レットヴィモカプセル 40mg
レットヴィモカプセル 80mg

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 2
2.7.1.1　背景及び概観 2
2.7.1.1.1　製剤開発過程概観 2
2.7.1.1.1.1　臨床試験用製剤 2
2.7.1.1.1.2　臨床試験で使用した製剤 2
2.7.1.1.1.2.1　セルペルカチニブ 20 mg カプセル剤（PIC） 2
2.7.1.1.1.2.2　セルペルカチニブカプセル剤［原薬及び添加剤を混合した粉末を充填したカプセル剤（原薬濃度[redacted]%）］ 2
2.7.1.1.1.2.3　セルペルカチニブカプセル剤［原薬及び添加剤を混合した粉末を充填したカプセル剤（原薬濃度[redacted]%）］ 2
2.7.1.1.1.2.4　[redacted]原薬（用時調製） 3
2.7.1.1.1.3　セルペルカチニブの結晶形及び溶解度 3
2.7.1.1.1.4　生理学的薬物速度論モデル 5
2.7.1.1.1.5　溶出性の概観 6
2.7.1.1.1.5.1　原薬の[redacted] 6
2.7.1.1.1.6　市販予定製剤の溶出性比較 8
2.7.1.1.2　生体試料中濃度分析法 8
2.7.1.1.2.1　生体試料中濃度分析法の概観 8
2.7.1.1.2.2　生体試料中濃度分析法の開発過程とバリデーション 9
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 9
2.7.1.2.1　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（PPI）の影響を検討する非盲検、無作為化、クロスオーバー試験（LOXO-RET-18015） 10
2.7.1.2.1.1　試験デザイン 10
2.7.1.2.1.2　薬物動態の結果 11
2.7.1.2.1.3　食事の影響及び薬物相互作用の結果 12
2.7.1.2.2　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（PPI）の影響を評価する非盲検、3 期、固定投与順序試験（LOXO-RET-19075） 15
2.7.1.2.2.1　試験デザイン 15
2.7.1.2.2.2　薬物動態の結果 16
2.7.1.2.2.3　食事の影響及び薬物相互作用の結果 17
2.7.1.2.3　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 I 相、非盲検、2 パート試験（LOXO-RET-18016） 18
2.7.1.2.3.1　試験デザイン 18
2.7.1.2.3.2　薬物動態の結果 19
2.7.1.2.4　健康成人被験者を対象にセルペルカチニブの安全性、忍容性及び薬物動態を検討する第 I 相用量漸増単回投与試験（LOXO-RET-18057） 21
2.7.1.2.4.1　試験デザイン 21
2.7.1.2.4.2　薬物動態の結果 22
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 23

略語一覧

略語	定義
ANOVA	分散分析（analysis of variance）
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積（area under the plasma drug concentration-time curve）
AUC_{0-12}	0 時間から 12 時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積（area under the plasma drug concentration-time curve from time zero to 12 hours after dosing）
AUC_{0-24}	0 時間から 24 時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積（area under the plasma drug concentration-time curve from time zero to 24 hours after dosing）
AUC_{0-168}	0 時間から 168 時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積（area under the plasma drug concentration-time curve from time zero to 168 hours after dosing）
$AUC_{0-\infty}$	0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度–時間曲線下面積（area under the plasma drug concentration-time curve extrapolated to infinity）
AUC_{0-last}	0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度–時間曲線下面積（area under the plasma drug concentration-time curve from time zero to the last measurable concentration after dosing）
BID	1 日 2 回（bis in die; twice in one day）
CI	信頼区間（confidence interval）
CL	クリアランス（Clearance）
CL/F	見かけのクリアランス（apparent oral clearance）
CLr	腎クリアランス（renal clearance）
C_{max}	最高血漿中濃度（maximum concentration of drug in plasma）
CV	変動係数（coefficient of variation）
FDA	米国食品医薬品局（Food and Drug Administration ）
Fe	尿中排泄率（fraction excreted in urine）
GCV	幾何変動係数（geometric coefficient of variation）
GMR	幾何平均値の比（geometric mean ratio）
HPLC	高速液体クロマトグラフィー（high-performance liquid chromatography）
HPLC/MS/MS	高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry）
IQR	四分位範囲（interquartile range）
LLOQ	定量下限濃度（lower limit of quantitation）
ln	自然対数（natural log）
LSM	最小二乗平均値（least-squares mean）
ND	not determined
PBPK	生理学的薬物速度論（physiologically based pharmacokinetic）
PIC	[redacted]の原薬のみを充填したカプセル剤（powder in capsule）
PK	薬物動態（Pharmacokinetics）
PPI	プロトンポンプ阻害薬（proton pump inhibitor）
QC	品質管理（quality control）
QD	1 日 1 回（quaque die, once a day）
SE	標準誤差（standard error）
$t_{1/2}$	終末相での消失半減期（terminal elimination half-life）
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間（time to reach maximum concentration of drug in plasma）
$t_{max, ss}$	定常状態における最高血漿中濃度到達時間（time to reach maximum concentration of drug in plasma at steady state）
V_z	終末相での分布容積（volume of distribution of the terminal phase）
V_z/F	終末相での見かけの分布容積（apparent volume of distribution of the terminal phase）

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤開発過程概観

セルペルカチニブカプセル剤の製剤設計及び製造工程は、体系的実験手法及び確立された科学的根拠に基づき製剤及び製造工程への理解に重点をおいて開発した。製品の有効期間を通して一貫した製品特性を示す、安定かつ投与可能な製剤を確立することを目標とした。

2.7.1.1.1.1 臨床試験用製剤

セルペルカチニブの初期製剤は、添加剤を含まず、[redacted]のセルカチニブ原薬 20 mg のみを充填したカプセル剤（PIC）であった。本製剤を用いて臨床試験を開始し、続いて製造性を向上させた 10 mg カプセル剤（原薬濃度 ■%）を開発した。

0 号硬ゼラチンカプセルを用い、高含量の 80 mg カプセル剤を製造するため、製剤中の原薬濃度を ■%から ■%に変更した。■ mg 含量製剤には、これまで ■ mg PIC を用いていたが、■ mg カプセル剤と[redacted]の[redacted]を用いた ■ mg カプセル剤（原薬濃度 ■%）を用いることとした。現在、10 mg カプセル剤（原薬濃度 ■%）は製造していない。低含量の市販予定製剤として、■ mg 製剤（原薬濃度 ■%）の代わりに 40 mg 製剤（原薬濃度 ■%）を市販予定である。40 mg 製剤（原薬濃度 ■%）は臨床試験でも使用した。

カプセル剤の服用が困難な患者のために、市販用ではなく臨床試験用のみとして[redacted]原薬を提供し、試験実施機関にて[redacted]を調製し、投与した。

次項以降、臨床試験で使用した製剤の概要を示し、その他の詳細は第 2.3.P.2 項及び第 3.2.P.2.2 項に示した。

2.7.1.1.1.2 臨床試験で使用した製剤

2.7.1.1.1.2.1 セルペルカチニブ 20 mg カプセル剤（PIC）

セルペルカチニブ 20 mg カプセル剤（PIC）は、[redacted]のセルペルカチニブ原薬を硬ゼラチンカプセルに充填した製剤であり、添加剤を含まない。本カプセル剤は含量 20 mg として提供した。

2.7.1.1.1.2.2 セルペルカチニブカプセル剤［原薬及び添加剤を混合した粉末を充填したカプセル剤（原薬濃度 ■%）］

セルペルカチニブカプセル剤（原薬濃度 ■%）は、[redacted]のセルペルカチニブ原薬及び添加剤を充填した製剤である。本カプセル剤は含量 10 mg として提供した。

2.7.1.1.1.2.3 セルペルカチニブカプセル剤［原薬及び添加剤を混合した粉末を充填したカプセル剤（原薬濃度 ■%）］

セルペルカチニブカプセル剤（原薬濃度 ■%）は、[redacted]したセルペルカチニブ原薬及び添加剤を硬ゼラチンカプセルに充填した製剤であり、含量■、40 及び 80 mg として提供した。これら 3 製剤はいずれも[redacted]の[redacted]及び[redacted]したセルペルカチニブからなる[redacted]の[redacted]を用いており、[redacted]及び[redacted]の[redacted]は[redacted]であった。

なお、■ mg 含量を除く 2 つの製剤が市販予定製剤である。

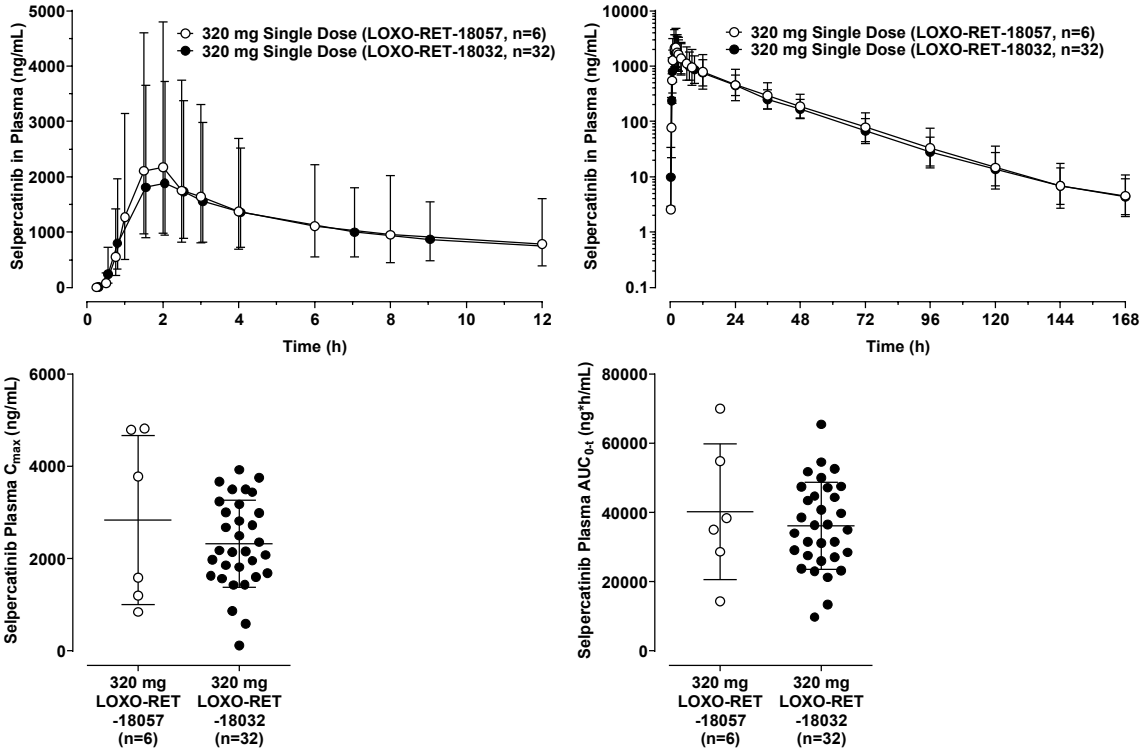
2.7.1.1.1.2.4 [redacted]原薬（用時調製）

[redacted]原薬を試験実施機関に提供し、試験実施機関にて[redacted]を用時調製し投与した。

2.7.1.1.1.3 セルペルカチニブの結晶形及び溶解度

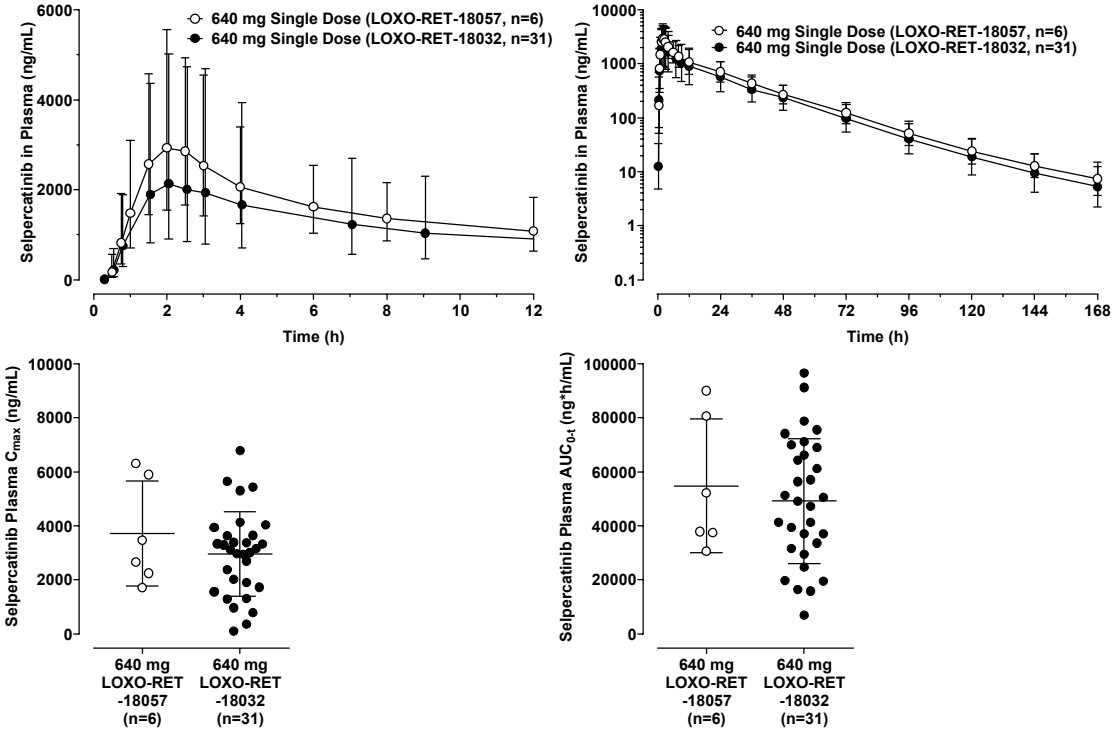
セルペルカチニブでは、2 つの無水物の結晶形（Form A 及び B）が同定されたが、これまでに用いた原薬の結晶形は主に*結晶形①であった。*結晶形②の含有量が異なる 2 つのロットの 80 mg カプセル剤を用いてセルペルカチニブ 320 mg（80 mg カプセル剤 × 4）及び 640 mg（80 mg カプセル剤 × 8）を投与したときの血漿中セルペルカチニブの濃度推移並びに PK パラメータ（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$）を、用量別に試験間比較した結果をそれぞれ図 2.7.1.1-1 及び図 2.7.1.1-2 に示す。一方の製剤には*結晶形②が [redacted]%含まれていたが、いずれの用量でもセルペルカチニブの PK は同様であった。以上のことから、カプセル剤に *結晶形② が含有されても、in vivo でのセルペルカチニブの PK に重大な影響を及ぼすことはないと考えられ、*結晶形②を一部含有する場合でも、セルペルカチニブの安全性及び有効性に重大な影響を及ぼす可能性は低いことが裏付けられた。

Form A 及び／又は Form B を含有する原薬及び製剤に関するその他の評価結果は第 2.3.P.2.1 項に示した。



LOXO-RET-18057 used batch [redacted] which was manufactured with drug substance containing < [redacted] %*結晶形②, lot [redacted]
LOXO-RET-18032 used batch [redacted] which was manufactured with drug substance containing [redacted]%*結晶形②, lot [redacted]
Source: Re-drawn from Study LOXO-RET-18057, CSR Table 14.2.1.1 and Table 14.2.1.4 and Study LOXO-RET-18032, CSR Table 14.2.1.1.1 and Table 14.2.1.1.4

図 2.7.1.1-1　セルペルカチニブ 320 mg 単回経口投与時の血漿中セルペルカチニブの PK の試験間比較［バッチ番号：[redacted]（*結晶形②：[redacted]%未満）、[redacted]（*結晶形②：[redacted]%）］



LOXO-RET-18057 used batch [redacted] which was manufactured with drug substance containing < [redacted] %*結晶形②, [redacted]
LOXO-RET-18032 used batch [redacted] which was manufactured with drug substance containing [redacted] %*結晶形②, lot [redacted]
Source: Re-drawn from Study LOXO-RET-18057, CSR Table 14.2.1.2 and Table 14.2.1.5 and Study LOXO-RET-18032, CSR Table 14.2.1.1.2 and Table 14.2.1.1.5

図 2.7.1.1-2　セルペルカチニブ 640 mg 単回経口投与時の血漿中セルペルカチニブの PK の試験間比較［バッチ番号：[redacted]（*結晶形②：[redacted]%未満）、[redacted]（*結晶形②：[redacted]%）］

2.7.1.1.1.4　生理学的薬物速度論モデル

セルペルカチニブの PK を予測するために生理学的薬物速度論（PBPK）モデル（LOXO-292-DMPK-053）を構築し、結晶多形の含有量が吸収及び PK パラメータに及ぼす影響を予測した。

In vitro での物理化学的データ及び健康被験者を対象とした絶対的バイオアベイラビリティを評価する臨床試験（LOXO-RET-18016）の結果を用いて、PBPK モデルを構築した。PBPK モデルによって、健康被験者を対象にセルペルカチニブ 160 mg を投与した複数の試験で得られた PK パラメータを予測した。

*結晶形② 含量の異なる製剤（*結晶形① [redacted]%、*結晶形①及び*結晶形② [redacted]%、*結晶形② [redacted]%）を投与した場合の血漿中セルペルカチニブの PK パラメータの予測結果を表 2.7.1.1-1 に示す。

表 2.7.1.1-1　*結晶形② 含量の異なる製剤の予測 PK パラメータ

Solid Form Content	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng/mL·h)	t_{max} (h)
[redacted]% *結晶形①	1426	18358	1.15
[redacted]% *結晶形① / [redacted]% *結晶形②	1426	18358	1.15
[redacted]% *結晶形②	1426	18349	1.15

Abbreviations: $AUC_{0-\infty}$ = area under the plasma drug concentration-time curve extrapolated to infinity; C_{max} = maximum observed drug concentration; t_{max} = time to reach maximum concentration of drug in plasma.
Source: LOXO-292-DMPK-053, Table 1.1

これらの予測で得られた血漿中セルペルカチニブの PK パラメータは同程度であり、*結晶形②の含有量が吸収に影響を及ぼさず、原薬中の結晶多形の含有量をモニタリングする必要がないことが示された。

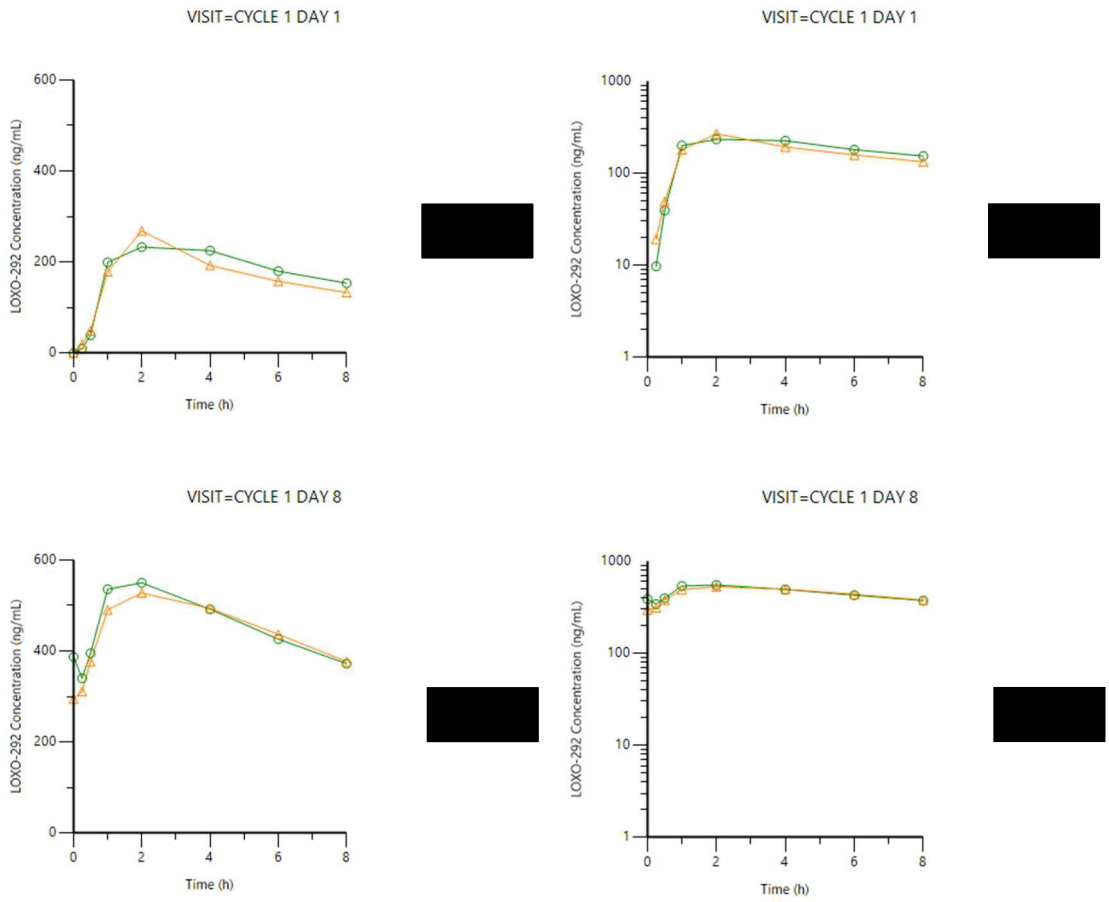
2.7.1.1.1.5　溶出性の概観

2.7.1.1.1.5.1　原薬の[redacted]

セルペルカチニブの[redacted]が in vivo での PK 及び in vitro でのカプセル剤の溶出性に及ぼす影響を評価した。なお、カプセル剤の溶出性に及ぼす影響結果については第 2.3.P.2.2 項に示した。

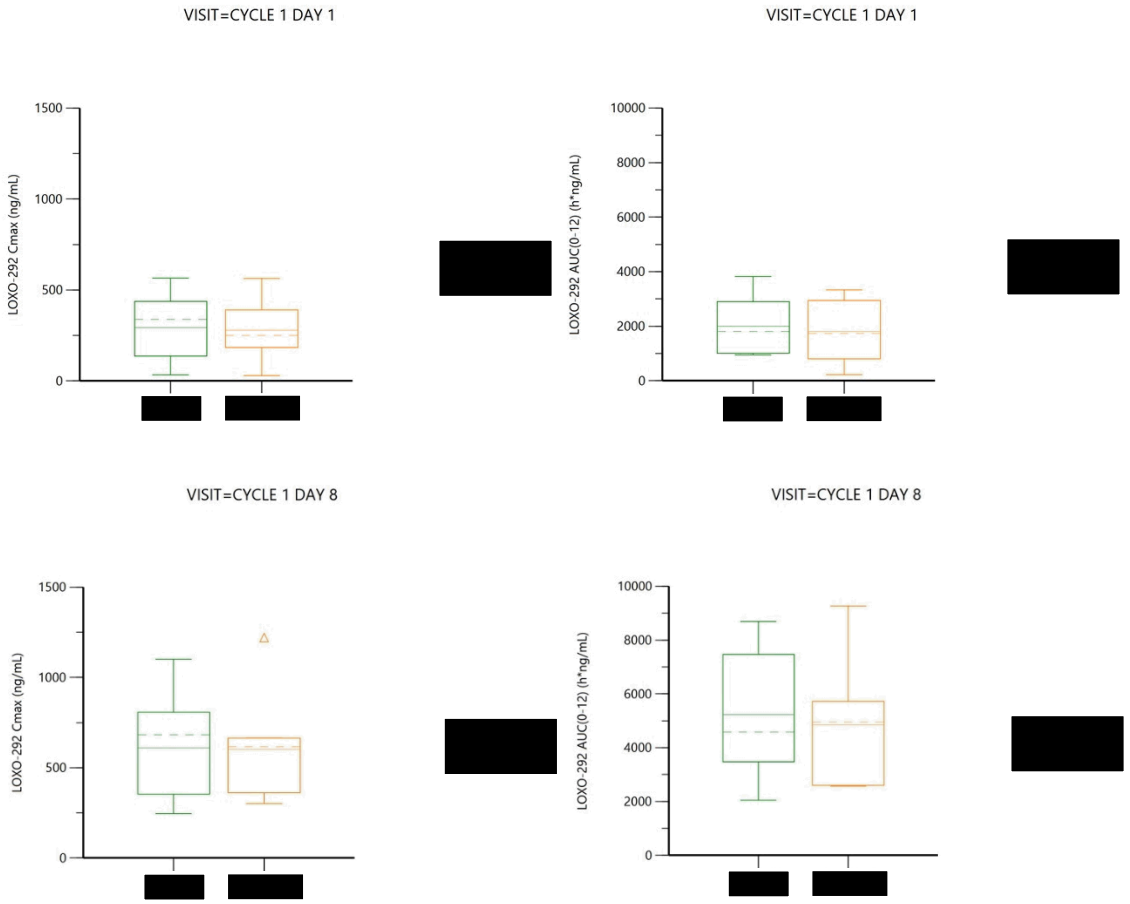
In vivo での[redacted]の影響を評価するために、異なる製剤での PK データを比較検討した。LOXO-RET-17001 試験では、原薬の[redacted]が異なる 2 つの製剤を投与した。一方の製剤はカプセル中に[redacted]の[redacted]を充填したものであり、ここでは[redacted]製剤（バッチ番号：[redacted]）とする。もう一方の製剤は、[redacted]した原薬を[redacted]濃度 [redacted]%で[redacted]した[redacted]を充填したもので、ここでは[redacted]製剤（バッチ番号：[redacted]）とする。被験者には[redacted]製剤又は[redacted]製剤を 40 mg（[redacted]カプセル剤 ×[redacted]）で 1 日 2 回投与した。両製剤の Day 1 及び 8 の平均血漿中セルペルカチニブ濃度推移を図 2.7.1.1-3 に示す。Day 1 の AUC_{0-last} の幾何平均値は、[redacted]製剤では 1120 ng*h/mL（n = 9）、[redacted]製剤では 998 ng*h/mL（n = 7）であった。また、定常状態（Day 8）の AUC_{0-12} の幾何平均値は[redacted]製剤では 4750 ng*h/mL（n = 9）、[redacted]製剤では 4420 ng*h/mL（n = 7）であった。

血漿中セルペルカチニブ濃度推移及び AUC より、原薬の[redacted]及び[redacted]が異なるにもかかわらず、両製剤の in vivo での PK は同様であることが示された。両製剤の C_{max} 及び AUC_{0-12} の箱ひげ図を図 2.7.1.1-4 に示す。原薬の[redacted]は患者での吸収を決定する重要な要因ではないと結論付けられた。このことは、セルペルカチニブが胃内の酸性環境下で非常に高い溶解性を示すことを考慮すると、理論上のセルペルカチニブ製剤の挙動と一致する。これら両製剤は、通常の胃内 pH で速やかに溶出し、[redacted]と同様の挙動を示すことが予想される。申請用量より低い用量であり、使用した[redacted]も異なるが、[redacted]が大きく異なる 2 つの製剤の in vivo での PK が同様であることから、規格試験法である[redacted]を反映した溶出試験法において、[redacted]の違いを識別する必要がないことが裏付けられた。



Abbreviations: LOXO-292 = selpercatinib; n = number of observations.
The 2 formulations are: 1) [redacted] drug substance in capsule (n = 6-7), Batch: [redacted] ([redacted]) and 2) [redacted] in a [redacted] % blend formulation (n = 9), Batch: [redacted] ([redacted]).
Source: Study LOXO-RET-17001, CSR Appendix 16.2.5.1, Figure 6

図 2.7.1.1-3　セルペルカチニブ 40 mg を 1 日 2 回投与時の 2 つの異なる製剤（[redacted]又は[redacted]）の平均血漿中セルペルカチニブ濃度推移（LOXO-RET-17001 試験の Cycle 1 の Day 1 及び 8）



Abbreviations: AUC_{0-12} = area under the plasma drug concentration-time curve from time zero to 12 hours after dosing; C_{max} = maximum observable drug concentration; IQR = interquartile range; LOXO-292 = selpercatinib; n = number of observations.
The dashed line is the median; the solid line is the arithmetic mean. The ends of the "box" are the 25th and 75th percentiles. The whiskers show the lowest data value still within 1.5 IQR of the lower quartile and the highest value still within 1.5 IQR of the upper quartile, where IQR is the interquartile range (the difference between the third and first quartiles, the middle 50%).
The 2 formulations are: 1) [redacted] drug substance in capsule (n = 6-7), Batch: [redacted] ([redacted]) and 2) [redacted] in a [redacted] % blend formulation (n = 9), Batch: [redacted] ([redacted]).
Source: Study LOXO-RET-17001, CSR Appendix 16.2.5.1, Figure 10

図 2.7.1.1-4　セルペルカチニブ 40 mg をカプセル剤（[redacted]／[redacted]）として 1 日 2 回投与時の血漿中セルペルカチニブの C_{max} 及び AUC_{0-12} の箱ひげ図

2.7.1.1.1.6　市販予定製剤の溶出性比較

市販予定製剤の溶出性比較に関する詳細は第 2.3.P.2.2 項に記載した。

2.7.1.1.2　生体試料中濃度分析法

2.7.1.1.2.1　生体試料中濃度分析法の概観

FDA ガイダンスに従ってバリデートされた HPLC/MS/MS を用いた 1 つの分析法（TM17-410）により、すべての臨床試験の血漿中セルペルカチニブ濃度を測定した。最初に血漿を生体試料としてバリデーションを実施し（LOXO-292-DMPK-027）、その後、尿を生体試料としたクロスバリデーションを実施した（LOXO-292-DMPK-045 Amendment 1）。長期間の試料保管を可能とす

るために、血漿中セルペルカチニブの長期安定性（522 日超）を裏付ける追加試験（LOXO-292-DMPK-043）を実施した。追加のバリデーション試験（LOXO-292-DMPK-033、LOXO-292-DMPK-046、LOXO-292-DMPK-043 及び LOXO-292-DMPK-051）では、併用薬及びその代謝物の存在下で血漿中セルペルカチニブ濃度を測定するための分析法を評価した。なお、ヒト血漿中セルペルカチニブの測定に使用した本分析法は、ラット（LOXO-292-DMPK-001A）及びミニブタ（LOXO-292-DMPK-002）での GLP 毒性試験で血漿中セルペルカチニブ濃度測定に用いた方法と同様であった。

2.7.1.1.2.2　生体試料中濃度分析法の開発過程とバリデーション

ヒト生体試料中濃度分析法（TM17-410）では、内部標準物質として[redacted]をヒト血漿検体に添加し、アセトニトリルで抽出した。本分析法では定量範囲は 1.00～1000 ng/mL であった。濃度 1000 ng/mL を超える試料では、分析前にヒトのブランク血漿で希釈した。尿試料は 5.00～5000 ng/mL の範囲内に収まるように血漿で希釈した。セルペルカチニブ濃度が 3、45 及び 800 ng/mL の QC 用試料を分析することによって、測定ごとに分析法の性能が担保されていることを確認した。本分析法の詳細は第 2.7.1.4.2 項に示す。

2.7.1.2　　個々の試験結果の要約

セルペルカチニブの生物薬剤学的特性を明らかにするため、溶解性評価に加えて 4 つの臨床試験（表 2.7.1.2-1）を実施した。本項では個々の試験結果を要約した。他の 6 つの臨床試験及び 3 つのモデル解析の結果を第 2.7.2 項に示した。

表 2.7.1.2-1　　臨床薬理試験及び生物薬剤学試験

Study Number	Study Title
LOXO-RET-18015	An Open-Label, Randomized, Crossover Study to Evaluate the Effect of Food and a Proton Pump Inhibitor on the Single-Dose Pharmacokinetics of LOXO-292 in Healthy Adult Subjects
LOXO-RET-18016	A Phase 1, Open-label, Two-part Study to Investigate the Absorption, Metabolism, Excretion, and Absolute Bioavailability of [14C]-LOXO-292 in Healthy Male Subjects
LOXO-RET-18057	A Phase I, Single-Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of LOXO-292 in Healthy Adult Subjects
LOXO-RET-19075	An Open-Label, 3-Period, Fixed Sequence Study to Evaluate the Effect of an H2 Antagonist and a Proton Pump Inhibitor on the Single Dose Pharmacokinetics of LOXO-292 in Healthy Adult Subjects

Abbreviation: LOXO-292 = selpercatinib.

2.7.1.2.1　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（PPI）の影響を検討する非盲検、無作為化、クロスオーバー試験（LOXO-RET-18015）

2.7.1.2.1.1　試験デザイン

本試験の PK に関する目的は、1）高脂肪食摂取後にセルペルカチニブを投与したときのセルペルカチニブの PK に及ぼす食事の影響を評価すること、2）空腹時又は食後にセルペルカチニブを投与したときの PK に及ぼす PPI（オメプラゾール）反復投与による胃内 pH の変化の影響を評価することである。

本試験は、非盲検、無作為化、4 群、クロスオーバー試験であった。健康成人の男性及び妊娠する可能性がない女性 20 例を組み入れ、男女少なくとも 3 例ずつ組み入れた。

治験薬はセルペルカチニブ 80 mg カプセル剤及びオメプラゾール 40 mg 腸溶性カプセル剤とした。各期に投与方法 A～D のいずれかで治験薬を約 240 mL の水とともに投与した。

被験者を、投与方法 A～D を ABCD、ABDC、BACD 又は BADC の順序で投与する、4 つの投与群の 1 つに無作為に割り付けた。男性の数及び女性の数が各投与群で同数となるようにした。

治験薬の投与方法を以下に示す。

Period 1 及び Period 2

投与方法 A：

- セルペルカチニブ 160 mg（80 mg カプセル剤 × 2）を空腹時に単回投与（Day 1 の 0 時間）

投与方法 B：

- セルペルカチニブ 160 mg（80 mg カプセル剤 × 2）を高脂肪の朝食開始 30 分後に単回投与（Day 1 の 0 時間）

Period 3 及び Period 4

投与方法 C：

- セルペルカチニブ 160 mg（80 mg カプセル剤 × 2）を空腹時に単回投与（Day 1 の 0 時間）
- オメプラゾール 40 mg（40 mg カプセル剤 × 1）を 1 日 1 回反復投与

投与方法 D：

- セルペルカチニブ 160 mg（80 mg カプセル剤 × 2）を高脂肪の朝食開始 30 分後に単回投与（Day 1 の 0 時間）
- オメプラゾール 40 mg（40 mg カプセル剤 × 1）を 1 日 1 回反復投与

オメプラゾール：40 mg（40 mg カプセル剤 × 1）を Period 3 の Day −4 から Period 4 の Day 7 まで 24 時間ごと（Period 3 の Day −4 の投与時間 ± 1 時間以内）に投与した。

空腹時：Day 1 のセルペルカチニブ投与前一晩（10 時間以上）及び投与後 4 時間以上絶食することとした（投与方法 A 及び C）。

食後：高脂肪／高カロリーの朝食（タンパク質 150 kcal、炭水化物 250 kcal 及び脂肪 500～600 kcal の合計約 800～1000 kcal）を 30 分以内に完食することとした（投与方法 B 及び D）。高脂肪の朝食は、バタートースト 2 枚、バターソテーした目玉焼き 2 枚、ベーコン 2 枚、ハッシュドポテト 4 oz.（約 110 g）及び全乳 240 mL などとした。

各投与の Day 1 に、セルペルカチニブの血漿中濃度測定用血液検体を投与前及び投与後 168 時間までの規定の時間に採取した。

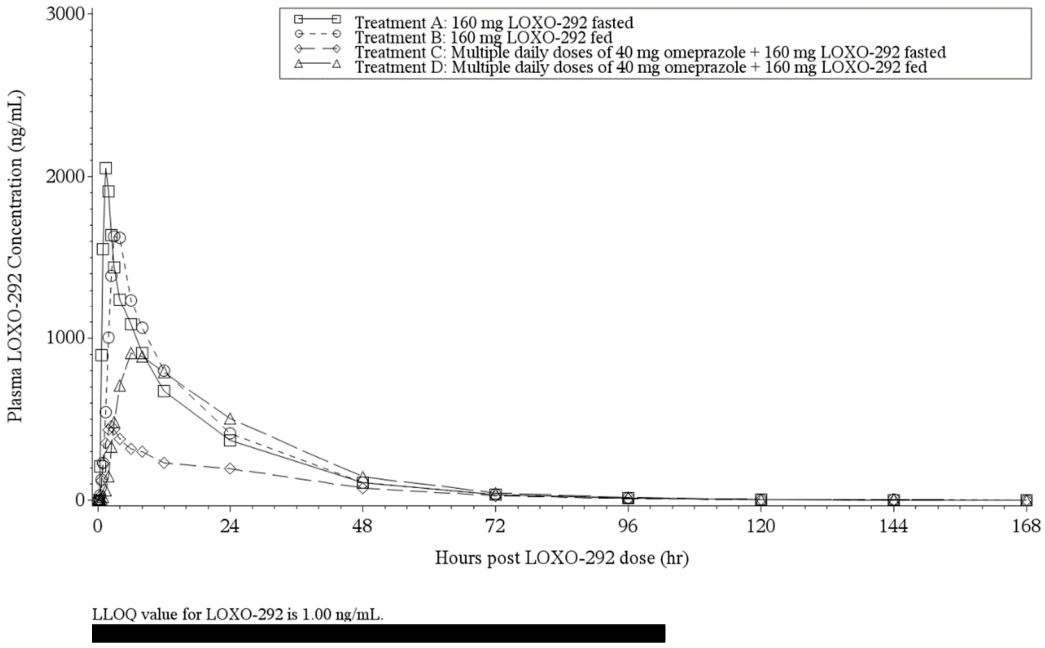
自然対数変換したセルペルカチニブの PK パラメータ（$AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max}）を比較して以下の影響を評価した。

- セルペルカチニブを単独で単回投与したときの PK に及ぼす高脂肪食の影響（投与方法 B／投与方法 A）
- 空腹時にセルペルカチニブを単回投与したときの PK に及ぼすオメプラゾール反復投与の影響（投与方法 C／投与方法 A）
- 食後にセルペルカチニブを単回投与したときの PK に及ぼすオメプラゾール反復投与の影響（投与方法 D／投与方法 B）
- オメプラゾールの反復投与とセルペルカチニブの単回投与を併用したときの PK に及ぼす高脂肪食の影響（投与方法 D／投与方法 C）
- セルペルカチニブを単回投与したときの PK に及ぼす高脂肪食及びオメプラゾール反復投与の影響（投与方法 D／投与方法 A）

SAS®の MIXED プロシージャを用いた ANOVA モデルで解析した。ANOVA モデルは、投与群及び投与方法を固定効果、投与群ごとの被験者を変量効果とした。自然対数変換した各パラメータの LSM、LSM 間の差、SE 及び差の 90% CI を算出し、これらの推定結果（LSM、LSM 間の差、差の 90% CI）を累乗して幾何 LSM、GMR 及びその 90% CI を示した。

2.7.1.2.1.2 薬物動態の結果

空腹時又は高脂肪食摂取後にセルペルカチニブを単独又はオメプラゾール反復投与と併用で単回経口投与したときの平均血漿中セルペルカチニブ濃度推移を図 2.7.1.2-1 に示す。



Abbreviations: LLOQ = lower limit of quantification; LOXO-292 = selpercatinib.
Source: Study LOXO-RET-18015, CSR Figure 14.2.2.2

図 2.7.1.2-1 空腹時又は高脂肪食摂取後にセルペルカチニブ 160 mg を単独単回投与時又はオメプラゾール反復投与＋セルペルカチニブ単回投与時の平均血漿中セルペルカチニブ濃度推移

2.7.1.2.1.3 食事の影響及び薬物相互作用の結果

自然対数変換した PK パラメータを統計学的に比較した結果を以下に示した。

- 空腹時投与と比べて高脂肪朝食摂取後投与では、セルペルカチニブの AUC は約 9%増加し、C_{max} は約 14%減少した（表 2.7.1.2-2）。
- セルペルカチニブを単独で空腹時投与と比べてオメプラゾール反復投与との併用によるセルペルカチニブの空腹時投与では、AUC 及び C_{max} は約 69%～88%減少した（表 2.7.1.2-3）。
- セルペルカチニブを単独で高脂肪朝食摂取後投与と比べてオメプラゾール反復投与との併用によるセルペルカチニブの高脂肪朝食摂取後投与では、AUC 及び C_{max} は約 6%～41%減少した（表 2.7.1.2-4）。
- オメプラゾール反復投与と併用したとき、セルペルカチニブの空腹時投与と比べて高脂肪朝食摂取後投与では、セルペルカチニブの AUC 及び C_{max} は約 226%～310%増加した（表 2.7.1.2-5）。
- セルペルカチニブ単独で空腹時投与と比べてオメプラゾール反復投与との併用によるセルペルカチニブの高脂肪朝食摂取後投与では、AUC は約 2%増加し、C_{max} は約 49%減少した（表 2.7.1.2-6）。

まとめ：

- 高脂肪食はセルペルカチニブの PK に大きな影響を及ぼさなかった。
- セルペルカチニブの PK は空腹時の胃内 pH の影響を受けることが示唆された。
- オメプラゾールによるセルペルカチニブの全身曝露量への影響は、高脂肪食の摂取により軽減することが示唆された。

表 2.7.1.2-2 血漿中セルペルカチニブの PK パラメータの統計学的比較結果（高脂肪食摂取後／空腹時）

Parameter	Treatment B Fed (Test)		Treatment A Fasted (Reference)				
	Geometric LSMs	n	Geometric LSMs	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Intra-subject CV%
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng*hr/mL)	28400	20	26160	20	108.57	79.60 - 148.09	64.12
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng*hr/mL)	28530	20	26280	20	108.58	81.17 - 145.25	59.45
C_{max} (ng/mL)	1745	20	2024	20	86.24	57.27 - 129.88	90.59

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; $AUC_{0\text{-}\infty}$ = area under the plasma drug concentration-time curve extrapolated to infinity; $AUC_{0\text{-}last}$ = area under the plasma drug concentration-time curve from time zero to the last measurable concentration after dosing; C_{max} = maximum observed drug concentration; %CV = percent of coefficient variation; GMR = geometric mean ratio; LSM = least-squares mean; n = number of observations.
Treatment A: 160 mg selpercatinib (2 x 80 mg capsules) at Hour 0 on Day 1 administered under fasting conditions (reference).
Treatment B: 160 mg selpercatinib (2 x 80 mg capsules) at Hour 0 on Day 1 administered 30 minutes after the start of a high-fat breakfast (test).
Geometric LSMs are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
GMR = 100*(test/reference).
Intrasubject %CV was calculated as 100 x square root(exp[MSE]-1), where MSE = residual variance from ANOVA.
Source: Study LOXO-RET-18015, CSR Table 14.2.1.10

表 2.7.1.2-3　血漿中セルペルカチニブの PK パラメータの統計学的比較結果
（空腹時、単独投与／オメプラゾール反復投与と併用）

Parameter	Treatment C Selpercatinib with Omeprazole Fasted (Test)		Treatment A Selpercatinib Fasted (Reference)				
	Geometric LSMs	n	Geometric LSMs	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Intra-subject CV%
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng*hr/mL)	7929	19	26160	20	30.31	22.13 - 41.53	64.12
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng*hr/mL)	8220	19	26280	20	31.28	23.29 - 42.02	59.45
C_{max} (ng/mL)	249.4	19	2024	20	12.32	8.14 - 18.66	90.59

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; $AUC_{0\text{-}\infty}$ = area under the plasma drug concentration-time curve extrapolated to infinity; $AUC_{0\text{-last}}$ = area under the plasma drug concentration-time curve from time zero to the last measurable concentration after dosing; C_{max} = maximum observed drug concentration; %CV = percent of coefficient variation; GMR = geometric mean ratio; LSM = least-squares mean; n = number of observations.
Treatment A: 160 mg selpercatinib (2 x 80 mg capsules) at Hour 0 on Day 1 administered under fasting conditions (reference).
Treatment C: Multiple daily doses of 40 mg omeprazole (1 x 40 mg capsule) from Day -4 to Day 7 with 160 mg selpercatinib (2 x 80 mg capsules) coadministered at Hour 0 on Day 1 under fasting conditions (test).
Geometric LSMs are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
GMR = 100*(test/reference).
Intrasubject %CV was calculated as 100 x square root(exp[MSE]-1), where MSE = residual variance from ANOVA.
Source: Study LOXO-RET-18015 CSR Table 14.2.1.11

表 2.7.1.2-4　血漿中セルペルカチニブの PK パラメータの統計学的比較結果
（高脂肪食摂取後、単独投与／オメプラゾール反復投与と併用）

Parameter	Treatment D Selpercatinib with Omeprazole Fed (Test)		Treatment B| Selpercatinib Fed (Reference)				
	Geometric LSMs	n	Geometric LSMs	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Intra-subject CV%
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng*hr/mL)	26570	20	28400	20	93.56	68.60 - 127.62	64.12
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng*hr/mL)	26770	20	28530	20	93.81	70.13 - 125.49	59.45
C_{max} (ng/mL)	1023	20	1745	20	58.62	38.93 - 88.28	90.59

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; $AUC_{0\text{-}\infty}$ = area under the plasma drug concentration-time curve extrapolated to infinity; $AUC_{0\text{-last}}$ = area under the plasma drug concentration-time curve from time zero to the last measurable concentration after dosing; C_{max} = maximum observed drug concentration; %CV = percent of coefficient variation; GMR = geometric mean ratio; LSM = least-squares mean; n = number of observations.
Treatment B: 160 mg selpercatinib (2 x 80 mg capsules) at Hour 0 on Day 1 administered 30 minutes after the start of a high-fat breakfast (reference).
Treatment D: Multiple daily doses of 40 mg omeprazole (1 x 40 mg capsule) from Day -4 to Day 7 with 160 mg selpercatinib (2 x 80 mg capsules) coadministered at Hour 0 on Day 1, 30 minutes after the start of a high-fat breakfast (test).
Geometric LSMs are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
GMR = 100*(test/reference).
Intrasubject %CV was calculated as 100 x square root(exp[MSE]-1), where MSE = residual variance from ANOVA.
Source: Study LOXO-RET-18015, CSR Table 14.2.1.12

表 2.7.1.2-5　血漿中セルペルカチニブの PK パラメータの統計学的比較結果
（高脂肪食摂取後／空腹時、オメプラゾール反復投与と併用）

Parameter	Treatment D Selpercatinib with Omeprazole Fed (Test)		Treatment C Selpercatinib with Omeprazole Fasted (Reference)				
	Geometric LSMs	n	Geometric LSMs	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Intra-subject CV%
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng*hr/mL)	26570	20	7929	19	335.13	244.64 - 459.11	64.12
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng*hr/mL)	26770	20	8220	19	325.60	242.40 - 437.36	59.45
C_{max} (ng/mL)	1023	20	249.4	19	410.24	270.89 - 621.27	90.59

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; $AUC_{0\text{-}\infty}$ = area under the plasma drug concentration-time curve extrapolated to infinity; $AUC_{0\text{-last}}$ = area under the plasma drug concentration-time curve from time zero to the last measurable concentration after dosing; C_{max} = maximum observed drug concentration; %CV = percent of coefficient variation; GMR = geometric mean ratio; LSM = least-squares mean; n = number of observations.
Treatment C: Multiple daily doses of 40 mg omeprazole (1 x 40 mg capsule) from Day -4 to Day 7 with 160 mg selpercatinib (2 x 80 mg capsules) coadministered at Hour 0 on Day 1 under fasting conditions (reference).
Treatment D: Multiple daily doses of 40 mg omeprazole (1 x 40 mg capsule) from Day -4 to Day 7 with 160 mg selpercatinib (2 x 80 mg capsules) coadministered at Hour 0 on Day 1, 30 minutes after the start of a high-fat breakfast (test).
Geometric LSMs are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
GMR = 100*(test/reference).
Intrasubject %CV was calculated as 100 x square root(exp[MSE]-1), where MSE = residual variance from ANOVA.
Source: Study LOXO-RET-18015, CSR Table 14.2.1.13

表 2.7.1.2-6　血漿中セルペルカチニブの PK パラメータの統計学的比較結果
（空腹時単独投与／高脂肪食摂食後オメプラゾール反復投与と併用）

Parameter	Treatment D Selpercatinib with Omeprazole Fed (Test)		Treatment A Selpercatinib Fasted (Reference)				
	Geometric LSMs	n	Geometric LSMs	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Intra-subject CV%
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng*hr/mL)	26570	20	26160	20	101.59	74.48 - 138.56	64.12
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng*hr/mL)	26770	20	26280	20	101.86	76.15 - 136.26	59.45
C_{max} (ng/mL)	1023	20	2024	20	50.56	33.57 - 76.14	90.59

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; $AUC_{0\text{-}\infty}$ = area under the plasma drug concentration-time curve extrapolated to infinity; $AUC_{0\text{-last}}$ = area under the plasma drug concentration-time curve from time zero to the last measurable concentration after dosing; %CV = percent of coefficient variation; C_{max} = maximum observable drug concentration; GMR = geometric mean ratio; LSM = least-squares mean; n = number of observations.
Treatment A: 160 mg selpercatinib (2 x 80 mg capsules) at Hour 0 on Day 1 administered under fasting conditions (reference).
Treatment D: Multiple daily doses of 40 mg omeprazole (1 x 40 mg capsule) from Day -4 to Day 7 with 160 mg selpercatinib (2 x 80 mg capsules) coadministered at Hour 0 on Day 1, 30 minutes after the start of a high-fat breakfast (test).
Geometric LSMs are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
GMR = 100*(test/reference).
Intrasubject %CV was calculated as 100 x square root(exp[MSE]-1), where MSE = residual variance from ANOVA.
Source: Study LOXO-RET-18015, CSR Table 14.2.1.14

2.7.1.2.2　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（PPI）の影響を評価する非盲検、3 期、固定投与順序試験（LOXO-RET-19075）

2.7.1.2.2.1　試験デザイン

本試験の PK に関する目的は、1）空腹時にセルペルカチニブを単回投与したときの PK に及ぼす H2 受容体拮抗薬（ラニチジン）併用反復投与の影響を評価すること、2）低脂肪食摂取後にセルペルカチニブを単回投与したときの PK に及ぼすプロトンポンプ阻害薬（PPI）併用反復投与の影響を評価することである。

本試験は、非盲検、3 期、固定投与順序試験であった。健康成人の男性及び妊娠する可能性がない女性 20 例を組み入れた。

治験薬はセルペルカチニブ 80 mg カプセル剤、オメプラゾール 40 mg 腸溶性カプセル及びラニチジン 150 mg 錠とした。

被験者は Period 1 から Period 3 に以下の投与を受けた。

- 投与方法 A（Period 1）：Day 1 にセルペルカチニブ 160 mg（80 mg カプセル剤 × 2）を空腹時単回投与した。
- 投与方法 B（Period 2）：Day 8 から Day 18 に、ラニチジンを 1 日 2 回反復経口投与した。Day 12 にセルペルカチニブ 160 mg を空腹時単回投与した。
- 投与方法 C（Period 3）：Day 19 から Day 29 に、オメプラゾールを 1 日 1 回反復経口投与した。Day 23 に低脂肪食摂取後に、セルペルカチニブ 160 mg を単回投与した。

空腹時：Day 1 及び Day 12 のセルペルカチニブの投与前一晩（10 時間以上）及び投与後 4 時間以上絶食することとした（投与方法 A 及び B）。

食後：低脂肪の朝食（合計約 400～500 kcal、脂肪約 25%を含む）を 30 分以内に完食することとした（投与方法 C）。低脂肪の朝食は、牛乳（脂肪分 1%）8 oz.（約 240 mL）、ゆで卵 1 個及びインスタントタイプの味付きオートミール 1 袋（＋水）などとした。

各投与群のセルペルカチニブ投与後、セルペルカチニブの血漿中濃度測定用血液検体を投与前及び投与後 168 時間までの規定の時間に採取した。

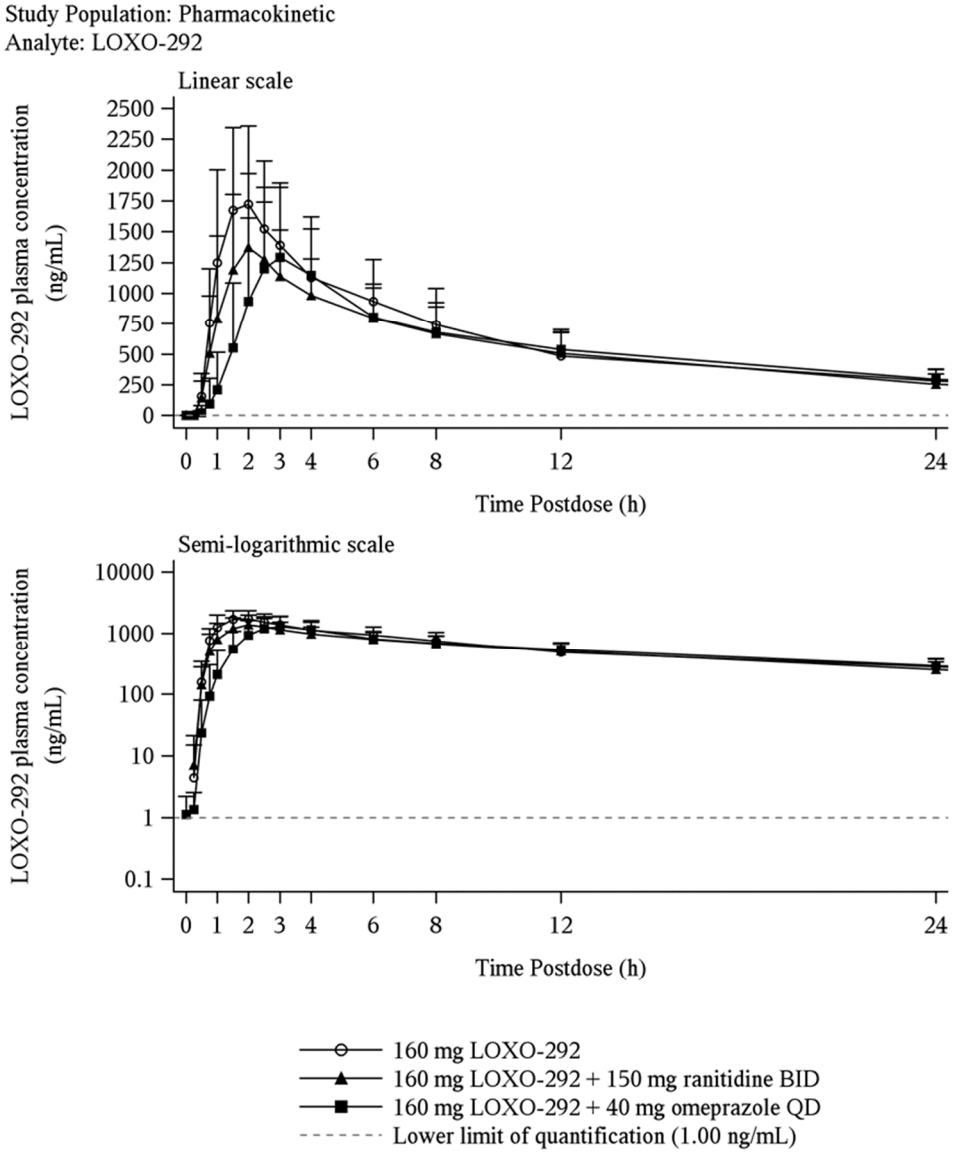
自然対数変換したセルペルカチニブの PK パラメータ（$AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max}）を比較して以下の影響を評価した。

- 空腹時にセルペルカチニブを単回投与したときの PK にラニチジン反復投与が及ぼす影響（投与方法 B／投与方法 A）
- 空腹時にセルペルカチニブを単回投与したときの PK に低脂肪食及びオメプラゾール反復投与が及ぼす影響（投与方法 C／投与方法 A）

本試験の主要解析は、投与方法を固定効果、被験者を変量効果とした ANOVA モデルを用いて行った。自然対数変換した PK パラメータを用いて幾何 LSM、投与群間の幾何 LSM の差及びその 90% CI を算出し、投与群間の幾何 LSM の差及びその 90% CI を累乗して幾何 LSM の比及びその 90% CI を示した。

2.7.1.2.2.2　薬物動態の結果

セルペルカチニブを空腹時に単独、空腹時にラニチジン反復投与と併用又は低脂肪食摂取後にオメプラゾール反復投与と併用で単回経口投与したときの平均血漿中セルペルカチニブ濃度推移を図 2.7.1.2-2 に示す。



Reference: Table 14.2.1-3

[redacted]

Abbreviations: BID = twice daily; LOXO-292 = selpercatinib; QD = once daily; SD = standard deviation.
Source: Study LOXO-RET-19075, CSR Figure 14.2.1-3

図 2.7.1.2-2　セルペルカチニブ 160 mg を空腹時に単独、空腹時にラニチジン反復投与と併用又は低脂肪食摂食後にオメプラゾール反復投与と併用で単回投与したときの平均（+ SD）血漿中セルペルカチニブ濃度推移

2.7.1.2.2.3 食事の影響及び薬物相互作用の結果

自然対数変換した PK パラメータを統計学的に比較した結果を以下に示した。

- 空腹時にセルペルカチニブを投与したとき、ラニチジン 150 mg 1 日 2 回反復投与による胃内 pH の上昇はセルペルカチニブの全身曝露量（AUC）に影響を及ぼさなかった。セルペルカチニブ単独投与時と比べてラニチジンとの併用投与時では、セルペルカチニブの C_{max} は約 18%減少した（表 2.7.1.2-7）。
- 低脂肪食摂取後にセルペルカチニブを投与したとき、オメプラゾール 40 mg 1 日 1 回反復投与による胃内 pH の上昇はセルペルカチニブの全身曝露量（AUC）に影響を及ぼさなかった。セルペルカチニブ単独投与時と比べてオメプラゾールとの併用投与時では、セルペルカチニブの C_{max} は約 22%減少した（表 2.7.1.2-8）。

まとめ：

- LOXO-RET-18015 試験（第 2.7.1.2.1 項参照）では、オメプラゾールによって胃内 pH の変化した状態で空腹時にセルペルカチニブを投与したとき、セルペルカチニブの曝露量（C_{max} 及び AUC）は減少したが、オメプラゾールによる全身曝露量の減少は高脂肪食の摂取により軽減することが示された。本試験では、低脂肪食の摂取でもオメプラゾールによる全身曝露量の減少が軽減することが示された。
- さらに、セルペルカチニブ単回経口投与の 10 時間前及び 2 時間後に、空腹状態で H2 受容体拮抗薬であるラニチジンを投与したとき、セルペルカチニブの全身曝露量に影響を及ぼさなかった。

表 2.7.1.2-7 血漿中セルペルカチニブの PK パラメータの統計学的比較結果（空腹時、単独投与／ラニチジン反復投与と併用）

Parameter	Treatment	n	Geometric LS mean	90% CI Geometric LS mean (Lower, Upper)	Ratio of Geometric LS mean (Test: Reference)	90% CI for the ratio (Lower, Upper)
C_{max} (ng/mL)	160 mg selpercatinib (fasted) [Reference]	20	1650	(1330, 2050)		
	160 mg selpercatinib (fasted) + 150 mg ranitidine BID [Test]	19	1350	(1080, 1680)	0.818	(0.680, 0.985)
$AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL)	160 mg selpercatinib (fasted) [Reference]	20	21800	(19400, 24500)		
	160 mg selpercatinib (fasted) + 150 mg ranitidine BID [Test]	19	20300	(18000, 22900)	0.932	(0.829, 1.05)
AUC_{0-last} (h*ng/mL)	160 mg selpercatinib (fasted) [Reference]	20	21600	(19300, 24300)		
	160 mg selpercatinib (fasted) + 150 mg ranitidine BID [Test]	17	19500	(17300, 22000)	0.900	(0.797, 1.02)

Abbreviations: AUC_{0-last} = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of last quantifiable concentration; $AUC_{0-\infty}$ = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; BID = twice daily; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observable drug concentration; LS mean= least-square mean; n = number of observations.

Model: Log(Parameter) = Treatment + Subject + Random Error, where Subject is fitted as a random effect.

All parameters were log-transformed prior to analysis and LS means and differences were back-transformed from the log-scale.

Source: Study LOXO-RET-19075, CSR Table 14.2.1-1

表 2.7.1.2-8　血漿中セルペルカチニブの PK パラメータの統計学的比較結果
（空腹時単独投与／低脂肪食摂取後オメプラゾール反復投与と併用）

Parameter	Treatment	n	Geometric LS mean	90% CI Geometric LS mean (Lower, Upper)	Ratio of Geometric LS mean (Test: Reference)	90% CI for the ratio (Lower, Upper)
C_{max} (ng/mL)	160 mg selpercatinib (fasted) [Reference]	20	1650	(1330, 2050)		
	160 mg selpercatinib (fed) + 40 mg omeprazole QD [Test]	17	1290	(1030, 1620)	0.782	(0.645, 0.949)
$AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL)	160 mg selpercatinib (fasted) [Reference]	20	21800	(19400, 24500)		
	160 mg selpercatinib (fed) + 40 mg omeprazole QD [Test]	17	21800	(19300, 24700)	1.00	(0.888, 1.13)
AUC_{0-last} (h*ng/mL)	160 mg selpercatinib (fasted) [Reference]	20	21600	(19300, 24300)		
	160 mg selpercatinib (fed) + 40 mg omeprazole QD [Test]	17	21400	(19000, 24200)	0.990	(0.876, 1.12)

Abbreviations: AUC_{0-last} = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of last quantifiable concentration; $AUC_{0-\infty}$ = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observable drug concentration; LS mean = least-squares mean; n = number of observations.
Model: Log(Parameter) = Treatment + Subject + Random Error, where Subject is fitted as a random effect.
All parameters were log-transformed prior to analysis and LS means and differences were back-transformed from the log-scale.
Source: Study LOXO-RET-19075, CSR Table 14.2.1-1

2.7.1.2.3　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 I 相、非盲検、2 パート試験（LOXO-RET-18016）

2.7.1.2.3.1　試験デザイン

本試験はマイクロトレーサーデザインを用いて[^{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非盲検、2 パート試験であった。パート 1 の目的は、1）セルペルカチニブを経口投与時の吸収、代謝及び排泄の評価、2）セルペルカチニブの代謝物の同定であった。パート 2 の目的は、1）セルペルカチニブの経口固形製剤である 80 mg カプセル剤［原薬及び添加剤を混合した粉末を充填したカプセル剤（原薬濃度■%）］の絶対的バイオアベイラビリティの評価、2）セルペルカチニブ及び[^{14}C]-セルペルカチニブの尿中排泄の評価、3）[^{14}C]-セルペルカチニブの尿中及び糞便中排泄の評価であった。

パート 1 では、被験者 6 例に[^{14}C]-セルペルカチニブ 160 mg（約 40 µCi）の液剤を単回経口投与した。パート 2 では、被験者 6 例にセルペルカチニブ 160 mg（80 mg カプセル剤 × 2）を単回経口投与し、その 2 時間後に[^{14}C]-セルペルカチニブ 9.56～9.99 µg（約 1 µCi）を約 2 分かけて単回静脈内投与した。

パート 1 及びパート 2 では、Day 1 の一晩絶食後に治験薬を投与した。パート 1 又はパート 2 に参加した被験者は、それぞれもう一方のパートには参加しなかった。

全血、血漿、尿及び糞便検体は、各被験者の放射能回収状況に応じて、パート 1 では Day 22 まで、パート 2 では Day 8 まで採取した。

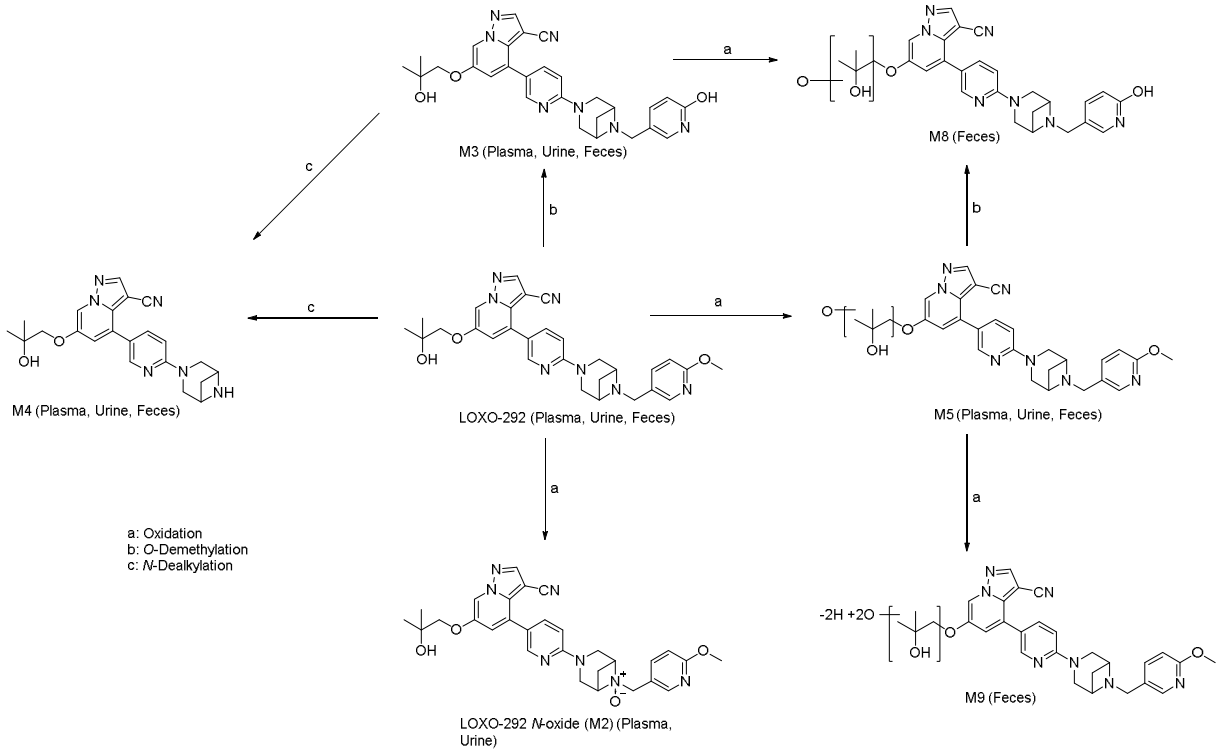
2.7.1.2.3.2 薬物動態の結果

[^{14}C]-セルペルカチニブ 160 mg（規定の用量）の液剤を単回経口投与したとき、セルペルカチニブは 1.25 時間の t_{max}（中央値）で速やかに吸収された。臨床試験に使用したセルペルカチニブ 160 mg をカプセル剤［原薬及び添加剤を混合した粉末を充填したカプセル剤（原薬濃度 ■ %）］として単回経口投与したときも、セルペルカチニブは 1.92 時間の t_{max}（中央値）で速やかに吸収された。

非放射性標識体セルペルカチニブ［原薬及び添加剤を混合した粉末を充填したカプセル剤（原薬濃度 ■ %）］の経口投与及び放射性標識体セルペルカチニブの静脈内投与を同一被験者に行ったとき、血漿中曝露量を用量で標準化して算出した絶対的バイオアベイラビリティの幾何平均値は 73.2%であり、各被験者では 60.2%～81.5%であった（表 2.7.1.2-9）。

[^{14}C]-セルペルカチニブ 160 mg（規定の用量、約 40 µCi）の液剤を単回経口投与したとき、最終の採取間隔までに、投与された放射能の平均 69.3%が糞便中に、23.8%が尿中に回収された。尿中及び糞便中の放射能の平均回収率は 93.5%であり、投与後 144 時間以内に大部分（85.0%）が回収された。[^{14}C]-セルペルカチニブ 10 µg 未満（規定の用量、約 1 µCi）を単回静脈内投与したときの総放射能の主な消失経路は糞便中であり、投与した放射能の幾何平均 60.3%が糞便中に、30.2%が尿中に回収された。腎クリアランス（CLr = 0.789 L/h）は全身クリアランス（CL = 5.7 L/h）の 13.8%であった。

経口投与後の代謝プロファイル同定では、セルペルカチニブは血漿中総放射能の 86.2%、総排泄物中では投与した放射能の 25.5%を占めた。主な代謝経路は酸化代謝であった（図 2.7.1.2-3）。血漿中に *N*-オキシド体（M2）、*N*-脱アルキル化体（M4）及び酸化体（M5）の 3 種類の代謝物がそれぞれ薬物関連物質の約 3%、脱メチル体（M3）が総放射能の 1.7%と少量認められた（第 2.6.4.5.4 項　図 2.6.4-6）。脱メチル体（M3）は糞便中に最も多く同定された代謝物（29.3%）であった。



Abbreviations: LOXO-292 = Selpercatinib; M = metabolite.
Source: Study LOXO-RET-18016, 16.2.5.3, CSR Figure 14

図 2.7.1.2-3 セルペルカチニブの推定代謝経路

表 2.7.1.2-9 セルペルカチニブの吸収、代謝及び排泄パラメータ

Parameter	**Part 1 160 mg, (40 µCi)[a] Oral Solution Dose**	**Part 2 160 mg (nonlabeled) Oral Capsule Dose**	**Part 2 ~10 µg, (1 µCi)[b] IV Dose**
Selpercatinib Plasma PK Parameters, Geometric Mean (Geometric %CV)			
$AUC_{0\text{-last}}$ (h*ng/mL)	24100 (20.2)	20200 (26.6)	1.68 (30.0)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (h*ng/mL)	NA	20300 (26.6)	1.72 (33.5)[c]
C_{max} (ng/mL)	1890 (22.7)	1550 (28.0)	0.201 (30.0)
t_{max} (h), median (range)	1.25 (1.00, 1.50)	1.92 (1.00, 1.92)	0.167 (0.167, 2.10)
$t_{1/2}$ (h), arithmetic mean (SD)	36.5 (18.0)	31.5 (20.7)	16.9 (7.97)[c]
CL/F (L/h)	6.83 (20.2)	7.89 (26.6)	NA
CL (L/h)	NA	NA	5.70 (33.4)[c]
V_z/F (L)	NA	NA	NA
V_z (L)	NA	NA	127 (56.8)[c]
Absolute Oral Bioavailability	NA	0.732 (13.9)[c]	NA
Selpercatinib and Metabolites in Plasma (Fraction of Radioactivity in a Pooled Plasma Sample Representing $AUC_{0\text{-}168\ hours}$)			
Selpercatinib (%)	86.17	-	-
Metabolites M2, M3, M4, M5 (%)	< 4% each	-	-
Renal Excretion (Selpercatinib)			
Fe (%)	11.5	7.34 (27.9)	13.5 (24.2)
Clr (L/h)	-	0.579 (29.4)	0.789 (37.6)[c]

Parameter	Part 1 160 mg, (40 µCi)[a] Oral Solution Dose	Part 2 160 mg (nonlabeled) Oral Capsule Dose	Part 2 ~10 µg, (1 µCi)[b] IV Dose
Excretion Mass Balance (Selpercatinib + Metabolites), Mean (%CV)			
Urine (%)	23.8 (2.72)	NA	30.2 (4.3)
Feces (%)	69.3 (1.60)[c]	NA	60.3 (10.7)
Total (%)	93.5 (1.75)[c]	NA	90.7 (5.8)

Abbreviations: $AUC_{0\text{-last}}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of last quantifiable concentration; $AUC_{0\text{-}\infty}$ = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; %CV= percent of coefficient variation; CL = clearance; CL/F = apparent oral clearance; Clr = renal clearance; C_{max} = maximum observable drug concentration; Fe = percentage of dose excreted through renal; IV = intravenous; M = metabolite; N = number of patients; NA = not applicable; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = half-life; t_{max} = time to reach maximum concentration of drug in plasma; V_z/F = apparent volume of distribution of the terminal phase.

[a] The actual oral dose of [^{14}C]-selpercatinib was 165 mg.

[b] The actual intravenous dose of [^{14}C]-selpercatinib ranged from 9.56 to 9.99 µg.

[c] N = 5

Source: Study LOXO-RET-18016 CSR Tables 11-1, 11-3, and 11-4, CSR Appendix 16.2.5.4: Radioanalysis Report-Table 6, Metabolite Profile and Identification Report

2.7.1.2.4 健康成人被験者を対象にセルペルカチニブの安全性、忍容性及び薬物動態を検討する第 I 相用量漸増単回投与試験（LOXO-RET-18057）

2.7.1.2.4.1 試験デザイン

本試験はセルペルカチニブの安全性、忍容性及び PK を検討するための第 I 相用量漸増単回投与試験であり、3 つのコホートで構成された。

本試験には、健康成人の男性及び妊娠する可能性がない女性 18 例を組み入れた。各コホートには、被験者を 6 例ずつ組み入れ、少なくとも 1 例の女性が含まれるように調整した。

治験薬はセルペルカチニブ 80 mg カプセル剤［原薬及び添加剤を混合した粉末を充填したカプセル剤（原薬濃度■%、ロット番号：■■■■■■■■）］であり、以下のとおり投与した。

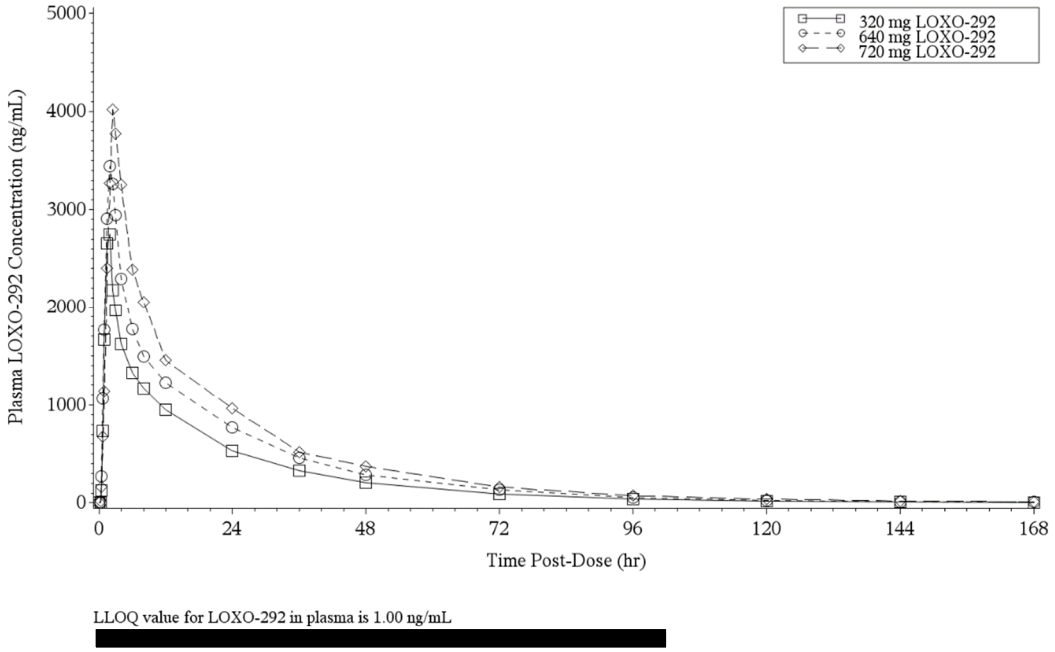
- コホート 1：セルペルカチニブ 320 mg（80 mg カプセル剤 × 4）
- コホート 2：セルペルカチニブ 640 mg（80 mg カプセル剤× 8）
- コホート 3：セルペルカチニブ 720 mg（80 mg カプセル剤× 9）

各コホートとも、Day 1 にセルペルカチニブを単回経口投与した。投与前に一晩（10 時間以上）、投与後に 4 時間以上絶食（飲水を除く）とした。コホート 2 及びコホート 3 では、それぞれのコホートで先に割り付けられた 2 例をセンチネル群とし、残りの 4 例の投与 48 時間以上前に治験薬を投与した。セルペルカチニブの血漿中濃度測定用血液検体を、投与後 168 時間までの規定時間に採取した。

用量比例性は、自然対数変換したセルペルカチニブの PK パラメータ（$AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、$AUC_{0\text{-}24}$、C_{max}）と自然対数変換した用量との関係から判定した。用量に依存する PK パラメータ（$AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、$AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max}）の傾きの点推定値の 90% CI が 1 を含む場合、用量比例性があると結論付けた。

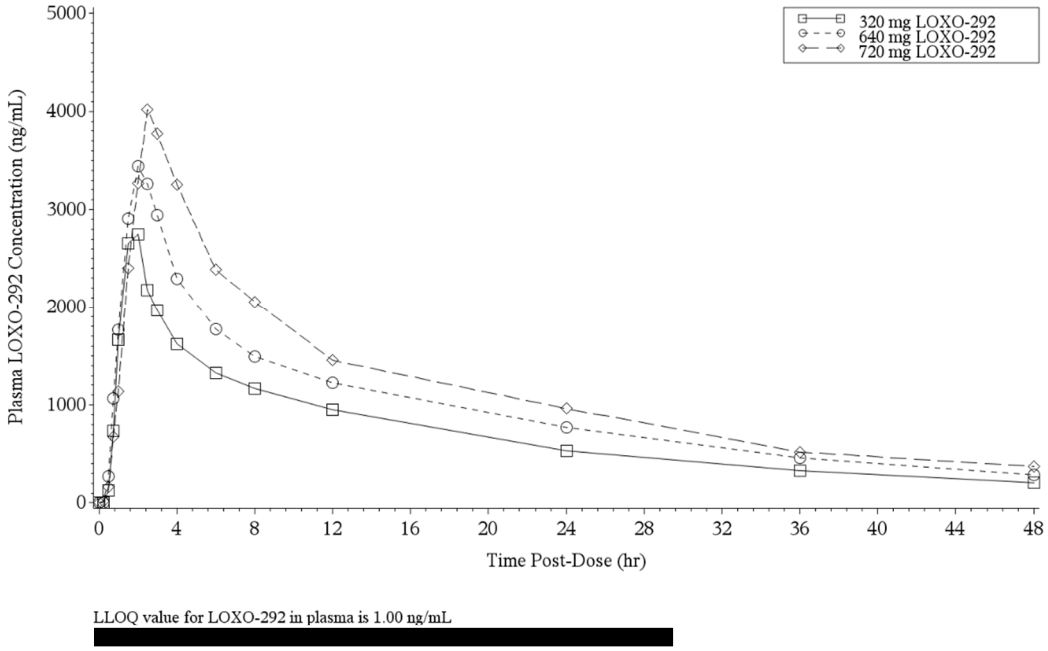
2.7.1.2.4.2　薬物動態の結果

セルペルカチニブ 320、640 及び 720 mg を単回経口投与時の最終検体採取時間（168 時間）まで及び投与後 48 時間までの血漿中セルペルカチニブ濃度推移（算術平均値）を、それぞれ図 2.7.1.2-4 及び図 2.7.1.2-5 に示す。



Abbreviations: LLOQ = lower limit of quantification; LOXO-292 = selpercatinib.
Source: Study LOXO-RET-18057, CSR Figure 11-1

図 2.7.1.2-4　セルペルカチニブを用量漸増単回経口投与したときの平均血漿中セルペルカチニブ濃度推移（0～168 時間）



Abbreviations: LLOQ = lower limit of quantification; LOXO-292 = selpercatinib.
Source: Study LOXO-RET-18057, CSR Figure 11-2

図 2.7.1.2-5　セルペルカチニブを用量漸増単回経口投与したときの平均血漿中セルペルカチニブ濃度推移（0～48 時間）

セルペルカチニブ 320、640 又は 720 mg を単回経口投与時の血漿中の PK プロファイルを適切に評価できた。320、640 又は 720 mg 投与時の C_{max} の幾何平均値は、それぞれ 2282、3316 及び 3745 ng/mL であった。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

セルペルカチニブカプセル剤（原薬濃度 ■ %）は硬ゼラチンカプセルに■■した原薬と添加剤を充填した製剤である。製造工程の一貫性を担保するため、■■した原薬を用いることとした。セルペルカチニブの市販予定製剤は 40 mg 及び 80 mg のカプセル剤であり、■■の■■■■及び■■したセルペルカチニブからなる■■の■■■■を■■■■で有する。なお、市販予定製剤間及び臨床試験で使用した製剤との同等性については第 2.3.P.2.2 項に示した。

セルペルカチニブには 2 つの無水物の結晶形（Form A 及び B）が同定されている。いずれも高い融点を有する無水物の結晶であり、安定性に明らかな違いは認められない。原薬の主な結晶形は *結晶形① であるが、ある程度の量（■■■■■%）の *結晶形② も認められている。*結晶形② の存在がセルペルカチニブの吸収及び PK に及ぼす影響を予測するために、PBPK モデルを構築した。本モデルは LOXO-RET-18016 試験での実際の PK データ並びに両結晶形の物理化学的データ及び in vitro のデータを用いて構築した。本モデルの予測では、通常の胃内 pH 条件下で 2 つの結晶形の PK に差は認められなかった。さらに、*結晶形② の存在（■■■■■%）は、カプセル剤の in vivo

での PK に重大な影響を及ぼさないことが示された。以上から、2 つの結晶形は市販予定製剤として製剤化したとき同様の PK を示すと考える。

FDA ガイダンスに従ってバリデートされた HPLC/MS/MS を用いた 1 つの分析法（TM17-410）により、すべての臨床試験の血漿中セルペルカチニブ濃度を測定した。バリデーション試験では、血漿中のセルペルカチニブ単独並びに併用薬及びその代謝物の存在下でのセルペルカチニブの分析法の性能を確認した。

セルペルカチニブの生物薬剤学的特性を明らかにするために、溶解性の評価に加えて臨床試験 4 試験を実施した。生物薬剤学試験の結果を本項に要約し、他の臨床試験 6 試験及び 3 つのモデル解析を第 2.7.2 項に示した。

セルペルカチニブ 160 mg（80 mg カプセル × 2）単回経口投与時の食事の影響試験では、空腹時と比べて高脂肪食摂取時にセルペルカチニブの AUC は約 9%増加し、C_{max} は約 14%減少した。これらのデータから、セルペルカチニブは食事を考慮することなく投与可能であると考えられる。

セルペルカチニブを空腹時に投与する場合、セルペルカチニブの単独投与時と比べてオメプラゾール反復投与との併用時にセルペルカチニブの AUC は約 69%減少した。これはセルペルカチニブの溶解度が pH に依存することと一致する。また、オメプラゾールによるセルペルカチニブの曝露量の減少は、食事によって軽減されることが示唆された。低脂肪食又は高脂肪食摂取時にセルペルカチニブをオメプラゾールと併用投与したとき、セルペルカチニブの曝露量に臨床的に重要な変化は認められなかった。さらに、セルペルカチニブ単回経口投与の 10 時間前及び 2 時間後に H2 受容体拮抗薬であるラニチジンを併用投与したとき、セルペルカチニブの全身曝露量に及ぼす影響は認められなかった。

セルペルカチニブ 160 mg（80 mg カプセル剤 × 2）経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティの幾何平均値は 73.2%であり、各被験者の値は 60.2%～81.5%であった。

癌患者にセルペルカチニブを 20 mg 1 日 1 回から 240 mg 1 日 2 回までの用量で投与したときの PK は線形であった（第 2.7.2.4.2 項）。しかし、健康被験者に高用量（320、640 及び 720 mg）のセルペルカチニブを単回投与時の C_{max} 及び AUC は、160 mg 単回投与時と比べて用量比を下回ることが示唆された。セルペルカチニブの曝露量が低用量で線形又はわずかに用量比を上回り、高用量で用量比を下回っていたことは、低用量ではクリアランス経路（例：代謝）が飽和し、高用量では吸収が飽和（例：溶解度の限界）することに一致する。

全体として、セルペルカチニブの生物薬剤学的特性は、申請用法及び用量である成人で 160 mg 1 日 2 回投与を支持するものである。

レットヴィモカプセル 40mg
レットヴィモカプセル 80mg

2.7.2　臨床薬理試験

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.2　臨床薬理試験 3
2.7.2.1　背景及び概観 3
2.7.2.1.1　臨床薬理試験の結果の要約 3
2.7.2.1.1.1　食事の影響 3
2.7.2.1.1.2　pH 調整薬の影響 3
2.7.2.1.1.3　CYP を介する相互作用 3
2.7.2.1.1.4　その他の薬物相互作用 5
2.7.2.1.1.5　腎機能及び肝機能障害の影響 5
2.7.2.1.1.6　QTc への影響 5
2.7.2.1.1.7　臨床試験用量の設定根拠 6
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 7
2.7.2.2.1　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 PPI の影響を検討する非盲検、無作為化、クロスオーバー試験（LOXO-RET-18015） 8
2.7.2.2.2　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 PPI の影響を評価する非盲検、3 期、固定投与順序試験（LOXO-RET-19075） 9
2.7.2.2.3　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 I 相、非盲検、2 パート試験（LOXO-RET-18016） 9
2.7.2.2.4　健康成人被験者を対象にセルペルカチニブの単回投与時の薬物動態に及ぼすイトラコナゾール又はリファンピシンの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（LOXO-RET-18014） 10
2.7.2.2.4.1　試験デザイン 10
2.7.2.2.4.2　薬物動態の結果 12
2.7.2.2.4.3　薬物相互作用の結果 14
2.7.2.2.5　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（LOXO-RET-18017） 15
2.7.2.2.5.1　試験デザイン 15
2.7.2.2.5.2　薬物動態の結果―ミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラム 16
2.7.2.2.5.3　薬物相互作用の結果―ミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラム 18
2.7.2.2.5.4　薬物動態の結果―セルペルカチニブ 19
2.7.2.2.5.5　定常状態解析の結果－セルペルカチニブ 20
2.7.2.2.5.6　セルペルカチニブ反復投与時の血清クレアチニン値 21
2.7.2.2.6　健康成人被験者を対象にレパグリニ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（LOXO-RET-18026） 22
2.7.2.2.6.1　試験デザイン 22
2.7.2.2.6.2　薬物動態の結果―レパグリニド 23
2.7.2.2.6.3　薬物相互作用の結果―レパグリニド 24
2.7.2.2.6.4　薬物動態の結果―セルペルカチニブ 24
2.7.2.2.6.5　定常状態解析 25
2.7.2.2.6.6　セルペルカチニブ反復投与後の血清クレアチニン値 26
2.7.2.2.7　健康成人被験者を対象にセルペルカチニブの安全性、忍容性及び薬物動態を検討する第 I 相用量漸増単回投与試験（LOXO-RET-18057） 27
2.7.2.2.8　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（LOXO-RET-18032） 27

2.7.2.2.8.1 試験デザイン 27
2.7.2.2.8.2 心臓力学解析の試験デザイン 28
2.7.2.2.8.3 心臓力学解析の用量設定の根拠 28
2.7.2.2.8.4 薬物動態の結果 29
2.7.2.2.8.5 心臓力学解析の結果 31
2.7.2.2.9 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ペルカチニブを空腹時投与したときの安全性、忍容性、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（LOXO-RET-18022） 35
2.7.2.2.9.1 試験デザイン 35
2.7.2.2.9.2 薬物動態の結果 36
2.7.2.2.10 セルペ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 I 相、非盲検、並行コホート、単回投与試験（LOXO-RET-18023） 42
2.7.2.2.10.1 試験デザイン 42
2.7.2.2.10.2 薬物動態の結果 43
2.7.2.2.10.2.1 セルペルカチニブの薬物動態 43
2.7.2.2.10.2.2 セルペルカチニブの尿中排泄 48
2.7.2.2.10.2.3 血漿中非結合型セルペルカチニブの薬物動態 49
2.7.2.2.11 癌患者を対象としたセルペルカチニブの母集団 PK、腫瘍サイズ、曝露–反応関係のモデル解析及びシミュレーション 50
2.7.2.2.11.1 20■年■月 ■ 日までに得られたデータを用いた解析結果（LOXO-292-DMPK-031） 50
2.7.2.2.11.2 2019 年 6 月 17 日までに得られたデータを用いた解析結果（LOXO-292-DMPK-050） 52
2.7.2.2.11.3 2020 年 3 月 30 日までに得られたデータを用いた解析結果（LOXO-PMX-LOXO292-2106） 58
2.7.2.2.12 Simcyp ベースのモデリングを用いた中程度及び高度の CYP3A4 阻害薬並びに中程度の CYP3A4 誘導薬がセルペルカチニブの PK に及ぼす影響の予測 59
2.7.2.3 In Vitro 試験 61
2.7.2.3.1 In vitro での溶解性及び膜透過性試験 62
2.7.2.3.2 In vitro での血漿タンパク結合 63
2.7.2.3.3 In vitro での血液中／血漿中濃度比 63
2.7.2.3.4 In vitro での代謝 63
2.7.2.3.5 CYP450 基質としてのセルペルカチニブ 63
2.7.2.3.6 薬物トランスポーターの基質としてのセルペルカチニブ 63
2.7.2.3.7 In vitro での CYP450 阻害 64
2.7.2.3.8 In Vitro でのトランスポーターの阻害 64
2.7.2.3.9 In Vitro での CYP450 誘導 65
2.7.2.4 全試験を通しての結果の比較と解析 66
2.7.2.4.1 薬物動態特性の総括 66
2.7.2.4.2 患者での薬物動態 67
2.7.2.4.3 特別な患者集団（小児）での PK 72
2.7.2.4.4 心臓電気生理学に対する作用 72
2.7.2.4.5 推奨する臨床用量 72
2.7.2.4.5.1 推奨する用法及び用量 73
2.7.2.4.5.2 食事の影響 73
2.7.2.4.5.3 胃内 pH に作用する薬物と併用投与時の用量調節 73
2.7.2.4.5.4 腎機能障害被験者における用量調節 74
2.7.2.4.5.5 肝機能障害被験者における用量調節 74
2.7.2.4.5.6 薬物相互作用による用量調節 74
2.7.2.4.6 特別な試験 74

略語一覧

略語	定義
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase）
ANOVA	分散分析（analysis of variance）
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase）
ATP	アデノシン三リン酸（adenosine triphosphate）
AUC	血漿中濃度–時間曲線下面積（area under the plasma drug concentration-time curve）
AUC_{0-12}	0 時間から 12 時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積（area under the plasma drug concentration-time curve from time zero to 12 hours after dosing）
AUC_{0-24}	0 時間から 24 時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積（area under the plasma drug concentration-time curve from time zero to 24 hours after dosing）
$AUC_{0-\infty}$	0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度–時間曲線下面積（area under the plasma drug concentration-time curve extrapolated to infinity）
AUC_{0-t}	0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度–時間曲線下面積（area under the plasma drug concentration-time curve from time zero to the last measurable concentration after dosing）
BCRP	乳癌耐性タンパク（breast cancer resistance protein）
BID	1 日 2 回（bis in die; twice in one day）
BMI	−（body mass index）
CI	信頼区間（confidence interval）
CL/F	見かけのクリアランス（apparent oral clearance）
CL_{ss}/F	定常状態における見かけのクリアランス（apparent total clearance of drug after oral administration at steady state）
C_{max}	最高血漿中濃度（maximum plasma concentration）
C_{min}	最低血漿中濃度（minimum plasma concentration）
CP	−（Child-Pugh）
C-QT	濃度-QT 間隔（concentration-QT）
C_{trough}	血漿中トラフ濃度（trough plasma concentration）
CV	変動係数（coefficient of variation）
CYP	チトクローム P450（cytochrome P450）
Dur	0 次吸収の継続時間（duration of zero-order absorption）
$EAUC_{50}$	腫瘍崩壊速度定数に対する最大効果が 50%となるセルペルカチニブの AUC_{0-24}（AUC_{0-24} of selpercatinib that gives 50% of the maximum tumor decay rate constant）
eGFR	推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate）
EMA	欧州医薬品庁（European Medicines Agency）
FDA	米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）
GCV	幾何変動係数（geometric coefficient of variation）
GM	幾何平均値（geometric mean）
GMR	幾何平均値比（geometric mean ratio）
hERG	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子（human ether-a-go-go-related gene (potassium channel)）
HR	心拍数（heart rate）
IC_{50}	50%阻害濃度（half-maximal inhibitory concentration）
IIV	個体間変動（inter-individual variability）

略語	定義
$I_{max,u}$	相互作用薬の非結合型の最高血漿中濃度（maximal unbound plasma concentration of the interacting drug）
IQR	四分位範囲（interquartile range）
ka	吸収速度定数（absorption rate constant）
KD	腫瘍崩壊速度定数（tumor decay rate constant）
$KDAUC_{50}$	腫瘍成長速度定数に対する最大効果が 50%となるセルペルカチニブの AUC_{0-24}（AUC_{0-24} of selpercatinib that gives 50% of maximal effect on tumor growth rate constant）
$KDAUC_{max}$	セルペルカチニブ投与による主要成長速度定数の最大増加（maximal increase in tumor growth rate constant due to selpercatinib treatment）
K_{el}	消失速度定数（elimination rate constant）
KG	腫瘍成長速度定数（tumor growth rate constant）
LS	最小二乗（least squares）
LSM	最小二乗平均値（least squares mean）
Max	最大値（maximum）
MD	反復投与（multiple dose）
MDRD	−（modification of diet in renal disease）
Min	最小値（minimum）
MTC	甲状腺髄様癌（medullary thyroid cancer）
NSCLC	非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer）
OS	全生存期間（overall survival）
PBPK	生理学的薬物動態（physiologically based pharmacokinetic）
PD	薬力学（pharmacodynamic）
PFS	無増悪生存期間（progression-free survival）
P-gp	P-糖タンパク質（p-glycoprotein）
PK	薬物動態（pharmacokinetics）
PPI	プロトンポンプ阻害薬（proton pump inhibitor）
QD	1 日 1 回（quaque die, once a day）
QTc	心拍数で補正した QT（heart-rate adjusted QT）
QTcF	Fridericia 法を用いた補正 QT（QT using Fridericia’s correction）
R_{AUC}	累積係数（accumulation ratio）
SD	標準偏差（standard deviation）
SE	標準誤差（standard error）
$t_{1/2}$	消失半減期（elimination half-life）
t_{max}	最高血中濃度到達時間（time of maximal plasma concentration）
Vc/F	見かけの中央コンパートメントの分布容積（apparent central volume of distribution）
VPC	視覚的事後予測性能評価（visual predictive check）
Vss/F	定常状態における見かけの分布容積（apparent volume of distribution at steady state）

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

セルペルカチニブ（LOXO-292）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、RET 受容体型チロシンキナーゼに対して選択性の高い阻害作用を有する低分子の経口投与剤であり、2017 年から臨床開発を開始した。セルペルカチニブの溶解度は pH 依存性であり、低い pH では溶解度が低く、中性から高い pH ではほとんど溶解しない。セルペルカチニブは膜透過性が高く、溶解後は速やかに消化管から吸収される。癌患者では、セルペルカチニブ 240 mg BID まで線形の PK を示した。

臨床薬理プログラム

本臨床薬理プログラムでは、癌患者に対してセルペルカチニブを効果的かつ安全に投与可能であることを確認し、セルペルカチニブ申請の妥当性を裏付けた。本申請には、健康被験者を対象に実施した 10 試験（表 2.7.2.2-1）、進行固形癌患者を対象に実施中である 1 試験（表 2.7.2.2-1）、3 つのモデル解析（表 2.7.2.2-3）及び in vitro 試験 12 試験（表 2.7.2.3-1）を含め、すべての試験でセルペルカチニブの PK 特性を評価した。

2.7.2.1.1 臨床薬理試験の結果の要約

2.7.2.1.1.1 食事の影響

セルペルカチニブの PK に対する食事の影響はほとんどなかった。空腹時と比較して、高脂肪食摂取時にセルペルカチニブの AUC は約 9%増加し、C_{max} は約 14%減少した（LOXO-RET-18015）。

2.7.2.1.1.2 pH 調整薬の影響

セルペルカチニブの溶解度が pH 依存性であることから、胃内 pH 調整薬と併用した試験を実施した。胃内 pH を増加させるプロトンポンプ阻害薬のオメプラゾールとセルペルカチニブを空腹時に併用投与したとき、単独投与時と比較してセルペルカチニブの AUC は 69%減少した（LOXO-RET-18015）。食後にセルペルカチニブを投与したとき、低脂肪食及び高脂肪食のいずれでもオメプラゾールによるセルペルカチニブの全身曝露量の減少が軽減された。

セルペルカチニブ単回投与（空腹時）の 10 時間前及び 2 時間後に H2 受容体拮抗薬のラニチジンを投与したとき、ラニチジンはセルペルカチニブの全身曝露量に影響しなかった（LOXO-RET-19075）。

2.7.2.1.1.3 CYP を介する相互作用

セルペルカチニブは主に CYP3A4 により代謝されることが in vitro 試験で確認されたことから、臨床試験では強力な CYP3A4 阻害薬であるイトラコナゾール又は強力な CYP3A4 誘導薬であるリファンピシンがセルペルカチニブの PK に及ぼす影響を検討した（LOXO-RET-18014）。この試験の結果、セルペルカチニブと強力な CYP3A4 阻害薬又は CYP3A4 誘導薬を併用すると、セルペルカチニブの PK に影響を及ぼす可能性があることが示された。セルペルカチニブ単独投与時と比較したときの結果を以下に示す。

- イトラコナゾール反復併用によって、セルペルカチニブの AUC 及び C_{max} はそれぞれ約 130%及び 30%増加した。
- リファンピシン反復併用によって、セルペルカチニブの AUC 及び C_{max} はそれぞれ約 87%及び 70%減少した。

セルペルカチニブ 160 mg 単回投与と中程度及び強力な CYP3A4 阻害薬又は弱い及び中程度の CYP3A4 誘導薬併用投与との相互作用を予測するために、セルペルカチニブの PK を記述できる PBPK モデルを構築した（LOXO-DMPK-052）。このモデルによって予測された結果を以下に示す。

- 中程度及び強力な CYP3A4 阻害薬と併用したとき、セルペルカチニブの AUC は約 2.2～3.8 倍増加し、C_{max} は約 1.2～1.3 倍増加する。
- 弱い及び中程度の CYP3A4 誘導薬と併用したとき、セルペルカチニブの AUC は約 36%～47%減少し、C_{max} は約 14%～29%減少する。

In vitro 試験では、セルペルカチニブは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 に対する顕著な阻害作用を示さなかったが、CYP2C8 に対する弱い阻害作用及び CYP3A4 に対する時間依存的な弱い阻害作用を示した。これらの結果から、臨床用量投与時のセルペルカチニブの曝露量では、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 を阻害する可能性は低いと考えられた。

CYP2C8 プローブ（レパグリニド、LOXO-RET-18026）及び CYP3A4 プローブ（ミダゾラム、LOXO-RET-18017）を用いた薬物相互作用試験を実施し、これらの酵素に対するセルペルカチニブの阻害作用を検討した。セルペルカチニブ 160 mg BID の反復投与時（定常状態）の結果は以下のとおりであった。

- レパグリニドの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、レパグリニド単独投与時より、それぞれ約 188%及び 91%増加した。
- ミダゾラムの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、ミダゾラム単独投与時より、それぞれ約 54%及び 39%増加した。

EMA（Guideline on the Investigation of Drug Interactions、2012）及び FDA（Guidance for industry: In Vitro Drug Interaction Studies–Cytochrome P450 Enzyme– 及び Transporter-Mediated Drug Interactions、2020）の薬物相互作用ガイダンスに基づくと、培養ヒト肝細胞を用いた in vitro 試験（LOXO-292-DMPK-018）の結果及びセルペルカチニブ反復投与によってミダゾラムのクリアランスが上昇しなかったことから（LOXO-RET-18017）、セルペルカチニブが CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 を誘導する可能性は低く、AhR（CYP1A ファミリーなど）、CAR（CYP2B ファミリーなど）又は PXR（CYP3A 及び CYP2C ファミリーなど）のリガンドによる活性化を通して遺伝子発現レベルで制御される酵素によって代謝される併用薬の PK を変化させる可能性は低いことが示唆された。

2.7.2.1.1.4　その他の薬物相互作用

セルペルカチニブが P-gp 及び BCRP の基質であることが in vitro 試験（LOXO-292-DMPK-019 及び LOXO 292-DMPK-020）で示されたが、臨床用量での経口バイオアベイラビリティが 73%であったこと、P-gp 阻害薬併用時のセルペルカチニブの曝露量の増加がわずか（AUC_{0-24} 及び C_{max} がそれぞれ約 6.5%及び 19%増加）であったことから（LOXO-RET-18014）、これらの薬物トランスポーターがセルペルカチニブの経口吸収を制限する可能性は低いと考えられた。

In vitro では、セルペルカチニブはトランスポーターMATE1 を IC_{50}＝0.666 μM で阻害した（LOXO 292 DMPK-035）。その他の薬物トランスポーターに対しては、臨床用量投与時の濃度（日本人患者での血漿中非結合型セルペルカチニブの C_{max} の幾何平均値 0.301 μM）で顕著な阻害作用を示さなかった（EMA 及び FDA の薬物相互作用ガイドラインに基づく）。MATE1 阻害によって血清クレアチニンの変化が引き起こされる可能性があるため、In vivo での MATE1 の阻害作用を、健康被験者にセルペルカチニブ 160 mg を BID で 10 日間反復投与したときの血清クレアチニンの変化量で評価した結果、血清クレアチニンのわずかな増加が認められた。この結果は MATE1 を介したクレアチニン輸送の阻害と一致し、セルペルカチニブが臨床的に MATE1 を阻害する可能性が示された（LOXO-RET-18017）。

In vitro 試験では、セルペルカチニブが OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 又は MATE2-K の基質ではないことが確認され、これらの薬物トランスポーターの阻害薬又は誘導薬、又は遺伝子多型による影響を受ける可能性は低いと考えられた（LOXO-292-DMPK-034）。

2.7.2.1.1.5　腎機能及び肝機能障害の影響

LOXO-RET-18022 試験では、軽度、中等度又は重度の肝機能障害がセルペルカチニブの PK に及ぼす影響をマッチングした健康被験者の PK と比較して評価した。

本試験は、肝機能障害被験者及び健康被験者を対象とした単回投与 PK 試験である。セルペルカチニブの $AUC_{0-\infty}$は、健康被験者と比較して、NCI-ODWG 分類による軽度、中等度及び重度の肝機能障害被験者でそれぞれ 7%、32%及び 77%増加した。軽度及び中等度の肝機能障害被験者では用量調節する必要はないが、重度の肝機能障害被験者では、セルペルカチニブの開始用量を 80 mg BID とすべきである。

LOXO-RET-18023 試験では、軽度、中等度又は重度の腎機能障害がセルペルカチニブの PK に及ぼす影響をマッチングした健康被験者の PK と比較して評価した。腎機能の重症度は、スクリーニング時の MDRD 式による eGFR に基づき、軽度、中等度又は重度に分類した。

各群での曝露量（AUC）の変化は僅かであり、軽度、中等度又は重度腎機能障害によるクリアランスへの影響はわずかであることが示された。軽度、中等度及び重度の腎機能障害ではセルペルカチニブの用量調節する必要はない。

2.7.2.1.1.6　QTc への影響

In vitro 試験では、セルペルカチニブは hERG チャネルに対して IC_{50}＝1.1 μM の弱い阻害を示した（LOXO 292-SPHARM-003）。この濃度は、日本人患者に臨床用量である 160 mg BID を投

与したときの血漿中非結合型セルペルカチニブの $C_{max\ (unbound)}$（0.301 μM）よりも約 4 倍高かった。

臨床試験では、濃度–QT（C–QT）解析に基づき、Fridericia 法を用いた補正 QT（QTcF）間隔に及ぼすセルペルカチニブの影響を評価した（LOXO-RET-18032）。また、セルペルカチニブのその他の心電図パラメータに及ぼす影響も評価した。セルペルカチニブ 320 mg（臨床用量：目標曝露量は約 3300 ng/mL）又は 640 mg（臨床用量を超える用量）を単回投与時の QTc 間隔延長は、モキシフロキサシン投与時の QTc 間隔延長よりも小さく、その他の心電図パラメータに対しても臨床的に意味のある影響は認められなかった。

曝露–反応モデル解析の結果、セルペルカチニブ 160 mg BID 投与時の定常状態での平均 C_{max}（幾何平均値［CV%］は 2980［53%］ng/mL；LOXO-RET-17001）において、最大 QTc 間隔延長は 10.6 msec（90% CI の上限：12.1 msec）と予測された。QTcF 間隔延長は実データ及びモデルに基づくシミュレーションともに濃度依存性を示した。臨床用量を超える場合は、この濃度依存性によって QT 間隔が大きく延長することが予測されるため、添付文書（案）には QTc 間隔延長に関する注意喚起を含めた。

- 臨床試験において QT 間隔延長が認められたため、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。本剤の投与開始前には患者の QTcF 間隔が 470 msec 以下であること及び血清電解質が正常範囲内であることを確認すること。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 ヵ月間は毎月 1 回行い、その後も必要に応じて行うこと。異常が認められた場合は、本剤を休薬又は減量するなど、適切な処置を行うこと。

2.7.2.1.1.7 推奨する用法及び用量の設定根拠

LOXO-RET-17001 試験のデータ（カットオフ日：20■年■月 ■ 日）を用いた母集団 PK、腫瘍サイズ及び曝露–反応関係の最初のモデル解析は、以降の臨床試験での推奨用量である 160 mg BID の裏付けデータを得るために実施した（LOXO-292-DMPK-031）。本モデル解析の結果、良好な安全性プロファイルを維持しながら、以降の臨床試験で 160 mg BID を選択する妥当性が裏付けられた。

また、LOXO-RET-17001 試験から得られたデータ（カットオフ日：2019 年 6 月 17 日）で大幅に更新したモデル解析及びシミュレーションの結果、*RET* 融合遺伝子陽性の NSCLC（RET 融合 NSCLC）及び *RET* 遺伝子変異陽性の MTC （RET 変異 MTC）のいずれの患者でも、セルペルカチニブ曝露量の増加と腫瘍サイズ縮小率との間に関連性が認められた（LOXO-292-DMPK-050）。LOXO-RET-17001 試験での生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）データは限定的であるが、モデル解析及びシミュレーションから、RET 融合 NSCLC 及び RET 変異 MTC のいずれでも、腫瘍サイズの縮小によって患者の生存率及び無増悪生存率が上昇することが示された。なお、RET 融合甲状腺癌については例数が少ないため、本検討は実施していない。また、検討した用量では、セルペルカチニブの増量によって ALT 増加、AST 増加、過敏症又は高血圧の有害事象の発現割合は曝露量に応じて上昇しなかった。本シミュレーションでは、セルペルカチニブを 160 mg BID から 40 mg BID 又は 80 mg BID に減量した場合でも、RET 融合 NSCLC 及び RET 変異 MTC のいずれでも同程度の腫瘍縮小効果と PFS が得られることが示唆された。全体として、これらの

結果は 160 mg BID を申請用量とする妥当性を裏付け、有害事象の発現によって減量を要する場合も継続して臨床的ベネフィットを享受できることを裏付けた。しかし、LOXO-RET-17001 試験における患者の大部分には最初から、又は用量漸増により 160 mg BID が投与されており、低用量での曝露量の範囲及び臨床成績は限定的である。

日本人患者でのセルペルカチニブ反復投与後の血漿中セルペルカチニブの定常状態における C_{max} 及び AUC_{0-12} の平均値は、外国人患者と比較してそれぞれ 1.4 倍及び 1.5 倍（37%及び 46%）高値を示した（表 2.7.2.4-2）。この PK の差異の原因を更に評価するため、データカットオフ（2020 年 3 月 30 日）時点で得られている LOXO-RET-17001 試験のデータを用い、母集団 PK モデルを更新した（LOXO-PMX-LOXO292-2106）。本解析では、民族（日本人又は外国人）及び人種（アジア人又は非アジア人）の影響（共変量検討時の定義）を新たな因子として含め、共変量の検討を行った。その結果、民族は共変量ではなかったが、更新前の母集団 PK モデル（LOXO-292-DMPK-050）で確認された共変量である用量及び体重に加えて、更新後の母集団 PK モデルでは新たに人種がバイオアベイラビリティに対する共変量として特定され、アジア人でのバイオアベイラビリティは非アジア人に比べ 20%増大することが示唆された。しかし、このバイオアベイラビリティの増大の程度は上記日本人患者での曝露量の差異（外国人患者と比較して曝露量が 1.4～1.5 倍高値）と比較すると相対的に小さく、日本人を含めたアジア人での推奨用法・用量の変更の必要性を示唆するものではなかった。また、モデルより予測されたセルペルカチニブ 160 mg を BID 投与時の RET 融合 NSCLC 及び RET 変異 MTC を有する患者での腫瘍縮小プロファイルは、非アジア人、日本人、アジア人（日本人を含む）で同様であり、曝露量の違いが有効性に及ぼす影響は限定的であることが示唆された。また、有害事象については、上述のとおり、検討した用量において、ALT 増加、AST 増加、過敏症又は高血圧の有害事象の発現割合が曝露量に応じて上昇しなかったことからも、曝露量の違いによる安全性への影響も予測されなかった。

以上より、外国人患者での推奨用法・用量を、確認された曝露量の違いに基づいて日本人患者で変更する必要はないと考える。

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

セルペルカチニブの臨床薬理を検討した臨床試験 10 試験、癌患者を対象とした実施中の 1 試験及び 3 つのモデル解析の一覧をそれぞれ表 2.7.2.2-1 及び表 2.7.2.2-3 に示す。セルペルカチニブの in vitro 試験 12 試験の一覧は、表 2.7.2.3-1 に示す。

表 2.7.2.2-1　臨床薬理試験の一覧

Study Number	Study Title
LOXO-RET-18014	A 2-Part, Open-Label, Fixed-Sequence Study to Evaluate the Effects of Multiple Doses of Itraconazole and Rifampin on the Single-Dose Pharmacokinetics of LOXO-292 in Healthy Adult Subjects
LOXO-RET-18015	An Open-Label, Randomized, Crossover Study to Evaluate the Effect of Food and a Proton Pump Inhibitor on the Single-Dose Pharmacokinetics of LOXO-292 in Healthy Adult Subjects
LOXO-RET-18016	A Phase 1, Open-label, Two-part Study to Investigate the Absorption, Metabolism, Excretion, and Absolute Bioavailability of [^{14}C]-LOXO-292 in Healthy Male

Study Number	Study Title
	Subjects
LOXO-RET-18017	An Open-Label, Fixed-Sequence Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of LOXO- 292 on the Single Dose Pharmacokinetics of Midazolam in Healthy Adult Subjects
LOXO-RET-18022	Open-label, Nonrandomized, Single-dose, Parallel-group, Safety, Tolerance, and Pharmacokinetic Study of LOXO-292 Administered to Fasted Hepatically Impaired Male and Female Subjects and Fasted Matched-control Healthy Subjects
LOXO-RET-18023	A Phase 1, Open-Label, Parallel-Cohort, Single-Dose Study to Evaluate the Effect of Renal Impairment on the Pharmacokinetics of LOXO-292
LOXO-RET-18026	An Open-Label, Fixed-Sequence Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of LOXO-292 on the Single Dose Pharmacokinetics of Repaglinide in Healthy Adult Subjects
LOXO-RET-18032	A Single-Dose, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Positive Controlled, 4 Way Crossover Study to Evaluate the Effect of LOXO-292 on the QTc Interval in Healthy Adult Subjects
LOXO-RET-18057	A Phase I, Single-Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of LOXO-292 in Healthy Adult Subjects
LOXO-RET-19075	An Open-Label, 3-Period, Fixed Sequence Study to Evaluate the Effect of an H2 Antagonist and a Proton Pump Inhibitor on the Single Dose Pharmacokinetics of LOXO-292 in Healthy Adult Subjects

Abbreviations: H2 = histamine 2; QTc = corrected QT interval.

表 2.7.2.2-2　実施中の臨床試験の一覧

Study Number	Study Title
LOXO RET-17001 (ongoing)	A Phase 1/2 Study of Oral LOXO-292 in Patients with Advanced Solid Tumors, Including RET fusion-positive Solid Tumors, Medullary Thyroid Cancer, and Other Tumors with RET Activation (LIBRETTO-001).

Abbreviation: RET = rearranged during transfection.

表 2.7.2.2-3　モデル解析の一覧

Study Number	Study Title
LOXO-292-DMPK-031	Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis for LOXO-292
LOXO-292-DMPK-050	Population PK, Tumor Size, and Exposure-Response Modeling and Simulation of LOXO-292 in Cancer Patients
LOXO-292-DMPK-052	Prediction of the Effect of CYP3A4 Inhibitors and Inducers on the Exposure of Selpercatinib (LOXO-292; LY3527723) in Healthy Volunteers

Abbreviations: PK = pharmacokinetics.

2.7.2.2.1　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 PPI の影響を検討する非盲検、無作為化、クロスオーバー試験（LOXO-RET-18015）

本試験の詳細は第 2.7.1 項に示し、本項では簡潔に記述する。本試験の PK に関する目的は、1）高脂肪食摂取後にセルペルカチニブを投与したときのセルペルカチニブの PK に及ぼす食事の影響を評価すること、2）空腹時又は食後にセルペルカチニブを投与したときの PK に及ぼす PPI（オメプラゾール）反復投与による胃内 pH の変化の影響を評価することであった。

高脂肪食摂取後にセルペルカチニブ 160 mg 投与時の AUC は空腹時と比較して約 9%増加し、C_{max} は約 14%減少した。これにより、高脂肪食はセルペルカチニブの PK に大きな影響を及ぼさないと考えられた。

オメプラゾール反復投与による胃内 pH 調整後に、高脂肪食とともにセルペルカチニブを投与したときの C_{max} は、セルペルカチニブ空腹時投与後の C_{max} と同程度であった。オメプラゾール反復投与後にセルペルカチニブを空腹時投与したとき、セルペルカチニブの AUC 及び C_{max} はそれぞれ約 69%及び 88%減少した。セルペルカチニブ全身曝露量の減少は高脂肪食の摂取によって軽減された。

2.7.2.2.2 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 PPI の影響を評価する非盲検、3 期、固定投与順序試験（LOXO-RET-19075）

本試験の詳細は第 2.7.1 項に示し、本項では簡潔に記述する。本試験の PK に関する目的は、1）空腹時にセルペルカチニブを単回投与したときの PK に及ぼす H2 受容体拮抗薬（ラニチジン）併用反復投与の影響を評価すること、2）低脂肪食摂取後にセルペルカチニブを単回投与したときの PK に及ぼす PPI（オメプラゾール）併用反復投与の影響を評価することであった。

本試験では、低脂肪食の摂取によってもオメプラゾールによるセルペルカチニブ全身曝露量の減少が軽減されることが示された。

セルペルカチニブ空腹時単独投与の 10 時間前及び 2 時間後に H2 受容体拮抗薬（ラニチジン）を投与したとき、セルペルカチニブの全身曝露量に影響しなかった。

2.7.2.2.3 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 I 相、非盲検、2 パート試験（LOXO-RET-18016）

本試験の詳細は第 2.7.1 項に示し、本項では簡潔に記述する。本試験はマイクロトレーサーデザインを用いて、[^{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した非盲検、2 パート試験であった。パート 1 では、放射性標識体セルペルカチニブ溶液を経口投与したときの、セルペルカチニブの排泄経路を評価及び代謝物を同定した。パート 2（静脈内投与用マイクロトレーサー及び経口カプセル剤）では、セルペルカチニブ経口固形製剤（原薬濃度 ■%）の絶対的バイオアベイラビリティを評価した。

[^{14}C]-セルペルカチニブ 160 mg（規定の用量、約 40 μCi を含む）を溶液で単回投与したとき、最終の採取時点までに、投与された放射能の平均 69.3%が糞便中に、23.8%が尿中に回収された。経口投与後の代謝プロファイル同定では、未変化体セルペルカチニブは血漿中総放射能の 86.2%、総排泄物中では投与した放射能の 25.5%を占めた。セルペルカチニブ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。[^{14}C]-セルペルカチニブを単回静脈内投与したときの血漿中 CL 及び Vz の幾何平均値はそれぞれ 5.70 L/hr 及び 127 L であり、$t_{1/2}$ の算術平均値は 16.9 時間であった。

成人患者でのセルペルカチニブ投与後の Vss/F の平均値（CV%）は 191 L（69%）であった。In vitro 試験では、セルペルカチニブのヒト血漿タンパク結合率は約 96%であり、結合率に濃度依存性はなかった。セルペルカチニブの血液中／血漿中濃度比は 0.70 であった。

代謝

セルペルカチニブは主に CYP3A4 により代謝される。健康被験者に[^{14}C]-セルペルカチニブ 160 mg を単回投与したとき、未変化体セルペルカチニブは血漿中総放射能の 86.2%を占めた。

排泄

健康被験者でのセルペルカチニブの CL/F の平均値（CV%）は 7.89 L/hr（26.6%）であり、消失半減期は 31.5 時間であった。健康被験者に[^{14}C]-セルペルカチニブ 160 mg を単回投与したとき、投与された放射能の 69%（未変化体 14%）が糞便中に、23.8%（未変化体 11.5%）が尿中に回収された。

2.7.2.2.4 健康成人被験者を対象にセルペルカチニブの単回投与時の薬物動態に及ぼすイトラコナゾール又はリファンピシンの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（LOXO-RET-18014）

2.7.2.2.4.1 試験デザイン

本試験の PK に関する目的は、1）イトラコナゾール（強力な CYP3A4 及び P-gp 阻害薬）の反復投与がセルペルカチニブ単回投与時の PK に及ぼす影響を評価すること、2）リファンピシンの単回投与（P-gp 阻害薬）又はリファンピシンの反復投与（強力な CYP3A4 及び P-gp 誘導薬）がセルペルカチニブ単回投与時の PK に及ぼす影響を評価することであった。

本試験は 2 つのパートで構成され、いずれも非盲検、2 期、固定投与順序で実施した。2 つのパートは順番に実施し、各被験者はいずれか一つのパートに組み入れられた。

本試験には、健康成人の男性及び妊娠する可能性がない女性 24 例（各パートに 12 例）を組み入れ、各パートには男女を少なくとも 4 例ずつ含めた。本試験では、全 24 例が試験を完了した。

本試験では、以下の治験薬を投与した。

- セルペルカチニブ 80 mg カプセル剤［原薬及び添加剤を混合した粉末を充填したカプセル剤（原薬濃度 ■%）］
- イトラコナゾール 100 mg カプセル剤
- リファンピシン 300 mg カプセル剤

治験薬の投与方法を以下に示す。

<u>パート 1（イトラコナゾール）</u>

- 投与方法 A（Period 1）：Day 1 の 0 時間にセルペルカチニブ 160 mg（80 mg カプセル剤 × 2）を投与した。

- 投与方法 B（Period 2）：Day −4 から Day 7 までの 11 日間、約 24 時間間隔でイトラコナゾール 200 mg（100 mg カプセル剤 × 2）を投与し、Day 1 の 0 時間にセルペルカチニブ 160 mg（80 mg カプセル剤 × 2）を併用投与した。

Period 1 及び Period 2 の Day 1 は、いずれも一晩絶食後にセルペルカチニブを投与した。イトラコナゾールは、Period 2 の Day 1 を除いて標準的な朝食を開始してから約 30 分後に投与した。いずれの治験薬も、約 240 mL の水とともに経口投与した。Period 1 のセルペルカチニブ投与と Period 2 の初回投与（イトラコナゾール）との間には、7 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。

パート 2（リファンピシン）

- 投与方法 C（Period 1）：Day 1 にセルペルカチニブ 160 mg を投与した。
- 投与方法 D（Period 2）：Day 1 から Day 16 までの 16 日間、約 24 時間間隔でリファンピシン 600 mg（300 mg カプセル剤 × 2）を投与し、Day 1 及び Day 10 の 0 時間にセルペルカチニブ 160 mg（80 mg カプセル剤 × 2）を投与した。

Period 1 及び Period 2 の Day 1 及び Period 2 の Day 10 は、いずれも一晩絶食後（10 時間以上）にセルペルカチニブを投与し、投与後 4 時間まで飲食を禁止した。Period 2 の Day 1 及び Day 10 を除く投与日では、朝の予定投与時間の少なくとも 1 時間以上前から絶食とし、少なくとも投与後 2 時間までの飲食を禁止した。いずれの治験薬も、約 240 mL の水とともに経口投与した。Period 1 のセルペルカチニブ投与と Period 2 の初回投与（リファンピシン及びセルペルカチニブ）との間には、7 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。

セルペルカチニブの血漿中濃度測定用血液検体は、パート 1 では Period 1 及び Period 2 の Day 1 の投与前及び投与後 168 時間まで採取し、パート 2 では Period 1 の Day 1 及び Period 2 の Day 10 の投与前及び投与後 168 時間まで、Period 2 の Day 1 の投与前及び投与後 24 時間まで採取した。

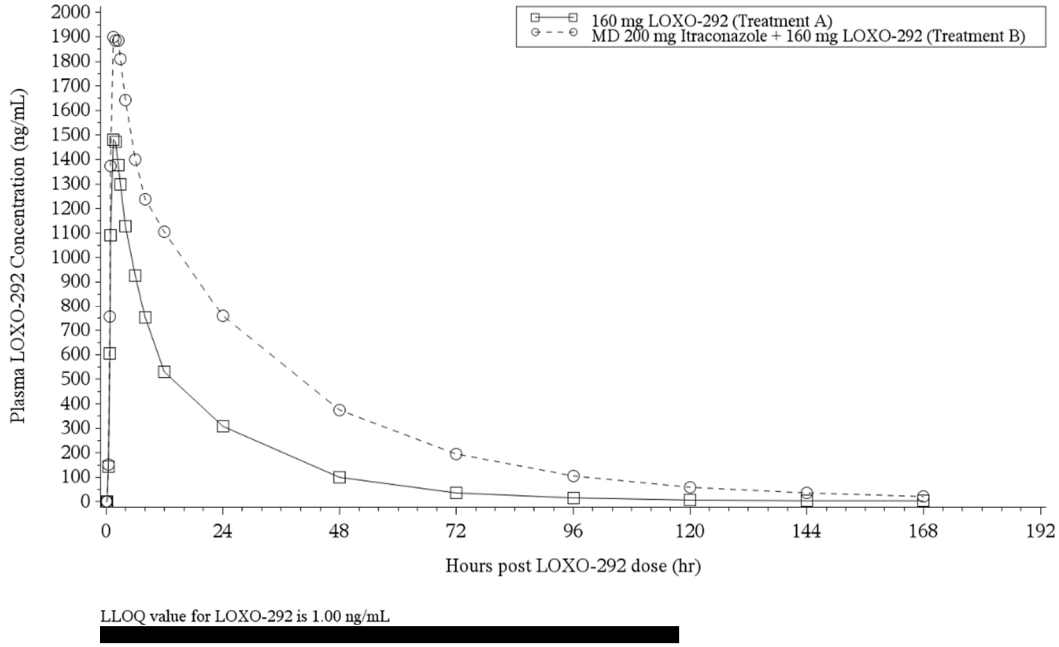
本試験では、自然対数変換したセルペルカチニブの PK パラメータ［AUC_{0-24}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max}（該当する場合）］を比較し、以下を評価した。

- イトラコナゾールの反復投与がセルペルカチニブ単回投与時の PK に及ぼす影響
- リファンピシンの単回投与がセルペルカチニブ単回投与時の PK に及ぼす影響
- リファンピシンの反復投与がセルペルカチニブの単回投与時の PK に及ぼす影響

上記の比較には、SAS®の MIXED プロシージャによる ANOVA モデルを用いた。ANOVA モデルでは、投与方法を固定効果、被験者を変量効果とした。各 PK パラメータの LSM、LSM の差、SE 及び差の 90% CI を算出した後、累乗して元の尺度に戻して幾何平均値、幾何 LSM、GMR 及び 90% CI を算出した。

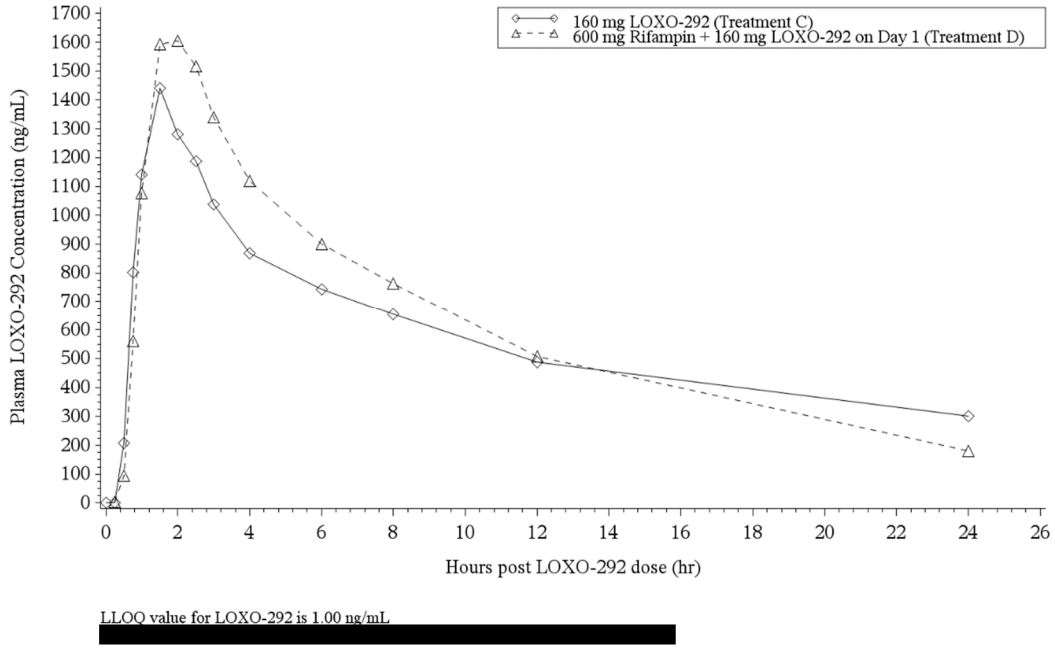
2.7.2.2.4.2　薬物動態の結果

セルペルカチニブの単独単回投与時とイトラコナゾール（CYP3A4 阻害薬）反復投与との併用時、リファンピシン単回投与（P-gp 阻害薬）との併用時、及びリファンピシン反復投与（CYP3A4 誘導薬）との併用時のセルペルカチニブの平均血漿中濃度–時間プロファイルを、それぞれ図 2.7.2.2-1、図 2.7.2.2-2 及び図 2.7.2.2-3 に示す。



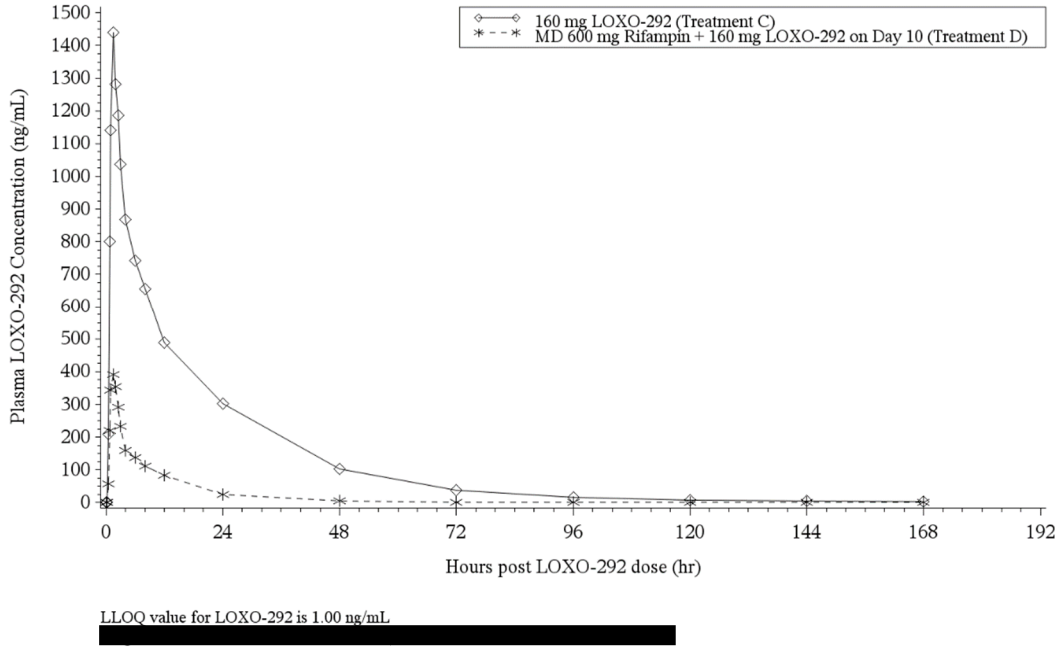
Abbreviations: LLOQ = lower limit of quantification; LOXO-292 = selpercatinib; MD = multiple dose.
Source: Study LOXO-RET-18014 CSR, Figure 14.2.1.2.2

図 2.7.2.2-1　セルペルカチニブ単独単回投与時（投与方法 A）とイトラコナゾール反復投与＋セルペルカチニブ単回投与時（投与方法 B）の平均血漿中濃度–時間プロファイル（パート 1：PK 解析対象集団）



Abbreviation: LLOQ = lower limit of quantification; LOXO-292 = selpercatinib.
Source: Study LOXO-RET-18014 CSR, Figure 14.2.2.2.2

図 2.7.2.2-2　セルペルカチニブ単独単回投与時（投与方法 C）とリファンピシン単回投与＋セルペルカチニブ単回投与時（投与方法 D の Day 1）の平均血漿中濃度–時間プロファイル（パート 2：PK 解析対象集団）



Abbreviations: LLOQ = lower limit of quantification; LOXO-292 = selpercatinib; MD = multiple dose.
Source: LOXO-RET-18014 CSR, Figure 14.2.2.2.5

図 2.7.2.2-3　セルペルカチニブ単独単回投与時（投与方法 C）とリファンピシン反復投与＋セルペルカチニブ単回投与時（投与方法 D の Day 10）の平均血漿中濃度–時間プロファイル（パート 2：PK 解析対象集団）

2.7.2.2.4.3 薬物相互作用の結果

自然対数変換した PK パラメータの統計学的比較結果を以下に示す。

- イトラコナゾール反復投与後の定常状態下にセルペルカチニブ単回投与を併用時の血漿中セルペルカチニブの AUC 及び C_{max} は、セルペルカチニブ単独単回投与時と比較してそれぞれ約 130%及び 30%増加した（表 2.7.2.2-4）。
- リファンピシン単回投与とセルペルカチニブ単回投与を併用時の血漿中セルペルカチニブの AUC_{0-24} 及び C_{max} は、セルペルカチニブ単独単回投与時と比較してそれぞれ約 6.5%及び 19%増加した（表 2.7.2.2-5）。
- リファンピシン反復投与後の定常状態下にセルペルカチニブ単回投与を併用時のセルペルカチニブの AUC 及び C_{max} は、セルペルカチニブ単独単回投与時と比較してそれぞれ約 87%及び 70%減少した（表 2.7.2.2-6）。

セルペルカチニブ単独単回投与時と比較して、強力な CYP3A4 阻害薬（イトラコナゾール）反復投与併用時のセルペルカチニブの AUC 及び C_{max} は、それぞれ約 130%及び 30%増加した。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）と併用する必要がある場合、セルペルカチニブの用量を減量することを考慮する。CYP3A4 阻害薬とセルペルカチニブの併用投与に関する詳細は、第 2.7.2.4.5.6 項に示す。

表 2.7.2.2-4 セルペルカチニブ単独単回投与時（投与方法 A）とイトラコナゾール反復投与＋セルペルカチニブ単回投与時（投与方法 B）との血漿中セルペルカチニブの PK パラメータ統計学的比較（パート 1：PK 解析対象集団）

Parameter	160 mg Selpercatinib with Itraconazole (Test)		160 mg Selpercatinib Alone (Reference)			
	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	51570	12	22380	12	230.41	199.05 - 266.70
$AUC_{0-\infty}$ (ng*hr/mL)	52450	12	22490	12	233.28	201.56 - 270.00
C_{max} (ng/mL)	1880	12	1442	12	130.42	106.33 - 159.96

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; $AUC_{0-\infty}$ = area under the plasma concentration-versus time curve from time zero through infinity; AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-versus time curve from time zero through time t, typically the last time point; C_{max} = maximum plasma concentration; GMR = geometric mean ratio; LSM = least-squares mean.
Geometric LSMs are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
GMR = 100*(B/A)
Source: Study LOXO-RET-18014 CSR, Table 14.2.1.1.6

表 2.7.2.2-5 セルペルカチニブ単独単回投与時（投与方法 C）及びリファンピシン単回投与＋セルペルカチニブ単回投与時（投与方法 D の Day 1）の血漿中セルペルカチニブの PK パラメータ統計学的比較（パート 2：PK 解析対象集団）

Parameter	160 mg Selpercatinib With Single-Dose Rifampin (Test)		160 mg Selpercatinib Alone (Reference)			
	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval
AUC_{0-24} (ng*hr/mL)	14090	12	13240	12	106.48	82.24 - 137.84
C_{max} (ng/mL)	1624	12	1364	12	119.00	83.58 - 169.44

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; AUC_{0-24} = area under the plasma concentration-versus time curve from time zero through 24 hours; C_{max} = maximum plasma concentration; GMR = geometric mean ratio; LSM = least-squares mean.
Geometric LSMs are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
GMR = 100*(D/C)
Source: Study LOXO-RET-18014 CSR, Table 14.2.2.1.8

表 2.7.2.2-6 セルペルカチニブ単独単回投与時（投与方法 C）及びリファンピシン反復投与＋セルペルカチニブ単回投与時（投与方法 D の Day 10）の血漿中セルペルカチニブの PK パラメータ統計学的比較（パート 2：PK 解析対象集団）

Parameter	160 mg Selpercatinib With Multiple-Dose Rifampin (Test)		160 mg Selpercatinib Alone (Reference)			
	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	2784	12	21070	12	13.21	10.77 - 16.21
$AUC_{0-\infty}$ (ng*hr/mL)	2820	12	21180	12	13.31	10.88 - 16.29
C_{max} (ng/mL)	411.2	12	1364	12	30.14	21.98 - 41.32

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; $AUC_{0-\infty}$ = area under the plasma concentration-versus time curve from time zero through infinity; AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-versus time curve from time zero through time t, typically the last time point; C_{max} = maximum plasma concentration; GMR = geometric mean ratio; LSM = least-squares mean.
Geometric LSMs are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
GMR = 100*(D/C)
Source: Study LOXO-RET-18014 CSR, Table 14.2.2.1.9

2.7.2.2.5 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（LOXO-RET-18017）

2.7.2.2.5.1 試験デザイン

本試験の PK に関する目的は、1）セルペルカチニブ反復投与がミダゾラム（高感度な CYP3A 基質）単回投与時の PK に及ぼす影響を評価すること、2）セルペルカチニブを単独で単回投与又は反復投与、もしくはセルペルカチニブ反復投与とミダゾラム単回投与を併用時のセルペルカチニブの PK を評価することであった。

本試験は、非盲検、2 期、固定投与順序試験であった。本試験には、健康成人の男性及び妊娠する可能性がない女性 16 例を組み入れ、男女を少なくとも 3 例ずつ含めた。PK 解析対象集団には全 16 例を含めた。

本試験では、以下の治験薬を投与した。

- セルペルカチニブ 80 mg カプセル剤［原薬及び添加剤を混合した粉末を充填したカプセル剤（原薬濃度■%）］
- ミダゾラムシロップ 2 mg/mL

治験薬の投与方法を以下に示す。

- 投与方法 A（Period 1）：Day 1 の 0 時間にミダゾラム 2 mg（シロップ 2 mg/mL × 1 mL）を経口投与した。
- 投与方法 B（Period 2）：Day 1 から Day 10 までの 10 日間、約 12 時間間隔でセルペルカチニブ 160 mg（80 mg カプセル剤 × 2）BID を反復経口投与した。Day 10 の朝は、ミダゾラム 2 mg（シロップ 2 mg/mL × 1 mL）経口投与を併用した。

治験薬は、いずれも約 240 mL の常温の水とともに投与した。

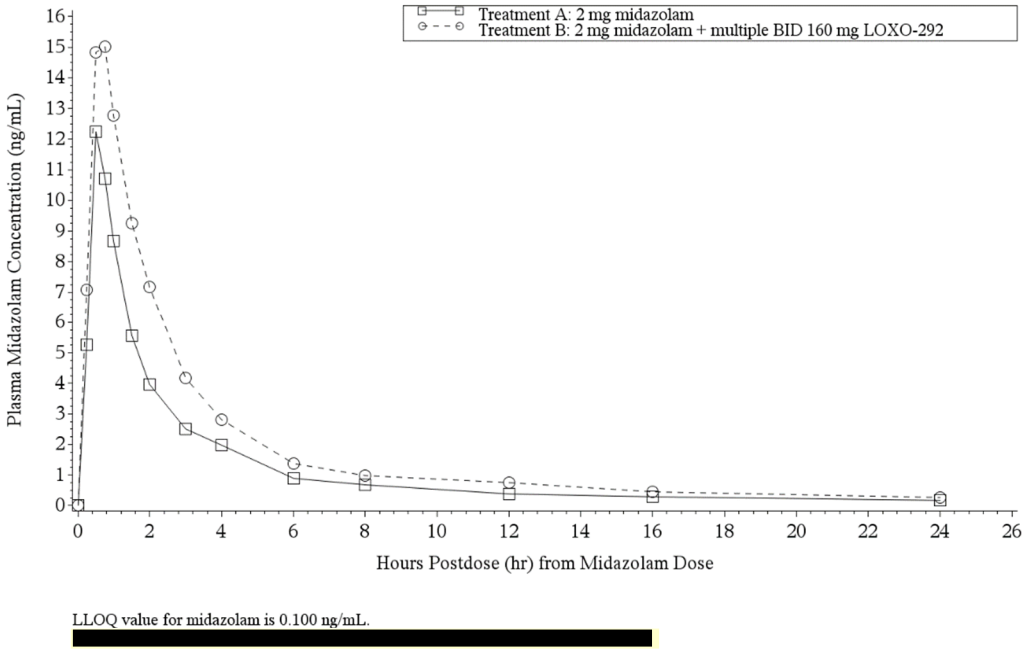
Period 1 のミダゾラム投与と Period 2 のセルペルカチニブ初回投与との間には、48 時間のウォッシュアウト期間を設けた。

ミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムの血漿中濃度測定用血液検体は、Period 1 の Day 1 及び Period 2 の Day 10 のミダゾラム投与前及び投与後 24 時間まで採取した。セルペルカチニブの血漿中濃度測定用血液検体は、Period 2 の Day 1 及び Day 9 の朝の投与前及び投与後 12 時間まで、Day 10 の朝の投与前及び投与後 24 時間まで採取した。トラフ濃度測定用血液検体は、Day 2 から Day 10 の朝の投与前に採取した。

分散分析：セルペルカチニブ反復投与がミダゾラムの PK に及ぼす影響を評価するために、SAS®の MIXED プロシージャを用いた ANOVA モデルで、投与方法 A と投与方法 B の自然対数変換したミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムの PK パラメータ（AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max}）を比較した。ANOVA モデルでは、投与方法を固定効果、被験者を変量効果とした。各パラメータは、LSM、LSM の差、SE 及び差の 90% CI を算出した後、累乗して元の尺度に戻して幾何 LSM、GMR 及び 90% CI を示した。定常状態解析：自然対数変換した Day 4 から Day 8 のセルペルカチニブのトラフ濃度（それぞれ、Day 5 から Day 9 の朝の投与前濃度に相当）を評価し、ヘルマート対比を用いて定常状態を判断した。ヘルマート対比は、各時点がその後の時点の平均値と比較されるように構築し、統計学的有意差（α=5%）が認められなくなった時点で、定常状態であると結論付けた。

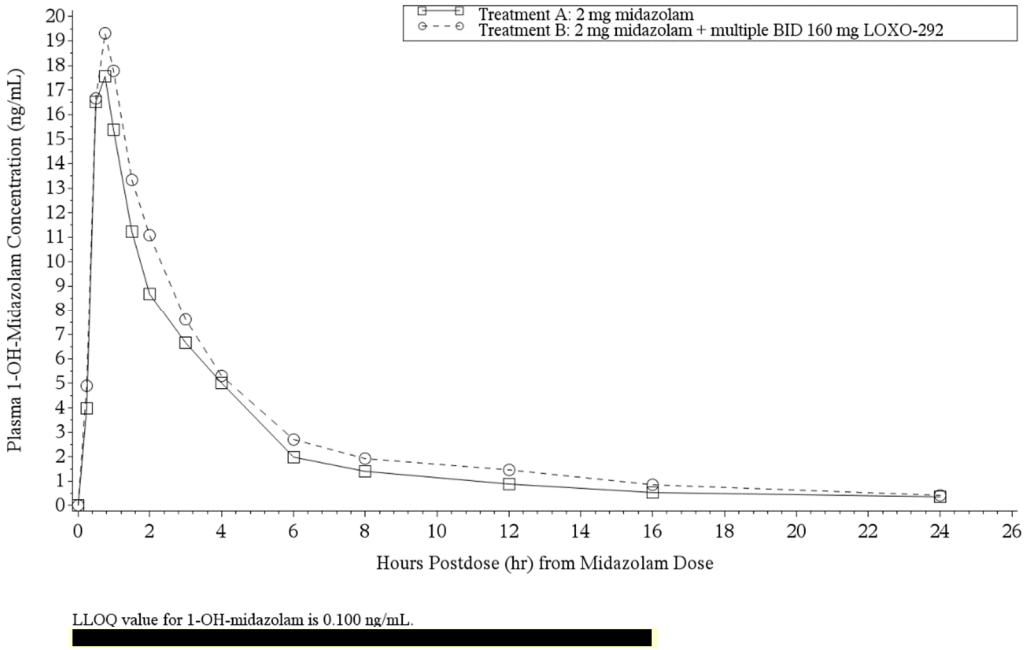
2.7.2.2.5.2 薬物動態の結果—ミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラム

ミダゾラムを単独単回投与時及びセルペルカチニブ反復投与と併用時のミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムの平均血漿中濃度–時間プロファイルを、それぞれ図 2.7.2.2-4 及び図 2.7.2.2-5 に示す。



Abbreviations: BID = twice daily; LLOQ = lower limit of quantification; LOXO-292 = selpercatinib.
Source: Study LOXO-RET-18017 CSR, Figure 14.2.1.2.2

図 2.7.2.2-4　ミダゾラム単独単回投与時（投与方法 A）とセルペルカチニブ反復投与＋ミダゾラム単回投与時（投与方法 B）のミダゾラムの平均血漿中濃度–時間プロファイル（PK 解析対象集団）



Abbreviations: BID = twice daily; LLOQ = lower limit of quantification; LOXO-292 = selpercatinib.
Source: Study LOXO-RET-18017 CSR, Figure 14.2.1.2.5

図 2.7.2.2-5　ミダゾラム単独単回投与時（投与方法 A）とセルペルカチニブ反復投与＋ミダゾラム単回投与時（投与方法 B）の 1-OH-ミダゾラムの平均血漿中濃度–時間プロファイル（PK 解析対象集団）

2.7.2.2.5.3　薬物相互作用の結果—ミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラム

自然対数変換した PK パラメータの統計学的比較結果を以下に示す。

- ミダゾラムの AUC 及び C_{max} は、ミダゾラム単独単回投与時と比較して、セルペルカチニブ反復投与（定常状態）とミダゾラム単回投与の併用時でそれぞれ 54%及び 39%増加した（表 2.7.2.2-7）。
- 1-OH-ミダゾラムの AUC 及び C_{max} は、ミダゾラムの単独単回投与時と比較して、セルペルカチニブ反復投与（定常状態）とミダゾラム単回投与の併用時でそれぞれ 27%及び 6%増加した（表 2.7.2.2-8）。

ミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムの曝露量増加の程度は 1.25 倍以上 2 倍未満であり、セルペルカチニブは CYP3A の弱い阻害薬であることが示されたことから（表 2.7.2.2-9）、添付文書（案）には、以下の情報を含めた。

- セルペルカチニブを CYP3A の基質となる薬剤（ミダゾラム、トリアゾラム等）と併用する場合は注意が必要である。

表 2.7.2.2-7 ミダゾラム単独単回投与時（投与方法 A）及びセルペルカチニブ反復投与＋ミダゾラム単回投与時（投与方法 B）の血漿中ミダゾラムの PK パラメータ統計学的比較（PK 解析対象集団）

Parameter	Treatment B Midazolam with Selpercatinib (Test)		Treatment A Midazolam Alone (Reference)			
	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	41.43	15	27.02	16	153.33	137.65 - 170.79
$AUC_{0-\infty}$ (ng*hr/mL)	43.86	15	28.46	16	154.10	138.86 - 171.00
C_{max} (ng/mL)	16.61	15	11.94	16	139.09	116.36 - 166.26

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; $AUC_{0-\infty}$ = area under the plasma concentration-versus time curve from time zero through infinity; AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-versus time curve from time zero through time t, typically the last time point; BID = twice daily; C_{max} = maximum plasma concentration; GMR = geometric mean ratio; LSM = least-squares mean.
Treatment B: Multiple oral doses of 160 mg selpercatinib (2 x 80 mg capsules) administered BID, approximately every 12 hours, for 10 consecutive days with 2 mg midazolam (1 mL of 2 mg/mL syrup) coadministered on the morning of Day 10 (test)
Treatment A: A single oral dose of 2 mg midazolam (1 mL of 2 mg/mL syrup) administered at Hour 0 on Day 1 (reference)
Geometric LSMs are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
GMR = 100*(test/reference)
Source: Study LOXO-RET-18017 CSR, Table 14.2.1.1.11

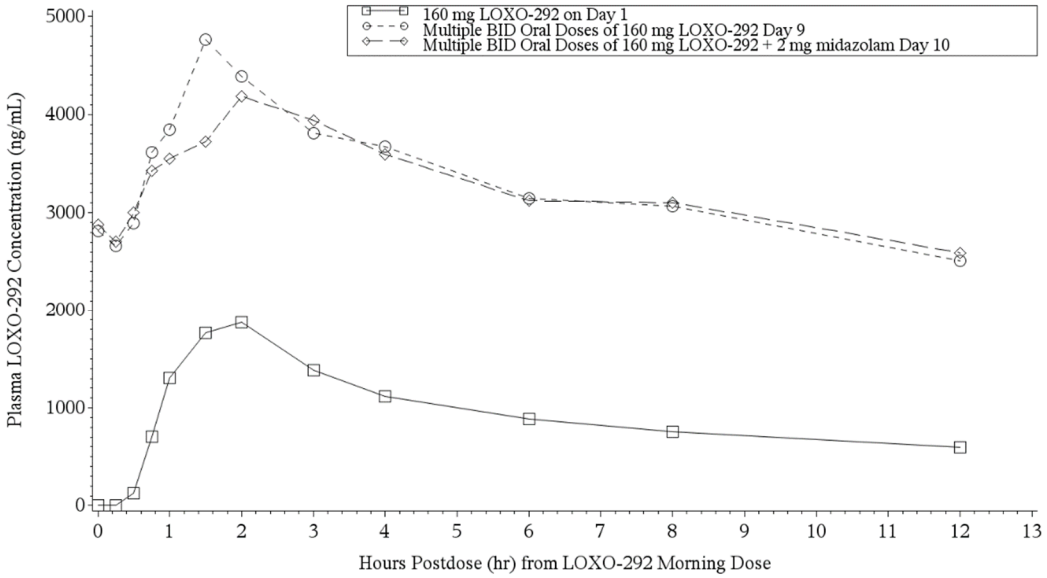
表 2.7.2.2-8 ミダゾラム単独単回投与時（投与方法 A）及びセルペルカチニブ反復投与＋ミダゾラム単回投与時（投与方法 B）の血漿中 1-OH-ミダゾラムの PK パラメータ統計学的比較（PK 解析対象集団）

Parameter	Treatment B Midazolam with Selpercatinib (Test)		Treatment A Midazolam Alone (Reference)			
	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	51.68	15	41.02	16	125.97	114.44 - 138.67
$AUC_{0-\infty}$ (ng*hr/mL)	55.09	15	43.29	16	127.24	115.93 - 139.65
C_{max} (ng/mL)	16.92	15	15.98	16	105.85	88.33 - 126.85

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; $AUC_{0-\infty}$ = area under the plasma concentration-versus time curve from time zero through infinity; AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-versus time curve from time zero through time t, typically the last time point; BID = twice daily; C_{max} = maximum plasma concentration; GMR = geometric mean ratio; LSM = least-squares mean.
Treatment B: Multiple oral doses of 160 mg selpercatinib (2 x 80 mg capsules) administered BID, approximately every 12 hours, for 10 consecutive days with 2 mg midazolam (1 mL of 2 mg/mL syrup) coadministered on the morning of Day 10 (test)
Treatment A: A single oral dose of 2 mg midazolam (1 mL of 2 mg/mL syrup) administered at Hour 0 on Day 1 (reference)
Geometric LSMs are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
GMR = 100*(test/reference)
Source: Study LOXO-RET-18017 CSR, Table 14.2.1.1.12

2.7.2.2.5.4 薬物動態の結果—セルペルカチニブ

セルペルカチニブ単独単回投与時（Day 1）、セルペルカチニブ単独反復投与時（Day 9）、及びセルペルカチニブ反復投与とミダゾラム単回投与を併用時（Day 10）のセルペルカチニブの平均血漿中濃度–時間プロファイルを図 2.7.2.2-6 に示す。



Abbreviations: BID = twice daily; LLOQ = lower limit of quantification; LOXO-292 = selpercatinib.
Source: Study LOXO-RET-18017 CSR, Figure 14.2.2.2.2

図 2.7.2.2-6 セルペルカチニブ単独単回投与時（Day 1）、セルペルカチニブ単独反復投与時（Day 9）及びセルペルカチニブ反復投与＋ミダゾラム単回投与時（Day 10）の平均血漿中濃度–時間プロファイル（PK 解析対象集団）

セルペルカチニブの血漿中濃度は、すべての被験者で Day 1 の投与後 0.75 時間までに測定可能となった。Day 1、Day 9 及び Day 10 のセルペルカチニブの平均血漿中濃度は、それぞれ投与後 2、1.5 及び 2 時間後に最大値に達した。セルペルカチニブの血漿中濃度は、すべての被験者で Day 9 及び Day 10 の投与前並びに投与間隔の最終採取時点（Day 1 及び Day 9 の投与後 12 時間、並びに Day 10 の投与後 24 時間）まで検出された。

2.7.2.2.5.5 定常状態解析の結果－セルペルカチニブ

血漿中セルペルカチニブのトラフ濃度は Day 6 以降（Day 7 の朝の投与前濃度に相当）で統計学的有意差が認められなくなったことから、血漿中セルペルカチニブは Day 7 までに定常状態に達することが示された（表 2.7.2.2-9）。

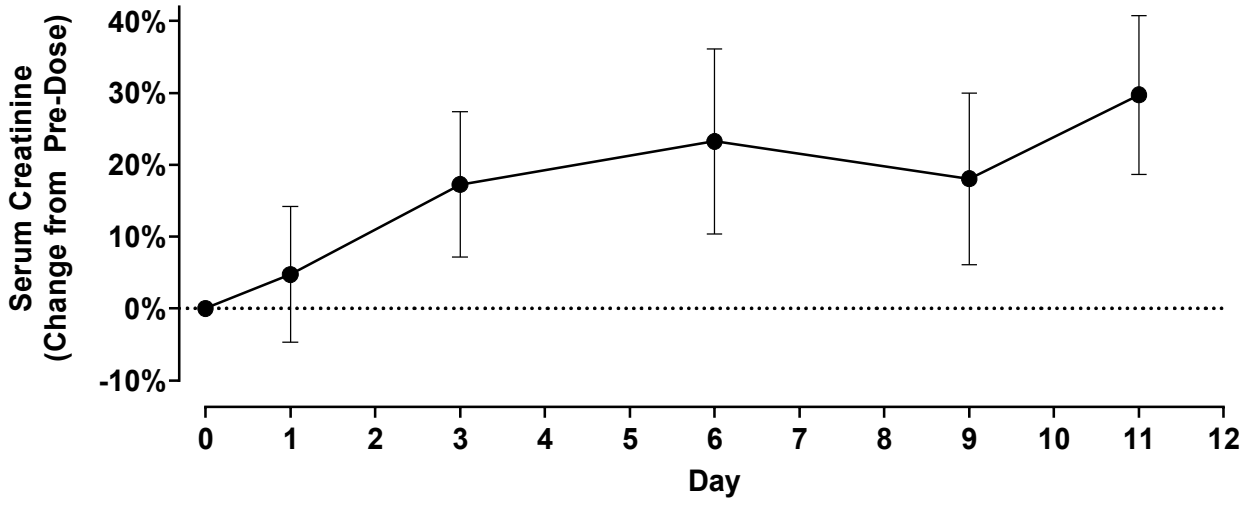
表 2.7.2.2-9 セルペルカチニブ単独反復投与時（Day 4 から Day 8）のセルペルカチニブ血漿中濃度の定常状態解析（PK 解析対象集団）

Treatment	Day	Geometric LSM	p-Value
MD 160 mg BID Selpercatinib	Day 4	2212.8	0.0021
	Day 5	2373.4	0.0452
	Day 6	2554.4	0.8903
	Day 7	2505.7	0.2136
	Day 8	2630.7	Not done

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; BID = twice daily; LSM = least-squares mean; MD = multiple dose.
Concentrations were ln-transformed prior to analysis.
Geometric LSMs were obtained by taking exponential of the LSMs from ANOVA.
P-value corresponds to the Helmert contrast, i.e., the comparison of that day versus the average of the remaining days.
Day refers to the selpercatinib dosing day that the post-dose trough samples were taken (corresponding to pre-dose samples collected on Days 5, 6, 7, 8, and 9).
Source: Study LOXO-RET-18017 CSR, Table 14.2.2.1.8

2.7.2.2.5.6 セルペルカチニブ反復投与時の血清クレアチニン値

セルペルカチニブは MATE1（クレアチニンの腎排泄に関与する薬物トランスポーター）を阻害する。MATE1 阻害によって、血清クレアチニンが変化する可能性があるため、本試験では、セルペルカチニブ単回投与後及び反復投与後のベースラインからの血清クレアチニン変化量を評価した（図 2.7.2.2-7）。その結果、すべての被験者で血清クレアチニンがわずかに増加した。いずれも臨床的に意味がある変化ではないと判断されたが、セルペルカチニブがクレアチニンなどの MATE1 基質のクリアランスに影響を及ぼす可能性が示唆された。



Source: Study LOXO-RET-18017 CSR. Calculated from data in Appendix 16.2.8.1.1.2 Clinical Laboratory Report - Serum Chemistry (II of VI)

図 2.7.2.2-7 セルペルカチニブ単独単回投与時（Day 1）及びセルペルカチニブ 10 日間反復投与時の血清クレアチニン平均変化量（PK 解析対象集団）

2.7.2.2.6 健康成人被験者を対象にレパグリニ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（LOXO-RET-18026）

2.7.2.2.6.1 試験デザイン

本試験の目的は、1）セルペルカチニブ反復投与がレパグリニド（高感度な CYP2C8 基質）単回投与時の PK に及ぼす影響を評価すること、2）セルペルカチニブを単独単回投与時及びセルペルカチニブ反復投与とレパグリニド単回投与を併用時のセルペルカチニブの PK を評価することであった。

本試験は、非盲検、2 期、固定投与順序試験であった。本試験には、健康成人の男性及び妊娠する可能性がない女性 16 例を組み入れ、男女を少なくとも 3 例ずつ含めた。本試験では、13 例が試験を完了した。

本試験では、以下の治験薬を投与した。

- セルペルカチニブ 80 mg カプセル剤［原薬及び添加剤を混合した粉末を充填したカプセル剤（原薬濃度■%）］
- レパグリニド 0.5 mg 錠

治験薬の投与方法を以下に示す。

- 投与方法 A（Period 1）：Day 1 の 0 時間にレパグリニド 0.5 mg（0.5 mg 錠 × 1）を投与した。
- 投与方法 B（Period 2）：Day 1 から Day 10 までの 10 日間、約 12 時間間隔でセルペルカチニブ 160 mg（80 mg カプセル剤 × 2）BID を反復経口投与した。Day 10 の朝は、セルペルカチニブと併用して、レパグリニド 0.5 mg（0.5 mg 錠 × 1）を投与した。

Period 1 のレパグリニド投与と Period 2 のセルペルカチニブ初回投与との間には、24 時間のウォッシュアウト期間を設けた。

Period 1 の Day 1 では、一晩絶食後（10 時間以上）にレパグリニドを投与し、少なくとも投与後 4 時間まで飲食を禁止した。レパグリニドの血漿中濃度測定用血液検体は、投与前及び投与後 16 時間まで採取した。

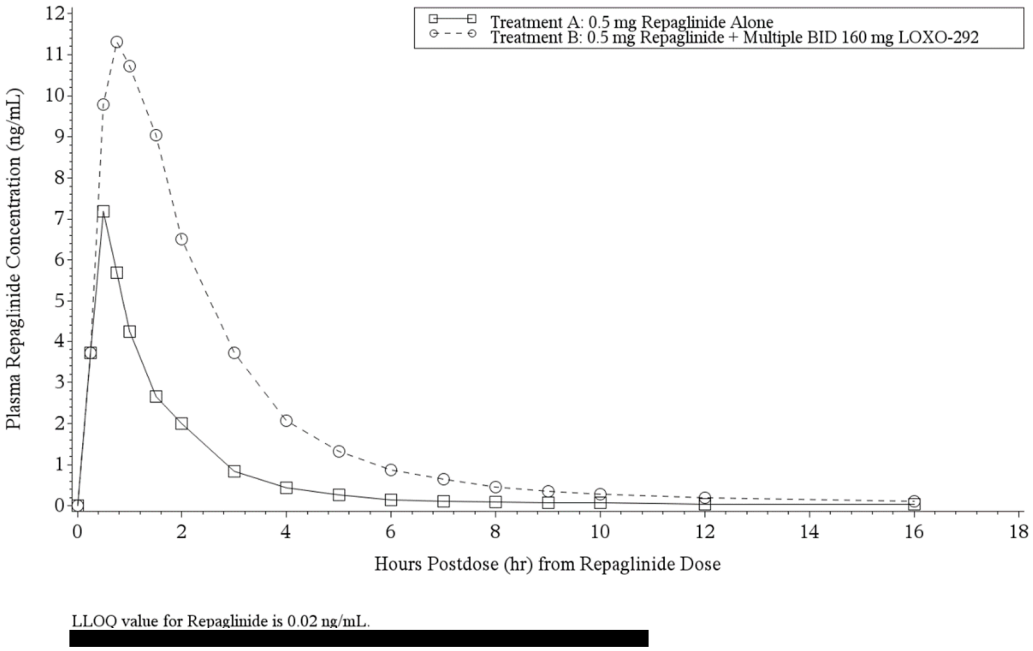
Period 2 の Day 1 から Day 9（朝と夜）及び Day 10（夜）では、セルペルカチニブ投与前 2 時間以上絶食し、少なくとも投与後 1 時間まで飲食を禁止した。Period 2 の Day 10（朝）では、投与前は一晩絶食（10 時間以上）し、投与後 4 時間まで飲食を禁止した。レパグリニドの血漿中濃度測定用血液検体は、Period 2 の Day 10 の投与前及び投与後 16 時間まで、セルペルカチニブの血漿中濃度測定用血液検体は、Period 2 の Day 1 及び Day 10 の朝の投与前及び投与後 12 時間まで採取した。また、セルペルカチニブのトラフ濃度測定用血液検体を、Day 2 から Day 9 の投与前に採取した。治験薬は 240 mL（レパグリニドとセルペルカチニブを併用時は、計 240 mL）の常温の水とともに投与した。

Period 1 の Day 1 及び Period 2 の Day 10 のレパグリニド投与直後、並びに Day 10 のレパグリニド投与後約 1 時間に、レパグリニドによる血糖降下作用を緩和するためグルコースを投与した。

分散分析：セルペルカチニブ BID の反復投与がレパグリニドの PK に及ぼす影響を評価するために、SAS®の MIXED プロシージャを用いた ANOVA モデルで、投与方法 A と投与方法 B の自然対数変換したレパグリニドの PK パラメータ（AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max}）を比較した。ANOVA モデルでは、投与方法を固定効果、被験者を変量効果とした。各パラメータは、LSM、LSM の差、SD 及び差の 90% CI を算出した後、累乗して元の尺度に戻して幾何 LSM、GMR 及び 90% CI を算出した。定常状態解析：Day 1 から Day 9 の自然対数変換したセルペルカチニブのトラフ濃度（Day 2 から Day 10 の朝の投与前濃度に相当）を評価し、ヘルマート対比を用いて定常状態を判断した。ヘルマート対比は、各時点がその後の時点の平均値と比較されるように構築し、統計学的有意差（α=5%）が認められなくなった時点で、定常状態であると結論付けた。

2.7.2.2.6.2　薬物動態の結果—レパグリニド

レパグリニドを単独単回投与及びセルペルカチニブ反復投与と併用時のレパグリニドの平均血漿中濃度–時間プロファイルを図 2.7.2.2-8 に示す。



Abbreviations: BID = twice daily; LLOQ = lower limit of quantification; LOXO-292 = selpercatinib.
Source: Study LOXO-RET-18026 CSR, Figure 14.2.1.2.2

図 2.7.2.2-8　レパグリニド単独単回投与時（Day 1）（投与方法 A）及び セルペルカチニブ反復投与＋レパグリニド単回投与時（Day 10）（投与方法 B）の 平均血漿中濃度–時間プロファイル（PK 解析対象集団）

Period 1 の Day 1 及び Period 2 の Day 10 のいずれでも、すべての被験者でレパグリニドの血漿中濃度は投与後 0.25 時間までに測定可能となり、レパグリニドの平均血漿中濃度はそれぞれ投与後 0.5 及び 0.75 時間に最大値に到達した。投与後 16 時間の時点では、それぞれ 16 例中 6 例及び 13 例中 12 例でセルペルカチニブの血漿中濃度が検出された。

レパグリニド単独単回投与時と比較して、セルペルカチニブ反復投与と併用時の方が血漿中レパグリニドは高濃度で推移し、平均濃度の最大値も高かった。

2.7.2.2.6.3 薬物相互作用の結果—レパグリニド

自然対数変換した PK パラメータの統計学的比較結果を以下に示す。

- レパグリニド単独単回投与時と比較して、セルペルカチニブ反復投与と併用時のレパグリニドの AUC は 188%～202%増加し、C_{max} は 91%増加した（表 2.7.2.2-10）。
- セルペルカチニブとの併用によるレパグリニドの総曝露量増加の程度は、2 倍以上 5 倍未満であり、セルペルカチニブは CYP2C8 の中等度の阻害薬であることが示された。

したがって、添付文書（案）には、以下の情報を含めた。

- セルペルカチニブを CYP2C8 基質となる薬剤（レパグリニド）と併用する場合は注意が必要である。

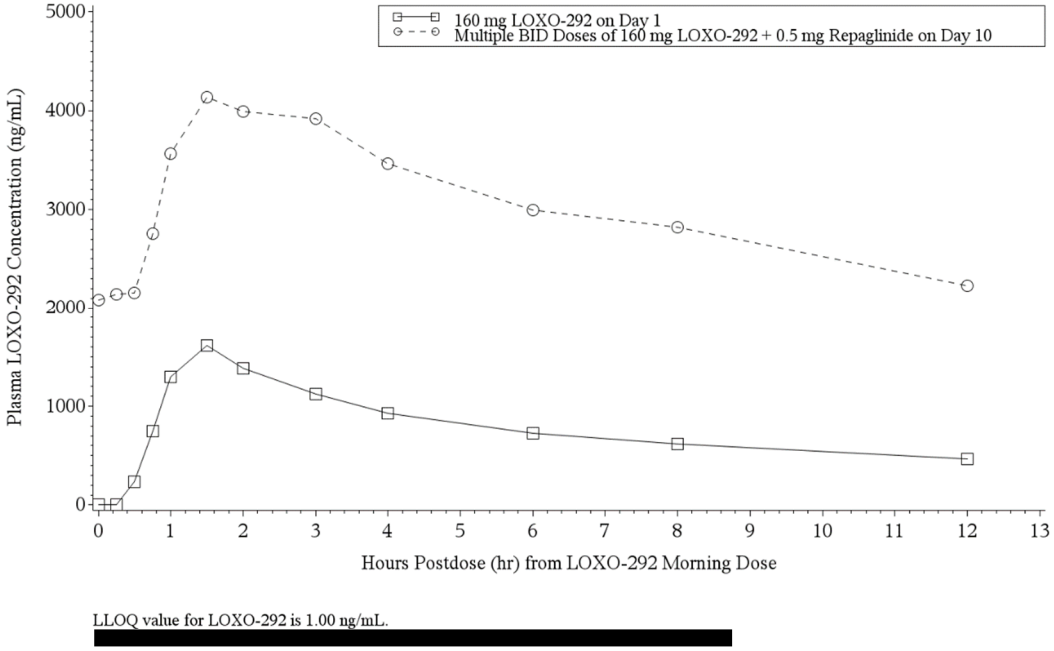
表 2.7.2.2-10 レパグリニド単独単回投与時（投与方法 A）及びセルペルカチニブ反復投与＋レパグリニド単回投与時（投与方法 B）の血漿中レパグリニドの PK パラメータ統計学的比較（PK 解析対象集団）

Parameter	Treatment B Repaglinide with Selpercatinib (Test)		Treatment A Repaglinide Alone (Reference)			
	Geometric LSM	N	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	28.39	13	9.409	16	301.76	258.70 - 351.99
$AUC_{0-\infty}$ (ng*hr/mL)	28.65	13	9.933	15	288.41	249.06 - 333.98
C_{max} (ng/mL)	12.58	13	6.600	16	190.65	152.30 - 238.66

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; $AUC_{0-\infty}$ = area under the plasma concentration-versus time curve from time zero through infinity; AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-versus time curve from time zero through time t, typically the last time point; BID = twice daily; C_{max} = maximum plasma concentration; GMR = geometric mean ratio; LSM = least-squares mean.
Treatment A: A single dose of 0.5 mg repaglinide administered at Hour 0 on Day 1
Treatment B: Multiple doses of 160 mg selpercatinib (2 x 80 mg capsules) administered BID, approximately every 12 hours, for 10 consecutive days with 0.5 mg repaglinide coadministered on the morning of Day 10
Geometric LSMs are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
GMR = 100*(test/reference)
Source: Study LOXO-RET-18026 CSR, Table 14.2.1.1.6

2.7.2.2.6.4 薬物動態の結果—セルペルカチニブ

セルペルカチニブ単独単回投与時（Day 1）及びセルペルカチニブ反復投与とレパグリニド単回投与を併用時（Day 10）のセルペルカチニブの平均血漿中濃度–時間プロファイルを図 2.7.2.2-9 に示す。



Abbreviations: BID = twice daily; LLOQ = lower limit of quantification; LOXO-292 = selpercatinib.
Source: Study LOXO-RET-18026 CSR, Figure 14.2.2.2.2

図 2.7.2.2-9　セルペルカチニブ単独単回投与時（Day 1）及びセルペルカチニブ反復投与＋レパグリニド単回投与時（Day 10）の平均血漿中濃度–時間プロファイル（PK 解析対象集団）

セルペルカチニブの血漿中濃度はすべての被験者で Period 2 の Day 1 の投与後 0.5 時間時点及び Day 10 の投与前で測定可能であり、セルペルカチニブの平均血漿中濃度は Day 1 及び Day 10 のいずれも投与後 1.5 時間に最大値に達した。セルペルカチニブの血漿中濃度は、Day 10 の投与前時点及び Day 1 及び Day 10 の採取間隔の最終時点でも検出された。Day 1 と比較して Day 10 の方が血漿中セルペルカチニブは高濃度で推移し、平均濃度の最大値も高かった。

2.7.2.2.6.5　定常状態解析

血漿中セルペルカチニブのトラフ濃度は Day 5 以降（Day 6 の朝の投与前濃度に相当）で統計学的な有意差が認められなくなったことから、血漿中セルペルカチニブは Day 6 までに定常状態に達することが示された（表 2.7.2.2-11）。

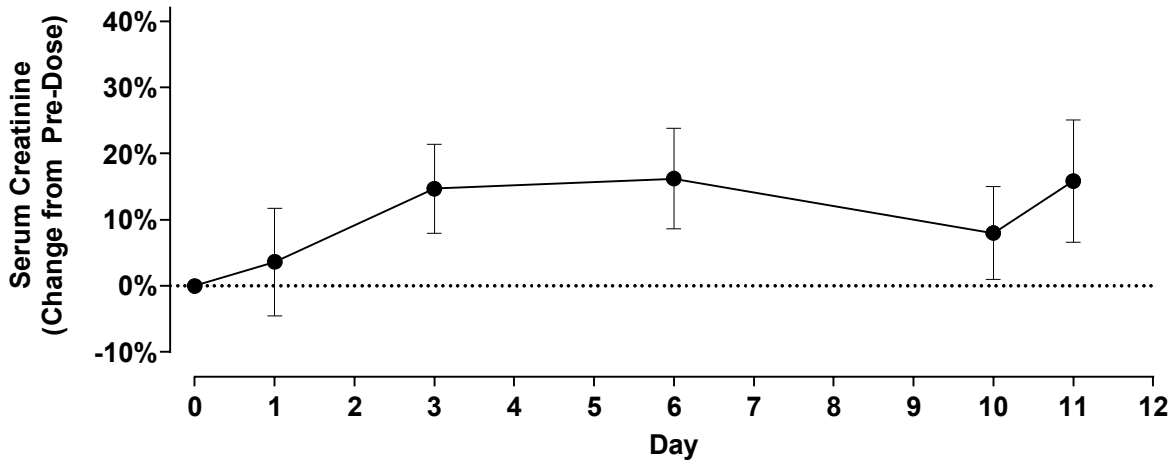
表 2.7.2.2-11 セルペルカチニブ血漿中濃度（Day 1 から Day 9）の定常状態解析（PK 解析対象集団）

Treatment	C_{trough} Day	Geometric LSM	p-Value	Ratio
Treatment B	Day 1	959.7	< 0001	0.5286
	Day 2	1469	< 0001	0.7850
	Day 3	1596	<.0001	0.8309
	Day 4	1708	0.0008	0.8682
	Day 5	1874	0.0741	0.9413
	Day 6	1903	0.0827	0.9414
	Day 7	2021	0.9904	0.9996
	Day 8	2012	0.7917	0.9905
	Day 9	2031	Not done	Not done

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; C_{trough} = trough plasma concentration; LSM = least-squares mean.
The ANOVA model included day as a fixed effect, and the Heterogeneous Autoregressive covariance structure.
$C_{troughs}$ were ln-transformed prior to analysis.
*C_{trough} Day refers to the selpercatinib dosing day that the postdose trough samples were taken (corresponding to pre-dose samples collected on Days 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, and 10).
Geometric LSMs were obtained by taking exponential of the LSMs from ANOVA.
P-value corresponds to the Helmert contrast, i.e., the comparison of that day versus the average of the remaining days.
Ratio is calculated by exponentiating the difference of each C_{trough} day minus the mean of subsequent C_{trough} days.
The sample for Subject 12, Trough Day 4 was taken after dosing on Day 5, and is excluded from analysis.
Source: Study LOXO-RET-18026 CSR, Table 14.2.2.1.6

2.7.2.2.6.6 セルペルカチニブ反復投与後の血清クレアチニン値

LOXO-RET-18017 と同様に、すべての被験者で血清クレアチニンがわずかに増加した（図 2.7.2.2-10）。本試験で認められた血清クレアチニン変化はいずれも臨床的に意味がある変化ではないと判断されたが、セルペルカチニブがクレアチニンのように MATE1 基質のクリアランスに影響を及ぼす可能性が示唆された。



Source: Study LOXO-RET-18026 CSR, Calculated from data in Appendix 16.2.8.1.1.2 Clinical Laboratory Report - Serum Chemistry (II of VI).

図 2.7.2.2-10 セルペルカチニブ単独単回投与時（Day 1）及びセルペルカチニブ 10 日間反復投与時の血清クレアチニン平均変化量（PK 解析対象集団）

2.7.2.2.7　健康成人被験者を対象にセルペルカチニブの安全性、忍容性及び薬物動態を検討する第 I 相用量漸増単回投与試験（LOXO-RET-18057）

本試験の詳細は第 2.7.1 項に示し、本項では簡潔に記述する。本試験は、健康成人を対象にセルペルカチニブの QTc 間隔に及ぼす影響を検討した LOXO-RET-18032 試験（第 2.7.2.2.8 項）で用いるセルペルカチニブの用量を裏付けるため、セルペルカチニブ 320、640 及び 720 mg の安全性、忍容性及び PK を検討した第 I 相用量漸増単回投与試験であった。

セルペルカチニブ 320、640 又は 720 mg を単回投与時の C_{max} の幾何平均値（それぞれ 2282、3316 及び 3745 ng/mL）に基づき、LOXO-RET-18032 試験での用量を 320 及び 640 mg に決定した。

2.7.2.2.8　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（LOXO-RET-18032）

2.7.2.2.8.1　試験デザイン

本試験の目的は、1）曝露–反応モデル解析に基づく臨床用量又は臨床用量を上回る用量のセルペルカチニブを投与したときの QTcF 間隔に及ぼす影響を評価すること、2）臨床用量又は臨床用量を上回る用量のセルペルカチニブを投与したときのその他の心電図パラメータを評価すること、3）陽性対照薬として用いたモキシフロキサシンの QTc 分析感度を確認すること、4）臨床用量又は臨床用量を上回る用量のセルペルカチニブを投与したときのセルペルカチニブの PK を評価することであった。

本試験は、単回投与、無作為化、二重盲検（モキシフロキサシンは非盲検）、プラセボ及び陽性対照、4 期クロスオーバー試験であった。本試験には、健康成人の男性及び妊娠する可能性がない女性 32 例を組み入れた。本試験では、全 32 例が試験を完了した。

本試験では、以下の治験薬を投与した。

- セルペルカチニブ 80 mg カプセル剤［原薬及び添加剤を混合した粉末を充填したカプセル剤（原薬濃度■%）］
- プラセボカプセル剤
- モキシフロキサシン塩酸塩 400 mg 錠

治験薬の投与方法を以下に示す。

- 投与方法 A：Day 1 の 0 時間に、セルペルカチニブ 320 mg（80 mg カプセル剤 × 4）及びセルペルカチニブのプラセボ（プラセボカプセル剤 × 4）を投与した。
- 投与方法 B：Day 1 の 0 時間に、セルペルカチニブ 640 mg（80 mg カプセル剤 × 8）を投与した。
- 投与方法 C：Day 1 の 0 時間に、モキシフロキサシン 400 mg（400 mg 錠 × 1）を投与した。
- 投与方法 D：Day 1 の 0 時間に、セルペルカチニブのプラセボ（プラセボカプセル剤 × 8）を投与した。

被験者は、ABCD、BDAC、CADB 又は DCBA の順序で投与する 4 つの投与群のいずれか一つに無作為に割り付けられた。

投与方法 A から D のいずれも、10 時間以上絶食後に、治験薬を約 240 mL の水とともに経口投与し、少なくとも投与後 4 時間までは絶食とした。絶食中の飲水は許容した。

各 Period の Day 1 に、無作為割り付けした投与群の順序で、セルペルカチニブ 320 もしくは 640 mg、モキシフロキサシン又はセルペルカチニブのプラセボのいずれかを単回投与した。心臓力学評価用パラメータは、投与前及び投与後 24 時間まで測定した。血漿中濃度測定用血液検体は、セルペルカチニブでは投与前及び投与後 240 時間まで、モキシフロキサシンでは投与前及び投与後 24 時間まで採取した。各 Period の投与間には、10 日間のウォッシュアウト期間を設けた。

2.7.2.2.8.2 心臓力学解析の試験デザイン

被験者は、Day 1 の心電図測定開始時刻の少なくとも 1 時間前及び投与後 24 時間（Day 2）の心電図記録前には起床していることとした。投与後 12 時間までの心電図測定中は、試験手順で仰臥位が指示されている場合を除き、歩行又座位姿勢で覚醒状態を維持した。

約 26 時間の心臓力学解析用心電図データを記録するため、ホルター心電図を使用して連続 12 誘導心電図を測定した。各 Period の Day 1 には、規定の測定時刻の前後 5 分以内に少なくとも 3 時点の心電図を測定した。心電図測定時は仰臥位で安静とし、測定開始 10 分前から測定中（5 分間）は、身動き、雑音、その他の環境的な刺激を最小限に抑えることとした。

2.7.2.2.8.3 心臓力学解析の用量設定の根拠

<u>セルペルカチニブ</u>

320 mg 単回投与は、主要な臨床試験（LOXO-RET-17001 試験）の第 II 相パートの推奨用量である 160 mg BID の反復投与時の定常状態における C_{max}（約 3300 ng/mL）と同程度の C_{max} を得ることを想定して選択された。

640 mg 単回投与は、臨床用量を上回る用量として、推奨用量の定常状態における C_{max} の約 2 倍が得られることを想定して選択された。この臨床用量を上回る用量は、イトラコナゾールなどの強力な CYP3A4 阻害薬（LOXO-RET-18014 試験、第 2.7.2.2.4 項）併用時に、セルペルカチニブの定常状態における C_{max} が約 2 倍となることを考慮したものである。

本試験で検討する 320 及び 640 mg の用量設定は、LOXO-RET-18057 試験のデータによって裏付けされたものである（詳細は第 2.7.1 項に示した）。LOXO-RET-18057 試験では、健康成人被験者にセルペルカチニブ 320、640 又は 720 mg を投与し、いずれの用量間でも C_{max} の増加の程度は用量比を下回る傾向を示した。320 mg 投与時の C_{max} の平均値は、LOXO-RET-17001 試験の第 II 相パートの推奨用量の定常状態における C_{max} の平均値と同程度であった。640 mg 投与時の C_{max} の平均値は LOXO-RET-17001 試験の第 II 相パートの推奨用量での C_{max} の 2 倍を下回ったが、一部の被験者ではこの目標値に到達したため、本試験での臨床用量を上回る用量として 640 mg が適切であると判断した。

<u>モキシフロキサシン</u>

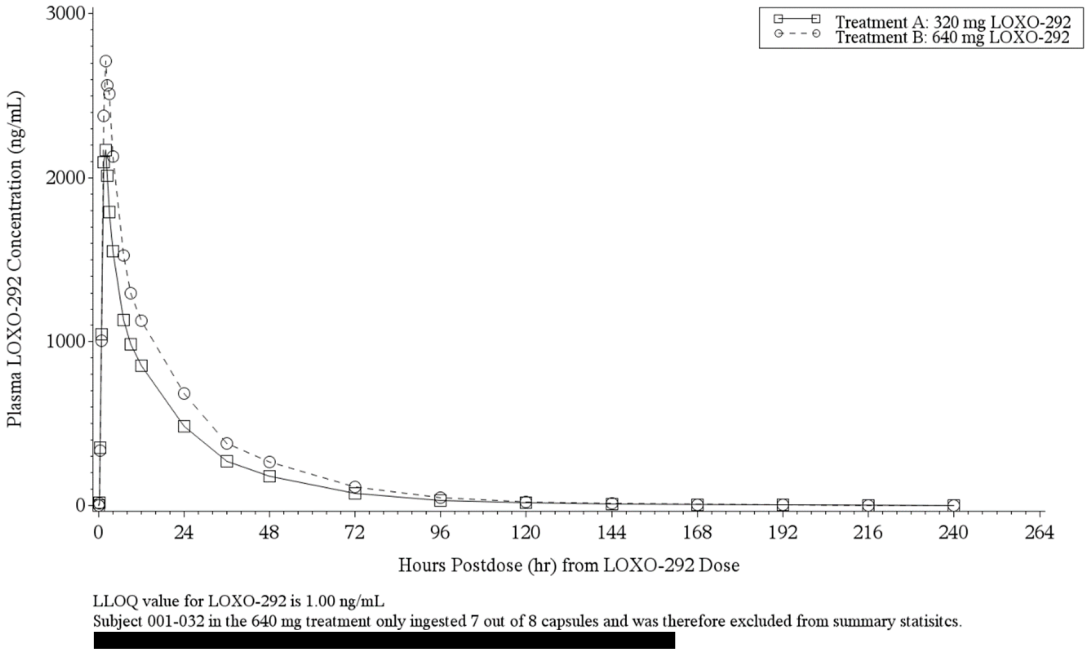
400 mg 単回投与は、QT/QTc 評価試験で陽性対照として用いられる標準的な用量である。本試験では、健康被験者でプラセボ投与時と比較したモキシフロキサシン投与時の心室再分極の変化

量を分析感度の評価に用いた。分析感度の評価は、90% CI の下限が 5 msec を超えることとした。本試験でのモキシフロキサシンの投与レジメンは、FDA による承認を受けたものである。

2.7.2.2.8.4　薬物動態の結果

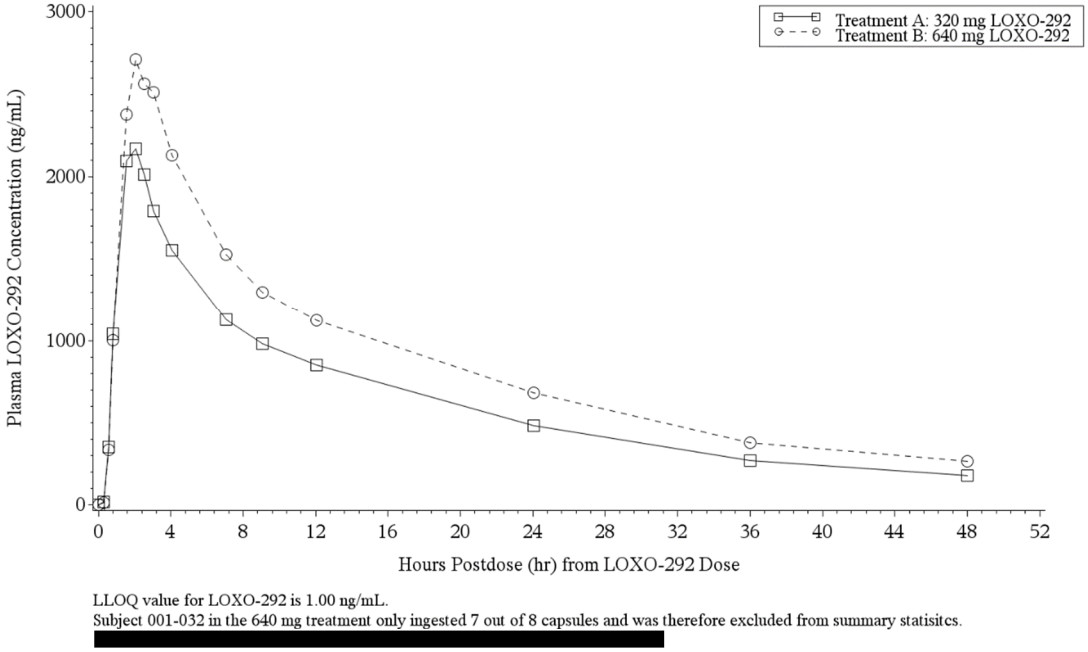
セルペルカチニブ 320 又は 640 mg を単回投与時の平均血漿中濃度–時間プロファイルをそれぞれ図 2.7.2.2-11 及び図 2.7.2.2-12 に示し、PK パラメータの要約を表 2.7.2.2-12 に示す。

セルペルカチニブの用量が 320 mg から 640 mg に増加したときのセルペルカチニブの AUC 及び C_{max} の幾何平均値の増加の程度は、用量比を下回る傾向を示した。セルペルカチニブ 320 又は 640 mg を単回投与時の C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 2024 ng/mL 及び 2356 ng/mL であり、範囲はそれぞれ 123～3930 ng/mL 及び 105～9070 ng/mL であった［LOXO-RET-18032 試験総括報告書（第 5.3.4.1.1 項）、Table 14.2.1.1.4 及び Table 14.2.1.1.5］。本試験での臨床用量を上回る用量投与時の曝露量範囲は患者に予定している臨床用量投与時の曝露量の範囲内であったが、臨床用量の 2 倍の用量投与時の曝露量を完全にはカバーできなかった。



Abbreviations: LLOQ = lower limit of quantification; LOXO-292 = selpercatinib.
Source: Study LOXO-RET-18032 CSR, Figure 14.2.1.2.2

図 2.7.2.2-11　セルペルカチニブ 320 又は 640 mg を単回投与時の平均血漿中濃度–時間プロファイル（投与後 0～240 時間）（PK 解析対象集団）



Abbreviations: LLOQ = lower limit of quantification; LOXO-292 = selpercatinib.
Source: Study LOXO-RET-18032 CSR, Figure 14.2.1.2.2a

図 2.7.2.2-12　セルペルカチニブ 320 又は 640 mg を単回投与時の
平均血漿中濃度–時間プロファイル（投与後 0～48 時間）（PK 解析対象集団）

表 2.7.2.2-12　セルペルカチニブ 320 又は 640 mg を単回投与時の血漿中セルペルカチニブの
PK パラメータの要約（PK 解析対象集団）

Pharmacokinetic Parameters	**320 mg Selpercatinib**	**640 mg Selpercatinib**
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng*hr/mL)	33730 (42.3) [n = 32]	42670 (65.8) [n = 31]
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng*hr/mL)	33830 (42.3) [n = 32]	42830 (65.7) [n = 31]
$AUC\%_{extrap}$	0.2986 (0.21464) [n = 32]	0.3734 (0.53500) [n = 31]
C_{max} (ng/mL)	2024 (74.6) [n = 32]	2356 (103.0) [n = 31]
t_{max} (hr)	1.557 (0.80, 24.06) [n = 32]	2.051 (0.82, 4.09) [n = 31]
K_{el} (1/hr)	0.02515 (0.0087987) [n = 32]	0.02459 (0.0070524) [n = 31]
$t_{1/2}$ (hr)	31.189 (11.6988) [n = 32]	30.582 (9.2791) [n = 31]

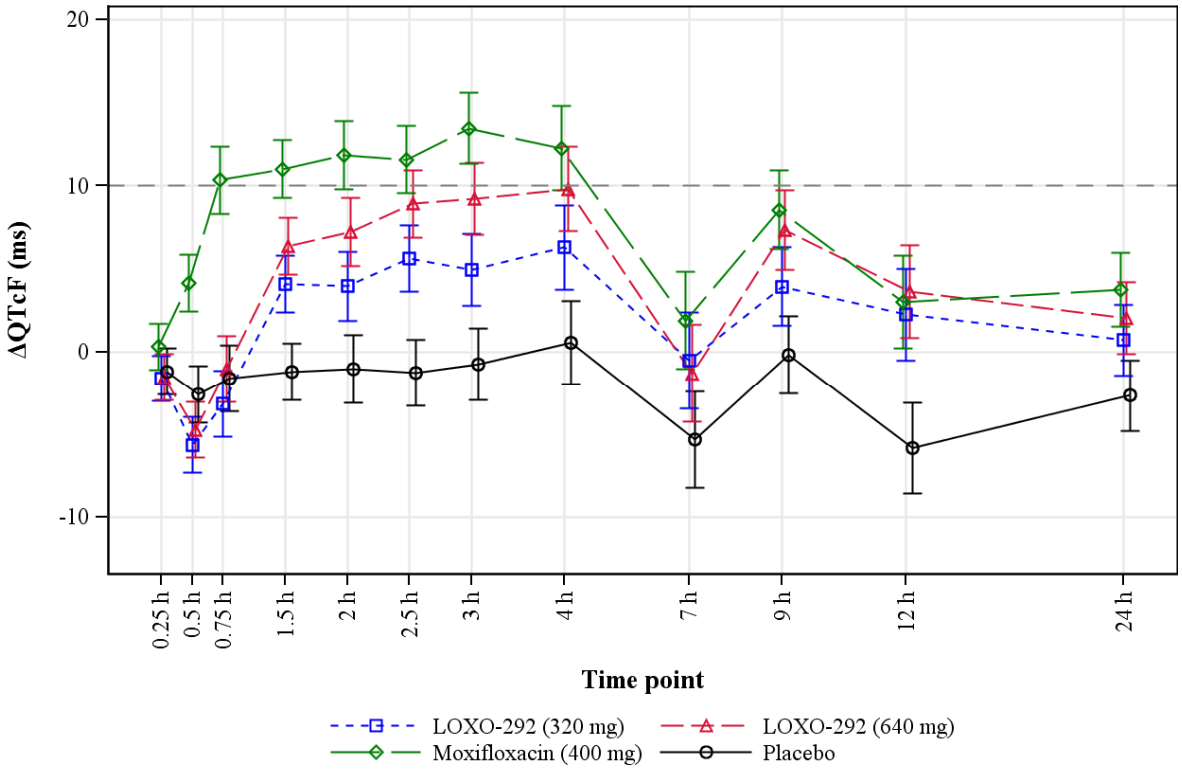
Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-versus time curve; $AUC\%_{extrap}$ = Percent of $AUC_{0\text{-}\infty}$ extrapolated; $AUC_{0\text{-}\infty}$ = area under the plasma concentration-versus time curve from time zero through infinity; $AUC_{0\text{-}t}$ = area under the plasma concentration-versus time curve from time zero through time t, typically the last time point; Cmax = maximum plasma concentration; CV = coefficient of variation; K_{el} = elimination rate constant; LOXO-292 = selpercatinib; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = plasma half-life; tmax = time to maximum plasma concentration.
320 mg LOXO-292: 320 mg LOXO-292 (4 x 80 mg capsules) and LOXO-292 matching placebo (4 x 0 mg matching placebo capsules) administered at Hour 0 on Day 1
640 mg LOXO-292: 640 mg LOXO-292 (8 x 80 mg capsules) administered at Hour 0 on Day 1
AUCs and Cmax values are presented as geometric mean (geometric CV%).
t_{max} values are presented as Median (Min, Max).
Other parameters are presented as arithmetic mean (± SD).
Subject 001-032 in the 640 mg treatment only ingested 7 out of 8 capsules and was therefore excluded from summary statistics.
Source: Study LOXO-RET-18032 CSR, Tables 14.2.1.1.4 and 14.2.1.1.5

2.7.2.2.8.5　心臓力学解析の結果

セルペルカチニブ 320 又は 640 mg を投与したとき、心拍数に対する臨床的に意味のある作用は認められなかった。セルペルカチニブ投与時の心拍数のベースラインからの平均変化量（ΔHR）は、プラセボ投与時と同程度であった。セルペルカチニブ及びモキシフロキサシン投与時のプラセボで補正した心拍数のベースラインからの変化量（ΔΔHR）はわずかであり、−2.7～0.2 bpm の範囲であった［LOXO-RET-18032 試験総括報告書（第 5.3.4.1.1 項）、Table 11.3］。セルペルカチニブ 320 又は 640 mg を投与したとき、心臓伝導（PR 及び QRS 間隔）に対する臨床的に意味のある作用は認められなかった［LOXO-RET-18032 試験総括報告書（第 5.3.4.1.1 項）、第 11.4.1.5 項］。

中心傾向解析（時点別）及びカテゴリカル解析では、セルペルカチニブ投与後の QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量（ΔQTcF）は、投与後 0.75 時間を超えたすべての測定時点で、プラセボ投与後の平均変化量よりも大きく（図 2.7.2.2-13）、モキシフロキサシンの平均変化量よりも小さかった［LOXO-RET-18032 試験総括報告書（第 5.3.4.1.1 項）、Figure 14.2.3.2.2.1］。

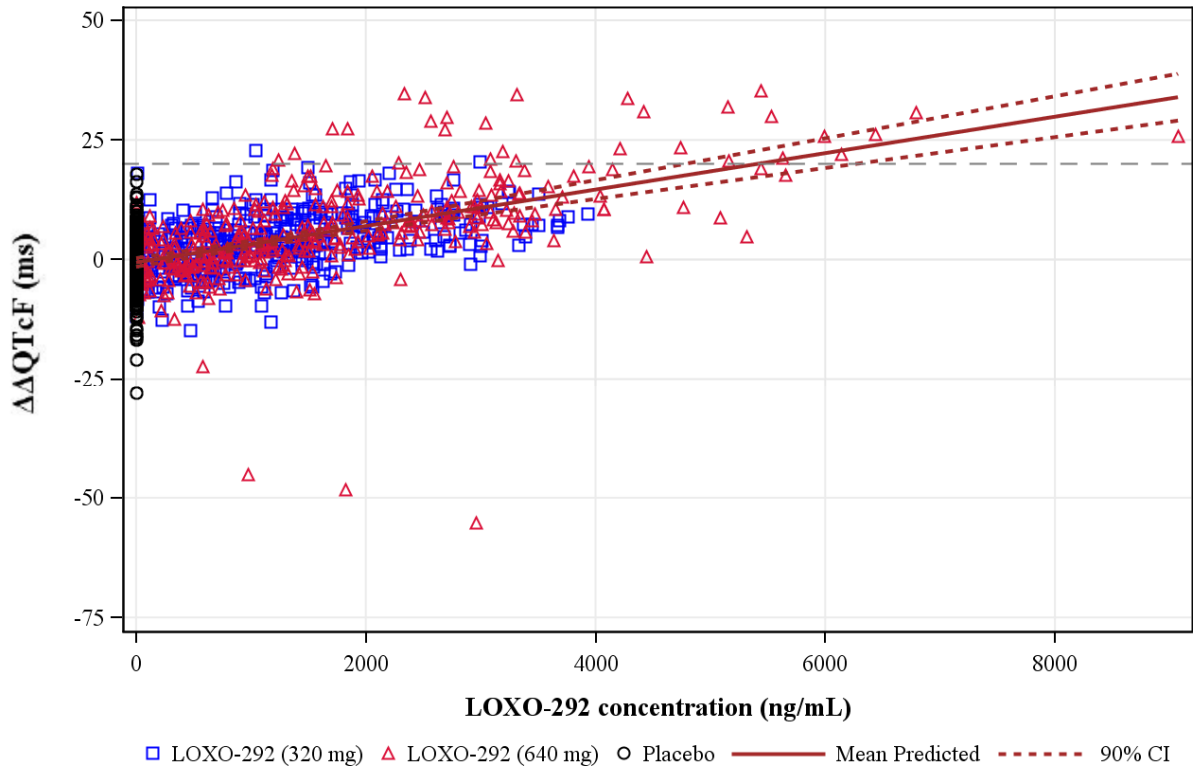
セルペルカチニブ 640 mg 投与時のΔQTcF は、投与後 4 時間の 9.4 ms（90% CI：6.84, 11.94）が最大であり、320 mg 投与時のΔQTcF は投与後 4 時間の 6.3 ms（90% CI：3.79, 8.79）が最大であった。セルペルカチニブ 640 mg 投与時のプラセボで補正したΔQTcF（ΔΔQTcF）は、投与後 2.5 時間の 9.7 ms（90% CI：6.98, 12.47）が最大であり、320 mg 投与時のΔΔQTcF は投与後 12 時間の 8.1 ms（90% CI：4.28, 11.87）が最大であった。セルペルカチニブ 320 mg 投与後 12 時間のΔQTcF は 2.2 ms（90% CI：−0.47, 4.95）であり、同時点のΔΔQTcF の延長はプラセボ投与時のΔQTcF（−5.8 ms、90% CI：−8.55, −3.13）による補正の影響が大きかったと考えられる［LOXO-RET-18032 試験総括報告書（第 5.3.4.1.1 項）、Table 14.2.3.1.3.1 及び Figure 14.2.3.2.3.1］。



Abbreviations: ΔQTcF = change-from-baseline Fridericia corrected QT interval; CI = confidence interval; LOXO-292 = selpercatinib; LS = least squares.
LS mean and 90% CI based on a linear mixed-effects model
Source: Study LOXO-RET-18032 CSR, Figure 14.2.3.2.2.1

図 2.7.2.2-13　全評価時点での QTcF 間隔のベースラインからの変化量（ΔQTcF）（心臓力学解析対象集団）

モデルに基づくプラセボで補正した QTcF 間隔のベースラインからの変化量（ΔΔ QTcF）と対応する時点におけるセルペルカチニブの血漿中濃度との関係を図 2.7.2.2-14 に示す。



Abbreviations: ΔQTcF = change-from-baseline Fridericia corrected QT interval;
ΔΔQTcF = placebo-corrected change-from-baseline Fridericia corrected QT interval;
CI = confidence interval; C-QT = concentration-QT; LOXO-292 = selpercatinib.
The solid red line with dashed red lines denotes the model-predicted mean ΔΔQTcF with 90% CI. The blue squares, red triangles, and black circles denote the pairs of observed selpercatinib plasma concentrations and estimated ΔΔQTcF by subjects for the selpercatinib (320 mg), selpercatinib (640 mg), and placebo treatment groups, respectively.
Source: Study LOXO-RET-18032 CSR, Figure 14.2.3.2.8.2

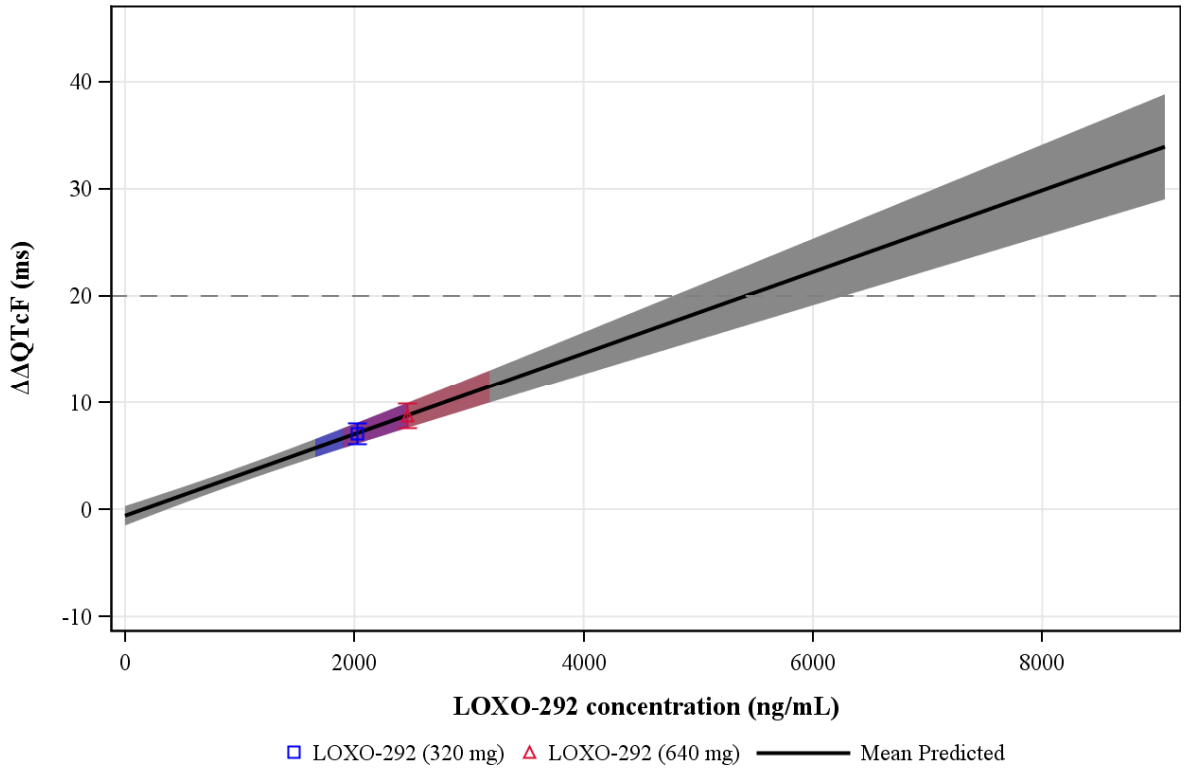
図 2.7.2.2-14　被験者別のセルペルカチニブの血漿中濃度及びプラセボで補正した ΔQTcF 間隔（ΔΔQTcF）の予測値の散布図（C-QT 解析対象集団）

投与方法に固有の切片を持つ線形モデルは、セルペルカチニブの血漿中濃度データを適切に説明することができた。セルペルカチニブの血漿中濃度と QTc 間隔は正の関係を示し、その傾きは統計学的に有意であった［1 ng/mL あたり 0.0038 ms（90% CI：0.0032, 0.0044）］。このとき、切片の値は統計学的に有意でなく小さかった（−0.6 ms）。セルペルカチニブ 320 及び 640 mg を投与したときの最大の幾何平均濃度でのΔΔQTcF は、それぞれ 7.10 ms（90% CI：6.10, 8.10）及び 8.36 ms（90% CI：7.21, 9.51）と予測された。90% CI の上限が 10 及び 20 ms を超える ΔΔQTcF の延長は、セルペルカチニブの血漿中濃度がそれぞれ 2470 及び 4770 ng/mL まで認められなかった（表 2.7.2.2-13 及び図 2.7.2.2-15）。

表 2.7.2.2-13　セルペルカチニブの最大の幾何平均濃度での ΔΔQTcF 間隔の予測値
（C-QT 解析対象集団）

Treatment	Geometric mean and 90% CI at C_{max} of selpercatinib (ng/mL)	ΔΔQTcF Estimate (ms) (90% CI)
Selpercatinib (320 mg)	2024.5 (1658.71, 2470.91)	7.10 (6.10, 8.10)
Selpercatinib (640 mg)	2355.5 (1817.53, 3052.76)	8.36 (7.21, 9.51)
10 ms Threshold	2470	8.80 (7.59, 10.00)
20 ms Threshold	4770	17.55 (15.08, 20.02)

Abbreviations: ΔΔQTcF = placebo-corrected change-from-baseline Fridericia corrected QT interval; CI = confidence interval; C_{max} = maximum plasma concentration; C-QT = concentration-QT.
Source: Study LOXO-RET-18032 CSR, Table 14.2.3.1.10.1



Abbreviations: ΔΔQTcF = placebo-corrected change-from-baseline Fridericia corrected QT interval; CI = confidence interval; C_{max} = maximum plasma concentration; C-QT = concentration-QT; LOXO-292 = selpercatinib.
The solid black line with gray shaded area denotes the model-predicted mean (90% CI) ΔΔQTcF. The blue and red areas denote the estimated mean (90% CI) ΔΔQTcF with blue square and red triangle at the geometric mean (90% CI) C_{max} of 320 mg selpercatinib and 640 mg selpercatinib, respectively.
Source: Study LOXO-RET-18032 CSR, Figure 14.2.3.2.10.1

図 2.7.2.2-15　セルペルカチニブの最大の幾何平均濃度での ΔΔQTcF 間隔の予測値
（C-QT 解析対象集団）

モキシフロキサシンの濃度–QTc 解析で十分な分析感度を保持することが示された。モキシフロキサシンの血漿中濃度と QTc 間隔は正の関係を示し、その傾きは統計学的に有意であった［1 ng/mL あたり 0.0047 ms（90% CI：0.0036, 0.0058）］。モキシフロキサシンの最大幾何平均濃度（2309.4 ng/mL）でのΔΔQTcF の予測値の両側 CI の下限［13.36 ms（90% CI：11.49, 15.23）］

は 5 ms 超であった［LOXO-RET-18032 試験総括報告書（第 5.3.4.1.1 項）、Table 14.2.3.1.10.2 及び Figure 14.2.3.2.10.2］。

総括すると、セルペルカチニブ 320 及び 640 mg による QTc 間隔延長はモキシフロキサシン投与時の QTc 間隔延長よりも短く、その他の心電図パラメータに対しても臨床的に意味のある影響は認められなかった。濃度–QTc 解析では、強力な CYP3A4 阻害薬との併用や重度の肝機能障害などによって臨床用量で得られる濃度を大きく超える濃度が予想される場合には、QTc 間隔延長が 20 ms を超える可能性があることが示された。したがって、以下の場合には高曝露に伴う心電図パラメータへの影響に注意が必要である。

- CYP3A4 阻害薬を有する他の薬剤と併用する場合
- 先天性又は後天性の QT 延長症候群を有する患者に使用する場合
- その他不整脈の要因になる病態を有する患者に使用する場合

QTc 間隔延長に関する注意喚起は添付文書（案）に含めている。添付文書（案）では、さらにセルペルカチニブ投与開始前に、患者の QTcF 間隔が 470 msec 以下であること及び血清電解質が正常範囲内であることを確認するように指示している。

2.7.2.2.9 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ペルカチニブを空腹時投与したときの安全性、忍容性、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（LOXO-RET-18022）

2.7.2.2.9.1 試験デザイン

本試験の目的は、肝機能障害を有する被験者にセルペルカチニブを単回投与したときの PK 特性を健康被験者と比較することであった。

本試験は、軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する成人被験者及び肝機能が正常な健康被験者にセルペルカチニブ 160 mg を空腹時単回投与した非盲検、非無作為化、多施設共同、並行群間試験であった。肝機能の重症度は、肝機能障害の程度を示す指標である CP 分類に従って、軽度、中等度又は重度に分類した。

- 1 群：肝機能が正常な健康被験者
- 2 群：軽度肝機能障害を有する被験者（CP クラス A、スコア 5～6）
- 3 群：中等度肝機能障害を有する被験者（CP クラス B、スコア 7～9）
- 4 群：重度肝機能障害を有する被験者（CP クラス C、スコア 10～15）

肝機能障害被験者 24 例（軽度、中等度及び重度肝機能障害被験者、各 8 例）及び健康被験者約 8～16 例の組入れを計画した。肝機能障害はスクリーニング時に評価し、入院時（Day −1）に CP 分類に従って確認した。

本試験には、軽度、中等度及び重度の肝機能障害被験者各 8 例並びに健康被験者 12 例の計 36 例の被験者を組み入れ、セルペルカチニブを投与した。PK 及び安全性解析には、試験に組み入れた全被験者のデータを用いた。

軽度、中等度又は重度の各肝機能障害被験者が性別、年齢（± 10 歳）及び BMI（± 20%）で健康被験者と 1：1 でマッチングするようにした。健康被験者は各肝機能障害群において 1 例の被験者のみとマッチングする条件下で、軽度、中等度、及び重度の被験者と最大 3 回マッチングすることができた。

セルペルカチニブ 160 mg（80 mg カプセル剤 × 2）を約 240 mL の水とともに空腹時単回投与した。セルペルカチニブの血漿中濃度測定用血液検体は、投与前及び投与後 240 時間まで採取した。

各被験者のセルペルカチニブの非結合型分率は、セルペルカチニブ投与前に採取した血漿検体に既知量のセルペルカチニブを添加し、平衡透析法を用いて測定した非結合型薬物濃度及び総薬物濃度から算出した。

PK 解析対象集団に含めたすべての被験者を対象として、セルペルカチニブの血漿中濃度、タンパク結合率及び PK パラメータの要約統計量を群別に算出した。主解析として、各肝機能障害被験者群と 1：1 でマッチングした健康被験者群の結合型及び非結合型セルペルカチニブの PK パラメータ（$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max}、$AUC_{0\text{-}t,u}$、$AUC_{0\text{-}\infty,u}$ 及び $C_{max,u}$）に対して、対応のある t 検定を実施した。各肝機能障害被験者群と健康被験者群との比の 90% CI を算出した。

なお、自然対数変換した結合型及び非結合型セルペルカチニブの PK パラメータ（$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max}、$AUC_{0\text{-}t,u}$、$AUC_{0\text{-}\infty,u}$ 及び $C_{max,u}$）に対して実施した ANCOVA 結果、及び NCI-ODWG の肝機能障害基準に従って評価した肝機能に基づき実施した PK の事後解析結果については、第 2.7.6.9.2 項に示した。

2.7.2.2.9.2 薬物動態の結果

全 36 例がセルペルカチニブの投与を 1 回以上受け、PK 解析対象集団に採用された。

CP 分類に基づく軽度、中等度及び重度肝機能障害被験者並びに健康被験者にセルペルカチニブ 160 mg を単回投与したときの血漿中濃度（算術平均値＋標準偏差）－時間プロファイルを図 2.7.2.2-16 に、血漿中セルペルカチニブ及び血漿中非結合型セルペルカチニブの PK パラメータの要約を表 2.7.2.2-14 及び表 2.7.2.2-15 に、PK データの統計学的解析の要約を表 2.7.2.2-16 及び表 2.7.2.2-17 にそれぞれ示す。

軽度、中等度及び重度の肝機能障害被験者（各 8 例）並びに健康被験者（12 例）にセルペルカチニブ 160 mg を単回投与したとき、セルペルカチニブはそれぞれ投与後 1.53、2.00、1.50 及び 2.00 時間の t_{max}（中央値）で速やかに吸収され、C_{max} 到達後、多相性に消失することが示唆された。各被験者群の最終相の $t_{1/2}$（算術平均値）は、それぞれ 27.9、22.4、41.3 及び 36.4 時間であった（表 2.7.2.2-14）。

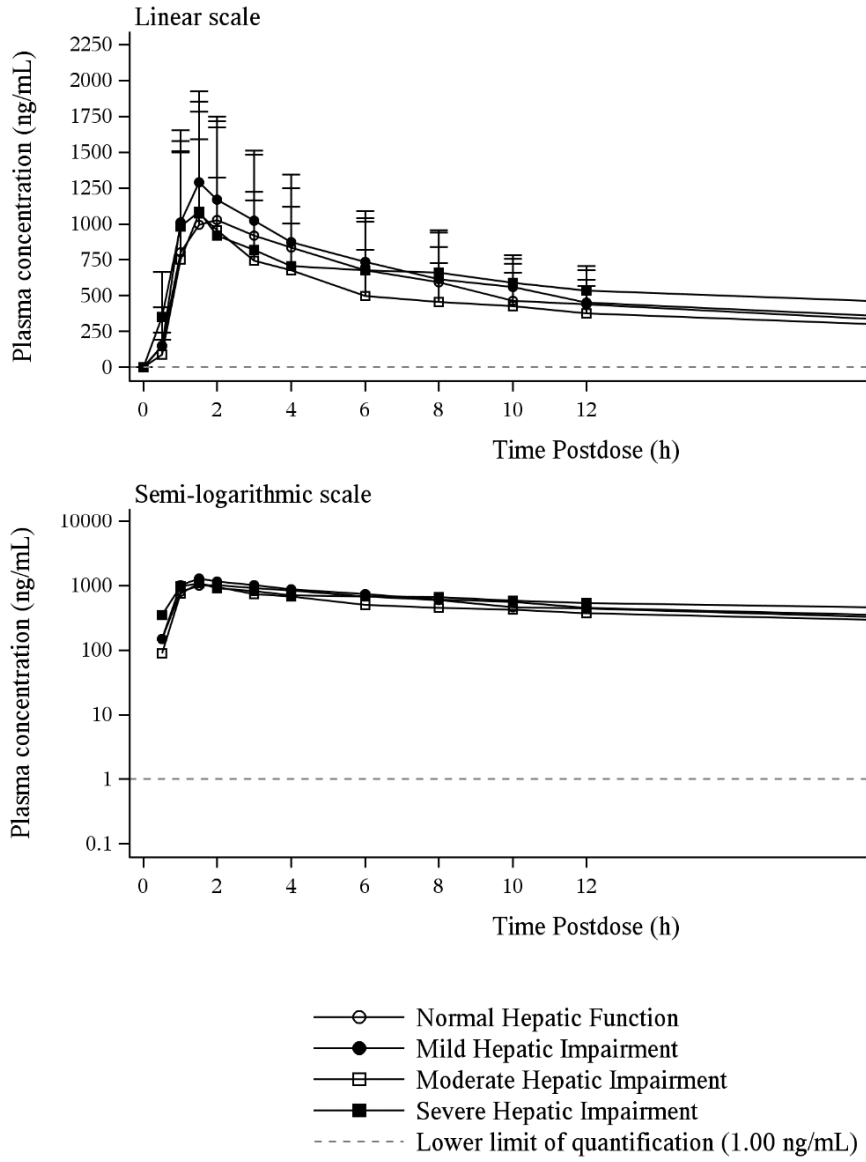
セルペルカチニブの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$並びに非結合型セルペルカチニブの $C_{max,u}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty,u}$ の幾何平均値は、健康被験者と比較して軽度肝機能障害被験者で増加した（表 2.7.2.2-14 及び表 2.7.2.2-15）。解析の結果、健康被験者に対する軽度肝機能障害被験者のセルペルカチニブの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の比（90% CI）はそれぞれ 168.9%（61.3, 465.3）及び 126.0%（74.8, 212.4）、非結合型セルペルカチニブの $C_{max,u}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty,u}$ の比はそれぞれ 178.2%（64.1, 495.4）及び 133.0%（78.0, 226.7）であった（表 2.7.2.2-16 及び表 2.7.2.2-17）。90%CI は 100%を含んでいたが、データのばらつきが大きく、その範囲は広かった。

セルペルカチニブの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$並びに非結合型セルペルカチニブの $C_{max,u}$ 及び $AUC_{0-\infty,u}$ の幾何平均値は、健康被験者と中等度肝機能障害被験者で同程度であったが、いずれの群でも大きなばらつきが認められた（表 2.7.2.2-14 及び表 2.7.2.2-15）。解析の結果、健康被験者に対する中等度肝機能障害被験者のセルペルカチニブの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の比（90% CI）はそれぞれ 92.2%（23.0, 368.9）及び 92.3%（46.5, 183.3）、非結合型セルペルカチニブの $C_{max,u}$ 及び $AUC_{0-\infty,u}$ の比はそれぞれ 98.9%（25.8, 378.8）及び 99.1%（53.2, 184.8）であった（表 2.7.2.2-16 及び表 2.7.2.2-17）。軽度肝機能障害被験者と同様、90% CI は 100%を含んでいたが、その範囲は広かった。

セルペルカチニブ（特に非結合型セルペルカチニブ）の曝露量は、健康被験者と比較して、重度肝機能障害被験者で顕著に増加した（表 2.7.2.2-14 及び表 2.7.2.2-15）。解析の結果、健康被験者に対する重度肝機能障害被験者のセルペルカチニブの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の比（90% CI）はそれぞれ 119.6%（43.4, 329.3）及び 169.6%（97.6, 294.6）、非結合型セルペルカチニブの $C_{max,u}$ 及び $AUC_{0-\infty,u}$ の比はそれぞれ 231.6%（88.3, 607.8）及び 328.4%（199.1, 541.7）であった。非結合型セルペルカチニブの $AUC_{0-\infty,u}$ 及び $AUC_{0-t,u}$ の 90% CI は 100%を大きく上回った（表 2.7.2.2-16 及び表 2.7.2.2-17）。一方、曝露量に関する他の PK パラメータの 90%CI は 100%を含んでいたが、その範囲は広かった。

セルペルカチニブの血漿中タンパク結合率は高かった。血漿中セルペルカチニブの f_u の幾何平均値は健康被験者並びに軽度、中等度及び重度肝機能障害被験者でそれぞれ 0.0389 並びに 0.0395、0.0429 及び 0.0771 であり、肝機能障害の重症度に伴って増加した（表 2.7.2.2-15）。

概して、特に健康被験者群及び中等度肝機能障害被験者では、曝露量の被験者間変動が大きかった。セルペルカチニブの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何 CV%はそれぞれ 72%～186%及び 34%～74%、非結合型セルペルカチニブの $C_{max,u}$ 及び $AUC_{0-\infty,u}$ の幾何 CV%はそれぞれ 52%～154%及び 23%～68%であった（それぞれ、表 2.7.2.2-14 及び表 2.7.2.2-15）。



Abbreviations: LOXO-292 = selpercatinib
Source: Study LOXO-RET-18022 CSR, Figure 14.2.1-3.2, Page 1

図 2.7.2.2-16　Child-Pugh 分類に基づく軽度、中等度及び重度肝機能障害被験者並びに健康被験者にセルペルカチニブ 160 mg を単回投与時の血漿中濃度－時間プロファイル（算術平均値＋標準偏差）（PK 解析対象集団）

表 2.7.2.2-14 Child-Pugh 分類に基づく軽度、中等度及び重度肝機能障害被験者並びに健康被験者にセルペルカチニブ 160 mg を単回投与時の血漿中セルペルカチニブの PK パラメータの要約（PK 解析対象集団）

Parameter	Normal Hepatic Function (N=12)	Mild Hepatic Impairment (N=8)	Moderate Hepatic Impairment (N=8)	Severe Hepatic Impairment (N=8)
AUC_{0-t} (hr*ng/mL)	17700 (65.0)	20200 (43.1)	14600 (74.0)	27100 (33.7)
$AUC_{0-\infty}$ (hr*ng/mL)	17700 (64.9)	20200 (43.0)	14700 (73.6)	27300 (33.5)
C_{max} (ng/mL)	898 (129.8)	1170 (78.0)	732 (185.6)	952 (72.3)
t_{max} [a] (hr)	2.00 (1.00-24.00)	1.53 (1.00-2.03)	2.00 (1.00-24.42)	1.50 (1.00-3.00)
t_{last} [a] (hr)	227.50 (120.00-240.00)	180.38 (144.00-240.00)	156.00 (144.00-240.00)	240.00 (239.00-240.00)
$t_{1/2}$ (hr) [b]	36.4 (19.9)	27.9 (12.2)	22.4 (6.30)	41.3 (13.5)
CL/F (L/hr)	9.03 (64.9)	7.90 (43.0)	10.9 (73.6)	5.87 (33.5)
Vd/F (L)	411 (51.5)	297 (58.0)	340 (68.6)	336 (51.8)
MRT_{last} (hr)	25.5 (21.9)	23.3 (28.9)	24.2 (39.2)	34.3 (20.2)

Abbreviations: AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; $AUC_{0-\infty}$ = area under the plasma concentration time curve from time zero to infinity; CL/F = apparent total plasma clearance; C_{max} = maximum observed plasma concentration; MRT_{last} (hr) = Mean residence time; N = number of subjects; $t_{1/2}$ = apparent plasma terminal elimination half life; t_{last} = time of last measurable concentration; t_{max} = time of the maximum observed plasma concentration;
Vd/F = apparent volume of distribution during the terminal phase.
Geometric mean (CV%) data are presented.
[a] Median (min-max).
[b] Arithmetic mean (SD).
Source: Study LOXO-RET-18022 CSR, Table 14.2.1-3

表 2.7.2.2-15 Child-Pugh 分類に基づく軽度、中等度及び重度肝機能障害被験者並びに健康被験者にセルペルカチニブ 160 mg を単回投与時の血漿中非結合型セルペルカチニブの PK パラメータの要約（PK 解析対象集団）

Parameter	Normal Hepatic Function (N=12)	Mild Hepatic Impairment (N=8)	Moderate Hepatic Impairment (N=8)	Severe Hepatic Impairment (N=8)
$AUC_{0-t,u}$ (hr*ng/mL)	687 (68.5)	797 (40.9)	628 (61.3)	2090 (23.0)
$AUC_{0-\infty,u}$ (hr*ng/mL)	690 (68.4)	799 (40.8)	630 (61.0)	2100 (22.9)
$C_{max,\,u}$ (ng/mL)	35.0 (139.4)	46.2 (74.7)	31.4 (154.3)	73.4 (51.6)
$CL/F_{,u}$ (L/hr)	232 (68.4)	200 (40.8)	254 (61.0)	76.2 (22.9)
$Vd/F_{,u}$ (L)	10600 (48.2)	7530 (55.5)	7930 (52.6)	4360 (44.3)
f_u	0.0389 (8.6)	0.0395 (6.8)	0.0429 (17.7)	0.0771 (21.7)

Abbreviations: $AUC_{0-t,u}$ = unbound area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; $AUC_{0-\infty,u}$ = unbound area under the plasma concentration time curve from time zero to infinity; $C_{max,u}$ = unbound maximum observed plasma concentration; N = number of subjects;
f_u = fraction unbound in plasma; $Vd/F_{,u}$ = unbound apparent volume of distribution during the terminal phase;
$CL/F_{,u}$ = unbound apparent systemic clearance.
Geometric mean (CV%) data are presented.
Source: Study LOXO-RET-18022 CSR, Table 14.2.1-3

表 2.7.2.2-16 Child-Pugh 分類に基づく軽度、中等度及び重度肝機能障害被験者並びに健康被験者にセルペルカチニブ 160 mg を単回投与時のセルペルカチニブの主要 PK パラメータの統計学的解析（PK 解析対象集団）

Parameter	Comparison (Test vs Reference) [a]	Test n[b]	Test Geometric Mean[c]	Reference n[b]	Reference Geometric Mean[c]	Test/Reference[d] (%)	90% Confidence Interval[e] (%)	P-Value[f]
AUC_{0-t} (hr*ng/mL)	Mild vs Normal	8	20200	8	16000	126.1	(74.8, 212.8)	0.4279
	Moderate vs Normal	8	14600	8	15900	92.4	(46.4, 183.9)	0.8341
	Severe vs Normal	8	27100	8	16000	169.1	(97.1, 294.6)	0.1159
$AUC_{0-\infty}$ (hr*ng/mL)	Mild vs Normal	8	20200	8	16100	126.0	(74.8, 212.4)	0.4289
	Moderate vs Normal	8	14700	8	15900	92.3	(46.5, 183.3)	0.8322
	Severe vs Normal	8	27300	8	16100	169.6	(97.6, 294.6)	0.1131
C_{max} (ng/mL)	Mild vs Normal	8	1170	8	694	168.9	(61.3, 465.3)	0.3601
	Moderate vs Normal	8	732	8	794	92.2	(23.0, 368.9)	0.9146
	Severe vs Normal	8	952	8	796	119.6	(43.4, 329.3)	0.7478

Abbreviations: AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration;
$AUC_{0-\infty}$ = area under the concentration-time curve from hour 0 extrapolated to infinity; C_{max} = maximum observed concentration

[a] Test - Hepatic Impairment Group; Reference - matched-control Normal Hepatic Function Group

[b] n was the number of subjects in each group used in the model.

[c] Calculated by transforming the natural-log means back to the linear scale.

[d] Geometric mean ratio for natural log transformed parameter (expressed as a percent), natural log transformed back to the linear scale.

[e] 90% confidence interval for geometric mean ratio of natural log transformed parameter (expressed as a percent), natural log transformed back to the linear scale.

[f] P-values are from the paired t-tests.

Source: Study LOXO-RET-18022 CSR, Table 14.2.1-1.1

表 2.7.2.2-17 Child-Pugh 分類に基づく軽度、中等度及び重度肝機能障害被験者並びに健康被験者にセルペルカチニブ 160 mg を単回投与時の血漿中非結合型セルペルカチニブの主要 PK パラメータの統計学的解析（PK 解析対象集団）

Parameter	Comparison (Test vs Reference)[a]	n[b]	Test Geometric Mean[c]	n[b]	Reference Geometric Mean[c]	Test/Reference[d] (%)	90% Confidence Interval[e] (%)	P-Value[f]
$AUC_{0-t,u}$ (hr*ng/mL)	Mild vs Normal	8	797	8	599	133.1	(78.0, 227.2)	0.3448
	Moderate vs Normal	8	628	8	633	99.2	(53.1, 185.2)	0.9805
	Severe vs Normal	8	2090	8	637	327.6	(198.1, 541.6)	0.0029
$AUC_{0-\infty,u}$ (hr*ng/mL)	Mild vs Normal	8	799	8	601	133.0	(78.0, 226.7)	0.3454
	Moderate vs Normal	8	630	8	636	99.1	(53.2, 184.8)	0.9789
	Severe vs Normal	8	2100	8	640	328.4	(199.1, 541.7)	0.0028
$C_{max,u}$ (ng/mL)	Mild vs Normal	8	46.2	8	26.0	178.2	(64.1, 495.4)	0.3202
	Moderate vs Normal	8	31.4	8	31.7	98.9	(25.8, 378.8)	0.9883
	Severe vs Normal	8	73.4	8	31.7	231.6	(88.3, 607.8)	0.1431

Abbreviations: $AUC_{0-t,u}$ = unbound area under the concentration-time curve from hour 0 to the last measurable concentration;
$AUC_{0-\infty,u}$ = unbound area under the concentration-time curve from hour 0 extrapolated to infinity; $C_{max,u}$ = unbound maximum observed concentration

[a] Test - Hepatic Impairment Group; Reference - matched-control Normal Hepatic Function Group

[b] n was the number of subjects in each group used in the model.

[c] Calculated by transforming the natural-log means back to the linear scale.

[d] Geometric mean ratio for natural log transformed parameter (expressed as a percent), natural log transformed back to the linear scale.

[e] 90% confidence interval for geometric mean ratio of natural log transformed parameter (expressed as a percent), natural log transformed back to the linear scale.

[f] P-values are from the paired t-tests.

Source: Study LOXO-RET-18022 CSR, Table 14.2.1-1.2

2.7.2.2.10 セルペ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 I 相、非盲検、並行コホート、単回投与試験（LOXO-RET-18023）

2.7.2.2.10.1 試験デザイン

本試験の目的は、異なる重症度の腎機能障害（軽度、中等度、重度）被験者にセルペルカチニブを単回投与したときの PK をマッチングした健康被験者と比較することであった。

本試験は、軽度、中等度又は重度の腎機能障害被験者、並びに腎機能が正常な健康成人被験者にセルペルカチニブ 160 mg を空腹時単回投与した非無作為化、非盲検、多施設共同、並行コホート試験であった。腎機能の重症度は、スクリーニング時の MDRD 式による eGFR（mL/min/1.73m^2）に基づき軽度、中等度又は重度に分類した。

- 1 群：腎機能が正常な健康被験者（eGFR ≥ 90）
- 2 群：軽度腎機能障害を有する被験者（60 ≤ eGFR < 90）
- 3 群：中等度腎機能障害を有する被験者（30 ≤ eGFR < 60）
- 4 群：重度腎機能障害を有する被験者（eGFR < 30）

本試験には成人男女計 37 例を組み入れ、PK 解析対象集団にはそのうち 33 例を含めた。4 例は組入れ違反のため、PK 解析対象集団から除外した。

腎機能障害被験者

腎機能障害被験者 24 例の内訳は、軽度 9 例、中等度 8 例及び重度 7 例であった。なお、軽度腎機能障害被験者 1 例では、eGFR の値がスクリーニング時及び Day −1 に軽度腎機能障害から正常値へと変動しており、誤って組み入れられたと判定したため、スクリーニング時及び Day −1 の eGFR 値が軽度腎機能障害に該当する被験者を代わりに組み入れた。

マッチングした健康被験者

健康被験者 13 例を組み入れ、腎機能障害コホートごとに、各被験者が性別、年齢（± 10 歳）及び BMI（± 20%）で健康被験者と 1 : 1 でマッチングするようにした。しかし、健康被験者 1 例は誤って組み入れられ、いずれの腎機能障害被験者とも被験者背景が一致しなかった。さらなるデータの検討により、被験者 2 例で eGFR 値による腎機能障害の判定結果が軽度と正常との間で変動し、誤って組み入れられたと判定された。そのため、これらの被験者の代わりにスクリーニング時及び Day −1 の eGFR 値が正常な被験者を組み入れた。マッチングの基準を満たす場合、健康被験者は各腎機能障害コホートにおいて 1 例の被験者のみとマッチングする条件下で、軽度、中等度及び重度の被験者と最大 3 回マッチングすることができた。

本試験では、セルペルカチニブ 160 mg（80 mg カプセル剤 × 2）を絶食下（2 時間以上）で約 240 mL の水とともに投与した。健康被験者及び腎機能障害被験者でのセルペルカチニブの PK を評価するため、血漿中濃度測定用血液検体及び尿中濃度測定用尿検体を投与前（可能な場合）から投与後 168 時間まで採取した。

各被験者のセルペルカチニブの非結合型分率は、セルペルカチニブ投与前に採取した血漿検体に既知量のセルペルカチニブを添加し、平衡透析法を用いて測定した非結合型薬物濃度及び総薬物濃度から算出した。

自然対数変換したセルペルカチニブの PK パラメータ（セルペルカチニブ：AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max}、非結合型セルペルカチニブ：$AUC_{0-t,u}$、$AUC_{0-\infty,u}$ 及び $C_{max,u}$）を比較して、各腎機能障害がセルペルカチニブ単回投与時の PK に及ぼす影響を評価した。比較対照コホートの被験者は腎機能障害のコホートごとに 1：1 マッチングされているため、SAS®の TTEST プロシージャを用いて対応のある t 検定を実施し、各腎機能障害コホートと健康コホートとの PK パラメータの差を評価した。各腎機能障害コホートと健康コホートの平均値の差及びその 90% CI を累乗して元の尺度に戻し、GMR 及びその 90% CI を示した。

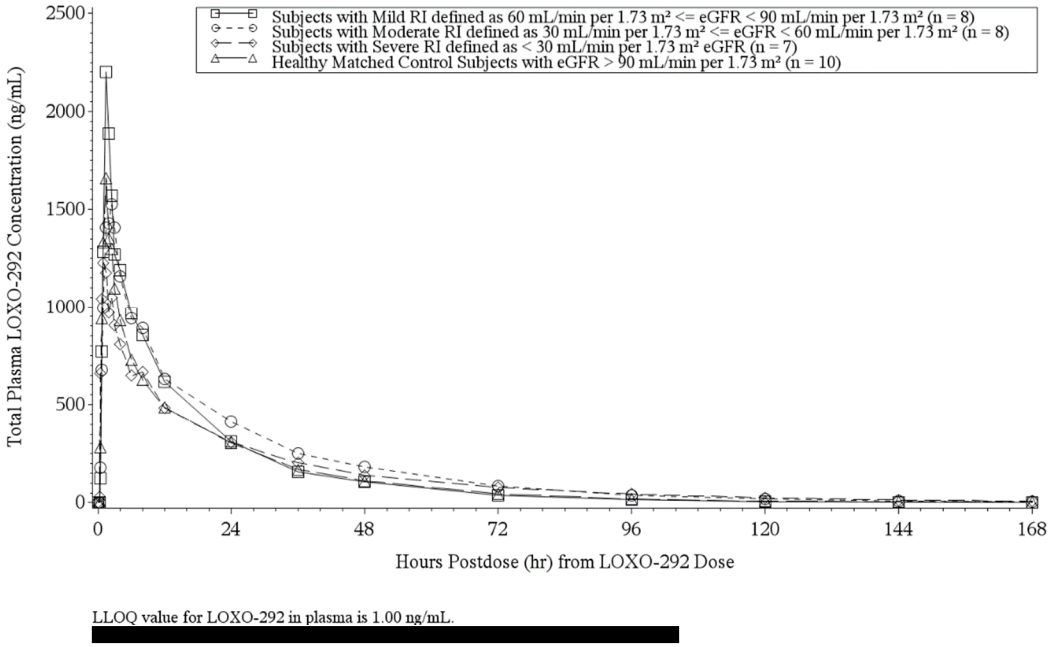
なお、自然対数変換したセルペルカチニブの PK パラメータ（セルペルカチニブ：AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、非結合型セルペルカチニブ：$AUC_{0-t,u}$、$AUC_{0-\infty,u}$ 及び $C_{max,u}$）に対して実施した ANCOVA 結果については、第 2.7.6.10.2 項に示した。

2.7.2.2.10.2 薬物動態の結果

2.7.2.2.10.2.1 セルペルカチニブの薬物動態

軽度、中等度及び重度腎機能障害被験者並びに健康被験者にセルペルカチニブ 160 mg を単回投与時の血漿中濃度（算術平均値）－時間プロファイル（普通目盛）を図 2.7.2.2-17 に示す。

本試験では、すべてのコホートについて、セルペルカチニブ 160 mg 単回投与時のセルペルカチニブの血漿中濃度－時間プロファイルを適切に評価できた。血漿中セルペルカチニブ濃度は、投与後 0.5 時間で定量可能となり、すべてのコホートの大部分の被験者で最終採取時点の 168 時間まで定量可能であった。セルペルカチニブの t_{max} の平均値は、重度腎機能障害コホートでは投与後 1 時間、軽度腎機能障害コホート及び健康コホートでは投与後 1.5 時間、並びに中等度腎機能障害コホートでは投与後 2.5 時間であった。セルペルカチニブの血漿中濃度のばらつきが大きいことを考慮すると、濃度－時間プロファイルの平均値はすべてのコホートで概ね同程度であった。



Abbreviations: eGFR = estimated glomerular filtration rate; LLOQ = lower limit of quantification; LOXO-292 = selpercatinib; RI = renal impairment.Source: Study LOXO-RET-18023 CSR, Figure 11–1.

図 2.7.2.2-17　軽度、中等度及び重度腎機能障害被験者並びに健康被験者にセルペルカチニブ 160 mg 単回投与時のセルペルカチニブの血漿中濃度－時間プロファイル（算術平均値、普通目盛）（PK 解析対象集団）

血漿中セルペルカチニブの PK パラメータを表 2.7.2.2-18 に示す。

表 2.7.2.2-18 軽度、中等度及び重度腎機能障害被験者並びに健康被験者にセルペルカチニブ 160 mg を単回投与時の血漿中セルペルカチニブの PK パラメータの要約（PK 解析対象集団）

Pharmacokinetic Parameters	Subjects with Mild RI	Subjects with Moderate RI	Subjects with Severe RI	Healthy Matched Control Subjects
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	23440 (36.0) [n=8]	29270 (25.6) [n=8]	20640 (71.0) [n=7]	19770 (52.1) [n=10]
$AUC_{0-\infty}$ (ng*hr/mL)	23510 (36.0) [n=8]	29470 (25.8) [n=8]	21000 (71.4) [n=7]	19870 (52.0) [n=10]
$AUC\%_{extrap}$ (%)	0.2988 ± 0.10713 [n=8]	0.6738 ± 0.33398 [n=8]	1.706 ± 1.5917 [n=7]	0.4856 ± 0.12819 [n=10]
C_{max} (ng/mL)	2247 (22.3) [n=8]	1742 (25.1) [n=8]	1006 (159.6) [n=7]	1399 (107.3) [n=10]
t_{max} (hr)	1.500 (1.50, 2.00) [n=8]	1.500 (1.00, 3.00) [n=8]	1.000 (0.50, 24.00) [n=7]	1.500 (1.00, 24.00) [n=10]
K_{el} (1/hr)	0.03434 ± 0.012429 [n=8]	0.02662 ± 0.0047866 [n=8]	0.02204 ± 0.0061504 [n=7]	0.02853 ± 0.0043443 [n=10]
$t_{1/2}$ (hr)	22.632 ± 8.7328 [n=8]	27.139 ± 7.1091 [n=8]	33.828 ± 10.4879 [n=7]	24.854 ± 4.0850 [n=10]
CL/F (L/hr)	7.188 ± 2.6117 [n=8]	5.581 ± 1.3807 [n=8]	9.184 ± 6.5822 [n=7]	8.976 ± 4.6533 [n=10]
Vz/F (L)	227.9 ± 106.14 [n=8]	219.4 ± 82.255 [n=8]	444.7 ± 309.92 [n=7]	334.5 ± 225.17 [n=10]

Abbreviations: $AUC\%_{extrap}$ = Percent of $AUC_{0-\infty}$ extrapolated; $AUC_{0-\infty}$ = area under the plasma concentration-versus time curve from time zero through infinity; AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-versus time curve from time zero through time t, typically the last time point; CL/F = apparent oral clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; CV = coefficient of variation; K_{el} = elimination rate constant; max = maximum; min = minimum; RI = renal impairment; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = plasma half-life; t_{max} = time to maximum plasma concentration; Vz/F = Apparent volume of distribution of Selpercatinib during the terminal elimination phase after extravascular administration.
All subjects received a single oral dose of 160 mg selpercatinib following a 2-hour fast.
AUC and C_{max} values are presented as geometric mean (geometric CV%).
t_{max} values are presented as median (min, max).
Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD.
Source: LOXO-RET-18023 CSR Tables 14.2.1.5 to 14.2.1.8

セルペルカチニブの全身曝露量（AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$）の幾何平均値は中等度腎機能障害コホートで最も大きく、続いて軽度腎機能障害、重度腎機能障害、健康コホートの順であった。ピーク濃度（C_{max}）の幾何平均値は軽度腎機能障害コホートで最も大きく、続いて中等度腎機能障害、健康、重度腎機能障害コホートの順であった。しかし、セルペルカチニブの AUC 及び C_{max} はばらつきが大きく、すべてのコホート（特に重度腎機能障害及び健康コホート）で幾何平均値の 90% CI が大きく重複するため、本データの解釈には注意が必要である。$t_{1/2}$ の算術平均値は、軽度及び中等度腎機能障害並びに健康コホートでは約 22.6～27.1 時間で同程度であったが、重度腎機能障害コホートでは 33.8 時間と若干延長した。ばらつきを考慮すると、t_{max} の中央値はすべてのコホートで同程度であった。

軽度腎機能障害被験者での血漿中セルペルカチニブの PK パラメータを健康被験者と統計学的に比較（対応のある t 検定）した結果を表 2.7.2.2-19 に示した。

表 2.7.2.2-19 セルペルカチニブ 160 mg を単回投与時の血漿中セルペルカチニブの PK パラメータ統計学的比較（軽度腎機能障害被験者／マッチングした健康被験者）（対応のある t 検定）（PK 解析対象集団）

Parameter	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	p-value
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	8	104.04	80.80 - 133.96	0.7752
$AUC_{0-\infty}$ (ng*hr/mL)	8	103.85	80.70 - 133.65	0.7847
C_{max} (ng/mL)	8	126.21	88.97 - 179.04	0.2477

Abbreviations: $AUC_{0-\infty}$ = area under the plasma concentration-versus time curve from time zero through infinity; AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-versus time curve from time zero through time t, typically the last time point; C_{max} = maximum plasma concentration; GMR = geometric mean ratio; ln = natural log; LOXO-292 = selpercatinib; RI = renal impairment.
All subjects received a single oral dose of 160 mg LOXO-292 following a 2-hour fast.
Parameters were ln-transformed prior to analysis and n is the number of paired differences (i.e., RI – Healthy).
GMR and 90% confidence intervals are calculated by exponentiating the mean difference (RI – healthy) and the associated 90% confidence intervals derived from the paired t-test and multiplying by 100.
Source: Study LOXO-RET-18023 CSR, Table 14.2.1.10

軽度腎機能障害被験者を健康被験者と比較したとき、セルペルカチニブ 160 mg を単回投与時の血漿中セルペルカチニブの AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$は同程度であったが、C_{max} は約 26%増加した。

中等度腎機能障害被験者での血漿中セルペルカチニブの PK パラメータを健康被験者と統計学的に比較（対応のある t 検定）した結果を表 2.7.2.2-20 に示した。

表 2.7.2.2-20 セルペルカチニブ 160 mg を単回投与時の血漿中セルペルカチニブの PK パラメータ統計学的比較（中等度腎機能障害被験者／マッチングした健康被験者）（対応のある t 検定）（PK 解析対象集団）

Parameter	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	p-value
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	8	171.86	120.41 - 245.28	0.0235
$AUC_{0-\infty}$ (ng*hr/mL)	8	172.19	120.64 - 245.77	0.0232
C_{max} (ng/mL)	8	152.26	76.83 - 301.72	0.2824

Abbreviations: $AUC_{0-\infty}$ = area under the plasma concentration-versus time curve from time zero through infinity; AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-versus time curve from time zero through time t, typically the last time point; C_{max} = maximum plasma concentration; GMR = geometric mean ratio; ln = natural log; RI = renal impairment.
All subjects received a single oral dose of 160 mg selpercatinib following a 2-hour fast.
Parameters were ln-transformed prior to analysis and n is the number of paired differences (i.e., RI – Healthy).
GMR and 90% confidence intervals are calculated by exponentiating the mean difference (RI – healthy) and the associated 90% confidence intervals derived from the paired t-test and multiplying by 100.
Source: LOXO-RET-18023 CSR,Table 14.2.1.11

中等度腎機能障害被験者を健康被験者と比較したとき、セルペルカチニブ 160 mg を単回投与時の血漿中セルペルカチニブの AUC 及び C_{max} は、それぞれ約 72%及び 52%増加した。

重度腎機能障害被験者での血漿中セルペルカチニブの PK パラメータを健康被験者と統計学的に比較（対応のある t 検定）した結果を表 2.7.2.2-21 に示した。

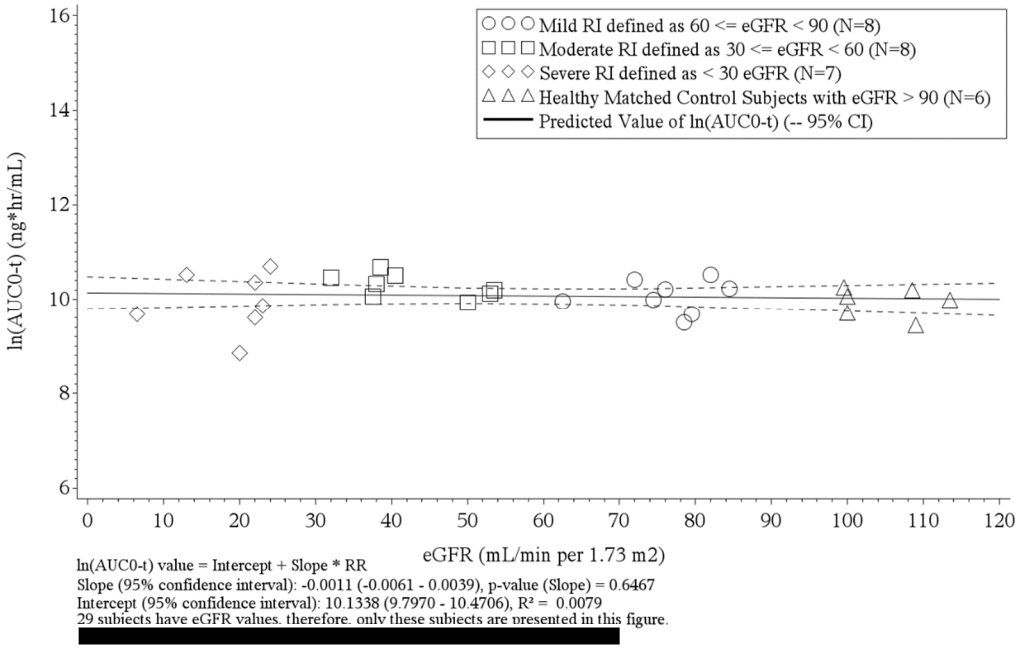
表 2.7.2.2-21 セルペルカチニブ 160 mg を単回投与時の血漿中セルペルカチニブの PK パラメータ統計学的比較（重度腎機能障害被験者／健康被験者）（対応のある t 検定）（PK 解析対象集団）

Parameter	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	p-value
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	7	122.69	80.66 - 186.61	0.3801
$AUC_{0-\infty}$ (ng*hr/mL)	7	124.20	81.46 - 189.36	0.3566
C_{max} (ng/mL)	7	83.69	51.03 - 137.25	0.5105

Abbreviations: $AUC_{0-\infty}$ = area under the plasma concentration-versus time curve from time zero through infinity; AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-versus time curve from time zero through time t, typically the last time point; C_{max} = maximum plasma concentration; GMR = geometric mean ratio; ln = natural log; RI = renal impairment.
All subjects received a single oral dose of 160 mg selpercatinib following a 2-hour fast.
Parameters were ln-transformed prior to analysis and n is the number of paired differences (i.e., RI – Healthy).
GMR and 90% confidence intervals are calculated by exponentiating the mean difference (RI – healthy) and the associated 90% confidence intervals derived from the paired t-test and multiplying by 100.
Source: LOXO-RET-18023 CSR,Table 14.2.1.12

重度腎機能障害被験者を健康被験者と比較したとき、セルペルカチニブ 160 mg を単回投与時の血漿中セルペルカチニブの AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ約 23%及び 24%増加したが、C_{max} は約 16%減少した。

軽度、中等度及び重度腎機能障害被験者並びに健康被験者での血漿中セルペルカチニブの AUC_{0-t} は同程度であり、検討した腎機能の重症度の範囲において、影響は認められなかった（図 2.7.2.2-18）。



Abbreviations: AUC0-t = area under the plasma concentration-versus time curve from time zero through time t, typically the last time point; CI = confidence interval; eGFR = estimated glomerular filtration rate; ln = natural log; RI = renal impairment.
Source: Source: LOXO-RET-18023 CSR, Figure 14.2.2.7

図 2.7.2.2-18　軽度、中等度及び重度腎機能障害被験者並びに健康被験者にセルペルカチニブ 160 mg を単回投与時の被験者ごとの血漿中セルペルカチニブの AUC_{0-t} の測定値と eGFR 値との関係

2.7.2.2.10.2.2　セルペルカチニブの尿中排泄

軽度、中等度及び重度腎機能障害被験者並びに健康被験者にセルペルカチニブ 160 mg を単回投与時の尿中セルペルカチニブの PK パラメータを表 2.7.2.2-22 に示す。

尿中に排泄された未変化体セルペルカチニブの最終の採取時点での累積尿中排泄率の算術平均値は、健康被験者で 10.1%と最も高く、次いで軽度腎機能障害被験者で 9.1%、中等度腎機能障害被験者で 8.7%、重度腎機能障害被験者で 4.8%の順であった。すべてのコホートで、投与後 24 時間までにセルペルカチニブの尿中排泄が認められた［LOXO-RET-18023 試験総括報告書（第 5.3.3.3.2 項）、Table 14.2.5.1～Table 14.2.5.4］。

腎機能障害の重症度に伴い、未変化体セルペルカチニブ排泄が減少する傾向（Cum Ae、Cum%Dose 及び CLr の減少）が示唆され、重度腎機能障害被験者と健康被験者とで最も顕著な差が認められた。

表 2.7.2.2-22 軽度、中等度及び重度腎機能障害被験者並びに健康被験者にセルペルカチニブ 160 mg を単回投与時の尿中セルペルカチニブの PK パラメータの要約（PK 解析対象集団）

Pharmacokinetic Parameters	Subjects with Mild RI	Subjects with Moderate RI	Subjects with Severe RI	Healthy Matched Control Subjects
CumAe (mg)	14.54 (± 3.1611) [n=8]	13.94 (± 5.3203) [n=8]	7.652 (± 5.4210) [n=7]	16.14 (± 9.5297) [n=10]
Cum%Dose (%)	9.087 (± 1.9757) [n=8]	8.713 (± 3.3252) [n=8]	4.782 (± 3.3881) [n=7]	10.09 (± 5.9560) [n=10]
CLr (mL/hr)	641.6 (± 243.96) [n=8]	480.4 (± 208.23) [n=8]	314.6 (± 94.084) [n=7]	735.9 (± 230.39) [n=10]

Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-versus time curve; AUC_{0-168} = area under the plasma concentration versus time curve from time zero through 168 hours; CLr = renal clearance, calculated as $CumAe/AUC_{0-168}$ (unless otherwise specified); Cum%Dose = cumulative percentage of administered dose excreted; CumAe = cumulative amount excreted; eGFR = estimated glomerular filtration rate; RI = renal impairment; SD = standard deviation.
All subjects received a single oral dose of 160 mg selpercatinib following a 2-hour fast.
Subjects with mild RI defined as 60 mL/min per 1.73 m^2 ≤ eGFR < 90 mL/min per 1.73 m^2
Subjects with moderate RI defined as 30 mL/min per 1.73 m^2 ≤ eGFR < 60 mL/min per 1.73 m^2
Subjects with severe RI defined as < 30 mL/min per 1.73 m^2 eGFR
Matched-Control healthy subjects with eGFR > 90 mL/min per 1.73 m^2
The CLr for Subject 002-400 (severe RI) and 003-201 (mild RI) was calculated using the cumulative Ae and AUC up to 144 hours.
The CLr for Subject 003-205 (mild RI) was calculated using the CumAe and AUC up to 96 hours.
Parameters are presented as arithmetic mean (± SD).
Source: LOXO-RET-18023 CSR, Tables 14.2.5.5 to 14.2.5.8

2.7.2.2.10.2.3 血漿中非結合型セルペルカチニブの薬物動態

軽度、中等度及び重度腎機能障害被験者並びに健康被験者にセルペルカチニブ 160 mg を単回投与時の血漿中非結合型セルペルカチニブの PK パラメータを表 2.7.2.2-23 に示す。

血漿中非結合型セルペルカチニブの全身曝露量（$AUC_{0-t,u}$ 及び $AUC_{0-\infty,u}$）及びピーク濃度（$C_{max,u}$）の幾何平均値は、血漿中セルペルカチニブと同様の傾向を示した。概して、血漿中の非結合型セルペルカチニブの $AUC_{0-t,u}$、$AUC_{0-\infty,u}$ 及び $C_{max,u}$ のばらつきは、セルペルカチニブより大きかった。各被験者でも同様の傾向がみられた。

表 2.7.2.2-23 軽度、中等度及び重度腎機能障害被験者並びに健康被験者にセルペルカチニブ 160 mg を単回投与時の血漿中非結合型セルペルカチニブの PK パラメータの要約（PK 解析対象集団）

Pharmacokinetic Parameters	Subjects with Mild RI	Subjects with Moderate RI	Subjects with Severe RI	Healthy Matched Control Subjects
$AUC_{0\text{-}t,u}$ (ng*hr/mL)	659.7 (24.4) [n=8]	856.3 (28.0) [n=8]	709.9 (93.0) [n=7]	533.1 (54.3) [n=10]
$AUC_{0\text{-}\infty,u}$ (ng*hr/mL)	661.6 (24.4) [n=8]	862.1 (28.1) [n=8]	722.3 (93.9) [n=7]	535.7 (54.3) [n=10]
$C_{max,u}$ (ng/mL)	63.23 (23.4) [n=8]	50.95 (28.5) [n=8]	34.60 (187.8) [n=7]	37.72 (113.6) [n=10]
$CL/F_{,u}$ (L/hr)	247.9 ± 58.030 [n=8]	191.6 ± 49.277 [n=8]	300.6 ± 294.31 [n=7]	337.9 ± 194.45 [n=10]
$Vz/F_{,u}$ (L)	8214 ± 4487.5 [n=8]	7697 ± 3676.1 [n=8]	14340 ± 12842 [n=7]	12700 ± 9498.5 [n=10]

Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-versus time curve; $AUC_{0\text{-}\infty,u}$ = area under the plasma concentration-versus time curve from time zero through infinity, unbound; $AUC_{0\text{-}t,u}$ = area under the plasma concentration-versus time curve from time zero through time t, typically the last time point, unbound; $CL/F_{,u}$ = apparent oral clearance, unbound; C_{max} = maximum plasma concentration; $C_{max,u}$ = maximum plasma concentration, unbound; CV = coefficient of variation; LOXO-292 = selpercatinib; RI = renal impairment; SD = standard deviation; $Vz/F_{,u}$ = Apparent volume of distribution of unbound LOXO-292 during the terminal elimination phase after extravascular administration.
All subjects received a single oral dose of 160 mg LOXO-292 following a 2-hour fast.
AUC and C_{max} values are presented as geometric mean (geometric CV%).
Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD.
Source: Study LOXO-RET-18023 CSR, Tables 14.2.3.9 to 14.2.3.12

2.7.2.2.11 癌患者を対象としたセルペルカチニブの母集団 PK、腫瘍サイズ、曝露–反応関係のモデル解析及びシミュレーション

母集団 PK、腫瘍サイズ、曝露–反応関係について、モデル解析を 3 回実施した。最初の解析（LOXO-292-DMPK-031）は、20■ 年 ■月 ■ 日までに得られたデータを用いた。その解析結果に基づき、160 mg BID を以降の臨床試験での推奨用量とした。次の解析（LOXO-292-DMPK-050）は、2019 年 6 月 17 日までに得られたデータを用いた。その結果に基づき、160 mg BID を申請用量とした。さらに、日本人患者における推奨用法・用量の妥当性を裏付けるため、データカットオフ（2020 年 3 月 30 日）時点で得られている LOXO-RET-17001 試験のデータを用い、母集団 PK モデルを更新した（LOXO-PMX-LOXO292-2106）。

2.7.2.2.11.1 20■ 年■月 ■ 日までに得られたデータを用いた解析結果（LOXO-292-DMPK-031）

セルペルカチニブの母集団 PK モデルを、LOXO-RET-17001 試験のデータ（カットオフ日：20■ 年■月 ■ 日）を用いて構築した。PK 解析データセットは、99 例の PK データを用いて作成した。母集団 PK 最終モデルは、経口投与後の 1 次吸収過程及び線形クリアランスを伴う 2 コンパートメントモデルであった。本モデルでは、セルペルカチニブの PK パラメータに影響を及ぼす 2 つの共変量が特定された。セルペルカチニブの CL/F は、20 mg QD から 240 mg BID への増量で減少した。この関係は、用量比を上回るセルペルカチニブ曝露量の増加の原因となる。末梢コンパートメントの見かけの分布容積は、体重に比例して増加する傾向が認められた。

セルペルカチニブ投与後の腫瘍サイズの母集団 PD モデルも、LOXO-RET-17001 試験のデータを用いて構築した。PD 解析データセットは、85 例の 407 の腫瘍サイズ測定値を用いて作成した。腫瘍の種類には、肺癌、甲状腺髄様癌、非髄様甲状腺癌、膵臓癌及びその他を含めた。腫瘍サイズモデルには、指数関数的腫瘍増大、薬物依存性腫瘍崩壊、減衰因子を含めた。腫瘍サイズモデルの解析では、統計学的に有意な共変量を特定できなかった。

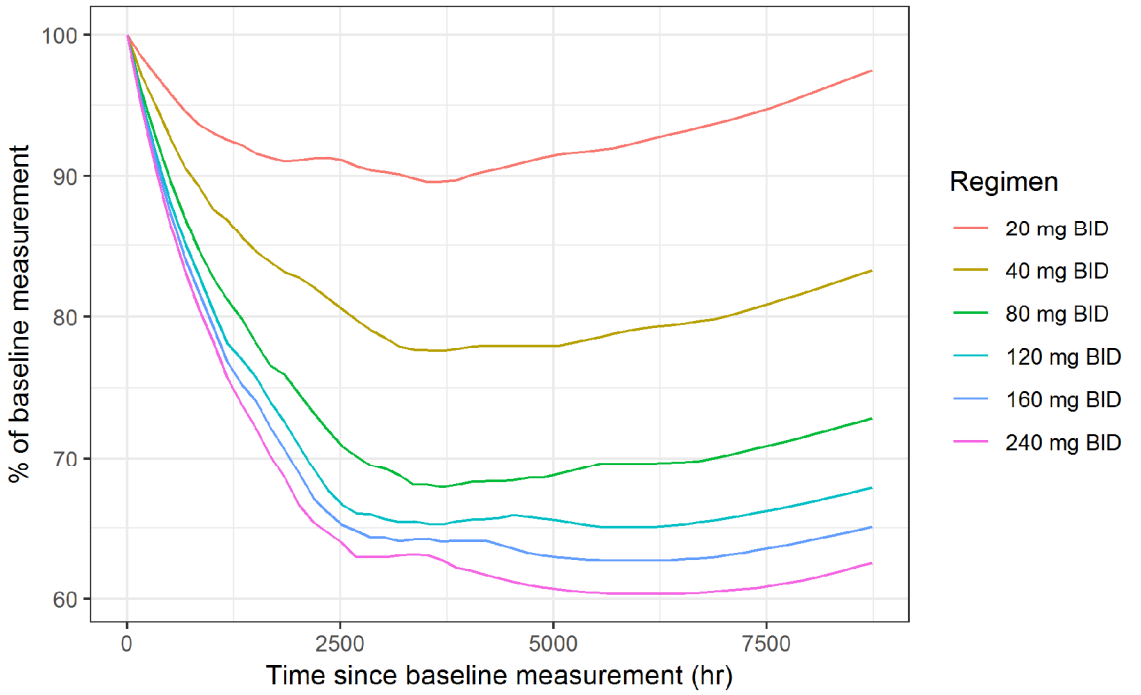
ほぼ全例で腫瘍縮小が認められたため、薬物介入のない場合の腫瘍増殖を示すデータが不足しており、モデル化に必要な全てのパラメータ推定は困難であったが、以下のとおり、セルペルカチニブ治療による良好なベネフィットがモデルからも示された。

指数関数的な増殖に関する腫瘍成長速度定数（KG）は 0.0046 wk^{-1}（腫瘍倍加時間として約 150 週に相当）で固定した。

腫瘍崩壊速度は、時間経過に伴う減衰を、薬物曝露に依存して飽和する効果としてモデル化した。また、セルペルカチニブ非投与下では腫瘍崩壊がなく、最大腫瘍崩壊速度定数（KD）は 0.0790 wk^{-1}（崩壊速度として 9 週間後に腫瘍サイズが 50%縮小に相当）と仮定した。この KD は、セルペルカチニブの曝露量の影響を直接受け、飽和関係を示した。腫瘍崩壊速度定数に対する最大効果の 50%となるセルペルカチニブの定常状態における $AUC_{0\text{-}24}$（$EAUC_{50}$）は 7263 ng*hr/mL であり、腫瘍の種類に依らずセルペルカチニブ 30 mg BID でこの AUC が得られた。最大効果を得るためには、通常、$EAUC_{50}$ の少なくとも 5 倍の曝露量が必要である（5 ×30 mg BID = 150 mg BID）。モデルで予測した薬物依存性の腫瘍崩壊効果は時間に伴って減弱し、最終的に 53 週後には薬物の影響がほぼ消失した。なお、この時点は、本解析の最終時点又は最終に近い時点であるため、セルペルカチニブをさらに長期投与した場合の腫瘍サイズ予測には限界がある。

要約すると、セルペルカチニブ 160 mg BID で、すべての腫瘍の種類及びコホートに対して腫瘍崩壊のベネフィットが最大限に発揮されると考えられた。

シミュレーションでは、セルペルカチニブはベースラインの腫瘍サイズ（59 mm：LOXO-RET-17001 試験におけるベースラインでの中央値）を最大で 40%縮小させる結果が得られた（図 2.7.2.2-19）。この腫瘍縮小効果により、少なくとも 1 年間のセルペルカチニブ投与期間中にわたって腫瘍縮小が維持されると予測された。



BID = twice daily
Source: Study LOXO-292-DMPK-031, Figure 18

図 2.7.2.2-19　セルペルカチニブ 20 mg BID から 240 mg BID 投与時のベースラインからの腫瘍縮小割合変化量（中央値）のシミュレーション（データカットオフ日：20■年■月 ■ 日）

2.7.2.2.11.2　2019 年 6 月 17 日までに得られたデータを用いた解析結果（LOXO-292-DMPK-050）

LOXO-292-DMPK-050 では、LOXO-292-DMPK-031（第 2.7.2.2.11.1 項）の母集団 PK モデル及び PD モデルを 4 つの特徴的な観点から大幅に更新した。まず、セルペルカチニブ濃度–時間データを母集団 PK モデルに追加した。次に更新した母集団 PK モデルを用いて腫瘍サイズモデルを構築し、経時的な腫瘍サイズの変化を記述した。3 つ目に、安全性を指標とした曝露–反応モデルを母集団 PK モデルに基づき構築した。最後に、反応変数（OS 及び PFS の実測値）を記述できる生存時間モデルを構築して、腫瘍サイズの変化と OS 又は PFS との関係を示した。

本解析には、LOXO-RET-17001 試験のデータ（カットオフ日：2019 年 6 月 17 日）を用いた。全被験者のデータを用いて PK 解析（512 例）、腫瘍サイズ解析（476 例）及び安全性の曝露–反応解析（512 例）を実施したが、生存時間の解析には、RET 融合 NSCLC の 105 例、RET 変異 MTC の 55 例の被験者のデータを用いた。

セルペルカチニブ経口投与後の母集団 PK モデルは 0 次及び 1 次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルで記述することができた。個体間変動（IIV）は CL/F、Vc/F、ka 及び Dur に組み込み、CL/F と Vc/F は相関を組み込んだ。残差変動は混合誤差を仮定した。用量で層別した母集団 PK モデルの母集団予測値により補正した VPC を図 2.7.2.2-20 に示す。共変量としては、用量及び体重がセルペルカチニブの PK に影響した。用量の増加に伴ってセルペルカチニブのクリアランスは減少した。この関係は、用量比を上回るセルペルカチニブ曝露量の増加の原因となる。申請用量である 160 mg BID での CL/F の母集団平均推定値は 5.9 L/hr であった。体重を共変量とし

て母集団 PK 最終モデルに組み込んだ（表 2.7.2.5-1）。Vc/F は体重に比例して増加し（指数値は 1.0）、CL/F は体重の増加よりも若干下回って増加した（指数値は 0.75）。性別、人種、年齢、クレアチニンクリアランス、肝機能あるいは CYP3A4 阻害薬又は誘導薬の併用などの因子はセルペルカチニブの PK に影響を及ぼさなかった。なお、本解析で CYP3A4 の阻害薬又は誘導薬による影響がみられなかったことは、本解析では併用の有無の情報のみで、相互作用薬の投与時期の情報がなかったことを考慮して解釈する必要がある。

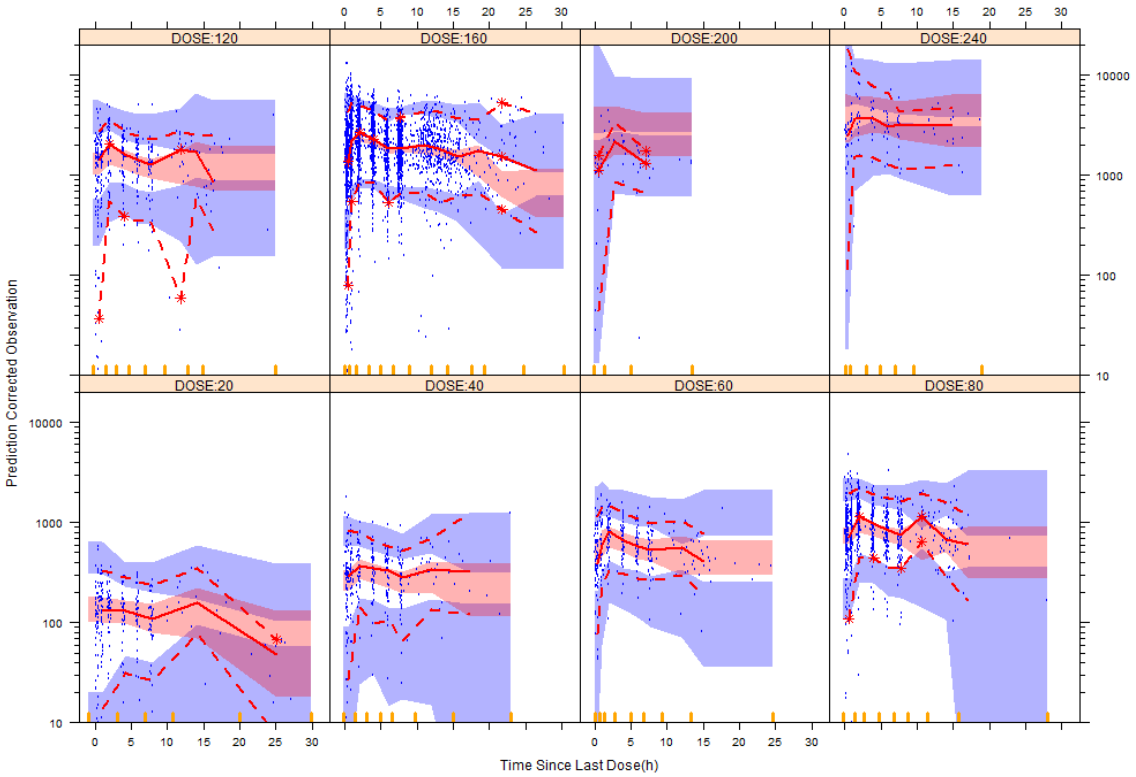
セルペルカチニブの経口投与に伴う腫瘍サイズの変化を評価するための構造モデルには、セルペルカチニブの曝露量の影響を受ける腫瘍、及び曝露量ではなくセルペルカチニブの投与の有無のみに影響を受ける腫瘍という、セルペルカチニブへの感受性が異なる 2 種類の腫瘍を理論上想定してモデルに含めた。これらの腫瘍には、両方に共通の KG 及び KD を組み込んだ。セルペルカチニブの曝露量に影響を受ける腫瘍には、腫瘍崩壊率の最大増加を含み飽和のあるセルペルカチニブ投与による腫瘍成長速度定数の最大増加（$KDAUC_{max}$）及び腫瘍成長速度定数に対する最大効果が 50%となるセルペルカチニブの AUC_{0-24}（$KDAUC_{50}$）を組み込んだ。腫瘍サイズモデルでは、セルペルカチニブの曝露量として定常状態における AUC_{0-24} を用いた。IIV は KG 及び KD に組み込んだ。残差変動は混合誤差を仮定した。腫瘍群が $KDAUC_{max}$ に対する有意な共変量であった。

最終モデルで、進行固形癌患者にセルペルカチニブを経口投与したときの腫瘍サイズ–時間プロファイルを適切に記述できた（図 2.7.2.2-21）。

セルペルカチニブ投与によって、腫瘍サイズは経時的に縮小した。セルペルカチニブの曝露量（AUC_{0-24}）の増加に伴って腫瘍崩壊率が増加し、腫瘍崩壊率の最大増加は RET 融合 NSCLC 群と RET 変異 MTC 群で異なっていた。RET 融合 NSCLC 群では、セルペルカチニブの曝露量の影響を受ける腫瘍の腫瘍崩壊率は、セルペルカチニブの投与の有無にのみ影響を受ける腫瘍の腫瘍崩壊率と比較して 76%高かった。RET 変異 MTC 群では、セルペルカチニブの曝露量の影響を受ける腫瘍の腫瘍崩壊率は、セルペルカチニブの投与にのみ影響を受ける腫瘍の腫瘍崩壊率と比較して 28%高かった。影響を受ける腫瘍の腫瘍崩壊率を最大 50%増加させるために必要なセルペルカチニブの定常状態における曝露量は、腫瘍の種類によらず 6526 ng*hr/mL であった。

安全性を指標とした曝露量–反応解析を、ALT 増加、AST 増加、過敏症及び高血圧の 4 つの有害事象に対して実施した。セルペルカチニブの用量、定常状態における AUC_{0-24} 及び C_{min}、年齢、人種、体重、性別及び腫瘍群を予測因子とした。ALT 増加、AST 増加、又は過敏症に対する統計学的に有意な予測因子は曝露量を含め、なかった。年齢が高血圧に対しての唯一の予測因子であった。本解析での基準患者は 59 歳で、高血圧発現割合は 13.8%であった。基準患者に対する 38 歳の患者（観測データの 10 パーセンタイル）のオッズ比は 0.6 であり、74 歳の患者（観測データの 90 パーセンタイル）では 1.45 であった。

大幅に更新した LOXO-RET-17001 試験（カットオフ日：2019 年 6 月 17 日）のデータを用いたモデル解析及びシミュレーションの結果、セルペルカチニブの曝露量の増加は腫瘍サイズの縮小率に関連することが示された。また、LOXO-RET-17001 試験の臨床成績に限りはあるが、RET 融合 NSCLC 及び RET 変異 MTC のいずれでも、腫瘍サイズの縮小によって患者の生存率及び無増悪生存率が上昇することが示された。

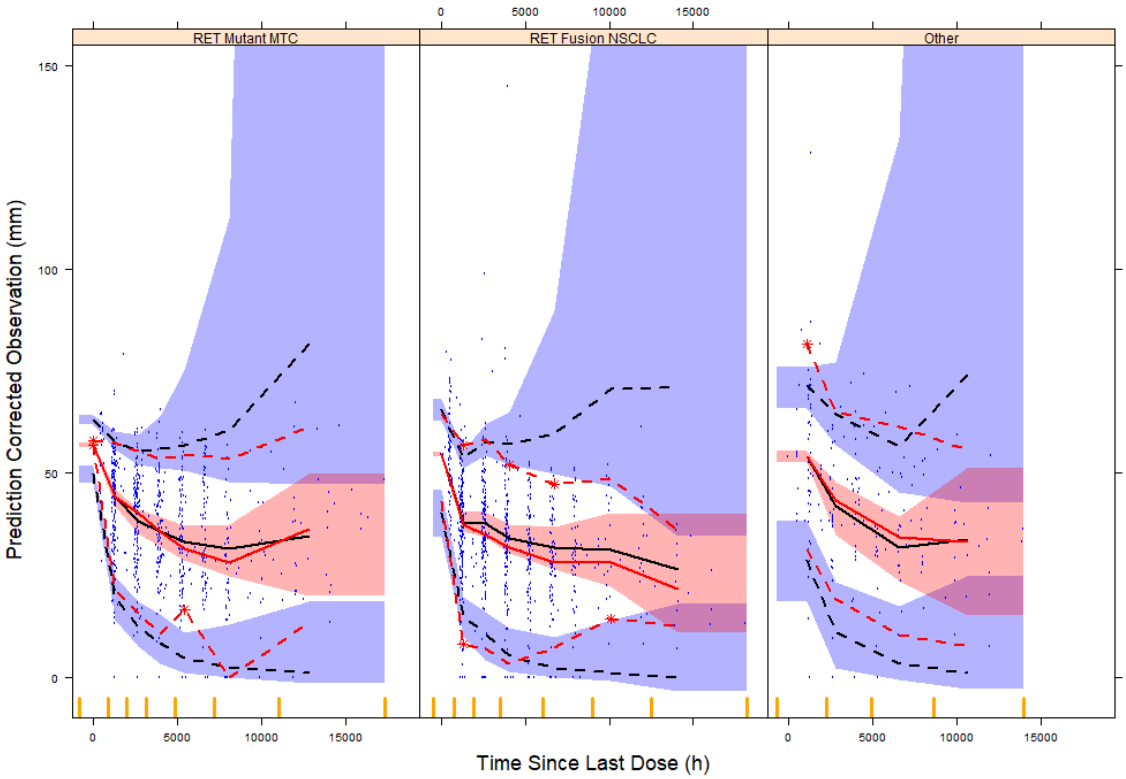


Abbreviations: PK = pharmacokinetic; VPC = visual predictive check.

Note: The blue circles represent prediction-corrected observed data, the red solid line represents the median of the prediction-corrected observed data, and the red dashed lines represent the 5th and 95th percentiles of the prediction-corrected observed data. The red stars represent observed values that lie outside the 90% prediction interval. The black solid line represents the median of the prediction-corrected simulation data, and the black dashed lines represent the 5th and 95th percentiles of the prediction-corrected simulation data. The blue shaded areas represent the 90% prediction interval for the 5th and 95th percentiles of the predicted data, and the red shaded areas represent the 90% prediction interval for the median of the predicted data. The yellow vertical ticks on the x-axis represent the edges of the bins used to group the data for calculation of the quartiles. Doses are in mg.

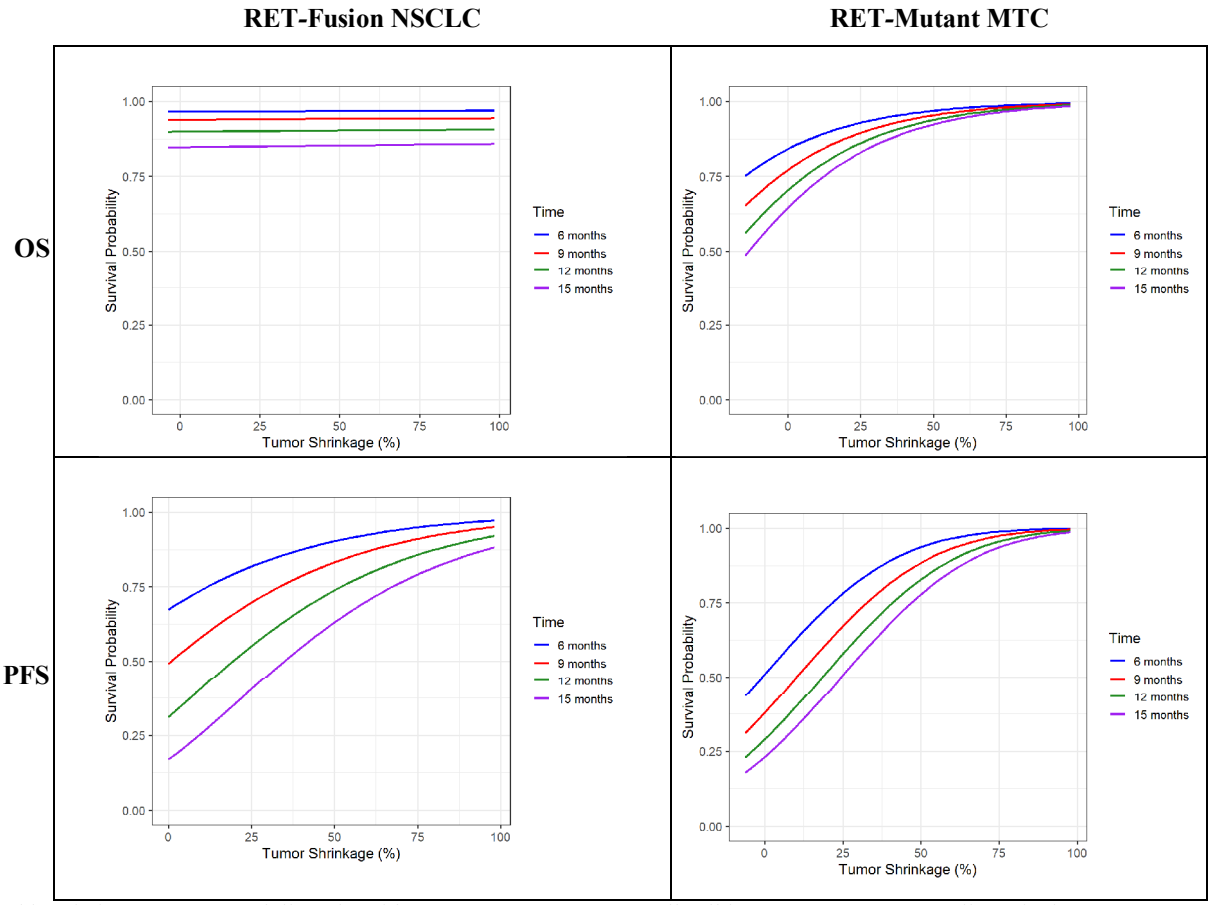
Source: Study LOXO-292-DMPK-050, Figure 17

図 2.7.2.2-20　母集団 PK 最終モデルによる予測値で補正した
血漿中セルペルカチニブ濃度の VPC（用量別）



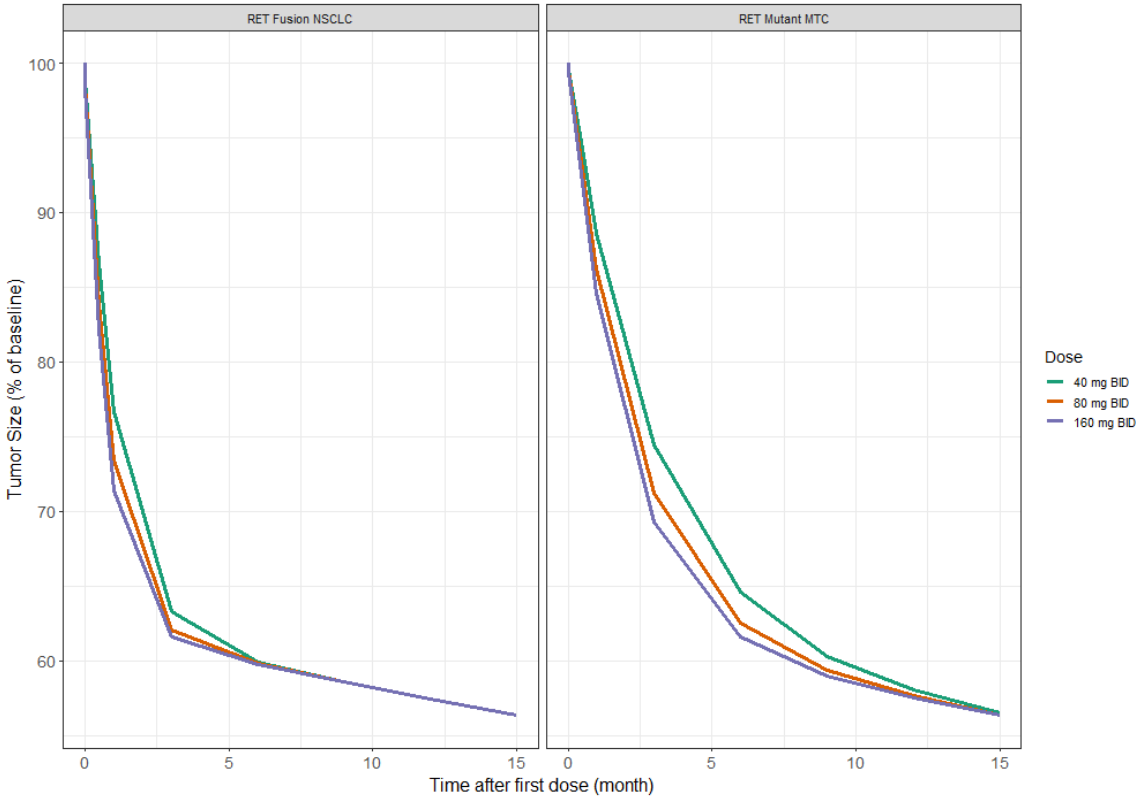
Abbreviations: MTC = medullary thyroid cancer; NSCLC = non-small cell lung cancer; RET = rearranged during transfection; VPC = visual predictive check.
Note: The blue circles represent prediction-corrected observed data, the red solid line represents the median of the prediction-corrected observed data, and the red dashed lines represent the 5th and 95th percentiles of the prediction-corrected observed data. The red stars represent observed values that lie outside of the 90% prediction interval. The black solid line represents the median of the prediction-corrected simulation data, and the black dashed lines represent the 5th and 95th percentiles of the prediction-corrected simulation data. The blue shaded areas represent the 90% prediction interval for the 5th and 95th percentiles of the predicted data, and the red shaded areas represent the 90% prediction interval for the median of the predicted data. The yellow vertical ticks on x-axis represent the edges of the bins used to group the data for calculation of the quartiles.
Source: LOXO-292-DMPK-050, Figure 24.

図 2.7.2.2-21　母集団 PK 最終モデルによる
予測値で補正した血漿中セルペルカチニブ濃度の VPC（腫瘍の種類別）



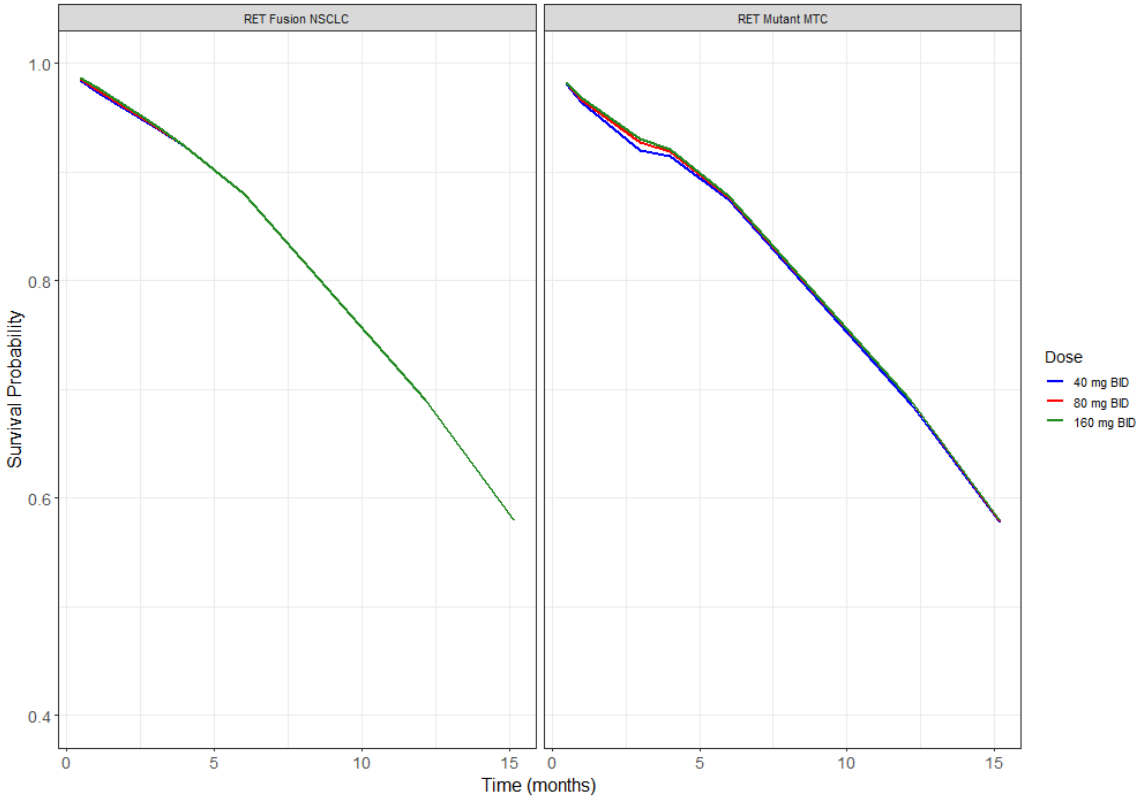
Abbreviations: MTC = medullary thyroid cancer; NSCLC = non-small cell lung cancer; OS = overall survival; PFS = progression free survival; RET = rearranged during transfection.
Source: Study LOXO-292-DMPK-050, Figure 30

図 2.7.2.2-22　セルペルカチニブのパラメトリック生存モデルから得られた予測生存割合の中央値



Abbreviations: BID = twice daily; MTC = medullary thyroid cancer; NSCLC = non-small cell lung cancer; RET = rearranged during transfection.
Source: Study LOXO-292-DMPK-050, Figure 33

図 2.7.2.2-23　セルペルカチニブ 40 mg BID、80 mg BID 又は 160 mg BID 投与時の RET 融合 NSCLC 又は RET 変異 MTC を有する標準患者での腫瘍縮小プロファイルのシミュレーション（データカットオフ日：2019 年 6 月 19 日）



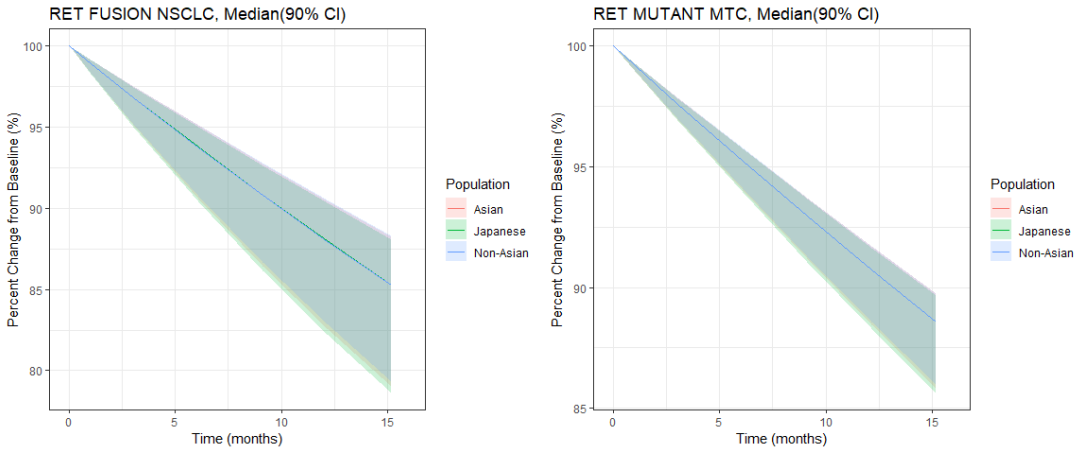
Abbreviations: BID = twice daily; MTC = medullary thyroid cancer; NSCLC = non-small cell lung cancer; PFS = Progression-Free Survival; RET = rearranged during transfection.
Source: Study LOXO-292-DMPK-050, Figure 34

図 2.7.2.2-24　セルペルカチニブ 40 mg BID、80 mg BID 又は 160 mg BID 投与時の RET 融合 NSCLC 又は RET 変異 MTC を有する標準患者での PFS 曲線のシミュレーション

2.7.2.2.11.3　2020 年 3 月 30 日までに得られたデータを用いた解析結果（LOXO-PMX-LOXO292-2106）

LOXO-PMX-LOXO292-2106 では、LOXO-292-DMPK-050（第 2.7.2.2.11.2 項）の母集団 PK モデルをデータカットオフ（2020 年 3 月 30 日）時点で得られている LOXO-RET-17001 試験のデータを用いて更新した。本解析では、母集団 PK モデルを用いて、民族（日本人又は外国人）及び人種（アジア人又は非アジア人）の影響（共変量検討時の定義）を新たな因子として含め、共変量の検討を行った。

母集団パラメータは LOXO-292-DMPK-050 と同様であり、その推定値は 5%未満の変化であった。民族（日本人又は外国人）は共変量ではなかったが、更新前の母集団 PK モデル（LOXO-292-DMPK-050）で確認された共変量である用量及び体重に加え、更新後の母集団 PK モデルでは新たに人種がバイオアベイラビリティに対する共変量として特定され、アジア人でのバイオアベイラビリティは非アジア人に比べ 20%増大することが示唆された。しかし、モデルより予測されたセルペルカチニブ 160 mg を BID 投与時の RET 融合 NSCLC 及び RET 変異 MTC を有する患者での腫瘍縮小プロファイルは非アジア人、日本人、アジア人（日本人を含む）で同様であり、曝露量の違いが有効性に及ぼす影響は限定的であることが示唆された（図 2.7.2.2-25）。



BID = twice daily; CI = confidence interval; RET Fusion NSCLC = RET fusion-positive NSCLC; RET Mutant MTC = RET-mutant MTC.
Source: LOXO-PMX-LOXO292-2106, Figure 9

図 2.7.2.2-25　セルペルカチニブ 160 mg BID 投与時の日本人、アジア人及び非アジア人の RET 融合 NSCLC 又は RET 変異 MTC を有する患者での腫瘍縮小プロファイルのシミュレーション

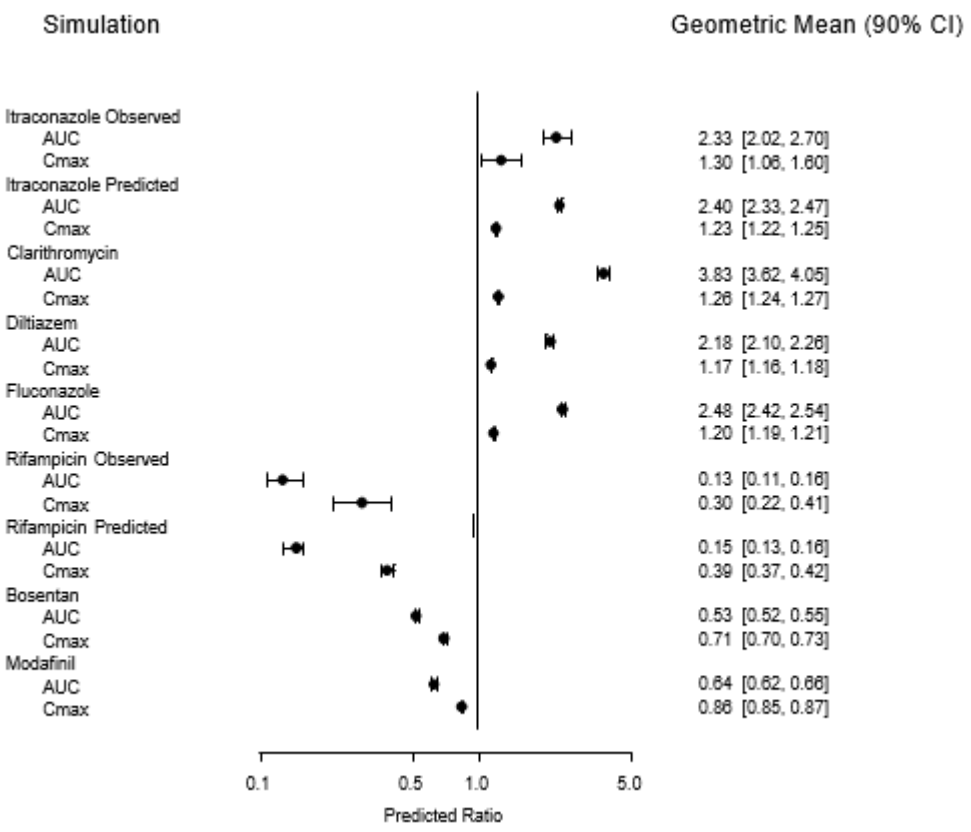
2.7.2.2.12　Simcyp ベースのモデリングを用いた中程度及び高度の CYP3A4 阻害薬並びに中程度の CYP3A4 誘導薬がセルペルカチニブの PK に及ぼす影響の予測

Simcyp ソフトウェアを用いてセルペルカチニブの PK を記述できる PBPK モデルを構築し、セルペルカチニブ 160 mg を単回投与したときの、中程度及び強力な CYP3A4 阻害薬並びに中程度の CYP3A4 誘導薬との相互作用を予測した（LOXO-DMPK-052）。In vitro データ、ヒトでの PK データ及び健康被験者を対象とした臨床試験（LOXO-RET-18016）での絶対的バイオアベイラビリティを用いて PBPK モデルを構築した。本モデルを、イトラコナゾール及びリファンピシンの薬物相互作用試験（LOXO-RET-18014）の結果を用いて検証した。PBPK モデルで強力な CYP3A4 阻害薬であるイトラコナゾールとの薬物相互作用が示され、AUC 及び C_{max} の実測値に対する予測値の比はそれぞれ 1.03 及び 0.95 であった。また、強力な CYP3A4 誘導薬であるリファンピシンとの薬物相互作用も示され、AUC 及び C_{max} の実測値に対する予測値の比はそれぞれ 1.15 及び 1.30 であった。中程度及び強力な CYP3A4 阻害薬であるフルコナゾール、ジルチアゼム及びクラリスロマイシンを併用投与時の AUC の予測値は、単独投与時の AUC のそれぞれ 2.48、2.18 及び 3.83 倍であった（表 2.7.2.2-24、図 2.7.2.2-26）。また、中程度の CYP3A4 誘導薬であるモダフィニル及びボセンタンを併用投与時の AUC の予測値は、単独投与時の AUC のそれぞれ 0.64 及び 0.53 倍であった（表 2.7.2.2-24、図 2.7.2.2-26）。

表 2.7.2.2-24　CYP3A4 阻害薬又は誘導薬と併用でセルペルカチニブ 160 mg を単回投与したときの予測されるセルペルカチニブの AUC 及び C_{max} の要約

Perpetrator	Type of Interaction	Parameter	Predicted Change in Selpercatinib Exposure Geometric Mean (90% CI)
Clarithromycin (strong inhibitor)	CYP3A4 Inhibition	AUC ratio	3.83 (3.62, 4.05)
		C_{max} ratio	1.26 (1.24, 1.27)
Diltiazem (moderate inhibitor)	CYP3A4 Inhibition	AUC ratio	2.18 (2.10, 2.26)
		C_{max} ratio	1.17 (1.16, 1.18)
Fluconazole (moderate inhibitor)	CYP3A4 Inhibition	AUC ratio	2.48 (2.42, 2.54)
		C_{max} ratio	1.20 (1.19, 1.21)
Bosentan (moderate inducer)	CYP3A4 Induction	AUC ratio	0.53 (0.52, 0.55)
		C_{max} ratio	0.71 (0.70, 0.73)
Modafinil (moderate inducer)	CYP3A4 Induction	AUC ratio	0.64 (0.62, 0.66)
		C_{max} ratio	0.86 (0.85, 0.87)

Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-versus time curve; CI = confidence interval; C_{max} = maximum plasma concentration; CYP = cytochrome P450.



Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-versus time curve; CI = confidence interval; C_{max} = maximum plasma concentration; CYP = cytochrome P450.
Source: Study LOXO-292-DMPK-052, Figure 5.1, pg 36 of report

図 2.7.2.2-26 セルペルカチニブに影響を及ぼす可能性のある CYP3A4 を介する薬物相互作用を示したフォレストプロット

2.7.2.3 In Vitro 試験

In vitro 試験 12 試験を実施した（表 2.7.2.3-1）。In vitro 試験では、経口投与時の消化管からの吸収、血漿タンパク結合、CYP による代謝、薬物トランスポーターを介した輸送並びに薬物代謝酵素及び薬物トランスポーターに対するセルペルカチニブの阻害能又は誘導能を検討した。これらの in vitro 試験の結果を用いて、本項に示した臨床薬理試験を計画した。

表 2.7.2.3-1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の一覧

Study Number	Study Title
LOXO-292-DMPK-010	Assessment of ARRY-192 as an Inhibitor of Cytochromes P450 in Human Liver Microsomes
LOXO-292-DMPK-012	Assessment of Reversible Protein Binding of ARRY-192 in Mouse, Rat, Minipig, Dog and Human Plasma by Equilibrium Dialysis
LOXO-292-DMPK-013	In Vitro Partitioning of ARRY-192 into Mouse, Rat, Dog and Human Blood and Plasma
LOXO-292-DMPK-016	In Vitro Metabolic Stability of ARRY-192 in Liver Microsomes and Hepatocytes across Species
LOXO-292-DMPK-017	Cytochrome P450 Reaction Phenotyping for ARRY-192
LOXO-292-DMPK-018	In Vitro Assessment of the CYP Induction Potential of ARRY-192 in Primary Cultures of Human Hepatocytes
LOXO-292-DMPK-019	Assessment of ARRY-192 as a Substrate of Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) Using BCRP-Transfected MDCKII Cell Monolayers
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
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.
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.
LOXO-292-DMPK-055	Assessment of LOXO-292 as an inhibitor of human P-gp-mediated transport.
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

Abbreviations: BSEP = Bile Salt Export Pump; CYP = cytochrome P450; MATE1 = Multidrug And Toxin Extrusion Transporter 1; MATE2-K = Multidrug And Toxin Extrusion Transporter 2-K; OAT = Organic Anion Transporter; OATP1B1 = Organic Anion Transporting Polypeptide 1B; OCT = Organic Cation Transporter.

2.7.2.3.1 In vitro での溶解性及び膜透過性試験

セルペルカチニブの生理化学的特性は、分子量 526（遊離塩基として）、溶解度は pH 依存性（酸性領域では ■ mg/mL、中性領域では■μg/mL）である。酸性領域で溶解度がより高くなることは、pKa 値が 3.19 及び 7.30 であることに起因する（第 3.2.S.1.3 項）。セルペルカチニブの吸収は pH に依存することが予想された。

LLC-PK1 細胞単層膜を使用した受動拡散による膜透過性試験では、頂端膜側から基底膜側及び基底膜側から頂端膜側へのセルペルカチニブの透過速度は約 23 x 10^{-6}～102 x 10^{-6} cm/sec であり、efflux ratio は 1 に近かった（LOXO-292-DMPK-020）。これらのデータから、セルペルカチニブは高い固有透過度を有することが示された。また、MDR1 遺伝子導入 LLC-PK1 細胞を用いた同様の試験では、頂端膜側から基底膜側へのセルペルカチニブの透過速度は約 2.8 x 10^{-6}～14.6 x 10^{-6} cm/sec、基底膜側から頂端膜側へは 56.1 × 10^{-6}～121.5 × 10^{-6} cm/sec であり、efflux ratio は 8～26 であった。本データから、セルペルカチニブは P-gp の基質であることが示された。

総合すると、これらの生理化学的特性及び膜透過性から、ヒトでは中程度から高度の経口吸収を示すことが示唆され、ヒトでの絶対的バイオアベイラビリティ試験（LOXO-RET-18016）でも確認された。

2.7.2.3.2 In vitro での血漿タンパク結合

セルペルカチニブ（0.1～20 μM、約 52.5～10500 ng/mL）のヒト血漿タンパク結合率は約 96%であった（LOXO-292-DMPK-060）。タンパク結合率はマウス及びラットでも同程度であったが、イヌ及びミニブタでは若干低かった（第 2.6.4.4.4 項）。

2.7.2.3.3 In vitro での血液中／血漿中濃度比

In vitro でのセルペルカチニブ（1 μM、約 525 ng/mL）の血液中／血漿中濃度比は約 0.70 であり、ヒト血球への分布はわずかであった（LOXO-292-DMPK-013）。

2.7.2.3.4 In vitro での代謝

セルペルカチニブはヒトのミクロソーム画分及び肝細胞で代謝される（LOXO-292-DMPK-016）。セルペルカチニブは、その代謝割合からヒトで中程度のクリアランスを示す可能性が示唆された。臨床試験前に肝ミクロソーム及び肝細胞を用いた試験から推定されたヒトでのセルペルカチニブのクリアランスはそれぞれ 13 及び 5 mL/min/kg であり、それぞれ肝血流量の 64%及び 25%であった。

2.7.2.3.5 CYP450 基質としてのセルペルカチニブ

ヒト CYP450（CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4）発現系で、セルペルカチニブは CYP3A4 のみで代謝された（LOXO-292-DMPK-017）。本データからセルペルカチニブは CYP3A4 により代謝されることが示された。

CYP3A4 がセルペルカチニブを代謝する唯一の CYP450 分子種であることを、CYP3A4 特異的な mechanism-based inhibitor（MBI）で CYP3A4 を選択的かつ不可逆的に不活性化した肝ミクロソーム（Silensomes™）を用いて確認した（LOXO-292-DMPK-017）。セルペルカチニブは、CYP3A4 不活性化ヒト肝ミクロソームとのインキュベートでは完全に安定であったが、対照ミクロソーム中では開始時のセルペルカチニブ量の 27%まで代謝された。本データから、CYP3A4 はセルペルカチニブの代謝に寄与する唯一の CYP450 分子種であることが確認された。

CYP3A4 はセルペルカチニブのクリアランスに大きく寄与することが示唆されるため、CYP3A4 阻害薬又は誘導薬の併用によりセルペルカチニブの PK に影響を及ぼす可能性がある。そのため、強力な CYP3A4 阻害薬（イトラコナゾールの反復投与）及び強力な CYP3A4 誘導薬（リファンピシンの反復投与）を用いた薬物相互作用試験（LOXO-RET-18014）を実施した（第 2.7.2.2.4 項）。

2.7.2.3.6 薬物トランスポーターの基質としてのセルペルカチニブ

MDR1 遺伝子導入 LLC-PK1 細胞での膜透過性試験では、頂端膜側から基底膜側へのセルペルカチニブの透過速度は約 2.8×10^{-6}～14.6×10^{-6} cm/sec、基底膜側から頂端膜側へは 56.1×10^{-6}～121.5×10^{-6} cm/sec であり、efflux ratio は 8～26 であった（LOXO-292-DMPK-020）。BCRP 遺伝子導入 MDCKII 細胞を用いた同様の試験では、頂端膜側から基底膜側へのセルペルカチニブの透過速度は約 1.9×10^{-6}、基底膜側から頂端膜側へは 45.3×10^{-6} cm/sec であり、efflux ratio は 24 であった（LOXO-292-DMPK-019）。これらのデータから、セルペルカチニブは P-gp 及び BCRP の

基質であることが示された。セルペルカチニブは OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 又は MATE2-K の基質ではなかった（LOXO-292-DMPK-034）。

強力な P-gp 又は BCRP の阻害薬はセルペルカチニブを経口投与したときの吸収に影響を及ぼす可能性があるが、セルペルカチニブの経口バイオアベイラビリティは 73%（第 2.7.1 項）であること、また、バイオアベイラビリティが 100%を超えることはあり得ないことから、P-gp 又は BCRP の阻害薬により曝露量が大幅に増加する可能性は低い。P-gp 阻害薬がセルペルカチニブの PK に及ぼす影響の程度を検討するため、P-gp 阻害薬（リファンピシンの単回投与）を用いた薬物相互作用試験を実施した（LOXO-RET-18014、第 2.7.2.2.4 項）。

2.7.2.3.7 In vitro での CYP450 阻害

セルペルカチニブは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4（IC_{50} はいずれも 50 μM 超）並びに CYP2C9（IC_{50} は 39 μM）に対する顕著な阻害作用を示さなかった（LOXO-292-DMPK-010）。CYP2C8 に対する IC_{50} は 3.4 μM であり、弱い阻害作用を示した。また、CYP3A4 では時間依存的な弱い阻害を示し、K_I は 9 μM、k_{inact} は 0.013 min^{-1}、k_{inact}/K_I は 0.0014 min^{-1} μM^{-1} であった（LOXO-292-DMPK-010）。

日本人患者にセルペルカチニブ 160 mg BID を反復投与時の定常状態における C_{max} の幾何平均値は 4060 ng/mL であり（LOXO-RET-17001）、血漿中の非結合型セルペルカチニブに換算すると、日本人患者での C_{max} の幾何平均値は 0.301 μM となる。これは上記 CYP450 阻害の IC_{50} の約 1/130 未満であるため、臨床用量投与時のセルペルカチニブの曝露量では CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 又は CYP3A4 を阻害する可能性は低いと考えられた。

セルペルカチニブは CYP2C8 の弱い阻害（IC_{50} は 3.4 μM）、CYP3A4 の時間依存的な阻害を示したため（LOXO-292-DMPK-010）、in vitro データだけでは薬物相互作用の可能性を否定できなかった。高感度の CYP2C8 プローブ基質（レパグリニド）及び CYP3A4 プローブ基質（ミダゾラム）を用いた薬物相互作用試験（LOXO-RET-18017 及び LOXO-RET-18026）を実施し、第 2.7.2.2.5 項及び第 2.7.2.2.6 項にそれぞれ示す。

2.7.2.3.8 In Vitro でのトランスポーターの阻害

In vitro では、セルペルカチニブはトランスポーターである MATE1 を IC_{50}＝0.666 μM で阻害した（LOXO-292-DMPK-035）。その他の薬物トランスポーターに対しては、血漿中非結合型セルペルカチニブ濃度を IC_{50} 値で除して算出した比は 0.09 以下であり、臨床用量投与時の濃度（日本人患者での血漿中非結合型セルペルカチニブの C_{max} の幾何平均値 0.301 μM）で顕著な阻害を示さなかった（表 2.7.2.3-2）。

In vivo での MATE1 阻害を、健康被験者にセルペルカチニブ 160 mg を 1 日 2 回 10 日間反復投与したときの血清クレアチニンの変化量によって評価した［LOXO-RET-18017（第 2.7.2.2.5 項）及び LOXO-RET-18026（第 2.7.2.2.6 項）］。

表 2.7.2.3-2 セルペルカチニブによる薬物トランスポーターの阻害

Transporter	IC_{50} (μM)	$I_{max,u}$ (unbound C_{max}, μM)	$I_{max,u}/IC_{50}$
P-gp (quinidine substrate) [a]	5.4	0.301	0.06
P-gp (digoxin substrate, MDCK assay) [b]	10.7	0.301	0.03
P-gp (digoxin substrate, vesicle assay) [b]	45.0	0.301	< 0.01
BCRP (MDCK cell assay) [c]	5.10	0.301	0.06
BCRP (vesicle assay) [c]	22.3	0.301	0.01
OATP1B1 [c]	18.0	0.301	0.02
OATP1B3 [c]	8.32	0.301	0.04
BSEP [c]	> 30	0.301	< 0.01
OAT1 [c]	> 30	0.301	< 0.01
OAT3 [c]	> 30	0.301	< 0.01
OCT1 [c]	> 30	0.301	< 0.01
OCT2 [c]	12.9	0.301	0.02
MATE1 [c]	0.666	0.301	0.45
MATE2K [c]	3.42	0.301	0.09

Abbreviations: BCRP = breast cancer resistance protein; BSEP = Bile Salt Export Pump; C_{max} = maximum plasma concentration; IC_{50} = half-maximal inhibitory concentration; $I_{max,u}$ = maximal unbound plasma concentration of the interacting drug; MATE1 = Multidrug And Toxin Extrusion Transporter 1; MATE2-K = Multidrug And Toxin Extrusion Transporter 2-K; MDCK = Madin-Darby Canine Kidney; OAT = Organic Anion Transporter; OATP1B1 = Organic Anion Transporting Polypeptide 1B; OCT = Organic Cation Transporter; P-gp = p-glycoprotein.
Sources: [a] LOXO-292-DMPK-020, [b] LOXO-292-DMPK-055, [c] LOXO-292-DMPK-035

なお、セルペルカチニブ 160 mg/250 mL の濃度は約 1.2 mM であり、腸内での P-gp 又は BCRP 阻害の可能性は否定できない。

2.7.2.3.9 In Vitro での CYP450 誘導

培養ヒト肝細胞を用いた 4 試験で、セルペルカチニブ（0.03～100 μM）は CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA に対する濃度依存的な弱い誘導活性を示した（LOXO-292-DMPK-018）。しかし、3 μM 以下の濃度のセルペルカチニブによる CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 誘導活性及び酵素活性は、概ねそれぞれの CYP 誘導の陽性対照薬であるオメプラゾール、フェノバルビタール及びリファンピシンの 20%未満であった。以上のことから、ヒトで臨床用量投与時の濃度及び曝露量で、セルペルカチニブが CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 を誘導する可能性は低く、AhR（CYP1A ファミリーなど）、CAR（CYP2B ファミリーなど）又は PXR（CYP3A 及び CYP2C ファミリーなど）のリガンドによる活性化を通して遺伝子発現レベルで制御される酵素によって代謝される併用薬の PK を変化させる可能性は低いことが示唆された。しかし、セルペルカチニブは高濃度で CYP2B6 及び CYP3A4 を多少誘導するため、セルペルカチニブは CYP2B6 又は CYP3A4 の基質のクリアランスを増加させる可能性がある。薬物相互作用の程度を検討するため、CYP3A4 の基質であるミダゾラムを用いて臨床試験（LOXO-RET-18017、第 2.7.2.2.5 項）を実施した。

2.7.2.4 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.4.1 薬物動態特性の総括

セルペルカチニブの PK を、健康被験者を対象とした 10 試験、癌患者を対象とした 1 試験、3 つのモデル解析、及び 12 の in vitro 試験で評価した。なお、小児の Single-patient protocol 4 試験でもセルペルカチニブの PK を評価した。

セルペルカチニブは膜透過性が高く、溶解後は速やかに消化管から吸収される。In vitro 試験でセルペルカチニブが P-gp 及び BCRP の基質であることが示されたが、臨床用量での絶対バイオアベイラビリティは 73%であったこと、P-gp 阻害薬併用時のセルペルカチニブの曝露量増加がわずか（AUC_{0-24} 及び C_{max} がそれぞれ約 6.5%及び 19%増加）であったことから、これらの薬物トランスポーターがセルペルカチニブの経口吸収を制限する可能性は低いと考えられた。

セルペルカチニブの溶解度は pH 依存性であり、低い pH では溶解度が低く、中性から高い pH ではほとんど溶解しない。この pH 依存の溶解性によって、制酸薬であるオメプラゾールで胃内 pH 調整後にセルペルカチニブを空腹時に併用投与したとき、単独投与時と比較してセルペルカチニブの AUC は 69%減少した。この pH に依存する曝露量の減少は食事摂取によって軽減され、オメプラゾール投与後の被験者に食事（低脂肪食又は高脂肪食）とともにセルペルカチニブを投与したとき、セルペルカチニブの全身曝露量に意味のある変化は認められなかった。また、H2 受容体拮抗薬であるラニチジンをセルペルカチニブ単回投与の 10 時間前及び 2 時間後に投与したとき、セルペルカチニブの全身曝露量に影響しなかった。制酸薬非投与下では、セルペルカチニブの PK に及ぼす食事の影響はほとんどなかった。

高脂肪食を摂取後では、セルペルカチニブの AUC は空腹時投与と比較して約 9%増加し、C_{max} は約 14%減少した。癌患者を対象にセルペルカチニブを単回投与又は反復投与したとき、セルペルカチニブ 240 mg BID までほぼ線形の PK を示したが、健康被験者を対象に 320 mg から 720 mg（最高用量）までの単回投与では、セルペルカチニブの PK は用量比を下回った。健康被験者に 320 mg を超える用量で単回経口投与時の曝露量が非線形を示す理由は明らかではないが、臨床用量を超える用量では溶解度が律速となっている可能性が考えられる。

セルペルカチニブを静脈内投与したときのクリアランスは 5.70 L/hr、分布容積は 127 L、半減期は 16.9 時間であった。経口投与後の半減期は静脈内投与時より長く、健康成人被験者では約 32 時間であった（LOXO-RET-18016）。セルペルカチニブを反復投与したとき、約 5 日で定常状態に達し、単回投与後の半減期からの予測と一致する。

セルペルカチニブは主に CYP3A4 により代謝されることが in vitro 試験で確認されたことから、臨床試験ではセルペルカチニブの PK に及ぼすイトラコナゾール（強力な CYP3A4 阻害薬）又はリファンピシン（強力な CYP3A4 誘導薬）の影響を検討した。セルペルカチニブ単独投与時と比較して、イトラコナゾール併用時のセルペルカチニブの AUC 及び C_{max} はそれぞれ約 130%及び 30%増加した。また、リファンピシン併用時のセルペルカチニブの AUC 及び C_{max} は、セルペルカチニブ単独単回投与時より、それぞれ約 87%及び 70%減少した。このことから、セルペルカチニブの PK は、強力な CYP3A4 阻害薬及び CYP3A4 誘導薬の影響を受けることが示された。PBPK モデルで、中程度及び強力な CYP3A4 阻害薬並びに中程度及び弱い CYP3A4 誘導薬がセルペルカチニブの PK に及ぼす影響を予測した。本モデルによって、中程度及び強力な CYP3A4 阻害薬であるフルコナゾール、ジルチアゼム、及びクラリスロマイシンを併用時のセルペルカチニ

ブの AUC はそれぞれ 148%、118%、及び 283%増加、C_{max} はそれぞれ 20%、17%、及び 26%増加すると予測された。また、弱い及び中程度の CYP3A4 誘導薬であるボセンタン及びモダフィニルを併用時のセルペルカチニブの AUC はそれぞれ 36%及び 47%、C_{max} はそれぞれ 14%及び 29%減少すると予測された。In vitro 試験では、セルペルカチニブが OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 又は MATE2-K の基質ではないことが確認され、これらの薬物トランスポーターの阻害薬又は誘導薬、又は遺伝子多型による影響を受ける可能性は低いと考えられた。

In vitro 試験では、セルペルカチニブは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 に対する顕著な阻害作用を示さなかったが、CYP2C8 に対する弱い競合的阻害作用及び CYP3A4 に対する時間依存的な弱い阻害作用を示した。これにより、臨床用量投与時のセルペルカチニブの曝露量で、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 を阻害する可能性は低いと考えられた。CYP2C8 プローブ（レパグリニド）及び CYP3A4 プローブ（ミダゾラム）を用いた薬物相互作用試験を実施し、これらの酵素に対するセルペルカチニブの阻害作用を検討した。ミダゾラム単独投与時と比較して、セルペルカチニブ 160 mg BID の反復投与時（定常状態）のミダゾラムの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} はそれぞれ約 54%及び 39%増加した。また、レパグリニドの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、レパグリニド単独投与時より、それぞれ約 188%及び 91%増加した。

培養ヒト肝細胞を用いた in vitro 試験の結果及びセルペルカチニブ反復投与によってミダゾラムのクリアランスが上昇しなかったことから、セルペルカチニブが CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 を誘導する可能性は低く、AhR（CYP1A ファミリーなど）、CAR（CYP2B ファミリーなど）又は PXR（CYP3A 及び CYP2C ファミリーなど）のリガンドによる活性化を通して遺伝子発現レベルで制御される酵素によって代謝される併用薬の PK を変化させる可能性は低いことが示唆された。

In vitro 試験では、セルペルカチニブはトランスポーターの MATE1 を IC_{50}＝0.666 μM で阻害した。その他の薬物トランスポーターに対しては、臨床用量投与時の濃度で顕著な阻害を示さなかった。In vivo での MATE1 の阻害作用を健康被験者にセルペルカチニブ 160 mg を BID で 10 日間投与したときの血清クレアチニンの変化量で評価した結果、血清クレアチニンのわずかな増加が認められたが、ほかに腎障害を示す所見はなく、セルペルカチニブが臨床的に MATE1 を阻害する可能性が示唆された。

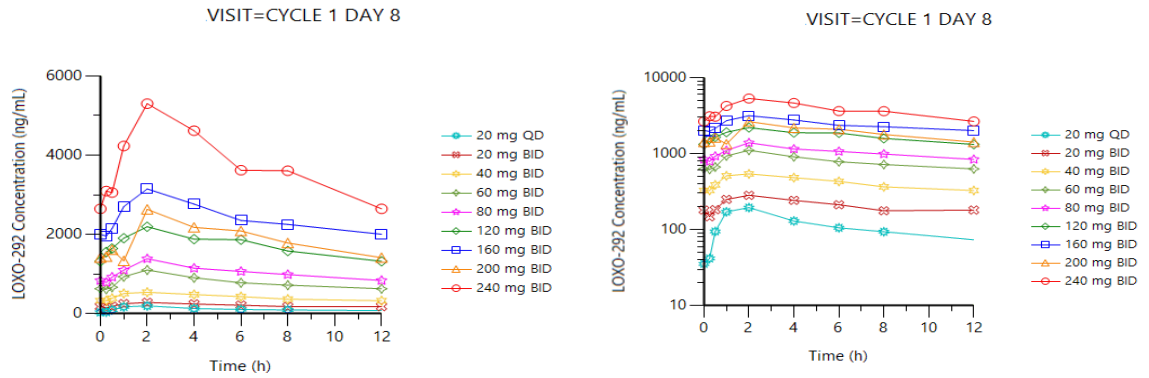
2.7.2.4.2 患者での薬物動態

データカットオフ（2020 年 3 月 30 日）時点で、第 I/II 相の LOXO-RET-17001 試験に組み入れた 705 例から定常状態での PK データ（サイクル 1、Day 8）が得られた（表 2.7.2.4-1）。t_{max} の中央値は約 2 時間であり、セルペルカチニブ経口投与後の吸収が良好であることが示された。セルペルカチニブの反復投与によって、定常状態での AUC_{0-12} は初回投与時に比べて約 3 倍に増加した。セルペルカチニブの用量を 20 mg QD から 240 mg BID に増量したとき、セルペルカチニブの曝露量は用量比例的に増加した。微量のセルペルカチニブが尿中に排泄され（平均：4.43%～10.5%）、健康被験者と同様に、癌患者でも腎排泄が全身クリアランスに僅かながら関与していることが示された。

表 2.7.2.4-1 癌患者でのセルペルカチニブの定常状態（サイクル 1、Day 8）における PK パラメータ（LOXO-RET-17001 試験）

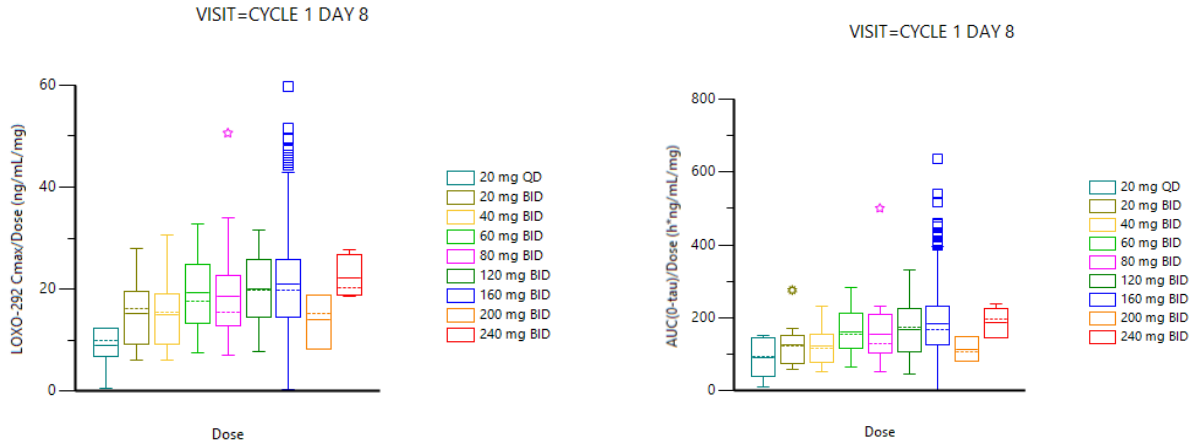
Dose (Oral Capsule)		t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (hr*ng/mL)	R_{AUC}	CL_{ss}/F (L/h)
20 mg QD	N	6	6	6	5	6
	GM	1.05	123	1330	1.97	15.1
	GCV%	0.00, 2.25	220.6	137.1	18.1	137.1
20 mg BID	N	9	9	9	9	9
	GM	1.88	275	4580	2.66	8.73
	GCV%	0.00, 2.25	53.2	49.8	58.1	49.8
40 mg BID	N	17	17	17	16	16
	GM	2.05	545	8990	2.90	8.90
	GCV%	0.967, 6.08	48.9	47.8	88.4	47.8
60 mg BID	N	12	12	12	11	12
	GM	2.02	1070	17700	2.47	6.76
	GCV%	1.12, 4.08	45.0	45.6	50.5	45.6
80 mg BID	N	20	20	20	19	20
	GM	2.01	1340	21600	2.63	7.39
	GCV%	0.00, 4.02	49.0	55.0	52.8	55.0
120 mg BID	N	19	19	19	13	19
	GM	1.98	2200	35200	3.19	6.81
	GCV%	0.00, 4.00	48.6	59.6	53.7	59.6
160 mg BID	N	614	614	601	93	601
	GM	2.00	3050	52600	3.40	6.08
	GCV%	0.00, 8.10	51.4	55.5	68.2	55.5
200 mg BID	N	3	3	3	3	3
	GM	2.13	2650	43900	3.21	9.10
	GCV%	1.10, 4.00	45.6	30.3	127.9	30.3
240 mg BID	N	5	5	5	5	5
	GM	2.12	5270	87900	2.88	5.46
	GCV%	1.87, 4.08	18.4	23.1	97.1	23.1

Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; BID = twice daily; CL_{ss}/F = apparent total clearance of drug after oral administration at steady state; C_{max} = maximum plasma concentration; CV% = coefficient of variation; GM = geometric mean; GCV% = geometric CV%; N = number of patients; QD = once daily; R_{AUC} = accumulation ratio; t_{max} = time to reach maximum plasma concentration.
Median and minimum, maximum values are presented for t_{max}.
Data cutoff: 30 March 2020.
Source: LOXO-RET-17001 Addendum, Appendix 16.2.5.1, Table 5



Abbreviations: BID = twice daily; h = hours; LOXO-292 = selpercatinib; QD = once daily.
Note: x-axis should read “LOXO-292 Concentration (ng/mL).
Data cutoff: 30 March 2020
Source: LOXO-RET-17001 Addendum, Appendix 16.2.5.1, Figure 2

図 2.7.2.4-1　用量別のセルペルカチニブの平均血漿中濃度–時間プロファイル（サイクル 1、Day 8）：普通目盛（左）、片対数目盛（右）（すべての患者）

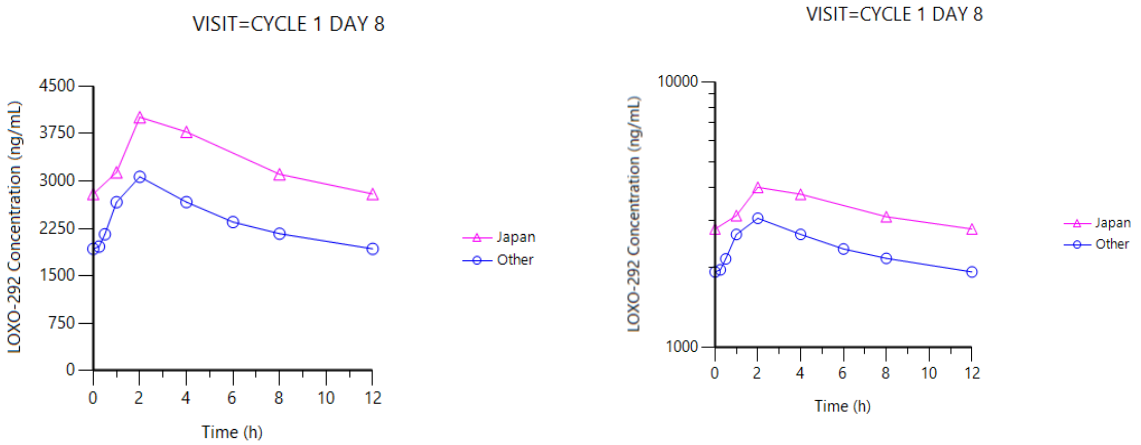


Abbreviations:$AUC_{0\text{-}12}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 12 hours; $AUC_{0\text{-}24}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; $AUC_{0\text{-}tau}$=area under the plasma concentration-time curve during the dosing interval; C_{max} = maximum plasma concentration; $C_{max/Dose}$=dose normalized C_{max}; BID = twice daily; IQR=interquartile range; LOXO-292 = selpercatinib; N = number of samples; QD = once daily.
$AUC_{0\text{-}tau}$ = $AUC_{0\text{-}12}$ for BID dosing and $AUC_{0\text{-}24}$ for QD dosing.
$C_{max/Dose}$: N=6 for 20 mg QD; N = 9 for 20 mg BID; N = 17 for 40 mg BID; N = 12 for 60 mg BID; N=20 for 80 mg BID; N=19 for 120 mg BID; N=614 for 160 mg BID; N=3 for 200 mg BID; N = 5 for 240 mg BID
$AUC_{0\text{-}t/Dose}$: N=6 for 20 mg QD; N=9 for 20 mg BID; N=17 for 40 mg BID; N=12 for 60 mg BID; N=20 for 80 mg BID; N=19 for 120 mg BID; N=601 for 160 mg BID; N=3 for 200 mg BID; N = 5 for 240 mg BID
The dashed line is the median; the solid line is the arithmetic mean. The ends of the “box” are the 25th and 75th percentiles. The whiskers show the lowest data value still within 1.5 IQR of the lower quartile and the highest value still within 1.5 IQR of the upper quartile, where IQR is the interquartile range (the difference between the third and first quartiles, the middle 50%).
Data cutoff: 30 March 2020
Source: LOXO-RET-17001 Addendum, Appendix 16.2.5.1, Figure 9

図 2.7.2.4-2　用量で補正した血漿中セルペルカチニブの定常状態における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ の箱ひげ図（サイクル 1、Day 8）（すべての患者）

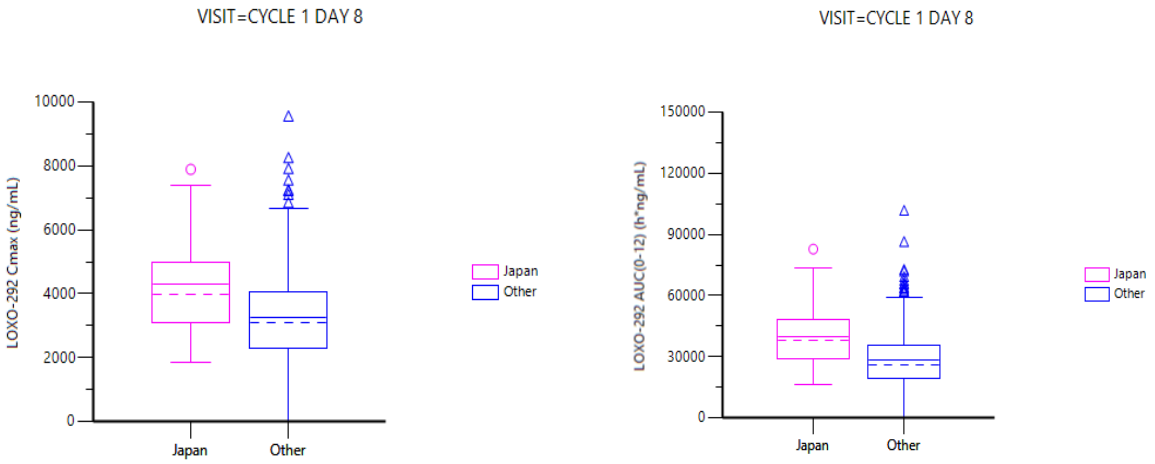
セルペルカチニブ 160 mg BID 反復投与後のセルペルカチニブの平均血漿中濃度－時間プロファイルを日本人患者と外国人患者で比較した結果を図 2.7.2.4-3 に示す。サイクル 1、Day 8 の日本人患者と外国人患者における血漿中セルペルカチニブの PK パラメータを図 2.7.2.4-4 に示す。

日本人患者におけるセルペルカチニブ 160 mg BID 反復投与後の血漿中セルペルカチニブの C_{max} 及び AUC_{0-12} の幾何平均値（幾何 CV%）はそれぞれ 4,060 ng/mL（34.4%）及び 37,100 hr*ng/mL（39.3%）であり、外国人患者と比較してそれぞれ 1.4 倍及び 1.5 倍（37%及び 46%）高値を示した（表 2.7.2.4-2）。しかし、日本人及び外国人患者で認められた曝露量は重複し、その平均曝露量の差は外国人患者での個体間変動の範囲内であり、日本人患者と外国人患者のセルペルカチニブの曝露量に臨床上考慮すべき差異は生じないと考えられた。アジア人患者を対象とした解析でも同様の結果が得られた。第 2.7.2.2.11.3 項に示したとおり、日本人患者を含むアジア人患者と非アジア人患者での曝露量の差異の要因として、更新前の母集団 PK モデル（LOXO-292-DMPK-050）で確認された共変量である用量及び体重に加え、更新後の母集団 PK モデルでは新たに人種（アジア人又は非アジア人）がバイオアベイラビリティに対する共変量として特定され、アジア人でのバイオアベイラビリティは非アジア人に比べ 20%増大することが示唆された。



Abbreviations: LOXO-292 = selpercatinib.
Data cutoff: 30 March 2020
Source: LOXO-RET-17001 Addendum, Appendix 16.2.5.1, Figure 5

図 2.7.2.4-3　セルペルカチニブ 160 mg BID 反復投与後の血漿中濃度－時間プロファイル（サイクル 1、Day 8）：普通目盛（左）、片対数目盛（右）（日本人 58 例、外国人 556 例）



Abbreviations:AUC_{0-12} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 12 hours; AUC_{0-tau} = area under the plasma concentration-time curve during the dosing interval; C_{max} = maximum plasma concentration; BID = twice daily; IQR = interquartile range;LOXO-292 = selpercatinib; N = number of samples.
C_{max}: N = 58 for Japan; N = 556 for Other
AUC_{0-tau}: N = 58 for Japan; N = 543 for Other
The dashed line is the median; the solid line is the arithmetic mean. The ends of the "box" are the 25th and 75th percentiles. The whiskers show the lowest data value still within 1.5 IQR of the lower quartile and the highest value still within 1.5 IQR of the upper quartile, where IQR is the interquartile range (the difference between the third and first quartiles, the middle 50%).
Data cutoff: 30 March 2020
Source: LOXO-RET-17001 Addendum, Appendix 16.2.5.1, Figure 10

図 2.7.2.4-4　セルペルカチニブ 160 mg BID 反復投与時の血漿中セルペルカチニブの C_{max} 及び AUC_{0-12} の箱ひげ図（サイクル 1、Day 8）（日本人患者 58 例、外国人患者 556 例）

表 2.7.2.4-2　日本人患者及び外国人患者でのセルペルカチニブの定常状態（サイクル 1、Day 8）における PK パラメータ（LOXO-RET-17001 試験）

Country		t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau} (hr*ng/mL)	AUC_{0-24} (hr*ng/mL)	CL_{ss}/F (L/hr)
Japan	N	58	58	58	58	58
	GM	2.08	4060	37100	74200	4.31
	GCV%	0.00, 8.10	34.4	39.3	39.3	39.3
Other	N	556	556	543	543	543
	GM	2.00	2960	25400	50700	6.31
	GCV%	0.00, 7.82	51.8	55.5	55.5	55.5

Abbreviations: AUC_{0-12} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 12 hours; AUC_{0-24} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; AUC_{0-last} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 up to the last observable concentration; AUC_{tau} = area under the plasma concentration-time curve during the dosing interval; BID = twice daily; CLss/F = apparent total clearance of drug after oral administration at steady state; C_{max} = maximum plasma concentration; CV% = coefficient of variation; GCV% = geometric CV%; GM = geometric mean; hr = hour; N = number of samples; t_{max} = time to reach maximum plasma concentration.
Median and minimum, maximum values are presented for t_{max}.
AUC_{tau} = AUC_{0-12} for BID.
Data cutoff: 30 March 2020
Source: LOXO-RET-17001 Addendum, Appendix 16.2.5.1, Table 10

2.7.2.4.3 特別な患者集団（小児）での PK

小児患者にセルペルカチニブを投与した LOXO-RET-18036 試験を実施中である。本試験の開始用量は 92 mg/m^2 であり、小児での曝露量（AUC）は LOXO-RET-17001 試験でセルペルカチニブ 160 mg BID 投与後の成人患者と同程度と予測された。CYP3A4 がセルペルカチニブの主要な代謝酵素であることと 6 ヵ月齢での CYP3A4 の成熟を踏まえ、小児患者では体表面積あたりの投与量である 92 mg/m^2 BID（最高用量 160 mg BID）が適切であると考えた。

LOXO-RET-18036 試験の PK データはまだ解析されていない、小児患者に対する 92 mg/m^2 の適切性は、Single-patient protocol に参加した 4 例の患者データで示唆されている。この 4 例は、年齢が [redacted] ヵ月から 1[redacted] 歳で、92 mg/m^2 BID から最高 160 mg BID までの用量が投与され、いずれも 160 mg BID の投与を受けた成人患者（AUC_{0-24} が 51600 ng*hr/mL、表 2.7.2.4-1）と同程度の曝露量が得られた（表 2.7.2.4-3）。

表 2.7.2.4-3 Single-Patient Protocol に参加した小児患者でのセルペルカチニブの PK

Study	Patient Age	Dose	Day 8 (Steady-state) Exposure	
			C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng*hr/mL)
LOXO-RET-18018	[redacted] years	80 mg BID	5210	65100
LOXO-RET-18019	[redacted] months	44.1 mg BID	5070	84400
LOXO-RET-18027	1[redacted] years	160 mg BID	3810	59800
LOXO-RET-18058	[redacted] months	42 mg BID	3770	44600

Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; BID = twice daily; C_{max} = maximum plasma concentration.

2.7.2.4.4 心臓電気生理学に対する作用

セルペルカチニブの治療濃度（セルペルカチニブ反復投与時の定常状態における C_{max} の幾何平均値は 2980 ng/mL；LOXO-RET-17001）では、QTcF 間隔がわずかに延長したが（20 ms 未満）、その他の心電図パラメータには臨床的に意味のある影響は認められなかった。強力な CYP3A4 阻害薬の併用などによって臨床用量を超える濃度となった場合には、QTc 間隔が 20 ms を超える可能性がある。このため、セルペルカチニブを CYP3A4 阻害薬と併用する場合には注意が必要である。添付文書（案）では、セルペルカチニブと CYP3A4 阻害薬（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）との併用は避けることが望ましく、併用が避けられない場合は、併用中（及び併用中止後併用薬の 3～5 半減期相当の期間）はセルペルカチニブの用量を 50%に減量することとした。また、QT 延長の可能性について注意喚起し、セルペルカチニブ投与開始前及び投与後に QTc 間隔や電解質などを適切に観察する必要があることを含めた。

日本人患者での定常状態における C_{max} の幾何平均値は 4060 ng/mL であった。しかし、LOXO-RET-17001 試験では、QT 関連事象の発現は日本人集団と安全性解析対象集団でほとんど同じであった（第 2.7.4 項）。

2.7.2.4.5 推奨する臨床用量

セルペルカチニブの臨床開発プログラムの初期段階で、LOXO-RET-17001 試験（カットオフ日：20[redacted]年[redacted]月 [redacted] 日）の患者データ（85～99 例）を用いた母集団 PK、腫瘍サイズ、曝露－反

応モデル解析で、以降の臨床試験の推奨用量として 160 mg BID を選択する妥当性が裏付けられた。本モデル解析では、腫瘍サイズの縮小率はセルペルカチニブの曝露量の影響を受け、その効果は飽和することが示された。$EAUC_{50}$ は約 30 mg BID の用量で達成され、$EAUC_{50}$ が得られる用量の約 5 倍に相当する 160 mg BID を以降の臨床試験で選択する妥当性が裏付けられた。また、良好な安全性プロファイルも維持された。

大幅に更新したデータを用いたモデル解析及びシミュレーション（476～512 例、カットオフ日：2019 年 6 月 17 日）の結果、RET 融合 NSCLC 及び RET 変異 MTC のいずれでも、セルペルカチニブの曝露量増加と腫瘍サイズ縮小率との間に関連性が認められた。LOXO-RET-17001 試験の臨床成績に限りはあるが、RET 融合 NSCLC 及び RET 変異 MTC のいずれでも、腫瘍サイズの縮小によって患者の生存率及び無増悪生存率が上昇することが示された。また、検討した用量範囲では、ALT 増加、AST 増加、過敏症又は高血圧の有害事象の発現割合は曝露量に応じて上昇しなかった。本シミュレーションでは、セルペルカチニブを 160 mg BID から 40 mg BID 又は 80 mg BID に減量した場合でも、RET 融合 NSCLC 及び RET 変異 MTC のいずれでも同程度の腫瘍縮小効果と PFS が得られることが示唆された。しかし、LOXO-RET-17001 試験では大部分の患者に最初から、又は用量漸増により 160 mg BID が投与されており、低用量での曝露量の範囲及び臨床成績は限定的である。

全体として、これらの結果は 160 mg BID を申請用量とする妥当性を裏付け、有害事象の発現によって減量を要する場合も継続して臨床的ベネフィットを享受できることを裏付けた。

以上から、セルペルカチニブの臨床薬理プロファイルに基づき、成人での申請用法・用量をセルペルカチニブ 160 mg BID とする妥当性が裏付けられた。

2.7.2.4.5.1 推奨する用法及び用量

成人患者及び 12 歳以上の小児患者におけるセルペルカチニブの推奨用量は 160 mg BID である（第 2.7.2.1.1.7 項及び第 2.7.2.4.5 項）。

2.7.2.4.5.2 食事の影響

セルペルカチニブは、食事を考慮せずに投与が可能である（第 2.7.2.2.1 項及び第 2.7.2.1.1.1 項）。

2.7.2.4.5.3 胃内 pH に作用する薬物と併用投与時の用量調節

PPI、H2 受容体拮抗薬、及び局所作用性制酸薬との併用投与は避けるようにする（第 2.7.2.2.1 項及び第 2.7.2.2.2 項）。どうしても避けられない場合には、以下の点に注意する。

- PPI と併用する場合、セルペルカチニブを食事とともに服用すること。
- H2 受容体拮抗薬と併用する場合、セルペルカチニブを H2 受容体拮抗薬の投与 2 時間前又は投与 10 時間後に服用すること。
- 局所作用性制酸薬と併用する場合、セルペルカチニブを局所作用性制酸薬の投与 2 時間前又は投与 2 時間後に服用すること。

2.7.2.4.5.4 腎機能障害被験者における用量調節

セルペルカチニブの腎排泄は小さく、健康成人被験者と MDRD 式による eGFR に基づき分類した軽度、中等度又は重度の腎機能障害被験者の PK パラメータには、臨床的に意味のある差は認められなかった。

したがって、軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する患者で用量調節する必要はない。なお、末期腎障害被験者及び透析患者を対象とした試験は実施していない（第 2.7.2.1.1.5 項及び第 2.7.2.2.10 項）。

2.7.2.4.5.5 肝機能障害被験者における用量調節

軽度、中等度及び重度の肝機能障害被験者と健康被験者を対象に、セルペルカチニブ単回投与時の PK を評価した。Child-Pugh 分類に基づく重度肝機能障害被験者では、健康被験者と比較して、セルペルカチニブ（特に、非結合型セルペルカチニブ）の曝露量が顕著に増加した。健康被験者と比較したとき、$AUC_{0-\infty}$は軽度肝機能障害被験者で 7%、中等度肝機能障害被験者で 32%、重度肝機能障害被験者で 77%増加した（第 2.7.2.1.1.5 項及び第 2.7.2.2.9 項）。

したがって、軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者では用量調節する必要はないが、重度の肝機能障害を有する患者では、セルペルカチニブの開始用量を 80 mg BID に減量する。また、セルペルカチニブ投与中に重度の肝機能障害があらわれた場合は 80 mg BID に減量する。

2.7.2.4.5.6 薬物相互作用による用量調節

セルペルカチニブを CYP3A 阻害薬（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）と併用する場合、用量を 80 mg BID に減量する（第 2.7.2.1.1.3 項、第 2.7.2.2.4 項、第 2.7.2.3.3 項）。CYP3A 阻害薬を中止した場合は、CYP3A 阻害薬の半減期の 3～5 倍の期間が経過した後に、併用投与以前のセルペルカチニブの用量を再開してもよい。

CYP3A 誘導薬（リファンピシン、フェニトイン、ボセンタン等）の併用は避け CYP3A 誘導作用のない薬剤への代替を考慮する。

2.7.2.4.6 特別な試験

本申請のために特別な試験は実施していない。

レットヴィモカプセル 40mg
レットヴィモカプセル 80mg

2.7.3　臨床的有効性

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.3　臨床的有効性 2
2.7.3.1　背景及び概観 2
2.7.3.1.1　17001 試験の試験デザイン 2
2.7.3.1.2　17001 試験の目的及び評価項目 5
2.7.3.1.3　統計解析 6
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 7
2.7.3.2.1　LOXO-RET-17001 試験結果の要約 7
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 9
2.7.3.3.1　試験対象集団 9
2.7.3.3.1.1　LOXO-RET-17001 試験の被験者の内訳及び被験者背景 9
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 10
2.7.3.3.2.1　LOXO-RET-17001 試験の有効性 10
2.7.3.3.2.1.1　ORR 10
2.7.3.3.2.1.1.1　Eligible patients を対象とした解析結果 10
2.7.3.3.2.1.1.1.1　奏効例での *RET* 融合遺伝子及び *RET* 遺伝子変異の種類 13
2.7.3.3.2.1.1.1.2　前治療別の ORR 14
2.7.3.3.2.1.1.2　第 II 相パートのみの Eligible Patients を対象とした解析結果 14
2.7.3.3.2.1.2　TTR 17
2.7.3.3.2.1.3　DOR 18
2.7.3.3.2.1.4　PFS 20
2.7.3.3.2.1.5　OS 21
2.7.3.3.2.1.6　脳転移を有する患者の ORR 及び DOR 22
2.7.3.3.2.1.7　部分集団における結果の比較 24
2.7.3.3.2.1.7.1　日本人集団の結果 24
2.7.3.3.2.1.7.1.1　被験者の内訳及び被験者背景 24
2.7.3.3.2.1.7.1.2　有効性 26
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 27
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 29
2.7.3.6　付録 30

略語一覧

略語	定義
BID	1 日 2 回（bis in die; twice in one day）
CAP	米国臨床病理医協会（College of American Pathologists）
CBR	臨床ベネフィット率（Clinical Benefit Rate）
CLIA	臨床検査室改善法（Clinical Laboratory Improvement Amendments）
CR	完全奏効（complete response）
DLT	用量制限毒性（dose-limiting toxicity）
DOR	奏効期間（Duration of response）
ISO/IEC	国際標準化機構/独立倫理委員会（International Organization for Standardization/Independent Ethics Committee）
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 protein-1
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PFS	無増悪生存期間（progression-free survival）
PR	部分奏効（partial response）
RANO	Response Assessment in Neuro-Oncology
RECIST	固形がんの治療効果判定のためのガイドライン（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors）
RET	rearranged during transfection
RP2D	第 II 相推奨用量（recommended Phase 2 dose）
TEAE	treatment-emergent adverse event：治験薬の投与開始後に生じたもしくは悪化した、あらゆる好ましくない医療上のできごと。必ずしも治験薬との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。
TTR	Time to response

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

本承認申請では、国際共同第 I/II 相試験である LOXO-RET-17001 試験（以下 17001 試験）の結果に基づいて、*RET* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌（NSCLC）に対する主な有効性を評価した。

有効性の評価に用いた 17001 試験の概略を以下に示す。

試験名	目的	治験デザイン	投与レジメン	組み入れ例	治験対象集団	投与期間
LOXO-RET-17001	**第 I 相パート：** DLT、MTD **第 II 相パート:** 有効性、安全性及び薬物動態	非盲検、非無作為化	**第 I 相パート：** ・ 20 mg QD; ・ 20 mg BID, ・ 40 mg BID, ・ 60 mg BID, ・ 80 mg BID, ・ 120 mg BID, ・ 160 mg BID, ・ 200 mg BID, ・ 240 mg BID **日本での推奨用量確認パート：** 160 mg BID **第 II 相パート:** 160 mg BID	746 例*	**第 I 相パート：** 固形腫瘍を有する患者（12 歳以上） **第 II 相パート：**固形癌及び *RET* 変異が認められる患者（12 歳以上）	1 サイクルを 28 日間とし、以下が生じるまで、セルペルカチニブの投与を継続した。 ・ PD ・ 許容できない毒性、又はその他の投与中止理由

BID: twice daily; DLT: dose-limiting toxicities; MTD: maximum tolerated dose; PD: progressive disease; QD: once daily.

* 2020 年 3 月 30 日時点

2.7.3.1.1　17001 試験の試験デザイン

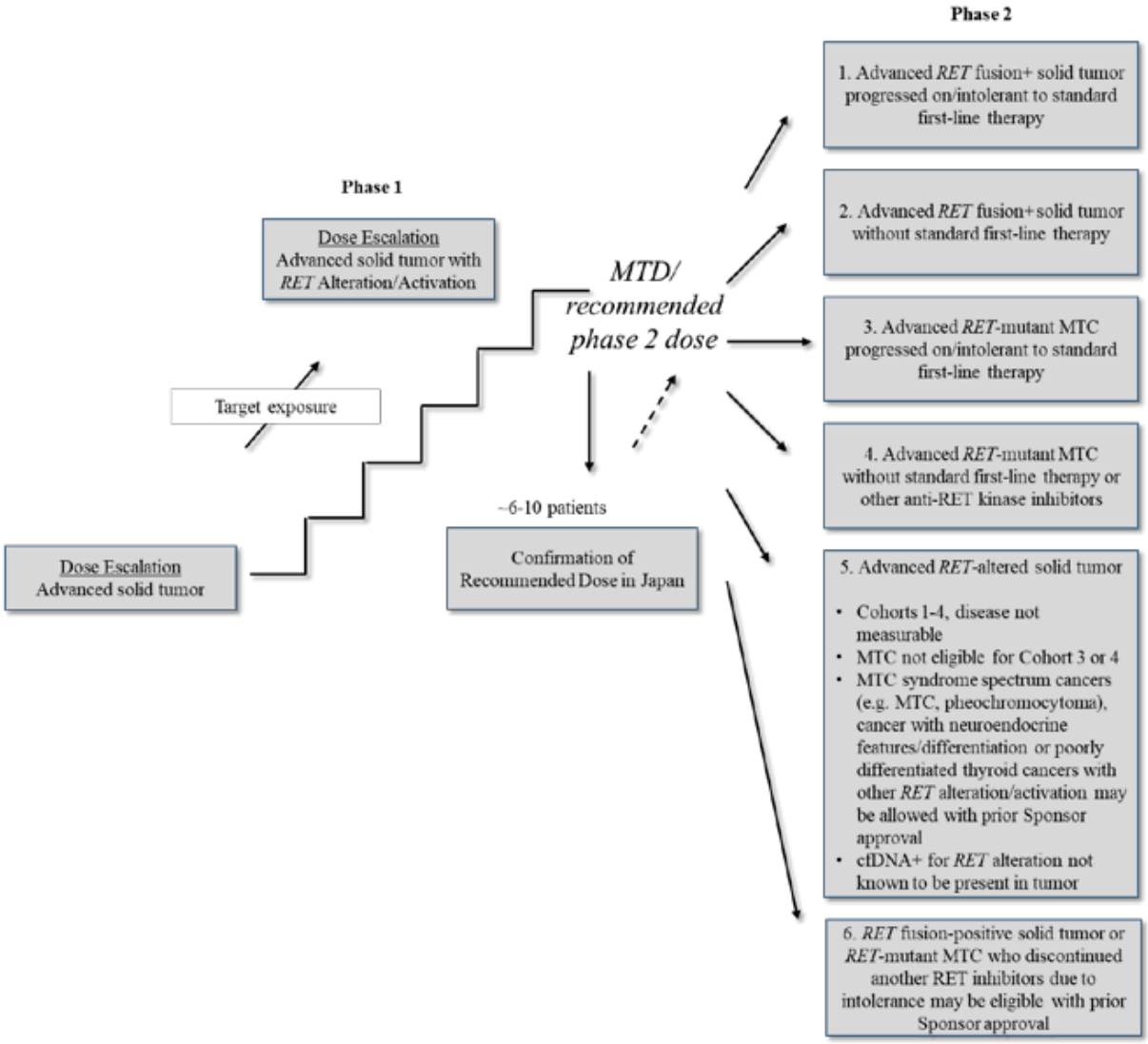
本試験は、以下を含む進行固形癌患者を対象とした、非盲検、多施設共同、国際共同第 I/II 相試験である。

- *RET* 融合遺伝子陽性の固形癌、
- *RET* 遺伝子変異陽性の MTC、及び
- 他癌種での *RET* 遺伝子変異などその他の *RET* 活性化腫瘍

***RET* 遺伝子異常**

腫瘍中又は血液中に *RET* 遺伝子異常を有する患者は、日常臨床の一環として実施される分子診断によって特定した。*RET* 遺伝子異常は、臨床検査室改善法（CLIA）、国際標準化機構/独立倫理委員会（ISO/IEC）、米国臨床病理医協会（CAP）による認定又はこれらに相当するその他の認定を取得した検査機関から結果を得た。*RET* 遺伝子異常の定義の詳細は第 2.7.6 項に示す。

本試験のデザインを図 2.7.3.1-1 に示す。



Abbreviations: cfDNA = circulating cell-free deoxyribonucleic acid; MTC = medullary thyroid cancer; MTD = maximum tolerated dose; RET = Rearranged during Transfection.

図 2.7.3.1-1　試験デザイン（17001 試験）

各パートのデザイン

本試験は以下のパートから構成された。

- 用量漸増パートである第 I 相パート
- 日本での推奨用量確認パート
- 拡大コホートである第 II 相パート

各パートは以下で構成された。

- スクリーニング期間（28 日間）
- 投与期間
- 安全性追跡調査期間（治験薬の最終投与又は投与中止決定から 28 日間）
- 長期追跡調査（治験薬の最終投与から最長 2 年間）

第 I 相パート

第 I 相パートでは、3+3 デザインに従って用量を漸増した。

安全性評価委員会による安全性データ及び入手可能な薬物動態データのレビューに基づき、予定された用量や投与スケジュールを変更することとした。

用量漸増は、以下に該当するまで実施することとした。

- すべての用量レベルを実施するか、又は
- 安全性評価委員会及び治験依頼者が入手した安全性、薬物動態、予備的有効性データに基づき、適切な用量に達したと決定するまで

第 I 相パート（用量漸増パート）の用量レベルを表 2.7.3.1-1 に示す。

表 2.7.3.1-1　セルペルカチニブの用量漸増（第 I 相パート）

用量レベル	用量	頻度	1 日量
1	20 mg	QD	20 mg
2	20 mg	BID	40 mg
3	40 mg		80 mg
4	60 mg		120 mg
5	80 mg		160 mg
6	120 mg		240 mg
7	160 mg		320 mg
8	240 mg		480 mg
9	200 mg		400 mg
投与する可能性のある追加用量			
10 以上	SRC に従う	TBD	TBD

略号：BID=1 日 2 回、mg=ミリグラム、QD=1 日 1 回、SRC=安全性評価委員会、TBD=未定

日本での推奨用量確認パート

日本での推奨用量確認パートでは、3+3 デザインに従って第 I 相パートで決定した RP2D の日本人患者に対する適切性を確認した。本パートの開始用量は、RP2D 又はそれより低い用量とし、第 I 相パートで投与を受けた被験者から得られた安全性及び薬物動態データ、並びにすべての DLT を評価して決定することとした。

6 例以上の日本人被験者が RP2D を投与されたのち、これらの被験者の安全性及び薬物動態データを安全性評価委員会が評価し、第 II 相パートに日本人患者を登録することとした。

第 II 相パート

第 II 相パートは以下の 6 つのコホートから構成された。癌種、*RET* 遺伝子の変化の種類及び前治療に基づいて各コホートに患者を登録した。

第 I 相パートで RP2D が投与され、かつ第 II 相パートのいずれかのコホートの基準も満たす患者は、当該コホートの対象患者とすることを可能とした。

コホート	対象患者
コホート 1	*RET* 融合遺伝子陽性の固形癌で、過去に少なくとも 1 種類の標準的な一次治療を行い、腫瘍の増殖を認めた又は不耐であった患者
コホート 2	*RET* 融合遺伝子陽性の固形癌で、標準的な一次治療の治療経験のない患者。
コホート 3	*RET* 遺伝子変異陽性の MTC で、過去に少なくともカボザンチニブ又はバンデタニブによる標準的な一次治療を行い、腫瘍の増殖を認めた又は不耐であった患者
コホート 4	*RET* 遺伝子変異陽性の MTC で、カボザンチニブもしくはバンデタニブ、又は *RET* 阻害活性を有する他のキナーゼ阻害剤による標準的な一次治療の治療経験のない患者。
コホート 5	以下のいずれかに該当する患者 • コホート 1～4 に該当するが、測定可能病変のない患者 • コホート 3 又は 4 の要件を満たさない MTC 患者 • MTC 症候群スペクトラム癌（例えば MTC、褐色細胞腫）又は他の *RET* 遺伝子の変化又は活性化を有する低分化甲状腺癌で、事前に治験依頼者の了解が得られた患者 • cfDNA で *RET* 遺伝子の変化が陽性で、腫瘍検体中にその変化の存在が確認されない患者
コホート 6	不耐を理由に他の選択的 *RET* 阻害薬を中止したコホート 1～5 に適格である患者。ただし、治験依頼者の事前承認を条件に適格とする。

Abbreviations: cfDNA = 血中遊離デオキシリボ核酸; MTC = 甲状腺髄様癌; RET = rearranged during Transfection.

2.7.3.1.2　17001 試験の目的及び評価項目

第 II 相パートの有効性評価項目は以下のとおりであった。

主要評価項目：

独立評価委員会判定による癌種に応じた RECIST v1.1 又は RANO に基づく ORR

副次評価項目：

第 II 相パートの各コホートで、以下の項目により、セルペルカチニブの抗腫瘍活性を評価する

- 治験責任医師判定による癌種に応じた RECIST v1.1 又は RANO に基づく ORR
- 腫瘍サイズのベースラインからの最良変化
- DOR
- 腫瘍の種類に応じた RECIST v1.1 又は RANO に基づく独立評価委員会判定による脳病変の ORR
- 脳病変の DOR
- 腫瘍の種類に応じた RECIST v1.1 又は RANO に基づく何らかの効果及び最良効果発現までの期間
- CBR
- PFS
- OS

2.7.3.1.3　統計解析

解析対象集団

本試験の主な解析対象集団を以下に示す。

解析対象集団	含まれる被験者
安全性解析対象集団	治験薬曝露が不十分で MTD 決定目的で入れ替えられた被験者を含め、セルペルカチニブを 1 回以上投与されたすべての被験者
日本人安全性解析対象集団	安全性解析対象集団のうち日本で組み入れられたすべての被験者

Abbreviations: MTD = 最大耐量.

第 I 相パートに登録された被験者で第 II 相パートのいずれかのコホートの適格性を満たす被験者は、第 II 相パートの有効性解析に組み込んだ。

安全性解析対象集団を安全性データの解析に使用した。

なお、安全性解析対象集団で、少なくとも 2 回の投与後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（Eligible Patients）を対象に有効性の解析を実施することとした。

解析方法

ORR の解析は第 I 相パートに登録され第 II 相パートの選択除外基準を満たした被験者、及び第 II 相パートに登録したすべての被験者のうち、治験薬の投与を 1 回以上受けている被験者から構成される安全性解析対象集団で、少なくとも 2 回の投与後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に、独立評価委員会判定が RECIST v1.1 で最良総合効果が CR 又は PR と確定された被験者の割合に基づき、各コホートの ORR を推定し、両側 95%信頼区間とともに表示した。

感度解析として、コホート 1 から 4 に対して治験実施計画書で規定された必要症例数である最初に登録された 55 例、59 例、83 例、55 例を対象とした解析などを実施した。

Waterfall plot を使用し、標的病変の長径和のベースラインからの最大減少を図示した。奏効期間、PFS 及び OS を Kaplan-Meier 法を用いて記述的に要約した。

症例数の設定根拠

<u>第 I 相パート</u>

3+3 デザインに基づき、各用量コホートに 3～6 例を登録することとした。安全性評価委員会が忍容性を確認した一部用量レベルでは、セルペルカチニブの忍容性、薬物動態、及び抗腫瘍効果をさらに評価するため、被験者を 15 例まで拡大することを可能とした。このため、第 I 相パートの被験者数は、安全性プロファイルによって異なる。

<u>第 II 相パート</u>

コホート 1：該当患者にセルペルカチニブを投与したときの期待奏効率を 50%以上であると仮定した。症例数を 55 としたとき、奏効率の正確な両側 95%信頼区間における信頼下限が 30%超となる検出力は 85%と推定される。信頼下限が 30%超となることは臨床的に意味があると判断され、前治療が無効であった、標的分子の特定された患者集団に対し既承認の分子標的薬（オシメルチニブ、クリゾチニブ、アレクチニブなど）でみられる推定奏効率に合致する。

コホート 2：該当患者にセルペルカチニブを投与したときの期待奏効率を 55%以上であると仮定した。症例数を 59 としたとき、奏効率の正確な両側 95%信頼区間における信頼下限が 35%超となる検出力は 85%と推定される。

コホート 3：該当患者にセルペルカチニブを投与したときの期待奏効率を 35%以上であると仮定した。症例数を 83 としたとき、奏効率の正確な両側 95%信頼区間における信頼下限が 20%超となる検出力は 85%と推定される。信頼下限が 20%超となることは、MKI（カボザンチニブ、バンデタニブ）による前治療が無効であり、進行癌を有する患者集団に対し臨床的に意味があると判断される。

コホート 4：該当患者にセルペルカチニブを投与したときの期待奏効率を 50%以上であると仮定した。症例数を 55 としたとき、奏効率の正確な両側 95%信頼区間における信頼下限が 30%超となる検出力は 85%と推定される。

上述の統計学的考察に加え、安全性評価委員会が症例追加を承認した場合は、治験依頼者はその要求に対応すること、及び低頻度で発現する有害事象の特性解析を可能とすることを目的として、上記の症例数を超えた登録（コホート 1～5 にそれぞれ 150 例）を可とする。最大 150 例の症例数であれば、コホート内で真の発現率が 1%又は 2%の有害事象の発現を 1 回以上確認できる確率は、それぞれ 77.9%、95.2%である。他の *RET* 融合陽性固形癌に対応するため、コホート 1 は 200 例までの登録を可とする。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 LOXO-RET-17001 試験結果の要約

本試験は、第 I 相パート及び日本での推奨用量確認パート、並びに第 II 相パートから構成された。

被験者数

RET 融合遺伝子陽性の NSCLC	コホート 1	210 例
	コホート 2	49 例

有効性の結果

既治療（コホート 1）及び未治療（コホート 2）の *RET* 融合遺伝子陽性の固形癌患者に対して、セルペルカチニブによる腫瘍縮小効果が認められた。コホート 1 及び 2 の奏効率はそれぞれ 56.7%及び 76.3%であり、前治療の有無にかかわらず腫瘍縮小効果が認められた。奏効例では奏効の持続が認められた。コホート 1 及び 2 の奏効期間の中央値はそれぞれ 26.71 ヵ月及び到達せずであった。

既治療（コホート 3）及び標準治療（カボザンチニブ、バンデタニブ、又は他の MKI）未治療（コホート 4）の *RET* 遺伝子変異陽性の MTC 患者に対して、セルペルカチニブによる腫瘍縮小効果が認められた。コホート 3 及び 4 の奏効率はそれぞれ 68.3%及び 67.6%であった。前治療の有無にかかわらず腫瘍縮小効果が認められた。奏効例では奏効の持続が認められた。コホート 3 及び 4 の奏効期間の中央値はそれぞれ到達せず及び 21.95 ヵ月であった。

EORTC QLQ-C30 は多くの項目でベースラインからの改善が認められた。

各コホートの ORR 及び DOR の結果を表 2.7.3.2-1 に示す。

表 2.7.3.2-1　第 II 相パートのコホート毎の ORR 及び DOR（Eligible Patients ）

	***RET* Fusion-positive Solid Tumors**				***RET* Mutant MTC**							
	With Standard Therapy		**Without Standard Therapy**		**With Standard Cabozantinib and/or Vandetanib**		**Without Cabozantinib and/or Vandetanib or Other MKI**					
	Cohort 1		**Cohort 2**		**Cohort 3**		**Cohort 4**		**Cohort 5**		**Cohort 6**	
Status	**IRC assessment N = 238**	**Investigator assessment N = 238**	**IRC assessment N = 59**	**Investigator assessment N = 59**	**IRC assessment N = 142**	**Investigator assessment N = 142**	**IRC assessment N = 108**	**Investigator assessment N = 108**	**IRC assessment N = 156**	**Investigator assessment N = 156**	**IRC assessment N = 2**	**Investigator assessment N = 2**
Objective Response Rate (CR + PR)[1], n (%)												
n (%)	135 (56.7)	139 (58.4)	45 (76.3)	46 (78.0)	97 (68.3)	85 (59.9)	73 (67.6)	68 (63.0)	83 (53.2)	70 (44.9)	0 (0.0)	1 (50.0)
95% Confidence Interval	(50.2, 63.1)	(51.9, 64.7)	(63.4, 86.4)	(65.3, 87.7)	(60.0, 75.9)	(51.3, 68.0)	(57.9, 76.3)	(53.1, 72.1)	(45.1, 61.2)	(36.9, 53.0)	(0.0, 84.2)	(1.3, 98.7)
Duration of Response (months)												
Median	26.71	23.98	NE	NE	NE	NE	21.95	NE	13.93	20.30	-	NE
95% CI for Median	17.4, NE	17.5, NE	12.0, NE	12.0, NE	19.1, NE	18.4, NE	21.9, NE	21.9, NE	12.0, NE	13.6, 21.2	-	NE, NE
Minimum, Maximum	1.6+, 29.8+	1.6+, 29.8+	1.5+, 25.4+	1.5+, 29.4+	1.7+, 26.7+	1.8+, 26.0+	1.5+, 24.1+	1.6+, 26.1+	1.7+, 28.5+	1.6+, 26.7+	-	7.4+, 7.4+
Duration of Follow-up (months)												
Median	10.15	11.99	9.13	9.00	9.92	10.18	9.20	9.26	10.15	9.79	-	7.39
25th, 75th Percentiles	6.5, 15.0	7.3, 17.4	5.5, 12.2	5.5, 12.4	5.8, 15.9	6.8, 17.3	3.8, 14.7	5.6, 14.7	5.8, 14.8	5.6, 15.8	-	7.4, 7.4
Rate (%) of Duration of Response												
6 months or more	87.0	86.6	94.7	83.2	91.5	88.9	97.7	100.0	83.5	91.5	-	100.0
95% CI	(79.4, 92.0)	(79.3, 91.5)	(80.6, 98.7)	(66.2, 92.1)	(83.0, 95.9)	(79.0, 94.3)	(84.9, 99.7)	(NE, NE)	(72.1, 90.5)	(80.8, 96.4)	-	(NE, NE)
12 months or more	77.3	72.4	73.4	65.7	80.4	71.2	92.1	97.7	62.7	77.0	-	NE
95% CI	(67.0, 84.8)	(62.5, 80.0)	(50.0, 87.1)	(44.2, 80.6)	(67.9, 88.4)	(56.4, 81.7)	(76.9, 97.4)	(84.6, 99.7)	(47.9, 74.4)	(61.5, 86.9)	-	(NE, NE)

Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete response; IRC = Independent Review Committee; MKI = multikinase inhibitors; MTC = medullary thyroid cancer; N = number of patients in the population; n = number of patients within category; NE = not estimable; PR = partial response; RET = Rearranged during Transfection; + = Censored observation.
1 Objective response rate was defined as the proportion of patients with best overall response of confirmed CR, or PR. Response was confirmed by repeat assessment no less than 28 days.

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

17001 試験の事前規定した 2020 年 3 月 30 日のカットオフデータから、申請者は *RET* 融合遺伝子陽性の NSCLC に対するセルペルカチニブの有用性が認められると考えた。

したがって、本項には、17001 試験の第 II 相コホートで得られた *RET* 融合遺伝子陽性の NSCLC の結果を提示する。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 LOXO-RET-17001 試験の被験者の内訳及び被験者背景

安全性解析対象集団に含まれた NSCLC の被験者数は以下であった。

RET 融合遺伝子陽性の NSCLC	コホート 1	210 例
	コホート 2	49 例

NSCLC の被験者の内訳及び被験者背景を以下に示す。

被験者の内訳 ・ 開始用量ごとの被験者数 ・ データカットオフ時に投与を継続していた被験者数	表 2.7.3.3-1
被験者背景 ・ 男性及び女性の割合 ・ 年齢の中央値	表 2.7.3.3-2
原発部位	表 2.7.3.3-3
前治療	表 2.7.3.6-1
RET 融合遺伝子の状態	表 2.7.3.6-2

表 2.7.3.3-1. 被験者の内訳（安全性解析対象集団）

	***RET* Fusion-positive NSCLC**	
	With Standard Therapy	**Without Standard Therapy**
Disposition	**Cohort 1 N = 210**	**Cohort 2 N = 49**
Starting LOXO-292 Dose (n, %)		
20 mg QD	3 (1.4)	0 (0.0)
20 mg BID	4 (1.9)	0 (0.0)
40 mg BID	6 (2.9)	0 (0.0)
60 mg BID	2 (1.0)	0 (0.0)
80 mg BID	3 (1.4)	1 (2.0)
120 mg BID	7 (3.3)	0 (0.0)
160 mg BID [1]	184 (87.6)	46 (93.9)
200 mg BID	0 (0.0)	0 (0.0)
240 mg BID	1 (0.5)	2 (4.1)
Treatment Status (n, %)		
Discontinued	62 (29.5)	13 (26.5)
Continuing	148 (70.5)	36 (73.5)
Study Status (n, %)		
Discontinued	49 (23.3)	6 (12.2)
Continuing	161 (76.7)	43 (87.8)

Abbreviations: BID = twice daily; LOXO-292 = selpercatinib; N = number of patients in the population; n = number of patients within category; NSCLC = non-small cell lung cancer; QD = once daily; RET = Rearranged during Transfection.
[1] 160 mg BID is the Recommended Phase 2 Dose.

表 2.7.3.3-2. 被験者背景（安全性解析対象集団）

Characteristic	*RET* Fusion-positive NSCLC	
	With Standard Therapy	Without Standard Therapy
	Cohort 1 N = 210	Cohort 2 N = 49
Sex (n, %)		
Male	92 (43.8)	15 (30.6)
Female	118 (56.2)	34 (69.4)
Age (years)		
Median	60.0	64.0
Min - Max	23 - 81	34 - 86

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients within category; NSCLC = non-small cell lung cancer; RET = Rearranged during Transfection.

表 2.7.3.3-3. 原発部位の割合（安全性解析対象集団）

Characteristic	*RET* Fusion-positive NSCLC	
	With Standard Therapy	Without Standard Therapy
	Cohort 1 N = 210	Cohort 2 N = 49
Non-Small Cell Lung Cancer	210 (100.0)	49 (100.0)
Adenocarcinoma	187 (89.0)	44 (89.8)
Large Cell Neuroendocrine Carcinoma	1 (0.5)	0 (0.0)
Squamous Cell Carcinoma	1 (0.5)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	1 (2.0)
Unknown	21 (10.0)	4 (8.2)

Abbreviations: N = number of patients in population; NSCLC = non-small cell lung cancer; RET = Rearranged during Transfection.
Percentage is calculated using the number of patients in the column heading as the denominator.

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 LOXO-RET-17001 試験の有効性

2.7.3.3.2.1.1 ORR

2.7.3.3.2.1.1.1 Eligible patients を対象とした解析結果

既治療及び未治療の *RET* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対して、セルペルカチニブ投与により腫瘍縮小効果が認められた。

奏効例では奏効の持続が認められた。

NSCLC の ORR 及び腫瘍サイズの最良変化率の Waterfall Plot を以下に示す。

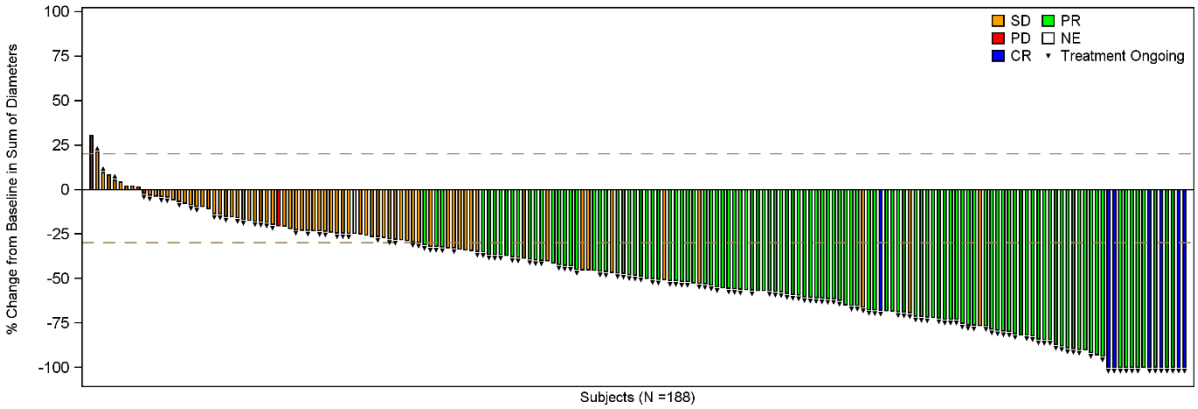
ORR	表 2.7.3.3-4
腫瘍サイズのベースラインからの最良変化率の Waterfall Plot（*RET* 融合遺伝子陽性の NSCLC）	図 2.7.3.3-1

表 2.7.3.3-4. ORR（Eligible Patients）

Status	***RET* Fusion-positive NSCLC**			
	With Standard Therapy		**Without Standard Therapy**	
	Cohort 1		**Cohort 2**	
	IRC assessment N = 204	**Investigator assessment N = 204**	**IRC assessment N = 44**	**Investigator assessment N = 44**
Best Overall Response, n (%)				
Complete response	9 (4.4)	4 (2.0)	1 (2.3)	1 (2.3)
Partial response	107 (52.5)	120 (58.8)	30 (68.2)	32 (72.7)
Partial response, unconfirmed	-	4 (2.0)	-	2 (4.5)
Stable disease	78 (38.2)	62 (30.4)	9 (20.5)	6 (13.6)
Progressive disease	4 (2.0)	5 (2.5)	3 (6.8)	2 (4.5)
Not evaluable	6 (2.9)	9 (4.4)	1 (2.3)	1 (2.3)
Objective Response Rate (CR + PR)[1], n (%)				
n (%)	116 (56.9)	124 (60.8)	31 (70.5)	33 (75.0)
95% Confidence Interval	(49.8, 63.8)	(53.7, 67.5)	(54.8, 83.2)	(59.7, 86.8)

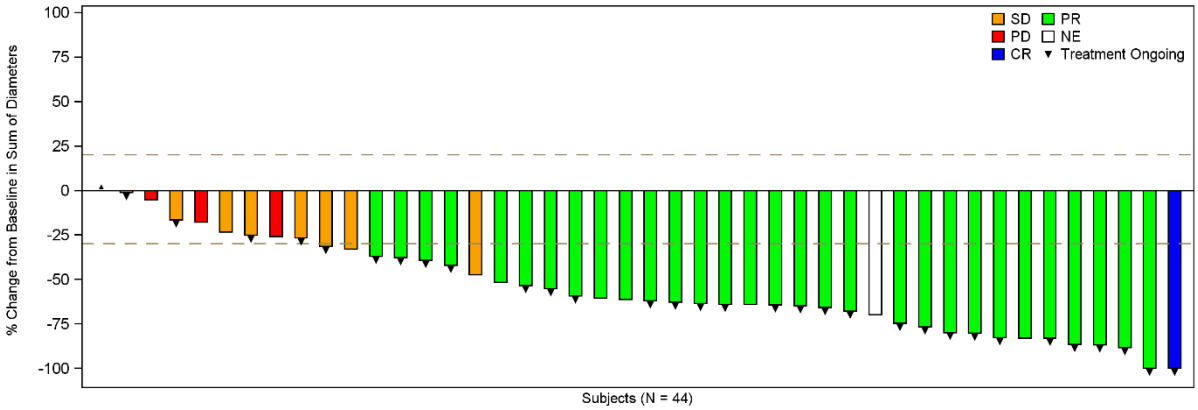
Abbreviations: CR = complete response; IRC = Independent Review Committee; N = number of patients in the population; n = number of patients within category; NSCLC = non-small cell lung cancer; PR = partial response; RET = Rearranged during Transfection.
1 Objective response rate was defined as the proportion of patients with best overall response of confirmed CR, or PR. Response was confirmed by repeat assessment no less than 28 days.

Cohort 1 (N = 204)



Note: Five subjects are not included because they do not have post-baseline target lesion measurement. Eleven subjects are not included because they have non-target lesion only.

Cohort 2 (N = 44)



Abbreviations: CR = complete response; N = number of patients in the population; NE = not evaluable; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease.

図 2.7.3.3-1　独立評価委員会判定による腫瘍サイズのベースラインからの最良変化率の Waterfall Plot（*RET* 融合遺伝子陽性 NSCLC）（Eligible Patients）

2.7.3.3.2.1.1.1.1　奏効例での *RET* 融合遺伝子及び *RET* 遺伝子変異の種類

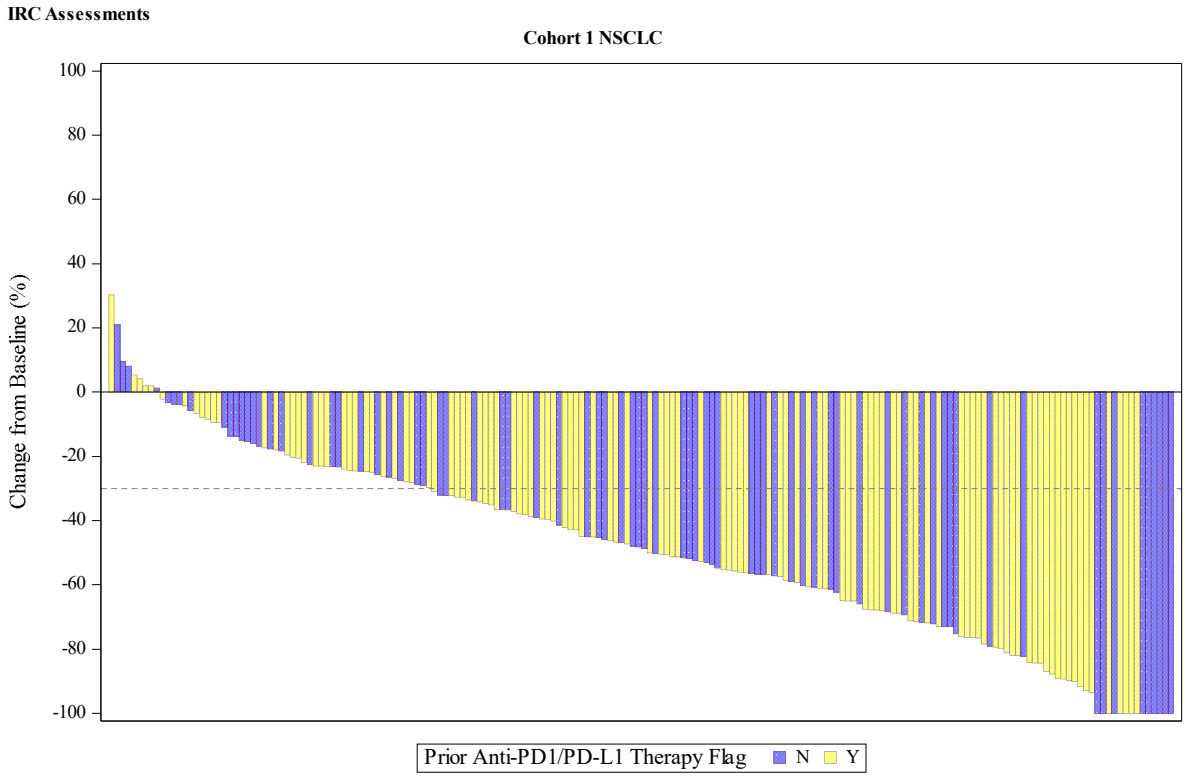
コホート 1 及び 2 の奏効例で認められた *RET* 融合遺伝子には以下が含まれ、*RET* 融合遺伝子の種類にかかわらず奏効が認められた。

奏効例で認められた RET 融合遺伝子（コホート 1 及び 2）	**原発部位**
CCDC6-RET	NSCLC PTC ANAPLASTIC THYROID CANCER POORLY DIFFERENTIATED THYROID CANCER ATYPICAL CARCINOID TUMOR BREAST HURTHLE CELL
KIF5B-RET	NSCLC
NCOA4-RET	NSCLC PTC POORLY DIFFERENTIATED THYROID CANCER SMALL BOWEL ADENOCARCINOMA
ERC1-RET	NSCLC PTC
PRKAR1A-RET	NSCLC PANCREAS
RUFY3-RET	PTC
CLIP1-RET FUSION	NSCLC
KIF13A	NSCLC
ARHGAP12-RET	NSCLC
AR-RET; KIF5B-RET	NSCLC
C10ORF118-RET	PTC
ETV6-RET	SALIVARY GLAND ADENOCARCINOMA
KIAA1217-RET	PTC
RET-CGNL1-RET FUSION	PANCREAS
SLC12A2-RET	NSCLC
SPECC1L-RET	PTC PANCREAS

2.7.3.3.2.1.1.1.2　　前治療別の ORR

コホート 1 では前治療としての PD-1/PD-L1 阻害剤の有無にかかわらず奏効例が認められた。

前治療別の waterfall plot を図 2.7.3.3-2 に示す。



*a - Eligible patients are defined as patients who had the opportunity to be followed for at least two post-baseline scans (treated on o r before [redacted] 20[redacted]).

Abbreviations: IRC = Independent Review Committee; NSCLC = non-small cell lung cancer; PD-1 = Programmed cell death protein-1; PD-L1 = Programmed death-ligand 1.

図 2.7.3.3-2 独立評価委員会判定による前治療別の waterfall plot（Eligible Patients）

2.7.3.3.2.1.1.1.2　　第 II 相パートのみの Eligible Patients を対象とした解析結果

ORR、腫瘍サイズの最良変化率の Waterfall Plot、Swimmers Plot 及び Spider Plot を以下に示す。

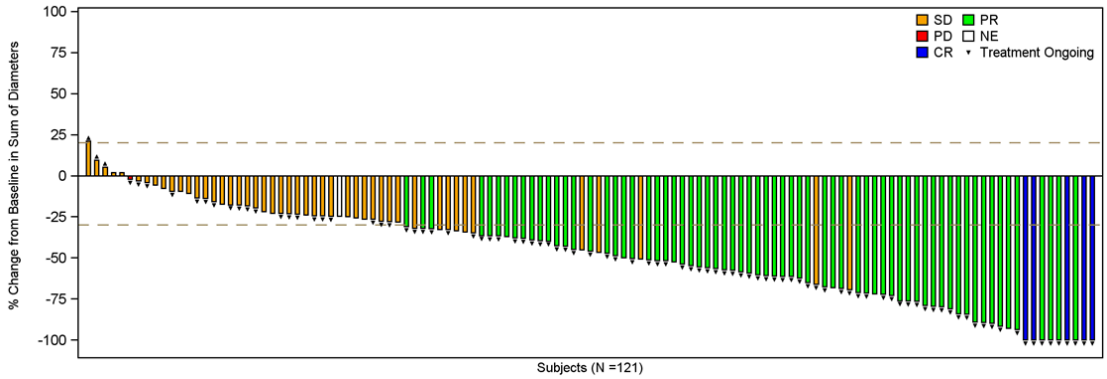
ORR	表 2.7.3.3-5
腫瘍サイズのベースラインからの最良変化率の Waterfall Plot（*RET* 融合遺伝子陽性 NSCLC）	図 2.7.3.3-3
抗腫瘍効果を示した治療期間の Swimmers Plot（*RET* 融合遺伝子陽性 NSCLC）	図 2.7.3.6-1
腫瘍サイズのベースラインからの変化率の Spider Plot（*RET* 融合遺伝子陽性 NSCLC）	図 2.7.3.6-2

表 2.7.3.3-5. ORR（Eligible Patients of Phase 2 Portion）

Status	***RET* Fusion-positive NSCLC**	
	With Standard Therapy	**Without Standard Therapy**
	Cohort 1	**Cohort 2**
	IRC assessment N = 134	**IRC assessment N = 35**
Best Overall Response (n, %) [1]		
Complete response	7 (5.2)	1 (2.9)
Partial response	67 (50.0)	24 (68.6)
Stable disease	55 (41.0)	7 (20.0)
SD*	40 (29.9)	5 (14.3)
Progressive disease	1 (0.7)	2 (5.7)
Not evaluable	4 (3.0)	1 (2.9)
Objective Response Rate (CR + PR) [2,3]		
Number of Patients (n, %)	74 (55.2)	25 (71.4)
95% Confidence Interval	(46.4, 63.8)	(53.7, 85.4)

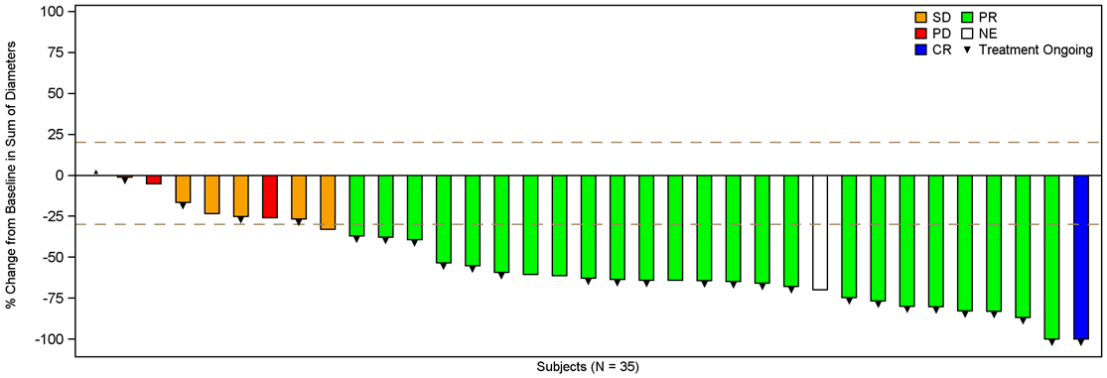
Abbreviations: CR = complete response; IRC = Independent Review Committee; N = number of patients in the population; n = number of patients within category; NSCLC = non-small cell lung cancer; PR = partial response; RET = Rearranged during Transfection; SD = stable disease.
Percentage is calculated based on the number of patients in the column heading as the denominator.
Eligible patients are defined as patients who had the opportunity to be followed for at least two post-baseline scans (treated on or before [redacted]20[redacted]).
* Indicates SD lasting >= 16 weeks following initiation of LOXO-292 until the earliest date of documented disease progression or death (whatever the cause), or date of right-censored condition as defined in SAP section 10.7.
[1] Based on IRC assessments using RECIST (version 1.1).
[2] Objective Response Rate (%) is defined as the proportion of patients with best overall response of confirmed CR, or PR. Response was confirmed by a repeat assessment no less than 28 days.
[3] 95% confidence interval was calculated using Clopper-Pearson method.

Cohort 1 (N = 134)



Eligible patients are defined as patients who had the opportunity to be followed for at least two post-baseline scans (treated on or before [redacted]20[redacted]).
For each subject, the best percent change from baseline in the sum of diameters for all target lesions is represented by a vertical bar.
Three subjects are not included because they do not have post-baseline target lesion measurement. Ten subjects are not included because they have non-target lesion only.
Baseline is defined as the last available measurement prior to the first dose of LOXO-292.
SD includes Non-CR/Non-PD.

Cohort 2 (N = 35)



Eligible patients are defined as patients who had the opportunity to be followed for at least two post-baseline scans (treated on or before [redacted]20[redacted]).
For each subject, the best percent change from baseline in the sum of diameters for all target lesions is represented by a vertical bar.
Baseline is defined as the last available measurement prior to the first dose of LOXO-292.
SD includes Non-CR/Non-PD.
Abbreviations: CR = complete response; N = number of patients in the population; NE = not evaluable; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease.

図 2.7.3.3-3　独立評価委員会判定による腫瘍サイズのベースラインからの最良変化率の Waterfall Plot（*RET* 融合遺伝子陽性 NSCLC）（Eligible Patients of Phase 2 Portion）

2.7.3.3.2.1.2　TTR

NSCLC の TTR の結果を表 2.7.3.3-6 に示す。

表 2.7.3.3-6　TTR（Eligible Patients）

Status	*RET* Fusion-positive NSCLC			
	With Standard Therapy		Without Standard Therapy	
	Cohort 1		Cohort 2	
	IRC assessment N = 204	Investigator assessment N = 204	IRC assessment N = 44	Investigator assessment N = 44
Patients with Best Response of Confirmed CR or PR	116	124	31	33
Time to Response (months)				
Median	1.86	1.84	1.77	1.77
25th, 75th Percentiles	1.7, 3.7	1.7, 1.9	1.6, 1.9	1.7, 1.9
Minimum, Maximum	0.7, 13.7	0.7, 10.9	0.7, 3.7	0.9, 5.6
Time to Response (n, %)				
< 2 months	75 (64.7)	97 (78.2)	26 (83.9)	27 (81.8)
≥ 2 to 4 months	18 (15.5)	20 (16.1)	5 (16.1)	4 (12.1)
≥ 4 to 6 months	12 (10.3)	4 (3.2)	0 (0.0)	2 (6.1)
≥ 6 to 9 months	6 (5.2)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥ 9 months	5 (4.3)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Time to Best Response (months)				
Median	1.87	1.84	1.77	1.81
25th, 75th Percentiles	1.8, 3.7	1.7, 1.9	1.6, 1.9	1.7, 1.9
Minimum, Maximum	0.7, 13.7	0.7, 10.9	0.7, 3.7	0.9, 5.6
Time to Best Response (n, %)				
< 2 months	72 (62.1)	95 (76.6)	26 (83.9)	26 (78.8)
≥ 2 to 4 months	18 (15.5)	20 (16.1)	5 (16.1)	5 (15.2)
≥ 4 to 6 months	12 (10.3)	5 (4.0)	0 (0.0)	2 (6.1)
≥ 6 to 9 months	7 (6.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥ 9 months	7 (6.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: CR = complete response; IRC = Independent Review Committee; N = number of patients in the population; n = number of patients within category; NSCLC = non-small cell lung cancer; PR = partial response; RET = Rearranged during Transfection; TTR = Time to response.

2.7.3.3.2.1.3　DOR

NSCLC の DOR の結果を以下に示す。

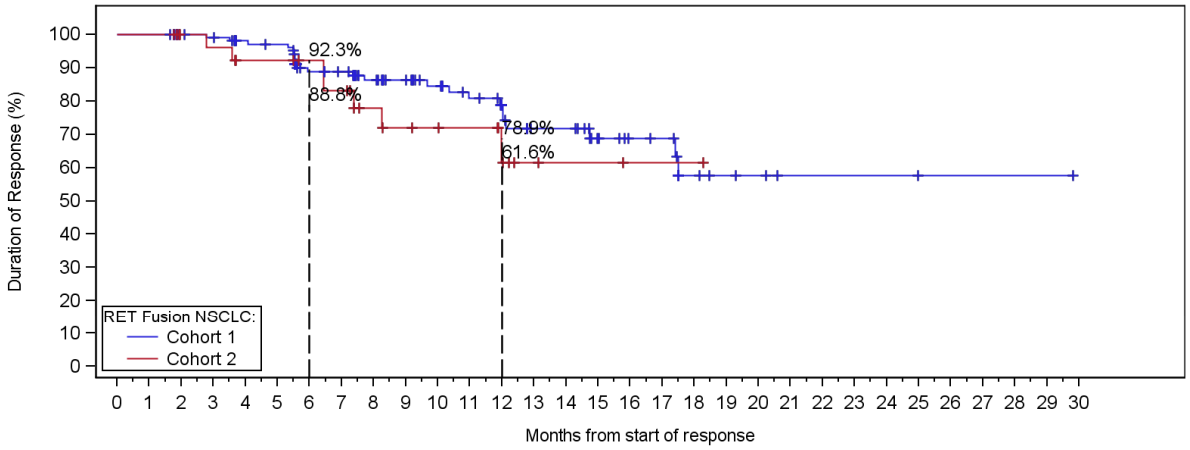
DOR	表 2.7.3.3-7
DOR の Kaplan-Meier Plot（*RET* 融合遺伝子陽性 NSCLC）	図 2.7.3.3-4

表 2.7.3.3-7　DOR（Eligible Patients）

Status	***RET* Fusion-positive NSCLC**			
	With Standard Therapy		**Without Standard Therapy**	
	Cohort 1		**Cohort 2**	
	IRC assessment N = 204	**Investigator assessment N = 204**	**IRC assessment N = 44**	**Investigator assessment N = 44**
Patients with Best Response of Confirmed CR or PR	116	124	31	33
Response Status (n, %)				
Disease Progression	19 (16.4)	30 (24.2)	7 (22.6)	10 (30.3)
Died (No Disease Progression Beforehand)	4 (3.4)	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Censored	93 (80.2)	91 (73.4)	24 (77.4)	23 (69.7)
Duration of Response (n, %)				
< 6 months	38 (32.8)	37 (29.8)	11 (35.5)	16 (48.5)
≥ 6 to 12 months	44 (37.9)	45 (36.3)	14 (45.2)	10 (30.3)
≥ 12 to 18 months	27 (23.3)	32 (25.8)	5 (16.1)	5 (15.2)
≥ 18 to 24 months	5 (4.3)	6 (4.8)	1 (3.2)	2 (6.1)
≥ 24 months	2 (1.7)	4 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Duration of Response (months)				
Median	NE	23.98	NE	NE
95% CI for Median	17.4, NE	16.6, NE	8.2, NE	7.4, NE
Minimum, Maximum	1.6+, 29.8+	1.6+, 29.8+	1.8+, 18.3+	1.8+, 21.4+
Duration of Follow-up (months)				
Median	10.12	11.99	8.28	11.86
25th, 75th Percentiles	6.5, 15.0	7.4, 16.6	5.5, 12.2	5.4, 12.4
Rate (%) of Duration of Response				
6 months or more	88.8	87.7	92.3	76.9
95% CI	(80.7, 93.6)	(80.2, 92.6)	(72.6, 98.0)	(55.4, 89.0)
12 months or more	78.9	73.1	61.6	53.4
95% CI	(67.5, 86.6)	(62.7, 81.1)	(32.5, 81.2)	(28.9, 72.8)

Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete response; DOR = duration of response; IRC = Independent Review Committee; N = number of patients in the population; n = number of patients within category; NE = not estimable; NSCLC = non-small cell lung cancer; PR = partial response; RET = Rearranged during Transfection; + = Censored observation.

Cohorts 1 and 2



No. at Risk:

Cohort 1	116	116	108	106	99	97	78	75	63	57	50	43	34	27	27	19	15	14	7	5	4	2	2	2	2	1	1	1	1	1	0
Cohort 2	31	31	26	25	22	22	20	18	13	11	10	9	6	3	2	2	1	1	1	0											

Note: + = Censored.
Cohort 1: RET Fusion NSCLC with Standard First-line Therapy (N=116); Median DOR (95% CI): not reached (17.41, NE) months.
Cohort 2: RET Fusion NSCLC without Standard First-line Therapy (N= 31); Median DOR (95% CI): not reached (8.25, NE) months.
Eligible patients are defined as patients who had the opportunity to be followed for at least two post-baseline scans (treated on or before [redacted]20[redacted]).

Abbreviations: CI = confidence interval; DOR = duration of response; N = number of patients in the population; NE = not estimable; NSCLC = non-small cell lung cancer; RET = Rearranged during Transfection.

図 2.7.3.3-4　独立評価委員会判定による DOR の Kaplan-Meier Plot（*RET* 融合遺伝子陽性 NSCLC）（Eligible Patients）

2.7.3.3.2.1.4 PFS

NSCLC の PFS の結果を以下に示す。

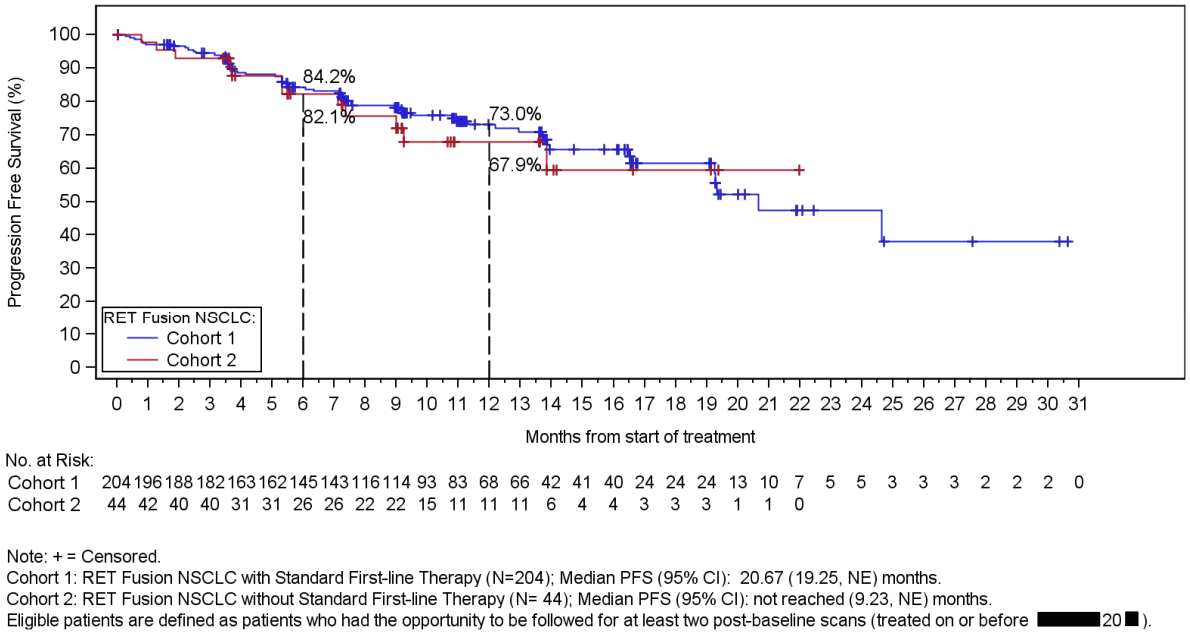
PFS	表 2.7.3.3-8
PFS の Kaplan-Meier Plot（*RET* 融合遺伝子陽性 NSCLC）	図 2.7.3.3-5

表 2.7.3.3-8 PFS（Eligible Patients）

Status	***RET* Fusion-positive NSCLC**			
	With Standard Therapy		**Without Standard Therapy**	
	Cohort 1		**Cohort 2**	
	IRC assessment N = 204	**Investigator assessment N = 204**	**IRC assessment N = 44**	**Investigator assessment N = 44**
Progression Status (n %) [1]				
Disease Progression	45 (22.1)	56 (27.5)	11 (25.0)	13 (29.5)
Died (No Disease Progression Beforehand)	14 (6.9)	10 (4.9)	1 (2.3)	2 (4.5)
Censored	145 (71.1)	138 (67.6)	32 (72.7)	29 (65.9)
Duration of Progression-free Survival (n, %)				
< 6 months	59 (28.9)	60 (29.4)	18 (40.9)	17 (38.6)
≥ 6 to 12 months	77 (37.7)	74 (36.3)	15 (34.1)	16 (36.4)
≥ 12 to 18 months	44 (21.6)	44 (21.6)	8 (18.2)	7 (15.9)
≥ 18 to 24 months	19 (9.3)	19 (9.3)	3 (6.8)	3 (6.8)
≥ 24 months	5 (2.5)	7 (3.4)	0 (0.0)	1 (2.3)
Duration of Progression-Free Survival (months)				
Median	20.67	19.52	NE	NE
95% CI for Median	19.3, NE	16.8, NE	9.2, NE	9.2, NE
Minimum, Maximum	0.0+, 30.6+	0.0+, 30.6+	0.0+, 22.0+	0.0+, 24.8+
Duration of Follow-up (months)				
Median	11.14	13.60	10.64	10.84
25th, 75th Percentiles	7.4, 16.5	9.0, 16.6	5.5, 13.8	7.2, 14.2
Rate (%) of Progression-Free Survival				
6 months or more	84.2	81.6	82.1	79.4
95% CI	(78.2, 88.7)	(75.3, 86.4)	(66.0, 91.1)	(62.8, 89.2)
12 months or more	73.0	68.0	67.9	57.6
95% CI	(65.4, 79.2)	(60.0, 74.7)	(48.7, 81.2)	(37.8, 73.2)

Abbreviations: CI = confidence interval; IRC = Independent Review Committee; N = number of patients in the population; n = number of patients within category; NE = not estimable; NSCLC = non-small cell lung cancer; PFS = progression-free survival; RET = Rearranged during Transfection; + = Censored observation.
1 Status as of the patient's last disease assessment on or before 30 Mar 2020.

Cohorts 1 and 2



Note: + = Censored.
Cohort 1: RET Fusion NSCLC with Standard First-line Therapy (N=204); Median PFS (95% CI): 20.67 (19.25, NE) months.
Cohort 2: RET Fusion NSCLC without Standard First-line Therapy (N= 44); Median PFS (95% CI): not reached (9.23, NE) months.
Eligible patients are defined as patients who had the opportunity to be followed for at least two post-baseline scans (treated on or before [redacted]20[redacted]).

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the population; NE = not estimable; NSCLC = non-small cell lung cancer; PFS = progression-free survival; RET = Rearranged during Transfection.

図 2.7.3.3-5 独立評価委員会判定による PFS の Kaplan-Meier Plot（*RET* 融合遺伝子陽性 NSCLC）（Eligible Patients）

2.7.3.3.2.1.5　OS

NSCLC の OS の結果を以下に示す。

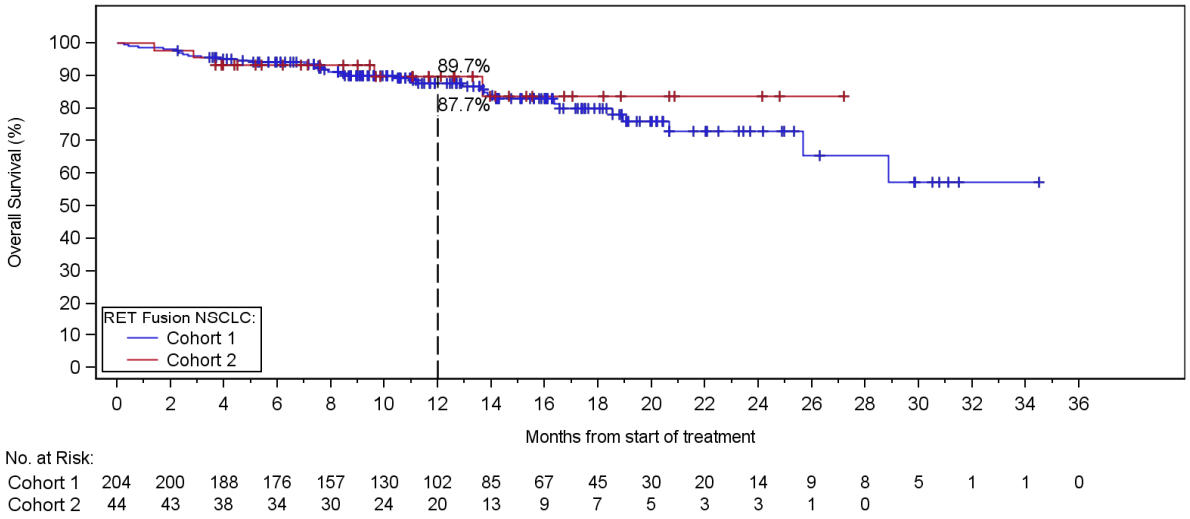
OS	表 2.7.3.3-9
OS の Kaplan-Meier Plot（*RET* 融合遺伝子陽性 NSCLC）	図 2.7.3.3-6

表 2.7.3.3-9　OS（Eligible Patients）

Status	***RET* Fusion-positive NSCLC**	
	With Standard Therapy	**Without Standard Therapy**
	Cohort 1 N = 204	**Cohort 2 N = 44**
Survival Status (n %) [1]		
Dead	34 (16.7)	5 (11.4)
Alive	170 (83.3)	39 (88.6)
Duration of Overall Survival (months)		
Median	NE	NE
95% CI for Median	25.7, NE	NE, NE
Minimum, Maximum	0.3, 34.5+	1.4, 27.2+
Duration of Follow-up (months)		
Median	13.70	12.12
25th, 75th Percentiles	9.2, 18.8	7.6, 15.5
Rate (%) of Overall Survival		
12 months or more	87.7	89.7
95% CI	(81.8, 91.8)	(74.4, 96.1)

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the population; n = number of patients within category; NE = not estimable; NSCLC = non-small cell lung cancer; OS = overall survival; RET = Rearranged during Transfection; + = Censored observation.
1 Status as of the patient's last survival status on or before 30 Mar 2020.

Cohorts 1 and 2



No. at Risk:

Cohort 1	204	200	188	176	157	130	102	85	67	45	30	20	14	9	8	5	1	1	0
Cohort 2	44	43	38	34	30	24	20	13	9	7	5	3	3	1	0				

Note: + = Censored.
Cohort 1: RET Fusion NSCLC with Standard First-line Therapy (N=204); Median OS (95% CI): not reached (25.66, NE) months.
Cohort 2: RET Fusion NSCLC without Standard First-line Therapy (N= 44); Median OS (95% CI): not reached (NE, NE) months.
Eligible patients are defined as patients who had the opportunity to be followed for at least two post-baseline scans (treated on or before [redacted]).

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the population; NE = not estimable; NSCLC = non-small cell lung cancer; OS = overall survival; RET = Rearranged during Transfection.

図 2.7.3.3-6　OS の Kaplan-Meier Plot（*RET* 融合遺伝子陽性 NSCLC）（Eligible Patients）

2.7.3.3.2.1.6　脳転移を有する患者の ORR 及び DOR

脳転移を有する患者の ORR 及び DOR の結果を以下に示す。

脳転移を有する患者の ORR	表 2.7.3.3-10
脳転移を有する患者の DOR	表 2.7.3.3-11
DOR の Kaplan-Meier Plot（脳転移を有する患者）	図 2.7.3.3-7

表 2.7.3.3-10　脳転移を有する患者の ORR（Eligible Patients）

Status	CNS metastasis patients N = 101
CNS Best Overall Response, n (%)	
Complete response	31 (30.7)
Partial response	17 (16.8)
Stable disease	3 (3.0)
Non-CR/Non-PD	36 (35.6)
Progressive disease	6 (5.9)
Not evaluable	4 (4.0)
Undefined[1]	4 (4.0)
CNS Objective Response Rate (CR + PR)[2], n (%)	
n (%)	48 (47.5)
95% Confidence Interval	(37.5, 57.7)

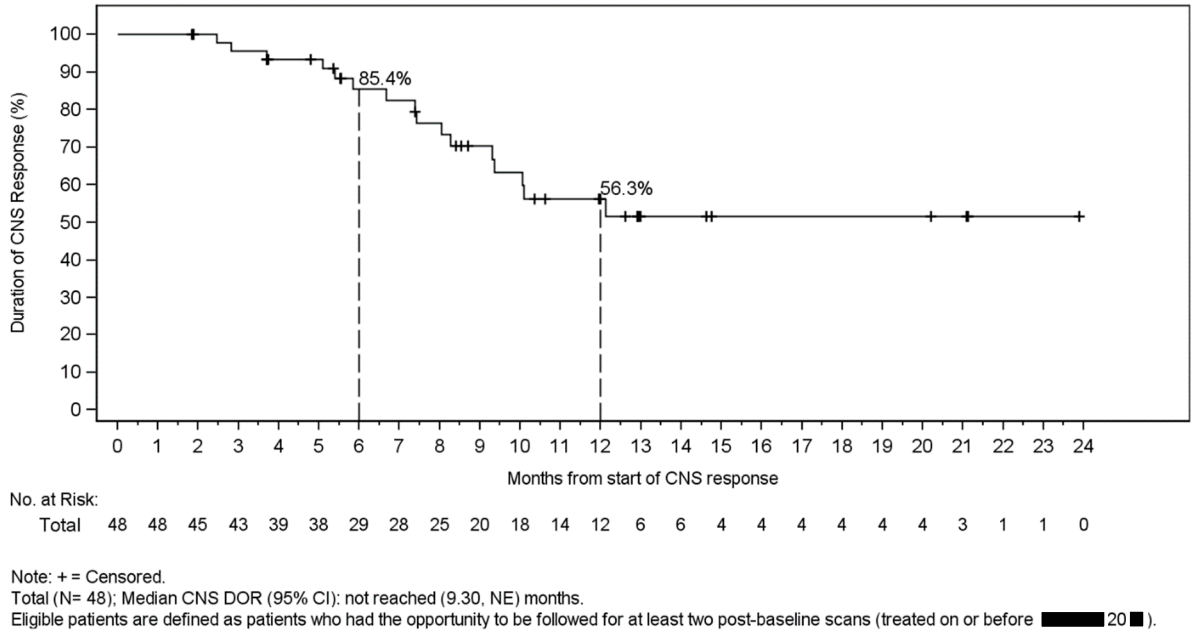
Abbreviations: CNS = central nervous system; CR = complete response; N = number of patients in the population; n = number of patients within category; ORR = objective response rate; PD = progressive disease; PR = partial response.
1 Subjects [redacted], [redacted], [redacted] and [redacted] were assessed by investigator as having non-target brain lesion at baseline, but no disease was identified by IRC.
2 CNS Objective response rate was defined as the proportion of patients with best overall response of confirmed CR, or PR. Response was confirmed by repeat assessment no less than 28 days.

表 2.7.3.3-11　脳転移を有する患者の DOR（Eligible Patients）

Status	CNS metastasis patients N = 101
Patients with CNS Best Response of CR or PR	48
Response Status (n, %)	
Disease Progression	12 (25.0)
Died (No Disease Progression Beforehand)	4 (8.3)
Censored	32 (66.7)
CNS Duration of Response (n, %)	
< 6 months	19 (39.6)
≥ 6 to 12 months	17 (35.4)
≥ 12 to 18 months	8 (16.7)
≥ 18 to 24 months	4 (8.3)
CNS Duration of Response (months)	
Median	NE
95% CI for Median	9.3, NE
Minimum, Maximum	1.8+, 23.9+
CNS Duration of Follow-up (months)	
Median	11.96
25th, 75th Percentiles	5.6, 13.0
Rate (%) of CNS Duration of Response	
6 months or more	85.4
95% CI	(70.2, 93.2)
12 months or more	56.3
95% CI	(37.6, 71.3)

Abbreviations: CI = confidence interval; CNS = central nervous system; DOR = duration of response; N = number of patients in the population; n = number of patients within category; NE = not estimable; + = Censored observation.

Cohorts 1 through 6



Note: + = Censored.
Total (N= 48); Median CNS DOR (95% CI): not reached (9.30, NE) months.
Eligible patients are defined as patients who had the opportunity to be followed for at least two post-baseline scans (treated on or before [redacted]20[redacted]).

Abbreviations: CI = confidence interval; CNS = central nervous system; DOR = duration of response; N = number of patients in the population; NE = not estimable.

図 2.7.3.3-7　DOR の Kaplan-Meier Plot（脳転移を有する患者）（Eligible Patients）

2.7.3.3.2.1.7　部分集団における結果の比較

2.7.3.3.2.1.7.1　日本人集団の結果

2.7.3.3.2.1.7.1.1　被験者の内訳及び被験者背景

日本人安全性解析対象集団での *RET* 融合遺伝子陽性の NSCLC の被験者の内訳及び被験者背景を以下に示す。

被験者の内訳 ・　開始用量ごとの被験者数 ・　データカットオフ時に投与を継続していた被験者数	表 2.7.3.3-12
被験者背景 ・　男性及び女性の割合 ・　年齢の中央値	表 2.7.3.3-13
原発部位	表 2.7.3.3-14
前治療	表 2.7.3.6-3
RET 融合遺伝子の状態	表 2.7.3.6-4

表 2.7.3.3-12. 被験者の内訳（日本人安全性解析対象集団）

Disposition	*RET* Fusion-positive NSCLC	
	With Standard Therapy	Without Standard Therapy
	Cohort 1 N = 44	Cohort 2 N = 4
Starting LOXO-292 Dose (n, %)		
20 mg QD	0 (0.0)	0 (0.0)
20 mg BID	0 (0.0)	0 (0.0)
40 mg BID	0 (0.0)	0 (0.0)
60 mg BID	0 (0.0)	0 (0.0)
80 mg BID	0 (0.0)	0 (0.0)
120 mg BID	0 (0.0)	0 (0.0)
160 mg BID [1]	44 (100.0)	4 (100.0)
200 mg BID	0 (0.0)	0 (0.0)
240 mg BID	0 (0.0)	0 (0.0)
Treatment Status (n, %)		
Discontinued	5 (11.4)	1 (25.0)
Continuing	39 (88.6)	3 (75.0)
Study Status (n, %)		
Discontinued	3 (6.8)	1 (25.0)
Continuing	41 (93.2)	3 (75.0)

Abbreviations: BID = twice daily; LOXO-292 = selpercatinib; N = number of patients in the population; n = number of patients within category; NSCLC = non-small cell lung cancer; QD = once daily; RET = Rearranged during Transfection.
[1] 160 mg BID is the Recommended Phase 2 Dose.

表 2.7.3.3-13. 被験者背景（日本人安全性解析対象集団）

Characteristic	*RET* Fusion-positive NSCLC	
	With Standard Therapy	Without Standard Therapy
	Cohort 1 N = 44	Cohort 2 N = 4
Sex (n, %)		
Male	18 (40.9)	2 (50.0)
Female	26 (59.1)	2 (50.0)
Age (years)		
Median	58.5	64.0
Min - Max	28 - 80	36 - 71

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients within category; NSCLC = non-small cell lung cancer; RET = Rearranged during Transfection.

表 2.7.3.3-14. 原発部位の割合（日本人安全性解析対象集団）

Characteristic	*RET* Fusion-positive NSCLC	
	With Standard Therapy	Without Standard Therapy
	Cohort 1 N = 44	Cohort 2 N = 4
Non-Small Cell Lung Cancer	44 (100.0)	4 (100.0)
Adenocarcinoma	43 (97.7)	3 (75.0)
Unknown	1 (2.3)	1 (25.0)

Abbreviations: N = number of patients in population; NSCLC = non-small cell lung cancer; RET = Rearranged during Transfection.
Percentage is calculated using the number of patients in the column heading as the denominator.

2.7.3.3.2.1.7.1.2 有効性

ORR

既治療の *RET* 融合遺伝子陽性の日本人 NSCLC 患者（コホート 1）では、評価可能な 38 例中 20 例（52.6%）で確定した部分奏効が見られた。また、1 例に確定した完全奏効が見られた。

NSCLC の ORR の結果及び腫瘍サイズの最良変化率の Waterfall Plot を以下に示す。

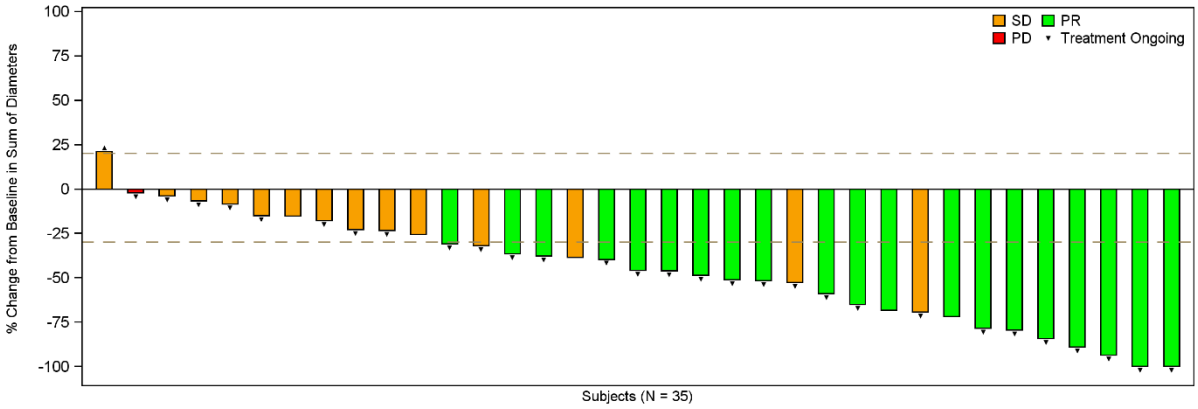
ORR	表 2.7.3.3-15
腫瘍サイズのベースラインからの最良変化率の Waterfall Plot（日本人 *RET* 融合遺伝子陽性の NSCLC）	図 2.7.3.3-8

表 2.7.3.3-15. ORR（日本人の Eligible Patients）

Status	***RET* Fusion-positive NSCLC**			
	With Standard Therapy		**Without Standard Therapy**	
	Cohort 1		**Cohort 2**	
	IRC assessment N = 38	**Investigator assessment N = 38**	**IRC assessment N = 1**	**Investigator assessment N = 1**
Best Overall Response, n (%)				
Complete response	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Partial response	20 (52.6)	26 (68.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Partial response, unconfirmed	-	0 (0.0)	-	0 (0.0)
Stable disease	16 (42.1)	11 (28.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Progressive disease	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (100.0)
Not evaluable	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Objective Response Rate (CR + PR)[1], n (%)				
n (%)	21 (55.3)	26 (68.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
95% Confidence Interval	(38.3, 71.4)	(51.3, 82.5)	(0.0, 97.5)	(0.0, 97.5)

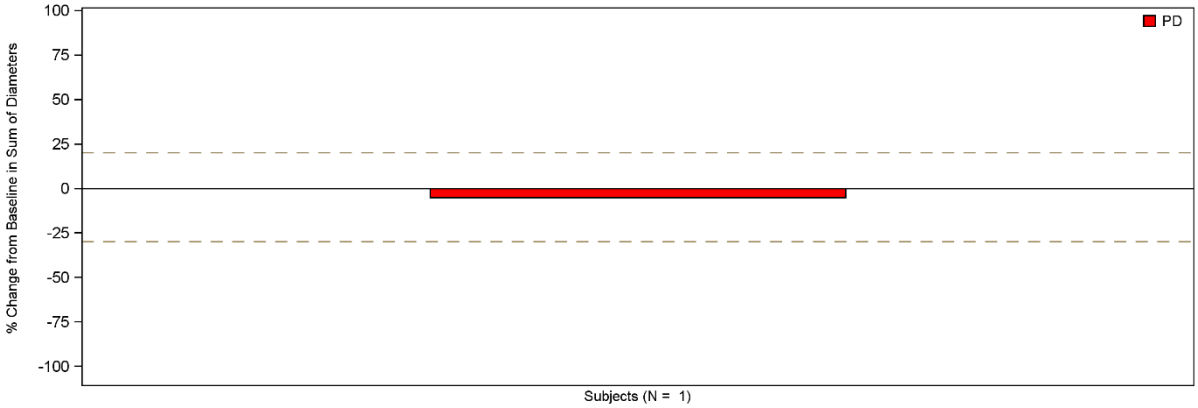
Abbreviations: CR = complete response; IRC = Independent Review Committee; N = number of patients in the population; n = number of patients within category; NSCLC = non-small cell lung cancer; ORR = objective response rate; PR = partial response; RET = Rearranged during Transfection.
1 Objective response rate was defined as the proportion of patients with best overall response of confirmed CR, or PR. Response was confirmed by repeat assessment no less than 28 days.

Cohort 1 (N = 38)



Note: Three subjects are not included because they have non-target lesion only.

Cohort 2 (N = 1)



Abbreviations: N = number of patients in the population; NSCLC = non-small cell lung cancer; PD = progressive disease; PR = partial response; RET = Rearranged during Transfection; SD = stable disease.

図 2.7.3.3-8　独立評価委員会判定による腫瘍サイズのベースラインからの最良変化率の Waterfall Plot（日本人 *RET* 融合遺伝子陽性 NSCLC）（Eligible Patients）

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

17001 試験の結果から、*RET* 融合遺伝子陽性 NSCLC に対するセルペルカチニブの推奨用量は 160 mg BID である。

<u>第 I 相パートで RP2D を 160 mg BID に決定した</u>

第 I 相パートで DLT は 160 mg BID で 1 例（薬物過敏症）、240 mg BID で 2 例（血小板減少症及び腫瘍崩壊症候群）に認められた。この結果及び非臨床モデルにより予測された薬物動態の解析結果を踏まえ、RP2D を 160 mg BID と決定した。

また、日本での推奨用量確認集団では DLT の発現は認められず、第 I 相パートで決定した RP2D である 160 mg BID の日本人患者に対する忍容性が確認されたため、第 II 相パートに日本からも参加した。

第 II 相パートで RP2D での良好な成績が示された

17001 試験の第 II 相パートの結果から、原発部位及び *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 NSCLC に対して有効性が示された。また、コホート 1 では前治療としての PD-1/PD-L1 阻害剤の有無にかかわらず奏効例が認められた。

安全性に関して、先行する *RET* 阻害剤の安全性プロファイルと比較して大きな問題となる事象は認められなかった（第 2.7.4 項）。セルペルカチニブとの因果関係を否定できない投与中止に至った TEAE の発現割合は 2.1%であり（第 2.7.4.2.1.4.1 項）、セルペルカチニブ投与により認められた TEAE は、適切なモニタリングと処置によって管理可能と考えられた。

日本人集団でも 160 mg BID は適切と判断できる

コホート 1 の日本人集団の評価可能な 38 例中 20 例で確定した部分奏効及び 1 例に確定した完全奏効が見られ（第 2.7.3.3.2.1.7.1.2 項）、全体集団と同様の結果が示された。

現時点では有効性の評価に含まれた日本人被験者は限定的であるものの、以下の理由を考慮すると、既治療及び未治療の *RET* 融合遺伝子陽性 NSCLC に対して、日本人患者を含めて有効性が期待できると考える。

- 標準治療が国内外で同様

  RET 融合遺伝子陽性 NSCLC に対する現在の治療法及びその反応性も国内外で大きく異なっていない（第 2.5.1.2 項）。なお、17001 試験実施中に RET に特異的な分子標的薬がなかったことは国内と外国で同じ状況である。
- 非臨床試験で癌種によるセルペルカチニブの反応性に差異がない

  非臨床試験では *RET* 融合遺伝子陽性 NSCLC で抗腫瘍活性が認められ、KIF5B-*RET*、CCDC6-*RET* などのいずれの *RET* 融合遺伝子においても抗腫瘍活性が認められている。
- 薬物動態に明らかな国内外差がない

  17001 試験の結果、日本人集団と外国人集団のセルペルカチニブの曝露量に臨床上考慮すべき差異は認められなかった（第 2.7.2 項）。
- 17001 試験のコホート 1 及び 2 の結果、既治療及び未治療の *RET* 融合遺伝子陽性 NSCLC に対する有効性が認められている（第 2.7.3 項）。
- 17001 試験では、外国患者で決定された RP2D の日本人患者への適切性が確認されている（第 2.7.6.12 項）。また、引き続き実施された第 II 相パートにおいても日本人集団に特別な安全性の懸念は示されていない（第 2.7.4 項）。
- 17001 試験では、*RET* 融合遺伝子陽性 NSCLC 既治療例（コホート 1）の日本人集団と全体集団で同様の有効性が示されている。
- 17001 試験では、*RET* 融合遺伝子陽性 NSCLC 未治療例（コホート 2）の現時点での日本人集団の有効性評価症例は 1 例のみである。しかしながら、コホート 1 の NSCLC 患者で全体集団と日本人集団で同様の有効性が示されていること、また、他剤において少数例であるものの *RET* 融合遺伝子陽性 NSCLC に対して外国人集団と日本人集団との間で有効性に大きな違いが認められていないこと（第 2.5.1.2.1 項）から、*RET* 融合遺伝子陽性 NSCLC 未治療例に対してセルペルカチニブの反応性が全体集団と日本人集団との間で異なる可能性は低いと考える。

- 日本人集団に特別な安全性の懸念はこれまでの臨床試験では示されていない（第 2.7.4 項）。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

効果の持続、耐薬性に関する長期投与を目的とした試験は実施していない。

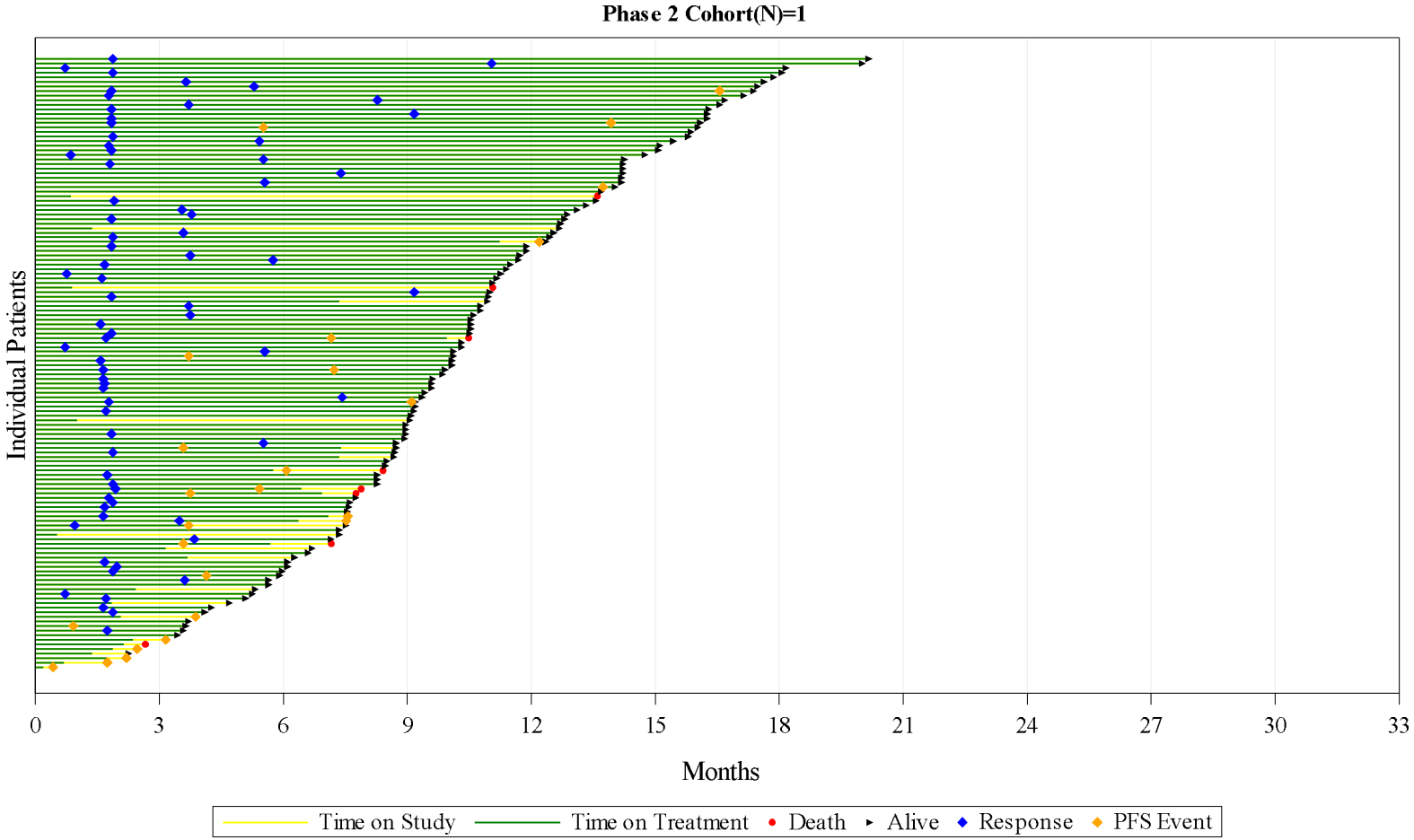
2.7.3.6　付録



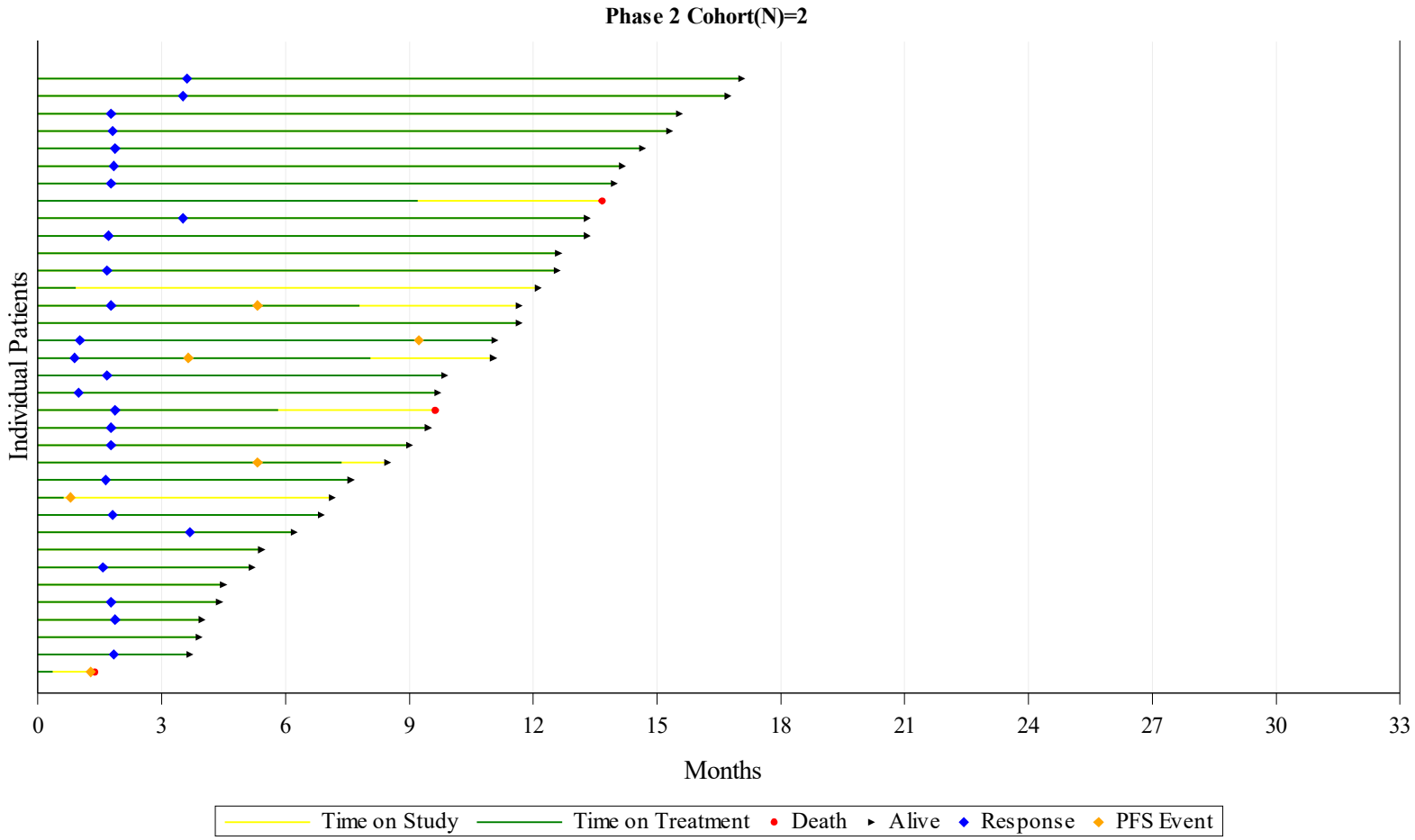
図 2.7.3.6-1 独立評価委員会判定による抗腫瘍効果を示した治療期間の Swimmers Plot（*RET* 融合遺伝子陽性 NSCLC）（Eligible Patients of Phase 2 Portion）.....37
図 2.7.3.6-2 独立評価委員会判定による腫瘍サイズのベースラインからの変化率の Spider Plot（*RET* 融合遺伝子陽性 NSCLC）（Eligible Patients of Phase 2 Portion）.....39

31ページ目から36ページ目までは非公表のため削除

図 2.7.3.6-1 独立評価委員会判定による抗腫瘍効果を示した治療期間の Swimmers Plot（*RET* 融合遺伝子陽性 NSCLC）
（Eligible Patients of Phase 2 Portion）

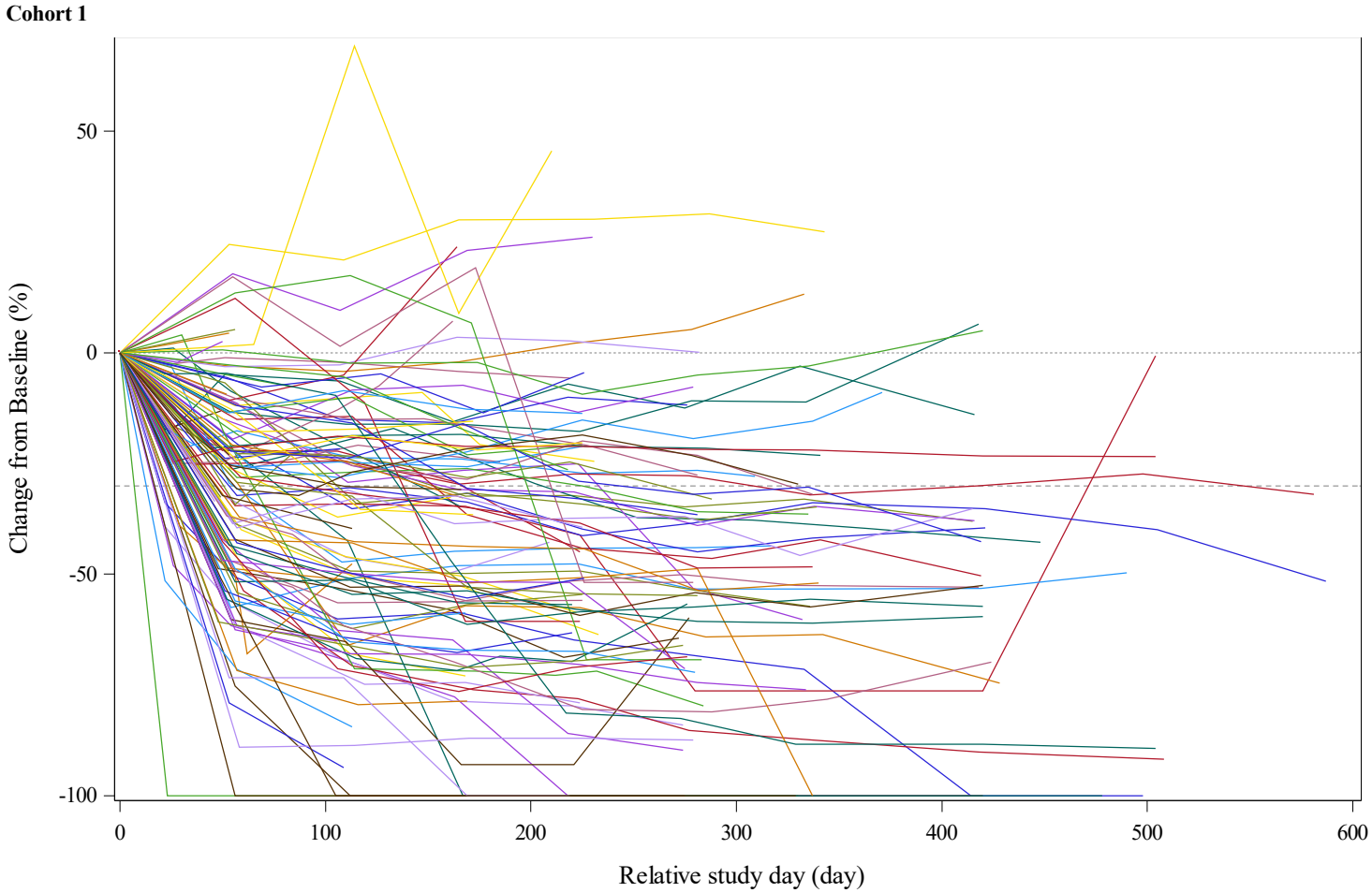


Response criteria used was RECIST 1.1.
Response was confirmed by a repeat assessment no less than 28 days.
*a - Eligible patients are defined as patients who had the opportunity to be followed for at least two post-baseline scans (treated on or before [redacted] 20[redacted]).



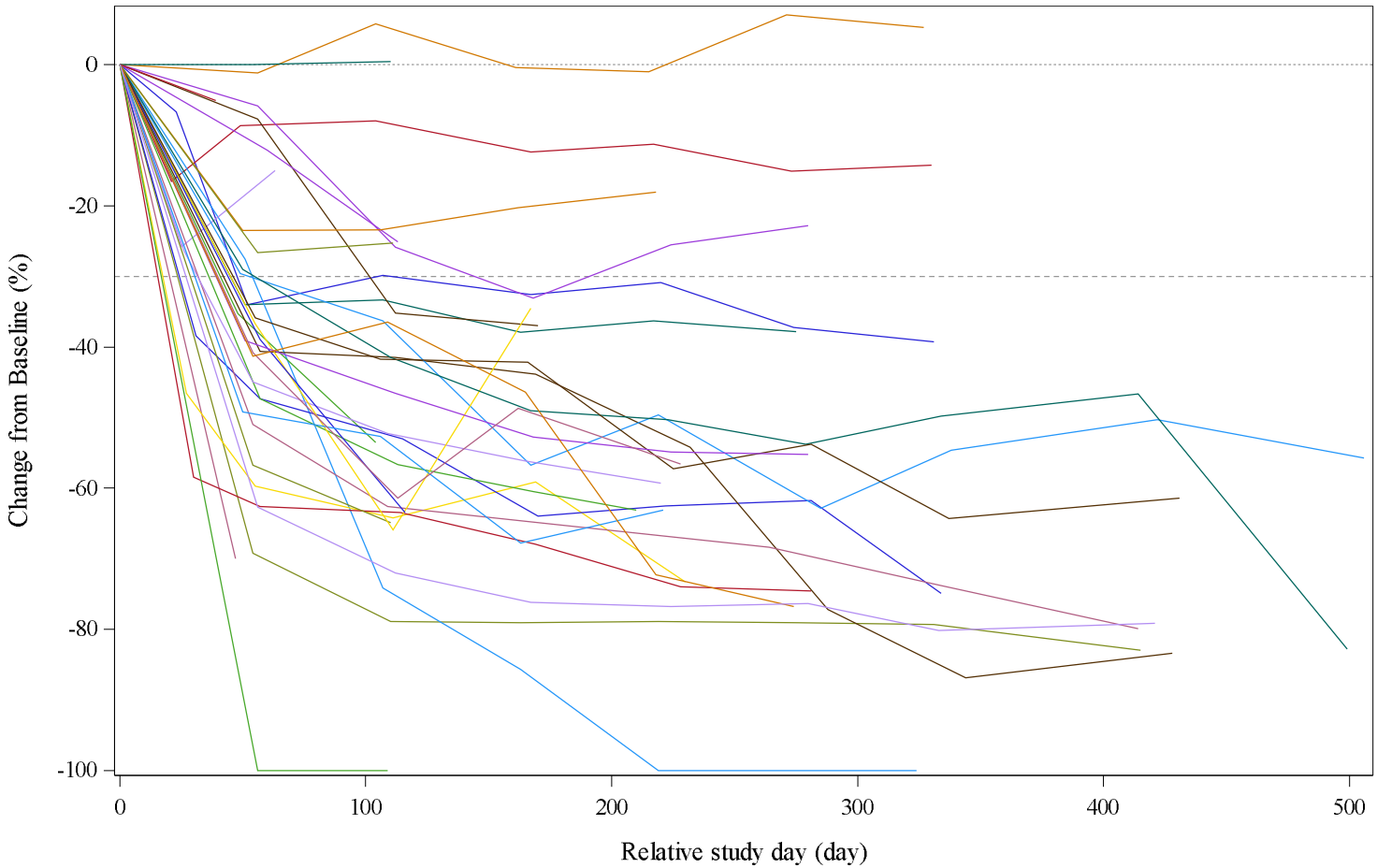
Response criteria used was RECIST 1.1.
Response was confirmed by a repeat assessment no less than 28 days.
*a - Eligible patients are defined as patients who had the opportunity to be followed for at least two post-baseline scans (treated on or before [redacted]20[redacted]).

図 2.7.3.6-2 独立評価委員会判定による腫瘍サイズのベースラインからの変化率の Spider Plot（*RET* 融合遺伝子陽性 NSCLC）
（Eligible Patients of Phase 2 Portion）



*a - Eligible patients are defined as patients who had the opportunity to be followed for at least two post-baseline scans (treated on or before [redacted] 20[redacted]).

Cohort 2



*a - Eligible patients are defined as patients who had the opportunity to be followed for at least two post-baseline scans (treated on or before [redacted] 20[redacted]).

レットヴィモカプセル 40mg
レットヴィモカプセル 80mg

2.7.4　臨床的安全性

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.4　臨床的安全性 2
2.7.4.1　医薬品への曝露 5
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 6
2.7.4.1.2.1.1　治験薬の曝露状況 6
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 10
2.7.4.2　有害事象 10
2.7.4.2.1　有害事象の解析 10
2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象 10
2.7.4.2.1.1.1　TEAE 12
2.7.4.2.1.1.2　グレード 3 以上の TEAE 19
2.7.4.2.1.1.3　治験薬との因果関係を否定できない TEAE 23
2.7.4.2.1.1.4　治験薬との因果関係を否定できないグレード 3 以上の TEAE 28
2.7.4.2.1.2　死亡 31
2.7.4.2.1.3　重篤な有害事象 35
2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象 38
2.7.4.2.1.4.1　治験薬の投与中止に至った TEAE 38
2.7.4.2.1.4.2　投与変更に至った有害事象 41
2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析 46
2.7.4.2.1.5.1　特に注目すべき事象 46
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 52
2.7.4.3　臨床検査値の評価 52
2.7.4.3.1　血液学的検査 52
2.7.4.3.2　血液生化学的検査 53
2.7.4.3.2.1　血液生化学的検査 53
2.7.4.3.2.2　甲状腺機能検査 54
2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 56
2.7.4.4.1　バイタルサイン 56
2.7.4.4.2　ECOG Performance Status 56
2.7.4.4.3　QT 延長の評価 58
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 62
2.7.4.5.1　内因性要因 62
2.7.4.5.1.1　年齢 62
2.7.4.5.1.2　性別 63
2.7.4.5.1.3　体重 64
2.7.4.5.2　薬物相互作用 65
2.7.4.5.3　妊娠及び授乳時の使用 67
2.7.4.5.4　過量投与 67
2.7.4.5.5　薬物乱用 67
2.7.4.5.6　離脱症状及び反跳現象 67
2.7.4.5.7　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 67
2.7.4.6　市販後データ 68

略語一覧

略語	定義
AESI	特に注目すべき有害事象（adverse event of special interest）
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase）
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase）
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積（area under the plasma concentration-versus time curve）
BID	1 日 2 回（bis in die; twice in one day）
CYP	チトクローム P450 （cytochrome P450）
DLT	用量制限毒性（dose-limiting toxicity）
DNA	デオキシリボ核酸（deoxyribonucleic acid）
ECOG	米国東部癌治療共同研究グループ（Eastern Cooperative Oncology Group）
FDA	アメリカ食品医薬品局（Food and Drug Administration）
MedDRA	ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities）
MKI	マルチキナーゼ阻害剤（mul- tikinase inhibitor）
MTC	甲状腺髄様癌（medullary thyroid cancer）
NSCLC	非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer）
PK	薬物動態（pharmacokinetics）
PS	performance status
QD	1 日 1 回（quaque die, once a day）
RET	rearranged during transfection
RP2D	第 II 相推奨用量（recommended Phase 2 dose）
SMQ	MedDRA 標準検索式（standard MedDRA queries）
TEAE	treatment-emergent adverse event：治験薬の投与開始後に生じたもしくは悪化した、あらゆる好ましくない医療上のできごと。必ずしも治験薬との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。
TESAE	重篤な有害事象（treatment-emergent severe adverse event）
TSH	甲状腺刺激ホルモン（thyroid stimulating hormone）

2.7.4　臨床的安全性

本承認申請では、国際共同第 I/II 相試験である LOXO-RET-17001 試験（以下 17001 試験）の結果に基づいて、*RET* 融合遺伝子陽性の NSCLC 及び甲状腺癌、並びに *RET* 遺伝子変異陽性の MTC に対する主な安全性を評価した。

安全性の評価に用いた 17001 試験の概略を表 2.7.4.1-1 に示す。

表 2.7.4.1-1 安全性の評価に用いた 17001 試験の概略

試験名	目的	治験デザイン Protocol v8.2: Synopsis: STUDY DESIGN	投与レジメン Protocol v8.2: Synopsis: STUDY DESIGN	組み入れ例	治験対象集団 Protocol v8.2: Synopsis: ELIGIBILITY CRITERIA	投与期間 Protocol v8.2: Synopsis: TREATMENT PROCEDURE
LOXO-RET-17001	第 I 相パート：DLT、MTD 第 II 相パート：有効性、安全性及び薬物動態	非盲検、非無作為化	**第 I 相パート：** ・ 20 mg QD; ・ 20 mg BID, ・ 40 mg BID, ・ 60 mg BID, ・ 80 mg BID, ・ 120 mg BID, ・ 160 mg BID, ・ 200 mg BID, ・ 240 mg BID **日本での推奨用量確認パート：** 160 mg BID **第 II 相パート:** 160 mg BID	746 例*	**第 I 相パート：** 固形腫瘍を有する患者（12 歳以上） **第 II 相パート：** 固形癌及び RET 変異が認められる患者（12 歳以上）	1 サイクルを 28 日間とし、以下が生じるまで、セルペルカチニブの投与を継続した。 ・ PD、 ・ 許容できない毒性、又はその他の投与中止理由

DLT: dose-limiting toxicities; MTD: maximum tolerated dose; PD: progressive disease
* 2020 年 3 月 30 日時点

試験デザイン

本試験は、以下を含む進行固形癌患者を対象とした、非盲検、多施設共同、国際共同第 I/II 相試験である。

- *RET* 融合遺伝子陽性の固形癌
- *RET* 遺伝子変異陽性の MTC
- 他癌種での RET 変異、又は RET 活性化のほかの証拠があるなどその他の RET 活性化腫瘍

本試験のデザインを図 2.7.4.1-1 に示す。

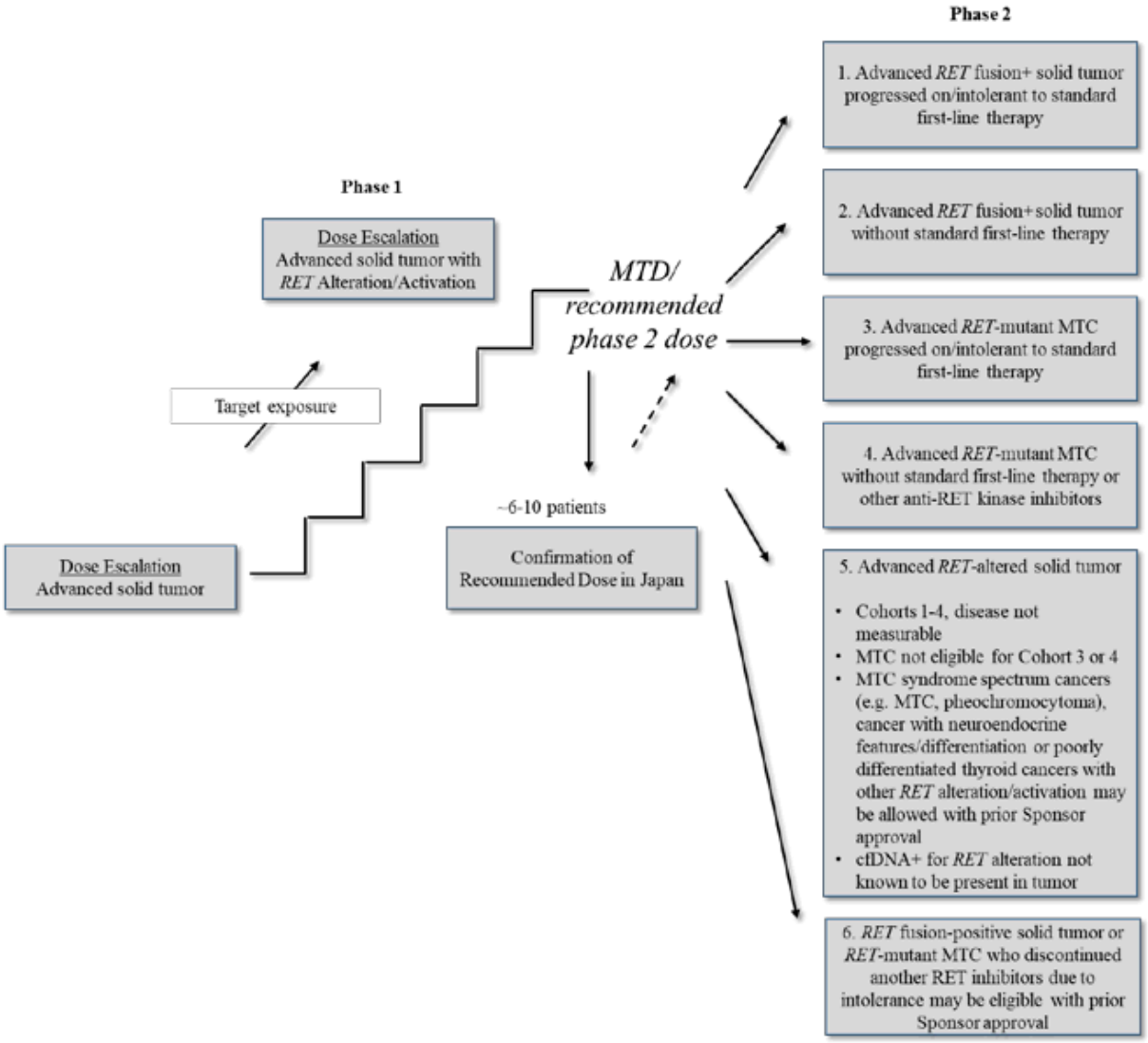


図 2.7.4.1-1　試験デザイン（17001 試験）

<u>第 I 相パート</u>

第 I 相パートでは、3+3 デザインに従って用量を漸増した。

治験依頼者及び当該コホートの患者を登録した各治験実施医療機関の治験責任医師によって構成される安全性評価委員会による安全性データ及び入手可能な薬物動態データのレビューに基づき、予定された用量や投与スケジュールを変更することとした。

用量漸増は、以下に該当するまで実施することとした。

- すべての用量レベルを実施するか、又は
- 安全性評価委員会及び治験依頼者が入手した安全性、薬物動態、予備的有効性データに基づき、適切な用量に達したと決定するまで

第 I 相パート（用量漸増パート）の用量レベルを表 2.7.4.1-2 に示す。

表 2.7.4.1-2　セルペルカチニブの用量漸増（第 I 相パート）

用量レベル	用量	頻度	1 日量
1	20 mg	QD	20 mg
2	20 mg	BID	40 mg
3	40 mg		80 mg
4	60 mg		120 mg
5	80 mg		160 mg
6	120 mg		240 mg
7	160 mg		320 mg
8	240 mg		480 mg
9	200 mg		400 mg
投与する可能性のある追加用量			
10 以上	SRC に従う	TBD	TBD

略号：BID=1 日 2 回、mg=ミリグラム、QD=1 日 1 回、SRC=安全性評価委員会、TBD=未定

用量漸増に関する決定は安全性評価委員会が実施した。

用量制限毒性（DLT）評価期間は、セルペルカチニブの初回投与時から 28 日間とした。

DLT 評価対象は、第 1 サイクルの最初の 28 日間の安全性評価を完了し、かつ当該期間に予定される投与回数の 75%以上を投与された（毒性に起因する場合を除く）被験者とした。DLT 以外の理由により投与回数が予定の 75%未満であった被験者は、DLT 評価対象から除外した。

DLT の定義を含む評価方法は第 2.7.6.12 項に示す。

日本での推奨用量確認パート

日本での推奨用量確認パートでは、3+3 デザインに従って第 I 相パートで決定した RP2D の日本人患者に対する適切性を確認した。本パートの開始用量は、RP2D 又はそれより低い用量とし、第 I 相パートで投与を受けた被験者から得られた安全性及び薬物動態データ、並びにすべての DLT を評価して決定することとした。

6 例以上の日本人被験者が RP2D を投与されたのち、これらの被験者の安全性及び薬物動態データを安全性評価委員会が評価し、第 II 相パートに日本人患者を登録することとした。

第 II 相パート

第 II 相パートは以下の 6 つのコホートから構成された。各コホートに、癌種、*RET* 遺伝子の変化の種類及び前治療に基づいて患者を登録した。

第 I 相パートで RP2D が投与され、かつ第 II 相パートのいずれかのコホートの基準も満たす患者は、当該コホートの対象患者とすることを可能とした。

コホート	対象患者
コホート 1	*RET* 融合遺伝子陽性の固形癌で、過去に少なくとも 1 種類の標準的な一次治療を行った後に癌が進行した患者、又はこれを忍容しない患者
コホート 2	*RET* 融合遺伝子陽性の固形癌で、標準的な一次治療の治療経験のない患者。
コホート 3	*RET* 遺伝子変異陽性の進行 MTC で、過去に少なくともカボザンチニブ又はバンデタニブによる標準的な一次治療を行った後に癌が進行した患者、又はこれを忍容しない患者

コホート 4	*RET* 遺伝子変異陽性の進行 MTC で、カボザンチニブもしくはバンデタニブ、又は *RET* 阻害活性を有する他のキナーゼ阻害剤による標準的な一次治療の治療経験のない患者。
コホート 5	以下の患者 • コホート 1～4 に該当するが、測定可能病変のない患者 • コホート 3 又は 4 の要件を満たさない MTC 患者 • MTC 症候群スペクトラム癌（例えば MTC、褐色細胞腫）又は他の *RET* 遺伝子の変化又は活性化を有する低分化甲状腺癌で、事前に治験依頼者の了解が得られた患者 • cfDNA で *RET* 遺伝子の変化が陽性で、腫瘍検体中にその変化の存在が確認されない患者
コホート 6	不耐を理由に他の選択的 *RET* 阻害薬を中止したコホート 1～5 に適格である患者。ただし、治験依頼者の事前承認を条件に適格とする。

Abbreviations: cfDNA = 血中遊離デオキシリボ核酸; MTC = 甲状腺髄様癌; *RET* = rearranged during Transfection.

被験者数

	第 I 相パート	日本での推奨用量確認パート	第 II 相パート
計画	約 120 例 （各用量レベルに約 15 例）	約 6～10 例	最大 850 例 （コホート 1 最大 200 例、コホート 2～5 それぞれ最大 150 例、コホート 6 最大 50 例）

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

本項では、第 I 相パート及び日本での推奨用量確認パートの被験者は、第 II 相パートのいずれかのコホートに振り分けて集計した。

17001 試験の事前規定した 2020 年 3 月 30 日のカットオフデータから、申請者は以下の 3 つの癌種に対するセルペルカチニブの有用性が認められると考えた。

- *RET* 融合遺伝子陽性の NSCLC
- *RET* 遺伝子変異陽性の MTC
- *RET* 融合遺伝子陽性の甲状腺癌

したがって、第 2.7.4 項には、17001 試験の第 II 相コホート別に、これらの 3 癌種の安全性の結果を中心に提示する。

解析対象集団

17001 試験の主な解析対象集団を以下に示す。

解析対象集団	含まれる被験者
安全性解析対象集団	治験薬曝露が不十分で MTD 決定目的で入れ替えられた被験者を含め、セルペルカチニブを 1 回以上投与されたすべての被験者
日本人の安全性解析対象集団	安全性解析対象集団のうち日本で組み入れられたすべての被験者

Abbreviations: DLT = 用量制限毒性; MTD = 最大耐量.

安全性解析対象集団を安全性の解析に使用した。

有害事象の集計方法

有害事象は、治験担当医師による報告用語を ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activates：MedDRA）第 21.0 版の器官別大分類及び基本語に分類し、事象を発現した被験者の数及び割合を要約した。TEAE のグレードは米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準 version 4.03（NCI-CTCAE v4.03）を用いて評価した。

有害事象のうち TEAE は治験薬の初回投与時又は初回投与後から安全性追跡調査期間までに観察された有害事象として定義した。

報告されたすべての TEAE は要約表及び一覧表を提示した。

各用量コホートで観察された DLT の割合を算出し、正確な両側 95%信頼区間とともに表示した。

治験薬の投与中止後 28 日以内のすべての死亡を一覧表にした。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1.1　治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を以下に示す。本項の治験薬の投与変更状況は、CRF の治験薬投与のページより収集した。

治験薬の投与状況	表 2.7.4.1-1
相対用量強度	表 2.7.4.1-2
治験薬の投与変更状況	表 2.7.4.1-3

全体集団と日本人集団では被験者数に大きな違いがあるが、相対用量強度及び治験薬の投与変更状況は全体集団と日本人集団で大きく異ならなかった。

表 2.7.4.1-1 治験薬の投与状況（安全性解析対象集団）

	Overall Population							Japanese Population						
	RET Fusion NSCLC		*RET* Mutant MTC		*RET* Fusion Thyroid Cancer		Overall Safety (N=746)	*RET* Fusion NSCLC		*RET* Mutant MTC		*RET* Fusion Thyroid Cancer		Overall Safety (N=64)
Status	Cohort 1 (N=210)	Cohort 2 (N=49)	Cohort 3 (N=143)	Cohort 4 (N=115)	Cohort 1 (N=19)	Cohort 2 (N=16)		Cohort 1 (N=44)	Cohort 2 (N=4)	Cohort 3 (N=1)	Cohort 4 (N=0)	Cohort 1 (N=1)	Cohort 2 (N=0)	
Starting LOXO-292 Dose (n, %)														
20 mg QD	3 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	0 (0.0)
20 mg BID	4 (1.9)	0 (0.0)	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	0 (0.0)
40 mg BID	6 (2.9)	0 (0.0)	4 (2.8)	1 (0.9)	1 (5.3)	1 (6.3)	16 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	0 (0.0)
60 mg BID	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.4)	1 (0.9)	1 (5.3)	1 (6.3)	12 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	0 (0.0)
160 mg QD	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	0 (0.0)
80 mg BID	3 (1.4)	1 (2.0)	7 (4.9)	3 (2.6)	2 (10.5)	0 (0.0)	20 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	0 (0.0)
120 mg BID	7 (3.3)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	19 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	0 (0.0)
160 mg BID [1]	184 (87.6)	46 (93.9)	120 (83.9)	109 (94.8)	14 (73.7)	14 (87.5)	653 (87.5)	44 (100.0)	4 (100.0)	1 (100.0)	-	1 (100.0)	-	64 (100.0)
200 mg BID	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	0 (0.0)
240 mg BID	1 (0.5)	2 (4.1)	1 (0.7)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	0 (0.0)
Subjects Who Received at Least One Dose of 160 mg BID (n, %) [1]	201 (95.7)	49 (100.0)	134 (93.7)	114 (99.1)	19 (100.0)	15 (93.8)	712 (95.4)	44 (100.0)	4 (100.0)	1 (100.0)	-	1 (100.0)	-	64 (100.0)
Starting Dose of 160 mg BID	184 (87.6)	46 (93.9)	120 (83.9)	109 (94.8)	14 (73.7)	14 (87.5)	653 (87.5)	44 (100.0)	4 (100.0)	1 (100.0)	-	1 (100.0)	-	64 (100.0)
Intra-Patient Dose Escalated to 160 mg BID	16 (7.6)	1 (2.0)	13 (9.1)	5 (4.3)	5 (26.3)	1 (6.3)	54 (7.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	0 (0.0)
Dose Reduced to 160 mg BID	1 (0.5)	2 (4.1)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	0 (0.0)

Abbreviations: BID = twice daily; LOXO-292 = selpercatinib; MTC = medullary thyroid cancer; N = number of patients in the population; n = number of patients within category; NSCLC = non-small cell lung cancer; QD = once daily; RET = Rearranged during Transfection.
[1] 160 mg BID is the Recommended Phase 2 Dose.

表 2.7.4.1-2 相対用量強度（安全性解析対象集団）

	Overall Population							Japanese Population					
	RET Fusion NSCLC		*RET* Mutant MTC		*RET* Fusion Thyroid Cancer		Overall Safety (N=746)	*RET* Fusion NSCLCs		*RET* Mutant MTC		*RET* Fusion Thyroid Cancer	
Status	Cohort 1 (N=210)	Cohort 2 (N=49)	Cohort 3 (N=143)	Cohort 4 (N=115)	Cohort 1 (N=19)	Cohort 2 (N=16)		Cohort 1 (N=44)	Cohort 2 (N=4)	Cohort 3 (N=1)	Cohort 4 (N=0)	Cohort 1 (N=1)	Cohort 2 (N=0)
Time on Treatment (TOT) (months) [1]													
Mean	11.69	9.39	13.74	11.60	13.65	12.62	11.65	9.71	0.69	4.60	-	4.40	-
Standard Deviation	7.232	6.491	7.852	6.762	7.177	8.773	7.341	5.916	0.549	-	-	-	-
Median	10.99	9.00	13.27	11.73	13.24	11.12	11.07	10.12	0.44	4.60	-	4.40	-
Minimum	0.1	0.4	0.2	0.2	2.0	2.2	0.0	0.2	0.4	4.6	-	4.4	-
Maximum	34.5	24.8	33.3	29.8	28.3	30.8	34.5	20.7	1.5	4.6	-	4.4	-
Relative Dose Intensity (%) [2]													
Mean	84.47	85.10	89.42	84.91	86.60	91.92	86.17	77.84	98.86	96.79	-	50.00	-
Standard Deviation	19.890	19.473	16.445	19.166	17.968	14.684	18.637	23.550	2.273	-	-	-	-
Median	94.61	94.51	97.76	95.31	96.04	98.74	95.85	88.89	100.00	96.79	-	50.00	-
Minimum	20.6	24.8	21.4	26.7	47.6	48.5	20.6	29.1	95.5	96.8	-	50.0	-
Maximum	100.1	100.0	100.0	100.2	100.0	100.0	100.2	100.0	100.0	96.8	-	50.0	-
Relative Dose Intensity Categories (n, %)													
>=90%	122 (58.1)	29 (59.2)	105 (73.4)	69 (60.0)	12 (63.2)	13 (81.3)	472 (63.3)	22 (50.0)	4 (100.0)	1 (100.0)	-	0 (0.0)	-
75 to <90%	37 (17.6)	7 (14.3)	13 (9.1)	15 (13.0)	3 (15.8)	1 (6.3)	103 (13.8)	4 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-
50 to <75%	35 (16.7)	9 (18.4)	16 (11.2)	23 (20.0)	3 (15.8)	1 (6.3)	121 (16.2)	14 (31.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	1 (100.0)	-
<50%	16 (7.6)	4 (8.2)	9 (6.3)	8 (7.0)	1 (5.3)	1 (6.3)	50 (6.7)	4 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-

Abbreviations: ADI = actual dose intensity; LOXO-292 = selpercatinib; MTC = medullary thyroid cancer; N = number of patients in the population; n = number of patients within category; NSCLC = non-small cell lung cancer; PDI = planned dose intensity; RET = Rearranged during Transfection.
Percentage is calculated based on the number of patients in the column heading as the denominator.
[1] Time on Treatment (TOT) (months) = (last dose date - first dose date + 1)/30.4375 for subjects who discontinued LOXO-292 as of the data cutoff date; TOT (months) = (data cutoff date - first dose date + 1)/30.4375 for subjects continuing to receive LOXO-292 as of the data cutoff date.
[2] Relative Dose Intensity (%) = (ADI/PDI)*100%.

表 2.7.4.1-3 治験薬の投与変更状況（安全性解析対象集団）

	Overall Population							Japanese Population						
	RET Fusion NSCLC		*RET* Mutant MTC		*RET* Fusion Thyroid Cancer		Overall Safety (N=746)	*RET* Fusion NSCLCs		*RET* Mutant MTC		*RET* Fusion Thyroid Cancer		Overall Safety (N=64)
Status	Cohort 1 (N=210)	Cohort 2 (N=49)	Cohort 3 (N=143)	Cohort 4 (N=115)	Cohort 1 (N=19)	Cohort 2 (N=16)		Cohort 1 (N=44)	Cohort 2 (N=4)	Cohort 3 (N=1)	Cohort 4 (N=0)	Cohort 1 (N=1)	Cohort 2 (N=0)	
Study Drug Modification Type and Reason (n, %)														
Any Dose Reduction	90 (42.9)	20 (40.8)	35 (24.5)	42 (36.5)	8 (42.1)	4 (25.0)	263 (35.3)	22 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	1 (100.0)	-	27 (42.2)
Adverse Event	86 (41.0)	19 (38.8)	30 (21.0)	42 (36.5)	8 (42.1)	4 (25.0)	248 (33.2)	21 (47.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	1 (100.0)	-	26 (40.6)
Other Reasons	8 (3.8)	1 (2.0)	7 (4.9)	4 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	29 (3.9)	3 (6.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	3 (4.7)
Any Dose Interruption (n, %)	147 (70.0)	32 (65.3)	85 (59.4)	60 (52.2)	14 (73.7)	6 (37.5)	461 (61.8)	32 (72.7)	1 (25.0)	1 (100.0)	-	1 (100.0)	-	44 (68.8)
Adverse Event	130 (61.9)	25 (51.0)	75 (52.4)	57 (49.6)	13 (68.4)	5 (31.3)	409 (54.8)	31 (70.5)	1 (25.0)	0 (0.0)	-	1 (100.0)	-	42 (65.6)
Other Reasons	42 (20.0)	13 (26.5)	28 (19.6)	7 (6.1)	3 (15.8)	2 (12.5)	127 (17.0)	5 (11.4)	0 (0.0)	1 (100.0)	-	0 (0.0)	-	7 (10.9)
Any Dose Increase (n, %)	55 (26.2)	7 (14.3)	31 (21.7)	15 (13.0)	6 (31.6)	2 (12.5)	154 (20.6)	10 (22.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	12 (18.8)
Intra-Patient Dose Escalation	18 (8.6)	1 (2.0)	16 (11.2)	5 (4.3)	5 (26.3)	2 (12.5)	65 (8.7)	-	-	-	-	-	-	-
Dose Re-Escalation	31 (14.8)	5 (10.2)	10 (7.0)	8 (7.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	73 (9.8)	9 (20.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	11 (17.2)
Other Reasons	10 (4.8)	2 (4.1)	7 (4.9)	6 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	30 (4.0)	2 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	2 (3.1)

Abbreviations: MTC = medullary thyroid cancer; N = number of patients in the population; n = number of patients within category; NSCLC = non-small cell lung cancer; RET = Rearranged during Transfection.
Percentage is calculated based on the number of patients in the column heading as the denominator.

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

各コホートの被験者の内訳及び被験者背景等は第 2.7.3.3.2 項に示す。

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象

TEAE の要約

TEAE の要約を表 2.7.4.2-1 に示す。

全体集団では各癌種で見られた TEAE、グレード 3 又は 4 の TEAE、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は安全性解析対象集団全体と大きな違いは認められなかった。

日本人集団では TEAE の発現割合は全体集団と同様だったが、グレード 3 又は 4 の TEAE、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は全体集団と比べて少なかった。

表 2.7.4.2-1 TEAE の要約（安全性解析対象集団）

	Overall Population							Japanese Population						
	RET Fusion NSCLC		*RET* Mutant MTC		*RET* Fusion Thyroid Cancer		Overall Safety (N=746)	*RET* Fusion NSCLC		*RET* Mutant MTC		*RET* Fusion Thyroid Cancer		Overall Safety (N=64)
Status n (%)	Cohort 1 (N=210)	Cohort 2 (N=49)	Cohort 3 (N=143)	Cohort 4 (N=115)	Cohort 1 (N=19)	Cohort 2 (N=16)		Cohort 1 (N=44)	Cohort 2 (N=4)	Cohort 3 (N=1)	Cohort 4 (N=0)	Cohort 1 (N=1)	Cohort 2 (N=0)	
Patients with TEAEs														
All	210 (100.0)	48 (98.0)	143 (100.0)	113 (98.3)	19 (100.0)	16 (100.0)	740 (99.2)	44 (100.0)	3 (75.0)	1 (100.0)	-	1 (100.0)	-	62 (96.9)
Related to LOXO-292	195 (92.9)	44 (89.8)	129 (90.2)	110 (95.7)	18 (94.7)	16 (100.0)	690 (92.5)	42 (95.5)	2 (50.0)	1 (100.0)	-	1 (100.0)	-	59 (92.2)
Patients with TEAEs Maximum Severity 3 or 4														
All	139 (66.2)	32 (65.3)	90 (62.9)	70 (60.9)	12 (63.2)	9 (56.3)	470 (63.0)	23 (52.3)	1 (25.0)	1 (100.0)	-	1 (100.0)	-	35 (54.7)
Related to LOXO-292	79 (37.6)	16 (32.7)	36 (25.2)	40 (34.8)	5 (26.3)	5 (31.3)	239 (32.0)	22 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	1 (100.0)	-	30 (46.9)
Patients with Serious TEAEs														
All	84 (40.0)	13 (26.5)	53 (37.1)	30 (26.1)	9 (47.4)	2 (12.5)	262 (35.1)	9 (20.5)	1 (25.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	14 (21.9)
Related to LOXO-292	25 (11.9)	4 (8.2)	8 (5.6)	10 (8.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	62 (8.3)	4 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	6 (9.4)
Patients with Fatal TEAEs														
All	8 (3.8)	3 (6.1)	7 (4.9)	1 (0.9)	1 (5.3)	0 (0.0)	25 (3.4)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	1 (1.6)
Related to LOXO-292	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	0 (0.0)
Patients with TEAEs and Action Taken of LOXO-292 Permanently Discontinued														
All	14 (6.7)	3 (6.1)	9 (6.3)	4 (3.5)	2 (10.5)	0 (0.0)	45 (6.0)	1 (2.3)	1 (25.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	4 (6.3)
Related to LOXO-292	6 (2.9)	2 (4.1)	3 (2.1)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (2.1)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	1 (1.6)

Abbreviations: LOXO-292 = selpercatinib; MTC = medullary thyroid cancer; N = number of patients in the population; n = number of patients within category; NSCLC = non-small cell lung cancer; RET = Rearranged during Transfection; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Percentage is calculated based on the number of patients in the column heading as the denominator.
Related events are those judged by the Investigator as related to LOXO-292.
Severity grade assignment based on CTCAE (v4.03): Grade 3 (severe), Grade 4 (life-threatening/debilitating), Grade 5 (fatal).

2.7.4.2.1.1.1 TEAE

各癌種で見られた TEAE は安全性解析対象集団全体と同様であり、発現割合の高かった TEAE に、癌種間で大きな差は認められなかった。

全グレード及びグレード 3 以上の TEAE の発現割合を以下に示す。

RET 融合遺伝子陽性 NSCLC の因果関係を問わない TEAE（全体集団）	表 2.7.4.7-1
RET 融合遺伝子陽性 NSCLC の因果関係を問わない TEAE（日本人集団）	表 2.7.4.7-2
RET 遺伝子変異陽性 MTC の因果関係を問わない TEAE（全体集団）	付録表 2.7.6.12-5
RET 遺伝子変異陽性 MTC の因果関係を問わない TEAE（日本人集団）	付録表 2.7.6.12-17
RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌の因果関係を問わない TEAE（全体集団）	表 2.7.4.7-3
RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌の因果関係を問わない TEAE（日本人集団）	表 2.7.4.7-4

RET 融合遺伝子陽性 NSCLC

RET 融合遺伝子陽性 NSCLC での TEAE の発現割合は、コホート 1 で 100.0%、コホート 2 で 98.0%であった。

全体集団でコホート 1 及びコホート 2 のいずれかで発現割合が 10%以上であった TEAE を表 2.7.4.2-2 に示す。

表 2.7.4.2-2 全体集団でコホート 1 及びコホート 2 のいずれかで発現割合が 10%以上であった TEAE（安全性解析対象集団）

	***RET* Fusion NSCLC**			
	Overall Population		**Japanese Population**	
Preferred Term n (%)	**Cohort 1 (N = 210)**	**Cohort 2 (N = 49)**	**Cohort 1 (N = 44)**	**Cohort 2 (N = 4)**
下痢	97 (46.2)	19 (38.8)	20 (45.5)	0 (0.0)
口内乾燥	89 (42.4)	24 (49.0)	15 (34.1)	1 (25.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	85 (40.5)	16 (32.7)	30 (68.2)	1 (25.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	81 (38.6)	18 (36.7)	28 (63.6)	1 (25.0)
高血圧	69 (32.9)	19 (38.8)	17 (38.6)	0 (0.0)
末梢性浮腫	60 (28.6)	7 (14.3)	12 (27.3)	0 (0.0)
疲労	57 (27.1)	15 (30.6)	1 (2.3)	0 (0.0)
発熱	52 (24.8)	9 (18.4)	6 (13.6)	1 (25.0)
頭痛	49 (23.3)	8 (16.3)	6 (13.6)	0 (0.0)
発疹	47 (22.4)	11 (22.4)	7 (15.9)	1 (25.0)
血中クレアチニン増加	45 (21.4)	5 (10.2)	17 (38.6)	0 (0.0)
便秘	44 (21.0)	15 (30.6)	4 (9.1)	1 (25.0)
血小板減少症	44 (21.0)	8 (16.3)	9 (20.5)	1 (25.0)
悪心	39 (18.6)	11 (22.4)	7 (15.9)	0 (0.0)
心電図 QT 延長	39 (18.6)	5 (10.2)	11 (25.0)	0 (0.0)
呼吸困難	35 (16.7)	12 (24.5)	1 (2.3)	1 (25.0)
尿路感染	34 (16.2)	7 (14.3)	1 (2.3)	0 (0.0)
食欲減退	34 (16.2)	3 (6.1)	4 (9.1)	1 (25.0)
白血球減少症	33 (15.7)	3 (6.1)	10 (22.7)	0 (0.0)
皮膚乾燥	31 (14.8)	7 (14.3)	7 (15.9)	0 (0.0)
好中球減少症	30 (14.3)	4 (8.2)	9 (20.5)	0 (0.0)
嘔吐	29 (13.8)	5 (10.2)	3 (6.8)	1 (25.0)
咳嗽	28 (13.3)	15 (30.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	28 (13.3)	9 (18.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面浮腫	28 (13.3)	2 (4.1)	7 (15.9)	0 (0.0)
低マグネシウム血症	26 (12.4)	3 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

Preferred Term n (%)	*RET* Fusion NSCLC			
	Overall Population		Japanese Population	
	Cohort 1 (N = 210)	Cohort 2 (N = 49)	Cohort 1 (N = 44)	Cohort 2 (N = 4)
血中アルカリホスファターゼ増加	25 (11.9)	7 (14.3)	7 (15.9)	0 (0.0)
口内炎	25 (11.9)	6 (12.2)	9 (20.5)	0 (0.0)
背部痛	25 (11.9)	5 (10.2)	1 (2.3)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	25 (11.9)	4 (8.2)	1 (2.3)	0 (0.0)
関節痛	24 (11.4)	5 (10.2)	3 (6.8)	0 (0.0)
貧血	23 (11.0)	4 (8.2)	2 (4.5)	0 (0.0)
浮動性めまい	22 (10.5)	8 (16.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	22 (10.5)	6 (12.2)	8 (18.2)	0 (0.0)
味覚異常	22 (10.5)	4 (8.2)	5 (11.4)	0 (0.0)
リンパ球減少症	21 (10.0)	3 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	20 (9.5)	6 (12.2)	4 (9.1)	0 (0.0)
不眠症	20 (9.5)	6 (12.2)	2 (4.5)	0 (0.0)
筋肉痛	19 (9.0)	7 (14.3)	3 (6.8)	0 (0.0)
発声障害	17 (8.1)	9 (18.4)	3 (6.8)	0 (0.0)
胸水	17 (8.1)	5 (10.2)	3 (6.8)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	16 (7.6)	9 (18.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱毛症	15 (7.1)	7 (14.3)	2 (4.5)	0 (0.0)
無力症	14 (6.7)	5 (10.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血圧	9 (4.3)	5 (10.2)	0 (0.0)	1 (25.0)
胃食道逆流性疾患	8 (3.8)	9 (18.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients within category; NSCLC = non-small cell lung cancer; RET = Rearranged during Transfection.

コホート 1 又はコホート 2 のそれぞれで、日本人集団で全体集団と比べて 10%以上高かった TEAE を表 2.7.4.2-3 に示す。

表 2.7.4.2-3 コホート 1 又はコホート 2 のそれぞれで、日本人集団で全体集団と比べて 10%以上高かった TEAE（安全性解析対象集団）

Preferred Term n (%)	*RET* Fusion NSCLC			
	Overall Population		Japanese Population	
	Cohort 1 (N = 210)	Cohort 2 (N = 49)	Cohort 1 (N = 44)	Cohort 2 (N = 4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	85 (40.5)	16 (32.7)	30 (68.2)	1 (25.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	81 (38.6)	18 (36.7)	28 (63.6)	1 (25.0)
血中クレアチニン増加	45 (21.4)	5 (10.2)	17 (38.6)	0 (0.0)
食欲減退	34 (16.2)	3 (6.1)	4 (9.1)	1 (25.0)
甲状腺機能低下症	19 (9.0)	4 (8.2)	4 (9.1)	1 (25.0)
嘔吐	29 (13.8)	5 (10.2)	3 (6.8)	1 (25.0)
アナフィラキシー反応	0 (0.0)	1 (2.0)	3 (6.8)	1 (25.0)
低血圧	9 (4.3)	5 (10.2)	0 (0.0)	1 (25.0)
脱水	7 (3.3)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
呼吸不全	1 (0.5)	2 (4.1)	0 (0.0)	1 (25.0)
癌疼痛	1 (0.5)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
頭部不快感	1 (0.5)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
歯肉出血	0 (0.0)	2 (4.1)	0 (0.0)	1 (25.0)
血便排泄	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (25.0)

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients within category; NSCLC = non-small cell lung cancer; RET = Rearranged during Transfection.

RET 遺伝子変異陽性 MTC

RET 遺伝子変異陽性の MTC での TEAE の発現割合は、コホート 3 で 100.0%、コホート 4 で 98.3%であった。

全体集団でコホート 3 及びコホート 4 のいずれかで発現割合が 10%以上であった TEAE を表 2.7.4.2-4 に示す。

表 2.7.4.2-4 全体集団でコホート 3 及びコホート 4 のいずれかで発現割合が 10%以上であった TEAE（安全性解析対象集団）

	***RET* Mutant MTC**			
	Overall Population		**Japanese Population**	
Preferred Term **n (%)**	**Cohort 3** **(N = 143)**	**Cohort 4** **(N = 115)**	**Cohort 3** **(N = 1)**	**Cohort 4** **(N = 0)**
下痢	51 (35.7)	39 (33.9)	0 (0.0)	-
高血圧	49 (34.3)	50 (43.5)	1 (100.0)	-
末梢性浮腫	48 (33.6)	24 (20.9)	1 (100.0)	-
便秘	44 (30.8)	41 (35.7)	0 (0.0)	-
疲労	41 (28.7)	48 (41.7)	0 (0.0)	-
腹痛	41 (28.7)	21 (18.3)	0 (0.0)	-
悪心	40 (28.0)	26 (22.6)	0 (0.0)	-
口内乾燥	39 (27.3)	58 (50.4)	1 (100.0)	-
頭痛	36 (25.2)	36 (31.3)	0 (0.0)	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	34 (23.8)	40 (34.8)	1 (100.0)	-
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	31 (21.7)	39 (33.9)	1 (100.0)	-
血中クレアチニン増加	31 (21.7)	38 (33.0)	0 (0.0)	-
関節痛	28 (19.6)	26 (22.6)	0 (0.0)	-
心電図 QT 延長	28 (19.6)	23 (20.0)	1 (100.0)	-
呼吸困難	28 (19.6)	11 (9.6)	0 (0.0)	-
嘔吐	27 (18.9)	20 (17.4)	0 (0.0)	-
高リン酸塩血症	25 (17.5)	8 (7.0)	1 (100.0)	-
低カルシウム血症	24 (16.8)	23 (20.0)	0 (0.0)	-
尿路感染	23 (16.1)	7 (6.1)	0 (0.0)	-
体重増加	23 (16.1)	9 (7.8)	0 (0.0)	-
咳嗽	22 (15.4)	19 (16.5)	0 (0.0)	-
食欲減退	22 (15.4)	16 (13.9)	0 (0.0)	-
発疹	20 (14.0)	23 (20.0)	0 (0.0)	-
背部痛	20 (14.0)	19 (16.5)	0 (0.0)	-
リンパ球減少症	20 (14.0)	16 (13.9)	0 (0.0)	-
高カリウム血症	19 (13.3)	9 (7.8)	0 (0.0)	-
皮膚乾燥	17 (11.9)	21 (18.3)	1 (100.0)	-
血中アルカリホスファターゼ増加	17 (11.9)	15 (13.0)	1 (100.0)	-
腹部膨満	17 (11.9)	12 (10.4)	0 (0.0)	-
低マグネシウム血症	17 (11.9)	10 (8.7)	1 (100.0)	-
胃食道逆流性疾患	16 (11.2)	10 (8.7)	0 (0.0)	-
不眠症	16 (11.2)	9 (7.8)	0 (0.0)	-
低アルブミン血症	16 (11.2)	9 (7.8)	1 (100.0)	-
頚部痛	16 (11.2)	7 (6.1)	0 (0.0)	-
上気道感染	15 (10.5)	16 (13.9)	0 (0.0)	-
体重減少	15 (10.5)	12 (10.4)	0 (0.0)	-
筋肉痛	15 (10.5)	11 (9.6)	0 (0.0)	-
浮動性めまい	14 (9.8)	17 (14.8)	0 (0.0)	-
勃起不全	13 (9.1)	14 (12.2)	0 (0.0)	-
消化不良	12 (8.4)	14 (12.2)	0 (0.0)	-
錯感覚	12 (8.4)	13 (11.3)	0 (0.0)	-

	RET Mutant MTC			
	Overall Population		Japanese Population	
Preferred Term n (%)	Cohort 3 (N = 143)	Cohort 4 (N = 115)	Cohort 3 (N = 1)	Cohort 4 (N = 0)
甲状腺機能低下症	11 (7.7)	19 (16.5)	0 (0.0)	-
血中ビリルビン増加	11 (7.7)	15 (13.0)	0 (0.0)	-
発声障害	11 (7.7)	12 (10.4)	0 (0.0)	-
血小板減少症	10 (7.0)	13 (11.3)	0 (0.0)	-
四肢痛	8 (5.6)	13 (11.3)	0 (0.0)	-

Abbreviations: MTC = medullary thyroid cancer; N = number of patients in the population; n = number of patients within category; RET = Rearranged during Transfection.

コホート 3 又はコホート 4 のそれぞれで、日本人集団で発現が認められた TEAE を表 2.7.4.2-5 に示す。

表 2.7.4.2-5 コホート 3 又はコホート 4 のそれぞれで、日本人集団で発現が認められた TEAE（安全性解析対象集団）

	RET Mutant MTC			
	Overall Population		Japanese Population	
Preferred Term n (%)	Cohort 3 (N = 143)	Cohort 4 (N = 115)	Cohort 3 (N = 1)	Cohort 4 (N = 0)
高血圧	49 (34.3)	50 (43.5)	1 (100.0)	-
末梢性浮腫	48 (33.6)	24 (20.9)	1 (100.0)	-
口内乾燥	39 (27.3)	58 (50.4)	1 (100.0)	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	34 (23.8)	40 (34.8)	1 (100.0)	-
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	31 (21.7)	39 (33.9)	1 (100.0)	-
心電図 QT 延長	28 (19.6)	23 (20.0)	1 (100.0)	-
高リン酸塩血症	25 (17.5)	8 (7.0)	1 (100.0)	-
皮膚乾燥	17 (11.9)	21 (18.3)	1 (100.0)	-
血中アルカリホスファターゼ増加	17 (11.9)	15 (13.0)	1 (100.0)	-
低マグネシウム血症	17 (11.9)	10 (8.7)	1 (100.0)	-
低アルブミン血症	16 (11.2)	9 (7.8)	1 (100.0)	-
手掌・足底発赤知覚不全症候群	5 (3.5)	3 (2.6)	1 (100.0)	-
上咽頭炎	5 (3.5)	2 (1.7)	1 (100.0)	-
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (2.8)	2 (1.7)	1 (100.0)	-

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients within category; NSCLC = non-small cell lung cancer; RET = Rearranged during Transfection.

<u>*RET* 融合遺伝子陽性甲状腺癌</u>

TEAE の発現割合は、コホート 1 及びコホート 2 の *RET* 融合遺伝子陽性甲状腺癌でそれぞれ 100.0%及び 100.0%であった。

全体集団でコホート 1 及びコホート 2 のいずれかで発現割合が 10%以上であった TEAE を表 2.7.4.2-6 に示す。

表 2.7.4.2-6 全体集団でコホート 1 及びコホート 2 のいずれかで発現割合が 10%以上であった TEAE（安全性解析対象集団）

	RET Fusion Thyroid Cancer			
	Overall Population		Japanese Population	
Preferred Term n (%)	Cohort 1 (N = 19)	Cohort 2 (N = 16)	Cohort 1 (N = 1)	Cohort 2 (N = 0)
下痢	12 (63.2)	3 (18.8)	0 (0.0)	-
疲労	10 (52.6)	5 (31.3)	0 (0.0)	-
便秘	9 (47.4)	7 (43.8)	1 (100.0)	-
口内乾燥	8 (42.1)	7 (43.8)	0 (0.0)	-
食欲減退	7 (36.8)	1 (6.3)	1 (100.0)	-
悪心	6 (31.6)	3 (18.8)	0 (0.0)	-
嘔吐	6 (31.6)	3 (18.8)	0 (0.0)	-
咳嗽	6 (31.6)	2 (12.5)	0 (0.0)	-
発熱	6 (31.6)	2 (12.5)	0 (0.0)	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (31.6)	1 (6.3)	0 (0.0)	-
高血圧	5 (26.3)	10 (62.5)	0 (0.0)	-
背部痛	5 (26.3)	2 (12.5)	0 (0.0)	-
血小板減少症	5 (26.3)	1 (6.3)	1 (100.0)	-
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (26.3)	1 (6.3)	0 (0.0)	-
嚥下障害	5 (26.3)	1 (6.3)	0 (0.0)	-
呼吸困難	5 (26.3)	1 (6.3)	0 (0.0)	-
体重増加	5 (26.3)	1 (6.3)	0 (0.0)	-
腹痛	4 (21.1)	4 (25.0)	0 (0.0)	-
発疹	4 (21.1)	2 (12.5)	1 (100.0)	-
筋肉痛	4 (21.1)	2 (12.5)	0 (0.0)	-
胃食道逆流性疾患	4 (21.1)	1 (6.3)	0 (0.0)	-
筋力低下	4 (21.1)	1 (6.3)	0 (0.0)	-
高血糖	4 (21.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
関節痛	3 (15.8)	4 (25.0)	0 (0.0)	-
味覚異常	3 (15.8)	3 (18.8)	1 (100.0)	-
頭痛	3 (15.8)	3 (18.8)	0 (0.0)	-
血中クレアチニン増加	3 (15.8)	2 (12.5)	0 (0.0)	-
末梢性浮腫	3 (15.8)	2 (12.5)	0 (0.0)	-
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (15.8)	1 (6.3)	0 (0.0)	-
高カリウム血症	3 (15.8)	1 (6.3)	0 (0.0)	-
低マグネシウム血症	3 (15.8)	1 (6.3)	0 (0.0)	-
血中ビリルビン増加	3 (15.8)	0 (0.0)	1 (100.0)	-
腹部不快感	3 (15.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
胸部不快感	3 (15.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
皮膚乾燥	3 (15.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
白血球減少症	3 (15.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
筋骨格系胸痛	3 (15.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
筋骨格痛	3 (15.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
発声障害	2 (10.5)	3 (18.8)	0 (0.0)	-
低カルシウム血症	2 (10.5)	3 (18.8)	0 (0.0)	-
眼乾燥	2 (10.5)	2 (12.5)	0 (0.0)	-
鼓腸	2 (10.5)	2 (12.5)	0 (0.0)	-
低ナトリウム血症	2 (10.5)	2 (12.5)	0 (0.0)	-
低リン酸血症	2 (10.5)	2 (12.5)	0 (0.0)	-
筋痙縮	2 (10.5)	2 (12.5)	0 (0.0)	-
四肢痛	2 (10.5)	2 (12.5)	0 (0.0)	-
低カリウム血症	2 (10.5)	1 (6.3)	0 (0.0)	-
鼡径ヘルニア	2 (10.5)	1 (6.3)	0 (0.0)	-
頚部痛	2 (10.5)	1 (6.3)	0 (0.0)	-

Preferred Term n (%)	*RET* Fusion Thyroid Cancer			
	Overall Population		Japanese Population	
	Cohort 1 (N = 19)	Cohort 2 (N = 16)	Cohort 1 (N = 1)	Cohort 2 (N = 0)
総蛋白減少	2 (10.5)	1 (6.3)	0 (0.0)	-
斑状丘疹状皮疹	2 (10.5)	1 (6.3)	0 (0.0)	-
不眠症	2 (10.5)	0 (0.0)	1 (100.0)	-
腹部膨満	2 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
上腹部痛	2 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
貧血	2 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
不安	2 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
心房細動	2 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
腋窩痛	2 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
血中コレステロール増加	2 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
悪寒	2 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
大腸炎	2 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
感覚鈍麻	2 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
肺感染	2 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
記憶障害	2 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
非心臓性胸痛	2 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
上気道感染	2 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
高リン酸塩血症	1 (5.3)	3 (18.8)	1 (100.0)	-
リンパ球減少症	1 (5.3)	3 (18.8)	0 (0.0)	-
心電図 QT 延長	1 (5.3)	2 (12.5)	0 (0.0)	-
口腔咽頭痛	1 (5.3)	2 (12.5)	0 (0.0)	-
頻尿	1 (5.3)	2 (12.5)	0 (0.0)	-
口内炎	1 (5.3)	2 (12.5)	0 (0.0)	-
勃起不全	0 (0.0)	3 (18.8)	0 (0.0)	-
脱毛症	0 (0.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	-
低アルブミン血症	0 (0.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	-
食道炎	0 (0.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	-
末梢腫脹	0 (0.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	-

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients within category; RET = Rearranged during Transfection.

コホート 1 又はコホート 2 のそれぞれで、日本人集団で発現が認められた TEAE を表 2.7.4.2-7 に示す。

表 2.7.4.2-7 コホート 1 又はコホート 2 のそれぞれで、日本人集団で発現が認められた TEAE（安全性解析対象集団）

Preferred Term n (%)	*RET* Fusion Thyroid Cancer			
	Overall Population		Japanese Population	
	Cohort 1 (N = 19)	Cohort 2 (N = 16)	Cohort 1 (N = 1)	Cohort 2 (N = 0)
便秘	9 (47.4)	7 (43.8)	1 (100.0)	-
食欲減退	7 (36.8)	1 (6.3)	1 (100.0)	-
血小板減少症	5 (26.3)	1 (6.3)	1 (100.0)	-
発疹	4 (21.1)	2 (12.5)	1 (100.0)	-
味覚異常	3 (15.8)	3 (18.8)	1 (100.0)	-
血中ビリルビン増加	3 (15.8)	0 (0.0)	1 (100.0)	-
不眠症	2 (10.5)	0 (0.0)	1 (100.0)	-
高リン酸塩血症	1 (5.3)	3 (18.8)	1 (100.0)	-
倦怠感	1 (5.3)	1 (6.3)	1 (100.0)	-
靭帯捻挫	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (100.0)	-
口渇	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (100.0)	-

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients within category; RET = Rearranged during Transfection.

安全性解析対象集団全体

安全性解析対象集団全体での TEAE の発現割合は 99.2%であった。

全体集団で 10%以上に見られた TEAE を表 2.7.4.2-8 に示す。

表 2.7.4.2-8 全体集団で 10%以上に見られた TEAE（安全性解析対象集団）

	Overall Population	Japanese Population
Preferred Term **n (%)**	**Overall Safety (N = 746)**	**Overall Safety (N = 64)**
口内乾燥	300 (40.2)	21 (32.8)
下痢	289 (38.7)	23 (35.9)
高血圧	273 (36.6)	21 (32.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	243 (32.6)	40 (62.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	243 (32.6)	37 (57.8)
疲労	233 (31.2)	1 (1.6)
便秘	202 (27.1)	6 (9.4)
末梢性浮腫	192 (25.7)	15 (23.4)
頭痛	176 (23.6)	6 (9.4)
悪心	175 (23.5)	8 (12.5)
血中クレアチニン増加	154 (20.6)	19 (29.7)
腹痛	148 (19.8)	0 (0.0)
発疹	140 (18.8)	10 (15.6)
心電図 QT 延長	133 (17.8)	15 (23.4)
嘔吐	121 (16.2)	5 (7.8)
咳嗽	121 (16.2)	0 (0.0)
呼吸困難	115 (15.4)	2 (3.1)
関節痛	111 (14.9)	3 (4.7)
発熱	107 (14.3)	8 (12.5)
食欲減退	105 (14.1)	7 (10.9)
血小板減少症	103 (13.8)	15 (23.4)
背部痛	101 (13.5)	1 (1.6)
尿路感染	95 (12.7)	1 (1.6)
皮膚乾燥	94 (12.6)	11 (17.2)
浮動性めまい	94 (12.6)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	91 (12.2)	12 (18.8)
白血球減少症	80 (10.7)	13 (20.3)
低カルシウム血症	80 (10.7)	2 (3.1)
リンパ球減少症	79 (10.6)	0 (0.0)
不眠症	77 (10.3)	4 (6.3)
血中ビリルビン増加	77 (10.3)	3 (4.7)
低マグネシウム血症	75 (10.1)	2 (3.1)

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients within category.

日本人集団で全体集団と比べて 10%以上高かった TEAE を表 2.7.4.2-9 に示す。

表 2.7.4.2-9 日本人集団で全体集団と比べて 10%以上高かった TEAE（基本語）
（安全性解析対象集団）

Preferred Term n (%)	Overall Population Overall Safety (N = 746)	Japanese Population Overall Safety (N = 64)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	243 (32.6)	40 (62.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	243 (32.6)	37 (57.8)
好中球減少症	64 (8.6)	14 (21.9)

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients within category.

2.7.4.2.1.1.2 グレード 3 以上の TEAE

各癌種で見られたグレード 3 以上の TEAE は安全性解析対象集団全体と同様であり、発現割合の高かったグレード 3 以上の TEAE に、癌種間で大きな差は認められなかった。

RET 融合遺伝子陽性 NSCLC

RET 融合遺伝子陽性 NSCLC でのグレード 3 以上の TEAE の発現割合は、コホート 1 で 66.2%、コホート 2 で 65.3%であった。

全体集団でコホート 1 及びコホート 2 のいずれかで発現割合が 5%以上であったグレード 3 以上の TEAE を表 2.7.4.2-10 に示す。

表 2.7.4.2-10 全体集団でコホート 1 及びコホート 2 のいずれかで発現割合が 5%以上であったグレード 3 以上の TEAE（安全性解析対象集団）

Preferred Term n (%)	*RET* Fusion NSCLC Overall Population Cohort 1 (N = 210)	 Cohort 2 (N = 49)	 Japanese Population Cohort 1 (N = 44)	 Cohort 2 (N = 4)
高血圧	39 (18.6)	10 (20.4)	10 (22.7)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	28 (13.3)	5 (10.2)	8 (18.2)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	21 (10.0)	3 (6.1)	7 (15.9)	0 (0.0)
血小板減少症	12 (5.7)	4 (8.2)	0 (0.0)	1 (25.0)
Lymphopenia	12 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図 QT 延長	11 (5.2)	1 (2.0)	3 (6.8)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	9 (4.3)	7 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血	8 (3.8)	3 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients within category; NSCLC = non-small cell lung cancer; RET = Rearranged during Transfection.

コホート 1 又はコホート 2 のそれぞれで、日本人集団で全体集団と比べて 5%以上高かったグレード 3 以上の TEAE を表 2.7.4.2-11 に示す。

表 2.7.4.2-11 コホート 1 又はコホート 2 のそれぞれで、日本人集団で全体集団と比べて 5%以上高かったグレード 3 以上の TEAE（安全性解析対象集団）

	***RET* Fusion NSCLC**			
	Overall Population		**Japanese Population**	
Preferred Term n (%)	**Cohort 1 (N = 210)**	**Cohort 2 (N = 49)**	**Cohort 1 (N = 44)**	**Cohort 2 (N = 4)**
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	21 (10.0)	3 (6.1)	7 (15.9)	0 (0.0)
薬物過敏症	7 (3.3)	1 (2.0)	4 (9.1)	0 (0.0)
血小板減少症	12 (5.7)	4 (8.2)	0 (0.0)	1 (25.0)
呼吸不全	1 (0.5)	2 (4.1)	0 (0.0)	1 (25.0)
アナフィラキシー反応	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (25.0)

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients within category; NSCLC = non-small cell lung cancer; RET = Rearranged during Transfection.

RET 遺伝子変異陽性の MTC

RET 遺伝子変異陽性の MTC でのグレード 3 以上の TEAE の発現割合は、コホート 3 で 62.9%、コホート 4 で 60.9%であった。

全体集団でコホート 3 及びコホート 4 のいずれかで発現割合が 5%以上であったグレード 3 以上の TEAE を表 2.7.4.2-12 に示す。

表 2.7.4.2-12 全体集団でコホート 3 及びコホート 4 のいずれかで発現割合が 5%以上であったグレード 3 以上の TEAE（安全性解析対象集団）

	***RET* Mutant MTC**			
	Overall Population		**Japanese Population**	
Preferred Term n (%)	**Cohort 3 (N = 143)**	**Cohort 4 (N = 115)**	**Cohort 3 (N = 1)**	**Cohort 4 (N = 0)**
高血圧	23 (16.1)	27 (23.5)	1 (100.0)	-
リンパ球減少症	8 (5.6)	5 (4.3)	0 (0.0)	-
体重増加	8 (5.6)	1 (0.9)	0 (0.0)	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (4.2)	9 (7.8)	1 (100.0)	-
低ナトリウム血症	6 (4.2)	9 (7.8)	0 (0.0)	-
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (2.8)	13 (11.3)	1 (100.0)	-

Abbreviations: MTC = medullary thyroid cancer; N = number of patients in the population; n = number of patients within category; RET = Rearranged during Transfection.

コホート 3 又はコホート 4 のそれぞれで、日本人集団で発現が認められたグレード 3 以上の TEAE を表 2.7.4.2-13 に示す。

表 2.7.4.2-13 コホート 3 又はコホート 4 のそれぞれで、日本人集団で全体集団と比べて 5%以上高かったグレード 3 以上の TEAE（安全性解析対象集団）

	***RET* Mutant MTC**			
	Overall Population		**Japanese Population**	
Preferred Term **n (%)**	**Cohort 3** **(N = 143)**	**Cohort 4** **(N = 115)**	**Cohort 3** **(N = 1)**	**Cohort 4** **(N = 0)**
高血圧	23 (16.1)	27 (23.5)	1 (100.0)	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (4.2)	9 (7.8)	1 (100.0)	-
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (2.8)	13 (11.3)	1 (100.0)	-

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients within category; NSCLC = non-small cell lung cancer; RET = Rearranged during Transfection.

RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌

RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌でのグレード 3 以上の TEAE の発現割合は、コホート 1 で 63.2%、コホート 2 で 56.3%であった。

全体集団でコホート 1 及びコホート 2 のいずれかで発現割合が 5%以上であったグレード 3 以上の TEAE を表 2.7.4.2-14 に示す。

表 2.7.4.2-14 全体集団でコホート 1 及びコホート 2 のいずれかで発現割合が 5%以上であったグレード 3 以上の TEAE（安全性解析対象集団）

	***RET* Fusion Thyroid Cancer**			
	Overall Population		**Japanese Population**	
Preferred Term **n (%)**	**Cohort 1** **(N = 19)**	**Cohort 2** **(N = 16)**	**Cohort 1** **(N = 1)**	**Cohort 2** **(N = 0)**
呼吸困難	3 (15.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
高血圧	2 (10.5)	4 (25.0)	0 (0.0)	-
低ナトリウム血症	2 (10.5)	1 (6.3)	0 (0.0)	-
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
嚥下障害	2 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
腹痛	1 (5.3)	1 (6.3)	0 (0.0)	-
下痢	1 (5.3)	1 (6.3)	0 (0.0)	-
心電図 QT 延長	1 (5.3)	1 (6.3)	0 (0.0)	-
低リン酸血症	1 (5.3)	1 (6.3)	0 (0.0)	-
倦怠感	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (100.0)	-
血小板減少症	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (100.0)	-
関節痛	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
背部痛	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
錯乱状態	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
塞栓症	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	
発熱性好中球減少症	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
大腿骨骨折	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
骨折	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
喀血	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
高血糖	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
白血球減少症	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
肺感染	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	
好中球減少症	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
好中球数減少	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
末梢性浮腫	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	-

	RET Fusion Thyroid Cancer			
	Overall Population		Japanese Population	
Preferred Term n (%)	Cohort 1 (N = 19)	Cohort 2 (N = 16)	Cohort 1 (N = 1)	Cohort 2 (N = 0)
四肢痛	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
末梢性運動ニューロパチー	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
肺塞栓症	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
敗血症	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
皮膚潰瘍	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
脊椎骨折	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
腫瘍疼痛	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
上部消化管出血	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
嘔吐	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
Lymphopenia	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	-

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients within category; RET = Rearranged during Transfection.

コホート 1 又はコホート 2 のそれぞれで、日本人集団で発現が認められたグレード 3 以上の TEAE を表 2.7.4.2-15 に示す。

表 2.7.4.2-15 コホート 1 又はコホート 2 のそれぞれで、日本人集団で全体集団と比べて 5%以上高かったグレード 3 以上の TEAE（安全性解析対象集団）

	RET Fusion Thyroid Cancer			
	Overall Population		Japanese Population	
Preferred Term n (%)	Cohort 1 (N = 19)	Cohort 2 (N = 16)	Cohort 1 (N = 1)	Cohort 2 (N = 0)
倦怠感	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (100.0)	-
血小板減少症	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (100.0)	-

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients within category; RET = Rearranged during Transfection.

安全性解析対象集団全体

安全性解析対象集団全体のグレード 3 以上の TEAE の発現割合は 63.0%であった。

全体集団で 5%以上に見られたグレード 3 以上の TEAE を表 2.7.4.2-16 に示す。

表 2.7.4.2-16 全体集団で発現割合が 5%以上であったグレード 3 以上の TEAE（安全性解析対象集団）

	Overall Population	Japanese Population
Preferred Term n (%)	Overall Safety (N = 746)	Overall Safety (N = 64)
高血圧	143 (19.2)	13 (20.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	73 (9.8)	12 (18.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	62 (8.3)	11 (17.2)
低ナトリウム血症	44 (5.9)	1 (1.6)

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients within category.

日本人集団で全体集団と比べて 5%以上高かったグレード 3 以上の TEAE を表 2.7.4.2-17 に示す。

表 2.7.4.2-17 日本人集団で全体集団と比べて 5%以上高かったグレード 3 以上の TEAE（安全性解析対象集団）

Preferred Term n (%)	Overall Population Overall Safety (N = 746)	Japanese Population Overall Safety (N = 64)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	73 (9.8)	12 (18.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	62 (8.3)	11 (17.2)
好中球減少症	18 (2.4)	5 (7.8)
薬物過敏症	9 (1.2)	4 (6.3)

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients within category.

2.7.4.2.1.1.3 治験薬との因果関係を否定できない TEAE

各癌種で見られた治験薬との因果関係を否定できない TEAE は全体と同様であり、発現割合の高かった事象に、癌種間で大きな差は認められなかった。

全グレード及びグレード 3 以上の治験薬との因果関係を否定できない TEAE の発現割合を以下に示す。

RET 融合遺伝子陽性 NSCLC の治験薬との因果関係を否定できない TEAE（全体集団）	表 2.7.4.7-5
RET 融合遺伝子陽性 NSCLC の治験薬との因果関係を否定できない TEAE（日本人集団）	表 2.7.4.7-6
RET 遺伝子変異陽性 MTC の治験薬との因果関係を否定できない TEAE（全体集団）	付録表 2.7.6.12-6
RET 遺伝子変異陽性 MTC の治験薬との因果関係を否定できない TEAE（日本人集団）	付録表 2.7.6.12-18
RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌の治験薬との因果関係を否定できない TEAE（全体集団）	表 2.7.4.7-7
RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌の治験薬との因果関係を否定できない TEAE（日本人集団）	表 2.7.4.7-8

RET 融合遺伝子陽性 NSCLC

RET 融合遺伝子陽性 NSCLC での治験薬との因果関係を否定できない TEAE の発現割合は、コホート 1 で 92.9%、コホート 2 で 89.8%であった。

全体集団でコホート 1 及びコホート 2 のいずれかで発現割合が 10%以上であった治験薬との因果関係を否定できない TEAE を表 2.7.4.2-18 に示す。

表 2.7.4.2-18 全体集団でコホート 1 及びコホート 2 のいずれかで発現割合が 10%以上であった治験薬との因果関係を否定できない TEAE（安全性解析対象集団）

Preferred Term n (%)	*RET* Fusion NSCLC Overall Population Cohort 1 (N = 210)	 Overall Population Cohort 2 (N = 49)	 Japanese Population Cohort 1 (N = 44)	 Japanese Population Cohort 2 (N = 4)
口内乾燥	84 (40.0)	23 (46.9)	14 (31.8)	1 (25.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	73 (34.8)	13 (26.5)	29 (65.9)	1 (25.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	71 (33.8)	13 (26.5)	27 (61.4)	1 (25.0)
下痢	58 (27.6)	11 (22.4)	12 (27.3)	0 (0.0)
高血圧	54 (25.7)	11 (22.4)	16 (36.4)	0 (0.0)
末梢性浮腫	38 (18.1)	4 (8.2)	12 (27.3)	0 (0.0)
発疹	35 (16.7)	4 (8.2)	6 (13.6)	0 (0.0)
血小板減少症	32 (15.2)	5 (10.2)	8 (18.2)	1 (25.0)
心電図 QT 延長	32 (15.2)	4 (8.2)	11 (25.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	29 (13.8)	3 (6.1)	17 (38.6)	0 (0.0)

	***RET* Fusion NSCLC**			
	Overall Population		**Japanese Population**	
Preferred Term n (%)	**Cohort 1 (N = 210)**	**Cohort 2 (N = 49)**	**Cohort 1 (N = 44)**	**Cohort 2 (N = 4)**
疲労	27 (12.9)	10 (20.4)	1 (2.3)	0 (0.0)
白血球減少症	26 (12.4)	1 (2.0)	10 (22.7)	0 (0.0)
好中球減少症	21 (10.0)	3 (6.1)	9 (20.5)	0 (0.0)
便秘	17 (8.1)	9 (18.4)	2 (4.5)	0 (0.0)
悪心	15 (7.1)	7 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	14 (6.7)	5 (10.2)	5 (11.4)	0 (0.0)
発声障害	9 (4.3)	5 (10.2)	3 (6.8)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	5 (2.4)	5 (10.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients within category; NSCLC = non-small cell lung cancer; RET = Rearranged during Transfection..

コホート 1 又はコホート 2 のそれぞれで、日本人集団で全体集団と比べて 10%以上高かった治験薬との因果関係を否定できない TEAE を表 2.7.4.2-19 に示す。

表 2.7.4.2-19 コホート 1 又はコホート 2 のそれぞれで、日本人集団で全体集団と比べて 10%以上高かった治験薬との因果関係を否定できない TEAE（安全性解析対象集団）

	***RET* Fusion NSCLC**			
	Overall Population		**Japanese Population**	
Preferred Term n (%)	**Cohort 1 (N = 210)**	**Cohort 2 (N = 49)**	**Cohort 1 (N = 44)**	**Cohort 2 (N = 4)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	73 (34.8)	13 (26.5)	29 (65.9)	1 (25.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	71 (33.8)	13 (26.5)	27 (61.4)	1 (25.0)
血中クレアチニン増加	29 (13.8)	3 (6.1)	17 (38.6)	0 (0.0)
高血圧	54 (25.7)	11 (22.4)	16 (36.4)	0 (0.0)
白血球減少症	26 (12.4)	1 (2.0)	10 (22.7)	0 (0.0)
好中球減少症	21 (10.0)	3 (6.1)	9 (20.5)	0 (0.0)
血小板減少症	32 (15.2)	5 (10.2)	8 (18.2)	1 (25.0)
斑状丘疹状皮疹	11 (5.2)	3 (6.1)	8 (18.2)	0 (0.0)
発熱	18 (8.6)	2 (4.1)	5 (11.4)	1 (25.0)
甲状腺機能低下症	11 (5.2)	3 (6.1)	4 (9.1)	1 (25.0)
食欲減退	16 (7.6)	1 (2.0)	3 (6.8)	1 (25.0)
嘔吐	5 (2.4)	2 (4.1)	0 (0.0)	1 (25.0)
脱水	2 (1.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
低血圧	2 (1.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (25.0)

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients within category; NSCLC = non-small cell lung cancer; RET = Rearranged during Transfection.

RET 遺伝子変異陽性の MTC

RET 遺伝子変異陽性の MTC での治験薬との因果関係を否定できない TEAE の発現割合は、コホート 3 で 90.2%、コホート 4 で 95.7%であった。

全体集団でコホート 3 及びコホート 4 のいずれかで発現割合が 10%以上であった治験薬との因果関係を否定できない TEAE を表 2.7.4.2-20 に示す。

表 2.7.4.2-20 全体集団でコホート 3 及びコホート 4 のいずれかで発現割合が 10%以上であった治験薬との因果関係を否定できない TEAE（安全性解析対象集団）

	***RET* Mutant MTC**			
	Overall Population		**Japanese Population**	
Preferred Term **n (%)**	**Cohort 3** **(N = 143)**	**Cohort 4** **(N = 115)**	**Cohort 3** **(N = 1)**	**Cohort 4** **(N = 0)**
高血圧	35 (24.5)	41 (35.7)	0 (0.0)	-
口内乾燥	29 (20.3)	51 (44.3)	1 (100.0)	-
末梢性浮腫	27 (18.9)	12 (10.4)	1 (100.0)	-
疲労	25 (17.5)	32 (27.8)	0 (0.0)	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	23 (16.1)	35 (30.4)	0 (0.0)	-
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	22 (15.4)	34 (29.6)	0 (0.0)	-
便秘	22 (15.4)	26 (22.6)	0 (0.0)	-
下痢	22 (15.4)	23 (20.0)	0 (0.0)	-
心電図 QT 延長	21 (14.7)	17 (14.8)	1 (100.0)	-
頭痛	15 (10.5)	21 (18.3)	0 (0.0)	-
腹痛	15 (10.5)	9 (7.8)	0 (0.0)	-
血中クレアチニン増加	13 (9.1)	24 (20.9)	0 (0.0)	-
悪心	13 (9.1)	17 (14.8)	0 (0.0)	-
皮膚乾燥	10 (7.0)	15 (13.0)	0 (0.0)	-
血中アルカリホスファターゼ増加	7 (4.9)	14 (12.2)	0 (0.0)	-
血中ビリルビン増加	4 (2.8)	12 (10.4)	0 (0.0)	-

Abbreviations: MTC = medullary thyroid cancer; N = number of patients in the population; n = number of patients within category; RET = Rearranged during Transfection.

コホート 3 又はコホート 4 のそれぞれで、日本人集団で発現が認められた治験薬との因果関係を否定できない TEAE を表 2.7.4.2-21 に示す。

表 2.7.4.2-21 コホート 3 又はコホート 4 のそれぞれで、日本人集団で全体集団と比べて 10%以上高かった治験薬との因果関係を否定できない TEAE（安全性解析対象集団）

	***RET* Mutant MTC**			
	Overall Population		**Japanese Population**	
Preferred Term **n (%)**	**Cohort 3** **(N = 143)**	**Cohort 4** **(N = 115)**	**Cohort 3** **(N = 1)**	**Cohort 4** **(N = 0)**
口内乾燥	29 (20.3)	51 (44.3)	1 (100.0)	-
末梢性浮腫	27 (18.9)	12 (10.4)	1 (100.0)	-
心電図 QT 延長	21 (14.7)	17 (14.8)	1 (100.0)	-
低アルブミン血症	3 (2.1)	1 (0.9)	1 (100.0)	-

Abbreviations: MTC = medullary thyroid cancer; N = number of patients in the population; n = number of patients within category; RET = Rearranged during Transfection.

RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌

RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌での治験薬との因果関係を否定できない TEAE の発現割合は、コホート 1 で 94.7%、コホート 2 で 100.0%であった。

全体集団でコホート 1 及びコホート 2 のいずれかで発現割合が 10%以上であった治験薬との因果関係を否定できない TEAE を表 2.7.4.2-22 に示す。

表 2.7.4.2-22 全体集団でコホート 1 及びコホート 2 のいずれかで発現割合が 10%以上であった治験薬との因果関係を否定できない TEAE（安全性解析対象集団）

	RET Fusion Thyroid Cancer			
	Overall Population		Japanese Population	
Preferred Term n (%)	Cohort 1 (N = 19)	Cohort 2 (N = 16)	Cohort 1 (N = 1)	Cohort 2 (N = 0)
下痢	8 (42.1)	1 (6.3)	0 (0.0)	-
口内乾燥	7 (36.8)	6 (37.5)	0 (0.0)	-
疲労	7 (36.8)	4 (25.0)	0 (0.0)	-
血小板減少症	4 (21.1)	1 (6.3)	1 (100.0)	-
体重増加	4 (21.1)	1 (6.3)	0 (0.0)	-
便秘	3 (15.8)	2 (12.5)	1 (100.0)	-
味覚異常	3 (15.8)	2 (12.5)	1 (100.0)	-
血中クレアチニン増加	3 (15.8)	2 (12.5)	0 (0.0)	-
発疹	3 (15.8)	1 (6.3)	1 (100.0)	-
食欲減退	3 (15.8)	0 (0.0)	1 (100.0)	-
頭痛	3 (15.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
白血球減少症	3 (15.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
悪心	3 (15.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
高血圧	2 (10.5)	9 (56.3)	0 (0.0)	-
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (10.5)	1 (6.3)	0 (0.0)	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (10.5)	1 (6.3)	0 (0.0)	-
末梢性浮腫	2 (10.5)	1 (6.3)	0 (0.0)	-
大腸炎	2 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
咳嗽	2 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
低マグネシウム血症	2 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
嘔吐	2 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
高リン酸塩血症	1 (5.3)	2 (12.5)	1 (100.0)	-
心電図 QT 延長	1 (5.3)	2 (12.5)	0 (0.0)	-
低リン酸血症	1 (5.3)	2 (12.5)	0 (0.0)	-

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients within category; RET = Rearranged during Transfection.

コホート 1 又はコホート 2 のそれぞれで、日本人集団で発現が認められた治験薬との因果関係を否定できない TEAE を表 2.7.4.2-23 に示す。

表 2.7.4.2-23 コホート 1 又はコホート 2 のそれぞれで、日本人集団で全体集団と比べて 10%以上高かった治験薬との因果関係を否定できない TEAE（安全性解析対象集団）

	RET Fusion Thyroid Cancer			
	Overall Population		Japanese Population	
Preferred Term n (%)	Cohort 1 (N = 19)	Cohort 2 (N = 16)	Cohort 1 (N = 1)	Cohort 2 (N = 0)
血小板減少症	4 (21.1)	1 (6.3)	1 (100.0)	-
便秘	3 (15.8)	2 (12.5)	1 (100.0)	-
味覚異常	3 (15.8)	2 (12.5)	1 (100.0)	-
発疹	3 (15.8)	1 (6.3)	1 (100.0)	-
食欲減退	3 (15.8)	0 (0.0)	1 (100.0)	-
高リン酸塩血症	1 (5.3)	2 (12.5)	1 (100.0)	-
血中ビリルビン増加	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (100.0)	-
不眠症	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (100.0)	-
倦怠感	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (100.0)	-
口渇	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (100.0)	-

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients within category; RET = Rearranged during Transfection.

安全性解析対象集団全体

全体集団での治験薬との因果関係を否定できない TEAE の発現割合は 92.5%であった。

全体集団で 10%以上に見られた治験薬との因果関係を否定できない TEAE を表 2.7.4.2-24 に示す。

表 2.7.4.2-24 全体集団で 10%以上に見られた治験薬との因果関係を否定できない TEAE（安全性解析対象集団）

	Overall Population	Japanese Population
Preferred Term n (%)	**Overall Safety (N = 746)**	**Overall Safety (N = 64)**
口内乾燥	265 (35.5)	20 (31.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	197 (26.4)	38 (59.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	196 (26.3)	35 (54.7)
高血圧	190 (25.5)	18 (28.1)
下痢	163 (21.8)	14 (21.9)
疲労	144 (19.3)	1 (1.6)
末梢性浮腫	108 (14.5)	15 (23.4)
心電図 QT 延長	103 (13.8)	14 (21.9)
便秘	97 (13.0)	3 (4.7)
血中クレアチニン増加	88 (11.8)	19 (29.7)
発疹	87 (11.7)	8 (12.5)
血小板減少症	76 (10.2)	13 (20.3)
悪心	75 (10.1)	0 (0.0)

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients within category.

日本人集団で全体集団と比べて 10%以上高かった治験薬との因果関係を否定できない TEAE を表 2.7.4.2-25 に示す。

表 2.7.4.2-25 日本人集団で全体集団と比べて 10%以上高かった治験薬との因果関係を否定できない TEAE（安全性解析対象集団）

	Overall Population	Japanese Population
Preferred Term n (%)	**Overall Safety (N = 746)**	**Overall Safety (N = 64)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	197 (26.4)	38 (59.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	196 (26.3)	35 (54.7)
血中クレアチニン増加	88 (11.8)	19 (29.7)
血小板減少症	76 (10.2)	13 (20.3)
白血球減少症	54 (7.2)	13 (20.3)
好中球減少症	47 (6.3)	13 (20.3)

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients within category.

2.7.4.2.1.1.4 治験薬との因果関係を否定できないグレード 3 以上の TEAE

各癌種で見られた治験薬との因果関係を否定できないグレード 3 以上の TEAE は安全性解析対象集団全体と同様であり、発現割合の高かった治験薬との因果関係を否定できないグレード 3 以上の TEAE に、癌種間で大きな差は認められなかった。

RET 融合遺伝子陽性 NSCLC

RET 融合遺伝子陽性 NSCLC での治験薬との因果関係を否定できないグレード 3 以上の TEAE の発現割合は、コホート 1 で 37.6%、コホート 2 で 32.7%であった。

全体集団でコホート 1 及びコホート 2 のいずれかで発現割合が 5%以上であった治験薬との因果関係を否定できないグレード 3 以上の TEAE を表 2.7.4.2-26 に示す。

表 2.7.4.2-26 全体集団でコホート 1 及びコホート 2 のいずれかで発現割合が 5%以上であった治験薬との因果関係を否定できないグレード 3 以上の TEAE（安全性解析対象集団）

	***RET* Fusion NSCLC**			
	Overall Population		**Japanese Population**	
Preferred Term n (%)	**Cohort 1 (N = 210)**	**Cohort 2 (N = 49)**	**Cohort 1 (N = 44)**	**Cohort 2 (N = 4)**
高血圧	33 (15.7)	7 (14.3)	10 (22.7)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	22 (10.5)	5 (10.2)	7 (15.9)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	15 (7.1)	1 (2.0)	6 (13.6)	0 (0.0)

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients within category; NSCLC = non-small cell lung cancer; RET = Rearranged during Transfection.

コホート 1 又はコホート 2 のそれぞれで、日本人集団で全体集団と比べて 5%以上高かった治験薬との因果関係を否定できないグレード 3 以上の TEAE を表 2.7.4.2-27 に示す。

表 2.7.4.2-27 日本人集団で全体集団と比べて 5%以上高かった治験薬との因果関係を否定できないグレード 3 以上の TEAE（安全性解析対象集団）

	***RET* Fusion NSCLC**			
	Overall Population		**Japanese Population**	
Preferred Term n (%)	**Cohort 1 (N = 210)**	**Cohort 2 (N = 49)**	**Cohort 1 (N = 44)**	**Cohort 2 (N = 4)**
高血圧	33 (15.7)	7 (14.3)	10 (22.7)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	22 (10.5)	5 (10.2)	7 (15.9)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	15 (7.1)	1 (2.0)	6 (13.6)	0 (0.0)
薬物過敏症	7 (3.3)	1 (2.0)	4 (9.1)	0 (0.0)

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients within category; NSCLC = non-small cell lung cancer; RET = Rearranged during Transfection.

RET 遺伝子変異陽性の MTC

RET 遺伝子変異陽性の MTC での治験薬との因果関係を否定できないグレード 3 以上の TEAE の発現割合は、コホート 3 で 25.2%、コホート 4 で 34.8%であった。

全体集団でコホート 3 及びコホート 4 のいずれかで発現割合が 2%以上であった治験薬との因果関係を否定できないグレード 3 以上の TEAE を表 2.7.4.2-28 に示す。

表 2.7.4.2-28 全体集団でコホート 3 及びコホート 4 のいずれかで発現割合が 2%以上であった治験薬との因果関係を否定できないグレード 3 以上の TEAE（安全性解析対象集団）

	***RET* Mutant MTC**			
	Overall Population		**Japanese Population**	
Preferred Term **n (%)**	**Cohort 3** **(N = 143)**	**Cohort 4** **(N = 115)**	**Cohort 3** **(N = 1)**	**Cohort 4** **(N = 0)**
高血圧	13 (9.1)	19 (16.5)	0 (0.0)	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (2.8)	9 (7.8)	0 (0.0)	-
心電図 QT 延長	4 (2.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	-
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.4)	13 (11.3)	0 (0.0)	-
リンパ球減少症	1 (0.7)	3 (2.6)	0 (0.0)	-

Abbreviations: MTC = medullary thyroid cancer; N = number of patients in the population; n = number of patients within category; RET = Rearranged during Transfection.

日本人集団では治験薬との因果関係を否定できないグレード 3 以上の TEAE はみられなかった。

RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌

RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌での治験薬との因果関係を否定できないグレード 3 以上の TEAE の発現割合は、コホート 1 で 26.3%、コホート 2 で 31.3%であった。

全体集団でコホート 1 及びコホート 2 のいずれかで発現割合が 5%以上であった治験薬との因果関係を否定できないグレード 3 以上の TEAE を表 2.7.4.2-29 に示す。

表 2.7.4.2-29 全体集団でコホート 1 及びコホート 2 のいずれかで発現割合が 5%以上であった治験薬との因果関係を否定できないグレード 3 以上の TEAE（安全性解析対象集団）

	***RET* Fusion Thyroid Cancer**			
	Overall Population		**Japanese Population**	
Preferred Term **n (%)**	**Cohort 1** **(N = 19)**	**Cohort 2** **(N = 16)**	**Cohort 1** **(N = 1)**	**Cohort 2** **(N = 0)**
下痢	1 (5.3)	1 (6.3)	0 (0.0)	-
心電図 QT 延長	1 (5.3)	1 (6.3)	0 (0.0)	-
倦怠感	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (100.0)	-
血小板減少症	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (100.0)	-
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
低ナトリウム血症	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
白血球減少症	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
好中球減少症	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
好中球数減少	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
高血圧	0 (0.0)	3 (18.8)	0 (0.0)	-
低リン酸血症	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	-

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients within category; RET = Rearranged during Transfection.

コホート 1 又はコホート 2 のそれぞれで、日本人集団で発現が認められた治験薬との因果関係を否定できないグレード 3 以上の TEAE を表 2.7.4.2-30 に示す。

表 2.7.4.2-30 全体集団でコホート 1 及びコホート 2 のいずれかで発現割合が 5%以上であった治験薬との因果関係を否定できないグレード 3 以上の TEAE（安全性解析対象集団）

	***RET* Fusion Thyroid Cancer**			
	Overall Population		**Japanese Population**	
Preferred Term **n (%)**	**Cohort 1** **(N = 19)**	**Cohort 2** **(N = 16)**	**Cohort 1** **(N = 1)**	**Cohort 2** **(N = 0)**
倦怠感	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (100.0)	-
血小板減少症	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (100.0)	-

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients within category; RET = Rearranged during Transfection.

安全性解析対象集団全体

全体集団で 2%以上に見られた治験薬との因果関係を否定できないグレード 3 以上の TEAE を表 2.7.4.2-31 に示す。

表 2.7.4.2-31 全体集団で 2%以上に見られた治験薬との因果関係を否定できないグレード 3 以上の TEAE（安全性解析対象集団）

	Overall Population	**Japanese Population**
Preferred Term **n (%)**	**Overall Safety** **(N = 746)**	**Overall Safety** **(N = 64)**
高血圧	93 (12.5)	11 (17.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	60 (8.0)	8 (12.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	47 (6.3)	7 (10.9)
心電図 QT 延長	21 (2.8)	4 (6.3)

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients within category.

日本人集団で全体集団と比べて 2%以上高かった治験薬との因果関係を否定できないグレード 3 以上の TEAE を表 2.7.4.2-32 に示す。

表 2.7.4.2-32 日本人集団で全体集団と比べて 2%以上高かった治験薬との因果関係を否定できないグレード 3 以上の TEAE（安全性解析対象集団）

	Overall Population	**Japanese Population**
Preferred Term **n (%)**	**Overall Safety** **(N = 746)**	**Overall Safety** **(N = 64)**
高血圧	93 (12.5)	11 (17.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	60 (8.0)	8 (12.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	47 (6.3)	7 (10.9)
心電図 QT 延長	21 (2.8)	4 (6.3)
好中球減少症	11 (1.5)	4 (6.3)
薬物過敏症	9 (1.2)	4 (6.3)
白血球減少症	5 (0.7)	2 (3.1)
過敏症	3 (0.4)	2 (3.1)

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients within category.

2.7.4.2.1.2　死亡

死亡の要約を表 2.7.4.2-33 に示す。

治験薬との因果関係を否定できない死亡に至った TEAE は認められなかった。

日本人集団では死亡に至った TEAE は *RET* 融合遺伝子陽性 NSCLC コホート 2 で 1 例にのみ認められ、事象は呼吸不全であった。

表 2.7.4.2-33 死亡の要約（安全性解析対象集団）

	Overall Population							Japanese Population						
	RET Fusion NSCLC		*RET* Mutant MTC		*RET* Fusion Thyroid Cancer		Overall Safety (N=746)	*RET* Fusion NSCLC		*RET* Mutant MTC		*RET* Fusion Thyroid Cancer		Overall Safety (N=64)
Status n (%)	Cohort 1 (N=210)	Cohort 2 (N=49)	Cohort 3 (N=143)	Cohort 4 (N=115)	Cohort 1 (N=19)	Cohort 2 (N=16)		Cohort 1 (N=44)	Cohort 2 (N=4)	Cohort 3 (N=1)	Cohort 4 (N=0)	Cohort 1 (N=1)	Cohort 2 (N=0)	
Deaths within 28 days of last dose	12 (5.7)	2 (4.1)	6 (4.2)	1 (0.9)	1 (5.3)	0 (0.0)	32 (4.3)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	1 (1.6)
Disease Progression	5 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	12 (1.6)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	1 (1.6)
Adverse Event	6 (2.9)	2 (4.1)	6 (4.2)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	0 (0.0)
Other	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	0 (0.0)
Deaths more than 28 days after last dose	22 (10.5)	3 (6.1)	17 (11.9)	1 (0.9)	5 (26.3)	0 (0.0)	71 (9.5)	2 (4.5)	1 (25.0)	1 (100.0)	-	0 (0.0)	-	6 (9.4)
Disease Progression	18 (8.6)	2 (4.1)	15 (10.5)	0 (0.0)	4 (21.1)	0 (0.0)	58 (7.8)	2 (4.5)	0 (0.0)	1 (100.0)	-	0 (0.0)	-	5 (7.8)
Adverse Event	2 (1.0)	1 (2.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	6 (0.8)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	1 (1.6)
Other	2 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	0 (0.0)

Abbreviations: MTC = medullary thyroid cancer; N = number of patients in the population; n = number of patients within category; NSCLC = non-small cell lung cancer; RET = Rearranged during Transfection.
Percentage is calculated based on the number of patients in the column heading as the denominator.

死亡に至った TEAE（グレード 5 の TEAE）

本項では以下の表で最悪グレードがグレード 5 の TEAE を示した。

RET 融合遺伝子陽性 NSCLC 及び *RET* 融合遺伝子陽性甲状腺癌でのグレード別の TEAE の発現割合（全体集団）	表 2.7.4.7-9
RET 融合遺伝子陽性 NSCLC 及び *RET* 融合遺伝子陽性甲状腺癌でのグレード別の TEAE の発現割合（日本人集団）	表 2.7.4.7-10
第 II 相コホートごとのグレード別の TEAE の発現割合（全体集団）	表 2.7.4.7-11
第 II 相コホートごとのグレード別の TEAE の発現割合（日本人集団）	表 2.7.4.7-12
死亡例の症例叙述	第 5.3.5.2.1 項 17001 試験 CSR addendum patient narrative

<u>*RET* 融合遺伝子陽性 NSCLC</u>

RET 融合遺伝子陽性 NSCLC での死亡に至った TEAE（グレード 5 の TEAE）の発現割合は、コホート 1 で 3.8%、コホート 2 で 6.1%であった。

RET 融合遺伝子陽性 NSCLC で認められた死亡に至った TEAE を表 2.7.4.2-34 に示す。

表 2.7.4.2-34 *RET* 融合遺伝子陽性 NSCLC で認められた死亡に至った TEAE（安全性解析対象集団）

	***RET* Fusion NSCLC**			
	Overall Population		**Japanese Population**	
Preferred Term n (%)	**Cohort 1 (N = 210)**	**Cohort 2 (N = 49)**	**Cohort 1 (N = 44)**	**Cohort 2 (N = 4)**
肺炎	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低酸素症	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸不全	0 (0.0)	2 (4.1)	0 (0.0)	1 (25.0)
敗血症	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心停止	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心肺停止	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳出血	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳血管発作	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多臓器機能不全症候群	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients within category; NSCLC = non-small cell lung cancer; RET = Rearranged during Transfection.

<u>*RET* 遺伝子変異陽性の MTC</u>

RET 遺伝子変異陽性の MTC での死亡に至った TEAE（グレード 5 の TEAE）の発現割合は、コホート 3 で 4.9%、コホート 4 で 0.9%であった。

RET 遺伝子変異陽性の MTC で認められた死亡に至った TEAE を表 2.7.4.2-35 に示す。

表 2.7.4.2-35 *RET* 遺伝子変異陽性の MTC で認められた死亡に至った TEAE（安全性解析対象集団）

	***RET* Mutant MTC**			
	Overall Population		**Japanese Population**	
Preferred Term **n (%)**	**Cohort 3** **(N = 143)**	**Cohort 4** **(N = 115)**	**Cohort 3** **(N = 1)**	**Cohort 4** **(N = 0)**
喀血	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
全身健康状態低下	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
敗血症性ショック	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
脳ヘルニア	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
心停止	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
心肺停止	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
処置後出血	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
心不全	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	-

Abbreviations: MTC = medullary thyroid cancer; N = number of patients in the population; n = number of patients within category; RET = Rearranged during Transfection.

RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌

RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌での死亡に至った TEAE（グレード 5 の TEAE）の発現割合は、コホート 1 で 5.3%、コホート 2 で 0.0%であった。

RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌で認められた死亡に至った TEAE を表 2.7.4.2-36 に示す。

表 2.7.4.2-36 *RET* 融合遺伝子陽性甲状腺癌で認められた死亡に至った TEAE（安全性解析対象集団）

	***RET* Fusion Thyroid Cancer**			
	Overall Population		**Japanese Population**	
Preferred Term **n (%)**	**Cohort 1** **(N = 19)**	**Cohort 2** **(N = 16)**	**Cohort 1** **(N = 1)**	**Cohort 2** **(N = 0)**
敗血症	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	-

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients within category; RET = Rearranged during Transfection.

安全性解析対象集団全体

安全性解析対象集団全体の死亡に至った TEAE の発現割合は 3.4%であった。

全体集団で 2 例以上に認められた死亡に至った TEAE を表 2.7.4.2-37 に示す。

治験薬との因果関係を否定できない死亡に至った TEAE は認められなかった。

表 2.7.4.2-37 全体集団で 2 例以上に認められた死亡に至った TEAE（安全性解析対象集団）

Preferred Term n (%)	Overall Population Overall Safety (N = 746)	Japanese Population Overall Safety (N = 64)
敗血症	3 (0.4)	0 (0.0)
心停止	3 (0.4)	0 (0.0)
肺炎	2 (0.3)	0 (0.0)
呼吸不全	2 (0.3)	1 (1.6)
心肺停止	2 (0.3)	0 (0.0)

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients within category.

2.7.4.2.1.3 重篤な有害事象

各癌種で見られた TESAE は安全性解析対象集団全体と同様であり、発現割合の高かった TESAE（基本語）に、癌種間で大きな差は認められなかった。

重篤な有害事象（TESAE）

TESAE の要約を以下に示す。

RET 融合遺伝子陽性 NSCLC 及び *RET* 融合遺伝子陽性甲状腺癌での TESAE の発現割合（全体集団）	表 2.7.4.7-13
RET 融合遺伝子陽性 NSCLC 及び *RET* 融合遺伝子陽性甲状腺癌での TESAE の発現割合（日本人集団）	表 2.7.4.7-14
RET 融合遺伝子陽性 NSCLC 及び *RET* 融合遺伝子陽性甲状腺癌での治験薬との因果関係を否定できない TESAE の発現割合（全体集団）	表 2.7.4.7-15
RET 融合遺伝子陽性 NSCLC 及び *RET* 融合遺伝子陽性甲状腺癌での治験薬との因果関係を否定できない TESAE の発現割合（日本人集団）	表 2.7.4.7-16
第 II 相コホートごとの TESAE の発現割合（全体集団）	表 2.7.4.7-17
第 II 相コホートごとの TESAE の発現割合（日本人集団）	表 2.7.4.7-18
第 II 相コホートごとの治験薬との因果関係を否定できない TESAE の発現割合（全体集団）	表 2.7.4.7-19
第 II 相コホートごとの治験薬との因果関係を否定できない TESAE の発現割合（日本人集団）	表 2.7.4.7-20
重篤な有害事象の症例叙述	第 5.3.5.2.1 項 17001 試験 CSR addendum patient narrative

<u>*RET* 融合遺伝子陽性 NSCLC</u>

RET 融合遺伝子陽性 NSCLC での TESAE の発現割合は、コホート 1 で 40.0%、コホート 2 で 26.5%であった。

全体集団でコホート 1 及びコホート 2 のいずれかで発現割合が 3%以上であった TESAE を表 2.7.4.2-38 に示す。

表 2.7.4.2-38 全体集団でコホート 1 及びコホート 2 のいずれかで発現割合が 3%以上であった TESAE（安全性解析対象集団）

	***RET* Fusion NSCLC**			
	Overall Population		**Japanese Population**	
Preferred Term n (%)	**Cohort 1 (N = 210)**	**Cohort 2 (N = 49)**	**Cohort 1 (N = 44)**	**Cohort 2 (N = 4)**
薬物過敏症	9 (4.3)	1 (2.0)	3 (6.8)	0 (0.0)
呼吸困難	5 (2.4)	3 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	8 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	4 (1.9)	3 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸不全	1 (0.5)	2 (4.1)	0 (0.0)	1 (25.0)

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients within category; NSCLC = non-small cell lung cancer; RET = Rearranged during Transfection.

コホート 1 又はコホート 2 のそれぞれで、日本人集団で全体集団と比べて 2%以上高かった TESAE を表 2.7.4.2-39 に示す。

表 2.7.4.2-39 コホート 1 又はコホート 2 のそれぞれで、日本人集団で全体集団と比べて 2%以上高かった TESAE（安全性解析対象集団）

	***RET* Fusion NSCLC**			
	Overall Population		**Japanese Population**	
Preferred Term n (%)	**Cohort 1 (N = 210)**	**Cohort 2 (N = 49)**	**Cohort 1 (N = 44)**	**Cohort 2 (N = 4)**
薬物過敏症	9 (4.3)	1 (2.0)	3 (6.8)	0 (0.0)
呼吸不全	1 (0.5)	2 (4.1)	0 (0.0)	1 (25.0)
癌疼痛	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (25.0)

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients within category; NSCLC = non-small cell lung cancer; RET = Rearranged during Transfection.

<u>*RET* 遺伝子変異陽性の MTC</u>

RET 遺伝子変異陽性の MTC での TESAE の発現割合は、コホート 3 で 37.1%、コホート 4 で 26.1%であった。

全体集団でコホート 3 及びコホート 4 のいずれかで発現割合が 2%以上であった TESAE を表 2.7.4.2-40 に示す。

表 2.7.4.2-40 全体集団でコホート 3 及びコホート 4 のいずれかで発現割合が 2%以上であった TESAE（安全性解析対象集団）

	***RET* Mutant MTC**			
	Overall Population		**Japanese Population**	
Preferred Term n (%)	**Cohort 3 (N = 143)**	**Cohort 4 (N = 115)**	**Cohort 3 (N = 1)**	**Cohort 4 (N = 0)**
肺炎	3 (2.1)	2 (1.7)	0 (0.0)	-
高血圧	3 (2.1)	1 (0.9)	0 (0.0)	-
低カルシウム血症	3 (2.1)	1 (0.9)	0 (0.0)	-

Abbreviations: MTC = medullary thyroid cancer; N = number of patients in the population; n = number of patients within category; RET = Rearranged during Transfection.

日本人集団では TESAE はみられなかった。

RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌

RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌での TESAE の発現割合は、コホート 1 で 47.4%、コホート 2 で 12.5%であった。

全体集団でコホート 1 及びコホート 2 のいずれかで発現割合が 6%以上であった TESAE を表 2.7.4.2-41 に示す。

表 2.7.4.2-41 全体集団でコホート 1 及びコホート 2 のいずれかで発現割合が 6%以上であった TESAE（安全性解析対象集団）

	***RET* Fusion Thyroid Cancer**			
	Overall Population		**Japanese Population**	
Preferred Term **n (%)**	**Cohort 1** **(N = 19)**	**Cohort 2** **(N = 16)**	**Cohort 1** **(N = 1)**	**Cohort 2** **(N = 0)**
呼吸困難	2 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
嚥下障害	2 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
腹痛	1 (5.3)	1 (6.3)	0 (0.0)	-
肺炎	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	-

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients within category; RET = Rearranged during Transfection.

日本人集団では TESAE はみられなかった。

安全性解析対象集団全体

全体の TESAE の発現割合は 35.1%であった。

全体集団で 1.6%以上に見られた TESAE を表 2.7.4.2-42 に示す。

表 2.7.4.2-42 全体集団で 1.6%以上に見られた TESAE（安全性解析対象集団）

	Overall Population	**Japanese Population**
Preferred Term **n (%)**	**Overall Safety** **(N = 746)**	**Overall Safety** **(N = 64)**
肺炎	23 (3.1)	1 (1.6)
呼吸困難	14 (1.9)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	14 (1.9)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12 (1.6)	1 (1.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12 (1.6)	1 (1.6)

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients within category.

日本人集団で全体集団と比べて 2%以上高かった TESAE を表 2.7.4.2-43 に示す。

表 2.7.4.2-43 日本人集団で全体集団と比べて 2%以上高かった TESAE（安全性解析対象集団）

	Overall Population	**Japanese Population**
Preferred Term **n (%)**	**Overall Safety** **(N = 746)**	**Overall Safety** **(N = 64)**
薬物過敏症	10 (1.3)	3 (4.7)
過敏症	4 (0.5)	2 (3.1)

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients within category.

全体集団での治験薬との因果関係を否定できない TESAE の発現割合は 8.3%であった。

全体集団で 1%以上に見られた治験薬との因果関係を否定できない TESAE を表 2.7.4.2-44 に示す。

表 2.7.4.2-44 全体集団で 1%以上に見られた治験薬との因果関係を否定できない TESAE（安全性解析対象集団）

	Overall Population	Japanese Population
Preferred Term n (%)	Overall Safety (N = 746)	Overall Safety (N = 64)
薬物過敏症	10 (1.3)	3 (4.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (1.2)	1 (1.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (1.2)	1 (1.6)

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients within category; TESAE = treatment-emergent serious adverse event.

日本人集団で全体集団と比べて 2%以上高かった治験薬との因果関係を否定出来ない TESAE を表 2.7.4.2-45 に示す。

表 2.7.4.2-45 日本人集団で全体集団と比べて 2%以上高かった治験薬との因果関係を否定できない TESAE（安全性解析対象集団）

	Overall Population	Japanese Population
Preferred Term n (%)	Overall Safety (N = 746)	Overall Safety (N = 64)
薬物過敏症	10 (1.3)	3 (4.7)
過敏症	4 (0.5)	2 (3.1)

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients within category; TESAE = treatment-emergent serious adverse event.

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 治験薬の投与中止に至った TEAE

RET 融合遺伝子陽性 NSCLC 及び *RET* 融合遺伝子陽性甲状腺癌での治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合（全体集団）	表 2.7.4.7-21
RET 融合遺伝子陽性 NSCLC 及び *RET* 融合遺伝子陽性甲状腺癌での治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合（日本人集団）	表 2.7.4.7-22
RET 融合遺伝子陽性 NSCLC 及び *RET* 融合遺伝子陽性甲状腺癌での治験薬との因果関係を否定できない治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合（全体集団）	表 2.7.4.7-23
RET 融合遺伝子陽性 NSCLC 及び *RET* 融合遺伝子陽性甲状腺癌での治験薬との因果関係を否定できない治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合（日本人集団）	表 2.7.4.7-24
第 II 相コホートごとの治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合（全体集団）	表 2.7.4.7-25
第 II 相コホートごとの治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合（日本人集団）	表 2.7.4.7-26
第 II 相コホートごとの治験薬との因果関係を否定できない治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合（全体集団）	表 2.7.4.7-27
第 II 相コホートごとの治験薬との因果関係を否定できない治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合（日本人集団）	表 2.7.4.7-28

RET 融合遺伝子陽性 NSCLC

全体集団で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 の *RET* 融合遺伝子陽性 NSCLC でそれぞれ 6.7%及び 6.1%であった。日本人集団ではコホート 1 及びコホート 2 でそれぞれ 2.3%（1 例）及び 25.0%（1 例）であった。

コホート 1 及びコホート 2 のいずれかで発現した治験薬の投与中止に至った TEAE を表 2.7.4.2-46 に示す。

表 2.7.4.2-46 コホート 1 及びコホート 2 のいずれかで発現した治験薬の投与中止に至った TEAE（安全性解析対象集団）

	***RET* Fusion NSCLC**			
	Overall Population		**Japanese Population**	
Preferred Term **n (%)**	**Cohort 1** **(N = 210)**	**Cohort 2** **(N = 49)**	**Cohort 1** **(N = 44)**	**Cohort 2** **(N = 4)**
薬物過敏症	1 (0.5)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬疹	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)
敗血症	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
菌血症	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心不全	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳出血	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過敏症	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低酸素症	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多臓器機能不全症候群	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心嚢液貯留	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸膜皮膚瘻	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蛋白尿	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺塞栓症	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異物感	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻脈	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一過性脳虚血発作	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿閉	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板減少症	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients within category; NSCLC = non-small cell lung cancer; RET = Rearranged during Transfection.

RET 遺伝子変異陽性の MTC

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、コホート 3 及びコホート 4 の *RET* 遺伝子変異陽性の MTC でそれぞれ 6.3%及び 3.5%であった。日本人集団のコホート 3 では認められなかった。

コホート 3 及びコホート 4 のいずれかで発現した治験薬の投与中止に至った TEAE を表 2.7.4.2-47 に示す。

表 2.7.4.2-47 コホート 3 及びコホート 4 のいずれかで発現した治験薬の投与中止に至った TEAE（安全性解析対象集団）

	RET Mutant MTC			
	Overall Population		Japanese Population	
Preferred Term n (%)	Cohort 3 (N = 143)	Cohort 4 (N = 115)	Cohort 3 (N = 1)	Cohort 4 (N = 0)
腹痛	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
心肺停止	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
高血圧	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
腸壁気腫症	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
肺炎	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
敗血症	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
敗血症性ショック	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
皮膚潰瘍	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
扁平上皮癌	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
心不全	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	-
急性肝炎	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	-
皮膚感染	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	-
腫瘍崩壊症候群	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	-

Abbreviations: MTC = medullary thyroid cancer; N = number of patients in the population; n = number of patients within category; RET = Rearranged during Transfection.

RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌

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 の *RET* 融合遺伝子陽性甲状腺癌でそれぞれ 10.5%及び 0.0%であった。日本人集団のコホート 1 では認められなかった。

コホート 1 及びコホート 2 のいずれかで発現した治験薬の投与中止に至った TEAE を表 2.7.4.2-48 に示す。

表 2.7.4.2-48 コホート 1 及びコホート 2 のいずれかで発現した治験薬の投与中止に至った TEAE（安全性解析対象集団）

	RET Fusion Thyroid Cancer			
	Overall Population		Japanese Population	
Preferred Term n (%)	Cohort 1 (N = 19)	Cohort 2 (N = 16)	Cohort 1 (N = 1)	Cohort 2 (N = 0)
発熱性好中球減少症	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
敗血症	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	-

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients within category; RET = Rearranged during Transfection.

全体

全体の治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は 6.0%であった。

全体集団で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った TEAE を表 2.7.4.2-49 に示す。各コホートで見られた治験薬の投与中止に至った TEAE は全体と同様であり、発現割合の高かった治験薬の投与中止に至った TEAE（基本語）に、コホート間で大きな差は認められなかった。

日本人集団で投与中止に至った TEAE は 6.3%であり、全体集団と比較して発現割合に大きな違いはなかった。

表 2.7.4.2-49 全体集団で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った TEAE（安全性解析対象集団）

Preferred Term n (%)	Overall Population Overall Safety (N = 746)	Japanese Population Overall Safety (N = 64)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.4)	0 (0.0)
敗血症	3 (0.4)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.3)	0 (0.0)
心不全	2 (0.3)	0 (0.0)
薬物過敏症	2 (0.3)	0 (0.0)
疲労	2 (0.3)	0 (0.0)
心嚢液貯留	2 (0.3)	0 (0.0)
肺炎	2 (0.3)	0 (0.0)
血小板減少症	2 (0.3)	1 (1.6)

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients within category.

全体集団で 2.1%（16 例）の被験者に治験薬との因果関係を否定できない治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した。全体集団で 2 例以上に認められた治験薬との因果関係を否定できない治験薬の投与中止に至った TEAE を表 2.7.4.2-50 に示す。

日本人集団では 1.6%（1 例、事象名：薬疹）の被験者に治験薬との因果関係を否定できない治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した。

表 2.7.4.2-50 全体集団で 2 例以上に認められた治験薬との因果関係を否定できない治験薬の投与中止に至った TEAE（安全性解析対象集団）

Preferred Term n (%)	Overall Population Overall Safety (N = 746)	Japanese Population Overall Safety (N = 64)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.4)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.3)	0 (0.0)
薬物過敏症	2 (0.3)	0 (0.0)

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients within category.

2.7.4.2.1.4.2 投与変更に至った有害事象

治験薬の投与変更とは、休薬及び減量とした。

全体集団の安全性解析対象集団全体では TEAE により治験薬の投与を休薬した被験者割合は 44.8%、減量した被験者割合は 33.6%であった。日本人集団全体では TEAE により治験薬の投与を休薬した被験者割合は 40.6%、減量した被験者割合は 43.8%であった。

治験薬の投与変更に至った TEAE の発現割合を以下に示す。本項の治験薬の投与変更に至った TEAE は、CRF の有害事象のページより収集した。

全体の発現割合が 1%以上の治験薬の投与変更に至った TEAE	表 2.7.4.2-51
全体の発現割合が 1%以上の治験薬との因果関係を否定できない治験薬の投与変更に至った TEAE	表 2.7.4.2-52
RET 融合遺伝子陽性 NSCLC 及び *RET* 融合遺伝子陽性甲状腺癌での治験薬の休薬に至った TEAE の発現割合（全体集団）	表 2.7.4.7-29

RET 融合遺伝子陽性 NSCLC 及び *RET* 融合遺伝子陽性甲状腺癌での治験薬の休薬に至った TEAE の発現割合（日本人集団）	表 2.7.4.7-30
第 II 相コホートごとの治験薬の休薬に至った TEAE の発現割合（全体集団）	表 2.7.4.7-31
第 II 相コホートごとの治験薬の休薬に至った TEAE の発現割合（日本人集団）	表 2.7.4.7-32
RET 融合遺伝子陽性 NSCLC 及び *RET* 融合遺伝子陽性甲状腺癌での治験薬の投与量減量に至った TEAE の発現割合（全体集団）	表 2.7.4.7-33
RET 融合遺伝子陽性 NSCLC 及び *RET* 融合遺伝子陽性甲状腺癌での治験薬の投与量減量に至った TEAE の発現割合（日本人集団）	表 2.7.4.7-34
第 II 相コホートごとの治験薬の投与量減量に至った TEAE の発現割合（全体集団）	表 2.7.4.7-35
第 II 相コホートごとの治験薬の投与量減量に至った TEAE の発現割合（日本人集団）	表 2.7.4.7-36
RET 融合遺伝子陽性 NSCLC 及び *RET* 融合遺伝子陽性甲状腺癌での治験薬との因果関係を否定できない治験薬の休薬に至った TEAE の発現割合（全体集団）	表 2.7.4.7-37
RET 融合遺伝子陽性 NSCLC 及び *RET* 融合遺伝子陽性甲状腺癌での治験薬との因果関係を否定できない治験薬の休薬に至った TEAE の発現割合（日本人集団）	表 2.7.4.7-38
第 II 相コホートごとの治験薬との因果関係を否定できない治験薬の休薬に至った TEAE の発現割合（全体集団）	表 2.7.4.7-39
第 II 相コホートごとの治験薬との因果関係を否定できない治験薬の休薬に至った TEAE の発現割合（日本人集団）	表 2.7.4.7-40
RET 融合遺伝子陽性 NSCLC 及び *RET* 融合遺伝子陽性甲状腺癌での治験薬との因果関係を否定できない治験薬の投与量減量に至った TEAE の発現割合（全体集団）	表 2.7.4.7-41
RET 融合遺伝子陽性 NSCLC 及び *RET* 融合遺伝子陽性甲状腺癌での治験薬との因果関係を否定できない治験薬の投与量減量に至った TEAE の発現割合（日本人集団）	表 2.7.4.7-42
第 II 相コホートごとの治験薬との因果関係を否定できない治験薬の投与量減量に至った TEAE の発現割合（全体集団）	表 2.7.4.7-43
第 II 相コホートごとの治験薬との因果関係を否定できない治験薬の投与量減量に至った TEAE の発現割合（日本人集団）	表 2.7.4.7-44

表 2.7.4.2-51 全体集団で発現割合が 1%以上の治験薬の投与変更に至った TEAE（安全性解析対象集団）

	Overall Population							Japanese Population						
	RET Fusion NSCLCs		*RET* Mutant MTC		*RET* Fusion Thyroid Cancer		Overall Safety (N=746)	*RET* Fusion NSCLCs		*RET* Mutant MTC		*RET* Fusion Thyroid Cancer		Overall Safety (N=64)
Preferred Term n (%)	Cohort 1 (N=210)	Cohort 2 (N=49)	Cohort 3 (N=143)	Cohort 4 (N=115)	Cohort 1 (N=19)	Cohort 2 (N=16)		Cohort 1 (N=44)	Cohort 2 (N=4)	Cohort 3 (N=1)	Cohort 4 (N=0)	Cohort 1 (N=1)	Cohort 2 (N=0)	
Patients with TEAEs with Dosage Reduced	87 (41.4)	19 (38.8)	32 (22.4)	40 (34.8)	7 (36.8)	4 (25.0)	251 (33.6)	23 (52.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	1 (100.0)	-	28 (43.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	22 (10.5)	5 (10.2)	2 (1.4)	9 (7.8)	2 (10.5)	0 (0.0)	53 (7.1)	10 (22.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	11 (17.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	16 (7.6)	3 (6.1)	4 (2.8)	5 (4.3)	2 (10.5)	0 (0.0)	48 (6.4)	7 (15.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	7 (10.9)
疲労	2 (1.0)	2 (4.1)	2 (1.4)	4 (3.5)	1 (5.3)	1 (6.3)	20 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	0 (0.0)
心電図 QT 延長	5 (2.4)	1 (2.0)	3 (2.1)	1 (0.9)	1 (5.3)	1 (6.3)	19 (2.5)	2 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	3 (4.7)
薬物過敏症	14 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (2.3)	6 (13.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	7 (10.9)
下痢	6 (2.9)	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	0 (0.0)
血小板減少症	6 (2.9)	2 (4.1)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (5.3)	0 (0.0)	11 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	1 (100.0)	-	2 (3.1)
過敏症	3 (1.4)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	10 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	2 (3.1)
高血圧	2 (1.0)	2 (4.1)	2 (1.4)	3 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	0 (0.0)
発疹	3 (1.4)	0 (0.0)	2 (1.4)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	0 (0.0)
Patients with TEAEs with Study Drug Interrupted	101 (48.1)	17 (34.7)	64 (44.8)	49 (42.6)	12 (63.2)	4 (25.0)	334 (44.8)	17 (38.6)	1 (25.0)	0 (0.0)	-	1 (100.0)	-	26 (40.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16 (7.6)	1 (2.0)	1 (0.7)	10 (8.7)	2 (10.5)	0 (0.0)	42 (5.6)	3 (6.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	4 (6.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13 (6.2)	3 (6.1)	1 (0.7)	9 (7.8)	2 (10.5)	0 (0.0)	37 (5.0)	3 (6.8)	1 (25.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	6 (9.4)
高血圧	13 (6.2)	2 (4.1)	5 (3.5)	10 (8.7)	0 (0.0)	1 (6.3)	37 (5.0)	3 (6.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	4 (6.3)
下痢	7 (3.3)	0 (0.0)	5 (3.5)	3 (2.6)	1 (5.3)	0 (0.0)	24 (3.2)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	1 (1.6)
発熱	10 (4.8)	0 (0.0)	3 (2.1)	2 (1.7)	2 (10.5)	0 (0.0)	20 (2.7)	2 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	2 (3.1)
心電図 QT 延長	5 (2.4)	0 (0.0)	2 (1.4)	4 (3.5)	1 (5.3)	0 (0.0)	16 (2.1)	3 (6.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	3 (4.7)
肺炎	4 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (1.7)	0 (0.0)	1 (6.3)	14 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	1 (1.6)
腹痛	2 (1.0)	0 (0.0)	3 (2.1)	2 (1.7)	0 (0.0)	1 (6.3)	13 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	0 (0.0)
疲労	3 (1.4)	0 (0.0)	3 (2.1)	1 (0.9)	2 (10.5)	0 (0.0)	13 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	0 (0.0)

Preferred Term n (%)	Overall Population							Japanese Population						
	RET Fusion NSCLCs		*RET* Mutant MTC		*RET* Fusion Thyroid Cancer		Overall Safety (N=746)	*RET* Fusion NSCLCs		*RET* Mutant MTC		*RET* Fusion Thyroid Cancer		Overall Safety (N=64)
	Cohort 1 (N=210)	Cohort 2 (N=49)	Cohort 3 (N=143)	Cohort 4 (N=115)	Cohort 1 (N=19)	Cohort 2 (N=16)		Cohort 1 (N=44)	Cohort 2 (N=4)	Cohort 3 (N=1)	Cohort 4 (N=0)	Cohort 1 (N=1)	Cohort 2 (N=0)	
血中ビリルビン増加	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (1.7)	1 (5.3)	0 (0.0)	11 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	0 (0.0)
呼吸困難	5 (2.4)	1 (2.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	10 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	0 (0.0)
低ナトリウム血症	2 (1.0)	3 (6.1)	1 (0.7)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (6.3)	10 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	1 (1.6)
悪心	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	0 (0.0)
嘔吐	3 (1.4)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	10 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	0 (0.0)
急性腎障害	2 (1.0)	0 (0.0)	3 (2.1)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	0 (0.0)
発疹	3 (1.4)	1 (2.0)	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	0 (0.0)
血小板減少症	6 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	0 (0.0)
脱水	3 (1.4)	0 (0.0)	2 (1.4)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	0 (0.0)

Abbreviations: MTC = medullary thyroid cancer; N = number of patients in the population; n = number of patients within category; NSCLC = non-small cell lung cancer; RET = Rearranged during Transfection; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Percentage is calculated based on the number of patients in the column heading as the denominator.
Reported adverse event terms were coded using MedDRA (version 21.0).
Adverse events are sorted in descending frequency based on the overall count in the overall safety analysis set.

表 2.7.4.2-52　全体集団で発現割合が 1%以上の治験薬との因果関係を否定できない治験薬の投与変更に至った TEAE（安全性解析対象集団）

Preferred Term n (%)	Overall Population							Japanese Population						
	RET Fusion NSCLCs		*RET* Mutant MTC		*RET* Fusion Thyroid Cancer		Overall Safety (N=746)	*RET* Fusion NSCLCs		*RET* Mutant MTC		*RET* Fusion Thyroid Cancer		Overall Safety (N=64)
	Cohort 1 (N=210)	Cohort 2 (N=49)	Cohort 3 (N=143)	Cohort 4 (N=115)	Cohort 1 (N=19)	Cohort 2 (N=16)		Cohort 1 (N=44)	Cohort 2 (N=4)	Cohort 3 (N=1)	Cohort 4 (N=0)	Cohort 1 (N=1)	Cohort 2 (N=0)	
Patients with TEAEs with Dosage Reduced and Related to Study Drug	80 (38.1)	18 (36.7)	26 (18.2)	37 (32.2)	6 (31.6)	4 (25.0)	231 (31.0)	23 (52.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	1 (100.0)	-	28 (43.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	21 (10.0)	5 (10.2)	2 (1.4)	9 (7.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	50 (6.7)	9 (20.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	10 (15.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増	15 (7.1)	3 (6.1)	3 (2.1)	5 (4.3)	1 (5.3)	0 (0.0)	43 (5.8)	7 (15.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	7 (10.9)

Preferred Term n (%)	Overall Population							Japanese Population						
	RET Fusion NSCLCs		*RET* Mutant MTC		*RET* Fusion Thyroid Cancer		Overall Safety (N=746)	*RET* Fusion NSCLCs		*RET* Mutant MTC		*RET* Fusion Thyroid Cancer		Overall Safety (N=64)
	Cohort 1 (N=210)	Cohort 2 (N=49)	Cohort 3 (N=143)	Cohort 4 (N=115)	Cohort 1 (N=19)	Cohort 2 (N=16)		Cohort 1 (N=44)	Cohort 2 (N=4)	Cohort 3 (N=1)	Cohort 4 (N=0)	Cohort 1 (N=1)	Cohort 2 (N=0)	
加														
心電図 QT 延長	5 (2.4)	1 (2.0)	3 (2.1)	1 (0.9)	1 (5.3)	1 (6.3)	19 (2.5)	2 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	3 (4.7)
疲労	1 (0.5)	2 (4.1)	2 (1.4)	4 (3.5)	1 (5.3)	1 (6.3)	18 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	0 (0.0)
薬物過敏症	14 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (2.3)	6 (13.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	7 (10.9)
下痢	6 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	0 (0.0)
過敏症	3 (1.4)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	10 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	2 (3.1)
高血圧	2 (1.0)	2 (4.1)	1 (0.7)	3 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	0 (0.0)
発疹	3 (1.4)	0 (0.0)	2 (1.4)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	0 (0.0)
血小板減少症	5 (2.4)	2 (4.1)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (5.3)	0 (0.0)	9 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	1 (100.0)	-	1 (1.6)
Patients with TEAEs with Study Drug Interrupted and Related to Study Drug	53 (25.2)	9 (18.4)	28 (19.6)	32 (27.8)	6 (31.6)	1 (6.3)	172 (23.1)	13 (29.5)	1 (25.0)	0 (0.0)	-	1 (100.0)	-	19 (29.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11 (5.2)	1 (2.0)	1 (0.7)	10 (8.7)	2 (10.5)	0 (0.0)	34 (4.6)	2 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	3 (4.7)
高血圧	13 (6.2)	2 (4.1)	3 (2.1)	9 (7.8)	0 (0.0)	1 (6.3)	31 (4.2)	3 (6.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	3 (4.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (4.8)	3 (6.1)	1 (0.7)	9 (7.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	29 (3.9)	2 (4.5)	1 (25.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	5 (7.8)
下痢	4 (1.9)	0 (0.0)	3 (2.1)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (1.7)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	1 (1.6)
心電図 QT 延長	5 (2.4)	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (1.6)	3 (6.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	3 (4.7)
血中ビリルビン増加	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	0 (0.0)

Abbreviations: MTC = medullary thyroid cancer; N = number of patients in the population; n = number of patients within category; NSCLC = non-small cell lung cancer; RET = Rearranged during Transfection; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Percentage is calculated based on the number of patients in the column heading as the denominator.
Adverse events are sorted in descending frequency based on the overall count in the overall safety analysis set.
Reported adverse event terms were coded using MedDRA (version 21.0).

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.5.1 特に注目すべき事象

定義

肝機能への影響又は潜在的な肝毒性、過敏症関連事象、及び高血圧関連事象を特に注目すべき事象とした。

これらに加えて、その他の注目すべき有害事象として間質性肺疾患関連事象の安全性データを評価した。

評価には以下の PT を含めた。

- 肝機能への影響又は潜在的な肝毒性：ALT 増加、AST 増加
- 過敏症関連事象：過敏症、薬物過敏症
- 高血圧関連事象：血圧異常、血圧上昇、高血圧
- 間質性肺疾患関連事象：MedDRA 標準検索式（standard MedDRA queries：SMQ）間質性肺疾患（広域及び狭域）。

ALT 増加、AST 増加、過敏症関連事象、高血圧関連事象、間質性肺疾患関連事象

<u>肝機能への影響又は潜在的な肝毒性（ALT 増加、AST 増加）</u>

- TEAE としての ALT 増加及び AST 増加

ALT 増加は既治療例（*RET* 融合遺伝子陽性 NSCLC コホート 1 及び *RET* 遺伝子変異陽性 MTC コホート 3）では癌種によって差が認められた（それぞれ 40.5%、21.7%）が、未治療例（*RET* 融合遺伝子陽性 NSCLC コホート 2 及び *RET* 遺伝子変異陽性 MTC コホート 4）では大きく異ならなかった（32.7%、33.9%）。この傾向は AST 増加でも同様であった。安全性解析対象集団全体でグレード 3 以上の ALT 増加、AST 増加はそれぞれ 73 例（9.8%）及び 62 例（8.3%）、重篤な ALT 増加、AST 増加はそれぞれ 12 例（1.6%）ずつ、治験薬の投与中止に至った TEAE はそれぞれ 3 例（0.4%）及び 2 例（0.3%）に認められたことから十分に管理可能であったと考えられる。なお、Hy's Law の基準に合致する可能性のある被験者は認められなかった（表 2.7.4.2-54.）。

日本人集団では全体集団と比較して症例数が極端に少ないため評価は難しいが全体集団の ALT 増加及び AST 増加（いずれも 32.6%）と比較して発現割合が高かった（日本人集団全体の ALT 増加 62.5%、AST 増加 57.8%）。日本人集団で重篤な ALT 増加又は AST 増加はそれぞれ 1 例（1.6%）ずつ認められ、投与中止に至った ALT 増加又は AST 増加は認められなかった。

- 臨床検査値に基づく ALT 増加及び AST 増加

シフト解析に基づき、最も投与の影響が大きかった肝機能検査は AST であり、405 例（55.0%）で治験薬の投与開始後に 1 グレード以上の増加が認められた。大部分はグレード 0 から 1 への変化であったが、グレード 3 への変化は 59 例（8.0%）であり、グレード 4 への変化は 7 例（0.9%）で認められた。AST 増加が認められるまでの期間の中央値は 4.4 週（最小値～最大値：0.1 週～111.1 週）であった。変化はおおむね可逆的であり、AST 値の最終測定時点の値は 89.7%の被験者でベースライン時と同様又は良い値であった。

ALT も同様の傾向が認められたが、治験薬の投与開始後に ALT 増加を認めた被験者は 365 例（49.5%）であり、ほとんどがグレード 0 から 1 への変化であった。グレード 3 への変化は 70 例（9.5%）であり、グレード 4 への変化は 8 例（1.1%）であった。ALT 増加が認められるまでの期間の中央値は 4.4 週（最小値～最大値：0.1 週～96.4 週）であった。変化はおおむね可逆的であり、ALT 値の最終測定時点の値は 90.4%の被験者でベースライン時と同様又は良い値であった。

過敏症関連事象

本剤投与における過敏症の特徴として、斑状丘疹を主体とし、多くの場合関節痛又は筋肉痛等を伴う発熱の前駆症状が認められる。

過敏症関連事象は既治療例（*RET* 融合遺伝子陽性 NSCLC コホート 1 及び *RET* 遺伝子変異陽性 MTC コホート 3）では癌種によって差が認められた（それぞれ 10.5%、0%）が、未治療例（*RET* 融合遺伝子陽性 NSCLC コホート 2 及び *RET* 遺伝子変異陽性 MTC コホート 4）では大きく異ならなかった（4.1%、3.5%）。安全性解析対象集団全体でグレード 3 以上の事象は 13 例（1.7%）、重篤な過敏症関連事象は 14 例（1.9%）、治験薬の投与中止に至った事象は 3 例（0.4%）であったことから、十分に管理可能であったと考えられる。

日本人集団では全体集団と比較して症例数が極端に少ないため評価は難しいが全体集団の過敏症関連事象 5.2%と比較して発現割合が高かった（15.6%）。日本人集団で重篤な過敏症関連事象は 5 例（7.8%）であった。日本人集団で投与中止に至った過敏症関連事象は認められなかった。

高血圧関連事象

高血圧関連事象は既治療例（*RET* 融合遺伝子陽性 NSCLC コホート 1 及び *RET* 遺伝子変異陽性 MTC コホート 3）では大きく異ならなかった（それぞれ 32.9%、35.7%）が、未治療例（*RET* 融合遺伝子陽性 NSCLC コホート 2 及び *RET* 遺伝子変異陽性 MTC コホート 4）では癌種によって差が認められた（38.8%、45.2%）。グレード 3 以上の事象も同様の傾向であった。安全性解析対象集団全体では重篤な高血圧関連事象はそれぞれ 7 例（0.9%）、治験薬の中止に至った事象は 1 例（0.1%）であったことから十分に管理可能であったと考えられる。

日本人集団では全体集団と比較して症例数が少ないため評価は難しいが全体集団の高血圧関連事象 37.4%と同様であった（32.8%）。日本人集団で重篤な高血圧関連事象は認められず、また投与中止に至った事象もなかった。

間質性肺疾患関連事象

間質性肺疾患関連事象は既治療例（*RET* 融合遺伝子陽性 NSCLC コホート 1 及び *RET* 遺伝子変異陽性 MTC コホート 3）、未治療例（*RET* 融合遺伝子陽性 NSCLC コホート 2 及び *RET* 遺伝子変異陽性 MTC コホート 4）ともに大きく異ならなかった。安全性解析対象集団全体で治験薬との因果関係が否定されない事象が 3 例認められたが、グレード 3 以上の事象、重篤な事象及び治験薬の中止に至った事象は認められなかったことから十分に管理可能であったと考えられる。

日本人集団では間質性肺疾患関連事象は認められなかった。

ALT 増加、AST 増加、過敏症関連事象、高血圧関連事象及び間質性肺疾患関連事象の発現割合は表 2.7.4.2-53 に示すとおりであった。

表 2.7.4.2-53　ALT 増加、AST 増加、過敏症関連事象、高血圧関連事象及び間質性肺疾患関連事象の発現割合（安全性解析対象集団）

TEAE of Special Interest Category n (%)	Overall Population							Japanese Population						
	RET Fusion NSCLCs		*RET* Mutant MTC		*RET* Fusion Thyroid Cancer		Overall Safety (N=746)	*RET* Fusion NSCLCs		*RET* Mutant MTC		*RET* Fusion Thyroid Cancer		Overall Safety (N=64)
	Cohort 1 (N=210)	Cohort 2 (N=49)	Cohort 3 (N=143)	Cohort 4 (N=115)	Cohort 1 (N=19)	Cohort 2 (N=16)		Cohort 1 (N=44)	Cohort 2 (N=4)	Cohort 3 (N=1)	Cohort 4 (N=0)	Cohort 1 (N=1)	Cohort 2 (N=0)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	85 (40.5)	16 (32.7)	31 (21.7)	39 (33.9)	5 (26.3)	1 (6.3)	243 (32.6)	30 (68.2)	1 (25.0)	1 (100.0)	-	0 (0.0)	-	40 (62.5)
Grade ≥ 3	28 (13.3)	5 (10.2)	4 (2.8)	13 (11.3)	2 (10.5)	0 (0.0)	73 (9.8)	8 (18.2)	0 (0.0)	1 (100.0)	-	0 (0.0)	-	12 (18.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	81 (38.6)	18 (36.7)	34 (23.8)	40 (34.8)	6 (31.6)	1 (6.3)	243 (32.6)	28 (63.6)	1 (25.0)	1 (100.0)	-	0 (0.0)	-	37 (57.8)
Grade ≥ 3	21 (10.0)	3 (6.1)	6 (4.2)	9 (7.8)	2 (10.5)	0 (0.0)	62 (8.3)	7 (15.9)	0 (0.0)	1 (100.0)	-	0 (0.0)	-	11 (17.2)
過敏症関連事象	22 (10.5)	2 (4.1)	0 (0.0)	4 (3.5)	1 (5.3)	1 (6.3)	39 (5.2)	7 (15.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	10 (15.6)
Grade ≥ 3	7 (3.3)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (1.7)	4 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	6 (9.4)
高血圧関連事象	69 (32.9)	19 (38.8)	51 (35.7)	52 (45.2)	6 (31.6)	10 (62.5)	279 (37.4)	17 (38.6)	0 (0.0)	1 (100.0)	-	0 (0.0)	-	21 (32.8)
Grade ≥ 3	39 (18.6)	10 (20.4)	24 (16.8)	28 (24.3)	2 (10.5)	4 (25.0)	145 (19.4)	10 (22.7)	0 (0.0)	1 (100.0)	-	0 (0.0)	-	13 (20.3)
間質性肺疾患関連事象	2 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (1.7)	1 (5.3)	0 (0.0)	9 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	0 (0.0)
Grade ≥ 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	0 (0.0)

Abbreviations: MTC = medullary thyroid cancer; N = number of patients in the population; n = number of patients within category; NSCLC = non-small cell lung cancer; RET = Rearranged during Transfection.

過敏症関連事象及び高血圧関連事象の詳細を以下に示す。

RET 融合遺伝子陽性 NSCLC 及び *RET* 融合遺伝子陽性甲状腺癌での過敏症関連事象の詳細（全体集団）	表 2.7.4.7-45
RET 融合遺伝子陽性 NSCLC 及び *RET* 融合遺伝子陽性甲状腺癌での過敏症関連事象の詳細（日本人集団）	表 2.7.4.7-46
第 II 相コホートごとの過敏症関連事象の詳細（全体集団）	表 2.7.4.7-47
第 II 相コホートごとの過敏症関連事象の詳細（日本人集団）	表 2.7.4.7-48
RET 融合遺伝子陽性 NSCLC 及び *RET* 融合遺伝子陽性甲状腺癌での高血圧関連事象の詳細（全体集団）	表 2.7.4.7-49
RET 融合遺伝子陽性 NSCLC 及び *RET* 融合遺伝子陽性甲状腺癌での高血圧関連事象の詳細（日本人集団）	表 2.7.4.7-50
第 II 相コホートごとの高血圧関連事象の詳細（全体集団）	表 2.7.4.7-51
第 II 相コホートごとの高血圧関連事象の詳細（日本人集団）	表 2.7.4.7-52

ALT 増加及び AST 増加を含む肝機能関連事象、並びに間質性肺疾患のそれぞれの事象の発現割合の詳細を以下に示す。

なお、肝障害（SMQ）は以下の SMQ を含む。

- SMQ「肝臓関連臨床検査、徴候および症状」（広域）
- SMQ「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」（広域）
- SMQ「非感染性肝炎」（広域）
- SMQ「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害」（広域）
- SMQ「肝臓に関連する凝固および出血障害」（広域）

第 II 相コホートごとの肝障害（SMQ）関連事象（全体集団）	表 2.7.4.7-53
第 II 相コホートごとの肝障害（SMQ）関連事象（日本人集団）	表 2.7.4.7-54
RET 融合遺伝子陽性 NSCLC での肝障害（SMQ）関連事象（全体集団）	表 2.7.4.7-55
RET 融合遺伝子陽性 NSCLC での肝障害（SMQ）関連事象（日本人集団）	表 2.7.4.7-56
RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌での肝障害（SMQ）関連事象（全体集団）	表 2.7.4.7-57
RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌での肝障害（SMQ）関連事象（日本人集団）	表 2.7.4.7-58
第 II 相コホートごとの ALT 増加の詳細（全体集団）	表 2.7.4.7-59
第 II 相コホートごとの ALT 増加の詳細（日本人集団）	表 2.7.4.7-60
第 II 相コホートごとの AST 増加の詳細（全体集団）	表 2.7.4.7-61
第 II 相コホートごとの AST 増加の詳細（日本人集団）	表 2.7.4.7-62
第 II 相コホートごとの間質性肺疾患（SMQ）関連事象（全体集団）	表 2.7.4.7-63
第 II 相コホートごとの間質性肺疾患（SMQ）関連事象（日本人集団）	表 2.7.4.7-64
RET 融合遺伝子陽性 NSCLC での間質性肺疾患（SMQ）関連事象（全体集団）	表 2.7.4.7-65
RET 融合遺伝子陽性 NSCLC での間質性肺疾患（SMQ）関連事象（日本人集団）	表 2.7.4.7-66
RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌での間質性肺疾患（SMQ）関連事象（全体集団）	表 2.7.4.7-67
RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌での間質性肺疾患（SMQ）関連事象（日本人集団）	表 2.7.4.7-68

肝機能への影響又は潜在的な肝毒性

Hy’s Law の基準に合致する可能性のある被験者の割合を表 2.7.4.2-54.に示す。

表 2.7.4.2-54. Hy's Law の基準に合致する可能性のある被験者の割合（安全性解析対象集団）

Category n (%)	Overall Population							Japanese Population						
	RET Fusion NSCLCs		*RET* Mutant MTC		*RET* Fusion Thyroid Cancer		Overall (N =746)	*RET* Fusion NSCLCs		*RET* Mutant MTC		*RET* Fusion Thyroid Cancer		Overall (N =64)
	Cohort 1 (N=210)	Cohort 2 (N=49)	Cohort 3 (N=143)	Cohort 4 (N=115)	Cohort 1 (N=19)	Cohort 2 (N=16)		Cohort 1 (N=44)	Cohort 2 (N=4)	Cohort 3 (N=1)	Cohort 4 (N=0)	Cohort 1 (N=1)	Cohort 2 (N=0)	
Patients with at least one post-baseline assessments, n	207	48	143	114	19	16	737	42	3	1	-	1	-	60
ALT or AST ≥ 3 x ULN	55 (26.6)	13 (27.1)	16 (11.2)	24 (21.1)	3 (15.8)	1 (6.3)	161 (21.8)	13 (31.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	-	0 (0.0)	-	20 (33.3)
Total bilirubin ≥ 2 x ULN	8 (3.9)	1 (2.1)	5 (3.5)	9 (7.9)	1 (5.3)	1 (6.3)	40 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	0 (0.0)
ALP < 2 x ULN	206 (99.5)	47 (97.9)	141 (98.6)	114 (100.0)	19 (100.0)	16 (100.0)	728 (98.8)	42 (100.0)	3 (100.0)	1 (100.0)	-	1 (100.0)	-	60 (100.0)
Hy's Law potentially met	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	-	0 (0.0)

Abbreviations: ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; MTC = medullary thyroid cancer ; N = number of patients in the population; n = number of patients within category; NSCLC = non-small cell lung cancer; ULN = upper limit of normal.
Percentage is calculated using n, the number of patients in the safety analysis set with at least one post-baseline assessments as the denominator.
*Potential Hy's Law case is defined as ALT or AST ≥ 3xULN, Total Bilirubin ≥ 2xULN and ALP < 2xULN.

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

重篤な有害事象の叙述は、第 5.3.5.2.1 項 17001 試験 CSR addendum patient narrative を参照。また、その他の試験の重要な症例の叙述は各治験総括報告書を参照。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 血液学的検査

血液学的検査値は、ほとんどの被験者が最終測定時にベースライングレード以下に回復していた。

血液学的検査値は要約統計量を用いて評価した。血液学的検査の解析結果を以下に示す。

血液学的検査の異常変動の要約	表 2.7.4.3-1
好中球数減少の CTCAE のグレード評価に基づくベースラインからの変動	表 2.7.4.3-2
リンパ球数減少の CTCAE のグレード評価に基づくベースラインからの変動	表 2.7.4.3-3
ヘモグロビン減少の CTCAE のグレード評価に基づくベースラインからの変動	表 2.7.4.3-4

表 2.7.4.3-1 血液学的検査の異常変動の要約（安全性解析対象集団）

	Overall (N = 746)						
	N*	**All Grade n (%)**	**Grade 1 n (%)**	**Grade 2 n (%)**	**Grade 3 n (%)**	**Grade 4 n (%)**	**Grade 3-4 n (%)**
Lymphocyte Count Decreased	710	328 (46.2)	71 (10.0)	143 (20.1)	103 (14.5)	11 (1.5)	114 (16.1)
Neutrophil Count Decreased	715	152 (21.3)	69 (9.7)	61 (8.5)	18 (2.5)	4 (0.6)	22 (3.1)
Platelets Decreased	737	254 (34.5)	209 (28.4)	23 (3.1)	12 (1.6)	10 (1.4)	22 (3.0)
Hemoglobin Decreased	737	152 (20.6)	92 (12.5)	46 (6.2)	14 (1.9)	0 (0.0)	14 (1.9)
WBC Count Decreased	737	324 (44.0)	201 (27.3)	109 (14.8)	12 (1.6)	2 (0.3)	14 (1.9)

Notes: Percentage is calculated based on the number of patients with baseline assessment and at least one post-baseline assessment as the denominator (N*). Treatment-emergent post baseline grade is a grade that is worse than baseline grade for a given parameter in decrease direction.

表 2.7.4.3-2 好中球数減少の CTCAE のグレード評価に基づくベースラインからの変動 (N* = 715)（安全性解析対象集団）

Worst Post-baseline Grade, n (%)	**Baseline Grade, n (%)**				
	0	**1**	**2**	**3**	**4**
0	555 (77.6)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
1	69 (9.7)	4 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2	56 (7.8)	5 (0.7)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
3	16 (2.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
4	4 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Notes: Baseline values are those measured closest to but not after the first dose of selpercatinib. Percentage is calculated based on the number of patients with baseline assessment and at least one post-baseline assessment as the denominator (N*).

表 2.7.4.3-3 リンパ球数減少の CTCAE のグレード評価に基づくベースラインからの変動 (N* = 710)（安全性解析対象集団）

Worst Post-baseline Grade, n (%)	Baseline Grade, n (%):				
	0	1	2	3	4
0	247 (34.8)	6 (0.8)	5 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
1	71 (10.0)	23 (3.2)	10 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
2	100 (14.1)	43 (6.1)	49 (6.9)	8 (1.1)	1 (0.1)
3	38 (5.4)	21 (3.0)	44 (6.2)	31 (4.4)	0 (0.0)
4	5 (0.7)	0 (0.0)	3 (0.4)	3 (0.4)	2 (0.3)

Notes: Baseline values are those measured closest to but not after the first dose of selpercatinib.
Percentage is calculated based on the number of patients with baseline assessment and at least one post-baseline assessment as the denominator (N*).

表 2.7.4.3-4 ヘモグロビン減少の CTCAE のグレード評価に基づくベースラインからの変動 (N* = 737)（安全性解析対象集団）

Worst Post-baseline Grade, n (%)	Baseline Grade, n (%)				
	0	1	2	3	4
0	329 (44.6)	39 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1	92 (12.5)	172 (23.3)	19 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
2	8 (1.1)	38 (5.2)	26 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
3	1 (0.1)	12 (1.6)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Notes: Baseline values are those measured closest to but not after the first dose of selpercatinib.
Percentage is calculated based on the number of patients with baseline assessment and at least one post-baseline assessment as the denominator (N*).

2.7.4.3.2 血液生化学的検査

2.7.4.3.2.1 血液生化学的検査

治験薬の投与開始後に発現した増加の多くはグレード 1 であり、最終測定ではほとんどの被験者がベースライン又はそれより良い値に戻っていた。

血液生化学的検査値の異常変動の要約を表 2.7.4.3-5 に示す。ALT 及び AST 増加は第 2.7.4.2.1.5.1 項に詳細を記載した。

表 2.7.4.3-5 血液生化学的検査値の異常変動の要約（安全性解析対象集団）

Laboratory Test	Overall (N = 746)						
	N*	All Grade n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 3-4 n (%)
Alanine Aminotransferase Increased	737	365 (49.5)	231 (31.3)	56 (7.6)	70 (9.5)	8 (1.1)	78 (10.6)
Aspartate Aminotransferase Increased	737	405 (55.0)	286 (38.8)	53 (7.2)	59 (8.0)	7 (0.9)	66 (9.0)
Sodium Decreased	737	226 (30.7)	163 (22.1)	0 (0.0)	58 (7.9)	5 (0.7)	63 (8.5)
Calcium Decreased	737	335 (45.5)	194 (26.3)	111 (15.1)	25 (3.4)	5 (0.7)	30 (4.1)

Laboratory Test	Overall (N = 746)						
	N*	All Grade n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 3-4 n (%)
Alkaline Phosphatase Increased	737	271 (36.8)	197 (26.7)	55 (7.5)	18 (2.4)	1 (0.1)	19 (2.6)
Total Bilirubin Increased	737	181 (24.6)	110 (14.9)	55 (7.5)	16 (2.2)	0 (0.0)	16 (2.2)
Phosphate Decreased	731	111 (15.2)	17 (2.3)	79 (10.8)	14 (1.9)	1 (0.1)	15 (2.1)
Glucose Increased	737	336 (45.6)	227 (30.8)	95 (12.9)	12 (1.6)	2 (0.3)	14 (1.9)
Potassium Increased	737	195 (26.5)	146 (19.8)	38 (5.2)	7 (0.9)	4 (0.5)	11 (1.5)
Albumin Decreased	736	331 (45.0)	223 (30.3)	98 (13.3)	10 (1.4)	0 (0.0)	10 (1.4)
Creatinine Increased *	737	288 (39.1)	133 (18.0)	146 (19.8)	6 (0.8)	3 (0.4)	9 (1.2)
Potassium Decreased	737	110 (14.9)	102 (13.8)	0 (0.0)	8 (1.1)	0 (0.0)	8 (1.1)
Glucose Decreased	737	193 (26.2)	137 (18.6)	50 (6.8)	4 (0.5)	2 (0.3)	6 (0.8)
Magnesium Decreased	734	188 (25.6)	172 (23.4)	12 (1.6)	2 (0.3)	2 (0.3)	4 (0.5)
Total Cholesterol Increased	722	222 (30.7)	189 (26.2)	32 (4.4)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)

Toxicity grade assignment based on CTCAE (v4.03).
*Toxicity grade assignment based on CTCAE (v5.0).
Notes: Percentage is calculated based on the number of patients with baseline assessment and at least one post-baseline assessment as the denominator (N*).
Treatment-emergent post baseline grade is a grade that is worse than baseline grade for a given parameter in either direction of increase or decrease.

2.7.4.3.2.2 甲状腺機能検査

セルペルカチニブ投与による TSH 値の増加傾向が認められたが、最終評価時点の TSH 値のシフト解析から、60.9%の被験者が正常値を維持又は正常値まで回復していた。

TSH のベースラインからの変化を表 2.7.4.3-6 に、TSH 値のシフト解析を表 2.7.4.3-7 に示す。

表 2.7.4.3-6 甲状腺刺激ホルモン値（安全性解析対象集団）

	Overall (N=746)
Baseline value	
N	737
Median	1.400
Range	0.00, 103.00
Maximum post baseline value	
n[1]	718
Median	5.745
Range	0.02, 1140.00
Maximum increase from baseline	
n[1]	718
Median	3.605
Range	-36.00, 1139.88

[1] n is the number of subjects with a baseline value and at least one post-baseline value during the study.

表 2.7.4.3-7　甲状腺刺激ホルモン値のシフト解析（安全性解析対象集団）

A. Baseline versus Worst Post Baseline Value
(N* = 718)

	Baseline Category, n (%):			
Status of Worst Post-Baseline Value	**Below LLN**	**Normal**	**Above ULN**	**Total**
Below LLN	49 (6.8)	27 (3.8)	4 (0.6)	80 (11.1)
Normal	23 (3.2)	175 (24.4)	3 (0.4)	201 (28.0)
Above ULN	73 (10.2)	265 (36.9)	99 (13.8)	437 (60.9)
Total	145 (20.2)	467 (65.0)	106 (14.8)	718 (100.0)

B. Baseline versus Last Post Baseline Value
(N* = 718)

	Baseline Category, n (%):			
Status of Last Post-Baseline Value	**Below LLN**	**Normal**	**Above ULN**	**Total**
Below LLN	38 (5.3)	31 (4.3)	12 (1.7)	81 (11.3)
Normal	83 (11.6)	318 (44.3)	36 (5.0)	437 (60.9)
Above ULN	24 (3.3)	118 (16.4)	58 (8.1)	200 (27.9)
Total	145 (20.2)	467 (65.0)	106 (14.8)	718 (100.0)

Abbreviations: LLN = lower limit of normal; ULN = upper limit of normal
*Denominator for each laboratory parameter is based on the number of patients with a baseline and post-treatment laboratory value available.

2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1　バイタルサイン

バイタルサインの異常変動値は有害事象として報告された（第 2.7.4.2 項）。高血圧は AESI の項で評価した。

体重、脈拍、呼吸及び体温はセルペルカチニブ投与により臨床的に意味のある変化は認められなかった（第 5.3.5.2.1 項 17001 試験 CSR addendum Section 5.2.4）。

2.7.4.4.2　ECOG Performance Status

ECOG PS のシフト解析を表 2.7.4.4-1 に示す。

ベースライン ECOG PS は 1 が最も多かった。最終測定ではほとんどの被験者がベースライン又はそれより良い値に戻っていた。

表 2.7.4.4-1　ECOG Performance Status のシフト解析（安全性解析対象集団）

A. Baseline versus Worst
(N* = 739)

	Baseline Grade, n (%):				
Highest Postbaseline Grade, n (%)	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
0	147 (19.9)	11 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1	115 (15.6)	357 (48.3)	6 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
2	8 (1.1)	56 (7.6)	23 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
3	2 (0.3)	6 (0.8)	3 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
4	0 (0.0)	3 (0.4)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

B. Baseline versus Last
(N* = 739)

	Baseline Grade, n (%):				
Last Postbaseline Grade, n (%)	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
0	212 (28.7)	99 (13.4)	6 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
1	56 (7.6)	303 (41.0)	17 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
2	3 (0.4)	24 (3.2)	6 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
3	1 (0.1)	4 (0.5)	3 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
4	0 (0.0)	3 (0.4)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

Percentage is calculated based on the number of patients with baseline assessment and at least one post-baseline assessment as the denominator (N*).

2.7.4.4.3 QT 延長の評価

心電図 QT 延長及び心電図 QT 間隔異常の TEAE の集計結果

心電図 QT 延長（基本語）により治験薬を休薬した被験者が 2.1%（16/746 例）に、投与量を減量した被験者が 2.5%（19/746 例）に認められた。心電図 QT 延長又は心電図 QT 間隔異常の TEAE により治験薬の投与を中止した被験者はなかった。

心電図 QT 延長及び心電図 QT 間隔異常の TEAE（基本語）について、グレード別の発現割合を表 2.7.4.4-2 に示す。

表 2.7.4.4-2 グレード別の心電図 QT 延長及び心電図 QT 間隔異常（基本語）の発現割合（安全性解析対象集団）

	Maximum Severity (n, %)											
	Overall Population (N = 746)						Japanese Population (N = 64)					
Preferred Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Total
心電図 QT 間隔異常	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図 QT 延長	50 (6.7)	53 (7.1)	30 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	133 (17.8	8 (12.5)	3 (4.7)	4 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (23.4)

その他の QT 間隔延長に関する有害事象の集計結果

その他の QT 間隔延長に関連する事象（基本語）として、以下の SMQ を用いて集計した。

- トルサード ド ポアント／QT 延長（SMQ）
- 不整脈に関連する臨床検査、徴候および症状（SMQ）
- 非特異的徐脈性不整脈用語（SMQ）
- 伝導障害（SMQ）
- 洞結節機能障害（SMQ）
- 非特異的不整脈用語（SMQ）
- 上室性頻脈性不整脈（SMQ）
- 非特異的頻脈性不整脈用語（SMQ）
- 心室性頻脈性不整脈（SMQ）

安全性解析対象集団全体でのその他の QT 間隔延長に関連する事象の集計結果（表 2.7.4.7-69～表 2.7.4.7-77）から表 2.7.4.4-3 に示す事象が認められた。

表 2.7.4.4-3 その他の QT 間隔延長に関連する事象（安全性解析対象集団）

基本語	Any Grade n (%)	Grade>=3 n (%)	治験薬の投与中止 n (%)
洞性徐脈	19 (2.5)	0	0
洞性頻脈	16 (2.1)	1 (0.1)	0

基本語	Any Grade n (%)	Grade>=3 n (%)	治験薬の投与中止 n (%)
徐脈	12 (1.6)	1 (0.1)	0
動悸	10 (1.3)	0	0
頻脈	10 (1.3)	0	1 (0.1)
心房細動	9 (1.2)	2 (0.3)	0
失神	9 (1.2)	7 (0.9)	0
心房粗動	3 (0.4)	2 (0.3)	0
心停止	3 (0.4)	3 (0.4)	0
第一度房室ブロック	2 (0.3)	0	0
第二度房室ブロック	2 (0.3)	0	0
心肺停止	2 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.1)
心室性不整脈	2 (0.3)	1 (0.1)	0
促進型心室固有調律	1 (0.1)	0	0
伝導障害	1 (0.1)	0	0
多臓器機能不全症候群	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
洞性不整脈	1 (0.1)	0	0
上室性期外収縮	1 (0.1)	0	0
上室性頻脈	1 (0.1)	0	0
心室性期外収縮	1 (0.1)	0	0

なお、これらのうち、心電図 QT 延長及び心電図 QT 間隔異常を発現した被験者（135 例）で認められた不整脈関連事象を表 2.7.4.4-4 に示す。

グレード 3 以上の事象は、コホート 1 の NSCLC 及びコホート 3 の MTC で 1 例ずつ認められた失神であった。いずれも失神発現時に治験薬を休薬し、失神の回復後に治験薬投与を継続した。なお、いずれの事象も治験責任医師により治験薬との因果関係は否定されていた。

表 2.7.4.4-4 その他の QT 間隔延長に関連する事象（心電図 QT 延長及び心電図 QT 間隔異常を発現した被験者）

基本語	Any Grade n (%)	Grade>=3 n (%)	治験薬の投与中止 n (%)
洞性徐脈	9 (6.7)	0	0
洞性頻脈	6 (4.4)	0	0
動悸	4 (3.0)	0	0
徐脈	3 (2.2)	0	0
失神	2 (1.5)	2 (1.5)	0
心房細動	1 (0.7)	0	0
第二度房室ブロック	1 (0.7)	0	0
伝導障害	1 (0.7)	0	0
洞性不整脈	1 (0.7)	0	0
上室性頻脈	1 (0.7)	0	0
心室性不整脈	1 (0.7)	0	0
心室性期外収縮	1 (0.7)	0	0

その他の QT 間隔延長に関連する事象の集計結果を以下に示す。

第 II 相コホートごとの QT 間隔延長に関する有害事象（安全性解析対象集団全体）	表 2.7.4.7-69
第 II 相コホートごとの QT 間隔延長に関する有害事象（心電図 QT 延長及び心電図 QT 間隔異常を発現した被験者）	表 2.7.4.7-70
第 II 相コホートごとの QT 間隔延長に関する有害事象（日本人安全性解析対象集団）	表 2.7.4.7-71
RET 融合遺伝子陽性 NSCLC での QT 間隔延長に関する有害事象（安全性解析対象集団）	表 2.7.4.7-72
RET 融合遺伝子陽性 NSCLC での QT 間隔延長に関する有害事象（心電図 QT 延長及び心電図 QT 間隔異常を発現した被験者）	表 2.7.4.7-73

RET 融合遺伝子陽性 NSCLC での QT 間隔延長に関する有害事象（日本人安全性解析対象集団）	表 2.7.4.7-74
RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌での QT 間隔延長に関する有害事象（安全性解析対象集団）	表 2.7.4.7-75
RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌での QT 間隔延長に関する有害事象（心電図 QT 延長及び心電図 QT 間隔異常を発現した被験者）	表 2.7.4.7-76
RET 融合遺伝子陽性甲状腺癌での QT 間隔延長に関する有害事象（日本人安全性解析対象集団）	表 2.7.4.7-77

心電図評価の結果

QTcF 間隔が閾値（>450、>480、及び>500 msec）を超えた被験者の割合を表 2.7.4.4-5 に示す。QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 30 msec 超、及び 60 msec 超であった被験者の割合を表 2.7.4.4-6 に示す。

ベースラインの QTcF 間隔が 450 msec 以下の被験者は全体の 93.9%であり、このうちセルペルカチニブ投与後の最大値が 450 msec 以下の被験者は全体の 41.9%、>450-480 msec の被験者は全体の 38.4%、>480-500 msec の被験者は全体の 9.2%、>500 msec 以上の被験者は全体の 4.6%であったが、ベースライン後の最終評価時点ではそれぞれ 77.1%、15.3%、1.3%、0.1%であり、全体の 79.3%の被験者が 450 msec 以下に回復した。

ベースラインの QTcF 間隔が>450-480 msec の被験者は全体の 5.4%であり、この集団でもベースラインの QTcF 間隔が 450 msec 以下の被験者の集団と同様に、ベースライン後の最終評価時点の QTcF 間隔がベースラインの値、あるいはそれ以下に回復していた被験者が多かった。

ベースラインの QTcF 間隔が>480-500 msec の被験者は全体の 0.7%と少数でありセルペルカチニブ投与後の最大値及びベースライン後の最終評価時点の値に大きな変化は認められなかった。

表 2.7.4.4-5 QTcF 間隔が閾値を超えた被験者の割合（安全性解析対象集団）

	Baseline Result Category (n %)				
QTcF (msec) n (%)	**≤450 n (%)**	**>450-480 n (%)**	**>480-500 n (%)**	**>500 n (%)**	**Total n (%)**
Maximum Post-Baseline Value (n'=743)*					
≤450	311 (41.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	311 (41.9)
>450－480	285 (38.4)	10 (1.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	296 (39.8)
>480 －500	68 (9.2)	18 (2.4)	4 (0.5)	0 (0.0)	90 (12.1)
>500	34 (4.6)	12 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	46 (6.2)
Total	698 (93.9)	40 (5.4)	5 (0.7)	0 (0.0)	743 (100.0)
Last Post-Baseline Value (n'=743)*					
≤450	573 (77.1)	15 (2.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	589 (79.3)
>450－480	114 (15.3)	20 (2.7)	2 (0.3)	0 (0.0)	136 (18.3)
>480 －500	10 (1.3)	2 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	14 (1.9)
>500	1 (0.1)	3 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.5)
Total	698 (93.9)	40 (5.4)	5 (0.7)	0 (0.0)	743 (100.0)

*Percentage is based on the number of patients in the safety analysis set with baseline assessment and at least one post-baseline assessment as the denominator (n').
Baseline is defined as the last measurement available prior to the first dose of LOXO-292.

QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 30 msec 超、及び 60 msec 超であった被験者の割合を表 2.7.4.4-6 に示す。

表 2.7.4.4-6 QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 30 msec 超、及び 60 msec 超であった被験者の割合（安全性解析対象集団）

QTcF (msec) n　(%)	Overall Safety (N = 746)
Change in QTcF from Baseline (msec) - Maximum Post-Baseline Value	
Number of Patients [1]	743
Increase >30	502 (67.6)
Increase >60	130 (17.5)
Change in QTcF from Baseline (msec) - Last Post-Baseline Value	
Number of Patients [1]	743
Increase >30	175 (23.6)
Increase >60	19 (2.6)

Abbreviations: QTcF = corrected QT using Fridericia's correction; N = number of patients in Safety population; n = number of patients.
*Percentage is based on the number of patients in the safety analysis set with baseline assessment and at least one post-baseline assessment as the denominator (n').
Baseline is defined as the last measurement available prior to the first dose of LOXO-292.
[1] Patients with both baseline and post-baseline ECGs.

結論

ベースライン後の最終評価時点では、ほとんどの被験者（79.3%）で QTcF 間隔が 450 msec 以下に戻っていた。被験者全体の 67.6%で、治験期間中にベースラインからの変化量が 30 msec を超える QTcF 間隔の増加が見られ、ベースライン後の最終評価時点で変化量が 30 msec を超えた被験者は全体の 23.6%であった。ベースライン後の最終評価時点で変化量が 60 msec を超えた被験者は全体の 2.6%であった。TEAE として報告された心電図 QT 延長は、133 例の被験者で認められ、これらの大部分はグレード 1 又は 2 の事象であった。また、心電図 QT 延長及び心電図 QT 間隔異常を発現した被験者で認められた、その他の QT 間隔延長に関連する事象でも、多くがグレード 1 又は 2 の事象であった。QT 間隔延長に関連する事象により治験薬投与を中止した被験者は、ほとんどいなかった。

QT 間隔延長はトルサード　ド　ポアントなどの不整脈のリスク増加に関連する。セルペルカチニブ投与による臨床的に重要な不整脈又はトルサード　ド　ポアントは認められていない。しかし、重篤な臨床的転帰につながる可能性を考慮し、QT 間隔延長による不整脈を重要な潜在的リスクと考える。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 年齢

65 歳未満、65 歳以上の年齢別の部分集団解析の結果、65 歳以上の部分集団で特筆すべき安全性上の懸念は認められなかった。年齢別の TEAE（全グレード）の発現割合に大きな違いは認められなかったが、グレード 3 以上の TEAE の発現割合は 65 歳未満が 58.3%、65 歳以上が 72.2%と差異が認められた。

65 歳以上の部分集団で 65 歳未満の部分集団より 7%以上発現割合が高かった TEAE は、末梢性浮腫、心電図 QT 延長、食欲減退、低ナトリウム血症、無力症であった。

65 歳以上の部分集団で 65 歳未満の部分集団より 2%以上発現割合が高かったグレード 3 以上の TEAE は、高血圧、リンパ球減少症、低ナトリウム血症、無力症、肺炎であった。これらの事象はほとんどが非重篤であり、管理可能であった。

表 2.7.4.5-1 年齢別の 10%以上の TEAE の発現割合（安全性解析対象集団）

	Overall incidence, n (%)			
	< 65 years (N = 494)		≥ 65 years (N = 252)	
Preferred term	Any grade	Grade >=3	Any grade	Grade >=3
1 or more AEs	488 (98.8)	288 (58.3)	252 (100.0)	182 (72.2)
口内乾燥	204 (41.3)	0 (0.0)	96 (38.1)	0 (0.0)
下痢	188 (38.1)	20 (4.0)	101 (40.1)	6 (2.4)
高血圧	176 (35.6)	83 (16.8)	97 (38.5)	60 (23.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	162 (32.8)	51 (10.3)	81 (32.1)	22 (8.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	153 (31.0)	44 (8.9)	90 (35.7)	18 (7.1)
疲労	144 (29.1)	5 (1.0)	89 (35.3)	6 (2.4)
悪心	127 (25.7)	5 (1.0)	48 (19.0)	0 (0.0)
頭痛	125 (25.3)	7 (1.4)	51 (20.2)	4 (1.6)
便秘	123 (24.9)	2 (0.4)	79 (31.3)	2 (0.8)
末梢性浮腫	107 (21.7)	2 (0.4)	85 (33.7)	0 (0.0)
腹痛	99 (20.0)	8 (1.6)	49 (19.4)	6 (2.4)
血中クレアチニン増加	97 (19.6)	1 (0.2)	57 (22.6)	0 (0.0)
発疹	83 (16.8)	2 (0.4)	57 (22.6)	1 (0.4)
背部痛	82 (16.6)	6 (1.2)	19 (7.5)	1 (0.4)
嘔吐	81 (16.4)	7 (1.4)	40 (15.9)	0 (0.0)
心電図 QT 延長	76 (15.4)	17 (3.4)	57 (22.6)	13 (5.2)
関節痛	73 (14.8)	1 (0.2)	38 (15.1)	0 (0.0)
咳嗽	71 (14.4)	0 (0.0)	50 (19.8)	0 (0.0)
呼吸困難	70 (14.2)	10 (2.0)	45 (17.9)	9 (3.6)
皮膚乾燥	70 (14.2)	0 (0.0)	24 (9.5)	0 (0.0)
発熱	69 (14.0)	0 (0.0)	38 (15.1)	1 (0.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	63 (12.8)	10 (2.0)	28 (11.1)	0 (0.0)
血小板減少症	60 (12.1)	13 (2.6)	43 (17.1)	8 (3.2)
白血球減少症	60 (12.1)	6 (1.2)	20 (7.9)	2 (0.8)
浮動性めまい	57 (11.5)	0 (0.0)	37 (14.7)	0 (0.0)
食欲減退	54 (10.9)	1 (0.2)	51 (20.2)	0 (0.0)
尿路感染	53 (10.7)	6 (1.2)	42 (16.7)	5 (2.0)
低マグネシウム血症	53 (10.7)	1 (0.2)	22 (8.7)	1 (0.4)

Preferred term	Overall incidence, n (%)			
	< 65 years (N = 494)		≥ 65 years (N = 252)	
	Any grade	Grade >=3	Any grade	Grade >=3
低カルシウム血症	51 (10.3)	14 (2.8)	29 (11.5)	3 (1.2)
血中ビリルビン増加	49 (9.9)	8 (1.6)	28 (11.1)	3 (1.2)
リンパ球減少症	48 (9.7)	13 (2.6)	31 (12.3)	18 (7.1)
不眠症	48 (9.7)	0 (0.0)	29 (11.5)	0 (0.0)

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients within category

2.7.4.5.1.2 性別

性別の部分集団解析では、TEAE の発現割合に大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4.5-2 性別の 10%以上の TEAE の発現割合（安全性解析対象集団）

Preferred term	Overall incidence, n (%)			
	Male (N = 386)		Female (N = 360)	
	Any grade	Grade >=3	Any grade	Grade >=3
1 or more AEs	384 (99.5)	237 (61.4)	356 (98.9)	233 (64.7)
高血圧	151 (39.1)	73 (18.9)	122 (33.9)	70 (19.4)
下痢	143 (37.0)	9 (2.3)	146 (40.6)	17 (4.7)
口内乾燥	141 (36.5)	0 (0.0)	159 (44.2)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	123 (31.9)	36 (9.3)	120 (33.3)	26 (7.2)
疲労	123 (31.9)	3 (0.8)	110 (30.6)	8 (2.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	121 (31.3)	40 (10.4)	122 (33.9)	33 (9.2)
便秘	105 (27.2)	0 (0.0)	97 (26.9)	4 (1.1)
血中クレアチニン増加	99 (25.6)	0 (0.0)	55 (15.3)	1 (0.3)
末梢性浮腫	93 (24.1)	2 (0.5)	99 (27.5)	0 (0.0)
頭痛	85 (22.0)	5 (1.3)	91 (25.3)	6 (1.7)
悪心	79 (20.5)	1 (0.3)	96 (26.7)	4 (1.1)
腹痛	77 (19.9)	7 (1.8)	71 (19.7)	7 (1.9)
呼吸困難	71 (18.4)	13 (3.4)	44 (12.2)	6 (1.7)
発疹	68 (17.6)	0 (0.0)	72 (20.0)	3 (0.8)
咳嗽	62 (16.1)	0 (0.0)	59 (16.4)	0 (0.0)
嘔吐	60 (15.5)	2 (0.5)	61 (16.9)	5 (1.4)
心電図 QT 延長	59 (15.3)	12 (3.1)	74 (20.6)	18 (5.0)
食欲減退	55 (14.2)	1 (0.3)	50 (13.9)	0 (0.0)
関節痛	54 (14.0)	1 (0.3)	57 (15.8)	0 (0.0)
背部痛	53 (13.7)	3 (0.8)	48 (13.3)	4 (1.1)
血小板減少症	52 (13.5)	7 (1.8)	51 (14.2)	14 (3.9)
皮膚乾燥	52 (13.5)	0 (0.0)	42 (11.7)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	46 (11.9)	2 (0.5)	45 (12.5)	8 (2.2)
発熱	45 (11.7)	1 (0.3)	62 (17.2)	0 (0.0)
浮動性めまい	45 (11.7)	0 (0.0)	49 (13.6)	0 (0.0)
リンパ球減少症	43 (11.1)	14 (3.6)	36 (10.0)	17 (4.7)
不眠症	41 (10.6)	0 (0.0)	36 (10.0)	0 (0.0)
低カルシウム血症	40 (10.4)	10 (2.6)	40 (11.1)	7 (1.9)
血中ビリルビン増加	38 (9.8)	5 (1.3)	39 (10.8)	6 (1.7)
白血球減少症	36 (9.3)	2 (0.5)	44 (12.2)	6 (1.7)
低マグネシウム血症	35 (9.1)	0 (0.0)	40 (11.1)	2 (0.6)

	Overall incidence, n (%)			
	Male (N = 386)		Female (N = 360)	
Preferred term	Any grade	Grade >=3	Any grade	Grade >=3
尿路感染	25 (6.5)	4 (1.0)	70 (19.4)	7 (1.9)

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients within category

2.7.4.5.1.3 体重

体重（50 kg 未満、50 kg 以上）の部分集団解析では、TEAE の発現割合に大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4.5-3 体重別の 10%以上の TEAE の発現割合（安全性解析対象集団）

	Overall incidence, n (%)			
	<50 kg (N = 80)		≥50 kg (N = 665)	
Preferred term	Any grade	Grade >=3	Any grade	Grade >=3
1 or more AEs	79 (98.8)	51 (63.8)	660 (99.2)	418 (62.9)
口内乾燥	33 (41.3)	0 (0.0)	267 (40.2)	0 (0.0)
高血圧	31 (38.8)	15 (18.8)	242 (36.4)	128 (19.2)
下痢	30 (37.5)	3 (3.8)	258 (38.8)	23 (3.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	29 (36.3)	9 (11.3)	214 (32.2)	64 (9.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	28 (35.0)	9 (11.3)	215 (32.3)	53 (8.0)
疲労	25 (31.3)	1 (1.3)	208 (31.3)	10 (1.5)
末梢性浮腫	25 (31.3)	0 (0.0)	167 (25.1)	2 (0.3)
便秘	20 (25.0)	0 (0.0)	182 (27.4)	4 (0.6)
悪心	18 (22.5)	0 (0.0)	157 (23.6)	5 (0.8)
発疹	17 (21.3)	0 (0.0)	123 (18.5)	3 (0.5)
頭痛	16 (20.0)	0 (0.0)	160 (24.1)	11 (1.7)
腹痛	15 (18.8)	2 (2.5)	133 (20.0)	12 (1.8)
食欲減退	15 (18.8)	0 (0.0)	90 (13.5)	1 (0.2)
嘔吐	14 (17.5)	2 (2.5)	107 (16.1)	5 (0.8)
発熱	14 (17.5)	0 (0.0)	93 (14.0)	1 (0.2)
血小板減少症	12 (15.0)	4 (5.0)	91 (13.7)	17 (2.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	12 (15.0)	4 (5.0)	79 (11.9)	6 (0.9)
心電図 QT 延長	11 (13.8)	3 (3.8)	122 (18.3)	27 (4.1)
低カルシウム血症	11 (13.8)	1 (1.3)	69 (10.4)	16 (2.4)
呼吸困難	11 (13.8)	0 (0.0)	104 (15.6)	19 (2.9)
関節痛	11 (13.8)	0 (0.0)	100 (15.0)	1 (0.2)
皮膚乾燥	11 (13.8)	0 (0.0)	82 (12.3)	0 (0.0)
白血球減少症	10 (12.5)	2 (2.5)	70 (10.5)	6 (0.9)
血中クレアチニン増加	9 (11.3)	0 (0.0)	145 (21.8)	1 (0.2)
尿路感染	8 (10.0)	1 (1.3)	87 (13.1)	10 (1.5)
咳嗽	8 (10.0)	0 (0.0)	113 (17.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	8 (10.0)	0 (0.0)	86 (12.9)	0 (0.0)
背部痛	7 (8.8)	0 (0.0)	94 (14.1)	7 (1.1)
血中ビリルビン増加	6 (7.5)	1 (1.3)	71 (10.7)	10 (1.5)
不眠症	6 (7.5)	0 (0.0)	71 (10.7)	0 (0.0)
リンパ球減少症	2 (2.5)	2 (2.5)	77 (11.6)	29 (4.4)

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients within category

2.7.4.5.2 薬物相互作用

本申請に含めた臨床薬理試験

以下に示す臨床薬理試験を実施した。

臨床薬理試験の一覧					
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]-セルペルカチニブ Part 2：160 mg セルペルカチニブを経口単回投与後 9.92 μg の[^{14}C]-セルペ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パ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 I 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	37 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 H2 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

略語: BID = 1 日 2 回; PK = 薬物動態; QD = 1 日 1 回; SD = 単回投与.

臨床薬理試験での安全性の結果

これらの試験で認められたグレード 2 以上の TEAE の要約を表 2.7.4.5-4 に示す。

表 2.7.4.5-4 臨床薬理試験で認められたグレード 2 以上の TEAE の要約

		Grade 2 or higher AEs				
Study	**N**	**Event**	**Grade**	**Serious**	**Related**	**Overall incidence**
LOXO- RET- 18014	24					5 (21.0)
		月経困難症	2	No	No	
		脂漏性皮膚炎	2	No	No	
		頭痛	2	No	No	
		悪心	2	No	No	
		頭痛	2	No	No	
		頭痛	2	No	No	
LOXO- RET- 18015	20					7 (35.0)
		高トリグリセリド血症	3	No	Yes	
		頭痛	2	No	No	
		頭痛	2	No	No	
		頭痛	2	No	No	
		便秘	2	No	No	

		Grade 2 or higher AEs				
Study	**N**	**Event**	**Grade**	**Serious**	**Related**	**Overall incidence**
		血清アミラーゼ増加	2	No	Yes	
		頭痛	2	No	No	
LOXO- RET- 18016	12	(none)				0
LOXO- RET- 18017	16					8 (50.0)
		便秘	2	No	No	
		便秘	2	No	No	
		高血圧	3	No	Yes	
		頭痛	2	No	Yes	
		頭痛	2	No	Yes	
		筋肉痛	2	No	Yes	
		下痢	2	No	Yes	
		頭痛	2	No	Yes	
		頭痛	2	No	Yes	
		便秘	2	No	No	
		便秘	2	No	No	
		便秘	2	No	No	
		便秘	2	No	No	
		Hypertriglyceridemia 高トリグリセリド血症	3	No	Yes	
LOXO- RET- 18026	16					13 (81.0)
		頭痛	2	No	Yes	
		血中ブドウ糖減少 [1]	2	No	Yes	
		血中ブドウ糖減少	2	No	Yes	
		血中ブドウ糖減少	2	No	Yes	
		血中ブドウ糖減少	2	No	Yes	
		心電図ＱＴ延長	3	No	Yes	
		血中ブドウ糖減少	2	No	Yes	
		血中ブドウ糖減少	2	No	Yes	
		血中ブドウ糖減少	2	No	Yes	
		血中ブドウ糖減少	2	No	Yes	
		筋肉痛	2	No	No	
		血中ブドウ糖減少	2	No	Yes	
		頭痛	2	No	Yes	
		血中ブドウ糖減少	2	No	Yes	
		血中ブドウ糖減少	2	No	Yes	
LOXO- RET- 18032	32					18 (56.0)
		腰痛	2	No	No	
		上咽頭炎	2	No	No	
		鼻閉	2	No	No	
		頭痛	2	No	Yes	
		副鼻腔圧迫感	2	No	Yes	
		筋肉痛	2	No	No	
LOXO- RET- 18057	18					2 (11.0)
		下痢	2	No	Yes	
		頭痛	2	No	Yes	
LOXO- RET- 18022	36	(none)				0
LOXO- RET- 18023	37	(none)				0
LOXO- RET- 19075	20					11 (55.0)
		関節損傷	2	No	No	

[1] Includes preferred terms "Blood glucose decreased" and "Hypoglycemia"

臨床薬理試験の有害事象発現割合

LOXO-RET-18026 試験で認められた低血糖症を除くと、臨床薬理試験でのグレード 2 以上の有害事象発現割合は 0%～60%の範囲であった。グレード 3 の有害事象は、高トリグリセリド血症

（2 例）、心電図 QT 延長（1 例）及び高血圧（1 例）であった。グレード 4 の事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

18026 試験では 16 例中 15 例の健康被験者に血糖値の低下又は低血糖の症状が認められた。18026 試験はセルペルカチニブ及び血糖降下薬であるレパグリニドとの併用を評価した。In vitro 試験の結果、セルペルカチニブはチトクローム P450 酵素である CYP2C8 の弱い阻害剤であることが示されている。レパグリニドは CYP2C8 の基質として in vivo 試験で用いられる。

認められた血糖値の低下又は低血糖の症状はいずれもグレード 2 であり、レパグリニド単独投与時及びレパグリニド及びセルペルカチニブ併用投与時のいずれにも認められた。薬物動態データからセルペルカチニブとレパグリニド併用投与時ではレパグリニド単独投与時に比べてレパグリニドの曝露量（AUC）が約 2～5 倍となった。これは代謝クリアランスが減少したことによると考えられる。したがって、これらの血糖降下事象は、治験責任医師又は治験分担医師により治験薬（セルペルカチニブ又はレパグリニド）との因果関係が否定できないと判断された。

2.7.4.5.3　妊娠及び授乳時の使用

妊娠中又は授乳中であった女性は臨床試験から除外された。治験薬投与期間中には、避妊及び継続的な妊娠スクリーニングを実施した。

2.7.4.5.4　過量投与

17001 試験のセルペルカチニブの計画された最大用量は 240 mg の 1 日 2 回投与であり、一日にあたりの総投与量は 480 mg であった。これは第 II 相推奨用量 150%の用量であった。健康成人を対象とした臨床薬理試験での最大用量は 720 mg 単回投与であった。

セルペルカチニブの臨床試験で、17001 試験のコホート 1 及びコホート 2 に 1 例ずつ TEAE としてグレード 1 の過量投与が認められた（第 5.3.5.2.1 項 17001 試験 CSR addendum Table 8.75、Table 8.79、Table 8.85）。そのうち、コホート 1 の事象は治験薬との因果関係が否定されなかった 。

セルペルカチニブ の過量投与に用いる薬剤はない。

2.7.4.5.5　薬物乱用

セルペルカチニブの乱用又は誤投与に関する情報は得られていない。

2.7.4.5.6　離脱症状及び反跳現象

セルペルカチニブの離脱症状及び反跳現象に関する試験及び解析は実施していない。セルペルカチニブを投与された半数以上（61.8%）で、有害事象又は他の理由による休薬を認めた。これらの症例で事象が継続しない場合、投与を再開した。

2.7.4.5.7　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害の可能性に関するセルペルカチニブの影響を評価する試験は実施されていない。

2.7.4.6　市販後データ

セルペルカチニブは米国で 2020 年 5 月 8 日（国際誕生日）に承認された。20■年■月■日までに 13 例に投与され、そのうち 3 例が FDA への報告対象であった。市販後データから、セルペルカチニブの安全性プロファイルに変更はなく、新たな安全性の懸念も認められていない。

レットヴィモカプセル 40mg
レットヴィモカプセル 80mg

2.7.5　参考文献

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.5　参考文献..... 1

2.7.5　参考文献

(1) 2.7.1 で引用した文献

なし

(2) 2.7.2 で引用した文献

なし

(3) 2.7.3 で引用した文献

なし

(4) 2.7.4 で引用した文献

なし

(5) 2.7.6 で引用した文献

第 2.7.6 項の【参考文献】参照