroid cancer (MTC).</p>
用法及び用量	<p>The recommended dose of Retsevmo based on body weight is:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Less than 50 kg: 120 mg twice daily. – 50 kg or greater: 160 mg twice daily. <p>If a patient vomits or misses a dose, the patient should be instructed to take the next dose at its scheduled time; an additional dose should not be taken.</p> <p>Treatment should be continued until disease progression or unacceptable toxicity.</p>

	The current selpercatinib dose should be reduced by 50% if co-administering with a strong CYP3A inhibitor. If the CYP3A inhibitor is discontinued, the selpercatinib dose should be increased (after 3–5 half-lives of the inhibitor) to the dose that was used before starting the inhibitor.
--	--

2. 海外における臨床支援情報

<妊婦等への投与に関する情報>

本邦の添付文書「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、オーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性には、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 パートナーが妊娠する可能性のある男性には、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。[15.2.1 参照]

9.4.3 成長期にある若年男性又は男児に投与する場合には、造精機能の低下があらわれる可能性があることを考慮すること。幼若ラットにおいて、精巣の精上皮変性、精巣上体の精子枯渇、精子運動率低値、異常形態精子比率高値及び受胎能の低下が認められ、精巣及び精巣上体の所見に回復性は認められていない^{34,35)}。

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。ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験において、臨床曝露量(AUC)と同程度の曝露量で胎児死亡及び奇形が認められている³⁴⁾。[9.4.1 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、本剤は BCRP の基質であるため、乳汁移行の可能性はある。

また、オーストラリア分類は以下のとおりである。なお、FDA(米国添付文書)では、2015年6月30日をもって、これまで使用してきたFDA胎児危険度分類(A/B/C/D/×の表記:旧カテゴリー)の表記を終了した。

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	未定

	記載内容
米国の添付文書 (2022年9月)	<p>5.10 Embryo-Fetal Toxicity</p> <p>Based on data from animal reproduction studies and its mechanism of action, RETEVMO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Administration of selpercatinib to pregnant rats during organogenesis at maternal exposures that were approximately equal to those observed at the recommended human dose of 160 mg twice daily resulted in embryoletality and malformations.</p> <p>Advise pregnant women and females of reproductive potential of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with RETEVMO and for 1 week after the last dose. Advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with RETEVMO and for 1 week after the last dose [<i>see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)</i>].</p> <p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Based on findings from animal studies, and its mechanism of action [<i>see Clinical Pharmacology (12.1)</i>], RETEVMO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on RETEVMO use in pregnant women to inform drug-associated risk. Administration of selpercatinib to pregnant rats during the period of organogenesis resulted in embryoletality and malformations at maternal exposures that were approximately equal to the human exposure at the clinical dose of 160 mg twice daily. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.</p> <p>In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p><u>Data</u></p> <p>Animal Data</p> <p>Selpercatinib administration to pregnant rats during the period of organogenesis at oral doses \geq 100 mg/kg [approximately 3.6 times the human exposure based on the area under the curve (AUC) at the clinical dose of 160 mg twice daily] resulted in 100% post-implantation loss. At the dose of 50 mg/kg [approximately equal to the human exposure (AUC) at the clinical dose of 160 mg twice daily], 6 of 8 females had 100% early resorptions; the remaining 2 females had high levels of early resorptions with only 3 viable fetuses across the 2 litters. All viable fetuses had decreased fetal body weight and malformations (2 with short tail and one with small snout and localized edema of the neck and thorax).</p> <p>8.2 Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are no data on the presence of selpercatinib or its metabolites in human milk or on their effects on the breastfed child or on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed children, advise women not to breastfeed during treatment with RETEVMO and for 1 week after the last dose.</p> <p>8.3 Females and Males of Reproductive Potential</p> <p>Based on animal data, RETEVMO can cause embryoletality and malformations at doses resulting in exposures less than or equal to the human exposure at the clinical dose of 160 mg twice daily [<i>see Use in Specific Populations (8.1)</i>].</p>

	記載内容
	<p><u>Pregnancy Testing</u> Verify pregnancy status in females of reproductive potential prior to initiating RETEVMO [<i>see Use in Specific Populations (8.1)</i>].</p> <p><u>Contraception</u> <i>Females</i> Advise female patients of reproductive potential to use effective contraception during treatment with RETEVMO and for 1 week after the last dose.</p> <p><i>Males</i> Advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with RETEVMO and for 1 week after the last dose.</p> <p><u>Infertility</u> RETEVMO may impair fertility in females and males of reproductive potential [<i>see Use in Specific Populations (8.4), Nonclinical Toxicology (13.1)</i>].</p>

＜小児への投与に関する情報＞

日本の添付文書の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び欧州の SPC とは異なる。

9.7 小児等

＜効能共通＞

9.7.1 成長期にある若年者においては骨端線に異常がないか十分に観察すること。骨端線に異常が認められた場合には、投与継続の可否を慎重に判断すること。[15.2.2 参照]

＜RET 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

＜RET 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌、RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌＞

9.7.3 12 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

	記載内容
米国の添付文書 (2022年9月)	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p>The safety and effectiveness of RETEVMO have been established in pediatric patients aged 12 years and older for medullary thyroid cancer (MTC) who require systemic therapy and for advanced <i>RET</i> fusion-positive thyroid cancer who require systemic therapy and are radioactive iodine-refractory (if radioactive iodine is appropriate). Use of RETEVMO for these indications is supported by evidence from adequate and well-controlled studies in adults with additional pharmacokinetic and safety data in pediatric patients aged 12 years and older [see <i>Adverse Reactions</i> (6.1), <i>Clinical Pharmacology</i> (12.3), <i>Clinical Studies</i> (14.2, 14.3)]. The safety and effectiveness of RETEVMO have not been established in these indications in patients less than 12 years of age.</p> <p>The safety and effectiveness of RETEVMO have not been established in pediatric patients for other indications [see <i>Indications and Usage</i> (1)].</p> <p><u>Juvenile Animal Toxicity Data</u></p> <p>In a juvenile rat toxicity study, animals were dosed daily with selpercatinib from post-natal day 21 to day 70 (approximately equivalent to a human child to late adolescent). Selpercatinib increased physal thickness of multiple bones, extending into the metaphysis and associated with decreased trabecular bone, which was not reversible at doses approximately equivalent to or greater than the adult human exposure at the clinical dose of 160 mg twice daily. Growth plate changes were associated with impairment of bone modeling, resulting in decreased femur length and with reduction in bone mineral density. Selpercatinib also induced reversible hypocellularity of bone marrow in males at ≥ 30 mg/kg (approximately equivalent to or greater than the adult human exposure at the clinical dose of 160 mg twice daily), and reversible alterations of dentin composition at ≥ 50 mg/kg (approximately 3 times the adult human exposure at the clinical dose of 160 mg twice daily). Irreversible, dose-dependent degeneration of testicular germinal epithelium, with vacuolation of Sertoli cells and corresponding depletion of spermatozoa in the epididymides, was also observed at ≥ 30 mg/kg (approximately equivalent to or greater than the adult human exposure at the clinical dose of 160 mg twice daily) and affected male reproductive performance at 50 mg/kg (approximately 3 times the adult human exposure at the clinical dose of 160 mg twice daily). Females exhibited delay in attainment of vaginal patency, a marker of sexual maturity, at 125 mg/kg (approximately 4 times the adult human exposure at the clinical dose of 160 mg twice daily); this affect was associated with lower mean body weight. Similar effects in irregular thickening of growth plates in adult rats and minipigs, and tooth dysplasia and malocclusion, resulting in tooth loss in adult rats were observed in repeat dose studies of up to 13-week duration with selpercatinib. Monitor growth plates in adolescent patients with open growth plates. Consider interrupting or discontinuing therapy based on the severity of any growth plate abnormalities and based on an individual risk-benefit assessment.</p>

	記載内容
欧州のSPC (2023年3月)	<p><i>Paediatric population</i></p> <p>Retsevmo should not be used in children aged less than 12 years. There is no data in children or adolescents with RET fusion-positive NSCLC or thyroid cancer. Retsevmo is intended to be used from the age of 12 years for the treatment of patients with RET-mutant MTC (see section 5.1). In RET-mutant MTC, there are very limited data available in children or adolescents aged less than 18 years. Patients should be dosed according to body weight (see section 4.2). Based on results from a preclinical study (see section 5.3), open growth plates in adolescent patients should be monitored. Dose interruption or discontinuation should be considered based on the severity of any growth plate abnormalities and an individual risk-benefit assessment.</p>

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

最新の製品情報は以下のウェブサイトを参照

日本イーライリリー 医療関係者向けウェブサイト: www.lillymedical.jp

最新の添付文書、インタビューフォームの他、添付文書改訂のお知らせ、製剤写真、患者用注意文書や製品Q&A や追加のリスク最小化活動として作成されている資材(医療従事者向け資材: 適正使用ガイド)などを掲載

