

レットヴィモカプセル 40mg
レットヴィモカプセル 80mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は
日本イーライリリー株式会社にあります。
当該製品の適正使用の利用目的以外の営利目的に本資
料を利用することは出来ません。

日本イーライリリー株式会社

レットヴィモカプセル 40mg

レットヴィモカプセル 80mg

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

日本イーライリリー株式会社

目次

1.5	起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	2
1.5.1	起原又は発見の経緯.....	2
1.5.2	開発の経緯.....	3
1.5.2.1	非臨床試験の概略.....	3
1.5.2.2	臨床試験の概略.....	4
1.5.2.3	規制当局からの助言の経緯.....	4
1.5.2.4	臨床データパッケージ.....	5
1.5.3	承認及び開発状況.....	6
1.5.4	参考文献.....	8

略語一覧

略語	定義
ATP	アデノシン三リン酸 (adenosine triphosphate)
BID	1 日 2 回 (bis in die; twice in one day)
CNS	中枢神経系 (central nerve system)
DNA	デオキシリボ核酸 (deoxyribonucleic acid)
DOR	奏効期間 (Duration of response)
EAP	拡大アクセスプログラム (Expanded Access Program)
EMA	欧州医薬品庁 (European Medicines Agency)
FDA	アメリカ食品医薬品局 (Food and Drug Administration)
GDNF	グリア細胞株由来神経栄養因子 (Glial cell-line derived neurotrophic factor)
GFL	GDNF ファミリーリガンド
GFR α	GDNF ファミリー受容体 (glial cell line-derived neurotrophic factor family receptor- α)
IC ₅₀	50%阻害濃度 (half-maximal inhibitory concentration)
IRC	独立評価委員会 (Independent Review Committee)
JAK-STAT	ヤヌスキナーゼ-STAT
Loxo 社	Loxo Oncology, Inc.
MAPK	MAP キナーゼ
MKI	マルチキナーゼ阻害剤 (multi-kinase inhibitor)
MTC	甲状腺髄様癌 (medullary thyroid cancer)
NSCLC	非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer)
ORR	奏効率 (objective response rate)
OS	全生存期間 (overall survival)
PD-1	Programmed cell death-1
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PFS	無増悪生存期間 (progression-free survival)
PI3K	ホスファチジルイノシトール-3-キナーゼ
PK	薬物動態 (pharmacokinetics)
PKC	プロテインキナーゼ C
PTC	甲状腺乳頭癌 (papillary thyroid cancer)
QD	1 日 1 回 (quaque die, once a day)
RET	rearranged during transfection
RTK	受容体型チロシンキナーゼ (receptor tyrosine kinase)

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

RET は、腎臓及び腸壁神経系の正常な発達や、成人の神経組織、神経内分泌組織、造血細胞及び雄性生殖細胞を含む複数の種類の組織の維持に重要な役割を担う RTK である (Drilon et al. 2018)。RET は膜貫通型の受容体タンパクであり、*RET* 遺伝子は第 10 染色体 (V10q11.2) に位置する (Mulligan et al. 2014)。

正常な RET の活性化は、4 種類の GFL のうちの 1 種が結合することによって始まる。RET は他の RTK とは異なり、対応するリガンドに直接結合しないが、代わりに RET の共受容体である $GFR\alpha$ の活性に依存する。GFL と $GFR\alpha$ 複合体の仲介によって RET が二量体化すると、RET の細胞内ドメインのチロシン残基の自己リン酸化が起こり、続いて重要なシグナル伝達アダプターの動員、並びに細胞増殖に関与する複数のシグナル伝達経路 (MAPK、PI3K、JAK-STAT 及び PKC 等) の活性化が起こる (Drilon et al. 2018; Bronte et al. 2019)。

RET は、肺や甲状腺の濾胞細胞や c 細胞などの正常細胞でも発現していると考えられる (Human Protein Atlas; Fabien et al. 1994; Cote et al. 2015; Lindahl et al. 2000; Ramone et al. 2019)。また、甲状腺の正常な c 細胞では RET-deficient mouse を用いた実験で細胞数の部分的な減少や、RET の共受容体である $GFR\alpha$ -deficient のノックアウトマウスを用いた実験で出生時におけるカルシトニンの減少などが報告されており、具体的には不明であるが正常な c 細胞においても何らかの機能に関与していると考えられる (Lindahl et al. 2000; Lindfors et al. 2006)。

RET の発癌性は、NIH-3T3 細胞に DNA の再構成による形質転換が誘導されたことによって初めて確認された (Takahashi et al. 1985)。それ以来、*RET* 遺伝子の変化が複数の異なる組織由来の腫瘍で確認され、RET がヒトの癌の発症に関与している、すなわち、腫瘍形成のドライバー遺伝子として機能していることが明らかになっている。RET の活性化は、主に以下の 2 つの機序によって起こると考えられる (Drilon et al. 2018)。

- (1) RET のキナーゼドメインとパートナータンパク (CCDC6、KIF5B、NCOA4 など) の二量体化ドメインが融合することにより、リガンドに依存せず恒常的にキナーゼが活性化した状態になる染色体再構成 (*RET* 遺伝子融合)
- (2) キナーゼが直接的又は間接的に活性化される点変異 (*RET* 遺伝子変異)

セルペルカチニブは、RET のアデノシン三リン酸 (ATP) 結合部位を競合的に阻害するよう設計された低分子であり、RET に対して選択性の高い阻害剤である。

1.5.2 開発の経緯

セルペルカチニブの製造販売承認申請に係る、品質、非臨床及び臨床の開発の経緯図を図 1.5-1 に示す。非臨床試験及び臨床試験の概略、規制当局からの助言、並びに臨床データパッケージ等について、以下に記載する。

1.5.2.1 非臨床試験の概略

セルペルカチニブの薬理学的特徴を明らかにするために、*in vitro* 及び *in vivo* 試験を実施した（第 2.6.2 項及び第 2.6.3 項）。*In vitro* 試験では野生型 RET 並びに変異型 RET に対する阻害作用、RET 融合タンパク質を発現する細胞における RET 阻害作用について評価した。また、RET 遺伝子変異あるいは融合遺伝子を有する癌細胞株への選択性について評価した。*In vivo* 試験では、RET 融合遺伝子を導入した細胞を移植したマウスモデルにおいて腫瘍内 RET リン酸化の阻害作用を評価したほか、RET 遺伝子異常（融合又は変異）を有するヒト腫瘍の担癌モデルマウスを用いて腫瘍細胞の阻害作用を評価した。また、RET 融合遺伝子陽性の患者由来腫瘍をマウスの脳内に直接移植した脳腫瘍モデルにおいて抗腫瘍効果を評価した。

セルペルカチニブの安全性薬理評価として、*in vitro* における心血管系に関する試験（hERG アッセイを含む）、ミニブタを用いた心血管系試験及びラットを用いた呼吸系試験並びに反復投与毒性試験の中での中枢神経系（ラット 28 日間試験）及び心血管系（ミニブタ 28 日間及び 91 日間試験）の評価を行った（第 2.6.2 項及び第 2.6.3 項）。

薬物動態試験では、主にラット及びミニブタにセルペルカチニブを経口投与した PK 及びトキシコキネティクス（TK）によりセルペルカチニブの薬物動態を評価したが、一部の PK 試験ではマウス、イヌ及びサルも用いた。分布試験には有色ラットを用い、代謝及び排泄の評価にはラット及びミニブタを使用した（第 2.6.4 項及び第 2.6.5 項）。

セルペルカチニブの主要な反復投与毒性試験として、ラット及びミニブタの 28 日間及び 91 日間試験を実施した。遺伝毒性試験（細菌を用いる復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いる *in vitro* 小核試験、ラットを用いる小核試験）、雄ラット受胎能に関する試験、雌ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット胚・胎児発生に関する試験（用量設定試験）並びに光毒性試験も実施した（第 2.6.6 項及び第 2.6.7 項）。ラットを用いる小核用量設定試験を除くすべての毒性試験において、TK を評価した。本申請で予定される適応症は難治性の進行がんであることから、ICH S9 を考慮し、がん原性試験は不要と判断した。ラットを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験において顕著な胚・胎児毒性が見られたことから、更なる胚・胎児発生に関する試験、及び出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は不要と判断した。

セルペルカチニブについて実施された一連の薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験プログラムにより、進行がんを有する患者の治療を目的とした本薬の製造販売承認申請をサポートするための非臨床での有効性、体内動態及び安全性が評価された。これらの結果を踏まえ、予定される適応症の患者へのセルペルカチニブの臨床推奨用量での投与は可能と考える。

1.5.2.2 臨床試験の概略

セルペルカチニブの臨床開発は、Loxo Oncology, Inc.（以下 Loxo 社）によって 2017 年■月に開始された。Loxo 社は海外において *RET* 融合遺伝子陽性の固形癌、*RET* 遺伝子変異陽性の MTC 及びその他の *RET* 活性化腫瘍を対象とした国際共同第 I/II 相試験である LOXO-RET-17001 試験（以下、17001 試験）を開始し、日本では 20■年■月に対面助言（受付番号 P■、医薬品■相談）実施後、20■年■月より治験を開始した。その後、2019 年 2 月にイーライリリー・アンド・カンパニーが Loxo 社を買収したことにより、日本イーライリリー株式会社が日本におけるセルペルカチニブの承認申請を行うことになった。

1.5.2.3 規制当局からの助言の経緯

Loxo 社（国内治験管理人：EPS インターナショナル株式会社）は 20■年■月に対面助言（P■）を実施した。この対面助言において「■とすることを提案し、■と考える」との機構意見を得た。

申請者は 20■年■月に対面助言（P■）を実施し、■について総合機構の意見を伺った。

また、追加の対面助言（P■）を 20■年■月に■として、相談を実施している。

なお、本剤に関する FDA 及び EMA との主な面談は以下の通りである。

	実施時期
FDA	
End of Phase 1 (EOP1) meeting (Type B)	20■年■月
Breakthrough Therapy Multidisciplinary Meeting – MTC (Type B)	20■年■月
Breakthrough Therapy Multidisciplinary Meeting – NSCLC (Type B)	20■年■月
Pre-NDA meeting (Type B)	20■年■月
EMA	
Scientific Advice (Protocol Assistance)	20■年■月

1.5.2.4 臨床データパッケージ

17001 試験の第 I/II 相パートで *RET* 融合遺伝子陽性の NSCLC、*RET* 遺伝子変異陽性の MTC 患者及び *RET* 融合遺伝子陽性の甲状腺癌での有効性・安全性が確認されたことから、日本において 17001 試験を評価資料として承認申請を行うこととした。

参考資料を含む臨床データパッケージを以下に示す。

資料区分	プロトコール番号	実施地域	試験	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
臨床薬理試験の一覧						
参考	LOXO-RET-18014	海外	健康被験者を対象としたイトラコナゾール/リファンピシンとの相互作用試験	24 例 (Part 1 : 12 例、Part 2 : 12 例)	160 mg SD	PK、安全性
	LOXO-RET-18015	海外	健康被験者を対象とした食事及びプロトンポンプ阻害剤 (オメプラゾール) の影響試験	20 例	160mg SD	PK、安全性
	LOXO-RET-18016	海外	健康被験者を対象としたマスバランス試験	12 例 (Part 1 : 6 例、Part 2 : 6 例)	Part 1 : 160 mg [¹⁴ C]-セルベルカチニブ Part 2 : 160 mg セルベルカチニブを経口単回投与後 9.92 µg の [¹⁴ C]-セルベルカチニブを単回静脈内投与	PK、安全性
	LOXO-RET-18017	海外	健康被験者を対象としたミダゾラムとの相互作用試験	16 例	160 mg BID を 10 日間	PK、安全性
	LOXO-RET-18026	海外	健康被験者を対象としたレバグリニドとの相互作用試験	16 例	160 mg BID を 10 日間	PK、安全性
	LOXO-RET-18032	海外	健康被験者を対象とした QT/QTc 評価試験	32 例	0 mg、320 mg、640 mg SD 陽性対照としてモキシフロキサシン 400 mg	PK、安全性
	LOXO-RET-18057	海外	健康被験者を対象とした安全性・忍容性・薬物動態評価のための単回用量漸増第 1 相試験	18 例	コホート 1: 320 mg, SD コホート 2: 640 mg, SD コホート 3: 720 mg, SD	PK、安全性
	LOXO-RET-18022	海外	肝機能障害被験者を対象とした試験	38 例	160 mg, SD	PK、安全性
	LOXO-RET-18023	海外	腎機能障害被験者を対象とした試験	35 例	160 mg, SD	PK、安全性
	LOXO-RET-19075	海外	健康被験者を対象としたヒスタミン 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) の影響試験	20 例	各期 160 mg, SD	PK、安全性
臨床試験の一覧						
評価	LOXO-RET-17001 (LIBRETTO-001)	国際共同	<i>RET</i> 融合遺伝子陽性の NSCLC、MTC 及び <i>RET</i> 活性が亢進したその他の癌を含む進行固形癌患者を対象としたセルベルカチニブの第 I/II 相試験	746 例 (2020 年 3 月 30 日カットオフ)	第 I 相パート : 用量レベル: 20 mg, 160 mg QD; 20 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg, 120 mg, 160 mg, 200 mg, 240 mg, BID 第 II 相パート : 160 mg, BID	有効性、安全性、PK

略語: BID = 1 日 2 回; MTC = 甲状腺髄様癌; NSCLC = 非小細胞肺癌; PK = 薬物動態; QD = 1 日 1 回; RET = Rearranged during Transfection; SD = 単回投与。

1.5.3 承認及び開発状況

2019年6月17日にデータカットオフを行い、17001試験の第I/II相パートの良好な結果が得られたことから、2019年末に米国及び欧州で承認申請を行い、米国では、2020年5月に承認を取得している。

また、欧米では、以下についてオーファン医薬品の指定を受けており、米国では breakthrough therapy にも指定されている。

オーファン医薬品指定効能	指定時期
Treatment of pancreatic cancer (FDA)	2018年10月
Treatment of <i>RET</i> fusion-positive non-small cell lung cancer (FDA)	2019年10月
Treatment of <i>RET</i> fusion-positive or <i>RET</i> mutant thyroid cancers including poorly differentiated thyroid cancer, undifferentiated or anaplastic thyroid cancer, medullary thyroid cancer, and locally advanced or metastatic follicular or papillary thyroid cancer (FDA)	2019年11月
Treatment of medullary thyroid carcinoma (EMA)	2018年9月 (指定後取下げ)
Breakthrough therapy 指定効能	指定時期
Treatment of patients with metastatic <i>RET</i> fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) who require systemic therapy and have progressed following platinum -based chemotherapy and an anti-PD-1 or anti-PD-L1 therapy	2018年8月
Treatment of patients with <i>RET</i> mutant medullary thyroid cancer (MTC) who require systemic therapy, have progressed following prior treatment and have no acceptable alternative treatment options	2018年8月
Treatment of patients with advanced <i>RET</i> fusion-positive thyroid cancer who require systemic therapy, have progressed following prior treatment and have no acceptable alternative treatment options	2018年10月

なお、本品目について以下の試験が進行中である。

単一被験者プロトコル（海外）／拡大アクセスプログラム（日本を含む）

- ・ FDA 及び他国の規制当局は、各国の治験実施医療機関の治験審査委員会及び/又は倫理委員会が審査及び承認して 45 例の被験者を単一被験者プロトコル（Single-Patient Protocol : SPP）に登録することを支持した。これらのプロトコルでは、実施中の治験の適格基準を満たさなかった被験者、又は実施医療機関に渡航できず、治験責任医師又は治験分担医師及び治験依頼者の判断により適切な治療候補となった被験者を対象とした。
- ・ 正式な拡大アクセスプログラム（Expanded Access Program : EAP）の治験実施計画書 LOXO-RET-18037（LIBRETTO-201）は、被験者が SPP で投与されていたとしても参加可能として、複数の国で 20 年 月 に開始された。

実施中の小児治験（LOXO-RET-18036）（日本を含む）

- ・ *RET* 遺伝子異常陽性の進行固形癌又は中枢神経系腫瘍を有する小児患者（生後 6 ヶ月以上 21 歳以下）を対象にセルペルカチニブの第 I/II 相臨床試験を 2019 年 月 に開始した。

実施中の LUNG-MAP 試験（Sub-Study S1900B）（海外）

- ・ LUNG-MAP 試験の Sub-Study S1900B は、プラチナベースの化学療法歴のある *RET* 遺伝子融合陽性の NSCLC 患者 100 例を対象に実施されている。主要評価項目は IRC 判定での ORR であり、副次的評価項目は、DOR、PFS、OS、CNS ORR、CNS DOR、及び安全性を含む。

実施中の国際共同第 III 相試験：J2G-MC-JZJB（JZJB）試験（日本を含む）

- ・ 本試験は、治療歴のない *RET* 遺伝子変異陽性の MTC 患者（12 歳以上）を対象としたセルペルカチニブとカボザンチニブ又はバンデタニブを比較する無作為化非盲検国際共同試験である。主要評価項目は Treatment Failure Free Survival であり、目標症例数は約 400 例である。

実施中の国際共同第 III 相試験：J2G-MC-JZJC（JZJC）試験（日本を含む）

- ・ 本試験は、治療歴のない *RET* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者（18 歳以上）を対象としたセルペルカチニブとプラチナ製剤及びペメトレキセドの併用療法又はプラチナ製剤、ペメトレキセド及びペムブロリズマブの併用療法を比較する無作為化非盲検国際共同試験である。主要評価項目は中央判定による PFS であり、目標症例数は約 250 例である。

その他の適応に関する開発計画として、主要な臨床試験である国際共同第 I/II 相試験（LIBRETTO-001 試験）の固形癌患者の登録を全世界的に継続しており、*RET* 融合遺伝子陽性の固形癌での開発について検討中である。

本剤が適用となる患者選択には、*RET* 遺伝子異常を検出するためのコンパニオン診断薬が必須になる。コンパニオン診断薬については、ライフテクノロジーズジャパン株式会社が日本における承認申請に必要な情報等について、医薬品医療機器総合機構に助言を得ながら開発を進めている。現在、*RET* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌用並びに *RET* 融合遺伝子陽性の甲状腺癌及び *RET* 遺伝子変異陽性の甲状腺髄様癌用のコンパニオン診断薬の承認申請を 2021 年上半期に予定している。これらの開発は、本剤開発と並行して進められており、本剤の上市時期を踏まえて、体外診断薬及び医療機器としての承認取得を見込んでいる。

1.5.4 参考文献

Bronte G, Ulivi P, Verlicchi A, et al. Targeting RET-rearranged non-small-cell lung cancer: future prospects. *Lung Cancer (Auckl)*. 2019;10:27-36.

Cote GJ, Grubbs EG, Hofmann MC. Thyroid C-Cell Biology and Oncogenic Transformation. *Recent Results Cancer Res*. 2015;204:1-39. https://doi.org/10.1007/978-3-319-22542-5_1.

Drilon A, Hu ZI, Lai GGY, Tan DSW. Targeting RET-driven cancers: lessons from evolving preclinical and clinical landscapes. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(3):151-67. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.175>.

Fabien N, Paulin C, Santoro M, et al. The ret protooncogene is expressed in normal human parafollicular thyroid-cells. *Int J Oncol*. 1994 Mar;4(3):623-6. <https://doi:10.3892/ijo.4.3.623>.

Human Protein Atlas. Accessed August 5, 2020. <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000165731-RET/tissue>.

Lindahl M, Timmusk T, Rossi J, et al. Expression and alternative splicing of mouse Gfra4 suggest roles in endocrine cell development. *Mol Cell Neurosci*. 2000 Jun;15(6):522-33. <https://doi.org/10.1006/mcne.2000.0845>.

Lindfors PH, Lindahl M, Rossi J, et al. Ablation of persephin receptor glial cell line-derived neurotrophic factor family receptor alpha4 impairs thyroid calcitonin production in young mice. *Endocrinology*. 2006 May;147(5):2237-44. <https://doi.org/10.1210/en.2005-1620>.

Mulligan LM. RET revisited: expanding the oncogenic portfolio. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(3):173-86. <https://doi.org/10.1038/nrc3680>.

Ramone T, Romei C, Ciampi R, et al. Differential expression of RET isoforms in normal thyroid tissues, papillary and medullary thyroid carcinomas. *Endocrine*. 2019 Sep;65(3):623-9. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-01957-2>.

Takahashi M, Ritz J, Cooper GM. Activation of a novel human transforming gene, ret, by DNA rearrangement. *Cell*. 1985;42(2):581-8.

試験項目		
品質	規格及び試験方法	
	安定性	
非臨床試験	毒性	
	薬理	
	ADME	
臨床試験	第I相	
	第I/II相	

図 1.5-1 セルベルカチニブの開発の経緯図

レットヴィモカプセル 40mg

レットヴィモカプセル 80mg

1.6 外国における使用状況等に関する資料

日本イーライリリー株式会社

目次

1.6	外国における使用状況等に関する資料	1
1.6.1	外国における申請・承認状況	1
1.6.2	外国における添付文書	1

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における申請・承認状況

セルペルカチニブは 2019 年 12 月に米国及び欧州で承認申請を行った。2020 年 12 月時点での外国における主要国の承認状況を以下に示す。

表 1.6-1 外国における主な承認状況（2020 年 12 月調査）

効能効果	
<ul style="list-style-type: none">● Adult patients with metastatic RET fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC)● Adult and pediatric patients 12 years of age and older with advanced or metastatic RET-mutant medullary thyroid cancer (MTC) who require systemic therapy● Adult and pediatric patients 12 years of age and older with advanced or metastatic RET fusion-positive thyroid cancer who require systemic therapy and who are radioactive iodine-refractory (if radioactive iodine is appropriate)	
国/地域	承認年月
米国	2020 年 5 月
EU	(未承認)

1.6.2 外国における添付文書

セルペルカチニブの企業中核データシート（CDS）及び米国の添付文書（USPI）を添付する。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use RETEVMO safely and effectively. See full prescribing information for RETEVMO.

RETEVMO™ (selpercatinib) capsules, for oral use

Initial U.S. Approval: 2020

----- RECENT MAJOR CHANGES -----

Warnings and Precautions (5.6) 01/2021

----- INDICATIONS AND USAGE -----

RETEVMO™ is a kinase inhibitor indicated for the treatment of:

- Adult patients with metastatic *RET* fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC)¹ (1.1)
- Adult and pediatric patients 12 years of age and older with advanced or metastatic *RET*-mutant medullary thyroid cancer (MTC) who require systemic therapy¹ (1.2)
- Adult and pediatric patients 12 years of age and older with advanced or metastatic *RET* fusion-positive thyroid cancer who require systemic therapy and who are radioactive iodine-refractory (if radioactive iodine is appropriate)¹ (1.3)

¹ 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).

----- DOSAGE AND ADMINISTRATION -----

- Select patients for treatment with RETEVMO based on the presence of a *RET* gene fusion (NSCLC or thyroid) or specific *RET* gene mutation (MTC). (2.1, 14)
- Recommended dosage in adults and pediatric patients 12 years of age or older is based on weight (2.3):
 - Less than 50 kg: 120 mg orally twice daily
 - 50 kg or greater: 160 mg orally twice daily
- Reduce RETEVMO dose in patients with severe hepatic impairment. (2.7, 8.7)

----- DOSAGE FORMS AND STRENGTHS -----

- Capsules: 40 mg, 80 mg. (3)

----- CONTRAINDICATIONS -----

None. (4)

----- WARNINGS AND PRECAUTIONS -----

- **Hepatotoxicity:** Monitor ALT and AST prior to initiating RETEVMO, every 2 weeks during the first 3 months, then monthly thereafter and as clinically indicated. Withhold, reduce dose, or permanently discontinue RETEVMO based on severity. (2.5, 5.1)
- **Hypertension:** Do not initiate RETEVMO in patients with uncontrolled hypertension. Optimize blood pressure (BP) prior to initiating RETEVMO. Monitor BP after 1 week, at least monthly thereafter and as clinically indicated. Withhold, reduce dose, or permanently discontinue RETEVMO based on severity. (2.5, 5.2)

- **QT Interval Prolongation:** Monitor patients who are at significant risk of developing QTc prolongation. Assess QT interval, electrolytes and TSH at baseline and periodically during treatment. Monitor QT interval more frequently when RETEVMO is concomitantly administered with strong and moderate CYP3A inhibitors or drugs known to prolong QTc interval. Withhold and dose reduce or permanently discontinue RETEVMO based on severity. (2.5, 5.3)
- **Hemorrhagic Events:** Permanently discontinue RETEVMO in patients with severe or life-threatening hemorrhage. (2.5, 5.4)
- **Hypersensitivity:** Withhold RETEVMO and initiate corticosteroids. Upon resolution, resume at a reduced dose and increase dose by 1 dose level each week until reaching the dose taken prior to onset of hypersensitivity. Continue steroids until patient reaches target dose and then taper. (2.5, 5.5)
- **Tumor Lysis Syndrome:** Closely monitor patients at risk and treat as clinically indicated. (5.6)
- **Risk of Impaired Wound Healing:** Withhold RETEVMO for at least 7 days prior to elective surgery. Do not administer for at least 2 weeks following major surgery and until adequate wound healing. The safety of resumption of RETEVMO after resolution of wound healing complications has not been established. (5.7)
- **Embryo-Fetal Toxicity:** Can cause fetal harm. Advise females of reproductive potential of the possible risk to the fetus and to use effective contraception. (5.8, 8.1, 8.3)

----- ADVERSE REACTIONS -----

The most common adverse reactions, including laboratory abnormalities, (≥25%) were increased aspartate aminotransferase (AST), increased alanine aminotransferase (ALT), increased glucose, decreased leukocytes, decreased albumin, decreased calcium, dry mouth, diarrhea, increased creatinine, increased alkaline phosphatase, hypertension, fatigue, edema, decreased platelets, increased total cholesterol, rash, decreased sodium, and constipation. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Eli Lilly and Company at 1-800-LillyRx (1-800-545-5979) or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----- DRUG INTERACTIONS -----

- **Acid-Reducing Agents:** Avoid coadministration. If coadministration cannot be avoided, take RETEVMO with food (with PPI) or modify its administration time (with H2 receptor antagonist or locally-acting antacid). (2.4, 7.1)
- **Strong and Moderate CYP3A Inhibitors:** Avoid coadministration. If coadministration cannot be avoided, reduce the RETEVMO dose. (2.6, 7.1)
- **Strong and Moderate CYP3A Inducers:** Avoid coadministration. (7.1)
- **CYP2C8 and CYP3A Substrates:** Avoid coadministration. If coadministration cannot be avoided, modify the substrate dosage as recommended in its product labeling. (7.2)

----- USE IN SPECIFIC POPULATIONS -----

- **Lactation:** Advise not to breastfeed. (8.2)
- **Pediatric Use:** Monitor open growth plates in adolescent patients. Consider interrupting or discontinuing RETEVMO if abnormalities occur. (8.4)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 01/2021

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Metastatic *RET* Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer
- 1.2 *RET*-Mutant Medullary Thyroid Cancer
- 1.3 *RET* Fusion-Positive Thyroid Cancer

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Patient Selection
- 2.2 Important Administration Instructions

- 2.3 Recommended Dosage

- 2.4 Dosage Modifications for Concomitant Use of Acid-Reducing Agents

- 2.5 Dosage Modifications for Adverse Reactions

- 2.6 Dosage Modifications for Concomitant Use of Strong and Moderate CYP3A Inhibitors

- 2.7 Dosage Modification for Severe Hepatic Impairment

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS**5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**

- 5.1 Hepatotoxicity
- 5.2 Hypertension
- 5.3 QT Interval Prolongation
- 5.4 Hemorrhagic Events
- 5.5 Hypersensitivity
- 5.6 Tumor Lysis Syndrome
- 5.7 Risk of Impaired Wound Healing
- 5.8 Embryo-Fetal Toxicity

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Effects of Other Drugs on RETEVMO
- 7.2 Effects of RETEVMO on Other Drugs
- 7.3 Drugs that Prolong QT Interval

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential

- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment
- 8.7 Hepatic Impairment

11 DESCRIPTION**12 CLINICAL PHARMACOLOGY**

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Metastatic *RET* Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer
- 14.2 *RET*-Mutant Medullary Thyroid Cancer
- 14.3 *RET* Fusion-Positive Thyroid Cancer

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION
1 INDICATIONS AND USAGE**1.1 Metastatic *RET* Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer**

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 [see *Clinical Studies* (14.1)]. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trial(s).

1.2 *RET*-Mutant Medullary Thyroid Cancer

RETEVMO is indicated for the treatment of adult and pediatric patients 12 years of age and older with advanced or metastatic *RET*-mutant medullary thyroid cancer (MTC) who require systemic therapy.

This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate and duration of response [see *Clinical Studies* (14.2)]. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trial(s).

1.3 *RET* Fusion-Positive Thyroid Cancer

RETEVMO is indicated for the treatment of adult and pediatric patients 12 years of age and older with advanced or metastatic *RET* fusion-positive thyroid cancer who require systemic therapy and who are radioactive iodine-refractory (if radioactive iodine is appropriate).

This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate and duration of response [see *Clinical Studies* (14.3)]. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trial(s).

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**2.1 Patient Selection**

Select patients for treatment with RETEVMO based on the presence of a *RET* gene fusion (NSCLC or thyroid cancer) or specific *RET* gene mutation (MTC) in tumor specimens or plasma [see *Clinical Studies* (14)]. An FDA-approved test for the detection of *RET* gene fusions and *RET* gene mutations is not currently available.

2.2 Important Administration Instructions

RETEVMO may be taken with or without food unless coadministered with a proton pump inhibitor (PPI) [see *Dosage and Administration* (2.4), *Clinical Pharmacology* (12.3)].

2.3 Recommended Dosage

The recommended dosage of RETEVMO based on body weight is:

- Less than 50 kg: 120 mg
- 50 kg or greater: 160 mg

Take RETEVMO orally twice daily (approximately every 12 hours) until disease progression or unacceptable toxicity.

Swallow the capsules whole. Do not crush or chew the capsules.

Do not take a missed dose unless it is more than 6 hours until next scheduled dose.

If vomiting occurs after RETEVMO administration, do not take an additional dose and continue to the next scheduled time for the next dose.

2.4 Dosage Modifications for Concomitant Use of Acid-Reducing Agents

Avoid concomitant use of a PPI, a histamine-2 (H₂) receptor antagonist, or a locally-acting antacid with RETEVMO [see *Drug Interactions* (7.1)]. If concomitant use cannot be avoided:

- Take RETEVMO with food when coadministered with a PPI.
- Take RETEVMO 2 hours before or 10 hours after administration of an H₂ receptor antagonist.
- Take RETEVMO 2 hours before or 2 hours after administration of a locally-acting antacid.

2.5 Dosage Modifications for Adverse Reactions

The recommended dose reductions for adverse reactions are provided in Table 1.

Table 1: Recommended RETEVMO Dose Reductions for Adverse Reactions

Dose Reduction	Patients Weighing Less Than 50 kg	Patients Weighing 50 kg or Greater
First	80 mg orally twice daily	120 mg orally twice daily
Second	40 mg orally twice daily	80 mg orally twice daily
Third	40 mg orally once daily	40 mg orally twice daily

Permanently discontinue RETEVMO in patients unable to tolerate three dose reductions.

The recommended dosage modifications for adverse reactions are provided in Table 2.

Table 2: Recommended RETEVMO Dosage Modifications for Adverse Reactions

Adverse Reaction	Severity	Dosage Modification
Hepatotoxicity [see <i>Warnings and Precautions</i> (5.1)]	Grade 3 or Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> • Withhold RETEVMO and monitor AST/ALT once weekly until resolution to Grade 1 or baseline. • Resume at reduced dose by 2 dose levels and monitor AST and ALT once weekly until 4 weeks after reaching dose taken prior to the onset of Grade 3 or 4 increased AST or ALT. • Increase dose by 1 dose level after a minimum of 2 weeks without recurrence and then increase to dose taken prior to the onset of Grade 3 or 4 increased AST or ALT after a minimum of 4 weeks without recurrence.
Hypertension	Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> • Withhold RETEVMO for Grade 3 hypertension that persists despite optimal antihypertensive therapy. Resume at a reduced dose when hypertension is controlled.

[see Warnings and Precautions (5.2)]	Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> Discontinue RETEVMO.
QT Interval Prolongation [see Warnings and Precautions (5.3)]	Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> Withhold RETEVMO until recovery to baseline or Grade 0 or 1. Resume at a reduced dose.
	Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> Discontinue RETEVMO
Hemorrhagic Events [see Warnings and Precautions (5.4)]	Grade 3 or Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> Withhold RETEVMO until recovery to baseline or Grade 0 or 1. Discontinue RETEVMO for severe or life-threatening hemorrhagic events.
Hypersensitivity Reactions [see Warnings and Precautions (5.5)]	All Grades	<ul style="list-style-type: none"> Withhold RETEVMO until resolution of the event. Initiate corticosteroids. Resume at a reduced dose by 3 dose levels while continuing corticosteroids. Increase dose by 1 dose level each week until the dose taken prior to the onset of hypersensitivity is reached, then taper corticosteroids.
Other Adverse Reactions [see Adverse Reactions (6.1)]	Grade 3 or Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> Withhold RETEVMO until recovery to baseline or Grade 0 or 1. Resume at a reduced dose.

2.6 Dosage Modifications for Concomitant Use of Strong and Moderate CYP3A Inhibitors

Avoid concomitant use of strong and moderate CYP3A inhibitors with RETEVMO. If concomitant use of a strong or moderate CYP3A inhibitor cannot be avoided, reduce the RETEVMO dose as recommended in Table 3. After the inhibitor has been discontinued for 3 to 5 elimination half-lives, resume RETEVMO at the dose taken prior to initiating the CYP3A inhibitor [see Drug Interactions (7.1)].

Table 3: Recommended RETEVMO Dosage for Concomitant Use of Strong and Moderate CYP3A Inhibitors

Current RETEVMO Dosage	Recommended RETEVMO Dosage	
	Moderate CYP3A Inhibitor	Strong CYP3A Inhibitor
120 mg orally twice daily	80 mg orally twice daily	40 mg orally twice daily
160 mg orally twice daily	120 mg orally twice daily	80 mg orally twice daily

2.7 Dosage Modification for Severe Hepatic Impairment

Reduce the recommended dosage of RETEVMO for patients with severe hepatic impairment as recommended in Table 4 [see Use in Specific Populations (8.7)].

Table 4: Recommended RETEVMO Dosage for Severe Hepatic Impairment

Current RETEVMO Dosage	Recommended RETEVMO Dosage
120 mg orally twice daily	80 mg orally twice daily
160 mg orally twice daily	80 mg orally twice daily

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Capsules:

- 40 mg: gray opaque capsule imprinted with “Lilly”, “3977” and “40 mg” in black ink.
- 80 mg: blue opaque capsule imprinted with “Lilly”, “2980” and “80 mg” in black ink.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hepatotoxicity

Serious hepatic adverse reactions occurred in 2.6% of patients treated with RETEVMO. Increased AST occurred in 51% of patients, including Grade 3 or 4 events in 8% and increased ALT occurred in 45% of patients, including Grade 3 or 4 events in 9% [see *Adverse Reactions* (6.1)]. The median time to first onset for increased AST was 4.1 weeks (range: 5 days to 2 years) and increased ALT was 4.1 weeks (range: 6 days to 1.5 years).

Monitor ALT and AST prior to initiating RETEVMO, every 2 weeks during the first 3 months, then monthly thereafter and as clinically indicated. Withhold, reduce dose or permanently discontinue RETEVMO based on the severity [see *Dosage and Administration* (2.5)].

5.2 Hypertension

Hypertension occurred in 35% of patients, including Grade 3 hypertension in 17% and Grade 4 in one (0.1%) patient [see *Adverse Reactions* (6.1)]. Overall, 4.6% had their dose interrupted and 1.3% had their dose reduced for hypertension. Treatment-emergent hypertension was most commonly managed with anti-hypertension medications.

Do not initiate RETEVMO in patients with uncontrolled hypertension. Optimize blood pressure prior to initiating RETEVMO. Monitor blood pressure after 1 week, at least monthly thereafter and as clinically indicated. Initiate or adjust anti-hypertensive therapy as appropriate. Withhold, reduce dose, or permanently discontinue RETEVMO based on the severity [see *Dosage and Administration* (2.5)].

5.3 QT Interval Prolongation

RETEVMO can cause concentration-dependent QT interval prolongation [see *Clinical Pharmacology* (12.2)]. An increase in QTcF interval to >500 ms was measured in 6% of patients and an increase in the QTcF interval of at least 60 ms over baseline was measured in 15% of patients [see *Adverse Reactions* (6.1)]. RETEVMO has not been studied in patients with clinically significant active cardiovascular disease or recent myocardial infarction.

Monitor patients who are at significant risk of developing QTc prolongation, including patients with known long QT syndromes, clinically significant bradyarrhythmias, and severe or uncontrolled heart failure. Assess QT interval, electrolytes and TSH at baseline and periodically during treatment, adjusting frequency based upon risk factors including diarrhea. Correct hypokalemia, hypomagnesemia and hypocalcemia prior to initiating RETEVMO and during treatment.

Monitor the QT interval more frequently when RETEVMO is concomitantly administered with strong and moderate CYP3A inhibitors or drugs known to prolong QTc interval. Withhold and dose reduce or permanently discontinue RETEVMO based on the severity [see *Dosage and Administration* (2.5)].

5.4 Hemorrhagic Events

Serious including fatal hemorrhagic events can occur with RETEVMO. Grade ≥ 3 hemorrhagic events occurred in 2.3% of patients treated with RETEVMO, including 3 (0.4%) patients with fatal hemorrhagic events, including one case each of cerebral hemorrhage, tracheostomy site hemorrhage, and hemoptysis.

Permanently discontinue RETEVMO in patients with severe or life-threatening hemorrhage [see *Dosage and Administration* (2.5)].

5.5 Hypersensitivity

Hypersensitivity occurred in 4.3% of patients receiving RETEVMO, including Grade 3 hypersensitivity in 1.6%. The median time to onset was 1.7 weeks (range: 6 days to 1.5 years). Signs and symptoms of hypersensitivity included fever, rash and arthralgias or myalgias with concurrent decreased platelets or transaminitis.

If hypersensitivity occurs, withhold RETEVMO and begin corticosteroids at a dose of 1 mg/kg prednisone (or equivalent). Upon resolution of the event, resume RETEVMO at a reduced dose and increase the dose of RETEVMO by 1 dose level each week as tolerated until reaching the dose taken prior to onset of hypersensitivity [see *Dosage and Administration* (2.5)]. Continue steroids until patient reaches target dose and then taper. Permanently discontinue RETEVMO for recurrent hypersensitivity.

5.6 Tumor Lysis Syndrome

Tumor lysis syndrome (TLS) occurred in 1% of patients with medullary thyroid carcinoma receiving RETEVMO [see *Adverse Reactions* (6.1)]. Patients may be at risk of TLS if they have rapidly growing tumors, a high tumor burden, renal

dysfunction, or dehydration. Closely monitor patients at risk, consider appropriate prophylaxis including hydration, and treat as clinically indicated.

5.7 Risk of Impaired Wound Healing

Impaired wound healing can occur in patients who receive drugs that inhibit the vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling pathway. Therefore, RETEVMO has the potential to adversely affect wound healing.

Withhold RETEVMO for at least 7 days prior to elective surgery. Do not administer for at least 2 weeks following major surgery and until adequate wound healing. The safety of resumption of RETEVMO after resolution of wound healing complications has not been established.

5.8 Embryo-Fetal Toxicity

Based on data from animal reproduction studies and its mechanism of action, RETEVMO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Administration of selpercatinib to pregnant rats during organogenesis at maternal exposures that were approximately equal to those observed at the recommended human dose of 160 mg twice daily resulted in embryoletality and malformations.

Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with RETEVMO and for at least 1 week after the final dose. Advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with RETEVMO and for 1 week after the final dose [see *Use in Specific Populations* (8.1, 8.3)].

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Hepatotoxicity [see *Warnings and Precautions* (5.1)]
- Hypertension [see *Warnings and Precautions* (5.2)]
- QT Interval Prolongation [see *Warnings and Precautions* (5.3)]
- Hemorrhagic Events [see *Warnings and Precautions* (5.4)]
- Hypersensitivity [see *Warnings and Precautions* (5.5)]
- Tumor Lysis Syndrome [see *Warnings and Precautions* (5.6)]
- Risk of Impaired Wound Healing [see *Warnings and Precautions* (5.7)]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

RET Gene Fusion or Gene Mutation Positive Solid Tumors

The pooled safety population described in the WARNINGS and PRECAUTIONS and below reflects exposure to RETEVMO as a single agent at 160 mg orally twice daily evaluated in 702 patients in LIBRETTO-001 [see *Clinical Studies* (14)]. Among the 702 patients who received RETEVMO, 65% were exposed for 6 months or longer and 34% were exposed for greater than one year. Among these patients, 95% received at least one dose of RETEVMO at the recommended dosage of 160 mg orally twice daily.

The median age was 59 years (range: 15 to 92 years); 0.3% were pediatric patients 12 to 16 years of age; 52% were male; and 69% were White, 22% were Asian, 5% were Hispanic/Latino, and 3% were Black. The most common tumors were NSCLC (47%), MTC (44%), and non-medullary thyroid carcinoma (5%).

Serious adverse reactions occurred in 33% of patients who received RETEVMO. The most frequent serious adverse reaction (in $\geq 2\%$ of patients) was pneumonia. Fatal adverse reactions occurred in 3% of patients; fatal adverse reactions which occurred in >1 patient included sepsis (n = 3), cardiac arrest (n = 3) and respiratory failure (n = 3).

Permanent discontinuation due to an adverse reaction occurred in 5% of patients who received RETEVMO. Adverse reactions resulting in permanent discontinuation included increased ALT (0.4%), sepsis (0.4%), increased AST (0.3%), drug hypersensitivity (0.3%), fatigue (0.3%), and thrombocytopenia (0.3%).

Dosage interruptions due to an adverse reaction occurred in 42% of patients who received RETEVMO. Adverse reactions requiring dosage interruption in $\geq 2\%$ of patients included ALT increased, AST increased, hypertension, diarrhea, pyrexia, and QT prolongation.

Dose reductions due to an adverse reaction occurred in 31% of patients who received RETEVMO. Adverse reactions requiring dosage reductions in $\geq 2\%$ of patients included ALT increased, AST increased, QT prolongation and fatigue.

The most common adverse reactions, including laboratory abnormalities, ($\geq 25\%$) were increased aspartate aminotransferase (AST), increased alanine aminotransferase (ALT), increased glucose, decreased leukocytes, decreased albumin, decreased calcium, dry mouth, diarrhea, increased creatinine, increased alkaline phosphatase, hypertension, fatigue, edema, decreased platelets, increased total cholesterol, rash, decreased sodium, and constipation.

Table 5 summarizes the adverse reactions in LIBRETTO-001.

Table 5: Adverse Reactions ($\geq 15\%$) in Patients Who Received RETEVMO in LIBRETTO-001

Adverse Reaction	RETEVMO (n = 702)	
	Grades 1-4 (%)	Grades 3-4 (%)
Gastrointestinal		
Dry Mouth	39	0
Diarrhea ¹	37	3.4*
Constipation	25	0.6*
Nausea	23	0.6*
Abdominal pain ²	23	1.9*
Vomiting	15	0.3*
Vascular		
Hypertension	35	18
General		
Fatigue ³	35	2*
Edema ⁴	35	0.3*
Skin		
Rash ⁵	27	0.7*
Nervous System		
Headache ⁶	23	1.4*
Respiratory		
Cough ⁷	18	0
Dyspnea ⁸	16	2.3
Investigations		
Prolonged QT interval	17	4*
Blood and Lymphatic System		
Hemorrhage ⁹	15	1.9

¹ Diarrhea includes diarrhea, defecation urgency, frequent bowel movements, and anal incontinence.

² Abdominal pain includes abdominal pain, abdominal pain upper, abdominal pain lower, abdominal discomfort, gastrointestinal pain.

³ Fatigue includes fatigue, asthenia, malaise.

⁴ Edema includes edema, edema peripheral, face edema, periorbital edema, eye edema, eyelid edema, orbital edema, localized edema, lymphedema, scrotal edema, peripheral swelling, scrotal swelling, swelling, swelling face, eye swelling.

⁵ Includes rash, rash erythematous, rash macular, rash maculopapular, rash morbilliform, rash pruritic.

⁶ Headache includes headache, sinus headache, tension headache.

⁷ Includes cough, productive cough.

⁸ Includes dyspnea, dyspnea exertional, dyspnea at rest.

- ⁹ Hemorrhage includes epistaxis, hematuria, hemoptysis, contusion, rectal hemorrhage, vaginal hemorrhage, ecchymosis, hematochezia, petechiae, traumatic hematoma, anal hemorrhage, blood blister, blood urine present, cerebral hemorrhage, gastric hemorrhage, hemorrhage intracranial, spontaneous hematoma, abdominal wall hematoma, angina bullosa hemorrhagica, diverticulum intestinal hemorrhagic, eye hemorrhage, gastrointestinal hemorrhage, gingival bleeding, hematemesis, hemorrhagic anemia, intraabdominal hemorrhage, lower gastrointestinal hemorrhage, melena, mouth hemorrhage, occult blood positive, pelvic hematoma, periorbital hematoma, pharyngeal hemorrhage, pulmonary contusion, purpura, retroperitoneal hematoma, subarachnoid hemorrhage, subdural hemorrhage, upper gastrointestinal hemorrhage, vessel puncture site hematoma.

* Only includes a grade 3 adverse reaction.

Clinically relevant adverse reactions in $\leq 15\%$ of patients who received RETEVMO include hypothyroidism and tumor lysis syndrome.

Table 6 summarizes the laboratory abnormalities in LIBRETTO-001.

Table 6: Select Laboratory Abnormalities ($\geq 20\%$) Worsening from Baseline in Patients Who Received RETEVMO in LIBRETTO-001

Laboratory Abnormality	RETEVMO ¹	
	Grades 1-4 (%)	Grades 3-4 (%)
Chemistry		
Increased AST	51	8
Increased ALT	45	9
Increased glucose	44	2.2
Decreased albumin	42	0.7
Decreased calcium	41	3.8
Increased creatinine	37	1.0
Increased alkaline phosphatase	36	2.3
Increased total cholesterol	31	0.1
Decreased sodium	27	7
Decreased magnesium	24	0.6
Increased potassium	24	1.2
Increased bilirubin	23	2.0
Decreased glucose	22	0.7
Hematology		
Decreased leukocytes	43	1.6
Decreased platelets	33	2.7

¹ Denominator for each laboratory parameter is based on the number of patients with a baseline and post-treatment laboratory value available, which ranged from 675 to 692 patients.

Increased Creatinine

In healthy subjects administered RETEVMO 160 mg orally twice daily, serum creatinine increased 18% after 10 days. Consider alternative markers of renal function if persistent elevations in serum creatinine are observed [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effects of Other Drugs on RETEVMO

Acid-Reducing Agents

Concomitant use of RETEVMO with acid-reducing agents decreases selpercatinib plasma concentrations [see *Clinical Pharmacology* (12.3)], which may reduce RETEVMO anti-tumor activity.

Avoid concomitant use of PPIs, H2 receptor antagonists, and locally-acting antacids with RETEVMO. If coadministration cannot be avoided, take RETEVMO with food (with a PPI) or modify its administration time (with a H2 receptor antagonist or a locally-acting antacid) [see *Dosage and Administration* (2.4)].

Strong and Moderate CYP3A Inhibitors

Concomitant use of RETEVMO with a strong or moderate CYP3A inhibitor increases selpercatinib plasma concentrations [see *Clinical Pharmacology* (12.3)], which may increase the risk of RETEVMO adverse reactions, including QTc interval prolongation.

Avoid concomitant use of strong and moderate CYP3A inhibitors with RETEVMO. If concomitant use of strong and moderate CYP3A inhibitors cannot be avoided, reduce the RETEVMO dosage and monitor the QT interval with ECGs more frequently [see *Dosage and Administration* (2.6), *Warning and Precautions* (5.3)].

Strong and Moderate CYP3A Inducers

Concomitant use of RETEVMO with a strong or moderate CYP3A inducer decreases selpercatinib plasma concentrations [see *Clinical Pharmacology* (12.3)], which may reduce RETEVMO anti-tumor activity.

Avoid coadministration of strong or moderate CYP3A inducers with RETEVMO.

7.2 Effects of RETEVMO on Other Drugs

CYP2C8 and CYP3A Substrates

RETEVMO is a moderate CYP2C8 inhibitor and a weak CYP3A inhibitor. Concomitant use of RETEVMO with CYP2C8 and CYP3A substrates increases their plasma concentrations [see *Clinical Pharmacology* (12.3)], which may increase the risk of adverse reactions related to these substrates. Avoid coadministration of RETEVMO with CYP2C8 and CYP3A substrates where minimal concentration changes may lead to increased adverse reactions. If coadministration cannot be avoided, follow recommendations for CYP2C8 and CYP3A substrates provided in their approved product labeling.

7.3 Drugs that Prolong QT Interval

RETEVMO is associated with QTc interval prolongation [see *Warnings and Precautions* (5.3), *Clinical Pharmacology* (12.2)]. Monitor the QT interval with ECGs more frequently in patients who require treatment with concomitant medications known to prolong the QT interval.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on findings from animal studies, and its mechanism of action [see *Clinical Pharmacology* (12.1)], RETEVMO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on RETEVMO use in pregnant women to inform drug-associated risk. Administration of selpercatinib to pregnant rats during the period of organogenesis resulted in embryoletality and malformations at maternal exposures that were approximately equal to the human exposure at the clinical dose of 160 mg twice daily. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Data

Animal Data

Selpercatinib administration to pregnant rats during the period of organogenesis at oral doses ≥ 100 mg/kg [approximately 3.6 times the human exposure based on the area under the curve (AUC) at the clinical dose of 160 mg twice daily] resulted in 100% post-implantation loss. At the dose of 50 mg/kg [approximately equal to the human exposure (AUC) at the clinical dose of 160 mg twice daily], 6 of 8 females had 100% early resorptions; the remaining 2 females had high levels of early resorptions with only 3 viable fetuses across the 2 litters. All viable fetuses had decreased fetal body weight and malformations (2 with short tail and one with small snout and localized edema of the neck and thorax).

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of selpercatinib or its metabolites in human milk or on their effects on the breastfed child or on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed children, advise women not to breastfeed during treatment with RETEVMO and for 1 week after the final dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Based on animal data, RETEVMO can cause embryoletality and malformations at doses resulting in exposures less than or equal to the human exposure at the clinical dose of 160 mg twice daily [see *Use in Specific Populations* (8.1)].

Pregnancy Testing

Verify pregnancy status in females of reproductive potential prior to initiating RETEVMO [see *Use in Specific Populations* (8.1)].

Contraception

Females

Advise female patients of reproductive potential to use effective contraception during treatment with RETEVMO and for 1 week after the final dose.

Males

Advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with RETEVMO and for 1 week after the final dose.

Infertility

RETEVMO may impair fertility in females and males of reproductive potential [see *Nonclinical Toxicology* (13.1)].

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of RETEVMO have been established in pediatric patients aged 12 years and older for medullary thyroid cancer (MTC) who require systemic therapy and for advanced *RET* fusion-positive thyroid cancer who require systemic therapy and are radioactive iodine-refractory (if radioactive iodine is appropriate). Use of RETEVMO for these indications is supported by evidence from adequate and well-controlled studies in adults with additional pharmacokinetic and safety data in pediatric patients aged 12 years and older [see *Adverse Reactions* (6.1), *Clinical Pharmacology* (12.3), *Clinical Studies* (14.2, 14.3)]. The safety and effectiveness of RETEVMO have not been established in these indications in patients less than 12 years of age.

The safety and effectiveness of RETEVMO have not been established in pediatric patients for other indications [see *Indications and Usage* (1)].

Animal Toxicity Data

In a 4-week general toxicology study, rats showed signs of physeal hypertrophy and tooth dysplasia at doses resulting in exposures \geq approximately 3 times the human exposure at the 160 mg twice daily clinical dose. In a 13-week general toxicology study, minipigs showed signs of minimal to marked increases in physeal thickness at the 15 mg/kg high dose level (approximately 0.3 times the human exposure at the 160 mg twice daily clinical dose). Rats in both the 4- and 13-week toxicology studies had malocclusion and tooth discoloration at the high dose levels (≥ 1.5 times the human exposure at the 160 mg twice daily clinical dose) that persisted during the recovery period.

Monitor growth plates in adolescent patients with open growth plates. Consider interrupting or discontinuing therapy based on the severity of any growth plate abnormalities and based on an individual risk-benefit assessment.

8.5 Geriatric Use

Of 702 patients who received RETEVMO, 34% (239 patients) were ≥ 65 years of age and 10% (67 patients) were ≥ 75 years of age. No overall differences were observed in the safety or effectiveness of RETEVMO between patients who were ≥ 65 years of age and younger patients.

8.6 Renal Impairment

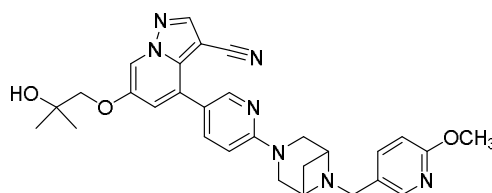
No dosage modification is recommended for patients with mild to severe renal impairment [estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) ≥ 15 to 89 mL/min, estimated by Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equation]. The recommended dosage has not been established for patients with end-stage renal disease (ESRD) [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8.7 Hepatic Impairment

Reduce the dose when administering RETEVMO to patients with severe [total bilirubin greater than 3 to 10 times upper limit of normal (ULN) and any AST] hepatic impairment [see *Dosage and Administration* (2.7)]. No dosage modification is recommended for patients with mild (total bilirubin less than or equal to ULN with AST greater than ULN or total bilirubin greater than 1 to 1.5 times ULN with any AST) or moderate (total bilirubin greater than 1.5 to 3 times ULN and any AST) hepatic impairment. Monitor for RETEVMO-related adverse reactions in patients with hepatic impairment [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

11 DESCRIPTION

Selpercatinib is a kinase inhibitor. The molecular formula for selpercatinib is $C_{29}H_{31}N_7O_3$ and the molecular weight is 525.61 g/mol. The chemical name is 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. Selpercatinib has the following chemical structure:



Selpercatinib is a white to light yellow powder that is slightly hygroscopic. The aqueous solubility of selpercatinib is pH dependent, from sparingly soluble at low pH to practically insoluble at neutral pH.

RETEVMO (selpercatinib) is supplied as 40 mg or 80 mg hard gelatin capsules for oral use. Each capsule contains inactive ingredients of microcrystalline cellulose and colloidal silicon dioxide. The 40 mg capsule shell is composed of gelatin, titanium dioxide, ferric oxide black and black ink. The 80 mg capsule shell is composed of gelatin, titanium dioxide, FD&C blue #1 and black ink. The black ink is composed of shellac, potassium hydroxide and ferric oxide black.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Selpercatinib is a kinase inhibitor. Selpercatinib inhibited wild-type RET and multiple mutated RET isoforms as well as VEGFR1 and VEGFR3 with IC_{50} values ranging from 0.92 nM to 67.8 nM. In other enzyme assays, selpercatinib also inhibited FGFR 1, 2, and 3 at higher concentrations that were still clinically achievable. In cellular assays, selpercatinib inhibited RET at approximately 60-fold lower concentrations than FGFR1 and 2 and approximately 8-fold lower concentration than VEGFR3.

Certain point mutations in *RET* or chromosomal rearrangements involving in-frame fusions of *RET* with various partners can result in constitutively activated chimeric RET fusion proteins that can act as oncogenic drivers by promoting cell proliferation of tumor cell lines. In in vitro and in vivo tumor models, selpercatinib demonstrated anti-tumor activity in cells harboring constitutive activation of RET proteins resulting from gene fusions and mutations, including CCDC6-RET, KIF5B-RET, RET V804M, and RET M918T. In addition, selpercatinib showed anti-tumor activity in mice intracranially implanted with a patient-derived *RET* fusion positive tumor.

12.2 Pharmacodynamics

Exposure-Response Relationship

Selpercatinib exposure-response relationships and the time course of pharmacodynamic response have not been fully characterized.

Cardiac Electrophysiology

The effect of RETEVMO on the QTc interval was evaluated in a thorough QT study in healthy subjects. The largest mean increase in QTc is predicted to be 10.6 msec (upper 90% confidence interval: 12.1 msec) at the mean steady-state maximum concentration (C_{max}) observed in patients after administration of 160 mg twice daily. The increase in QTc was concentration-dependent.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of selpercatinib were evaluated in patients with locally advanced or metastatic solid tumors administered 160 mg twice daily unless otherwise specified. Steady-state selpercatinib AUC and C_{\max} increased in a slightly greater than dose proportional manner over the dose range of 20 mg once daily to 240 mg twice daily [0.06 to 1.5 times the maximum recommended total daily dosage].

Steady-state was reached by approximately 7 days and the median accumulation ratio after administration of 160 mg twice daily was 3.4-fold. Mean steady-state selpercatinib [coefficient of variation (CV%)] C_{\max} was 2,980 (53%) ng/mL and AUC_{0-24h} was 51,600 (58%) ng*h/mL.

Absorption

The median t_{\max} of selpercatinib is 2 hours. The mean absolute bioavailability of RETEVMO capsules is 73% (60% to 82%) in healthy subjects.

Effect of Food

No clinically significant differences in selpercatinib AUC or C_{\max} were observed following administration of a high-fat meal (approximately 900 calories, 58 grams carbohydrate, 56 grams fat and 43 grams protein) in healthy subjects.

Distribution

The apparent volume of distribution (V_{ss}/F) of selpercatinib is 191 L.

Protein binding of selpercatinib is 96% in vitro and is independent of concentration. The blood-to-plasma concentration ratio is 0.7.

Elimination

The apparent clearance (CL/F) of selpercatinib is 6 L/h in patients and the half-life is 32 hours following oral administration of RETEVMO in healthy subjects.

Metabolism

Selpercatinib is metabolized predominantly by CYP3A4. Following oral administration of a single radiolabeled 160 mg dose of selpercatinib to healthy subjects, unchanged selpercatinib constituted 86% of the radioactive drug components in plasma.

Excretion

Following oral administration of a single radiolabeled 160 mg dose of selpercatinib to healthy subjects, 69% of the administered dose was recovered in feces (14% unchanged) and 24% in urine (12% unchanged).

Specific Populations

The apparent volume of distribution and clearance of selpercatinib increase with increasing body weight (27 kg to 177 kg).

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of selpercatinib were observed based on age (15 years to 90 years), sex, or mild, moderate, or severe renal impairment (eGFR ≥ 15 to 89 mL/min). The effect of ESRD on selpercatinib pharmacokinetics has not been studied.

Patients with Hepatic Impairment

The selpercatinib AUC_{0-INF} increased by 7%, 32%, and 77% in subjects with mild (total bilirubin less than or equal to ULN with AST greater than ULN or total bilirubin greater than 1 to 1.5 times ULN with any AST), moderate (total bilirubin greater than 1.5 to 3 times ULN and any AST), and severe (total bilirubin greater than 3 to 10 times ULN and any AST) hepatic impairment, respectively, compared to subjects with normal hepatic function.

Drug Interaction Studies

Clinical Studies and Model-Informed Approaches

Proton-Pump Inhibitors (PPI): Coadministration with multiple daily doses of omeprazole (PPI) decreased selpercatinib AUC_{0-INF} and C_{\max} when RETEVMO was administered fasting. Coadministration with multiple daily doses of omeprazole did not significantly change the selpercatinib AUC_{0-INF} and C_{\max} when RETEVMO was administered with food (Table 7).

Table 7: Change in Selpercatinib Exposure After Coadministration with PPI

	Selpercatinib AUC_{0-INF}	Selpercatinib C_{max}
RETEVMO fasting	Reference	Reference
RETEVMO fasting + PPI	↓ 69%	↓ 88%
RETEVMO with a high-fat meal ¹ + PPI	↑ 2%	↓ 49%
RETEVMO with a low-fat meal ² + PPI	No change	↓ 22%

¹ High-fat meal: approximately 150, 250, and 500-600 calories from protein, carbohydrate, and fat, respectively; approximately 800 to 1000 calories total.

² Low-fat meal: approximately 390 calories and 10 g of fat

H2 Receptor Antagonists: No clinically significant differences in selpercatinib pharmacokinetics were observed when coadministered with multiple daily doses of ranitidine (H2 receptor antagonist) given 10 hours prior to and 2 hours after the RETEVMO dose (administered fasting).

Strong CYP3A Inhibitors: Coadministration of multiple doses of itraconazole (strong CYP3A inhibitor) increased the selpercatinib AUC_{0-INF} by 133% and C_{max} by 30%.

Moderate CYP3A Inhibitors: Coadministration of multiple doses of diltiazem, fluconazole, or verapamil (moderate CYP3A inhibitors) is predicted to increase the selpercatinib AUC by 60-99% and C_{max} by 46-76%.

Strong CYP3A Inducers: Coadministration of multiple doses of rifampin (strong CYP3A inducer) decreased the selpercatinib AUC_{0-INF} by 87% and C_{max} by 70%.

Moderate CYP3A Inducers: Coadministration of multiple doses of bosentan or efavirenz (moderate CYP3A inducers) is predicted to decrease the selpercatinib AUC by 40-70% and C_{max} by 34-57%.

Weak CYP3A Inducers: Coadministration of multiple doses of modafinil (weak CYP3A inducer) is predicted to decrease the selpercatinib AUC by 33% and C_{max} by 26%.

CYP2C8 Substrates: Coadministration of RETEVMO with repaglinide (sensitive CYP2C8 substrate) increased the repaglinide AUC_{0-INF} by 188% and C_{max} by 91%.

CYP3A Substrates: Coadministration of RETEVMO with midazolam (sensitive CYP3A substrate) increased the midazolam AUC_{0-INF} by 54% and C_{max} by 39%.

P-glycoprotein (P-gp) Inhibitors: No clinically significant differences in selpercatinib pharmacokinetics were observed when coadministered with a single dose of rifampin (P-gp inhibitor).

MATE1 Substrates: No clinically significant differences in glucose levels were observed when metformin (MATE1 substrate) was coadministered with selpercatinib.

In Vitro Studies

CYP Enzymes: Selpercatinib does not inhibit or induce CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, or CYP2D6 at clinically relevant concentrations.

Transporter Systems: Selpercatinib inhibits MATE1, P-gp, and BCRP, but does not inhibit OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BSEP, and MATE2-K at clinically relevant concentrations. Selpercatinib may increase serum creatinine by decreasing renal tubular secretion of creatinine via inhibition of MATE1 [see *Adverse Effects (6.1)*]. Selpercatinib is a substrate for P-gp and BCRP, but not for OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, or MATE2-K.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity studies have not been conducted with selpercatinib. Selpercatinib was not mutagenic in the in vitro bacterial reverse mutation (Ames) assays, with or without metabolic activation, or clastogenic in the in vitro micronucleus assay in human peripheral lymphocytes, with or without metabolic activation. Selpercatinib was positive in the in vivo micronucleus assay in rats at concentrations >7 times the C_{max} at the human dose of 160 mg twice daily.

In general toxicology studies, male rats and minipigs exhibited testicular degeneration which was associated with luminal cell debris and/or reduced luminal sperm in the epididymis at selpercatinib exposures approximately 0.4 (rat) and 0.1 (minipig) times the clinical exposure by AUC at the recommended human dose. In a dedicated fertility study in male rats, administration of selpercatinib at doses up to 30 mg/kg/day (approximately twice the clinical exposure by AUC at the 160 twice daily dose) for 28 days prior to cohabitation with untreated females did not affect mating or have clear effects on fertility. Males did, however, display a dose-dependent increase in testicular germ cell depletion and spermatid retention at doses ≥ 3 mg/kg (~0.2 times the clinical exposure by AUC at the 160 twice daily dose) accompanied by altered sperm morphology at 30 mg/kg.

In a dedicated fertility study in female rats treated with selpercatinib for 15 days before mating to Gestational Day 7, there were decreases in the number of estrous cycles at a dose of 75 mg/kg (approximately equal to the human exposure by AUC at the 160 mg twice daily clinical dose). While selpercatinib did not have clear effects on mating performance or ability to become pregnant at any dose level, half of females at the 75 mg/kg dose level had 100% nonviable embryos. At the same dose level in females with some viable embryos there were increases in post-implantation loss. In a 3-month general toxicology study in minipigs, there were findings of decreased or absent corpora lutea at a selpercatinib dose of 15 mg/kg (approximately 0.3 times to the human exposure by AUC at the 160 mg twice daily clinical dose). Corpora luteal cysts were present in the minipig at selpercatinib doses ≥ 2 mg/kg (approximately 0.07 times the human exposure by AUC at the 160 mg twice daily clinical dose).

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Metastatic *RET* Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer

The efficacy of RETEVMO was evaluated in patients with advanced *RET* fusion-positive NSCLC enrolled in a multicenter, open-label, multi-cohort clinical trial (LIBRETTO-001, NCT03157128). The study enrolled patients with advanced or metastatic *RET* fusion-positive NSCLC who had progressed on platinum-based chemotherapy and patients with advanced or metastatic NSCLC without prior systemic therapy in separate cohorts. Identification of a *RET* gene alteration was prospectively determined in local laboratories using next generation sequencing (NGS), polymerase chain reaction (PCR), or fluorescence in situ hybridization (FISH). Adult patients received RETEVMO 160 mg orally twice daily until unacceptable toxicity or disease progression; patients enrolled in the dose escalation phase were permitted to adjust their dose to 160 mg twice daily. The major efficacy outcome measures were confirmed overall response rate (ORR) and duration of response (DOR), as determined by a blinded independent review committee (BIRC) according to RECIST v1.1.

Metastatic *RET* Fusion-Positive NSCLC Previously Treated with Platinum Chemotherapy

Efficacy was evaluated in 105 patients with *RET* fusion-positive NSCLC previously treated with platinum chemotherapy enrolled into a cohort of LIBRETTO-001.

The median age was 61 years (range: 23 to 81); 59% were female; 52% were White, 38% were Asian, 4.8% were Black, and 3.8% were Hispanic/Latino. ECOG performance status was 0-1 (98%) or 2 (2%) and 98% of patients had metastatic disease. Patients received a median of 3 prior systemic therapies (range 1–15); 55% had prior anti-PD-1/PD-L1 therapy. *RET* fusions were detected in 90% of patients using NGS (81.9% tumor samples; 7.6% blood or plasma samples), 8.6% using FISH, and 1.9% using PCR.

Efficacy results for *RET* fusion-positive NSCLC are summarized in Table 8.

Table 8: Efficacy Results in LIBRETTO-001 (Metastatic *RET* Fusion-Positive NSCLC Previously Treated with Platinum Chemotherapy)

	RETEVMO (n = 105)
Overall Response Rate¹ (95% CI)	64% (54%, 73%)
Complete response	1.9%
Partial response	62%
Duration of Response	
Median in months (95% CI)	17.5 (12, NE)
% with ≥ 6 months ²	81

¹ Confirmed overall response rate assessed by BICR.

² Based on observed duration of response

NE = not estimable

For the 58 patients who received an anti-PD-1 or anti-PD-L1 therapy, either sequentially or concurrently with platinum-based chemotherapy, an exploratory subgroup analysis of ORR was 66% (95% CI: 52%, 78%) and the median DOR was not reached (95% CI: 12.0, NE).

Among the 105 patients with *RET* fusion-positive NSCLC, 11 had measurable CNS metastases at baseline as assessed by BIRC. No patients received radiation therapy (RT) to the brain within 2 months prior to study entry. Responses in intracranial lesions were observed in 10 of these 11 patients; all responders had a DOR of ≥ 6 months.

Treatment-naïve *RET* Fusion-Positive NSCLC

Efficacy was evaluated in 39 patients with treatment-naïve *RET* fusion-positive NSCLC enrolled into a cohort of LIBRETTO-001.

The median age was 61 years (range 23 to 86); 56% were female; 72% were White, 18% were Asian, and 8% were Black. ECOG performance status was 0-1 in all patients (100%) and all patients (100%) had metastatic disease. *RET* fusions were detected in 92% of patients using NGS (69% tumor samples; 23% in blood) and 8% using FISH.

Efficacy results for treatment naïve *RET* fusion-positive NSCLC are summarized in Table 9.

Table 9: Efficacy Results in LIBRETTO-001 (Treatment-Naïve Metastatic *RET* Fusion-Positive NSCLC)

	RETEVMO (n =39)
Overall Response Rate¹ (95% CI)	85% (70%, 94%)
Complete response	0
Partial response	85%
Duration of Response	
Median in months (95% CI)	NE (12, NE)
% with ≥ 6 months ²	58

¹ Confirmed overall response rate assessed by BICR.

² Based on observed duration of response

NE = not estimable

14.2 *RET*-Mutant Medullary Thyroid Cancer

The efficacy of RETEVMO was evaluated in patients with *RET*-mutant MTC enrolled in a multicenter, open-label, multi-cohort clinical trial (LIBRETTO-001, NCT03157128). The study enrolled patients with advanced or metastatic *RET*-mutant MTC who had been previously treated with cabozantinib or vandetanib (or both) and patients with advanced or metastatic *RET*-mutant MTC who were naïve to cabozantinib and vandetanib in separate cohorts.

RET-Mutant MTC Previously Treated with Cabozantinib or Vandetanib

Efficacy was evaluated in 55 patients with *RET*-mutant advanced MTC who had previously treated with cabozantinib or vandetanib enrolled into a cohort of LIBRETTO-001.

The median age was 57 years (range: 17 to 84); 66% were male; 89% were White, 7% were Hispanic/Latino, and 1.8% were Black. ECOG performance status was 0-1 (95%) or 2 (5%) and 98% of patients had metastatic disease. Patients received a median of 2 prior systemic therapies (range 1 – 8). *RET* mutation status was detected in 82% of patients using NGS (78% tumor samples; 4% blood or plasma), 16% using PCR, and 2% using an unknown test. The protocol excluded patients with synonymous, frameshift or nonsense *RET* mutations; the specific mutations used to identify and enroll patients are described in Table 10.

Table 10: Mutations used to Identify and Enroll Patients with *RET*-Mutant MTC in LIBRETTO-001

RET Mutation Type¹	Previously Treated (n = 55)	Cabozantinib/ Vandetanib Naïve (n = 88)	Total (n = 143)
M918T	33	49	82
Extracellular cysteine mutation ²	7	20	27
V804M or V804L	5 ⁴	6	11
Other ³	10	13	23

¹ Somatic or germline mutations; protein change.

² Extracellular cysteine mutations involving cysteine residues 609, 611, 618, 620, 630, and 634

³ Other included: K666N (1), D631_L633delinsV (2), D631_L633delinsE (5), D378_G385delinsE (1), D898_E901del (2), A883F (4), E632_L633del (4), L790F (2), T636_V637insCRT(1), D898_E901del + D903_S904delinsEP (1)

⁴ One patient also had a M918T mutation

Efficacy results for *RET*-mutant MTC are summarized in Table 11.

Table 11: Efficacy Results in LIBRETTO-001 (*RET*-Mutant MTC Previously Treated with Cabozantinib or Vandetanib)

	RETEVMO (n = 55)
Overall Response Rate¹ (95% CI)	69% (55%, 81%)
Complete response	9%
Partial response	60%
Duration of Response	
Median in months (95% CI)	NE (19.1, NE)
% with ≥6 months ²	76

¹ Confirmed overall response rate assessed by BICR.

² Based on observed duration of response

NE = not estimable

Cabozantinib and Vandetanib-naïve *RET*-Mutant MTC

Efficacy was evaluated in 88 patients with *RET*-mutant MTC who were cabozantinib and vandetanib treatment-naïve enrolled into a cohort of LIBRETTO-001.

The median age was 58 years (range: 15 to 82) with two patients (2.3%) aged 12 to 16 years; 66% were male; and 86% were White, 4.5% were Asian, and 2.3% were Hispanic/Latino. ECOG performance status was 0-1 (97%) or 2 (3.4%). All patients (100%) had metastatic disease and 18% had received 1 or 2 prior systemic therapies (including 8% kinase inhibitors, 4.5% chemotherapy, 2.3% anti-PD1/PD-L1 therapy, and 1.1% radioactive iodine). *RET* mutation status was detected in 77.3% of patients using NGS (75.0% tumor samples; 2.3% blood samples), 18.2% using PCR, and 4.5% using an unknown test. The mutations used to identify and enroll patients are described in Table 10.

Efficacy results for cabozantinib and vandetanib-naïve *RET*-mutant MTC are summarized in Table 12.

Table 12: Efficacy Results in LIBRETTO-001 (Cabozantinib and Vandetanib-naïve *RET*-Mutant MTC)

	RETEVMO (n = 88)
Overall Response Rate¹ (95% CI)	73% (62%, 82%)
Complete response	11%
Partial response	61%

Duration of Response	
Median in months (95% CI)	22.0 (NE, NE)
% with ≥6 months ²	61

¹ Confirmed overall response rate assessed by BICR.

² Based on observed duration of response

NE = not estimable

14.3 RET Fusion-Positive Thyroid Cancer

The efficacy of RETEVMO was evaluated in patients with advanced *RET* fusion-positive thyroid cancer enrolled in a multicenter, open-label, multi-cohort clinical trial (LIBRETTO-001, NCT03157128). Efficacy was evaluated in 27 patients with *RET* fusion-positive thyroid cancer who were radioactive iodine (RAI)-refractory (if RAI was an appropriate treatment option) and were systemic therapy naïve and patients with *RET* fusion-positive thyroid cancer who were RAI-refractory and had received sorafenib, lenvatinib, or both, in separate cohorts.

The median age was 54 years (range 20 to 88); 52% were male; 74% were White, 11% were Hispanic/Latino, 7.4% were Asian, and 3.7% were Black. ECOG performance status was 0-1 (89%) or 2 (11%). All (100%) patients had metastatic disease with primary tumor histologies including papillary thyroid cancer (78%), poorly differentiated thyroid cancer (11%), anaplastic thyroid cancer (7%) and Hurthle cell thyroid cancer (4%). Patients had received a median of 3 prior therapies (range 1–7). *RET* fusion-positive status was detected in 93% of patients using NGS tumor samples and in 7% using blood samples.

Efficacy results for *RET* fusion-positive thyroid cancer are summarized in Table 13.

Table 13: Efficacy Results in LIBRETTO-001 (*RET* Fusion-Positive Thyroid Cancer)

	RETEVMO Previously Treated (n = 19)	RETEVMO Systemic Therapy Naïve (n = 8)
Overall Response Rate¹ (95% CI)	79% (54%, 94%)	100% (63%, 100%)
Complete response	5.3%	12.5%
Partial response	74%	88%
Duration of Response		
Median in months (95% CI)	18.4 (7.6, NE)	NE (NE, NE)
% with ≥6 months ²	87	75

¹ Confirmed overall response rate assessed by BICR.

² Based on observed duration of response

NE = not estimable

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

RETEVMO (selpercatinib) capsules are supplied as follows:

40 mg: Gray opaque, imprinted with “Lilly”, “3977” and “40 mg” in black ink

60 count bottle NDC 0002-3977-60

80 mg: Blue opaque, imprinted with “Lilly”, “2980” and “80 mg” in black ink

60 count bottle NDC 0002-2980-60

120 count bottle NDC 0002-2980-26

Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions between 15°C and 30°C (59°F to 86°F) are permitted [see USP Controlled Room Temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Hepatotoxicity

Advise patients that hepatotoxicity can occur and to immediately contact their healthcare provider for signs or symptoms of hepatotoxicity [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

Hypertension

Advise patients that they will require regular blood pressure monitoring and to contact their healthcare provider if they experience symptoms of increased blood pressure or elevated readings [see *Warnings and Precautions* (5.2)].

QT Prolongation

Advise patients that RETEVMO can cause QTc interval prolongation and to inform their healthcare provider if they have any QTc interval prolongation symptoms, such as syncope [see *Warnings and Precautions* (5.3)].

Hemorrhagic Events

Advise patients that RETEVMO may increase the risk for bleeding and to contact their healthcare provider if they experience any signs or symptoms of bleeding [see *Warnings and Precautions* (5.4)].

Hypersensitivity Reactions

Advise patients to monitor for signs and symptoms of hypersensitivity reactions, particularly during the first month of treatment [see *Warnings and Precautions* (5.5)].

Tumor Lysis Syndrome

Advise patients to contact their healthcare provider promptly to report any signs and symptoms of TLS [see *Warnings and Precautions* (5.6)].

Risk of Impaired Wound Healing

Advise patients that RETEVMO may impair wound healing. Advise patients to inform their healthcare provider of any planned surgical procedure [see *Warnings and Precautions* (5.7)].

Embryo-Fetal Toxicity

Advise pregnant women and females of reproductive potential of the possible risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy [see *Warnings and Precautions* (5.8), *Use in Specific Populations* (8.1)].

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during the treatment with RETEVMO and for at least 1 week after the final dose [see *Use in Specific Populations* (8.3)].

Advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with RETEVMO and for at least 1 week after the final dose [see *Use in Specific Populations* (8.3)].

Lactation

Advise women not to breastfeed during treatment with RETEVMO and for 1 week following the final dose [see *Use in Specific Populations* (8.2)].

Infertility

Advise males and females of reproductive potential that RETEVMO may impair fertility [see *Nonclinical Toxicology* (13.1)].

Drug Interactions

Advise patients and caregivers to inform their healthcare provider of all concomitant medications, including prescription medicines, over-the-counter drugs, vitamins, and herbal products. Inform patients to avoid St. John's wort, proton pump inhibitors, H2 receptor antagonists, and antacids while taking RETEVMO.

If PPIs are required, instruct patients to take RETEVMO with food. If H2 receptor antagonists are required, instruct patients to take RETEVMO 2 hours before or 10 hours after the H2 receptor antagonist. If locally-acting antacids are required, instruct patients to take RETEVMO 2 hours before or 2 hours after the locally-acting antacid [see *Drug Interactions* (7.1, 7.2)].

Marketed by: Lilly USA, LLC, Indianapolis, IN 46285, USA

Copyright © 2021, Eli Lilly and Company. All rights reserved.

RET-0002-USPI-20210128

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Retsevmo 40 mg hard capsules

Retsevmo 80 mg hard capsules

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Retsevmo 40 mg hard capsules

Each hard capsule contains 40 mg selpercatinib.

Retsevmo 80 mg hard capsules

Each hard capsule contains 80 mg selpercatinib.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Hard capsules.

Retsevmo 40 mg hard capsules

Grey opaque capsule, 6 x 18 mm (size 2), imprinted with “Lilly”, “3977” and “40 mg” in black ink.

Retsevmo 80 mg hard capsules

Blue opaque capsule, 8 x 22 mm (size 0), imprinted with “Lilly”, “2980” and “80 mg” in black ink.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

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
- advanced *RET* fusion-positive thyroid cancer who require systemic therapy following prior treatment with sorafenib and/or lenvatinib

Retsevmo as monotherapy is indicated for the treatment of adults and adolescents 12 years and older with advanced *RET*-mutant medullary thyroid cancer (MTC) who require systemic therapy following prior treatment with cabozantinib and/or vandetanib.

4.2 Posology and method of administration

Retsevmo therapy should be initiated and supervised by physicians experienced in the use of anti-cancer therapies.

RET testing

The presence of a *RET* gene fusion (NSCLC and non-medullary thyroid cancer) or mutation (MTC) should be confirmed by a validated test prior to initiation of treatment with Retsevmo.

Posology

The recommended dose of Retsevmo based on body weight is:

- Less than 50 kg: 120 mg twice daily.
- 50 kg or greater: 160 mg twice daily.

If a patient vomits or misses a dose, the patient should be instructed to take the next dose at its scheduled time; an additional dose should not be taken.

Treatment should be continued until disease progression or unacceptable toxicity.

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

Dose adjustments

Management of some adverse reactions may require dose interruption and/or dose reduction. Retsevmo dose modifications are summarised in Table 1 and Table 2.

Table 1 Recommended dose modifications for Retsevmo for adverse reactions based on body weight

Dose modification	Adults and adolescents ≥50 Kg	Adults and adolescents <50 Kg
Starting dose	160 mg orally twice daily	120 mg orally twice daily
First dose reduction	120 mg orally twice daily	80 mg orally twice daily
Second dose reduction	80 mg orally twice daily	40 mg orally twice daily
Third dose reduction	40 mg orally twice daily	Not applicable

Table 2 Recommended dose modifications for adverse reactions

Adverse drug reaction (ADR)		Dose modification
Increased ALT or AST	Grade 3 or Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> • Suspend dose until toxicity resolves to baseline (see sections 4.4 and 4.8). Resume at a dose reduced by 2 levels. • If after at least 2 weeks selpercatinib is tolerated without recurrent increased ALT or AST, increase dosing by 1 dose level. • If selpercatinib is tolerated without recurrence for at least 4 weeks, increase to dose taken prior to the onset of Grade 3 or 4 increased AST or ALT. • Permanently discontinue selpercatinib if Grade 3 or 4 ALT or AST increases recur despite dose modifications.
Hypersensitivity	All Grades	<ul style="list-style-type: none"> • Suspend dose until toxicity resolves and begin corticosteroids at a dose of 1 mg/kg (see sections 4.4 and 4.8). Resume selpercatinib at 40 mg twice daily while continuing steroid treatment. Discontinue selpercatinib for recurrent hypersensitivity. • If after at least 7 days, selpercatinib is tolerated without recurrent hypersensitivity, incrementally increase the selpercatinib dose by 1 dose level each week, until the dose taken prior to the onset of hypersensitivity is reached. Taper steroid dose after selpercatinib has been tolerated for at least 7 days at the final dose.
QT interval prolongation	Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> • Suspend dose for QTcF intervals >500 ms until the QTcF returns to <470 ms or baseline (see section 4.4). • Resume selpercatinib treatment at the next lower dose level.
	Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> • Permanently discontinue selpercatinib if QT prolongation remains uncontrolled after two dose reductions or if the patient has signs or symptoms of serious arrhythmia.
Hypertension	Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> • Patient blood pressure should be controlled before starting treatment. • Selpercatinib should be suspended temporarily for medically significant hypertension until controlled with antihypertensive therapy. Dosing should be resumed at the next lower dose if clinically indicated (see sections 4.4 and 4.8).

	Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> Selpercatinib should be discontinued permanently if medically significant hypertension cannot be controlled.
Haemorrhagic events	Grade 3 or Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> Selpercatinib should be suspended until recovery to baseline. Discontinue selpercatinib for severe or life-threatening haemorrhagic events.
Other adverse reactions	Grade 3 or Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> Selpercatinib should be suspended until recovery to baseline. Discontinue selpercatinib for severe or life-threatening events

Special populations

Elderly

No dose adjustment is required based on age (see section 5.2).

No overall differences were observed in the treatment emergent adverse events or effectiveness of selpercatinib between patients who were ≥ 65 years of age and younger patients. Limited data are available in patients ≥ 75 years.

Renal impairment

Dose adjustment is not necessary in patients with mild, moderate or severe renal impairment. There are no data in patients with end stage renal disease, or in patients on dialysis (section 5.2).

Hepatic impairment

Close monitoring of patients with impaired hepatic function is important. No dose adjustment is required for patients with mild (Child-Pugh class A) or moderate (Child-Pugh class B) hepatic impairment. Patients with severe (Child-Pugh class C) hepatic impairment should be dosed with 80 mg selpercatinib twice daily (section 5.2).

Paediatric population

Retsevmo should not be used in children aged less than 12 years.

There is no data in children or adolescents with RET fusion-positive NSCLC or thyroid cancer.

Retsevmo is intended to be used from the age of 12 years for the treatment of patients with RET-mutant MTC (see section 5.1). In RET-mutant MTC, there are very limited data available in children or adolescents aged less than 18 years. Patients should be dosed according to body weight (see section 4.2).

Method of administration

Retsevmo is for oral use.

The capsules should be swallowed whole (patients should not open, crush, or chew the capsule before swallowing) and can be taken with or without food.

Patients should take the doses at approximately the same time every day.

Retsevmo must be accompanied by a meal if used concomitantly with a proton pump inhibitor (see section 4.5).

Retsevmo should be administered 2 hours before or 10 hours after H₂ receptor antagonists (see section 4.5).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Increased alanine aminotransferase (ALT)/ aspartate aminotransferase (AST)

Grade ≥ 3 increased ALT and Grade ≥ 3 increased AST were reported in patients receiving selpercatinib (see section 4.8). ALT and AST should be monitored prior to the start of selpercatinib therapy, every 2 weeks during the first 3 months of treatment, monthly for the next 3 months of treatment, and otherwise as clinically indicated. Based on the level of ALT or AST elevations, selpercatinib may require dose modification (see section 4.2).

Hypertension

Hypertension was reported in patients receiving selpercatinib (see section 4.8). Patient blood pressure should be controlled before starting selpercatinib treatment, monitored during selpercatinib treatment and treated as needed with standard anti-hypertensive therapy. Based on the level of increased blood pressure, selpercatinib may require dose modification (see section 4.2). Selpercatinib should be discontinued permanently if medically significant hypertension cannot be controlled with antihypertensive therapy.

QT interval prolongation

QT interval prolongation was reported in patients receiving selpercatinib (see section 5.1). Selpercatinib should be used with caution in patients with such conditions as congenital long QT syndrome or acquired long QT syndrome or other clinical conditions that predispose to arrhythmias. Patients should have a QTcF interval of ≤ 470 ms and serum electrolytes within normal range before starting selpercatinib treatment. Electrocardiograms and serum electrolytes should be monitored in all patients after 1 week of selpercatinib treatment, at least monthly for the first 6 months and otherwise, as clinically indicated, adjusting frequency based upon risk factors including diarrhoea, vomiting, and/or nausea. Hypokalaemia, hypomagnesaemia and hypocalcaemia should be corrected prior to initiating selpercatinib and during treatment. Monitor the QT interval with ECGs more frequently in patients who require treatment with concomitant medications known to prolong the QT interval. Selpercatinib may require dose interruption or modification (see section 4.2).

Strong CYP3A4 inducers

Concomitant use of strong CYP3A4 inducers should be avoided due to the risk of decreased efficacy of selpercatinib (see section 4.5).

Women of childbearing potential/Contraception in females and males

Women of childbearing potential must use highly effective contraception during treatment and for at least one week after the last dose of selpercatinib. Men with female partners of childbearing potential should use effective contraception during treatment and for at least one week after the last dose of selpercatinib (see section 4.6).

Fertility

Based on nonclinical safety findings, male and female fertility may be compromised by treatment with Retsevmo (see sections 4.6 and 5.3). Both men and women should seek advice on fertility preservation before treatment.

Hypersensitivity

Hypersensitivity was reported in patients receiving selpercatinib with a majority of events observed in patients with NSCLC previously treated with anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy (see section 4.8). Signs and symptoms of hypersensitivity included fever, rash and arthralgias or myalgias with concurrent decreased platelets or elevated aminotransferases.

Suspend selpercatinib if hypersensitivity occurs, and begin steroid treatment. Based on the grade of hypersensitivity reactions, selpercatinib may require dose modification (see section 4.2). Steroids should be continued until patient reaches target dose and then tapered. Permanently discontinue selpercatinib for recurrent hypersensitivity.

Haemorrhages

Serious including fatal haemorrhagic events were reported in patients receiving selpercatinib (see section 4.8).

Permanently discontinue selpercatinib in patients with severe or life-threatening haemorrhage (see section 4.2).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effects of other medicinal products on the pharmacokinetics of selpercatinib

Selpercatinib metabolism is through CYP3A4. Therefore, medicinal products that can influence CYP3A4 enzyme activity may alter the pharmacokinetics of selpercatinib.

Selpercatinib is a substrate for P-glycoprotein (P-gp) and Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) *in vitro*, however these transporters do not appear to limit the oral absorption of selpercatinib, as its oral bioavailability is 73% and its exposure was increased minimally by co-administration of the P-gp inhibitor rifampicin (increase of approximately 6.5% and 19% in selpercatinib AUC₀₋₂₄ and C_{max}, respectively).

Agents that may increase selpercatinib plasma concentrations

Co-administration of a single 160 mg selpercatinib dose with itraconazole, a strong CYP3A inhibitor, increased the C_{max} and AUC of selpercatinib by 30% and 130%, respectively, compared to selpercatinib given alone. If strong CYP3A and/or P-gp inhibitors, including, but not limited to, ketoconazole, itraconazole, voriconazole, ritonavir, saquinavir, telithromycin, posaconazole and nefazodone, have to be coadministered, the dose of selpercatinib should be reduced (see section 4.2).

Agents that may decrease selpercatinib plasma concentrations

Co-administration of rifampicin, a strong CYP3A4 inducer resulted in a decrease of approximately 87% and 70% in selpercatinib AUC and C_{max}, respectively, compared to selpercatinib alone, therefore the concomitant use of strong CYP3A4 inducers including, but not limited to, carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifampicin and St. John's Wort (*Hypericum perforatum*), should be avoided.

Effects of selpercatinib on the pharmacokinetics of other medicinal products (increase in plasma concentration)

Sensitive CYP2C8 substrates

Selpercatinib increased the C_{max} and AUC of repaglinide (a substrate of CYP2C8) by approximately 91% and 188% respectively. Therefore, coadministration with sensitive CYP2C8 substrates (e.g., odiaquine, cerivastatin, enzalutamide, paclitaxel, repaglinide, torasemide, sorafenib, rosiglitazone, buprenorphine, selexipag, dasabuvir and montelukast), should be avoided.

Sensitive CYP3A4 substrates

Selpercatinib increased C_{max} and AUC of midazolam (a CYP3A4 substrate) by approximately 39% and 54%, respectively. Therefore, concomitant use with sensitive CYP3A4 substrates, (e.g., alfentanil, avanafil, buspirone, conivaptan, darifenacin, darunavir, ebastine, lomitapide, lovastatin, midazolam, naloxegol, nisoldipine, saquinavir, simvastatin, tipranavir, triazolam, vardenafil), should be avoided.

Coadministration with medicinal products that affect gastric pH

Selpercatinib has pH-dependent solubility, with decreased solubility at higher pH. No clinically significant differences in selpercatinib pharmacokinetics were observed when coadministered with multiple daily doses of ranitidine (H₂ receptor antagonist) given 2 hours after the selpercatinib dose.

Coadministration with medicinal products that are proton pump inhibitors

Coadministration with multiple daily doses of omeprazole (a proton pump inhibitor) decreased selpercatinib AUC_{0-INF} and C_{max} when selpercatinib was administered fasting. Coadministration with multiple daily doses of omeprazole did not significantly change the selpercatinib AUC_{0-INF} and C_{max} when Retsevmo was administered with food.

Coadministration with medicinal products that are substrates of transporters

Selpercatinib inhibits the renal transporter multidrug and toxin extrusion protein 1 (MATE1). *In vivo* interactions of selpercatinib with clinically relevant substrates of MATE1, such as creatinine, may occur (see section 5.2).

Selpercatinib is an *in vitro* inhibitor of P-gp and BCRP.

Caution should be used when taking a P-gp substrate (e.g., fexofenadine, dabigatran etexilate, digoxin, colchicine, saxagliptin) (see section 5.2).

Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/Contraception in females and males

Women of childbearing potential have to use highly effective contraception during treatment and for at least one week after the last dose of selpercatinib. Men with female partners of childbearing potential should use effective contraception during treatment and for at least one week after the last dose of selpercatinib.

Pregnancy

There are no available data from the use of selpercatinib in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Retsevmo is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception. It should only be used during pregnancy if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Breast-feeding

It is unknown whether selpercatinib is excreted in human milk. A risk to breast-fed newborns/infants cannot be excluded. Breast-feeding should be discontinued during treatment with Retsevmo and for at least one-week after the last dose.

Fertility

No human data on the effect of selpercatinib on fertility are available. Based on findings from animal studies, male and female fertility may be compromised by treatment with Retsevmo (see section 5.3). Both men and women should seek advice on fertility preservation before treatment.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Retsevmo may have minor influence on the ability to drive and use machines. Patients should be advised to be cautious when driving or using machines in case they experience fatigue or dizziness during treatment with Retsevmo (see section 4.8).

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most common serious adverse drug reactions (ADRs) are hypertension (0.9%), increased aspartate aminotransferase (AST) (1.6%) and increased alanine aminotransferase (ALT) (1.6%). Permanent discontinuation of Retsevmo for treatment emergent adverse events, regardless of attribution occurred in 6.0% of patients. ADRs resulting in permanent discontinuation (2 or more patients) included increased ALT (0.4%), increased AST (0.3%), hypersensitivity (0.4%), and thrombocytopenia (0.3%).

Tabulated list of adverse drug reactions

The ADRs reported in the 746 patients treated with selpercatinib are shown in Table 3.

The ADRs are classified according to MedDRA the system organ class.

Frequency groups are defined by the following convention: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$), and not known (cannot be estimated from available data).

Within each frequency group, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Median time on treatment with selpercatinib was 11.07 months.

Table 3 Adverse drug reactions in patients receiving single agent selpercatinib (LIBRETTO-001)

System organ class	ADR	Selpercatinib (N=746)	
		All grades toxicity (%)	Grade 3, 4 toxicity (%)
Immune system disorders ^a	<i>Common</i> Hypersensitivity ^c	5.2	1.7*
Metabolism and nutrition disorders	<i>Very common</i> Decreased appetite	14.1	0.1*

Nervous system disorders	<i>Very common</i> Headache ^c	24	1.5*
	Dizziness ^c	14.6	0.1*
Cardiac disorders	<i>Very common</i> Electrocardiogram QT prolonged ^c	18.1	4.0
Vascular disorders	<i>Very common</i> Hypertension ^c	37.4	19.4
Gastrointestinal disorders	<i>Very common</i> Abdominal pain ^c	25.5	1.9*
	Diarrhoea ^c	39.0	3.5*
	Nausea	23.5	0.7*
	Vomiting	16.2	0.9*
	Constipation	27.1	0.5*
	Dry Mouth ^c	40.3	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	<i>Very common</i> Rash ^c	28.7	0.7*
General disorders and administration site conditions	<i>Very common</i>		
	Pyrexia	14.3	0.1*
	Fatigue ^c	38.2	2.3*
	Oedema ^c	38.7	0.5*
Investigations ^b	<i>Very common</i> ALT increased	49.5	10.6
	AST increased	55.0	9
	Platelets decreased	34.5	3.0
	Lymphocyte Count decreased	46.2	16.1
	Magnesium decreased	25.6	0.5
	Creatinine increased	39.1	1.2
Blood and lymphatic system	<i>Very common</i> Haemorrhage ^d	16.6	2.4

^a Hypersensitivity reactions were characterised by a maculopapular rash often preceded by a fever with associated arthralgias/myalgias during the patient's first cycle of treatment (typically between Days 7-21).

^b Based on laboratory assessments. Only patients with baseline and at least one post-baseline result are included.

^c Consolidated terms

^d See Description of selected adverse reactions for further characterisation.

* Only includes a grade 3 adverse reaction.

Description of selected adverse reactions

Aminotransferase elevations (AST / ALT increased)

Based on laboratory assessment, ALT and AST elevations were reported in 49.5% and 55% patients, respectively. Grade 3 or 4 ALT or AST elevations were reported in 10.6% and 9.0% patients respectively.

The median time to first onset was: AST increase 4.1 weeks (range: 0.7, 108.1), ALT increase 4.1 weeks (range: 0.9, 111.1).

Dose modification is recommended for patients who develop Grade 3 or 4 ALT or AST increase (see section 4.2).

QT interval prolongation

Review of ECG data showed 6.2% of patients had >500 msec maximum post-baseline QTcF value, and 17.5% of patients had a >60 msec maximum increase from baseline in QTcF intervals. At the time of the last post-baseline measurement, increase in QTc value >60 msec was reported in 2.6% of patients.

There were no reports of *Torsade de pointes*, sudden death, ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, or ventricular flutter. No patient discontinued treatment due to QT prolongation.

Retsevmo may require dose interruption or modification (see sections 4.2 and 4.4).

Hypertension

In patients receiving selpercatinib, the median maximum increase from baseline systolic pressure was 29 mm Hg (range: -11, +96). Only 13% of patients retained their baseline grade during treatment, 45% had an increasing shift of 1 grade, 32.7% of 2 grades, and 8.3% of 3 grades. Hypertension was reported in 41.9% patients with history of hypertension (26.9% with grade 3) and 34.2% of patients without history of hypertension (14.1% with grade 3, 4).

Overall, a total of 19.4% displayed treatment-emergent Grade 3 hypertension (defined as maximum systolic blood pressure greater than 160 mm Hg). Diastolic blood pressure results were similar, but the increases were of lesser magnitude.

No patients were permanently discontinued due to hypertension. Dose modification is recommended in patients who develop hypertension (see section 4.2). Selpercatinib should be discontinued permanently if medically significant hypertension cannot be controlled with antihypertensive therapy (see section 4.4).

Hypersensitivity

Signs and symptoms of hypersensitivity included fever, rash and arthralgias or myalgias with concurrent decreased platelets or increased aminotransferase.

In study LIBRETTO-001, 24.7% (184/746) of patients treated with selpercatinib had previously received anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy. Hypersensitivity occurred in a total of 5.2% (39/746) of patients receiving selpercatinib, including Grade 3 hypersensitivity in 1.7% (13/746) of patients.

Of the 39 patients with hypersensitivity, 64.1% (25/39) had NSCLC and had received prior anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy.

Grade 3 hypersensitivity occurred in 3.8% (7/184) of the patients previously treated with anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy.

The median time to onset was 1.9 weeks (range: 0.9 week to 77 weeks): 1.7 weeks in patients with previous anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy and 8.9 weeks in patients who were immunotherapy naïve.

Retsevmo may require dose interruption or modification (see section 4.2).

Haemorrhages

Grade ≥ 3 haemorrhagic events occurred in 2.4% of patients treated with selpercatinib, including 3 (0.4%) patients with fatal haemorrhagic events, one case each of cerebral haemorrhage, tracheostomy site haemorrhage, and haemoptysis. The median time to onset was 12.8 weeks (range: 0.1 week to 124.3 weeks).

Selpercatinib should be discontinued permanently in patients with severe or life-threatening haemorrhage (see section 4.2).

Additional information on special populations

Paediatric patients

There were 3 patients < 18 years (range: 15-17) of age in LIBRETTO-001. The safety of selpercatinib in children aged less than 18 years has not been established.

Elderly

In patients receiving selpercatinib, 24.5% were ≥ 65 -74 years of age, 8.2% were 75-84 years of age, and 1.07% ≥ 85 years of age. The frequency of serious adverse events reported was higher in patients ≥ 65 -74 years (43.2%), 75-84 years (50.8%), and ≥ 85 years (62.5%), than in patients <65 years (29.8%) of age.

The frequency of AE leading to discontinuation of selpercatinib was higher in patients ≥ 65 -74 years (6.0%), 75-84 years (13.1%), and ≥ 85 years (12.5%), than in patients < 65 years of age (3.2%).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

4.9 Overdose

Symptoms of overdose have not been established. In the event of suspected overdose, supportive care should be provided.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic and immunomodulating agents, antineoplastic agents, protein kinase inhibitors, ATC code: L01EX22

Mechanism of action

Selpercatinib is an inhibitor of the rearranged during transfection (*RET*) receptor tyrosine kinase. Selpercatinib inhibited wild-type *RET* and multiple mutated *RET* isoforms as well as VEGFR1 and VEGFR3 with IC₅₀ values ranging from 0.92 nM to 67.8 nM. In other enzyme assays, selpercatinib also inhibited FGFR 1, 2, and 3 at higher concentrations that were still clinically achievable. In a binding assay at the concentration of 1 μ M selpercatinib, significant antagonist binding activity ($>50\%$) was observed for the 5-HT (serotonin) transporter (70.2% antagonist) and $\alpha 2C$ adrenoreceptor (51.7% antagonist). The concentration of 1 μ M is approximately 7-fold higher than the maximum unbound plasma concentration of at the efficacious dose of selpercatinib.

Certain point mutations in *RET* or chromosomal rearrangements involving in-frame fusions of *RET* with various partners can result in constitutively activated chimeric *RET* fusion proteins that can act as oncogenic drivers by promoting cell proliferation of tumor cell lines. In *in vitro* and *in vivo* tumor models, selpercatinib demonstrated anti-tumor activity in cells harboring constitutive activation of *RET* protein resulting from gene fusions and mutations, including CCDC6-*RET*, KIF5B-*RET*, *RET* V804M, and *RET* M918T. In addition, selpercatinib showed anti-tumor activity in mice intracranially implanted with a patient-derived *RET* fusion-positive tumor.

Pharmacodynamic properties

Cardiac electrophysiology

In a thorough QT study with positive control in 32 healthy subjects, no large change (that is, >20 ms) in the QTcF interval was detected at selpercatinib concentrations similar to those observed with a therapeutic dosing schedule. An exposure-response analysis indicated that supra therapeutic concentrations, could lead to an increase in QTc > 20 ms.

In patients receiving selpercatinib, QT interval prolongation was reported. Therefore, dose interruption or modification may be required in patients (see sections 4.2 and 4.4).

Clinical efficacy and safety

The efficacy of Retsevmo was evaluated in adult patients with advanced *RET* fusion-positive NSCLC and *RET* fusion-positive thyroid cancer and in adult and adolescent patients with *RET*-mutant MTC enrolled in a phase 1/2, multicenter, open-label, single-arm clinical study: Study LIBRETTO-001. This study included two parts: phase 1 (dose escalation) and phase 2 (dose expansion). The primary

objective of the phase 1 portion was to determine the recommended phase 2 dose of selpercatinib. The primary objective of the phase 2 part was to evaluate the anti-tumour activity of selpercatinib by determining ORR, as assessed by independent review committee. Patients with measurable or non-measurable disease as determined by RECIST 1.1, with evidence of a RET gene alteration in tumour and who had failed or were intolerant to standard of care were enrolled. Patients with CNS metastases were eligible if stable, while patients with symptomatic primary CNS tumor, metastases, leptomeningeal carcinomatosis or spinal cord compression were excluded. Patients with known primary driver alteration other than RET, clinically significant active cardiovascular disease or history of myocardial infarction, QTcF interval > 470 msec were excluded.

Patients in the phase 2 portion of the study received Retsevmo 160 mg orally twice daily until unacceptable toxicity or disease progression. Identification of a RET gene alteration was prospectively determined in local laboratories using next generation sequencing (NGS), polymerase chain reaction (PCR), or fluorescence in situ hybridization (FISH). The major efficacy outcome measures were overall response rate (ORR) and duration of response (DOR), as determined by a blinded independent review committee (IRC) according to RECIST v1.1.

Ret fusion-positive non-small cell lung cancer – previously treated

Of the *RET* fusion-positive NSCLC patients previously treated with platinum-based chemotherapy and enrolled in LIBRETTO-001, 218 patients had the opportunity to be followed for at least 6 months and were considered efficacy eligible. The primary assessment of efficacy for *RET* fusion-positive NSCLC was based on the first 105 of the 218 consecutively enrolled patients. Patients enrolled into LIBRETTO-001 had advanced NSCLC with a *RET* gene fusion. The majority of the patients had non-squamous NSCLC, and one patient had squamous NSCLC. For the primary analysis population, the median age was 61 years (range 23 years to 81 years). 41.0% of patients were male. 52.4% of patients were White while 38.1% were Asian, 4.8% were Black and 3.8% Hispanic/Latino and 71.4% were never smokers. Most patients (98%) had metastatic disease at enrolment and 80% were diagnosed as stage 4. ECOG performance status was reported as 0-1 (98.1%) or 2 (1.9%). 98.1% of patients had metastatic disease. 100% (n=105) of patients received prior systemic therapy with a median of 3 prior systemic regimens (range 1–15) and 56.2% (n = 59) received 3 or more prior systemic regimens; prior treatments included anti PD1/PD-L1 therapy (55.2%), multi-kinase inhibitor (MKI) (47.6%) and taxanes (35.2%). 49.2% had other systemic therapy. The most common fusion partner was KIF5B (56.2%), followed by CCDC6 (22.9%) and then NCOA4 (1.9%). Efficacy results for previously treated RET fusion-positive NSCLC are summarised in Table 4.

Table 4 Objective response and duration of response

	Primary analysis set IRC assessment	Efficacy eligible patients IRC assessment
n	105	218
Objective response (CR + PR)		
n (%)	63.8	56.9
95% CI	(53.9, 73)	(50.0, 63.6)
Complete response n (%)	2 (1.9)	9 (4.1)
Partial response n (%)	65 (61.9)	115 (52.8)
Duration of response (months)*		
Median	17.5	17.5
95% CI	12.1, NE	12.5, NE

NE = not estimable

*Median duration of follow-up was 15.67 months (25th, 75th percentile: 12.1, 18.2) for the first 105 patients and 11.9 months (25th, 75th percentile: 7.4, 15.9) for the 218 efficacy evaluable patients.

CNS response in RET fusion-positive NSCLC

Among the 253 *RET* fusion-positive NSCLC patients (independent of analysis set), 96 had CNS metastasis and 23 had measurable CNS lesions according to IRC assessment. The ORR in the evaluable patients was 87% (20/23; 95% CI: 66.4, 97.2). The DOR was 9.36 months (range: 2.8 - 23.9+).

RET fusion-positive thyroid cancer-previously treated

Of the *RET* fusion-positive thyroid cancer patients previously treated with systemic therapy other than Radioactive iodine, and enrolled in LIBRETTO-001, 22 patients had the opportunity to be followed for at least 6 months and were considered efficacy eligible. The primary assessment of efficacy was based on the first 19 of the 22 consecutively enrolled patients. For the primary analysis population, the median age was 54 years (range 25 to 88 years). 47.4% of patients were male. 73.7% of patients were White while 10.5% were Asian, 5.3% were Black and 5.3% were Hispanic/Latino. ECOG performance status was reported as 0-1 (89.5%) or 2 (10.5%). 100% of patients had metastatic disease. Patients had received a median of 4 prior systemic therapies (range: 1-7). Prior therapies included radioactive iodine (84.2%), MKI (78.9%). 42.1% had other systemic therapy. The different histologies represented in the 19 patients included: papillary (n = 13), poorly differentiated (n = 3), anaplastic (n = 2), and Hurthle cell (n = 1). The most common fusion partner was CCDC6 (47.4%) followed by NCOA4 (31.6%).

Efficacy results for previously treated *RET* fusion-positive thyroid cancer are summarised in Table 5

Table 5 Objective response and duration of response

	Primary analysis set IRC assessment	Efficacy eligible patients IRC assessment
n	19	22
Objective response (CR + PR)		
n (%)	78.9	77.3
95% CI	(54.4, 93.9)	54.6, 92.2
Complete response n (%)	2 (10.5)	2 (9.1)
Partial response n (%)	13 (68.4)	15 (68.2)
Duration of response (months)*		
Median	18.4	18.4
95% CI	(7.6, NE)	10.1, NE

NE = not estimable

*Median duration of follow-up was 20.27 months (25th, 75th percentile: 12.9, 25.4) for the first 19 patients and 20.27 months (25th, 75th percentile: 12.6, 25.4) for the 22 efficacy evaluable patients.

RET-mutant medullary thyroid cancer-previously treated

Of the *RET*-mutant MTC patients previously treated with cabozantinib and/or vandetanib and enrolled in LIBRETTO-001, 143 patients had the opportunity to be followed for at least 6 months and were considered efficacy eligible. The primary assessment of efficacy for *RET*-mutant MTC was based on the first 55 of 143 consecutively enrolled patients. For the primary analysis population, the median age was 57 years (range 17 years to 84 years); 1 patient (1.3%) was <18 years of age. 65.5% of patients were male. 89.1% of patients were white while 0% were Asian, 1.8% were Black and 7.3% were Hispanic/Latino. ECOG performance status was reported as 0-1 (95.0%) or 2 (5.5%). 98.2% of patients had metastatic disease. The most common mutation was M918T (60%), followed by extracellular cysteine mutations (12.7%). 100% (n = 55) of patients received prior systemic therapy with a median of 2 prior systemic regimens and 32.7% (n = 18) received 3 or more prior systemic regimens.

Efficacy results for previously treated *RET*-mutant MTC are summarised in Table 6.

Table 6 Objective response and duration of response

	Primary analysis set IRC assessment	Efficacy eligible patients IRC assessment
n	55	143
Objective response (CR + PR)		
n (%)	69.1	69.2
95% CI	(55.2%, 80.9%)	(61.0, 76.7)
Complete response n (%)	6 (10.9)	6 (4.2)
Partial response n (%)	32 (58.2)	93 (65.0)
Duration of response (months)*		
Median	NE	NE
95% CI	(19.1, NE)	(19.1, NE)

NE = not estimable

*Median duration of follow-up was 17.45 months (25th, 75th percentile: 12.9, 22.0) for the first 55 patients and 10.05 months (25th, 75th percentile: 5.9, 15.9) for the 143 efficacy evaluable patients.

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with selpercatinib in patients aged 6 months and below in solid tumours (see section 4.2 for information on paediatric use).

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with selpercatinib in one or more subsets of the paediatric population in relapsed/refractory solid tumours, including RET fusion-positive solid tumours, RET-mutant medullary thyroid cancer, and other tumours with RET alteration/activation (see section 4.2 for information on paediatric use).

Conditional approval

This medicinal product has been authorised under a so-called ‘conditional approval’ scheme. This means that further evidence on this medicinal product is awaited. The European Medicines Agency will review new information on this medicinal product at least every year and this SmPC will be updated as necessary

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics of selpercatinib were evaluated in patients with locally advanced or metastatic solid tumors administered 160 mg twice daily unless otherwise specified. Steady-state selpercatinib AUC and C_{max} increased in a linear to supra-dose proportional manner over the dose range of 20 mg once daily to 240 mg twice daily.

Steady-state was reached by approximately 7 days and the median accumulation ratio after administration of 160 mg twice daily was 3.4-fold. Mean steady-state selpercatinib [coefficient of variation (CV%)] C_{max} was 2,980 (53%) ng/mL and AUC_{0-24h} was 51,600 (58%) ng*h/mL.

In vitro studies indicate that selpercatinib does not inhibit or induce CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, or CYP2D6 at clinically relevant concentrations.

In vitro studies indicate that selpercatinib inhibits MATE1, P-gp, and BCRP, but does not inhibit OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BSEP, and MATE2-K at clinically relevant concentrations. Selpercatinib may increase serum creatinine by decreasing renal tubular secretion of creatinine via inhibition of MATE1.

Absorption

After an oral dose of 160 mg, Retsevmo was rapidly absorbed, with T_{max} of approximately 2 hours. Geometric mean absolute oral bioavailability was 73.2% (range: 60.2-81.5%).

Effect of food

Compared to selpercatinib AUC and C_{max} in the fasted state, selpercatinib AUC was increased by 9% and C_{max} was reduced by 14% after oral administration of a single 160 mg dose to healthy subjects taken with a high-fat meal. These changes were not considered to be clinically relevant. Therefore, selpercatinib can be taken with or without food.

Distribution

Selpercatinib mean (CV%) volume of distribution (V_{ss}/F), estimated by Population PK analysis, is 191 (69%) L following oral administration of selpercatinib in adult patients. Selpercatinib is 96% bound to human plasma proteins *in vitro* and binding is independent of concentration. The blood-to-plasma concentration ratio is 0.7.

Biotransformation

Selpercatinib is metabolized predominantly by CYP3A4. Following oral administration of a single [^{14}C] radiolabeled 160 mg dose of selpercatinib to healthy subjects, unchanged selpercatinib constituted 86% of the measured radioactive components in plasma.

Elimination

The mean (CV%) clearance (CL/F) of selpercatinib is 6.0 (49%) L/h and the half-life is 22 hours following oral administration of selpercatinib in adult patients. Following oral administration of a single [^{14}C] radiolabeled 160 mg dose of selpercatinib to healthy subjects, 69% (14% unchanged) of the administered radioactivity was recovered in faeces and 24% (11.5% unchanged) was recovered in urine.

Special populations

Age, gender and body weight

Age (range: 15 years to 90 years) or gender had no clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of Retsevmo. Patients with a body weight ≤ 50 kg should start Retsevmo treatment with a dose of 120 mg twice daily, while patients > 50 kg should start Retsevmo treatment with a dose of 160 mg twice daily.

Hepatic impairment

Selpercatinib $AUC_{0-\infty}$ increased by 7% in subjects with mild, 32% in subjects with moderate Child-Pugh classification. Thus, selpercatinib exposure (AUC) in subjects with mild and moderate hepatic impairment (Child-Pugh class A and B) is comparable to exposure in healthy subjects when a dose of 160 mg is administered.

Selpercatinib $AUC_{0-\infty}$ increased by 77% in subjects with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C). There is limited clinical data on the safety of selpercatinib in patients with severe hepatic impairment. Therefore, dose modification is recommended for patients with severe hepatic impairment (section 4.2).

Renal impairment

In a clinical pharmacology study using single dose selpercatinib 160 mg, exposure (AUC) was unchanged in subjects with mild, moderate, or severe renal impairment. End stage renal disease (eGFR < 15 ml/min) and dialysis patients have not been studied.

Paediatric population

Based on limited pharmacokinetic data, the C_{max} and AUC was similar in adolescent patients, 12-18 years of age, and in adults.

5.3 Preclinical safety data

Repeat-dose studies were conducted in rats and minipigs to characterize toxicity. Target organs of toxicity common to the rat and minipig were hematopoietic system, lymphoid tissues, tongue, pancreas, epiphyseal growth plate, and male reproductive tissues. In general, toxicities in these organs were reversible; the exception was the testicular toxicity. Reversible toxicity was observed in the ovaries and gastrointestinal tract in minipigs only; at high doses, gastrointestinal toxicity caused morbidity at exposures in minipigs that were generally lower than exposures determined in humans at the recommended dose. In one minipig study, females exhibited a slight, reversible increase in QTc prolongation of approximately 12% compared to controls and 7 % compared to pre-dose values. Target organs of toxicity observed only in rats were incisor tooth, liver, vagina, lungs, Brunner's gland, and multi-tissue mineralization associated with hyperphosphatemia. These toxicities only occurring in these organs in rats were reversible.

Genotoxicity

Selpercatinib is not genotoxic at therapeutic doses. In an *in vivo* micronucleus assay in rats, selpercatinib was positive at concentrations >7 times the C_{max} at the human dose of 160 mg twice daily. In an *in vitro* micronucleus assay in human peripheral blood lymphocytes, an equivocal response was observed at a concentration approximately 485 times the C_{max} at the human dose.

Mutagenesis

Selpercatinib did not cause mutations in a bacterial mutagenicity assay.

Carcinogenesis

Long-term studies to assess the carcinogenic potential of selpercatinib have not been performed.

Embryotoxicity / Teratogenicity

Based on data from animal reproduction studies and its mechanism of action, selpercatinib can cause foetal harm when administered to a pregnant woman. Administration of selpercatinib to pregnant rats during organogenesis at maternal exposures that were approximately equal to those observed at the recommended human dose of 160 mg twice daily resulted in embryoletality and malformations.

Reproduction toxicity

Results of studies conducted in rats and minipigs suggest that selpercatinib could impair fertility in males and females.

In a fertility study in male rats, dose-dependent germ cell depletion and spermatid retention were observed at subclinical AUC-based exposure levels (0.2 times the clinical exposure at the recommended human dose). These effects were associated with reduced organ weights, reduced sperm motility, and an increase in the number of abnormal sperm at AUC-based exposure levels approximately twice the clinical exposure at the recommended human dose. Microscopic findings in the fertility study in male rats were consistent with effects in repeat dose studies in rats and minipigs, in which dose-dependent, non-reversible testicular degeneration was associated with reduced luminal sperm in the epididymis at subclinical AUC-based exposure levels (0.1 to 0.4 times the clinical exposure at the recommended human dose).

In a fertility and early embryonic study in female rats, a reduction in the number of estrous cycles as well as embryoletality were observed at AUC-based exposure levels approximately equal to clinical exposure at the recommended human dose. In repeat-dose studies in rats, reversible vaginal mucification with individual cell cornification and altered estrous cycles were

noted at clinically relevant AUC-based exposure levels. In minipigs, decreased corpora lutea and/or corpora luteal cysts were observed at subclinical AUC-based clinical exposure levels (0.07 to 0.3 times the clinical exposure at the recommended human dose).

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsule content

Cellulose, microcrystalline
Silica, colloidal anhydrous

Capsule shell

Retsevmo 40 mg hard capsules

Gelatin
Titanium dioxide (E171)
Iron Oxide (E172)

Retsevmo 80 mg hard capsules

Gelatin
Titanium dioxide (E171)
Brilliant Blue FCF (E133)

Capsules black ink composition

Shellac
Ethanol (96 per cent),
Isopropyl alcohol
Butanol
Propylene glycol
Water, purified
Ammonia solution, concentrated
Potassium hydroxide
Iron oxide black

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Plastic bottle

Each pack contains 1 HDPE bottle with a plastic screw cap.

Retsevmo 40 mg hard capsules

Retsevmo 40 mg hard capsules is supplied as a 60 count HDPE bottle.

Retsevmo 80 mg hard capsules

Retsevmo 80 mg hard capsules is supplied as 60 count HDPE bottle or 120 count HDPE bottle.

Blister pack

Retsevmo 40 mg hard capsules

Supplied as PCTFE/PVC blisters sealed with an aluminium foil in a blister card, in packs of 14, 42, 56 or 168 hard capsules.

Retsevmo 80 mg hard capsules

Supplied as PCTFE/PVC blisters sealed with an aluminium foil in a blister card, in packs of 14, 28, 56 or 112 hard capsules.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528BJ Utrecht
The Netherlands

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/20/1527/001
EU/1/20/1527/002
EU/1/20/1527/003
EU/1/20/1527/004
EU/1/20/1527/005
EU/1/20/1527/006
EU/1/20/1527/007
EU/1/20/1527/008
EU/1/20/1527/009
EU/1/20/1527/010
EU/1/20/1527/011

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 11 February 2021

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**
- E. SPECIFIC OBLIGATION TO COMPLETE POST-AUTHORISATION MEASURES FOR THE CONDITIONAL MARKETING AUTHORISATION**

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Lilly, S.A.
Avda. de la Industria, 30
28108 Alcobendas, Madrid
Spain

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder (MAH) shall submit the first PSUR for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

E. SPECIFIC OBLIGATION TO COMPLETE POST-AUTHORISATION MEASURES FOR THE CONDITIONAL MARKETING AUTHORISATION

This being a conditional marketing authorisation and pursuant to Article 14a(4) of Regulation (EC) No 726/2004, the MAH shall complete, within the stated timeframe, the following measures:

Description	Due date
In order to further confirm the efficacy and safety of selpercatinib in the treatment of patients with RET fusion-positive NSCLC, RET fusion-positive thyroid cancer and RET mutant MTC, the MAH should submit the final data from the pivotal study LIBRETTO-001 by	31 December 2023
In order to further confirm the efficacy and safety of selpercatinib in the treatment of patients with RET fusion-positive non-small cell lung cancer, the MAH should submit the clinical study report of the Phase 3 study J2G-MC-JZJC (LIBRETTO-431) comparing selpercatinib to platinum-based and pemetrexed therapy with or without pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic, RET-fusion-positive non-squamous NSCLC. The CSR should be submitted by	31 October 2023
In order to further confirm the efficacy and safety of selpercatinib in the treatment of patients with RET-mutant medullary thyroid carcinoma, the MAH should submit the clinical study report of the Phase 3 study J2G-MC-JZJB (LIBRETTO-531) comparing selpercatinib to physician's choice of cabozantinib or vandetanib in patients with progressive, advanced, kinase inhibitor-naive, RET-mutant MTC. The CSR should be submitted by	28 February 2025

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

PLASTIC BOTTLE - CARTONS FOR 40 MG HARD CAPSULES

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Retsevmo 40 mg hard capsules
selpercatinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE

Each hard capsule contains 40 mg selpercatinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

60 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE OF ADMINISTRATION

Oral use.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Discard unused contents appropriately.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, The Netherlands.

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)
--

EU/1/20/1527/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY
--

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Retsevmo 40 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA
--

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING**PLASTIC BOTTLE - LABEL FOR 40 MG HARD CAPSULES****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Retsevmo 40 mg hard capsules
selpercatinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE

Each hard capsule contains 40 mg selpercatinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

60 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE OF ADMINISTRATION

Oral use.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

If inner seal is broken, do not use.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

Discard unused contents appropriately.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Lilly logo

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)
--

EU/1/20/1527/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY
--

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA
--

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**BLISTER PACK - CARTONS FOR 40 MG HARD CAPSULES****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Retsevmo 40 mg hard capsules
selpercatinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE

Each hard capsule contains 40 mg selpercatinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

14 hard capsules
42 hard capsules
56 hard capsules
168 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE OF ADMINISTRATION

Oral use.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Discard unused contents appropriately.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, The Netherlands.

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/20/1527/004 (14 hard capsules)
EU/1/20/1527/005 (42 hard capsules)
EU/1/20/1527/006 (56 hard capsules)
EU/1/20/1527/007 (168 hard capsules)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Retsevmo 40 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS
--

BLISTER PACK - BLISTER CARD FOR 40 MG HARD CAPSULES
--

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Retsevmo 40 mg hard capsules
selpercatinib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER
--

Lilly

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

morning

evening

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

**BLISTER PACK - BLISTER TO BE USED INSIDE THE BLISTER CARDS FOR 40 MG
HARD CAPSULES**

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Retsevmo 40 mg
selpercatinib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Lilly

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

PLASTIC BOTTLE - CARTONS FOR 80 MG HARD CAPSULES

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Retsevmo 80 mg hard capsules
selpercatinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE

Each hard capsule contains 80 mg selpercatinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

60 hard capsules
120 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE OF ADMINISTRATION

Oral use.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE
--

Discard unused contents appropriately.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, The Netherlands.

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)
--

EU/1/20/1527/002 (60 hard capsules)
EU/1/20/1527/003 (120 hard capsules)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY
--

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Retsevmo 80 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA
--

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING

PLASTIC BOTTLE - LABEL FOR 80 MG HARD CAPSULES

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Retsevmo 80 mg hard capsules
selpercatinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE

Each hard capsule contains 80 mg selpercatinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

60 hard capsules
120 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE OF ADMINISTRATION

Oral use.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

If inner seal is broken, do not use.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Discard unused contents appropriately.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Lilly logo

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)
--

EU/1/20/1527/002 (60 hard capsules)
EU/1/20/1527/003 (120 hard capsules)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY
--

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA
--

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**BLISTER PACK - CARTONS FOR 80 MG HARD CAPSULES****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Retsevmo 80 mg hard capsules
selpercatinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE

Each hard capsule contains 80 mg selpercatinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

14 hard capsules
28 hard capsules
56 hard capsules
112 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE OF ADMINISTRATION

Oral use.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE
--

Discard unused contents appropriately.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, The Netherlands.

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)
--

EU/1/20/1527/008 (14 hard capsules)
EU/1/20/1527/009 (28 hard capsules)
EU/1/20/1527/010 (56 hard capsules)
EU/1/20/1527/011 (112 hard capsules)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY
--

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Retsevmo 80 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA
--

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS
--

BLISTER PACK - BLISTER CARD FOR 80 MG HARD CAPSULES
--

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Retsevmo 80 mg hard capsules
selpercatinib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER
--

Lilly

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

morning

evening

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

**BLISTER PACK - BLISTER TO BE USED INSIDE THE BLISTER CARDS FOR 80 MG
HARD CAPSULES**

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Retsevmo 80 mg
selpercatinib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Lilly

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Retsevmo 40 mg hard capsules

Retsevmo 80 mg hard capsules

selpercatinib

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.
- This leaflet has been written as though the person taking the medicine is reading it. If you are giving this medicine to your child, please replace “you” with “your child” throughout.

What is in this leaflet

1. What Retsevmo is and what it is used for
2. What you need to know before you take Retsevmo
3. How to take Retsevmo
4. Possible side effects
5. How to store Retsevmo
6. Contents of the pack and other information

1. What Retsevmo is and what it is used for

Retsevmo is an anticancer medicine containing the active substance selpercatinib.

It is used to treat either of the following cancers which are caused by certain abnormal changes in the RET gene and which have spread and/or cannot be removed by surgery:

- A type of lung cancer called non-small cell lung cancer, in adults.
- Thyroid cancer (any type) in adults.
- A rare type of thyroid cancer called medullary thyroid cancer in adults and adolescents 12 years and older.

Retsevmo can be prescribed if prior therapies have failed to control your lung or thyroid cancer.

Your doctor will perform a test to check if your cancer has a change in the RET gene to make sure that Retsevmo is right for you.

How Retsevmo works

In patients whose cancer has an altered RET gene, the change in the gene causes the body to make an abnormal RET protein, which can lead to uncontrolled cell growth and cancer. Retsevmo blocks the action of the abnormal RET protein and so may slow or stop the growth of the cancer. It may also help to shrink the cancer.

If you have any questions about how Retsevmo works or why this medicine has been prescribed for you, ask your doctor.

2. What you need to know before you take Retsevmo

Do not take Retsevmo

- if you are allergic to selpercatinib or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

Warnings and precautions

Talk to your doctor before taking Retsevmo:

- If you have high blood pressure
- If you have been told that you have an abnormality of your heart tracing after an electrocardiogram (ECG) known as prolonged QT interval.
- Retsevmo may affect fertility in females and males, which may affect your ability to have children. Talk to your doctor if this is a concern for you.
- If you have a recent history of significant bleeding.

Retsevmo may cause hypersensitivity reactions such as fever, rash and pain. If you experience any of these reactions, talk to your Doctor. After checking your symptoms, your Doctor may ask you to take corticosteroids until your symptoms are better.

See section 4, “Possible side effects”, and talk to your doctor if you have any symptoms.

What your doctor will check before and during your treatment

- Retsevmo may affect your blood pressure. You will have your blood pressure measured before and during treatment with Retsevmo.
- Retsevmo may affect the way your liver works. Tell your doctor right away if you develop symptoms of liver problems including: jaundice (yellow discoloration of the skin and eyes), loss of appetite, nausea or vomiting, or pain on the upper right side of your stomach area.
- Retsevmo may result in abnormal ECGs. You will have an ECG taken before and during your treatment with Retsevmo. Tell your Doctor if you experience fainting as it may be a symptom of abnormal ECG.
- You will have regular blood tests before and during treatment with Retsevmo, to check your liver function and electrolytes (such as sodium, potassium, magnesium and calcium) in your blood.

Children and adolescents

Retsevmo is not intended for use in patients less than 18 years of age in lung or thyroid cancer other than medullary thyroid cancer.

The medullary thyroid cancer indication does not cover children younger than 12 years of age.

Other medicines and Retsevmo

Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

In particular, tell your doctor or pharmacist before taking Retsevmo if you are taking the following:

- medicines that may increase the concentration of Retsevmo in the blood:
 - Clarithromycin (used to treat bacterial infections)
 - Itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole (used to treat fungal infections)
 - Atazanavir, ritonavir, cobicistat (used to treat HIV infections/AIDS)
- medicines that may reduce the effectiveness of Retsevmo:
 - Carbamazepine (used to treat epilepsy, nerve pain, bipolar disorder)
 - Rifampicin (used to treat tuberculosis (TB) and some other infections)
 - St. John’s wort (a herbal product used to treat mild depression and anxiety)
 - Repaglinide (used to treat type 2 diabetes and control blood sugar)
 - Dasabuvir (used to treat hepatitis C)
 - Selexipag (used to treat pulmonary arterial hypertension)
 - Digoxin (used to treat heart disorders)

- Omeprazole, lansoprazole, or other proton pump inhibitors used to treat heartburn, ulcers, and acid reflux. If you are taking any of these medicines, then take Retsevmo with a full meal
- Ranitidine, famotidine or other H2 blockers used to treat ulcers and acid reflux. If you are taking any of these medicines, then you need to take them 2 hours after taking Retsevmo

Pregnancy, breast-feeding and fertility

Pregnancy

If you are pregnant, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor before taking this medicine.

You should not use Retsevmo during pregnancy, since the effect of Retsevmo on the unborn is not known.

Breast-feeding

Do not breast-feed during treatment with Retsevmo as Retsevmo could harm a breast-fed baby. It is not known if Retsevmo passes into breast milk. You should not breast-feed for at least one week after your last dose of Retsevmo.

Contraception

It is recommended that women avoid becoming pregnant and that men do not father children during treatment with Retsevmo, because this medicine could harm the baby. If there is any possibility that the person taking this medicine may become pregnant or father a child, they must use adequate contraception during treatment and for at least one week after the last dose of Retsevmo.

Fertility

Retsevmo can affect your ability to have children. Talk to your doctor to seek advice about fertility preservation prior to treatment.

Driving and using machines

You should take special care when driving and using machines as you may feel tired or dizzy while taking Retsevmo.

3. How to take Retsevmo

Always take this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you, at the dose prescribed for you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

How much to take

Your doctor will prescribe the right dose for you. The maximum recommended dose is as follows:

- Less than 50 kg body weight: 120 mg twice daily.
- 50 kg body weight or greater: 160 mg twice daily.

Retsevmo is taken twice a day at about the same time every day, preferably in the morning and evening.

If you get certain side effects while you are taking Retsevmo your doctor may lower your dose or stop treatment temporarily or permanently.

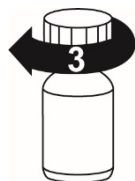
You can take the capsules either with or without food. Swallow the capsule whole with a glass of water. Do not chew, crush or split the capsule before swallowing.

The bottle is protected by a plastic screw cap:

To open the bottle, push down the plastic screw cap while turning it anticlockwise as shown in the picture.



To close the bottle, turn the cap clockwise tightly.



If you take more Retsevmo than you should

If you take too many capsules, or if someone else takes your medicine, contact a doctor or hospital for advice. Medical treatment may be necessary.

If you forget to take Retsevmo

If you vomit after taking the dose or forget a dose, take your next dose at your usual time. Do not take a double dose to make up for the forgotten or vomited dose.

If you stop taking Retsevmo

Do not stop taking Retsevmo unless your doctor tells you to.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side-effects, although not everybody gets them.

Contact your doctor immediately for any of the following: .

- Liver problems (which may affect more than 1 in 10 people and can be associated with abnormalities in liver blood tests, such as increased liver enzymes) including: yellow discoloration of the skin and eyes (jaundice), darkening of the urine, loss of appetite, nausea or vomiting, or pain on the upper right side of your stomach area
- Allergic reaction typically shown by fever and muscle and joint pain followed by rash (which may affect up to 1 in 10 people)
- High blood pressure (which may affect more than 1 in 10 people)
- Bleeding with symptoms such as coughing up blood

Tell your doctor, pharmacist or nurse if you notice any of the following side effects:

Very common (may affect more than 1 in 10 people)

- Dry mouth
- Diarrhoea
- Fatigue or tiredness
- Constipation
- Headache
- Nausea (feeling sick), pain in the belly, vomiting,
- Decreased appetite
- Fluid retention that may cause swelling in your hands or ankles (oedema)

- Increased blood levels of creatinine in tests, which may indicate that kidneys are not working properly (renal disorders)
- Abnormal ECG
- Reduced number of blood platelets, which may cause bleeding and/ bruising
- Bleeding symptoms
- Fever or high temperature
- Rash
- Dizziness
- Reduced number of white blood cells
- Low blood levels of magnesium

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via [the national reporting system listed in Appendix V](#). By reporting side effects, you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Retsevmo

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the bottle label or blister card and carton after “EXP”. The expiry date refers to the last day of that month.

This medicine does not require any special storage conditions.

Do not use this medicine if you notice that the inner seal is broken or shows signs of tampering.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Retsevmo contains

The active substance is selpercatinib. Each hard capsule contains 40 or 80 mg selpercatinib.

The other ingredients are:

- Capsule content: colloidal anhydrous silica, microcrystalline cellulose
- Capsule shell 40 mg: gelatin, titanium dioxide (E171), and iron oxide (E172).
- Capsule shell 80 mg: gelatin, titanium dioxide (E171), and brilliant blue FCF (E133).
- Black ink: Shellac, Ethanol (96 per cent), Isopropyl alcohol, Butanol, Propylene glycol, Water, purified, Ammonia solution (concentrated), Potassium hydroxide, Iron oxide black

What Retsevmo looks like and contents of the pack

Retsevmo 40 mg is supplied as grey opaque hard gelatin capsule, with black “Lilly”, “3977” and “40 mg” script.

Retsevmo 80 mg is supplied as blue opaque hard gelatin capsule, with black “Lilly”, “2980” and “80 mg” script.

Retsevmo is available in a white opaque bottle with a plastic screw cap, containing 60 hard capsules of 40 mg and either 60 or 120 hard capsules of 80 mg. Each carton contains one bottle.

Retsevmo is available in blister packs of 14, 42, 56 or 168 hard capsules of 40 mg and 14, 28, 56 or 112 hard capsules of 80 mg.

Not all the pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, The Netherlands.

Manufacturer

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spain

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 60 00

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +372 6 817 280

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

España

Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 440 33 00

France

Lilly France
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom (Northern Ireland)

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

This leaflet was last revised in.

This medicine has been given ‘conditional approval’. This means that there is more evidence to come about this medicine.

The European Medicines Agency will review new information on this medicine at least every year and this leaflet will be updated as necessary.

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:

<http://www.ema.europa.eu>



5

7

レットヴィモカプセル 40mg

レットヴィモカプセル 80mg

1.7 同種同効品一覧表

日本イーライリリー株式会社

目次

1.7 同種同効品一覧表..... 1

1.7 同種同効品一覧表

本申請品目は、RET（Rearranged during Transfection）受容体型チロシンキナーゼに対する選択的阻害剤であり、「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」を予定効能・効果としている。現在の治療では、RET 融合遺伝子の有無にかかわらず、同様の治療が実施されている。特定の分子を標的とするチロシンキナーゼ阻害剤として、本剤が適応となる非小細胞肺癌に使用される薬剤を、同種同効品として選定した。これらの効能又は効果等を、セルペルカチニブの案と共に表 1.7-1 に示す（2021 年 7 月 1 日現在）。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

販売名	レットヴィモカプセル 40mg レットヴィモカプセル 80mg	ロズリートレカプセル 100mg ロズリートレカプセル 200mg	ザーコリカプセル 200mg ザーコリカプセル 250mg	アレセンサカプセル 150mg
一般名	セルペルカチニブ	エヌトレクチニブ	クリゾチニブ	アレクチニブ塩酸塩
会社名	日本イーライリリー株式会社	中外製薬株式会社	ファイザー株式会社	中外製薬株式会社
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	ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
添付文書改訂日	-	2020 年 10 月改訂	2020 年 2 月改訂	2020 年 2 月改訂

※2020年10月改訂(第4版)

※2020年2月改訂(第3版、効能変更)

貯 法: 室温保存

有効期間: 24箇月

抗悪性腫瘍剤／チロシンキナーゼ阻害剤

エヌトレクチニブカプセル

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

ロズリートレク[®]カプセル 100mg ロズリートレク[®]カプセル 200mg ROZLYTREK[®] Capsules

日本標準商品分類番号

874291

	100mg	200mg
承認番号	30100AMX00015	30100AMX00016
販売開始	2019年9月	2019年9月



注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ロズリートレクカプセル 100mg	ロズリートレクカプセル 200mg
有効成分	1カプセル中 エヌトレクチニブ100mg	1カプセル中 エヌトレクチニブ200mg
添加剤	内容物: 無水乳糖、酒石酸、クロスポビドン、ヒプロメロース、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸 カプセル: ヒプロメロース、酸化チタン、黄色三二酸化鉄	カプセル: ヒプロメロース、酸化チタン、黄色5号酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	ロズリートレクカプセル 100mg	ロズリートレクカプセル 200mg
剤形	硬カプセル	硬カプセル
色調	うすい黄色	明るい黄赤色
外形		
号数	2号	0号
質量	286mg	546mg
識別コード	ENT100	ENT200

※4. 効能又は効果

○NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌

○ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈NTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌〉

5.1 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.2 臨床試験に組み入れられた患者の癌腫等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

※5.3 十分な経験を有する病理医又は検査施設により、NTRK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。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である:

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

5.4 本剤を小児患者に投与する際には、臨床試験に組み入れられた患者の年齢について、「9.7 小児等」及び「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で、本剤の投与の可否を慎重に判断すること。

〈ROS1融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

※5.5 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。

※5.6 十分な経験を有する病理医又は検査施設により、ROS1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。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である:

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

※6. 用法及び用量

〈NTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌〉

通常、成人にはエヌトレクチニブとして1日1回600mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

通常、小児にはエヌトレクチニブとして1日1回300mg/m² (体表面積) を経口投与する。ただし、600mgを超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。

小児患者の用量 (300mg/m² 1日1回経口投与)

体表面積 (m ²)	投与量 (1日1回)
0.43~0.50	100mg
0.51~0.80	200mg
0.81~1.10	300mg
1.11~1.50	400mg
≥1.51	600mg

〈ROS1融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

通常、成人にはエヌトレクチニブとして1日1回600mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

※7.2 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して休薬・減量・中止すること。

・成人患者の場合 減量・中止する場合の投与量

減量レベル	投与量
通常投与量	600mg/日
一次減量	400mg/日
二次減量	200mg/日
中止	200mg/日で忍容性が得られない場合、投与中止する。

・小児患者の場合 減量・中止する場合の投与量 (NTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌の場合)

体表面積 (m ²)	減量レベル	投与量
0.43~0.50	通常投与量	100mg/日
	一次減量	100mg/日を週5日投与
	二次減量	100mg/日を週3日投与
	中止	100mg/日を週3日投与で忍容性が得られない場合、投与中止する。

体表面積 (m ²)	減量レベル	投与量
0.51～0.80	通常投与量	200mg/日
	一次減量	200mg/日を週5日投与
	二次減量	100mg/日を週5日投与
	中止	100mg/日を週5日投与で忍容性が得られない場合、投与中止する。
0.81～1.10	通常投与量	300mg/日
	一次減量	200mg/日
	二次減量	100mg/日
	中止	100mg/日で忍容性が得られない場合、投与中止する。
1.11～1.50	通常投与量	400mg/日
	一次減量	300mg/日
	二次減量	200mg/日を週5日投与
	中止	200mg/日を週5日投与で忍容性が得られない場合、投与中止する。
≥1.51	通常投与量	600mg/日
	一次減量	400mg/日
	二次減量	200mg/日
	中止	200mg/日で忍容性が得られない場合、投与中止する。

週5日投与及び週3日投与の投与間隔は以下を参考とすること。

週5日投与：月曜、水曜、金曜、土曜、日曜に投与

週3日投与：月曜、木曜、土曜に投与

・副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	Grade ^{注)}	処置
心臓障害（QT間隔延長を除く）	全Grade	成人患者の場合 Grade1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。
QT間隔延長	Grade2の場合	Grade1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、同一用量で投与再開する。
	Grade3の場合	Grade1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。 ・7日以内に回復した場合、1用量レベル減量して投与再開する。 ・7日以内に回復しなかった場合、投与中止する。
	Grade4の場合	投与中止する。
認知障害、運動失調	Grade2以上の場合	・初発の場合、Grade1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。 ・再発した場合、さらに1用量レベル減量又は投与中止する。
失神	全Grade	・初発の場合、ベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。 ・再発した場合、さらに1用量レベル減量又は投与中止する。
貧血又は好中球減少	Grade3の場合	Grade2以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量又は同一用量で投与再開する。
	Grade4の場合	Grade2以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。

副作用	Grade ^{注)}	処置
間質性肺疾患	Grade1又は2の場合	成人患者の場合 ・初発の場合、ベースラインに回復するまで休薬し、回復後、同一用量で投与再開する。 ・再発した場合、投与中止する。
	Grade3又は4の場合	投与中止する。
その他の非血液学的毒性	Grade3又は4の場合	Grade1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。

注) GradeはNCI-CTCAE ver.4.03 に準じる。

8. 重要な基本的注意

8.1 心臓障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は適宜心機能（心電図、心エコー等）、CK等の検査を行うなど、患者の状態を十分に確認すること。[11.1.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

エヌトレクチニブは主に肝臓で代謝されて排泄されるため、肝機能障害はエヌトレクチニブ及びその主活性代謝物M5の血漿中濃度を上昇させる可能性がある。なお、肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性患者には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

*9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性患者には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[15.2.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットを用いた試験において、外表及び骨格異常等が報告されている。[9.4.1参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。乳汁移行に関するデータはないが、主活性代謝物であるM5はBCRPの基質であるため、乳汁移行の可能性はある。

*9.7 小児等

〈NTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌〉

小児等に製造販売用製剤である本剤を投与した臨床試験は実施していない。また、4歳未満の患者に対する本剤の用法及び用量について、十分な検討は行われていない。

〈ROS1融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は、主にCYP3A4によって代謝される。また、本剤はCYP3Aの阻害作用を示す。[16.4参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A阻害剤 イトラコナゾール、クラリスロマイシン、ジルチアゼム等 グレープフルーツジュース [16.4、16.7.1参照]	副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、CYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。 やむを得ず併用する際には、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	CYP3A阻害剤との併用により、本剤の代謝が阻害され、血漿中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3A誘導剤 リファンピシン、フェニトイン、モダフィニル等 [16.4、16.7.2参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	CYP3A誘導剤との併用により、本剤の代謝が亢進し、血漿中濃度が低下する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3Aの基質となる薬剤 ミダゾラム、シンバスタチン、リパロキサパン等 [16.7.3参照]	副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、これらの薬剤と併用する際には、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	CYP3Aの基質となる薬剤との併用により、併用薬の代謝が阻害され、併用薬の血漿中濃度が上昇する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

* 11.1 重大な副作用

11.1.1 心臓障害（3.0%）

心不全、心室性期外収縮、心筋炎等の心臓障害があらわれることがある。[8.1参照]

11.1.2 QT間隔延長（1.2%）

11.1.3 認知障害、運動失調（27.4%）

認知障害、錯乱状態、精神状態変化、記憶障害、幻覚、運動失調、構語障害等があらわれることがある。

11.1.4 間質性肺疾患（1.2%）

11.2 その他の副作用

	15%以上	5%以上～15%未満	5%未満	頻度不明
* 精神神経系	味覚異常（42.3%）、めまい（32.1%）、錯感覚	末梢性ニューロパチー、感覚鈍麻、知覚過敏	頭痛、不眠症、失神	
* 消化器	便秘（33.3%）、下痢（27.4%）	悪心、嘔吐、嚥下障害、口内乾燥	胃食道逆流性疾患、食欲減退、腹痛、放屁、口内炎、消化不良、食欲亢進、腹部膨満	
泌尿器	血中クレアチニン増加		尿失禁、尿路感染	
* 肝臓		AST増加、ALT増加	Al-P増加、血中乳酸脱水素酵素増加	
* 血液		貧血、好リンパ球減少、血小板減少	リンパ球減少、血小板減少	
* 循環器		低血圧		
* 皮膚		発疹、皮膚乾燥	そう痒症、皮膚疼痛、光線過敏性反応	
* 筋骨格系		関節痛、筋肉痛、筋力低下	筋痙縮、筋骨格痛	骨折
* 呼吸器			呼吸困難、胸水、咳嗽	肺感染
眼		霧視	羞明	
* 代謝		高尿酸血症	高ナトリウム血症	
内分泌系			甲状腺機能低下症	

	15%以上	5%以上～15%未満	5%未満	頻度不明
* その他	疲労（27.4%）、浮腫（26.2%）、体重増加（25.0%）		腫脹、発熱、倦怠感、脱水、体重減少、疼痛	

注）発現頻度は国際共同第Ⅱ相試験（STARTRK-2試験）のNTRK融合遺伝子陽性の固形癌患者及びROS1融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者の結果より算出した。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

* 15.2.1 幼若ラットにおいて、臨床曝露量未満に相当する用量で中枢神経毒性及び成長発達遅延（体重増加量の減少、大腿骨長の減少、性成熟遅延及び神経行動学的検査における反応時間の延長等）が報告されている¹⁾。

15.2.2 ラットを用いた小核試験において臨床曝露量の約3.7倍に相当する用量で陰性であったが、*in vitro*染色体異常試験において臨床曝露量の約8.6倍に相当する濃度で異数性誘発が報告されている²⁾。[9.4.2参照]

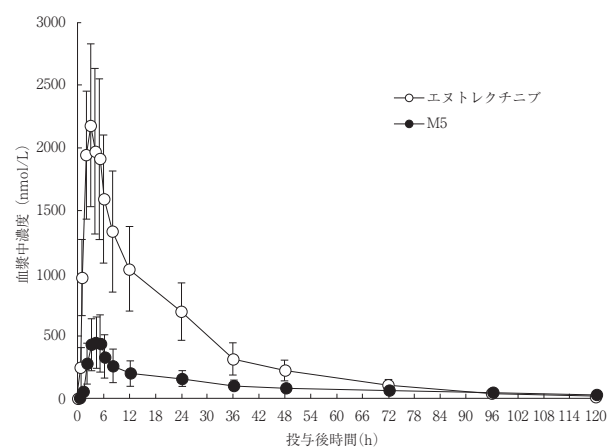
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人男性に本剤600mgを空腹時に単回経口投与したときのエヌトレクチニブ及び主活性代謝物M5の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す³⁾。

日本人健康成人男性に本剤600mgを空腹時に単回経口投与したときのエヌトレクチニブ及び主活性代謝物M5の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差，n=12）



日本人健康成人男性に本剤600mgを空腹時に単回経口投与したときの血漿中エヌトレクチニブ及び主活性代謝物M5の薬物動態パラメータ^{注1)}

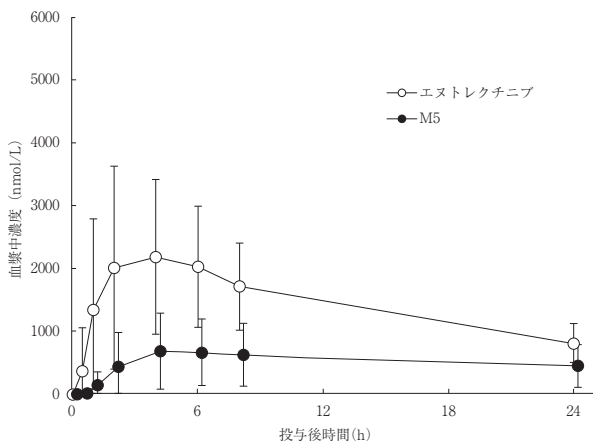
	T _{max} (h)	C _{max} (nmol/L)	t _{1/2} (h)	AUC _{inf} (nmol/L・h)
エヌトレクチニブ (n=12)	3.00 (2.00 - 5.00)	2170 (39.6)	18.3 (19.6)	40800 (47.2)
M5 (n=12)	3.50 (3.00 - 5.00)	430 (48.4)	40.6 (20.5)	12600 (47.0)

注1) T_{max}は中央値（範囲）で示し、その他のパラメータは幾何平均値（%幾何変動係数）で示した。

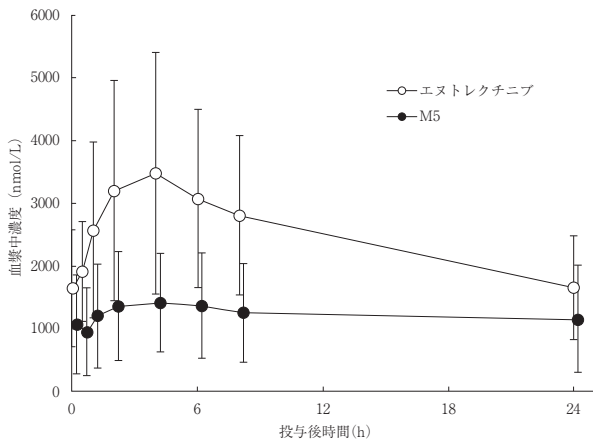
16.1.2 反復投与

NTRK1/2/3、ROS1又はALK融合遺伝子陽性の固形癌成人患者を対象とした第Ⅰ相試験（STARTRK-1）において、癌患者に本剤600mgを1日1回14日間反復経口投与したときのエヌトレクチニブ及び主活性代謝物M5の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す⁴⁾（外国人データ）。投与1日目及び14日目のC_{max}及びAUC₀₋₂₄から算出したエヌトレクチニブの蓄積率の幾何平均値（%幾何変動係数）はそれぞれ1.35（47.0%）及び1.55（49.1%）、M5の蓄積率はそれぞれ2.08（81.7%）及び2.84（93.1%）であり、中程度～高度のばらつきを示した。

癌患者に本剤600mgを1日1回14日間反復経口投与したときのエストレクチニブ及び主活性代謝物M5の血漿中濃度推移(平均値±標準偏差)
投与1日目 (n=18)



投与14日目 (n=15)



癌患者に本剤600mgを1日1回14日間反復経口投与したときの血漿中エストレクチニブ及び主活性代謝物M5の薬物動態パラメータ^{注1)}

		T _{max} (h)	C _{max} (nmol/L)	AUC ₀₋₂₄ (nmol/L・h)
投与1日目	エストレクチニブ (n=18)	4.00 (2.00 - 8.00)	2250 (57.5)	31800 ^{注2)} (47.7)
	M5 (n=18)	4.00 (2.00 - 24.0)	622 (79.2)	10200 ^{注2)} (81.5)
投与14日目	エストレクチニブ (n=12)	4.00 (2.00 - 6.00)	3130 (80.3)	48000 ^{注3)} (76.5)
	M5 (n=12)	4.00 (0.580 - 24.0)	1250 (89.6)	24000 ^{注3)} (97.4)

注2) n=16

注3) n=9

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男性45例に本剤600mgを食後(高脂肪、高カロリー食)に単回経口投与したとき、空腹時投与に対するエストレクチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比(食後投与/空腹時投与) [90%CI] は、それぞれ1.06 [0.989, 1.15] 及び1.15 [1.07, 1.24] であった⁵⁾ (外国人データ)。

16.3 分布

エストレクチニブ及び主活性代謝物M5の血漿蛋白結合率はいずれも99%以上であり、蛋白結合率に対する薬物濃度の影響は認められなかった⁶⁾ (*in vitro*)。健康成人男性6例に¹⁴C-エストレクチニブ600mgを空腹時に単回経口投与したときの分布容積 (V_z/F) は、961Lであった⁷⁾ (外国人データ)。

16.4 代謝

本剤は、肝臓において、主としてCYP3A4によって代謝され、エストレクチニブと同程度のキナーゼ阻害活性を示すM5が生成する^{8),9)} (*in vitro*)。[10.参照]
健康成人男性6例に¹⁴C-エストレクチニブ600mgを空腹時に単回経口投与したとき、投与後24時間までの血漿中に主にエストレクチニブの未変化体、N-グルクロン酸抱合体及びM5が検出された(血漿中の総放射能に対する割合はそれぞれ68.6、18.6 及び11.5%)⁷⁾ (外国人データ)。

16.5 排泄

健康成人男性6例に¹⁴C-エストレクチニブ600mgを単回経口投与したとき、投与後312時間までに糞中へ82.9%、尿中へ3.06%の放射能が排泄された。また、投与後264時間までに糞中へ排泄されたエストレクチニブの未変化体及びM5の割合は、投与量に対してそれぞれ35.7%及び22.1%であった⁷⁾ (外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 小児

国際共同第Ⅱ相試験(STARTRK-2試験)、海外第Ⅰ相試験(STARTRK-1試験)及び海外第Ⅰ/Ⅱb相試験(STARTRK-NG試験)に組み入れられた4歳以上の患者のデータを用いた母集団薬物動態解析の結果から、小児患者に本剤300mg/m²を1日1回反復投与したとき、成人患者に本剤600mgを1日1回反復投与したときに対するAUC(エストレクチニブ及びM5の和)の比は、0.8~1.2の範囲内であった。また、上記の母集団薬物動態解析の結果から、小児患者に本剤を体表面積の区分ごとの用量で1日1回反復投与したとき、成人患者に本剤600mgを1日1回反復投与したときに対するAUC(エストレクチニブ及びM5の和)の比は、体表面積が0.43~0.50m²の範囲では0.65~0.74であった一方、体表面積が0.51~1.50m²の範囲では0.85~1.28であった¹⁰⁾。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 イトラコナゾール

健康成人男性9例に、本剤100mg^{注4)}をCYP3A阻害剤であるイトラコナゾールと併用投与したとき、本剤のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比(併用投与時/単独投与時) [90%CI] は、それぞれ1.73 [1.37, 2.18] 及び6.04 [4.54, 8.04] であった¹¹⁾ (外国人データ)。[10.2参照]
注4) 本剤の承認された用法及び用量(成人)は、エストレクチニブとして1日1回600mgを経口投与である。

16.7.2 リファンピシン

健康成人男性10例に、本剤600mgをCYP3A誘導剤であるリファンピシンと併用投与したとき、本剤のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比(併用投与時/単独投与時) [90%CI] は、それぞれ0.444 [0.353, 0.559] 及び0.233 [0.184, 0.295] であった¹¹⁾ (外国人データ)。[10.2参照]

16.7.3 ミダゾラム

固形癌患者10例に、本剤600mgを1日1回反復投与時にCYP3Aの基質であるミダゾラム2mgを単回併用投与したとき、ミダゾラムのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比(併用投与時/単独投与時) [90%CI] は、それぞれ0.786 [0.659, 0.937] 及び1.50 [1.29, 1.73] であった¹²⁾ (外国人データ)。[10.2参照]

16.7.4 その他

健康成人男性10例に、本剤600mgをP-gp基質薬であるジゴキシン0.5mgと単回併用投与したとき、ジゴキシンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比(併用投与時/単独投与時) [90%CI] は、それぞれ1.28 [0.982, 1.67] 及び1.18 [1.06, 1.32] であった¹³⁾ (外国人データ)。
健康成人男性19例に、本剤600mgをプロトンポンプ阻害剤であるランソプラゾールと単回併用投与したとき、本剤のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比(併用投与時/単独投

与時) [90%CI] は、それぞれ0.765 [0.676、0.866] 及び0.745 [0.647、0.859] であった¹⁴⁾ (外国人データ)。エヌトレクチニブはP-gpの基質であり、BCRP、OATP1B1及びMATE1を阻害した。また、M5はP-gp及びBCRPの基質であり、MATE1を阻害した¹⁵⁾ (*in vitro*)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈*NTRK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌、*ROS1*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

* * 17.1.1 国際共同第Ⅱ相試験 (STARTRK-2試験)

18歳以上の*NTRK*、*ROS1*又は*ALK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験において、*NTRK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者51例 (うち日本人1例) に本剤1日1回600mgを経口投与した結果、RECIST ver.1.1に基づく独立評価判定による奏効率は56.9% (95%信頼区間: 42.3~70.7%) であった¹⁶⁾。

*NTRK*融合遺伝子陽性患者の奏効率 (癌腫別)

癌腫	奏効例数/実施例数	奏効率 (%) (95%信頼区間)
肉腫	6/13	46.2 (19.22-74.87)
非小細胞肺癌	6/9	66.7 (29.93-92.51)
乳癌	5/6	83.3 (35.88-99.58)
乳腺相似分泌癌	5/6	83.3 (35.88-99.58)
甲状腺癌	1/5	20.0 (0.51-71.64)
結腸・直腸癌	1/3	33.3 (0.84-90.57)
神経内分泌腫瘍	1/3	33.3 (0.84-90.57)
膀胱癌	2/3	66.7 (9.43-99.16)
婦人科癌	1/2	50.0 (1.26-98.74)
胆管細胞癌	1/1	100.0 (2.50-100.0)

副作用発現頻度は、90.5% (57/63例) であった。主な副作用は、味覚異常46.0% (29/63例)、疲労38.1% (24/63例)、便秘28.6% (18/63例)、下痢27.0% (17/63例)、浮動性めまい25.4% (16/63例)、末梢性浮腫25.4% (16/63例)、体重増加22.2% (14/63例) であった。

また、同試験において、*ROS1*阻害剤による前治療歴のない*ROS1*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者33例に本剤1日1回600mgを経口投与した結果、RECIST ver.1.1に基づく独立評価判定による奏効率は75.8% (95%信頼区間: 57.7~88.9%) であった¹⁷⁾。

副作用発現頻度は92.4% (97/105例) であった。主な副作用は味覚異常39.0% (41/105例)、便秘36.2% (38/105例)、浮動性めまい32.4% (34/105例)、下痢27.6% (29/105例)、体重増加26.7% (28/105例)、疲労21.0% (22/105例) であった。

〈*NTRK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌〉

17.1.2 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (STARTRK-NG試験)

22歳未満の*NTRK*、*ROS1*又は*ALK*融合遺伝子陽性等の進行・再発の小児固形癌患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験において、*NTRK*融合遺伝子陽性の進行・再発の小児固形癌患者5例に本剤 (製造販売用製剤とは異なる製剤) が投与された¹⁶⁾。

年齢	癌腫	用量 ^{注1)} (mg/m ²)	最良総合 効果 ^{注2)}
0	乳児型線維肉腫	400	SD
3	類表皮性膠芽腫	550	CR
4	高グレード神経膠腫	400	PR
4	悪性黒色腫	400	PR
4	乳児型線維肉腫	750	PR

注1) 本剤との生物学的同等性が示されていない製剤が用いられた。本剤の承認された用法及び用量 (小児) は、エヌトレクチニブとして1日1回300mg/m²であり、4歳以上の患者のデータを用いた母集団薬物動態解析に基づき、成人患者に本剤600mgを1日1回反復投与したときと同程度の曝露量が得られるように設定された。

注2) 類表皮性膠芽腫及び高グレード神経膠腫以外はRECIST ver.1.1、類表皮性膠芽腫及び高グレード神経膠腫はRANO規準に基づき、治験責任医師により判定した。

副作用発現頻度は、100.0% (5/5例) であった。主な副作用は、白血球数減少100.0% (5/5例)、貧血80.0% (4/5例)、好中球数減少60.0% (3/5例)、体重増加40.0% (2/5例)、傾眠40.0% (2/5例)、食欲亢進40.0% (2/5例) であった。

* 18. 薬効薬理

18.1 作用機序

エヌトレクチニブは、トロポミオシン受容体キナーゼ (TRK)、*ROS1*等のチロシンキナーゼに対する阻害作用を有する低分子化合物である。エヌトレクチニブは、TRK融合タンパク、*ROS1*融合タンパク等のリン酸化を阻害し、下流のシグナル伝達分子のリン酸化を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている¹⁸⁾⁻²⁰⁾。

18.2 抗腫瘍作用

エヌトレクチニブは、*in vitro*において、TRK融合タンパクを発現するヒト非小細胞肺癌由来CUTO-3細胞株、ヒト結腸・直腸癌由来KM12細胞株、*ROS1*融合タンパクを発現するヒト非小細胞肺癌由来CUTO-28細胞株等の複数のヒト悪性腫瘍由来細胞株の増殖を抑制した²¹⁾。また、エヌトレクチニブは、*in vivo*において、TRK融合タンパクを発現するCUTO-3及びKM12細胞株、頭頸部癌患者由来CTG-0798腫瘍組織片、肉腫患者由来G002腫瘍組織片、*ROS1*融合タンパクを発現する非小細胞肺癌患者由来CTG-0848、LU-01-0414腫瘍組織片等をそれぞれ皮下移植したヌードマウス又は重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した²²⁾⁻²⁵⁾。

* * 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: エヌトレクチニブ (Entrectinib) (JAN)

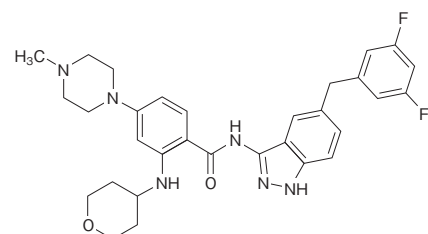
化学名: *N*-[5-[(3,5-Difluorophenyl)methyl]-1*H*-indazol-3-yl]-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-[(oxan-4-yl)amino]benzamide

分子式: C₃₁H₃₄F₂N₆O₂

分子量: 560.64

性状: 白色～帯赤白色の粉末又は塊のある粉末である。エタノール (95) にやや溶けにくく、アセトニトリル及びメタノールに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

構造式:



融点: 198~206℃

20. 取扱い上の注意

本剤は吸湿しやすいので、開栓後は湿気を避けて保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 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。

22. 包装

〈ロズリートレクカプセル100mg〉

30カプセル（バラ、乾燥剤入り）

〈ロズリートレクカプセル200mg〉

90カプセル（バラ、乾燥剤入り）

*23. 主要文献



- 1) 幼若ラットを用いた13週間試験（4週間回復性試験）（2019年6月18日承認、CTD 2.6.6.7.3）
- 2) 遺伝毒性試験（2019年6月18日承認、CTD 2.6.6.4）
- 3) 社内資料：日本人（健康成人）における薬物動態
- 4) STARTRK-1試験（2019年6月18日承認、CTD 2.7.2.1.1）
- 5) RXDX-101-15試験（2019年6月18日承認、CTD 2.7.1.2.2.5）
- 6) *In vitro* 蛋白結合（2019年6月18日承認、CTD 2.6.4.4.1）
- 7) RXDX-101-05試験（2019年6月18日承認、CTD 2.7.2.2.2.1.3）
- 8) 代謝（動物種間の比較）（2019年6月18日承認、CTD 2.6.4.5）
- 9) キナーゼ阻害活性（2019年6月18日承認、CTD 2.6.2.2.1）
- 10) 社内資料：小児の用法用量
- 11) RXDX-101-12試験（2019年6月18日承認、CTD 2.7.2.2.2.2.2）
- 12) RXDX-101-14試験（2019年6月18日承認、CTD 2.7.2.2.2.2.4）
- 13) RXDX-101-13試験（2019年6月18日承認、CTD 2.7.2.2.2.2.3）
- 14) RXDX-101-09試験（2019年6月18日承認、CTD 2.7.2.2.2.2.1）
- 15) トランスポーターを介した*in vitro* 輸送（2019年6月18日承認、CTD 2.6.4.7.5）
- 16) *NTRK* 融合遺伝子陽性の固形がん（2019年6月18日承認、CTD 2.7.3.1.2.7.3.2, 2.7.3.3）
- 17) *ROS1* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌（2020年2月21日承認、CTD 2.7.3.8）
- 18) Ardini E, et al. Mol Cancer Ther. 2016;15:628-39.
- 19) Menichincheri M, et al. J Med Chem. 2016;59:3392-408.
- 20) Smith KM, et al. Mol Cancer Ther. 2018;17:455-63.
- 21) *In vitro* でのヒト腫瘍細胞株における細胞増殖抑制活性（2019年6月18日承認、CTD 2.6.2.2.2.1）
- 22) TRK融合蛋白質依存性モデルにおける抗腫瘍効果（2019年6月18日承認、CTD 2.6.2.2.4.1）
- 23) ROS1融合蛋白質依存性モデルにおける抗腫瘍効果（2019年6月18日承認、CTD 2.6.2.2.4.2）
- 24) Cook PJ, et al. Nat Commun. 2017;8:15987.
- 25) 頭蓋内移植モデルにおける抗腫瘍効果（2019年6月18日承認、CTD 2.6.2.2.4.3）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
Fax：0120-189705
<https://www.chugai-pharm.co.jp/>

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 **中外製薬株式会社** |
東京都中央区日本橋室町2-1-1
 ロシュ グループ

抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼ阻害剤
クリゾチニブカプセル

日本標準商品分類番号

874291

貯 法：室温保存

有効期間：3年

劇薬、処方箋医薬品^{注)}**ザーコリ[®]カプセル 200mg**
ザーコリ[®]カプセル 250mg
XALKORI[®]Capsules

注：注意－医師等の処方箋により使用すること

	200mg	250mg
承認番号	22400AMX00666	22400AMX00667
販売開始	2012年5月	

1. 警告

- 1.1 本剤の投与にあたっては、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・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。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（特に、間質性肺疾患の初期症状、投与中の注意事項、死亡に至った例があること等に関する情報）を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った例が報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部CT検査等の実施など、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、間質性肺疾患が本剤の投与初期にあらわれ、死亡に至った国内症例があることから、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。[7.、8.1.、9.1.1.、11.1.1参照]
- 1.3 本剤の投与により劇症肝炎、肝不全があらわれ、死亡に至った例が報告されているので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的（特に投与初期は頻回）に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。[7.、8.2.11.1.2参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）



- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 ロミタビドを投与中の患者 [10.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ザーコリカプセル200mg	ザーコリカプセル250mg
有効成分	1カプセル中 クリゾチニブ 200.00mg	1カプセル中 クリゾチニブ 250.00mg
添加剤	軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム（カプセル本体） 酸化チタン、三酸化鉄	

3.2 製剤の性状

販売名	外形（mm）	識別コード	色調等
ザーコリカプセル 200mg		Pfizer CRZ 200	キャップ：淡赤色 ボディ：白色
ザーコリカプセル 250mg		Pfizer CRZ 250	キャップ：淡赤色 ボディ：淡赤色

4. 効能又は効果

- ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- ROS1融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、ALK融合遺伝子陽性又はROS1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薬を用いること。
- 5.2 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

通常、成人にはクリゾチニブとして1回250mg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。

7. 用法及び用量に関連する注意

副作用により、本剤を休薬、減量、中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮すること。

副作用	グレード ^(注1)	1	2	3	4
血液系 ^(注2)		同一投与量を継続	グレード2以下に回復するまで休薬する。回復後は休薬前と同一投与量で投与を再開する。	グレード2以下に回復するまで休薬する。回復後は200mg1日2回から投与を再開する ^(注3) 。	グレード2以下に回復するまで休薬する。回復後は200mg1日2回から投与を再開する ^(注4) 。
グレード1以下の血中ビリルビン増加を伴うALT又はAST上昇	同一投与量を継続	同一投与量を継続	投与を中止する。	グレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は200mg1日2回から投与を再開する ^(注4) 。	
グレード2-4の血中ビリルビン増加を伴うALT又はAST上昇 ^(注5)	同一投与量を継続	同一投与量を継続	投与を中止する。	グレード1以下に回復するまで休薬する。回復後は200mg1日2回から投与を再開する ^(注4) 。	
間質性肺疾患		同一投与量を継続	投与を中止する。	グレード1以下に回復するまで休薬する。回復後は200mg1日2回から投与を再開する ^(注4) 。	
QT間隔延長		同一投与量を継続	グレード1以下に回復するまで休薬する。回復後は200mg1日2回から投与を再開する ^(注4) 。	投与を中止する。	

注1：グレードはNCI-CTCAEによる。

注2：日和見感染症等の臨床的事象を伴わないリンパ球減少症を除く。

注3：再発の場合は、グレード2以下に回復するまで休薬すること。回復後は250mg1日1回に減量して投与を再開する。その後グレード4の再発が認められる場合は投与を中止する。

注4：再発の場合は、グレード1以下に回復するまで休薬すること。回復後は250mg1日1回に減量して投与を再開する。その後グレード3以上の再発が認められる場合は投与を中止する。

注5：胆汁うっ滞又は溶血がある場合を除く。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の有無）の確認及び胸部CT検査等の実施など十分に観察すること。また、必要に応じて動脈血酸素分圧（PaO₂）、動脈血酸素飽和度（SpO₂）、肺泡気動脈血酸素分圧較差（A-aDO₂）、肺拡散能力（DLco）等の検査を行うこと。間質性肺疾患の発現又は症状の増悪が疑われた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[1.2、7.、9.1.1.、11.1.1参照]
- 8.2 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的（特に投与初期は頻回）に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[1.3、7.、11.1.2参照]
- 8.3 QT間隔延長、徐脈があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に心電図及び電解質検査を行い、また、脈拍、血圧測定を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[7.、9.1.2、10.2、11.1.3参照]

8.4 血液障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。〔11.1.4参照〕

8.5 視覚障害（視力障害、光視症、霧視、硝子体浮遊物、複視、視野欠損、羞明、視力低下等）があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。また、視覚障害の発現又は症状の増悪が疑われた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。〔1.2、7.、8.1、11.1.1参照〕

9.1.2 QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者

QT間隔延長が起るおそれがある。〔7.、8.3、10.2、11.1.3参照〕

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者

重度の腎機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。〔16.6.1参照〕

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度以上の肝機能障害のある患者

本剤の血中濃度が上昇することがある。〔16.6.2参照〕

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。〔9.5参照〕

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラット及びウサギに、クリゾチニブをそれぞれ200及び60mg/kg/日（AUCに基づく用量比較で臨床曝露量と同等）反復投与したところ、胎児重量の減少が認められた¹⁾。〔9.4参照〕

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行は不明である。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

本剤はCYP3A4/5により代謝され、CYP3Aに時間依存的な阻害作用を示すことが確認されている²⁾。また、CYP2B6に対して時間依存的な阻害作用を示したことから、CYP2B6の基質となる薬剤と併用した場合、本剤はそれらの血中濃度を上昇させる可能性がある。本剤はP-糖蛋白（Pgp）、有機カチオントランスポーター（OCT）1及びOCT2に対して阻害作用を示したことから、Pgp、OCT1又はOCT2の基質となる薬剤と併用した場合、本剤はそれらの血中濃度を上昇させる可能性がある^{3,4)}。

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ロミタビド （ジャクスタビッド） 〔2.2参照〕	ロミタビドの血中濃度が著しく増加するおそれがある。	本剤がCYP3Aの阻害剤であることから、ロミタビドの代謝が阻害される。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3Aの基質となる薬剤 ミダゾラム等	本剤反復投与時にミダゾラムを単回併用投与したとき、ミダゾラムのAUC及びC _{max} はミダゾラムの単独投与と比べそれぞれ3.7倍及び2.0倍となった ⁵⁾ 。併用薬の血中濃度が増加し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。	本剤がCYP3Aの阻害剤であることから、CYP3Aの基質となる薬剤との併用により、併用薬の代謝が阻害され、併用薬の血中濃度が増加する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A阻害剤 イトラコナゾール等	本剤反復投与時にイトラコナゾールを併用投与したとき、本剤の定常状態におけるAUC _{0-12h} 及びC _{max} は単独投与と比べそれぞれ57%及び33%増加した ⁶⁾ 。本剤の血中濃度が増加し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、CYP3A阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。また、併用する場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤の代謝には主にCYP3Aが関与しているため、左記のようなCYP3A阻害剤との併用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が増加する可能性がある。
CYP3A誘導剤 リファンピシン等	本剤反復投与時にリファンピシンを併用投与したとき、本剤の定常状態におけるAUC _{0-12h} 及びC _{max} は単独投与と比べそれぞれ84%及び79%低下した ⁷⁾ 。本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	本剤の代謝には主にCYP3Aが関与しているため、左記のようなCYP3A誘導剤との併用により、本剤の代謝が亢進し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 イミプラミン ピモジド等 〔7.、8.3、9.1.2、11.1.3参照〕	QT間隔延長作用を増強するおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患（2.1%）

死亡に至った症例も報告されている。〔1.2、7.、8.1、9.1.1参照〕

11.1.2 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害

劇症肝炎（頻度不明）、肝不全（0.2%）、ALT、AST、ビリルビン、Al-P等の上昇を伴う肝機能障害（33.9%）があらわれることがあり、劇症肝炎、肝不全により死亡に至った症例も報告されている。〔1.3、7.、8.2参照〕

11.1.3 QT間隔延長（3.2%）、徐脈（10.1%）

QT間隔延長、徐脈（随伴症状：低血圧、失神、めまい等）があらわれることがある。〔7.、8.3、9.1.2、10.2参照〕

11.1.4 血液障害

好中球減少症（21.2%）、白血球減少症（14.3%）、リンパ球減少症（4.5%）、血小板減少症（3.0%）等があらわれることがある。〔8.4参照〕

11.1.5 心不全（0.2%）

体液貯留（肺水腫、胸水、心嚢液貯留等）、急激な体重増加、心不全症状（息切れ、呼吸困難、浮腫等）が認められた場合には、休業、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	10%以上	1%以上～10%未満	1%未満
眼	視覚障害（視力障害、光視症、霧視、硝子体浮遊物、複視、羞明、視野欠損、視力低下等）（59.0%）		
神経系	味覚異常（20.4%）、浮動性めまい（14.3%）、ニューロパチー（11.7%）	頭痛、不眠症	
代謝	食欲減退（20.2%）	低アルブミン血症、低リン酸血症、低カリウム血症、脱水	
心血管系		血栓塞栓症	
呼吸器		咳嗽、肺炎	
皮膚	発疹（11.1%）	そう痒症、紅斑	光線過敏症
筋骨格系		筋痙攣、関節腫脹	
消化器	悪心（50.9%）、下痢（48.4%）、嘔吐（43.9%）、便秘（32.2%）、腹痛（上腹部痛、腹部不快感等）（12.6%）	食道障害（食道炎、食道潰瘍等）、消化不良、腹部膨満、口内乾燥	
腎臓		血中クレアチニン増加、複雑性腎囊胞	腎機能障害、腎臓痛
その他	浮腫（末梢性浮腫、顔面浮腫、眼窩周囲浮腫等）（34.8%）、疲労（26.8%）	発熱、血中テストステロン減少	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットにクリゾチニブ150mg/kg/日（AUCに基づく臨床曝露量の約3倍）を反復投与したところ、成長中の長骨において骨形成の低下が認められた⁸⁾。

15.2.2 ラットを用いた反復投与毒性試験において、精巢バキテン期精母細胞の軽微な変性及び卵巣における軽微な単細胞壊死が認められた⁸⁾。

15.2.3 遺伝毒性試験成績から、本剤は異数性誘発作用が認められるものの、変異原性又は染色体構造異常誘発性は示さないと考えられる⁹⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与（健康成人被験者）

日本人健康成人男性（各投与群6例）に本剤150^{注)}、250及び400mg^{注)}を単回経口投与したとき、最高血漿中濃度（C_{max}）は、73.5、164及び243ng/mL、血漿中クリゾチニブ濃度-時間曲線下面積（AUC）は、1482、4020及び6817ng・hr/mLであった。C_{max}及びAUCは、150及び250mgでは用量に比例する以上に増加する傾向を示し、250及び400mgでは用量に比例して増加した。最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は用量間で概ね5時間（中央値）であり、終末相における消失半減期（平均値）は29.1〜41.1時間であった¹⁰⁾。

表1. 健康成人男性を対象としてクリゾチニブを単回経口投与後の薬物動態パラメータの要約

投与量	N	t _{max} ^{a)} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
150mg ^{注)}	6	5.00 (5.00, 6.00)	73.5 (26)	1482 (472)	41.1 (6.8)
250mg	6	5.00 (4.00, 6.00)	164 (51)	4020 (1313)	29.9 (4.0)
400mg ^{注)}	6	5.00 (5.00, 6.00)	243 (61)	6817 (2098)	29.1 (3.6)

他に記載がない限り、データは算術平均（標準偏差）で示した。

a) 中央値（範囲）

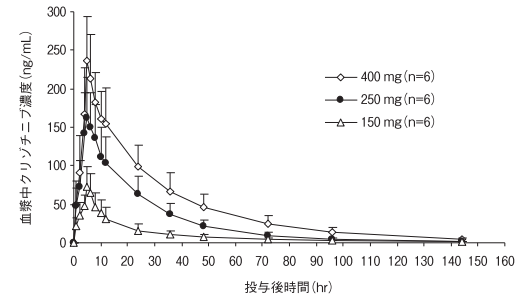


図1. 健康成人を対象としてクリゾチニブを単回経口投与後の血漿中濃度推移（平均+標準偏差）

16.1.2 単回及び反復投与（癌患者）

ALK融合遺伝子陽性の進行非小細胞肺癌患者を対象とした第Ⅰ相試験において日本人癌患者（n=15）に本剤250mgを単回及び1日2回反復経口投与したときの薬物動態パラメータを以下に示した。血漿中クリゾチニブ濃度は本剤250mg1日2回反復投与後15日目までに定常状態に達すると考えられた。なお、本剤反復投与時に得られた見かけの経口クリアランス（平均値）は54.7L/hrであり、単回経口投与時に得られた値（89.3L/hr）と比べ低下した¹¹⁾。

表2. 癌患者を対象としてクリゾチニブを単回及び反復経口投与後の薬物動態パラメータの要約

	N	t _{max} ^{a)} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _τ (ng・hr/mL)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
単回	5	6.00 (4.00, 8.02)	131 (33)	955 (348)	3180 (1398)	39.5 (5.9)
反復	5	4.00 (0.00, 6.05)	493 (106)	4608 (467)	NC	NC

他に記載がない限り、データは算術平均（標準偏差）で示した。NC=算出せず

単回投与時のデータは第7日（導入期）の値を用いた。反復投与時のデータは第1サイクル第15日のデータを用いた。

a) 中央値（範囲）

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康成人14例に本剤250mgを単回経口投与及び50mgを単回静脈内投与^{注)}したときの絶対的バイオアベイラビリティは約43%と推定された¹²⁾（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

健康成人36例に本剤250mgを食後（高脂肪、高カロリー食）単回経口投与したとき、AUC_{0-∞}及びC_{max}は空腹時投与に比べそれぞれ14%減少した¹³⁾（外国人データ）。

16.3 分布

本剤50mgを静脈内投与^{注)}したときの定常状態の分布容積は、1772Lであった¹²⁾（外国人データ）。

In vitroにおけるヒト血漿蛋白結合率は91%で、蛋白結合率に対する薬物濃度の影響は認められなかった¹⁴⁾。

In vitro試験から、本剤はP-糖蛋白（Pgp）基質であることが示唆された¹⁴⁾。

16.4 代謝

In vitro試験から、CYP3A4/5が本剤の主な薬物代謝酵素であることが示唆された¹⁵⁾。

ヒトにおける主な代謝経路は、ピペリジン環の酸化によるクリゾチニブラクタム生成、ならびにO-脱アルキル化とそれに続く第2相反応（O-脱アルキル化代謝物の抱合化）であった¹⁶⁾。

16.5 排泄

健康被験者6例に¹⁴C-標識クリゾチニブ250mgを単回投与したとき、投与480時間までに、投与放射能の63%が糞中、22%が尿中に排泄された。また、糞及び尿中に排泄されたクリゾチニブの未変化体は、それぞれ投与量の53%及び2.3%であった¹⁶⁾（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

重度の腎機能障害を伴う被験者（クレアチニンクリアランスが30mL/分未満）に本剤250mgを単回経口投与したときのC_{max}及びAUCは、腎機能正常被験者（クレアチニンクリアランスが90mL/分以上）と比べてそれぞれ1.3倍及び1.8倍大きかった¹⁷⁾（外国人データ）。[9.2.1参照]

16.6.2 肝機能障害患者

NCI-ODWG基準により分類した肝機能の異なる進行癌患者に本剤を反復経口投与したときの定常状態における総クリゾチニブ及び蛋白非結合型クリゾチニブの薬物動態パラメータの要約を表3に示した¹⁸⁾（外国人データ）。[9.3.1参照]

表3. 肝機能の異なる進行癌患者にクリゾチニブを反復経口投与したときの定常状態における総クリゾチニブ及び蛋白非結合型クリゾチニブの薬物動態パラメータの要約^{a)}

パラメータ (単位)	A1群	A2群	B群	C群	D群
総クリゾチニブの薬物動態パラメータ					
C _{max} (ng/mL)	375.1 (50)	283.9 (65)	342.1 (68)	408.3 (56)	272.4 (29)
AUC _{daily} (ng・hr/mL)	7107 (48)	5422 (66)	6476 (73)	8108 (58)	4596 (63)
t _{max} (hr)	4.0 (0.98-4.0)	4.0 (1.0-6.0)	4.0 (1.7-11)	3.0 (2.0-6.0)	4.0 (2.0-6.1)
CL/F (L/hr)	70.39 (48)	73.79 (66)	77.21 (73)	49.26 (58)	54.36 (63)
蛋白非結合型クリゾチニブの薬物動態パラメータ					
C _{max,u} (ng/mL)	13.59 (41)	8.703 (74)	14.77 (93)	16.96 (56)	9.608 (34)
AUC _{daily,u} (ng・hr/mL)	257.7 (38)	166.1 (73)	279.4 (95)	337.0 (59)	161.9 (48)
CL/F _u (L/hr)	1940 (38)	2407 (73)	1791 (95)	1188 (59)	1542 (47)

A1群（n=8）：肝機能正常（クリゾチニブ250mgを1日2回反復経口投与）

A2群（n=9）：肝機能正常（クリゾチニブ200mgを1日2回反復経口投与^{注)}）

B群（n=10）：軽度の肝機能障害（クリゾチニブ250mgを1日2回反復経口投与）

C群（n=8）：中等度の肝機能障害（クリゾチニブ200mgを1日2回反復経口投与^{注)}）

D群（n=6）：重度の肝機能障害（クリゾチニブ250mgを1日1回反復経口投与^{注)}）

a) t_{max}は中央値（範囲）で示し、それ以外は幾何平均値（幾何変動係数）で示す。

注：本剤の承認用法用量は250mg1日2回経口投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（A8081014試験）

前治療歴のないALK融合遺伝子陽性^{注)}の非扁平非小細胞肺癌患者343例（うち日本人患者32例）に、本剤又は化学療法剤（シスプラチン、ペメトレキセド併用またはカルボプラチン、ペメトレキセド併用）を投与した結果を下表及び下図に示す。本剤は主要評価項目である無増悪生存期間において、化学療法剤に対して優越性を示した（独立判定委員会による評価）。

注：ALK融合遺伝子は、ALK Break apart FISH法を用いて検査された。

表1.無増悪生存期間

評価項目	クリゾチニブ群 (n=172)	化学療法群 (n=171)	ハザード比	p値
無増悪生存期間 の中央値（月） (95%信頼区間)	10.9 (8.3-13.9)	7.0 (6.8-8.2)	0.454 (0.346-0.596)	<0.0001 ^(注)

注：層別ログランク検定

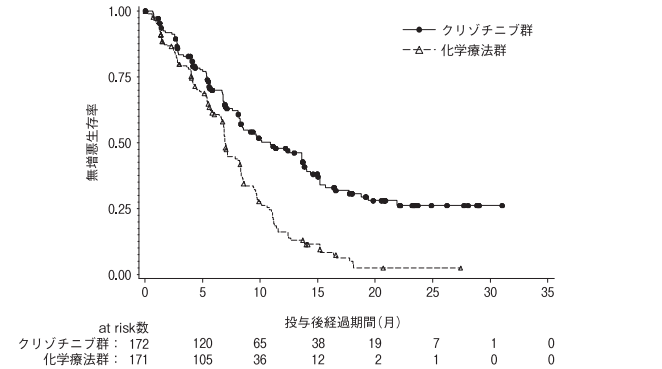


図1.主要評価項目（無増悪生存期間）のKaplan-Meier曲線

本剤が投与された171例に認められた主な有害事象は、視覚障害122例（71%）、下痢105例（61%）、浮腫83例（49%）、嘔吐78例（46%）、便秘74例（43%）等であった⁽¹⁹⁾。

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（A8081007試験）

1レジメンの化学療法歴を有するALK融合遺伝子陽性^(注)の非小細胞肺癌患者347例（うち日本人患者69例）に、本剤又は化学療法剤（ペメトレキセド又はドセタキセル）を投与した結果を下表及び下図に示す。本剤は主要評価項目である無増悪生存期間において、化学療法剤に対して優越性を示した（独立判定委員会による評価）。

注：ALK融合遺伝子は、ALK Break apart FISH法を用いて検査された。

表2.無増悪生存期間

評価項目	クリゾチニブ群 (n=173)	化学療法群 (n=174)	ハザード比	p値
無増悪生存期間 の中央値（月） (95%信頼区間)	7.7 (6.0-8.8)	3.0 (2.6-4.3)	0.49 (0.37-0.64)	<0.0001 ^(注)

注：層別ログランク検定

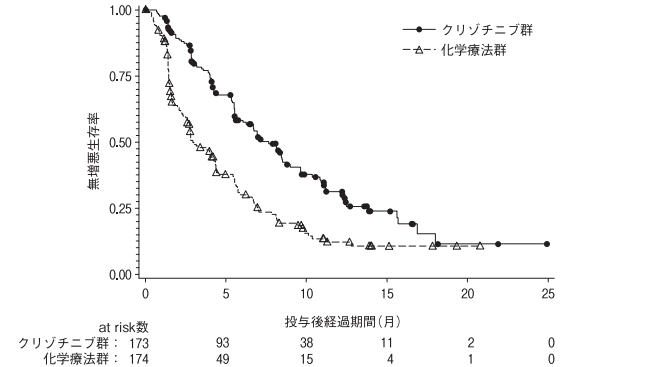


図2.主要評価項目（無増悪生存期間）のKaplan-Meier曲線

本剤が投与された172例に認められた主な有害事象は、視覚障害103例（60%）、下痢103例（60%）、悪心94例（55%）、嘔吐80例（47%）、便秘73例（42%）等であった^(20, 21)。

17.1.3 国際共同第Ⅱ相試験（A8081005試験）

日本が参加した本試験において、1レジメン以上の化学療法歴を有するALK融合遺伝子陽性^(注1)の進行非小細胞肺癌患者136例^(注2)（うち日本人患者6例）に本剤を1回250mg、1日2回連日投与した結果、治験医師判定による奏効率（RECIST）は51%（95%信頼区間:42%、60%）であった（2011年2月時点までの中間集計）。

注1：ALK融合遺伝子は、ALK Break apart FISH法を用いて検査された。

注2：3例は有効性評価対象集団から除外された。

本剤が投与された136例（日本人6例を含む）中131例（96.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、悪心78例（57.4%）、嘔吐59例（43.4%）、下痢58例（42.6%）、視力障害58例（42.6%）、便秘37例（27.2%）等であった（2011年2月時点までの中間集計）⁽²²⁾。

17.1.4 海外第Ⅰ相試験（A8081001試験）

用量漸増コホートで決定された本剤の推奨用量における有効性及び安全性を検討する目的で試験開始後に追加された推奨用量コホートにおいて、ALK融合遺伝子陽性^(注1)の進行非小細胞肺癌患者119例^(注2)（うち日本人患者15例）に、本剤を1回250mg、1日2回連日投与した。その結果、治験医師判定による奏効

率（RECIST）は61%（95%信頼区間：52%、70%）であった（2010年9月時点までの中間集計）。

注1：ALK融合遺伝子は、複数の臨床試験用分析法を用いて検査された。

注2：3例は有効性評価対象集団から除外された。

本剤が投与された119例（日本人15例を含む）中114例（95.8%）に副作用が認められた。主な副作用は、悪心58例（48.7%）、視力障害57例（47.9%）、下痢51例（42.9%）、嘔吐42例（35.3%）、便秘32例（26.9%）等であった（2010年9月時点までの中間集計）⁽²³⁾。

〈ROS1融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

17.1.5 国際共同第Ⅱ相試験（OO12-01試験）

ROS1融合遺伝子陽性^(注)の進行非小細胞肺癌患者127例（うち日本人患者26例）に本剤を投与した結果、主要評価項目である独立判定委員会による奏効率（RECIST）は69%（95%信頼区間:61%、77%）であった（2015年7月時点までの集計）。

注：ROS1融合遺伝子は、コンパニオン診断薬として製造販売承認されているOncoGuide AmoyDx ROS1融合遺伝子検出キットを用いて検査された。

本剤が投与された127例（日本人26例を含む）中121例（95.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、トランスアミナーゼ増加67例（52.8%）、視覚障害59例（46.5%）、悪心52例（40.9%）、下痢47例（37.0%）、嘔吐41例（32.3%）等であった（2015年7月時点までの集計）⁽²⁴⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

クリゾチニブはALK、肝細胞増殖因子受容体（c-Met/HGFR）、ROS1及びRecepteur d'Origine Nantais (RON) に対するチロシンキナーゼ阻害剤である。クリゾチニブは、ALK及びROS1の発がん性変異体であるALK融合蛋白質及びROS1融合蛋白質のチロシンキナーゼ活性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^(25, 26)。

18.2 抗腫瘍効果

クリゾチニブは、ALK遺伝子座の転座/逆位により、ALK融合蛋白質を発現するヒト非小細胞肺癌由来NCI-H3122及びNCI-H2228細胞株、並びにROS1遺伝子座の転座により、ROS1融合蛋白質を発現するヒト非小細胞肺癌由来HCC78細胞株の増殖を抑制した。また、NCI-H3122細胞株を移植した免疫不全マウスにおいて、腫瘍の増殖を抑制した^(25, 26)。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：クリゾチニブ（Crizotinib）

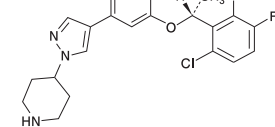
化学名：3-[(1*R*)-1-(2,6-Dichloro-3-fluorophenyl)ethoxy]-5-[1-(piperidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine

分子式：C₂₁H₂₂Cl₂FN₅O

分子量：450.34

性状：本品は白色～微黄色の粉末である。*N,N*-ジメチルアセトアミドにやや溶けやすく、メタノール及びエタノール（95）にやや溶けにくく、アセトニトリルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。本品は0.1mol/L塩酸試液に溶ける。

化学構造式：



分配係数（log D）：1.65（pH7.4、1-オクタノール/水）

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈ザーコリカプセル200mg〉

10カプセル [10カプセル（PTP）×1]

〈ザーコリカプセル250mg〉

10カプセル [10カプセル（PTP）×1]

23. 主要文献

- 社内資料：胚・胎児発生に関する試験（2012年3月30日承認、CTD2.6.6.6）
[L20110830222]
- 社内資料：チトクロームP450に対する阻害作用（2012年3月30日承認、CTD2.6.4.7）
[L20110830213]
- 社内資料：排出トランスポーターに対する阻害作用（2012年3月30日承認、CTD2.6.4.7）
[L20120308001]
- 社内資料：有機イオントランスポーターを介した薬物相互作用の*in vitro*評価
[L20131212153]
- 社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用（2012年3月30日承認、CTD2.7.2.2）
[L20120308002]
- 社内資料：イトラコナゾールとの薬物相互作用
[L20180316001]

- 7) 社内資料：リファンピシンとの薬物相互作用（2012年3月30日承認、
CTD2.7.2.2） [L20110830245]
- 8) 社内資料：ラットにおける反復投与毒性試験（2012年3月30日承認、
CTD2.6.6.3） [L20120308003]
- 9) 社内資料：遺伝毒性試験（2012年3月30日承認、CTD2.6.6.4）
[L20120308004]
- 10) 社内資料：日本人健康成人における薬物動態（単回投与）（2012年3月30日
承認、CTD2.7.2.2） [L20110830242]
- 11) 社内資料：日本人癌患者における薬物動態（単回投与・反復投与）（2012
年3月30日承認、CTD5.3.5.2） [L20110830227]
- 12) 社内資料：バイオアベイラビリティ（2012年3月30日承認、CTD2.7.1.2）
[L20110830239]
- 13) 社内資料：食事の影響（2012年3月30日承認、CTD2.7.1.2）
[L20110830241]
- 14) 社内資料：分布に関する非臨床パラメータ（2012年3月30日承認、
CTD2.6.4.4） [L20110830210]
- 15) 社内資料：代謝酵素（2012年3月30日承認、CTD2.6.4.5） [L20110830211]
- 16) 社内資料：代謝・排泄経路（2012年3月30日承認、CTD2.7.2.2）
[L20110830243]
- 17) 社内資料：腎機能障害を伴う被験者における薬物動態 [L20131212154]
- 18) 社内資料：肝機能障害を伴う被験者における薬物動態 [L20170803004]
- 19) Solomon BJ, et al. : N Engl J Med. 2014 ; 371 (23) : 2167-2177
- 20) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（A8081007試験） [L20131212155]
- 21) Shaw AT, et al. : N Engl J Med. 2013 ; 368 (25) : 2385-2394
- 22) 社内資料：国際共同第Ⅱ相試験（A8081005試験）（2012年3月30日承認、
CTD2.7.3.3、2.7.4.6） [L20110830248]
- 23) 社内資料：海外第Ⅰ相試験（A8081001試験）（2012年3月30日承認、
CTD2.7.3.2、2.7.4.2） [L20110830247]
- 24) 社内資料：国際共同第Ⅱ相試験（OO12-01試験）（2017年5月18日承認、
CTD2.7.6.1） [L20170301214]
- 25) 社内資料：非臨床薬理試験（*in vivo*）（2012年3月30日承認、CTD2.6.2.2）
[L20110830203]
- 26) 社内資料：非臨床薬理試験（*in vitro*）（2012年3月30日承認、CTD2.6.2.2）
[L20120308005]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 **ファイザー株式会社**
東京都渋谷区代々木3-22-7



貯法：室温保存

有効期間：3年

抗悪性腫瘍剤／ALK^{注1)}阻害剤

アレクチニブ塩酸塩カプセル

劇薬、処方箋医薬品^{注2)}

アレセンサ[®]カプセル 150mg

ALECENSA[®] capsules

注1) ALK：Anaplastic Lymphoma Kinase (未分化リンパ腫キナーゼ)

注2) 注意—医師等の処方箋により使用すること



Roche ロシュグループ

1. 警告

1.1 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、本療法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。

1.2 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び胸部CT検査等の実施など、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。[8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者


2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アレセンサカプセル150mg
有効成分	1カプセル中 アレクチニブ塩酸塩161.33mg (アレクチニブとして150mg)
添加剤	内容物：乳糖水和物、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム カプセル：ヒプロメロース、カラギーナン、塩化カリウム、酸化チタン、カルナウバロウ、トウモロコシデンプン

3.2 製剤の性状

販売名	アレセンサカプセル150mg
剤形	硬カプセル
色調	白色～黄みの白色
外形	
号数	1号
質量	400mg
識別コード	ALE/150mg

*4. 効能又は効果

○ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

○再発又は難治性のALK融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫

5. 効能又は効果に関連する注意

〈ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

*5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、ALK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薬等を用いて測定すること。

5.2 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈再発又は難治性のALK融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫〉

*5.3 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、ALK融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。

*6. 用法及び用量

〈ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

通常、成人にはアレクチニブとして1回300mgを1日2回経口投与する。

〈再発又は難治性のALK融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫〉

通常、アレクチニブとして1回300mgを1日2回経口投与する。ただし、体重35kg未満の場合の1回投与量は150mgとする。

8. 重要な基本的注意

8.1 間質性肺疾患があらわれることがあるので、息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。また、胸部CT検査等の実施など、患者の状態を十分観察すること。必要に応じて動脈血酸素分圧(PaO₂)、動脈血酸素飽和度(SpO₂)、肺泡気動脈血酸素分圧較差(A-aDO₂)、肺拡散能力(DLCO)等の検査を行うこと。[1.2、9.1.1、11.1.1 参照]

8.2 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.3、11.1.2 参照]

8.3 好中球減少、白血球減少等があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血液検査(血球数算定、白血球分画等)を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.3 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。[1.2、8.1、11.1.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害が増悪するおそれがある。[8.2、11.1.2 参照]

本剤の血漿中濃度が上昇するとの報告がある。[16.6.1 参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験(ラット、ウサギ)において、胚・胎児の死亡、流産、内臓異常、骨格変異等が報告されている。[2.2、9.4 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行については不明である。

*9.7 小児等

〈ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈再発又は難治性のALK融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫〉

低体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

本剤は、チトクロームP450(主にCYP3A4)によって代謝される。また、*in vitro*試験においてP-糖蛋白及び乳癌耐性蛋白(BCRP)の阻害が認められた。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A阻害剤 イトラコナゾール等 [16.7.2 参照]	本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用の発現頻度が高まるおそれがあることから、CYP3A阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	本剤の代謝には主にCYP3A4が関与しているため、CYP3A阻害剤との併用により、本剤の代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。
CYP3A誘導剤 リファンピシン等 [16.7.1 参照]	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあることから、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	本剤の代謝には主にCYP3A4が関与しているため、CYP3A誘導剤との併用により、本剤の代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

*11.1.1 間質性肺疾患(5.3%)

[1.2、8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 肝機能障害(頻度不明)

AST、ALT、ビリルビン等の増加を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.2、9.3 参照]

*11.1.3 好中球減少(11.1%)、白血球減少(8.2%)

[8.3 参照]

11.1.4 消化管穿孔(頻度不明)

異常が認められた場合には、内視鏡、腹部X線、CT等の必要な検査を行い、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.5 血栓塞栓症(頻度不明)

肺塞栓症等があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	15%以上	5%以上～15%未満	5%未満	頻度不明
*精神神経系	味覚異常(23.4%)	頭痛	末梢性ニューロパチー、不眠症、傾眠	
*消化器	便秘(29.8%)	口内炎、悪心、下痢	胃腸炎、嘔吐、菌周病、腹痛	
循環器			徐脈、心電図T波逆転	
*呼吸器		上気道感染	気管支炎、咳嗽、肺炎、肺感染、気胸	
血液		貧血	リンパ球数減少	血小板数減少
*皮膚	発疹(24.6%)		皮膚乾燥、ざ瘡様皮膚炎、爪の障害、爪囲炎、手掌・足底発赤知覚不全症候群、そう痒症、湿疹、光線過敏症	
筋骨格系		筋肉痛	関節痛、筋痙縮	

	15%以上	5%以上～15%未満	5%未満	頻度不明
肝臓	血中ビリルビン増加、AST増加	ALT増加、血中Al-P増加	硬化性胆管炎、LDH増加	
腎臓	血中クレアチニン増加		腎機能障害	
眼			眼乾燥、結膜炎、麦粒腫、黄斑症	
*その他	血中CK増加	倦怠感、浮腫	発熱、血中トリグリセリド増加、高尿酸血症、疲労、中耳炎、膀胱炎、回転性めまい、食欲減退、血中ブドウ糖増加、血中マグネシウム減少、細菌性前立腺炎、腫瘍出血、高リン酸塩血症	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

*15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

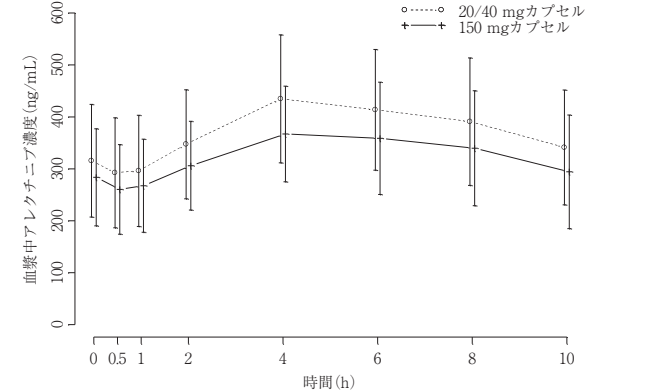
遺伝毒性試験において、異数性誘発作用が認められたが、遺伝子突然変異誘発性又は染色体構造異常誘発性は認められなかった¹⁾。ラットを用いた反復投与毒性試験において、切歯への影響(白色化及び短縮)並びに大腿骨及び胸骨への影響(活性化破骨細胞の増加及び骨梁の減少)が認められたが、臨床推奨用量での曝露量の1.9倍相当では認められなかった²⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

150mgカプセル又は20/40mgカプセル^{注1)}を用いてALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者34例に1回300mgを空腹時(投与前2時間、投与後1時間絶食)に1日2回10日間反復経口投与したときの血漿中アレクチニブ濃度の推移と薬物動態パラメータ、20/40mgカプセル^{注1)}に対する150mgカプセルのC_{max}、AUC_{last}の幾何平均値の比及びその90%信頼区間を以下に示した³⁾。



150mgカプセル又は20/40mgカプセルを300mg1日2回反復経口投与時(空腹時)の血漿中アレクチニブ濃度推移(平均値±標準偏差)

300mg1日2回反復経口投与時(空腹時)の血漿中アレクチニブの
薬物動態パラメータ(平均値±標準偏差)

	N	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
150mgカプセル	34	4.54 ±1.87	390±103	3230±914	13.4 ±8.15 ^{a)}
20/40mgカプセル	34	4.20 ±1.77	460±122	3710±1040	12.6 ±4.94 ^{b)}

^{a)}N=21, ^{b)}N=23

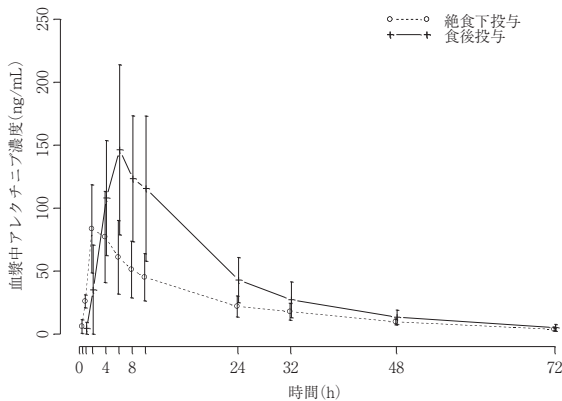
20/40mgカプセルに対する150mgカプセルのAUC_{last}及びC_{max}の幾何
平均値の比及びその90%信頼区間

薬物動態パラメータ	幾何平均値の比	幾何平均値の比の90% 信頼区間
AUC _{last}	0.868	0.801-0.941
C _{max}	0.846	0.784-0.913

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

- (1) 150mgカプセルを用いてALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者31例に1回300mgを空腹時(投与前2時間、投与後1時間絶食)又は食後に1日2回10日間反復経口投与したとき、T_{max}は食事の影響を受けなかったが、AUC、C_{max}は空腹時投与に比べて食後投与でおよそ1.2倍に増加した³⁾。
- (2) 20/40mgカプセル^{注1)}を用いて、ALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者6例に300mgを絶食下(投与前10時間、投与後2時間絶食)又は食後に単回経口投与したときの血漿中アレクチニブ濃度の推移を以下の図に示した。また、20/40mgカプセル^{注1)}を用いて20～300mg^{注2)}を単回、1日2回21日間反復投与時の食事条件別の薬物動態パラメータを以下に示した。単回投与時は、食後投与でAUCとC_{max}はともに、絶食下投与のおよそ1.8倍に増加し、T_{max}の平均値も食後投与で5.89時間に延長した。なお、反復投与開始から8日目までに血漿中アレクチニブ濃度は定常状態に達することが示され、反復投与時のアレクチニブの体内動態では1回20mg1日2回投与から1回300mg1日2回投与の範囲で線形性が認められた^{4, 5)}。



300mg単回経口投与時の血漿中アレクチニブ濃度推移
(平均値±標準偏差)

単回経口投与時の血漿中アレクチニブの薬物動態パラメータ
(平均値±標準偏差)

投与量	食事条件	N	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₇₂ (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
20mg	絶食下	1	5.97	4.52	143	42.4
40mg	絶食下	1	3.97	12.3	248	26.6
80mg	絶食下	1	3.98	41.4	670	16.1
160mg	絶食下	3	2.62 ±1.18	60.3 ±42.2	1030±717	22.3 ±6.88
240mg	絶食下	3	2.69 ±1.21	58.6 ±15.6	920±341	17.7 ±5.14
	食直後	3	4.63 ±1.08	118 ±52.2	2200±804	17.1 ±2.06

投与量	食事条件	N	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₇₂ (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
300mg	絶食下	6	2.38 ±0.799	84.1 ±35.8	1540±560	19.3 ±1.95
	食直後	6	5.89 ±2.07	162 ±63.6	2700±1030	16.4 ±4.14

1日2回反復経口投与時の血漿中アレクチニブの薬物動態パラメータ
(平均値±標準偏差)

1回投与量	食事条件	N	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₁₀ (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
20mg	空腹時	1	4.00	25.5	220	39.1
40mg	空腹時	1	3.83	63.9	479	9.37
80mg	空腹時	1	2.00	150	1310	14.1
160mg	空腹時	3	4.61 ±1.15	300 ±104	2310±598	15.1 ±2.04 ^{a)}
240mg	空腹時	3	3.33 ±1.15	385 ±100	2970±937	20.9 ±15.8
	食直後	3	5.24 ±1.13	380 ±82.8	3300±838	18.5 ^{b)}
300mg	空腹時	6	3.99 ±2.17	575 ±322	4970±3260	12.4 ±3.17 ^{c)}
	食直後	6	5.32 ±1.58	528 ±138	4220±1190	16.5 ±3.83 ^{d)}

^{a)}N=2, ^{b)}N=1, ^{c)}N=5, ^{d)}N=3

16.2.2 バイオアベイラビリティ

健康成人6例を対象にアレクチニブ600mg^{注2)}を単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは約37%であった⁶⁾(外国人データ)。

16.3 分布

*In vitro*試験の結果、アレクチニブのヒト血漿蛋白結合率は99%以上であり、主にアルブミンに結合し、 α_1 -酸性糖蛋白への結合はほとんど認められなかった⁷⁾。また、ヒトにおける血球移行率は約80%であった⁸⁾。

白色ラットに¹⁴C標識アレクチニブを1mg/kgの用量で単回経口投与したとき、放射能は各組織に速やかに分布し、ハーダー腺、副腎、肺、褐色脂肪組織及び肝臓に高い分布を示し、大脳、小脳、脊髄への分布も確認された。有色ラットに¹⁴C標識アレクチニブを10mg/kgの用量で単回経口投与したときメラニン含有組織であるブドウ膜及び有色皮膚に高い放射能が検出された⁹⁾。

16.4 代謝

*In vitro*代謝試験の結果、アレクチニブはヒト肝臓において、主にCYP3A4により代謝されて主要代謝物(M-4、モルフォリン部の開環後、脱アルキル化した化合物)を生成することが示された¹⁰⁾。また、M-4は、アレクチニブと同程度のALKチロシンキナーゼ阻害活性が示された¹¹⁾。20/40mgカプセル^{注1)}を用いてALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者6例に1回300mgを空腹時又は食直後に1日2回21日間反復経口投与したときのM-4のAUC₀₋₁₀(平均値±標準偏差)は、それぞれ1980±596ng・h/mL及び2030±563ng・h/mLであった。未変化体に対するM-4のAUC₀₋₁₀の比率(平均値±標準偏差)は空腹時及び食直後投与時でそれぞれ47.2±15.8%及び49.8±13.1%であった⁴⁾。

16.5 排泄

健康成人6例を対象に¹⁴C-標識アレクチニブ600mg^{注2)}を単回経口投与したとき、投与から168時間までに投与放射能の98.3%が回収され、糞中に97.8%、尿中に0.467%の放射能が排泄された。また、糞中及び尿中に排泄されたアレクチニブの未変化体は、それぞれ投与量の84.0%及び0.1%未満であった⁶⁾(外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

中等度(Child-Pugh分類B)及び重度(Child-Pugh分類C)の肝機能障害患者各8例を対象に、アレクチニブ300mgを単回経口投与したときの薬物動態を健康成人各8例と比較し、肝機能障害がアレクチニブの薬物動態に与える影響を検討した結果を表に示す¹²⁾(外国人データ)。^[9.3 参照]

健康成人に対する中等度の肝機能障害患者におけるアレクチニブ薬物動態パラメータの幾何平均値の比及びその信頼区間

薬物動態パラメータ	化合物	健康成人に対する肝機能障害患者の幾何平均値の比	幾何平均値の比の90%信頼区間
AUC _{0-∞}	未変化体	1.60	1.05-2.43
	代謝物 (M-4)	0.806	0.502-1.30
	未変化体 +M-4 ^{注3)}	1.36	0.947-1.96
C _{max}	未変化体	1.28	0.865-1.88
	代謝物 (M-4)	0.646	0.362-1.15
	未変化体 +M-4 ^{注3)}	1.16	0.786-1.72

健康成人に対する重度の肝機能障害患者におけるアレクチニブ薬物動態パラメータの幾何平均値の比及びその信頼区間

薬物動態パラメータ	化合物	健康成人に対する肝機能障害患者の幾何平均値の比	幾何平均値の比の90%信頼区間
AUC _{0-∞}	未変化体	2.20	1.31-3.69
	代謝物 (M-4)	0.656	0.269-1.60
	未変化体 +M-4 ^{注3)}	1.76	0.984-3.15
C _{max}	未変化体	1.00	0.551-1.83
	代謝物 (M-4)	0.608	0.266-1.39
	未変化体 +M-4 ^{注3)}	0.981	0.517-1.86

*16.6.2 小児等

再発又は難治性のALK融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫小児患者(6歳以上15歳未満)4例を対象に、アレクチニブ1回300mg(体重35kg以上)あるいは150mg(体重35kg未満)を1日2回21日間反復経口投与したときの血漿中アレクチニブの薬物動態パラメータを以下に示した¹³⁾。

1日2回反復経口投与時の血漿中アレクチニブの薬物動態パラメータ(平均値±標準偏差)

投与群	1回投与量	N	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₁₀ (ng・h/mL)
体重35kg未満	150mg	2	3.96±0.0589	507±234	3500±1680
体重35kg以上	300mg	2	4.93±1.47	713±317	5820±2260

16.7 薬物相互作用

16.7.1 CYP3A誘導剤

健康成人24例を対象にCYP3A誘導剤であるリファンピシンの併用がアレクチニブ600mg^{注2)}単回投与時の薬物動態に与える影響を検討した結果を表に示す¹⁴⁾(外国人データ)。
[10.2 参照]

CYP3A誘導剤の非併用時に対する併用時のアレクチニブ薬物動態パラメータの幾何平均値の比及びその信頼区間

薬物動態パラメータ	化合物	N	非併用時に対する併用時の幾何平均値の比	幾何平均値の比の90%信頼区間
AUC _{0-∞}	未変化体	24	0.268	0.238-0.301
	代謝物 (M-4)		1.79	1.58-2.02
	未変化体 +M-4 ^{注3)}		0.816	0.740-0.901

薬物動態パラメータ	化合物	N	非併用時に対する併用時の幾何平均値の比	幾何平均値の比の90%信頼区間
C _{max}	未変化体	24	0.486	0.435-0.543
	M-4		2.20	1.90-2.55
	未変化体 +M-4 ^{注3)}		0.961	0.877-1.05

16.7.2 その他の薬剤

健康成人16例を対象にCYP3A阻害剤であるボサコナゾール(国内未承認)の併用がアレクチニブ300mg単回経口投与時の薬物動態に与える影響を検討した結果を表に示す¹⁴⁾(外国人データ)。
[10.2 参照]

CYP3A阻害剤の非併用時に対する併用時のアレクチニブ薬物動態パラメータの幾何平均値の比及びその信頼区間

薬物動態パラメータ	化合物	N	非併用時に対する併用時の幾何平均値の比	幾何平均値の比の90%信頼区間
AUC _{0-∞}	未変化体	16	1.75	1.57-1.95
	代謝物 (M-4)		0.751	0.644-0.877
	未変化体 +M-4 ^{注3)}		1.36	1.24-1.49
C _{max}	未変化体	16	1.18	1.02-1.37
	M-4		0.287	0.231-0.355
	未変化体 +M-4 ^{注3)}		0.933	0.808-1.08

ALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者10例を対象に、アレクチニブ600mg^{注2)}を1日2回反復投与時にCYP3Aの基質であるミダゾラム2mgを単回併用投与したときのミダゾラムの薬物動態に与える影響を検討した。その結果、ミダゾラム単独投与時に対する本剤併用投与時におけるミダゾラム(未変化体)のC_{max}及びAUC_{0-∞}の幾何平均値の比(併用投与時/単独投与時)[90%CI]は、それぞれ0.919[0.648,1.31]及び0.971[0.717,1.32]であった¹⁴⁾(外国人データ)。

健康成人24例を対象にプロトンポンプ阻害剤であるエソメプラゾールの併用がアレクチニブ600mg^{注2)}単回経口投与時の薬物動態に与える影響を検討した。その結果、本剤単独投与時に対するエソメプラゾール併用投与時における本剤(未変化体)のC_{max}及びAUC_{0-∞}の幾何平均値の比(併用投与時/単独投与時)[90%CI]は、それぞれ1.16[1.03,1.32]及び1.22[1.09,1.36]であった¹⁵⁾(外国人データ)。

注1)アレセンサカプセル20/40mgは販売中止。

注2)承認された用法・用量は1回300mg(ただし、体重35kg未満の未分化大細胞リンパ腫は1回150mg)を1日2回経口投与である。

注3)モル濃度換算した薬物動態パラメータを用いて算出した。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

17.1.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(AF-001JP試験)

1レジメン以上の化学療法歴を有するALK融合遺伝子陽性^{注1)}の進行・再発非小細胞肺癌患者を対象にした第Ⅰ/Ⅱ相試験の第Ⅱ相部分(46例)で本剤を1回300mg1日2回空腹時(投与前2時間、投与後1時間絶食)に連日経口投与された患者における奏効率は93.5%(95%信頼区間:82.1~98.6%)であった¹⁶⁾。

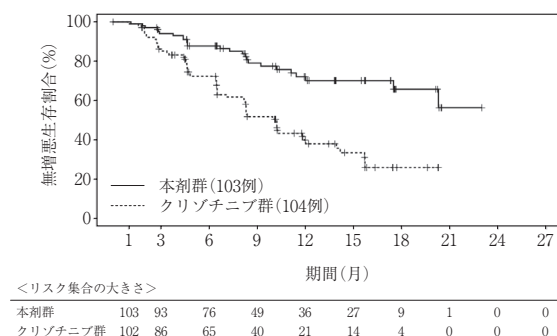
副作用発現頻度は、96.6%(56/58例)であった。主な副作用は、血中ビリルビン増加36.2%(21/58例)、味覚異常34.5%(20/58例)、AST増加32.8%(19/58例)、血中クレアチニン増加31.0%(18/58例)、便秘、発疹各29.3%(17/58例)であった。

注1)免疫組織化学染色(IHC)法及び蛍光 $in situ$ ハイブリダイゼーション(FISH)法を用いて、又は逆転写ポリメラーゼ連鎖反応(RT-PCR)法を用いて検査された。IHC法としてヒストファインALK iAEP®キットが使用され、コンパニオン診断薬として製造販売承認されている。また、FISH法として研究機関で確立された検査法が使用され、当該検査法との同等性が確認されたVysis® ALK Break Apart FISHプローブキットがコンパニオン診断薬として製造販売承認されている。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験(JO28928試験)

化学療法未治療又は1レジメンの化学療法歴を有するALK融合遺伝子陽性^{注2)}進行・再発非小細胞肺癌患者207例を対象に、クリゾチニブ1回250mgを1日2回連日経口投与する群と、本剤1回300mgを1日2回連日経口投与する群を比較した第Ⅲ相非盲検ランダム化試験を実施した。主要評価項目である独立判定機関評価による無増悪生存期間は以下のとおりであった¹⁷⁾。

注2)ヒストファインALK iAEP®キット(IHC法)及びVysis® ALK Break Apart FISHプローブキット(FISH法)を用いて、又はRT-PCR法を用いて検査された。ヒストファインALK iAEP®キット及びVysis® ALK Break Apart FISHプローブキットはコンパニオン診断薬として製造販売承認されている。



独立判定機関評価による無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

無増悪生存期間		
無増悪生存期間中央値(月) [95%信頼区間]		ハザード比
本剤群	クリゾチニブ群	
推定不能 [20.3-推定不能] (N=103)	10.2 [8.2-12.0] (N=104)	0.34 [99.6826%信頼区 間：0.17-0.71] ^{注3)} p<0.0001 ^{注4)}

注3)非劣性マージン：1.2

注4)層別Log-rank検定、非劣性検証後に階層手順で実施した優越性検定

副作用発現頻度は、88.3%(91/103例)であった。主な副作用は、便秘31.1%(32/103例)、味覚異常18.4%(19/103例)、血中CK増加16.5%(17/103例)、血中ビリルビン増加、発疹各10.7%(11/103例)、AST増加、筋肉痛各9.7%(10/103例)であった。

〈再発又は難治性のALK融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫〉

*17.1.3 国内第Ⅱ相試験(ALC-ALCL試験)

6歳以上の再発又は難治性のALK融合遺伝子陽性^{注5)}の未分化大細胞リンパ腫患者10例を対象に、本剤を体重35kg以上の患者には1回300mg、体重35kg未満の患者には1回150mgをそれぞれ1日2回連日経口投与した。主要評価項目である中央判定委員会による奏効率は80.0%(両側90%信頼区間：56.2~95.9%)^{注6)}であった¹⁸⁾。なお、事前に設定された閾値は50%であった。

副作用発現頻度は、100.0%(10/10例)であった。主な副作用は、斑状丘疹状皮膚疹40.0%(4/10例)、上気道感染、気管支炎、血中Al-P増加各30.0%(3/10例)であった。

注5)IHC法により、ALK融合遺伝子陽性であることが組織学的に確定診断されている未分化大細胞リンパ腫患者を対象とした。

注6)逆正弦変換に基づく方法で算出した信頼区間。一方、二項分布に基づく正確な方法(Clopper-Pearson法)で算出した90%信頼区間は49.3%~96.3%であった。

18. 薬効薬理

*18.1 作用機序

ALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌及び未分化大細胞リンパ腫では、ALKチロシンキナーゼ活性が異常に亢進しており、癌化及び腫瘍増殖に関与している。アレクチニブは、ALKチロシンキナーゼ活性を阻害することにより、ALK融合遺伝子陽性の腫瘍細胞の増殖を抑制する¹⁹⁾。

18.2 抗腫瘍効果

アレクチニブ及び主要代謝物(M-4)は、ALK融合遺伝子陽性のヒト非小細胞肺癌由来NCI-H2228細胞株の細胞増殖を抑制した¹¹⁾。また、アレクチニブは、NCI-H2228細胞株を皮下移植した重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した¹⁹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アレクチニブ塩酸塩

(Alectinib Hydrochloride) (JAN)

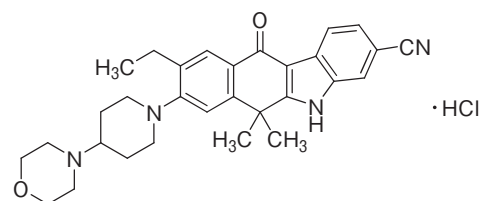
化学名：9-Ethyl-6,6-dimethyl-8-[4-(morpholin-4-yl)piperidin-1-yl]-11-oxo-6,11-dihydro-5H-benzo[b]carbazole-3-carbonitrile monohydrochloride

分子式：C₃₀H₃₄N₄O₂・HCl

分子量：519.08

性状：白色～黄赤みの白色の粉末又は塊のある粉末である。2,2,2-トリフルオロエタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水、アセトニトリル及びアセトンにはほとんど溶けない。

構造式：



融点：約302℃(分解)

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

28カプセル(PTP14カプセル×2)

*23. 主要文献

- 遺伝毒性試験(2014年7月4日承認、CTD 2.6.6.4)
- 反復投与毒性試験(2014年7月4日承認、CTD 2.6.6.3)
- Hida T, et al. Cancer Sci. 2016 ; 107 : 1642-6.
- AF-001JP試験の薬物動態の成績(2014年7月4日承認、CTD 2.7.2.2.2.1)
- 食事の影響(2014年7月4日承認、CTD 2.7.1.2.1)
- Marcos PN, et al. Xenobiotica. 2017 ; 47 : 217-29.
- In vitro血漿蛋白結合(2014年7月4日承認、CTD 2.7.2.2.1.1)
- In vitro血球移行(2014年7月4日承認、CTD 2.7.2.2.1.2)
- 組織分布(2014年7月4日承認、CTD 2.6.4.4.1)
- ヒト推定代謝経路(2014年7月4日承認、CTD 2.7.2.2.1.3)

- 11) ヒト主要代謝物のALKに対する阻害活性(2014年7月4日承認、CTD 2.6.2.2.3)
- 12) Morcos PN, et al. J Clin Pharmacol. 2018 ; 58 : 1618-28.
- 13) ALC-ALCL試験の薬物動態の成績(2020年2月21日承認、CTD 2.7.2.2.2)
- 14) Morcos PN, et al. Clin Pharmacol Drug Dev. 2017 ; 6 : 280-91.
- 15) Morcos PN, et al. Clin Pharmacol Drug Dev. 2017 ; 6 : 388-97.
- 16) Seto T, et al. Lancet Oncol. 2013 ; 14 : 590-8.
- 17) Hida T, et al. Lancet. 2017 ; 390 : 29-39.
- 18) ALC-ALCL試験の有効性の成績(2020年2月21日承認、CTD 2.5.4.3)
- 19) Sakamoto H, et al. Cancer Cell. 2011 ; 19 : 679-90.

24. 文献請求先及び問い合わせ先


中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話 : 0120-189706
Fax : 0120-189705
[https : //www.chugai-pharm.co.jp/](https://www.chugai-pharm.co.jp/)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



中外製薬株式会社 |
東京都中央区日本橋室町2-1-1

 ロシュ グループ

® 登録商標

レットヴィモカプセル 40mg

レットヴィモカプセル 80mg

1.8 添付文書（案）

日本イーライリリー株式会社

目次

1.8 添付文書（案）	1
1.8.1 添付文書（案）	1
1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠	7
1.8.2.1 効能又は効果（案）	7
1.8.2.2 効能又は効果に関連する注意（案）	7
1.8.2.3 設定根拠	7
1.8.2.4 参考文献	9
1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠	10
1.8.3.1 用法及び用量（案）	10
1.8.3.2 用法及び用量に関連する注意（案）	10
1.8.3.3 設定根拠	10
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠	12

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

レットヴィモカプセル 40mg、レットヴィモカプセル 80mg の添付文書（案）を以下に示す。

20XX 年 X 月作成（第 1 版）

貯 法：室温保存

有効期間：24 カ月

日本標準商品分類番号

87 4291

抗悪性腫瘍剤 RET^{注2)} 受容体型チロシンキナーゼ阻害剤
セルベルカチニブカプセル

レットヴィモ®カプセル 40mg

レットヴィモ®カプセル 80mg

劇薬

処方箋医薬品^{注1)}

注1) 注意－医師等の処方箋
により使用すること

Retevmo® Capsules

	40mg	80mg
承認番号		
販売開始		

注 2) RET：rearranged during transfection

1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対しアナフィラキシー等の重篤な過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

販売名	レットヴィモカプセル 40mg	レットヴィモカプセル 80mg
性状・剤形	灰色不透明の硬カプセル剤	青色不透明の硬カプセル剤
外形		
寸法・重量	長径：約 18.0mm 短径：約 6.4mm 重量：約 194mg	長径：約 21.7mm 短径：約 7.6mm 重量：約 363mg
識別コード	Lilly 3977	Lilly 2980

4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設により、RET 融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：

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

5.2 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。

5.3 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17. 1. 1 参照]

6. 用法及び用量

通常、成人にはセルベルカチニブとして 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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.2 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、休薬・減量・中止すること。

本剤の減量の目安

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

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度 ^{注2)}	処置
ALT 又は AST 増加	グレード 3 又は 4	グレード 1 以下に回復するまで休薬し、回復後は 2 段階減量して投与再開できる。 再開後に 2 週間以上再発しない場合には、1 段階増量することができる。更に 4 週間以上再発しない場合には、もう 1 段階増量することができる。 減量した用量で投与中に再発した場合には、中止する。
QT 間隔延長	QTc 間隔>500msec	QTc 間隔<470msec に回復するまで休薬し、回復後は 1 段階減量して投与再開できる。 2 段階減量した用量で投与中に再発した場合には、中止する。
	重篤な不整脈を疑う所見や症状が認められた場合	中止する。

副作用	程度 ^{注)}	処置
高血圧	グレード3又は4	回復するまで休薬し、回復後は1段階減量して投与再開できる。
過敏症(アナフィラキシー等の重篤な過敏症を除く) [11.1.3 参照]	グレード1～4	回復するまで休薬し、副腎皮質ステロイドの全身投与を考慮する。回復後は副腎皮質ステロイドを併用しながら40mg/日2回に減量して投与再開できる。再開後に7日以上再発しない場合には、1段階ずつ発現時の用量まで増量できる。増量後に7日以上再発しない場合には、副腎皮質ステロイドを漸減する。
上記以外の副作用	グレード3又は4	回復するまで休薬し、回復後は1段階減量して投与再開できる。

注) グレードはNCI-CTCAE ver. 4.03に準じる。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.1 参照]
- 8.2 QT 間隔延長があらわれることがあるので、本剤の投与開始前には患者の QTc 間隔が 470msec 以下であることを確認するとともに血清電解質検査（カリウム、マグネシウム等）を行うこと。心電図及び血清電解質検査を投与開始後 1 週間時点及び投与開始後 6 ヶ月間は毎月 1 回行い、以降も必要に応じて行うこと。また、必要に応じて電解質補正を行うこと。[11.1.2、17.3.1 参照]
- 8.3 高血圧があらわれることがあるので、本剤の投与開始前に血圧が適切に管理されていることを確認すること。本剤投与中は定期的に血圧を測定すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者

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

9.1.2 高血圧症の患者

高血圧が悪化するおそれがある。[11.1.4 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh 分類 C）

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

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[15.2.1 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験において、臨床曝露量（AUC）と同程度の曝露量で胎児死亡及び奇形が認められている¹⁾。
[9.4.1 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。乳汁移行に関するデータはないが、本剤は BCRP の基質であるため、乳汁移行の可能性はある。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害（39.4%）

[8.1 参照]

11.1.2 QT 間隔延長（14.4%）

[8.2、9.1.1、17.3.1 参照]

11.1.3 過敏症（10.6%）

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

11.1.4 高血圧（29.4%）

[9.1.2 参照]

11.2 その他の副作用

副作用分類	20%以上	5～20%未満	5%未満
消化器	口内乾燥 (42.8%)、下痢	悪心、腹痛、便秘	嘔吐
一般・全身 及び投与部位反応	浮腫、疲労	発熱	
呼吸器			鼻出血、肺臓炎
代謝・栄養 障害		食欲減退	
精神神経系		頭痛、浮動性めまい	
皮膚	発疹		
血液		好中球減少、血小板減少	貧血
臨床検査値 異常		血中クレアチニン増加	リンパ球減少症、低マグネシウム血症

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 セルペルカチニブは、ラット小核試験において、臨床用量 160mg1 日 2 回で得られる C_{max} の 5.2 倍に相当する用量で遺伝毒性が陽性であった¹⁾。[9.4.2 参照]

15.2.2 反復投与毒性試験（ラット及びミニブタ）において、骨端成長板の異常（骨端軟骨異形成）がヒトに 160mg1 日 2 回の用量で投与したときの曝露量の 2 倍以上（ラット）あるいはヒトよりも低い曝露量（ミニブタ）で認められた¹⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

進行固形癌患者 94 例に本剤 160mg を単回経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった²⁾ (外国人データ)。

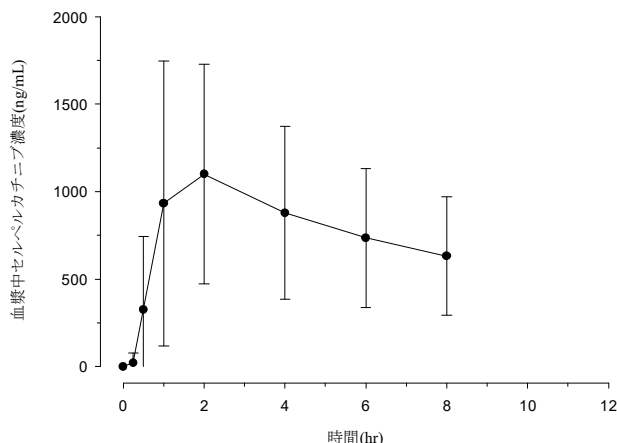


図 1) 本剤 160mg を単回経口投与後 (第 1 サイクル第 1 日目) の血漿中濃度推移 (平均値±標準偏差)

表 1) 本剤 160mg を単回経口投与後 (第 1 サイクル第 1 日目) の薬物動態パラメータ (幾何平均値及び変動係数%)

例数	94
C_{max} (ng/mL)	1120 (85.7)
t_{max} (注 1) (hr)	1.96 (0.50-7.83)
AUC_{τ} (ng・hr/mL)	7430 (注 2) (67.5)

注 1) 中央値 (最小値-最大値)

注 2) 例数=71

τ : 投与間隔 (12 時間)

日本人の進行固形癌患者 58 例に本剤 160mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった²⁾。

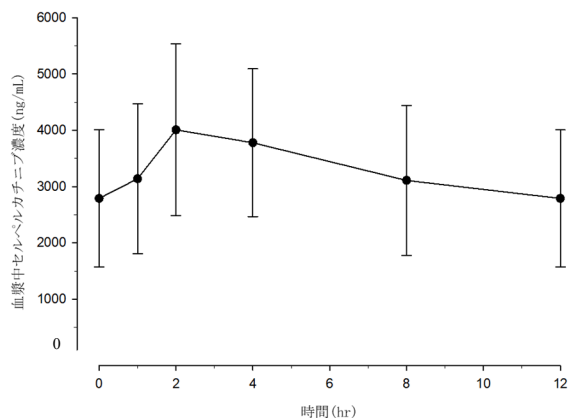


図 2) 本剤 160mg を 1 日 2 回反復経口投与後 (第 1 サイクル第 8 日目) の定常状態における血漿中濃度推移 (平均値±標準偏差)

表 2) 本剤 160mg を 1 日 2 回反復経口投与後 (第 1 サイクル第 8 日目) の定常状態における薬物動態パラメータ (幾何平均値及び変動係数%)

例数	58
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	4060 (34.4)
$t_{max,ss}$ (注 1) (hr)	2.08 (0.00-8.10)
$AUC_{\tau,ss}$ (ng・hr/mL)	37100 (39.3)
Cl_{ss}/F (L/hr)	4.31 (39.3)

注) 中央値 (最小値-最大値)

τ : 投与間隔 (12 時間)

血漿中濃度は反復投与後 8 日までに定常状態に到達した。また、本剤 160mg を 1 日 2 回反復経口投与した際の投与 8 日目におけるセルベルカチニブの蓄積率は 3.40 であった。

16.2 吸収

16.2.1 絶対的バイオアベイラビリティ

健康成人 6 例に本剤 160mg を単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティの幾何平均値は 73.2%であった³⁾ (外国人データ)。

16.2.2 食事の影響

健康成人 20 例に本剤 160mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時投与に対する食後投与におけるセルベルカチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比はそれぞれ 0.862 及び 1.09 であった⁴⁾ (外国人データ)。

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

セルベルカチニブのヒト血漿タンパク結合率は約 96%であり、濃度依存性は認められなかった (*in vitro*)⁵⁾。

16.3.2 血液/血漿中濃度比

セルベルカチニブの血液/血漿中濃度比は約 0.7 であった (*in vitro*)⁶⁾。

16.4 代謝

セルベルカチニブは主として CYP3A4 により代謝される (*in vitro*)⁷⁾。健康成人 6 例に [¹⁴C]-セルベルカチニブ 160mg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までの血漿中には主に未変化体が検出された (血漿中総放射能に対する割合は、86.2%)³⁾ (外国人データ)。

16.5 排泄

健康成人 6 例に [¹⁴C]-セルベルカチニブ 160mg を単回経口投与したとき、投与 432 時間後までに投与した放射能の約 69% (未変化体は約 14%) が糞便中に排泄され、約 24% (未変化体は約 11.5%) が尿中に排泄された³⁾ (外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

本剤 160mg を単回経口投与したとき、腎機能正常被験者 (10 例) に対する軽度の腎機能障害患者 (8 例) の非結合形セルベルカチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、それぞれ 1.30 及び 1.07 であった。腎機能正常被験者 (10 例) に対する中等度の腎機能障害患者 (8 例) の非結合形セルベルカチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、それぞれ 1.67 及び 1.89 であった。腎機能正常被験者 (10 例) に対する重度の腎機能障害患者 (7 例) の非結合形セルベルカチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、それぞれ 1.04 及び 1.54 であった⁸⁾ (外国人データ)。血液透析の有無によらず、末期腎不全患者に関するデータはない。

16.6.2 肝機能障害患者

本剤 160mg を単回経口投与したとき、肝機能正常被験者 (12 例) に対する軽度の肝機能障害患者 (8 例) の非結合形セルベルカチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、それぞれ 1.78 及び 1.33 であった。肝機能正常被験者 (12 例) に対する中等度の肝機能障害患者 (8 例) の非結合形セルベルカチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、それぞれ 0.989 及び 0.991 であった。肝機能正常被験者 (12 例) に対する重度の肝機能障害患者 (8 例) の非結合形セルベルカチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、それぞれ 2.32 及び 3.28 であった⁹⁾ (外国人データ)。[9.3.1 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 イトラコナゾール

健康成人 12 例にイトラコナゾール (強い CYP3A 阻害剤) 200mg を 1 日 1 回反復経口投与し、本剤 160mg を単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時のセルベルカチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、1.30 及び 2.33 であった¹⁰⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.2 フルコナゾール、ジルチアゼム

生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて、本剤 (160mg を単回経口投与) 単独投与時に対するフルコナゾール (中程度の CYP3A 阻害剤) (200mg を 1 日 1 回反復経口投与) 併用投与時のセルベルカチニブの C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比は、それぞれ 1.20 及び 2.48 と推定された。本剤 (160mg を単回経口投与) 単独投与時に対するジルチアゼム (中程度の CYP3A 阻害剤) (60mg を 1 日 3 回反復経口投与) 併用投与時のセルベルカチニブの C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比は、それぞれ 1.17 及び 2.18 と推定された¹¹⁾。[10.2 参照]

16.7.3 リファンピシン

健康成人 12 例にリファンピシン (強い CYP3A 誘導剤) 600mg を 1 日 1 回反復経口投与し、本剤 160mg を単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するリファンピシン併用投与時のセルベルカチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、0.301 及び 0.133 であった¹⁰⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.4 ボセンタン、モダフィニル

生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて、本剤 (160mg を単回経口投与) 単独投与時に対するボセンタン (中程度の CYP3A 誘導剤) (125mg を 1 日 2 回反復経口投与) 併用投与時のセルベルカチニブの C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比は、それぞれ 0.71 及び 0.53 と推定された。本剤 (160mg を単回経口投与) 単独投与時に対するモダフィニル (中程度の CYP3A 誘導剤) (200mg を 1 日 1 回 7 日間経口投与後に 400mg を 1 日 1 回反復経口投与) 併用投与時のセルベルカチニブの C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比は、それぞれ 0.86 及び 0.64 と推定された¹¹⁾。[10.2 参照]

16.7.5 ミダゾラム

健康成人 16 例に本剤 160mg を 1 日 2 回反復経口投与し、ミダゾラム (CYP3A の基質) 2mg を単回経口投与したとき、ミダゾラム単独投与時に対する本剤併用投与時のミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、1.39 及び 1.54 であった¹²⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.6 レバグリニド

健康成人 16 例に本剤 160mg を 1 日 2 回反復経口投与し、レバグリニド (CYP2C8 の基質) 0.5mg を単回経口投与したとき、レバグリニド単独投与時に対する本剤併用投与時のレバグリニドの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、1.91 及び 2.88 であった¹³⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.7 オメブラゾール

健康成人 20 例にオメブラゾール（プロトンポンプ阻害剤）40mg を 1 日 1 回反復経口投与し、本剤 160mg を空腹時に単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するオメブラゾール併用投与時のセルベルカチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、0.123 及び 0.313 であった。また、オメブラゾールを反復経口投与し、本剤 160mg を高脂脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するオメブラゾール併用投与時のセルベルカチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、0.586 及び 0.938 であった。オメブラゾールを反復経口投与し、本剤 160mg を低脂脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するオメブラゾール併用投与時のセルベルカチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、0.782 及び 1.00 であった^{4),14)}（外国人データ）。

16.7.8 ラニチジン

健康成人 20 例にラニチジン（ H_2 受容体拮抗剤）150mg を 1 日 2 回反復経口投与し、本剤 160mg をラニチジン投与 10 時間後及び 2 時間前に空腹時に単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するラニチジン併用投与時のセルベルカチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、0.818 及び 0.932 であった¹⁴⁾（外国人データ）。

16.7.9 その他

(1) セルベルカチニブは MATE1 を阻害する（*in vitro*）¹⁵⁾。
(2) 健康成人 12 例にリファンピシン（P-gp 阻害剤）600mg を単回経口投与し、本剤 160mg を単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するリファンピシン併用投与時のセルベルカチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、それぞれ 1.19 及び 1.06 であった¹⁰⁾（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第 I/II 相試験（LIBRETT0-001 試験）

①化学療法歴のある *RET* 融合遺伝子陽性の切除不能進行・再発の非小細胞肺癌患者 134 例（日本人患者 25 例を含む）及び②化学療法歴のない *RET* 融合遺伝子陽性の切除不能進行・再発の非小細胞肺癌患者 35 例（日本人患者 1 例を含む）に本剤 1 回 160mg を 1 日 2 回経口投与した。主要評価項目である RECIST ver. 1.1 に基づく独立評価委員会判定による奏効率率は、それぞれ①55.2%（95%信頼区間:46.4-63.8）及び②71.4%（95%信頼区間:53.7-85.4）であった²⁾。

[5.3 参照]

安全性評価対象 180 例に認められた主な副作用は、口内乾燥（42.8%）、ALT 増加（37.2%）、AST 増加（35.0%）、高血圧（29.4%）、浮腫（26.1%）等であった。

17.3 その他

17.3.1 QT 間隔に対する影響

健康成人 32 例に本剤 320 又は 640mg¹⁶⁾ を単回経口投与したとき、QTc 間隔のベースラインからの変化量のプラセボとの差における 90%信頼区間の上限値は、それぞれ 11.87 及び 12.47msec であった（外国人データ）。

[8.2、9.1.1、11.1.2 参照]
注）本剤の承認用法・用量は 160mg の 1 日 2 回経口投与である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

セルベルカチニブは、RET、血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）、線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）等のキナーゼ活性を阻害する。セルベルカチニブは、RET 融合タンパク等のリン酸化を阻害し、下流のシグナル伝達分子のリン酸化を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている¹⁶⁾。

18.2 抗腫瘍効果

セルベルカチニブは、*in vitro* において、RET 融合タンパクを発現するヒト非小細胞肺癌由来 LC-2/ad 細胞株に対して増殖抑制作用を示した。また、セルベルカチニブは、*in vivo* において、LC-2/ad 細胞株及び RET 融合タンパクを発現する非小細胞肺癌患者由来 CTG-0838 腫瘍組織片をそれぞれ皮下移植した重症複合型免疫不全-ベージュマウス又はヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した¹⁰⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：セルベルカチニブ（Selpercatinib）[JAN]

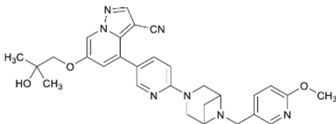
化学名：6-(2-Hydroxy-2-methylpropoxy)-4-(6-((6-methoxypyridin-3-yl)methyl)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carbonitrile

分子式： $C_{29}H_{31}N_7O_3$

分子量：525.60

性状：白色～淡黄色の粉末である。
0.1mol/L 塩酸にやや溶けにくく、アセトン及びエタノールに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



融点：約 208℃

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 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。

22. 包装

〈レットヴィモカプセル 40mg〉

56 カプセル [8 カプセル (PTP) ×7]

〈レットヴィモカプセル 80mg〉

56 カプセル [8 カプセル (PTP) ×7]

23. 主要文献

- 社内資料：セルベルカチニブの毒性試験
- 社内資料：進行癌患者を対象としたセルベルカチニブの第 I/II 相試験（LOX0-RET-17001 試験）
- 社内資料：セルベルカチニブの絶対的バイオアベイラビリティ及びマスバランス試験（LOX0-RET-18016 試験）
- 社内資料：セルベルカチニブの薬物動態に及ぼす食事の影響及びオメブラゾールとの相互作用（LOX0-RET-18015 試験）
- 社内資料：セルベルカチニブのヒト血漿蛋白結合率（LOX0-292-DMPK-060 試験）
- 社内資料：セルベルカチニブのヒト血液中/血漿中濃度比（LOX0-292-DMPK-013 試験）
- 社内資料：セルベルカチニブの CYP 代謝（LOX0-292-DMPK-017 試験）
- 社内資料：様々な重症度の腎機能障害を有する被験者におけるセルベルカチニブの薬物動態（LOX0-RET-18023 試験）
- 社内資料：様々な重症度の肝機能障害を有する被験者におけるセルベルカチニブの薬物動態（LOX0-RET-18022 試験）
- 社内資料：セルベルカチニブとイトラコナゾール及びリファンピシンの相互作用（LOX0-RET-18014 試験）
- 社内資料：セルベルカチニブの生理学的薬物動態モデル解析（LOX0-292-DMPK-052 試験）
- 社内資料：セルベルカチニブとミダゾラムの相互作用（LOX0-RET-18017 試験）
- 社内資料：セルベルカチニブとレバグリニドの相互作用（LOX0-RET-18026 試験）
- 社内資料：セルベルカチニブとラニチジン及びオメブラゾールの相互作用（LOX0-RET-19075 試験）
- 社内資料：セルベルカチニブによるトランスポーター阻害（LOX0-292-DMPK-035 試験）
- 社内資料：セルベルカチニブの薬理試験

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本イーライリリー株式会社 医薬情報問合せ窓口
〒651-0086 神戸市中央区磯上通 5 丁目 1 番 28 号
TEL:0120-360-605（医療関係者向け）
www.lillymedical.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通 5 丁目 1 番 28 号

®：登録商標
PVxxxxJJAP

1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果（案）

<i>RET</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

1.8.2.2 効能又は効果に関連する注意（案）

- | |
|--|
| <p>5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設により、<i>RET</i> 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。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html</p> <p>5.2 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。</p> <p>5.3 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。</p> |
|--|

1.8.2.3 設定根拠

セルペルカチニブは、*RET* (rearranged during transfection) のアデノシン三リン酸 (ATP) 結合部位を競合的に阻害するよう設計された低分子であり、*RET* に対して選択性の高い阻害剤である。遺伝子組換え *RET* に対するセルペルカチニブの阻害活性を、市販のアッセイ系を用いて測定した。野生型 *RET* に対する IC_{50} 値は、低濃度の ATP 存在下で 0.42 nM であり、より高濃度である生理的濃度 (1 mM) の ATP 存在下では 17 nM であった。注目すべきは、セルペルカチニブは V804M、V804L、M918T、A883F 又は S891A 変異を有する *RET* に対しても強力な阻害活性を保持し、その IC_{50} 値はいずれも野生型 *RET* に対する IC_{50} 値の 4 倍以内であった。また、セルペルカチニブは KIF5B-*RET* 融合遺伝子を導入した HEK-293 細胞 (変異なし、V804L 変異又は V804M 変異あり) 並びに M918T 変異を有する HEK-293 細胞でも *RET* のリン酸化を阻害した。さらに、*RET* 遺伝子変異あるいは融合を有する 4 種類の細胞株 (CCDC6-*RET* 融合遺伝子を発現する非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者由来 LC-2 細胞、CCDC6-*RET* 融合遺伝子を発現する甲状腺乳頭癌患者由来 TPC-1 細胞、*RET* C634W 変異遺伝子を有する甲状腺髄様癌 (MTC) 患者由来 TT 細胞及び *RET* M918T 変異を有する MTC 患者由来 MZ-CRC1 細胞) に対し、セルペルカチニブは *in vitro* で細胞増殖阻害活性を示し、50%有効濃度 (EC_{50}) 値はいずれも 10 nM 未満であった (Subbiah et al. 2018)。

セルペルカチニブは、様々な *RET* 依存性腫瘍モデルで腫瘍の増殖を阻害することが示されている。恒常的に活性化状態にある KIF5B-*RET* 融合タンパクを発現している細胞を移植したマウスでは、セルペルカチニブの単回経口投与により *RET* のリン酸化が用量依存的に抑制され、1 日 2 回の投与で腫瘍増殖が著しく阻害された。セルペルカチニブの 1 日 2 回の経口投与により、V804M 変異 (獲得耐性をもたらす「ゲートキーパー」変異で、実臨床で生じる可能性がある) を有する KIF5B-*RET* 発現細胞由来の腫瘍増殖も阻害された。また、セルペルカチニブは *RET* 遺伝子異常 (例えば、CCDC6-*RET* 融合遺伝子陽性の NSCLC、*RET*-C634W MTC) を有するヒト癌細胞株、並びに CCDC6-*RET* 融合遺伝子陽性の 2 種類の患者由来腫瘍組織をマウスに移植したモデル [PDX (うち 1 種は、抗 *RET* 活性を有するマルチキナーゼ阻害剤に対する獲得耐性変異 V804M 陽性)] での腫瘍増殖も阻害した。

このように、セルペルカチニブは、活性化された RET（RET 融合及び変異の双方）に対し、選択的阻害剤として *in vitro* 及び *in vivo* 活性を有することが示されている。

今回の申請効能・効果の対象となる RET 融合遺伝子陽性の NSCLC の患者数は少なく、癌種ごとの第 III 相試験の短期間での実施は困難であり、国際共同第 I/II 相試験である LOXO-RET-17001 試験（以下、17001 試験）の成績により臨床現場への導入が可能であると判断した。

17001 試験は、第 I 相 [20 mg 1 日 1 回～240 mg 1 日 2 回（BID）までの用量漸増] と第 II 相の 2 つのパートで構成される非盲検単群試験であり、現在第 II 相パートが継続中である。第 I 相パートは、標準治療が無効又は標準治療のない固形癌を対象に、セルペルカチニブの最大耐量（MTD）及び第 II 相推奨用量（RP2D）を決定するため実施された（予定症例数：約 120 例）。安全性評価委員会が安全を宣言した用量レベルでは、患者登録を拡大し、忍容性、薬物動態及び生物学的活性をさらに評価可能とした。第 II 相パートは、RET 活性に依存すると考えられる NSCLC、甲状腺癌等の RET 融合遺伝子陽性の固形癌、RET 遺伝子変異陽性の MTC を中心に症例が集積された。また、第 II 相パートは、以下の 6 つのコホートから成り、セルペルカチニブ単独投与時の奏効率 [Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）1.1 又は Response Assessment in Neuro-Oncology（RANO）に基づく中央判定] によって抗腫瘍活性を評価することを主要目的としている。

- RET 融合遺伝子陽性の固形癌（NSCLC、甲状腺癌、膵臓癌、大腸癌など）で既治療（コホート 1：最大 200 例）及び未治療（コホート 2：最大 150 例）の患者群
- RET 遺伝子変異陽性の MTC でカボザンチニブ又はバンデタニブに既治療（コホート 3：最大 150 例）及び未治療（コホート 4：最大 150 例）の患者群
- RET 遺伝子の変化を有する他の進行固形癌患者群（コホート 5：最大 150 例）
- 不耐を理由に他の選択的 RET 阻害薬を中止したコホート 1～5 に適格である患者群。ただし、治験依頼者の事前承認を条件に適格とする（コホート 6：最大 50 例）

国内では、決定された RP2D（160 mg BID）の日本人患者に対する適切性を確認する安全性評価（日本での推奨用量確認パート、予定症例数：6～10 例）が行われた後、第 II 相パートへの登録を行った。

17001 試験の結果、RET 融合遺伝子陽性の固形癌のコホート 1（既治療）には 252 例、コホート 2（未治療）には 66 例の被験者が組み入れられた。このうち、RET 融合遺伝子陽性の NSCLC の被験者が、コホート 1 で 210 例、コホート 2 で 49 例含まれた。

有効性は、事前の規定に従い、安全性解析対象集団で、少なくとも投与後 2 回の画像評価に相当する期間を観察する機会があった症例を対象として評価した。コホート 1 及びコホート 2 において、セルペルカチニブ投与により RET 融合遺伝子陽性の NSCLC の既治療例（奏効率：56.9%、95%信頼区間 49.8-63.8）及び未治療例（奏効率：70.5%、95%信頼区間 54.8-83.2）の各々において腫瘍縮小効果が認められた。奏効期間は、コホート 1 及びコホート 2 の NSCLC では、奏効期間は中央値に到達していない。これらの結果からセルペルカチニブの投与により腫瘍縮小効果が得られた場合、長い奏効期間が期待できると考えられた。

また、各癌種の腫瘍サイズの最大変化率について Waterfall Plot で評価したところ、*RET* 融合遺伝子陽性の NSCLC の集団でも 100%に近い腫瘍縮小効果を示した症例が見られ、セルペルカチニブの投与により、顕著な腫瘍縮小効果が期待できると考えられた。なお、コホート 1 及び 2 の奏効例で認められた *RET* 融合遺伝子には CCDC6-*RET*、KIF5B-*RET*、NCOA4-*RET*、ERC1-*RET*、PRKAR1A-*RET* などが含まれ、*RET* 融合遺伝子の種類に関わらず奏効が認められた。その他、コホート 1 の NSCLC での無増悪生存期間（PFS）の中央値は 20.67 カ月（95%信頼区間 19.3-未到達）、コホート 2 の NSCLC では PFS は中央値に到達していない。全生存期間（OS）についてもコホート 1 及びコホート 2 の NSCLC では中央値に到達していない。

以上、*RET* 融合遺伝子の種類にかかわらず既治療及び未治療の *RET* 融合遺伝子陽性の NSCLC に対して有効性が示された。

安全性について、コホート 1 及びコホート 2 の NSCLC 患者のいずれかで発現割合が 10%以上であったグレード 3 以上の treatment-emergent adverse event（TEAE）は、高血圧（コホート 1、2 でそれぞれ 18.6%、20.4%、以下同順）、低ナトリウム血症（4.3%、14.3%）、ALT 増加（13.3%、10.2%）、AST 増加（10.0%、6.1%）であった。コホート 1 及びコホート 2 の NSCLC 患者において治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、コホート 1 及びコホート 2 でそれぞれ 6.7%及び 6.1%（以下同順）、治験薬の休薬に至った TEAE の発現割合は 48.1%及び 34.7%、治験薬の減量に至った TEAE の発現割合は 41.4%及び 38.8%であり、大きな問題となる事象は発現せず、忍容性が認められた。

以上から、セルペルカチニブは *RET* 融合遺伝子陽性の NSCLC に対して良好なベネフィット・リスクバランスを示したことから、本剤の効能又は効果（案）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」とすることが妥当と考えた。

なお、本剤は、*RET* 遺伝子異常を有する患者を対象とし、遺伝子異常の検査にコンパニオン診断薬を必要とすることから、関連する注意（案）として 5.1 を設定した。また、現在のところ、本剤の術後補助療法における有用性は確立していないと判断されたことから 5.2 を設定した。更に、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うことが必要と考えられたことから 5.3 を設定した。

1.8.2.4 参考文献

Subbiah V, Velcheti V, Tusch BB, et al. Selective RET kinase inhibition for patients with RET-altered cancers. *Ann Oncol*. 2018;29(8):1869-76. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy137>.

1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法及び用量（案）

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。

1.8.3.2 用法及び用量に関連する注意（案）

- 7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
7.2 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、休薬・減量・中止すること。

本剤の減量の目安

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

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度 ^{注)}	処置
ALT 又は AST 増加	グレード 3 又は 4	グレード 1 以下に回復するまで休薬し、回復後は 2 段階減量して投与再開できる。 再開後に 2 週間以上再発しない場合には、1 段階増量することができる。更に 4 週間以上再発しない場合には、もう 1 段階増量することができる。 減量した用量で投与中に再発した場合には、中止する。
QT 間隔延長	QTc 間隔>500msec	QTc 間隔<470msec に回復するまで休薬し、回復後は 1 段階減量して投与再開できる。 2 段階減量した用量で投与中に再発した場合には、中止する。
	重篤な不整脈を疑う所見や症状が認められた場合	中止する。
高血圧	グレード 3 又は 4	回復するまで休薬し、回復後は 1 段階減量して投与再開できる。
過敏症（アナフィラキシー等の重篤な過敏症を除く）	グレード 1～4	回復するまで休薬し、副腎皮質ステロイドの全身投与を考慮する。回復後は副腎皮質ステロイドを併用しながら 40mg1 日 2 回に減量して投与再開できる。 再開後に 7 日以上再発しない場合には、1 段階ずつ発現時の用量まで増量できる。増量後に 7 日以上再発しない場合には、副腎皮質ステロイドを漸減する。
上記以外の副作用	グレード 3 又は 4	回復するまで休薬し、回復後は 1 段階減量して投与再開できる。

注) グレードは NCI-CTCAE ver. 4.03 に準じる。

1.8.3.3 設定根拠

17001 試験では、第 I 相パートにおいて、20 mg 1 日 1 回～240 mg 1 日 2 回（BID）までの用量漸増を行い、セルペルカチニブの MTD 及び RP2D を決定した。17001 試験の第 I 相パート及び第 II 相パートを通じた各コホートの開始用量ごとの被験者数は以下の通りであった。

	RET Fusion Solid Tumors		RET Mutant MTC		Cohort 5 (N=166)	Cohort 6 (N= 4)
Disposition	Cohort 1 (N=252)	Cohort 2 (N= 66)	Cohort 3 (N=143)	Cohort 4 (N=115)		
Starting LOXO-292 Dose (n, %)						
20 mg QD	3 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)
20 mg BID	4 (1.6)	0 (0.0)	3 (2.1)	0 (0.0)	3 (1.8)	0 (0.0)
40 mg BID	7 (2.8)	1 (1.5)	4 (2.8)	1 (0.9)	3 (1.8)	0 (0.0)
60 mg BID	3 (1.2)	1 (1.5)	2 (1.4)	1 (0.9)	4 (2.4)	1 (25.0)
80 mg BID	6 (2.4)	1 (1.5)	7 (4.9)	3 (2.6)	3 (1.8)	0 (0.0)
120 mg BID	9 (3.6)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	8 (4.8)	0 (0.0)
160 mg QD	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
160 mg BID [1]	219 (86.9)	61 (92.4)	120 (83.9)	109 (94.8)	141 (84.9)	3 (75.0)
200 mg BID	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
240 mg BID	1 (0.4)	2 (3.0)	1 (0.7)	1 (0.9)	1 (0.6)	0 (0.0)
Treatment Status (n, %)						
Discontinued	79 (31.3)	14 (21.2)	38 (26.6)	10 (8.7)	46 (27.7)	1 (25.0)
Continuing	173 (68.7)	52 (78.8)	105 (73.4)	105 (91.3)	120 (72.3)	3 (75.0)
Study Status (n, %)						
Discontinued	65 (25.8)	7 (10.6)	31 (21.7)	5 (4.3)	31 (18.7)	1 (25.0)
Continuing	187 (74.2)	59 (89.4)	112 (78.3)	110 (95.7)	135 (81.3)	3 (75.0)

Abbreviations: BID = twice daily; LOXO-292 = selipergatinib; MTC = medullary thyroid cancer; N = number of patients in the population; n = number of patients within category; QD = once daily; RET = Rearranged during Transfection.

Percentage is calculated using the number of patients in the column heading as the denominator.

[1] 160 mg BID is the Recommended Phase 2 Dose.

用量制限毒性は、160 mg BID で 1 例（薬物過敏症）、240 mg BID で 2 例（血小板減少症及び腫瘍崩壊症候群）に発現した。この結果を踏まえ、RP2D を 160 mg BID と決定した。

17001 試験の結果、第 1.8.2.3 項に記載のように、RET 融合遺伝子の種類にかかわらず既治療及び未治療の RET 融合遺伝子陽性の NSCLC に対して、セルペルカチニブ 1 回 160 mg BID の有効性及び安全性が示されたことから、本剤の用法及び用量（案）を「通常、成人にはセルペルカチニブとして 1 回 160 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」とすることが妥当と考えた。

なお、他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する臨床成績が得られていないこと、及び各種副作用が認められた場合には休薬、減量等の対応が必要であることから、関連する注意（案）として 7.1 ～7.2 を設定した。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）は、本剤の国際共同臨床試験及びその他試験結果並びに企業中核データシート〔Company Core Data Sheet（CCDS）〕を参考にして設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。	患者の安全確保及び適正使用の観点から、他の抗悪性腫瘍剤の添付文書の記載を参考に設定した。
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対しアナフィラキシー等の重篤な過敏症の既往歴のある患者	添付文書で注意喚起すべき一般的な事項として設定した。なお、本剤の副作用としての過敏症と区別するため具体的な事象を例示した。
8. 重要な基本的注意 8.1 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。	LIBRETTO-001 試験 においてこれらの事象が認められたため、検査及び観察の必要性について設定した。
8.2 QT 間隔延長があらわれることがあるので、本剤の投与開始前には患者の QTc 間隔が 470msec 以下であることを確認するとともに血清電解質検査（カリウム、マグネシウム等）を行うこと。心電図及び血清電解質検査を投与開始後 1 週間時点及び投与開始後 6 ヶ月間は毎月 1 回行い、以降も必要に応じて行うこと。また、必要に応じて電解質補正を行うこと。	
8.3 高血圧があらわれることがあるので、本剤の投与開始前に血圧が適切に管理されていることを確認すること。本剤投与中は定期的に血圧を測定すること。	
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者 QT 間隔延長が発現するおそれがある。先天性/後天性 QT 延長症候群又はその他不整脈の要因になる病態を有する患者には慎重に投与すること。 9.1.2 高血圧症の患者 高血圧が悪化するおそれがある。	LIBRETTO-001 試験 において認められた特に注意が必要な事象に関して設定した。
9.3 肝機能障害患者 9.3.1 重度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh 分類 C） 減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。	様々な重症度の肝機能障害を有する被験者を対象とした本剤の薬物動態試験において、重度の肝機能障害を有する被験者では、正常な肝機能を有する被験者と比較して、曝露量（AUC）が顕著に増加したため、重度の肝障害のある患者に対する注意喚起として設定した。
9.4 生殖能を有する者 9.4.1 妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。 9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与	本剤の妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への臨床使用経験はないが、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において胎児死亡及び奇形が認められたこと、ラット小核試

使用上の注意（案）			設定根拠
中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。			験において遺伝毒性が陽性であったこと、ラットを用いた受胎能に関する試験及びミニプタを用いた反復毒性投与試験において雌雄生殖器官への障害が認められていることから、妊娠可能な女性又はパートナーが妊娠する可能性のある男性への注意喚起として設定した。
9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験において、臨床曝露量（AUC）と同程度の曝露量で胎児死亡及び奇形が認められている。			本剤の妊婦又は妊娠している可能性のある女性への臨床使用経験はないが、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において胎児死亡及び奇形が認められたため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への注意喚起として設定した。
9.6 授乳婦 授乳しないことが望ましい。乳汁移行に関するデータはないが、本剤はBCRPの基質であるため、乳汁移行の可能性がある。			本剤の乳汁中への移行、授乳された乳児への影響及び授乳産生への影響を検討した試験はないが、授乳婦に対する一般的な注意喚起として設定した。
9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。			小児等を対象とした臨床試験結果は得られていないことから設定した。
10. 相互作用 本剤は、主にCYP3A4によって代謝され、CYP2C8及び3Aの阻害作用を示す。また、本剤の溶解度はpHの上昇により低下する。			これらの薬剤又は製品との併用により、本剤の血中濃度が上昇又は低下するおそれがあるため設定した。
10.2 併用注意（併用に注意すること）			
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
CYP2C8の基質となる薬剤 レバグリニド ピオグリタゾン モンテルカスト等	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がCYP2C8を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	
CYP3Aの基質となる薬剤 ミダゾラム トリアゾラム ロミタピド等	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がCYP3Aを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	
CYP3A阻害剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン エリスロマイシン等	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤がCYP3Aを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	
CYP3A誘導剤 リファンピシン フェニトイン ボセンタン等	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、CYP3A誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等がCYP3Aを誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。	
セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有製品	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、摂取しないよう注意すること。		
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール ランソプラゾール エソメプラゾール等	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、食後に投与すること。	これらの薬剤による胃内pHの上昇により、本剤の吸収が低下し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。	
H ₂ 受容体拮抗剤 ラニチジン ファモチジン シメチジン等	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けるこ		

使用上の注意（案）			設定根拠																																				
	と。やむを得ず併用する場合には、本剤と服用時間をずらすこと(ラニチジンを本剤投与 10 時間前及び 2 時間後に投与したときの本剤の血中濃度への影響は限定的であった)。																																						
制酸剤 炭酸カルシウム 水酸化マグネシウム 水酸化アルミニウム等	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤と服用時間をずらすこと(制酸剤を本剤投与 2 時間前又は 2 時間後に投与したときの本剤の血中濃度への影響は限定的であった)。																																						
<p>11. 副作用</p> <p>次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 肝機能障害（39.4%）</p> <p>11.1.2 QT 間隔延長（14.4%）</p> <p>11.1.3 過敏症（10.6%）</p> <p>発疹、発熱等の症状を伴う遅発性の過敏症があらわれることがある。</p> <p>1.1.4 高血圧（29.4%）</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用分類</th><th>20%以上</th><th>5～20%未満</th><th>5%未満</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>消化器</td><td>口内乾燥 (42.8%)、下痢</td><td>悪心、腹痛、便秘</td><td>嘔吐</td></tr> <tr> <td>一般・全身及び投与部位反応</td><td>浮腫、疲労</td><td>発熱</td><td></td></tr> <tr> <td>呼吸器</td><td></td><td></td><td>鼻出血、肺臓炎</td></tr> <tr> <td>代謝・栄養障害</td><td></td><td>食欲減退</td><td></td></tr> <tr> <td>精神神経系</td><td></td><td>頭痛、浮動性めまい</td><td></td></tr> <tr> <td>皮膚</td><td>発疹</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>血液</td><td></td><td>好中球減少、血小板減少</td><td>貧血</td></tr> <tr> <td>臨床検査値異常</td><td></td><td>血中クレアチニン増加</td><td>リンパ球減少症、低マグネシウム血症</td></tr> </tbody> </table>			副作用分類	20%以上	5～20%未満	5%未満	消化器	口内乾燥 (42.8%)、下痢	悪心、腹痛、便秘	嘔吐	一般・全身及び投与部位反応	浮腫、疲労	発熱		呼吸器			鼻出血、肺臓炎	代謝・栄養障害		食欲減退		精神神経系		頭痛、浮動性めまい		皮膚	発疹			血液		好中球減少、血小板減少	貧血	臨床検査値異常		血中クレアチニン増加	リンパ球減少症、低マグネシウム血症	<p>本剤の副作用として臨床試験の結果から本剤投与との間に関連性があると判断された事象を CCDS の記載を参考に設定した。なお、事象の頻度は LIBRETTO-001 試験の第 II 相パートのコホート 1 及び 2 に組み入れられた NSCLC 患者の頻度に基づき算出した。</p>
副作用分類	20%以上	5～20%未満	5%未満																																				
消化器	口内乾燥 (42.8%)、下痢	悪心、腹痛、便秘	嘔吐																																				
一般・全身及び投与部位反応	浮腫、疲労	発熱																																					
呼吸器			鼻出血、肺臓炎																																				
代謝・栄養障害		食欲減退																																					
精神神経系		頭痛、浮動性めまい																																					
皮膚	発疹																																						
血液		好中球減少、血小板減少	貧血																																				
臨床検査値異常		血中クレアチニン増加	リンパ球減少症、低マグネシウム血症																																				
<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤交付時の注意</p> <p>PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。</p>			<p>PTP の誤飲対策について注意喚起するため設定した。</p>																																				
<p>15. その他の注意</p> <p>15.2 非臨床試験に基づく情報</p> <p>15.2.1 セルペルカチニブは、ラット小核試験において、臨床用量 160mg1 日 2 回で得られる C_{max} の 5.2 倍に相当する用量で遺伝毒性が陽性であった。</p>			<p>非臨床試験における遺伝毒性試験の結果に基づき設定した。</p>																																				

使用上の注意（案）	設定根拠
15.2.2 反復投与毒性試験（ラット及びミニブタ）において、骨端成長板の異常（骨端軟骨異形成）がヒトに 160mg1 日 2 回の用量で投与したときの曝露量の 2 倍以上（ラット）あるいはヒトよりも低い曝露量（ミニブタ）で認められた。	非臨床試験において、骨の成長への影響が示唆されたため設定した。

レットヴィモカプセル 40mg

レットヴィモカプセル 80mg

1.9 一般的名称に係る文書

日本イーライリリー株式会社

目次

1.9 一般的名称に係る文書.....	1
---------------------	---

1.9 一般的名称に係る文書

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 82

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–1117) and Recommended (1–78) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 17, 2017* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 82

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–117) et recommandées (1–78) dans la *Liste récapitulative No. 17, 2017* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 82

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Resolución EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–117) y Recomendadas (1–78) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 17, 2017* (disponible sólo en CD-ROM).

selitrectinibum

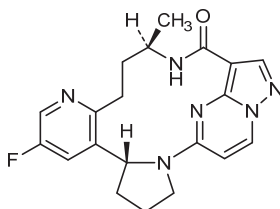
selitrectinib

(2²*R*,6*R*)-3⁵-fluoro-6-methyl-1(5,3)-pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidina-3(3,2)-pyridina-2(1,2)-pyrrolidinacyclooctaphan-8-one

sélitrectinib

(2²*R*,6*R*)-3⁵-fluoro-6-méthyl-1(5,3)-pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidina-3(3,2)-pyridina-2(1,2)-pyrrolidinacyclooctaphan-8-one

selitrectinib

(2²*R*,6*R*)-3⁵-fluoro-6-metil-1(5,3)-pirazolo[1,5-*a*]pyrimidina-3(3,2)-piridina-2(1,2)-pirrolidinaciclooctafan-8-onaC₂₀H₂₁FN₆O**selpercatinibum**

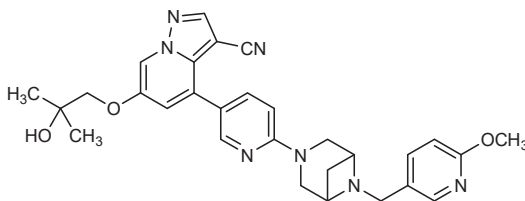
selpercatinib

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

selpercatinib

6-(2-hydroxy-2-méthylpropoxy)-4-(6-{6-[(6-méthoxypyridin-3-yl)méthyl]-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl}pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-3-carbonitrile

selpercatinib

6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-{6-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]piridina-3-carbonitriloC₂₉H₃₁N₇O₃**semorinemabum #**

semorinemab

immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* MAPT (microtubule-associated protein tau, tau)], monoclonal antibody;

	gamma4 heavy chain (1-444) [VH (<i>Homo sapiens</i> IGHV3-23*03 (88.7%) - (IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.8.10] (1-117) - <i>Homo sapiens</i> IGHG4*01 (CH1 (118-215), hinge S10>P (225) (216-227), CH2 M15.1>Y (249), S16>T (251), T18>E (253) (228-337), CH3 (338-442), CHS (443-444)) (118-444)], (131-219')-disulfide with kappa light chain (1'-219') [V-KAPPA (<i>Mus musculus</i> IGKV1-117*01 (90.0%) -IGKJ4*01(83.3%)/ <i>Homo sapiens</i> IGKV2-4*01 (85.4%) -IGKJ1*01 (100%)) [11.3.9] (1'-112') - <i>Homo sapiens</i> IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (158), V101 (196) (113'-219')]; dimer (223-223":226-226")-bisdisulfide
sémoriné Mab	immunoglobuline G4-kappa, anti-[<i>Homo sapiens</i> MAPT (protéine tau associée aux microtubules, tau)], anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma4 (1-444) [VH (<i>Homo sapiens</i> IGHV3-23*03 (88.7%) - (IGHD) - IGHJ4*01 (100%)) [8.8.10] (1-117) - <i>Homo sapiens</i> IGHG4*01 (CH1 (118-215), charnière S10>P (225) (216-227), CH2 M15.1>Y (249), S16>T (251), T18>E (253) (228-337), CH3 (338-442), CHS (443-444)) (118-444)], (131-219')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-219') [V-KAPPA (<i>Mus musculus</i> IGKV1-117*01 (90.0%) - IGKJ4*01(83.3%)/ <i>Homo sapiens</i> IGKV2-40*01 (85.4%) -IGKJ1*01 (100%)) [11.3.9] (1'-112') - <i>Homo sapiens</i> IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (158), V101 (196) (113'-219')]; dimère (223-223":226-226")-bisdisulfure
semorinemab	inmunoglobulina G4-kappa, anti-[<i>Homo sapiens</i> MAPT (proteína tau asociada a los microtúbulos, tau)], anticuerpo monoclonal; cadena pesada gamma4 (1-444) [VH (<i>Homo sapiens</i> IGHV3-23*03 (88.7%) - (IGHD) - IGHJ4*01 (100%)) [8.8.10] (1-117) - <i>Homo sapiens</i> IGHG4*01 (CH1 (118-215), bisagra S10>P (225) (216-227), CH2 M15.1>Y (249), S16>T (251), T18>E (253) (228-337), CH3 (338-442), CHS (443-444)) (118-444)], (131-219')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-219') [V-KAPPA (<i>Mus musculus</i> IGKV1-117*01 (90.0%) - IGKJ4*01(83.3%)/ <i>Homo sapiens</i> IGKV2-40*01 (85.4%) -IGKJ1*01 (100%)) [11.3.9] (1'-112') - <i>Homo sapiens</i> IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (158), V101 (196) (113'-219')]; dímero (223-223":226-226")-bisdisulfuro
	<p>Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada</p> <p>EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKLEWVAT 50</p> <p>INSGGTYYTYS PDSVKGRTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY 100</p> <p>SGAMDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP CSRSTSESTA ALGCLVKDYF 150</p> <p>PEPVTYSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPSS SLGKTITYTC 200</p> <p>NVDHKPSNTK VDKRVESEYK GPCCPCPAPF FLGGPSVFLF PPKPKDTLYI 250</p> <p>TREPEVTCVV VDVSEDEPEV QFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQFNSTYRVV 300</p> <p>SVLTIVLHQQW LNKKEYKCKV SNKGLPSSIE KTISKAKGP REPQVYTLPP 350</p> <p>SQEEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS 400</p> <p>FFLYSRLTVD KSRWQEGNVF SCSVMHEALH NHYTKSLSL SLGK 444</p> <p>Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera</p> <p>DDVLTQTPLS LFTVTPGQPAS ISCRSSQSIV HSNNGNTYLEW YLQKPGQSPQ 50</p> <p>LLIYKVSNRFP SGVDPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCFQGSGLVP 100</p> <p>WTFGQGTKEV IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVCL LNNFYPREAK 150</p> <p>VQWIKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKSDTYSLS SSTLTLSKAD YEKHKVYACE 200</p> <p>VTHQGLSSPV TKSFNRGEC 219</p> <p>Post-translational modifications</p> <p>Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro</p> <p>Intra-H (C23-C104) 22-96 144-200 258-318 364-422</p> <p>22"-96" 144"-200" 258"-318" 364"-422"</p> <p>Intra-L (C23-C104) 23'-93' 139'-199'</p> <p>23"-93" 139"-199"</p> <p>Inter-H-L (CH1 10-CL 126) 131-219' 131"-219"</p> <p>Inter-H-H (h 8, h 11) 223-223" 226-226"</p> <p>N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación</p> <p>H CH2 N84.4:</p> <p>294, 294"</p> <p>Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados</p> <p>C-terminal lysine clipping:</p> <p>H CHS K2:</p> <p>444, 444"</p>

薬生薬審発 0310 第 1 号
令和 2 年 3 月 10 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

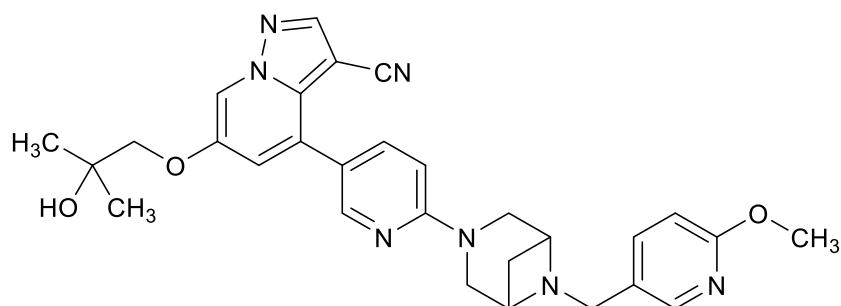
（参照）

「日本医薬品一般的名称データベース」<https://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。なお、本年 2 月末より当該 URL を変更しており、令和 2 年 4 月初頭以降は従前 URL でのアクセスは不可となります。）

登録番号 301-4-B4

JAN（日本名）：セルペルカチニブ

JAN（英名）：Selpercatinib



C₂₉H₃₁N₇O₃

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

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

レットヴィモカプセル 40mg

レットヴィモカプセル 80mg

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

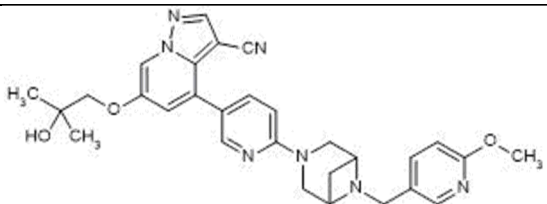
日本イーライリリー株式会社

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	1
------------------------------	---

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	化学名: 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 (別名: セルペルカチニブ及びその製剤)
構造式	
効能・効果	<i>RET</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体: セルペルカチニブ 製剤: レットヴィモカプセル 40mg (1 カプセル中 40 mg 含有) レットヴィモカプセル 80mg (1 カプセル中 80 mg 含有)

毒性

単回投与毒性（経口）

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

a：ラット小核予備試験（単回投与）の成績から推定した。

b：ミニブタ 14 日間投与毒性試験の初回投与後の成績から推定した。

反復投与毒性（経口）

動物種 期間	用量 (mg/kg)	NOAEL (mg/kg)	主な毒性所見
ラット 28 日間	雄：5, 20, 75/45 ^a 雌：15, 50, 150/120 ^b	雄：20 雌：50	死亡又は切迫屠殺：75/45（雄 2 例）、150/120（雌 1 例） 75/45（雄）、150/120（雌）：円背位、立毛、削瘦（雄）、斜視（雌）、透明口腔内分泌物（雌）、被毛の汚れ（雌）、不正咬合及び白色切歯、粗毛（雌）、体重↓（雄）、体重増加量↓、摂餌量↓、総白血球数↑（雌）、好中球数↑（雌）、単球数↑（雌）、大型非染色細胞数↑（雌）、A/G 比↓（雌）、総タンパク↓、アルブミン↓、Ca↓、AST↑、γ-GTP↑、グルコース↓（雄）、尿素窒素↑（雌）、肝臓重量↓（雄）、胸腺重量↓（雄）、骨端軟骨異形成、骨髓細胞数減少、組織鉍質沈着、膵腺房細胞の変性／壊死（雄） 以下、非毒性的変化： 75/45（雄）、150/120（雌）：ブルンナー腺の陰窩／導管拡張（雄）、舌の上皮萎縮、肺泡マクロファージの増加、膵腺房細胞の変性／壊死（雌） ≥20（雄）：網状赤血球数↓、平均赤血球容積↑、平均赤血球ヘモグロビン↑、ALT↑、ALP↑、コレステロール↑、無機リン↑、ヘモグロビン↑、ヘマトクリット↑ 20（雄）：骨端軟骨異形成、膵腺房細胞の変性／壊死 ≥5（雄）：血小板数↓ ≥50（雌）：平均赤血球容積↑、平均赤血球ヘモグロビン↑、ALT↑、ALP↑、無機リン↑、ヘモグロビン↑、ヘマトクリット↑
ラット 91 日間	雄：2, 7.5, 20 雌：7.5, 25, 75	雄：7.5 雌：25	死亡又は切迫屠殺：2（雄 1 例）、25（雌 1 例）、いずれもセルペルカチニブ投与と関連しない 20（雄）、75（雌）：切歯の異常（不正咬合、白色切歯及び切歯喪失）、被毛菲薄化、骨髓細胞数減少、精巢の小型化又は軟化、精巣重量↓、精細管変性／萎縮、精巣上体の管腔内細胞残屑・管腔内精子↓、精巣上体重量↓、膣上皮の粘液分泌↑、性周期の変化（判定不能） 以下、非毒性的変化： 20（雄）、75（雌）：肺泡マクロファージ浸潤、総タンパク↓（雌）、A/G 比↓（雌）、無機リン↑、尿 pH↑、ヘモグロビン↑（雄）、ヘマトクリット↑（雄）、平均赤血球容積↑（雄）、平均赤血球ヘモグロビン↑（雄） ≥7.5（雄）：網状赤血球数↓ 7.5（雄）：精細管変性／萎縮 ≥25（雌）：膣上皮の粘液分泌↑及び性周期判定不能（1 例）、平均赤血球容積↑、平均赤血球ヘモグロビン↑、アルブミン↓ ≥7.5（雌）：ヘモグロビン又はヘマトクリット↑

	ミニブ タ 28日間	2, 5, 12	12	死亡又は切迫屠殺：なし 以下、非毒性的変化： 12：尿素窒素↑（雌）、ALP↑、カリウム↑、無機リン↑ ≥5：赤血球量↑、下顎リンパ節及び腸間膜リンパ節のリンパ球低細胞性 ≥2：舌及び前胃の上皮萎縮
	ミニブ タ 91日間	2, 5, 15 ^c	雄：＜2 雌：5	死亡又は切迫屠殺：15（雄3例、雌4例）、2（雌1例：セルペルカチニブ投与と関連しない） 15：跛行、起立不同意、横臥位、疼痛、赤色口腔内分泌物、活動性低下、食欲不振、前胃粘膜上皮の萎縮、変性／壊死、びらん／潰瘍及び／又は好中球性炎症、大腿骨の骨端軟骨の肥厚（骨端軟骨異形成）、卵巣の黄体減少及び黄体嚢胞、食道の粘膜萎縮、粘膜変性／壊死、好中球性炎症及び／又は潰瘍／びらん）、舌の粘膜萎縮、ALP↑、無機リン↑、尿素窒素↑、Na↑、尿検査値の変化（尿比重↑、尿タンパク↑） ≥2：精細管変性／萎縮、精巣上体の管腔内細胞残屑、精巣重量↓、精巣上体重量↓ 以下、非毒性的変化： 5：QTc（雌）↑ 2及び5：黄体嚢胞
<p>略語：↑＝増加、↓＝減少、A/G比＝アルブミン：グロブリン比、ALP＝アルカリフォスファターゼ、ALT＝アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST＝アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、Ca＝カルシウム、Na＝ナトリウム、γ-GTP＝γ-グルタミルトランスフェラーゼ活性、QTc＝心拍数で補正したQT</p> <p>a. 75 mg/kgの用量で投与を開始したが、Day 8～10に休薬した後、Day 11に45 mg/kgに減量した。</p> <p>b. 150 mg/kgの用量で投与を開始したが、Day 16に120 mg/kgに減量し、Day 18～20に休薬した後、Day 21に120 mg/kgで投与を再開した。</p> <p>c. Day 27に雄3例、Day 26に雌4例をそれぞれ瀕死屠殺した。同群の残りの動物についてはこの時点で投与を終了し、4週間の回復期間の後剖検した。</p>				
副作用	副作用発現率 566/653 例 (86.7%) 臨床検査値異常発現率 342/653 例 (52.4%)			
	副作用 の種類	件数／評価例数 (発現割合)	臨床検査値異常 の種類	件数／評価例数 (発現割合)
	口内乾燥	234/653 (35.8%)	ALT 増加	184/653 (28.2%)
	ALT 増加	184/653 (28.2%)	AST 増加	177/653 (27.1%)
	AST 増加	177/653 (27.1%)	心電図 QT 延長	97/653 (14.9%)
	高血圧	175/653 (26.8%)	血中クレアチニン増加	81/653 (12.4%)
	下痢	147/653 (22.5%)	血中 ALP 増加	51/653 (7.8%)
会社	日本イーライリリー株式会社 製剤：輸入			

レットヴィモカプセル 40mg

レットヴィモカプセル 80mg

1.12 添付資料一覧

日本イーライリリー株式会社

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
3.2.S.1	General Information	-	(20■年■月)	Eli Lilly and Company	国外	-	評価	-
3.2.S.2	Manufacture	-	(20■年■月)	Eli Lilly and Company	国外	-	評価	-
3.2.S.3	Characterisation	-	(20■年■月)	Eli Lilly and Company	国外	-	評価	-
3.2.S.4	Control of Drug Substance	-	(20■年■月)	Eli Lilly and Company	国外	-	評価	-
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	-	(20■年■月)	Eli Lilly and Company	国外	-	評価	-
3.2.S.6	Container Closure System	-	(20■年■月)	Eli Lilly and Company	国外	-	評価	-
3.2.S.7	Stability	-	(20■年■月)	Eli Lilly and Company	国外	-	評価	-

3.2.P 製剤

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product	-	(20■年■月)	Eli Lilly and Company	国外	-	評価	-
3.2.P.2	Pharmaceutical Development	-	(20■年■月)	Eli Lilly and Company	国外	-	評価	-
3.2.P.3	Manufacture	-	(20■年■月)	Eli Lilly and Company	国外	-	評価	-
3.2.P.4	Control of Excipients	-	(20■年■月)	Eli Lilly and Company	国外	-	評価	-
3.2.P.5	Control of Drug Product	-	(20■年■月)	Eli Lilly and Company	国外	-	評価	-
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	-	(20■年■月)	Eli Lilly and Company	国外	-	評価	-
3.2.P.7	Container Closure System	-	(20■年■月)	Eli Lilly and Company	国外	-	評価	-
3.2.P.8	Stability	-	(20■年■月)	Eli Lilly and Company	国外	-	評価	-

3.2.A その他

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
3.2.A.1	Facilities and Equipment	-	-	-	-	-	-	-
3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation	-	(20■年■月)	Eli Lilly and Company	国外	-	評価	-
3.2.A.3	Novel Excipients	-	-	-	-	-	-	-

3.2.R 各種の要求資料

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
3.2.R	Regional Information	-	-	-	-	-	-	-

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.1.1.1	LOXO-292-PHARM-003 : Non-GLP Studies Characterizing the Biochemical Activity of AR00494192 (ARRY-192, LOXO-292)	■■■■■	(20■年■月)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	国外	社内報	評価	-
4.2.1.1.2	LOXO-292-PHARM-028 : Non-GLP Study Characterizing the Biochemical Activity of LOX-00010001 (LOXO-292) on RET, RET mutants, and non-RET Kinases	■■■■■	(20■年■月)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	国外	社内報	評価	-
4.2.1.1.3	LOXO-292-PHARM-021 : Non-GLP Studies Characterizing the Enzyme Inhibition of LOX-00010001-001 against RET and five RET Mutations	■■■■■ ■	(20■年■月)	LOXO Oncology, Inc.	国外	社内報	評価	-
4.2.1.1.4	LOXO-292-PHARM-027 : Non-GLP Studies Characterizing the Cellular and Enzyme Inhibition of LOX-00010001-001 Against the RET (G810S) Mutation	■■■■■	(20■年■月)	LOXO Oncology, Inc.	国外	社内報	評価	-
4.2.1.1.5	LOXO-292-PHARM-012 : Non-GLP Studies Characterizing the Cellular Activity of AR00494192 (LOXO-292) Against KIF5B- RET wt, KIF5B-RET V804L, KIF5B-RET V804M, and RET M918T	■■■■■	(20■年■月)	■■■■■ ■■■■■	国外	社内報	評価	-

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.1.1.6	LOXO-292-PHARM-020 : Non-GLP Studies Characterizing the Cellular Activity of LOX-00010001-001 Against the KIF5B-RET wt, KIF5B-RET V804L, KIF5B-RET V804M and RET M918T		(20 年 月)	LOXO Oncology, Inc.	国外	社内報	評価	-
4.2.1.1.7	LOXO-292-PHARM-016 : OncoPanel Multiplexed Cytotoxicity Assay		(20 年 月)		国外	社内報	評価	-
4.2.1.1.8	LOXO-292-PHARM-008 : Exploratory (Non-GLP) Study Evaluating Inhibition of Phospho-RET in NIH-3T3 KIF5B-RET Stably Transfected Tumors Following Treatment with a Single Dose of AR192 in Nu/Nu NCr Mice		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価	-
4.2.1.1.9	LOXO-292-PHARM-006 : Anti-tumor activity of AR00494192 in 3T3 KIF5B RET, clone 5, tumor-bearing animals		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価	-
4.2.1.1.10	LOXO-292-PHARM-007 : Exploratory (non-GLP) study evaluating the effect of AR192 on growth of NIH 3T3 KIF5B-RET V804M tumors in nu/nu NCr mice		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価	-
4.2.1.1.11	LOXO-292-PHARM-004 : Exploratory (non-GLP) study evaluating the effect of AR192 on growth of TT human thyroid carcinoma xenografts in nu/nu NCr mice		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価	-
4.2.1.1.12	LOXO-292-PHARM-005A1 : Exploratory (non-GLP) study evaluating the effect of AR192 on growth of LC-2/ad human lung carcinoma xenografts in SCID beige mice		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価	-
4.2.1.1.13	LOXO-292-PHARM-001 : In Vivo Efficacy Study of Loxo's Test Compounds in the Treatment of HuPrime® Colorectal Cancer Xenograft Model CR2518 and CR2545		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価	-
4.2.1.1.14	LOXO-292-PHARM-017 : In Vivo Evaluation of Loxo Oncology Agent LOXO-292 in Champions TumorGraft® Model CTG-0838 of Human Non-Small Cell Lung Cancer in Immunocompromised Mice		(20 年 月)		国外	社内報	評価	-
4.2.1.1.15	LOXO-292-PHARM-021 : In Vivo Test of Efficacy of LOXO-292 in the Treatment of PDX CR2518 Intracranial Xenograft in nude mice		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価	-

4.2.1.2 副次的薬理試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.1.2.1	LOXO-292-PHARM-022 : Non-GLP Study Characterizing the Biochemical and Cellular Activity of LOX-00010001 (LOXO-292) on non-RET Kinases		(20 年 月)		国外	社内報	評価	-
4.2.1.2.2	LOXO-292-PHARM-026 : Non-GLP Study Characterizing the Binding of LOX-00010001 (LOXO-292) to TIE1 Kinase		(20 年 月)		国外	社内報	評価	-
4.2.1.2.3	LOXO-292-PHARM-010 : Cell biology studies evaluating antitarget inhibition of phosphor-FGFR1, phosphor-FGFR2 and phosphor-KDR (VEGFR2)		(20 年 月)		国外	社内報	評価	-
4.2.1.2.4	LOXO-292-PHARM-025 : Non-GLP characterization of FGFR1 target-engagement by LOXO-292 & BGJ398 using a cell-based NanoBRET assay.		(20 年 月)	LOXO Oncology, Inc.	国外	社内報	評価	-
4.2.1.2.5	LOXO-292-PHARM-009 : Inhibitory Impact of 10 Compounds on the Cellular Kinase Activity of VEGF-R3		(20 年 月)		国外	社内報	評価	-
4.2.1.2.6	LOXO-292-PHARM-011 : Non-GLP Studies Characterizing the Cellular Effect of AR00494192 (LOXO-292) on Mitotic Arrest in SW620 Cells		(20 年 月)		国外	社内報	評価	-
4.2.1.2.7	LOXO-292-PHARM-002 : In Vitro Pharmacology Study of One Compound		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価	-
4.2.1.2.8	LOXO-292-PHARM-023 : Non-GLP Study Characterizing the Biochemical Activity of A0008751 (N-oxide metabolite of LOXO-292) on RET Kinase		(20 年 月)		国外	社内報	評価	-
4.2.1.2.9	LOXO-292-PHARM-029 : Non-GLP Study Characterizing the Inhibition of RET by LOXO-292 Metabolites		(20 年 月)		国外	社内報	評価	-

4.2.1.3 安全性薬理試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.1.3.1	LOXO-292-SPHARM-001 : In Vitro Effect of AR00494192-04 on Nav1.5 (peak and late), Cav1.2, hERG and KvLQT1/mink Currents Recorded from Expression Systems		(20 年 月)		国外	社内報	参考	-
4.2.1.3.2	LOXO-292-SPHARM-002 : LOXO-292: Effects on Cardiovascular System in the Conscious Mini-pig using Radiotelemetry Following Oral Administration		20 年 月～20 年 月		国外	社内報	評価	-
4.2.1.3.3	LOXO-292-SPHARM-003 : Effect of LOXO-292 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells		20 年 月～20 年 月		国外	社内報	評価	-
4.2.1.3.4	LOXO-292-SPHARM-004 : Respiratory Safety Pharmacology Evaluation Using Head-Out Plethysmography of LOXO-292 following Oral Gavage Administration to Male Rats		20 年 月～20 年 月		国外	社内報	評価	-

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	提出なし							

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.2.1.1	LOXO-292-DMPK-001-A1 : Amendment 1 to HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of LOXO-292 from Rat K2EDTA Plasma		20 年 月～20 年 月 (改訂版 : 20 年 月)		国外	社内報	評価	-
4.2.2.1.2	LOXO-292-DMPK-048 : Addendum 1 to HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of LOXO-292 from Rat K2EDTA Plasma Whole Blood Stability		20 年 月～20 年 月		国外	社内報	評価	-
4.2.2.1.3	LOXO-292-DMPK-002 : HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of LOXO-292 from Minipig K2EDTA Plasma		20 年 月～20 年 月		国外	社内報	評価	-
4.2.2.1.4	LOXO-292-DMPK-049 : Addendum 1 to HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of LOXO-292 from Minipig K2EDTA Plasma Whole Blood Stability		20 年 月～20 年 月		国外	社内報	評価	-

4.2.2.2 吸収

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.2.2.1	LOXO-292-DMPK-008 : Pharmacokinetics of LOXO-292 Following Single PO or IV Dose Administration to CD-1 Mice		20 年 月～20 年 月		国外	社内報	評価	-
4.2.2.2.2	LOXO-292-DMPK-009 : Pharmacokinetics of LOXO-292 Following Single PO or IV Dose Administration to Sprague Dawley Rats		20 年 月～20 年 月		国外	社内報	評価	-
4.2.2.2.3	LOXO-292-DMPK-032 : Pharmacokinetics of LOXO-292 following single PO or IV dose administration of LOXO-292 to Sprague Dawley rats		20 年 月～20 年 月		国外	社内報	評価	-
4.2.2.2.4	LOXO-292-DMPK-011 : Pharmacokinetics of LOXO-292 Following Single IV or PO Administration to Beagle Dogs		20 年 月～20 年 月		国外	社内報	評価	-
4.2.2.2.5	LOXO-292-DMPK-004 : Pharmacokinetics of LOXO-292 Free Base and LOXO-292 Phosphate Salt Following Single PO or IV Dose Administration to Gottingen Mini-Pigs and a Yorkshire Pig		20 年 月～20 年 月		国外	社内報	評価	-
4.2.2.2.6	LOXO-292-DMPK-005 : Pharmacokinetics of LOXO-292 Following Single PO Administration to Cynomolgus Monkeys		20 年 月～20 年 月		国外	社内報	評価	-
4.2.2.2.7	LOXO-292-DMPK-024 : Pharmacokinetics of LOXO-292 in neat and blended formulations following single PO dose administration to dogs		20 年 月～20 年 月		国外	社内報	評価	-

4.2.2.3 分布

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.2.3.1	LOXO-292-DMPK-029 : Quantitative Whole-Body Autoradiography in Male Long Evans Rats After a Single Oral Administration of [14C]LOXO-292		20 年 月 ～ 20 年 月		国外	社内報	評価	-
4.2.2.3.2	LOXO-292-DMPK-012 : Assessment of Reversible Protein Binding of ARRY-192 in Mouse, Rat, Minipig, Dog and Human Plasma by Equilibrium Dialysis		20 年 月 ～ 20 年 月		国外	社内報	評価	-
4.2.2.3.3	LOXO-292-DMPK-013 : In Vitro Partitioning of ARRY-192 into Mouse, Rat, Dog and Human Blood and Plasma		20 年 月 ～ 20 年 月		国外	社内報	評価	-

4.2.2.4 代謝

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.2.4.1	LOXO-292-DMPK-015 : In Vitro Stability of ARRY-192 in Human Whole Blood		20 年 月 ～ 20 年 月		国外	社内報	参考	-
4.2.2.4.2	LOXO-292-DMPK-016 : In Vitro Metabolic Stability of ARRY-192 in Liver Microsomes and Hepatocytes across Species		20 年 月 ～ 20 年 月		国外	社内報	評価	-
4.2.2.4.3	LOXO-292-DMPK-021 : In Vitro Metabolism of ARRY-192 in Hepatocytes and Liver Microsomes of Multiple Species		20 年 月 ～ 20 年 月		国外	社内報	評価	-
4.2.2.4.4	LOXO-292-DMPK-022 : Metabolites of ARRY-192 in Plasma from Mouse, Rat, Dog and Minipig		20 年 月 ～ 20 年 月		国外	社内報	評価	-
4.2.2.4.5	LOXO-292-DMPK-030 : Exposure Margin Determination for LOXO-292 and Identified Metabolites in Matrix-Normalized Rat, Minipig, and Human Plasma Samples and Cross-Subject Exposure Comparison in Plasma from Individual Human Subjects		20 年 月 ～ 20 年 月		国外	社内報	評価	-

4.2.2.5 排泄

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	提出なし							

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.2.6.1	LOXO-292-DMPK-006 : Pharmacokinetics of LOXO-292 in Three Formulations Following Single PO Dose Administration to Dogs		20 年 月 ～ 20 年 月		国外	社内報	評価	-

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	提出なし							

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	提出なし							

4.2.3.2 反復投与毒性試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.2.1	LOXO-RET-TOX-006 : A 4-Day Dose Finding Toxicity and Toxicokinetic Study of AR00494192 in Sprague-Dawley Rats		(20 年 月)		国外	社内報	参考	-
4.2.3.2.2	LOXO-RET-TOX-007 : A 14-Day Dose Range Finding Toxicity and Toxicokinetic Study of AR00494192 in Sprague-Dawley Rats		(20 年 月)		国外	社内報	参考	-
4.2.3.2.3	LOXO-292-TOX-001 : 28-Day Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with LOXO-292 in Rats with a 28-Day Recovery Phase		20 年 月 ～ 20 年 月		国外	社内報	評価	-
4.2.3.2.4	LOXO-292-TOX-011 : A 13-Week Daily Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study of LOXO-292 in Rats with a 4-Week Recovery Phase		20 年 月 ～ 20 年 月		国外	社内報	評価	-

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.2.5	LOXO-RET-TOX-008 : A 14-Day Daily Repeat Dose Oral Toxicity and Toxicokinetic Study of a RET inhibitor, AR00494192, in Gottingen Minipigs		(20 年 月)		国外	社内報	参考	-
4.2.3.2.6	LOXO-292-TOX-002 : 4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with LOXO-292 in Gottingen Minipigs with a 4-Week Recovery Phase		20 年 月～20 年 月		国外	社内報	評価	-
4.2.3.2.7	LOXO-292-TOX-012 : A 13-Week Daily Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study of LOXO-292 in Gottingen Minipigs with a 4-Week Recovery Phase		20 年 月～20 年 月		国外	社内報	評価	-

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 In Vitro試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.3.1.1	LOXO-292-TOX-005 : Bacterial Reverse Mutation Assay		(20 年 月)		国外	社内報	参考	-
4.2.3.3.1.2	LOXO-292-TOX-006 : Bacterial Reverse Mutation Assay		20 年 月～20 年 月		国外	社内報	評価	-
4.2.3.3.1.3	LOXO-292-TOX-007 : In Vitro Mammalian Cell Micronucleus Assay in Human Peripheral Blood Lymphocytes (HPBL)		20 年 月～20 年 月		国外	社内報	評価	-

4.2.3.3.2 In Vivo試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.3.2.1	LOXO-292-TOX-013 : In Vivo Mammalian Erythrocyte Micronucleus Dose Range Finder Assay in Rats (non-GLP)		(20 年 月)		国外	社内報	参考	-
4.2.3.3.2.2	LOXO-292-TOX-018 : In Vivo Mammalian Erythrocyte Micronucleus Dose Range Finder Assay in Rats (GLP)		20 年 月～20 年 月		国外	社内報	評価	-
4.2.3.3.2.3	LOXO-292-TOX-021 : In Vivo Mammalian Erythrocyte Micronucleus Assay in rats		20 年 月～20 年 月		国外	社内報	評価	-

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	提出なし							

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	提出なし							

4.2.3.4.3 その他の試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	提出なし							

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.5.1.1	LOXO-292-TOX-025 : A Fertility and General Reproduction Study of LOXO-292 Administered by Oral (Gavage) in Male Rats		20 年 月～20 年 月		国外	社内報	評価	-
4.2.3.5.1.2	LOXO-292-TOX-023 : A Fertility and Early Embryonic Development Study of LOXO-292 Administered by Oral (Gavage) in Female Rats		20 年 月～20 年 月		国外	社内報	評価	-

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.5.2.1	LOXO-292-TOX-009 : An Oral (Gavage) Dose Range-Finding Study of the Effects of LOXO-292 on Embryo/Fetal Development in Rats		(20 年 月)		国外	社内報	評価	-

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	提出なし							

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	提出なし							

4.2.3.6 局所刺激性試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	提出なし							

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	提出なし							

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	提出なし							

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	提出なし							

4.2.3.7.4 依存性試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	提出なし							

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	提出なし							

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	提出なし							

4.2.3.7.7 その他の試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.7.7.1	AF82KD.502E.BTL : Bacterial Reverse Mutation Assay	■■■■■	20■■年■月～20■■年■月	■■■■■	国外	社内報	評価	-
4.2.3.7.7.2	LOXO-292-TOX-004 : Neutral Red Uptake Phototoxicity Assay of LOXO-292 in BALB/c 3T3 Mouse Fibroblasts	■■■■■	20■■年■月～20■■年■月	■■■■■	国外	社内報	評価	-
4.2.3.7.7.3	LOXO-292-TOX-003 : LOXO-292 Molar Extinction coefficient Determination	■■■■■	(20■■年■月)	■■■■■	国外	社内報	参考	-

4.3 参考文献

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	参考文献	申請電子 データの 提出有無
4.3.1	Multiple endocrine neoplasia type 2B mutation in human RET oncogene induces medullary thyroid carcinoma in transgenic mice.	Acton DS. et al.	-	-	-	<i>Oncogene</i> . 2000 Jun 22;19(27):3121-5.	参考文献	
4.3.2	The Structure and Growth of the Incisor Teeth of the Albino Rat.	Addison WHF. et al.	-	-	-	<i>J Morphol</i> . 1915;26(1): 43-96.	参考文献	
4.3.3	Exomic Sequencing of Medullary Thyroid Cancer Reveals Dominant and Mutually Exclusive Oncogenic Mutations in RET and RAS	Agrawal N. et al.	-	-	-	<i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2013;98(2):E364 -9.	参考文献	
4.3.4	RET fusion genes are associated with chronic myelomonocytic leukemia and enhance monocytic differentiation	Ballerini P. et al.	-	-	-	<i>Leukemia</i> . 2012;26:2384-9.	参考文献	
4.3.5	Pharmacological Characterization of CP-547,632, a Novel Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 Tyrosine Kinase Inhibitor for Cancer Therapy	Beebe JS et al.	-	-	-	<i>Cancer Res</i> . 2003;63:7301-9.	参考文献	
4.3.6	Prevalence and clinical consequences of elevated Ca x P product in hemodialysis patients	Block GA.	-	-	-	<i>Clin Nephrol</i> . 2000;54:318-24.	参考文献	
4.3.7	Functional characterization of a novel FGFR10P-RET rearrangement in hematopoietic malignancies	Bossi D. et al.	-	-	-	<i>Mol Oncol</i> . 2014;8:221-31.	参考文献	
4.3.8	The Ret Receptor Tyrosine Kinase Pathway Functionally Interacts with the ERα Pathway in Breast Cancer	Boulay A. et al.	-	-	-	<i>Cancer Res</i> . 2008;68(10):3743-51.	参考文献	

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	参考文献	申請電子 データの 提出有無
4.3.9	Kinase Regulation of Human MHC Class I Molecule Expression on Cancer Cells	Brea EJ. et al.	-	-	-	<i>Cancer Immunol Res.</i> 2016;4:936-47.	参考文献	
4.3.10	Cartilage Dysplasia and Tissue Mineralization in the Rat Following Administration of a FGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor	Brown AP. et al.	-	-	-	<i>Toxicol Pathol.</i> 2005;33:449-55.	参考文献	
4.3.11	Integrated Genomic Characterization of Papillary Thyroid Carcinoma	The Cancer Genome Atlas Research Network	-	-	-	<i>Cell.</i> 2014;159:676-90.	参考文献	
4.3.12	Single missense mutation in the tyrosine kinase catalytic domain of the RET protooncogene is associated with multiple endocrine neoplasia type 2B	Carlson KM. et al.	-	-	-	<i>Proc Natl Acad Sci U S A.</i> 1994;91:1579-83.	参考文献	
4.3.13	Early cellular abnormalities induced by RET/PTC1 oncogene in thyroid-targeted transgenic mice.	Cho J. et al.	-	-	-	<i>Oncogene.</i> 1999;18(24):3659-65.	参考文献	
4.3.14	Developmental Toxicity Associated with Receptor Tyrosine Kinase Ret Inhibition in Reproductive Toxicity Testing	Clemens GR. et al.	-	-	-	<i>Birth Defects Research.</i> 2009;85:130-6.	参考文献	
4.3.15	Evaluation of Testicular Toxicity in Safety Evaluation Studies: The Appropriate Use of Spermatogenic Staging	Creasy DM.	-	-	-	<i>Toxicol Pathol.</i> 1997;25(2):119-31.	参考文献	
4.3.16	Nonproliferative and Proliferative Lesions of the Rat and Mouse Female Reproductive System	Dixon D. et al.	-	-	-	<i>Toxicol Pathol.</i> 2014;27: 1S-107S.	参考文献	
4.3.17	Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC	Donis-Keller H. et al.	-	-	-	<i>Hum Mol Genet.</i> 1993;2:851-6.	参考文献	
4.3.18	Targeting RET-driven cancers: lessons from evolving preclinical and clinical landscapes.	Drilon A. et al.	-	-	-	<i>Nat Rev Clin Oncol.</i> 2018;15(3):151-67.	参考文献	
4.3.19	Point mutation within the tyrosine kinase domain of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 28 and related sporadic tumours	Eng C. et al.	-	-	-	<i>Hum Mol Genet.</i> 1994;3:237-241.	参考文献	
4.3.20	25 Years of Small Molecular Weight Kinase Inhibitors: Potentials and Limitations	Fabbro D.	-	-	-	<i>Mol Pharmacol.</i> 2015;87:766-75.	参考文献	
4.3.21	Incisor Degeneration in Rats Induced by Vascular Endothelial Growth Factor/Fibroblast Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibition	Fletcher AM. et al.	-	-	-	<i>Toxicol Pathol.</i> 2010;38:267-79.	参考文献	
4.3.22	A new oncogene in human thyroid papillary carcinomas and their lymph-nodal metastases	Fusco A. et al.	-	-	-	<i>Nature.</i> 1987;328:170-2.	参考文献	
4.3.23	Expression of the RET Receptor Tyrosine Kinase and GDNFR-α in Normal and Leukemic Human Hematopoietic Cells and Stromal Cells of the Bone Marrow Microenvironment	Gattei V. et al.	-	-	-	<i>Blood.</i> 1997;89(8):2925-37.	参考文献	
4.3.24	VEGF couples hypertrophic cartilage remodeling, ossification and angiogenesis during endochondral bone formation	Gerber HP. et al.	-	-	-	<i>Nat Med.</i> 1999;5(6):623-8.	参考文献	
4.3.25	RET fusions observed in lung and colorectal cancers are sensitive to ponatinib	Gozgit JM. et al.	-	-	-	<i>Oncotarget.</i> 2018;9(51):29654-64.	参考文献	
4.3.26	Review of the Effects of Anti-Angiogenic Compounds on the Epiphyseal Growth Plate	Hall AP. et al.	-	-	-	<i>Toxicol Pathol.</i> 2006;34:131-47.	参考文献	
4.3.27	Rate of Normal Longitudinal Bone Growth in the Rat	Hansson LI. et al.	-	-	-	<i>Calcif Tissue Res.</i> 1972;10:238-51.	参考文献	
4.3.28	Fibroblast Growth Factor 23: A New Dimension to Diseases of Calcium-Phosphorus Metabolism	Hardcastle MR. et al.	-	-	-	<i>Vet Pathol.</i> 2015;770-84.	参考文献	
4.3.29	A mutation in the RET protooncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 28 and sporadic medullary thyroid carcinoma	Hofstra RMW. et al.	-	-	-	<i>Nature.</i> 1994;367:375-6.	参考文献	
4.3.30	Plasma-pooling methods to increase throughput for in vivo pharmacokinetic screening	Hop CECA. et al.	-	-	-	<i>J. Pharm Sci.</i> 1998;87(7):901-3.	参考文献	
4.3.31	Preclinical Modeling of KIF5B-RET Fusion Lung Adenocarcinoma.	Huang Q. et al.	-	-	-	<i>Mol Cancer Ther.</i> 2016;15(10):2521-9.	参考文献	
4.3.32	Glial cell-derived neuroregulators control type 3 innate lymphoid cells and gut defence	Ibiza S. et al.	-	-	-	<i>Nature.</i> 2016;535(7612):440-3.	参考文献	
4.3.33	Brunner's Gland Lesions in Rats Induced by a Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Inhibitor	Inomata A. et al.	-	-	-	<i>Toxicol Pathol.</i> 2014;42:1267-74.	参考文献	
4.3.34	Identification of Driving ALK Fusion Genes and Genomic Landscape of Medullary Thyroid Cancer	Ji JH. et al.	-	-	-	<i>PLoS Genet.</i> 2015;11(8):e1005467.	参考文献	
4.3.35	GDNF-mediated signaling via RET tyrosine 1062 is essential for maintenance of spermatogonial stem cells	Jijiwa M. et al.	-	-	-	<i>Genes Cells.</i> 2008;13:365-74.	参考文献	

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	参考文献	申請電子 データの 提出有無
4.3.36	A transforming KIF5B and RET gene fusion in lung adenocarcinoma revealed from whole-genome and transcriptome sequencing	Ju YS. et al.	-	-	-	<i>Genome Res.</i> 2012;22:436-445.	参考文献	
4.3.37	Spermatogenesis in the Microminipig	Kangawa A. et al.	-	-	-	<i>Toxicol Pathol.</i> 2016;44(7):974-86.	参考文献	
4.3.38	RET Aberrations in Diverse Cancers: Next-Generation Sequencing of 4,871 Patients	Kato S. et al.	-	-	-	<i>Clin Cancer Res.</i> 2016;23(8):1988-97.	参考文献	
4.3.39	Points to Consider in Designing and Conducting Juvenile Toxicology Studies	Kim NN. et al.	-	-	-	<i>Int J Toxicol.</i> 2017;36(4):325-339.	参考文献	
4.3.40	KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma	Kohno T. et al.	-	-	-	<i>Nat Med.</i> 2012;18:375-7.	参考文献	
4.3.41	(Lymph)angiogenic influences on hematopoietic cells in acute myeloid leukemia	Lee JY. et al.	-	-	-	<i>Exp Mol Med.</i> 2014;46:1-10.	参考文献	
4.3.42	Identification of new ALK and RET gene fusions from colorectal lung cancer biopsies	Lipson D. et al.	-	-	-	<i>Nat Med.</i> 2012;18(3):382-4.	参考文献	
4.3.43	Development of medullary thyroid carcinoma in transgenic mice expressing the RET protooncogene altered by a multiple endocrine neoplasia type 2A mutation.	Michiels FM. et al.	-	-	-	<i>Proc Natl Acad Sci U S A.</i> 1997;94(7):3330-5.	参考文献	
4.3.44	GDNF-RET Signaling in ER-Positive Breast Cancers Is a Key Determinant of Response and Resistance to Aromatase Inhibitors	Morandi A. et al.	-	-	-	<i>Cancer Res.</i> 2013;73:3783-95.	参考文献	
4.3.45	Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A	Mulligan LM. et al.	-	-	-	<i>Nature.</i> 1993;363:458-60.	参考文献	
4.3.46	RET revisited: expanding the oncogenic portfolio	Mulligan LM.	-	-	-	<i>Nat Rev Cancer.</i> 2014;14:173-86.	参考文献	
4.3.47	Implication of expression of GDNF /Ret signalling components in differentiation of bone marrow haemopoietic cells	Nakayama S. et al.	-	-	-	<i>Br J Haematol.</i> 1999;(105)50-7.	参考文献	
4.3.48	Glial Cell-Line Derived Neurotrophic Factor-Mediated RET Signaling Regulates Spermatogonial Stem Cell Fate	Naughton CK. et al.	-	-	-	<i>Biol Reprod.</i> 2006;74:314-21.	参考文献	
4.3.49	Nonproliferative and Proliferative Lesions of Gastrointestinal Tract, Pancreas and Salivary Glands of the Rat and Mouse	Nolte T. et al.	-	-	-	<i>J Toxicol Pathol.</i> 2016;29(1 Suppl):1S-124S.	参考文献	
4.3.50	Identification of a Kinase Profile that Predicts Chromosome Damage Induced by Small Molecule Kinase Inhibitors	Olaharski AJ. et al.	-	-	-	<i>J Comput Biol.</i> 2009;5(7):1-10.	参考文献	
4.3.51	Modeling Bone Marrow Toxicity Using Kinase Structural Motifs and the Inhibition Profiles of Small Molecular Kinase Inhibitors	Olaharski AJ. et al.	-	-	-	<i>Toxicol Sci.</i> 2010;118(1):266-75.	参考文献	
4.3.52	Expression of the c-ret proto-oncogene during mouse embryogenesis	Pachnis V. et al.	-	-	-	<i>Development.</i> 1993;119(4):1005-17.	参考文献	
4.3.53	Nonclinical Safety Evaluation of Sunitinib: A Potent Inhibitor of VEGF, PDGF, KIT, FLT3, and RET Receptors	Patyna S. et al.	-	-	-	<i>Toxicol Pathol.</i> 2008;36:905-916.	参考文献	
4.3.54	Ret receptor tyrosine kinase sustains proliferation and tissue maturation in intestinal epithelia	Perea D. et al.	-	-	-	<i>EMBO J.</i> 2017;36(20):3029-45.	参考文献	
4.3.55	Targeting the receptor tyrosine kinase RET sensitizes breast cancer cells to tamoxifen treatment and reveals a role for RET in endocrine resistance	Plaza-Menacho I. et al.	-	-	-	<i>Oncogene.</i> 2010;29:4648-57.	参考文献	
4.3.56	The RET/PTC3 oncogene: metastatic solid-type papillary carcinomas in murine thyroids.	Powell DJ Jr. et al.	-	-	-	<i>Cancer Res.</i> 1998;58(23):5523-8.	参考文献	
4.3.57	Proliferative and Nonproliferative Lesions of the Rat and Mouse Respiratory Tract	Renne R. et al.	-	-	-	<i>Toxicol Pathol.</i> 2009;37:5S-73S.	参考文献	
4.3.58	A comprehensive overview of the role of the RET proto-oncogene in thyroid carcinoma.	Romei C. et al.	-	-	-	<i>Nat Rev Endocrinol.</i> 2016;12(4):192-202.	参考文献	
4.3.59	A mouse model of KIF5B-RET fusion-dependent lung tumorigenesis.	Saito M. et al.	-	-	-	<i>Carcinogenesis.</i> 2014;35(11):2452-6.	参考文献	
4.3.60	Defects in the kidney and enteric nervous system of mice lacking the tyrosine kinase receptor Ret	Schuchardt A. et al.	-	-	-	<i>Nature.</i> 1994;367:380-3.	参考文献	
4.3.61	Germline ESR2 Mutation Predisposes to Medullary Thyroid Carcinoma and Causes Up-Regulation of RET Expression	Smith J. et al.	-	-	-	<i>Hum Mol Genet.</i> 2016;25:1836-45.	参考文献	
4.3.62	Inhibition of RET Increases the Efficacy of Antiestrogen and Is a Novel Treatment Strategy for Luminal Breast Cancer	Spanheimer PM. et al.	-	-	-	<i>Clin Cancer Res.</i> 2014;20:2115-25.	参考文献	
4.3.63	The landscape of kinase fusions in cancer	Stransky N. et al.	-	-	-	<i>Nat Commun.</i> 2014;5:4846-55.	参考文献	
4.3.64	EXPRESSION OF PROTO-ret mRNA IN EMBRYONIC AND ADULT RAT TISSUES	Tahira T. et al.	-	-	-	<i>Biochem Biophys Res Commun.</i> 1988;153:1290-5.	参考文献	
4.3.65	Activation of a Novel Human Transforming Gene, ref. by DNA Rearrangement	Takahashi M. et al.	-	-	-	<i>Cell.</i> 1985;42:581-8.	参考文献	
4.3.66	RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer	Takeuchi K. et al.	-	-	-	<i>Nat Med.</i> 2012;18:378-81.	参考文献	
4.3.67	Spatial and temporal expression of the ret proto-oncogene product in embryonic, infant and adult rat tissues	Tsuzuki T. et al.	-	-	-	<i>Oncogene.</i> 1995;10(1):191-8.	参考文献	

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	参考文献	申請電子 データの 提出有無
4.3.68	Report of the IWGT working group on strategy/interpretation for regulatory in vivo tests II. Identification of in vivo-only positive compounds in the bone marrow micronucleus test	Tweats DJ. et al.	-	-	-	<i>Mutat Res.</i> 2007;3;627(1):92-105.	参考文献	
4.3.69	Immunohistochemical Localization of Alkaline Phosphatase Histochemistry	Väänänen HK.	-	-	-	<i>Histochemistry.</i> 1980;65:143-8.	参考文献	
4.3.70	Tyrosine kinase receptor RET is a key regulator of Peyer's Patch organogenesis	Veiga-Fernandes H. et al.	-	-	-	<i>Nature.</i> 2007;446:547-51.	参考文献	
4.3.71	Exocrine Pancreas	Wallig MA. et al.	-	-	-	Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology. 3rd ed. WM Haschek, CG Rousseaux, and MA Wallig (eds). Academic Press, Amsterdam. 2013;2361-91.	参考文献	
4.3.72	The rearranged during transfection/papillary thyroid carcinoma tyrosine kinase is an estrogen-dependent gene required for the growth of estrogen receptor positive breast cancer cells	Wang C. et al.	-	-	-	<i>Breast Cancer Res Treat.</i> 2012;133(2):487-500.	参考文献	
4.3.73	ZD4190: An Orally Active Inhibitor of Vascular Endothelial Growth Factor Signaling with Broad-Spectrum Antitumor Efficacy	Wedge SR. et al.	-	-	-	<i>Cancer Res.</i> 2000;60:970-5.	参考文献	
4.3.74	The Female Rat Reproductive Cycle: A Practical Histological Guide to Staging	Westwood FR.	-	-	-	<i>Toxicol Pathol.</i> 2008;36:375-84.	参考文献	
4.3.75	AZD1152, a Selective Inhibitor of Aurora B Kinase, Inhibits Human Tumor Xenograft Growth by Inducing Apoptosis	Wilkinson RW. et al.	-	-	-	<i>Cancer Res.</i> 2007;13(12):3682-8.	参考文献	
4.3.76	Rapid conversion to resistance, of a colon PDX with ret-fusion, by Ponatib treatment could potentially be attributed to the introduction of the gate keeper mutation, V804M	Yang M. et al.	-	-	-	AACR Annual Meeting, 2015;Poster 3581.	参考文献	
4.3.77	Pan-FGFR Inhibition Leads to Blockade of FGF23 Signaling, Soft Tissue Mineralization, and Cardiovascular Dysfunction	Yanochko GM. et al.	-	-	-	<i>Toxicol Sci.</i> 2013;135(2):451-64.	参考文献	

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.2 全臨床試験一覧表

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.2	全臨床試験一覧表	-	-	-	-	-	-	-

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.1.1.1	治験総括報告書LOXO-RET-18015: 健康成人被験者にセルペルカチニブを単回投与したときの薬物動態に及ぼす食事及びプロトンポンプ阻害薬の影響を検討する非盲検、無作為化、クロスオーバー試験	-	2019年11月1日-2020年1月1日	米国	国外	社内報	参考	有り
5.3.1.1.2	治験総括報告書LOXO-RET-18016: 健康男性被験者を対象に ¹⁴ C]-セルペルカチニブの吸収、代謝及び排泄並びに絶対的バイオアベイラビリティを評価する第1相、非盲検、2パート試験	-	2019年11月1日-2020年1月1日	米国	国外	社内報	参考	無し

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.1.4.1	LOXO-292- DMPK-027 : HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of LOXO-292 from Human Plasma (Alturas Analytics Validation Study: AV17-LOXO292-01)		(20 年 月)		国外	社内報	参考	無し
5.3.1.4.2	LOXO-292- DMPK-033 : Addendum 2 to HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of LOXO-292 in Human K2EDTA Plasma Multi-Analyte Selectivity (Alturas Analytics Validation Study: AV17-LOXO292-01 Addendum 2)		(20 年 月)		国外	社内報	参考	無し
5.3.1.4.3	LOXO-292- DMPK-043 : HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of LOXO-292 from Human Plasma (Alturas Analytics Validation Study: AV17-LOXO292-01 Addendum 4)		(20 年 月)		国外	社内報	参考	無し
5.3.1.4.4	LOXO-292- DMPK-045 : Amendment 1 to Addendum 1 to HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of LOXO-292 in Human Plasma and Urine (Alturas Analytics Validation Study: AV17-LOXO292-01 Addendum 1, Amendment 1)		(20 年 月)		国外	社内報	参考	無し
5.3.1.4.5	LOXO-292- DMPK-046 : HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of LOXO-292 from Human Plasma Multi-Analyte Selectivity (Alturas Analytics Validation Study: AV17-LOXO292-01 Addendum 3)		(20 年 月)		国外	社内報	参考	無し
5.3.1.4.6	LOXO-292- DMPK-047 : Protein Binding Verification LOXO-292 in Human K2EDTA Plasma (Alturas Report Number: AD18-LOXO292-01)		(20 年 月)		国外	社内報	参考	無し
5.3.1.4.7	LOXO-292- DMPK-051 : HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of LOXO-292 from Human Plasma (Alturas Analytics Validation Study: AV17-LOXO292-01 Addendum 5)		(20 年 月)		国外	社内報	参考	無し

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.2.1.1 (4.2.2.3.2)	LOXO-292-DMPK-012 : Assessment of Reversible Protein Binding of ARRY-192 in Mouse, Rat, Minipig, Dog and Human Plasma by Equilibrium Dialysis		(20 年 月)		国外	社内報	評価	無し
5.3.2.1.2	LOXO-292-DMPK-060 : In Vitro Protein Binding of Selpercatinib (LOXO-292; LY3527723) in Human Plasma and Solutions of Human Alpha-1-Acid Glycoprotein, and Human Serum		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価	無し
5.3.2.1.3 (4.2.2.3.3)	LOXO-292-DMPK-013 : In Vitro Partitioning of ARRY-192 into Mouse, Rat, Dog and Human Blood and Plasma		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価	無し

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.2.2.1	LOXO-292-DMPK-010 : Assessment of ARRY-192 as an Inhibitor of Cytochromes P450 in Human Liver Microsomes (STUDYNUMBER: DM16-024)		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	参考	無し
5.3.2.2.2 (4.2.2.4.2)	LOXO-292-DMPK-016 : In Vitro Metabolic Stability of ARRY-192 in Liver Microsomes and Hepatocytes across Species		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価	無し
5.3.2.2.3	LOXO-292-DMPK-017 : Cytochrome P450 Reaction Phenotyping for ARRY-192 (STUDY NUMBER: DM16-029)		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	参考	無し
5.3.2.2.4	LOXO-292-DMPK-018 : In Vitro Assessment of the CYP Induction Potential of ARRY-192 in Primary Cultures of Human Hepatocytes (STUDY NUMBER: DM16-028)		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	参考	無し
5.3.2.2.5	LOXO-292-DMPK-019 : Assessment of ARRY-192 as a Substrate of Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) Using BCRP-Transfected MDCKII Cell Monolayers (STUDY NUMBER: DM16-026)		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	参考	無し

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.2.2.6	LOXO-292-DMPK-020 : Assessment of ARRY-192 as a Substrate and an Inhibitor of P-glycoprotein (P-gp) Using MDR1-Transfected LLC-PK1 Cell Monolayers (STUDY NUMBER: DM16-027)		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	参考	無し
5.3.2.2.7	LOXO-292- DMPK-034 : Assessment of LOXO-292 as a substrate of human OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 and MATE2-K mediated transport (Optivia Protocol # OPT-2018-097)		20 年 月		国外	社内報	参考	無し
5.3.2.2.8	LOXO-292- DMPK-035 : Assessment of LOXO-292 as an inhibitor of human OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, BCRP and BSEP mediated transport (Optivia Protocol # OPT-2018-096)		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	参考	無し
5.3.2.2.9	LOXO-292- DMPK-052 : Prediction of the Effect of CYP3A4 Inhibitors and Inducers on the Single and Multiple Dose Exposure of Selpercatinib (LOXO-292; LY3527723) in Healthy Volunteers (Report Number: LOXO-292-DMPK-052)		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考	無し
5.3.2.2.10	LOXO-292- DMPK-055 : Assessment of LOXO-292 as an inhibitor of human P-gp-mediated transport (Optivia Protocol # OPT-2019-175)		20 年 月		国外	社内報	参考	無し

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.3.1.1	治験総括報告書LOXO-RET-18057: 健康成人被験者を対象にセルベルカチニブの安全性、忍容性及び薬物動態を検討する第1相用量漸増単回投与試験	-	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	米国	国外	社内報	参考	無し

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.3.3.1	治験総括報告書LOXO-RET-18022: 肝機能障害を有する男女被験者及びマッチングした健康被験者にセルベルカチニブを空腹時投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討する非盲検、非無作為化、単回投与、並行群間試験	-	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	米国	国外	社内報	参考	有り
5.3.3.3.2	治験総括報告書LOXO-RET-18023: セルベルカチニブの薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響を検討する第1相、非盲検、並列コホート、単回投与試験	-	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	米国	国外	社内報	参考	有り

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.3.4.1	治験総括報告書LOXO-RET-18014: 健康成人被験者を対象にセルベルカチニブの単回投与時の薬物動態に及ぼすサイトロコナゾール又はリファンピシン反復投与の影響を検討する2パート、非盲検、固定投与順序試験	-	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	米国	国外	社内報	参考	有り
5.3.3.4.2	治験総括報告書LOXO-RET-18017: 健康成人被験者を対象にミダゾラムの単回投与時の薬物動態に及ぼすセルベルカチニブ反復投与の影響を評価する非盲検、固定投与順序試験	-	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	米国	国外	社内報	参考	有り

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.3.4.3	治験総括報告書LOXO-RET-18026: 健康成人被験者を対象にレバグリドの単回投与時の薬物動態に及ぼすセルペルカチニブ反復投与の影響を評価する非盲検、固定投与順序試験	-	20 年 月 日 - 20 年 月 日	米国	国外	社内報	参考	有り
5.3.3.4.4	治験総括報告書LOXO-RET-19075: 健康成人被験者にセルペルカチニブを単回投与したときの薬物動態に及ぼすH2受容体拮抗薬及びプロトンポンプ阻害薬の影響を評価する非盲検、3期、固定投与順序試験	-	20 年 月 日 - 20 年 月 日	米国	国外	社内報	参考	有り

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.3.5.1	LOXO-292- DMPK-031 : Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis for LOXO-292		(20 年 月)		国外	社内報	参考	有り
5.3.3.5.2	LOXO-292- DMPK-050 : Population PK, Tumor Size, and Exposure-Response Modeling and Simulation of LOXO-292 in Patients with Advanced Solid Tumors		(20 年 月)		国外	社内報	参考	有り
5.3.3.5.3	LOXO-292- DMPK-053 : Prediction of the Effect of Solid Form Content on the Absorption and Pharmacokinetic Parameters of Selpercatinib (LOXO-292; LY3527723)		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考	有り
5.3.3.5.4	LOXO-PMX-LOXO292-2106 : Population Pharmacokinetic and Tumor Response Analysis of Selpercatinib to Support a Dosing Recommendation in Japanese Subjects		(20 年 月)		国外	社内報	参考	有り

5.3.4 臨床薬理学 (PD) 試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.4.1.1	治験総括報告書LOXO-RET-18032: 健康成人被験者を対象にQTc間隔に及ぼすセルペルカチニブの影響を検討する単回投与、無作為化、二重盲検、プラセボ及び陽性対照、4期クロスオーバー試験	-	20 年 月 日 - 20 年 月 日	米国	国外	社内報	参考	有り

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

5.3.5.2 非対照試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.5.2.1	治験総括報告書LOXO-RET-17001: Rearranged during Transfection (RET) 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌、甲状腺髄様癌、及びRET活性が亢進したその他の癌を含む進行固形癌患者を対象としたセルペルカチニブの第I/II相試験	-	2017年5月 日 - 2020年3月 30日	日本、米国 他	国内外	社内報	評価	有り

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

5.3.5.4 その他の試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

5.3.7.1 症例一覧表

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

5.3.7.2 有害事象発現症例一覧表

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.7.2.1	有害事象発現症例一覧表 LOXO-RET-17001試験	-	-	-	国内外	社内報	評価	有り

5.3.7.3 重篤な有害事象発現症例一覧表

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.7.3.1	重篤な有害事象発現症例一覧表 LOXO-RET-17001試験	-	-	-	国内外	社内報	評価	有り

5.3.7.4 臨床検査値異常症例一覧表

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.7.4.1	臨床検査値異常症例一覧表 LOXO-RET-17001試験	-	-	-	国内外	社内報	評価	有り

5.3.7.5 臨床検査値変動図

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

5.4 参考文献

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	参考文献	申請電子 データの 提出有無
5.4.1	RET Rearrangement as a Predictor of Unresponsiveness to Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer: Report of Two Cases with Review of the Literature.	Baglivo S, Ludovini V, Moretti R, et al.	-	-	-	Oncol Ther. 2020; 8(2):333-339.	参考文献	-
5.4.2	RET fusion genes are associated with chronic myelomonocytic leukemia and enhance monocytic differentiation.	Ballerini P, Struski S, Cresson C, et al.	-	-	-	Leukemia. 2012;26(11):2384-9.	参考文献	-
5.4.3	Symptom improvement in lung cancer patients treated with erlotinib: quality of life analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21.	Bezjak A, Tu D, Seymour L, et al.	-	-	-	J Clin Oncol. 2006;24(24):3831-7.	参考文献	-
5.4.4	Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer.	Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al.	-	-	-	N Engl J Med. 2015; 373(17):1627-39.	参考文献	-
5.4.5	Functional characterization of a novel FGFR1OP-RET rearrangement in hematopoietic malignancies.	Bossi D, Carlomagno F, Pallavicini I, et al.	-	-	-	Mol Oncol. 2014;8(2):221-31.	参考文献	-
5.4.6	Targeting ReT-rearranged non-small-cell lung cancer: future prospects.	Bronte, G., P. Ulivi, A. Verlicchi, P, et al.	-	-	-	Lung Cancer (Aukl). 2019; 10: 27-36.	参考文献	-
5.4.7	Updated Efficacy and Safety Data and Impact of the EML4-ALK Fusion Variant on the Efficacy of Alectinib in Untreated ALK-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in the Global Phase III ALEX Study.	Camidge DR, Dziadziuszko R, Peters S, et al.	-	-	-	J Thorac Oncol. 2019;14(7):1233-1243.	参考文献	-
5.4.8	Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma.	Cancer Genome Atlas Research Network.	-	-	-	Cell. 2014;159(3):676-90.	参考文献	-
5.4.9	Early cellular abnormalities induced by RET/PTC1 oncogene in thyroid-targeted transgenic mice.	Cho JY, Sagartz JE, Capen CC, et al.	-	-	-	Oncogene. 1999;18(24):3659-65.	参考文献	-
5.4.10	FDA drug approval summary: gefitinib (ZD1839) (Iressa) tablets.	Cohen MH, Williams GA,	-	-	-	Oncologist. 2003;8(4):303-6.	参考文献	-
5.4.11	Thyroid C-Cell Biology and Oncogenic Transformation.	Cote GJ, Grubbs EG, Hofmann MC.	-	-	-	Recent Results Cancer Res. 2015;204:1-39.	参考文献	-
5.4.12	Molecular pathways: ROS1 fusion proteins in cancer.	Davies KD, Doebele RC.	-	-	-	Clin Cancer Res. 2013;19(15):4040-5.	参考文献	-
5.4.13	Lung Cancer Symptom Scale outcomes in relation to standard efficacy measures: an analysis of the phase III study of pemetrexed versus docetaxel in advanced nonsmall cell lung cancer.	de Marinis F, Pereira JR, Fossella F, et al.	-	-	-	J Thorac Oncol. 2008;3(1):30-6.	参考文献	-

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	参考文献	申請電子 データの 提出有無
5.4.14	Clinical outcomes with pemetrexed-based systemic therapies in RET-rearranged lung cancers.	Drilon A, Bergagnini I, Delasos L, et al.	-	-	-	Ann Oncol. 2016;27(7):1286-91.	参考文献	-
5.4.15	Targeting RET-driven cancers: lessons from evolving preclinical and clinical	Drilon A, Hu ZI, Lai GGY, et al.	-	-	-	Nat Rev Clin Oncol.	参考文献	-
5.4.16	Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer.	Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, et al.	-	-	-	N Engl J Med. 2020;383(9):813-824.	参考文献	-
5.4.17	The ret protooncogene is expressed in normal human parafollicular thyroid-cells.	Fabien N, Paulin C, Santoro M, et al.	-	-	-	Int J Oncol. 1994;4(3):623-6.	参考文献	-
5.4.18	Systematic review of brain metastases in patients with non-small-cell lung cancer in the United States, European Union, and Japan.	Fenske DC, Price GL, Hess LM, et al.	-	-	-	Clin Lung Cancer. 2017;18(6): 607-614.	参考文献	-
5.4.19	Clinical and translational implications of RET rearrangements in non-small cell lung cancer.	Ferrara R, Auger N, Auclin E, et al.	-	-	-	J Thorac Oncol. 2018; 13(1): 27-45.	参考文献	-
5.4.20	Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer.	Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, et al.	-	-	-	N Engl J Med. 2018;378(22):2078-2092.	参考文献	-
5.4.21	Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial.	Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al.	-	-	-	Lancet. 2014 Aug 23;384(9944):665-73.	参考文献	-
5.4.22	A patient with lung adenocarcinoma and RET fusion treated with vandetanib.	Gautschi O, Zander T, Keller FA, et al.	-	-	-	J Thorac Oncol. 2013;8(5):e43-4.	参考文献	-
5.4.23	Targeting RET in Patients With RET-Rearranged Lung Cancers: Results From the Global, Multicenter RET Registry.	Gautschi O, Milia J, Filleron T, et al.	-	-	-	J Clin Oncol. 2017;35(13):1403-1410.	参考文献	-
5.4.24	Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial.	Hida T, Nokihara H, Kondo M, et al.	-	-	-	Lancet. 2017;390(10089):29-39.	参考文献	-
5.4.25	Preclinical Modeling of KIF5B-RET Fusion Lung Adenocarcinoma.	Huang Q, Schneeberger VE, Luetke N, et al.	-	-	-	Mol Cancer Ther. 2016;15(10):2521-2529.	参考文献	-
5.4.26	RET Aberrations in Diverse Cancers: Next-Generation Sequencing of 4,871 Patients.	Kato S, Subbiah V, Marchlik E, et al.	-	-	-	Clin Cancer Res. 2017;23(8):1988-97.	参考文献	-
5.4.27	KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma.	Kohno T, Ichikawa H, Totoki Y, et al.	-	-	-	Nat Med. 2012;18(3):375-7.	参考文献	-
5.4.28	RET fusion gene: translation to personalized lung cancer therapy.	Kohno T, Tsuta K, Tsuchihara K, et al.	-	-	-	Cancer Sci. 2013;104(11):1396-400.	参考文献	-
5.4.29	Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial.	Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al.	-	-	-	JAMA. 2003;290(16):2149-58.	参考文献	-
5.4.30	Vandetanib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer-harboring RET rearrangement: a phase II clinical trial.	Lee SH, Lee JK, Ahn MJ, et al.	-	-	-	Ann Oncol. 2017;28(2):292-297.	参考文献	-
5.4.31	Identification and characterization of RET fusions in advanced colorectal cancer.	Le Rolle AF, Klempner SJ, Garrett CR, et al.	-	-	-	Oncotarget. 2015;6(30):28929-37.	参考文献	-
5.4.32	Expression and alternative splicing of mouse Gfra4 suggest roles in endocrine cell development.	Lindahl M, Timmusk T, Rossi J, et al.	-	-	-	Mol Cell Neurosci. 2000;15(6):522-33.	参考文献	-
5.4.33	Ablation of persephin receptor glial cell line-derived neurotrophic factor family receptor alpha4 impairs thyroid calcitonin production in young mice.	Lindfors PH, Lindahl M, Rossi J, et al.	-	-	-	Endocrinology. 2006;147(5):2237-44.	参考文献	-
5.4.34	Identification of new ALK and RET gene fusions from colorectal and lung cancer biopsies.	Lipson D, Capelletti M, Yelensky R, et al.	-	-	-	Nat Med. 2012;18(3):382-4.	参考文献	-
5.4.35	Identification of CCDC6-RET fusion in the human lung adenocarcinoma cell line, LC-2/ad.	Matsubara D, Kanai Y, Ishikawa S, et al.	-	-	-	J Thorac Oncol. 2012;7(12):1872-1876.	参考文献	-
5.4.36	Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry.	Mazieres J, Drilon A, Lusque A, et al.	-	-	-	Ann Oncol. 2019;30(8):1321-1328.	参考文献	-

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	参考文献	申請電子 データの 提出有無
5.4.37	Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations.	Mok TS, Cheng Y, Zhou X, et al.	-	-	-	J Clin Oncol. 2018;36(22):2244-2250.	参考文献	-
5.4.38	RET revisited: expanding the oncogenic portfolio.	Mulligan LM.	-	-	-	Nat Rev Cancer. 2014;14(3):173-86.	参考文献	-
5.4.39	Final progression-free survival results from the J-ALEX study of alectinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer.	Nakagawa K, Hida T, Nokihara H, et al.	-	-	-	Lung Cancer. 2020;139:195-199.	参考文献	-
5.4.40	RET gene rearrangements (RET/PTC1 and RET/PTC3) in papillary thyroid carcinomas from an iodine-rich country (Japan).	Nakazawa T, Kondo T, Kobayashi Y.	-	-	-	Cancer. 2005;104(5):943-51.	参考文献	-
5.4.41	Genetic profiling and the response to RET inhibitors in RET fusion positive non-small cell lung cancer (NSCLC) identified by international genomic screening project (LC-SCRUM-Asia).	Nosaki K, Matsumoto S, Yoh K, et al.	-	-	-	J Clin Oncol. 2020;38(Suppl 15):9557-9557.	参考文献	-
5.4.42	Immunophenotype and Response to Immunotherapy of RET-Rearranged Lung Cancers.	Offin M, Guo R, Wu SL, et al.	-	-	-	JCO Precis Oncol. 2019;3:PO.18.00386.	参考文献	-
5.4.43	Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan.	Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al.	-	-	-	Ann Oncol. 2007;18(2):317-23.	参考文献	-
5.4.44	New targetable oncogenes in non-small-cell lung cancer.	Oxnard GR, Binder A, Jänne PA.	-	-	-	J Clin Oncol. 2013;31(8):1097-104.	参考文献	-
5.4.45	RET rearrangements are actionable alterations in breast cancer.	Paratala BS, Chung JH, Williams CB, et al.	-	-	-	Nat Commun. 2018;9(1):4821.	参考文献	-
5.4.46	Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer.	Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al.	-	-	-	N Engl J Med. 2017;377(9):829-838.	参考文献	-
5.4.47	Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial.	Planchard D, Smit EF, Groen HJM, et al.	-	-	-	Lancet Oncol. 2017;18(10):1307-1316.	参考文献	-
5.4.48	Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.	Planchard D, Popat S, Kerr K, et al.	-	-	-	Ann Oncol. 2018;29(Suppl 4):iv192-iv237.	参考文献	-
5.4.49	The RET/PTC3 oncogene: metastatic solid-type papillary carcinomas in murine thyroids.	Powell DJ Jr, Russell J, Nibu K, et al.	-	-	-	Cancer Res. 1998;58(23):5523-8.	参考文献	-
5.4.50	Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC.	Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al.	-	-	-	N Engl J Med. 2020;382(1):41-50.	参考文献	-
5.4.51	Differential expression of RET isoforms in normal thyroid tissues, papillary and medullary thyroid carcinomas.	Ramone T, Romei C, Ciampi R, et al.	-	-	-	Endocrine. 2019;65(3):623-629.	参考文献	-
5.4.52	Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL.	Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al.	-	-	-	J Clin Oncol. 2009;27(8):1227-34.	参考文献	-
5.4.53	Shifting paradigms in non-small cell lung cancer: an evolving therapeutic landscape.	Riess J.	-	-	-	Am J Manag Care. 2013;19(19 Suppl):s390-397.	参考文献	-
5.4.54	A comprehensive overview of the role of the RET proto-oncogene in thyroid carcinoma.	Romei C, Ciampi R, Elisei R.	-	-	-	Nat Rev Endocrinol. 2016;12(4):192-202.	参考文献	-
5.4.55	Role of RET protein-tyrosine kinase inhibitors in the treatment RET-driven thyroid and lung cancers.	Roskoski R Jr, Sadeghi-Nejad A.	-	-	-	Pharmacol Res. 2018;128:1-17.	参考文献	-
5.4.56	A mouse model of KIF5B-RET fusion-dependent lung tumorigenesis.	Saito M, Ishigame T, Tsuta K, et al.	-	-	-	Carcinogenesis. 2014;35(11):2452-6.	参考文献	-
5.4.57	Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer.	Sandler A, Gray R, Perry MC, et al.	-	-	-	N Engl J Med. 2006;355(24):2542-50.	参考文献	-
5.4.58	RET Gene Fusions in Malignancies of the Thyroid and Other Tissues.	Santoro M, Moccia M, Federico G, Carlomagno F.	-	-	-	Genes (Basel). 2020;11(4):424.	参考文献	-

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	参考文献	申請電子 データの 提出有無
5.4.59	Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001.	Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ, et al.	-	-	-	Ann Oncol. 2019;30(7):1121-1126.	参考文献	-
5.4.60	Association Between RET Fusions and Efficacy of Pemetrexed-based Chemotherapy for Patients With Advanced NSCLC in China: A Multicenter Retrospective Study.	Shen T, Pu X, Wang L, et al.	-	-	-	Clin Lung Cancer. 2020;21(5):e349-e354.	参考文献	-
5.4.61	Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC.	Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al.	-	-	-	N Engl J Med. 2018;378(24):2288-2301.	参考文献	-
5.4.62	First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer.	Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al.	-	-	-	N Engl J Med. 2014;371(23):2167-77.	参考文献	-
5.4.63	Final Overall Survival Analysis From a Study Comparing First-Line Crizotinib Versus Chemotherapy in ALK-Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer.	Solomon BJ, Kim DW, Wu YL, et al.	-	-	-	J Clin Oncol. 2018;36(22):2251-2258.	参考文献	-
5.4.64	Clinicopathologic characteristics, genetic variability and therapeutic options of RET rearrangements patients in lung adenocarcinoma.	Song Z, Yu X, Zhang Y.	-	-	-	Lung Cancer. 2016;101:16-21.	参考文献	-
5.4.65	First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study.	Soria JC, Tan DSW, Chiari R, et al.	-	-	-	Lancet. 2017;389(10072):917-929.	参考文献	-
5.4.66	Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer.	Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al.	-	-	-	N Engl J Med. 2018;378(2):113-125.	参考文献	-
5.4.67	The landscape of kinase fusions in cancer.	Stransky N, Cerami E, Schalm S, et al.	-	-	-	Nat Commun. 2014;5:4846.	参考文献	-
5.4.68	Selective RET kinase inhibition for patients with RET-altered cancers.	Subbiah V, Velcheti V, Tuch BB, et al.	-	-	-	Ann Oncol. 2018;29(8):1869-76.	参考文献	-
5.4.69	Activation of a novel human transforming gene, ret, by DNA rearrangement.	Takahashi M, Ritz J, Cooper GM.	-	-	-	Cell. 1985;42(2):581-8.	参考文献	-
5.4.70	RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer.	Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, et al.	-	-	-	Nat Med. 2012;18(3):378-81.	参考文献	-
5.4.71	Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial.	Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al.	-	-	-	Lancet Oncol. 2014;15(2):213-22.	参考文献	-
5.4.72	Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial.	Wu YL, Cheng Y, Zhou X, et al.	-	-	-	Lancet Oncol. 2017;18(11):1454-1466.	参考文献	-
5.4.73	Phase II Study of Crizotinib in East Asian Patients With ROS1-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer.	Wu YL, Yang JC, Kim DW, et al.	-	-	-	J Clin Oncol. 2018a;36(14):1405-1411.	参考文献	-
5.4.74	Results of PROFILE 1029, a Phase III Comparison of First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in East Asian Patients with ALK-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer.	Wu YL, Lu S, Lu Y, et al.	-	-	-	J Thorac Oncol. 2018b;13(10):1539-1548.	参考文献	-
5.4.75	Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6.	Yang JC, Sequist LV, Geater SL, et al.	-	-	-	Lancet Oncol. 2015a;16(7):830-8.	参考文献	-
5.4.76	Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials.	Yang JC, Wu YL, Schuler M, et al.	-	-	-	Lancet Oncol. 2015b;16(2):141-51.	参考文献	-
5.4.77	Vandetanib in patients with previously treated RET-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (LURET): an open-label, multicentre phase 2 trial.	Yoh K, Seto T, Satouchi M, et al.	-	-	-	Lancet Respir Med. 2017;5(1):42-50.	参考文献	-

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	参考文献	申請電子 データの 提出有無
5.4.78	Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study.	Zhou C, Wu YL, Chen G, et al.	-	-	-	Lancet Oncol. 2011;12(8):735-42.	参考文献	-
5.4.79	Final overall survival results from a randomised, phase III study of erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802).	Zhou C, Wu YL, Chen G, et al.	-	-	-	Ann Oncol. 2015;26(9):1877-1883.	参考文献	-

提出すべき資料がない項目リスト

