

# 適正使用ガイド



抗悪性腫瘍剤／RET<sup>注)</sup> 受容体型チロシンキナーゼ阻害剤  
劇薬、処方箋医薬品\*

薬価基準収載

**レットヴィモ<sup>®</sup>** カプセル40mg  
カプセル80mg

セルペルカチニブカプセル

注) RET : rearranged during transfection \*注意-医師等の処方箋により使用すること

効能  
又は  
効果追加

本適正使用ガイドでは、レットヴィモを適正に使用していただくため、注意を要する副作用とその対策、患者選択、投与方法、投与にあたりご注意ください事項等について解説しています。レットヴィモの使用に際しましては、最新の電子添文及び本適正使用ガイドを熟読の上、適正使用をお願いいたします。

## 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。

## 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

## 適正使用のお願い

レットヴィモの使用に際しましては、最新の電子添文及び本適正使用ガイド等を熟読の上、適正使用をお願いいたします。

レットヴィモ(一般名:セルベルカチニブ、以下本剤)は、RET(rearranged during transfection)、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します。本剤は、受容体型チロシンキナーゼであるRETを選択的に阻害する<sup>1)</sup>ように設計された、アデノシン三リン酸(ATP)競合性の低分子の経口チロシンキナーゼ阻害剤です。

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ます。RETの活性化は、主に染色体再編成によりRETキナーゼドメインをコードする遺伝子と二量体化に関わるドメインをコードするパートナー 遺伝子(CCDC6、KIF5B、NCOA4等)が融合し、リガンド非依存性の恒常的なキナーゼ活性化につながるRET 融合遺伝子とキナーゼの直接的又は間接的な活性化につながるRET 遺伝子変異の2つの機序により起こると考えられています<sup>2)</sup>。

本剤は、活性化されたRET(RET融合及び変異の双方)を選択的に阻害する<sup>1)</sup>ことで腫瘍の増殖を阻害します。本剤は、LOXO Oncology, Incが開発をはじめ、その後、イーライリリー・アンド・カンパニーに開発が移管されました。日本においては、日本イーライリリー株式会社が承認申請を行い、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」の効能又は効果で製造販売承認を取得しました。さらに、2022年2月に「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」、2024年6月に「RET 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍」の効能又は効果が追加承認されました。本適正使用ガイドでは注意を要する副作用の発現状況等について、国際共同第I/II相試験(LIBRETTO-001試験)<sup>3)</sup>の安全性解析対象集団のうち、本剤1回160mgを1日2回経口投与したRET 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌(以下RET fusion NSCLC:NSCLC)患者、RET 遺伝子異常を有する甲状腺癌[RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌とRET 遺伝子変異陽性甲状腺髄様癌を含む](以下RET altered TC:TC)患者、RET 融合遺伝子陽性固形腫瘍[非小細胞肺癌及び甲状腺癌を除く](以下RET fusion TA:TA)患者の集計結果における有害事象を紹介しています。

最新の電子添文情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索ページ」

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>にてご確認ください。

本剤の適正使用情報は、下記ウェブサイトでもご確認ください。

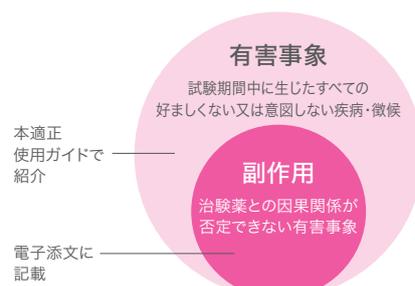
日本イーライリリー 医療関係者向け製品情報提供ポータルサイト:[medical.lilly.com/jp](https://medical.lilly.com/jp)



### 参考 本適正使用ガイドで紹介する「有害事象」について

本剤の電子添文では「副作用」の集計結果を記載していますが、本適正使用ガイドでは「有害事象」の集計結果を紹介しています。

「有害事象」は試験期間中に生じたすべての好ましくない又は意図しない疾病・徴候を意味し、かぜや外傷等も含まれます。有害事象のうち治験薬との因果関係が否定できないものが「副作用」と定義されます。



# 目次

<b>適正使用のお願い</b> .....	<b>2</b>
<b>1 ご使用にあたって</b> .....	<b>4</b>
(1)適切な投与対象患者の選択 .....	4
(2)患者又はその家族への説明と同意取得 .....	10
(3)投与方法 .....	11
1)用法及び用量 .....	11
2)用法及び用量に関連する注意 .....	12
3)併用に注意する薬剤等 .....	12
(4)投与中に注意が必要な検査・観察項目 .....	13
<b>2 注意すべき副作用とその対策</b> .....	<b>14</b>
①肝機能障害 .....	14
②QT間隔延長 .....	21
③過敏症 .....	26
④高血圧 .....	32
⑤間質性肺疾患 .....	35
⑥骨端離開及び骨成長の異常(骨端離開を除く) .....	38
⑦出血 .....	40
<b>3 臨床試験における選択基準・除外基準</b> .....	<b>44</b>
<b>4 適正使用のためのQ&amp;A</b> .....	<b>48</b>
<b>5 参考文献</b> .....	<b>54</b>

# 1 ご使用にあたって

## (1)適切な投与対象患者の選択

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してください。

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してください。

### ● 投与前チェックリスト

本剤の投与開始前に以下の項目について問診・検査を実施し、患者の状態を確認してください。

#### 【効能又は効果】

「いいえ」がある場合は、適応外のため、他の治療をご検討ください。

<p>&lt;RET 融合遺伝子陽性の進行・再発の非小細胞肺癌&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、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<sup>※</sup>を用いること。</li><li>本剤電子添文「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。</li><li>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。</li></ul>	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
<p>&lt;RET 融合遺伝子陽性の進行・再発の甲状腺癌&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、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<sup>※</sup>を用いること。</li><li>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。</li></ul> <p>【関連Q&amp;A】「Q2.甲状腺癌患者への投与において、放射性ヨウ素内用療法後にどれくらい期間を空ける必要があるか？」⇒49ページ</p>	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
<p>&lt;RET 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍（非小細胞肺癌及び甲状腺癌を除く）&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、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<sup>※</sup>を用いること。</li><li>組織球症患者は本剤の投与対象となり得る。</li><li>臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、本剤電子添文「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。</li><li>本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。</li></ul>	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
<p>&lt;RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、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<sup>※</sup>を用いて検査を行うこと。</li><li>本剤電子添文「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。</li></ul>	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ

#### <RET 融合遺伝子又はRET 遺伝子変異診断について>

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す。

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

## 【禁忌】

「はい」がある場合は、投与禁忌となるため、他の治療をご検討ください。

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	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい ➡	投与禁忌となるため、他の治療法をご検討ください。 本剤を投与した場合、再びアナフィラキシー等の過敏症が発現し、重篤化する可能性があります。 【参照】2. 注意すべき副作用とその対策 ③過敏症 ⇒26～31ページ
-----------------------------------	------------------------------	-------------------------------	--

「はい」がある場合は投与に際して注意が必要です。

①QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい ➡ ( <input type="checkbox"/> 血清電解質検査の実施)	QT間隔延長があらわれるおそれがあります。 ・QTc間隔が470msec以下であることを確認してください。 ・規定された定期的な検査を実施してください。 ・必要に応じて電解質補正を行ってください。 【参照】●特定の背景を有する患者に関する注意 ①QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者 ⇒7ページ
②高血圧症の患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい ➡ (140/90mmHg以上は高血圧と診断されます)	高血圧が悪化するおそれがあります。 ・適切に管理されていることを確認してください。 ・定期的に血圧を測定してください。 【参照】●特定の背景を有する患者に関する注意 ②高血圧症の患者 ⇒7ページ
③間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい ➡	間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがあります。 ・初期症状(呼吸困難、咳嗽、発熱等)を確認してください。 ・胸部画像検査を実施してください。 【参照】●特定の背景を有する患者に関する注意 ③間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者 ⇒7ページ
④重度の肝機能障害のある患者 (Child-Pugh分類C)	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい ➡	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ります。 ・減量を考慮してください。 【参照】●特定の背景を有する患者に関する注意 ④重度の肝機能障害のある患者(Child-Pugh分類C) ⇒8ページ
⑤生殖能を有する者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい ➡	妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後1ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明してください。 男性には、本剤投与中及び最終投与後1週間においてバリア法(コンドーム)を用いて避妊する必要性について説明してください。 【参照】●特定の背景を有する患者に関する注意 ⑤生殖能を有する者 ⇒9ページ
⑥妊婦	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい ➡	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のみ投与してください。 【参照】●特定の背景を有する患者に関する注意 ⑥妊婦 ⇒9ページ
⑦授乳婦	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい ➡	授乳しないことが望ましいです。 【参照】●特定の背景を有する患者に関する注意 ⑦授乳婦 ⇒9ページ

注)ALT又はAST増加、QT間隔延長、高血圧、間質性肺疾患等には検査、休薬、減量及び中止、再開等に関する基準が定められています。

# 1 ご使用にあたって

「はい」がある場合は投与に際して注意が必要です。

⑧小児等	成長期にある若年者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい ➡	成長期にある若年者においては、骨成長について以下の点に注意してください。 ・骨端線に異常がないか十分に観察してください。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してください。 ・関節痛及び歩行障害について十分に観察してください。大腿骨頭すべり症等の骨端離開があらわれることがあります。 <b>【参照】●特定の背景を有する患者に関する注意</b> ⑧小児等 ⇒9ページ
	小児(12歳未満)	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい ➡	12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していません。 <b>【参照】●特定の背景を有する患者に関する注意</b> ⑧小児等 ⇒9ページ

## 参考 臨床試験における選択基準(抜粋)[国際共同第I/II相試験(LIBRETTO-001試験)]<sup>3)</sup>

本剤の臨床試験においては、下記に該当しない患者の参加が除外されているため、有効性・安全性は確立していません。本剤投与中は十分な経過観察をしてください。

選択基準(抜粋)		
全身状態		ECOG PSが1以下又は2(16歳以上)、又はLPSが40%以上(16歳未満)
肝機能検査	ALT及びAST	施設基準値上限の2.5倍以下 肝病変(肝転移又は原発胆管腫瘍等)が確認されている場合は、施設基準値上限の5倍以下
	ビリルビン	施設基準値上限の1.5倍以下 肝病変が確認されている場合は、施設基準値上限の3倍以下
腎機能検査	eGFR	30mL/分以上(15mL/分以上30mL/分未満の患者は6例まで)
骨髄機能検査	好中球数	1.0×10 <sup>9</sup> /L以上(少なくとも治療前7日間はG-CSFを必要としない)
	血小板数	75×10 <sup>9</sup> /L以上(少なくとも治療前7日間は血小板輸血を必要としない)
	ヘモグロビン	9g/dL以上(少なくとも治療前7日間は輸血やエリスロポエチンを必要としない)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group、PS = Performance Status、  
LPS = Lansky Performance Score

## ● 特定の背景を有する患者に関する注意

### 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ります。

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してください。

本剤の投与開始前には患者のQTc間隔が470msec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)を行ってください。

【参照】心電図及び血清電解質の検査のスケジュール ⇒13ページ

【参照】QT間隔延長の対処方法 ⇒24～25ページ

#### 参考 臨床試験における除外基準(QT間隔延長関連抜粋)

[国際共同第I/II相試験(LIBRETTO-001試験)]<sup>3)</sup>

以下の基準に該当する患者は、臨床試験において除外されていました。

- ・本剤の投与開始予定前6カ月以内に臨床的に重大な活動性心血管疾患、心筋梗塞の既往歴を有する患者
- ・スクリーニング時のFridericia式による心拍数補正QT間隔(QTc)が470msec超のQTc延長患者

※臨床的に安全であると治験責任医師が判断する場合、薬剤性QTc延長の疑いの補正を試みてもよい。

### ② 高血圧症の患者

高血圧が悪化するおそれがあります。

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し、慎重に投与してください。

(140/90mmHg以上は高血圧と診断されます。)

【参照】血圧の検査スケジュール ⇒13ページ

【参照】高血圧の対処方法 ⇒33～34ページ

#### 参考 臨床試験における除外基準(高血圧関連抜粋)[国際共同第I/II相試験(LIBRETTO-001試験)]<sup>3)</sup>

以下の基準に該当する患者は、臨床試験において除外されていました。

- ・適切な治療にもかかわらず継続する高血圧若しくは糖尿病といった深刻な併発症を有する患者。(慢性的な状態に関するスクリーニングは不要。)

### 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ります。

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してください。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してください。

【参照】間質性肺疾患の対処方法 ⇒36～37ページ

# 1 ご使用にあたって

## ④ 重度の肝機能障害のある患者 (Child-Pugh分類C)

重度の肝機能障害のある患者 (Child-Pugh分類C) では、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ります。

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してください。

【参照】肝機能の検査スケジュール ⇒13ページ

【参照】肝機能障害の対処方法 ⇒19～20ページ

### 参考 軽度、中等度及び重度の肝機能障害患者を対象とした単回投与薬物動態試験<sup>4)</sup>

本剤160mg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でした。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でした。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でした(外国人データ)。

【関連Q&A】「Q7.肝機能障害患者への投与は可能か?安全性は?」⇒52ページ

### 参考 臨床試験におけるALT、AST、ビリルビン値の選択基準[国際共同第I/II相試験(LIBRETTO-001試験)]<sup>3)</sup>

ALT及びAST	施設基準値上限の2.5倍以下 肝病変(肝転移又は原発胆管腫瘍等)が確認されている場合は、施設基準値上限の5倍以下
ビリルビン	施設基準値上限の1.5倍以下 肝病変が確認されている場合は、施設基準値上限の3倍以下

### 参考 Child-Pugh分類<sup>5)</sup>

	1点	2点	3点
肝性脳症	なし	1～2度	3～4度
腹水	なし	軽度	中等度以上
血清ビリルビン濃度 (mg/dL)	1-2	2-3	>3
血清アルブミン濃度 (g/dL)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
プロトロンビン時間 (延長時間・秒)	1-4	4-6	>6

総スコア	クラス	重症度
5～6	A	軽度
7～9	B	中等度
10～15	C	重度

## ⑤ 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後1ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明してください。男性には、本剤投与中及び最終投与後1週間においてバリア法(コンドーム)を用いて避妊する必要性について説明してください。

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ます<sup>6)</sup>。また本剤は、ラット小核試験において、臨床用量160mg1日2回で得られるC<sub>max</sub>の5.2倍に相当する用量で遺伝毒性が陽性でした<sup>6)</sup>。

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してください。

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ません<sup>6,7)</sup>。

### 参考 臨床試験における選択基準(避妊期間関連抜粋)[国際共同第I/II相試験(LIBRETTO-001試験)]<sup>3)</sup>

以下の基準に該当する患者を臨床試験において対象としていました。

- ・生殖能を有する男女の場合、治験薬の投与期間中及び治験薬の最終投与後1ヵ月間に通常の効果的な避妊法の使用を遵守する意思がある患者

## ⑥ 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してください。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ます<sup>6)</sup>。

## ⑦ 授乳婦

授乳しないことが望ましいです。本剤の乳汁移行に関するデータはありませんが、本剤はBCRPの基質であるため、乳汁移行の可能性ががあります。

## ⑧ 小児等

成長期にある若年者においては、骨成長について以下の点に注意してください。

- ・骨端線に異常がないか十分に観察してください。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してください。
- ・関節痛及び歩行障害について十分に観察してください。大腿骨頭すべり症等の骨端離開があらわれることがあります。

### 参考 非臨床試験で認められた所見

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160mg1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ました。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160mg1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倍で認められました<sup>6,7)</sup>。

12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していません。

【参照】2. 注意すべき副作用とその対策 ⑥骨端離開及び骨成長の異常(骨端離開を除く) ⇒38ページ

## 1 ご使用にあたって

### (2) 患者又はその家族への説明と同意取得

- ・本剤を服用される患者又は家族の方に対して、治療開始前に必ず、本剤の効果、予想される副作用、副作用対策等について、治療上の有効性と危険性を十分に説明し、同意を得てください。
- ・本剤開始時及び服用中には、定期的に生化学検査(肝機能、血清電解質等)、心電図検査、血圧測定等が行われます。医師の指示に従い、受診するよう指導してください。
- ・妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後1ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明してください。男性には、本剤投与中及び最終投与後1週間においてバリア法(コンドーム)を用いて避妊する必要性について説明してください。
- ・間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状(呼吸困難、咳嗽、発熱等)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してください。
- ・本剤の投与により発現する可能性のある副作用とその対応については、具体的に説明を行い、異常を感じた場合には、速やかに医療機関に連絡するよう患者又はその家族に指導してください。

## (3) 投与方法

### 1) 用法及び用量

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

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/m<sup>2</sup>)を1日2回経口投与してください。なお、患者の状態により適宜減量してください。

小児の用量

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

# 1 ご使用にあたって

## 2)用法及び用量に関連する注意

- ・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ません。
- ・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、減量及び中止してください。

### 本剤の減量の目安

成人の場合

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

小児の場合

①体表面積：1.2m<sup>2</sup>未満

減量レベル	投与量
通常投与量	1回 80mg 1日2回
1段階減量	1回 40mg/1回 80mg 1日2回 (1日量120mg)
2段階減量	1回 40mg 1日2回
3段階減量 <sup>注)</sup>	1回 40mg 1日1回

②体表面積：1.2m<sup>2</sup>以上1.6m<sup>2</sup>未満

減量レベル	投与量
通常投与量	1回 120mg 1日2回
1段階減量	1回 80mg 1日2回
2段階減量	1回 40mg/1回 80mg 1日2回 (1日量120mg)
3段階減量 <sup>注)</sup>	1回 40mg 1日1回

③体表面積：1.6m<sup>2</sup>以上

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

注)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

- ALT又はAST増加 ⇒19ページ
- QT間隔延長 ⇒24～25ページ
- 高血圧 ⇒34ページ
- 過敏症(アナフィラキシー等の重篤な過敏症を除く) ⇒30ページ
- 間質性肺疾患 ⇒36ページ
- ALT又はAST増加、QT間隔延長、高血圧、過敏症(アナフィラキシー等の重篤な過敏症を除く)、間質性肺疾患以外の副作用

程度	処置
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。

グレードはNCI-CTCAE ver. 4.03に準じる。

## 3)併用に注意する薬剤等

本剤は、主にCYP3A4により代謝され、CYP2C8及び3Aの阻害作用を示します。また、本剤の溶解度はpHの上昇により低下します。

併用に注意する薬剤については、本剤電子添文「10.相互作用」の項の内容をご確認ください。

## (4) 投与中に注意が必要な検査・観察項目

本剤の投与により、注意を要する副作用として肝機能障害、QT間隔延長、高血圧、間質性肺疾患等が報告されています。本剤の投与中は、患者の状態を十分に観察してください。

<b>肝機能検査</b>	肝機能障害があらわれることがあります。 本剤の投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察してください。 ⇒14ページ
<b>心電図及び 血清電解質検査</b>	QT間隔延長があらわれることがあります。 心電図及び血清電解質検査を本剤の投与開始後1週間時点及び投与開始後6カ月間は毎月1回行い、以降も必要に応じて行ってください。また、必要に応じて電解質補正を行ってください。 ⇒21ページ
<b>血圧測定</b>	高血圧があらわれることがあります。 本剤の投与中は定期的に血圧を測定してください。 ⇒32ページ
<b>呼吸状態の確認</b>	間質性肺疾患があらわれることがあります。 本剤の投与中は、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してください。 ⇒35ページ

### 臨床試験における本剤投与前及び投与中の検査・観察項目 [国際共同第I/II相試験(LIBRETTO-001試験)]<sup>3)</sup>

	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	3週	4週																					
<b>レットヴィモカプセル</b>	1日2回投与																								
<b>肝機能検査</b> ALT、AST、ALP、 総ビリルビン、直接ビリルビン	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	第7サイクル以降は 12週間に1回
<b>12誘導心電図</b>	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
<b>血清電解質検査</b> カリウム、マグネシウム、 カルシウム等	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
<b>血圧測定</b>	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
<b>甲状腺パネル</b> 甲状腺刺激ホルモン(TSH) 遊離トリヨードチロニン(FT3) 遊離チロキシン(FT4)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
<b>【参照】Q&amp;A Q9 ⇒53ページ</b>																									

## 2 注意すべき副作用とその対策

### ① 肝機能障害

- 臨床試験において、重篤な肝機能障害が認められています。⇒14～18ページ
- 日本人で発現割合が高い傾向が認められます (RET fusion NSCLC患者)。⇒16ページ
- 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してください。  
⇒13、19ページ
- 異常が認められた場合には、本剤を休薬、減量又は中止するなど、適切な処置を行ってください。  
⇒19～20ページ

### <発現状況>

#### ● 肝機能障害関連事象の発現例数及び発現割合

[LIBRETTO-001試験※]

項目	RET fusion NSCLC (N=180)	RET altered TC (N=220)	RET fusion TA (N=53)
肝機能障害関連事象 <sup>a</sup>	101 (56.1)	99 (45.0)	32 (60.4)
グレード3以上	36 (20.0)	24 (10.9)	18 (34.0)
ALT増加 <sup>b</sup>	74 (41.1)	56 (25.5)	24 (45.3)
グレード3以上	23 (12.8)	16 (7.3)	10 (18.9)
AST増加 <sup>b</sup>	72 (40.0)	55 (25.0)	20 (37.7)
グレード3以上	16 (8.9)	14 (6.4)	6 (11.3)
血中ALP増加 <sup>b</sup>	28 (15.6)	24 (10.9)	11 (20.8)
グレード3以上	4 (2.2)	1 (0.5)	5 (9.4)
血中ビリルビン増加 <sup>b</sup>	22 (12.2)	19 (8.6)	6 (11.3)
グレード3以上	2 (1.1)	2 (0.9)	2 (3.8)
低アルブミン血症 <sup>b</sup>	14 (7.8)	18 (8.2)	4 (7.5)
グレード3以上	1 (0.6)	1 (0.5)	2 (3.8)
腹水 <sup>b</sup>	8 (4.4)	8 (3.6)	4 (7.5)
グレード3以上	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
高ビリルビン血症 <sup>b</sup>	5 (2.8)	2 (0.9)	2 (3.8)
グレード3以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 <sup>b</sup>	4 (2.2)	6 (2.7)	1 (1.9)
グレード3以上	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
肝機能検査値上昇 <sup>b</sup>	4 (2.2)	4 (1.8)	0 (0.0)
グレード3以上	1 (0.6)	2 (0.9)	0 (0.0)
国際標準比増加 <sup>b</sup>	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
グレード3以上	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
トランスアミナーゼ上昇 <sup>b</sup>	3 (1.7)	1 (0.5)	0 (0.0)
グレード3以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抱合ビリルビン増加 <sup>b</sup>	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
グレード3以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

例数(%)

項目	RET fusion NSCLC (N=180)	RET altered TC (N=220)	RET fusion TA (N=53)
尿中ウロビリノーゲン増加 <sup>b</sup> グレード3以上	2 (1.1) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)
血中非結合ビリルビン増加 <sup>b</sup> グレード3以上	1 (0.6) 0 (0.0)	1 (0.5) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)
薬物性肝障害 <sup>b</sup> グレード3以上	1 (0.6) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)	2 (3.8) 1 (1.9)
肝酵素上昇 <sup>b</sup> グレード3以上	1 (0.6) 0 (0.0)	1 (0.5) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)
肝不全 <sup>b</sup> グレード3以上	1 (0.6) 1 (0.6)	0 (0.0) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)
黄疸 <sup>b</sup> グレード3以上	1 (0.6) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)	1 (1.9) 0 (0.0)
肝細胞損傷 <sup>b</sup> グレード3以上	0 (0.0) 0 (0.0)	3 (1.4) 2 (0.9)	0 (0.0) 0 (0.0)
胆汁うっ滞 <sup>b</sup> グレード3以上	0 (0.0) 0 (0.0)	2 (0.9) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)
肝線維症 <sup>b</sup> グレード3以上	0 (0.0) 0 (0.0)	1 (0.5) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)
急性肝炎 <sup>b</sup> グレード3以上	0 (0.0) 0 (0.0)	1 (0.5) 1 (0.5)	0 (0.0) 0 (0.0)
高トランスアミナーゼ血症 <sup>b</sup> グレード3以上	0 (0.0) 0 (0.0)	1 (0.5) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)
高ビリルビン血症 <sup>b</sup> グレード3以上	0 (0.0) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)	2 (3.8) 0 (0.0)
アンモニア増加 <sup>b</sup> グレード3以上	0 (0.0) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)	1 (1.9) 1 (1.9)
胃静脈瘤 <sup>b</sup> グレード3以上	0 (0.0) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)	1 (1.9) 0 (0.0)
脂肪肝 <sup>b</sup> グレード3以上	0 (0.0) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)	1 (1.9) 0 (0.0)
胆汁うっ滞性黄疸 <sup>b</sup> グレード3以上	0 (0.0) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)	1 (1.9) 1 (1.9)
黄疸眼 <sup>b</sup> グレード3以上	0 (0.0) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)	1 (1.9) 0 (0.0)

例数(%)

データカットオフ日: 2020年3月30日(NSCLC/TC)、2023年1月13日(TA)

グレードはNCI-CTCAE ver. 4.03に準じる。

a: SMQ「肝臓関連臨床検査、徴候および症状」(広域)、SMQ「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」(広域)、SMQ「非感染性肝炎」(広域)、SMQ「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害」(広域)、SMQ「肝臓に関連する凝固および出血障害」(広域)を含む。ICH 国際医薬用語集(Medical Dictionary for Regulatory Activities: MedDRA)標準検索式(standard MedDRA queries: SMQ)

b: MedDRA ver. 21.0基本語(PT)

※本剤1回160mgを1日2回経口投与したNSCLC患者(第II相パート)、TC患者(第II相パート)又はTA患者(第I/II相パート)

## 2 注意すべき副作用とその対策

- ・LIBRETTO-001 試験において、肝機能障害での死亡及びHy's Lawの基準に該当する薬剤性肝障害<sup>c</sup>の報告はありませんでした。
- ・RET fusion NSCLC患者において、日本人集団(N=35)では全体集団(N=180)と比較してALT増加及びAST増加の発現割合が高い傾向が認められました(日本人集団:ALT増加68.6%、AST増加62.9%)。また、日本人集団で、グレード3以上のALT増加、AST増加はそれぞれ5例(14.3%)及び6例(17.1%)に認められました。
- ・RET fusion TA患者において、日本人集団(N=11)で、ALT増加、AST増加はそれぞれ4例(36.4%)及び3例(27.3%)に認められました。また、日本人集団でグレード3以上のALT増加は3例(27.3%)に認められましたが、AST増加は認められませんでした。
- ・2021年2月28日時点において、海外製造販売後に本剤との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が報告されています。

c: Hy's Lawの基準に該当する薬剤性肝障害: 胆汁うっ滞がなく、他に原因がないにもかかわらず、AST又はALTが施設基準範囲上限(upper limit of normal: ULN)3倍以上で総ビリルビン値がULN2倍以上の基準を満たし、ALP増加がULN2倍未満の肝細胞障害型の肝機能障害。

## ● 化学療法既治療のNSCLC患者におけるPD-1/PD-L1阻害剤による前治療有無別の肝機能障害関連事象の発現例数及び発現割合

[LIBRETTO-001試験※]

	PD-1/PD-L1阻害剤 治療歴あり (N=137)	PD-1/PD-L1阻害剤 治療歴なし (N=97)
全グレード	78 (56.9)	52 (53.6)
グレード3以上	33 (24.1)	13 (13.4)
重篤例	7 (5.1)	1 (1.0)

例数(%)

グレードはNCI-CTCAE ver. 4.03に準じる。

※本剤1回160mgを1日2回経口投与した化学療法歴のあるNSCLC患者(第I/II相パート)

## ● 化学療法既治療のNSCLC患者のうち、PD-1/PD-L1阻害剤による前治療歴のある患者における、PD-1/PD-L1阻害剤の最終投与日と本剤開始日の間隔別(3ヵ月未満、3ヵ月以上6ヵ月未満及び6ヵ月以上)の肝機能障害関連事象の発現例数及び発現割合

[LIBRETTO-001試験※]

	3ヵ月未満 (N=66)	3ヵ月以上6ヵ月未満 (N=28)	6ヵ月以上 (N=43)
全グレード	38 (57.6)	17 (60.7)	23 (53.5)
グレード3以上	18 (27.3)	10 (35.7)	5 (11.6)
重篤例	6 (9.1)	1 (3.6)	0 (0.0)

例数(%)

グレードはNCI-CTCAE ver. 4.03に準じる。

※本剤1回160mgを1日2回経口投与したPD-1/PD-L1阻害剤による前治療歴のあるNSCLC患者(第I/II相パート)

## <発現時期>

### ● ALT増加<sup>a</sup>、AST増加<sup>a</sup>の発現時期

[LIBRETTO-001試験※]

項目	RET fusion NSCLC	RET altered TC	RET fusion TA
	初回発現時期、 中央値(最小値～最大値)	初回発現時期、 中央値(最小値～最大値)	初回発現時期、 中央値(最小値～最大値)
ALT増加	33.5日(5～490日)	43.0日(1～309日)	39.5日(14～526日)
AST増加	28.5日(1～490日)	47.0日(1～293日)	33.0日(14～469日)

データカットオフ日: 2020年3月30日(NSCLC/TC)、2023年1月13日(TA)

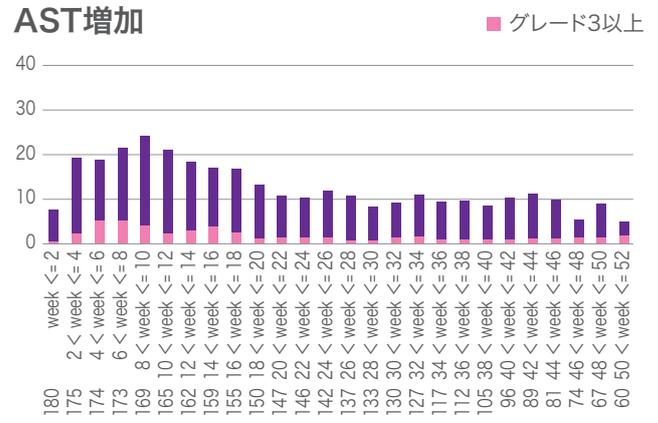
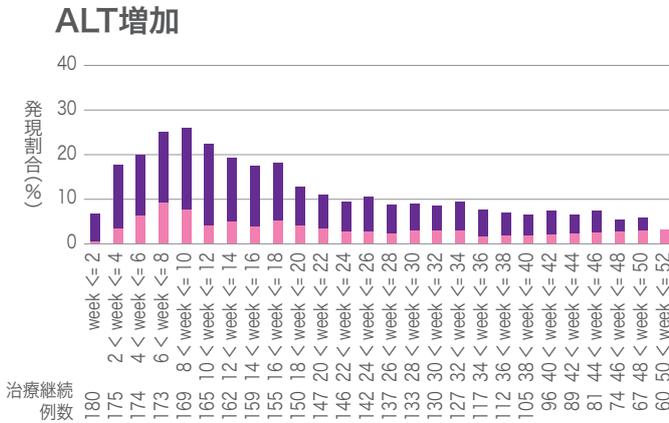
a: MedDRA ver. 21.0基本語(PT)

※本剤1回160mgを1日2回経口投与したNSCLC患者(第II相パート)、TC患者(第II相パート)又はTA患者(第I/II相パート)

## 2 注意すべき副作用とその対策

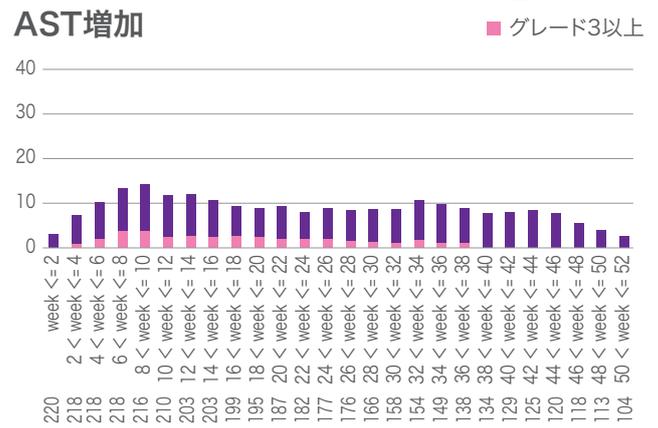
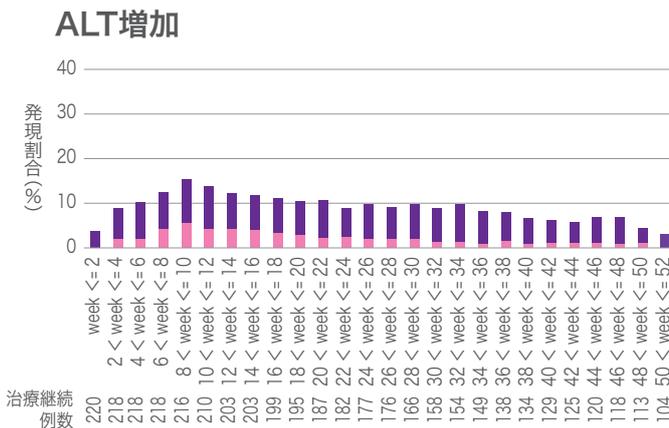
### ● NSCLC患者におけるALT増加<sup>a</sup>、AST増加<sup>a</sup>の発現割合の推移

[LIBRETTO-001 試験※]



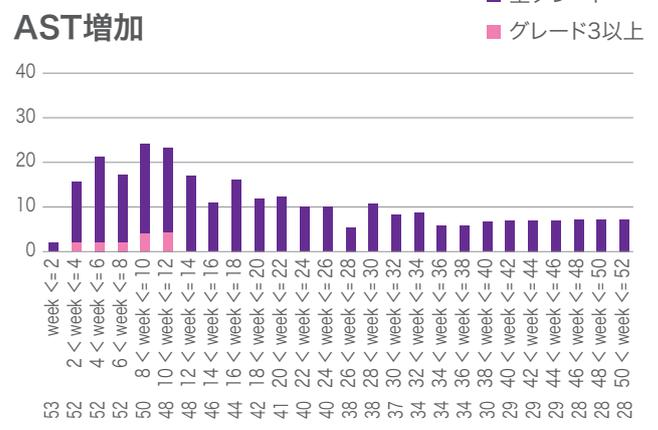
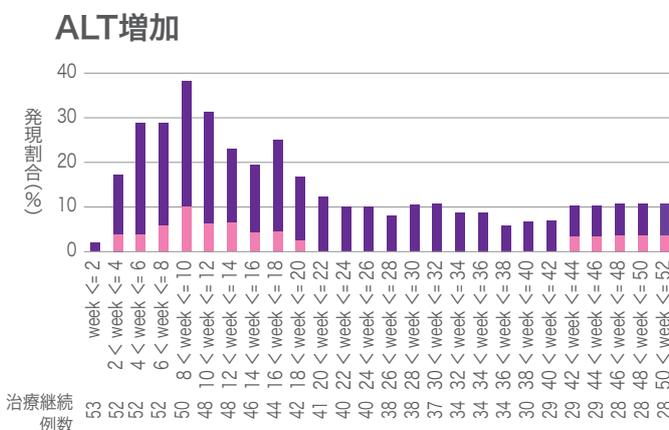
### ● TC患者におけるALT増加<sup>a</sup>、AST増加<sup>a</sup>の発現割合の推移

[LIBRETTO-001 試験※]



### ● TA患者におけるALT増加<sup>a</sup>、AST増加<sup>a</sup>の発現割合の推移

[LIBRETTO-001 試験※]



集計方法: 各期間における当該事象を発現した例数/各期間における治療継続例数

集計期間: 本剤投与開始~52週まで

データカットオフ日: 2020年3月30日(NSCLC/TC)、2023年1月13日(TA)

グレードはNCI-CTCAE ver. 4.03に準じる。

a: MedDRA ver. 21.0基本語(PT)

※本剤1回160mgを1日2回経口投与したNSCLC患者(第II相パート)、TC患者(第II相パート)又はTA患者(第I/II相パート)

## <対処方法>

### ● 推奨される肝機能モニタリング

・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してください。

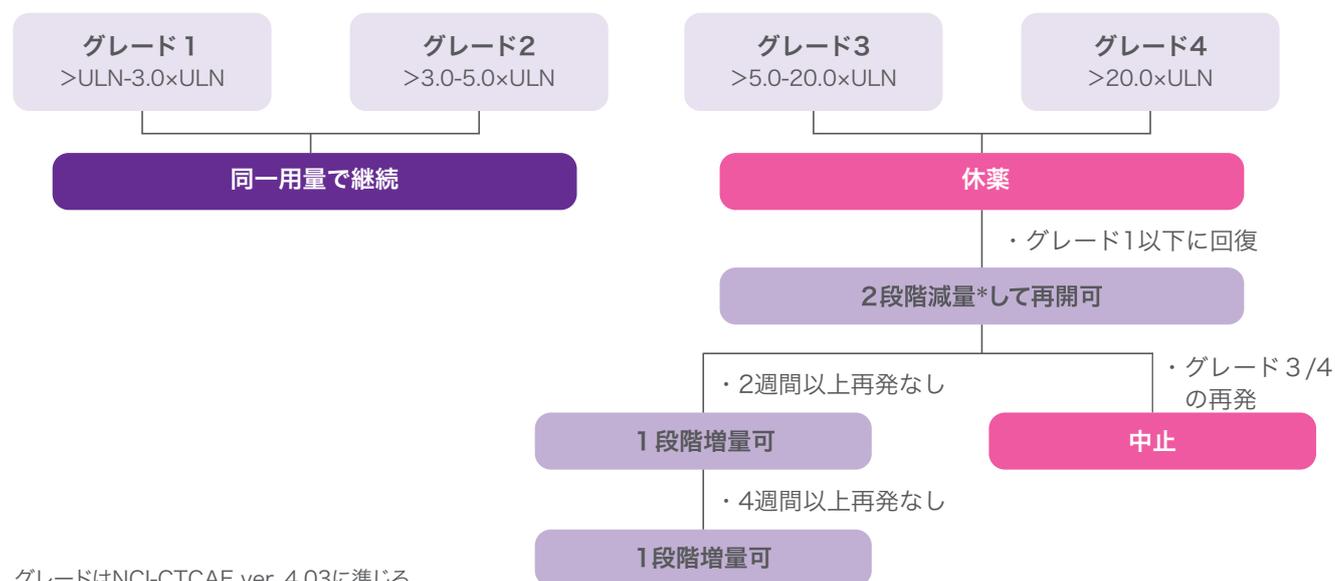
【参照】臨床試験における本剤投与前及び投与中の検査・観察項目[国際共同第I/II相試験(LIBRETTO-001試験)] ⇒13ページ

### ● ALT増加、AST増加発現時に推奨される本剤の用量調節

- ・異常が認められた場合には、以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止するなど、適切な処置を行ってください。
- ・グレード3又は4のALT増加又はAST増加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段階減量して投与を再開できます。再開後に2週間以上再発しない場合には、1段階増量できます。更に4週間以上再発しない場合には、もう1段階増量できます。
- ・減量した用量で投与中に、グレード3又は4のALT増加又はAST増加が再発した場合は、本剤の投与を中止してください。

#### [フローチャート：副作用発現時の用量調節]

【参照】ALT増加又はAST増加を伴う遅発性の過敏症が発現した場合の対処方法 ⇒30～31ページ



グレードはNCI-CTCAE ver. 4.03に準じる。  
ULN: (施設)基準値上限

#### \*:本剤の減量の目安

成人の場合

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

小児の場合

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

注)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)。

## 2 注意すべき副作用とその対策

### 参考

#### ●薬物性肝障害の診断、対処方法

異常が認められた場合には、必要に応じ以下のガイドライン等を参考にしてください。

- ・日本肝臓学会 薬物性肝障害診断基準

<https://www.jsh.or.jp/lib/files/medical/guidelines/medicalinfo/dil05.pdf> (2024年6月アクセス)

- ・厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬物性肝障害 平成20年4月(令和元年9月改定)

<https://www.pmda.go.jp/files/000240117.pdf> (2024年6月アクセス)

#### ●ALT増加、AST増加のグレード分類(NCI-CTCAE ver. 4.03)

	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5
ALT増加	>ULN-3.0×ULN	>3.0-5.0×ULN	>5.0-20.0×ULN	>20.0×ULN	—
AST増加	>ULN-3.0×ULN	>3.0-5.0×ULN	>5.0-20.0×ULN	>20.0×ULN	—

ULN: (施設)基準値上限

## ②QT間隔延長

### ●臨床試験において、重篤なQT間隔延長が認められています。⇒21～23ページ

- 本剤の投与開始前には患者のQTc間隔が470msec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)を行ってください。
- 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ヵ月間は毎月1回行い、以降も必要に応じて行ってください。また、必要に応じて電解質補正を行ってください。

### ●QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者への投与は、QT間隔延長が発現するおそれがあります。⇒7ページ

- 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してください。

### ●異常が認められた場合には、本剤を休薬、減量又は中止するなど、適切な処置を行ってください。⇒24～25ページ

## <発現状況>

### ●QT間隔延長関連事象の発現例数及び発現割合

[LIBRETTO-001 試験\*]

項目	RET fusion NSCLC (N=180)	RET altered TC (N=220)	RET fusion TA (N=53)
QT間隔延長関連事象 <sup>a</sup> グレード3以上	31 (17.2) 7 (3.9)	38 (17.3) 7 (3.2)	6 (11.3) 1 (1.9)
心電図QT延長 <sup>b</sup> グレード3以上	31 (17.2) 7 (3.9)	38 (17.3) 7 (3.2)	6 (11.3) 1 (1.9)

例数(%)

データカットオフ日:2020年3月30日(NSCLC/TC)、2023年1月13日(TA)

グレードはNCI-CTCAE ver. 4.03に準じる。

a:PT(基本語)「心電図QT延長」「心電図QT間隔異常」を含む(TAは「心電図QT延長」のみ)。

b:MedDRA ver. 21.0基本語(PT)

※本剤1回160mgを1日2回経口投与したNSCLC患者(第II相パート)、TC患者(第II相パート)又はTA患者(第I/II相パート)

- ・RET fusion NSCLC患者の日本人集団(N=35)において、心電図QT延長が7例(20.0%)に認められ、そのうちグレード3以上は2例(5.7%)でした。
- ・RET fusion TA患者の日本人集団(N=11)において、心電図QT延長が1例(9.1%)に認められ、グレード3でした。

## 2 注意すべき副作用とその対策

### ● QTc値が測定された患者におけるQTc値の変化

[LIBRETTO-001試験※]

	全体集団 (N=540)	体重50kg未満の 患者 (N=57)	体重50kg以上の 患者 (N=483)
最大値			
> 480msec	95 (17.6)	10 (17.5)	85 (17.6)
> 500msec	31 (5.7)	3 (5.3)	28 (5.8)
> 550msec	9 (1.7)	1 (1.8)	8 (1.7)
ベースラインからの増加 (最大値)			
> 30msec	359 (66.5)	40 (70.2)	319 (66.0)
> 60msec	91 (16.9)	13 (22.8)	78 (16.1)
> 100msec	17 (3.1)	1 (1.8)	16 (3.3)
ベースラインからの増加 (最大値) の平均値[90%CI] (msec)			
	41.1 [39.3, 42.9]	42.9 [36.7, 49.1]	40.9 [39.0, 42.8]

例数(%)

QTcはFridericia法により補正。

※本剤1回160mgを1日2回経口投与した進行固形腫瘍患者(第II相パート)

## <発現時期>

### ● 心電図QT延長の発現時期

[LIBRETTO-001試験※]

項目	RET fusion NSCLC	RET altered TC	RET fusion TA
	初回発現時期、 中央値(最小値~最大値)	初回発現時期、 中央値(最小値~最大値)	初回発現時期、 中央値(最小値~最大値)
心電図QT延長 <sup>a</sup>	9.0日(6~304日)	29.0日(1~567日)	47.5日(8~706日)

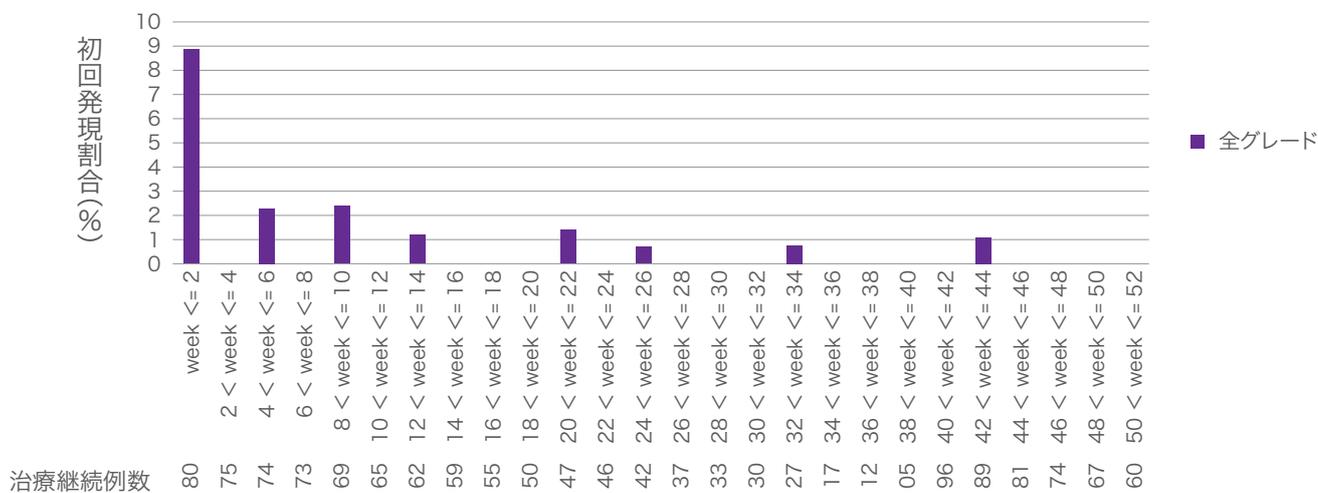
データカットオフ日:2020年3月30日(NSCLC/TC)、2023年1月13日(TA)

a: MedDRA ver. 21.0基本語(PT)

※本剤1回160mgを1日2回経口投与したNSCLC患者(第II相パート)、TC患者(第II相パート)又はTA患者(第I/II相パート)

## ● NSCLC患者における心電図QT延長<sup>a</sup>の初回発現時期

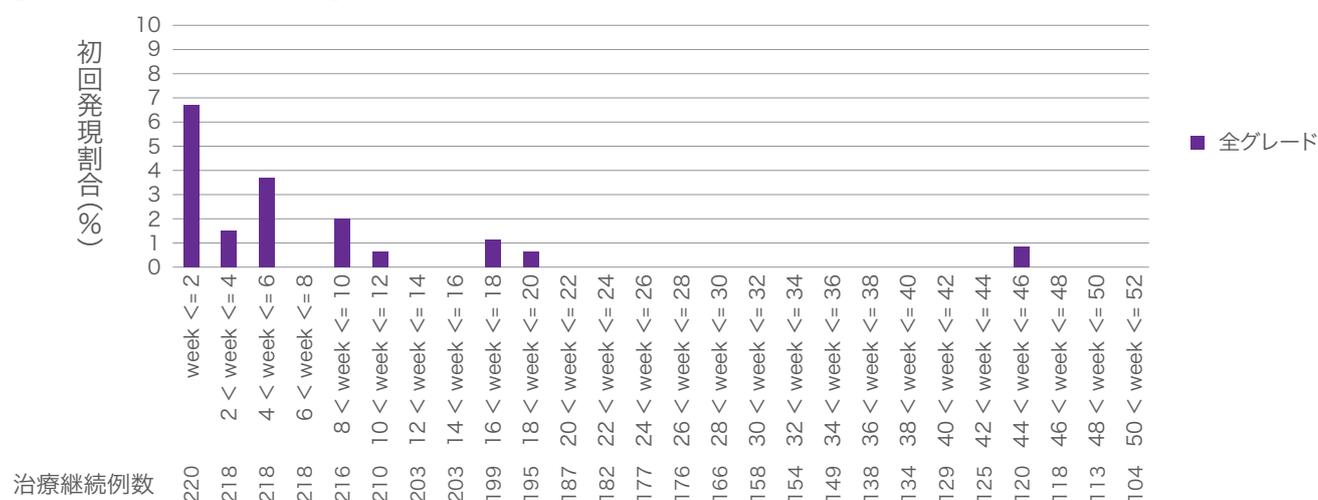
[LIBRETTO-001 試験※]



52週以降において、初回的心電図QT延長は認められませんでした。

## ● TC患者における心電図QT延長<sup>a</sup>の初回発現時期

[LIBRETTO-001 試験※]



52週以降における心電図QT延長の初回発現割合は3.1% (96例中3例)であり、グレード1又は2が2例、グレード3以上が1例でした。

集計方法: 各期間における当該事象の初回発現例数/各期間における治療継続例数

集計期間: 本剤投与開始～52週まで

プロトコルで規定された心電図検査タイミング: サイクル1のD1、D8、サイクル2以降は各サイクルのD1、サイクル7以降は12週に1回判定 (1サイクル=28日間)

データカットオフ日: 2020年3月30日 (NSCLC/TC)

グレードはNCI-CTCAE ver. 4.03に準じる。

a: MedDRA ver. 21.0基本語 (PT)

※本剤1回160mgを1日2回経口投与したNSCLC患者 (第II相パート) 又はTC患者 (第II相パート)

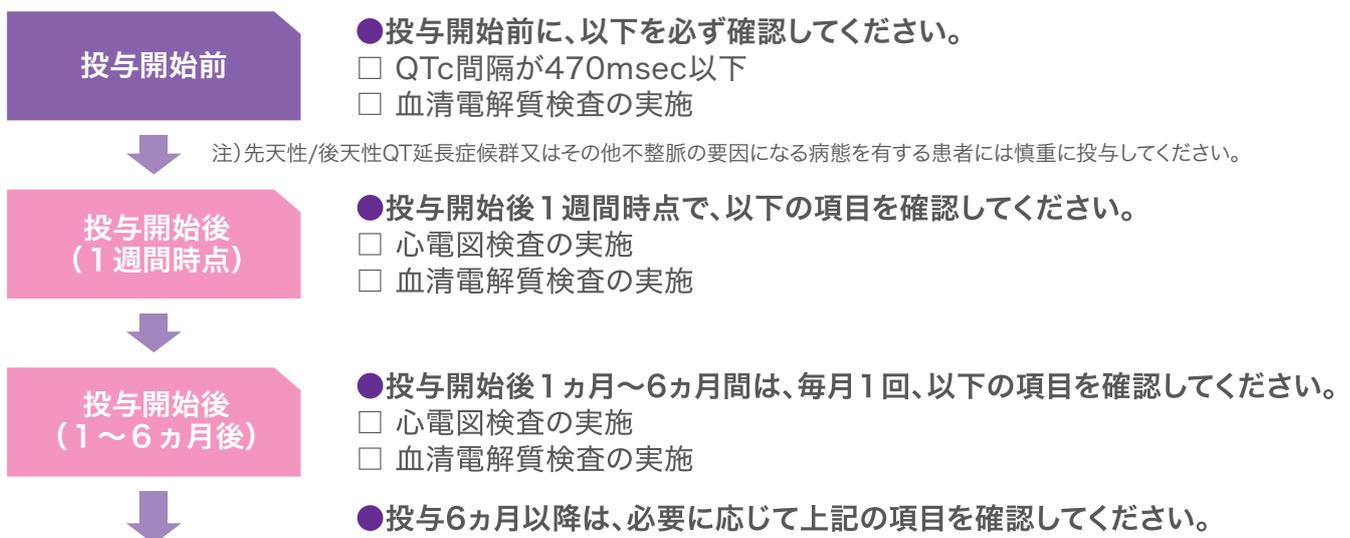
## 2 注意すべき副作用とその対策

### <対処方法>

#### ● 推奨されるQTc及び血清電解質のモニタリング

- ・本剤の投与開始前には患者のQTc間隔が470msec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、カルシウム等)を行ってください。
- ・心電図及び血清電解質検査を本剤の投与開始後1週間時点及び投与開始後6ヵ月間は毎月1回行い、以降も必要に応じて行ってください。また、必要に応じて電解質補正を行ってください。

**【参照】臨床試験における本剤投与前及び投与中の検査・観察項目[国際共同第I/II相試験(LIBRETTO-001試験)] ⇒13ページ**



#### ● 本剤投与中に推奨される本剤の用量調節

- ・異常が認められた場合には、以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止するなど、適切な処置を行ってください。
- ・本剤投与後、QTc間隔>500msecのQT間隔延長が認められた場合には、QTc間隔<470msecに回復するまで休薬してください。回復後は1段階減量して投与再開できます。2段階減量した用量で投与中に再発した場合は投与を中止してください。
- ・重篤な不整脈を疑う所見又は症状(めまい、動悸、失神等)が見られた場合は、本剤の投与を中止し、再投与しないでください。

## [フローチャート：副作用発現時の用量調節]



## \*：本剤の減量の目安

## 成人の場合

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

## 小児の場合

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

注) 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)。

## 参考

## ●二次性(薬剤性を含む)QT延長症候群の診断、対処方法

二次性QT延長症候群は、①心電図にてQT延長が認められること、②通常はQT間隔が正常であること、③QT延長をきたす要因が存在することで診断されます。初期症状としてトルサード・ド・ポアント(TdP)等の多形性心室頻拍に基づく動悸・めまい・失神、痙攣があり、心室細動に移行すると意識消失、心停止、心臓突然死として発見される場合もあります。異常が認められた場合には、必要に応じ以下のガイドライン等を参考にしてください。また、QT間隔延長の診断及び処置については、循環器専門医にご相談ください。

・日本循環器学会/日本心臓病学会/日本不整脈心電学会(2016-2017年度活動報告)

「遺伝性不整脈の診療に関するガイドライン(2017年改訂版)」

[https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/12/JCS2017\\_aonuma\\_h.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/12/JCS2017_aonuma_h.pdf)  
(2024年6月アクセス)

## ●QT間隔延長のグレード分類(NCI-CTCAE ver. 4.03)

	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5
心電図 QT補正 間隔延長	QTc 450-480ms	QTc 481-500ms	少なくとも 2回の心電図で QTc ≥ 501ms	QTc ≥ 501ms 又はベースラインから > 60msの変化があり、Torsade de pointes、多形性心室頻拍、重篤な不整 脈の徴候 / 症状のいずれかを認める。	—

## 2 注意すべき副作用とその対策

### 3 過敏症

- 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ります。⇒26～29ページ
  - 臨床試験において、初回の過敏症が認められるまでの期間の中央値は12.0日であり、発疹、発熱、ALT又はAST増加、血小板減少等が認められています (*RET* fusion NSCLC患者)。
- 過敏症が疑わ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してください。⇒30ページ
- 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への投与は禁忌です。⇒5ページ
- 本剤投与により発現した遅発性の過敏症の場合は禁忌には該当しません。

#### <発現状況>

##### ● 過敏症関連事象の発現例数及び発現割合

[LIBRETTO-001 試験※]

項目	<i>RET</i> fusion NSCLC (N=180)	<i>RET</i> altered TC (N=220)	<i>RET</i> fusion TA (N=53)
過敏症関連事象 <sup>a</sup>	21 (11.7)	4 (1.8)	2 (3.8)
グレード3以上	7 (3.9)	0 (0.0)	1 (1.9)

例数(%)

データカットオフ日:2020年3月30日(NSCLC/TC)、2023年1月13日(TA)

グレードはNCI-CTCAE ver. 4.03に準じる。

a:PT(基本語)「過敏症」「薬物過敏症」を含む。

※本剤1回160mgを1日2回経口投与したNSCLC患者(第II相パート)、TC患者(第II相パート)又はTA患者(第I/II相パート)

- ・ *RET* fusion NSCLC患者の日本人集団(N=35)において、過敏症関連事象が6例(17.1%)に認められ、そのうちグレード3以上は4例(11.4%)でした。
- ・ *RET* fusion TA患者の日本人集団(N=11)において、過敏症関連事象が1例(9.1%)に認められ、グレード3でした。

## ● 化学療法既治療のNSCLC患者におけるPD-1/PD-L1阻害剤による前治療有無別の過敏症関連事象の発現例数及び発現割合

[LIBRETTO-001 試験※]

	PD-1/PD-L1阻害剤 治療歴あり (N=137)	PD-1/PD-L1阻害剤 治療歴なし (N=97)
全グレード	25 (18.2)	3 (3.1)
グレード3以上	7 (5.1)	2 (2.1)
重篤例	10 (7.3)	2 (2.1)

例数(%)

グレードはNCI-CTCAE ver. 4.03に準じる。

※本剤1回160mgを1日2回経口投与した化学療法歴のあるNSCLC患者(第I/II相パート)

## ● 化学療法既治療のNSCLC患者のうち、PD-1/PD-L1阻害剤による前治療歴のある患者における、PD-1/PD-L1阻害剤の最終投与日と本剤開始日の間隔別(3ヵ月未満、3ヵ月以上6ヵ月未満及び6ヵ月以上)の過敏症関連事象の発現例数及び発現割合

[LIBRETTO-001 試験※]

	3ヵ月未満 (N=66)	3ヵ月以上6ヵ月未満 (N=28)	6ヵ月以上 (N=43)
全グレード	18 (27.3)	6 (21.4)	1 (2.3)
グレード3以上	5 (7.6)	2 (7.1)	0 (0.0)
重篤例	7 (10.6)	2 (7.1)	1 (2.3)

例数(%)

グレードはNCI-CTCAE ver. 4.03に準じる。

※本剤1回160mgを1日2回経口投与したPD-1/PD-L1阻害剤による前治療歴のあるNSCLC患者(第I/II相パート)

## <発現時期>

### ● 過敏症関連事象の発現時期

[LIBRETTO-001 試験※]

項目	RET fusion NSCLC
	初回発現時期、 中央値(最小値~最大値)
過敏症関連事象 <sup>a</sup>	12.0日(7~109日)

データカットオフ日: 2020年3月30日(NSCLC/TC)、2023年1月13日(TA)

a: PT(基本語)「過敏症」「薬物過敏症」を含む。

※本剤1回160mgを1日2回経口投与したNSCLC患者(第II相パート)、TC患者(第II相パート)又はTA患者(第I/II相パート)

- ・RET altered TC患者における、初回の過敏症関連事象が認められるまでの期間はそれぞれ、6日、87日、163日、258日でした。
- ・RET fusion TA患者における、初回の過敏症関連事象が認められるまでの期間はそれぞれ、10日、12日でした。

## 2 注意すべき副作用とその対策

### <本剤投与における過敏症の特徴>

#### ■特徴

・臨床試験において、初回の過敏症が認められるまでの期間の中央値は12.0日であり、発疹、発熱、ALT又はAST増加、血小板減少等が認められています(*RET* fusion NSCLC患者)。

### <過敏症発現症例における皮疹の例>



<胸腹部>



<背面部>

写真提供:鳥取大学医学部附属病院 呼吸器内科・膠原病内科 阪本 智宏先生

#### 参考

Q. 本剤投与後に見られる過敏症は薬剤性過敏症症候群か?

A. 現時点で、本剤投与後に見られる過敏症が薬剤性過敏症症候群かどうかについて明確な回答はありません。一部の症例で薬剤性過敏症症候群に合致するような症状が認められたものの、全例が合致するわけではありませんでした。また、すべての過敏症発現症例を精査できているわけではありません。

## ● 過敏症(グレード3以上)を発現した日本人患者一覧

[LIBRETTO-001試験※]

年齢	性別	疾患	ICIの前治療の有無	過敏症の発現時期 <sup>注)</sup>	重症度(CTCAE)	症状・検査値異常			ステロイド治療	転帰	本剤の投与状況と経過
						皮疹	発熱	その他			
40代	女性	NSCLC	有	開始後7日目 開始後10日目	グレード1 グレード3	斑状丘疹	あり	下痢、ALT増加、AST増加、血小板減少	あり(PSL経口)	回復/消失	本剤開始後7日目に僅かな頭痛と38.0°Cの発熱を伴うグレード1の過敏症を認める。 10日目に継続的な発熱(39.0°C)と斑状丘疹を認める。グレード3の過敏症で入院し本剤を休薬(休薬期間15日間)。その後40mgから再開し、120mgまで漸増。 過敏症の再発なし。
60代	女性	NSCLC	有	開始後12日目	グレード3	斑状丘疹	不明	血小板減少	あり(開始後12日目～PSL50mg/日、22日目～PSL40mg/日、29日目～PSL30mg/日経口)	回復/消失	本剤開始後12日目に血小板減少及び斑状丘疹を伴う過敏症を発現、本剤を休薬(休薬期間6日間)。その後40mgから再開し、段階的に120mgまで漸増。 過敏症の再発なし。
50代	女性	NSCLC	有	開始後12日目	グレード3	不明	あり	AST増加、ALT増加、血小板減少	あり(開始後12～15日目PSL70mg/日経口)	回復/消失	本剤開始後12日目に38.5°Cの発熱、血小板減少及びAST・ALT増加を伴う過敏症を発現。40mgへの減量及び治療により消失。 過敏症の再発なし。
60代	男性	NSCLC	有	開始後11日目	グレード3	不明	不明	不明	なし(合併症の発疹に対するステロイド外用剤の継続投与あり)	回復/消失	本剤開始後11日目に過敏症を発現、13日目にてんかん(因果関係なし)のために本剤を休薬(休薬期間15日間)。その後40mgから再開し、入院下で段階的に120mgまで漸増。 過敏症の再発なし。

データカットオフ日:2020年3月30日(NSCLC)

グレードはNCI-CTCAE ver. 4.03に準じる。

※本剤1回160mgを1日2回経口投与したNSCLC患者(第II相パート)

注)初回投与日を1日目として換算し、初回グレード3の発現までの過敏症イベントを記載した。

PSL=Prednisolone、ICI=Immune Checkpoint Inhibitor

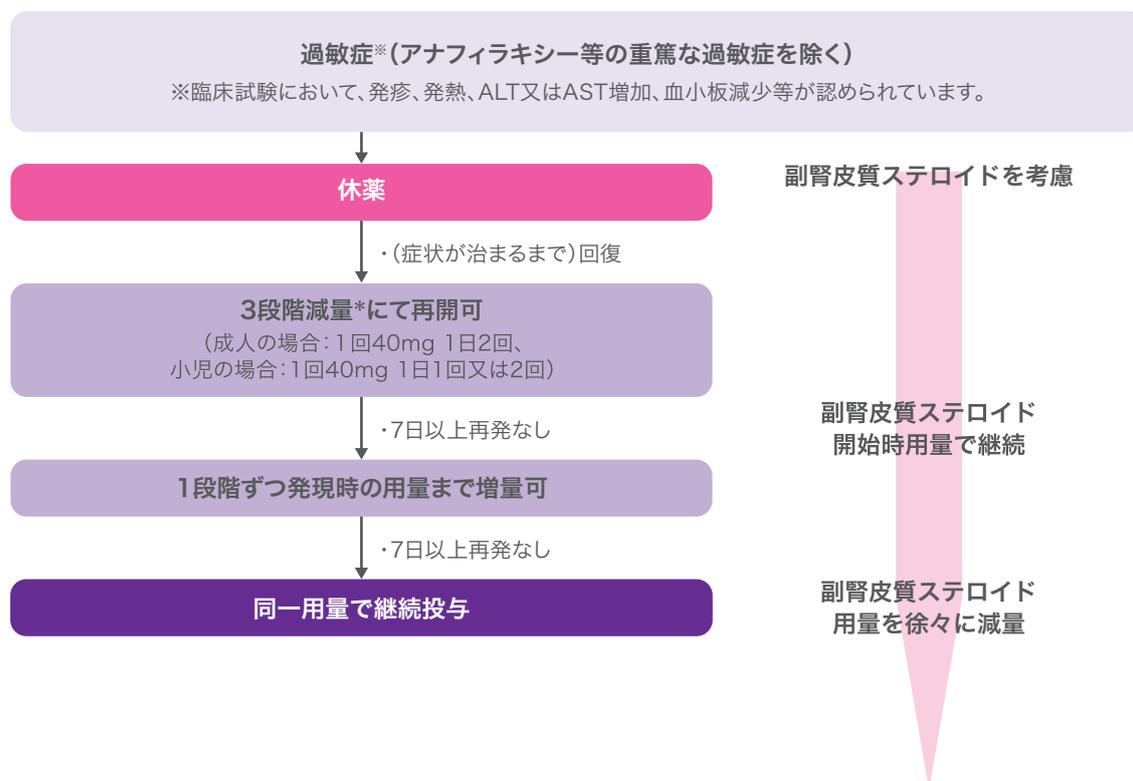
## 2 注意すべき副作用とその対策

### <対処方法>

#### ● 本剤投与中に推奨される本剤の用量調節

- ・グレード1～4の過敏症(アナフィラキシー等の重篤な過敏症を除く)が発現した場合には、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してください。
- ・回復後は副腎皮質ステロイドを併用しながら、本剤を3段階減量して投与を再開できます。
- ・再開後に7日以上再発しない場合には、本剤を1段階ずつ発現時の用量まで増量できます。本剤の増量後に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してください。

#### [フローチャート: 副作用発現時の用量調節]



注)アナフィラキシー等の重篤な過敏症が発現した場合は、本剤の投与は中止してください。

#### \*: 本剤の減量の目安

##### 成人の場合

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

##### 小児の場合

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

注)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)。

**参考** 臨床試験における過敏症が疑われた場合の対処方法(抜粋)[国際共同第I/II相試験(LIBRETTO-001試験)]<sup>3)</sup>

臨床試験において本剤の過敏症が疑われた場合、以下の対処方法が推奨されていました。

- ・本剤の過敏症が疑われる場合は、本剤を休薬し、プレドニゾン<sup>注)</sup>1mg/kg(又はこれに相当するステロイド)による治療を開始すること。回復すれば、ステロイドを同用量で継続しながら、本剤を40mg1日2回に減量し、投与を再開することができる。
- ・本剤再開後7日以上経過し、臨床的に重大な過敏症の再発が認められなければ、本剤の用量を80mg1日2回、120mg1日2回及び160mg1日2回に漸増してもよい。最終用量で7日以上忍容性に問題が見られなければ、ステロイドを漸減することができる。

注)本邦未承認

**参考**

## ●臨床試験における過敏症のグレード分類について[国際共同第I/II相試験(LIBRETTO-001試験)]

NCI-CTCAE ver. 4.03では日本語の「過敏症」にあたる[Hypersensitivity]という用語が設定されていません。そのため、LIBRETTO-001試験での過敏症のグレーディングは統一された基準で報告されておらず、各治験担当医師の臨床的判断から過敏症に該当すると考えられた症状(斑状丘疹状皮疹、関節痛、筋肉痛、発熱、AST/ALT増加、血小板減少等)のうち、最もグレードの高いものが過敏症のグレードとして報告されていました。

## ●本剤における過敏症に伴う主な症状のグレード分類(NCI-CTCAE ver. 4.03)

セルベルカチニブの過敏反応の症状	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5
斑状丘疹状皮疹	症状(例:そう痒、熱感、ひきつれ)の有無は問わない、体表面積の<10%を占める斑状疹/丘疹	症状(例:そう痒、熱感、ひきつれ)の有無は問わない、体表面積の10-30%を占める斑状疹/丘疹;身の回り以外の日常生活動作の制限	症状の有無は問わない、体表面積の>30%を占める斑状疹/丘疹;身の回りの日常生活動作の制限	-	-
発熱	38.0-39.0°C (100.4-102.2°F)	>39.0-40.0°C (102.3-104.0°F)	>40.0°C (>104.0°F)が ≤24時間持続	>40.0°C (>104.0°F)が >24時間持続	死亡
AST増加/ALT増加	>ULN-3.0×ULN	>3.0-5.0×ULN	>5.0-20.0×ULN	>20.0×ULN	-
血小板数減少	<LLN-75,000/mm <sup>3</sup> ;<LLN-75.0×10 <sup>9</sup> /L	<75,000-50,000/mm <sup>3</sup> ;<75.0-50.0×10 <sup>9</sup> /L	<50,000-25,000/mm <sup>3</sup> ;<50.0-25.0×10 <sup>9</sup> /L	<25,000/mm <sup>3</sup> ;<25.0×10 <sup>9</sup> /L	-
関節痛	軽度の疼痛	中等度の疼痛;身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の疼痛;身の回りの日常生活動作の制限	-	-
筋肉痛	軽度の疼痛	中等度の疼痛;身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の疼痛;身の回りの日常生活動作の制限	-	-

ULN:(施設)基準値上限、LLN:(施設)基準値下限

注)上記以外にまれに伴う症状として低血圧、頻脈、クレアチニン増加がある。

## 2 注意すべき副作用とその対策

### 4 高血圧

- 臨床試験において、重篤な高血圧が認められています。⇒32～33ページ
- 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してください。  
(140/90mmHg以上は高血圧と診断されます) ⇒7、13ページ
- 本剤投与中は定期的に血圧を測定してください。⇒13、33ページ
- 高血圧症の患者への投与は、高血圧が悪化するおそれがあります。⇒7ページ
- 高血圧があらわれた場合には、本剤を休薬、減量又は中止するなど、適切な処置を行ってください。  
⇒34ページ

### <発現状況>

#### ●高血圧関連事象の発現例数及び発現割合

[LIBRETTO-001試験※]

項目	RET fusion NSCLC (N=180)	RET altered TC (N=220)	RET fusion TA (N=53)
高血圧関連事象 <sup>a</sup>	66 (36.7)	87 (39.5)	17 (32.1)
グレード3以上	39 (21.7)	43 (19.5)	12 (22.6)

例数(%)

データカットオフ日: 2020年3月30日(NSCLC/TC)、2023年1月13日(TA)

グレードはNCI-CTCAE ver. 4.03に準じる。

a: PT(基本語)「高血圧」「血圧上昇」を含む(NSCLC及びTAは「高血圧」のみ)。

※本剤1回160mgを1日2回経口投与したNSCLC患者(第II相パート)、TC患者(第II相パート)又はTA患者(第I/II相パート)

- ・RET fusion NSCLC患者の日本人集団(N=35)において、高血圧関連事象が12例(34.3%)に認められ、そのうちグレード3以上は8例(22.9%)でした。
- ・RET fusion TA患者の日本人集団(N=11)において、高血圧関連事象が3例(27.3%)に認められ、そのうちグレード3以上は1例(9.1%)でした。
- ・RET fusion NSCLC患者における高血圧既往歴の有無別の解析では、既往歴のある患者(N=77)の33例(42.9%)、既往歴のない患者(N=103)の33例(32.0%)に高血圧関連事象が認められました。
- ・RET altered TC患者における高血圧既往歴の有無別の解析では、既往歴のある患者(N=88)の38例(43.2%)、既往歴のない患者(N=132)の49例(37.1%)に高血圧関連事象が認められました。
- ・RET fusion TA患者における高血圧既往歴の有無別の解析では、既往歴のある患者(N=20)の8例(40.0%)、既往歴のない患者(N=33)の9例(27.3%)に高血圧関連事象が認められました。
- ・2021年2月28日時点において、海外製造販売後に本剤との因果関係が否定できない重篤な高血圧が報告されています。

## <発現時期>

### ● 高血圧関連事象の発現時期

[LIBRETTO-001試験※]

項目	RET fusion NSCLC	RET altered TC	RET fusion TA
	初回発現時期、 中央値(最小値～最大値)	初回発現時期、 中央値(最小値～最大値)	初回発現時期、 中央値(最小値～最大値)
高血圧関連事象 <sup>a</sup>	49.0日(1～505日)	15.0日(1～394日)	18.0日(2～1638日)

データカットオフ日:2020年3月30日(NSCLC/TC)、2023年1月13日(TA)

a:PT(基本語)「高血圧」「血圧上昇」を含む(NSCLC及びTAは「高血圧」のみ)。

※本剤1回160mgを1日2回経口投与したNSCLC患者(第II相パート)、TC患者(第II相パート)又はTA患者(第I/II相パート)

## <対処方法>

### ● 本剤投与中に推奨されるモニタリング

・本剤投与中は定期的に血圧を測定してください。

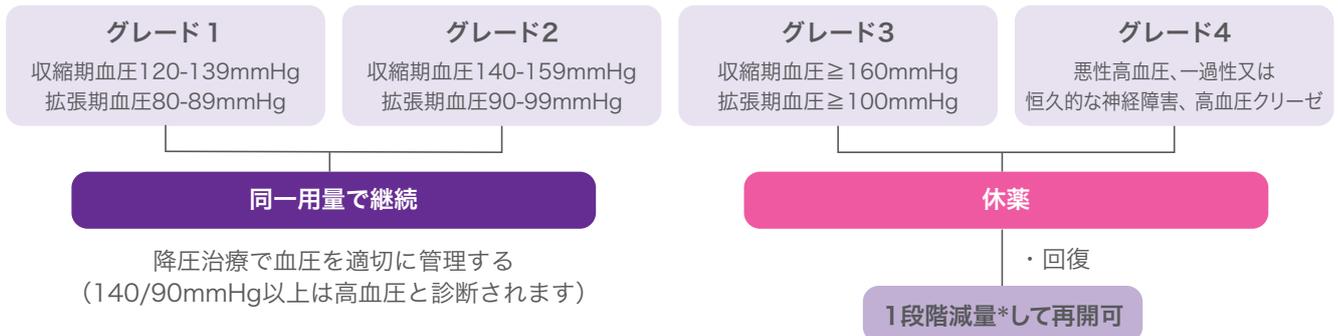
【参照】臨床試験における本剤投与前及び投与中の検査・観察項目[国際共同第I/II相試験(LIBRETTO-001試験)] ⇒13ページ

## 2 注意すべき副作用とその対策

### ● 本剤投与中に推奨される本剤の用量調節

- ・高血圧があらわれた場合には、本剤を休薬、減量又は中止するなど、適切な処置を行ってください。
- ・グレード3又は4の高血圧があらわれた場合には、回復するまで休薬してください。回復後は1段階減量して投与を再開できます。

#### [フローチャート：副作用発現時の用量調節]



グレードはNCI-CTCAE ver. 4.03に準じる。

#### \*: 本剤の減量の目安

成人の場合

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

小児の場合

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

注)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)。

### 参考

#### ● 高血圧のグレード分類(NCI-CTCAE ver. 4.03)

	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5
高血圧	前高血圧状態 (収縮期血圧 120 -139mmHg 又は拡張期血圧 80 -89mmHg)	ステージ1の高血圧 (収縮期血圧 140 -159mmHg又は 拡張期血圧90-99mmHg); 内科的治療を要する;再発性又は持続性(≥24時間); 症状を伴う>20mmHg (拡張期圧)の上昇又は以前正常であった場合は>140/90mmHgへの上昇;単剤の薬物治療を要する  小児:再発性又は持続性(≥24時間)の>ULNの血圧上昇;単剤の薬物治療を要する	ステージ2の高血圧 (収縮期血圧≥ 160mmHg又は 拡張期血圧≥ 100mmHg); 内科的治療を要する; 2種類以上の薬物治療又は以前よりも強い治療を要する  小児:成人と同じ	生命を脅かす (例:悪性高血圧、一過性又は恒久的な神経障害、高血圧クリーゼ); 緊急処置を要する  小児:成人と同じ	死亡

ULN: (施設)基準値上限

## ⑤ 間質性肺疾患

- 臨床試験において、重篤な間質性肺疾患が認められています。⇒35～36ページ
- 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してください。⇒7、36ページ
- 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してください。⇒7、36ページ
- 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者への投与は、間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがあります。⇒7、36ページ
- 異常が認められた場合には、本剤を休薬、減量又は中止するなど、適切な処置を行ってください。⇒36～37ページ

### <発現状況>

#### ● 間質性肺疾患関連事象の発現例数及び発現割合

[LIBRETTO-001 試験※]

項目	RET fusion NSCLC (N=180)	RET altered TC (N=220)	RET fusion TA (N=53)
間質性肺疾患関連事象 <sup>a</sup> グレード3以上	1 (0.6) 0 (0.0)	4 (1.8) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)
肺臓炎 <sup>b</sup> グレード3以上	1 (0.6) 0 (0.0)	2 (0.9) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)
胞隔炎 <sup>b</sup> グレード3以上	0 (0.0) 0 (0.0)	1 (0.5) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)
放射線による肺損傷 <sup>b</sup> グレード3以上	0 (0.0) 0 (0.0)	1 (0.5) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)

例数(%)

データカットオフ日：2020年3月30日(NSCLC/TC)、2023年1月13日(TA)

グレードはNCI-CTCAE ver. 4.03に準じる。

a: SMQ「間質性肺疾患」を含む。ICH 国際医薬用語集(Medical Dictionary for Regulatory Activities: MedDRA)標準検索式(standard MedDRA queries: SMQ)。

b: MedDRA ver. 21.0基本語(PT)

※本剤1回160mgを1日2回経口投与したNSCLC患者(第II相パート)、TC患者(第II相パート)又はTA患者(第I/II相パート)

- ・RET fusion NSCLC患者の日本人集団(N=35)において、間質性肺疾患関連事象は認められませんでした。
- ・2021年7月31日時点において、LIBRETTO-001 試験を含む臨床試験や海外製造販売後に重篤な間質性肺疾患が報告されています。

## 2 注意すべき副作用とその対策

### <発現時期>

#### ● 間質性肺疾患関連事象<sup>a</sup>の発現時期

[LIBRETTO-001 試験<sup>※</sup>]

- ・RET fusion NSCLC患者における、初回の間質性肺疾患関連事象が認められるまでの期間は53日でした。
- ・RET altered TC患者における、初回の間質性肺疾患関連事象が認められるまでの期間はそれぞれ、1日、218日、231日、275日でした。

a: SMQ「間質性肺疾患」を含む。ICH 国際医薬用語集 (Medical Dictionary for Regulatory Activities: MedDRA) 標準検索式 (standard MedDRA queries: SMQ)。

データカットオフ日: 2020年3月30日 (NSCLC/TC)

※本剤1回160mgを1日2回経口投与したNSCLC患者 (第II相パート) 又はTC患者 (第II相パート)

### <対処方法>

#### ● 推奨されるモニタリング

- ・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してください。
- ・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してください。
- ・間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者への投与は、間質性肺疾患が増悪するおそれがあるため注意が必要です。

#### ● 間質性肺疾患発現時に推奨される本剤の用量調節

- ・異常が認められた場合には、以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止するなど、適切な処置を行ってください。
- ・グレード2の間質性肺疾患が発現した場合には、回復するまで休薬し、回復後は1段階減量して投与を再開できます。
- ・グレード3又は4の間質性肺疾患が発現した場合には、投与を中止してください。

[フローチャート: 副作用発現時の用量調節]



グレードはNCI-CTCAE ver. 4.03に準じる。

#### \*: 本剤の減量の目安

成人の場合

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

小児の場合

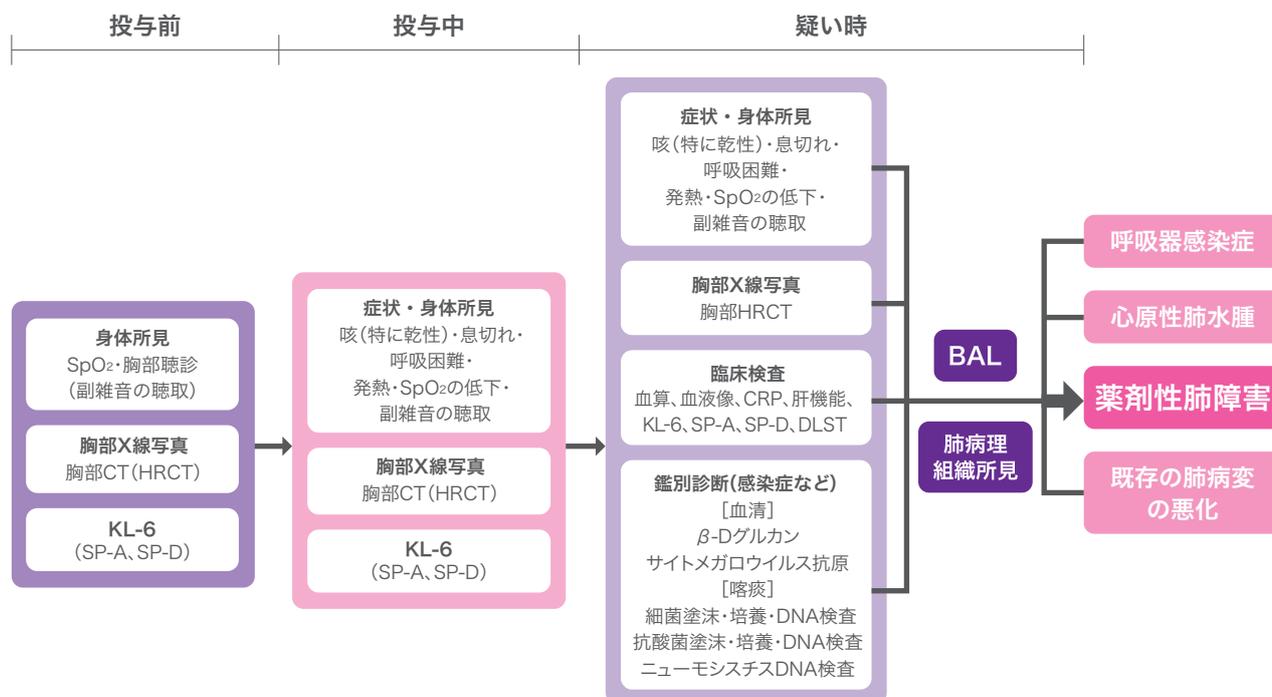
減量レベル	投与量		
	体表面積: 1.2m <sup>2</sup> 未満	体表面積: 1.2m <sup>2</sup> 以上1.6m <sup>2</sup> 未満	体表面積: 1.6m <sup>2</sup> 以上
通常投与量	1回 80mg 1日2回	1回 120mg 1日2回	1回 160mg 1日2回
1段階減量	1回 40mg/1回 80mg 1日2回 (1日量120mg)	1回 80mg 1日2回	1回 120mg 1日2回
2段階減量	1回 40mg 1日2回	1回 40mg/1回 80mg 1日2回 (1日量120mg)	1回 80mg 1日2回
3段階減量	1回 40mg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

注) 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)。

## ● 間質性肺疾患の診断、対処方法

- 本剤による間質性肺疾患のリスク因子は明確になっていません。一般的な薬剤性肺障害のリスク因子として、年齢60歳以上、既存の肺病変（特に間質性肺炎）、肺手術後、呼吸機能の低下、酸素投与、肺への放射線照射、抗悪性腫瘍薬の多剤併用療法、腎障害の存在が挙げられます<sup>8)</sup>。

図：薬剤性肺障害の診断のためのフローチャート<sup>8)</sup>



- 異常が認められた場合には、必要に応じ以下のガイドライン等を参考にしてください。

-日本呼吸器学会 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版 2018(日本呼吸器学会 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版 作成委員会)

-厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル 間質性肺炎(肺臓炎、胞隔炎、肺線維症)平成18年11月(令和元年9月改定)

<https://www.pmda.go.jp/files/000240172.pdf> (2024年6月アクセス)

### 参考

#### ● 肺臓炎のグレード分類 (NCI-CTCAE ver. 4.03)

	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5
肺臓炎	症状がない； 臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	症状がある； 内科的治療を要する； 身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状がある； 身の回りの日常生活動作の制限； 酸素を要する	生命を脅かす； 緊急処置を要する (例：気管切開/挿管)	死亡

## 2 注意すべき副作用とその対策

### ⑥ 骨端離開及び骨成長の異常（骨端離開を除く）

- 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してください。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してください。
- 成長期にある若年者においては関節痛及び歩行障害について十分に観察してください。大腿骨頭すべり症等の骨端離開があらわれることがあります。

【参照】● 特定の背景を有する患者に関する注意 ⑧小児等 ⇒9ページ

### <発現状況>

#### ● 骨端離開の発現例数

- ・ 臨床試験等において本剤が投与された小児患者47例のうち、骨端離開が3例認められました。一般人口における大腿骨頭骨端離開の発症割合が小児10万人あたり1～10人<sup>9)</sup>であることから、本剤の臨床試験における骨端離開の発現割合は高い傾向が認められました。
- ・ 3例はいずれも10代の甲状腺髄様癌で、本剤投与開始時のBMIが年齢相応に対して50%未満であり、骨端離開のリスク因子を有していました。

#### ● 骨端離開を発現した小児患者一覧

年齢	疾患	報告事象名	リスク因子	症状	治療	転帰	本剤の投与状況
10代	甲状腺髄様癌	手術を要する大腿骨頭すべり症(左)	大腿骨頭すべり症(右股関節)の既往	歩行障害(無痛性)	手術	回復	継続
10代	甲状腺髄様癌	骨端離開	急激な成長に伴う体重増加、甲状腺機能低下症	右股関節痛、歩行障害	手術	回復	休薬
10代	甲状腺髄様癌	大腿骨頭すべり症(両側)	急激な成長に伴う体重増加、甲状腺機能低下症	不明	手術	回復/後遺症	継続

## <対処方法>

### ● 本剤投与中に推奨されるモニタリング

成長期にある若年者においては、骨成長について以下の点に注意してください。

- ・骨端線に異常がないか十分に観察してください。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してください。
- ・関節痛及び歩行障害について十分に観察してください。大腿骨頭すべり症等の骨端離開があらわれることがあります。

#### 参考

##### ● 非臨床試験に基づく情報

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)等が認められているため、成長期にある若年者への本剤投与により、骨成長の異常があらわれる可能性があります。

## 2 注意すべき副作用とその対策

### 7 出血

- 臨床試験において、重篤な出血が認められています。⇒40～43ページ
- 観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行ってください。⇒43ページ

#### <発現状況>

#### ● 出血関連事象の発現例数及び発現割合

[LIBRETTO-001 試験※]

項目	RET fusion NSCLC (N=180)	RET altered TC (N=220)	RET fusion TA (N=53)
出血関連事象 <sup>a</sup>	28 (15.6) <sup>b</sup>	38 (17.3)	4 (7.5)
グレード3以上	4 (2.2)	5 (2.3)	2 (3.8)
鼻出血 <sup>c</sup>	9 (5.0)	14 (6.4)	1 (1.9)
グレード3以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咯血 <sup>c</sup>	3 (1.7)	2 (0.9)	0 (0.0)
グレード3以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷性血腫 <sup>c</sup>	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
グレード3以上	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中血陽性 <sup>c</sup>	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
グレード3以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳出血 <sup>c</sup>	2 (1.1) <sup>b</sup>	0 (0.0)	0 (0.0)
グレード3以上	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷 <sup>c</sup>	2 (1.1)	3 (1.4)	0 (0.0)
グレード3以上	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
血尿 <sup>c</sup>	2 (1.1)	11 (5.0)	1 (1.9)
グレード3以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腔出血 <sup>c</sup>	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
グレード3以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹壁血腫 <sup>c</sup>	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
グレード3以上	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
播種性血管内凝固 <sup>c</sup>	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
グレード3以上	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉出血 <sup>c</sup>	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
グレード3以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血便排泄 <sup>c</sup>	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.9)
グレード3以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内出血 <sup>c</sup>	1 (0.6)	1 (0.5)	0 (0.0)
グレード3以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨盤血腫 <sup>c</sup>	1 (0.6)	1 (0.5)	0 (0.0)
グレード3以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

例数(%)

項目	RET fusion NSCLC (N=180)	RET altered TC (N=220)	RET fusion TA (N=53)
眼窩周囲血腫 <sup>c</sup> グレード3以上	1 (0.6) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)
点状出血 <sup>c</sup> グレード3以上	1 (0.6) 0 (0.0)	1 (0.5) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)
咽頭出血 <sup>c</sup> グレード3以上	1 (0.6) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)
肺挫傷 <sup>c</sup> グレード3以上	1 (0.6) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)
紫斑 <sup>c</sup> グレード3以上	1 (0.6) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)
直腸出血 <sup>c</sup> グレード3以上	1 (0.6) 0 (0.0)	2 (0.9) 0 (0.0)	1 (1.9) 1 (1.9)
出血性腸憩室 <sup>c</sup> グレード3以上	0 (0.0) 0 (0.0)	1 (0.5) 1 (0.5)	0 (0.0) 0 (0.0)
胃出血 <sup>c</sup> グレード3以上	0 (0.0) 0 (0.0)	1 (0.5) 1 (0.5)	0 (0.0) 0 (0.0)
胃腸出血 <sup>c</sup> グレード3以上	0 (0.0) 0 (0.0)	1 (0.5) 1 (0.5)	0 (0.0) 0 (0.0)
硬膜下出血 <sup>c</sup> グレード3以上	0 (0.0) 0 (0.0)	1 (0.5) 1 (0.5)	0 (0.0) 0 (0.0)
斑状出血 <sup>c</sup> グレード3以上	0 (0.0) 0 (0.0)	1 (0.5) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)
眼出血 <sup>c</sup> グレード3以上	0 (0.0) 0 (0.0)	1 (0.5) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)
頭蓋内出血 <sup>c</sup> グレード3以上	0 (0.0) 0 (0.0)	1 (0.5) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)
吐血 <sup>c</sup> グレード3以上	0 (0.0) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)	1 (1.9) 1 (1.9)
出血 <sup>c</sup> グレード3以上	0 (0.0) 0 (0.0)	0 (0.0) 0 (0.0)	1 (1.9) 0 (0.0)

例数(%)

データカットオフ日：2020年3月30日(NSCLC/TC)、2023年1月13日(TA)

グレードはNCI-CTCAE ver. 4.03に準じる。

a: 出血関連事象[SMQ「出血関連用語(臨床検査用語を除く)」を含む。ICH 国際医薬用語集(Medical Dictionary for Regulatory Activities: MedDRA)標準検索式(standard MedDRA queries: SMQ)]

b: グレード5(死亡)の事象を含む: 出血関連事象1例(脳出血1例)

c: MedDRA ver. 21.0基本語(PT)

※本剤1回160mgを1日2回経口投与したNSCLC患者(第II相パート)、TC患者(第II相パート)又はTA患者(第I/II相パート)

- ・RET fusion NSCLC患者の日本人集団(N=35)において、出血関連事象が3例(8.6%)に認められ、グレード3以上の出血関連事象は認められませんでした。
- ・RET fusion TA患者の日本人集団(N=11)において、出血関連事象は認められませんでした。
- ・2021年2月28日時点において、海外製造販売後に本剤との因果関係が否定できない重篤な出血が報告されています。

## 2 注意すべき副作用とその対策

### <発現時期>

#### ● 出血関連事象<sup>a</sup>の発現時期

[LIBRETTO-001 試験※]

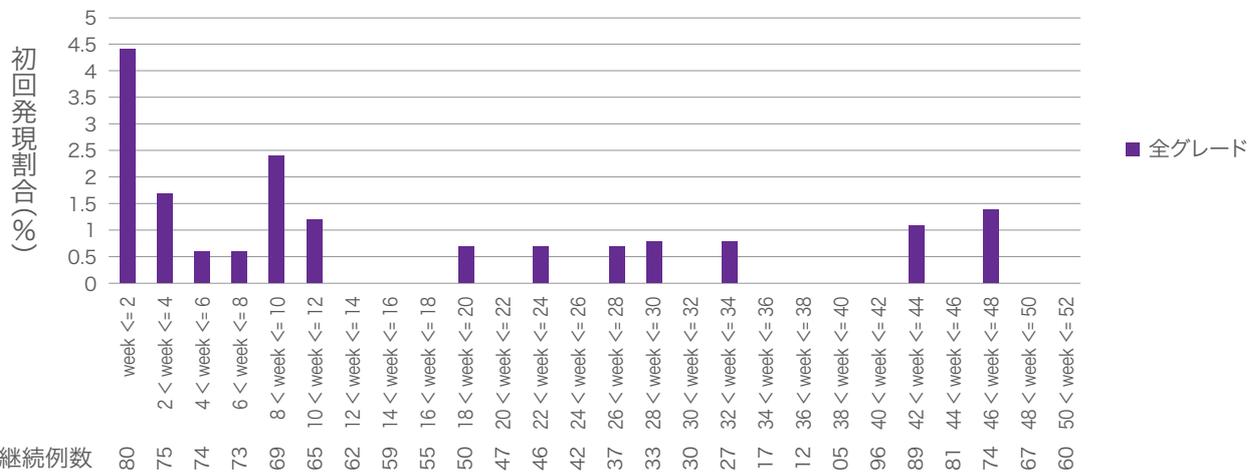
- ・RET fusion NSCLC患者における、初回の出血関連事象が認められるまでの期間は下図上段の通りでした。
- ・RET altered TC患者における、初回の出血関連事象が認められるまでの期間は下図下段の通りでした。
- ・RET fusion TA患者における、初回の出血関連事象が認められるまでの期間はそれぞれ、29日、53日、60日、605日でした。

a: 出血関連事象 [SMQ「出血関連用語(臨床検査用語を除く)」を含む。ICH 国際医薬用語集 (Medical Dictionary for Regulatory Activities: MedDRA) 標準検索式 (standard MedDRA queries: SMQ)]

※本剤1回160mgを1日2回経口投与したNSCLC患者(第II相パート)、TC患者(第II相パート)又はTA患者(第I/II相パート)

#### ● NSCLC患者における出血関連事象<sup>a</sup>の初回発現時期

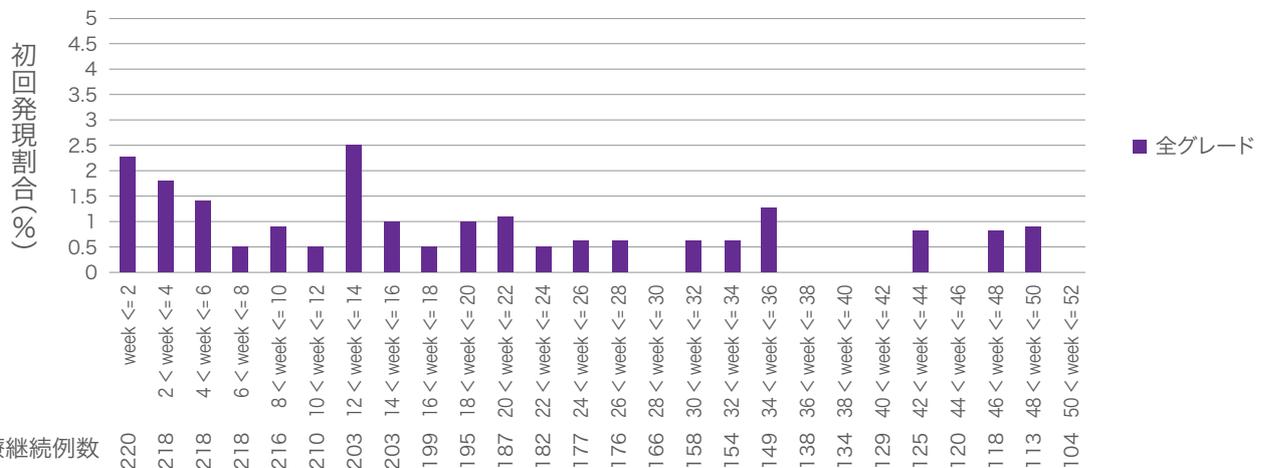
[LIBRETTO-001 試験※]



52週以降における出血関連事象の初回発現割合は3.7%(54例中2例)であり、すべてグレード1又は2でした。

#### ● TC患者における出血関連事象<sup>a</sup>の初回発現時期

[LIBRETTO-001 試験※]



52週以降において、初回の出血関連事象は認められませんでした。

集計方法: 各期間における当該事象の初回発現例数/各期間における治療継続例数

集計期間: 本剤投与開始～52週まで

データカットオフ日: 2020年3月30日 (NSCLC/TC)

グレードはNCI-CTCAE ver. 4.03に準じる。

a: 出血関連事象 [SMQ「出血関連用語(臨床検査用語を除く)」を含む。ICH 国際医薬用語集 (Medical Dictionary for Regulatory Activities: MedDRA) 標準検索式 (standard MedDRA queries: SMQ)]

※本剤1回160mgを1日2回経口投与したNSCLC患者(第II相パート)又はTC患者(第II相パート)

## <対処方法>

### ● 本剤投与中に推奨される本剤の用量調節

- ・異常が認められた場合には、本剤を休薬、減量又は中止するなど、適切な処置を行ってください。
- ・グレード3又は4の出血が認められた場合は、回復するまで休薬し、回復後は1段階減量して投与を再開できます。

【参照】2)用法及び用量に関連する注意 ⇒12ページ

### 3 臨床試験における選択基準・除外基準

#### LIBRETTO-001 試験における選択基準(抜粋)<sup>3)</sup>

##### 第II相(拡大)パート

1. コホート1(対象患者;化学療法歴のあるRET融合遺伝子陽性の固形腫瘍患者)及びコホート3[対象患者;カボザンチニブ<sup>注)</sup>又はバンデタニブによる治療歴のあるRET遺伝子変異陽性の進行甲状腺髄様癌(以下MTC)患者]:標準治療が無効又は標準治療を忍容しない  
コホート2(対象患者;化学療法歴のないRET融合遺伝子陽性の固形腫瘍患者)及びコホート4(対象患者;RET阻害作用を有するチロシンキナーゼ阻害による治療歴のないRET遺伝子変異陽性の進行MTC患者):標準的なファーストライン療法の経験がない

[コホート1~2に求められる標準的なファーストライン療法の治療歴]

コホート	治療法
コホート1: RET融合遺伝子陽性の固形腫瘍	NSCLC:白金製剤化学療法(白金製剤に不適格な場合は他の化学療法)又はPD-1/PD-L1免疫療法のいずれか又は両者 甲状腺癌:ソラフェニブ又はレンバチニブ。適宜、放射性ヨウ素抵抗性でもあること。 大腸癌:フルオロピリミジン系化学療法。疾患に応じて抗VEGF標的療法又は抗EGFR標的療法の有無は問わない。 膵臓癌:フルオロピリミジン系、ゲムシタピン含有、又はS-1系化学療法 乳癌:アントラサイクリン系、タキサン系、HER2標的若しくはホルモン療法、又は疾患に適した他の標準療法 その他の癌:疾患に対する標準療法
コホート2: RET融合遺伝子陽性の固形腫瘍	標準的なファーストライン療法の経験がない。ただし、第I相パートの選択基準1のいずれかを満たす。 ・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なかっ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

EGFR:上皮増殖因子受容体、HER2:ヒト上皮細胞増殖因子受容体2、VEGF:血管内皮増殖因子

2. コホート1~4への登録は、RET遺伝子の変化のエビデンスが腫瘍中(すなわち、血液中のみではない)に認められる患者に制限する。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生殖細胞系列のDNA検査陽性は許容される。
3. コホート1~4:腫瘍の種類に応じたRECIST 1.1又はRANOで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PDが画像評価により記録されている場合を除く)
4. コホート4:過去14ヵ月以内にX線検査によってPDが認められた患者
5. コホート5:以下に適格である患者
  - ・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の患者
  - ・他のRET遺伝子の変化/活性化を有するMTC症候群スペクトラム癌(例えば、MTC、褐色細胞腫)、神経内分泌特性/分化を示す癌、又は低分化甲状腺癌で、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、腫瘍検体中でその変化の存在が確認されない患者
6. 年齢が18歳(又は法的成人年齢の高い方のいずれか)以上
  - ・国及び治験実施医療機関が承認した場合、年齢12歳以上の患者は参加可能

7. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) パフォーマンスステータスのスコアが0、1 又は2 (16歳以上) 又はLansky パフォーマンススコア (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みられなかった患者
8. 以下のすべてを満たす適切な血液学的状態を有する患者：
  - ・好中球絶対数 (ANC) が  $1.0 \times 10^9/L$  以上で、治験薬投与開始前7日間以上にわたって増殖因子による支持療法が不要である
  - ・血小板数が  $75 \times 10^9/L$  以上で、治験薬投与開始前7日間以上にわたって輸血による支持療法が不要である
  - ・Hbが9g/dL以上で、治験薬投与開始前7日間以上にわたって輸血による支持療法及びエリスロポエチン投与が不要である
9. 以下のすべてを満たす適切な肝機能を有する患者：
  - ・ALT及びASTが基準値上限 (ULN) の2.5倍以下、又は肝病変 (肝転移又は原発胆管腫瘍等) が確認されている場合はULNの5倍以下
  - ・総ビリルビンがULNの1.5倍以下、肝病変が確認されている場合はULNの3倍以下 (ジルベール症候群の患者は、治験依頼者の事前承認を条件に登録できる)
10. 適切な腎機能を有し、推定糸球体濾過量が30mL/分以上の患者 [推定糸球体濾過量 (eGFR) 15mL/分以上、30mL/分未満の患者は6例まで治験依頼者の承認を条件に登録できる]
11. 生殖能を有する男女の場合、治験薬の投与期間中及び治験薬の最終投与後1ヵ月間に通常の効果的な避妊法の使用を遵守する意思がある患者。

RANO=Response Assessment in Neuro-Oncology

注) 国内で承認されているカボザンチニブの効能又は効果は、「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」及び「がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌」である。

### 3 臨床試験における選択基準・除外基準

#### LIBRETTO-001 試験における除外基準 (抜粋)<sup>3)</sup>

1. セルペルカチニブの投与開始予定前に、他の治験薬又は抗癌剤治療(化学療法薬、生物学的製剤、免疫療法薬、抗癌漢方薬又はその他の抗癌ハーブ療法薬を含む)を、その半減期の5倍の期間以内又は2週間以内(いずれか短い方)に受けた患者。また、他の開発中の抗腫瘍療法の併用は禁止する。
2. セルペルカチニブの投与開始予定前2週間以内に大手術(血管アクセスの留置を除く)を受けた患者
3. 治験薬の初回投与前1週間以内に、緩和目的で照射野を限定して放射線療法を実施した患者。骨髄の30%超又は広範な照射野に対して放射線療法を実施した患者では、治験薬の初回投与の4週間前までに完了している場合を除く。
4. 治験薬の投与開始時点に、治療歴に起因するCTCAE グレード1を上回る毒性が未回復の患者。ただし、脱毛症及び白金製剤による治療歴関連のグレード2のニューロパチーを除く。
5. 症候性の主要病変がCNS腫瘍転移、髄膜癌腫症又は未治療の脊髄圧迫の患者  
例外：神経症状とCNS画像所見が安定し、セルペルカチニブの初回投与前14日間にステロイド剤の増量が行われておらず、28日間(定位放射線照射[SRS]の場合、14日間)にわたり、CNSの手術及び放射線照射が行われていない場合は適格とする。
6. セルペルカチニブの投与開始予定前6ヵ月以内に臨床的に重大な活動性心血管疾患、心筋梗塞の既往歴を有する患者、又はスクリーニング時のFridericia式による心拍数補正QT間隔(QTcF)が470msec超のQTcF延長患者。臨床的に安全であると治験責任医師が判断する場合、薬剤性QTcF延長の疑いの補正を試みてもよい。
7. コントロール不良の活動性かつ全身性の細菌、ウイルス若しくは真菌感染、又は適切な治療にもかかわらず継続する高血圧若しくは糖尿病といった深刻な併発症を有する患者。慢性的な状態に関するスクリーニングは不要である。
8. 臨床的に重大な活動性の吸収不良症候群又はその他の状態を生じており、治験薬の胃腸吸収に影響する可能性が高い患者
9. コントロール不良の症候性の甲状腺機能亢進症又は甲状腺機能低下症を有する患者
10. コントロール不良の症候性の高カルシウム血症又は低カルシウム血症を有する患者
11. 妊婦又は授乳婦の患者。セルペルカチニブの投与開始時に授乳を中断すること。授乳はセルペルカチニブの投与中止から3ヵ月後に再開可能。
12. カプセル剤成分のいずれかに対する過敏症の既往歴を有する患者

CNS=中枢神経系

1. ご使用にあたって

2. 注意すべき副作用と  
その対策

3. **臨床試験における  
選択基準・除外基準**

4. 適正使用のためのQ&A

5. 参考文献

## 4 適正使用のためのQ&A

- Q1 手術前後の休薬は必要か？
- Q2 甲状腺癌患者への投与において、放射性ヨウ素内用療法後にどれくらい期間を空ける必要があるか？
- Q3 体重別の安全性に違いはあるか？
- Q4 日本人と外国人で安全性に違いはあるか？
- Q5 日本人と外国人で薬物動態に違いはあるか？
- Q6 遺伝性の甲状腺髄様癌[多発性内分泌腫瘍症2型(MEN2)]患者では、安全性に違いはあるか？
- Q7 肝機能障害患者への投与は可能か？安全性は？
- Q8 腎機能障害患者への投与は可能か？安全性は？
- Q9 甲状腺癌患者以外でも甲状腺機能の検査は必要か？

## Q1 手術前後の休薬は必要か？

**A** 組織の回復と治癒のため、術前術後は一定期間の休薬が推奨されますが、その期間は確立されていません。また、本剤はRETに加えてVEGFR等の阻害作用も有する薬剤です。術後は十分に創傷治癒及び手術から回復していることを臨床的に評価し、本剤の投与再開を決定してください。

### ●LIBRETTO-001試験のプロトコール(抜粋)<sup>3)</sup>

本剤投与中の局所治療(例えば、骨転移に対する姑息的放射線治療又は外科手術)は許容されていたものの、放射線治療又は外科手術の前後に半減期<sup>注)</sup>の約5倍の長さの期間中、本剤の投与を中断することが推奨されていました。

注)セルベルカチニブの消失半減期:31.5時間

## Q2 甲状腺癌患者への投与において、放射性ヨウ素内用療法後にどれくらい期間を空ける必要があるか？

**A** 前治療からの切り替えに際し、どれくらいの期間を空けるべきか明確な基準はありません。前治療による毒性からの回復や、相互作用等を考慮の上、本剤の投与開始を判断してください。

### ●LIBRETTO-001試験の前治療に関する除外基準(抜粋)<sup>3)</sup>

- ・本剤の投与開始予定前に、他の治験薬又は抗癌剤治療(化学療法薬、生物学的製剤、免疫療法薬、抗癌漢方薬又はその他の抗癌ハーブ療法薬を含む)を、その半減期の5倍の期間以内又は2週間以内(いずれか短い方)に受けた患者。また、他の開発中の抗腫瘍療法の併用は禁止する。
- ・治験薬の初回投与前1週間以内に、緩和目的で照射野を限定して放射線療法を実施した患者。骨髄の30%超又は広範な照射野に対して放射線療法を実施した患者では、治験薬の初回投与の4週間前までに完了している場合を除く。
- ・治験薬の投与開始時点で、治療歴に起因するCTCAE グレード1を上回る毒性が未回復の患者。ただし、脱毛症及び白金製剤による治療歴関連のグレード2のニューロパチーを除く。

グレードはNCI-CTCAE ver. 4.03に準じる。

## Q3 体重別の安全性に違いはあるか？

**A** LIBRETTO-001試験の第II相パートにおける本剤1回160mg1日2回経口投与時の体重別(50kg未満の患者と50kg以上の患者)の安全性について検討した結果、50kg未満の患者における全グレードの有害事象の発現割合は98.3%、50kg以上の患者では99.0%、グレード3以上の有害事象の発現割合はそれぞれ、62.1%、60.8%でした。また、50kg未満の患者における全グレードのQT間隔延長の発現割合は12.1%、50kg以上の患者では17.9%、グレード3以上のQT間隔延長の発現割合はそれぞれ3.4%、4.1%であり、体重50kg未満の患者でQT間隔延長の発現割合が増加する傾向は認められませんでした。

グレードはNCI-CTCAE ver. 4.03に準じる。

## 4 適正使用のためのQ&A

### Q4 日本人と外国人で安全性に違いはあるか？

**A** LIBRETTO-001試験\*のRET fusion NSCLC患者において、本剤の安全性プロファイルに明確な国内外差は認められていません。RET fusion NSCLC患者の日本人集団において全体集団よりも発現割合が高かった主な有害事象は、ALT又はAST増加でした。

#### ●日本人集団と全体集団での有害事象発現状況

日本人集団(N=35)で全体集団(N=180)と比べて10%以上高かった有害事象

[LIBRETTO-001試験\*]

項目	RET fusion NSCLC	
	全体集団 (N=180)	日本人集団 (N=35)
ALT増加	74 (41.1)	24 (68.6)
AST増加	72 (40.0)	22 (62.9)

例数(%)

※本剤1回160mgを1日2回経口投与したNSCLC患者(第II相パート)

日本人集団(N=35)で全体集団(N=180)と比べて5%以上高かったグレード3以上の有害事象

[LIBRETTO-001試験\*]

項目 (グレード3以上)	RET fusion NSCLC	
	全体集団 (N=180)	日本人集団 (N=35)
AST増加	16 (8.9)	6 (17.1)
薬物過敏症	7 (3.9)	4 (11.4)

例数(%)

グレードはNCI-CTCAE ver. 4.03に準じる。

※本剤1回160mgを1日2回経口投与したNSCLC患者(第II相パート)

LIBRETTO-001試験\*におけるRET altered TC患者の日本人(2例)に認められた有害事象は本剤の既知の有害事象であり、重篤な事象等は認められませんでした。

またRET altered TC患者とRET fusion NSCLC患者との間の安全性プロファイルに明確な差異は認められていないことから、RET altered TC患者において本剤の安全性の国内外差が生じる可能性は低いと考えられます。

LIBRETTO-001試験\*におけるRET fusion TA患者において、日本人患者に対する本剤の投与経験は11例と限られているものの、RET fusion TA承認申請時点で得られている情報から、日本人患者において特に注意が必要な有害事象は認められませんでした。

また既承認、RET fusion NSCLC及びRET altered TCの効能・効果の承認時に評価されたLIBRETTO-001試験の結果との比較において、重篤な有害事象等の発現割合に明確な差異は認められませんでした。

※本剤1回160mgを1日2回経口投与したNSCLC患者(第II相パート)、TC患者(第II相パート)又はTA患者(第I/II相パート)

**Q5 日本人と外国人で薬物動態に違いはあるか？**

**A** LIBRETTO-001試験<sup>\*</sup>において、本剤160mgを1日2回経口投与した際の本剤の曝露量( $C_{max}$ 及び $AUC_{24h}$ )は下表の通りであり、外国人集団と比較して日本人集団で高値でした。しかし、 $C_{max}$ 及び $AUC_{24h}$ の中央値はそれぞれおおむね重なっており、本剤の薬物動態の個体間変動が大きかったこと等を考慮すると、本剤の薬物動態に臨床上問題となる国内外差は認められなかったと判断しました。

**●本剤の薬物動態パラメータ**[LIBRETTO-001試験<sup>\*</sup>]

	投与日(日)	例数	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$AUC_{24h}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )
日本人集団	8	58	4.06 (34.4)	74.2 (39.3)
外国人集団	8	556	2.96 (51.8)	50.7 (55.5)

幾何平均値(幾何変動係数%)

※本剤1回160mgを1日2回経口投与した進行固形腫瘍患者(第I/II相パート)

**Q6 遺伝性の甲状腺髄様癌[多発性内分泌腫瘍症2型(MEN2)]患者では、安全性に違いはあるか？**

**A** LIBRETTO-001試験において、生殖細胞系列の*RET*遺伝子変異を有する患者集団における探索的な解析を行いました。

生殖細胞系列の*RET*遺伝子変異を有する患者集団(N=37)及び*RET*遺伝子変異を有する甲状腺髄様癌患者の全体集団(N=299)において、有害事象、グレード3以上の有害事象、及び重篤な有害事象の発現例数及び発現割合に明らかな差は認められませんでした。

また、生殖細胞系列の*RET*遺伝子変異を有する患者集団において、致死的な有害事象や投与中止に至った有害事象は認められませんでした。高頻度に認められた有害事象にも特筆すべき差は認められませんでした。

しかしながら、本内容はあくまで探索的な検討であり、生殖細胞系列の*RET*遺伝子変異を有する患者数は限られていたことから、十分な結論を得るには至っておりません。

**●生殖細胞系列の*RET*遺伝子変異を有するMTC患者における有害事象**

	生殖細胞系列の <i>RET</i> 遺伝子変異を 有する (N=37)	生殖細胞系列の <i>RET</i> 遺伝子変異を 有さない/不明 (N=262)	全体集団 (N=299)
全グレード	36 (97.3)	261 (99.6)	297 (99.3)
グレード3以上	22 (59.5)	146 (55.7)	168 (56.2)
重篤な有害事象	9 (24.3)	80 (30.5)	89 (29.8)
投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	11 (4.2)	11 (3.7)
致死的な有害事象	0 (0.0)	6 (2.3)	6 (2.0)

例数(%)

グレードはNCI-CTCAE ver.4.03に準じる。  
(データカットオフ日:2019年12月16日)

## 4 適正使用のためのQ&A

### Q7 肝機能障害患者への投与は可能か？安全性は？

**A** 様々な重症度の肝機能障害患者を対象とした本剤の薬物動態試験において、本剤160mg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でした。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でした。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でした(外国人データ)<sup>4)</sup>。

これらの結果から、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ありません。ただし、重度の肝機能障害のある患者(Child-Pugh分類C)では、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ります。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してください。

【参照】●特定の背景を有する患者に関する注意 ④重度の肝機能障害のある患者(Child-Pugh分類C) ⇒8ページ

【参照】ALT増加、AST増加発現時に推奨される本剤の用量調節 ⇒19ページ

#### ●LIBRETTO-001試験の肝機能に関する選択基準(抜粋)<sup>3)</sup>

選択基準(抜粋)		
肝機能検査	ALT及びAST	施設基準値上限の2.5倍以下 肝病変(肝転移又は原発胆管腫瘍等)が確認されている場合は、施設基準値上限の5倍以下
	ビリルビン	施設基準値上限の1.5倍以下 肝病変が確認されている場合は、施設基準値上限の3倍以下

## Q8 腎機能障害患者への投与は可能か？安全性は？

**A** 尿中排泄は主な排泄経路ではなく、用量を調整する必要はありません。  
軽度、中等度及び重度の腎機能障害被験者を対象に薬物動態に及ぼす影響を検討した試験では、臨床的に意味のある影響は及ぼさないことが示されています。なお、末期腎不全患者に関するデータはありません。

### ●腎排泄及び腎機能障害患者における薬物動態

セルベルカチニブの排泄については、健康成人6例に $[^{14}\text{C}]$ -セルベルカチニブ160mgを単回経口投与したとき、投与432時間後までに投与した放射能の約69%（未変化体は約14%）が糞便中に排泄され、約24%（未変化体は約11.5%）が尿中に排泄されたことが示されており（外国人データ<sup>10)</sup>、セルベルカチニブの尿中排泄は主な排泄経路ではないと考えられています。

また、腎機能障害患者における薬物動態については、本剤160mg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）の非結合形セルベルカチニブの $C_{\text{max}}$ 及び $\text{AUC}_{\text{inf}}$ の幾何平均値の比は、それぞれ1.30及び1.07でした。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）の非結合形セルベルカチニブの $C_{\text{max}}$ 及び $\text{AUC}_{\text{inf}}$ の幾何平均値の比は、それぞれ1.67及び1.89でした。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）の非結合形セルベルカチニブの $C_{\text{max}}$ 及び $\text{AUC}_{\text{inf}}$ の幾何平均値の比は、それぞれ1.04及び1.54でした（外国人データ<sup>11)</sup>。

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ありません。

### ●LIBRETTO-001試験の腎機能に関する選択基準（抜粋）<sup>3)</sup>

選択基準（抜粋）		
腎機能検査	eGFR	30mL/分以上（15mL/分以上30mL/分未満の患者は6例まで）

## Q9 甲状腺癌患者以外でも甲状腺機能の検査は必要か？

**A** LIBRETTO-001試験<sup>\*</sup>において、*RET* altered TC患者のみならず*RET* fusion NSCLC患者や*RET* fusion TA患者でも甲状腺機能低下症が認められたことから、甲状腺機能の検査を行うなど、患者の状態を十分に観察してください。

【参照】臨床試験における本剤投与前及び投与中の検査・観察項目[国際共同第I/II相試験(LIBRETTO-001試験)]  
⇒13ページ

### ●甲状腺機能低下症の発現状況

[LIBRETTO-001試験<sup>\*</sup>]

項目	<i>RET</i> fusion NSCLC (N=180)	<i>RET</i> altered TC (N=220)	<i>RET</i> fusion TA (N=53)
甲状腺機能低下症 <sup>a</sup> グレード3以上	18 (10.0) 0 (0.0)	16 (7.3) 0 (0.0)	2 (3.8) 0 (0.0)

例数(%)

データカットオフ日：2020年3月30日(NSCLC/TC)、2023年1月13日(TA)

a:PT(基本語)「甲状腺機能低下症」。

※本剤1回160mgを1日2回経口投与したNSCLC患者(第II相パート)、TC患者(第II相パート)又はTA患者(第I/II相パート)

## 5 参考文献

- 1) 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、CTD2.6.2)
- 2) Drilon A, et al. Nat Rev Clin Oncol. 2018; 15: 151-167.
- 3) 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/LIBRETTO-001試験)(承認時評価資料)
- 4) 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、CTD2.7.6.5)
- 5) Pugh RN, et al. Br J Surg. 1973; 60: 646-649.
- 6) 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、CTD2.6.6)
- 7) 社内資料: セルペルカチニブの幼若ラットを用いた試験
- 8) 日本呼吸器学会 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版 作成委員会: 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版 2018 メディカルレビュー社: 12, 2018
- 9) Novais EN, et al. Clin Orthop Relat Res. 2012; 470: 3432-3438.
- 10) 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、CTD2.7.6.3)
- 11) 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、CTD2.7.6.6)

# 監修(50音順)

## ●非小細胞肺癌

国立がん研究センター東病院 後藤 功一先生

## ●甲状腺癌、甲状腺髄様癌

日本医科大学 杉谷 巖先生

国立がん研究センター東病院 田原 信先生

## ●固形腫瘍(非小細胞肺癌及び甲状腺癌を除く)

国立がん研究センター東病院 後藤 功一先生

国立がん研究センター東病院 田原 信先生

最新の電子添文情報は、  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索ページ」  
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>  
にてご確認ください。

電子添文、適正使用ガイドは下記URLからご覧いただけます。

[medical.lilly.com/jp](https://medical.lilly.com/jp)

スマートフォンの場合はこちらを読み取ってご覧ください。



薬剤師向けの服薬指導チェックシートは以下でご確認いただけます。

まずは「レットヴィモ 服薬指導チェックシート」で検索。

レットヴィモ 服薬指導チェックシート 🔍

スマートフォンの場合はこちらを読み取ってご覧ください。



**Lilly Answers** リリーアンサーズ

日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口

0120-360-605<sup>※1</sup> (医療関係者向け)

受付時間 月曜日～金曜日 8:45～17:30<sup>※2</sup>

※1 通話料は無料です。携帯電話からでもご利用いただけます。

尚、IP電話からはフリーダイヤルをご利用できない場合があります。

※2 祝祭日及び当社休日を除きます。

[medical.lilly.com/jp](https://medical.lilly.com/jp)

製造販売元(文献請求先及び問い合わせ先)

**日本イーライリリー株式会社**

〒651-0086 神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

RET-M001(R5)  
2024年6月作成