

レットヴィモカプセル40mg
レットヴィモカプセル80mg
に係る医薬品リスク管理計画書

日本イーライリリー株式会社

レットヴィモ[®]カプセルに係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

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	セルペルカチニブ
製造販売業者	日本イーライリリー株式会社	薬効分類	87 4291
提出年月日		2024年6月24日	

1.1. 安全性検討事項

【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
肝機能障害	出血	該当なし
QT 間隔延長	骨成長の異常（骨端離開を除く）	
過敏症	胚・胎児毒性	
高血圧	肝機能障害を有する患者における安全性	
間質性肺疾患		
骨端離開		

1.2. 有効性に関する検討事項

使用実態下における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）に対する有効性

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
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）
特定使用成績調査（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〕）
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
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）患者を対象とした特定使用責調査

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び配布

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：日本イーライリリー株式会社

品目の概要											
承認年月日	2021年9月27日	薬効分類	87 4291								
再審査期間	• <u>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</u> 10年 • <u>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</u> 10年 • <u>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）</u> 10年	承認番号	(1) 30300AMX00448000 (2) 30300AMX00449000								
国際誕生日	2020年5月8日										
販売名	(1) レットヴィモ カプセル40 mg (2) レットヴィモ カプセル80 mg										
有効成分	セルペルカチニブ										
含量及び剤型	(1) 1 カプセル中、セルペルカチニブ40 mgを含有する経口剤 (2) 1 カプセル中、セルペルカチニブ80 mgを含有する経口剤										
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 <table><tr><td>体表面積</td><td>1回投与量</td></tr><tr><td>1.2 m² 未満</td><td>80 mg</td></tr><tr><td>1.2 m²以上1.6 m²未満</td><td>120 mg</td></tr><tr><td>1.6 m²以上</td><td>160 mg</td></tr></table>			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
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										
効能又は効果	<u>RET融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍</u> <u>RET遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌</u>										

承認条件	1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 2. <u>〈RET融合遺伝子陽性の進行・再発の非小細胞肺癌及び甲状腺癌、RET遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌〉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。</u>
備考	2022年2月25日に、<u>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効能・効果で承認事項一部変更の承認を取得。</u> <u>2024年6月24日に、RET融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍の効能・効果で承認事項一部変更の承認を取得。</u>

変更の履歴
前回提出日：2024年2月8日
変更内容の概要： - 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）に関する情報の追加 - 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）に関する情報を品目の概要、1.1 安全性検討事項及び1.2 有効性に関する検討事項の各項に追記 2. 医薬品安全性監視活動の概要及び5.1 医薬品安全性監視計画の一覧に、特定使用成績調査（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〕）を追記の上、記載整備 2. 医薬品安全性監視活動の概要及び5.1 医薬品安全性監視計画の一覧における、特定使用成績調査（小児）の変更 - 追加のリスク最小化活動である医療従事者向け資材（適正使用ガイド）に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）に関する記載を追記 1.1 安全性検討事項のうち、「骨端離開」を重要な特定されたリスクへ追記し、重要な潜在的リスクの「骨成長の異常（骨折を含む）」を「骨成長の異常（骨端離開を除く）」へ変更 1.1 安全性検討事項、4. リスク最小化計画の概要及び5.3 リスク最小化計画の一覧における通常のリスク最小化活動の記載変更 「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）」の承認事項一部変更に伴う特定使用成績調査（小児）（添付資料）の改訂、及び特定使用成績調査（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〕）（添付資料）の提出
変更理由： 4. 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）における承認事項一部変更の承認取得のため - 重要な潜在的リスクに設定していた「骨成長の異常（骨折を含む）」のうち、「骨端離開」については、本剤との合理的な因果関係が認められたと判断したため - 添付文書の電子化に伴い記載を変更したため

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1. 1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
肝機能障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： • <i>RET</i>融合遺伝子陽性固形腫瘍、<i>RET</i>遺伝子変異陽性甲状腺髄様癌（以下MTC）及びその他の<i>RET</i>活性化腫瘍を含む進行固形腫瘍患者を対象とした国際共同第I/II相試験であるLOXO-RET-17001試験（以下17001試験）のうち、<i>RET</i>融合遺伝子陽性非小細胞肺癌（以下NSCLC）症例において、肝機能障害関連事象が56.1%（101/180例）に認められた。グレード3以上の発現割合は20.0%（36/180例）であった。グレード5及びHy's Lawの基準に合致する可能性のある症例は認められなかった。 • 17001試験のうち、<i>RET</i>融合遺伝子陽性甲状腺癌症例及び<i>RET</i>遺伝子変異陽性MTC症例において、肝機能障害関連事象は45.0%（99/220例）に認められた。グレード3以上の発現割合は10.9%（24/220例）であった。いずれの癌腫においてもグレード5及びHy's Lawの基準に合致する可能性のある症例は認められなかった。 • 17001試験のうち、<i>RET</i>融合遺伝子陽性固形腫瘍（NSCLC及び甲状腺癌を除く：以下固形腫瘍）症例において、肝機能障害関連事象は60.4%（32/53例）に認められた。グレード3以上の発現割合は34.0%（18/53例）であった。いずれのがん種においてもグレード5及びHy's Lawの基準に合致する可能性のある症例は認められなかった。 • 臨床試験において、肝機能障害関連事象が高頻度で報告されており、グレード3以上の重篤な事象も報告されたこと、海外製販後において、本剤との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が認められていることから、重要な特定されたリスクに設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 1. 特定使用成績調査（<i>RET</i>融合遺伝子陽性の切除不能な非小細胞肺癌） 2. 特定使用成績調査（<i>RET</i>融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌、<i>RET</i>遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌） 【選択理由】 製造販売後における肝機能障害の発現割合及び発現状況（患者背景、重篤度、転帰等）をより詳細に把握し、必要な安全対策を検討するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「7. 用法及び用量に関連する注意」、「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の各項並びに患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 ◇ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布 【選択理由】 肝機能障害のリスク及び対処法を医療従事者及び患者へ情報提供することで、本剤の適正使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。

QT間隔延長

重要な特定されたリスクとした理由：

- 17001試験のうち、*RET*融合遺伝子陽性NSCLC症例において、QT間隔延長関連事象が17.2%（31/180例）に認められた。そのうちグレード3の事象は3.9%（7/180例）に認められた。グレード4以上の事象は認められなかった。
- 17001試験のうち、*RET*融合遺伝子陽性甲状腺癌症例及び*RET*遺伝子変異陽性MTC症例において、QT間隔延長関連事象は17.3%（38/220例）に認められた。グレード3の発現割合は3.2%（7/220例）であった。いずれの癌腫においてもグレード4以上の事象は認められなかった。
- 17001試験のうち、*RET*融合遺伝子陽性固形腫瘍症例において、QT間隔延長関連事象は11.3%（6/53例）に認められた。グレード3以上の発現割合は1.9%（1/53例）であった。いずれのがん種においてもグレード4以上の事象は認められなかった。
- 臨床試験において、QT間隔延長関連事象の発現はほとんどがグレード1又は2であったものの、臨床試験ではQT間隔延長の発現リスクのある患者を除外した上で実施され、本剤投与後にQTcF値がベースラインから60 msec以上増加している患者が複数例認められた。一般的にQT延長に伴う不整脈が発現した場合、重篤な転帰をたどる可能性があることから、重要な特定されたリスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動
 1. 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）
 2. 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）

【選択理由】

製造販売後におけるQT間隔延長の発現割合及び発現状況（患者背景、重篤度、転帰等）をより詳細に把握し、必要な安全対策を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「7. 用法及び用量に関連する注意」、「8. 重要な基本的注意」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」及び「11.1 重大な副作用」の各項並びに患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - ✧ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布

【選択理由】

QT間隔延長のリスク及び対処法を医療従事者及び患者へ情報提供することで、本剤の適正使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。

過敏症	
	重要な特定されたリスクとした理由： 17001試験のうち、<i>RET</i>融合遺伝子陽性NSCLC症例において、過敏症関連事象が11.7%（21/180例）に認められた。グレード3以上の発現割合は3.9%（7/180例）であった。 17001試験のうち、<i>RET</i>融合遺伝子陽性甲状腺癌症例及び<i>RET</i>遺伝子変異陽性MTC症例において、過敏症関連事象は1.8%（4/220例）に認められた。グレード3以上の発現は認められなかった。 <u>17001試験のうち、<i>RET</i>融合遺伝子陽性固形腫瘍症例において、過敏症関連事象は3.8%（2/53例）に認められた。グレード3以上の発現割合は1.9%（1/53例）であった。</u> - 臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない重篤例を含む、発疹・発熱等の症状を伴う遅発性の過敏症が認められたことから、重要な特定されたリスクに設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 - 通常の医薬品安全性監視活動 - 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 - 特定使用成績調査（<i>RET</i>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（<i>RET</i>融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌、<i>RET</i>遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌） 【選択理由】 製造販売後における過敏症の発現割合及び発現状況（患者背景、重篤度、転帰等）をより詳細に把握し、必要な安全対策を検討するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 - 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「7. 用法及び用量に関連する注意」及び「11.1 重大な副作用」の各項並びに患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 - 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 ◇ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布 【選択理由】 過敏症のリスク及び対処法を医療従事者及び患者へ情報提供することで、本剤の適正使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。

高血圧
重要な特定されたリスクとした理由： 17001試験のうち、<i>RET</i>融合遺伝子陽性NSCLC症例において、高血圧関連事象が36.7%（66/180例）に認められた。グレード3以上の発現割合は21.7%（39/180例）であった。 17001試験のうち、<i>RET</i>融合遺伝子陽性甲状腺癌症例及び<i>RET</i>遺伝子変異陽性MTC症例において、高血圧関連事象は39.5%（87/220例）に認められた。グレード3以上の発現割合は19.5%（43/220例）であった。 17001試験のうち、<i>RET</i>融合遺伝子陽性固形腫瘍症例において、高血圧関連事象は32.1%（17/53例）に認められた。グレード3以上の発現割合は22.6%（12/53例）であった。 - 臨床試験において、高血圧関連事象が一定の頻度で報告されており、グレード3以上の重篤な事象も報告されたこと、また海外製造販売後において、本剤との因果関係が否定できない重篤例が認められていることから、重要な特定されたリスクに設定した。
医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 - 通常の医薬品安全性監視活動 - 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 1. 特定使用成績調査（<i>RET</i>融合遺伝子陽性の切除不能な非小細胞肺癌） 2. 特定使用成績調査（<i>RET</i>融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌、<i>RET</i>遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌） 【選択理由】 製造販売後における高血圧の発現割合及び発現状況（患者背景、重篤度、転帰等）をより詳細に把握し、必要な安全対策を検討するため。
リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 - 通常のリスク最小化活動として、<u>電子添文</u>の「7. 用法及び用量に関連する注意」、「8. 重要な基本的注意」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」及び「11.1 重大な副作用」の各項並びに患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 - 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 ◇ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布 【選択理由】 高血圧のリスク及び対処法を医療従事者及び患者へ情報提供することで、本剤の適正使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。

間質性肺疾患

重要な特定されたリスクとした理由：

- 17001試験のうち、*RET*遺伝子変異陽性NSCLC症例において、間質性肺疾患関連事象が0.6%（1/180例）に認められた。グレード3以上の事象は認められなかった。
- 17001試験のうち、*RET*融合遺伝子陽性甲状腺癌症例及び*RET*遺伝子変異陽性MTC症例において、間質性肺疾患関連事象は1.8%（4/220例）に認められた。グレード3以上の事象は認められなかった。
- 17001試験のうち、*RET*融合遺伝子陽性固形腫瘍症例において、間質性肺疾患関連事象は認められなかった。
- 臨床試験において、間質性肺疾患関連事象の発現はすべてグレード1または2であった。しかしながら、一般的に間質性肺疾患が発現した場合、重篤な転帰を辿る可能性があること、及び海外製造販売後において本剤との因果関係が否定できない重篤例が認められていることから、重要な特定されたリスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 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）

【選択理由】

製造販売後における間質性肺疾患の発現割合及び発現状況（患者背景、重篤度、転帰等）をより詳細に把握し、必要な安全対策を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「7. 用法及び用量に関連する注意」、「8. 重要な基本的注意」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」及び「11.1 重大な副作用」の各項並びに患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - ◇ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布

【選択理由】

間質性肺疾患のリスク及び対処法を医療従事者及び患者へ情報提供することで、本剤の適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。

骨端離開

重要な特定されたリスクとした理由：

- 本剤を用いた臨床試験において、18歳未満の小児患者47例中大腿骨頭すべり症（骨端離開）が3例（いずれもMTC患者）に認められた。いずれの症例も大腿骨頭すべり症のリスク因子を有していたものの、本剤の影響は否定できないと判断された。
- 骨端成長板が閉鎖していない若年層の患者では本剤投与により骨端成長板への影響が生じるリスクがあることから、重要な特定されたリスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 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）
 2. 特定使用成績調査（小児）
 3. 特定使用成績調査（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〕）

【選択理由】

製造販売後における小児患者での骨端離開の発現状況（患者背景、重篤度、転帰等）をより詳細に把握し、必要な安全対策を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「9.7 小児等」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する
 - ◇ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布

【選択理由】

小児患者における骨端離開のリスク及び対処法を医療従事者及び患者へ情報提供することで、本剤の適正使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。

重要な潜在的リスク	
出血	
	重要な潜在的リスクとした理由： 17001試験のうち、<i>RET</i>融合遺伝子陽性NSCLC症例において、出血関連事象が15.6%（28/180例）に認められた。グレード3以上の発現割合は2.2%（4/180例）であった。 17001試験のうち、<i>RET</i>融合遺伝子陽性甲状腺癌症例及び<i>RET</i>遺伝子変異陽性MTC症例において、出血関連事象は17.3%（38/220例）に認められた。グレード3以上の発現割合は2.3%（5/220例）であった。 <u>17001試験のうち、<i>RET</i>融合遺伝子陽性固形腫瘍症例において、出血関連事象は7.5%（4/53例）に認められた。グレード3以上の発現割合は3.8%（2/53例）であった。</u> - 臨床試験において、出血関連事象が一定の頻度で報告されており、グレード3以上の重篤な事象や海外製造販売後において本剤との因果関係が否定できない重篤例も報告されたこと、また<i>RET</i>や<i>VEGFR</i>に対する阻害作用を有する他のマルチキナーゼ阻害剤においても出血の発現が認められている。一方で、本剤との関連を説明するエビデンスは十分に得られていないことから、重要な潜在的リスクに設定した。 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 - 通常の医薬品安全性監視活動 - 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 - 特定使用成績調査（<i>RET</i>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（<i>RET</i>融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌、<i>RET</i>遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌） 【選択理由】 製造販売後における出血の発現割合及び発現状況（患者背景、重篤度、転帰等）をより詳細に把握し、必要な安全対策を検討するため。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 - 通常のリスク最小化活動として、<u>電子添文</u>の「11.2 その他の副作用」の項に記載し注意喚起する。 - 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 ◇ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布 【選択理由】 出血のリスク及び対処法を医療従事者及び患者へ情報提供することで、本剤の適正使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。

骨成長の異常（骨端離開を除く）

重要な特定されたリスクとした理由：

- 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を用いた毒性試験において、臨床曝露量よりも低い曝露量で本剤を反復投与した際に骨端成長板の異常（骨端軟骨の肥大、過形成及び異形成）が認められた。また、幼若ラットにおいて、臨床曝露量のそれぞれ0.8倍及び1.9倍で、骨密度及び大腿骨長の減少も認められた。
- 骨端離開を除く骨成長の異常については本剤との関連を説明するエビデンスは十分に得られていないが、骨端成長板が閉鎖していない若年層の患者では本剤投与により骨端成長板への影響が生じるリスクがあることから、重要な特定されたリスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - 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）
 - 特定使用成績調査（*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〕）

【選択理由】

製造販売後における小児患者での骨成長の異常（骨端離開を除く）の発現状況（患者背景、重篤度、転帰等）をより詳細に把握し、必要な安全対策を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「9.7 小児等」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する
 - ◇ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布

【選択理由】

小児患者における骨成長の異常（骨端離開を除く）のリスク及び対処法を医療従事者及び患者へ情報提供することで、本剤の適正使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。

胚・胎児毒性

重要な潜在的リスクとした理由：

- ラットを用いた胚・胎児毒性試験において、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た。
- ラットを用いた小核試験において、遺伝毒性が認められた。
- 妊娠中の投与に関する安全性は確立しておらず、臨床試験の除外基準であった。
- 本剤投与による胚・胎児毒性は胎児死亡又は先天性異常に至るおそれがあるため、胚・胎児毒性を重要な潜在的リスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

電子添文にて「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」と記載しており、本剤の妊婦への投与は限定的であると考え。製造販売後において妊婦に使用された場合は、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集等を行い、必要な安全対策を検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」及び「15. その他の注意」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。

【選択理由】

胚・胎児毒性のリスクを医療従事者及び患者へ情報提供することで、本剤の適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。

肝機能障害を有する患者における安全性

重要な潜在的リスクとした理由：

- 肝機能障害が本剤の薬物動態に及ぼす影響について検討した海外第 I 相試験（LOXO-RET-18022 試験）の結果、軽度（Child-Pugh分類A）及び中等度（Child-Pugh分類B）の肝機能障害患者では、健康被験者と同程度のクリアランスであった。一方、重度（Child-Pugh分類C）の肝機能障害患者において、本剤160 mg 単回投与後の曝露は、健康被験者と比較してAUCが77%増加した。
- 本試験において認められた有害事象はいずれもグレード1であり、安全性上の懸念は認められなかったが、肝機能障害患者においては、本剤の曝露の増加に伴い副作用が強くあらわれるおそれがあるため、重要な潜在的リスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - 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）

【選択理由】

製造販売後に肝機能障害患者へ本剤を投与した際の安全性情報をより詳細に把握し、必要な安全対策を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - ◇ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布

【選択理由】

肝機能障害を有する患者への本剤投与時のリスクを医療従事者及び患者へ情報提供することで、本剤の適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。

重要な不足情報
該当なし

1. 2 有効性に関する検討事項

使用実態下における <i>RET</i> 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）に対する有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下における有効性に関する情報収集を行うため。
	有効性に関する調査・試験の名称： <i>RET</i> 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）患者を対象とした特定使用成績調査
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 使用実態下における有効性の検討を目的とし、小児患者での骨成長の異常に関する評価とともに、有効性に関する情報も収集する。

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 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）	
	【安全性検討事項】 肝機能障害、QT間隔延長、過敏症、高血圧、出血、肝機能障害を有する患者における安全性 【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 【実施計画】 目標症例数：安全性解析対象症例として200例 調査方式：全例調査（中央登録方式） 実施期間：1年11ヵ月（登録期間：11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） 調査予定症例数に達する見込みが立ったため、2022年10月31日までに本剤が投与開始された症例を調査票の作成対象とし、2022年11月1日以降に本剤が投与開始された症例は調査票の作成を必要としない登録のみへ移行する。なお、全例調査の承認条件が解除されるまでの間は症例登録を継続し、必要に応じて調査票を回収し、適切な情報が入手できる体制を維持する。 <u>目標登録症例数の設定根拠</u> 本剤の国内外で実施した臨床試験のうち、RET融合遺伝子陽性NSCLC 症例における過敏症の発現割合は11.7%であった。本調査における過敏症の発現割合が11.7%であると仮定した場合、95%の確率で16例の発現症例を検出するためには、194例の症例集積が必要になることから、安全性解析対象集団として200例を目標症例数として設定した。また、16例の発現症例を観察することで、過敏症の発現状況の把握が可能であると考えた。 なお、安全性解析対象症例200例を目標症例数として設定した場合、本調査における肝機能障害、QT間隔延長、高血圧、出血の発現割合をそれぞれ56.1%、17.2%、36.7%及び15.6%と仮定すると、90%の確率で、それぞれ103例、28例、65例及び25例が検出できると予想され、各事象の発現状況の把握も可能であると考えた。 <u>観察期間の設定根拠</u> 本剤の国内外で実施した臨床試験における「肝機能障害」、「QT間隔延長」、「過敏症」、「高血圧」、「出血」の90%以上が本剤投与開始後12ヵ月以内に認められたことから、本調査の観察期間を12ヵ月と設定した。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告時、中間解析実施時、調査終了時：安全性情報について包括的な検討

	を行うため 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。 - 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本特定使用成績調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 - 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定要否について検討を行う。 - 現状の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。
特定使用成績調査（<i>RET</i>融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌、<i>RET</i>遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌）	
	【安全性検討事項】 肝機能障害、QT間隔延長、過敏症、高血圧、間質性肺疾患、出血、肝機能障害を有する患者における安全性、<u>骨端離開</u>、<u>骨成長の異常</u>（<u>骨端離開を除く</u>） 【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 <u>骨端離開及び骨成長の異常</u>（<u>骨端離開を除く</u>）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 【実施計画】 目標登録症例数：安全性解析対象症例として90例 調査方式：全例調査（中央登録方式） 実施期間：2年6ヵ月（登録期間：1年6ヵ月間） 観察期間： ＜成人＞ 本剤投与開始から1年間、ただし本剤投与中止時は中止後30日または後治療開始までのいずれか早い日まで） ＜小児＞ 本剤投与開始から1年間、ただし、<u>骨端離開及び骨成長の異常</u>（<u>骨端離開を除く</u>）を除き、本剤投与中止時は中止後30日または後治療開始までのいずれか早い日まで<u>骨端離開及び骨成長の異常</u>（<u>骨端離開を除く</u>）については、本剤の投与中止に関係なく、本剤投与開始 から1年間又は特定使用成績調査（小児）の開始時のいずれか遅い時点まで <u>目標登録症例数の設定根拠</u> 本剤の国内外で実施した臨床試験のうち、<i>RET</i>融合遺伝子陽性甲状腺癌症例及び<i>RET</i>遺伝子変異陽性MTC症例における過敏症及び間質性肺疾患の発現割合はいずれも1.8%であった。本調査における過敏症及び間質性肺疾患の発現割合が1.8%であると仮定した場合、80%の確率で1例の発現症例を検出するためには89例の症例集積が必要になることから、安全性解析対象集団として90例を目標症例数として設定した。 また、安全性解析対象90例を目標登録症例数として設定した場合、本調査における肝機能障害、QT間隔延長、高血圧、出血の発現割合をそれぞれ45.0%、17.3%、39.5%及び17.3%と仮定すると、90%の確率でそれぞれ34例、11例、30例及び11例の事象が収集可能であると推測され、各事象の発現状況の把握も可能であると考えた。

	観察期間の設定根拠 本剤の国内外で実施した臨床試験における「肝機能障害」、「QT間隔延長」、「過敏症」、「高血圧」、「出血」及び「間質性肺疾患」の90%以上が12ヵ月以内に認められたことから、本調査の観察期間を12ヵ月と設定した。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告時、中間解析実施時、調査終了時：安全性情報について包括的な検討を行うため 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。 - 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本特定使用成績調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 - 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定要否について検討を行う。 - 現状の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。
	特定使用成績調査（小児）
	【安全性検討事項】 <u>骨端離開及び骨成長の異常（骨端離開を除く）</u> 【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<u>骨端離開及び骨成長の異常（骨端離開を除く）</u>の発現状況の把握 【実施計画】 目標登録症例数：<u>固形腫瘍</u>に対する承認取得以降 7年後までに本剤が投与された小児について、可能な限り全症例 調査方式：連続登録方式 登録期間：2024年2月～2031年6月（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の登録完了時点から、<u>固形腫瘍</u>に対する承認取得以降 7年後まで） 観察期間：<u>固形腫瘍</u>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 <u>固形腫瘍</u>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、甲状腺癌に対する特定使用成績調査及び<u>固形腫瘍</u>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。 【実施計画の根拠】 症例数設定根拠：再審査期間中、本剤を使用した小児の<u>骨端離開及び骨成長の異常（骨端離開を除く）</u>に関する情報を最大限収集するため。 観察期間の設定根拠： 小児患者における<u>骨端離開</u>を含む骨成長の異常を確認するためには長期間のフォローが必要と考えたことから、再審査期間内で可能な限り観察継続が出来る期間として、<u>固形腫瘍</u>に対する承認取得日以降8年間と設定した。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告時、調査終了時：安全性情報について包括的な検討を行うため 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

	節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。 - 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本特定使用成績調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 - 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定要否について検討を行う。 - 現状の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。
特定使用成績調査（<i>RET</i> 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〕）	
	【安全性検討事項】 小児患者における骨端離開及び骨成長の異常（骨端離開を除く） 【有効性に関する検討事項】 使用実態下における<i>RET</i> 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）に対する有効性 【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。 - 成人及び小児患者における有効性の検討 - 小児患者における骨端離開及び骨成長の異常（骨端離開を除く）の発現状況の把握 【実施計画】 目標登録症例数：有効性解析対象症例として28例 調査方式：全例調査（中央登録方式） 実施期間：5年間（登録期間：4年間） 観察期間： ＜成人＞ 本剤投与開始から1年間（1年生存率については1年2ヵ月間）、ただし本剤投与中止時は中止後30日または後治療開始までのいずれか早い日まで） ＜小児＞ 本剤の投与中止に関係なく、本剤投与開始から1年間 目標登録症例数の設定根拠 17001試験の奏効率から期待奏効率を28.5%と仮定し、閾値奏効率を10%とした場合、片側有意水準2.5%の検定で真の奏効率が閾値奏効率以下であることを検出力70%以上で棄却するためには28例が必要となる。 なお、市販後に本剤が投与されるがん種を網羅的に収集し、がん種偏りなく登録する必要があるため、全例調査方式で実施する。 観察期間の設定根拠 有効性の指標として1年生存率を確認するため、観察期間を1年間と設定した。 なお、小児の骨端離開を含む骨成長の異常については、本調査の観察期間終了後、小児患者を対象とする特定使用成績調査に可能な限り登録し、最大8年間の観察期間にて骨成長の異常に関する情報収集を行う。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告時、調査終了時：安全性情報について包括的な検討を行うため

	<u>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</u> <u>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</u> • <u>新たな安全性検討事項の有無も含めて、本特定使用成績調査の計画内容の変更要否について検討を行う。</u> • <u>新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定要否について検討を行う。</u> • <u>現状の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。</u>
--	---

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

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）患者を対象とした特定使用成績調査

2.医薬品安全性監視計画の概要の項の「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）患者を対象とした特定使用成績調査」を参照

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： <u>電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供</u>	
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	
	【安全性検討事項】 肝機能障害、QT間隔延長、過敏症、高血圧、間質性肺疾患、<u>骨端離開及び骨成長の異常（骨端離開を除く）</u>、出血、肝機能障害を有する患者における安全性 【目的】 本剤の安全性検討事項の発現状況、対処方法、患者選択における注意点等について情報提供し、医療従事者の適正使用に関する理解を促す。 【具体的な方法】 - 医療従事者向けの資材（適正使用ガイド）の作成、並びに各医療機関に対して医薬情報担当者による訪問及び配布 - 企業ホームページ及びPMDAホームページへの掲載 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時及び特定使用成績調査終了時に、新たな注意喚起の必要性について検討する。

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧
5. 1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
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症例の評価及び当局への報告				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査（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）	該当なし	「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」承認後の販売開始から6ヵ月後	終了	作成済み（2022年8月提出）
市販直後調査（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）	該当なし	「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」の承認取得日から6ヵ月後	終了	作成済み（2022年10月提出）
特定使用成績調査（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）	100例／200例	- 安全性定期報告時 - 中間解析実施時 - 調査終了時	実施中	報告書作成時（2025年2月予定）
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）	20例／90例	- 安全性定期報告時 - 中間解析実施時 - 調査終了時	実施中	報告書作成時（2025年10月予定）
特定使用成績調査（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〕）	28例	- 安全性定期報告時 - 調査終了時	実施中	報告書作成時（2030年8月予定）
特定使用成績調査（小児）	設定なし／固形腫瘍に対する承認取得日以降7年後までに本剤が投与された小児について、可能な限り全症例	- 安全性定期報告時 - 調査終了時	実施中	報告書作成時（2033年5月予定）

5. 2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる予定の 時期	実施状況	報告書の 作成予定日
特定使用成績調査 (<i>RET</i> 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」)	28例	- 安全性定期報告時 - 調査終了時	実施中	報告書作成時 (2030年8月予定)

5. 3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動 の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供 (<i>RET</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)	「 <i>RET</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」承認後の販売開始から6ヵ月後	終了
市販直後調査による情報提供 (<i>RET</i> 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌、 <i>RET</i> 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌)	「 <i>RET</i> 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌」、 「 <i>RET</i> 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌」の承認取得日から6ヵ月後	終了
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び配布	- 安全性定期報告時 - 特定使用成績調査終了時	実施中