

## 審議結果報告書

令和 3 年 8 月 5 日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] レットヴィモカプセル40mg、同カプセル80mg  
[一 般 名] セルペルカチニブ  
[申 請 者 名] 日本イーライリリー株式会社  
[申請年月日] 令和 2 年12月22日

### [審 議 結 果]

令和 3 年 7 月 30 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

### [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. 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。

## 審査報告書

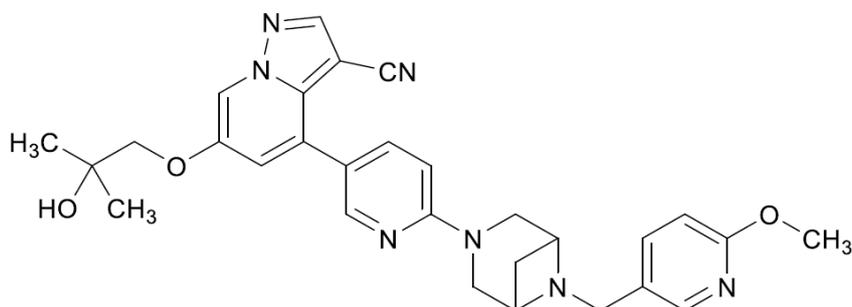
令和3年7月14日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販 売 名] レットヴィモカプセル 40 mg、同カプセル 80 mg  
[一 般 名] セルペルカチニブ  
[申 請 者] 日本イーライリリー株式会社  
[申 請 年 月 日] 令和2年12月22日  
[剤 形 ・ 含 量] 1カプセル中にセルペルカチニブ 40 mg 又は 80 mg を含有するカプセル剤  
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品  
[化 学 構 造]



分子式： C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>

分子量： 525.60

化学名：

(日 本 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

(英 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

[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号： (R2 薬) 第 495 号、令和2年11月25日付け薬生薬審発 1125 第9号)

[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

#### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の *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に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、肝機能障害、過敏症、QT 間隔延長、高血圧及び出血、並びに肝機能障害患者での使用について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

#### [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

#### [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。

#### [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. 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。

## 審査報告(1)

令和3年6月7日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

[販売名]	レットヴィモカプセル 40 mg、同カプセル 80 mg
[一般名]	セルペルカチニブ
[申請者]	日本イーライリリー株式会社
[申請年月日]	令和2年12月22日
[剤形・含量]	1カプセル中にセルペルカチニブ 40 mg 又は 80 mg を含有するカプセル剤
[申請時の効能・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
[申請時の用法・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。

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	11
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	16
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	22
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	33
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	66
9. 審査報告(1) 作成時における総合評価 .....	66

## [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

### 1.1 申請品目の概要

受容体型チロシンキナーゼである RET をコードする *RET* 遺伝子が他の遺伝子と融合することにより、MAPK 等の下流のシグナル伝達分子を恒常的に活性化する RET 融合タンパクが産生される (Nat Rev Cancer 2014; 14: 173-86 等)。当該融合タンパクは、発癌等における主要な原因の一つであり、腫瘍細胞の増殖・生存や正常細胞の腫瘍化に寄与していることが報告されている (Nat Med 2012; 18: 378-81、Nat Rev Endocrinol 2016; 12: 192-202 等)。

本薬は、米国 Loxo Oncology 社により創製された、RET 等のキナーゼを阻害する低分子化合物であり、RET のキナーゼ活性を阻害し、RET を介したシグナル伝達を阻害することにより、*RET* 融合遺伝子を有する NSCLC に対して腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

### 1.2 開発の経緯等

海外において、米国 Loxo Oncology 社により、*RET* 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者等を対象とした国際共同第 I/II 相試験 (17001 試験) が 2017 年 5 月から実施された。

米国及び EU では、17001 試験を主要な試験成績として 2019 年 12 月に承認申請が行われ、それぞれ 2020 年 5 月及び 2021 年 2 月に以下を効能・効果として承認された。なお、2021 年 4 月時点において、本薬は *RET* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に係る効能・効果にて 34 カ国で承認されている。

- 米国：

RETEVMO is indicated for the treatment of adult patients with metastatic *RET* fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate and duration of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trial(s).

- EU：

Retsevmo as monotherapy is indicated for the treatment of adults with: advanced *RET* fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) who require systemic therapy following prior treatment with immunotherapy and/or platinum-based chemotherapy.

本邦においては、17001 試験への患者の組入れが 20 年 月 から開始された。

今般、17001 試験を主要な試験成績として、本薬の承認申請が行われた。

なお、本薬は、2020 年 11 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」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品 (指定番号：(R2 薬) 第 495 号) に指定されている。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

#### 2.1.1 特性

原薬は白色～淡黄色の粉末であり、性状、溶解性、酸解離定数、吸湿性及び融点について検討されている。原薬には、少なくとも 2 種類の無水物の結晶形 (Form A 及び B) 及び 物を含む複数の 物が認められている。また、物のうち原薬の製造工程において生じる可能性のある 物

物は [redacted] 物であること、及び [redacted] 物は準安定形の結晶であり、容易に [redacted] して Form [redacted] に転移することが確認されている。原薬には Form A 及び B が含まれている。

原薬の化学構造は、NMR (<sup>1</sup>H-及び<sup>13</sup>C-NMR)、単結晶 X 線構造解析、IR、紫外可視吸収スペクトル、質量スペクトル、元素分析及び旋光度測定により確認されている。

## 2.1.2 製造方法

原薬は、① [redacted]、② [redacted] 及び③ [redacted] を出発物質として合成される。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 1）。

- CQA の特定。
- 工程パラメータのリスク評価及び PAR の検討。

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA		管理方法
確認試験	性状	製造方法、規格及び試験方法
	確認試験	製造方法、規格及び試験方法
	結晶形	製造方法、規格及び試験方法
含量		製造方法、規格及び試験方法
純度	類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
	残留溶媒	製造方法、規格及び試験方法
	無機不純物	製造方法、規格及び試験方法
	[redacted] 不純物	製造方法
	[redacted] 不純物	製造方法
水分		製造方法、規格及び試験方法
微生物限度		製造方法
粒子径		製造方法、規格及び試験方法

重要工程は、原薬の [redacted] 工程とされ、[redacted] 工程において工程管理項目及び工程管理値が設定されている。また、重要中間体として、[redacted] の中間体が管理されている。

## 2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR）、結晶形、純度試験（類縁物質（LC）、残留溶媒 [redacted] 及び [redacted] (GC)）、水分、強熱残分、粒子径及び定量法（LC）が設定されている。

## 2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケールロット： 3 ロット	25°C	60%RH	[redacted] の [redacted] ポリエチレン袋+	12 カ月
加速試験		40°C	75%RH	[redacted] ドラム	6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、XXXXXXXXXXポリエチレン袋に入れ、これをアルミ袋に入れて室温で保存するとき、24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は少なくとも XXXXカ月まで継続予定である。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 カプセル中に原薬 40 又は 80 mg を含有する即放性の硬カプセルである。製剤には、結晶セルロース及び軽質無水ケイ酸が添加剤として含まれる。

### 2.2.2 製造方法

製剤は、混合、カプセル充填及び包装・表示からなる工程により製造される。また、XXXXXXXXXX工程において工程管理が設定されている。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

- CQA の特定。
- FMECA を利用した品質リスクアセスメントに基づく CPP の検討。

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA		管理方法
性状		製造方法、規格及び試験方法
確認試験		規格及び試験方法
含量		製造方法、規格及び試験方法
純度	類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
微生物限度		製造方法、規格及び試験方法
含量均一性		製造方法、規格及び試験方法
溶出性		製造方法、規格及び試験方法

### 2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（紫外吸収スペクトル及び LC）、純度試験（類縁物質（LC））、製剤均一性（含量均一性試験）、溶出性（LC）、微生物限度及び定量法（LC）が設定されている。

### 2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 4 製剤の安定性試験

含量	試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
40 mg	長期保存試験	パイロットスケール：3 ロット	30℃	65%RH	PTP 包装（ <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> ） 及び （ <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> ） びアルミニウム箔）	12 カ月
	加速試験		40℃	75%RH		6 カ月
80 mg	長期保存試験	小規模スケール：1 ロット	30℃	65%RH	（ <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> ） びアルミニウム箔）	12 カ月
	加速試験	パイロットスケール：2 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP（XXXXXXXXXX）  
（XXXXXXXXXX）及びアルミニウム箔）に包装して室温保存するとき、24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は XXXXカ月まで継続予定である。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、結晶形の管理戦略を除き、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。なお、結晶形の管理戦略について確認中であることから、原薬及び製剤の品質に関する最終的な判断は審査報告(2)に記載する。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 RET に対する結合性 (CTD 4.2.1.1.1)

RET (組換えタンパク) に対する本薬の結合性が、表面プラズモン共鳴法により検討された。その結果、本薬の  $K_D$  値 ( $n=1$ ) は、0.047 nmol/L であった。

#### 3.1.2 RET に対する阻害作用

##### 3.1.2.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1.1、4.2.1.1.2、4.2.1.1.3、4.2.1.1.4、4.2.1.1.5、4.2.1.1.6)

野生型及び変異型 RET (組換えタンパク) のキナーゼ活性に対する本薬の阻害作用が、 $K_m$  値に相当する ATP 濃度において、 $^{33}P$  標識した ATP の基質への取込み量を指標に検討された。その結果、各種 RET に対する本薬の  $IC_{50}$  値は、表 5 のとおりであった。

表 5 野生型及び変異型 RET のキナーゼ活性に対する本薬の阻害作用

キナーゼ	n	$IC_{50}$ 値 (nmol/L)	キナーゼ	n	$IC_{50}$ 値 (nmol/L)
RET	7	$0.56 \pm 0.03$	RET <sup>Y806H</sup> *9	4	$3.0 \pm 0.14$
RET <sup>G691S</sup> *1	4	$1.3 \pm 0.12$	RET <sup>R813Q</sup> *10	4	$1.7 \pm 0.13$
RET <sup>R749T</sup> *2	4	$0.77 \pm 0.05$	RET <sup>A883F</sup> *11	4	$0.59 \pm 0.03$
RET <sup>V778I</sup> *3	4	$0.74 \pm 0.03$	RET <sup>S891A</sup> *12	4	$0.45 \pm 0.03$
RET <sup>L790F</sup> *4	4	$0.28 \pm 0.01$	RET <sup>S904A</sup> *13	4	$0.71 \pm 0.01$
RET <sup>Y791F</sup> *5	4	$0.47 \pm 0.02$	RET <sup>S904F</sup> *14	7	$0.20 \pm 0.12$
RET <sup>V804E</sup> *6	4	$10 \pm 1.0$	RET <sup>R912P</sup> *15	4	$0.21 \pm 0.03$
RET <sup>V804L</sup> *7	7	$0.42 \pm 0.09$	RET <sup>M918T</sup> *16	4	$0.33 \pm 0.03$
RET <sup>V804M</sup> *8	3	$2.2 \pm 0.24$			

平均値±標準偏差、\*1: 691 番目のグリシンがセリンに置換、\*2: 749 番目のアルギニンがトレオニンに置換、\*3: 778 番目のバリンがイソロイシンに置換、\*4: 790 番目のロイシンがフェニルアラニンに置換、\*5: 791 番目のチロシンがフェニルアラニンに置換、\*6: 804 番目のバリンがグルタミン酸に置換、\*7: 804 番目のバリンがロイシンに置換、\*8: 804 番目のバリンがメチオニンに置換、\*9: 806 番目のチロシンがヒスチジンに置換、\*10: 813 番目のアルギニンがグルタミンに置換、\*11: 883 番目のアラニンがフェニルアラニンに置換、\*12: 891 番目のセリンがアラニンに置換、\*13: 904 番目のセリンがアラニンに置換、\*14: 904 番目のセリンがフェニルアラニンに置換、\*15: 912 番目のアルギニンがプロリンに置換、\*16: 918 番目のメチオニンがトレオニンに置換

野生型及び変異型 RET (組換えタンパク) のキナーゼ活性に対する本薬の阻害作用が、FRET 法により検討された。その結果、各種 RET に対する本薬の  $IC_{50}$  値は、表 6 及び表 7<sup>1)</sup> のとおりであった。

<sup>1)</sup> 表 6 では本薬及び RET タンパクを 10 分間インキュベートした後に ATP を添加した結果、表 7 では RET タンパクに本薬及び ATP を同時に添加した結果を示した。

表 6 野生型及び変異型 RET のキナーゼ活性に対する本薬の阻害作用

キナーゼ	n	IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)
RET	8	2.8±0.74
RET <sup>A764T</sup> *1	8	1.8±0.42
RET <sup>L790F</sup>	8	0.92±0.09
RET <sup>V804M</sup>	8	6.4±0.75
RET <sup>M918T</sup>	8	1.5±0.41
RET <sup>Δ (898-901)</sup> *2	8	0.97±0.12
RET <sup>G810S</sup> *3	8	300±58

平均値±標準偏差、\*1: 764 番目のアラニンがトレオニンに置換、\*2: 898～901 番目のアミノ酸が欠失、\*3: 810 番目のグリシンがセリンに置換

表 7 野生型及び変異型 RET のキナーゼ活性に対する本薬の阻害作用

キナーゼ	n	IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)
RET	48	17±6.7
RET <sup>V804M</sup>	49	37±18
RET <sup>V804L</sup>	30	31±4.2
RET <sup>A883F</sup>	21	68±32
RET <sup>M918T</sup>	30	29±5.5
RET <sup>S891A</sup>	21	33±10

平均値±標準偏差

*KIF5B-RET*<sup>2)</sup> 融合遺伝子等を導入したヒト胎児腎臓由来 HEK-293 細胞株を用いて、RET のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、蛍光免疫測定法により検討された。その結果、各種 RET のリン酸化に対する本薬の IC<sub>50</sub> 値は表 8 及び表 9<sup>3)</sup> のとおりであった。

表 8 RET のリン酸化に対する本薬の阻害作用

キナーゼ	n	IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)
KIF5B-RET	6	3.3±0.19
RET <sup>M918T</sup>	7	0.87±0.14
KIF5B-RET <sup>V804L</sup>	8	1.5±0.05
KIF5B-RET <sup>V804M</sup>	6	10±0.56
KIF5B-RET <sup>G810S</sup>	6	180±13

平均値±標準偏差

表 9 RET のリン酸化に対する本薬の阻害作用

キナーゼ	n	IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)
KIF5B-RET	55	4.3±1.8
RET <sup>M918T</sup>	2	7.5、9.3
KIF5B-RET <sup>V804L</sup>	2	9.5、13
KIF5B-RET <sup>V804M</sup>	2	12、51

平均値±標準偏差、n=2 の場合は個別値

### 3.1.2.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1.8)

*KIF5B-RET*<sup>2)</sup> 融合遺伝子を導入したマウス線維芽細胞由来 NIH-3T3 細胞株を皮下移植したヌードマウス (3 例/群) を用いて、腫瘍体積が約 400 mm<sup>3</sup> に達した時点で本薬を単回経口投与した際の RET のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ウェスタンブロット法により検討された。その結果、RET の自己リ

<sup>2)</sup> *KIF5B* 遺伝子のエクソン 15 と *RET* 遺伝子のエクソン 12 が融合。

<sup>3)</sup> 表 8 はドキシサイクリンを 4～6 時間処置して RET タンパクを発現させた後に本薬を添加した結果、表 9 はドキシサイクリンを一晩処置して RET タンパクを発現させた後に本薬を添加した結果を示した。

ン酸化率<sup>4)</sup> は表 10 のとおりであった。

表 10 *KIF5B-RET* 融合遺伝子を導入した NIH-3T3 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおける RET の自己リン酸化率<sup>4)</sup> (%)

投与量 (mg/kg)	本薬投与後の時間 (h)				
	1	4	8	12	24
10	3±0	1±1	4±1	40±4	33±3
30	1±0	2±0	1±0	21±3	47±20

平均値±標準誤差、n=3

### 3.1.3 RET 以外のキナーゼに対する阻害作用

#### 3.1.3.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1.1, 4.2.1.1.2, 4.2.1.2.1, 4.2.1.2.3, 4.2.1.2.5)

RET 以外の 329 種類のキナーゼ (組換えタンパク) の活性に対する本薬の阻害作用が、 $K_m$  値に相当する ATP 濃度において、FRET 法又は <sup>33</sup>P 標識した ATP の基質への取込み量を指標に検討された。その結果、本薬 100 nmol/L による阻害率 (n=2) が 50%以上であったキナーゼは、VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、FGFR1、AURKB 及び AURKC であった。

RET 以外の 464 種類のキナーゼ (組換えタンパク) とリガンドの結合に対する本薬の阻害作用が、競合的結合試験法により検討された。その結果、本薬 100 nmol/L による阻害率 (n=2) が 50%以上であったキナーゼは、VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、FGFR1、FGFR2、AURKC、ABL<sup>T315I</sup><sup>5)</sup>、AXL、BMPR1B、DRAK1、DRAK2、FLT3<sup>D835H</sup><sup>6)</sup>、FLT3<sup>D835V</sup><sup>7)</sup>、FLT3<sup>D835Y</sup><sup>8)</sup>、FLT3-ITD、FLT3-ITD<sup>D835V</sup><sup>7)</sup>、FLT3-ITD<sup>F691L</sup><sup>9)</sup>、FLT3<sup>N84II</sup><sup>10)</sup>、KIT<sup>A829P</sup><sup>11)</sup>、KIT<sup>D816H</sup><sup>12)</sup>、KIT<sup>D816V</sup><sup>13)</sup>、KIT<sup>V559D/T670I</sup><sup>14)</sup>、p38Δ、PDGFRβ、PLK4、RSE、SRPK1 及び TIE1 であった。

RET 以外のキナーゼ (組換えタンパク) の活性に対する本薬の阻害作用が、 $K_m$  値に相当する ATP 濃度において、FRET 法又は <sup>33</sup>P 標識した ATP の基質への取込み量を指標に検討された。その結果、本薬の IC<sub>50</sub> 値は、表 11 のとおりであった。

4) RET の自己リン酸化率 (%) = { (本薬群における GAPDH に対するリン酸化 RET の比) / (対照群における GAPDH に対するリン酸化 RET の比) } × 100

5) 315 番目のトレオニンがイソロイシンに置換。

6) 835 番目のアスパラギン酸がヒスチジンに置換。

7) 835 番目のアスパラギン酸がバリンに置換。

8) 835 番目のアスパラギン酸がチロシンに置換。

9) 691 番目のフェニルアラニンがロイシンに置換。

10) 841 番目のアスパラギン酸がイソロイシンに置換。

11) 829 番目のアラニンがプロリンに置換。

12) 816 番目のアスパラギン酸がヒスチジンに置換。

13) 816 番目のアスパラギン酸がバリンに置換。

14) 559 番目のバリンがアスパラギン酸に置換、670 番目のトレオニンがイソロイシンに置換。

表 11 RET 以外のキナーゼの活性に対する本薬の阻害作用

キナーゼ	n	IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)	キナーゼ	n	IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)
AURKB	30	78.8±13.7	JAK1	4	>5,000
AURKC	4	214±72	JAK2	4	>5,000
AXL	4	171±57	JAK3	4	>5,000
DDR1	4	36.3±12.0	VEGFR2	4	21.9±6.6
FGFR1	14	65.4±9.8	PDGFRβ	4	2,100±380
FGFR2	14	26.7±4.4	PLK4	4	45.6±21.6
FGFR3	14	53.8±14.2	TRKA	4	>5,000
FLT3	4	41.3±2.8	TRKC	4	>5,000

平均値±標準偏差

VEGFR1 及び 3 (組換えタンパク) のキナーゼ活性に対する本薬の阻害作用が、FRET 法により検討された。その結果、VEGFR1 (n=35) 及び VEGFR3 (n=22) に対する本薬の IC<sub>50</sub> 値 (平均値±標準偏差) は、それぞれ 27.7±11.7 及び 11.9±4.3 nmol/L であった。

FGFR1、FGFR2 又は VEGFR2 を強制発現させた HEK-293 細胞株及び VEGFR3 を強制発現させた MEF 細胞株を用いて、各種キナーゼのリン酸化に対する本薬の阻害作用が、電気化学発光法又は ELISA 法<sup>15)</sup> により検討された。その結果、本薬の IC<sub>50</sub> 値は、表 12 のとおりであった。

表 12 FGFR1、FGFR2、VEGFR2 及び VEGFR3 のリン酸化に対する本薬の阻害作用

細胞株	キナーゼ	n	IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)
HEK293	FGFR1	16	248±130
	FGFR2	28	242±205
	VEGFR2	20	683±167
MEF	VEGFR3	2	21, 43

平均値±標準誤差、n=2 の場合は個別値

### 3.1.4 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

#### 3.1.4.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1.7)

RET 遺伝子異常を有するヒト悪性腫瘍由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が、DAPI 染色した細胞数を計測することにより検討された。その結果、本薬の EC<sub>50</sub> 値は、表 13 のとおりであった。

表 13 RET 遺伝子異常を有するヒト悪性腫瘍由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用

細胞株	由来	RET 遺伝子異常	EC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)
LC-2/ad	NSCLC	CCDC6-RET <sup>*1</sup>	5.89
TPC-1	甲状腺乳頭癌	CCDC6-RET <sup>*1</sup>	3.66
TT	MTC	RET <sup>C634W</sup> *2	4.12
MZ-CRC1	MTC	RET <sup>M918T</sup> *3	1.90

平均値±標準誤差、n=1、\*1: CCDC6 遺伝子のエクソン 1 と RET 遺伝子のエクソン 12 が融合、\*2: 634 番目のシステインがトリプトファンに置換、\*3: 918 番目のメチオニンがトレオニンに置換

#### 3.1.4.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1.12、4.2.1.1.14)

CCDC6-RET<sup>16)</sup> 融合遺伝子を有する LC-2/ad 細胞株を皮下移植した SCID-beige マウス (8 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が約 210 mm<sup>3</sup> に達した時点から本薬 3、10 又は 30 mg/kg が BID 21 日間経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、すべての本薬群において、22 日目時点で、対照群<sup>17)</sup> と比較して統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (いずれも p<0.0001、

<sup>15)</sup> FGFR1、FGFR2 及び VEGFR3 については ELISA 法により、VEGFR2 については電気化学発光法により検討された。

<sup>16)</sup> CCDC6 遺伝子のエクソン 1 と RET 遺伝子のエクソン 12 が融合。

<sup>17)</sup> 溶媒 (1%カルボキシメチルセルロース及び 0.5%ポリソルベート 80 水溶液) のみを投与。

Bonferroni 法)。

*KIF5B-RET*<sup>2)</sup> 融合遺伝子を有する NSCLC 患者由来 CTG-0838 腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウス (8 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が約 170 mm<sup>3</sup> に達した時点から本薬 3 又は 30 mg/kg が BID 28 日間経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、すべての本薬群において、25 日目時点で、対照群<sup>17)</sup> と比較して統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (図 1)。

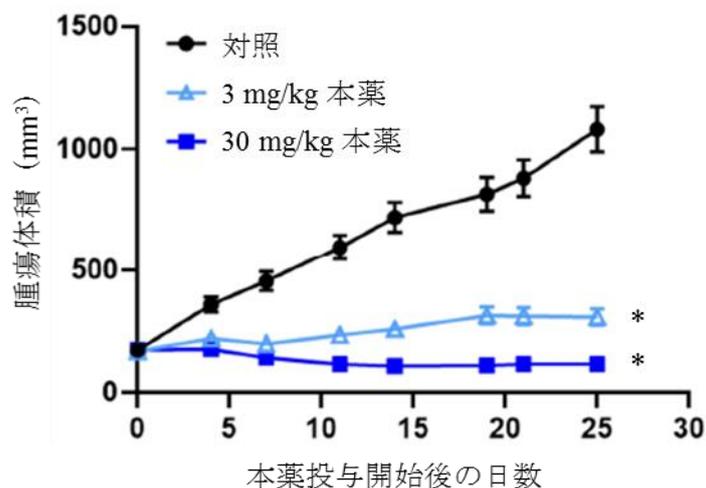


図 1 CTG-0838 腫瘍移植片を皮下移植したヌードマウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用  
n=8、平均値±標準誤差、\* : 対照群に対して p<0.0001 (Bonferroni 法)

## 3.2 副次的薬理試験

### 3.2.1 各種受容体、トランスポーター及びイオンチャネルに及ぼす影響 (CTD 4.2.1.2.7)

54 種類の受容体、トランスポーター及びイオンチャネルに対する本薬の阻害作用が、放射線標識したリガンドを用いて検討された。その結果、本薬 1 µmol/L による阻害率が 50%以上であった受容体等は、セロトニントランスポーター (70.2%) 及び  $\alpha_2c$  (h) アドレナリン受容体 (51.7%) であった。

上記の結果について、本薬の臨床推奨用量 (160 mg BID) における血漿中非結合形本薬の  $C_{max}$  は 0.301 µmol/L<sup>18)</sup> であったこと等を考慮すると、本薬の臨床使用時に、本薬による当該受容体に対する阻害作用に起因する安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

## 3.3 安全性薬理試験

### 3.3.1 中枢神経系に及ぼす影響

ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験 (5.2 参照) において、雄では本薬 5、20 及び 75 mg/kg<sup>19)</sup> QD 経口投与、並びに雌では本薬 15、50 及び 150 mg/kg<sup>20)</sup> QD 経口投与による中枢神経系に対する影響が、機能観察総合評価法等により検討された。その結果、投与 4 週時点において、雄の 75 mg/kg<sup>19)</sup> 群及び雌

<sup>18)</sup> 国際共同第 I / II 相試験 (17001 試験) において、日本人患者に本薬 160 mg を BID 経口投与した際の本薬の  $C_{max}$  (4.06 µg/mL) 及び血漿タンパク結合率 (96%) (4.2.2 参照) に基づき算出された。

<sup>19)</sup> 投与 1~7 日に 75 mg/kg が投与された後、本薬投与に伴う重篤な毒性が認められたため、投与 8~10 日は休薬、投与 11~28 日は 45 mg/kg が投与された。

<sup>20)</sup> 投与 1~15 日に 150 mg/kg が投与された後、本薬投与に伴う重篤な毒性が認められたため、投与 16~17 日は 120 mg/kg が投与、投与 18~20 日は休薬、投与 21~28 日は 120 mg/kg が投与された。

の 150 mg/kg<sup>20)</sup> 群で自発運動量の減少、雄の 75 mg/kg<sup>19)</sup> 群で平均前肢握力の低下、並びに微細運動及び立ち上がりの減少が認められた。

### 3.3.2 心血管系に及ぼす影響

#### 3.3.2.1 hERG カリウム電流等に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.1 [非 GLP 試験]、4.2.1.3.3)

各種イオンチャネル (hERG、Nav1.5、Cav1.2 及び KvLQT1/minK) をそれぞれ導入した細胞株を用いて、各種イオン電流に対する本薬 1、3、10、30 及び 100 µmol/L の影響が検討された。その結果、本薬 1、3、10、30 及び 100 µmol/L による hERG カリウム電流の阻害率 (平均値±標準誤差、n=4 又は 5) は、それぞれ 11.0±2.3、24.0±5.0、43.5±5.4、70.5±1.6 及び 90.0±2.1%であり、本薬の IC<sub>50</sub> 値は 11.7 µmol/L であった。一方、Nav1.5、Cav1.2 及び KvLQT1/minK のイオン電流に対しては、本薬 100 µmol/L まで 50%以上の阻害作用は認められなかった。

ヒト心室筋細胞を用いて、活動電位に対する本薬 1、3 及び 10 µmol/L の影響が検討された。その結果、本薬 1、3 及び 10 µmol/L による APD<sub>90</sub> の延長 (平均値±標準誤差、n=3) は、3.2±0.4、5.1±0.6 及び 7.8±0.8%であった。

hERG を導入した HEK-293 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に対する本薬 0.3、1、3 及び 10 µmol/L の影響が検討された。その結果、hERG カリウム電流の阻害率 (平均値±標準誤差、n=3) は、それぞれ 21.4±0.6、50.2±1.9、72.3±0.4 及び 88.2±0.3%であり、IC<sub>50</sub> 値は 1.1 µmol/L であった。

#### 3.3.2.2 血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.2)

ミニブタ (4 例) に本薬 2、5 及び 12 mg/kg が 1 週間間隔で順次単回経口投与され、血圧、心拍数、心電図等に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬による影響は認められなかった。

ミニブタを用いた 4 週間反復投与毒性試験 (5.2 参照) において、本薬 2、5 又は 12 mg/kg が QD 経口投与され、心電図等に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬による影響は認められなかった。

ミニブタを用いた 13 週間反復投与毒性試験 (5.2 参照) において、本薬 2、5 又は 15 mg/kg が QD 経口投与され、心電図等に対する本薬の影響が検討された。その結果、投与 13 週時点において、雌の 5 mg/kg 群で QTc 間隔延長 (対照群及び投与前値と比較して、それぞれ 12 及び 7%の延長) が認められた。

上記の所見について、臨床試験においても QT 間隔延長が認められていること (7.R.3.6 参照) から、QT 間隔延長について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起を行う予定である、と申請者は説明している。

### 3.3.3 呼吸系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.4)

ラット (8 例/群) に本薬 5、20 又は 45 mg/kg が単回経口投与され、呼吸機能 (1 回換気量、呼吸数及び分時換気量) に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬による影響は認められなかった。

## 3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

### 3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び RET 融合遺伝子陽性の NSCLC に対する有効性について、以下のよう

に説明している。

RET は、GDNF ファミリーリガンド及び GDNF ファミリー受容体  $\alpha$  と複合体を形成して二量体化し、下流のシグナル伝達分子 (MAPK、STAT、PI3K/AKT 等) を介して腫瘍増殖に関与することが報告されている (Nat Rev Cancer 2014; 14: 173-86)。

RET 遺伝子が他の遺伝子と融合することにより、RET 融合タンパクを介した MAPK 経路等のシグナル伝達経路がリガンド非依存的に活性化され、細胞増殖の亢進等が引き起こされると考えられる (Nat Med 2012; 18: 378-81、Nat Rev Endocrinol 2016; 12: 192-202 等)。また、下記の点等を考慮すると、RET 融合遺伝子は、腫瘍細胞の増殖の本体 (oncogenic driver) であることが示唆されている。

- SPC 遺伝子のプロモーターを用いて肺上皮細胞に KIF5B-RET 融合遺伝子を発現させたトランスジェニックマウスにおいて肺腺癌の形成が認められたこと等から、RET 融合遺伝子は腫瘍細胞の生存・増殖に大きく寄与すると考えられていること (Carcinogenesis 2014; 35: 2452-6)。

本薬は、RET のリン酸化を阻害することにより (3.1.2 参照)、下流のシグナル伝達分子のリン酸化を阻害し (Nat Rev Cancer 2014; 14: 173-86)、KIF5B-RET 融合遺伝子を有する NSCLC 患者由来腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した (3.1.4.2 参照)。

以上より、RET 融合遺伝子陽性の NSCLC に対する本薬の有効性は期待できると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

動物における本薬の PK は、ラット、ミニブタ等において検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。

##### 4.1 吸収

###### 4.1.1 単回投与

雄性ラットに本薬 1 mg/kg を単回静脈内投与、又は本薬 10 若しくは 30 mg/kg を単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (表 14)。本薬 10 及び 30 mg/kg を経口投与した際の BA は、それぞれ 62.5 及び 73.2%であった。

表 14 本薬の PK パラメータ (雄性ラット、単回静脈内又は経口投与)

投与量 (投与経路)	n	C <sub>max</sub> <sup>*1</sup> ( $\mu\text{g/mL}$ )	t <sub>max</sub> <sup>*2</sup> (h)	AUC <sub>last</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (mL/h/kg)	V <sub>d</sub> (L/kg)
1 mg/kg (静脈内)	3	3.25 $\pm$ 0.892	—	4.08 $\pm$ 0.713	4.80 $\pm$ 1.07	237 $\pm$ 35.0	1.62 $\pm$ 0.195
10 mg/kg (経口)	3	1.44 $\pm$ 0.414	2.00 (0.250, 24.0)	25.5 $\pm$ 0.526	—	—	—
30 mg/kg (経口)	3	4.69 $\pm$ 0.299	0.250 (0.250, 24.0)	89.6 $\pm$ 24.3	—	—	—

平均値 $\pm$ 標準偏差、\*1: 静脈内投与では C<sub>0</sub>、\*2: 中央値 (最小値, 最大値)、—: 算出せず

###### 4.1.2 反復投与

雌雄ミニブタに、本薬 2、5 又は 12 mg/kg を QD 28 日間反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (表 15)。検討された用量範囲において、本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>24h</sub> は概ね用量に比例して増加した。

反復投与に伴い、本薬の曝露量は増加する傾向が認められた。本薬の PK パラメータに明確な性差は認められなかった。

表 15 本薬の PK パラメータ (雌雄ミニブタ、28 日間反復経口投与)

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	n	C <sub>max</sub> (μg/mL)		t <sub>max</sub> (h) *		AUC <sub>24h</sub> (μg·h/mL)	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	2	6	0.15±0.0151	0.184±0.0322	4.00 (4.00, 8.00)	8.00 (4.00, 8.00)	2.73±0.294	3.24±0.685
	5	6	0.294±0.0673	0.417±0.114	4.00 (4.00, 24.0)	6.00 (4.00, 8.00)	5.41±1.27	7.12±1.49
	12	6	0.795±0.190	1.02±0.212	4.00 (2.00, 4.00)	4.00 (4.00, 8.00)	11.6±2.55	17.8±3.17
22	2	6	0.246±0.0507	0.297±0.0845	4.00 (4.00, 8.00)	4.00 (0, 4.00)	4.50±1.12	5.86±1.60
	5	6	0.528±0.123	0.593±0.126	4.00 (0, 4.00)	4.00 (1.00, 4.00)	9.53±2.26	11.5±2.11
	12	6	0.875±0.0785	1.36±0.258	6.00 (4.00, 8.00)	8.00 (0, 8.00)	17.0±2.19	29.3±5.28

平均値±標準偏差、\*：中央値 (最小値, 最大値)

#### 4.1.3 *in vitro* における膜透過性

ブタ腎臓由来 LLC-PK1 細胞株を用いて、本薬の膜透過性が検討された。その結果、本薬 (0.1~100 μmol/L) の P<sub>appA→B</sub> は、検討された濃度範囲において、22.7~101.8×10<sup>-6</sup> cm/秒であった。申請者は、高膜透過性のプロプラノロールの P<sub>appA→B</sub> の値 (Pharm Res 2006; 23: 864-72) 等を考慮すると、本薬の膜透過性は高いと考える旨を説明している。

## 4.2 分布

### 4.2.1 組織分布

雄性有色ラットに <sup>14</sup>C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィにより、放射能の組織分布が検討された。その結果、放射能は広範な組織に分布し、大部分の組織における放射能濃度は投与 2 時間後に最高値を示した。①ぶどう膜、②胆汁、③ハーダー腺、④肝臓、⑤下垂体及び⑥唾液腺における組織中放射能濃度の最大値 (それぞれ①118、②19.8、③18.4、④14.9、⑤14.0、及び⑥10.5 μg Eq./g) は、血液中放射能濃度の最大値 (1.81 μg Eq./g) と比較して特に高値を示した。大部分の組織における放射能濃度は投与 72 時間後までに定量下限値 (0.0545 μg Eq./g) 未満となったものの、ぶどう膜等の有色組織では投与 672 時間後においても放射能が検出された。以上より、申請者は、本薬又は本薬の代謝物がメラニンに結合することが示唆された旨を説明している。

### 4.2.2 血漿タンパク結合

マウス、ラット、イヌ、ミニブタ及びヒトの血漿と本薬<sup>21)</sup> を 37°C で 4.5 時間インキュベートし、平衡透析法により、本薬の血漿タンパク結合が検討された。その結果、マウス、ラット、イヌ及びミニブタにおける本薬の血漿タンパク結合率は、それぞれ 98.4、97.2、89.9 及び 88.3% であった。また、ヒトにおける本薬の血漿タンパク結合率は、検討された濃度範囲で概ね一定であり、95.9~96.4% であった。

ヒト血清アルブミン (4%) 又はヒト α1-酸性糖タンパク (0.05 及び 0.2%) と本薬 (0.1~20 μmol/L) を 37°C で 4.5 時間インキュベートし、平衡透析法により、ヒト血清アルブミン及びヒト α1-酸性糖タン

<sup>21)</sup> マウス、ラット、イヌ及びミニブタの血漿を用いた検討は 1 μmol/L、ヒトの血漿を用いた検討は 0.1~20 μmol/L で行われた。

パクに対する本薬の結合が検討された。その結果、ヒト血清アルブミン（4%）及びヒト  $\alpha$ 1-酸性糖タンパク（0.05 及び 0.2%）とインキュベートした際の本薬の血漿タンパク結合率は、それぞれ 92.7～93.5、29.4～53.6 及び 71.0～87.0%であった。以上より、申請者は、ヒト血漿中において、本薬は主に血清アルブミンに結合すると考える旨を説明している。

#### 4.2.3 血球移行性

マウス、ラット、イヌ及びヒトの血液と本薬（1  $\mu$ mol/L）を 37°C で 30 分間インキュベートし、本薬の血球移行性が検討された。その結果、マウス、ラット、イヌ及びヒトにおける本薬の血液/血漿中濃度比は、それぞれ 0.65、0.62、0.99 及び 0.70 であった。以上より、申請者は、ヒトにおいて本薬は主に血漿に分布すると考える旨を説明している。

#### 4.2.4 胎盤通過性及び胎児移行性

本薬の胎盤通過性及び胎児移行性については検討されていない。申請者は、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、胎児に対する催奇形性等が認められたこと（5.5 参照）等から、本薬は胎盤を通過し、胎児へ移行する可能性がある旨を説明している。

### 4.3 代謝

#### 4.3.1 *in vitro*

マウス、ラット、イヌ、ミニブタ及びヒトの肝ミクロソーム又は肝細胞と本薬（5  $\mu$ mol/L）を 37°C でインキュベート<sup>22)</sup> し、本薬の代謝物が検討された。その結果、マウス、ラット、イヌ、ミニブタ及びヒトの肝ミクロソームにおいて主に M2（*N*-酸化体）が検出され、M1（グルタチオン抱合体）、M3（脱メチル体）、M4（*N*-脱アルキル体）及び M5（酸化体）も認められた。また、マウス、ミニブタ及びヒトの肝細胞において主に M2 が、ラット及びイヌの肝細胞において主に M3 が検出された。

遺伝子組換えヒト CYP 分子種（1A2、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4）と本薬（1.0  $\mu$ mol/L）を NADPH 存在下、37°C で 20 分間インキュベートした。その結果、本薬の残存率は、CYP3A4 存在下で 4%であった一方、検討された他の CYP 分子種の存在下で 93～98%であった。申請者は、当該結果等から、ヒトにおける本薬の代謝には主に CYP3A4 が関与すると考える旨を説明している。なお、CYP3A を介した本薬の薬物動態学的相互作用については、「6.2.3.1 イトラコナゾール又はリファンピシンの薬物相互作用試験」の項に記載する。

#### 4.3.2 *in vivo*

雄性マウスに本薬 300 mg/kg を単回経口投与し、本薬の血漿中代謝物が検討された。その結果、投与 1 時間後の血漿中には、主に未変化体、M2 及び M5 が認められた（血漿中に検出された本薬及び本薬の代謝物の総量<sup>23)</sup> に対する割合は、96、2 及び 2%）。

<sup>22)</sup> 肝ミクロソームを用いた検討では 60 分間、肝細胞を用いた検討では 2 時間インキュベートした。

<sup>23)</sup> 血漿検体を LC で分離して得られたクロマトグラムにおける、本薬及び本薬の代謝物のピーク面積の合計。

## 4.4 排泄

### 4.4.1 尿中排泄

雌性ミニブタに本薬 1 mg/kg を単回静脈内投与した際の、投与 48 時間後までの本薬の尿中排泄率は 2.63%であった。申請者は、以上の検討結果等から、尿中排泄は本薬の主な排泄経路ではないと考える旨を説明している。

### 4.4.2 乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄については検討されていない。申請者は、本薬は BCRP の基質であること（4.5.3 参照）等を考慮すると、本薬は乳汁中に排泄される可能性がある旨を説明している。

## 4.5 薬物動態学的相互作用

### 4.5.1 酵素阻害

申請者は、本薬による代謝酵素の阻害を介した薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

本薬を申請用法・用量で投与した際の血漿中非結合形本薬の  $C_{max}$  (0.301  $\mu\text{mol/L}$ )<sup>18)</sup>、下記の検討結果等を考慮すると、臨床使用時に、本薬による CYP1A2、2B6、2C9、2C19 及び 2D6 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。一方、本薬による CYP2C8 及び CYP3A の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性はあると考える。なお、CYP2C8 及び 3A を介した本薬の薬物動態学的相互作用については、「6.2.3.3 レパグリニドとの薬物相互作用試験」及び「6.2.3.2 ミダゾラムとの薬物相互作用試験」の項に記載する。

- ヒト肝ミクロソームと本薬 (0.1~50  $\mu\text{mol/L}$ ) を CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質<sup>24)</sup> 及び NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種の基質の代謝に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP2C8 及び 2C9 の基質の代謝に対して阻害作用を示し、 $IC_{50}$  値はそれぞれ 3.4 及び 39.4  $\mu\text{mol/L}$  であった。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームと本薬 (5.0~75  $\mu\text{mol/L}$ ) を NADPH 存在下でプレインキュベートした後に、CYP3A の基質 (ミダゾラム) とインキュベートし、CYP3A の基質の代謝に対する本薬の時間依存的阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP3A の基質の代謝に対して時間依存的阻害作用を示し、 $K_i$  値及び  $k_{inact}$  値はそれぞれ 9.0  $\mu\text{mol/L}$  及び 0.013  $\text{min}^{-1}$  であった。

### 4.5.2 酵素誘導

申請者は、本薬による代謝酵素の誘導を介した薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

本薬を申請用法・用量で投与した際の血漿中非結合形本薬の  $C_{max}$  (0.301  $\mu\text{mol/L}$ )<sup>18)</sup>、下記の検討結果等を考慮すると、臨床使用時に、本薬による CYP1A2、2B6 及び 3A の誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。

<sup>24)</sup> CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 の基質として、それぞれフェナセチン、ブプロピオン、アモジアキシン、トルブタミド、S-メフェニトイン、デキストロメトर्फェン及びミダゾラムが用いられた。

- ヒト初代培養肝細胞を本薬(0.03~100 µmol/L)存在下で2日間インキュベートし、CYP分子種(1A2、2B6及び3A)の mRNA 発現量及び酵素活性が検討された。その結果、本薬は、CYP1A2、2B6及び3A4の mRNA 発現に対して、それぞれの陽性対照<sup>25)</sup>の最大 55、143 及び 114%の誘導作用を示した。一方、CYP1A2、2B6 及び 3A の酵素活性に対して、本薬は明確な誘導作用を示さなかった。

#### 4.5.3 トランスポーター

申請者は、本薬によるトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

下記の検討結果等から、本薬は、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 及び MATE2-K の基質ではなく、P-gp 及び BCRP の基質であることが示された。しかしながら、国際共同第 I / II 相試験 (17001 試験) における BCRP 阻害剤の併用投与の有無による安全性プロファイルに明確な差異は認められなかったこと等を考慮すると、本薬と BCRP 阻害剤との併用が臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える。なお、P-gp を介した本薬の薬物動態学的相互作用については、「6.2.3.1 イトラコナゾール又はリファンピシンの薬物相互作用試験」の項に記載する。

- ヒト P-gp を発現させた LLC-PK1 細胞株を用いて、P-gp を介した本薬 (0.1~100 µmol/L) の輸送が検討された。その結果、P-gp 発現細胞株及び非発現細胞株における本薬の efflux ratio は、それぞれ 6.3~25.6 及び 0.4~1.0 であった。
- ヒト BCRP を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK II 細胞株を用いて、BCRP を介した本薬 (1 µmol/L) の輸送が検討された。その結果、本薬の efflux ratio は、BCRP 阻害剤 (Ko 143、0.3 µmol/L) 非存在下及び存在下で、それぞれ 23.6 及び 0.79 であった。
- ヒト OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 及び MATE2-K を発現させた MDCK II 細胞株を用いて、各トランスポーターを介した本薬 (3 µmol/L) の輸送が検討された。その結果、本薬の取込み量について、各トランスポーターの阻害剤<sup>26)</sup> 非存在下に対する存在下の比はいずれも 2 未満であった。

また、本薬を申請用法・用量で投与した際の血漿中非結合形本薬の  $C_{max}$  (0.301 µg/mL)<sup>18)</sup>、下記の検討結果等を考慮すると、臨床使用時に、本薬による P-gp、BCRP、BSEP、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3 及び MATE2-K の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。一方、本薬による MATE1 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性はあると考える。しかしながら、国際共同第 I / II 相試験 (17001 試験) における MATE1 の基質の併用投与の有無による安全性プロファイルに明確な差異は認められなかったこと等を考慮すると、本薬と MATE1 の基質との併用が臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える。

- ヒト P-gp を発現させた LLC-PK1 細胞株、ヒト BSEP を発現させた昆虫卵巣由来 Sf9 細胞株から調製した膜小胞、並びにヒト BCRP、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 及

<sup>25)</sup> CYP1A2、2B6 及び 3A4 の陽性対照として、それぞれオメプラゾール (50 µmol/L)、フェノバルビタール (1,000 µmol/L) 及びリファンピシン (10 µmol/L) が用いられた。

<sup>26)</sup> OAT1 及び OAT3 阻害剤としてプロベネシド (100 µmol/L)、OCT1 及び OCT2 阻害剤としてキニジン (1,000 µmol/L)、OATP1B1 及び OATP1B3 阻害剤としてリファンピシン (100 µmol/L)、MATE1 及び MATE2-K 阻害剤としてシメチジン (100 µmol/L) が用いられた。

び MATE2-K を発現させた MDCK II 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質<sup>27)</sup> の輸送に対する本薬 (0.1~30 µmol/L<sup>28)</sup> の阻害作用が検討された。その結果、本薬は P-gp、BCRP、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 及び MATE2-K の基質の輸送を阻害し、IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 5.40、5.10、12.9、18.0、8.32、0.666 及び 3.42 µmol/L であった。一方、BSEP、OAT1、OAT3 及び OCT1 の基質の輸送に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。

#### 4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

##### 4.R.1 組織分布について

機構は、本薬又は本薬の代謝物がメラニンに結合することが示唆されたこと (4.2.1 参照) から、メラニン含有組織における本薬の安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

下記の点等を考慮すると、本薬又は本薬の代謝物のメラニン含有組織への分布が、本薬の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低いと考える。

- ミニブタを用いた 4 及び 13 週間反復投与毒性試験において、メラニン含有組織である眼に対する毒性所見は認められなかったこと (5.2 照)。
- 国際共同第 I / II 相試験 (17001 試験) において、MedDRA SOC の「皮膚および皮下組織障害」並びに「眼障害」に関連する全 Grade の有害事象は、それぞれ 55.9% (417/746 例) 及び 7.8% (58/746 例) で認められたものの、有害事象の多くは Grade 2 以下であり、安全性上の特段の懸念は認められなかったこと。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では、溶媒として、*in vivo* 試験では 1%カルボキシメチルセルロースナトリウム及び 0.02%ドデシル硫酸ナトリウム水溶液、*in vitro* 試験では DMSO が用いられた。

また、毒性試験に用いる動物種について、*in vitro* における代謝物のヒトとの類似性 (4.3.1 参照)、経口投与時の BA (4.1.1 参照) 等を踏まえ、ラット及びミニブタが選択された。

##### 5.1 単回投与毒性試験

ラット及びミニブタを用いた以下の毒性試験の結果に基づき、本薬の急性毒性が評価された (表 16)。その結果、本薬の概略の致死量はラットで 2,000 mg/kg 超、ミニブタで 65 mg/kg 超と判断された。

<sup>27)</sup> P-gp、BCRP、BSEP、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質として、それぞれキニジン (2.5 µmol/L)、プラズシン (2 µmol/L)、タウロコール酸 (1 µmol/L)、パラアミノ馬尿酸 (2 µmol/L)、エストロン-3-硫酸塩 (0.1 µmol/L)、1-methyl-4-phenylpyridinium (2 µmol/L)、メトホルミン (10 µmol/L)、エストラジオール-17β-D-グルクロニド (2 µmol/L) 及び Cholecystokinin Octapeptide (2 µmol/L)、MATE1 及び MATE2-K の基質としてメトホルミン (10 µmol/L) が用いられた。

<sup>28)</sup> P-gp の検討は 0.1~100 µmol/L で行われた。

表 16 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (Sprague Dawley)	経口	0、250、500、 1,000、2,000	急性毒性について、げっ歯類を用いた小核試験の予備試験 (単回投与) にて評価 ≥250：体重減少、多染性赤血球比率減少 ≥500：立毛	>2,000	参考 4.2.3.3.2.1
雄 ラット (Sprague Dawley)	経口	0、500、1,000、 2,000	急性毒性について、げっ歯類を用いた小核試験の予備試験 (単回投与) にて評価 ≥500：立毛、円背位、体重減少、大腿骨・胸骨の骨髄の細胞数減少・壊死、赤血球生成障害 ≥1,000：多染性赤血球比率減少	>1,000	4.2.3.3.2.2
雄 ラット (Sprague Dawley)	経口	0、37.5、75、 150、300、500	急性毒性について、げっ歯類を用いた小核試験 (単回投与) にて評価 ≥75：体重増加量の減少、多染性赤血球比率減少 ≥150：胸骨の骨髄の細胞数減少・有糸分裂増加 ≥300：体重減少、胸骨の骨髄の多分葉細胞・壊死	>500	4.2.3.3.2.3
雌雄 ミニブタ (ゲッチング ン)	経口	0、5、25、65	急性毒性について、2週間反復投与毒性試験にて評価 初回投与後、一般状態に特記すべき変化なし	>65	参考 4.2.3.2.5

## 5.2 反復投与毒性試験

ラット (4日間、並びに2、4及び13週間)<sup>29)</sup> 及びミニブタ (2、4及び13週間) を用いた反復投与毒性試験が実施された (表 17)。その結果、ラット及びミニブタにおいて、主に造血系、リンパ系組織、消化管、生殖系及び骨端成長板に対する影響が認められた。また、ラットにおいて、各種組織における鉍質沈着及び切歯の異常が認められた。

ラット及びミニブタを用いた13週間反復投与毒性試験の無毒性量 (①雄性ラット：7.5 mg/kg/日、②雌性ラット：25 mg/kg/日、③雄性ミニブタ：2 mg/kg/日未満、④雌性ミニブタ：5 mg/kg/日) における本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{24h}$  は、それぞれ①1.49 µg/mL 及び 18.5 µg·h/mL、②10.7 µg/mL 及び 50.4 µg·h/mL、③0.255 µg/mL 及び 4.71 µg·h/mL、④0.565 µg/mL 及び 11.9 µg·h/mL であり、臨床曝露量<sup>30)</sup> と比較して、それぞれ①0.4 及び 0.2 倍、②3 及び 0.7 倍、③0.06 及び 0.06 倍未満、④0.1 及び 0.2 倍であった。

<sup>29)</sup> 雌性ラットと比較して、雄性ラットにおける本薬の全身曝露量 ( $C_{max}$  及び  $AUC_{24h}$ ) が高かったことから、ラットを用いた反復投与毒性試験における雄性ラットに対する本薬の用量は、雌性ラットより低用量が設定された。

<sup>30)</sup> 国際共同第 I / II 相試験 (17001 試験) において、日本人患者に本薬 160 mg を BID 経口投与した際の本薬の  $C_{max}$  は 4.06 µg/mL、 $AUC_{24h}$  は 74.2 µg·h/mL であった。

表 17 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Sprague-Dawley)	経口	4日間 (QD)	雄: 0、10、30、100 雌: 0、30、100、300	100、300 (雄雌の順、以下、同様) : 削瘦 (雌)、円背位 (雌)、立毛 (雌)、体重増加量の減少 (雄)、体重減少 (雌)、摂餌量の減少	無毒性量は評価されていない	参考 4.2.3.2.1
雌雄ラット (Sprague-Dawley)	経口	2週間 (QD)	雄: 0、10、30、100 雌: 0、20、60、180	≥10、20: 網状赤血球減少、好中球・単球増加 (雄)、血小板減少 (雄)、脾臓のチモージェン顆粒減少*1 ≥30、60: 赤血球・ヘモグロビン・ヘマトクリット増加 (雄)、リンパ球減少、血中トリグリセリド・ALT・AST・リン増加、血中ALP増加 (雌)、血中アルブミン減少、大腿骨・胸骨の骨端軟骨異形成・骨髄細胞数減少 100、180: 削瘦 (雄)、立毛 (雄)、粗毛 (雄)、体重増加量・体重の減少 (雄)、血中総ビリルビン増加 (雄)、血中コレステロール増加、胸腺・肝臓重量減少 (雄)、脾臓の単細胞壊死 (雄)、胃の鈣質沈着、腎臓・大動脈・冠状血管系の鈣質沈着 (雄)、胸腺の萎縮 (雄)	10、20	参考 4.2.3.2.2
雌雄ラット (Sprague-Dawley)	経口	4週間 (QD) + 休薬 4週間	雄: 0、5、20、75/45*2 雌: 0、15、50、150/120*3	切迫安楽死: 75/45 (雄 2/15 例)、150/120 (雌 1/15 例)、削瘦、斜視、口周囲・頸部・肢の汚れ ≥5、15: 血小板減少 (雄) ≥20、50: 網状赤血球減少 (雄)、ヘモグロビン・ヘマトクリット・平均赤血球容積・平均赤血球ヘモグロビン増加、血中ALT・ALP・リン増加、血中コレステロール増加 (雄)、大腿骨の骨端軟骨異形成*1 75/45、150/120: 透明口腔内分泌物 (雌)、被毛の赤色化 (雌)、立毛、粗毛 (雌)、白色切歯、不正咬合、円背位、体重減少 (雄)、体重増加量・摂餌量の減少、自発運動量の減少*4、平均前肢握力の低下 (雄)*4、微細運動・立ち上がりの減少 (雄)*4、白血球・好中球・単球・大型非染色細胞数増加 (雌)、血中A/G減少 (雌)、血中総タンパク・アルブミン減少、血中AST増加、血中グルコース減少 (雄)、血中尿素窒素増加 (雌)、肝臓・胸腺重量減少 (雄)、大腿骨の骨髄細胞数減少、胸骨の骨端軟骨異形成、胃の鈣質沈着、大動脈・脳・心臓の鈣質沈着 (雄)、歯の象牙芽細胞の異形成、歯の象牙質・エナメル質の不規則性、脾臓の腺房細胞のチモージェン顆粒減少・変性/壊死、十二指腸のブルンナー腺の陰窩・導管拡張 (雄)、舌の上皮の萎縮、肺の肺胞マクロファージ増加 回復性: 切歯の所見を除き、回復性あり	20、50	4.2.3.2.3
雌雄ラット (Sprague-Dawley)	経口	13週間 (QD) + 休薬 4週間	雄: 0、2、7.5、20 雌: 0、7.5、25、75	死亡・切迫安楽死: 0 (雄 1/15 例*5)、2 (雄 1/15 例*6)、25 (雌 1/15 例*7) ≥2、7.5: 被毛菲薄化、ヘモグロビン・ヘマトクリット増加、 ≥7.5、25: 体重増加量・摂餌量の増加 (雌)、網状赤血球減少 (雄)、平均赤血球容積・平均赤血球ヘモグロビン増加、血中アルブミン減少 (雌)、精巣の精細管変性/萎縮*1、膣の上皮粘液分泌増加*1、性周期の変化*1 20、75: 不正咬合、白色切歯、切歯欠損 (雌)、削瘦 (雄)、体温低下 (雄)、体重増加量の減少 (雄)、血中リン増加、血中総タンパク・A/G減少 (雌)、尿pH増加、精巣・精巣上体重量減少、精巣の小型化・軟化、精巣上体の管腔内細胞残屑・精子減少、大腿骨・胸骨の骨髄細胞数減少、肺の肺胞マクロファージ増加 回復性: 切歯・精巣・精巣上体の所見を除き、回復性あり	7.5、25	4.2.3.2.4
雌雄ミニブタ (ゲッチンゲン)	経口	2週間 (QD)	0、5、25、65	切迫安楽死: 25 (雌 1/3 例)、65 (雄 3/3 例、雌 3/3 例)、摂餌量減少・無摂餌、直腸温上昇、軟便、腸管関連リンパ組織・パイエル板・脾臓のリンパ球低細胞性、前胃の上皮の壊死・萎縮・有糸分裂増加・細菌、小腸の絨毛の鈍化・癒合、大腸の萎縮・壊死・慢性炎症・細	5*12	参考 4.2.3.2.5

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
				菌、膵臓の腺房細胞のアポトーシス増加 ≥5：網状赤血球・赤血球減少、血中アルブミン・カルシウム・ナトリウム・クロール減少、大腿骨・胸骨の骨髓細胞数減少、胸腺のリンパ球低細胞性、副腎皮質空胞化（雌） ≥25：活動性低下、嘔吐、血中グロブリン増加、血中 A/G 減少、副腎・腎臓重量減少（雌）、卵巣の萎縮、前胃の上皮の好中球浸潤（雌）、膵臓のチモーゲン顆粒減少		
雌雄 ミニブタ (ゲッチンゲン)	経口	4週間 (QD) + 休薬 4週間	0、2、5、12	≥2：舌・前胃の上皮の萎縮 ≥5：赤血球増加、下顎・腸間膜リンパ節のリンパ球低細胞性 12：血中尿素窒素増加（雌）、血中 ALP・カリウム・リン増加 回復性：あり	12*12	4.2.3.2.6
雌雄 ミニブタ (ゲッチンゲン)	経口	13週間 (QD) + 休薬 4週間	0、2、5、15*8	切迫安楽死：0（雌 1/6 例*9）、2（雌 1/6 例*10）、15（雄 3/6 例、雌 4/6 例）、跛行、起立不同意、横臥位、疼痛*11、赤色口腔内分泌物、活動性低下、食欲不振、前胃の上皮の萎縮・変性/壊死・びらん/潰瘍・好中球浸潤、食道の上皮の萎縮・変性/壊死・好中球浸潤・びらん/潰瘍、舌の上皮の萎縮、大腿骨の骨端軟骨異形成、卵巣の黄体減少 ≥2：精巣・精巣上体重量減少、精巣の精細管変性/萎縮、精巣上体の管腔内細胞残屑、卵巣の黄体嚢胞 5：QTc 間隔延長（雌） 回復性：精巣・精巣上体の所見を除き、回復性あり	雄：<2 雌：5	4.2.3.2.7

\*1：無毒性量以下の用量で認められた所見については、重篤性、関連する異常又は毒性所見の有無等を踏まえ、毒性学的意義は低いと判断されている、\*2：投与 1～7 日に 75 mg/kg が投与された後、本薬投与に伴う重篤な毒性が認められたため、投与 8～10 日は休薬、投与 11～28 日は 45 mg/kg が投与された、\*3：投与 1～15 日に 150 mg/kg が投与された後、本薬投与に伴う重篤な毒性が認められたため、投与 16～17 日は 120 mg/kg が投与、投与 18～20 日は休薬、投与 21～28 日は 120 mg/kg が投与された、\*4：機能観察総合評価法及び自発運動量検査における所見であるが、一般状態の悪化及び体重・体重増加量の減少に伴う二次的な変化であり、中枢神経系に対する本薬の影響を示唆する所見ではないと判断されている、\*5：左眼球突出が認められたため、投与 21 日に安楽死された、\*6：右後肢不全及び浮腫を伴う一般状態の悪化が認められたため、休薬 28 日に安楽死された。病理組織学的検査において、右後肢に混合細胞炎症が認められたが、用量反応性のない変化であること等から、本薬と関連のない瀕死と判断されている、\*7：投与 91 日にケージに引っかかった状態で死亡が確認された。本薬と関連のない偶発的事故と判断されている、\*8：本薬投与に伴う重篤な毒性が認められたため、15 mg/kg 群の雄 3 例は投与 27 日、雌 4 例は投与 26 日にそれぞれ安楽死された。同群の雄 3 例及び雌 2 例について、それぞれ投与 27 及び 26 日に投与を中止し、回復群として評価された、\*9：活動性低下、食欲不振等を伴う状態悪化が認められたため、投与 89 日に安楽死された、\*10：足蹄の擦過傷及び肢の内出血を伴う状態悪化が認められたため、投与 90 日に安楽死された。本薬投与に関連した病理所見が認められなかったこと等から、本薬と関連のない瀕死と判断されている、\*11：疼痛を示唆する、起立時に四肢を胴体の下にする姿勢が認められた、\*12：申請者は毒性学的意義がないこと等から当該用量を無毒性量と判断しているものの、機構は認められた所見の内容を踏まえると、無毒性量と判断することは困難であり、HNSTD と判断することが適切と考える

### 5.3 遺伝毒性試験

*in vitro* 試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた小核試験、*in vivo* 試験として、げっ歯類を用いた小核試験が実施された（表 18）。げっ歯類を用いた小核試験において陽性結果が認められ、本薬は染色体異常誘発性があると判断された。当該試験で小核誘発作用が認められなかった最大用量（75 mg/kg）における本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>24h</sub> は、それぞれ 15.2 µg/mL 及び 245 µg・h/mL であり、臨床曝露量<sup>30)</sup>と比較して、それぞれ 3.7 及び 3.3 倍であった。

表 18 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ 又は $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 又は用量 ( $\text{mg}/\text{kg}$ )	試験成績	添付資料 CTD
in vitro	細菌を用いた復帰突然変異試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100	S9-	0、1.5、5、15、50、150、 500 <sup>*1</sup> 、1,500 <sup>*1</sup> 、5,000 <sup>*1*2</sup>	陰性	参考 4.2.3.3.1.1
			S9+	0、1.5、5、15、50、150、 500 <sup>*1</sup> 、1,500 <sup>*1</sup> 、5,000 <sup>*1</sup>		
	細菌を用いた復帰突然変異試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2uvrA	S9-	0、33.3、100、333、 1,000 <sup>*1</sup> 、3,333 <sup>*1</sup> 、5,000 <sup>*1</sup>	陰性	4.2.3.3.1.2
			S9+	0、33.3、100、333、 500 <sup>*3</sup> 、750 <sup>*3</sup> 、1,000 <sup>*1</sup> 、 2,000 <sup>*1*3</sup> 、3,333 <sup>*1</sup> 、5,000 <sup>*1</sup>		
	ヒト末梢血リンパ球を用いた小核試験	ヒト末梢血リンパ球	S9- (4時間)	0、15、50、150 <sup>*1</sup>	陰性	4.2.3.3.1.3
			S9+ (4時間)	0、15、50、500 <sup>*1</sup>		
S9- (24時間)			0、5、7、9			
in vivo	げっ歯類を用いた小核試験	雄ラット (Sprague-Dawley) 骨髄	/	0、37.5、75、150、300、 500 (経口、単回)	$\geq 150$ : 陽性	4.2.3.3.2.3

\*1：沈殿物が認められた、\*2：TA98 で増殖抑制が認められた、\*3：TA98 及び TA100 のみで設定された

#### 5.4 がん原性試験

本薬は進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。

#### 5.5 生殖発生毒性試験

雄性ラットを用いた受胎能試験、雌性ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生試験、並びにラット用いた胚・胎児発生に関する試験が実施された（表 19）。①雄性ラット及び②雌性ラットの生殖能に対する無毒性量（それぞれ①3 mg/kg/日未満及び②25 mg/kg/日）における本薬の  $C_{\max}$  及び  $AUC_{24h}$  は、それぞれ①0.846  $\mu\text{g}/\text{mL}$  及び 12.1  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、②4.06  $\mu\text{g}/\text{mL}$  及び 16.3  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  であり、臨床曝露量<sup>30)</sup>と比較して、それぞれ①0.2 及び 0.2 倍未満、②1 及び 0.2 倍であった。ラットの胚・胎児発生に対する無毒性量 (50 mg/kg/日未満) における本薬の  $C_{\max}$  及び  $AUC_{24h}$  は、それぞれ 9.58  $\mu\text{g}/\text{mL}$  及び 75.8  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  であり、臨床曝露量<sup>30)</sup>と比較して、それぞれ 2 及び 1 倍であった。

表 19 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能試験	雄ラット (Sprague Dawley)	経口	交配前 28 日間～交配期間 (QD)	0、3、10、30	親動物： ≥3：精巣の胚細胞枯渇・精子細胞残存 30：脱水、円背位、粗毛、立毛、眼の褐色・赤色分泌物、削瘦、不正咬合、切歯の折れ・欠損・変色、体重・体重増加量の減少、精子形態異常（精子頭部離断、鞭毛の損傷）、精子運動性の減少、精巣重量減少、精巣上体の管腔内細胞残屑	親動物（一般毒性）：10 親動物（生殖能）：<3	4.2.3.5.1.1
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雌ラット (Sprague Dawley)	経口	交配前 15 日間～妊娠 7 日 (QD)	0、7.5、25、75	親動物： 切迫安楽死：25 (1/22 例*1) 75：交配前期間中の体重増加量の増加、妊娠期間中の体重増加量の減少、性周期の回数 の減少、交尾成立までの日数の増加、全胚死亡を呈した母動物増加、生存胚を有する母動物減少等	親動物（一般毒性）：25 親動物（生殖能）：25	4.2.3.5.1.2
胚・胎児発生試験	雌ラット (Sprague Dawley)	経口	妊娠 6 日～17 日 (QD)	0、50、100、200	親動物： ≥50：体重・体重増加量・摂餌量の減少*2 ≥100：脱毛 200：体表面の赤色物  胚・胎児： ≥50：全胚死亡、着床後死亡率の増加、胎児体重の減少*3、短尾*3、鼻小型化*3、局所性の浮腫*3	親動物（一般毒性及び生殖能）：100 胚・胎児発生：<50	参考 4.2.3.5.2.1

\*1：眼球破裂が認められたため、投与 11 日に安楽死された。用量反応性がないこと、外傷性と考えられたこと等から、眼球破裂は本薬と関連のない所見と判断されている、\*2：50 及び 100 mg/kg 群では、妊娠 21 日における妊娠子宮重量を除いた体重に対照群と明確な差異は認められなかったことから、妊娠子宮重量減少に伴う体重減少と判断された、\*3：本薬投与群における生存胎児は 50 mg/kg 群の 3 例のみであり、当該 3 例を対象に評価された

## 5.6 その他の毒性試験

### 5.6.1 不純物の毒性試験

ICH Q3A ガイドラインで規定された安全性確認の必要な閾値を上回る不純物（\*不純物A、\*不純物B 及び \*不純物C）に関して、\*不純物B 及び \*不純物C については当該不純物を含有する原薬を用いた反復投与毒性試験<sup>31)</sup>の成績（5.2 参照）、\*不純物A についてはミニブタにおいて本薬の代謝物として \*不純物A の全身曝露が認められたこと等に基づき安全性が評価され、原薬の規格値上限において安全性上の懸念はないと判断された。

### 5.6.2 光安全性試験

マウス線維芽細胞株を用いた *in vitro* 光毒性試験が実施された（表 20）。本薬は、光毒性を示さないと判断された。

<sup>31)</sup> \*不純物A を ■■■%及び \*不純物C を ■■■%含有する原薬を使用したミニブタを用いた 4 週間反復投与毒性試験、及び \*不純物A を ■■■%、\*不純物B を ■■■%及び \*不純物C を ■■■%含有する原薬を使用したミニブタを用いた 13 週間反復投与毒性試験。

表 20 光安全性試験

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	マウス線維芽細胞株 Balb/c 3T3	0.18~10 µg/mL (紫外線照射あり*) 0.18~10 µg/mL (紫外線照射なし)	光毒性なし	4.2.3.7.7.2

\* : UV-A (5 J/cm<sup>2</sup>) 及び UV-B (21~22 mJ/cm<sup>2</sup>) を 30 分間照射

## 5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

### 5.R.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について

申請者は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、胚・胎児毒性及び催奇形性が認められていること (5.5 参照) 等から、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本薬の投与は推奨されない。しかしながら、NSCLC は予後不良な疾患であること等を考慮すると、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に限り、患者及びその家族に対して本薬投与による胎児への潜在的リスクについて十分に説明がなされることを前提として、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対して本薬を慎重に投与することは許容されると考える。以上より、当該内容について添付文書等を用いて適切に注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の経口製剤として、液剤及びカプセル剤 (10 mg カプセル、20 mg ■■■■■ カプセル、20 mg カプセル<sup>32)</sup>、40 mg カプセル及び 80 mg カプセル) があり、当該製剤を用いて本薬の PK 等が検討された (表 21) 。■■■mg カプセル、■■■mg カプセル及び■■■mg カプセルは■■■■■であり、設定された溶出試験において各カプセル剤の溶出挙動に明確な差異は認められなかった。なお、市販予定製剤は 40 mg カプセル及び 80 mg カプセルである。

表 21 各臨床試験で使用された経口製剤

製剤	試験名
<sup>14</sup> C 標識体を含む経口液剤	海外第 I 相試験 (18016 試験)
経口液剤 (20 mg/mL)	国際共同第 I / II 相試験 (17001 試験) *1
カプセル剤 (10、20、40 及び 80 mg、 並びに 20 mg ■■■■■)	国際共同第 I / II 相試験 (17001 試験) *2、海外第 I 相試験 (18014 試験、18015 試験、18016 試験、18017 試験、18022 試験、18023 試験、18026 試験、18032 試験、18057 試験及び 19075 試験) *3

\*1 : 第 I 相パートでは 4 例、第 II 相パートのコホート 1 及び 2 では 3 例に投与された、\*2 : 第 II 相パートのコホート 1 及び 2 では、主に 80 mg カプセルが使用された。なお、10、20 及び 40 mg カプセルはそれぞれ 2、50 及び 59 例に投与され、20 mg ■■■■■ カプセルは使用されなかった、\*3 : 80 mg カプセルのみが使用された

<sup>32)</sup> ■■■■■ の原薬のみを充填したカプセル (20 mg ■■■■■ カプセル) 及び■■■■■の■■■■■が■■■%となるように充填したカプセル (20 mg カプセル) が開発された。

## 6.1.1 定量法

ヒト血漿中及び尿中における本薬の定量は LC-MS/MS 法により行われ、定量下限値はそれぞれ 1.00 及び 5.00 ng/mL であった。

## 6.1.2 海外臨床試験

### 6.1.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.1.1 : 18015 試験<20■■年■■月～■■月>)

健康成人 20 例 (PK 解析対象は 20 例) を対象に、食事及びプロトンポンプ阻害剤 (オメプラゾール) が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした 4 群 4 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は以下のとおりとされ、各投与期の期間は 7 日間とされた。

第 1 及び 2 期：各投与期の第 1 日目に本薬 160 mg を空腹時<sup>33)</sup> 又は高脂肪食<sup>34)</sup> の摂取 30 分後に単回経口投与<sup>35)</sup>。

第 3 及び 4 期：第 3 期開始 4 日前から第 4 期の第 7 日目までオメプラゾール 40 mg を QD 経口投与するとともに、各投与期の第 1 日目に本薬 160 mg を空腹時<sup>33)</sup> 又は高脂肪食<sup>34)</sup> の摂取 30 分後に単回経口投与。

その結果、空腹時投与に対する高脂肪食後投与における本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.862 [0.573, 1.30] 及び 1.09 [0.812, 1.45] であった。また、空腹時における本薬単独投与時に対するオメプラゾール併用投与時の本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.123 [0.0814, 0.187] 及び 0.313 [0.233, 0.420] であり、高脂肪食後における本薬単独投与時に対するオメプラゾール併用投与時の本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.586 [0.389, 0.883] 及び 0.938 [0.701, 1.25] であった。

以上より、本薬の PK に及ぼす食事の影響は限定的であったことから、本薬は食事の摂取状況にかかわらず投与することが可能であると考え、と申請者は説明している。

### 6.1.2.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.4.4 : 19075 試験<20■■年■■月～■■月>)

健康成人 20 例 (PK 解析対象は 20 例) を対象に、 $H_2$  受容体拮抗剤 (ラニチジン) 及びプロトンポンプ阻害剤 (オメプラゾール) が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は以下のとおりとされ、各投与期の期間は第 1 期：7 日間、第 2 期及び第 3 期：11 日間とされた。

第 1 期：第 1 日目に本薬 160 mg を空腹時<sup>33)</sup> に単回経口投与。

第 2 期：第 1～11 日目にラニチジン 150 mg を BID 経口投与<sup>36)</sup> するとともに、第 5 日目に本薬 160 mg を空腹時<sup>33)</sup> に単回経口投与。

第 3 期：第 1～11 日目にオメプラゾール 40 mg を QD 経口投与<sup>37)</sup> するとともに、第 5 日目に本薬 160 mg を低脂肪食<sup>38)</sup> の摂取 30 分以内に単回経口投与。

<sup>33)</sup> 10 時間以上 (一晚) 絶食後に投与し、投与後 4 時間以上絶食する。

<sup>34)</sup> 総カロリー 800～1,000 kcal のうち、脂質を 500～600 kcal 含む。

<sup>35)</sup> 各投与期の間の休薬期間は 7 日間とされた。

<sup>36)</sup> 第 2 期の第 1～4 及び 6～11 日目は食後 (第 4 日目は、第 5 日目における本薬投与の 10 時間前)、第 5 日目は本薬投与の 2 時間後に投与した。

<sup>37)</sup> 第 3 期の第 1～4 及び 6～11 日目は空腹時、第 5 日目は本薬とともに低脂肪食の摂取 30 分以内に投与した。

<sup>38)</sup> 総カロリー 400～500 kcal のうち、脂質を約 25%含む。

その結果、空腹時における本薬単独投与時に対するラニチジン併用投与時の本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.818 [0.680, 0.985] 及び 0.932 [0.829, 1.05] であった。また、空腹時における本薬単独投与時に対する低脂肪食後におけるオメプラゾール併用投与時の本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.782 [0.645, 0.949] 及び 1.00 [0.888, 1.13] であった。

なお、プロトンポンプ阻害剤及び  $H_2$  受容体拮抗薬との併用投与については、「6.R.1 胃内 pH を上昇させる薬剤との併用投与について」の項に記載する。

## 6.2 臨床薬理試験

健康成人及び癌患者における本薬の PK は、本薬単独投与時及びイトラコナゾール又はリファンピシンの併用投与時について検討された。また、ミダゾラム及びレパグリニドの PK に及ぼす本薬の影響が検討された。

### 6.2.1 国際共同試験

#### 6.2.1.1 国際共同第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : 17001 試験 <2017 年 5 月～実施中 [データカットオフ日 : 2020 年 3 月 30 日] >)

進行固形癌患者 746 例 (PK 解析対象は 723 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 20 mg を QD、又は本薬 20~240 mg を BID 経口投与することとされ、血漿中本薬濃度等が検討された。

本薬の PK パラメータは表 22 のとおりであった。本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{last}$  は、検討された用量範囲において概ね用量に比例して増加した。また、本薬 160 mg を BID 経口投与した際の本薬の蓄積率<sup>39)</sup> は、3.40 であった。

<sup>39)</sup> 第 1 日目の  $AUC_{last}$  に対する第 8 日目の  $AUC_{last}$  の比。

表 22 本薬の PK パラメータ

投与 間隔	投与量 (mg)	投与日 (日)	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> <sup>*1</sup> (h)	AUC <sub>last</sub> (µg·h/mL)	AUC <sub>12h</sub> (µg·h/mL)
QD	20	1	6	0.0795 (115)	2.17 (1.23, 4.00)	0.380 (99.8)	—
		8	6	0.123 (221)	1.05 (0, 2.25)	1.33 (137)	—
BID	20	1	10	0.117 (89.4)	1.97 (0.983, 5.82)	0.613 (83.3)	0.825 (89.6) <sup>*2</sup>
		8	9	0.275 (53.2)	1.88 (0, 2.25)	2.29 (49.8)	2.29 (49.8)
	40	1	16	0.219 (111)	2.02 (0.517, 6.08)	1.07 (99.4)	1.54 (90.6) <sup>*3</sup>
		8	17	0.545 (48.9)	2.05 (0.967, 6.08)	4.50 (47.8)	4.50 (47.8)
	60	1	11	0.450 (49.1)	2.03 (1.00, 3.95)	2.45 (45.3)	3.59 (34.5) <sup>*4</sup>
		8	12	1.07 (45.0)	2.02 (1.12, 4.08)	8.87 (45.6)	8.87 (45.6)
	80	1	18	0.582 (58.8)	1.97 (0.917, 5.98)	2.89 (45.7)	4.13 (41.6) <sup>*5</sup>
		8	20	1.34 (49.0)	2.01 (0, 4.02)	10.8 (55.0)	10.8 (55.0)
	120	1	15	1.03 (57.2)	2.00 (0.267, 6.00)	4.45 (43.9)	6.12 (48.6) <sup>*6</sup>
		8	19	2.20 (48.6)	1.98 (0, 4.00)	17.4 (62.7)	17.6 (59.6)
	160	1	94	1.12 (85.7)	1.96 (0.500, 7.83)	5.04 (78.5)	7.43 (67.5) <sup>*7</sup>
		8	614	3.05 (51.4)	2.00 (0, 8.10)	26.1 (55.7)	26.3 (55.5) <sup>*8</sup>
	200	1	3	1.22 (115)	1.97 (1.08, 4.03)	4.40 (75.5)	7.43, 8.93
		8	3	2.65 (45.6)	2.13 (1.10, 4.00)	22.0 (30.3)	22.0 (30.3)
	240	1	6	2.16 (64.8)	2.04 (1.03, 2.17)	10.0 (63.2)	12.2 (69.2) <sup>*9</sup>
		8	5	5.27 (18.4)	2.12 (1.87, 4.08)	43.9 (23.1)	43.9 (23.1)

幾何平均値（幾何変動係数%）（2例の場合は個別値）、—：算出せず、\*1：中央値（最小値，最大値）、\*2：9例、\*3：12例、\*4：10例、\*5：15例、\*6：11例、\*7：71例、\*8：601例、\*9：5例

## 6.2.2 海外試験

### 6.2.2.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.1.1.2：18016 試験<20■■年■■月～■■月>）

健康成人 12 例（PK 解析対象は 12 例）<sup>40)</sup> を対象に、本薬のマスバランス（パート 1）及び絶対的 BA（パート 2）を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は以下のとおりとされ、血液、血漿、尿及び糞中放射能濃度等が検討された。

パート 1：<sup>14</sup>C 標識体 165 mg を単回経口投与。

パート 2：本薬 160 mg を単回経口投与した 2 時間後に <sup>14</sup>C 標識体 9.56～9.99 µg を約 2 分かけて単回静脈内投与。

投与 168 時間後までの血漿中において、主に未変化体が検出された（血漿中総放射能に対する割合は、86.2%）。また、血漿中総放射能に対する血液中総放射能の AUC<sub>24h</sub> の幾何平均値の比は 0.590 であったことから、本薬及び本薬の代謝物は主に血漿に分布することが示された、と申請者は説明している。

投与 432 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合）は、それぞれ 23.8 及び 69.3%であった。投与 120 時間後までの尿中において、主に未変化体及び M4（N-脱アルキル化体）が検出された（投与放射能に対する割合はそれぞれ 11.5 及び 8.79%）。投与 24～240 時間後の糞中において、主に未変化体、M3（脱メチル体）、M4（N-脱アルキル化体）及び M9（カルボキシ体）が検出された（投与放射能に対する割合はそれぞれ 14.0、29.3、14.5 及び 4.38%）。

本薬の AUC<sub>inf</sub> から算出した絶対的 BA（%）は 73.2 であった。

<sup>40)</sup> パート 1 及び 2 で各 6 例（PK 解析対象は各 6 例）が対象とされた。

### 6.2.3 薬物相互作用試験

#### 6.2.3.1 イトラコナゾール又はリファンピシンとの薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4.1 : 18014 試験<20■■年■■月~■■月>)

健康成人 24 例 (PK 解析対象は 24 例)<sup>41)</sup> を対象に、イトラコナゾール (強い CYP3A 阻害剤) 及びリファンピシン (単回投与時 : P-gp 阻害剤、反復投与時 : 強い CYP3A 誘導剤) が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は以下のとおりとされ、各投与期の間の休薬期間は 7 日間以上とされた。

パート 1 : 第 1 期の第 1 日目に本薬 160 mg を単回経口投与、第 2 期の第 1~11 日目にイトラコナゾール 200 mg を QD 経口投与するとともに、第 5 日目に本薬 160 mg を単回経口投与。

パート 2 : 第 1 期の第 1 日目に本薬 160 mg を単回経口投与、第 2 期の第 1~16 日目にリファンピシン 600 mg を QD 経口投与するとともに、第 1 及び 10 日目に本薬 160 mg を単回経口投与。

その結果、本薬単独投与時に対する各併用投与時 (①イトラコナゾール、②リファンピシン反復投与、③リファンピシン単回投与) における本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ ①1.30 [1.06, 1.60] 及び 2.33 [2.02, 2.70]、②0.301 [0.220, 0.413] 及び 0.133 [0.109, 0.163]、並びに③1.19 [0.836, 1.69] 及び 1.06 [0.822, 1.38]<sup>42)</sup> であった。

以上より、P-gp 阻害剤との併用投与による本薬の曝露量の増加は限定的であること等から、P-gp 阻害剤との併用投与に関する注意喚起は不要であると考え、と申請者は説明している。

なお、CYP3A 阻害剤又は CYP3A 誘導剤との併用投与については、「6.R.3 CYP3A を介した薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

#### 6.2.3.2 ミダゾラムとの薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4.2 : 18017 試験<20■■年■■月~■■月>)

健康成人 16 例 (PK 解析対象は 16 例) を対象に、本薬がミダゾラム (CYP3A 基質) の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、第 1 期の第 1 日目にミダゾラム 2 mg を単回経口投与し、第 2 期の第 1~10 日目に本薬 160 mg を BID 経口投与するとともに、第 10 日目にミダゾラム 2 mg を単回経口投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 2 日間とされた。

その結果、ミダゾラム単独投与時に対する本薬併用投与時におけるミダゾラムの  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.39 [1.16, 1.66] 及び 1.54 [1.39, 1.71] であった。

以上より、本薬との併用によりミダゾラムの曝露量の増加が認められたことから、CYP3A 基質との併用投与には注意が必要であり、当該内容を注意喚起する、と申請者は説明している。

#### 6.2.3.3 レパグリニドとの薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4.3 : 18026 試験<20■■年■■月~■■月>)

健康成人 16 例 (PK 解析対象は 16 例) を対象に、本薬がレパグリニド (CYP2C8 基質) の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、第 1 期の第 1 日目にレパグリニド 0.5 mg を単回経口投与し、第 2 期の第 1~10 日目に本薬 160 mg を BID 経口投与するとともに、第 10 日目にレパグリニド 0.5 mg を単回経口投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 1 日間とされた。

<sup>41)</sup> パート 1 及び 2 で各 12 例 (PK 解析対象は各 12 例) が対象とされた。

<sup>42)</sup>  $AUC_{24h}$  に基づき算出された。

その結果、レパグリニド単独投与時に対する本薬併用投与時におけるレパグリニドの  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.91 [1.52, 2.39] 及び 2.88 [2.49, 3.34] であった。

以上より、本薬との併用によりレパグリニドの曝露量の増加が認められたことから、CYP2C8 基質との併用投与には注意が必要であり、当該内容を注意喚起する、と申請者は説明している。

#### 6.2.4 肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討する海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3.1 : 18022 試験< 20■■年■■月~20■■年■■月>)

軽度 (Child-Pugh 分類 A)、中等度 (Child-Pugh 分類 B) 又は重度 (Child-Pugh 分類 C) の肝機能障害を有する患者 24 例 (PK 解析対象は 24 例)、及び肝機能障害を有する患者と被験者背景 (年齢、性別及び BMI) を対応させた健康成人 12 例 (PK 解析対象は 12 例) を対象に、肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 160 mg を単回経口投与することとされ、血漿中本薬濃度等が検討された。

本薬の PK パラメータは表 23 のとおりであった。

なお、肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与については、「6.R.2 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について」の項に記載する。

表 23 肝機能障害の重症度別の本薬の PK パラメータ

肝機能障害の重症度	例数	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$AUC_{inf}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	幾何平均値の比 [90%CI] (肝機能障害を有する患者/健康成人)	
				$C_{max}$	$AUC_{inf}$
結合形+非結合形					
正常	12	0.898 (130)	17.7 (64.9)	—	—
軽度	8	1.17 (78.0)	20.2 (43.0)	1.69 [0.613, 4.65]	1.26 [0.748, 2.12]
中等度	8	0.732 (186)	14.7 (73.6)	0.922 [0.230, 3.69]	0.923 [0.465, 1.83]
重度	8	0.952 (72.3)	27.3 (33.5)	1.20 [0.434, 3.29]	1.70 [0.976, 2.95]
非結合形					
正常	12	0.0350 (139)	0.690 (68.4)	—	—
軽度	8	0.0462 (74.7)	0.799 (40.8)	1.78 [0.641, 4.95]	1.33 [0.780, 2.27]
中等度	8	0.0314 (154)	0.630 (61.0)	0.989 [0.258, 3.79]	0.991 [0.532, 1.85]
重度	8	0.0734 (51.6)	2.10 (22.9)	2.32 [0.883, 6.08]	3.28 [1.99, 5.42]

幾何平均値 (変動係数%)、— : 算出せず

#### 6.2.5 腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討する海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3.2 : 18023 試験< 20■■年■■月~20■■年■■月>)

軽度、中等度又は重度の腎機能障害<sup>43)</sup>を有する患者 24 例 (PK 解析対象は 23 例)、並びに腎機能障害を有する患者と被験者背景 (年齢、性別及び BMI) を対応させた健康成人 13 例 (PK 解析対象は 10 例) を対象に、腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 160 mg を単回経口投与することとされ、血漿中本薬濃度等が検討された。

本薬の PK パラメータは表 24 のとおりであった。当該結果に加え、以下の点等を考慮すると、腎機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要と考える、と申請者は説明している。

- 海外第 I 相試験 (18016 試験) における尿中未変化体排泄率の結果 (6.2.2.1 参照) から、本薬の消失における腎排泄の寄与は小さいと考えること。

<sup>43)</sup> eGFR ( $\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ) が 60 以上 90 未満では軽度、30 以上 60 未満では中等度、30 未満では重度の腎機能障害と分類された。

- 国際共同第 I / II 相試験（17001 試験）の結果、腎機能が正常な患者（342 例）並びに軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する患者（それぞれ、313、89 及び 2 例）における①重篤な有害事象、②Grade 3 以上の有害事象、③減量に至った有害事象及び④投与中止に至った有害事象の発現率は、それぞれ①33.0、33.9、47.2 及び 50.0%、②59.1、65.5、69.7 及び 50.0%、③28.9、35.8、44.9 及び 0% 並びに④6.4、4.8、6.7 及び 100%であり、腎機能が正常な患者と軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する患者との間で明確な差異は認められなかったこと。

表 24 腎機能障害の重症度別の本薬の PK パラメータ

腎機能障害の重症度	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>inf</sub> (µg·h/mL)	幾何平均値の比 [90%CI] (腎機能障害を有する患者/健康成人)	
				C <sub>max</sub>	AUC <sub>inf</sub>
結合形+非結合形					
正常	10	1.40 (107)	19.9 (52.0)	—	—
軽度	8	2.25 (22.3)	23.5 (36.0)	1.26 [0.890, 1.79]	1.04 [0.807, 1.34]
中等度	8	1.74 (25.1)	29.5 (25.8)	1.52 [0.768, 3.02]	1.72 [1.21, 2.46]
重度	7	1.01 (160)	21.0 (71.4)	0.837 [0.510, 1.37]	1.24 [0.815, 1.89]
非結合形					
正常	10	0.0377 (114)	0.536 (54.3)	—	—
軽度	8	0.0632 (23.4)	0.662 (24.4)	1.30 [0.908, 1.85]	1.07 [0.855, 1.33]
中等度	8	0.0510 (28.5)	0.862 (28.1)	1.67 [0.835, 3.34]	1.89 [1.33, 2.67]
重度	7	0.0346 (188)	0.722 (93.9)	1.04 [0.567, 1.89]	1.54 [0.892, 2.65]

幾何平均値（幾何変動係数%）、—：算出せず

#### 6.2.6 海外第 I 相試験（CTD 5.3.4.1.1：18032 試験<20■■年■■月～■■月>）

健康成人 32 例（解析対象は 32 例）を対象に、プラセボ及びモキシフロキサシンを対照として、QTcF に及ぼす本薬の影響を検討することを目的とした 4 群 4 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、①本薬 320 mg 及びプラセボ、②本薬 640 mg、③モキシフロキサシン 400 mg 又は④プラセボを単回経口投与することとされ、各投与期間の休薬期間は 10 日間とされた。

本薬 320 及び 640 mg 投与時における  $\Delta\Delta$ QTcF の両側 90%CI の上限は、それぞれ 11.87 及び 12.47 ms であり、本薬の PK パラメータは表 25 のとおりであった。なお、陽性対照であるモキシフロキサシンの C<sub>max</sub> (2.31 µg/mL) における  $\Delta\Delta$ QTcF の両側 90%CI の下限は 5 ms 超であった。

また、血漿中本薬濃度と  $\Delta\Delta$ QTcF との関連について、線形混合効果モデルを用いた検討の結果、血漿中本薬濃度の増加に伴い、 $\Delta\Delta$ QTcF が延長することが示唆された。

以上より、本薬 160 mg を BID 投与した際に QT/QTc 間隔の延長が生じる可能性は否定できないと考える、と申請者は説明している。

なお、QTcF 値に基づく本薬の用量調節に関する申請者の説明及び機構の判断は、7.R.5 に記載する。

表 25 本薬の PK パラメータ

用量 (mg)	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> <sup>*</sup> (h)	AUC <sub>inf</sub> (µg·h/mL)
320	32	2.02 (74.6)	1.56 (0.80, 24.1)	33.8 (42.3)
640	31	2.36 (103)	2.05 (0.82, 4.09)	42.8 (65.7)

幾何平均値（幾何変動係数%）、\*：中央値（最小値、最大値）

## 6.2.7 PPK 解析

国際共同第 I / II 相試験（17001 試験、データカットオフ日：2019 年 6 月 17 日）で得られた本薬の PK データ（512 例）<sup>44)</sup>に基づき、非線形混合効果モデルによる PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.4）。本薬の PK は 0 次吸収と連続した 1 次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、本薬の①CL/F、②Vc/F 及び③F に対する共変量として、それぞれ①体重、性別、人種、年齢、CrCL、ALT、AST、総ビリルビン、併用薬<sup>45)</sup> 及び用量、②体重、性別、人種及び年齢、並びに③併用薬<sup>45)</sup> 及び用量が検討された。その結果、①CL/F 及び②Vc/F に対する有意な共変量として、それぞれ①体重及び用量、並びに②体重が選択された。

申請者は、PPK 解析の結果について、以下のように説明している。

- 体重が 50 kg 未満（57 例）及び 50 kg 以上（455 例）の患者に本薬 160 mg を BID 投与した際の①  $C_{max}$  ( $\mu\text{g/mL}$ ) 及び②  $AUC_{24h}$  ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) の中央値（25 及び 75 パーセンタイル値）は、①3.55（2.62, 4.46）及び 2.71（2.09, 3.49）、並びに②63.8（50.0, 91.3）及び 50.6（38.9, 67.4）であり、50 kg 未満の患者と 50 kg 以上の患者の  $C_{max}$  及び  $AUC_{24h}$  は概ね重なっていたこと等を考慮すると、体重が本薬の曝露量に臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低い。
- 本薬 40、80 又は 160 mg を BID 投与した際の CL/F [95%CI] (L/h) は、それぞれ 8.0 [4.2, 12]、7.3 [3.9, 11] 及び 6.0 [3.2, 8.8] と推定され、用量の増加に伴い CL/F が減少したものの、国際共同第 I / II 相試験（17001 試験）において検討された用量範囲で本薬の曝露量は概ね用量に比例して増加したこと（6.2.1.1 参照）等を考慮すると、用量の増加に伴う CL/F の変動が本薬の曝露量に及ぼす影響は限定的である。

## 6.2.8 曝露量と有効性及び安全性との関連

国際共同第 I / II 相試験（17001 試験、データカットオフ日：2019 年 6 月 17 日）で得られたデータに基づき、PPK 解析（6.2.7 参照）により推定された本薬の曝露量と有効性及び安全性との関連が検討された。

### 6.2.8.1 曝露量と有効性との関連

本薬の曝露量 ( $AUC_{24h}$ ) と腫瘍縮小率との関連について検討された。その結果、曝露量の増加に伴い、腫瘍縮小率が増加する傾向が認められた。

### 6.2.8.2 曝露量と安全性との関連

本薬の曝露量（定常状態における  $C_{min}$  及び  $AUC_{24h}$ ）と有害事象（AST 増加、ALT 増加、過敏症及び高血圧）の発現率との関連について検討された。その結果、曝露量と上記の有害事象の発現率との間に明確な関連は認められなかった。

## 6.2.9 PK の国内外差

申請者は、本薬の PK の国内外差について、以下のように説明している。

<sup>44)</sup> 6,246 測定時点及び定量下限値未満の 133 測定時点がデータセットに含まれた。

<sup>45)</sup> CYP3A 阻害剤及び誘導剤、プロトンポンプ阻害剤並びに  $H_2$  受容体拮抗剤。なお、CYP3A 阻害剤及び誘導剤の検討においては、CYP3A 阻害剤及び誘導剤の投与時期については考慮されていない。

国際共同第 I / II 相試験（17001 試験）（6.2.1.1 参照）において、本薬 160 mg を BID 経口投与した際の本薬の曝露量（ $C_{max}$  及び  $AUC_{24h}$ ）は表 26 のとおりであり、外国人患者と比較して日本人患者で高値を示した。しかしながら、日本人患者及び外国人患者における① $C_{max}$ （ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）及び② $AUC_{24h}$ （ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ）の中央値（25 及び 75 パーセンタイル値）は、①3.98（3.09, 4.99）及び 3.08（2.28, 4.08）、並びに②75.6（58.2, 96.1）及び 52.2（38.9, 71.6）と概ね重なっており、本薬の PK の個体間変動が大きかったこと等を考慮すると、本薬の PK に臨床上問題となる国内外差は認められないと考える。

表 26 本薬の PK パラメータ

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

幾何平均値（幾何変動係数%）

## 6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

### 6.R.1 胃内 pH を上昇させる薬剤との併用投与について

申請者は、本薬と胃内 pH を上昇させる薬剤との併用投与について、以下のように説明している。

#### ① プロトンポンプ阻害剤との併用について：

海外第 I 相試験（18015 試験）で得られた空腹時における本薬単独投与時に対するオメプラゾール併用投与時の本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の幾何平均値の比（6.1.2.1 参照）を踏まえると、本薬を空腹時に投与する場合にはプロトンポンプ阻害剤との併用により本薬の曝露量が低下する可能性がある。しかしながら、海外第 I 相試験（18015 試験及び 19075 試験）において、本薬を高脂肪食後又は低脂肪食後に投与した際の本薬の  $AUC_{inf}$  はオメプラゾールの影響を受けなかったこと（6.1.2.1 及び 6.1.2.2 参照）から、プロトンポンプ阻害剤との併用時は、本薬を食後に投与することにより本薬の曝露量の低下を軽減できると考える。以上より、プロトンポンプ阻害剤と併用する場合は、本薬を食後に投与するよう、添付文書において注意喚起する必要がある。

#### ② $H_2$ 受容体拮抗剤との併用について：

海外第 I 相試験（18015 試験）において、空腹時に本薬とオメプラゾールを併用投与した際に本薬の曝露量の低下が認められたこと（6.1.2.1 参照）から、プロトンポンプ阻害剤と同様に胃酸分泌抑制作用を示す  $H_2$  受容体拮抗剤との併用投与時においても本薬の曝露量が低下する可能性がある。しかしながら、ラニチジンの投与 2 時間前及び 10 時間後に本薬を投与する旨を規定した海外第 I 相試験（19075 試験）において、ラニチジンは本薬の曝露量に明確な影響を及ぼさなかったこと（6.1.2.2 参照）を踏まえると、 $H_2$  受容体拮抗剤の投与 2 時間前及び 10 時間後に本薬を投与することにより、本薬の曝露量の低下を軽減できると考える。以上より、 $H_2$  受容体拮抗剤と併用する場合は、 $H_2$  受容体拮抗剤の投与 2 時間前及び 10 時間後に本薬を投与するよう、添付文書において注意喚起する必要がある。

#### ③ 制酸剤との併用について：

海外第 I 相試験（18015 試験）において、空腹時に本薬とオメプラゾールを併用投与した際に本薬の曝露量の低下が認められたこと（6.1.2.1 参照）から、プロトンポンプ阻害剤と同様に胃内 pH を上昇さ

せる制酸剤との併用投与時においても本薬の曝露量が低下する可能性がある。しかしながら、(i) 制酸剤の胃酸分泌抑制作用の持続時間は約 2 時間であること (Drugs 1994; 47: 305-17)、(ii) 本薬は投与後 2 時間以内にほぼ完全に吸収されること等を考慮すると、本薬と制酸剤の投与間隔を 2 時間以上空けることにより、本薬の曝露量の低下を軽減できると考える。なお、国際共同第 I / II 相試験 (17001 試験) においても、制酸剤を投与する場合は本薬投与の 2 時間以上前又は 2 時間以上後に行う旨を規定したところ、制酸剤の併用は本薬の曝露量に明確な影響を及ぼさなかった<sup>46)</sup>。以上より、制酸剤と併用する場合は、投与間隔を 2 時間以上空けるよう、添付文書において注意喚起する必要がある。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 6.R.2 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

申請者は、①軽度及び中等度、並びに②重度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、それぞれ以下のように説明している。

- ① 海外第 I 相試験 (18022 試験) の結果から、軽度及び中等度の肝機能障害は非結合形本薬の  $AUC_{inf}$  に明確な影響を及ぼさないと考えること (6.2.4 参照) 等から、軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要である。
- ② 海外第 I 相試験 (18022 試験) の結果、健康成人に対する重度の肝機能障害を有する患者の非結合形本薬の  $AUC_{inf}$  の幾何平均値の比は 3.28 であったこと (6.2.4 参照) 等を踏まえると、重度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与に注意が必要である。また、上記の結果を踏まえ、重度の肝機能障害を有する患者に対する用量については、申請用量の半量と設定することにより、健康成人に本薬を申請用量で投与した際と同程度の曝露量が得られると予測されることから、80 mg と設定することが適切である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与に関する上記の申請者の説明を了承した。また、重度の肝機能障害を有する患者において、健康成人と比較して本薬の曝露量の増加が認められたこと (6.2.4 参照) 等を踏まえると、当該患者では本薬の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、有害事象の発現に十分注意する必要があると考える。ただし、重度の肝機能障害を有する患者に対して本薬の用量調節を行った際の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、現時点において、当該患者に対して申請用量の半量と設定することの適切性は不明である。したがって、海外第 I 相試験 (18022 試験) で得られた本薬の PK の結果について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供した上で、添付文書の特定の背景を有する患者に関する注意の項において下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- 重度の肝機能障害患者では、本薬の血中濃度が上昇するとの報告があるため、本薬の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、有害事象の発現に十分注意すること。

### 6.R.3 CYP3A を介した薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬と CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与について、以下のように説明している。

<sup>46)</sup> 本薬単独投与時に対する制酸剤併用投与時の本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{24h}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.768 [0.554, 1.06] 及び 0.740 [0.505, 1.09] であった。

海外第 I 相試験（18014 試験）において、イトラコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）及びリファンピシン反復投与（強い CYP3A 誘導剤）との併用投与が本薬の曝露量に影響を及ぼしたこと（6.2.3.1 参照）から、PBPK モデルを用いて、強い及び中程度の CYP3A 阻害剤、並びに中程度の CYP3A 誘導剤が本薬の PK に及ぼす影響を検討した。

PBPK モデル解析には、Simcyp version 18 を使用した。吸収モデルには ADAM モデルが選択された。代謝における CYP3A の寄与率は、海外第 I 相試験（18016 試験）の結果等から 86%と設定された。また、下記の点等から、CYP3A を介した本薬の薬物動態学的相互作用の推定に使用した PBPK モデルは適切であると考えられる。

- 本薬 160 mg を単回経口投与した際の本薬の曝露量について、健康成人を対象とした海外第 I 相試験（18014 試験）で得られた実測値と上記の PBPK モデル解析により得られた推定値は概ね一致し、血漿中濃度推移も実測値と推定値と同様であることが確認されたこと。
- 本薬の単独投与時に対する、①イトラコナゾール又は②リファンピシン反復投与との併用投与時における本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の幾何平均値の比について、海外第 I 相試験（18014 試験）で得られた実測値（それぞれ①1.30 及び 2.33、並びに②0.30 及び 0.13）と上記の PBPK モデル解析により得られた推定値（それぞれ①1.23 及び 2.40、並びに②0.39 及び 0.15）は概ね一致したこと。
- ミダゾラム等の CYP3A 基質単独投与時に対する CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与時における当該基質の曝露量の比について、実測値（Br J Clin Pharmacol 1995; 40: 270-2 等）と上記の PBPK モデル解析により得られた推定値は概ね一致したこと。

上記の PBPK モデルを用いて、健康成人を対象に①クラリスロマイシン（強い CYP3A 阻害剤）、②フルコナゾール（中程度の CYP3A 阻害剤）、③ジルチアゼム（中程度の CYP3A 阻害剤）、④ボセンタン（中程度の CYP3A 誘導剤）又は⑤モダフィニル（中程度の CYP3A 誘導剤）をそれぞれ反復投与<sup>47)</sup>するとともに、本薬 160 mg を単回投与した際の本薬の曝露量を推定した。

その結果、本薬の単独投与時に対する上記薬剤との併用投与時における本薬の  $C_{max}$  及び AUC の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①1.26 [1.24, 1.27] 及び 3.83 [3.62, 4.05]、②1.20 [1.19, 1.21] 及び 2.48 [2.42, 2.54]、③1.17 [1.16, 1.18] 及び 2.18 [2.10, 2.26]、④0.71 [0.70, 0.73] 及び 0.53 [0.52, 0.55]、並びに⑤0.86 [0.85, 0.87] 及び 0.64 [0.62, 0.66] であった。

海外第 I 相試験（18014 試験）（6.2.3.1 参照）、上記の PBPK モデル解析により得られた推定値等を踏まえ、本薬と①CYP3A 阻害剤及び②CYP3A 誘導剤との併用投与について、下記のように考える。

① CYP3A 阻害剤との併用について：

海外第 I 相試験（18014 試験）及び PBPK モデル解析により得られた本薬単独投与時に対するイトラコナゾール、又はクラリスロマイシン、フルコナゾール若しくはジルチアゼムとの併用投与時における本薬の AUC の幾何平均値の比等を考慮すると、中程度以上の CYP3A 阻害剤との併用投与により本薬の曝露量が増加する可能性があることから、中程度以上の CYP3A 阻害剤との併用投与について注意が必要である。加えて、中程度以上の CYP3A 阻害剤との併用投与時、及び当該阻害剤の投与終了後、半減期の 3～5 倍の期間が経過するまでの間における本薬の用量については、申請用量の半量と設定すること

<sup>47)</sup> ①500 mg を BID、②200 mg を QD、③60 mg を TID、④125 mg を BID、⑤200 mg を QD 7 日間投与後に 400 mg を QD 反復投与と設定された。

により、本薬を申請用量で単独投与した際と同程度の曝露量が得られると予測されることから、50%に減量する旨を設定することが適切である。

また、弱い CYP3A 阻害剤との併用投与については、本薬の代謝における CYP3A の寄与（4.3.1 参照）を考慮すると、当該併用により本薬の曝露量が増加する可能性はあるものの、弱い CYP3A 阻害剤との併用に関する規定を設けなかった国際共同第 I / II 相試験（17001 試験）において安全性上の問題は認められなかったことから、弱い CYP3A 阻害剤との併用投与に関する注意喚起は不要である。

## ② CYP3A 誘導剤との併用について：

海外第 I 相試験（18014 試験）及び PBPK モデル解析により得られた本薬単独投与時に対するリファンピシン反復投与、又はボセンタン若しくはモダフィニルとの併用投与時における本薬の  $C_{max}$  及び AUC の幾何平均値の比等を考慮すると、中程度以上の CYP3A 誘導剤との併用投与により本薬の曝露量が低下する可能性があることから、中程度以上の CYP3A 誘導剤との併用投与について注意が必要である。

また、弱い CYP3A 誘導剤との併用投与については、本薬の代謝における CYP3A の寄与（4.3.1 参照）を考慮すると、当該併用により本薬の曝露量が低下する可能性はあるものの、弱い CYP3A 誘導剤との併用に関する規定を設けなかった国際共同第 I / II 相試験（17001 試験）において安全性上の問題は認められなかったことから、弱い CYP3A 誘導剤との併用投与に関する注意喚起は不要である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

中程度以上の CYP3A 阻害剤又は誘導剤との併用投与時における本薬の曝露量の変化の程度等を考慮すると、CYP3A の阻害又は誘導の程度にかかわらず CYP3A 阻害剤又は誘導剤との併用は可能な限り避ける旨を添付文書で注意喚起する必要があると考える。ただし、中程度以上の CYP3A 阻害剤との併用投与時に本薬の用量を申請用量の半量とした際の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、現時点において、50%に減量する旨を設定することの適切性は不明である。したがって、添付文書において、中程度以上の CYP3A 阻害剤と併用する場合等には本薬の用量を 50%に減量する旨は含めず、下記のように注意喚起することが適切であると判断した。

- CYP3A 阻害剤との併用は可能な限り避け、やむを得ず併用する場合には本薬の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分に注意すること。

なお、CYP3A を介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報は、PBPK モデル解析の推定結果等に基づく CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与に関する注意喚起の適切性を確認するために重要と考えることから、引き続き当該情報を収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 27 に示す国際共同第 I / II 相試験 1 試験が提出された。また、参考資料として、表 27 に示す海外第 I 相試験 10 試験が提出された。

表 27 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	17001 試験	I / II	<第 I 相パート> 進行固形癌患者	<第 I 相パート> 203	<第 I 相パート> 本薬 20 若しくは 160 mg を QD 又は 20、40、60、80、120、160、200 若しくは 240 mg を BID 経口投与	有効性 安全性
				<日本人推奨用量確認パート> 進行固形癌患者			
参考	海外	18014 試験	I	健康成人	24 パート 1: 12 パート 2: 12	パート 1: 本薬 160 mg を単回経口投与し、7 日間以上休薬した後、第 1~11 日目にイトラコナゾール 200 mg を QD 経口投与するとともに、第 5 日目に本薬 160 mg を単回経口投与 パート 2: 本薬 160 mg を単回経口投与し、7 日間以上休薬した後、第 1~16 日目にリファンピシリン 600 mg を QD 経口投与するとともに、第 1 及び 10 日目に本薬 160 mg を QD 経口投与	PK
		18015 試験	I	健康成人	20	本薬 160 mg を空腹時又は高脂肪食摂取後にクロスオーバーで単回経口投与し、7 日間休薬した後、第 1~18 日目にオメプラゾール 40 mg を QD 経口投与するとともに、第 5 日目に本薬 160 mg を空腹時又は高脂肪食摂取後にクロスオーバーで単回経口投与	PK
		18016 試験	I	健康成人	12 パート 1: 6 パート 2: 6	パート 1: <sup>14</sup> C 標識体 165 mg を単回経口投与 パート 2: 本薬 160 mg を単回経口投与した 2 時間後に <sup>14</sup> C 標識体 9.56~9.99 µg を単回静脈内投与	PK
		18017 試験	I	健康成人	16	ミダゾラム 2 mg を単回経口投与し、2 日間休薬した後、第 1~10 日目に本薬 160 mg を BID 経口投与するとともに、第 10 日目にミダゾラム 2 mg を単回経口投与	PK
		18026 試験	I	健康成人	16	レパグリニド 0.5 mg を単回経口投与し、2 日間休薬した後、第 1~10 日目に本薬 160 mg を BID 経口投与するとともに、第 10 日目にレパグリニド 0.5 mg を単回経口投与	PK
		18032 試験	I	健康成人	32	本薬 320 mg 及びプラセボ、本薬 640 mg、モキシフロキサシン 400 mg 又はプラセボをクロスオーバーで単回経口投与	PK
		18057 試験	I	健康成人	18	本薬 320、640 又は 720 mg を単回経口投与	PK

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
		18022試験	I	健康成人及び肝機能障害を有する患者	36	本薬 160 mg を単回経口投与	PK
		18023試験	I	健康成人及び腎機能障害を有する患者	37	本薬 160 mg を単回経口投与	PK
		19075試験	I	健康成人	20	第1日目に本薬 160 mg を空腹時に単回経口投与し、7日間休薬した後、第8～18日目にラニチジン 150 mg を BID 経口投与するとともに、第12日目に本薬 160 mg を空腹時に単回経口投与し、第19～29日目にオメプラゾール 40 mg を QD 経口投与するとともに、第23日目に本薬 160 mg を低脂肪食摂取後に単回経口投与	PK

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PKに関する試験成績は、「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

## 7.1 評価資料

### 7.1.1 国際共同試験

#### 7.1.1.1 国際共同第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : 17001 試験<2017年5月～実施中 [データカットオフ日 : 2020年3月30日] >)

RET 融合遺伝子陽性<sup>48)</sup> の進行・再発の NSCLC 患者等<sup>49)</sup> (目標症例数は、第 I 相パート : 120 例、日本人推奨用量確認パート : 6～10 例、第 II 相パートのコホート 1 : 55 例<sup>50)</sup> (最大 200 例)、コホート 2 : 59 例<sup>51)</sup> (最大 150 例)、コホート 3 : 83 例<sup>52)</sup> (最大 150 例)、コホート 4 : 55 例<sup>53)</sup> (最大 150 例)、コホート 5 : 150 例、コホート 6 : 50 例) を対象に、本薬の有効性、安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む 16 の国又は地域、80 施設で実施された。

48) 腫瘍組織検体を用いて PCR 法又は NGS 法によって判定された。なお、EGFR 遺伝子変異、MET 遺伝子変異、ALK 融合遺伝子、ROS1 融合遺伝子又は KRAS 遺伝子の活性型変異を有する患者は除外された。

49) 第 I 相パート及び日本人推奨用量確認パートでは進行固形癌患者、第 II 相パートではコホートごとにそれぞれ以下の患者が組み入れられた。

コホート 1 : 化学療法歴のある RET 融合遺伝子陽性の固形癌患者。NSCLC 患者については、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴又は PD-1/PD-L1 阻害剤による化学療法歴のある患者が対象とされた。

コホート 2 : 化学療法歴のない RET 融合遺伝子陽性の固形癌患者

コホート 3 : カボザンチニブ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 MTC 患者

コホート 4 : RET 阻害作用を有する TKI による治療歴のない RET 遺伝子変異陽性の MTC 患者

コホート 5 : RET 遺伝子異常を有する固形癌患者のうち、(i) コホート 1～4 に該当するものの標的病変を有しない患者、(ii) コホート 3 又は 4 に該当しない MTC 患者、(iii) 血漿循環腫瘍由来 DNA における RET 遺伝子異常が認められるものの、腫瘍組織において当該遺伝子異常が認められない患者等

コホート 6 : RET 阻害作用を有する TKI に不耐の、RET 融合遺伝子陽性の固形癌患者又は RET 遺伝子変異陽性の MTC 患者等

50) 期待奏効率を 50%、閾値奏効率を 30%と設定した場合に必要な症例数。当該閾値奏効率は、化学療法歴のある切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対するラムシルマブとドセタキセルとの併用投与の奏効率 22.9% (Lancet 2014; 384: 665-73) を参考に設定された。なお、両側有意水準及び検出力はそれぞれ 5%及び 85%とされた (コホート 2～4 についても同様)。

51) 期待奏効率を 55%、閾値奏効率を 35%と設定した場合に必要な症例数。当該閾値奏効率は、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法 (PD-1/PD-L1 阻害剤を除く) の奏効率 30.6～34.1% (J Clin Oncol. 2008; 26: 3543-51、J Clin Oncol. 2013; 31: 4349-57 等) を参考に設定された。

52) 期待奏効率を 35%、閾値奏効率を 20%と設定した場合に必要な症例数。

53) 期待奏効率を 50%、閾値奏効率を 30%と設定した場合に必要な症例数。

用法・用量は、第 I 相パートでは、本薬 20 mg を QD 又は 20、40、60、80、120、160、200 若しくは 240 mg を BID、日本人推奨用量確認パート及び第 II 相パートでは、本薬 160 mg を BID 経口投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験の第 I 相パートに登録された 203 例全例に本薬が投与され、第 I 相パートの安全性の解析対象とされた。また、日本人推奨用量確認パートに登録された 6 例全例に本薬が投与され、日本人推奨用量確認パートの安全性の解析対象とされた。さらに、第 II 相パートに登録された 543 例（コホート 1：169 例、コホート 2：55 例、コホート 3：98 例、コホート 4：97 例、コホート 5：121 例、コホート 6：3 例）全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者はコホート 1：36 例、コホート 2：4 例）。なお、第 II 相パートの安全性の解析対象のうち、コホート 1 及び 2 における NSCLC 患者はそれぞれ 140 例及び 40 例であった。

本試験の有効性の解析は、本試験の安全性の解析対象のうち、本薬投与開始後 2 回の画像評価に相当する期間が経過した患者（第 II 相パートに登録された患者及び第 I 相パートに登録され第 II 相パートの選択基準を満たす患者を含む）が、コホート 1～4 の目標症例数に到達した時点で実施することとされた。以下、本審査報告書では、17001 試験の有効性の結果に関しては、第 II 相パートのコホート 1 及び 2 における NSCLC 患者集団（それぞれ 134 例及び 35 例、うち、日本人患者はそれぞれ 25 例及び 1 例）についてのみ記載する。

第 I 相パートにおいて、本薬投与開始後 28 日目までが DLT 評価期間とされた。その結果、160 mg BID 投与群の 1/22 例（Grade 2 の薬物過敏症）、240 mg BID 投与群の 2/6 例（Grade 3 の血小板減少症及び Grade 3 の腫瘍崩壊症候群各 1 例）に DLT が認められ、RP2D は 160 mg BID 投与と決定された。

日本人推奨用量確認パートにおいて、DLT は認められず、日本人患者における 160 mg BID 投与の忍容性が確認された。

本試験の第 II 相パートの主要評価項目は、RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による奏効率とされた。

有効性について、主要評価項目とされた奏効率の結果は表 28 のとおりであった（2020 年 3 月 30 日データカットオフ）<sup>54)</sup>。

表 28 最良総合効果及び奏効率  
(RECIST ver.1.1、有効性の解析対象、IRC 判定、2020 年 3 月 30 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)			
	全体集団		日本人集団	
	コホート 1 134 例	コホート 2 35 例	コホート 1 25 例	コホート 2 1 例
CR	7 (5.2)	1 (2.9)	1 (4.0)	0
PR	67 (50.0)	24 (68.6)	14 (56.0)	0
SD	55 (41.0)	7 (20.0)	9 (36.0)	0
PD	1 (0.7)	2 (5.7)	1 (4.0)	1 (100)
NE	4 (3.0)	1 (2.9)	0	0
奏効 (CR+PR)	74	25	15	0
(奏効率 [95%CI*] (%) )	(55.2 [46.4, 63.8])	(71.4 [53.7, 85.4])	(60.0 [38.7, 78.9])	(0 [0, 97.5])

\* : Clopper-Pearson 法

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、第 I 相パートで 11/203 例 (5.4%) (20 mg BID 投与群 1/10 例 (10.0%)、60 mg BID 投与群 1/12 例 (8.3%)、160 mg BID 投与群 9/113 例 (8.0%) )、第 II 相パートで 8/543 例 (1.5%) (コホート 1：5/169 例 (3.0%)、コホート 3：2/98 例

<sup>54)</sup> コホート 2 に登録された日本人患者のうち、当該データカットオフ時点において有効性の解析対象とされなかった 3 例における最良総合効果の予備的な結果はいずれも PR であった。

(2.0%)、コホート 5 : 1/121 例 (0.8%) ) に認められ (うち、日本人患者における死亡は認められなかった)、日本人推奨用量確認パートでは認められなかった。患者の死因は、第 I 相パートの 20 mg BID 投与群で敗血症 1 例、60 mg BID 投与群で心不全 1 例、160 mg BID 投与群で呼吸不全、心停止、心肺停止、脳血管発作、全身健康状態低下、喀血、新生物進行、気管支炎及び処置後出血各 1 例、第 II 相パートのコホート 1 で心停止 2 例、脳出血、多臓器機能不全症候群及び胃閉塞各 1 例、コホート 3 で脳ヘルニア及び心肺停止各 1 例、コホート 5 で肺炎 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

## 7.2 参考資料

### 7.2.1 臨床薬理試験

健康成人、肝機能障害を有する患者又は腎機能障害を有する患者を対象とした以下の臨床薬理試験 10 試験が提出され (6.1 及び 6.2 参照)、当該試験において治験薬投与期間中の死亡は認められなかった。

7.2.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.4.1 : 18014 試験 <20■■年■■月～■■月>)

7.2.1.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.1.1 : 18015 試験 <20■■年■■月～■■月>)

7.2.1.3 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.1.2 : 18016 試験 <20■■年■■月～■■月>)

7.2.1.4 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.4.2 : 18017 試験 <20■■年■■月～■■月>)

7.2.1.5 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3.1 : 18022 試験 <20■■年■■月～20■■年■■月>)

7.2.1.6 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3.2 : 18023 試験 <20■■年■■月～20■■年■■月>)

7.2.1.7 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.4.3 : 18026 試験 <20■■年■■月～■■月>)

7.2.1.8 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.4.1.1 : 18032 試験 <20■■年■■月～■■月>)

7.2.1.9 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.1 : 18057 試験 <20■■年■■月～■■月>)

7.2.1.10 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.4.4 : 19075 試験 <20■■年■■月～■■月>)

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 審査方針について

機構は、本薬の有効性及び安全性については、17001 試験の第 II 相パートの結果を中心に評価する方針とし、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」(平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号)、「国際共同治験に関する基本的考え方(参考事例)」について(平成 24 年 9 月 5 日付け事務連絡)、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」(平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号)等を踏まえ、17001 試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

### 7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、*RET* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

#### 7.R.2.1 有効性の評価項目及び有効性の評価結果について

申請者は、17001 試験のコホート 1 及び 2 における主要評価項目及び *RET* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

17001 試験のコホート 1 及び 2 の対象患者とされた *RET* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者においては、奏効が得られることにより疾患進行に伴う臨床症状の改善が期待できることが報告されており (JAMA 2003; 290: 2149-58 等)、奏効が得られることに臨床的な意義があると考えること等から、17001 試験のコホート 1 及び 2 の主要評価項目として奏効率を設定した。

その結果、17001 試験のコホート 1 及び 2 の有効性の解析対象における奏効率 [95%CI] (%) はそれぞれ 55.2 [46.4, 63.8] 及び 71.4 [53.7, 85.4] であり (7.1.1.1 参照)、下記に示す既存治療の試験成績を上回った。

- 化学療法歴のある切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対するラムシルマブとドセタキセルとの併用投与の奏効率は 22.9%であった (Lancet 2014; 384: 665-73)。
- 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法 (PD-1/PD-L1 阻害剤を除く) の奏効率は 30.6~34.1%であった (J Clin Oncol. 2008; 26: 3541-51、J Clin Oncol. 2013; 31: 4349-57 等)。

なお、17001 試験のコホート 1 及びコホート 2 において、RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による腫瘍径 (標的病変) の最良変化率はそれぞれ図 2 及び図 3 のとおりであった。また、奏効持続期間<sup>55)</sup> の中央値 [95%CI] (カ月) は、それぞれ未到達 [12.1, 推定不可] 及び未到達 [8.2, 推定不可] であった。

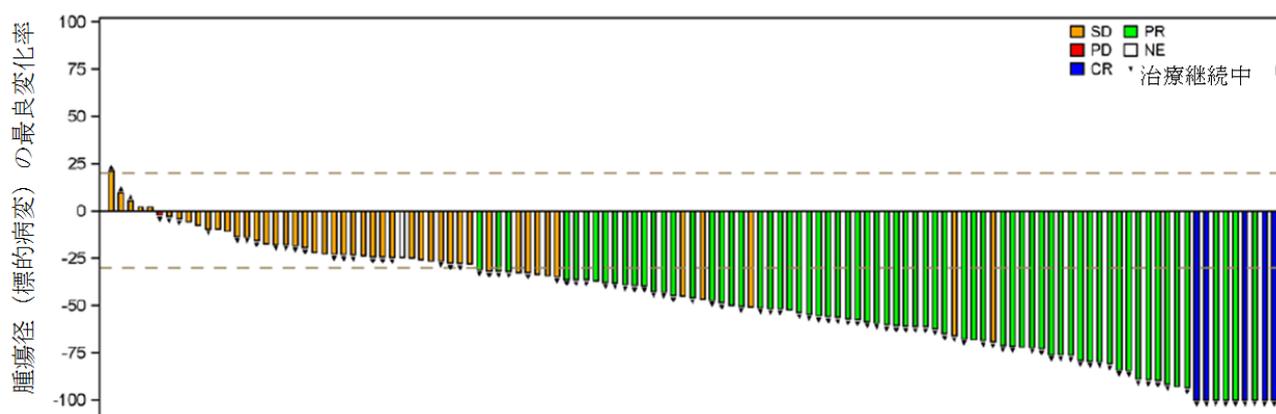


図 2 腫瘍径 (標的病変) の最良変化率  
(RECIST ver.1.1、17001 試験のコホート 1、有効性の解析対象、IRC 判定)

<sup>55)</sup> 奏効 (CR 又は PR) が確定した患者において、最初に奏効が認められた時点から PD 又は死亡までのいずれか早い時点と定義された。PD 又は死亡のイベントが認められなかった場合及び後治療を開始した場合には、最終の画像評価時点を打ち切りとされた。

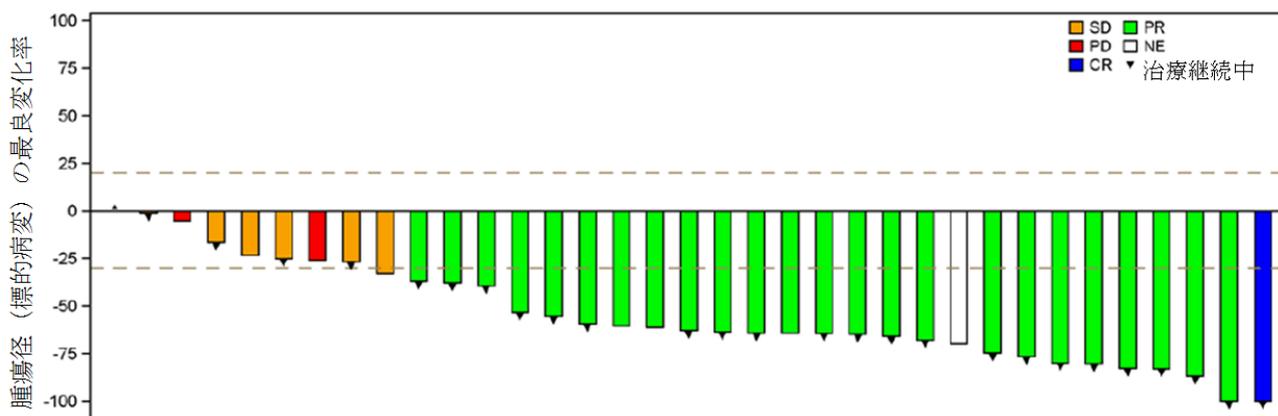


図3 腫瘍径（標的病変）の最良変化率  
 (RECIST ver.1.1、17001 試験のコホート 2、有効性の解析対象、IRC 判定)

上記に加え、下記の点等を考慮すると、*RET* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬の有効性は期待できると考える。

- *RET* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC において、*RET* 融合遺伝子は腫瘍細胞の増殖の本体 (oncogenic driver) であると考えられていること (3.R.1 参照)。
- 17001 試験のコホート 1 及びコホート 2 で得られた本薬の奏効率は、臨床的に意義のある結果であったと考えられること。

さらに、17001 試験のコホート 1 における日本人集団の奏効率 [95%CI] (%) は 60.0 [38.7, 78.9] であったこと、データカットオフ時点までに本薬投与開始後 2 回の画像評価に相当する観察期間が経過しておらず有効性の解析対象には含まれなかったものの、コホート 2 に登録された日本人の NSCLC 患者 3 例における最良総合効果の予備的な結果は PR であったこと等から、日本人の *RET* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対しても本薬の有効性は期待できると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

*RET* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者における真のエンドポイントである OS と奏効率との関係は明らかではなく、17001 試験のコホート 1 及びコホート 2 の主要評価項目とされた奏効率の結果に基づき、当該患者における本薬の延命効果に関して評価することは困難であると考え。しかしながら、本薬の有効性に関する上記の申請者の説明に加え、本薬が腫瘍細胞の増殖の本体 (oncogenic driver) である *RET* 融合遺伝子を標的とした阻害剤であること等を考慮すると、17001 試験のコホート 1 及びコホート 2 の試験成績に基づき、日本人患者を含め、*RET* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

### 7.R.3 安全性について (有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下に示す検討の結果、*RET* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、肝機能障害、過敏症、QT 間隔延長、高血圧及び出血であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると考える。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬、減量等の適切な対応がなされる場合には、本薬は忍容可能と判断した。

### 7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、17001 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

17001 試験における本薬 160 mg BID 投与の安全性の概要は、表 29 のとおりであった。

表 29 本薬 160 mg BID 投与の安全性の概要 (17001 試験)

	例数 (%)			第 I 相パート 固形癌患者 113 例
	第 II 相パート コホート 1 の NSCLC 患者 140 例	第 II 相パート コホート 2 の NSCLC 患者 40 例	第 II 相パート コホート 1~6 の 固形癌患者 543 例	
全有害事象	140 (100)	39 (97.5)	537 (98.9)	113 (100)
Grade 3 以上の有害事象	92 (65.7)	26 (65.0)	331 (61.0)	76 (67.3)
死亡に至った有害事象	5 (3.6)	1 (2.5)	11 (2.0)	9 (8.0)
重篤な有害事象	55 (39.3)	10 (25.0)	169 (31.1)	48 (42.5)
投与中止に至った有害事象	11 (7.9)	3 (7.5)	32 (5.9)	8 (7.1)
休薬に至った有害事象	69 (49.3)	15 (37.5)	230 (42.4)	61 (54.0)
減量に至った有害事象	60 (42.9)	17 (42.5)	183 (33.7)	45 (39.8)

第 II 相パートのコホート 1 に登録された NSCLC 患者において、発現率が 20%以上の全 Grade の有害事象は、口内乾燥 62 例 (44.3%)、ALT 増加 61 例 (43.6%)、下痢及び AST 増加各 58 例 (41.4%)、高血圧 50 例 (35.7%)、末梢性浮腫 38 例 (27.1%)、疲労及び発疹各 37 例 (26.4%)、発熱 36 例 (25.7%)、血小板減少症 34 例 (24.3%)、頭痛 31 例 (22.1%)、血中クレアチニン増加 28 例 (20.0%) であった。同様に、発現率が 5%以上の Grade 3 以上の有害事象は、高血圧 30 例 (21.4%)、ALT 増加 18 例 (12.9%)、AST 増加 14 例 (10.0%)、血小板減少症 11 例 (7.9%)、リンパ球減少症 7 例 (5.0%)、発現率が 5%以上の重篤な有害事象は、薬物過敏症 7 例 (5.0%)、発現率が 5%以上の休薬に至った有害事象は、ALT 増加 12 例 (8.6%)、高血圧 11 例 (7.9%)、AST 増加 9 例 (6.4%)、発現率が 5%以上の減量に至った有害事象は、ALT 増加 15 例 (10.7%)、薬物過敏症 13 例 (9.3%)、AST 増加 11 例 (7.9%) であった。発現率が 5%以上の死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

第 II 相パートのコホート 2 に登録された NSCLC 患者において、発現率が 20%以上の全 Grade の有害事象は、口内乾燥 18 例 (45.0%)、高血圧 16 例 (40.0%)、下痢 15 例 (37.5%)、AST 増加 14 例 (35.0%)、ALT 増加及び疲労各 13 例 (32.5%)、発疹、便秘及び悪心各 11 例 (27.5%)、咳嗽 10 例 (25.0%)、発熱、血小板減少症、頭痛、腹痛及び発声障害各 8 例 (20.0%) であった。同様に、発現率が 5%以上の Grade 3 以上の有害事象は、高血圧 9 例 (22.5%)、ALT 増加 5 例 (12.5%)、血小板減少症及び低ナトリウム血症各 4 例 (10.0%)、AST 増加、便秘、血中 ALP 増加及び好中球減少症各 2 例 (5.0%)、発現率が 5%以上の重篤な有害事象は、低ナトリウム血症 2 例 (5.0%)、発現率が 5%以上の休薬に至った有害事象は、AST 増加 3 例 (7.5%)、高血圧及び低ナトリウム血症各 2 例 (5.0%)、発現率が 5%以上の減量に至った有害事象は、ALT 増加 5 例 (12.5%)、AST 増加 3 例 (7.5%)、血小板減少症、血中 ALP 増加、疲労及び高血圧各 2 例 (5.0%) であった。発現率が 5%以上の死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

第Ⅱ相パートのコホート 1～6 に登録された固形癌患者において、発現率が 20%以上の全 Grade の有害事象は、口内乾燥 216 例 (39.8%)、高血圧 200 例 (36.8%)、下痢 195 例 (35.9%)、ALT 増加 182 例 (33.5%)、AST 増加 173 例 (31.9%)、疲労 164 例 (30.2%)、便秘 146 例 (26.9%)、末梢性浮腫 128 例 (23.6%)、頭痛 126 例 (23.2%)、悪心 113 例 (20.8%)、発疹 111 例 (20.4%)、血中クレアチニン増加 110 例 (20.3%) であった。同様に、発現率が 5%以上の Grade 3 以上の有害事象は、高血圧 108 例 (19.9%)、ALT 増加 55 例 (10.1%)、AST 増加 45 例 (8.3%)、低ナトリウム血症 28 例 (5.2%)、発現率が 5%以上の休薬に至った有害事象は、ALT 増加 36 例 (6.6%)、高血圧 30 例 (5.5%)、AST 増加 28 例 (5.2%)、発現率が 5%以上の減量に至った有害事象は、ALT 増加 40 例 (7.4%)、AST 増加 38 例 (7.0%) であった。発現率が 5%以上の死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

第Ⅰ相パートに登録され、本薬 160 mg が BID 投与された患者において、発現率が 20%以上の全 Grade の有害事象は、下痢 54 例 (47.8%)、口内乾燥 51 例 (45.1%)、高血圧 46 例 (40.7%)、ALT 増加 41 例 (36.3%)、AST 増加 40 例 (35.4%)、末梢性浮腫 34 例 (30.1%)、疲労及び血中クレアチニン増加各 33 例 (29.2%)、便秘 29 例 (25.7%)、頭痛、悪心及び心電図 QT 延長各 26 例 (23.0%)、腹痛 25 例 (22.1%) であった。同様に、発現率が 5%以上の Grade 3 以上の有害事象は、高血圧 25 例 (22.1%)、ALT 増加 12 例 (10.6%)、下痢 10 例 (8.8%)、AST 増加 9 例 (8.0%)、低ナトリウム血症 8 例 (7.1%)、肺炎 7 例 (6.2%)、呼吸困難及び心電図 QT 延長各 6 例 (5.3%)、発現率が 5%以上の重篤な有害事象は、肺炎 6 例 (5.3%)、発現率が 5%以上の休薬に至った有害事象は、高血圧 7 例 (6.2%)、下痢及び発熱各 6 例 (5.3%)、発現率が 5%以上の減量に至った有害事象は、ALT 増加 11 例 (9.7%)、AST 増加 8 例 (7.1%)、心電図 QT 延長 7 例 (6.2%) であった。発現率が 5%以上の死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

化学療法歴のない NSCLC 患者 (コホート 2) と比較して化学療法歴のある NSCLC 患者 (コホート 1) で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、ALT 増加 (化学療法歴のある NSCLC 患者 : 61 例 (43.6%)、化学療法歴のない患者 : 13 例 (32.5%)、以下、同順)、末梢性浮腫 (38 例 (27.1%)、5 例 (12.5%))、血中クレアチニン増加 (28 例 (20.0%)、4 例 (10.0%))、白血球減少症 (25 例 (17.9%)、3 例 (7.5%)) であった。同様に、化学療法歴のある NSCLC 患者で発現率が 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、AST 増加 (14 例 (10.0%)、2 例 (5.0%))、リンパ球減少症 (7 例 (5.0%)、0 例)、化学療法歴のある NSCLC 患者で発現率が 3%以上高かった休薬に至った有害事象は、ALT 増加 (12 例 (8.6%)、1 例 (2.5%))、血小板減少症 (6 例 (4.3%)、0 例)、下痢 (5 例 (3.6%)、0 例)、発熱 (5 例 (3.6%)、0 例)、化学療法歴のある NSCLC 患者で発現率が 3%以上高かった減量に至った有害事象は、薬物過敏症 (13 例 (9.3%)、0 例) であった。化学療法歴のある NSCLC 患者で発現率が 3%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

17001 試験で本薬 160 mg が BID 投与された NSCLC 患者における、PD-1/PD-L1 阻害剤による前治療歴の有無別の安全性の概要は、表 30 のとおりであった。

表 30 前治療歴の有無別の安全性の概要  
(17001 試験において本薬 160 mg が BID 投与された NSCLC 患者)

	例数 (%)	
	PD-1/PD-L1 阻害剤による 前治療歴のある患者	PD-1/PD-L1 阻害剤による 前治療歴のない患者
	137 例	165 例
全有害事象	137 (100)	164 (99.4)
Grade 3 以上の有害事象	96 (70.1)	99 (60.0)
死亡に至った有害事象	7 (5.1)	4 (2.4)
重篤な有害事象	66 (48.2)	48 (29.1)
投与中止に至った有害事象	15 (10.9)	10 (6.1)
休薬に至った有害事象	71 (51.8)	72 (43.6)
減量に至った有害事象	62 (45.3)	65 (39.4)

PD-1/PD-L1 阻害剤による前治療歴のない患者と比較して PD-1/PD-L1 阻害剤による前治療歴のある患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、血小板減少症 (PD-1/PD-L1 阻害剤による前治療歴のある患者 : 37 例 (27.0%)、PD-1/PD-L1 阻害剤による前治療歴のない患者 : 22 例 (13.3%)、以下、同順)、白血球減少症 (30 例 (21.9%)、11 例 (6.7%))、薬物過敏症 (17 例 (12.4%)、3 例 (1.8%)) であった。同様に、PD-1/PD-L1 阻害剤による前治療歴のある患者で発現率が 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、ALT 増加 (25 例 (18.2%)、16 例 (9.7%))、AST 増加 (21 例 (15.3%)、9 例 (5.5%))、胸水 (7 例 (5.1%)、3 例 (1.8%))、薬物過敏症 (6 例 (4.4%)、2 例 (1.2%))、PD-1/PD-L1 阻害剤による前治療歴のある患者で発現率が 3%以上高かった重篤な有害事象は薬物過敏症 (8 例 (5.8%)、2 例 (1.2%))、ALT 増加 (6 例 (4.4%)、2 例 (1.2%))、AST 増加 (6 例 (4.4%)、2 例 (1.2%))、PD-1/PD-L1 阻害剤による前治療歴のある患者で発現率が 3%以上高かった休薬に至った有害事象は、ALT 増加 (12 例 (8.8%)、9 例 (5.5%))、PD-1/PD-L1 阻害剤による前治療歴のある患者で発現率が 3%以上高かった減量に至った有害事象は、薬物過敏症 (15 例 (10.9%)、1 例 (0.6%)) であった。PD-1/PD-L1 阻害剤による前治療歴のある患者で発現率が 3%以上高かった死亡に至った有害事象、及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

17001 試験において発現率が高かった有害事象、Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象については、本薬投与時に発現する可能性が高いため、投与時には本薬との関連も考慮しつつ注意して観察する必要があるものの、多くは本薬の休薬・減量等により対処可能であった。以上の点等を考慮すると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって有害事象の管理や観察、本薬の休薬・減量等の適切な対応がなされる場合には、本薬は忍容可能と判断した。なお、PD-1/PD-L1 阻害剤による前治療歴のない患者と比較して当該前治療歴のある患者において Grade 3 以上の ALT 増加、AST 増加及び薬物過敏症の発現率が高い傾向が認められた点については、7.R.3.4 及び 7.R.3.5 で引き続き議論する。

### 7.R.3.2 体重別の安全性について

申請者は、17001 試験において認められた安全性情報を基に、本薬 160 mg BID 投与時の体重別の安全性について、以下のように説明している。

17001 試験における体重 50 kg 未満の患者及び体重 50 kg 以上の患者の安全性の概要は表 31 のとおりであった。

表 31 体重別の安全性の概要  
(17001 試験の第Ⅱ相パートにおいて本薬 160 mg が BID 投与された固形癌患者)

	例数 (%)	
	体重 50 kg 未満の患者 58 例	体重 50 kg 以上の患者 485 例
全有害事象	57 (98.3)	480 (99.0)
Grade 3 以上の有害事象	36 (62.1)	295 (60.8)
死亡に至った有害事象	2 (3.4)	9 (1.9)
重篤な有害事象	21 (36.2)	148 (30.5)
投与中止に至った有害事象	3 (5.2)	29 (6.0)
休薬に至った有害事象	23 (39.7)	207 (42.7)
減量に至った有害事象	22 (37.9)	161 (33.2)

体重 50 kg 以上の患者と比較して体重 50 kg 未満の患者で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、末梢性浮腫（体重 50 kg 未満の患者：17 例（29.3%）、体重 50 kg 以上の患者：111 例（22.9%）、以下、同順）、嘔吐（11 例（19.0%）、66 例（13.6%））、発熱（11 例（19.0%）、65 例（13.4%））、食欲減退（11 例（19.0%）、58 例（12.0%））、口内炎（11 例（19.0%）、35 例（7.2%））、斑状丘疹状皮疹（8 例（13.8%）、32 例（6.6%））、脱毛症（7 例（12.1%）、31 例（6.4%））、顔面浮腫（7 例（12.1%）、31 例（6.4%））、低リン酸血症（5 例（8.6%）、16 例（3.3%））であった。同様に、体重 50 kg 未満の患者で発現率が 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、血小板減少症（4 例（6.9%）、16 例（3.3%））、低リン酸血症（4 例（6.9%）、7 例（1.4%））、肺感染（2 例（3.4%）、1 例（0.2%））、体重 50 kg 未満の患者で発現率が 3%以上高かった休薬に至った有害事象は、不全片麻痺（2 例（3.4%）、1 例（0.2%））、肺感染（2 例（3.4%）、1 例（0.2%））であった。体重 50 kg 未満の患者で発現率が 3%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

体重 50 kg 未満の患者及び体重 50 kg 以上の患者における全 Grade の QT 間隔延長（7.R.3.6 参照）の発現率はそれぞれ 12.1 及び 17.9%、Grade 3 以上の QT 間隔延長はそれぞれ 3.4 及び 4.1%、死亡に至った QT 間隔延長はいずれも 0%、重篤な QT 間隔延長はそれぞれ 0 及び 0.2%、投与中止に至った QT 間隔延長はいずれも 0%、休薬に至った QT 間隔延長はそれぞれ 1.7 及び 2.3%、減量に至った QT 間隔延長はそれぞれ 3.4 及び 1.9%であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

17001 試験において、体重 50 kg 以上の患者と比較して体重 50 kg 未満の患者で発現率が高い有害事象が認められたものの、多くは Grade 2 以下であったこと、体重 50 kg 未満の患者で QT 間隔延長の発現率が増加する傾向は認められていないこと等を踏まえると、体重 50 kg 未満の患者においても本薬は忍容可能と判断した。

### 7.R.3.3 安全性の国内外差について

申請者は、17001 試験の第Ⅱ相パートにおいて認められた安全性情報を基に、本薬 160 mg BID 投与の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

17001 試験の第Ⅱ相パートにおける日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 32 のとおりであった。

表 32 安全性の概要  
(17001 試験の第II相パートのコホート 1 及び 2 において本薬 160 mg が BID 投与された固形癌患者)

	例数 (%)			
	コホート 1		コホート 2	
	日本人患者 36 例	外国人患者 133 例	日本人患者 4 例	外国人患者 51 例
全有害事象	35 (97.2)	131 (98.5)	3 (75.0)	51 (100)
Grade 3 以上の有害事象	19 (52.8)	83 (62.4)	1 (25.0)	33 (64.7)
死亡に至った有害事象	0	6 (4.5)	1 (25.0)	0
重篤な有害事象	8 (22.2)	54 (40.6)	1 (25.0)	11 (21.6)
投与中止に至った有害事象	1 (2.8)	12 (9.0)	1 (25.0)	2 (3.9)
休薬に至った有害事象	14 (38.9)	67 (50.4)	1 (25.0)	18 (35.3)
減量に至った有害事象	18 (50.0)	50 (37.6)	0	21 (41.2)

コホート 1 において外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、ALT 増加（日本人患者：24 例（66.7%）、外国人患者：49 例（36.8%）、以下、同順）、AST 増加（22 例（61.1%）、46 例（34.6%））、薬物過敏症（6 例（16.7%）、8 例（6.0%））であった。同様に、日本人患者で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、AST 増加（6 例（16.7%）、12 例（9.0%））、薬物過敏症（4 例（11.1%）、2 例（1.5%））、日本人患者で発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は、薬物過敏症（3 例（8.3%）、4 例（3.0%））、日本人患者で発現率が 5%以上高かった休薬に至った有害事象は、倦怠感（2 例（5.6%）、0 例）、日本人患者で発現率が 5%以上高かった減量に至った有害事象は、ALT 増加（6 例（16.7%）、13 例（9.8%））、薬物過敏症（6 例（16.7%）、7 例（5.3%））、AST 増加（5 例（13.9%）、11 例（8.3%））であった。日本人患者で発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

コホート 2 において外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高く、かつ日本人患者の 2 例以上に認められた全 Grade の有害事象は認められなかった。同様に、日本人患者で発現率が 5%以上高く、かつ日本人患者の 2 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、休薬に至った事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬が投与された日本人患者数は限られており、国内外の安全性プロファイルの比較には限界があるものの、17001 試験において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高い有害事象として、AST 増加、ALT 増加、薬物過敏症等が認められており、これらの事象については本薬投与時に注意する必要がある。しかしながら、AST 増加及び ALT 増加については、外国人患者と比較して日本人患者で重篤な有害事象の発現率が明らかに高い傾向は認められていないこと、薬物過敏症については、本薬の休薬や減量によりいずれも回復していることを踏まえると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって使用される場合には、日本人患者においても本薬は忍容可能と判断した。

機構は、以下の項では、17001 試験における安全性の結果を基に、本薬で発現率の高かった有害事象等に注目して検討を行った。

#### 7.R.3.4 肝機能障害

申請者は、本薬投与による肝機能障害について、以下のように説明している。

肝機能障害として、MedDRA SMQ の「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（広域）」、「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（広域）」、「非感染性肝炎（広域）」、「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害（広域）」及び「肝臓に関連する凝固および出血障害（狭域）」に該当する事象を集計した。

17001 試験で本薬 160 mg が BID 投与された NSCLC 患者における肝機能障害の発現状況は表 33 のとおりであった。

表 33 2%以上に認められた肝機能障害の発現状況  
(17001 試験において本薬 160 mg が BID 投与された NSCLC 患者)

PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%) 302 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害*	164 (54.3)	59 (19.5)
ALT 増加	123 (40.7)	41 (13.6)
AST 増加	119 (39.4)	30 (9.9)
血中 ALP 増加	44 (14.6)	5 (1.7)
血中ビリルビン増加	34 (11.3)	6 (2.0)
低アルブミン血症	30 (9.9)	2 (0.7)
腹水	14 (4.6)	1 (0.3)
高ビリルビン血症	8 (2.6)	0
GGT 増加	6 (2.0)	0

\*：集計対象とされた事象の合計

17001 試験で本薬 160 mg が BID 投与された NSCLC 患者において、重篤な肝機能障害は 9/302 例 (3.0%：ALT 増加及び AST 増加各 8 例、血中ビリルビン増加及び肝機能検査値上昇各 1 例(重複あり)) に認められ、うち、ALT 増加及び AST 増加各 7 例、肝機能検査値上昇 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った肝機能障害は 2/302 例 (0.7%：ALT 増加及び AST 増加各 2 例、血中ビリルビン増加 1 例(重複あり))、休薬に至った肝機能障害は 38/302 例 (12.6%：ALT 増加 21 例、AST 増加 17 例、腹水、血中 ALP 増加、血中ビリルビン増加及び肝機能検査値上昇各 2 例、肝細胞損傷、高ビリルビン血症、トランスアミナーゼ上昇及び尿中ウロビリノーゲン増加各 1 例(重複あり))、減量に至った肝機能障害は 44/302 (14.6%：ALT 増加 32 例、AST 増加 27 例、血中 ALP 増加 3 例、血中ビリルビン増加 2 例、抱合ビリルビン増加、薬物性肝障害、GGT 増加及び肝機能検査値上昇各 1 例(重複あり)) に認められた。死亡に至った肝機能障害は認められなかった。

17001 試験で本薬 160 mg が BID 投与された NSCLC 患者における肝機能障害の初回発現時期の中央値(最小値, 最大値)は、27 (1, 590) 日であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬投与により重篤な肝機能障害(本薬との因果関係あり)を発現した患者の詳細は表 34 のとおりであった。

表 34 重篤な肝機能障害（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	原疾患	PT (MedDRA ver.21.0)	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	本薬の 処置	転帰
17001 試験	3	男	NSCLC	肝機能検査値上昇	3	17	29	休薬	回復
	6	女	NSCLC	AST 増加	3	28	12	休薬	回復
				ALT 増加	3	28	17	休薬	回復
	5	男	NSCLC	AST 増加	4	30	35	休薬	回復
				ALT 増加	3	30	16	休薬	回復
	5	女	MTC	ALT 増加	4	60	15	休薬	後遺症
				AST 増加	4	60	15	休薬	後遺症
				血中ビリルビン増加	4	60	39	休薬	回復
	7	女	甲状腺癌	胆汁うっ滞	3	31	8	休薬	後遺症
	6	男	NSCLC	薬物性肝障害	4	28	29	中止	回復
	5	男	NSCLC	ALT 増加	4	51	47	休薬	回復
				AST 増加	4	51	47	休薬	回復
	5	男	MTC	急性肝炎	3	34	2	中止	回復
	7	男	NSCLC	ALT 増加	4	43	46	休薬	回復
				AST 増加	4	43	46	休薬	回復
	5	女	NSCLC	ALT 増加	3	28	31	休薬	未回復
				AST 増加	3	37	22	休薬	未回復
7	男	MTC	AST 増加	3	29	16	休薬	回復	
			ALT 増加	3	25	23	休薬	回復	
6	男	NSCLC	ALT 増加	4	31	20	休薬	後遺症	
			AST 増加	3	31	20	休薬	後遺症	
3	男	MTC	乳び性腹水	2	638	9	継続	回復	
compassionate use	5	女	NSCLC	肝機能検査値上昇	3	43	不明	休薬	回復
海外製造販売後	5	女	MTC	肝酵素異常	不明	不明	不明	休薬	回復
	5	女	不明	ALT 増加	3	22	不明	休薬	回復
	不明	男	悪性腫瘍	AST 増加	4	51	4	休薬	後遺症
				ALT 増加	4	51	4	休薬	後遺症
	7	女	不明	AST 増加	3	28	14	休薬	回復
				ALT 増加	3	28	14	休薬	回復
	6	男	NSCLC	急性肝炎	4	35	12	休薬	回復
	不明	不明	NSCLC	ALT 増加	3	不明	不明	減量	軽快
	不明	男	不明	腹水	不明	不明	不明	不明	未回復
	不明	男	不明	肝機能異常	不明	不明	不明	休薬	不明
	7	女	NSCLC	肝機能検査値上昇	不明	110	不明	中止	未回復
血中 ALP 増加				2	不明	不明	不明	不明	
ALT 増加				3	不明	不明	不明	不明	
不明	男	肺癌	ALT 増加	3	不明	不明	不明	不明	
			AST 増加	3	不明	不明	不明	不明	

なお、提出されたすべての臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、Hy's law (Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義) の臨床検査値の基準に該当する肝機能障害は認められなかった。

機構は、本薬投与による肝機能障害の発現機序及びリスク因子について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬投与による肝機能障害の発現機序は不明である。また、17001 試験において本薬 160 mg が BID 投与された化学療法歴のある NSCLC 患者のうち、(i) PD-1/PD-L1 阻害剤による前治療歴のある患者 (137

例) 及び (ii) 当該前治療歴のない患者 (97 例) において、全 Grade の肝機能障害は (i) 56.9% 及び (ii) 53.6%、Grade 3 以上の肝機能障害は (i) 24.1% 及び (ii) 13.4%、重篤な肝機能障害は (i) 5.1% 及び (ii) 1.0% に認められた。さらに、上記の PD-1/PD-L1 阻害剤による前治療歴のある患者のうち、PD-1/PD-L1 阻害剤の最終投与日と本薬開始日の間隔が (iii) 3 カ月未満の患者 (66 例)、(iv) 3 カ月以上 6 カ月未満の患者 (28 例) 及び (v) 6 カ月以上の患者 (43 例) において、全 Grade の肝機能障害は (iii) 57.6%、(iv) 60.7% 及び (v) 53.5%、Grade 3 以上の肝機能障害は (iii) 27.3%、(iv) 35.7% 及び (v) 11.6%、重篤な肝機能障害は (iii) 9.1%、(iv) 3.6% 及び (v) 0% に認められた。以上より、重篤な肝機能障害等の発現に PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴、特に投与間隔が 6 カ月未満であることが影響を及ぼしている可能性があるものの、検討された患者数が限られていること等を考慮すると、明確なリスク因子であると判断することは困難である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬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等から、本薬投与に際しては肝機能障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における肝機能障害が認められた場合の本薬投与に関する休薬、減量及び中止基準、肝機能障害の発現状況、前治療との関連等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。また、本薬投与による肝機能障害の発現リスクと PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴の有無との関係については、現時点では不明であることから、製造販売後も引き続き情報収集を行い、有益な情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

### 7.R.3.5 過敏症

申請者は、本薬投与による過敏症について、以下のように説明している。

過敏症として、MedDRA PT の「過敏症」及び「薬物過敏症」に該当する事象を集計した。

17001 試験で本薬 160 mg が BID 投与された NSCLC 患者における過敏症の発現状況は表 35 のとおりであった。

表 35 過敏症の発現状況  
(17001 試験において本薬 160 mg が BID 投与された NSCLC 患者)

PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%) 302 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
過敏症*	31 (10.3)	11 (3.6)
薬物過敏症	20 (6.6)	8 (2.6)
過敏症	13 (4.3)	3 (1.0)

\*: 集計対象とされた事象の合計

17001 試験で本薬 160 mg が BID 投与された NSCLC 患者において、重篤な過敏症は 14/302 例 (4.6% : 薬物過敏症 10 例、過敏症 4 例) に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った過敏症は 3/302 例 (1.0% : 薬物過敏症 2 例、過敏症 1 例)、休薬に至った過敏症は 6/302 例 (2.0% : 過敏症 4 例、薬物過敏症 2 例)、減量に至った過敏症は 24/302 例 (7.9% : 薬物過敏症 16 例、過敏症 9 例 (重複あり)) に認められた。死亡に至った過敏症は認められなかった。

17001 試験で本薬 160 mg が BID 投与された NSCLC 患者における過敏症の初回発現時期の中央値 (最小値, 最大値) は、12 (6, 155) 日であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験において、本薬投与により重篤な過敏症（本薬との因果関係あり）を発現した患者の詳細は表 36 のとおりであった。なお、海外の製造販売後の使用経験において、本薬投与による重篤な過敏症は認められなかった。

表 36 重篤な過敏症（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	原疾患	PT (MedDRA ver.21.0)	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	本薬の 処置	転帰
17001 試験	5	女	肺癌	薬物過敏症	2	7	7	中止	後遺症
	6	女	NSCLC	過敏症	3	6	8	休薬	回復
	5	男	NSCLC	過敏症	3	12	12	休薬	回復
	6	女	NSCLC	過敏症	3	14	3	休薬	回復
	4	女	NSCLC	薬物過敏症	3	10	13	休薬	回復
	6	女	NSCLC	薬物過敏症	3	12	6	休薬	回復
	5	男	NSCLC	薬物過敏症	3	14	17	休薬	回復
	薬物過敏症			3	30	7	中止	軽快	
	7	男	NSCLC	薬物過敏症	2	10	6	休薬	回復
	2	男	悪性腫瘍	過敏症	1	13	4	休薬	回復
	6	男	NSCLC	薬物過敏症	2	12	12	休薬	回復
	7	女	NSCLC	薬物過敏症	3	38	6	休薬	回復
	3	女	NSCLC	薬物過敏症	2	8	7	休薬	後遺症
	7	女	NSCLC	薬物過敏症	3	24	9	無	後遺症

なお、本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、MedDRA SMQ の「過敏症（狭域）」に該当する本薬と因果関係のある重篤な事象は、表 36 に示す患者以外に 2 例（薬疹及び発疹各 1 例）に認められた。

機構は、本薬投与による過敏症の発現機序及びリスク因子について説明を求め、申請者は以下のよう  
に回答した。

本薬投与による過敏症の発現機序は不明である。また、17001 試験において本薬 160 mg が BID 投与された化学療法歴のある NSCLC 患者のうち、(i) PD-1/PD-L1 阻害剤による前治療歴のある患者 (137 例) 及び (ii) 当該前治療歴のない患者 (97 例) において、全 Grade の過敏症は (i) 18.2% 及び (ii) 3.1%、Grade 3 以上の過敏症は (i) 5.1% 及び (ii) 2.1%、重篤な過敏症は (i) 7.3% 及び (ii) 2.1% に認められた。さらに、上記の PD-1/PD-L1 阻害剤による前治療歴のある患者のうち、PD-1/PD-L1 阻害剤の最終投与日と本薬開始日の間隔が (iii) 3 カ月未満の患者 (66 例)、(iv) 3 カ月以上 6 カ月未満の患者 (28 例) 及び (v) 6 カ月以上の患者 (43 例) において、全 Grade の過敏症は (iii) 27.3%、(iv) 21.4% 及び (v) 2.3%、Grade 3 以上の過敏症は (iii) 7.6%、(iv) 7.1% 及び (v) 0%、重篤な過敏症は (iii) 10.6%、(iv) 7.1% 及び (v) 2.3% に認められた。以上より、重篤な過敏症の発現に PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴、特に投与間隔が 6 カ月未満であることが影響を及ぼしている可能性があるものの、検討された患者数が限られていることから、明確なリスク因子であると判断することは困難である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な過敏症が認められていること等から、本薬投与に際しては過敏症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における過敏症が認められた場合の本薬投与に関する休薬、減量及び中止基準、過敏症の発現状況、前治療との関連等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。また、本薬投与

による過敏症の発現リスクと PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴の有無との関係については、現時点では不明であることから、製造販売後も引き続き情報収集を行い、有益な情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

### 7.R.3.6 QT 間隔延長

申請者は、本薬投与による QT 間隔延長について、以下のように説明している。

QT 間隔延長として、MedDRA SMQ の「トルサード ド ポアント/QT 延長（狭域）」に該当する事象を集計した。

17001 試験で本薬 160 mg が BID 投与された NSCLC 患者における QT 間隔延長の発現状況は表 37 のとおりであった。

表 37 QT 間隔延長の発現状況  
(17001 試験において本薬 160 mg が BID 投与された NSCLC 患者)

PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%) 302 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
QT 間隔延長*	57 (18.9)	15 (5.0)
心電図 QT 延長	57 (18.9)	15 (5.0)

\*：集計対象とされた事象の合計

17001 試験で本薬 160 mg が BID 投与された NSCLC 患者において、休薬に至った QT 間隔延長は 7/302 例 (2.3%：心電図 QT 延長 7 例)、減量に至った QT 間隔延長は 9/302 例 (3.0%：心電図 QT 延長 9 例) に認められた。死亡に至った QT 間隔延長、重篤な QT 間隔延長及び投与中止に至った QT 間隔延長は認められなかった。

17001 試験で本薬 160 mg が BID 投与された NSCLC 患者における QT 間隔延長の初回発現時期の中央値 (最小値, 最大値) は、9 (1, 558) 日であった。

また、申請者は、本薬投与時における QT 間隔延長に関する注意喚起の必要性等について、以下のように説明している。

17001 試験では、除外基準としてスクリーニング時の QTcF 値が 470 ms を超える患者を設定するとともに、定期的に 12 誘導心電図検査が実施された。17001 試験の第 II 相パートにおいて本薬 160 mg が BID 投与された患者における QTcF の変化は、表 38 のとおりであった。なお、QTcF 値の変化が認められた患者のうち、重篤な QT/QTc 間隔延長に関連する症状を発現した患者は 1 例 (失神) であった。

表 38 QTcF 値が測定された患者における QTcF 値の変化  
(17001 試験の第Ⅱ相パートにおいて本薬 160 mg が BID 投与された患者\*)

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

\*: データの欠測した 3 例を除く

以上より、添付文書等において、17001 試験の設定に準じた副作用発現時の用量調節基準を設定するとともに、定期的なモニタリング等について注意喚起する予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

17001 試験において、本薬投与により発現した QT 間隔延長の大部分は Grade 2 以下であったものの、17001 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、本薬投与後に QTcF 値がベースラインから 60 ms 以上増加している患者が複数例認められていることを考慮すると、本薬投与に際しては QT 間隔延長の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における QT 間隔延長が認められた場合の本薬投与に関する休薬、減量及び中止基準並びに QT 間隔延長の発現状況について、添付文書等を用いて注意喚起する必要があると判断した。また、本薬投与時には定期的に電解質検査及び心電図検査を行い、QT 間隔延長や不整脈の発現が認められた場合には、本薬の休薬等の適切な処置が可能となるよう、添付文書等を用いて注意喚起する必要があると判断した。

### 7.R.3.7 高血圧

申請者は、本薬投与による高血圧について、以下のように説明している。

高血圧として、MedDRA SMQ の「高血圧 (狭域)」及び MedDRA PT の「血圧異常」に該当する事象を集計した。

17001 試験で本薬 160 mg が BID 投与された NSCLC 患者における高血圧の発現状況は表 39 のとおりであった。

表 39 高血圧の発現状況  
(17001 試験において本薬 160 mg が BID 投与された NSCLC 患者)

PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)	
	302 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
高血圧*	114 (37.7)	60 (19.9)
高血圧	113 (37.4)	60 (19.9)
血圧上昇	1 (0.3)	0

\*: 集計対象とされた事象の合計

17001 試験で本薬 160 mg が BID 投与された NSCLC 患者において、重篤な高血圧は 3/302 例（1.0%：高血圧 3 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。休薬に至った高血圧は 18/302 例（6.0%：高血圧 18 例）、減量に至った高血圧は 5/302 例（1.7%：高血圧 5 例）に認められた。死亡に至った高血圧及び投与中止に至った高血圧は認められなかった。

17001 試験で本薬 160 mg が BID 投与された NSCLC 患者における高血圧の初回発現時期の中央値（最小値，最大値）は、29.5（1, 588）日であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬投与により重篤な高血圧（本薬との因果関係あり）を発現した患者の詳細は表 40 のとおりであった。

表 40 重篤な高血圧（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	原疾患	PT (MedDRA ver.21.0)	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	本薬の 処置	転帰
17001 試験	6	女	NSCLC	高血圧	3	125	2	休薬	回復
	6	女	NSCLC	高血圧	3	7	8	休薬	回復
	6	女	NSCLC	高血圧	3	8	2	休薬	軽快
	7	男	MTC	高血圧	4	4	5	休薬	後遺症
	7	男	MTC	高血圧	3	168	4	休薬	回復
海外製造販売後	5	女	MTC	高血圧	3	5	61	継続	軽快
	6	男	悪性腫瘍	高血圧	3	28	不明	減量	回復
	5	女	MTC	高血圧	3	不明	2	継続	後遺症
	7	男	甲状腺癌	高血圧	不明	6	不明	継続	不明
	不明	男	NSCLC	高血圧	3	不明	不明	継続	不明
	7	男	NSCLC	高血圧	不明	5	16	休薬	軽快
	7	男	NSCLC	血圧上昇	不明	不明	不明	休薬	回復
	8	男	NSCLC	高血圧	不明	73	99	不明	回復
	6	男	MTC	血圧上昇	不明	不明	不明	休薬	未回復

機構は、本薬投与による高血圧の発現機序及びリスク因子について説明を求め、申請者は以下のよう  
に回答した。

本薬投与による高血圧の発現機序及びリスク因子については明確ではないが、本薬は VEGFR1 及び 3  
に対する阻害作用を有しており、VEGFR1 及び 3 に対する本薬の IC<sub>50</sub> 値、本薬の曝露量等を考慮すると、  
本薬投与による高血圧には本薬の VEGFR 阻害作用が関与している可能性があると考えられる。また、17001  
試験では、高血圧の既往歴のある患者において高血圧の発現率が高い傾向が認められた<sup>56)</sup> ことから、当  
該因子が高血圧の発現と関連する可能性がある。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬投与により Grade 3 以上も含めて一定の発現率で高血圧が認めら  
れていること、本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定で  
きない重篤な高血圧が認められていること等を考慮すると、本薬投与に際しては高血圧の発現に注意が  
必要である。したがって、臨床試験における高血圧の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場  
に適切に注意喚起する必要があると判断した。

<sup>56)</sup> 17001 試験において、(i) 高血圧の既往歴のある患者及び (ii) 高血圧の既往歴のない患者における全 Grade の高  
血圧は (i) 41.9% (129/308 例) 及び (ii) 34.2% (150/438 例)、Grade 3 以上の高血圧は (i) 26.9% (83/308 例)  
及び (ii) 14.1% (62/438 例) に認められた。

### 7.R.3.8 出血

申請者は、本薬投与による出血について、以下のように説明している。

出血として、MedDRA SMQ の「出血関連用語（臨床検査用語を除く）（狭域）」に該当する事象を集計した。

17001 試験で本薬 160 mg が BID 投与された NSCLC 患者における出血の発現状況は表 41 のとおりであった。

表 41 1%以上に認められた出血の発現状況  
(17001 試験において本薬 160 mg が BID 投与された NSCLC 患者)

PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%) 302 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
出血*	44 (14.6)	7 (2.3)
鼻出血	16 (5.3)	0
咯血	5 (1.7)	0
外傷性血腫	3 (1.0)	1 (0.3)

\*: 集計対象とされた事象の合計

17001 試験で本薬 160 mg が BID 投与された NSCLC 患者において、死亡に至った出血は 1/302 例 (0.3% : 脳出血 1 例) に認められ、本薬との因果関係は否定された。重篤な出血は 5/302 例 (1.7% : 脳出血、播種性血管内凝固、頭蓋内出血、後腹膜血腫及び外傷性血腫各 1 例) に認められ、うち頭蓋内出血及び後腹膜血腫各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った出血は 2/302 例 (0.7% : 脳出血及び後腹膜血腫各 1 例)、休薬に至った出血は 1/302 例 (0.3% : 腹壁血腫/骨盤血腫/肺挫傷/外傷性血腫 1 例) に認められた。減量に至った出血は 1/302 例 (0.3% : 頭蓋内出血 1 例) に認められた。

17001 試験で本薬 160 mg が BID 投与された NSCLC 患者における出血の初回発現時期の中央値（最小値，最大値）は、59.5 (3, 581) 日であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬投与により重篤な出血（本薬との因果関係あり）を発現した患者の詳細は表 42 のとおりであった。

表 42 重篤な出血（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	原疾患	PT (MedDRA ver.21.0)	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	本薬 の 処置	転帰
17001 試験	6	女	NSCLC	頭蓋内出血	3	52	15	休薬	回復
	7	男	MTC	頭蓋内出血	2	7	2	休薬	回復
	6	女	NSCLC	後腹膜血腫	3	24	3	中止	回復
海外製造販売後	不明	不明	不明	出血	不明	不明	不明	無	不明
	6	女	悪性腫瘍	咯血	不明	3	8	中止	未回復
	4	女	MTC	出血	不明	不明	不明	休薬	不明

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において本薬との因果関係が否定できない重篤な出血が認められているものの、本薬以外の寄与（併用薬、外科的処置等）も疑われること等から、出血について現時点において特別な注意喚起は必要ないと考える。したがって、臨床試験における出血の発現状況について添付文書等を用いて情報提供するとともに、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

### 7.R.3.9 その他

#### ① 骨髄抑制

申請者は、本薬投与による骨髄抑制について、以下のように説明している。

骨髄抑制として、MedDRA PT の「白血球減少症」、「白血球数減少」、「好中球減少症」、「好中球数減少」、「血小板減少症」、「血小板数減少」、「貧血」、「ヘモグロビン減少」及び「ヘマトクリット減少」に該当する事象を集計した。

17001 試験で本薬 160 mg が BID 投与された NSCLC 患者における骨髄抑制の発現状況は表 43 のとおりであった。

表 43 1%以上に認められた骨髄抑制の発現状況  
(17001 試験において本薬 160 mg が BID 投与された NSCLC 患者)

PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%) 302 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
骨髄抑制*	106 (35.1)	39 (12.9)
血小板減少症	59 (19.5)	18 (6.0)
白血球減少症	41 (13.6)	7 (2.3)
好中球減少症	39 (12.9)	13 (4.3)
貧血	30 (9.9)	12 (4.0)

\*：集計対象とされた事象の合計

17001 試験で本薬 160 mg が BID 投与された NSCLC 患者において、重篤な骨髄抑制は 2/302 例 (0.7%：血小板減少症 2 例、貧血及び好中球減少症各 1 例 (重複あり)) に認められ、うち、血小板減少症 1 例は本薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った骨髄抑制は 2/302 例 (0.7%：血小板減少症 2 例)、休薬に至った骨髄抑制は 14/302 例 (4.6%：血小板減少症 9 例、好中球減少症 3 例、白血球減少症 2 例、貧血 1 例 (重複あり))、減量に至った骨髄抑制は 13/302 例 (4.3%：血小板減少症 8 例、好中球減少症 4 例、貧血 1 例) に認められた。死亡に至った骨髄抑制は認められなかった。

17001 試験で本薬 160 mg が BID 投与された NSCLC 患者における骨髄抑制の初回発現時期の中央値 (最小値, 最大値) は、15 日 (1, 286 日) であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験において、本薬投与により重篤な骨髄抑制 (本薬との因果関係あり) を発現した患者の詳細は表 44 のとおりであった。なお、海外の製造販売後の使用経験において、本薬投与による重篤な骨髄抑制は認められなかった。

表 44 重篤な骨髄抑制 (本薬との因果関係あり) を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	原疾患	PT (MedDRA ver.21.0)	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	本薬の 処置	転帰
	7	女	NSCLC	血小板減少症	3	14	6	休薬	後遺症

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、骨髄抑制が一定の発現率で認められたものの、本薬との因果関係が否定できない重篤な骨髄抑制の発現例数は限られていること、大部分は短期間で回復していること等から、骨髄抑制について現時点において特別な注意喚起は必要ないと考える。したがって、臨床試験における

骨髄抑制の発現状況について添付文書等を用いて情報提供するとともに、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

## ② 下痢

申請者は、本薬投与による下痢について、以下のように説明している。

下痢として、MedDRA SMQ の「非感染性下痢（狭域）」に該当する事象を集計した。

17001 試験で本薬 160 mg が BID 投与された NSCLC 患者における下痢の発現状況は表 45 のとおりであった。

表 45 下痢の発現状況  
(17001 試験において本薬 160 mg が BID 投与された NSCLC 患者)

PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%) 302 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
下痢*	130 (43.0)	9 (3.0)
下痢	130 (43.0)	9 (3.0)

\*：集計対象とされた事象の合計

17001 試験で本薬 160 mg が BID 投与された NSCLC 患者において、重篤な下痢は 4/302 例（1.3%：下痢 4 例）に認められ、うち、2 例は本薬との因果関係が否定されなかった。休薬に至った下痢は 11/302 例（3.6%：下痢 11 例）、減量に至った下痢は 5/302 例（1.7%：下痢 5 例）に認められた。死亡に至った下痢、投与中止に至った下痢及び減量に至った下痢は認められなかった。

17001 試験で本薬 160 mg が BID 投与された NSCLC 患者における下痢の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）は、56（1, 576）日であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬投与により重篤な下痢（本薬との因果関係あり）を発現した患者の詳細は表 46 のとおりであった。

表 46 重篤な下痢（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	原疾患	PT (MedDRA ver.21.0)	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	本薬 の 処置	転帰
17001 試験	8	女	NSCLC	下痢	3	364	9	休薬	軽快
	5	男	MTC	下痢	2	29	4	休薬	回復
	6	女	NSCLC	下痢	3	342	3	休薬	後遺症
海外製造販売後	8	男	不明	下痢	3	28	2	休薬	回復
	8	男	NSCLC	下痢	1	10	不明	休薬	未回復
	6	女	肺癌	下痢	不明	不明	不明	減量	不明

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において本薬との因果関係が否定できない重篤な下痢が認められているものの、多くの症例は休薬等により短期間で軽快していること等から、下痢について現時点において特別な注意喚起は必要ないと考える。したがって、臨床試験における下痢の発現状況について添付文書等を用いて情報提供するとともに、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

### ③ ILD

申請者は、本薬投与によるILDについて、以下のように説明している。

ILDとして、MedDRA SMQの「間質性肺疾患（広域）」に該当する事象を集計した。

17001試験で本薬160 mgがBID投与されたNSCLC患者におけるILDの発現状況は表47のとおりであった。

表47 ILDの発現状況  
(17001試験において本薬160 mgがBID投与されたNSCLC患者)

PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%) 302例	
	全 Grade	Grade 3 以上
ILD*	2 (0.7)	0
肺臓炎	2 (0.7)	0

\*：集計対象とされた事象の合計

17001試験で本薬160 mgがBID投与されたNSCLC患者において、死亡に至ったILD、重篤なILD、投与中止に至ったILD、休薬に至ったILD及び減量に至ったILDは認められなかった。

17001試験で本薬160 mgがBID投与されたNSCLC患者におけるILDの初回発現時期の中央値（最小値，最大値）は、174（53, 295）日であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬投与による重篤なILDは認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、ILDが認められたものの、いずれもGrade 2以下であったこと、重篤なILDは認められなかったこと等から、ILDについて現時点において特別な注意喚起は必要ないと考える。したがって、臨床試験におけるILDの発現状況について添付文書等を用いて情報提供するとともに、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

#### 7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「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」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項では、以下の内容が設定されていた。

- 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を用いること。
- 本薬の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において以下の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「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」と設定することが適切であると判断した。

- 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を用いること。
- 本薬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。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬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。

#### 7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、*RET* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する本薬投与に関する記載内容は、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v.4.2021) :  
*RET* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する一次治療として、本薬投与が推奨される。  
 細胞傷害性抗悪性腫瘍剤による治療歴のある *RET* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する二次治療として、本薬投与が推奨される。
- ASCO 及び OH (CCO) の合同ガイドライン (J Clin Oncol 2021; 39: 1040-91) :  
*RET* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する一次治療として、本薬投与は選択肢の一つである。  
*RET* 阻害剤による治療歴のない *RET* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する二次治療として、本薬投与は選択肢の一つである。

申請者は、本薬の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

17001 試験のコホート 1 及びコホート 2 の結果等から、本薬は *RET* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する一次治療及び二次治療の治療選択肢として位置付けられると考える。

以上より、本薬の効能・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」と設定した。ただし、術前及び術後薬物療法の対象となる *RET* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対する本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られておらず、当該患者に対する本薬の投与は推奨されないと考えることから、当該内容を効能・効果に関連する注意の項で注意喚起する。

- 本薬の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。

なお、*RET* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者における本薬と白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法との使い分けについては、有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点で使い分けは不明であり、各治療法の安全性プロファイル、投与経路等を考慮して選択されると考える。また、現在、下記の国際共同第Ⅲ相試験が実施中である。

- 国際共同第Ⅲ相試験 (J2G-MC-JZJC 試験) :  
 化学療法歴のない *RET* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSQ-NSCLC 患者 (目標症例数: 250 例) を対象に、本薬と白金系抗悪性腫瘍剤/PEM 投与又は白金系抗悪性腫瘍剤/PEM/ペムプロリズマブ投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承し、本薬の効能・効果を申請どおり「*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」と設定することが適切であると判断した。ただし、①NSCLC に対する手術の補助療法として、術後補助療法のみが国内の診療ガイドライン等で標準的な治療とされていること

及び②本申請においては、主に奏効率の結果を基に本薬の有効性の評価が行われ、延命効果に関する情報が得られておらず、本薬以外の治療法の実施についても慎重に検討する必要があることを考慮すると、効能・効果に関連する注意の項において下記の内容を注意喚起することが適切であると判断した。

- 本薬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。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬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。

#### 7.R.4.2 RET 融合遺伝子の検査について

申請者は、本薬の適応患者の選択にあたって使用する RET 融合遺伝子の検査について、以下のように説明している。

17001 試験では、CLIA 等による認定を受けた検査機関等<sup>57)</sup> で実施された NGS 法又は PCR 法による検査結果に基づき、RET 融合遺伝子陽性と判定された患者が有効性及び安全性の解析対象とされた (7.1.1.1 参照)。

本薬のコンパニオン診断薬等としてライフテクノロジーズジャパン株式会社により申請された「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム」については、腫瘍組織検体を用いた同等性試験の結果、17001 試験で用いられた検査法との良好な判定一致率が確認されていること等から、本薬の有効性及び安全性が期待される患者集団を適切に特定可能であると考えられる。

以上より、本薬の使用にあたっては「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム」を用いて患者を選択することが適切であり、当該内容について効能・効果に関連する注意の項で注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「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。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項では、以下の内容が設定されていた。

- 本薬と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。
- 重度の肝機能障害 (Child-Pugh C) を有する患者においては、開始用量を 80 mg とすること。
- 副作用発現時における本薬の休薬・減量・中止の目安について。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討等の結果、用法・用量に関連する注意の項において以下の内容を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を申請どおり「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。」と設定することが適切であると判断した。

- 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。
- 副作用発現時における本薬の休薬・減量・中止の目安について。

<sup>57)</sup> CLIA、国際標準化機構/国際電気標準会議独立倫理委員会 (International Organization for Standardization/ International Electrotechnical Commission Independent Ethics Committee : ISO/IEC) 若しくは米国臨床病理医協会 (College of American Pathologists : CAP) による認定を受けた検査機関又はこれらに準拠することが調査票等により確認された検査機関。

### 7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

下記の臨床試験成績等を基に設定した用法・用量で 17001 試験の第Ⅱ相パートが実施され、当該試験の対象患者に対する本薬の一定の有効性及び安全性が示されたことから、17001 試験の第Ⅱ相パートにおける設定に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

- 17001 試験の第Ⅰ相パートにおいて、160 mg BID 投与群の 1/22 例、240 mg BID 投与群の 2/6 例に DLT が認められ、RP2D は 160 mg BID 投与と決定されたこと。
- 17001 試験の日本人推奨用量確認パートにおいて、DLT は認められず、日本人患者における 160 mg BID 投与の忍容性が確認されたこと。

また、①本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際の臨床試験成績は得られていないこと、②海外第Ⅰ相試験（18022 試験）において、重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）を有する患者に本薬を投与した際に本薬の曝露量の増加が認められたこと（6.2.4 参照）等から、用法・用量に関連する注意の項において、下記の内容を注意喚起する。

- 本薬と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。
- 重度の肝機能障害（Child-Pugh C）を有する患者においては、開始用量を 80 mg とすること。

機構は、欧米において体重 50 kg 未満の患者に対する本薬の承認用量として 120 mg が設定された経緯及び本邦における体重 50 kg 未満の患者に対する本薬の開始用量の適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

欧米における体重 50 kg 未満の患者に対する本薬の承認用量は、下記の PPK 解析によるシミュレーション結果に基づき、欧米の規制当局の判断により設定されたものである。

- NHANES のデータセットを用いた PPK 解析によるシミュレーションの結果、本薬 160 mg を BID 投与した場合、体重 50 kg 未満の一部の患者の定常状態における  $C_{max}$  が、20 ms 以上の QTcF 延長を来す曝露量（4.77  $\mu\text{g/mL}$ ）<sup>58)</sup> を超えると予測されたこと。
- 17001 試験のデータセットを用いた PPK 解析によるシミュレーションの結果、体重 50 kg 未満の患者に本薬 120 mg を BID 投与した場合の本薬の  $C_{max}$  の中央値（2.66  $\mu\text{g/mL}$ ）は、体重 50 kg 以上の患者に本薬 160 mg BID 投与した場合の  $C_{max}$  の中央値（2.71  $\mu\text{g/mL}$ ）と同程度であったこと。
- 17001 試験のデータセットを用いた PPK 解析及び曝露-反応解析によるシミュレーションの結果、本薬 40、80 又は 160 mg を BID 投与した際の腫瘍縮小効果は同程度であると予測されたことから、本薬 120 mg を BID 投与することにより、160 mg BID 投与時と同程度の奏効率が得られると推測されること。

一方、17001 試験等において下記の成績が得られていること、臨床試験において 120 mg で投与開始した患者は限られていること等を踏まえると、本薬の用量は患者の体重によらず 160 mg と設定することが適切であると考えられる。

<sup>58)</sup> 海外第Ⅰ相試験（18032 試験）におけるシミュレーションの結果、 $\Delta\Delta\text{QTcF}$  の 90%CI の上限が 10 及び 20 ms を超える本薬の血漿中濃度はそれぞれ 2.47 及び 4.77  $\mu\text{g/mL}$  と予測された。

- 有効性について、17001 試験において本薬 160 mg が BID 投与された患者のうち体重 50 kg 未満の患者及び体重 50 kg 以上の患者における奏効率は、コホート 1 においてそれぞれ 58.8% (10/17 例) 及び 54.7% (64/117 例)、コホート 2 においてそれぞれ 100% (4/4 例) 及び 67.7% (21/31 例) であり、体重により奏効率に明確な差異は認められなかったこと。
- 安全性について、17001 試験において体重 50 kg 以上の患者と比較して体重 50 kg 未満の患者で全有害事象及び QT 間隔延長の発現率が明らかに高くなる傾向は認められていないこと等から (7.R.3.2 参照)、体重 50 kg 未満の患者においても本薬 160 mg BID 投与は忍容可能と考えること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、「6.R.2 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について」の項における検討等を踏まえると、用法・用量に関連する注意の項に設定された、重度の肝機能障害を有する患者に投与する際の用量調節に関する注意喚起は削除することが適切であると考え。

以上より、用法・用量に関連する注意の項を下記のように整備した上で、本薬の用法・用量を申請どおり「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。」と設定することが適切であると判断した。

- 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.R.5.2 本薬の用量調節について

申請者は、本薬の用量調節について、以下のように説明している。

17001 試験の第 II 相パートでは、本薬の用量調節基準が具体的に設定され、当該基準に従うことにより本薬の一定の有効性及び安全性が示されたことから、用法・用量に関連する注意の項において、17001 試験の第 II 相パートの設定に準じた本薬の用量調節基準を設定した。

なお、(i) ALT 又は AST 増加及び (ii) 過敏症発現時の減量基準については、17001 試験開始時は 1 段階減量と設定していたものの、投与再開後の再発頻度及び重篤化のリスクを考慮し、それぞれ (i) 2 段階減量及び (ii) 3 段階減量に変更した。当該変更により ALT 又は AST 増加及び過敏症は適切に管理されていたことから、用法・用量に関連する注意の項における用量調節基準においても、上記の減量基準を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承し、用法・用量に関連する注意の項の用量調節に関する記載内容について、下記のように整備した上で設定することが適切であると判断した。

- 本薬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。

本薬の減量の目安

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

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度*	処置
ALT 又は AST 増加	Grade 3 又は 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 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。</li> <li>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。さらに 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。</li> <li>減量した用量で投与中に再発した場合には、中止する。</li> </ul>
QT 間隔延長	QTc 間隔 > 500 msec	<ul style="list-style-type: none"> <li>QTc 間隔 &lt; 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。</li> <li>2 段階減量した用量で投与しても再発する場合、中止する。</li> </ul>
	重篤な不整脈を疑う所見や症状が認められた場合	<ul style="list-style-type: none"> <li>中止する</li> </ul>
高血圧	Grade 3 又は 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> </ul>
過敏症	Grade 1~4	<ul style="list-style-type: none"> <li>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 40 mg BID に減量して投与再開できる。</li> <li>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。</li> </ul>
上記以外の副作用	Grade 3 又は 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>回復するまで休薬する。</li> <li>回復後は 1 段階減量して投与再開できる。</li> </ul>

\* : Grade は NCI-CTCAE ver.4.03 に準じる。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全例を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、17001 試験において、一定の発現率で AST 増加、ALT 増加及び QT 間隔延長が認められたこと（7.R.3 参照）に加え、下記の点等を踏まえ、肝機能障害及び QT 延長に伴う不整脈を設定した。

- AST 増加及び ALT 増加について、17001 試験において全体集団と比較して日本人集団で発現率が高い傾向が認められたこと（7.R.3.3 参照）。
- QT 間隔延長は、重篤な転帰をたどる不整脈を引き起こす可能性があること。

調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の 17001 試験での RET 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者における発現状況を考慮し、それぞれ 200 例及び 12 カ月間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は限られていること等から、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とした製造販売後調査を実施し、迅速かつ偏りなく情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

本調査の安全性検討事項については、「7.R.3 安全性について」の項における検討等を踏まえ、肝機能障害、過敏症、QT 間隔延長、高血圧及び出血、並びに肝機能障害を有する患者における安全性を設定することが適切であると判断した。

本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定すべきと考える上記事象の発現状況を考慮した上で再検討する必要があると判断した。

### 7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

#### 7.3.1 国際共同第 I / II 相試験 (17001 試験)

##### 7.3.1.1 第 I 相パート

有害事象はすべての投与群で全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は①本薬 20 mg QD 投与群で 3/6 例 (50.0%)、②本薬 20 mg BID 投与群で 9/10 例 (90.0%)、③本薬 40 mg BID 投与群で 14/16 例 (87.5%)、④本薬 60 mg BID 投与群で 11/12 例 (91.7%)、⑤本薬 80 mg BID 投与群で 17/19 例 (89.5%)、⑥本薬 120 mg BID 投与群で 16/18 例 (88.9%)、⑦本薬 160 mg BID 投与群で 104/113 例 (92.0%)、⑧本薬 200 mg BID 投与群で 3/3 例 (100%)、⑨本薬 240 mg BID 投与群で 6/6 例 (100%) に認められた。各群で発現率が 40%以上の有害事象は、①悪心及び腹痛各 4 例 (66.7%)、下痢、口内乾燥、腹部膨満、疲労、末梢性浮腫及び AST 増加各 3 例 (50.0%)、②下痢、口内乾燥、嘔吐、関節痛、疲労及び末梢性浮腫各 5 例 (50.0%)、尿路感染、上気道感染、低マグネシウム血症、頭痛及び呼吸困難各 4 例 (40.0%)、③疲労 10 例 (62.5%)、④低マグネシウム血症、高血圧、下痢、悪心及び AST 増加各 5 例 (41.7%)、⑤悪心 11 例 (57.9%)、下痢及び口内乾燥各 8 例 (42.1%)、⑥下痢 9 例 (50.0%)、末梢性浮腫 8 例 (44.4%)、⑦下痢 54 例 (47.8%)、口内乾燥 51 例 (45.1%)、高血圧 46 例 (40.7%)、⑧疲労 3 例 (100%)、低ナトリウム血症、高血圧、咳嗽、腹痛、AST 増加、ALT 増加、心電図 QT 延長、体重増加、血中 ALP 増加及び血中ビリルビン増加各 2 例 (66.7%)、⑨尿路感染、下痢及び口内乾燥各 3 例 (50.0%) であった。

重篤な有害事象は、①4/6 例 (66.7%)、②7/10 例 (70.0%)、③7/16 例 (43.8%)、④6/12 例 (50.0%)、⑤8/19 例 (42.1%)、⑥8/18 例 (44.4%)、⑦48/113 例 (42.5%)、⑧3/3 例 (100%)、⑨2/6 例 (33.3%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、①気胸 2 例 (33.3%)、②敗血症及び皮膚有棘細胞癌各 2 例 (20.0%)、③肺炎 2 例 (12.5%)、⑤呼吸困難 2 例 (10.5%)、⑥急性腎障害 2 例 (11.1%)、⑦肺炎 6 例 (5.3%)、呼吸困難、下痢各 5 例 (4.4%)、嘔吐 3 例 (2.7%) 胸水、低血圧、脊髄圧迫、副腎機能不全、脳血管発作、憩室炎、薬物過敏症、全身健康状態低下、高血圧、低カルシウム血症及び失神各 2 例 (1.8%)、⑧血中ビリルビン増加 2 例 (66.7%) であり (④及び⑨は該当なし)、うち、⑦下痢及び薬物過敏症各 2 例 (1.8%)、⑧血中ビリルビン増加 1 例 (33.3%) は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、①0 例、②1/10 例 (10.0%)、③1/16 例 (6.3%)、④1/12 例 (8.3%)、⑤0 例、⑥0 例、⑦8/113 例 (7.1%)、⑧1/3 例 (33.3%)、⑨1/6 例 (16.7%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、②敗血症 1 例 (10.0%)、③敗血症 1 例 (6.3%)、④心不全 1 例 (8.3%)、⑦敗血症、心機能障害、脳梗塞、薬物過敏症、紅斑、高血圧、胆汁うっ滞性黄疸、腸壁気腫症及び頻脈各 1 例 (0.9%)、⑧ALT 増加 1 例 (33.3%)、⑨腫瘍崩壊症候群 1 例 (16.7%) であり、うち、⑦薬物過敏症、紅斑、腸壁気腫症及び頻脈各 1 例 (0.9%) ⑧ALT 増加 1 例 (33.3%)、⑨腫瘍崩壊症候群 1 例 (16.7%) は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の休薬に至った有害事象は、①5/6例(83.3%)、②4/10例(40.0%)、③6/16例(37.5%)、④7/12例(58.3%)、⑤9/19例(47.4%)、⑥7/18例(38.9%)、⑦61/113例(54.0%)、⑧3/3例(100%)、⑨2/6例(33.3%)に認められた。各群で5例以上に認められた本薬の休薬に至った有害事象は、⑦高血圧7例(6.2%)、下痢及び発熱各6例(5.3%)、AST増加、腹痛及び嘔吐各5例(4.4%)であり(①～⑥、⑧、⑨は該当なし)、うち、⑦AST増加及び下痢各4例(3.5%)、腹痛2例(1.8%)、発熱1例(0.9%)は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の減量に至った有害事象は、①0例、②2/10例(20.0%)、③5/16例(31.3%)、④2/12例(16.7%)、⑤4/19例(21.1%)、⑥5/18例(27.8%)、⑦45/113例(39.8%)、⑧1/3例(33.3%)、⑨4/6例(66.7%)に認められた。各群で5例以上に認められた本薬の減量に至った有害事象は、⑦ALT増加11例(9.7%)、AST増加8例(7.1%)、心電図QT延長7例(6.2%)であり(①～⑥、⑧、⑨は該当なし)、うち、⑦ALT増加10例(8.8%)、AST増加及び心電図QT延長各7例(6.2%)は、本薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.1.2 日本での推奨用量確認パート

有害事象は6/6例(100%)に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、6/6例(100%)に認められた。発現率が50%以上の有害事象は、下痢5例(83.3%)、末梢性浮腫、AST増加及び血中クレアチニン増加各4例(66.7%)、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症、甲状腺機能低下症、口内乾燥、斑状丘疹状皮疹、ALT増加及び心電図QT延長各3例(50.0%)であった。

重篤な有害事象は、2/6例(33.3%)に認められた。認められた重篤な有害事象は、脳梗塞、感染性腸炎及び肺炎各1例(16.7%)であった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、1/6例(16.7%)に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、脳梗塞1例(16.7%)であった。

本薬の休薬に至った有害事象は、4/6例(66.7%)に認められた。認められた本薬の休薬に至った有害事象は、腹水、感染性腸炎、高血圧、低ナトリウム血症、胸水、肺炎、及び肺動脈血栓症各1例(16.7%)であり、うち、腹水、低ナトリウム血症及び胸水各1例(16.7%)は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の減量に至った有害事象は、2/6例(33.3%)に認められた。認められた本薬の減量に至った有害事象は、ALT増加及びAST増加各2例(33.3%)、蛋白尿1例(16.7%)であり、うち、AST増加2例、ALT増加及び蛋白尿各1例(16.7%)は、本薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.1.3 第Ⅱ相パート

有害事象は①コホート1で166/169例(98.2%)、②コホート2で54/55例(98.2%)、③コホート3で98/98例(100.0%)、④コホート4で95/97例(97.9%)、⑤コホート5で121/121例(100.0%)、⑥コホート6で3/3例(100.0%)に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①155/169例(91.7%)、②52/55例(94.5%)、③89/98例(90.8%)、④92/97例(94.8%)、⑤116/121例(95.9%)、⑥3/3例(100.0%)に認められた。各コホートで2例以上に発現し、かつ発現率が30%以上の有害事象は、①ALT増加73例(43.2%)、口内乾燥70例(41.4%)、AST増加68例(40.2%)、下痢66例(39.1%)、高血圧55例(32.5%)、②高血圧26例(47.3%)、口内乾燥24例(45.5%)、疲労18例(32.7%)、下痢17例(30.9%)、③下痢34例(34.7%)、末梢性浮腫32例(32.7%)、高血圧30例(30.6%)、④口内乾燥43例(44.3%)、高血圧42例(43.3%)、疲労38例(39.2%)、便秘37例(38.1%)、ALT増加

34例 (35.1%)、AST増加33例 (34.0%)、血中クレアチニン増加32例 (33.0%)、⑤口内乾燥54例 (44.6%)、下痢48例 (39.7%)、高血圧46例 (38.0%)、ALT増加42例 (34.7%)、AST増加38例 (31.4%)であった(⑥は該当なし)。

重篤な有害事象は、①62/169例 (36.7%)、②12/55例 (21.8%)、③30/98例 (30.6%)、④22/97例 (22.7%)、⑤43/121例 (35.5%)、⑥0例に認められた。各コホートで3例以上に認められた重篤な有害事象は、①薬物過敏症7例 (4.1%)、ALT増加及びAST増加各5例 (3.0%)、低ナトリウム血症、胸水、呼吸困難、高血圧、発熱及び嚥下障害各3例 (1.8%)、③肺炎、3例 (3.1%)、⑤肺炎7例 (5.8%)、胸水4例 (3.3%)、低ナトリウム血症及び過敏症各3例 (2.5%)であった(②、④及び⑥は該当なし)。このうち、①薬物過敏症7例 (4.1%)、ALT増加及びAST増加各4例 (2.4%)、高血圧3例 (1.8%)、嚥下障害1例 (0.6%)、⑤過敏症3例 (2.5%)は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、①13/169例 (7.7%)、②3/55例 (5.5%)、③6/98例 (6.1%)、④2/97例 (2.1%)、⑤8/121例 (6.6%)、⑥0例に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、①疲労、心嚢液貯留、菌血症、心不全、脳出血、薬疹、発熱性好中球減少症、過敏症、低酸素症、多臓器機能不全症候群、胃閉塞、胸膜皮膚瘻、蛋白尿、肺塞栓症、異物感、一過性脳虚血発作及び尿閉各1例 (0.6%)、②ALT増加、AST増加、血小板減少症、薬物過敏症及び発疹各1例 (1.8%)、③肺炎、腹痛、心肺停止、敗血症性ショック、皮膚潰瘍及び扁平上皮癌1例 (1.0%)、④急性肝炎及び皮膚感染各1例 (1.0%)、⑤ALT増加、AST増加、疲労、心嚢液貯留、肺炎、血小板減少症、血中ビリルビン増加、嚥下障害、歩行障害、胃癌、細菌性髄膜炎及び後腹膜血腫各1例 (0.8%)であった。このうち、①心不全、薬疹、心嚢液貯留、過敏症、蛋白尿及び異物感各1例 (0.6%)、②ALT増加、AST増加及び薬物過敏症各1例 (1.8%)、③腹痛及び皮膚潰瘍各1例 (1.0%)、④急性肝炎1例 (1.0%)、⑤ALT増加、AST増加、血中ビリルビン増加、血小板減少症、疲労及び後腹膜血腫各1例 (1.8%)は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の休薬に至った有害事象は、①81/169例 (47.9%)、②19/55例 (34.5%)、③37/98例 (37.8%)、④38/97例 (39.2%)、⑤54/121例 (44.6%)、⑥1/3例 (33.3%)に認められた。各コホートで5例以上に認められた本薬の休薬に至った有害事象は、①ALT増加16例 (9.5%)、AST増加13例 (7.7%)、高血圧11例 (6.5%)、発熱及び血小板減少症各6例 (3.6%)、下痢及び疲労各5例 (3.0%)、④ALT増加及び高血圧各10例 (10.3%)、AST増加8例 (8.2%)、⑤ALT増加7例 (5.8%)、下痢6例 (5.0%)であった(②、③及び⑥は該当なし)。このうち、①ALT増加12例 (7.1%)、高血圧11例 (6.5%)、AST増加8例 (4.7%)、血小板減少症4例 (2.4%)、疲労及び発熱各3例 (1.8%)、下痢2例 (1.2%)、④ALT増加10例 (10.3%)、高血圧9例 (9.3%)、AST増加8例 (8.2%)、⑤ALT増加6例 (5.0%)、下痢3例 (2.5%)は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の減量に至った有害事象は、①68/169例 (40.2%)、②21/55例 (38.2%)、③24/98例 (24.5%)、④29/97例 (29.9%)、⑤39/121例 (32.2%)、⑥2/3例 (66.7%)に認められた。各コホートで5例以上に認められた本薬の減量に至った有害事象は、①ALT増加19例 (11.2%)、AST増加16例 (9.5%)、薬物過敏症13例 (7.7%)、血小板減少症6例 (3.6%)、発熱5例 (3.0%)、②ALT増加5例 (9.1%)、④ALT増加7例 (7.2%)、⑤AST増加12例 (9.9%)、ALT増加8例 (6.6%)であった(③及び⑥は該当なし)。このうち、①ALT増加18例 (10.7%)、AST増加14例 (8.3%)、薬物過敏症13例 (7.7%)、血小板減少症及び発熱各5例 (3.0%)、②ALT増加5例 (9.1%)、④ALT増加7例 (7.2%)、⑤ALT増加8例 (6.6%)、AST増加12例 (9.9%)は、本薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.2 海外第 I 相試験 (18014 試験)

#### 7.3.2.1 パート 1

有害事象は①本薬単独投与時(第 1 期)で 1/12 例(8.3%)、②本薬とイトラコナゾールとの併用投与時(第 2 期)で 4/12 例(33.3%)に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。認められた有害事象は、①下痢及び脂漏性皮膚炎各 1 例(8.3%)、②頻尿、月経困難症、下腹部痛及び便秘各 1 例(8.3%)であった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

#### 7.3.2.2 パート 2

有害事象は①本薬単独投与時(第 1 期)で 3/12 例(25.0%)、②本薬とリファンピシンとの併用投与時(第 2 期)で 5/12 例(41.7%)に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。認められた有害事象は、①口唇腫脹、頭痛、鼻閉、口腔咽頭不快感、紅斑及び潮紅各 1 例(8.3%)、②頭痛 3 例(25.0%)、腹痛、悪心、腋窩痛、小結節、外耳道損傷、裂傷、体重減少、食欲減退、筋肉痛及び口腔咽頭不快感各 1 例(8.3%)であった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.3.3 海外第 I 相試験 (18015 試験)

有害事象は①本薬単独投与時(空腹時)で 3/20 例(15.0%)、②本薬単独投与時(高脂肪食の摂取後)で 6/20 例(30.0%)、③オメプラゾール単独投与時で 0 例、④本薬とオメプラゾールとの併用投与時(空腹時)で 6/19 例(31.6%)、⑤本薬とオメプラゾールとの併用投与時(高脂肪食の摂取後)で 7/20 例(35.0%)に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①2/20 例(10.0%)、②3/20 例(15.0%)、③0 例、④0 例、⑤1/20 例(5.0%)に認められた。各群で 2 例以上に認められた有害事象は、②消化不良 2 例(10.0%)、④頭痛 3 例(15.8%)、⑤腹部不快感、鼓腸及び頭痛各 2 例(10.0%)であった(①は該当なし)。

重篤な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、①0 例、②0 例、③0 例、④0 例、⑤1/20 例(5.0%)に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、⑤血中 ALP 増加、ALT 増加及び AST 増加各 1 例(5.0%)であり、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。

### 7.3.4 海外第 I 相試験 (18016 試験)

有害事象はパート 1 で 4/6 例(66.7%)、パート 2 で 1/6 例(16.7%)に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象はパート 1 で 4/6 例(66.7%)、パート 2 で 0 例に認められた。認められた有害事象は、パート 1 で下痢 3 例(50.0%)、悪心 2 例(33.3%)、腹痛、嘔吐、頭痛及びほてり各 1 例(16.7%)、パート 2 で口内乾燥 1 例(16.7%)であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.3.5 海外第 I 相試験 (18017 試験)

有害事象は①ミダゾラム単独投与時(第 1 期)で 5/16 例(31.3%)、②本薬とミダゾラムとの併用投与時(第 2 期)で 13/16 例(81.3%)に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は①0 例、②10/16 例(62.5%)に認められた。各群で 2 例以上に認められた有害事象は、①便秘 4 例(25.0%)、②

頭痛 8 例 (50.0%)、便秘及び筋肉痛各 3 例 (18.8%)、腹痛、頭部不快感、背部痛、血中 ALP 増加及び斑状皮疹各 2 例 (12.5%) であった。

重篤な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、①0 例、②1/16 例 (6.3%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、②高血圧 1 例 (6.3%) であり、本薬との因果関係は否定されなかった。

### 7.3.6 海外第 I 相試験 (18022 試験)

有害事象は①正常肝機能患者で 2/12 例 (16.7%)、②軽度肝機能障害患者で 5/8 例 (62.5%)、③中等度肝機能障害患者で 0 例、④重度肝機能障害患者で 0 例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は①1/12 例 (8.3%)、②2/8 例 (25.0%) に認められた。認められた有害事象は、①頭痛、ウイルス性胃腸炎及び四肢痛各 1 例 (8.3%)、②頭痛、浮動性めまい、傾眠、下痢、口内乾燥、ウイルス性胃腸炎及び高血糖各 1 例 (12.5%) であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.3.7 海外第 I 相試験 (18023 試験)

有害事象は①健康腎機能患者で 2/13 例 (15.4%)、②軽度腎機能障害患者で 3/9 例 (33.3%)、③中等度腎機能障害患者で 3/8 例 (37.5%)、④重度腎機能障害患者で 3/7 例 (42.9%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は①1/13 例 (7.7%)、②3/9 例 (33.3%)、③2/8 例 (25.0%)、④1/7 例 (14.3%) に認められた。認められた有害事象は、①頭痛、便秘、下痢及び嘔吐各 1 例 (7.7%)、②傾眠及び悪心各 2 例 (22.2%)、頭部不快感、便秘、腹部膨満及び口内乾燥各 1 例 (11.1%)、③頭痛 2 例 (25.0%)、傾眠 1 例 (12.5%)、④浮動性めまい、下痢、筋痙攣及び呼吸困難各 1 例 (14.3%) であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.3.8 海外第 I 相試験 (18026 試験)

有害事象は①レパグリニド単独投与時 (第 1 期) で 7/16 例 (44%)、②本薬とレパグリニドとの併用投与時 (第 2 期) で 14/16 例 (87.5%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は①0 例、②13/16 例 (81.3%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた有害事象は、①血中ブドウ糖減少 5 例 (31.3%)、②血中ブドウ糖減少 8 例 (50.0%)、頭痛及び低血糖各 3 例 (18.8%) であった。

重篤な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、①2/16 例 (12.5%)、②1/16 例 (6.3%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、①低血糖及び血中ブドウ糖減少各 1 例 (6.3%)、②心電図 QT 延長 1 例 (6.3%) であり、うち、②心電図 QT 延長 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.9 海外第 I 相試験 (18032 試験)

有害事象は①本薬 320 mg 及びプラセボ投与時で 9/32 例 (28.1%)、②本薬 640 mg 投与時で 5/32 例 (15.6%)、③モキシフロキサシン投与時で 3/32 例 (9.4%)、④プラセボ投与時で 9/32 例 (28.1%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は①6/32 例 (18.8%)、②1/32 例 (3.1%)、③0 例、④5/32 例 (15.6%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた有害事象は、①便秘及び悪心各 2 例 (6.3%)、②血管穿刺部位疼痛 2 例 (6.3%)、④便秘 4 例 (12.5%) であった (③は該当なし)。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.3.10 海外第 I 相試験 (18057 試験)

有害事象は①320 mg 群で 1/6 例 (16.7%)、②640 mg 群で 1/6 例 (16.7%)、③720 mg 群で 4/6 例 (66.7%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は①0 例、②1/6 例 (16.7%)、③3/6 例 (50.0%) に認められた。認められた有害事象は、①灼熱感、紅斑及び潰瘍各 1 例 (16.7%)、②下痢、ざ瘡様皮膚炎、丘疹及びそう痒症各 1 例 (16.7%)、③消化不良、頭痛、動悸及び四肢痛各 1 例 (16.7%) であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.3.11 海外第 I 相試験 (19075 試験)

有害事象は①本薬単独投与時で 5/20 例 (25.0%)、②ラニチジン単独投与時で 8/20 例 (40.0%)、③本薬とラニチジンとの併用投与時で 6/19 例 (31.6%)、④オメプラゾール単独投与時で 2/17 例 (11.8%)、⑤本薬とオメプラゾールとの併用投与時で 4/17 例 (23.5%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は①1/20 例 (5.0%)、②0 例、③0 例、④1/17 例 (5.9%)、⑤3/17 例 (17.6%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた有害事象は、①便秘 3 例 (15.0%)、②便秘、消化不良、皮膚乾燥及び不眠症各 2 例 (10.0%)、⑤腹部膨満 2 例 (11.8%) であった (②～④は該当なし)。

重篤な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、①0 例、②1/20 例 (5.0%)、③0 例、④0 例、⑤0 例に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は②伝染性単核症 1 例 (5.0%) であった。

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

## 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の *RET* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、*RET* 融合タンパクを介したシグナル伝達を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている新有効成分含有医薬品であり、*RET* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する治療選択肢の一つとして臨床的意義があると考ええる。また機構は、臨床的位置付け、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

令和3年7月14日

### 申請品目

[販売名] レットヴィモカプセル 40 mg、同カプセル 80 mg  
[一般名] セルペルカチニブ  
[申請者] 日本イーライリリー株式会社  
[申請年月日] 令和2年12月22日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け 20達第8号)の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性について

*RET* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者等を対象とした国際共同第 I / II 相試験 (17001 試験) のコホート 1 及び 2<sup>59)</sup> にそれぞれ組み入れられた化学療法歴のある NSCLC 患者及び化学療法歴のない NSCLC 患者において、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による奏効率 [95%CI] (%) は、それぞれ 55.2 [46.4, 63.8] (74/134 例) 及び 71.4 [53.7, 85.4] (25/35 例) であった。

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、本薬は腫瘍細胞の増殖の本体 (oncogenic driver) である *RET* 融合遺伝子を標的とした阻害剤であること等を考慮すると、上記の奏効率の結果等から、当該患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

#### 1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、*RET* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、肝機能障害、過敏症、QT 間隔延長、高血圧及び出血であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬、減量等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能と判断した。

<sup>59)</sup> それぞれ化学療法歴のある *RET* 融合遺伝子陽性の固形癌患者を対象としたコホート及び化学療法歴のない *RET* 融合遺伝子陽性の固形癌患者を対象としたコホート。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

### 1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において以下の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「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」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する注意>

- 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を用いること。
- 本薬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。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

### 1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する注意の項において、以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「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。」と設定することが適切であると判断した。

<用法・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ない。
- 副作用発現時における本薬の休薬・減量・中止の目安について（審査報告(1)「7.R.5.2 本薬の用量調節について」の項参照）。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上の専門協議における議論等を踏まえ、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するとともに、以下のように副作用発現時の用量調節基準を整備して設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

<用法・用量に関連する注意>

- 本薬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。

本薬の減量の目安

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

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度*	処置
ALT 又は AST 増加	Grade 3 又は 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 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。</li> <li>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。さらに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。</li> <li>減量した用量で投与中に再発した場合には、中止する。</li> </ul>
QT 間隔延長	QTc 間隔 > 500 msec	<ul style="list-style-type: none"> <li>QTc 間隔 &lt; 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。</li> <li>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。</li> </ul>
	重篤な不整脈を疑う所見や症状が認められた場合	<ul style="list-style-type: none"> <li>中止する。</li> </ul>
高血圧	Grade 3 又は 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> </ul>
過敏症（アナフィラキシー等の重篤な過敏症を除く）	Grade 1～4	<ul style="list-style-type: none"> <li>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 40 mg BID に減量して投与再開できる。</li> <li>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。</li> </ul>
上記以外の副作用	Grade 3 又は 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> </ul>

\* : Grade は NCI-CTCAE ver.4.03 に準じる。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全例を対象に、安全性検討事項を肝機能障害及びQT延長に伴う不整脈、調査予定症例数を200例、観察期間を12カ月間とする製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。また、本調査の実実施計画について、以下のように判断した。

- 安全性検討事項として、肝機能障害、過敏症、QT間隔延長、高血圧及び出血、並びに肝機能障害を有する患者における安全性を設定することが適切である。
- 調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の発現状況を考慮した上で再検討する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の検討を踏まえ、本調査の実実施計画を再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 安全性検討事項として、肝機能障害、過敏症、QT 間隔延長、高血圧及び出血、並びに肝機能障害を有する患者における安全性を設定する。
- 調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項として設定する事象の臨床試験における発現状況を考慮し、それぞれ 200 例及び 12 カ月間と設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 48 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 49 及び表 50 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 48 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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"> <li>肝機能障害</li> <li>過敏症</li> <li>QT 間隔延長</li> <li>高血圧</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>出血</li> <li>胚・胎児毒性</li> <li>肝機能障害患者での使用</li> </ul>	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 49 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査</li> <li>使用成績調査（全例調査）</li> <li>化学療法歴のない RET 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の扁平上皮癌以外の NSCLC 患者を対象とした製造販売後臨床試験（J2G-MC-JZJC 試験の継続試験）</li> </ul>	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査による情報提供</li> <li>医療従事者向け資材の作成及び提供</li> </ul>

表 50 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	全例調査方式
対象患者	本薬が投与された全例
観察期間	12 カ月間
調査予定症例数	200 例
主な調査項目	安全性検討事項：肝機能障害、過敏症、QT 間隔延長、高血圧及び出血、並びに肝機能障害患者での使用 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、体重、性別、病期分類、既往歴、合併症、前治療歴等）、本薬の投与状況、有害事象等

## 1.6 その他

### 1.6.1 結晶形の管理戦略について

機構は、原薬及び製剤には 2 種類の結晶形（Form A 及び B）が含まれることを踏まえ、結晶形の管理戦略について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

下記の製造工程並びに規格及び試験方法における管理を適用することにより、結晶形を適切に管理することは可能と考える。

#### ① 製造工程：

\*結晶形 は \*結晶形 と比較して熱力学的に不安定であるものの速度論的に優位であることから、原薬の結晶化工程では、(i) 添加量、添加速度、添加量等の管理により、原薬を素早く結晶化させること及び(ii) 温度を°C、温度を°Cとすること等により結晶転移の起こる可能性が低い単離条件下とすることで、\*結晶形 が主要な結晶形となるように制御する。また、上記に加え、工程で用いるに含まれる\*結晶形 含量は原薬における\*結晶形 含量に影響することから、において\*結晶形 の含量を%以下に管理する。以上の管理戦略を適用することにより、原薬における\*結晶形 含量は%以下となることを確認している。

## ② 規格及び試験方法：

上記①の製造工程における管理に加えて、下記の点等を考慮すると、原薬及び製剤の規格及び試験方法において\*結晶形 の含量を管理する必要はないと考えるものの、原薬における結晶形の規格として、本品の標準物質のとを認めること等を規定することにより、原薬の主な結晶形は\*結晶形 であることを定性的に確認している。

- 製剤の製造工程において両結晶形の比率は変化しないこと。
- 原薬及び製剤について、室温条件下で両結晶形の比率は変化しない<sup>60)</sup> こと。
- 両結晶形の原薬の、並びにいずれかの結晶形のみを含む製剤のに明確な差異は認められないこと。
- \*結晶形 の含有量が異なる2つのロット(\*結晶形 含量：%未満及び%)の80 mg カプセルを用いて本薬 320 及び 640 mg を投与した際の本薬の血漿中濃度推移並びに PK パラメータを試験間比較した結果<sup>61)</sup>、本薬の PK は同程度であったこと。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(CTD 5.3.5.2.1)に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治

<sup>60)</sup> 製剤については X 線回折の定性的な評価により検討された。

<sup>61)</sup> \*結晶形 含量%未満の製剤を使用した海外第 I 相試験(18057 試験)及び\*結晶形 含量%の製剤を使用した海外第 I 相試験(18032 試験)において、本薬 320 mg を投与した際の①C<sub>max</sub> (µg/mL)及び②AUC<sub>inf</sub> (µg·h/mL)の幾何平均値(幾何変動係数%)は①2.28 (88.6)及び2.02 (74.6)、②36.1 (59.7)及び33.8 (42.3)であり、本薬 640 mg を投与した際の①C<sub>max</sub> (µg/mL)及び②AUC<sub>inf</sub> (µg·h/mL)の幾何平均値(幾何変動係数%)は、①3.32 (56.3)及び2.36 (103)、②50.8 (46.7)及び42.8 (65.7)であった。

験依頼者（治験国内管理人）において以下の事項が認められたため、治験依頼者（治験国内管理人）に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

治験依頼者（治験国内管理人）

- 治験の実施に係る契約書の記載不備

### 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、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と経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は 10 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・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

[用法・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。

[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. 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。

[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。

[禁忌]

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

[効能・効果に関連する注意]

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を用いること。
2. 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。

3. 「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。

[用法・用量に関連する注意]

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。
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。

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

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度*	処置
ALT 又は AST 増加	グレード3 又は 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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。</li> <li>• 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。</li> <li>• 減量した用量で投与中に再発した場合には、中止する。</li> </ul>
QT 間隔延長	QTc 間隔 > 500 msec	<ul style="list-style-type: none"> <li>• QTc 間隔 &lt; 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。</li> <li>• 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。</li> </ul>
	重篤な不整脈を疑う所見や症状が認められた場合	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 中止する。</li> </ul>
高血圧	グレード3 又は 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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。</li> </ul>
過敏症（アナフィラキシー等の重篤な過敏症を除く）	グレード1~4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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40 mg 1日 2回に減量して投与再開できる。</li> <li>• 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。</li> </ul>
上記以外の副作用	グレード3 又は 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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。</li> </ul>

\*：グレードはNCI-CTCAE ver.4.03に準じる。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ABL	Abelson	
ADAM	advanced dissolution absorption mechanistic	
A/G	albumin-globulin ratio	アルブミン/グロブリン比
AKT	protein kinase B	
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APD <sub>90</sub>	action potential duration at 90% repolarization	90%再分極時の活動電位持続時間
ASCO	American Society of Clinical Oncology	
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AURK	aurora kinase	
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BID	bis in die	1日2回
BMI	body mass index	体格指数
BMPR1B	bone morphogenetic protein receptor type 1B	
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸排泄ポンプ
CCDC6	coiled-coil domain containing 6	
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments	
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CR	complete response	完全奏効
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
C <sub>0</sub>	extrapolated concentration at time 0	時間 0 に外挿した濃度
<sup>14</sup> C 標識体		<sup>14</sup> C 標識したセルペルカチニブ
DAPI	4',6-diamidino-2-phenylindole	
DDR1	discoidin domain receptor 1	
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
EC <sub>50</sub>	50% effective concentration	50%効果濃度
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
F	bioavailability	バイオアベイラビリティ
FGFR	fibroblast growth factor receptor	線維芽細胞増殖因子受容体
FMECA	failure mode effects and criticality analysis	欠陥モード影響致命度解析
FLT	FMS-like tyrosine kinase	FMS 様チロシンキナーゼ
FRET	fluorescence resonance energy transfer	蛍光共鳴エネルギー移動

略語	英語	日本語
GAPDH	glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase	グリセルアルデヒド 3 リン酸脱水素酵素
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GDNF	glial cell line-derived neuro-trophic factor	グリア細胞株由来神経栄養因子
GGT	$\gamma$ -glutamyltransferase	$\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ
hERG	human <i>ether-a-go-go</i> -related gene	ヒト <i>ether-a-go-go</i> 関連遺伝子
HNSTD	highest non-severely toxic dose	重篤な毒性が発現しない最大投与量
IC <sub>50</sub>	concentration that results in 50% inhibition	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q1E ガイドライン		「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日付け 医薬審発第 0603004 号）
ICH Q3A ガイドライン		「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成 14 年 12 月 16 日付け 医薬審発第 1216001 号）
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
IRC	independent review committee	独立評価委員会
ITD	internal tandem duplication	遺伝子内縦列重複
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
K <sub>D</sub>	dissociation constant	解離定数
K <sub>I</sub>	inhibitor concentration at 50% of maximum inhibition rate	最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害剤の濃度
k <sub>inact</sub>	maximum inactivation rate constant	最大不活性化速度定数
KIT	mast/stem cell growth factor receptor	幹細胞増殖因子受容体
KIF5B	kinesin family member 5B	
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog	Kirsten ラット肉腫 2 ウイルス癌遺伝子ホモログ
LC	liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
MAPK	mitogen-activated protein kinase	分裂促進因子活性化タンパクキナーゼ
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MEF	mouse embryonic fibroblast	マウス胎仔線維芽細胞
MET	mesenchymal epithelial transition factor	間葉上皮転換因子
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MTC	medullary thyroid cancer	甲状腺髄様癌
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer	

略語	英語	日本語
NE	not evaluable	評価不能
NGS	next generation sequencing	次世代シーケンサー
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NSQ-NSCLC	non- squamous non-small cell lung cancer	扁平上皮癌以外の非小細胞肺癌
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OH (CCO)	Ontario Health (Cancer Care Ontario)	
OS	overall survival	全生存期間
$P_{app A \rightarrow B}$	apparent permeability in apical to basal direction	頂端膜側から基底膜側への見かけの透過係数
PAR	proven acceptable range	立証された許容範囲
PBPK	physiologically based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	progressive disease	進行
PDGFR	platelet derived growth factor receptor	血小板由来増殖因子受容体
PD-L1	programmed cell death-ligand 1	プログラム細胞死-リガンド1
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
PEM		ペメトレキセドナトリウム水和物
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PI3K	phosphatidylinositol 3-kinase	ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PLK4	polo like kinase 4	
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
PTP	Press through packaging	
QbD	quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
QD	quaque die	1日1回
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	QT interval corrected	補正した QT 間隔
QTcF		Fridericia 法により補正した QT 間隔
$\Delta\Delta QTcF$		QTcF のベースラインからの変化量のプラセボとの差
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形癌の治療効果判定基規準
RET	rearranged during transfection	
ROS1	c-ros oncogene 1	
RP2D	recommended Phase 2 dose	第II相試験推奨用量
SCID-beige マウス	severe combined immunodeficiency-beige mouse	重症複合型免疫不全-ベージュマウス
SD	stable disease	安定
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SPC	surfactant protein C	
SRPK1	SRSF protein kinase 1	

略語	英語	日本語
STAT	signal transducer and activator of transcription	
TID	ter in die	1日3回
TIE1	tyrosine kinase with immunoglobulin like and EGF like domains 1	
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害剤
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
TRK	tropomyosin receptor kinase	トロポミオシン受容体キナーゼ
UV-A	ultraviolet A	紫外線 A
UV-B	ultraviolet B	紫外線 B
Vc/F	apparent distribution volume of central compartment	見かけの中央コンパートメント分布容積
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor	血管内皮増殖因子受容体
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
17001 試験		LOXO-RET-17001 試験
18014 試験		LOXO-RET-18014 試験
18015 試験		LOXO-RET-18015 試験
18016 試験		LOXO-RET-18016 試験
18017 試験		LOXO-RET-18017 試験
18022 試験		LOXO-RET-18022 試験
18023 試験		LOXO-RET-18023 試験
18026 試験		LOXO-RET-18026 試験
18032 試験		LOXO-RET-18032 試験
18057 試験		LOXO-RET-18057 試験
19075 試験		LOXO-RET-19075 試験
申請		製造販売承認申請
ドセタキセル		ドセタキセル水和物
白金系抗悪性腫瘍剤 /PEM		白金系抗悪性腫瘍剤と PEM との併用
白金系抗悪性腫瘍剤 /PEM/ペムプロリズマブ		白金系抗悪性腫瘍剤、PEM 及びペムプロリズマブの併用
本薬		セルペルカチニブ
ペムプロリズマブ		ペムプロリズマブ (遺伝子組換え)
ラムシルマブ		ラムシルマブ (遺伝子組換え)