レットヴィモカプセル 40mg
レットヴィモカプセル 80mg

2.7.6　個々の試験のまとめ

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.6　個々の試験のまとめ 1
2.7.6.1　臨床試験一覧 1
2.7.6.1.1　臨床薬理試験一覧 2
2.7.6.1.2　臨床試験一覧（有効性及び安全性） 4
2.7.6.2　LOXO-RET-18015 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.1.1.1 項） 5
2.7.6.2.1　試験計画 5
2.7.6.2.2　試験成績及び結論 9
2.7.6.3　LOXO-RET-18016 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.1.1.2 項） 14
2.7.6.3.1　試験計画 14
2.7.6.3.2　試験成績及び結論 19
2.7.6.4　LOXO-RET-18057 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.1.1 項） 24
2.7.6.4.1　試験計画 24
2.7.6.4.2　試験成績及び結論 27
2.7.6.5　LOXO-RET-18022 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.3.1 項） 30
2.7.6.5.1　試験計画 30
2.7.6.5.2　試験成績及び結論 33
2.7.6.6　LOXO-RET-18023 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.3.2 項） 37
2.7.6.6.1　試験計画 37
2.7.6.6.2　試験成績及び結論 42
2.7.6.7　LOXO-RET-18014 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.4.1 項） 50
2.7.6.7.1　試験計画 50
2.7.6.7.2　試験成績及び結論 55
2.7.6.8　LOXO-RET-18017 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.4.2 項） 61
2.7.6.8.1　試験計画 61
2.7.6.8.2　試験成績及び結論 65
2.7.6.9　LOXO-RET-18026 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.4.3 項） 68
2.7.6.9.1　試験計画 68
2.7.6.9.2　試験成績及び結論 72
2.7.6.10　LOXO-RET-19075 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.4.4 項） 75
2.7.6.10.1　試験計画 75
2.7.6.10.2　試験成績及び結論 78
2.7.6.11　LOXO-RET-18032 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.4.1.1 項） 81
2.7.6.11.1　試験計画 81
2.7.6.11.2　試験成績及び結論 84
2.7.6.12　LOXO-RET-17001 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.2.1 項） 88
2.7.6.12.1　試験計画 88
2.7.6.12.2　試験成績（安全性解析対象集団） 99
2.7.6.12.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団 100
2.7.6.12.2.1.1　被験者の内訳 100
2.7.6.12.2.1.2　解析対象集団 101
2.7.6.12.2.2　被験者背景 101
2.7.6.12.2.3　有効性 102
2.7.6.12.2.3.1　主要評価項目：奏効率 102
2.7.6.12.2.3.2　副次評価項目 107
2.7.6.12.2.3.2.1　奏効期間 107
2.7.6.12.2.3.2.2　奏効までの期間 109
2.7.6.12.2.3.2.3　無増悪生存期間 110
2.7.6.12.2.3.2.4　全生存期間 113
2.7.6.12.2.3.2.5　EORTC QLQ-C30 115

2.7.6.12.2.4　薬物動態 118
2.7.6.12.2.5　安全性 120
2.7.6.12.2.5.1　治験薬の曝露状況 120
2.7.6.12.2.5.2　有害事象 122
2.7.6.12.2.5.2.1　TEAE の要約 122
2.7.6.12.2.5.2.2　治験薬との因果関係を問わない TEAE 123
2.7.6.12.2.5.2.3　治験薬との因果関係を否定できない TEAE 125
2.7.6.12.2.5.3　用量制限毒性 127
2.7.6.12.2.5.4　死亡、重篤な有害事象、及びその他の重要な有害事象 128
2.7.6.12.2.5.4.1　死亡 128
2.7.6.12.2.5.4.2　重篤な有害事象 129
2.7.6.12.2.5.4.3　その他の重要な有害事象 130
2.7.6.12.2.5.4.3.1　治験薬の投与中止に至った TEAE 130
2.7.6.12.2.5.4.3.2　投与変更に至った有害事象 131
2.7.6.12.2.5.4.3.3　特に注目すべき事象 133
2.7.6.12.2.5.5　臨床検査値 135
2.7.6.12.2.5.5.1　臨床検査値の推移 135
2.7.6.12.2.5.5.2　個々の臨床的に問題となる臨床検査値異常 139
2.7.6.12.2.5.6　バイタルサイン及びその他の安全性評価項目 140
2.7.6.12.2.5.6.1　心電図 140
2.7.6.12.2.5.6.2　その他の安全性評価項目 141
2.7.6.12.3　試験成績（日本人安全性解析対象集団） 142
2.7.6.12.3.1　被験者の内訳及び解析対象集団 142
2.7.6.12.3.2　被験者背景 142
2.7.6.12.3.3　有効性 143
2.7.6.12.3.4　薬物動態 143
2.7.6.12.3.5　安全性 143
2.7.6.12.4　試験成績（日本での推奨用量確認集団） 143
2.7.6.12.4.1　被験者の内訳及び解析対象集団 143
2.7.6.12.4.2　被験者背景 144
2.7.6.12.4.3　有効性 144
2.7.6.12.4.4　安全性 145
2.7.6.12.4.4.1　治験薬の曝露状況 145
2.7.6.12.4.4.2　有害事象 146
2.7.6.12.4.4.2.1　TEAE の要約 146
2.7.6.12.4.4.2.2　治験薬との因果関係を問わない TEAE 146
2.7.6.12.4.4.3　用量制限毒性 147
2.7.6.12.4.4.4　死亡、重篤な有害事象、及びその他の重要な有害事象 147
2.7.6.12.4.4.4.1　死亡 147
2.7.6.12.4.4.4.2　重篤な有害事象 147
2.7.6.12.4.4.4.3　その他の重要な有害事象 147
2.7.6.12.4.4.4.3.1　治験薬の投与中止に至った TEAE 147
2.7.6.12.4.4.4.3.2　投与変更に至った有害事象 148
2.7.6.12.5　結論 148

2.7.6　個々の試験のまとめ

2.7.6.1　臨床試験一覧

2.7.6.1.1　臨床薬理試験一覧

試験の種類（評価・参考資料）	試験番号	報告書の添付場所	目的	試験デザイン	被験薬 投与方法 投与経路	登録被験者数	対象被験者	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
海外第 I 相試験（参考資料）	LOXO-RET-18015	5.3.1.1.1	セルペルカチニブの薬物動態に対する高脂肪食の影響 セルペルカチニブの薬物動態に対するオメプラゾールによる胃内 pH の変化の影響	単一施設、非盲検、無作為化、4 期、クロスオーバー試験	160 mg、単回経口投与	20 例	男女の健康被験者	単回投与	完了 完全な報告書
海外第 I 相試験（参考資料）	LOXO-RET-18016	5.3.1.1.2	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（BA）	非盲検、2 パート試験	パート 1：^{14}C-セルペルカチニブ 160 mg、単回経口投与 パート 2：セルペルカチニブ 160 mg の単回経口投与後、^{14}C-セルペルカチニブ約 9.92 µg の単回静脈内投与	12 例（パート 1 及びパート 2：各 6 例）	健康男性被験者	単回投与	完了 完全な報告書
海外第 I 相試験（参考資料）	LOXO-RET-18057	5.3.3.1.1	セルペルカチニブ単回投与後の薬物動態、安全性及び忍容性	用量漸増単回投与試験	コホート 1：320 mg コホート 2：640 mg コホート 3：720 mg いずれも単回経口投与	18 例	男女の健康被験者	単回投与	完了 完全な報告書
海外第 I 相試験（参考資料）	LOXO-RET-18022	5.3.3.3.1	軽度、中等度及び重度肝機能障害の被験者に投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態	非盲検、非無作為化、多施設共同、単回投与、並行群間試験	160 mg、単回経口投与	36 例	肝機能を除き健康な男女の被験者及び男女の健康被験者	単回投与	完了 完全な報告書
海外第 I 相試験（参考資料）	LOXO-RET-18023	5.3.3.3.2	軽度、中等度及び重度腎機能障害の被験者に投与したときの薬物動態	非盲検、非無作為化、多施設共同、単回投与、並列コホート試験	160 mg、単回経口投与	37 例	腎機能を除き健康な男女の被験者及び男女の健康被験者	単回投与	完了 完全な報告書
海外第 I 相試験（参考資料）	LOXO-RET-18014	5.3.3.4.1	イトラコナゾール（パート 1）及びリファンピシン（パート 2）との薬物相互作用	非盲検、2 パート、2 期、固定シークエンス試験	160 mg、単回経口投与	24 例（パート 1 及びパート 2：各 12 例）	男女の健康被験者	単回投与	完了 完全な報告書

試験の種類（評価・参考資料）	試験番号	報告書の添付場所	目的	試験デザイン	被験薬 投与方法 投与経路	登録被験者数	対象被験者	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
海外第 I 相試験（参考資料）	LOXO-RET-18017	5.3.3.4.2	ミダゾラムとの薬物間相互作用	非盲検、2 期、固定シークエンス試験	160 mg、1 日 2 回、10 日反復経口投与	16 例	男女の健康被験者	10 日間	完了 完全な報告書
海外第 I 相試験（参考資料）	LOXO-RET-18026	5.3.3.4.3	レパグリニドとの薬物間相互作用	非盲検、2 期、固定シークエンス試験	160 mg、1 日 2 回、10 日反復経口投与	16 例	男女の健康被験者	10 日間	完了 完全な報告書
海外第 I 相試験（参考資料）	LOXO-RET-19075	5.3.3.4.4	ラニチジン（Period 2）及びオメプラゾール（Period 3）との薬物相互作用	非盲検、3 期、固定シークエンス試験	160 mg、単回経口投与（各投与期）	20 例	男女の健康被験者	単回投与	完了 完全な報告書
海外第 I 相試験（参考資料）	LOXO-RET-18032	5.3.4.1.1	セルペルカチニブの再分極に及ぼす影響	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	セルペルカチニブ：320 又は 640 mg 単回経口投与 モキシフロキサシン：400 mg（陽性対照）単回経口投与 セルペルカチニブプラセボ単回経口投与	32 例	男女の健康被験者	単回投与	完了 完全な報告書

2.7.6.1.2　臨床試験一覧（有効性及び安全性）

試験の種類 (評価・参考資料)	試験番号	試験報告書の添付場所	目的	試験デザイン	被験薬 投与方法 投与経路	登録被験者数	対象被験者	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
国際共同第 I/II 相試験 （評価資料）	LOXO-RET-17001	5.3.5.2.1	第 I 相パート： 用量制限毒性（DLT）及び最大耐量（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： 用量： 20 mg 1 日 1 回、20 mg、40 mg、60 mg、80 mg、120 mg、160 mg、200 mg 及び 240 mg 1 日 2 回経口投与 第 II 相パート： 160 mg 1 日 2 回経口投与	746*	第 I 相パート： 固形癌患者（12 歳以上） 第 II 相パート： Rearranged during Transfection（RET）遺伝子異常を有する固形癌患者（12 歳以上）	連続 28 日間サイクル	継続中 中間報告書

*Enrollment as of 30-Mar-2020

2.7.6.2　LOXO-RET-18015 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.1.1.1 項）

標題

健康成人被験者にセルペルカチニブを単回投与したときの薬物動態に及ぼす食事及びプロトンポンプ阻害薬の影響を検討する非盲検、無作為化、クロスオーバー試験

2.7.6.2.1　試験計画

実施医療機関数及び実施国

1 施設（米国）

試験実施期間

20■年■月 ■ 日（最初の被験者の組入れ日）～20■年■月 ■ 日（最後の被験者への連絡日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的：

- 高脂肪食摂取後にセルペルカチニブを投与したときの薬物動態（Pharmacokinetics：PK）に及ぼす食事の影響を評価する。
- 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 に及ぼすプロトンポンプ阻害薬（Proton Pump Inhibitor：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。

副次目的：

- 空腹時又は食後にセルペルカチニブを単独又は PPI（オメプラゾール）と併用で単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

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、本試験に男女少なくとも 3 例ずつ組み入れた。

被験者のスクリーニングは治験薬初回投与前 28 日以内に実施した。

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。

Period 1 及び Period 2 では、無作為化した投与群の投与スケジュールに従って各 Period の Day 1 の空腹時又は食後にセルペルカチニブ 160 mg を単回経口投与し、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 時間まで採取した。

Period 3 及び Period 4 では、オメプラゾール 1 日 1 回 40 mg 反復経口投与（Period 3 の Day −4 から Period 4 の Day 7 までの 18 日間）と併用して、無作為化した投与群の投与スケジュールに従

って各 Period の Day 1 の空腹時又は食後にセルペルカチニブ 160 mg を単回投与した。血漿中濃度測定用血液検体を、各 Period の Day 1 のセルペルカチニブ投与後 168 時間まで採取した。

Period 1 のセルペルカチニブ投与と Period 2 のセルペルカチニブ投与との間、Period 2 のセルペルカチニブ投与と Period 3 のオメプラゾールの初回投与との間及び Period 3 と Period 4 のセルペルカチニブの投与間に 7 日間のウォッシュアウト期間を設けた。Period 3 及び Period 4 のオメプラゾールの投与ではウォッシュアウト期間を設けなかった。

被験者数

被験者 20 例が試験に組み入れられ、1 例を除く 19 例が試験を完了した。全 20 例を安全性解析対象とした。被験者 1 例は、有害事象［グレード 1 の腹部不快感、消化不良、悪心、食欲減退、リパーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase：ALT）増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase：AST）増加及びアルカリホスファターゼ（alkaline phosphatase：ALP）増加並びにグレード 2 のアミラーゼ増加］のため、Period 3 後に試験を中止し、PK プロファイルは Period 1 から Period 3 でのみ得られた。被験者全 20 例を PK 及び統計解析対象とした。

主な選択基準

スクリーニング時点で、年齢が 18～55 歳、BMI（Body Mass Index）が 18.0～32.0 kg/m^2 の健康な成人男女（女性は妊娠する可能性のない者のみ）とした。

治験薬の用量及び投与方法

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 30%）］
- オメプラゾール 40 mg 腸溶性カプセル剤（米国薬局方）

いずれの治験薬も約 240 mL の水とともに投与した。

治験薬の投与方法を以下に示す。

<u>Period 1 及び Period 2</u>

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）

<u>Period 3 及び Period 4</u>

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。

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

試験期間

各被験者の試験参加期間はスクリーニングを含め、計約 68 日間であった。

入院期間は約 34 日間で、試験終了時に 1 回電話連絡した。

評価項目

＜薬物動態＞

各期間の Day 1 において、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並びに投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間に採取した。

Period 1 の投与 168 時間後の採血は、Period 2 の投与前の採血と同一とした。

Period 3 の投与 168 時間後の採血は、Period 4 の投与前の採血と同一とした。

以下の血漿中 PK パラメータを算出した。

- 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 concentration-time curve (AUC) from time 0 to the time of the last observed non-zero concentration：AUC_{0-t}］
- 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 concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity：AUC_{0-inf}）
- AUC 外挿部分が AUC_{0-inf}に占める割合（percent of AUC_{0-inf} extrapolated：$AUC\%_{extrap}$）
- 最高血漿中濃度（maximum observed concentration：C_{max}）
- 最高血漿中濃度到達時間（The time to reach C_{max}. If the maximum value occurred at more than one time point, T_{max} was defined as the first time point with this value：T_{max}）
- 見かけのクリアランス［apparent total plasma clearance after oral (extravascular) administration：CL/F］
- 終末相での消失速度定数（apparent terminal elimination rate constant; represents the fraction of drug eliminated per unit time：K_{el}）
- 終末相での消失半減期（apparent first-order terminal elimination half-life：$t_{1/2}$）

＜安全性＞

安全性は、臨床検査値、身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図及び有害事象に基づき評価した。

解析方法

＜薬物動態＞

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を投与別（食事の有無及び PPI 併用の有無）及び規定の時点別に一覧に示し、要約統計量［例数（n）、算術平均値、標準偏差（standard deviation：SD）、変動係数（coefficient of variation：CV%）、標準誤差（standard error of the mean：SEM）、最小値、中央値、最大値など］を算出した。

PK 解析対象集団に含めたすべての被験者を対象として、血漿中セルペルカチニブの PK パラメータを投与別に一覧に示し、要約統計量［n、算術平均値、SD、CV%、SEM、最小値、中央値、最大値、幾何平均値、幾何 CV%（geometric CV%：Geom CV%）］を算出した。

自然対数変換したセルペルカチニブの PK パラメータ（$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$及び C_{max}）を比較して以下の影響を評価した。SAS®の MIXED プロシージャを用いた分散分析（analysis of variance：ANOVA）モデルにより解析した。

- セルペルカチニブを単回投与したときの PK に及ぼす食事の影響（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による胃内 pH の変化の影響（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による胃内 pH の変化の影響（投与方法 D／投与方法 B）
- オメプラゾールの反復投与により胃内 pH が変化した状態で、セルペルカチニブを単回投与したときの PK に及ぼす食事の影響（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 に及ぼすオメプラゾール反復投与による胃内 pH の変化及び食事の影響（投与方法 D／投与方法 A）

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。各パラメータについて、最小二乗平均値（least-squares mean：LSM）、LSM 間の差、標準誤差（standard error：SE）及び差の 90%信頼区間（confidence interval：CI）を算出した。これらの推定結果（LSM、LSM 間の差、差の 90% CI）を累乗して元の尺度に戻し、幾何 LSM、幾何平均値の比（geometric mean ratio：GMR）及びその 90% CI を示した。

＜安全性＞

すべての安全性及び忍容性のデータは、被験者及び評価時点（再検査、規定時点以外の評価及び早期中止を含む）別に、時系列に一覧に示した。

連続変数は、n、算術平均値、SD、最小値、中央値及び最大値で要約した。頻度は、必要に応じて、カテゴリカルデータで示した。

2.7.6.2.2 試験成績及び結論

被験者背景

本試験の被験者背景は LOXO-RET-18015 試験治験総括報告書 Table 11-1 に示した。

薬物動態の結果

血漿中セルペルカチニブの PK パラメータを以下の表に要約した。

表 2.7.6.2-1 セルペルカチニブ 160 mg の空腹時投与（投与方法 A）に対する食後投与（投与方法 B）の血漿中 PK パラメータの統計学的比較結果（PK 解析対象集団）

Parameter	Treatment B (Test)		Treatment A (Reference)				
	Geometric LSMs	n	Geometric LSMs	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Intra-subject CV%
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	28400	20	26160	20	108.57	79.60 – 148.09	64.12
AUC_{0-inf} (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

Note: LOXO-292 = Selpercatinib
Abbreviations: ANOVA = analysis of variance
Treatment A: 160 mg LOXO-292 (2 x 80 mg capsules) at Hour 0 on Day 1 administered under fasting conditions (reference)
Treatment B: 160 mg LOXO-292 (2 x 80 mg capsules) at Hour 0 on Day 1 administered 30 minutes after the start of a high fat breakfast (test)
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Intra-subject 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

自然対数変換した PK パラメータの統計学的比較の結果、セルペルカチニブ 160 mg の空腹時投与と比べて食後投与では、AUC は約 9%増加し、C_{max} は約 14%減少した。

表 2.7.6.2-2　セルペルカチニブ 160 mg の空腹時（投与方法 A）投与に対するオメプラゾールの反復投与＋セルペルカチニブ 160 mg の空腹時投与（投与方法 C）の血漿中 PK パラメータの統計学的比較結果（PK 解析対象集団）

	Treatment C (Test)		Treatment A (Reference)				
Parameter	Geometric LSMs	n	Geometric LSMs	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Intra-subject CV%
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	7929	19	26160	20	30.31	22.13 – 41.53	64.12
AUC_{0-inf} (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

Note: LOXO-292 = Selpercatinib
Abbreviations: ANOVA = analysis of variance
Treatment A: 160 mg LOXO-292 (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 LOXO-292 (2 x 80 mg capsules) coadministered at Hour 0 on Day 1 under fasting conditions (test)
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Intra-subject 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

自然対数変換した PK パラメータの統計学的比較の結果、セルペルカチニブ 160 mg の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 160 mg の空腹時投与では、AUC 及び C_{max} は約 69%～88%減少した。

表 2.7.6.2-3　セルペルカチニブ 160 mg の食後投与（投与方法 B）に対するオメプラゾールの反復投与＋セルペルカチニブ 160 mg の食後投与（投与方法 D）の血漿中 PK パラメータの統計学的比較結果（PK 解析対象集団）

	Treatment D (Test)		Treatment B (Reference)				
Parameter	Geometric LSMs	n	Geometric LSMs	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Intra-subject CV%
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	26570	20	28400	20	93.56	68.60 – 127.62	64.12
AUC_{0-inf} (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

Note: LOXO-292 = Selpercatinib
Abbreviations: ANOVA = analysis of variance
Treatment B: 160 mg LOXO-292 (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 LOXO-292 (2 x 80 mg capsules) coadministered at Hour 0 on Day 1, 30 minutes after the start of a high fat breakfast (test)
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Intra-subject 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

自然対数変換した PK パラメータの統計学的比較の結果、セルペルカチニブ 160 mg の食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 160 mg の食後投与では、AUC 及び C_{max} は約 6%～41%減少した。

表 2.7.6.2-4　オメプラゾールの反復投与＋セルペルカチニブ 160 mg の空腹時投与（投与方法 C）に対するオメプラゾールの反復投与＋セルペルカチニブ 160 mg の食後投与（投与方法 D）の血漿中 PK パラメータの統計学的比較結果（PK 解析対象集団）

	Treatment D (Test)		Treatment C (Reference)				
Parameter	Geometric LSMs	n	Geometric LSMs	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Intra-subject CV%
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	26570	20	7929	19	335.13	244.64 – 459.11	64.12
AUC_{0-inf} (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

Note: LOXO-292 = Selpercatinib
Abbreviations: ANOVA = analysis of variance
Treatment C: Multiple daily doses of 40 mg omeprazole (1 x 40 mg capsule) from Day -4 to Day 7 with 160 mg LOXO-292 (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 LOXO-292 (2 x 80 mg capsules) coadministered at Hour 0 on Day 1, 30 minutes after the start of a high fat breakfast (test)
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Intra-subject 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

自然対数変換した PK パラメータの統計学的比較の結果、オメプラゾールとセルペルカチニブ 160 mg の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 160 mg の食後投与では、AUC 及び C_{max} は約 226%～310%増加した。

表 2.7.6.2-5 セルペルカチニブ 160 mg の空腹時投与（投与方法 A）に対する
オメプラゾールの反復投与＋セルペルカチニブ 160 mg の食後投与（投与方法 D）の
血漿中 PK パラメータの統計学的比較結果（PK 解析対象集団）

Parameter	Treatment D (Test)		Treatment A (Reference)				
	Geometric LSMs	n	Geometric LSMs	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Intra-subject CV%
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	26570	20	26160	20	101.59	74.48 – 138.56	64.12
AUC_{0-inf} (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

Note: LOXO-292 = Selpercatinib
Abbreviations: ANOVA = analysis of variance
Treatment A: 160 mg LOXO-292 (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 LOXO-292 (2 x 80 mg capsules) coadministered at Hour 0 on Day 1, 30 minutes after the start of a high fat breakfast (test)
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
Intra-subject 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

自然対数変換した PK パラメータの統計学的比較の結果、セルペルカチニブ 160 mg の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 160 mg の食後投与では、AUC は約 2%増加し、C_{max} は約 49%減少した。

安全性の結果

試験期間中に死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。1 例が試験期間中に生じた有害事象（グレード 1 の腹部不快感、消化不良、悪心、食欲減退、リパーゼ増加、ALT 増加、AST 増加及び ALP 増加並びにグレード 2 のアミラーゼ増加）のため、試験を中止した。別の 4 例では、基準値外の血清生化学検査値が認められ、治験担当医師により有害事象と判断された。これらの事象はグレード 1 の ALP 増加、ALT 増加及びクレアチンホスホキナーゼ（creatine phosphokinase：CPK）増加並びにグレード 3 の高トリグリセリド血症などであった。

全体では、本試験で 1 件以上の有害事象を発現した被験者は 14 例（70%）であり、セルペルカチニブ 160 mg 空腹時投与が 3 例、セルペルカチニブ 160 mg 食後投与が 6 例、オメプラゾール併用セルペルカチニブ 160 mg 空腹時投与が 6 例及びオメプラゾール併用セルペルカチニブ 160 mg 食後投与が 7 例であった。Period 3 の Day −4 から Day −1 までのオメプラゾール単独投与時に有害事象を発現した被験者はいなかった。全体では、有害事象の最大重症度はグレード 1 が 7 例、グレード 2 が 6 例、グレード 3 が 1 例（高トリグリセリド血症）であった。

最も多く認められた有害事象は頭痛 5 例（25%）で、次に消化不良 3 例（15%）であった。治験担当医師によりセルペルカチニブとオメプラゾールの両方に関連ありと判断された有害事象は 1 例、セルペルカチニブのみに関連ありと判断された有害事象は 3 例、オメプラゾールのみに関連ありと判断された有害事象は 3 例に認められた。ほとんどの有害事象は退院前に回復したが、2 件の有害事象は試験終了時に未回復であった。

結論

- 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。
- 全体では、オメプラゾール併用の有無、空腹時投与／食後投与にかかわらず、本試験の健康成人被験者へのセルペルカチニブ単回投与時の忍容性は良好であることが示唆された。

2.7.6.3 LOXO-RET-18016 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.1.1.2 項）

標題

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

2.7.6.3.1 試験計画

実施医療機関数及び実施国

1 施設（米国）

試験実施期間

20■年■月■日（最初の被験者の同意取得日）～20■年■月 ■ 日（最終の試験後観察日）

開発の相

第 I 相

目的

パート 1

主要目的：

- 放射性標識体セルペルカチニブ 160 mg（約 40 μCi）を単回経口投与したときの[^{14}C]-セルペルカチニブのマスバランス及び消失経路を明らかにする。
- [^{14}C]-セルペルカチニブを単回投与したときの薬物動態（pharmacokinetics：PK）を評価する。
- 全血中及び血漿中の総放射能濃度を測定する。
- 尿中及び糞便中に排泄された総放射能の回収率を算出する。
- 血漿中、尿中及び糞便中の[^{14}C]-セルペルカチニブの代謝物を特徴付け、同定する。

副次目的：

- [^{14}C]-セルペルカチニブ（約 40 μCi）の安全性及び忍容性を評価する。

パート 2

主要目的：

- [^{14}C]-セルペルカチニブ 100 μg 未満（約 1 μCi）の静脈内投与と併用でセルペルカチニブ 160 mg を単回経口投与したときの、セルペルカチニブの絶対的バイオアベイラビリティを評価する。
- セルペルカチニブを経口投与及び静脈内投与したときの PK を評価する。
- セルペルカチニブを経口投与及び[^{14}C]-セルペルカチニブを静脈内投与したときの尿中排泄を評価する。
- [^{14}C]-セルペルカチニブを静脈内投与したときの総放射能の糞便中排泄を評価する。

副次目的：

- セルペルカチニブの安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

本試験は、[^{14}C]-セルペルカチニブの吸収、代謝及び排泄（absorption, metabolism, and excretion：AME）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 は、セルペルカチニブを経口投与時の AME の評価、セルペルカチニブの代謝物の同定並びに[^{14}C]-セルペルカチニブの安全性及び忍容性の評価のために計画した。パート 2 は、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 30%）］の絶対的バイオアベイラビリティの評価、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、[^{14}C]-セルペルカチニブの糞便中排泄の評価並びにセルペルカチニブの安全性及び忍容性の評価のために計画した。

被験者数

パート 1 及びパート 2 には各 6 例が組み入れられ、全例が試験を完了した。安全性及び PK 解析対象集団には、全 12 例を含めた。

主な選択基準

被験者は、人種を問わず、年齢が 18～55 歳、BMI（Body Mass Index）が 18.5～32.0 kg/m^2 の健康男性とした。

治験薬の用量及び投与方法

＜治験薬の調製＞

パート 1 では、治験依頼者が非放射性標識体セルペルカチニブ（固形）及び[^{14}C]-セルペルカチニブ（固形）を提供し、Covance 社が 200 mM のクエン酸緩衝液を用いて、[^{14}C]-セルペルカチニブの最終的な経口投与用バルク溶液［1.6 mg/mL（約 0.4 µCi/mL）、規定の用量 100 mL 中 160 mg（約 40 µCi）、全被験者に対して実際の用量 100 mL 中 165 mg（約 40 µCi）］の濃度に調製した。パート 2 の経口投与では、治験依頼者が非放射性標識体セルペルカチニブ（80 mg カプセル剤 × 2）を提供した。パート 2 の静脈内投与では、治験依頼者が[^{14}C]-セルペルカチニブ（固形）を提供し、Covance 社が 10 mM のクエン酸緩衝液を用いて、[^{14}C]-セルペルカチニブの最終的な静脈内投与用バルク溶液［4.96 µg/mL（0.5 µCi/mL）、2 mL 中約 9.92 µg（約 1 µCi）］の濃度に調製した。

＜治験薬の用量及び投与方法＞

パート 1 では、一晩（8 時間以上）絶食後の朝に、被験者に[^{14}C]-セルペルカチニブ 160 mg（規定の用量）を溶液で単回経口投与した。実際の投与量はいずれの被験者も 165 mg であった。パート 2 では、一晩（8 時間以上）絶食後の朝に、被験者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 100 µg 未満（規定の

用量、約 1 μCi）を約 2 分かけて静脈内投与した。実際に静脈内投与した[^{14}C]-セルペルカチニブの用量は 9.56～9.99 μg であった。

試験期間

スクリーニング期間：パート 1 及びパート 2 ともに 28 日間（Day −29 から Day −2）

入院期間：パート 1 は最長 23 日間（Day −1 から Day 22）、パート 2 は最長 10 日間（Day −1 から Day 9）

安全性追跡調査の電話連絡：パート 1 及びパート 2 ともに退院約 7 日後

試験実施期間（スクリーニング～安全性追跡調査の電話連絡）：パート 1 は最長約 58 日間、パート 2 は最長約 45 日間

評価項目

＜薬物動態－パート 1＞

血漿中のセルペルカチニブ濃度、血漿中及び全血中の総放射能濃度測定用血液検体を、投与前（投与前 30 分以内）並びに投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間（Day 8）に採取した。Day 8 に退院基準に満たない場合、退院するまで 48 時間間隔で追加検体を採取した。血漿中のセルペルカチニブ濃度、血漿中及び全血中の総放射能濃度から以下の PK パラメータを算出した。

- 最高血漿中／全血中濃度（maximum observed concentration：C_{max}）
- 最高血漿中／全血中濃度到達時間（time to maximum observed concentration：T_{max}）
- 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中／全血中濃度–時間曲線下面積［area under the concentration-time curve (AUC) from time 0 to the time of the last quantifiable concentration：AUC_{last}］
- 0 時間から 24 時間までの血漿中／全血中濃度–時間曲線下面積（AUC from time 0 to time 24 hours：AUC_{0-24}）
- 0 時間から無限時間まで外挿した血漿中／全血中濃度–時間曲線下面積（AUC extrapolated to infinity：$AUC_{0-\infty}$）
- AUC 外挿部分が $AUC_{0-\infty}$に占める割合（percentage of AUC that is due to extrapolation from the last quantifiable concentration to infinity：$AUC\%_{extrap}$）
- 終末相での消失速度定数（apparent terminal elimination rate constant：λ_z）
- 終末相での消失半減期（apparent terminal elimination half-life：$t_{1/2}$）
- 見かけのクリアランス（apparent systemic clearance：CL/F）、（セルペルカチニブのみ）
- 終末相での見かけの分布容積（apparent volume of distribution during the terminal phase：V_z/F）、（セルペルカチニブのみ）
- 全血中の総放射能の AUC／血漿中の総放射能の AUC
- 血漿中のセルペルカチニブの AUC／血漿中の総放射能の AUC

尿検体を、投与前 12 時間～投与時、投与後 0～6 時間、6～12 時間及び 12～24 時間、以降投与後 168 時間（Day 8）まで 24 時間間隔で採取した（採取可能な場合）。Day 8 に退院基準に満た

ない場合、退院するまで 24 時間間隔で追加検体を採取した。総放射能の尿中濃度から以下の PK パラメータを算出した。

- 採取間隔ごとの尿中排泄量（amount excreted in urine per sampling interval：A_{eu}）
- 累積尿中排泄量（cumulative amount excreted in urine：Cum A_{eu}）
- 採取間隔ごとの尿中排泄率（percentage of dose excreted in urine per sampling interval：$\%f_{eu}$）
- 累積尿中排泄率（cumulative percentage of dose excreted in urine：Cum $\%f_{eu}$）

糞便検体を、Day −1 の入院後から Day 1 の投与時までに採取した（採取可能な場合）。投与後の糞便検体を投与後 0～168 時間（Day 8）まで 24 時間間隔で採取した。Day 8 に退院基準に満たない場合、退院するまで 24 時間間隔で追加検体を採取した。総放射能の糞便中濃度から以下の PK パラメータを算出した。

- 採取間隔ごとの蓄積糞便中排泄量（amount excreted in feces per sampling interval：A_{ef}）
- 累積糞便中排泄量（cumulative amount excreted in feces：Cum A_{ef}）
- 採取間隔ごとの糞便中排泄率（percentage of dose excreted in feces per sampling interval：$\%f_{ef}$）
- 累積糞便中排泄率（cumulative percentage of dose excreted in feces：Cum $\%f_{ef}$）

＜薬物動態－パート 2＞

血漿中セルペルカチニブ濃度測定用血液検体を、セルペルカチニブの経口投与前（投与前 30 分以内）並びに投与後 0.5、1 及び 2 時間（静脈内投与直前）に、血漿中のセルペルカチニブ及び[^{14}C]-セルペルカチニブ濃度測定用血液検体を静脈内投与開始後 2（静脈内投与完了時）、10、20、30 及び 45 分並びに 1、2、3、4、6、8、10、12、24、48、72、96、120、144、168 及び 192 時間（Day 9）に採取した。セルペルカチニブを経口投与後の血漿中セルペルカチニブ濃度から以下の PK パラメータを算出した。

- C_{max}
- T_{max}
- AUC_{last}
- $AUC_{0-\infty}$
- $AUC\%_{extrap}$
- λ_z
- $t_{1/2}$
- 絶対的バイオアベイラビリティ（absolute bioavailability：F）
- CL/F
- V_z/F

尿検体を、経口投与前 12 時間～経口投与前（投与 0 時間）、経口投与時～静脈内投与後 4 時間並びに静脈内投与後 4～8 時間、8～12 時間及び 12～24 時間、以降静脈内投与後 192 時間（Day 9）まで 24 時間間隔で採取した（採取可能な場合）。[^{14}C]-セルペルカチニブ（約 1 μCi）を静脈内投与後の血漿中[^{14}C]-セルペルカチニブ濃度から以下の PK パラメータを算出した。

- C_{max}

- T_{max}
- AUC_{last}
- $AUC_{0-\infty}$
- $AUC\%_{extrap}$
- λ_z
- $t_{1/2}$
- 全身クリアランス（systemic clearance：CL）
- 終末相での分布容積（volume of distribution during the terminal phase：V_z）
- 定常状態における分布容積（volume of distribution at steady state：V_{ss}）

セルペルカチニブ、[^{14}C]-セルペルカチニブ及び総放射能の尿中濃度から、以下の PK パラメータを算出した。

- A_{eu}
- Cum A_{eu}
- 腎クリアランス（renal clearance：CL_R）、（セルペルカチニブと[^{14}C]-セルペルカチニブのみ）
- $\%f_{eu}$
- Cum $\%f_{eu}$

糞便検体を Day −1 の入院後から Day 1 の経口投与前までに採取した（採取可能な場合）。経口投与後の糞便検体を、経口投与後～静脈内投与後 12 時間、静脈内投与後 12～24 時間、以降静脈内投与後 192 時間（Day 9）まで 24 時間間隔で採取した。総放射能の糞便中濃度から、以下の PK パラメータを算出した。

- A_{ef}
- Cum A_{ef}
- $\%f_{ef}$
- Cum $\%f_{ef}$

また、総排泄物（尿及び糞便）の総放射能から以下の排泄パラメータを算出した。

- 採取間隔ごとの尿中及び糞便中排泄率（percentage of dose excreted in urine and feces per sampling interval：$\%f_e$）
- 尿中及び糞便中の累積排泄率（cumulative percentage of dose excreted in urine and feces：Cum $\%f_e$）

＜安全性－パート 1 及びパート 2＞

安全性及び忍容性は、有害事象、バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査値（生化学検査、血液学的検査、尿検査）及び身体所見に基づき評価した。

解析方法

＜薬物動態＞

パート 1 及びパート 2 で、PK パラメータに対する要約統計量［例数（n）、算術平均値、標準偏差（standard deviation：SD）、中央値、最小値、最大値、幾何平均値及び幾何変動係数（coefficient of variation：CV%）］を算出した。

＜安全性＞

パート 1 及びパート 2 で、すべての有害事象を一覧で示した。有害事象の頻度は試験パート別、治験薬別、ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）version 21.0 の器官別大分類（system organ class：SOC）別及び基本語（preferred term：PT）別に要約した。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図のデータは一覧及び要約で示した。

2.7.6.3.2 試験成績及び結論

被験者背景

本試験の被験者背景は LOXO-RET-18016 試験治験総括報告書 Table 10-2 に示した。

薬物動態の結果－パート 1

[^{14}C]-セルペルカチニブ 160 mg（規定の用量、約 40 μCi）を溶液で単回経口投与したとき、セルペルカチニブの血漿中濃度推移から、セルペルカチニブは、投与後 1.25 時間（1.00～1.50 時間）の T_{max}［中央値（範囲）］で速やかに吸収され、C_{max} 到達後に減少し、36.5（18.0）時間の $t_{1/2}$［算術平均値（SD）］で消失した。

[^{14}C]-セルペルカチニブ 160 mg を溶液で単回経口投与したとき、総放射能は速やかに血中に現れ、T_{max} の中央値（範囲）は、血漿中では投与後 1.50 時間（1.00～1.50 時間）、全血中では投与後 1.50 時間（1.00～2.00 時間）であった。血漿中及び全血中の総放射能濃度は C_{max} 到達後減少し、投与後約 24 時間までおおむね同様に推移した。総放射能の $t_{1/2}$ の算術平均値は血漿中（12.2 時間）と全血中（10.5 時間）で同様であった。AUC_{0-24} 及び C_{max} の幾何平均値で評価した総放射能の全身曝露量は、全血中（AUC_{0-24} = 12600 h*ng eq/g、C_{max} = 1260 ng eq/g）と比べて血漿中（AUC_{0-24} = 21400 h*ng eq/g、C_{max} = 2240 ng eq/g）で大きかった。血漿中総放射能の AUC_{0-24} の幾何平均値に対する全血中総放射能の AUC_{0-24} の幾何平均値の比は 0.590 であり、セルペルカチニブの血球移行は低いと推察された。

血漿中総放射能の AUC_{0-24} の幾何平均値（21400 h*ng eq/g）は、血漿中セルペルカチニブの AUC_{0-24} の幾何平均値（17100 h*ng/mL）より大きかった。血漿中における総放射能の AUC_{0-24} の幾何平均値に対するセルペルカチニブの AUC_{0-24} の幾何平均値の比が 0.799 であることから、血漿中ではセルペルカチニブの未変化体が総放射能の約 80%を占める。

[^{14}C]-セルペルカチニブ 160 mg を溶液で単回経口投与したとき、最終の採取間隔までに糞便中（5 例）及び尿中（6 例）にそれぞれ投与量の平均 69.3%及び 23.8%が回収された。投与された総放射能の大部分（85.0%）は投与後 144 時間までに回収された。尿中の総放射能は、5 例では投与後 216 時間までに定量下限（lower limit of quantification：LLOQ）未満となった。残りの 1 例では、投与後 240 時間に放射能濃度が LLOQ 未満となった。糞便中の総放射能は、3 例では投与後

288～312 時間（最終の採取間隔）に定量可能であった。残りの 3 例では投与後 216、336 又は 384 時間まで定量可能であった。投与後 432 時間の尿（6 例）及び糞便（5 例）中放射能の平均総回収率は 93.5%であり、各被験者では 91.9%～95.9%であった。1 例の糞便中放射能の総回収率は 38.5%と低かった。

セルペルカチニブは広範な代謝を受け、6 つの酸化代謝物が生成された。主な代謝経路である *O*-脱メチル化により脱メチル体（M3）が生成され、続く *N*-脱アルキル化により *N*-脱アルキル化体（M4）が生成された。他の 2 つの酸化代謝物は、セルペルカチニブの脂肪鎖部分が酸化された酸化体（M5）、及び *N*-オキシド体（M2）であり、これらは少量～ごく微量であった。代謝物 M5 及び M3 はさらに酸化され、それぞれカルボキシ体（M9）及び酸化-脱メチル体（M8）が生成されたが、これらは糞便中には少量しか認められなかった。

放射能の平均回収率は 93.5%であり、大部分（69.3%）は糞便中で検出された。M3 は糞便中の主要代謝物であり、投与量の 29.3%が検出された。尿中排泄された放射能は少量であり、投与量の 23.8%であった。循環血中の放射能は主に親化合物であるセルペルカチニブであり、総放射能の 86.2%を占め、血漿中 AUC は 30300 h*ng eq/g であった。セルペルカチニブは投与した放射能の 11.5%が尿中、14.0%が糞便中、計 25.5%が排泄物中に認められた。血漿中で検出されたすべての代謝物（M2、M3、M4 及び M5）はいずれも少量であった（血漿中総放射能の 4%未満）。

薬物動態の結果－パート 2

セルペルカチニブ 160 mg（80 mg カプセル剤 × 2）を単回経口投与したとき、セルペルカチニブの血漿中濃度推移から、セルペルカチニブは投与後 1.92 時間（1.00～1.92 時間）の T_{max}［中央値（範囲）］で速やかに吸収され、C_{max} 到達後に減少し、31.5（20.7）時間の $t_{1/2}$［算術平均値（SD）］で消失した。

[^{14}C]-セルペルカチニブ 100 µg 未満（規定の用量、約 1 µCi）を単回静脈内投与したとき、[^{14}C]-セルペルカチニブの C_{max} は静脈内投与終了後約 10 分で認められた［T_{max} の中央値は 0.167 時間（0.167～2.10 時間）］。[^{14}C]-セルペルカチニブの血漿中濃度は C_{max} 到達後に減少し、$t_{1/2}$ の算術平均値（SD）は 16.9（7.97）時間であった。血漿中の CL の幾何平均値は 5.70 L/h、V_z 及び V_{ss} の幾何平均値はそれぞれ 127 L 及び 85.0 L であり、体重 70 kg のヒトの総水分量 42 L を超えていた。以上から、[^{14}C]-セルペルカチニブは静脈内投与後、組織に分布することが示された。

セルペルカチニブ経口投与後及び[^{14}C]-セルペルカチニブ静脈内投与後の $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 20300 h*ng/mL（26.6%）及び 1720 h*pg/mL（33.5%）であった。経口投与後及び静脈内投与後の血漿中曝露量を用量で標準化して算出し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%、各被験者（5 例）では 60.2%～81.5%であった。

セルペルカチニブ 160 mg を経口投与したとき、Cum %f_{eu} の幾何平均値は 7.34%、各被験者では 5.25%～10.6%であった。セルペルカチニブ経口投与後の CL_R の幾何平均値は 0.579 L/h、各被験者では 0.385～0.925 L/h であった。

[^{14}C]-セルペルカチニブ 100 µg 未満を静脈内投与したとき、[^{14}C]-セルペルカチニブの Cum %f_{eu} の幾何平均値は 13.5%、各被験者では 10.1%～18.1%であった。[^{14}C]-セルペルカチニブ静脈内投与後の CL_R の幾何平均値は 0.789 L/h（5 例）、各被験者では 0.503～1.34 L/h であった。

[^{14}C]-セルペルカチニブ 100 µg 未満を静脈内投与したとき、静脈内投与開始後 192 時間までに尿中及び糞便中に回収された総放射能の幾何平均値は 90.7%、各被験者では 83.8%～98.3%であった。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 60.3%（範囲：52.2%～69.4%）が糞便中、30.2%（範囲：28.8%～31.9%）が尿中に回収された（幾何平均値）。[^{14}C]-セルペルカチニブ及び代謝物（総放射能）は、胆汁分泌及び直接腸管へ分泌されることにより、糞便中に回収された。

安全性の結果－パート 1 及びパート 2

パート 1 では、6 例中 4 例（66.7%）に計 9 件の有害事象が認められた。いずれの有害事象の重症度も治験担当医師（又は被指名人）によりグレード 1（軽度）と判定された。治験担当医師（又は被指名人）により 6 件はセルペルカチニブとの関連あり、3 件は関連なしと判定された。

パート 2 では、1 例（16.7%）に 1 件の有害事象が認められた。本事象の重症度は、治験担当医師（又は被指名人）によりグレード 1（軽度）、セルペルカチニブとの関連なしと判定された。

全体では、12 例中 5 例（41.7%）に計 10 件の有害事象が発現した（LOXO-RET-18016 試験治験総括報告書 Table 14.3.1-1 及び Table 14.3.1-2 参照）。6 件がセルペルカチニブとの関連あり、4 件がセルペルカチニブとの関連なしと判定された。

報告されたいずれの有害事象もグレード 1 であり、試験終了前に回復した。最も多くみられた有害事象（SOC 別）は胃腸障害で、パート 1 では 6 例中 4 例（66.7%）に 7 件、パート 2 では 6 例中 1 例（16.7%）に 1 件報告された。全体では 12 例中 5 例（41.7%）に 1 件以上の胃腸障害が報告された。パート 1 では、6 例中 1 例（16.7%）に SOC 別で神経系障害 1 件及び血管障害 1 件が報告された。

パート 1 では、6 例中 3 例（50.0%）に下痢が認められた。これらの事象はいずれも治験担当医師によりセルペルカチニブとの関連ありと判定された。1 例は Day 2 に発現し Day 18 に回復、1 例は Day 3 に発現し Day 10 に回復、1 例は Day 5 に発現し同日に回復した。6 例中 2 例（33.3%）に悪心が認められた。1 例は Day 1 に発現、Day 2 に回復し、セルペルカチニブとの関連ありと判定された。別の 1 例は Day 18 に発現、同日回復し、セルペルカチニブとの関連なしと判定された。6 例中 1 例（16.7%）に、腹痛（Day 2 に発現し Day 23 に回復）及び嘔吐（Day 18 に発現し同日回復）の有害事象 2 件が報告された。いずれの有害事象も治験担当医師によりセルペルカチニブとの関連なしと判定された。パート 1 の胃腸障害 7 件のうち、4 件は 1 例に発現した（下痢はセルペルカチニブとの関連あり、悪心、腹痛及び嘔吐はセルペルカチニブとの関連なしと判定された）。

パート 1 で報告されたその他の SOC に属する有害事象は、1 例に認められた頭痛及びほてり（ともに Day 1 に発現し Day 2 に回復）であり、いずれの事象も治験担当医師によりセルペルカチニブとの関連ありと判定された。

パート 2 では、6 例中 1 例（16.7%）に口内乾燥（Day 3 に発現し同日回復）の胃腸障害 1 件が報告され、本事象は治験担当医師によりセルペルカチニブとの関連なしと判定された。

試験期間中に死亡、重篤な有害事象及びグレード 2 以上の有害事象は報告されなかった。いずれの有害事象も回復し、有害事象により投与又は試験を中止した被験者はいなかった。試験期間

中の生化学検査、血液学的検査、尿検査、バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体所見に臨床的に重要な変化は認められなかった。

薬物動態の結論－パート 1［[14C]-セルペルカチニブ 160 mg（約 40 µCi）経口投与］

- [14C]-セルペルカチニブ 160 mg を単回経口投与したとき、セルペルカチニブの T_{max}（中央値）は投与後 1.25 時間であり、速やかに吸収された。また、36.5 時間の $t_{1/2}$（算術平均値）で血漿中から消失した。
- 総放射能は速やかに血漿中及び全血中に認められた（T_{max} の中央値はそれぞれ 1.50 時間）。総放射能の $t_{1/2}$ の算術平均値は、血漿中で 12.2 時間、全血中で 10.5 時間であった。
- 血漿中総放射能の AUC_{0-24} の幾何平均値に対する全血中総放射能の AUC_{0-24} の幾何平均値の比は 0.590 であり、セルペルカチニブの血球移行は低いと推察された。
- 血漿中での総放射能の AUC_{0-24} の幾何平均値に対するセルペルカチニブの AUC_{0-24} の幾何平均値の比から、セルペルカチニブの未変化体は血漿中の総放射能の約 80%を占めることが示された。
- 最終の採取間隔までに投与した放射能の平均 69.3%（5 例）及び 23.8%（6 例）がそれぞれ、糞便中及び尿中に回収され、経口投与後のセルペルカチニブ関連物質の主な消失経路は、糞便中排泄であることが示唆された。
- 尿中及び糞便中の放射能の平均総回収率は投与後 432 時間で 93.5%であり、投与後 144 時間までに大部分（85.0%）が排泄された。各被験者の回収率は、糞便中排泄率（16.9%）及び総排泄率（38.5%）が低い 1 例を除き、91.9%～95.9%であった。
- 経口投与後の代謝物プロファイル及び同定では、血漿中の総放射能の 86.2%及び総排泄物中の放射能の 25.5%がセルペルカチニブであった。
- セルペルカチニブは広範な代謝を受けた。主な代謝経路は酸化的 *O*-脱メチル化であり、M3 が糞便中で最も多く（29.3%）同定された代謝物であった。血漿中に認められたすべての代謝物はいずれも少量であった（血漿中総放射能の 4%未満）。

薬物動態の結論－パート 2［セルペルカチニブ 160 mg 経口投与＋[14C]-セルペルカチニブ 100 µg 未満（約 1 µCi）静脈内投与］

- セルペルカチニブ 160 mg を単回経口投与し、その 2 時間後に[14C]-セルペルカチニブ 100 µg 未満を単回静脈内投与したとき、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。
- セルペルカチニブ 160 mg を単回経口投与後、セルペルカチニブは速やかに吸収され、T_{max} は投与後 1.92 時間であり、31.5 時間の $t_{1/2}$（算術平均値）で消失した。
- [14C]-セルペルカチニブ 100 µg 未満を単回静脈内投与後、[14C]-セルペルカチニブは 16.9 時間の $t_{1/2}$（算術平均値）で消失した。
- セルペルカチニブ 160 mg を単回経口投与したとき、セルペルカチニブの Cum $\%f_{eu}$ の幾何平均値は 7.34%であった。[14C]-セルペルカチニブ 100 µg 未満を単回静脈内投与したとき、[14C]-セルペルカチニブの Cum $\%f_{eu}$ の幾何平均値は 13.5%であった。

- セルペルカチニブを単回経口投与後の CL_R の幾何平均値は 0.579 L/h、[^{14}C]-セルペルカチニブを静脈内投与後の CL_R の幾何平均値は 0.789 L/h であった。
- [^{14}C]-セルペルカチニブ 100 µg 未満を単回静脈内投与後、排泄物中に回収された総放射能の幾何平均値は 90.7%、各被験者では 83.8%～98.3%であった。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 60.3%が糞便中、30.2%が尿中に回収された（幾何平均値）。

安全性の結論－パート 1 及びパート 2

- パート 1 では、[^{14}C]-セルペルカチニブ 160 mg を単回経口投与したときの忍容性は、試験期間を通して良好であった。
- パート 2 では、セルペルカチニブ 160 mg 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 100 µg 未満を静脈内投与したときの忍容性は、試験期間を通して良好であった。

2.7.6.4 LOXO-RET-18057 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.1.1 項）

標題

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

2.7.6.4.1 試験計画

実施医療機関数及び実施国

1 施設（米国）

試験実施期間

20■年■月 ■ 日（最初の被験者のスクリーニング実施日）～20■年■月 ■ 日（最後の被験者の試験完了日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的：

- セルペルカチニブを単回経口投与時の安全性及び忍容性を評価する。

副次目的：

- セルペルカチニブを単回経口投与時の薬物動態（pharmacokinetics：PK）を評価する。

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った。スクリーニングは治験薬投与前 28 日以内に実施した。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（コホート 1：320 mg、コホート 2：640 mg 及びコホート 3：720 mg）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。いずれの被験者も、1 つのコホートにのみ登録した。各コホートとも、被験者は Day 1 にセルペルカチニブの単回経口投与を受けた。コホート 2 及び 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は、投与後 168 時間まで採取した。

セルペルカチニブの安全性及び忍容性は、投与期間終了日［すべての試験手順を実施し、治験実施機関を退院した日（Day 8）］まで、有害事象のモニタリング、身体検査及び臨床検査の実施、バイタルサインの測定、心電図の記録などによって評価した。

高用量への漸増（次のコホートへの移行）は、治験責任医師及び Loxo Oncology 社の両方が安全性及び忍容性に関するすべてのデータを精査した後に実施した。

被験者は、治験実施機関から指定された入院日（Day −1）から投与期間終了日まで当該機関に入院した。治験実施機関は、投与期間終了日から 7 日後（許容範囲：前後 2 日間）の試験終了時

に、セルペルカチニブを投与したすべての被験者（試験を早期中止した被験者を含む）に電話による追跡調査を実施し、退院後に治験薬に関連する有害事象又は重篤な有害事象が認められたか否かを確認した。

被験者数

本試験には 18 例が組み入れられ、全例が試験を完了した。安全性及び PK 解析対象集団には、全 18 例を含めた。

主な選択基準

スクリーニング時点で、年齢が 18～55 歳、BMI（Body Mass Index）が 18.0～32.0 kg/m^2 の健康な成人男女（女性は妊娠する可能性のないもののみ）とした。

治験薬の用量及び投与方法

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 30%）］

一晩絶食後に、治験薬を約 240 mL の水とともに経口投与した。必要に応じて、追加で 50 mL 又は 100 mL の飲水を許容した。

試験期間

スクリーニングを含む試験期間は、各被験者で約 44 日間であった。

評価項目

＜薬物動態＞

各コホートの Day 1 において、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並びに投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24、36、48、72、96、120、144 及び 168 時間に採取した。

血漿中セルペルカチニブ濃度–時間データからノンコンパートメント解析にて以下の PK パラメータを算出した。

- 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 concentration versus time curve from time zero to time of the last measurable concentration：$AUC_{0\text{-}t}$）
- 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 concentration versus time curve from time zero to 24 hour：$AUC_{0\text{-}24}$）
- 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 concentration versus time curve from time zero to infinity：$AUC_{0\text{-}inf}$）
- AUC 外挿部分が $AUC_{0\text{-}inf}$ に占める割合（percent of $AUC_{0\text{-}inf}$ extrapolated：$AUC\%_{extrap}$）
- 最高血漿中濃度（maximum plasma concentration：C_{max}）
- 最高血漿中濃度到達時間（time of maximum observed plasma drug concentration：T_{max}）

- 終末相での消失速度定数（apparent terminal elimination rate constant; represents the fraction of drug eliminated per unit time：K_{el}）
- 終末相での消失半減期（elimination half-life：$t_{1/2}$）
- 見かけのクリアランス［apparent clearance after oral (extravascular) administration：CL/F］
- 終末相での見かけの分布容積［apparent volume of distribution during the terminal elimination phase after oral (extravascular) administration：V_z/F］

＜安全性＞

安全性は、臨床検査値、身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図及び有害事象に基づき評価した。

解析方法

＜薬物動態＞

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をコホート別及び規定の時点別に一覧に示し、要約統計量［例数（n）、算術平均値、標準偏差（standard deviation：SD）、変動係数（coefficient of variation：CV%）、標準誤差（standard error of the mean：SEM）、最小値、中央値、最大値など］を算出した。

PK 解析対象集団に含めたすべての被験者を対象として、血漿中セルペルカチニブの PK パラメータをコホート別に一覧に示し、要約統計量［n、算術平均値、SD、CV%、SEM、最小値、中央値、最大値、幾何平均値、幾何 CV%（geometric CV%：Geom CV%）］を算出した。

用量比例性

自然対数変換したセルペルカチニブの PK パラメータ（$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{0\text{-}24}$、C_{max}）と自然対数変換した用量との間の線形性を、線形回帰モデルを用いて統計学的に判定した。

Model 1：$Ln(Y) = \beta0 + \beta1(\ln Dose) + \beta2(\ln Dose)^2 + \varepsilon$

上記の Y は、PK パラメータの $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} を示す。

二次項の係数（β2）に対する帰無仮説（β2 = 0）が統計学的に棄却されない（有意水準 5%）場合に、統計学的に線形であると結論付けた。

Model 1 で統計学的に線形であると結論付けられた場合、Model 2 で一次項の効果を評価した。

Model 2：$Ln(Y) = \beta0 + \beta1\ Ln(Dose) + \varepsilon$

このモデルは累乗した値を用いるため、パワーモデルと呼ばれる。

$Y = \alpha\ (Dose)^{\beta1}$、$\alpha = \exp(\beta0)$

傾き（β1）が用量比例性を示唆する回帰係数であり、本モデルを用いて Model 2 の自然対数変換した各 PK パラメータ（AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、AUC_{0-24}、C_{max}）の傾きの点推定値及びその 90%信頼区間（confidence interval：CI）を算出した。

Model 1 で統計学的に線形性が示され、かつ Model 2 で用量に依存する PK パラメータ（AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、AUC_{0-24} 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。

＜安全性＞

すべての安全性及び忍容性に関するデータは、被験者及び評価時点（再検査、規定時点以外の評価及び早期中止を含む）別に、時系列に一覧で示した。

2.7.6.4.2 試験成績及び結論

被験者背景

本試験の被験者背景は LOXO-RET-18057 試験治験総括報告書 Table 11-1 に示した。

薬物動態の結果

血漿中セルペルカチニブの PK パラメータを以下に要約した。

表 2.7.6.4-1 セルペルカチニブ単回経口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
（コホート 1～3：PK 解析対象集団）

Pharmacokinetic Parameters	Cohort 1 320 mg	Cohort 2 640 mg	Cohort 3 720 mg
AUC_{0-24} (ng*hr/mL)	21280 (79.8) [n = 6]	30680 (50.5) [n = 6]	36450 (58.3) [n = 6]
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	35900 (59.7) [n = 6]	50460 (46.5) [n = 6]	60960 (50.7) [n = 6]
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	36080 (59.7) [n = 6]	50770 (46.7) [n = 6]	61380 (50.7) [n = 6]
$AUC\%_{extrap}$ (%)	0.5159 (0.44688) [n = 6]	0.6238 (0.29008) [n = 6]	0.6869 (0.29427) [n = 6]
C_{max} (ng/mL)	2282 (88.6) [n = 6]	3316 (56.3) [n = 6]	3745 (55.2) [n = 6]
T_{max} (hr)	2.001 (1.50, 3.00) [n = 6]	1.999 (1.03, 2.51) [n = 6]	2.753 (2.00, 4.00) [n = 6]
K_{el} (1/hr)	0.03122 (0.0094408) [n = 6]	0.02607 (0.0054791) [n = 6]	0.02562 (0.0040999) [n = 6]
$t_{1/2}$ (hr)	23.892 (6.7880) [n = 6]	27.795 (6.9709) [n = 6]	27.659 (4.6032) [n = 6]
CL/F (L/hr)	10.16 (6.3442) [n = 6]	13.62 (5.5060) [n = 6]	12.79 (5.2828) [n = 6]
V_z/F (L)	328.7 (156.37) [n = 6]	526.3 (219.99) [n = 6]	487.0 (158.59) [n = 6]

Note: LOXO-292 = Selpercatinib
320 mg: Administration of 320 mg (4 x 80 mg capsules) LOXO-292 on Day 1
640 mg: Administration of 640 mg (8 x 80 mg capsules) LOXO-292 on Day 1
720 mg: Administration of 720 mg (9 x 80 mg capsules) LOXO-292 on Day 1
AUCs and C_{max} are presented as geometric mean and geometric CV%
T_{max} values are presented as Median (Minimum, Maximum)
Other parameters are presented as arithmetic mean (± SD)
Source: Study LOXO-RET-18057 CSR Tables 14.2.1.4 through 14.2.1.6

本試験では、セルペルカチニブを 320、640 及び 720 mg の用量で投与した後の $AUC\%_{extrap}$ の幾何平均値は 1%未満であり、血漿中セルペルカチニブの PK プロファイルを適切に評価できた。セルペルカチニブ投与時の AUC_{0-24}、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}及び C_{max} の幾何平均値は用量の増加に伴

って増加した。$t_{1/2}$ の算術平均値は、いずれの用量でも同程度であった。T_{max} の中央値は、320 及び 640 mg では約 2 時間、720 mg では約 2.75 時間であった。

Model 1 の結果を踏まえて実施した Model 2 での血漿中セルペルカチニブの用量比例性の解析結果を以下に示した。

表 2.7.6.4-2 セルペルカチニブ単回経口投与時の血漿中セルペルカチニブの用量比例性の解析結果
（コホート 1～3：PK 解析対象集団）

Pharmacokinetic Parameter	Estimate of Slope (b)	Standard Error	90% Confidence Interval for Slope
AUC_{0-24} (ng*hr/mL)	0.6169	0.3717	-0.0321 - 1.2658
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	0.5970	0.3163	0.0447 - 1.1493
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	0.5990	0.3168	0.0459 - 1.1520
C_{max} (ng/mL)	0.5860	0.3902	-0.0952 - 1.2673
Parameters were ln-transformed prior to analysis. The following regression model with ln transformed dose as a covariate was used to test dose proportionality: Parameter = a * Dose^b which was equivalent to ln(Parameter) = ln(a) + b[ln(Dose)], conducted using PROC MIXED of SAS Dose proportionality is not rejected if the 90% CI for b contains 1. Source: Study LOXO-RET-18057 CSR Table 14.2.1.8			

セルペルカチニブ単回投与時の AUC_{0-24}、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の傾きの 90% CI は 1 を含んでいたが、血漿中セルペルカチニブの AUC 及び C_{max} の増加の程度は、用量比を下回る傾向を示した。

安全性の結果

死亡、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象はみられなかった。1 例にグレード 1 の動悸がみられたが、試験終了時には回復していた。2 例では、30 msec を超える Fridericia の補正式を用いた QT（QT interval using Fridericia's correction：QTcF）間隔のベースラインからの変化がみられ、異常と判断されたが、臨床的に意義がある変化とは判断されず、いずれも投与期間終了時には基準値に回復した。全体として、被験者の 33%に 11 件の有害事象（LOXO-RET-18057 試験治験総括報告書 Table 12-1 参照）が認められた。有害事象が最も多く認められた用量コホートは 720 mg であった（4 例、67%）。いずれの有害事象も、各 1 例（6%）に発現した。4 例にグレード 1 の有害事象が認められ、2 例にグレード 2 の有害事象（下痢及び頭痛）が認められた。その他のバイタルサイン、心電図、臨床検査値及び身体所見の安全性評価項目には、特記すべき所見は認められなかった。

結論

- セルペルカチニブを 320、640 又は 720 mg の用量で単回経口投与時の安全性及び忍容性は良好であった。
- セルペルカチニブを 320、640 又は 720 mg の用量で単回経口投与時の血漿中セルペルカチニブの PK プロファイルを適切に評価できた。

- セルペルカチニブを 320、640 又は 720 mg の用量で単回経口投与時の C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 2282、3316 及び 3745 ng/mL であり、算術平均値はそれぞれ 2839、3718 及び 4287 ng/mL であった。
- セルペルカチニブを 320、640 又は 720 mg の用量で単回経口投与時の血漿中セルペルカチニブの AUC 及び C_{max} の増加の程度は、用量比を下回る傾向を示した。

2.7.6.5 LOXO-RET-18022 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.3.1 項）

標題

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、忍容性及び薬物動態を検討する非盲検、非無作為化、単回投与、並行群間試験

2.7.6.5.1 試験計画

実施医療機関数及び実施国

7 施設（米国）

試験実施期間

20■年 ■月 ■ 日（最初の被験者の同意取得日）～20■年 ■月 ■ 日（最後の試験後観察日）

開発の相

第 I 相

目的

- 肝機能障害を有する被験者にセルペルカチニブを単回経口投与したときの薬物動態（pharmacokinetics：PK）を、健康被験者と比較評価する。
- 肝機能障害を有する被験者及び健康被験者にセルペルカチニブを単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

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 を空腹時単回経口投与したときの、セルペルカチニブの PK、安全性及び忍容性を評価する非盲検、非無作為化、多施設、単回投与、並行群間試験であった。肝機能は CP（Child-Pugh）分類で定義した。

- 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）及び肝機能が正常な健康被験者約 8～16 例の組入れを計画した。なお、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。

被験者数

本試験には、CP 分類に従った軽度、中等度及び重度肝機能障害被験者各 8 例並びに肝機能が正常な被験者 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。全 36 例が治験実施計画書（改訂版を含む）に従い、試験を完了した。

また、NCI-ODWG（National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group）の肝機能障害基準を用いて肝機能障害被験者を分類し、PK の事後解析を実施した。NCI-ODWG の肝機能障害基準に基づくと、肝機能が正常な被験者数は 12 例から 22 例に増加し、肝機能障害被験者数は軽度 4 例、中等度 5 例及び重度 5 例に減少した。

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。

主な選択基準

スクリーニング時点で、年齢が 18～69 歳、BMI（Body Mass Index）が 18.5～40.0 kg/m^2 の肝機能障害に関連する選択基準以外健康な成人男女（女性は妊娠する可能性のないもののみ）とした。

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。

治験薬の用量及び投与方法

本試験では、セルペルカチニブ 160 mg（80 mg カプセル剤 × 2）を約 240 mL（常温）の水とともに投与した。投与 2 時間以上前から投与後 1 時間以上は絶食とした。

試験期間

入院期間：治験薬投与前日（Day −1）からすべての PK 及び安全性評価が完了する治験期間終了日（Day 11）又は早期中止日まで

安全性追跡調査の電話連絡：治験薬投与終了後又は早期中止後 7 日間（± 2 日）

評価項目

＜薬物動態＞

セルペルカチニブの血漿中濃度測定用血液検体及びタンパク結合率測定用血液検体を採取した。セルペルカチニブの血漿中濃度測定用血液検体を投与前（30 分以内）並びに投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、24、48、72、96、120、144、168、192、216 及び 240 時間に採取した。

セルペルカチニブの血漿中濃度から、ノンコンパートメント解析にて以下の PK パラメータを算出した。

- 最高血漿中濃度（maximum observed concentration：C_{max}）
- 最高血漿中濃度到達時間（time to maximum observed concentration：T_{max}）
- 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 concentration-time curve (AUC) from hour 0 to the last quantifiable concentration：AUC_{0-t}］
- 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（AUC extrapolated to infinity：$AUC_{0-\infty}$）
- AUC 外挿部分が $AUC_{0-\infty}$に占める割合（percentage extrapolation for AUC：$AUC\%_{extrap}$）
- 終末相での消失速度定数（apparent terminal elimination rate constant：λ_z）
- 終末相での消失半減期（apparent terminal elimination half-life：$t_{1/2}$）

- 見かけのクリアランス（apparent systemic clearance：CL/F）
- 見かけの分布容積（apparent volume of distribution during the terminal phase：V_d/F）
- 平均滞留時間（mean residence time：MRT_{last}）

セルペルカチニブの非結合型分率（fraction unbound：f_u）は、セルペルカチニブ投与前に採取した血液検体に既知量のセルペルカチニブを添加して測定したセルペルカチニブの総濃度及び非結合型濃度から算出した。各被験者の f_u を用いて、非結合型セルペルカチニブの以下の PK パラメータを算出した。

- 非結合型セルペルカチニブの C_{max}（unbound C_{max}：$C_{max,u}$）
- 非結合型セルペルカチニブの AUC_{0-t}（unbound AUC_{0-t}：$AUC_{0-t,u}$）
- 非結合型セルペルカチニブの $AUC_{0-\infty}$（unbound $AUC_{0-\infty}$：$AUC_{0-\infty,u}$）
- 非結合型セルペルカチニブの CL/F（unbound CL/F：CL/$F_{,u}$）
- 非結合型セルペルカチニブの V_d/F（unbound V_d/F：V_d/$F_{,u}$）

＜安全性＞

安全性及び忍容性は、臨床検査値、身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図及び有害事象に基づき評価した。

解析方法

＜薬物動態＞

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 でマッチングした肝機能が正常な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-t}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、$AUC_{0-t,u}$、$AUC_{0-\infty,u}$ 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%信頼区間（confidence interval：CI）を算出した。

さらに、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-t}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、$AUC_{0-t,u}$、$AUC_{0-\infty,u}$ 及び $C_{max,u}$）に対して、分散分析（analysis of covariance：ANCOVA）を実施した。ANCOVA モデルでは、各肝機能障害（軽度、中等度及び重度）被験者群と健康被験者群をカテゴリカル因子、性別をカテゴリカル共変量、年齢及び BMI を連続共変量とした。各肝機能障害被験者群と健康被験者群の最小二乗平均値（least square means：LSM）の比及びその 90% CI を算出した。

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、PK の事後解析を実施した。被験者をスクリーニング時のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値及び総ビリルビン値を用いた NCI-ODWG の肝機能障害基準に従って再分類した。CP 分類群と同様に、ANCOVA による統計解析を実施した。

＜安全性＞

安全性のパラメータは、要約統計量を一覧又は要約で示した。バイタルサインの平均値及びベースラインからの平均変化量は図示した。

2.7.6.5.2 試験成績及び結論

被験者背景

本試験の被験者背景は LOXO-RET-18022 試験治験総括報告書 Table 8 に示した。

薬物動態の結果

軽度、中等度及び重度の肝機能障害被験者（各 8 例）並びに正常肝機能被験者（12 例）にセルペルカチニブ 160 mg を単回経口投与したとき、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、多相性の PK プロファイルを示すことが示唆された。各被験者群の $t_{1/2}$（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。

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、正常肝機能被験者と比べて軽度肝機能障害被験者で増加した。解析結果として、軽度肝機能障害被験者を正常肝機能被験者と比較したとき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 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 $AUC_{0-\infty,u}$ 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。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、正常肝機能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。解析結果として、中等度肝機能障害被験者を正常肝機能被験者と比較したとき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。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、正常肝機能被験者と比べて重度肝機能障害被験者で顕著な増加を示した。解析結果として、重度肝機能障害被験者を正常肝機能被験者と比較したとき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 $AUC_{0-t,u}$ は 100%を大きく上回った。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。

被験者集団、性別、年齢及び BMI を共変量とした ANCOVA を用いた統計解析では、正常肝機能被験者と比べて重度肝機能障害被験者でセルペルカチニブの曝露量（$AUC_{0-\infty}$及び AUC_{0-t}）が統計学的に有意に増加することが確認された。また、正常肝機能被験者と比べて軽度又は中等度の肝機能障害被験者では曝露量のパラメータ（C_{max} 又は AUC）に統計学的に有意な差はみられなかった。

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 の幾何平均値は正常肝機能被験者並びに軽度、中等度及び重度肝機能障害被験者でそれぞれ 0.0389、0.0395、0.0429 及び 0.0771 であり、肝機能障害の重症度に伴って若干増加した。

概して、特に正常肝機能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 $AUC_{0-\infty}$の幾何変動係数（coefficient of variation : 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。

NCI-ODWG 分類を用いた事後解析

NCI-ODWG の肝機能障害基準を用いてセルペルカチニブ及び非結合型セルペルカチニブの PK を事後解析した。上述のとおり、NCI-ODWG の肝機能障害基準に基づいて分類した正常肝機能被験者は 22 例、軽度肝機能障害被験者 4 例、中等度肝機能障害被験者 5 例、重度肝機能障害被験者 5 例であった。

NCI-ODWG 分類では、軽度、中等度及び重度の肝機能障害被験者のセルペルカチニブの $AUC_{0-\infty}$は、正常肝機能被験者と比べてそれぞれ 7%、32%及び 77%増加した。非結合型セルペルカチニブ濃度では、肝機能障害被験者で曝露量がより大きくなることがより明確になった。軽度、中等度及び重度の肝機能障害被験者の非結合型セルペルカチニブの $AUC_{0-\infty,u}$ は、正常肝機能被験者と比べてそれぞれ 11%、96%及び 286%増加した。

肝機能障害の分類法にかかわらず、各群内での曝露量の被験者間変動は大きかった。特に、C_{max} の CV%は CP 分類の肝機能が正常、軽度肝機能障害、中等度肝機能障害及び重度肝機能障害でそれぞれ 129.8%、78.0%、185.6%及び 72.3%、NCI-ODWG 分類の肝機能が正常並びに軽度、中等度及び重度肝機能障害でそれぞれ 115.5%、28.1%、211.4%及び 94.3%であった。

安全性の結果

安全性及び忍容性は、CP 分類基準を用いた肝機能障害被験者群ごとに要約した。試験期間中に死亡及び重篤な有害事象はみられず、有害事象により治験を中止した被験者もいなかった。全体では、36 例中 7 例（19.4%）に計 10 件の有害事象が発現した（LOXO-RET-18022 試験治験総括報告書 Table 18 参照）。正常肝機能被験者 1 例及び軽度肝機能障害被験者 1 例に発現したグレード 2（中等度）のウイルス性胃腸炎［基本語（preferred term : PT）：ウイルス性胃腸炎］2 例を除き、すべての有害事象はグレード 1（軽度）であった。中等度の有害事象 2 件はセルペルカチニブと因果関係なしと判定され、発現から約 2 日後に回復した。

発現割合は軽度肝機能障害被験者で 8 例中 5 例（62.5%）7 件と最も高く、中等度又は重度の肝機能障害被験者では有害事象は報告されず、正常肝機能被験者では 2 例（16.7%）3 件のみであった。全体では、セルペルカチニブと関連ありと治験担当医師により判定された有害事象は 3 例（8.3%）で報告された計 6 件であり、これらはすべて正常肝機能又は軽度肝機能障害の被験者に発現した。因果関係の有無にかかわらず、試験期間中に最も多くみられた有害事象（器官別大分類）は神経系障害（10 件中 4 件）であった。神経系障害は 3 例で報告され、内訳は頭痛（PT : 頭痛）、めまい（PT : 浮動性めまい）及び傾眠（PT : 傾眠）であった。すべての有害事象は試験終了時までに回復したと判定された。

臨床検査値（平均値）の経時的変化に顕著な変化はみられず、各群の肝機能障害の状態との一貫性は認められなかった。また、血清中グルコースに臨床的に意味のある増加を認め高血糖

（PT：高血糖）の有害事象として報告された 1 例を除き、各被験者で生化学検査、血液学検査、血液凝固能検査又は尿検査に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

セルペルカチニブ 160 mg を単回経口投与したとき、軽度、中等度及び重度の肝機能障害被験者では仰臥位収縮期血圧のベースラインからの見かけの平均変化量が増加し、正常肝機能被験者では減少した。肝機能障害群では試験期間中のベースラインからの最大平均変化量は 9～10 mmHg 増加であったのに対し、正常肝機能被験者群では 5 mmHg 減少であった。肝機能障害被験者の多く（62.5%）は試験開始時に高血圧に罹患していた。これらの被験者の多くは試験期間中に降圧薬を服用していたものの、高血圧が肝機能障害被験者における投与後の平均収縮期血圧のベースラインからの変化量増加に寄与した可能性がある。進行中又は最近のセルペルカチニブの臨床試験結果に基づくと、最も多くみられた薬剤に関連した有害事象は高血圧であった。しかし、本試験では各被験者で臨床的に意味のある所見は認められず、高血圧も報告されなかった。

試験期間中、12 誘導心電図のパラメータ及び各被験者の 12 誘導心電図の波形に臨床的に意味のある所見は認められなかった。

結論

CP 分類

- 正常肝機能被験者及び肝機能障害被験者にセルペルカチニブを単回経口投与したとき、投与後 1.50～2.00 時間の T_{max}（中央値）で速やかに吸収され、22.4～41.3 時間の $t_{1/2}$ で消失した。正常肝機能被験者と比べて、軽度及び中等度の肝機能障害被験者では消失時間の延長傾向は見られなかったが、重度肝機能障害被験者では $t_{1/2}$ が若干延長した。
- 正常肝機能被験者と比べて、軽度肝機能障害被験者のセルペルカチニブの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の平均値はそれぞれ約 69%及び 26%増加し、非結合型セルペルカチニブの $C_{max,u}$ 及び $AUC_{0-\infty,u}$ の平均値はそれぞれ約 78%及び 33%増加した。
- 正常肝機能被験者と比べて、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 $AUC_{0-\infty}$並びに非結合型セルペルカチニブの $C_{max,u}$ 及び $AUC_{0-\infty,u}$ に影響はみられなかった。
- 正常肝機能被験者と比べて、重度肝機能障害被験者のセルペルカチニブの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の平均値はそれぞれ約 20%及び 70%増加し、非結合型セルペルカチニブの $C_{max,u}$ 及び $AUC_{0-\infty,u}$ の平均値はそれぞれ約 132%及び 228%増加した。
- セルペルカチニブの血漿中タンパク結合率は高く、f_u は肝機能障害の重症度に伴って若干上昇傾向にあった。
- 本試験では、肝機能が正常並びに軽度、中等度及び重度の肝機能障害被験者にセルペルカチニブ 160 mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性は良好と判断された。
- 試験期間中に発現した有害事象の大半はグレード 1（軽度）であり、2 例がグレード 2（中等度）であった。試験期間中にグレード 3（重度）以上の有害事象や重篤な有害事象はみられなかった。すべての有害事象は試験終了時には回復した。
- 最も多くみられた薬剤関連の有害事象は神経系障害で、その内訳は 3 例に発現した頭痛 2 件、浮動性めまい 1 件、傾眠 1 件であった。
- 軽度、中等度及び重度の肝機能障害被験者では仰臥位収縮期血圧のベースラインからの平均変化量が顕著に増加し、正常肝機能被験者では減少した。しかし、その他のバイタルサ

イン、臨床検査値、12 誘導心電図のパラメータの平均変化量に顕著な経時的変化は認められなかった。

NCI-ODWG 分類

- セルペルカチニブ及び非結合型セルペルカチニブの曝露量（$AUC_{0-\infty}$及び $AUC_{0-\infty,u}$）は正常肝機能被験者と比べて、肝機能の重症度に伴い増加した。軽度、中等度及び重度の肝機能障害被験者ではセルペルカチニブの曝露量はそれぞれ 7%、32%及び 77%増加し、非結合型セルペルカチニブの曝露量は 11%、96%及び 286%増加した。

2.7.6.6 LOXO-RET-18023 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.3.2 項）

標題

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、並列コホート、単回投与試験

2.7.6.6.1 試験計画

実施医療機関数及び実施国

5 施設（米国）

試験実施期間

20■年 ■ 月 ■ 日（最初の被験者の組入れ日）～20■年■月■日（最後の被験者の試験完了日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的：

- 異なる重症度の腎機能障害（軽度、中等度及び重度）被験者にセルペルカチニブを単回経口投与したときの薬物動態（pharmacokinetics：PK）を、マッチングした健康被験者と比較して評価する。

副次目的：

- 腎機能障害被験者にセルペルカチニブを単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
- 腎機能障害被験者にセルペルカチニブを単回経口投与したときの尿中 PK を、マッチングした健康被験者と比較して評価する。

試験デザイン

本試験は、軽度、中等度又は重度の腎機能障害被験者にセルペルカチニブを単回経口投与したときのセルペルカチニブの PK を、年齢、BMI（Body Mass Index）及び性別でマッチングした健康被験者と比較して評価する非無作為化、非盲検、多施設、並列コホート試験であった。

本試験には成人男女計 37 例を組み入れた。

腎機能障害は以下のとおり判定した（FDA 2010）。

Cohort	Renal Function	eGFR (mL/min/1.73 m^2) *
1	Healthy Matched Control	≥90 **
2	Mild	60≤eGFR < 90
3	Moderate	30≤eGFR < 60
4	Severe (not on dialysis)	< 30
	* Estimated glomerular filtration rate (eGFR) based on Modification of Diet in Renal Disease (MDRD equation at screening. Baseline eGFR was obtained for all subjects (i.e., subjects with RI and healthy matched control subjects) by taking the mean of the eGFR obtained from screening and from historical values within a 3-month period from screening. If no historical measurement was available, a second screening eGFR sample was taken during the screening period (≥ 14 days apart) and the mean of the 2 values was used as the Baseline eGFR for cohort assignment. Individual eGFR values recorded for each measurement contributing to the subject mean baseline value must fall within the specified eGFR ranges for each cohort (i.e., healthy, mild, moderate, and severe) to categorize subjects' renal impairment status. ** For healthy matched control subjects, a single assessment of actual creatinine clearance computed over a 24-hour urine collection may have been used in place of the eGFR (based on the MDRD equation), at the Principal Investigator's (PI) discretion.	

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。軽度腎機能障害被験者 1 例では、推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate：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。そのため、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採用した。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。しかし、いずれの腎機能障害コホートに対しても複数例に対応する健康被験者はいなかった。

スクリーニングはセルペルカチニブ投与前 28 日以内に実施した。

Day 1 にセルペルカチニブを単回投与した。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。

安全性は、試験期間を通して臨床的評価及び臨床検査値測定を複数回実施することによってモニタリングした。

被験者は治験実施機関に指定された日（Day −1）から投与期間終了日（Day 8）まで治験実施機関に入院した。投与期間終了日は被験者がすべての手順を終えて退院した日と定義した。治験責任医師もしくは被指名人又は治験依頼者は入院継続を要請することができた。

治験実施機関はセルペルカチニブの投与を受けたすべての被験者（治験を早期中止した被験者を含む）に対して、電話連絡による追跡調査を試験期間終了日に実施した。試験期間終了／追跡調査の電話連絡は投与終了後 7 日以内（±2 日）に実施し、薬剤に関連した有害事象又は重篤な有害事象の発現の有無を判定した。

被験者数

男女被験者計 37 例が試験に組み入れられ、全例が試験を完了した。安全性解析対象集団には全 37 例を含めたが、PK 解析対象集団は 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。

主な選択基準

スクリーニング時点で、年齢が 18～70 歳、BMI が 18.0～40.0 kg/m^2 の腎機能障害に関連する選択基準以外健康な成人男女（女性は妊娠する可能性のないもののみ）とした。

治験薬の用量及び投与方法

本試験では、セルペルカチニブ 160 mg（80 mg カプセル剤 × 2）を約 240 mL の水とともに投与した。投与 2 時間以上前から投与後 1 時間以上は絶食（飲水を除く）とした。

試験期間

被験者は治験実施機関に指定された日（Day −1）から投与期間終了日（Day 8）の試験手順が完了するまで治験実施機関に入院した。

評価項目

＜薬物動態＞

各コホートの Day 1 において、セルペルカチニブの血漿中総濃度及び非結合型濃度測定用血液検体を採取した。セルペルカチニブの血漿中総濃度測定用検体は投与前並びに投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24、36、48、72、96、120、144 及び 168 時間に採取した。血漿中非結合型セルペルカチニブ濃度は、セルペルカチニブ投与前に採取した血液検体に既知量のセルペルカチニブを添加して測定したセルペルカチニブの総濃度及び非結合型濃度から非結合型分率（fraction unbound：f_u）を算出し、f_u に各時点の血漿中総濃度を乗じて算出した。

血漿中総セルペルカチニブ濃度–時間データから、ノンコンパートメント解析にて以下の PK パラメータを算出した。

- 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 concentration-time curve (AUC) from Hour 0 to the last measurable concentration：AUC_{0-t}］

- 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（AUC extrapolated to infinity：$AUC_{0\text{-}inf}$）
- AUC 外挿部分が $AUC_{0\text{-}inf}$ に占める割合（percentage extrapolation for AUC：$AUC\%_{extrap}$）
- 最高血漿中濃度（maximum observed concentration：C_{max}）
- 最高血漿中濃度到達時間（time to maximum observed concentration：T_{max}）
- 終末相での消失速度定数（apparent terminal elimination rate constant：K_{el}）
- 終末相での消失半減期（apparent terminal elimination half-life：$t_{1/2}$）
- 見かけのクリアランス（apparent systemic clearance：CL/F）
- 終末相での見かけの分布容積（apparent volume of distribution during the terminal phase：V_z/F）

血漿中非結合型セルペルカチニブ濃度–時間データから、ノンコンパートメント解析にて以下の PK パラメータを算出した。

- 非結合型セルペルカチニブの $AUC_{0\text{-}t}$（unbound $AUC_{0\text{-}t}$：$AUC_{0\text{-}t,u}$）
- 非結合型セルペルカチニブの $AUC_{0\text{-}inf}$（unbound $AUC_{0\text{-}inf}$：$AUC_{0\text{-}inf,u}$）
- 非結合型セルペルカチニブの C_{max}（unbound C_{max}：$C_{max,u}$）
- 非結合型セルペルカチニブの K_{el}（unbound K_{el}：$K_{el,u}$）
- 非結合型セルペルカチニブの CL/F（unbound CL/F：$CL/F_{,u}$）
- 非結合型セルペルカチニブの V_z/F（unbound V_z/F：$V_z/F_{,u}$）

尿検体を、投与前（スポット尿）並びに投与後 0～4、4～8、8～12、12～24、24～48、48～72、72～96、96～120、120～144 及び 144～168 時間に採取した。

尿中のセルペルカチニブ濃度から、以下の PK パラメータを算出した。

- 採取間隔ごとの尿中排泄量（amount of unchanged LOXO-292 excreted during urine collection interval from t1 to t2：$Ae_{t1\text{-}t2}$）
- 累積尿中排泄量（total amount of LOXO-292 excreted unchanged in the urine over the entire urine collection period [0-t hours]：CumAe）
- 腎クリアランス（renal clearance：CLr）
- 累積尿中排泄率（percent of dose excreted unchanged into urine from time 0 to the time at the end of the urine collection interval：Cum%Dose）

＜安全性＞

安全性は、臨床検査値、身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図及び有害事象に基づき評価した。

解析方法

＜薬物動態＞

血漿

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総濃度及び非結合型濃度をコホート別及び時点別に一覧に示し、要約した。タンパク結合の評価では、PK 解析対象集団に含めたすべての被験者を対象として、バッファーチャンバー（buffer chamber：BC）中濃度及び血漿チャンバー（plasma chamber：PC）中濃度、回収率（%）、セルペルカチニブの f_u をコホート別に一覧に示し、要約した。セルペルカチニブの血漿中総濃度及び非結合型濃度並びにタンパク結合評価のデータは生体試料分析実施機関から受領した結果と同じ精度で示した。すべての規定の時点及び採取間隔に対して、要約統計量［例数（n）、算術平均値、標準偏差（standard deviation：SD）、変動係数（coefficient of variation：CV%）、標準誤差（standard error of the mean：SEM）、最小値、中央値、最大値など］を算出した。

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総濃度及び非結合型濃度の PK パラメータをコホート別に一覧に示し、要約した。セルペルカチニブの血漿中総濃度及び非結合型濃度の PK パラメータに対して、要約統計量［n、算術平均値、SD、CV%、SEM、最小値、中央値、最大値、幾何平均値、幾何 CV%（geometric CV%：Geom CV%）及び幾何平均値の 90%信頼区間（confidence interval：CI）（$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、C_{max} のみ）］を算出した。

尿

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尿中排泄をコホート別及び採取間隔別に一覧に示し、要約した。セルペルカチニブの尿中排泄は生体試料分析実施機関から受領した結果と同じ精度で示した。すべての採取間隔に対して、要約統計量［n、算術平均値、SD、CV%、SEM、最小値、中央値、最大値など］を算出した。評価可能な 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尿中 PK パラメータをコホート別に一覧に示し、要約した。セルペルカチニブの尿中 PK パラメータに対して、要約統計量（n、算術平均値、SD、CV%、SEM、最小値、中央値、最大値、幾何平均値、及び Geom CV%）を算出した。

主要解析

自然対数変換したセルペルカチニブの PK パラメータ（総セルペルカチニブ：$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max}、非結合型セルペルカチニブ：$AUC_{0\text{-}t,u}$、$AUC_{0\text{-}inf,u}$ 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 で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、幾何平均値の比（geometric mean ratio：GMR）及びその 90% CI を示した。

共分散分析

自然対数変換したセルペルカチニブの PK パラメータ（総セルペルカチニブ：AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、C_{max}、非結合型セルペルカチニブ：$AUC_{0-t,u}$、$AUC_{0-inf,u}$ 及び $C_{max,u}$）に対して、共分散分析（analysis of covariance：ANCOVA）を実施し、各腎機能障害がセルペルカチニブの PK に及ぼす影響を評価した。ANCOVA は各腎機能障害被験者集団（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）をカテゴリカル因子、性別をカテゴリカル共変量、年齢及び BMI を連続共変量とした。

自然対数変換したセルペルカチニブの PK パラメータ（総セルペルカチニブ：AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}及び C_{max}、非結合型セルペルカチニブ：$AUC_{0-t,u}$、$AUC_{0-inf,u}$及び $C_{max,u}$）の 2 つのコホート間の最小二乗平均値（least-square means：LSM）の差及びその 90% CI を累乗して元の尺度に戻し、LSM の比及びその 90% CI を算出した。これらの比は健康被験者に対する割合として示した。また、幾何 LSM、GMR 及びその 90% CI を示した。

＜安全性＞

すべての安全性及び忍容性のデータは、被験者及び評価時点（再検査、規定時点以外の評価及び早期中止を含む）別に、時系列に一覧に示した。

2.7.6.6.2　試験成績及び結論

被験者背景

本試験の被験者背景は LOXO-RET-18023 試験治験総括報告書 Table 11-1 に示した。

薬物動態の結果

血漿中の総セルペルカチニブ

血漿中セルペルカチニブの PK パラメータを以下の表に要約した。

表 2.7.6.6-1　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総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-inf} (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]
V_z/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]

Note: LOXO-292 = Selpercatinib
All subjects received a single oral dose of 160 mg LOXO-292 following a 2-hour fast.
RI = Renal impairment
AUCs 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: Study LOXO-RET-18023 CSR Tables 14.2.1.5 to 14.2.1.8

本試験では、すべてのコホートで $AUC\%_{extrap}$ の算術平均値は 2%未満であり、血漿中セルペルカチニブの PK を適切に評価できた。セルペルカチニブの全身曝露量（AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}）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、対応する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）した結果を以下の表に示した。

表 2.7.6.6-2 セルペルカチニブ 160 mg を単回投与時の血漿中総セルペルカチニブの PK パラメータの統計学的比較（軽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)	8	104.04	80.80 - 133.96	0.7752
AUC_{0-inf} (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

Note: LOXO-292 = Selpercatinib
All subjects received a single oral dose of 160 mg LOXO-292 following a 2-hour fast.
RI = Renal impairment
Parameters were ln-transformed prior to analysis and n is the number of paired differences (i.e., RI – Healthy).
Geometric Mean Ratio (GMR) and 90% confidence intervals (CIs) 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-inf} 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 パラメータを健康対照被験者と統計学的に比較（対応のある t 検定）した結果を以下の表に示した。

表 2.7.6.6-3 セルペルカチニブ 160 mg を単回投与時の血漿中総セルペルカチニブの PK パラメータの統計学的比較（中等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)	8	171.86	120.41 - 245.28	0.0235
AUC_{0-inf} (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

Note: LOXO-292 = Selpercatinib
All subjects received a single oral dose of 160 mg LOXO-292 following a 2-hour fast.
RI = Renal impairment
Parameters were ln-transformed prior to analysis and n is the number of paired differences (i.e., RI – Healthy).
Geometric Mean Ratio (GMR) and 90% confidence intervals (CIs) 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 14.2.1.11

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_{0-t} 及び AUC_{0-inf} はそれぞれ約 72%、C_{max} は約 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）した結果を以下の表に示した。

表 2.7.6.6-4 セルペルカチニブ 160 mg を単回投与時の血漿中総セルペルカチニブの PK パラメータの統計学的比較（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-inf} (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

Note: LOXO-292 = Selpercatinib
All subjects received a single oral dose of 160 mg LOXO-292 following a 2-hour fast.
RI = Renal impairment
Parameters were ln-transformed prior to analysis and n is the number of paired differences (i.e., RI – Healthy).
Geometric Mean Ratio (GMR) and 90% confidence intervals (CIs) 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 14.2.1.12

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-inf} はそれぞれ約 23%及び 24%増加したが、C_{max} は約 16%減少した。

尿中のセルペルカチニブ

尿中セルペルカチニブの PK パラメータを以下の表に要約した。

表 2.7.6.6-5 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]

Note: LOXO-292 = Selpercatinib
All subjects received a single oral dose of 160 mg LOXO-292 following a 2-hour fast.
RI = Renal impairment
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
Healthy Matched Control Subjects with eGFR > 90 mL/min per 1.73 m^2
CumAe = Cumulative amount excreted
Cum%Dose = Cumulative percentage of administered dose excreted
CLr = Renal clearance, calculated as CumAe/AUC_{0-168} (unless otherwise specified)
The CLr for 1 subject with severe RI and 1 subject with mild RI was calculated using the cumulative Ae and AUC up to 144 hours.
The CLr for 1 subject with mild RI was calculated using the cumulative Ae and AUC up to 96 hours.
Parameters are presented as arithmetic mean (± SD).
Source: Study LOXO-RET-18023 CSR Tables 14.2.5.5 to 14.2.5.8

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（CumAe、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。

血漿中の非結合型セルペルカチニブ

血漿中の非結合型セルペルカチニブの PK パラメータを以下の表に要約した。

表 2.7.6.6-6 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]
$AUC_{0\text{-}inf,u}$ (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]
$V_z/F_{,u}$ (L)	8214 ± 4487.5 [n = 8]	7697 ± 3676.1 [n = 8]	14340 ± 12842 [n = 7]	12700 ± 9498.5 [n = 10]

Note: LOXO-292 = Selpercatinib
All subjects received a single oral dose of 160 mg LOXO-292 following a 2-hour fast.
RI = Renal impairment
AUCs 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

血漿中非結合型セルペルカチニブの全身曝露量（$AUC_{0\text{-}t,u}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf,u}$）及びピーク濃度（$C_{max,u}$）の幾何平均値は、血漿中総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 $AUC_{0\text{-}t,u}$、$AUC_{0\text{-}inf,u}$ 及び $C_{max,u}$ のばらつきは、総セルペルカチニブより大きかった。

軽度腎機能障害被験者での血漿中非結合型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）した結果を以下の表に示した。

表 2.7.6.6-7 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 パラメータの統計学的比較（軽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
$AUC_{0\text{-}t,u}$ (ng*hr/mL)	8	106.84	85.64 - 133.29	0.5886
$AUC_{0\text{-}inf,u}$ (ng*hr/mL)	8	106.65	85.51 - 133.01	0.5983
$C_{max,u}$ (ng/mL)	8	129.60	90.77 - 185.05	0.2102

Note: LOXO-292 = Selpercatinib
All subjects received a single oral dose of 160 mg LOXO-292 following a 2-hour fast.
RI = Renal impairment
Parameters were ln-transformed prior to analysis and n is the number of paired differences (i.e., RI – Healthy).
Geometric Mean Ratio (GMR) and 90% confidence intervals (CIs) 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 14.2.3.14

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 $AUC_{0\text{-}t,u}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf,u}$ は同程度であったが、$C_{max,u}$ は約 30%増加した。概して、非結合型セルペルカチニブと総セルペルカチニブの GMR（軽度腎機能障害被験者／被験者）は同様の結果であった。

中等度腎機能障害被験者での血漿中非結合型セルペルカチニブの PK パラメータを健康対照被験者と統計学的に比較（対応のある t 検定）した結果を以下の表に示した。

表 2.7.6.6-8 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 パラメータの統計学的比較（中等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
$AUC_{0\text{-}t,u}$ (ng*hr/mL)	8	188.38	132.94 - 266.96	0.0108
$AUC_{0\text{-}inf,u}$ (ng*hr/mL)	8	188.75	133.22 - 267.43	0.0106
$C_{max,u}$ (ng/mL)	8	166.90	83.45 - 333.77	0.2042

Note: LOXO-292 = Selpercatinib
All subjects received a single oral dose of 160 mg LOXO-292 following a 2-hour fast.
RI = Renal impairment
Parameters were ln-transformed prior to analysis and n is the number of paired differences (i.e., RI – Healthy).
Geometric Mean Ratio (GMR) and 90% confidence intervals (CIs) 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 14.2.3.15

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 $AUC_{0\text{-}t,u}$、$AUC_{0\text{-}inf,u}$ 及び $C_{max,u}$ はそれぞれ約 88%、89%及び 67%増加した。非結合型セルペルカチニブの全身曝露量及びピーク濃度から得られた GMR（中等度腎機能障害被験者／健康被験者）は総セルペルカチニブの解析結果から得られた値と比べて若干高かった。

重度腎機能障害被験者での血漿中非結合型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）した結果を以下の表に示した。

表 2.7.6.6-9 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
$AUC_{0\text{-}t,u}$ (ng*hr/mL)	7	151.76	88.40 - 260.53	0.1843
$AUC_{0\text{-}inf,u}$ (ng*hr/mL)	7	153.63	89.20 - 264.63	0.1758
$C_{max,u}$ (ng/mL)	7	103.53	56.66 - 189.18	0.9147

Note: LOXO-292 = Selpercatinib
All subjects received a single oral dose of 160 mg LOXO-292 following a 2-hour fast.
RI = Renal impairment
Parameters were ln-transformed prior to analysis and n is the number of paired differences (i.e., RI – Healthy).
Geometric Mean Ratio (GMR) and 90% confidence intervals (CIs) 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 14.2.3.16

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 $AUC_{0\text{-}t,u}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf,u}$ はそれぞれ約 52%及び 54%増加したが、$C_{max,u}$ は同程度であった。非結合型セルペルカチニブの全身曝露量及びピーク濃度から得られた GMR（重度腎機能障害被験者／健康被験者）は総セルペルカチニブの解析結果から得られた値と比べて高かった。

安全性の結果

試験期間中に死亡、重篤な有害事象、有害事象による試験中止はみられなかった。全体では、37 例中 11 例（30%）に計 19 件の有害事象が認められ、有害事象の発現割合はコホート間で同様であった（LOXO-RET-18023 試験治験総括報告書 Table 12-1）。すべての有害事象はグレード 1（軽度）で、大半（13/19 件）は治験責任医師によりセルペルカチニブと因果関係ありと判定された。本試験で身体所見、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図データにセルペルカチニブ投与と関連した傾向はみられなかった。すべての有害事象は投与期間終了時までに回復した。

結論

- 軽度、中等度及び重度腎機能障害被験者をマッチングした健康被験者と比較したとき、血漿中総セルペルカチニブの全身曝露量（AUC）はそれぞれ約 4%、72%及び 24%増加し、血漿中非結合型セルペルカチニブの全身曝露量（$AUC_{,u}$）はそれぞれ約 7%、89%及び 54%増加した。
- 血漿セルペルカチニブのピーク濃度（C_{max}）は、マッチングした健康被験者と比較して軽度及び中等度腎機能障害被験者では約 26%及び 52%増加したが、重度腎機能障害被験者では約 16%減少した。軽度、中等度及び重度腎機能障害被験者をマッチングした健康被験者と比較したとき、血漿中非結合型セルペルカチニブのピーク濃度（$C_{max,u}$）はそれぞれ約 30%、67%及び 4%増加した。
- 血漿中セルペルカチニブの $t_{1/2}$ は、軽度及び中等度腎機能障害被験者並びに健康被験者では同程度であった（22.6～27.1 時間）が、重度腎機能障害被験者では延長した（33.8 時間）。

- すべてのコホートで血漿中セルペルカチニブのタンパク結合率は高かった。健康被験者並びに軽度、中等度及び重度腎機能障害被験者での f_u の算術平均値はそれぞれ 0.0272、0.0289、0.0298 及び 0.0352 であった。
- 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間隔時点での Cum%Dose 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。セルペルカチニブの CLr は健康被験者、軽度、中等度及び重度腎障害被験者でそれぞれ 736、642、480 及び 315 mL/hr であった。
- 健康被験者及び軽度から重度の腎機能障害被験者にセルペルカチニブ 160 mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性は、おおむね良好であることが示唆された。

【参考文献】

[FDA] Food and Drug Administration; Guidance for Industry: Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function — Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling. Revision 1. Available at: https://www.fdanews.com/ext/resources/files/archives/8/8551_Draft.pdf. Published Mar 2010. Accessed Nov 5, 2020.

2.7.6.7 LOXO-RET-18014 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.4.1 項）

標題

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

2.7.6.7.1 試験計画

実施医療機関数及び実施国

1 施設（米国）

試験実施期間

20■年■月 ■ 日（最初の被験者の登録日）～20■年■月 ■ 日（最後の被験者への連絡日）

開発の相

第 I 相

目的

パート 1（イトラコナゾール）

主要目的：

- 強力なチトクローム P450（cytochrome P450：CYP）3A4 及び P-糖タンパク質阻害作用を示すイトラコナゾールの反復投与が、セルペルカチニブの単回投与時の薬物動態（pharmacokinetics：PK）に及ぼす影響を評価する。

副次目的：

- セルペルカチニブを単独で単回投与、又はイトラコナゾールの反復投与と併用して単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

パート 2（リファンピシン）

主要目的：

- P-糖タンパク質阻害作用を示すリファンピシンの単回投与、並びに強力な CYP3A4 及び P-糖タンパク質誘導作用を示す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 に及ぼす影響を評価する。

副次目的：

- セルペルカチニブを単独で単回投与、又はリファンピシンの単回投与もしくは反復投与と併用して単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

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。スクリーニングは、初回投与前 28 日以

内に実施した。いずれのパートも、治験依頼者の判断で被験者を入れ替え可能としたが、本試験では被験者の入れ替えはなかった。

パート 1（イトラコナゾール）

Period 1 の Day 1 にセルペルカチニブ 160 mg を単回投与し、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 時間まで採取した。Period 2 では、Day −4 から Day 7 までの 11 日間、イトラコナゾール 200 mg を 1 日 1 回反復経口投与し、Day 1 のみセルペルカチニブ 160 mg 単回経口投与を併用した。セルペルカチニブの血漿中濃度測定用血液検体は、Day 1 の投与後 168 時間まで採取した。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。被験者は、治験実施機関から指定された入院日（Period 1 の Day −1）から Period 2 の Day 8 まで当該施設に入院し、予定された採血などの試験手順をすべて実施後に退院した。

センチネル群の 3 例が先行して試験を開始し、Period 1 及び Period 2 の Day 1 にセルペルカチニブ 160 mg を投与した。Period 2 の最終評価後、治験責任医師は治験依頼者と協働して安全性及び忍容性に関するすべてのデータを精査し、パート 1 の残りの被験者に投与するセルペルカチニブの用量調整が必要であるか否かを検討した。パート 1 では、12 例すべてにセルペルカチニブ 160 mg を投与した。

全試験期間を通して安全性をモニタリングした。

パート 2（リファンピシン）

Period 1 の Day 1 にセルペルカチニブ 160 mg を単回経口投与し、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 時間まで採取した。Period 2 では、Day 1 から Day 16 までの 16 日間、リファンピシン 600 mg を 1 日 1 回反復経口投与し、Day 1 及び Day 10 のみセルペルカチニブ 160 mg 単回経口投与を併用した。セルペルカチニブの血漿中濃度測定用血液検体は、Day 1 の投与後 24 時間及び Day 10 の投与後 168 時間まで採取した。また、早朝尿を Period 2 の Day 1、4、8 及び 10 に採取した（CYP3A 誘導作用を評価するために尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール及び尿中遊離コルチゾールの濃度を測定する場合に備えて保管した）。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。被験者は治験実施機関指定の入院日（Period 1 の Day −1）から Period 2 の Day 17 まで当該施設に入院し、予定された採血などの試験手順を実施後に退院した。

全試験期間を通して安全性をモニタリングした。

パート 1 及びパート 2

被験者は、パート 1 では Period 1 の Day −1 から Period 2 の Day 8 まで、パート 2 では Period 1 の Day −1 から Period 2 の Day 17 までの全試験期間にわたって治験実施機関に入院した。治験責任医師等が必要と判断した場合は、規定の期間を超えて入院を継続することとした。治験実施機関は、治験薬の最終投与から約 7 日後に、治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者に電話等の一般的な手段で連絡を取り、退院後に治験薬に関連する有害事象が認められたか否かを確認した。

被験者数

本試験には 24 例が組み入れられ、全例が試験を完了した。安全性及び PK 解析対象集団には、全 24 例を含めた。

主な選択基準

スクリーニング時点で、年齢が 18～55 歳、BMI（Body Mass Index）が 18.0～32.0 kg/m^2 の健康な成人男女（女性は妊娠する可能性がないもののみ）を組み入れた。

治験薬の用量及び投与方法

パート 1（イトラコナゾール）

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 30%）］
- イトラコナゾールカプセル（100 mg カプセル剤）

治験薬の投与方法を以下に示す。

- 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 にセルペルカチニブ 160 mg（80 mg カプセル剤 × 2）を投与した。イトラコナゾールの投与時間は、Period 2 の Day −4 の投与時間の前後 1 時間とした。

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。

パート 2（リファンピシン）

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 30%）］
- リファンピシンカプセル（米国薬局方 300 mg カプセル剤）

治験薬の投与方法を以下に示す。

- 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 にセルペルカチニブ 160 mg（80 mg カプセル剤 × 2）を投与した。リファンピシンの投与時間は、Period 2 の Day 1 の投与時間の前後 1 時間とした。

Period 1 及び Period 2 の Day 1 並びに Period 2 の Day 10 は、いずれも一晩絶食後にセルペルカチニブを投与した。Period 2 の Day 1 及び 10 を除く投与日では、リファンピシンを空腹時に投与した。いずれの治験薬も、約 240 mL の水とともに経口投与した。

試験期間

各被験者のスクリーニングを含む試験期間は、パート 1 が約 54 日間、パート 2 が約 59 日間であった。各パートは 2 つの Period で構成され、Period 1 と Period 2 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。

評価項目

＜薬物動態＞

パート 1

Period 1 及び Period 2 において、セルペルカチニブの血漿中濃度測定用血液検体を Day 1 の投与前並びに投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間に採取した。

セルペルカチニブを単独投与時及びイトラコナゾールと併用投与時の血漿中セルペルカチニブ濃度–時間データから、ノンコンパートメント解析にて以下の PK パラメータを算出した。

- 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 concentration versus time curve (AUC) from time zero to time of the last measurable concentration：$AUC_{0\text{-}t}$］
- 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 concentration versus time curve from time zero to infinity：$AUC_{0\text{-}inf}$）
- AUC 外挿部分が $AUC_{0\text{-}inf}$ に占める割合（percent of $AUC_{0\text{-}inf}$ extrapolated：$AUC\%_{extrap}$）
- 最高血漿中濃度（maximum plasma concentration：C_{max}）
- 最高血漿中濃度到達時間（time of maximum observed plasma drug concentration：T_{max}）
- 終末相での消失速度定数（apparent terminal elimination rate constant; represents the fraction of drug eliminated per unit time：K_{el}）
- 見かけのクリアランス（apparent clearance after oral (extravascular) administration：CL/F）
- 終末相での消失半減期（elimination half-life：$t_{1/2}$）

パート 2

セルペルカチニブの血漿中濃度測定用血液検体を、Period 1 の Day 1 及び Period 2 の Day 10 の投与前並びに投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間、Period 2 の Day 1 の投与前並びに投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12 及び 24 時間に採取した。

セルペルカチニブを単独投与時及びリファンピシンと併用投与時の血漿中セルペルカチニブ濃度–時間データから、ノンコンパートメント解析にて以下の PK パラメータを算出した。

- $AUC_{0\text{-}t}$

- 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 concentration versus time curve from zero to 24 h：AUC_{0-24}）（Day 1 のみ）
- AUC_{0-inf}
- $AUC\%_{extrap}$
- C_{max}
- T_{max}
- K_{el}
- CL/F
- $t_{1/2}$

＜安全性＞

安全性は、臨床検査値、身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図及び有害事象に基づき評価した。

解析方法

＜薬物動態＞

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を投与方法別（併用投与の有無）、評価日別（パート 2）、及び規定の時点別に一覧に示し、要約統計量［例数（n）、算術平均値、標準偏差（standard deviation：SD）、変動係数（coefficient of variation：CV%）、標準誤差（standard error of the mean：SEM）、最小値、中央値、最大値など］を算出した。

PK 解析対象集団に含まれるすべての被験者を対象として、血漿中セルペルカチニブの PK パラメータを投与方法別に一覧に示し、要約統計量［n、算術平均値、SD、CV%、SEM、最小値、中央値、最大値、幾何平均値、幾何 CV%（geometric CV%：Geom CV%）］を算出した。

パート 1 では、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 に及ぼす影響を評価するために、投与方法 A と投与方法 B の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-t}、AUC_{0-inf}、C_{max}）を比較した。

パート 2 では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 に及ぼす影響を評価するために、投与方法 C と投与方法 D（Period 2 の Day 1）の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}、C_{max}）を比較した。また、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 に及ぼす影響を評価するために、投与方法 C と投与方法 D（Period 2 の Day 10）の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-t}、AUC_{0-inf}、C_{max}）を比較した。

これらの比較には、SAS®の MIXED プロシージャによる分散分析（analysis of variance：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 パラメータの最小二乗平均値（least-squares mean：LSM）、LSM の差、標準誤差（standard error：SE）及び差の 90%信頼区間（confidence interval：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、幾何平均値比（geometric mean ratios：GMR）及び 90% CI を算出した。

＜安全性＞

すべての安全性及び忍容性に関するデータは、被験者及び評価時点（再検査、規定時点以外の評価及び早期中止を含む）別に、時系列に一覧で示した。

連続変数は、n、算術平均値、SD、最小値、中央値及び最大値で要約した。頻度は、必要に応じて、カテゴリカルデータで示した。

2.7.6.7.2 試験成績及び結論

被験者背景

本試験の被験者背景は LOXO-RET-18014 試験治験総括報告書 Table 11-1 に示した。

薬物動態の結果

パート 1

血漿中セルペルカチニブの PK パラメータを以下に要約した。

表 2.7.6.7-1 セルペルカチニブ単独単回投与時（投与方法 A）及び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）の血漿中セルペルカチニブの PK パラメータの要約（パート 1：PK 解析対象集団）

Pharmacokinetic Parameters	160 mg LOXO-292 (Treatment A)	MD 200 mg Itraconazole + 160 mg LOXO-292 (Treatment B)
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	22380 (31.8) [n = 12]	51570 (41.9) [n = 12]
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	22490 (31.4) [n = 12]	52450 (41.6) [n = 12]
$AUC\%_{extrap}$	0.3377 (82.1) [n = 12]	1.531 (48.1) [n = 12]
C_{max} (ng/mL)	1442 (79.7) [n = 12]	1880 (78.0) [n = 12]
T_{max} (hr)	1.502 (1.00, 24.01) [n = 12]	1.502 (1.50, 23.92) [n = 12]
K_{el} (1/hr)	0.03428 (0.0047764) [n = 12]	0.02493 (0.0026203) [n = 12]
$t_{1/2}$ (hr)	20.617 (3.1941) [n = 12]	28.098 (3.0183) [n = 12]
CL/F (L/hr)	7.474 (2.8297) [n = 12]	3.305 (1.5199) [n = 12]

Note: LOXO-292 = Selpercatinib
Abbreviations: MD = multiple doses, QD = once daily, SD = standard deviation
160 mg LOXO-292 (Treatment A): Single dose of 160 mg LOXO-292 (Part 1)
MD 200 mg Itraconazole + 160 mg LOXO-292 (Treatment B): Multiple doses of 200 mg itraconazole QD from Day -4 to Day 7 with a single dose of 160 mg LOXO-292 on Day 1 (Part 1)
AUCs and C_{max} are presented as geometric mean and geometric CV%
T_{max} are presented as Median (Minimum, Maximum)
Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD
Source: Study LOXO-RET-18014 CSR Tables 14.2.1.1.3 through 14.2.1.1.4

血漿中セルペルカチニブの AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の幾何平均値は、セルペルカチニブ単独単回投与時と比較してイトラコナゾール反復投与とセルペルカチニブ単回投与の併用時で顕著に増加した。$t_{1/2}$ の算術平均値は、セルペルカチニブ単独単回投与時と比較してイトラコナゾール反復投与とセルペルカチニブ単回投与の併用時で約 36%延長した。T_{max} の中央値は、各投与方法の間で同程度であった。

セルペルカチニブ単独単回投与時（投与方法 A）に対するイトラコナゾール反復投与とセルペルカチニブ単回投与を併用時（投与方法 B）の血漿中セルペルカチニブ PK パラメータの統計学的比較結果を、以下に要約した。

表 2.7.6.7-2　セルペルカチニブ単独単回投与時（投与方法 A）及び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 PK パラメータ統計学的比較結果
（パート 1：PK 解析対象集団）

	MD 200 mg Itraconazole + 160 mg LOXO-292 (Treatment B) (Test)		**160 mg LOXO-292 (Treatment A) (Reference)**				
Parameter	**Geometric LSM**	**n**	**Geometric LSM**	**n**	**GMR (%)**	**90% Confidence Interval**	**Intra-subject CV%**
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng*hr/mL)	51570	12	22380	12	230.41	199.05 - 266.70	20.15
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng*hr/mL)	52450	12	22490	12	233.28	201.56 - 270.00	20.14
C_{max} (ng/mL)	1880	12	1442	12	130.42	106.33 - 159.96	28.40

Note: LOXO-292 = Selpercatinib
Abbreviations: ANOVA = analysis of variance, GMR = geometric mean ratio, LSM = least-squares means, MD = multiple doses, QD = once daily, SD = standard deviation
160 mg LOXO-292 (Treatment A): Single dose of 160 mg LOXO-292 (Part 1)
MD 200 mg Itraconazole + 160 mg LOXO-292 (Treatment B): Multiple doses of 200 mg itraconazole QD from Day -4 to Day 7 with a single dose of 160 mg LOXO-292 on Day 1 (Part 1)
Geometric LSMs are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
GMR = 100*(B/A)
Intra-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[residual variance]-1).
Source: Study LOXO-RET-18014 CSR Table 14.2.1.1.6

血漿中セルペルカチニブの $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$及び C_{max} の幾何 LSM は、セルペルカチニブ単独単回投与時と比較して、イトラコナゾール反復投与とセルペルカチニブ単回投与を併用時でそれぞれ約 130%、133%及び 30%増加した。被験者間変動（CV%）の範囲は、約 20%～28%であった。

パート 2

血漿中セルペルカチニブの PK パラメータを以下に要約した。

表 2.7.6.7-3　セルペルカチニブ単独単回投与時（投与方法 C）、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）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 パラメータの要約（パート 2：PK 解析対象集団）

Pharmacokinetic Parameters	160 mg LOXO-292 (Treatment C)	600 mg Rifampin + 160 mg LOXO-292 on Day 1 (Treatment D)	MD 600 mg Rifampin + 160 mg LOXO-292 on Day 10 (Treatment D)
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	21070 (24.4) [n = 12]	14080 (39.2) [n = 12]	2784 (39.1) [n = 12]
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	21180 (23.9) [n = 12]	16310 (33.4) [n = 12]	2820 (38.9) [n = 12]
AUC_{0-24} (ng*hr/mL)	13240 (33.3) [n = 12]	14090 (39.2) [n = 12]	.
$AUC\%_{extrap}$	0.3405 (98.9) [n = 12]	12.33 (44.7) [n = 12]	1.081 (67.9) [n = 12]
C_{max} (ng/mL)	1364 (49.6) [n = 12]	1624 (52.6) [n = 12]	411.2 (40.3) [n = 12]
T_{max} (hr)	1.500 (1.00, 8.03) [n = 12]	2.003 (1.50, 3.01) [n = 12]	1.503 (1.00, 2.50) [n = 12]
K_{el} (1/hr)	0.03567 (0.0080627) [n = 12]	0.08861 (0.017055) [n = 12]	0.06487 (0.021752) [n = 12]
$t_{1/2}$ (hr)	20.437 (5.1657) [n = 12]	8.117 (1.7029) [n = 12]	12.508 (6.2399) [n = 12]
CL/F (L/hr)	7.758 (1.9819) [n = 12]	10.40 (4.5412) [n = 12]	60.12 (20.457) [n = 12]

Note: LOXO-292 = Selpercatinib
Abbreviations: MD = multiple doses, QD = once daily, SD = standard deviation
160 mg LOXO-292 (Treatment C): Single dose of 160 mg LOXO-292 (Part 2)
600 mg Rifampin + 160 mg LOXO-292 on Day 1 (Treatment D): Multiple doses of 600 mg rifampin QD from Day 1 to Day 16 with a single dose of 160 mg LOXO-292 on Day 1 (Part 2)
MD 600 mg Rifampin + 160 mg LOXO-292 on Day 10 (Treatment D): Multiple doses of 600 mg rifampin QD from Day 1 to Day 16 with a single dose of 160 mg LOXO-292 on Day 10 (Part 2)
AUCs and C_{max} are presented as geometric mean and geometric CV%
T_{max} are presented as Median (Minimum, Maximum)
Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD
Source: Study LOXO-RET-18014 CSR Tables 14.2.2.1.4 through 14.2.2.1.6

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（Day 1）の血漿中セルペルカチニブの AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値は、セルペルカチニブ単独単回投与時と比較して減少した。一方、AUC_{0-24} 及び C_{max} の幾何平均値は、セルペルカチニブ単独単回投与時と比較して、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で増加した。T_{max} の中央値は、セルペルカチニブ単独単回投与時と比較して、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でわずかに延長し、$t_{1/2}$ の算術平均値は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で短縮した。

リファンピシン反復投与とセルペルカチニブ単回投与を併用時（Day 10）の血漿中セルペルカチニブの AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の幾何平均値は、セルペルカチニブ単独単回投与時と比較して減少した。T_{max} の中央値は、いずれも同程度であった。$t_{1/2}$ の算術平均値は、セルペルカチニブ単独単回投与時と比較して、リファンピシン反復投与とセルペルカチニブ単回投与を併用時で短縮した。

セルペルカチニブ単独単回投与時（投与方法 C）に対する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（投与方法 D の Day 1）の血漿中セルペルカチニブ PK パラメータの統計学的比較結果を、以下に要約した。

表 2.7.6.7-4　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結果（パート 2：PK 解析対象集団）

	600 mg Rifampin + 160 mg LOXO-292 on Day 1 (Treatment D) (Test)		**160 mg LOXO-292 (Treatment C) (Reference)**				
Parameter	**Geometric LSM**	**n**	**Geometric LSM**	**n**	**GMR (%)**	**90% Confidence Interval**	**Intra-subject CV%**
AUC_{0-24} (ng*hr/mL)	14090	12	13240	12	106.48	82.24 - 137.84	36.34
C_{max} (ng/mL)	1624	12	1364	12	119.00	83.58 - 169.44	51.14

Note: LOXO-292 = Selpercatinib
Abbreviations: ANOVA = analysis of variance, QD = once daily, SD = standard deviation
160 mg LOXO-292 (Treatment C): Single dose of 160 mg LOXO-292 (Part 2)
600 mg Rifampin + 160 mg LOXO-292 on Day 1 (Treatment D): Multiple doses of 600 mg rifampin QD from Day 1 to Day 16 with a single dose of 160 mg LOXO-292 on Day 1 (Part 2)
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(D/C)
Intra-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[residual variance]-1).
Source: Study LOXO-RET-18014 CSR Table 14.2.2.1.8

血漿中セルペルカチニブの AUC_{0-24} 及び C_{max} の幾何 LSM は、セルペルカチニブ単独単回投与時と比較して、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（Day 1）で、それぞれ約 6.5%及び 19%増加した。被験者間変動（CV%）の範囲は、約 36%～51%であった。

セルペルカチニブ単独単回投与時（投与方法 C）に対するリファンピシン反復投与とセルペルカチニブ単回投与を併用時（投与方法 D の Day 10）との血漿中セルペルカチニブ PK パラメータの統計学的比較結果を、以下に要約した。

表 2.7.6.7-5　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結果（パート 2：PK 解析対象集団）

	MD 600 mg Rifampin + 160 mg LOXO-292 on Day 1 (Treatment D) (Test)		160 mg LOXO-292 (Treatment C) (Reference)				
Parameter	**Geometric LSM**	**n**	**Geometric LSM**	**n**	**GMR (%)**	**90% Confidence Interval**	**Intra-subject CV%**
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	2784	12	21070	12	13.21	10.77 - 16.21	28.44
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	2820	12	21180	12	13.31	10.88 - 16.29	28.04
C_{max} (ng/mL)	411.2	12	1364	12	30.14	21.98 - 41.32	45.11

Note: LOXO-292 = Selpercatinib
Abbreviations: ANOVA = analysis of variance, GMR = geometric mean ratio, LSM = least-squares means, MD = multiple doses, QD = once daily
160 mg LOXO-292 (Treatment C): Single dose of 160 mg LOXO-292 (Part 2)
MD 600 mg Rifampin + 160 mg LOXO-292 on Day 10 (Treatment D): Multiple doses of 600 mg rifampin QD from Day 1 to Day 16 with a single dose of 160 mg LOXO-292 on Day 10 (Part 2)
Geometric LSMs are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
GMR = 100*(D/C)
Intra-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[residual variance]-1).
Source: Study LOXO-RET-18014 CSR Table 14.2.2.1.9

血漿中セルペルカチニブの AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}及び C_{max} の幾何 LSM は、セルペルカチニブ単独単回投与時と比較して、リファンピシン反復投与とセルペルカチニブ単回投与を併用時でそれぞれ約 87%、87%及び 70%減少した。被験者間変動（CV%）の範囲は、約 28%～45%であった。

安全性の結果

死亡、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象は認められなかった。パート 1 及びパート 2 全体で、11 例（46%）に有害事象が認められた（パート 1：33%、パート 2：58%）（LOXO-RET-18014 試験治験総括報告書 Table 12-1 参照）。本試験で最も多くみられた有害事象は、パート 2 で発現した頭痛及び口腔咽頭不快感であった。これらの事象はパート 1 では発現しなかった。また、バイタルサインに関連する有害事象の体重減少がパート 2 の 1 例に認められた。いずれの有害事象も軽度（グレード 1）又は中等度（グレード 2）であり、治験責任医師によってセルペルカチニブと関連ありと判定された有害事象はなかった。いずれの有害事象も試験終了日までに回復していた。その他のバイタルサイン、心電図、臨床検査値及び身体所見の安全性評価項目には、特記すべき所見は認められなかった。

結論

- 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 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、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。
- 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。
- 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 160 mg を単回投与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。
- セルペルカチニブを単独で単回投与、又はイトラコナゾールの反復投与と併用して単回投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。
- セルペルカチニブを単独で単回投与、又はリファンピシンの単回投与もしくは反復投与と併用して単回投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.8 LOXO-RET-18017 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.4.2 項）

標題

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

2.7.6.8.1 試験計画

実施医療機関数及び実施国

1 施設（米国）

試験実施期間

20■年■月 ■ 日（最初の被験者の組入れ日）～20■年■月 ■ 日（最後の被験者への連絡日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的：

- セルペルカチニブ反復投与がチトクローム P450（cytochrome P450：CYP）3A の高感度な基質であるミダゾラムの単回投与時の薬物動態（pharmacokinetics：PK）に及ぼす影響を評価する。

副次目的：

- 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併用時のセルペルカチニブの PK を評価する。
- セルペルカチニブを単独で反復投与、又はセルペルカチニブ反復投与とミダゾラム単回投与併用時の安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

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。スクリーニングは、ミダゾラムの初回投与前 28 日以内に実施した。被験者は治験依頼者の判断で入れ替え可能としたが、本試験では被験者の入れ替えはなかった。

Period 1 では、Day 1 にミダゾラムを単回経口投与した。ミダゾラム及びその主代謝物である 1-OH-ミダゾラムの血漿中濃度測定用血液検体を投与前及び投与後 24 時間まで採取した。

Period 2 では、Day 1 から Day 10 までの 10 日間、セルペルカチニブを 1 日 2 回反復経口投与し、Day 10 のみミダゾラム単回経口投与を併用した。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、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、Day 1 及び Day 9 の朝の投与前及び投与後 12 時間までと、Day 2～8 の朝の投与前、並びに Day 10 の朝の投与前及び投与後 24 時間まで採取した。

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。

全試験期間を通して、臨床検査等によって安全性をモニタリングした。

被験者数

本試験には 16 例が組み入れられ、15 例が試験を完了した。安全性及び PK 解析対象集団には、全 16 例を含めた。1 例は、有害事象のため Period 2 の Day 6（朝のセルペルカチニブ投与を実施せず）に試験を中止し、PK 及び統計解析には Day 5 のトラフデータまでを用いた。

主な選択基準

スクリーニング時点で、年齢が 18～55 歳、BMI（Body Mass Index）が 18.0～32.0 kg/m^2 の健康な成人男女（女性は妊娠する可能性がないもののみ）を組み入れた。

治験薬の用量及び投与方法

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［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 30%）］
- ミダゾラムシロップ 2 mg/mL（CIV）

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 × 2）を 1 日 2 回反復経口投与した。Day 10 の朝は、ミダゾラム 2 mg（シロップ 2 mg/mL × 1 mL）をセルペルカチニブと併用で経口投与した。投与時間は、Period 2 の Day 1 の投与時間の前後 1 時間とした。

治験薬は、いずれも約 240 mL（常温）の水とともに投与した。

試験期間

スクリーニングを含む試験期間は、各被験者約 43 日間であった。

入院期間は約 14 日間で、試験終了時に電話による調査を 1 回実施した。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。

評価項目

＜薬物動態＞

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 の投与前並びに投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8、12、16 及び 24 時間に採取した。

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 の投与前並びに投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8 及び 12 時間、Day 10 の投与前並びに投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8、12、16 及び 24 時間に採取した。トラフ濃度測定用血液検体は、Day 1、2、3、4、5、6、7、8 及び 9 の 2 回目の投与後 12 時間（それぞれ、Day 2、3、4、5、6、7、8、9 及び 10 の朝の投与前に相当する）に採取した。

ミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムの以下の血漿中 PK パラメータを算出した。

- 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 concentration versus time curve (AUC) from time zero to time of the last measurable concentration：AUC_{0-t}］
- 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 concentration versus time curve from time zero to infinity：AUC_{0-inf}）
- AUC 外挿部分が AUC_{0-inf}に占める割合（percent of AUC_{0-inf} extrapolated：$AUC\%_{extrap}$）
- 最高血漿中濃度（maximum plasma concentration：C_{max}）
- 最高血漿中濃度到達時間（time of maximum observed plasma drug concentration：T_{max}）
- 終末相での消失速度定数（apparent terminal elimination rate constant; represents the fraction of drug eliminated per unit time：K_{el}）
- 終末相での消失半減期（elimination half-life：$t_{1/2}$）
- 見かけのクリアランス（apparent clearance after oral (extravascular) administration：CL/F）（ミダゾラムのみ）
- 終末相での見かけの分布容積（apparent volume of distribution during the terminal elimination phase after oral (extravascular) administration：Vz/F）（ミダゾラムのみ）

セルペルカチニブの以下の血漿中 PK パラメータを算出した。

- 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 concentration versus time curve from time zero to 12 hour：AUC_{0-12}）
- 投与間隔における血漿中濃度–時間曲線下面積（area under the plasma concentration versus time curve during one dosing interval：AUC_{τ}）
- C_{max}
- 定常状態における C_{max}（C_{max} at steady state：$C_{max,ss}$）
- トラフ濃度（concentration observed at the end of a dosing interval：C_{trough}）
- T_{max}
- 定常状態における T_{max}（T_{max} at steady state：$T_{max,ss}$）
- 定常状態における K_{el}（K_{el} at steady state：$K_{el,ss}$）

- 定常状態における CL/F（CL/F at steady state：$CL_{,ss}/F$）
- 定常状態における Vz/F（Vz/F at steady state：$Vz_{,ss}/F$）

＜安全性＞

安全性は、臨床検査値、身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図及び有害事象に基づき評価した。

解析方法

＜薬物動態＞

PK 解析対象集団に含めたすべての被験者を対象として、ミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムの血漿中濃度を投与方法別（併用投与の有無）及び規定の時点別に、またセルペルカチニブの血漿中濃度を評価日別及び規定の時点別に一覧に示し、要約統計量［例数（n）、算術平均値、標準偏差（standard deviation：SD）、変動係数（CV%）、標準誤差（standard error of the mean：SEM）、最小値、中央値、最大値など］を算出した。

PK 解析対象集団に含めたすべての被験者を対象として、血漿中ミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムの PK パラメータを投与方法別に、また血漿中セルペルカチニブの PK パラメータを評価日別に一覧に示し、要約統計量［n、算術平均値、SD、CV%、SEM、最小値、中央値、最大値、幾何平均値、幾何 CV%（geometric CV%：Geom CV%）］を算出した。

分散分析

セルペルカチニブの 1 日 2 回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分散分析（analysis of variance：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（$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$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、最小二乗平均値（least-squares mean：LSM）、LSM の差、標準誤差（standard error：SE）及び差の 90%信頼区間（confidence interval：CI）を算出した後、累乗して元の尺度に戻して幾何 LSM、幾何平均値比（geometric mean ratios：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、5、6、7 及び 8 のセルペルカチニブのトラフ濃度（それぞれ、Day 5、6、7、8 及び 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。

＜安全性＞

すべての安全性及び忍容性に関するデータは、被験者及び評価時点（再検査、規定時点以外の評価及び早期中止を含む）別に、時系列に一覧で示した。

連続変数は、n、算術平均値、SD、最小値、中央値及び最大値で要約した。頻度は、必要に応じて、カテゴリカルデータで示した。

2.7.6.8.2 試験成績及び結論

被験者背景

本試験の被験者背景は LOXO-RET-18017 試験治験総括報告書 Table 11-1 に示した。

薬物動態の結果

血漿中ミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムの PK パラメータの統計学的比較結果を、以下の表に要約した。

表 2.7.6.8-1 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結果（PK 解析対象集団）

	Treatment B (Test)		Treatment A (Reference)				
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Intra-subject CV%
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	41.43	15	27.02	16	153.33	137.65 - 170.79	16.93
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	43.86	15	28.46	16	154.10	138.86 - 171.00	16.32
C_{max} (ng/mL)	16.61	15	11.94	16	139.09	116.36 - 166.26	28.57

Note: LOXO-292 = Selpercatinib
Abbreviations: ANOVA = analysis of variance, BID = twice daily, GMR = geometric mean ratio, LSM = least-squares means
Treatment B: Multiple oral doses of 160 mg LOXO-292 (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)
Intra-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[residual variance]-1).
Source: Study LOXO-RET-18017 CSR Table 14.2.1.1.11

自然対数変換した PK パラメータの統計学的比較結果では、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とミダゾラム単回投与の併用時で 39%～54%増加した。

表 2.7.6.8-2 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結果（PK 解析対象集団）

	Treatment B (Test)		Treatment A (Reference)				
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Intra-subject CV%
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	51.68	15	41.02	16	125.97	114.44 - 138.67	15.02
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	55.09	15	43.29	16	127.24	115.93 - 139.65	14.55
C_{max} (ng/mL)	16.92	15	15.98	16	105.85	88.33 - 126.85	28.73

Note: LOXO-292 = Selpercatinib
Abbreviations: ANOVA = analysis of variance, BID = twice daily, GMR = geometric mean ratio, LSM = least-squares means
Treatment B: Multiple oral doses of 160 mg LOXO-292 (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)
Intra-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[residual variance]-1).
Source: Study LOXO-RET-18017 CSR Table 14.2.1.1.12

自然対数変換した PK パラメータの統計学的比較結果では、1-OH-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とミダゾラム単回投与の併用時で 6%～27%増加した。

血漿中セルペルカチニブの定常状態の解析結果を、以下の表に示した。

表 2.7.6.8-3 セルペルカチニブ単独反復投与時（Day 4～8）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 LOXO-292	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	.

Note: LOXO-292 = Selpercatinib
Abbreviations: ANOVA = analysis of variance, BID = twice daily, LSM = least-squares means, 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 LOXO-292 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

定常状態解析では、Day 6 以降の血漿中セルペルカチニブのトラフ濃度（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、Day 7 までに定常状態に達することが示された。

安全性の結果

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。1 例が高血圧のため試験を中止した。別の 5 例でも臨床検査値に関連する有害事象が認められたが、試験終了時には回復していた。全体で被験者の 81%に有害事象が認められた（LOXO-RET-18017 試験治験総括報告書 Table 12-1 参照）。最も多く有害事象が認められたのは、Period 2 の Day 1 から Day 9 のセルペルカチニブ単独反復投与期間（75%）であった。最も多くみられた有害事象は頭痛（8 例）であり、次いで便秘（6 例）及び筋肉痛（3 例）が多かった。重症度別では、グレード 1 が 3 例、グレード 2 が 8 例、グレード 3 が 2 例であった。グレード 3 の有害事象は血中トリグリセリド増加及び高血圧であり、それぞれセルペルカチニブ単独反復投与期間中に各 1 例で発現した。グレード 4 の有害事象は認められなかった。有害事象は、いずれも試験終了時には回復した。その他のバイタルサイン、心電図、臨床検査値及び身体所見の安全性評価項目には、特記すべき所見は認められなかった。

結論

- 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とミダゾラム単回投与の併用時で 39%～54%増加した。
- 1-OH-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とミダゾラム単回投与の併用時で 6%～27%増加した。
- セルペルカチニブとの併用によるミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムの曝露量増加の程度は 1.25 倍以上 2 倍未満の範囲であり、薬物相互作用に関する FDA ガイドラインに基づき、セルペルカチニブは CYP3A の弱い阻害剤であることが示された。
- セルペルカチニブ濃度は、160 mg を 1 日 2 回投与したとき、Day 7 までに定常状態に達した。
- セルペルカチニブを単独反復投与又はセルペルカチニブ反復投与とミダゾラム単回投与併用時の安全性及び忍容性は良好であると考えられた。

2.7.6.9 LOXO-RET-18026 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.4.3 項）

標題

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

2.7.6.9.1 試験計画

実施医療機関数及び実施国

1 施設（米国）

試験実施期間

20■年■月 ■ 日（最初の被験者の組入れ日）～20■年■月 ■ 日（最後の被験者への連絡日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的：

- セルペルカチニブ反復投与が高感度なチトクローム P450（cytochrome P450：CYP）2C8 の基質であるレパグリニドの単回投与時の薬物動態（pharmacokinetics：PK）に及ぼす影響を評価する。

副次目的：

- セルペルカチニブを単独で単回投与、又は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。
- セルペルカチニブを単独で反復投与、又は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安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

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。スクリーニングは、レパグリニドの初回投与前 28 日以内に実施した。被験者は治験依頼者の判断で入れ替え可能としたが、本試験では被験者の入れ替えはなかった。

Period 1 では、Day 1 にレパグリニドを単回経口投与した。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 では、Day 1 から Day 10 までの 10 日間、セルペルカチニブを 1 日 2 回反復経口投与し、Day 10 の朝のみレパグリニド単回経口投与を併用した。レパグリニドの血漿中濃度測定用血液検体は、Day 10 の投与前及び投与後 16 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、Day 1 及び Day 10 の朝の投与前及び投与後 12 時間まで、また Day 2 から Day 9 の朝の投与前に採取した。

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 時間にグルコースを投与した。

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。

全試験期間を通して、臨床評価及び検査等を複数回実施し、安全性をモニタリングした。

被験者数

本試験には 16 例が組み入れられ、13 例が試験を完了した。安全性及び PK 解析対象集団には、全 16 例を含めた。3 例は、有害事象のため Period 2 に試験を中止し、PK 及び統計解析には中止日までのデータを用いた。

主な選択基準

スクリーニング時点で、年齢が 18～55 歳、BMI が 18.0～32.0 kg/m^2 の健康な成人男女（女性は妊娠する可能性がないもののみ）を組み入れた。

治験薬の用量及び投与方法

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 30%）］
- 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）を 1 日 2 回反復経口投与した。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。投与時間は、Period 2 の Day 1 朝の投与時間の前後 1 時間とした。

治験薬は、約 240 mL（常温）の水とともに投与した。

試験期間

スクリーニングを含む試験期間は、各被験者約 42 日間であった。

入院期間は約 14 日間で、試験終了時に電話による調査を 1 回実施した。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。

評価項目

＜薬物動態＞

レパグリニド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 の投与前並びに投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12 及び 16 時間に採取した。

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 10 の朝の投与前並びに投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8 及び 12 時間に採取した。また、トラフ濃度測定用血液検体は、Day 1、2、3、4、5、6、7、8 及び 9 の 2 回目の投与後 12 時間（それぞれ、Day 2、3、4、5、6、7、8、9 及び 10 の朝の投与前に相当）に採取した。

血漿中レパグリニドの PK パラメータは、以下を算出した。

- 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 concentration versus time curve (AUC) from time zero to time of the last measurable concentration：AUC_{0-t}］
- 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 concentration versus time curve from time zero to infinity：AUC_{0-inf}）
- AUC 外挿部分が AUC_{0-inf}に占める割合（percent of AUC_{0-inf} extrapolated：$AUC\%_{extrap}$）
- 最高血漿中濃度（maximum plasma concentration：C_{max}）
- 最高血漿中濃度到達時間（time of maximum observed plasma drug concentration：T_{max}）
- 終末相での消失速度定数（apparent terminal elimination rate constant; represents the fraction of drug eliminated per unit time：K_{el}）
- 終末相での消失半減期（elimination half-life：$t_{1/2}$）
- 見かけのクリアランス（apparent clearance after oral (extravascular) administration：CL/F）
- 終末相での見かけの分布容積（apparent volume of distribution during the terminal elimination phase after oral (extravascular) administration：Vz/F）

血漿中セルペルカチニブの PK パラメータは、以下を算出した。

- 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 concentration versus time curve from time zero to 12 hour：AUC_{0-12}）
- AUC_{0-t}
- 投与間隔における血漿中濃度–時間曲線下面積（area under the plasma concentration versus time curve during one dosing interval：AUC_{τ}）
- C_{max}
- 定常状態における C_{max}（C_{max} at steady state：$C_{max,ss}$）
- トラフ濃度（concentration observed at the end of a dosing interval：C_{trough}）
- T_{max}
- 定常状態における T_{max}（T_{max} at steady state：$T_{max,ss}$）
- 定常状態における CL/F（CL/F at steady state：$CL_{,ss}/F$）

＜安全性＞

安全性は、臨床検査値、身体所見、バイタルサイン、グルコースモニター、12 誘導心電図及び有害事象に基づき評価した。

解析方法

＜薬物動態＞

PK 解析対象集団に含めたすべての被験者を対象として、レパグリニドの血漿中濃度を投与方法別（併用投与の有無）及び規定の時点別に、またセルペルカチニブの血漿中濃度を評価日別及び規定の時点別に一覧に示し、要約統計量［例数（n）、算術平均値、標準偏差（standard deviation：SD）、変動係数（CV%）、標準誤差（standard error of the mean：SEM）、最小値、中央値、最大値など］を算出した。

PK 解析対象集団に含まれるすべての被験者を対象として、血漿中レパグリニドの PK パラメータを投与方法別に、また血漿中セルペルカチニブの PK パラメータを評価日別に一覧に示し、要約統計量［n、算術平均値、SD、CV%、SEM、最小値、中央値、最大値、幾何平均値、幾何 CV%（geometric CV%：Geom CV%）］を算出した。

分散分析

セルペルカチニブの 1 日 2 回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分散分析（analysis of variance：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（$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$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、最小二乗平均値（least-squares mean：LSM）、LSM の差、標準誤差及び差の 90%信頼区間（confidence interval：CI）を算出した後、累乗して元の尺度に戻して幾何 LSM、幾何平均値比（geometric mean ratio：GMR）及び 90% CI を算出した。

定常状態解析

自然対数変換した Day 1 から Day 9 の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。

＜安全性＞

すべての安全性及び忍容性に関するデータは、被験者及び評価時点（再検査、規定時点以外の評価及び早期中止を含む）別に、時系列に一覧で示した。

連続変数は、n、算術平均値、SD、最小値、中央値及び最大値で要約した。頻度は、必要に応じて、カテゴリカルデータで示した。

2.7.6.9.2 試験成績及び結論

被験者背景

本試験の被験者背景は LOXO-RET-18026 試験治験総括報告書 Table 11-1 に示した。

薬物動態の結果

血漿中レパグリニドの PK パラメータの統計学的比較結果を以下の表に要約した。

表 2.7.6.9-1 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結果（PK 解析対象集団）

	Treatment B (Test)		**Treatment A (Reference)**				
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Intra-subject CV%
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	28.39	13	9.409	16	301.76	258.70 - 351.99	22.51
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	28.65	13	9.933	15	288.41	249.06 - 333.98	20.50
C_{max} (ng/mL)	12.58	13	6.600	16	190.65	152.30 - 238.66	33.57

Note: LOXO-292 = Selpercatinib
Abbreviations: ANOVA = analysis of variance, BID = twice daily, GMR = geometric mean ratio, LSM = least-squares means, MSE = mean square error
Treatment A: A single dose of 0.5 mg repaglinide administered at Hour 0 on Day 1
Treatment B: Multiple doses of 160 mg LOXO-292 (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)
Intra-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[MSE]-1) where MSE = Residual variance from ANOVA.
Source: Study LOXO-RET-18026 CSR Table 14.2.1.1.6

自然対数変換した PK パラメータの統計学的比較結果では、レパグリニドの AUC は、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レパグリニド単回投与を併用時で 188%～202%増加し、C_{max} は 91%増加した。

血漿中セルペルカチニブの定常状態の解析結果を以下の表に示した。

表 2.7.6.9-2 セルペルカチニブ血漿中濃度（Day 1～9）の定常状態解析（PK 解析対象集団）

Treatment	Ctrough Day*	Geometric LSM	p-Value	Ratio
Treatment B	Day 1	959.7	<0.0001	0.5286
	Day 2	1469	<0.0001	0.7850
	Day 3	1596	<0.0001	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	.	.

Note: LOXO-292 = Selpercatinib
Abbreviations: ANOVA = analysis of variance, LSM = least-squares means
The ANOVA model included day as a fixed effect, and the Heterogeneous Autoregressive covariance structure.
Ctroughs were ln-transformed prior to analysis.
*Ctrough Day refers to the LOXO-292 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 Ctrough day minus the mean of subsequent Ctrough days.
The sample for Subject 12, Trough Day 4 was taken after dosing on Day 5, and is excluded from analysis.
. = Value not reportable
Source: Study LOXO-RET-18026 CSR Table 14.2.2.1.6

定常状態解析では、Day 5 のセルペルカチニブの血漿中トラフ濃度（Day 6 の朝の投与前濃度に相当）以降で統計学的有意差が認められなくなったことから、Day 6 までに定常状態に達することが示された。

安全性の結果

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。3 例が血中ブドウ糖減少、低血糖及び心電図 QTc 延長のため試験を中止した。血中ブドウ糖減少及び低血糖は治験薬と関連なしと判定されたが、心電図 QTc 延長は治験薬と関連ありと判定された。全体で、被験者の 94%に有害事象が認められた（LOXO-RET-18026 試験治験総括報告書 Table 12-1 参照）。最も多く有害事象が認められたのは、Period 2 の Day 10 のセルペルカチニブ反復投与とレパグリニド単回投与の併用時（85%）であった。想定されたように、最も多くみられた有害事象は、血中ブドウ糖減少（75%）及び低血糖（25%）であり、レパグリニド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いずれでも認められた。グレード 2 の血中ブドウ糖減少及び低血糖、並びにグレード 3 の心電図 QTc 延長を発現した各 1 例が試験を中止したが、その他のバイタルサイン、心電図、臨床検査値及び身体所見の安全性評価項目では、特記すべき所見は認められなかった。

結論

- レパグリニドの AUC 及び C_{max} は、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レパグリニド単回投与を併用時で 91%～202%増加した。
- 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 倍未満の範囲であり、薬物相互作用に関する FDA ガイドラインに基づき、セルペルカチニブは CYP2C8 の中等度の阻害剤であることが示された。

- セルペルカチニブの血漿中濃度は、160 mg を 1 日 2 回反復経口投与したとき、Day 6 までに定常状態に達した。
- 想定されたように、レパグリニドを単独で単回投与又は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に、一過性の血中ブドウ糖減少及び低血糖が数例で認められた。セルペルカチニブを単独で反復投与又は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安全性は良好であると考えられた。

2.7.6.10　LOXO-RET-19075 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.4.4 項）

標題

健康成人被験者にセルペルカチニブを単回投与したときの薬物動態に及ぼす H2 受容体拮抗薬及びプロトンポンプ阻害薬の影響を評価する非盲検、3 期、固定投与順序試験

2.7.6.10.1　試験計画

実施医療機関数及び実施国

1 施設（米国）

試験実施期間

20■年■月■日（最初の被験者の同意取得日）～20■年■月■日（最終の試験後観察日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的：

- 空腹時にセルペルカチニブを単回投与したときの薬物動態（pharmacokinetics：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。
- 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（proton pump inhibitor：PPI）併用反復投与の影響を評価する。

副次目的：

- 空腹時にセルペルカチニブを単独、空腹時に H2 受容体拮抗薬（ラニチジン）と併用又は低脂肪食摂取後に PPI（オメプラゾール）と併用でセルペルカチニブを単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

本試験は、セルペルカチニブを単回投与したときの PK に及ぼすラニチジン（H2 受容体拮抗薬、空腹時投与）及びオメプラゾール（PPI、低脂肪食摂取後投与）の影響を評価する非盲検、3 期、固定投与順序試験であった。

各被験者は以下の Period 1 から Period 3 に参加した。

- Period 1：Day 1 にセルペルカチニブ 160 mg を単回経口投与した。セルペルカチニブ投与 10 時間前から投与 4 時間後まで絶食とした。
- Period 2：Day 8 から Day 18 に、ラニチジンを 1 日 2 回 11 日間反復経口投与した。Day 12 のラニチジンの朝投与 2 時間（± 10 分）前に、セルペルカチニブ 160 mg を単回経口投与した。セルペルカチニブ投与 10 時間前から投与 4 時間後まで絶食とした。

- Period 3：Day 19 から Day 29 に、オメプラゾールを 1 日 1 回 11 日間反復経口投与した。Day 23 の低脂肪食摂取開始から 30 分以内に、セルペルカチニブ 160 mg とオメプラゾールを併用投与した。

各 Period のセルペルカチニブ投与間に 7 日間のウォッシュアウト期間を設けた。

被験者数

試験完了例として約 16 例を確保するため、男女計 20 例を組み入れることを計画した。試験には 20 例が組み入れられ、17 例が試験を完了した。2 例は被験者の意志により Period 2 に、1 例はグレード 1 の急性単核症の有害事象［基本語（Preferred Term：PT）：伝染性単核症］のため Period 2 に、試験を中止した。安全性及び PK 解析対象集団には全 20 例を含めた。

主な選択基準

被験者は、人種を問わず、18～55 歳の BMI（Body Mass Index）が 18.5～32.0 kg/m^2 の健康な男女（女性は妊娠する可能性がないもののみ）とした。

治験薬の用量及び投与方法

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 30%）］（治験依頼者が提供）
- ラニチジン 150 mg 錠（Covance 社が提供）
- オメプラゾール 40 mg カプセル剤（Covance 社が提供）

治験薬の投与方法を以下に示す。

- 投与方法 A（Period 1）：Day 1 の空腹時にセルペルカチニブ 160 mg（80 mg カプセル剤 × 2）を単回投与した。
- 投与方法 B（Period 2）：Day 12 の空腹時にセルペルカチニブ 160 mg（80 mg カプセル剤 × 2）を単回投与し、セルペルカチニブ投与の 2 時間（± 10 分）後にラニチジンを投与した。Day 8 から Day 11 及び Day 13 から Day 18 では、ラニチジンを計画又は実際の Day 12 のセルペルカチニブ投与時刻の約 2 時間（± 1 時間）後に朝食とともに朝投与、計画又は実際の Day 12 のセルペルカチニブ投与時刻の約 10 時間（± 1 時間）前に軽食とともに夕投与を実施した。
- 投与方法 C（Period 3）：Day 23 の低脂肪食摂取開始から 30 分以内に、セルペルカチニブ 160 mg（80 mg カプセル剤 × 2）とオメプラゾール 40 mg（40 mg カプセル剤 × 1）を併用で投与した。Day 19 から Day 22 及び Day 24 から Day 29 では、投与 2 時間前から 1 時間後まで絶食し、オメプラゾール 40 mg（40 mg カプセル剤 × 1）を Day 12 のセルペルカチニブ投与時刻付近に 1 日 1 回経口投与した。

試験期間

スクリーニング期間：28 日間（Day −29 から Day− 2）

入院期間：セルペルカチニブ投与の 3 日間（Day 1、12 及び 23）、ラニチジン 1 日 2 回投与の 11 日間（Day 8 から Day 18）及びオメプラゾール 1 日 1 回投与の 11 日間（Day 19 から Day 29）を含む 31 日間（Day −1 から Day 30）

追跡調査の電話連絡：投与終了（Day 30）後、約 7 日間

治験実施期間：約 66 日間（スクリーニング～追跡調査の電話連絡まで）

評価項目

＜薬物動態＞

セルペルカチニブの血漿中濃度測定用血液検体を、Period 1、2 及び 3 の Day 1、12 及び 23 のセルペルカチニブ投与前（投与前 30 分以内）並びに投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間に採取した。セルペルカチニブの血漿中濃度から以下の PK パラメータを算出した。

- 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 concentration-time curve (AUC) from time 0 to the last measurable concentration：AUC_{0-t}］
- 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（AUC from time 0 extrapolated to infinity：$AUC_{0-\infty}$）
- AUC 外挿部分が $AUC_{0-\infty}$に占める割合（percentage of AUC that is due to extrapolation from the last measurable concentration to infinity：$AUC\%_{extrap}$）
- 最高血漿中濃度（maximum observed concentration：C_{max}）
- 最高血漿中濃度到達時間（time of the maximum observed concentration：t_{max}）
- 終末相での消失速度定数（apparent terminal elimination rate constant：λ_z）
- 終末相での消失半減期（apparent terminal elimination half-life：$t_{1/2}$）
- 見かけのクリアランス（apparent systemic clearance：CL/F）
- 終末相での見かけの分布容積（apparent volume of distribution：V_z/F）

＜安全性＞

安全性及び忍容性は、有害事象、身体所見、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に基づき評価した。

解析方法

＜薬物動態＞

PK 解析対象集団に含めたすべての被験者を対象として、血漿中濃度及び PK パラメータの要約統計量［例数（n）、算術平均値、標準偏差、幾何平均値、標準誤差、幾何変動係数（coefficient of variation：CV%）、中央値、最小値及び最大値］を算出した。

セルペルカチニブの PK パラメータに対する薬物相互作用を評価するために、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} を指標に統計解析を実施した。比較対象は以下のとおりとした。

- セルペルカチニブ（空腹時）とラニチジンの併用投与／セルペルカチニブ（空腹時）の単独投与

- セルペルカチニブ（食後）とオメプラゾールの併用投与／セルペルカチニブ（空腹時）の単独投与

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分散分析（Analysis of Variance：ANOVA）モデルにより行った。自然対数変換した PK パラメータを用いて ANOVA 解析を実施し、幾何最小二乗平均値（least-squares means：LSM）、投与方法間の幾何 LSM の差及びその 90%信頼区間（confidence interval：CI）を算出した。各比較の PK パラメータの幾何 LSM の比及びその比の 90% CI は、ANOVA 解析から求めた差及びその CI を累乗することによって求めた。

＜安全性＞

すべての有害事象を一覧で示した。有害事象は投与別、重症度別及び治験薬との因果関係別に要約した。有害事象の頻度は ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）version 22.0 の器官別大分類（system organ class：SOC）別及び PT 別に要約した。臨床検査、身体所見、バイタルサイン及び心電図のデータは一覧及び要約した。

2.7.6.10.2 試験成績及び結論

被験者背景

本試験の被験者背景は LOXO-RET-19075 試験治験総括報告書 Table 14.1-2 に示した。

薬物動態の結果

セルペルカチニブの $AUC_{0-\infty}$及び AUC_{0-t} の幾何平均値は、セルペルカチニブ 160 mg を単独投与時とラニチジンとの併用投与時で同程度であった。$AUC_{0-\infty}$及び AUC_{0-t} の幾何 LSM の比（90% CI）は 0.932（0.829、1.05）及び 0.900（0.797、1.02）であり、幾何 LSM の比の 90% CI は 1 を含んだ。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 C_{max} の幾何 LSM が約 18%減少し、幾何 LSM の比（90% CI）は 0.818（0.680、0.985）で 90% CI は 1 を含まなかった。

t_{max} の中央値（範囲）は、セルペルカチニブ単独投与時［2 時間（1～3 時間）］と比べてラニチジンとの併用投与時［1.83 時間（1～24 時間）］では 0.17 時間短かった。

$t_{1/2}$ の算術平均値は、セルペルカチニブ単独投与時（25.8 時間）とラニチジンとの併用投与時（30.8 時間）とで同程度であったが、各被験者の値はそれぞれ 13.4～42.7 時間、16.3～54.7 時間と大きくばらつきがみられた。

$AUC_{0-\infty}$及び AUC_{0-t} の幾何平均値は、空腹下でセルペルカチニブ 160 mg 単独投与時と低脂肪食摂取後にオメプラゾールとの併用投与時で同程度であった。$AUC_{0-\infty}$及び AUC_{0-t} の幾何 LSM の比（90% CI）は 1.00（0.888、1.13）及び 0.990（0.876、1.12）であり、幾何 LSM の比の 90% CI は 1 を含んだ。空腹下でセルペルカチニブ単独投与時と比べて、低脂肪食摂取後にオメプラゾールとの併用投与時では C_{max} の幾何 LSM が約 22%減少し、幾何 LSM の比（90% CI）は 0.782（0.645、0.949）で 90% CI は 1 を含まなかった。

t_{max} の中央値（範囲）は、空腹下でセルペルカチニブ単独投与時［2 時間（1～3 時間）］と比べて、低脂肪食摂取後にオメプラゾールとの併用投与時［3 時間（1.5～6 時間）］では 1 時間長かった。

$t_{1/2}$ の算術平均値は、空腹下でセルペルカチニブ単独投与時（25.8 時間）と低脂肪食摂取後にオメプラゾールとの併用投与時（28.5 時間）とで同程度であったが、各被験者の値はそれぞれ 13.4～42.7 時間、14.1～46.8 時間と大きくばらつきがみられた。

概して、幾何 CV%で評価した被験者間変動は、$AUC_{0-\infty}$及び AUC_{0-t} では中程度であり、C_{max} では大きかった。セルペルカチニブとラニチジンもしくはオメプラゾールとの併用投与時又はセルペルカチニブ単独投与時のいずれの場合でも $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t} 及び C_{max} の幾何 CV%は同程度であった。

安全性の結果

20 例中 11 例（55.0%）に計 41 件の有害事象が認められた（LOXO-RET-19075 試験治験総括報告書 Table 9 参照）。グレード 2（中等度）の 1 件を除き、いずれの有害事象もグレード 1（軽度）と判定された。グレード 2 の 1 件は転倒による右股関節損傷（PT：関節損傷）で、治験担当医師により治験薬投与との関連なしと判定された。試験期間中に最も多くみられた有害事象は、因果関係にかかわらず、胃腸障害（報告された有害事象 41 件中 18 件）であった。2 例以上でみられた胃腸障害は、便秘又は間欠性便秘（PT：便秘）、胸やけ（PT：消化不良）、腹部膨満感（PT：腹部膨満）及び鼓腸（PT：鼓腸）であった。

治験担当医師によりセルペルカチニブと関連ありと判定された有害事象は 3 例 5 件であった。これらはいずれも胃腸障害で、便秘（PT：便秘）3 件、下痢軟便 1 件 2 回（PT：下痢）、腹部膨満感（PT：腹部膨満）1 件であり、このうち 1 件［便秘（PT：便秘）］のみがセルペルカチニブ単独投与との関連ありと判定された。本事象は Period 1 Day 1 のセルペルカチニブ単独投与後、Day 3 に発現した。その他の 4 件の有害事象は Period 3 に発現し、セルペルカチニブとオメプラゾールの両方に関連ありと判定された。

試験期間中に死亡又は重篤な有害事象は報告されなかった。1 例が急性単核症（PT：伝染性単核症）の有害事象により試験を中止したが、本事象は治験担当医師によりいずれの治験薬とも関連なしと判定された。すべての有害事象は試験終了時までに回復した。

試験期間中、上述の伝染性単核症の 1 例を除いて、各被験者の血液生化学検査、血液学的検査、血液凝固検査及び尿検査に臨床的に意義があると判断された変化はなかった。伝染性単核症を発現した 1 例では、肝酵素（アラニンアミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）に臨床的に意義がある上昇が認められたが、これは急性単核症（PT：伝染性単核症）によるものと判断された。

バイタルサイン（臥位の収縮期血圧及び拡張期血圧、脈拍、呼吸数並びに経口体温）、12 誘導心電図及び身体所見にも臨床的に意義があると判断された変化はなかった。

結論

- 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、t_{max} の中央値は 0.17 時間短かった。

- 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、t_{max} の中央値は 1 時間長かった。
- 空腹時にセルペルカチニブ単独投与、空腹時にラニチジンとの併用投与及び低脂肪食摂取後にオメプラゾールとの併用投与したときのセルペルカチニブ 160 mg 単回投与時の忍容性は良好であった。
- 臨床検査値の評価、バイタルサインのデータ、12 誘導心電図のデータ及び身体所見に基づくと、セルペルカチニブ単独投与及びラニチジン又はオメプラゾールとの併用投与したとき、安全性の懸念はなかった。

2.7.6.11 LOXO-RET-18032 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.4.1.1 項）

標題

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

2.7.6.11.1 試験計画

実施医療機関数及び実施国

1 施設（米国）

試験実施期間

20■年■月 ■ 日（最初の被験者のスクリーニング実施日）～20■年■月 ■ 日（最後の被験者の試験完了日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的：

- 治療用量又は治療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 QTc 間隔に及ぼす影響を曝露–反応モデル解析で評価する。

副次目的：

- 治療用量又は治療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。
- 陽性対照薬として用いたモキシフロキサシンの QTc 分析感度を評価する。
- 治療用量又は治療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薬物動態（pharmacokinetics：PK）を評価する。
- 治療用量又は治療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安全性及び忍容性を評価する。

探索的：

- 必要に応じて、ベースライン値で調整したセルペルカチニブとプラセボの QTc 間隔に対する時間を一致させた平均値の差（ΔΔQTc）を解析する。

試験デザイン

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。スクリーニングは治験薬投与前 28 日以内に実施した。

Day 1 に、被験者を 4 つの投与群のいずれかに無作為に割り付けた。各 Period の Day 1 に、無作為割り付けした投与群の投与スケジュールに従って、セルペルカチニブ 320 又は 640 mg、モキシフロキサシンあるいはセルペルカチニブのプラセボを単回経口投与した。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。セルペルカチニブ及びモキシフロキサシンの血漿中濃度測定用血液検体は、投与前並びにセルペルカチニブは投与後 240 時間まで、モキシフロキサシンは投与後 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。

安全性及び忍容性は、投与期間終了日又は早期中止まで、有害事象、身体検査及び臨床検査の実施、バイタルサインの測定、心電図の記録などによって評価した。試験を完了しなかった場合でも、代わりの被験者を組み入れなかった。

被験者は、治験実施機関から指定された入院日（Period 1 の Day −1）から投与期間終了日（Period 4 の Day 11）又は早期中止まで当該機関に入院し、予定の試験手順をすべて実施後に退院した。治験実施機関は、投与期間終了日又は早期中止から 7 日後（許容範囲：前後 2 日間）に、治験薬を投与したすべての被験者（試験を早期中止した被験者を含む）に電話による追跡調査を実施し、退院後に重篤な有害事象又は治験薬に関連する有害事象が認められたか否かを確認した。

被験者数

本試験には 32 例が組み入れられ、全例が試験を完了した。安全性、PK 及び心臓力学解析対象集団には、全 32 例を含めた。1 例は、セルペルカチニブ 640 mg の投与期間に 8 カプセルのうち 7 カプセルまでを服用した。当該被験者のデータは、濃度及び PK パラメータの一覧には示したが、要約統計量からは除外した。

主な選択基準

スクリーニング時点で、年齢が 18～55 歳、BMI（Body Mass Index）が 18.0～32.0 kg/m^2 の健康な成人男女（女性は妊娠する可能性がないもののみ）を組み入れた。

治験薬の用量及び投与方法

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 30%）］
- プラセボ
  - Avicel PH102 MCC（セルペルカチニブのプラセボカプセル粉末）
  - 不透明ライトブルーカプセル、サイズ 0（セルペルカチニブのプラセボカプセル）
- モキシフロキサシン塩酸塩錠 400 mg

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 × 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（0 mg 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 の順番で投与する 4 つの投与群のいずれか 1 つに無作為に割り付けられた。

投与方法 A～D のいずれも、10 時間以上絶食後（飲水を除く）に、治験薬を約 240 mL の水とともに経口投与した。

試験期間

スクリーニングを含む試験期間は、各被験者約 77 日間であった。

入院期間は約 42 日間で、試験終了時に電話による調査を 1 回実施した。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。

評価項目

＜心臓力学＞

心臓力学評価用パラメータを、各 Period の投与前−0.75 時間、−0.5 時間及び−0.25 時間並びに投与後 0.25、0.5、0.75、1.5、2、2.5、3、4、7、9、12 及び 24 時間に測定した。

＜薬物動態＞

各コホートとも、セルペルカチニブ及びモキシフロキサシンの血漿中濃度測定用血液検体を、投与方法 A、B 及び D では投与前並びにセルペルカチニブ投与後 0.25、0.5、0.75、1.5、2、2.5、3、4、7、9、12、24、36、48、72、96、120、144、168、192、216 及び 240 時間、投与方法 C では投与前並びにモキサロフサシン投与後 0.25、0.5、0.75、1.5、2、2.5、3、4、7、9、12 及び 24 時間に採取した。

セルペルカチニブ及びモキシフロキサシンの血漿中濃度–時間データから、ノンコンパートメント解析にて以下の PK パラメータを算出した。

- 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 concentration versus time curve from time zero to time of the last measurable concentration：AUC_{0-t}）
- 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 concentration versus time curve from time zero to infinity：AUC_{0-inf}）
- AUC 外挿部分が AUC_{0-inf}に占める割合（percent of AUC_{0-inf} extrapolated：$AUC_{\%extrap}$）
- 最高血漿中濃度（maximum plasma concentration：C_{max}）
- 最高血漿中濃度到達時間（time of maximum observed plasma drug concentration：T_{max}）
- 終末相での消失速度定数（apparent terminal elimination rate constant; represents the fraction of drug eliminated per unit time：K_{el}）
- 終末相での消失半減期（elimination half-life：$t_{1/2}$）

＜安全性＞

安全性は、臨床検査値、身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図及び有害事象に基づき評価した。

解析方法

＜心臓力学＞

濃度-QTc 解析を濃度-QT 集団を対象に実施した。セルペルカチニブの血漿中濃度と QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量（ΔQTcF）との関係を、ΔQTcF を従属変数、セルペルカチニブの血漿中濃度を説明変数（プラセボは 0）、centered baseline QTcF（各被験者のベースラインの QTcF 間隔から同一評価時期の解析対象集団のベースラインの QTcF 間隔の平均値を引いた差）を追加の共変量、治験薬（実薬=1、プラセボ=0）及び時間（投与後の時間）をカテゴリカル因子、被験者ごとの切片及び傾きを変量効果とした線形混合効果モデルを用いて評価した（Garnett et al）。自由度は、Kenward-Roger 法を用いて調整した。本モデルでは、傾き（濃度の回帰係数）及び投与方法に固有の切片（実薬とプラセボの差と定義）並びにそれらの両側 90% CI を推定した。時間効果の推定値を自由度及び SE とともに示した。

その他心臓力学データの解析に関する詳細は、LOXO-RET-18032 試験治験総括報告書 Appendix 16.1.9.1［[redacted]（[redacted]、米国）］に示した。

＜薬物動態＞

PK 解析対象集団に含めたすべての被験者を対象として、セルペルカチニブ及びモキシフロキサシンの血漿中濃度を治験薬別及び規定の時点別に一覧に示し、それぞれ要約統計量［例数（n）、算術平均値、標準偏差（standard deviation：SD）、変動係数（coefficient of variation：CV%）、標準誤差（standard error of the mean：SEM）、最小値、中央値、最大値など］を算出した。除外した被験者のデータは、濃度の一覧には含めたが、要約統計量には含めなかった。

PK 解析対象集団に含めたすべての被験者を対象として、血漿中セルペルカチニブ及び血漿中モキシフロキサシンの PK パラメータを治験薬別に一覧に示し、それぞれ要約統計量［n、算術平均値、SD、CV%、SEM、最小値、中央値、最大値、幾何平均値、幾何 CV%（geometric CV%：Geom CV%）］を算出した。除外した被験者のデータは、PK パラメータの一覧には含めたが、要約統計量には含めなかった（脚注に注記した）。

濃度及び PK パラメータの評価では、統計学的な解析を実施しなかった。

＜安全性＞

すべての安全性及び忍容性に関するデータは、被験者及び評価時点（再検査、規定時点以外の評価及び早期中止を含む）別に、時系列に一覧で示した。

連続変数は、n、算術平均値、SD、最小値、中央値及び最大値で要約した。頻度は、必要に応じて、カテゴリカルデータで示した。

2.7.6.11.2　試験成績及び結論

被験者背景

本試験の被験者背景は LOXO-RET-18032 試験治験総括報告書 Table 11-1 に示した。

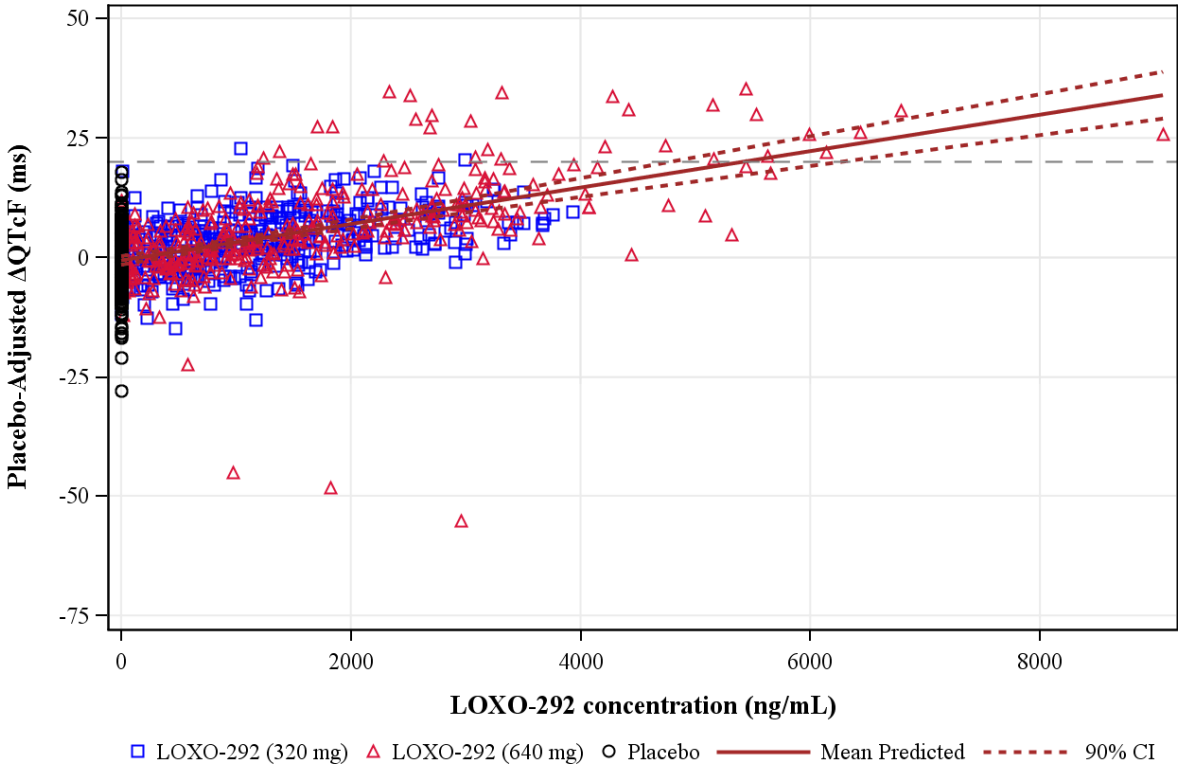
心臓力学の結果

心臓力学の解析では、持ち越し効果がないことを確認した上で計画通りに主解析を実施した。

セルペルカチニブには、心拍数及び心臓伝導（すなわち、PR 及び QRS 間隔）に対する臨床的に意義のある作用は認められなかった。

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、モキシフロキサシンの平均変化量よりも小さかった。

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（ΔΔQTcF）と時間を一致させたセルペルカチニブの血漿中濃度との関係を図 2.7.6.11-1 に示す。



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 placebo-adjusted ΔQTcF 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 2.7.6.11-1　被験者別のセルペルカチニブの血漿中濃度とプラセボで補正した ΔQTcF 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 QT 効果（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。10 及び 20 ms を超える QTcF 間

隔（ΔΔQTcF）の延長は、血漿中セルペルカチニブ濃度がそれぞれ 2500 及び 4770 ng/mL まで認められなかった（表 2.7.6.11-1）。

表 2.7.6.11-1　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)

Source: Study LOXO-RET-18032 CSR, Table 14.2.3.1.10.1

薬物動態の結果

セルペルカチニブ

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 パラメータを以下に要約した。

表 2.7.6.11-2　セルペルカチニブ 320 又は 640 mg を単回経口投与時の
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 LOXO-292 (Treatment A)	640 mg LOXO-292 (Treatment B)
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	33730 (42.3) [n=32]	42670 (65.8) [n=31]
AUC_{0-inf} (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]

Note: LOXO-292 = Selpercatinib
Abbreviations: Max = maximum, Min = minimum, SD = standard deviation
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 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).
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

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 及び 640 mg を投与したときの T_{max} は、それぞれ約 1.6 及び 2.0 時間であった。$t_{1/2}$ は、いずれの用量でも同程度であった。

安全性の結果

死亡、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。1 例に臨床検査値に関連する有害事象で血中トリグリセリド増加が認められた。1 例にグレード 1 の動悸（医師記載用語：心臓がドキドキする）を認め、被験者が自発的に報告した。事象発現時のホルター心電図の記録では、不整脈や動悸の形跡は認められなかった。全試験期間で、数名の被験者に 450 msec を超える QTcF 間隔延長又はベースラインからの 30 msec を超える QTcF 間隔延長が単発的に認められたが、いずれも臨床的に意義があるとは判断されなかった。いずれの事象も無症候性であり、医学的な介入なしで基準値内に戻った。

全体で、18 例（56%）に 47 件の有害事象が認められた（LOXO-RET-18032 試験治験総括報告書 Table 12-1 参照）。9 例（28%）はセルペルカチニブ 320 mg 投与後、9 例（28%）はプラセボ投与後、5 例（16%）はセルペルカチニブ 640 mg 投与後、及び 3 例（9%）はモキシフロキサシン 400 mg 投与後の発現であった。最も多くみられた有害事象は便秘であり、6 例（19%）に認められた。その他の有害事象は、いずれも 3 例以下（9%以下）の発現であり、いずれも試験終了時までに回復した。重症度は、グレード 1 が 13 例、グレード 2 が 5 例であった。グレード 3 以上の有害事象は認められなかった。治験責任医師によって治験薬と関連ありと判定された有害事象は 10 例に認められ、残りの 8 例は関連なしであった。モキシフロキサシンと関連ありと判定された有害事象は 1 例で認められた。その他のバイタルサイン、心電図、臨床検査値及び身体所見の安全性評価項目には、特記すべき所見は認められなかった。

結論

- 本試験で検討した用量では、セルペルカチニブ投与後に軽度の QTc 延長が認められたが、その他の心電図パラメータには臨床的に意義のある影響は認められなかった。濃度–QTc 解析では、10 ms 及び 20 ms を超える QTcF 間隔（ΔΔQTcF）の延長は、血漿中セルペルカチニブ濃度がそれぞれ 2500 ng/mL 及び 4770 ng/mL まで認められなかった。
- セルペルカチニブの AUC 及び C_{max} は、320 mg 投与時と比較して、640 mg 投与時で増加した。
- セルペルカチニブを治療用量（320 mg）又は治療用量を上回る用量（640 mg）で単回経口投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.12 LOXO-RET-17001 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.2.1 項）

本項は、治験実施計画書第■版及び 2020 年 3 月 30 日カットオフのデータに基づいて記載した。

標題

Rearranged during Transfection（RET）融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌、*RET* 遺伝子変異陽性の甲状腺髄様癌、及び RET 活性が亢進したその他の癌を含む進行固形癌患者を対象としたセルペルカチニブの第 I/II 相試験

2.7.6.12.1 試験計画

実施医療機関数及び実施国

80 施設（米国、カナダ、オーストラリア、香港、台湾、韓国、シンガポール、スイス、ドイツ、デンマーク、スペイン、フランス、イギリス、イタリア、イスラエル、日本）

試験実施期間

2017 年 5 月■日（最初の被験者の組み入れ）～2020 年 3 月 30 日（データカットオフ日）

開発の相

第 I/II 相

目的及び評価項目

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。それぞれのパートの目的及び評価項目は以下のとおりであった。

1. 主要目的

目的	評価項目
第 I 相パート	
セルペルカチニブの MTD 及び RP2D を決定する	MTD 及び RP2D
日本での推奨用量確認パート	
日本以外で決定された RP2D の適切性を、国内の同じ対象患者で確認する	最初の 28 日間のサイクルでの DLT 発現
第 II 相パート	
第 II 相パートの各コホート（全 6 コホート）でセルペルカチニブの抗腫瘍効果を評価する	癌種に応じた RECIST v1.1 又は RANO に基づく IRC 判定による ORR

Abbreviations: DLT = 用量制限毒性; IRC = 独立評価委員会; MTD = 最大耐量; ORR = 奏効率; RANO = Response Assessment in Neuro-Oncology; RECIST v1.1 = 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン改訂版 version1.1; RP2D = 第 II 相推奨用量.

2. 副次目的

目的	評価項目
第 I 相パート及び日本での推奨用量確認パート	
セルペルカチニブの安全性プロファイル及び忍容性を評価する	TEAE 及び重篤な有害事象の割合、重症度及び因果関係、臨床検査値の変化、身体的診察、心電図、バイタルサインの評価
セルペルカチニブの薬物動態特性を明らかにする	血漿中セルペルカチニブの濃度及び薬物動態パラメータ
セルペルカチニブの抗腫瘍活性を評価する	腫瘍の種類に応じた RECIST v1.1 又は RANO に基づく ORR
第 II 相パート	
第 II 相パートの各コホートで、以下の評価項目により、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 ORR IRC 及び治験責任医師判定による腫瘍サイズのベースラインからの最良変化 IRC 及び治験責任医師判定による DOR 腫瘍の種類に応じた RECIST v1.1 又は RANO に基づく IRC 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 IRC 及び治験責任医師判定による最良効果発現までの期間 CBR（IRC 及び治験責任医師判定） IRC 及び治験責任医師判定による PFS OS
セルペルカチニブの安全性プロファイル及び忍容性を評価する	TEAE 及び重篤な有害事象の割合、重症度及び因果関係、臨床検査値の変化、身体的診察、心電図、バイタルサインの評価
セルペルカチニブの薬物動態特性を明らかにする	血漿中セルペルカチニブの濃度及び薬物動態パラメータ

Abbreviations: CBR = 臨床的ベネフィット率; DOR = 奏効期間; IRC = 独立評価委員会; ORR = 奏効率; OS = 全生存期間; PFS = 無増悪生存期間; RANO = Response Assessment in Neuro-Oncology; RECIST v1.1 = 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン改訂版 version 1.1; TEAE = treatment-emergent adverse event.

3. 探索的目的

目的	評価項目
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	
有効性及び安全性を含め、薬物動態と薬剤の効果の関係を評価する	セルペルカチニブの薬物動態パラメータに基づく有効性及び安全性の変化
セルペルカチニブの投与前、投与中及び投与終了時に、血清腫瘍マーカーである CEA 及びカルシトニン（MTC 患者）、サイログロブリン（非 MTC の甲状腺癌患者、抗サイログロブリン抗体の存在のため測定不能の場合は除く）、並びに ACTH 及びコルチゾール（癌に関連するクッシング病の患者）を評価する	CEA 及びカルシトニン（MTC 患者）、サイログロブリン（非 MTC の甲状腺癌患者）、ACTH 及びコルチゾール（癌に関連するクッシング病の患者）の変化
腫瘍生検及び cfDNA を対象とした NGS を含む分子アッセイによって *RET* 遺伝子の融合及び変異、並びに同時に活性化された発癌経路の特性を明らかにする	*RET* 遺伝子の融合及び *RET* 遺伝子の変異
PRO データを収集し、疾患関連症状及び HRQoL を探索する	疾患関連症状及び HRQoL のベースラインからの評価。EORTC QLQ-C30（成人）、teenager（13～17 歳）用 PedsQL、小児（12 歳）用 PedsQL、及び患者による便通日誌（MTC 患者のみ）を用いる

Abbreviations: ACTH = 副腎皮質刺激ホルモン; CEA = 癌胎児性抗原; cfDNA = 血中遊離デオキシリボ核酸; EORTC-QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HRQoL = 健康関連生活の質; MTC = 甲状腺髄様癌; NGS = 次世代シーケンシング; PedsQL = Pediatric Quality of Life-Core Module; PRO = 患者報告アウトカム; RET = rearranged during Transfection.

試験デザイン

本試験は、*RET* 融合遺伝子陽性の固形癌［非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer：NSCLC）、甲状腺癌、膵臓癌、大腸癌など］、*RET* 遺伝子変異陽性の甲状腺髄様癌（medullary thyroid cancer：MTC）、及びその他の RET 活性化腫瘍（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）を含む進行固形癌患者を対象とした、非盲検、多施設共同、第 I/II 相試験である。

本試験のデザインを図 2.7.6.12-1 に示す。

本試験は、第 I 相パート（用量漸増パート）及び第 II 相パート（拡大パート）から構成された。国内では、第 I 相パートで決定された第 II 相推奨用量（recommended Phase 2 dose：RP2D）の日本人患者に対する適切性を確認する推奨用量確認パートを実施した後、第 II 相パートへの登録を行った。

本試験は、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）、及び長期追跡調査から構成された。

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（Clinical Laboratory Improvement Amendments：CLIA）、国際標準化機構/独立倫理委員会（International Standards/Independent Ethics Committee：ISO/IEC）、米国臨床病理医協会（College of American Pathologists：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各臨床検査室での検査結果を用いた。

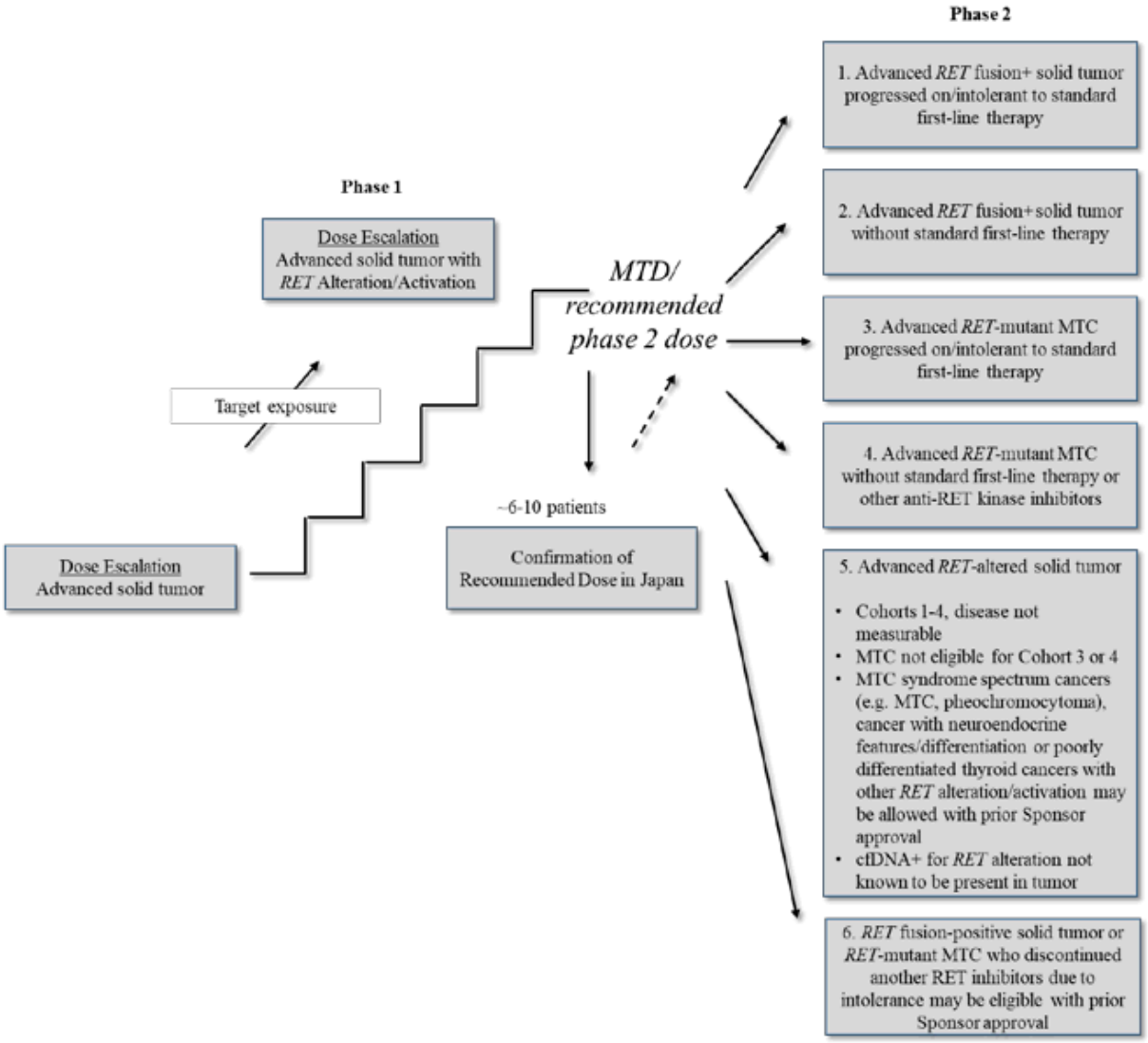


図 2.7.6.12-1　試験デザイン（17001 試験）

RET 遺伝子異常の定義

RET 遺伝子変異*
過去に報告された活性化 *RET* 遺伝子変異。ただし、同義変異、フレームシフト変異及びナンセンス変異を除く。変異例は治験実施計画書付録 B を参照。 MTC では、活性化型ではない、変異陰性、又は不明である *RET* 遺伝子変異でも第 I 相パートに登録することができた。また当該患者は治験依頼者の承認を条件に第 II 相パートのコホート 5 に登録することができた。
RET 融合遺伝子*
PCR 又は NGS による（第 I 相用量漸増パート、及び第 II 相拡大パートのコホート 5 では分子検査結果が FISH のみの場合でも許容される。コホート 1 及び 2 では許容されない）
RET 遺伝子変異又は *RET* 融合遺伝子*
第 II 相パート：妥当性が確認されている他のドライバー遺伝子がないこと。ドライバー遺伝子の例は治験実施計画書付録 C を参照。

*CLIA、ISO/IEC、CAP 又はこれらに相当する認定を取得した検査機関により、分子病理報告書が入手でき、基準とした *RET* 変異の存在が記録されていること。

略号：CAP = 米国臨床病理医協会、CLIA = 臨床検査室改善法、FISH=蛍光 in situ ハイブリダイゼーション、ISO/IEC = 国際標準化機構／独立倫理委員会、MTC = 甲状腺髄様癌、NGS = 次世代シーケンシング、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応

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漸増を実施した。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に従って進めることとした。

用量漸増は、すべての用量レベルを実施するか、又は入手した安全性、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安全性評価委員会（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）及び治験依頼者が決定するまで実施することとした。

第 I 相パート（用量漸増パート）の用量レベルを表 2.7.6.12-1 に示す。

表 2.7.6.12-1　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

用量制限毒性（dose-limiting toxicity：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 評価を目的とした被験者登録のスキームを表 2.7.6.12-2 に示す。

表 2.7.6.12-2 用量制限毒性の評価を目的とした被験者登録のスキーム

Criteria	3+3
Minimum number of patients per cohort	3
Maximum number patients per cohort	6*
Criteria to increase from 3 to 6 patients	1/3 DLTs
Criteria to escalate dose	0/3 DLTs OR 1/6 DLTs
Criteria to stop dose escalation	≥ 2 DLTs
Criteria to de-escalate dose cohort	≥ 2 DLTs at current dose level and < 33% DLT rate in previous dose level
Maximum tolerated dose	≤ 1/6 DLTs

Abbreviation: DLT = 用量制限毒性.
*被験者の追加登録が必要な状況は治験実施計画書第 3.4 項を参照。

DLT 評価期間完了後に以下を満たす場合には、同一被験者内での増量を可能とした。

- 被験者に対する現在の用量の忍容性が示されている
- 増量された場合に予定される用量レベルでの DLT の割合が 33%未満であることが評価済みである
- 増量された場合に予定される用量レベルの忍容性が安全性評価委員会によって確認されている

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、被験者を約 15 例まで拡大し、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可能とした。

DLT の定義

DLT とは、以下に記載する treatment-emergent adverse event（TEAE）で、最初の 28 日間の投与中に発現した事象と定義した（TEAE の定義は解析方法の項を参照）。ただし、毒性に起因する場合を除き被験者への投与回数が予定の 75%以上で、発現した事象が被験者の基礎疾患、その他の医学的状態又は併用療法に起因しないと合理的に考えられることを条件とした。

	DLT
1	グレード 3 の血液毒性又は非血液毒性。ただし、以下を除く • 7 日間未満のグレード 3 の、AST 増加、ALT 増加、又は総ビリルビン増加 • 7 日間未満のグレード 3 の好中球減少症（発熱がなく、かつ、増殖因子による支持療法不要） • 臨床的に重大な出血を伴わないグレード 3 の血小板減少症 • グレード 3 のリンパ球減少症 • グレード 3 の電解質異常又はクレアチニン・クリアランス減少の初回発現で、支持療法によって 48 時間以内にグレード 2 未満（ベースライン値がグレード 2 以上の場合にはベースライン値）に軽快したもの • グレード 3 の疲労、脱力、悪心、又は管理可能なその他の全身症状 • グレード 3 の嘔吐又は下痢で、制吐薬又は止瀉薬によって 48 時間未満に軽快したもの
2	グレード 4 の血液毒性又は非血液毒性。ただし、以下を除くグレード 4 の電解質異常の初回発現で、支持療法によって 24 時間以内にグレード 2 未満（ベースライン値がグレード 2 以上の場合にはベースライン値）に軽快したもの • グレード 4 のリンパ球減少症

	• グレード4の管理可能なその他の全身症状 • グレード4の嘔吐又は下痢で、制吐薬又は止瀉薬によって24時間未満に軽快したもの
3	赤血球輸血、血小板輸血を必要とする場合（日本での推奨用量の確認パートのみ）
4	NCI-CTCAEグレードにかかわらず、中止、減量、又は投与回数が予定の75%未満となった毒性はすべて安全性評価委員会のレビュー対象とし、毒性が被験者の基礎疾患、その他の医学的状態又は併用療法に起因しないと安全性評価委員会が判断した場合には、当該毒性をDLTと判断することとした

Abbreviations: ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ; AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ; DLT = 用量制限毒性; NCI-CTCAE = 米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準.

日本での推奨用量確認パート

本パートは治験実施計画書第[redacted]版から設けられた。

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、3+3デザインに従って確認した。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、治験実施計画書第[redacted]版から設けられた。

第II相パートは以下の6つのコホートから構成された。コホート6は治験実施計画書8.0版から追加された。

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/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 は最大 200 例、コホート 2～5 は最大 150 例、コホート 6 は最大 50 例）

主な選択基準

選択基準の詳細は治験実施計画書第 4 項を参照。

第 I 相パート及び日本での推奨用量確認パート

1. 以下の条件のいずれかを満たす局所進行又は転移性固形癌の患者
   - 標準治療中に進行した又は標準治療を忍容しない
   - 標準治療が存在しない
   - 患者が標準治療の候補ではない、又は標準治療に対して忍容性を示したり、標準治療から有意な臨床的ベネフィットが得られたりする可能性が低いと治験責任医師が判断した
   - 標準治療を拒否した
2. *RET* 阻害活性を有するマルチキナーゼ阻害剤（multikinase inhibitor：MKI）による前治療があってもよい（詳細は、治験実施計画書付録 A を参照）。ただし、選択的 RET 阻害剤（治験薬を含む）の前治療を受けた患者は参加できない。
3. 試験開始当初は、*RET* 遺伝子変化陽性を要件としない。
   - 以下の条件を満たす用量レベルを達成した場合、臨床評価として実施される分子診断によって特定される *RET* 遺伝子変異（例えば、遺伝子の再配列又は変異。ただし、同義変異、フレームシフト変異及びナンセンス変異を除く）のエビデンスが、腫瘍中又は血液中に認められる患者。RET 異常は、CLIA、ISO/IEC、CAP の認定又はこれらに相当する他の認定を取得した検査機関から結果を得る。認定の取得が明確に示されない検査機関から入手した検査結果は、治験依頼者に連絡し、協議により適格性を評価する。
   - MTC 患者の場合、*RET* 遺伝子変異に関する germline deoxyribonucleic acid（DNA）検査陽性は許容される。
4. 腫瘍の種類に応じて、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン改訂版 version 1.1（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1：RECIST v1.1）又は Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria（RANO）によって判定された測定可能又は測定不能病変を有する患者
5. 18 歳（又は法的成人年齢の高い方のいずれか）以上の患者
   - 国及び治験実施医療機関に認められる場合は、12 歳以上の患者は参加可能

6. Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS）が 0、1、又は 2（16 歳以上）、又は Lansky Performance Score（LPS）が 40%以上（16 歳未満）で、治験薬の初回投与前 2 週間に急激な悪化が見られなかった患者
7. 余命が 3 ヵ月以上と予想される患者
8. 保存腫瘍検体が入手可能な患者
9. 適切な血液学的状態、肝機能、腎機能を有する患者

第 II 相パート

第 I 相パートの選択基準に、以下の条件を加えた。

1. コホート 1 及び 3：以下に示す標準的な一次治療の治療歴があること

コホート	治療法
コホート 1： *RET* 融合遺伝子陽性の固形癌	NSCLC：白金製剤を含む化学療法（白金製剤に不適格な場合は他の化学療法）又は PD-1/PD-L1 療法のいずれか又は両者 甲状腺癌：ソラフェニブ又はレンバチニブ。適宜、放射性ヨウ素抵抗性でもあること 大腸癌：フルオロピリミジン系化学療法。疾患に応じて抗 VEGF 標的療法又は抗 EGFR 標的療法の有無は問わない 膵臓癌：フルオロピリミジン系、ゲムシタビン含有、又は S-1 系化学療法 乳癌：アントラサイクリン系、タキサン系、HER2 標的もしくはホルモン療法、又は疾患に適した他の標準療法 その他の癌：疾患に対する標準療法
コホート 3： *RET* 遺伝子変異陽性の進行 MTC	カボザンチニブ（試験開始当時は国内未承認）又はバンデタニブのいずれか又は両者

Abbreviations: EGFR = 上皮増殖因子受容体; HER2 = ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2; MTC = 甲状腺髄様癌; NSCLC = 非小細胞肺癌; PD-1 = プログラム細胞死タンパク質 1; PD-L1 = プログラム細胞死リガンド 1; VEGF = 血管内皮増殖因子.

2. コホート 1～4：*RET* 遺伝子の変化（詳細は治験実施計画書要約表 2 を参照）のエビデンスが腫瘍中（血液中のみではない）に認められる患者に制限する。ただし、MTC 患者で腫瘍組織検査の結果が得られない場合には、*RET* 遺伝子変異に関して germline DNA 検査陽性は許容される
3. コホート 1～4：腫瘍の種類に応じて、RECIST v1.1 又は RANO によって規定された測定可能病変で、放射線未照射の病変を 1 つ以上有する患者［放射線治療を受けた病変の進行（progressive disease：PD）が画像評価により記録されている場合を除く］
4. コホート 4：過去 14 ヵ月以内に放射線学的検査によって PD が認められた患者（過去 14 ヵ月以内に X 線検査による PD が認められていない点を除いてコホート 4 に適格である患者は、説得力のある根拠が治験責任医師から提供され、治験依頼者が承認した場合はコホート 5 に登録してもよい）
5. 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。

主な除外基準

第 II 相パートのコホート 1～4 では、セルペルカチニブに対する耐性を引き起こす可能性が証明された発癌性ドライバー遺伝子変異（詳細は治験実施計画書付録 C を参照）を有する患者を除外した。また、選択的 RET 阻害剤（治験薬を含む）の前治療を受けた患者を本治験から除外した。

除外基準の詳細は治験実施計画書第 4 項を参照。

治験薬の用量及び投与方法

第 I 相パート

各用量レベルの用量及び投与方法に従い、セルペルカチニブを経口投与した（試験デザインの項を参照）。

日本での推奨用量確認パート

セルペルカチニブを第 I 相パートで決定された RP2D である 160 mg BID で経口投与した。

第 II 相パート

セルペルカチニブを第 I 相パートで決定された RP2D である 160 mg BID で経口投与した。

投与期間

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

1 サイクルを 28 日間とし、PD、許容できない毒性又はその他の投与中止理由が生じるまで、セルペルカチニブの投与を継続した。PD が確認された被験者では、被験者が治験薬に忍容性を示し、治験薬の投与継続により被験者が臨床的ベネフィットを得ていると治験責任医師が判断しており、かつ投与の継続を治験依頼者が承認した場合に、セルペルカチニブの投与継続を可能とした。

解析方法

＜解析対象集団＞

本試験の主な解析対象集団を以下に示す。

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（以下、eligible patients）を対象に有効性の解析を実施することとした。

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
DLT 解析対象集団	第 I 相パート（用量漸増パート）に登録されたすべての被験者のうち、以下のいずれかの被験者 • 第 1 サイクルの最初の 28 日間に DLT を発現した被験者 • 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、DLT を発現しなかった被験者 MTD 決定目的で入れ替えられた被験者は、DLT 解析対象集団には含めない
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
日本での推奨用量確認集団	日本で実施した推奨用量確認パートに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.

＜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、被験者を約 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奏効率（objective response rate：ORR）を 50%以上であると仮定した。症例数を 55 としたとき、ORR 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、標的分子が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 ORR を 55%以上であると仮定した。症例数を 59 としたとき、ORR 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 ORR を 35%以上であると仮定した。症例数を 83 としたとき、ORR 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（カボザンチニブなど）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 ORR を 50%以上であると仮定した。症例数を 55 としたとき、ORR 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 にそれぞれ最大 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。

＜安全性＞

安全性解析対象集団を安全性の解析に使用した。

報告されたすべての TEAE（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）について要約表及び一覧表を提示する。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 Activities：MedDRA）第 21.0 版の器官別大分類（system organ class：SOC）及び基本語（preferred term：PT）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（National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03：NCI-CTCAE v4.03）を用いて評価した。

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 日以内に発現した治験薬投与中の死亡を含む、すべての死亡を一覧表にした。

試験期間中、安全性評価委員会が重篤な有害事象及びその他の安全性関連データを継続的にレビューした。

＜有効性＞

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。

主要評価項目として独立評価委員会（Independent Review Committee：IRC）判定によって最良総合効果が完全奏効（complete response：CR）又は部分奏効（partial response：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。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（duration of response：DOR）、無増悪生存期間（progression-free survival：PFS）、全生存期間（overall survival：OS）を Kaplan-Meier 法を用いて記述的に要約した。

＜薬物動態＞

血漿中セルペルカチニブ濃度をバリデートされた液体クロマトグラフィータンデム型質量分析を用いて測定した。薬物動態パラメータを算出し、必要に応じて用量コホート別で要約統計量を算出した。

2.7.6.12.2　試験成績（安全性解析対象集団）

本項には、主要目的及び副次目的の結果を示す。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 相パートで組み入れられたコホートに含めて解析を実施した。

2.7.6.12.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

2.7.6.12.2.1.1 被験者の内訳

各コホートの被験者の内訳を表 2.7.6.12-3 に示す。

表 2.7.6.12-3 被験者の内訳（安全性解析対象集団）

Disposition	*RET* Fusion Solid Tumors		*RET* Mutant MTC		Cohort 5 (N=166)	Cohort 6 (N= 4)
	Cohort 1 (N=252)	Cohort 2 (N= 66)	Cohort 3 (N=143)	Cohort 4 (N=115)		
Starting LOXO-292 Dose (n, %)						
20 mg QD	3 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)
20 mg BID	4 (1.6)	0 (0.0)	3 (2.1)	0 (0.0)	3 (1.8)	0 (0.0)
40 mg BID	7 (2.8)	1 (1.5)	4 (2.8)	1 (0.9)	3 (1.8)	0 (0.0)
60 mg BID	3 (1.2)	1 (1.5)	2 (1.4)	1 (0.9)	4 (2.4)	1 (25.0)
80 mg BID	6 (2.4)	1 (1.5)	7 (4.9)	3 (2.6)	3 (1.8)	0 (0.0)
120 mg BID	9 (3.6)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	8 (4.8)	0 (0.0)
160 mg QD	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
160 mg BID [1]	219 (86.9)	61 (92.4)	120 (83.9)	109 (94.8)	141 (84.9)	3 (75.0)
200 mg BID	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
240 mg BID	1 (0.4)	2 (3.0)	1 (0.7)	1 (0.9)	1 (0.6)	0 (0.0)
Treatment Continued Post-Progression (n, %)	**50 (19.8)**	**9 (13.6)**	**29 (20.3)**	**5 (4.3)**	**24 (14.5)**	**0 (0.0)**
Treatment Status (n, %)						
Discontinued	79 (31.3)	14 (21.2)	38 (26.6)	10 (8.7)	46 (27.7)	1 (25.0)
Continuing	173 (68.7)	52 (78.8)	105 (73.4)	105 (91.3)	120 (72.3)	3 (75.0)
Reason Treatment Discontinued (n, %)						
Progressive Disease	46 (18.3)	9 (13.6)	21 (14.7)	2 (1.7)	30 (18.1)	1 (25.0)
Adverse Event	15 (6.0)	3 (4.5)	7 (4.9)	5 (4.3)	11 (6.6)	0 (0.0)
Intercurrent Illness Compromising Ability to Fulfill Protocol Requirements	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Requirement for Alternative Treatment per Investigator	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.6)	0 (0.0)
Significant Noncompliance to Protocol	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Withdrawal of Consent	9 (3.6)	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (1.7)	1 (0.6)	0 (0.0)
Death	4 (1.6)	1 (1.5)	5 (3.5)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Other	3 (1.2)	1 (1.5)	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)
Missing	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Study Status (n, %)						
Discontinued	65 (25.8)	7 (10.6)	31 (21.7)	5 (4.3)	31 (18.7)	1 (25.0)
Continuing	187 (74.2)	59 (89.4)	112 (78.3)	110 (95.7)	135 (81.3)	3 (75.0)
Reason Study Discontinued (n, %)						
Withdrawal of Consent	14 (5.6)	2 (3.0)	7 (4.9)	3 (2.6)	7 (4.2)	0 (0.0)
Lost to Follow-Up	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Death	49 (19.4)	5 (7.6)	23 (16.1)	2 (1.7)	23 (13.9)	1 (25.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	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; QD = once daily; RET = Rearranged during Transfection.
Percentage is calculated using the number of patients in the column heading as the denominator.
[1] 160 mg BID is the Recommended Phase 2 Dose.

2.7.6.12.2.1.2　解析対象集団

安全性解析対象集団に含まれた各コホートの被験者数は以下であった。

*RET*融合遺伝子陽性の固形癌	コホート 1（既治療）	252 例
	コホート 2（未治療）	66 例
*RET*遺伝子変異陽性の MTC	コホート 3（既治療）	143 例
	コホート 4［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］	115 例
コホート 5		166 例
コホート 6		4 例
合計		746 例

COVID-19 の影響

COVID-19 の影響により治験薬投与後 2 回の画像評価が行われる前に 6 例（コホート 1：1 例、コホート 3：2 例、コホート 4：1 例、コホート 5：2 例）で 1 時点ずつ IRC による画像評価に欠測が発生した。

これらの被験者では、画像評価の欠測があったものの総合効果の評価がなされた、又は欠測があった画像評価の前に最良総合効果が確定していた。したがって、主要評価項目（ORR）並びに副次的評価項目（PFS、DOR）の結果に影響はなかったと考えた。

EDC データでは、COVID-19 の影響により 132 レコードに欠測又は未入力が発生した。そのうち、75 レコードが治験薬投与記録の欠測（該当レコード総数の 0.07%）、2 レコードが 12 誘導心電図の欠測（該当レコード総数の 0.01%）、21 レコードが Bowel Diary の欠測（該当レコード総数の 0.94%）、33 レコードが European Organization for Research and Treatment of Cancer（EORTC）Quality of Life Questionnaire-Core 30（QLQ-C30）の欠測（該当レコード総数の 0.56%）、1 レコードが投与変更の欠測（該当レコード総数の 0.06%）であった。

2.7.6.12.2.2　被験者背景

各コホートの被験者背景を以下に示す。

ベースラインの人口統計学的特性	表 2.7.6.12-4
ベースラインの疾患特性	付録表 2.7.6.12-1
前治療	付録表 2.7.6.12-2
*RET*遺伝子異常の状態	付録表 2.7.6.12-3
治験薬投与終了後の抗癌治療	付録表 2.7.6.12-4

表 2.7.6.12-4 ベースラインの人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

Characteristic	*RET* Fusion Solid Tumors		*RET* Mutant MTC		Cohort 5 (N=166)	Cohort 6 (N= 4)
	Cohort 1 (N=252)	Cohort 2 (N= 66)	Cohort 3 (N=143)	Cohort 4 (N=115)		
Sex (n, %)						
Male	111 (44.0)	27 (40.9)	93 (65.0)	73 (63.5)	81 (48.8)	1 (25.0)
Female	141 (56.0)	39 (59.1)	50 (35.0)	42 (36.5)	85 (51.2)	3 (75.0)
Race (n, %)						
White	119 (47.2)	43 (65.2)	128 (89.5)	101 (87.8)	119 (71.7)	2 (50.0)
Black or African American	10 (4.0)	2 (3.0)	2 (1.4)	2 (1.7)	8 (4.8)	0 (0.0)
American Indian or Alaska Native	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asian	113 (44.8)	15 (22.7)	2 (1.4)	5 (4.3)	34 (20.5)	1 (25.0)
Other	6 (2.4)	5 (7.6)	10 (7.0)	6 (5.2)	4 (2.4)	0 (0.0)
Unknown	2 (0.8)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (25.0)
Age (years)						
Median	59.0	60.0	58.0	57.0	59.0	53.0
Minimum - Maximum	22- 88	25- 86	17- 90	16- 87	15- 92	33- 62
Age Group (n, %)						
<18 years	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.9)	1 (0.6)	0 (0.0)
18 to <45 years	43 (17.1)	10 (15.2)	25 (17.5)	26 (22.6)	32 (19.3)	1 (25.0)
45 to <65 years	122 (48.4)	29 (43.9)	65 (45.5)	55 (47.8)	80 (48.2)	3 (75.0)
65 to <75 years	68 (27.0)	22 (33.3)	36 (25.2)	20 (17.4)	37 (22.3)	0 (0.0)
75+ years	19 (7.5)	5 (7.6)	16 (11.2)	13 (11.3)	16 (9.6)	0 (0.0)
ECOG Performance Status (n, %)						
0	92 (36.5)	24 (36.4)	37 (25.9)	59 (51.3)	62 (37.3)	1 (25.0)
1	152 (60.3)	38 (57.6)	95 (66.4)	51 (44.3)	97 (58.4)	3 (75.0)
2	8 (3.2)	4 (6.1)	11 (7.7)	5 (4.3)	7 (4.2)	0 (0.0)

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; LOXO-292 = selpercatinib; MTC = medullary thyroid cancer; N = number of patients in the population; n = number of patients within category; RET = Rearranged during Transfection.

Percentage is calculated using the number of patients in the column heading as the denominator.
Baseline is defined as the last measurement available prior to the first dose of LOXO-292.

2.7.6.12.2.3 有効性

2.7.6.12.2.3.1 主要評価項目：奏効率

各コホートの ORR の結果を以下に示す。

奏効率及び臨床ベネフィット率	表 2.7.6.12-5
腫瘍サイズのベースラインからの最良変化の Waterfall plot（コホート 1）	図 2.7.6.12-2
腫瘍サイズのベースラインからの最良変化の Waterfall plot（コホート 2）	図 2.7.6.12-3
腫瘍サイズのベースラインからの最良変化の Waterfall plot（コホート 3）	図 2.7.6.12-4
腫瘍サイズのベースラインからの最良変化の Waterfall plot（コホート 4）	図 2.7.6.12-5
腫瘍サイズのベースラインからの最良変化の Waterfall plot（コホート 5）	図 2.7.6.12-6
腫瘍サイズのベースラインからの最良変化の Waterfall plot（コホート 6）	図 2.7.6.12-7

表 2.7.6.12-5　IRC 評価に基づく奏効率及び臨床ベネフィット率（Eligible Patients）

Status	*RET* Fusion Solid Tumors		*RET* Mutant MTC		Cohort 5 (N=156)	Cohort 6 (N= 2)
	Cohort 1 (N=238)	Cohort 2 (N= 59)	Cohort 3 (N=142)	Cohort 4 (N=108)		
Best Overall Response (n, %) [1]						
Complete Response (CR)	11 (4.6)	5 (8.5)	6 (4.2)	7 (6.5)	11 (7.1)	0 (0.0)
Partial Response (PR)	124 (52.1)	40 (67.8)	91 (64.1)	66 (61.1)	72 (46.2)	0 (0.0)
Stable Disease (SD)	89 (37.4)	10 (16.9)	36 (25.4)	30 (27.8)	57 (36.5)	2 (100.0)
SD*	62 (26.1)	7 (11.9)	32 (22.5)	19 (17.6)	46 (29.5)	2 (100.0)
Progressive Disease (PD)	6 (2.5)	3 (5.1)	2 (1.4)	2 (1.9)	5 (3.2)	0 (0.0)
Not Evaluable (NE)	8 (3.4)	1 (1.7)	7 (4.9)	3 (2.8)	11 (7.1)	0 (0.0)
Objective Response Rate (CR + PR) [2,4]						
Number of Patients (n, %)	135 (56.7)	45 (76.3)	97 (68.3)	73 (67.6)	83 (53.2)	0 (0.0)
95% Confidence Interval	(50.2, 63.1)	(63.4, 86.4)	(60.0, 75.9)	(57.9, 76.3)	(45.1, 61.2)	(0.0, 84.2)
Clinical Benefit Rate (CR + PR + SD*) [3,4]						
Number of Patients (n, %)	197 (82.8)	52 (88.1)	129 (90.8)	92 (85.2)	129 (82.7)	2 (100.0)
95% Confidence Interval	(77.4, 87.3)	(77.1, 95.1)	(84.9, 95.0)	(77.1, 91.3)	(75.8, 88.3)	(15.8, 100.0)

Abbreviations: CR = complete response; IRC = Independent Review Committee; LOXO-292 = selpercatinib; MTC = medullary thyroid cancer; N=number of patients in population; n = number of patients in category; NE = not evaluable; PD = progressive disease; PR = partial response; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; 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]).

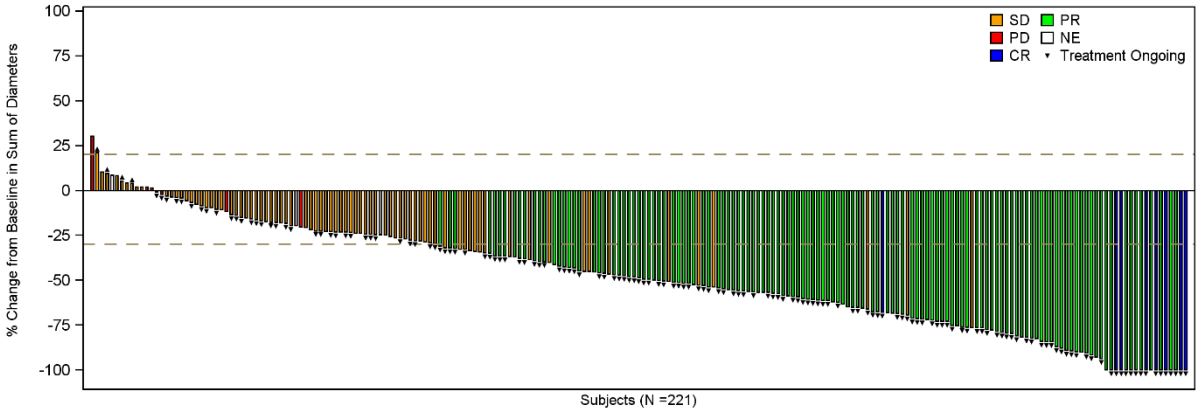
* Indicates SD lasting >= 16 weeks following initiation of LOXO-292 until the earliest date of documented disease progression or death (whatever the cause), or date of right-censored condition as defined in SAP section 10.7.

[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] Clinical Benefit Rate (%) is defined as the proportion of patients with best overall response of confirmed CR, PR, or stable disease lasting 16 or more weeks (SD*).

[4] 95% confidence interval was calculated using Clopper-Pearson method.



Abbreviations: CR = complete response; LOXO-292 = selpercatinib; N=number of patients in population; NE = not evaluable; PD = progressive disease: PR = partial response; SD = stable disease.

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]).

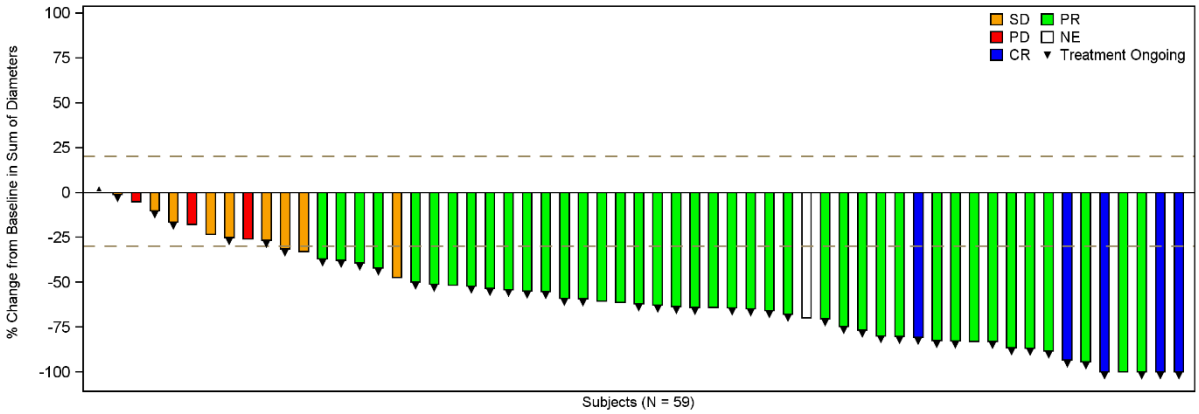
For each subject, the best percent change from baseline in the sum of diameters for all target lesions is represented by a vertical bar.

Five subjects are not included because they do not have post-baseline target lesion measurement. Twelve 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.

図 2.7.6.12-2　IRC 評価に基づく腫瘍サイズのベースラインからの最良変化の Waterfall plot
（Eligible Patients、コホート 1、N=238）



Abbreviations: CR = complete response; LOXO-292 = selpercatinib; N=number of patients in population; NE = not evaluable; PD = progressive disease: PR = partial response; SD = stable disease.

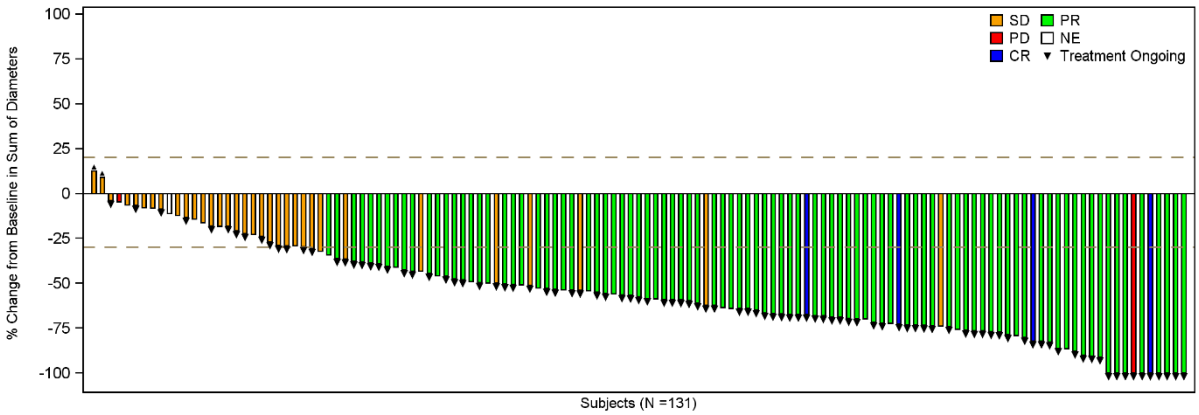
Eligible patients are defined as patients who had the opportunity to be followed for at least two post-baseline scans (treated on or before [redacted] 20[redacted]).

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.

図 2.7.6.12-3　IRC 評価に基づく腫瘍サイズのベースラインからの最良変化の Waterfall plot
（Eligible Patients、コホート 2、N=59）



Abbreviations: CR = complete response; LOXO-292 = selpercatinib; N=number of patients in population; NE = not evaluable; PD = progressive disease: PR = partial response; SD = stable disease.

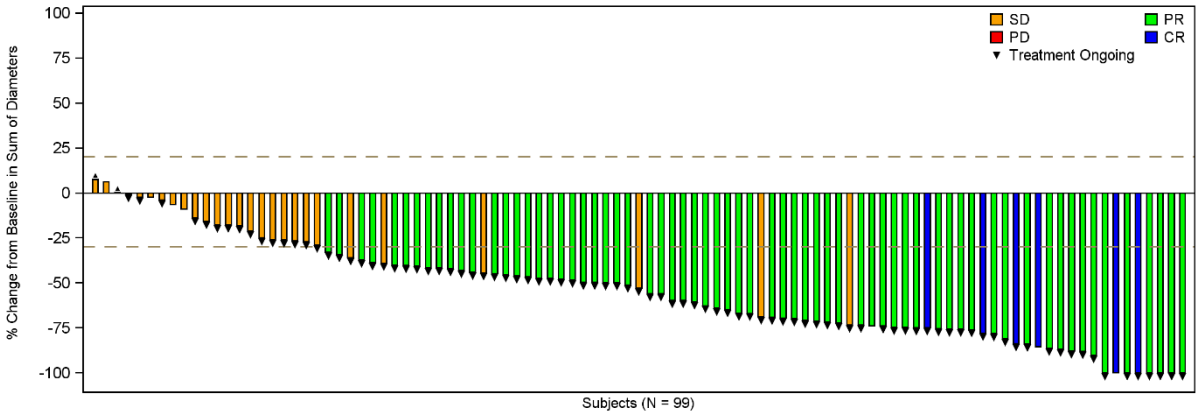
Eligible patients are defined as patients who had the opportunity to be followed for at least two post-baseline scans (treated on or before [redacted] 20[redacted]).

For each subject, the best percent change from baseline in the sum of diameters for all target lesions is represented by a vertical bar.

Six subjects are not included because they do not have post-baseline target lesion measurement. Five 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.

図 2.7.6.12-4　IRC 評価に基づく腫瘍サイズのベースラインからの最良変化の Waterfall plot
（Eligible Patients、コホート 3、N=142）



Abbreviations: CR = complete response; LOXO-292 = selpercatinib; N=number of patients in population; PD = progressive disease: PR = partial response; SD = stable disease.

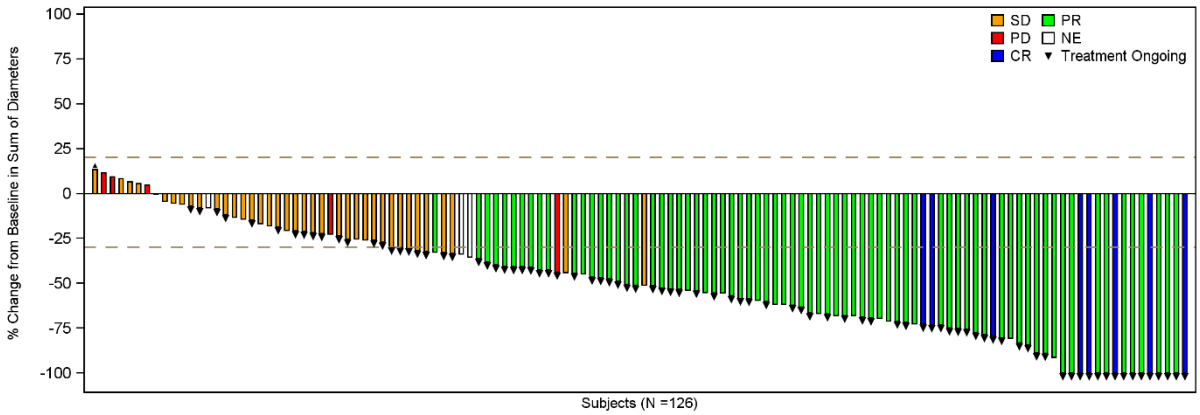
Eligible patients are defined as patients who had the opportunity to be followed for at least two post-baseline scans (treated on or before [redacted] 20[redacted]).

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. Six 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.

図 2.7.6.12-5　IRC 評価に基づく腫瘍サイズのベースラインからの最良変化の Waterfall plot
（Eligible Patients、コホート 4、N=108）



Abbreviations: CR = complete response; LOXO-292 = selpercatinib; N=number of patients in population; NE = not evaluable; PD = progressive disease: PR = partial response; SD = stable disease.

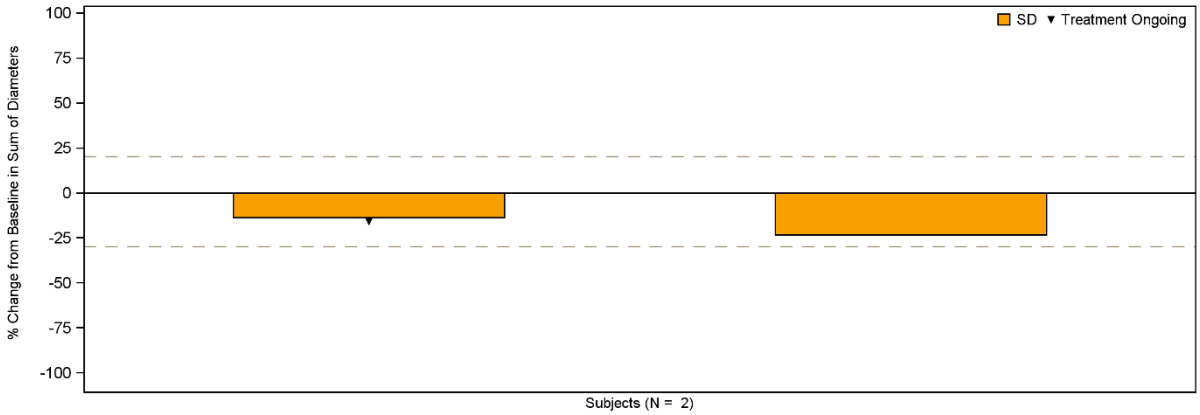
Eligible patients are defined as patients who had the opportunity to be followed for at least two post-baseline scans (treated on or before [redacted] 20[redacted]).

For each subject, the best percent change from baseline in the sum of diameters for all target lesions is represented by a vertical bar.

Zero subjects are not included because they do not have post-baseline target lesion measurement. Thirty 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.

図 2.7.6.12-6　IRC 評価に基づく腫瘍サイズのベースラインからの最良変化の Waterfall plot
（Eligible Patients、コホート 5、N=156）



Abbreviations: CR = complete response; LOXO-292 = selpercatinib; N=number of patients in population; PD = progressive disease: SD = stable disease.

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.

図 2.7.6.12-7　IRC 評価に基づく腫瘍サイズのベースラインからの最良変化の Waterfall plot
（Eligible Patients、コホート 6、N=2）

2.7.6.12.2.3.2　副次評価項目

2.7.6.12.2.3.2.1　奏効期間

各コホートの DOR の結果を以下に示す。

奏効期間	表 2.7.6.12-6
奏効期間の Kaplan-Meier Plot（コホート 1 及び 2）	図 2.7.6.12-8
奏効期間の Kaplan-Meier Plot（コホート 3 及び 4）	図 2.7.6.12-9
奏効期間の Kaplan-Meier Plot（コホート 5）	図 2.7.6.12-10

表 2.7.6.12-6　IRC 評価に基づく奏効期間（Eligible Patients）

Status	*RET* Fusion Solid Tumors		*RET* Mutant MTC		Cohort 5 (N=156)	Cohort 6 (N= 2)
	Cohort 1 (N=238)	Cohort 2 (N= 59)	Cohort 3 (N=142)	Cohort 4 (N=108)		
Patients with Best Response of Confirmed CR or PR [1]	**135**	**45**	**97**	**73**	**83**	**0**
Response Status (n, %) [2]						
Disease Progression	25 (18.5)	9 (20.0)	16 (16.5)	3 (4.1)	26 (31.3)	
Died (No Disease Progression Beforehand)	6 (4.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	
Censored	104 (77.0)	36 (80.0)	80 (82.5)	69 (94.5)	57 (68.7)	
Duration of Response (n, %)						
< 6 months	46 (34.1)	17 (37.8)	32 (33.0)	31 (42.5)	32 (38.6)	
>= 6 to < 12 months	48 (35.6)	17 (37.8)	29 (29.9)	21 (28.8)	30 (36.1)	
>= 12 to < 18 months	30 (22.2)	8 (17.8)	24 (24.7)	13 (17.8)	17 (20.5)	
>= 18 to < 24 months	8 (5.9)	2 (4.4)	8 (8.2)	7 (9.6)	3 (3.6)	
>= 24 months	3 (2.2)	1 (2.2)	4 (4.1)	1 (1.4)	1 (1.2)	
Duration of Response (months) [3,4]						
Median	26.71	NE	NE	21.95	13.93	
95% Confidence Interval for Median	17.4, NE	12.0, NE	19.1, NE	21.9, NE	12.0, NE	
Minimum, Maximum	1.6+, 29.8+	1.5+, 25.4+	1.7+, 26.7+	1.5+, 24.1+	1.7+, 28.5+	
Duration of Follow-up (months) [3]						
Median	10.15	9.13	9.92	9.20	10.15	
25th, 75th Percentiles	6.5, 15.0	5.5, 12.2	5.8, 15.9	3.8, 14.7	5.8, 14.8	

Abbreviations: CR = complete response; IRC = Independent Review Committee; MTC = medullary thyroid cancer; N=number of patients in population; n = number of patients in category; PR = partial response; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RET = Rearranged during Transfection.

Percentage is calculated based on the number of patients with best response of confirmed CR or PR as denominator.

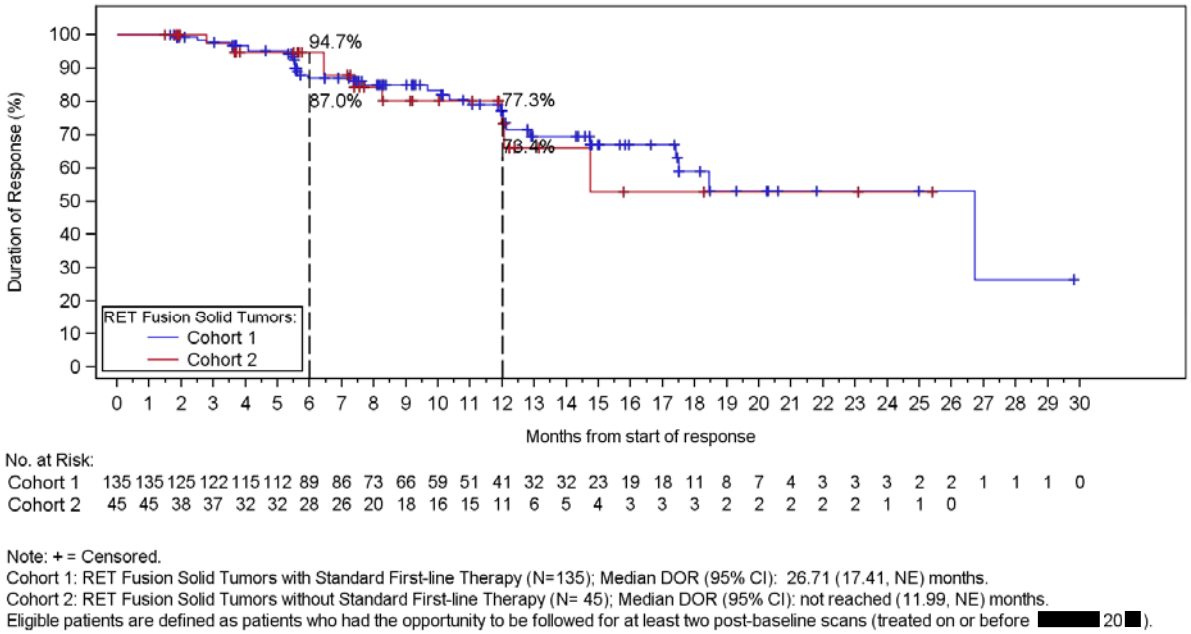
Eligible patients are defined as patients who had the opportunity to be followed for at least two post-baseline scans (treated on or before [redacted] 20[redacted]).

[1] Based on IRC assessments using RECIST (version 1.1).

[2] Status as of the patient's last disease assessment on or before 30-MAR-2020.

[3] Estimate based on Kaplan-Meier method. NE = Not estimable. + = Censored observation.

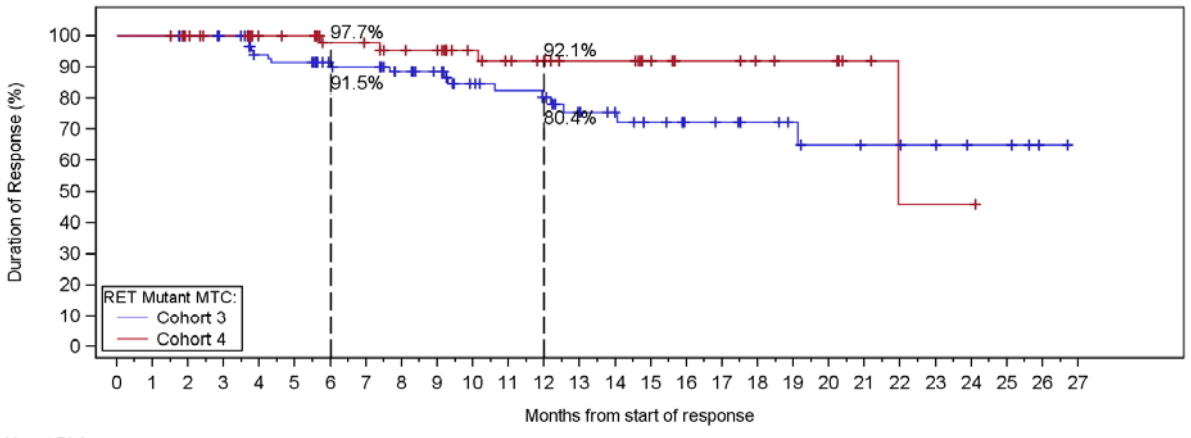
[4] 95% Confidence Interval was calculated using Brookmeyer and Crowley method.



Note: + = Censored.
Cohort 1: RET Fusion Solid Tumors with Standard First-line Therapy (N=135); Median DOR (95% CI): 26.71 (17.41, NE) months.
Cohort 2: RET Fusion Solid Tumors without Standard First-line Therapy (N= 45); Median DOR (95% CI): not reached (11.99, 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 population;NE = not estimable; RET = Rearranged during Transfection.

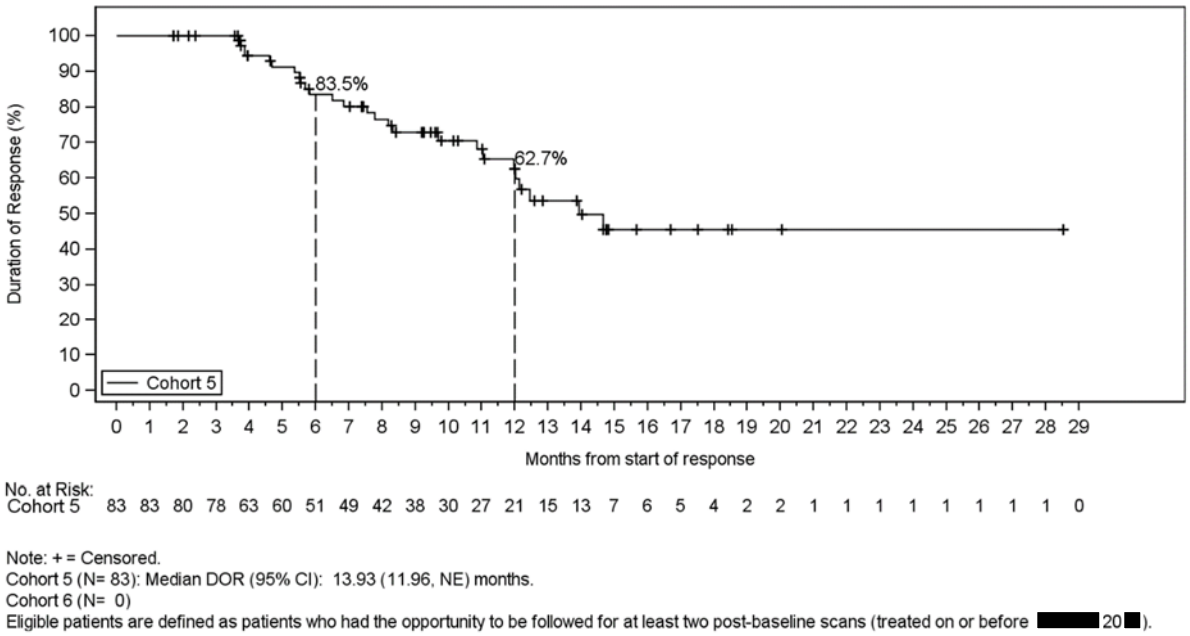
図 2.7.6.12-8　IRC 評価に基づく奏効期間の Kaplan-Meier Plot（Eligible Patients、コホート 1 及び 2）



Note: + = Censored.
Cohort 3: RET Mutant MTC with Standard First-line Cabozantinib and/or Vandetanib (N= 97); Median DOR (95% CI): not reached (19.12, NE) months.
Cohort 4: RET Mutant MTC without Standard First-line Cabozantinib and/or Vandetanib or other kinase inhibitor(s)with anti-RET activity (N= 73); Median DOR (95% CI): 21.95 (21.95, 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; MTC = medullary thyroid cancer; N = number of patients in population; NE = not estimable; RET = Rearranged during Transfection.

図 2.7.6.12-9　IRC 評価に基づく奏効期間の Kaplan-Meier Plot（Eligible Patients、コホート 3 及び 4）



Note: + = Censored.
Cohort 5 (N= 83): Median DOR (95% CI): 13.93 (11.96, NE) months.
Cohort 6 (N= 0)
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 population; NE = not estimable.

図 2.7.6.12-10　IRC 評価に基づく奏効期間の Kaplan-Meier Plot
（Eligible Patients、コホート 5）

2.7.6.12.2.3.2.2　奏効までの期間

各コホートの最良効果発現までの期間を表 2.7.6.12-7 に示す。

表 2.7.6.12-7 IRC 評価に基づく最良効果発現までの期間（Eligible Patients）

Status	*RET* Fusion Solid Tumors		*RET* Mutant MTC		Cohort 5 (N=156)	Cohort 6 (N= 2)
	Cohort 1 (N=238)	Cohort 2 (N= 59)	Cohort 3 (N=142)	Cohort 4 (N=108)		
Patients with Best Response of Confirmed CR or PR [1]	**135**	**45**	**97**	**73**	**83**	**0**
Time to Response (months) [2]						
Median	1.84	1.81	3.48	1.87	1.84	
25th, 75th Percentiles	1.7, 3.7	1.7, 1.9	1.8, 5.3	1.8, 3.7	1.7, 3.5	
Minimum, Maximum	0.7, 13.7	0.7, 7.1	0.7, 26.6	0.7, 11.1	0.8, 13.8	
Time to Best Response (months) [3]						
Median	1.84	1.81	3.55	3.38	1.84	
25th, 75th Percentiles	1.7, 3.7	1.7, 3.5	1.8, 5.4	1.8, 5.6	1.7, 3.7	
Minimum, Maximum	0.7, 13.7	0.7, 27.4	0.7, 26.6	0.7, 23.0	0.8, 16.5	

Abbreviations: CR = complete response; IRC = Independent Review Committee; LOXO-292 = selpercatinib; MTC = medullary thyroid cancer; N=number of patients in population;PR = partial response; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RET = Rearranged during Transfection.
Percentage is calculated based on the number of patients with best response of confirmed CR or PR as 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]).
[1] Based on IRC assessments using RECIST (version 1.1).
[2] Time to Response is defined as the number of months elapsed between the date of the first dose of LOXO-292 and the first documentation of objective response (CR or PR whichever occurred earlier) that was subsequently confirmed.
[3] Time to Best Response is defined as the number of months elapsed between the date of the first dose of LOXO-292 and the first documentation of CR (if patient's best response is confirmed CR) or PR (if patient's best response is confirmed PR) that was subsequently confirmed.

2.7.6.12.2.3.2.3 無増悪生存期間

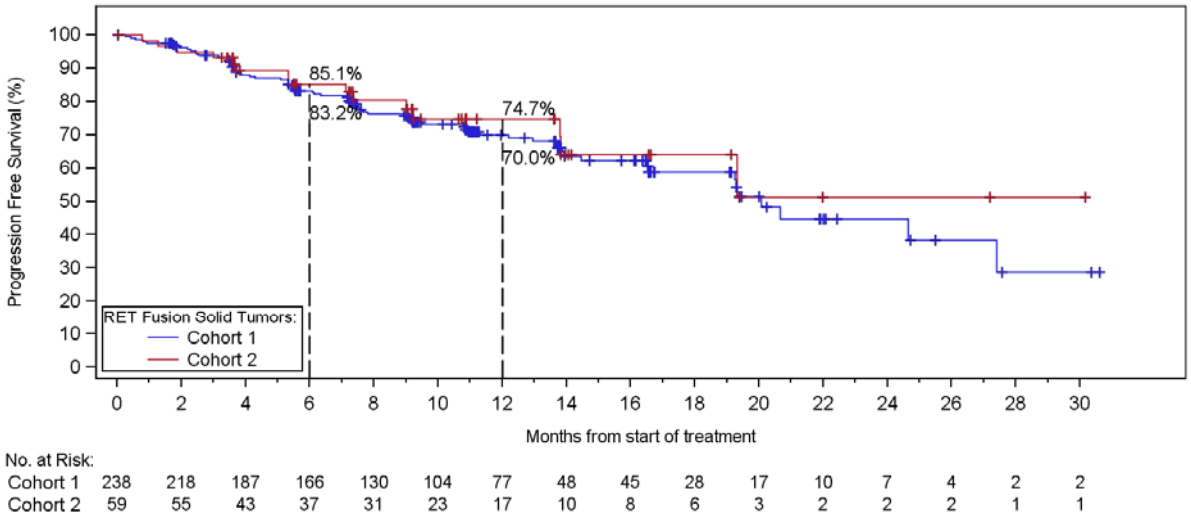
各コホートの PFS の結果を以下に示す。

無増悪生存期	表 2.7.6.12-8
無増悪生存期の Kaplan-Meier 曲線（コホート 1 及び 2）	図 2.7.6.12-11
無増悪生存期の Kaplan-Meier 曲線（コホート 3 及び 4）	図 2.7.6.12-12
無増悪生存期の Kaplan-Meier 曲線（コホート 5 及び 6）	図 2.7.6.12-13

表 2.7.6.12-8 IRC 評価に基づく無増悪生存期間（Eligible Patients）

Status	*RET* Fusion Solid Tumors		*RET* Mutant MTC		Cohort 5 (N=156)	Cohort 6 (N= 2)
	Cohort 1 (N=238)	Cohort 2 (N= 59)	Cohort 3 (N=142)	Cohort 4 (N=108)		
Progression Status (n, %) [1,2]						
Disease Progression	57 (23.9)	14 (23.7)	25 (17.6)	6 (5.6)	41 (26.3)	0 (0.0)
Died (No Disease Progression Beforehand)	18 (7.6)	1 (1.7)	9 (6.3)	1 (0.9)	7 (4.5)	0 (0.0)
Censored	163 (68.5)	44 (74.6)	108 (76.1)	101 (93.5)	108 (69.2)	2 (100.0)
Duration of Progression-free Survival (months) [3,4]						
Median	20.07	NE	NE	NE	20.14	NE
95% Confidence Interval for Median	16.6, 27.4	13.8, NE	20.0, NE	23.6, NE	16.3, NE	NE, NE
Minimum, Maximum	0.0+, 30.6+	0.0+, 30.2+	0.0+, 32.2+	0.0+, 25.8+	0.0+, 30.4+	5.6+, 11.0+
Rate (%) of Progression-free Survival [3,5]						
6 months or more	83.2	85.1	89.3	98.1	85.8	100.0
95% Confidence Interval	(77.6, 87.6)	(72.3, 92.3)	(82.5, 93.5)	(92.6, 99.5)	(78.9, 90.6)	(NE, NE)
12 months or more	70.0	74.7	78.0	93.3	69.1	NE
95% Confidence Interval	(62.8, 76.1)	(59.2, 85.0)	(68.9, 84.7)	(84.1, 97.2)	(59.6, 76.8)	(NE, NE)

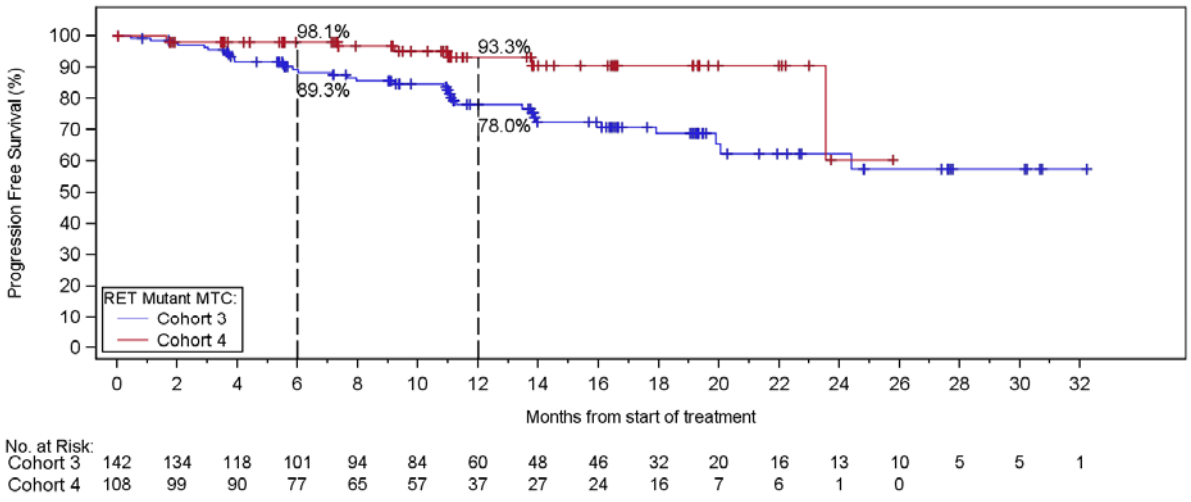
Abbreviations: MTC = medullary thyroid cancer; N = number of patients in population; n = number of patients in category; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RET = Rearranged during Transfection.
Percentage is calculated based on the number of patients with best response of confirmed CR or PR as 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]).
[1] Based on IRC assessments using RECIST (version 1.1).
[2] Status as of the patient's last disease assessment on or before 30-MAR-2020.
[3] Estimate based on Kaplan-Meier method. NE = Not estimable. + = Censored observation.
[4] 95% Confidence Interval was calculated using Brookmeyer and Crowley method.
[5] 95% Confidence Interval was calculated using Greenwood's formula.



Note: + = Censored.
Cohort 1: RET Fusion Solid Tumors with Standard First-line Therapy (N=238); Median PFS (95% CI): 20.07 (16.56, 27.40) months.
Cohort 2: RET Fusion Solid Tumors without Standard First-line Therapy (N= 59); Median PFS (95% CI): not reached (13.83, 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 population; NE = not estimable; PFS = progression free survival; RET = Rearranged during Transfection.

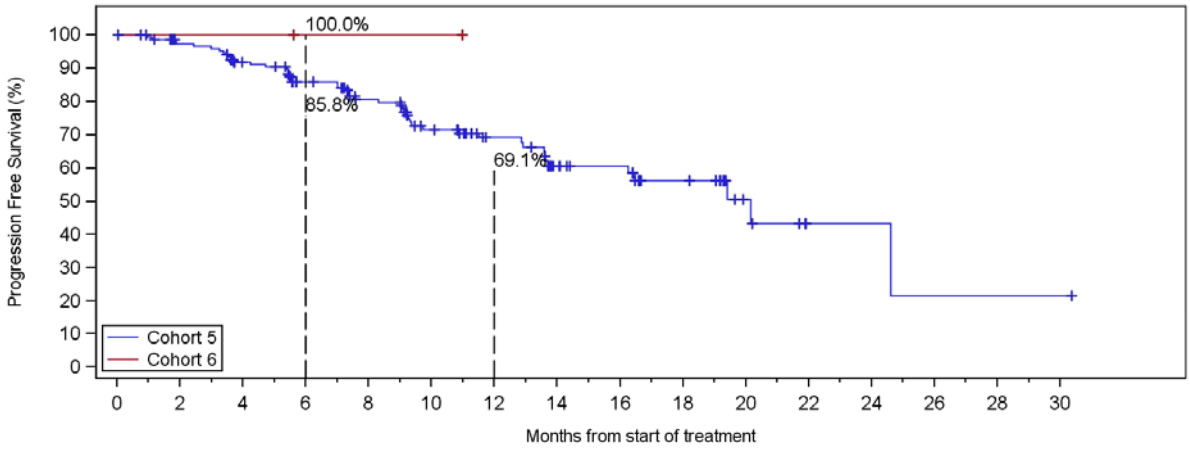
図 2.7.6.12-11　IRC 評価に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier Plot（Eligible Patients、コホート 1 及び 2）



Note: + = Censored.
Cohort 3: RET Mutant MTC with Standard First-line Cabozantinib and/or Vandetanib (N=142); Median PFS (95% CI): not reached (20.04, NE) months.
Cohort 4: RET Mutant MTC without Standard First-line Cabozantinib and/or Vandetanib or other kinase inhibitor(s)with anti-RET activity (N=108); Median PFS (95% CI): not reached (23.56, 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; MTC = medullary thyroid cancer; N = number of patients in population; NE = not estimable; PFS = progression free survival; RET = Rearranged during Transfection.

図 2.7.6.12-12　IRC 評価に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier Plot（Eligible Patients、コホート 3 及び 4）



Note: + = Censored.
Cohort 5 (N=156): Median PFS (95% CI): 20.14 (16.26, NE) months.
Cohort 6 (N= 2): Median PFS (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]20[redacted]).

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in population; NE = not estimable; PFS = progression free survival.

図 2.7.6.12-13　IRC 評価に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier Plot
（Eligible Patients、コホート 5 及び 6）

2.7.6.12.2.3.2.4　全生存期間

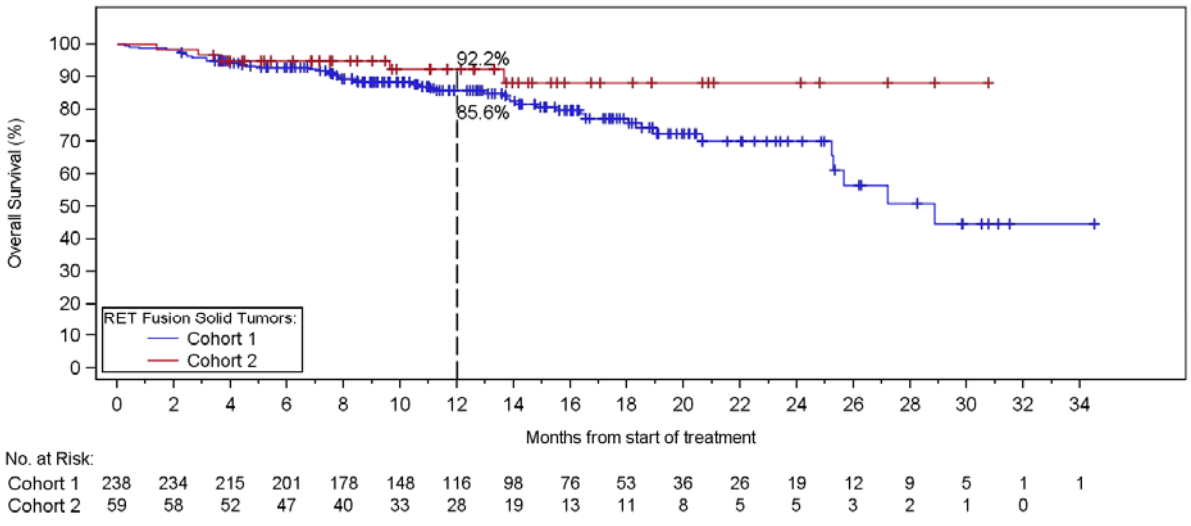
各コホートの OS の結果を以下に示す。

全生存期間	表 2.7.6.12-9
全生存期間の Kaplan-Meier Plot（コホート 1 及び 2）	図 2.7.6.12-14
全生存期間の Kaplan-Meier Plot（コホート 3 及び 4）	図 2.7.6.12-15
全生存期間の Kaplan-Meier Plot（コホート 5 及び 6）	図 2.7.6.12-16

表 2.7.6.12-9　全生存期間（Eligible Patients）

	RET Fusion Solid Tumors		*RET* Mutant MTC			
	With Std Therapy	Without Std Therapy	With Std. Cab./Van.	Without Std. Cab./ Van. Or Other MKI	Cohort 5 (N=156)	Cohort 6 (N= 2)
Status	**Cohort 1 (N=238)**	**Cohort 2 (N= 59)**	**Cohort 3 (N=142)**	**Cohort 4 (N=108)**		
Survival Status (n, %) [1]						
Dead	48 (20.2)	5 (8.5)	23 (16.2)	2 (1.9)	24 (15.4)	1 (50.0)
Alive	190 (79.8)	54 (91.5)	119 (83.8)	106 (98.1)	132 (84.6)	1 (50.0)
Duration of Overall Survival (months) [2,3]						
Median	28.88	NE	33.25	NE	NE	25.76
95% Confidence Interval for Median	25.3, NE	NE, NE	33.2, NE	23.6, NE	NE, NE	NE, NE
Minimum, Maximum	0.3, 34.5+	1.4, 30.8+	0.4+, 33.3+	1.9+, 29.8+	0.5+, 32.7+	6.2+, 25.8
Rate (%) of Overall Survival [2,4]						
12 months or more	85.6	92.2	88.1	100.0	87.2	100.0
95% Confidence Interval	(80.0, 89.8)	(80.2, 97.1)	(80.9, 92.7)	(NE, NE)	(79.8, 92.0)	(NE, NE)

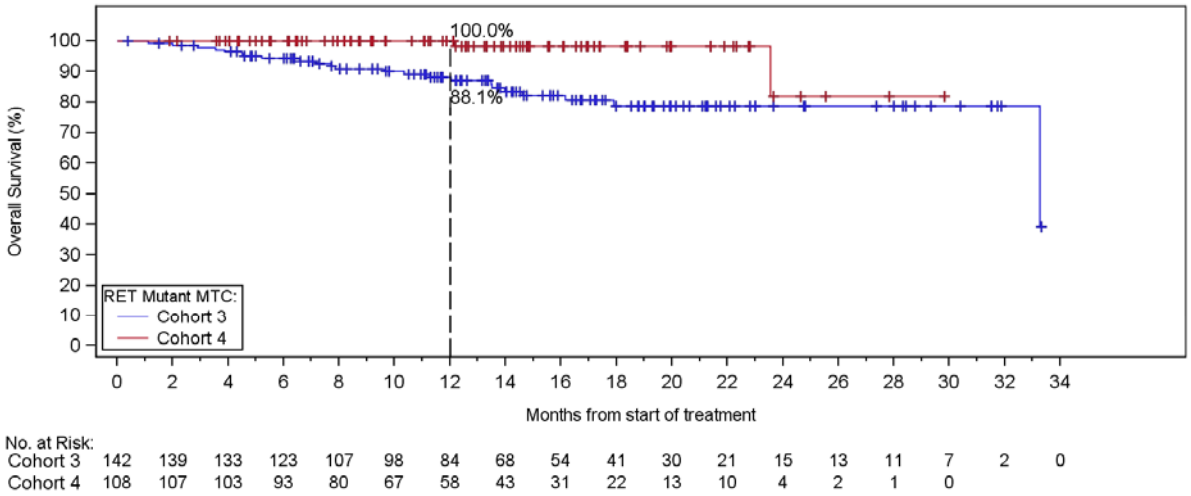
Abbreviations: Cab = cabozantinib; MKI = multikinase inhibitors; MTC = medullary thyroid cancer; N = number of patients in population; n = number of patients in category; RET = Rearranged during Transfection; Std = standard; Van = vandetanib.
Percentage is calculated based on the number of patients in 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]).
[1] Status as of the patient's last known alive date on or before 30-MAR-2020.
[2] Estimate based on Kaplan-Meier method. NE = Not estimable. + = Censored observation.
[3] 95% Confidence Interval was calculated using Brookmeyer and Crowley method.
[4] 95% Confidence Interval was calculated using Greenwood's formula.



Note: + = Censored.
Cohort 1: RET Fusion Solid Tumors with Standard First-line Therapy (N=238); Median OS (95% CI): 28.88 (25.30, NE) months.
Cohort 2: RET Fusion Solid Tumors without Standard First-line Therapy (N= 59); 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]20[redacted]).

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in population; NE = not estimable; OS = overall survival; RET = Rearranged during Transfection.

図 2.7.6.12-14　全生存期間の Kaplan-Meier Plot（Eligible Patients、コホート 1 及び 2）



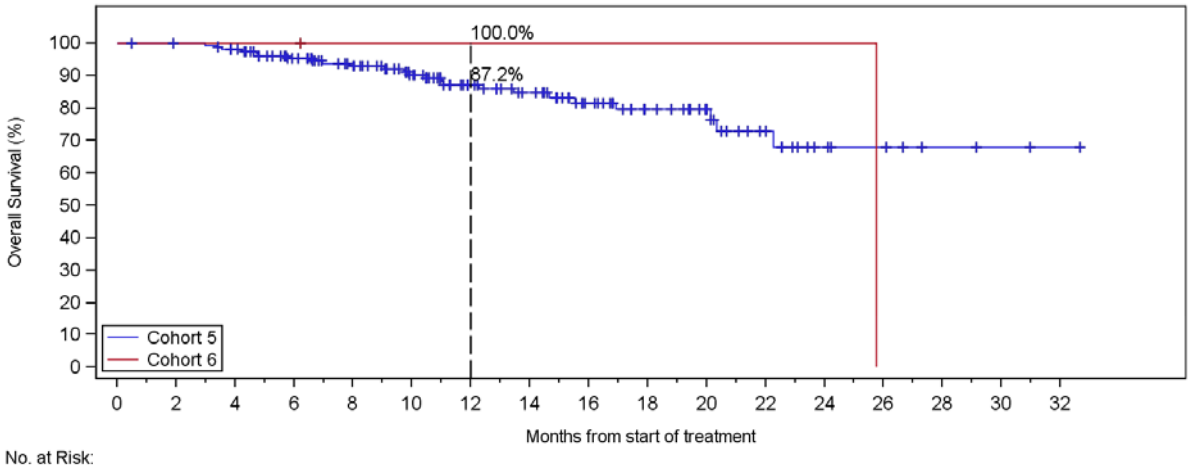
No. at Risk:

Cohort 3	142	139	133	123	107	98	84	68	54	41	30	21	15	13	11	7	2	0
Cohort 4	108	107	103	93	80	67	58	43	31	22	13	10	4	2	1	0		

Note: + = Censored.
Cohort 3: RET Mutant MTC with Standard First-line Cabozantinib and/or Vandetanib (N=142); Median OS (95% CI): 33.25 (33.25, NE) months.
Cohort 4: RET Mutant MTC without Standard First-line Cabozantinib and/or Vandetanib or other kinase inhibitor(s)with anti-RET activity (N=108); Median OS (95% CI): not reached (23.56, 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 population; NE = not estimable; MTC = medullary thyroid cancer; OS = overall survival; RET = Rearranged during Transfection.

図 2.7.6.12-15　全生存期間の Kaplan-Meier Plot（Eligible Patients、コホート 3 及び 4）



No. at Risk:

Cohort 5	156	154	148	130	115	97	75	63	46	34	26	16	8	6	3	2	1
Cohort 6	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0			

Note: + = Censored.
Cohort 5 (N=156): Median OS (95% CI): not reached (NE, NE) months.
Cohort 6 (N= 2): Median OS (95% CI): 25.76 (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]20[redacted]).

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in population; NE = not estimable; OS = overall survival.

図 2.7.6.12-16　全生存期間の Kaplan-Meier Plot（Eligible Patients、コホート 5 及び 6）

2.7.6.12.2.3.2.5　EORTC QLQ-C30

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（表 2.7.6.12-10）。

表 2.7.6.12-10 EORTC QLQ-C30 サブスケールの要約（Eligible Patients in QLQ-C30 Analysis Set）

	***RET* Fusion Solid Tumors**		***RET* Mutant MTC**					
Subscales Characteristics Statistics	**With Std Therapy Cohort 1 (N=139)**	**Without Std Therapy Cohort 2 (N= 39)**	**With Std. Cab./Van. Cohort 3 (N= 87)**	**Without Std. Cab./ Van. Or Other MKI Cohort 4 (N= 88)**	**Cohort 5 (N=103)**	**Cohort 6 (N= 1)**	**NSCLC (N=200)**	**MTC (N=214)**
Global Health Status/QoL								
Definite Improvement (n, %)	43 (30.9)	10 (25.6)	22 (25.3)	20 (22.7)	29 (28.2)	1 (100.0)	67 (33.5)	50 (23.4)
Definite Worsening (n, %)	27 (19.4)	5 (12.8)	7 (8.0)	10 (11.4)	15 (14.6)	0 (0.0)	33 (16.5)	21 (9.8)
Physical Functioning								
Definite Improvement (n, %)	26 (18.7)	15 (38.5)	19 (21.8)	12 (13.6)	22 (21.4)	0 (0.0)	49 (24.5)	37 (17.3)
Definite Worsening (n, %)	23 (16.5)	2 (5.1)	7 (8.0)	10 (11.4)	17 (16.5)	0 (0.0)	32 (16.0)	22 (10.3)
Role Functioning								
Definite Improvement (n, %)	34 (24.5)	14 (35.9)	28 (32.2)	19 (21.6)	30 (29.1)	1 (100.0)	58 (29.0)	57 (26.6)
Definite Worsening (n, %)	32 (23.0)	5 (12.8)	7 (8.0)	16 (18.2)	21 (20.4)	0 (0.0)	44 (22.0)	29 (13.6)
Emotional Functioning								
Definite Improvement (n, %)	21 (15.1)	6 (15.4)	19 (21.8)	19 (21.6)	23 (22.3)	0 (0.0)	33 (16.5)	46 (21.5)
Definite Worsening (n, %)	14 (10.1)	3 (7.7)	4 (4.6)	8 (9.1)	13 (12.6)	0 (0.0)	22 (11.0)	15 (7.0)
Cognitive Functioning								
Definite Improvement (n, %)	23 (16.5)	2 (5.1)	14 (16.1)	9 (10.2)	15 (14.6)	0 (0.0)	31 (15.5)	26 (12.1)
Definite Worsening (n, %)	24 (17.3)	9 (23.1)	13 (14.9)	16 (18.2)	26 (25.2)	1 (100.0)	40 (20.0)	39 (18.2)
Social Functioning								
Definite Improvement (n, %)	40 (28.8)	11 (28.2)	28 (32.2)	22 (25.0)	25 (24.3)	0 (0.0)	58 (29.0)	59 (27.6)
Definite Worsening (n, %)	23 (16.5)	1 (2.6)	7 (8.0)	15 (17.0)	19 (18.4)	0 (0.0)	31 (15.5)	27 (12.6)
Fatigue								
Definite Improvement (n, %)	45 (32.4)	15 (38.5)	34 (39.1)	26 (29.5)	36 (35.0)	1 (100.0)	66 (33.0)	74 (34.6)
Definite Worsening (n, %)	27 (19.4)	5 (12.8)	15 (17.2)	14 (15.9)	22 (21.4)	0 (0.0)	37 (18.5)	35 (16.4)
Nausea and Vomiting								
Definite Improvement (n, %)	27 (19.4)	10 (25.6)	14 (16.1)	8 (9.1)	13 (12.6)	0 (0.0)	39 (19.5)	24 (11.2)
Definite Worsening (n, %)	13 (9.4)	1 (2.6)	5 (5.7)	10 (11.4)	14 (13.6)	0 (0.0)	21 (10.5)	19 (8.9)
Pain								
Definite Improvement (n, %)	45 (32.4)	14 (35.9)	27 (31.0)	27 (30.7)	30 (29.1)	1 (100.0)	66 (33.0)	68 (31.8)
Definite Worsening (n, %)	24 (17.3)	5 (12.8)	12 (13.8)	9 (10.2)	10 (9.7)	0 (0.0)	28 (14.0)	25 (11.7)
Dyspnoea								
Definite Improvement (n, %)	29 (20.9)	10 (25.6)	21 (24.1)	14 (15.9)	21 (20.4)	0 (0.0)	53 (26.5)	37 (17.3)
Definite Worsening (n, %)	11 (7.9)	4 (10.3)	5 (5.7)	8 (9.1)	10 (9.7)	0 (0.0)	14 (7.0)	19 (8.9)
Insomnia								
Definite Improvement (n, %)	27 (19.4)	8 (20.5)	25 (28.7)	19 (21.6)	15 (14.6)	0 (0.0)	38 (19.0)	49 (22.9)

	***RET* Fusion Solid Tumors**		***RET* Mutant MTC**					
Subscales Characteristics Statistics	**With Std Therapy Cohort 1 (N=139)**	**Without Std Therapy Cohort 2 (N= 39)**	**With Std. Cab./Van. Cohort 3 (N= 87)**	**Without Std. Cab./ Van. Or Other MKI Cohort 4 (N= 88)**	**Cohort 5 (N=103)**	**Cohort 6 (N= 1)**	**NSCLC (N=200)**	**MTC (N=214)**
Definite Worsening (n, %)	18 (12.9)	5 (12.8)	6 (6.9)	6 (6.8)	17 (16.5)	0 (0.0)	29 (14.5)	17 (7.9)
Appetite Loss								
Definite Improvement (n, %)	33 (23.7)	8 (20.5)	23 (26.4)	11 (12.5)	19 (18.4)	1 (100.0)	45 (22.5)	40 (18.7)
Definite Worsening (n, %)	19 (13.7)	0 (0.0)	7 (8.0)	9 (10.2)	18 (17.5)	0 (0.0)	30 (15.0)	21 (9.8)
Constipation								
Definite Improvement (n, %)	28 (20.1)	12 (30.8)	11 (12.6)	6 (6.8)	16 (15.5)	0 (0.0)	44 (22.0)	21 (9.8)
Definite Worsening (n, %)	15 (10.8)	8 (20.5)	8 (9.2)	16 (18.2)	16 (15.5)	0 (0.0)	26 (13.0)	30 (14.0)
Diarrhoea								
Definite Improvement (n, %)	10 (7.2)	0 (0.0)	41 (47.1)	35 (39.8)	19 (18.4)	1 (100.0)	13 (6.5)	90 (42.1)
Definite Worsening (n, %)	32 (23.0)	4 (10.3)	6 (6.9)	8 (9.1)	17 (16.5)	0 (0.0)	43 (21.5)	18 (8.4)
Financial Difficulties								
Definite Improvement (n, %)	16 (11.5)	6 (15.4)	14 (16.1)	14 (15.9)	17 (16.5)	0 (0.0)	28 (14.0)	30 (14.0)
Definite Worsening (n, %)	11 (7.9)	2 (5.1)	4 (4.6)	8 (9.1)	10 (9.7)	0 (0.0)	14 (7.0)	14 (6.5)

Percentage is calculated using 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]).
Definite Improvement is defined as an increase in subscale score by 10 or more points from baseline without any further deterioration in score by 10 or more points. Definite Worsening is defined as a decrease in subscale score by 10 or more points from baseline without any further improvement in score by 10 or more points. Time to Definite Improvement/Worsening is defined as the number of months elapsed between the date of the first dose of LOXO-292 and the first occurrence of the Definite Improvement/Worsening.

2.7.6.12.2.4　薬物動態

安全性解析対象集団でのセルペルカチニブの薬物動態パラメータの結果を表 2.7.6.12-11 に示す。

表 2.7.6.12-11　セルペルカチニブの薬物動態パラメータ（安全性解析対象集団）

All Phases			VISIT								
			CYCLE 1 DAY 8								
FORM	ACTUAL_DOSE		T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}last}$ (h*ng/mL)	AUC_{tau} (h*ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24}$ (h*ng/mL)	RAUC	CL_{ss}/F (L/h)	C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	AUC_{tau}/Dose (h*ng/mL/mg)
CAPSULE	160 mg BID	N	614	614	614	601	601	93	601	614	601
		Mean	2.15	3360	29300	29500	59100	4.31	7.69	21.0	185
		SD	1.315	1398	13800	13850	27700	4.182	20.20	8.737	86.55
		CV%	61.0	41.6	47.0	46.9	46.9	97.1	262.8	41.6	46.9
		Min	0.00	27.2	326	326	653	0.853	1.57	0.17	2.04
		Median	2.00	3160	26700	26800	53600	3.09	5.97	19.7	168
		Max	8.10	9560	102000	102000	204000	28.4	490	59.8	636
		GM		3050	26100	26300	52600	3.40	6.08	19.1	164
		GCV%		51.4	55.7	55.5	55.5	68.2	55.5	51.4	55.5

AUC_{tau}=$AUC_{0\text{-}24}$ for QD dosing and $AUC_{0\text{-}12}$ for BID dosing.

RAUC=$AUC_{0\text{-}t}$ (Cycle 1 Day 8) / $AUC_{0\text{-}t}$ (Cycle 1 Day 1) with t is the last common time for both days.

$AUC_{0\text{-}12}$=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; $AUC_{0\text{-}last}$=area under the plasma concentration-time curve up to the last observable concentration; $AUC_{0\text{-}t}$=area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to time (t) hours post dose; AUC_{tau}=area under the plasma concentration-time curve during the dosing interval; AUC_{tau}/Dose=dose-normalized AUC_{tau}; BID=twice daily; CL_{ss}/F=apparent total clearance of drug after oral administration at steady state; C_{max}=maximum plasma concentration; C_{max}/Dose=dose-normalized C_{max}; CV%=coefficient of variation percent; GCV%=geometric CV%; GM=geometric mean; max=maximum; min=minimum; h=hour; N=number of samples; QD=once daily; RAUC=accumulation ratio; SD=standard deviation; T_{max}=time to reach maximum plasma concentration.

2.7.6.12.2.5　安全性

2.7.6.12.2.5.1　治験薬の曝露状況

各コホートの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、症例報告書（case report form：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 2.7.6.12-12
相対用量強度	表 2.7.6.12-13
治験薬の投与変更状況	表 2.7.6.12-14

表 2.7.6.12-12　治験薬の投与状況（安全性解析対象集団）

Status	*RET* Fusion Solid Tumors		*RET* Mutant MTC		Cohort 5 (N=166)	Cohort 6 (N= 4)
	Cohort 1 (N=252)	Cohort 2 (N= 66)	Cohort 3 (N=143)	Cohort 4 (N=115)		
Starting LOXO-292 Dose (n, %)						
20 mg QD	3 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)
20 mg BID	4 (1.6)	0 (0.0)	3 (2.1)	0 (0.0)	3 (1.8)	0 (0.0)
40 mg BID	7 (2.8)	1 (1.5)	4 (2.8)	1 (0.9)	3 (1.8)	0 (0.0)
60 mg BID	3 (1.2)	1 (1.5)	2 (1.4)	1 (0.9)	4 (2.4)	1 (25.0)
80 mg BID	6 (2.4)	1 (1.5)	7 (4.9)	3 (2.6)	3 (1.8)	0 (0.0)
120 mg BID	9 (3.6)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	8 (4.8)	0 (0.0)
160 mg QD	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
160 mg BID [1]	219 (86.9)	61 (92.4)	120 (83.9)	109 (94.8)	141 (84.9)	3 (75.0)
200 mg BID	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
240 mg BID	1 (0.4)	2 (3.0)	1 (0.7)	1 (0.9)	1 (0.6)	0 (0.0)
Subjects Who Received at Least One Dose of 160 mg BID (n, %) [1]	**242 (96.0)**	**65 (98.5)**	**134 (93.7)**	**114 (99.1)**	**153 (92.2)**	**4 (100.0)**
Starting Dose of 160 mg BID	219 (86.9)	61 (92.4)	120 (83.9)	109 (94.8)	141 (84.9)	3 (75.0)
Intra-Patient Dose Escalated to 160 mg BID	22 (8.7)	2 (3.0)	13 (9.1)	5 (4.3)	11 (6.6)	1 (25.0)
Dose Reduced to 160 mg BID	1 (0.4)	2 (3.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.6)	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; QD = once daily; RET = Rearranged during Transfection.
Percentage is calculated using the number of patients in the column heading as the denominator.
[1] 160 mg BID is the Recommended Phase 2 Dose.

表 2.7.6.12-13 相対用量強度（安全性解析対象集団）

Status	*RET* Fusion Solid Tumors		*RET* Mutant MTC		Cohort 5 (N=166)	Cohort 6 (N= 4)	Overall Safety (N=746)
	Cohort 1 (N=252)	Cohort 2 (N= 66)	Cohort 3 (N=143)	Cohort 4 (N=115)			
Time on Treatment (TOT) (months) [1]							
Mean	11.24	10.13	13.74	11.60	11.27	4.88	11.65
Standard Deviation	7.392	7.140	7.852	6.762	6.980	5.286	7.341
Median	10.55	9.10	13.27	11.73	10.50	3.65	11.07
Minimum	0.0	0.4	0.2	0.2	0.5	0.4	0.0
Maximum	34.5	30.8	33.3	29.8	32.7	11.8	34.5
Relative Dose Intensity (%) [2]							
Mean	85.34	86.24	89.42	84.91	85.64	80.04	86.17
Standard Deviation	19.254	18.905	16.445	19.166	18.849	22.463	18.637
Median	94.95	96.21	97.76	95.31	95.39	84.87	95.85
Minimum	20.6	24.8	21.4	26.7	23.0	50.4	20.6
Maximum	100.1	100.0	100.0	100.2	100.0	100.0	100.2
Relative Dose Intensity Categories (n, %)							
>=90%	151 (59.9)	42 (63.6)	105 (73.4)	69 (60.0)	103 (62.0)	2 (50.0)	472 (63.3)
75 to <90%	43 (17.1)	8 (12.1)	13 (9.1)	15 (13.0)	23 (13.9)	1 (25.0)	103 (13.8)
50 to <75%	41 (16.3)	11 (16.7)	16 (11.2)	23 (20.0)	29 (17.5)	1 (25.0)	121 (16.2)
<50%	17 (6.7)	5 (7.6)	9 (6.3)	8 (7.0)	11 (6.6)	0 (0.0)	50 (6.7)

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; 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 2.7.6.12-14 治験薬の投与変更状況（安全性解析対象集団）

Status	*RET* Fusion Solid Tumors		*RET* Mutant MTC		Cohort 5 (N=166)	Cohort 6 (N= 4)	Overall Safety (N=746)
	Cohort 1 (N=252)	Cohort 2 (N= 66)	Cohort 3 (N=143)	Cohort 4 (N=115)			
Study Drug Modification Type and Reason (n, %)							
Any Dose Reduction	103 (40.9)	25 (37.9)	35 (24.5)	42 (36.5)	56 (33.7)	2 (50.0)	263 (35.3)
Adverse Event	99 (39.3)	24 (36.4)	30 (21.0)	42 (36.5)	51 (30.7)	2 (50.0)	248 (33.2)
Other Reasons	9 (3.6)	1 (1.5)	7 (4.9)	4 (3.5)	8 (4.8)	0 (0.0)	29 (3.9)
Any Dose Interruption (n, %)	**171 (67.9)**	**39 (59.1)**	**85 (59.4)**	**60 (52.2)**	**103 (62.0)**	**3 (75.0)**	**461 (61.8)**
Adverse Event	151 (59.9)	31 (47.0)	75 (52.4)	57 (49.6)	93 (56.0)	2 (50.0)	409 (54.8)
Other Reasons	48 (19.0)	15 (22.7)	28 (19.6)	7 (6.1)	28 (16.9)	1 (25.0)	127 (17.0)
Any Dose Increase (n, %)	**65 (25.8)**	**9 (13.6)**	**31 (21.7)**	**15 (13.0)**	**32 (19.3)**	**2 (50.0)**	**154 (20.6)**
Intra-Patient Dose Escalation	24 (9.5)	3 (4.5)	16 (11.2)	5 (4.3)	16 (9.6)	1 (25.0)	65 (8.7)
Dose Re-Escalation	34 (13.5)	5 (7.6)	10 (7.0)	8 (7.0)	15 (9.0)	1 (25.0)	73 (9.8)
Other Reasons	11 (4.4)	2 (3.0)	7 (4.9)	6 (5.2)	4 (2.4)	0 (0.0)	30 (4.0)

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

2.7.6.12.2.5.2 有害事象

2.7.6.12.2.5.2.1 TEAE の要約

各コホートの TEAE の要約を表 2.7.6.12-15 に示す。

表 2.7.6.12-15 TEAE の要約（安全性解析対象集団）

Status n (%)	*RET* Fusion Solid Tumors		*RET* Mutant MTC		Cohort 5 (N=166)	Cohort 6 (N= 4)	Overall Safety (N=746)
	Cohort 1 (N=252)	Cohort 2 (N= 66)	Cohort 3 (N=143)	Cohort 4 (N=115)			
Patients with TEAEs							
All	249 (98.8)	65 (98.5)	143 (100.0)	113 (98.3)	166 (100.0)	4 (100.0)	740 (99.2)
Related to LOXO-292	230 (91.3)	61 (92.4)	129 (90.2)	110 (95.7)	156 (94.0)	4 (100.0)	690 (92.5)
Patients with TEAEs Maximum Severity >=3							
All	160 (63.5)	42 (63.6)	90 (62.9)	70 (60.9)	107 (64.5)	1 (25.0)	470 (63.0)
Related to LOXO-292	90 (35.7)	22 (33.3)	36 (25.2)	40 (34.8)	50 (30.1)	1 (25.0)	239 (32.0)
Patients with Serious TEAEs							
All	99 (39.3)	15 (22.7)	53 (37.1)	30 (26.1)	65 (39.2)	0 (0.0)	262 (35.1)
Related to LOXO-292	26 (10.3)	4 (6.1)	8 (5.6)	10 (8.7)	14 (8.4)	0 (0.0)	62 (8.3)
Patients with Fatal TEAEs							
All	11 (4.4)	3 (4.5)	7 (4.9)	1 (0.9)	3 (1.8)	0 (0.0)	25 (3.4)
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)
Patients with TEAEs and Action Taken of LOXO-292 Permanently Discontinued							
All	18 (7.1)	3 (4.5)	9 (6.3)	4 (3.5)	11 (6.6)	0 (0.0)	45 (6.0)
Related to LOXO-292	6 (2.4)	2 (3.0)	3 (2.1)	2 (1.7)	3 (1.8)	0 (0.0)	16 (2.1)

Abbreviations: LOXO-292 = selpercatinib; MTC = medullary thyroid cancer; N = number of patients in the population; n = number of patients within category; RET = Rearranged during Transfection; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Percentage is calculated using the number of patients in the column heading as the denominator.
TEAEs are defined as adverse events that started on or after the first administration of LOXO-292.
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).

2.7.6.12.2.5.2.2 治験薬との因果関係を問わない TEAE

各コホートの治験薬との因果関係を問わない TEAE の発現割合を以下に示す。

全体の発現割合が 10%以上の TEAE（PT）	表 2.7.6.12-16
全体の発現割合が 2%以上のグレード 3 以上の TEAE（PT）	表 2.7.6.12-17
因果関係を問わない有害事象（SOC/PT）（全グレード、グレード 3 以上）	付録表 2.7.6.12-5

表 2.7.6.12-16　全体の発現割合が 10%以上の TEAE（安全性解析対象集団）

Preferred Term n (%)	*RET* Fusion Solid Tumors		*RET* Mutant MTC		Cohort 5 (N=166)	Cohort 6 (N= 4)	Overall Safety (N=746)
	Cohort 1 (N=252)	Cohort 2 (N= 66)	Cohort 3 (N=143)	Cohort 4 (N=115)			
Patients with TEAEs	**249 (98.8)**	**65 (98.5)**	**143 (100.0)**	**113 (98.3)**	**166 (100.0)**	**4 (100.0)**	**740 (99.2)**
口内乾燥	102 (40.5)	32 (48.5)	39 (27.3)	58 (50.4)	68 (41.0)	1 (25.0)	300 (40.2)
下痢	113 (44.8)	22 (33.3)	51 (35.7)	39 (33.9)	62 (37.3)	2 (50.0)	289 (38.7)
高血圧	78 (31.0)	29 (43.9)	49 (34.3)	50 (43.5)	66 (39.8)	1 (25.0)	273 (36.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	102 (40.5)	18 (27.3)	31 (21.7)	39 (33.9)	53 (31.9)	0 (0.0)	243 (32.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	96 (38.1)	20 (30.3)	34 (23.8)	40 (34.8)	53 (31.9)	0 (0.0)	243 (32.6)
疲労	71 (28.2)	21 (31.8)	41 (28.7)	48 (41.7)	51 (30.7)	1 (25.0)	233 (31.2)
便秘	55 (21.8)	22 (33.3)	44 (30.8)	41 (35.7)	39 (23.5)	1 (25.0)	202 (27.1)
末梢性浮腫	67 (26.6)	10 (15.2)	48 (33.6)	24 (20.9)	43 (25.9)	0 (0.0)	192 (25.7)
頭痛	54 (21.4)	12 (18.2)	36 (25.2)	36 (31.3)	38 (22.9)	0 (0.0)	176 (23.6)
悪心	50 (19.8)	15 (22.7)	40 (28.0)	26 (22.6)	43 (25.9)	1 (25.0)	175 (23.5)
血中クレアチニン増加	52 (20.6)	7 (10.6)	31 (21.7)	38 (33.0)	25 (15.1)	1 (25.0)	154 (20.6)
腹痛	36 (14.3)	14 (21.2)	41 (28.7)	21 (18.3)	36 (21.7)	0 (0.0)	148 (19.8)
発疹	52 (20.6)	14 (21.2)	20 (14.0)	23 (20.0)	31 (18.7)	0 (0.0)	140 (18.8)
心電図 QT 延長	43 (17.1)	7 (10.6)	28 (19.6)	23 (20.0)	31 (18.7)	1 (25.0)	133 (17.8)
咳嗽	37 (14.7)	17 (25.8)	22 (15.4)	19 (16.5)	26 (15.7)	0 (0.0)	121 (16.2)
嘔吐	38 (15.1)	8 (12.1)	27 (18.9)	20 (17.4)	28 (16.9)	0 (0.0)	121 (16.2)
呼吸困難	44 (17.5)	13 (19.7)	28 (19.6)	11 (9.6)	19 (11.4)	0 (0.0)	115 (15.4)
関節痛	32 (12.7)	9 (13.6)	28 (19.6)	26 (22.6)	16 (9.6)	0 (0.0)	111 (14.9)
発熱	59 (23.4)	11 (16.7)	11 (7.7)	9 (7.8)	16 (9.6)	1 (25.0)	107 (14.3)
食欲減退	45 (17.9)	4 (6.1)	22 (15.4)	16 (13.9)	18 (10.8)	0 (0.0)	105 (14.1)
血小板減少症	52 (20.6)	9 (13.6)	10 (7.0)	13 (11.3)	19 (11.4)	0 (0.0)	103 (13.8)
背部痛	32 (12.7)	8 (12.1)	20 (14.0)	19 (16.5)	22 (13.3)	0 (0.0)	101 (13.5)
尿路感染	37 (14.7)	8 (12.1)	23 (16.1)	7 (6.1)	20 (12.0)	0 (0.0)	95 (12.7)
浮動性めまい	25 (9.9)	10 (15.2)	14 (9.8)	17 (14.8)	28 (16.9)	0 (0.0)	94 (12.6)
皮膚乾燥	36 (14.3)	7 (10.6)	17 (11.9)	21 (18.3)	13 (7.8)	0 (0.0)	94 (12.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	33 (13.1)	8 (12.1)	17 (11.9)	15 (13.0)	18 (10.8)	0 (0.0)	91 (12.2)
低カルシウム血症	9 (3.6)	3 (4.5)	24 (16.8)	23 (20.0)	21 (12.7)	0 (0.0)	80 (10.7)
白血球減少症	39 (15.5)	3 (4.5)	11 (7.7)	11 (9.6)	16 (9.6)	0 (0.0)	80 (10.7)
リンパ球減少症	23 (9.1)	6 (9.1)	20 (14.0)	16 (13.9)	14 (8.4)	0 (0.0)	79 (10.6)
血中ビリルビン増加	30 (11.9)	4 (6.1)	11 (7.7)	15 (13.0)	17 (10.2)	0 (0.0)	77 (10.3)
不眠症	25 (9.9)	7 (10.6)	16 (11.2)	9 (7.8)	19 (11.4)	1 (25.0)	77 (10.3)
低マグネシウム血症	31 (12.3)	4 (6.1)	17 (11.9)	10 (8.7)	13 (7.8)	0 (0.0)	75 (10.1)

Abbreviations: LOXO-292 = selpercatinib; MTC = medullary thyroid cancer; N = number of patients in the population; n = number of patients within category; RET = Rearranged during Transfection; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Percentage is calculated using the number of patients in the column heading as the denominator.
TEAEs are defined as adverse events that started on or after the first administration of LOXO-292.
Patients are counted once within each preferred term.
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 2.7.6.12-17 全体の発現割合が 2%以上のグレード 3 以上の TEAE（安全性解析対象集団）

Preferred Term n (%)	Overall Safety (N=746)
Patients with TEAEs with Grade 3/4/5	**470 (63.0)**
高血圧	143 (19.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	73 (9.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	62 (8.3)
低ナトリウム血症	44 (5.9)
リンパ球減少症	31 (4.2)
心電図 QT 延長	30 (4.0)
下痢	26 (3.5)
肺炎	23 (3.1)
血小板減少症	21 (2.8)
呼吸困難	19 (2.5)
好中球減少症	18 (2.4)
貧血	17 (2.3)
低カルシウム血症	17 (2.3)
低リン酸血症	16 (2.1)

Abbreviations: LOXO-292 = selpercatinib; N = number of patients in the population; n = number of patients within category; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Percentage is calculated using the number of patients in the column heading as the denominator.

TEAEs are defined as adverse events that started on or after the first administration of LOXO-292.
Patients are counted once within each preferred term.
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.

2.7.6.12.2.5.2.3 治験薬との因果関係を否定できない TEAE

全体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。

全体の発現割合が 5%以上の治験薬との因果関係を否定できない TEAE（PT）	表 2.7.6.12-18
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グレード 3 又は 4 の TEAE（PT）	表 2.7.6.12-19
因果関係を否定できない有害事象（SOC/PT）（全グレード、グレード 3 以上）	付録表 2.7.6.12-6

表 2.7.6.12-18　全体の発現割合が 5%以上の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　(%)	Overall Safety (N=746)
Patients with TEAEs Related to Study Drug	**690 (92.5)**
口内乾燥	265 (35.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	197 (26.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	196 (26.3)
高血圧	190 (25.5)
下痢	163 (21.8)
疲労	144 (19.3)
末梢性浮腫	108 (14.5)
心電図 QT 延長	103 (13.8)
便秘	97 (13.0)
血中クレアチニン増加	88 (11.8)
発疹	87 (11.7)
血小板減少症	76 (10.2)
悪心	75 (10.1)
頭痛	65 (8.7)
皮膚乾燥	62 (8.3)
白血球減少症	54 (7.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	53 (7.1)
味覚異常	52 (7.0)
血中ビリルビン増加	51 (6.8)
食欲減退	50 (6.7)
好中球減少症	47 (6.3)
腹痛	45 (6.0)
口内炎	44 (5.9)
高リン酸血症	40 (5.4)
顔面浮腫	39 (5.2)
リンパ球減少症	37 (5.0)

Abbreviations: LOXO-292 = selpercatinib; N = number of patients in the population; n = number of patients within category; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Percentage is calculated using the number of patients in the column heading as the denominator.

TEAEs are defined as adverse events that started on or after the first administration of LOXO-292.
Patients are counted once within each preferred term.
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 2.7.6.12-19 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グレード 3 又は 4 の TEAE（安全性解析対象集団）

Preferred Term n (%)	Overall Safety (N=746)
Patients with TEAEs Related to Study Drug with Grade 3/4	**239 (32.0)**
高血圧	93 (12.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	60 (8.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	47 (6.3)
心電図 QT 延長	21 (2.8)
血小板減少症	14 (1.9)
下痢	12 (1.6)
好中球減少症	11 (1.5)
薬物過敏症	9 (1.2)
リンパ球減少症	9 (1.2)
疲労	8 (1.1)

Abbreviations: LOXO-292 = selpercatinib; N = number of patients in the population; n = number of patients within category; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Percentage is calculated using the number of patients in the column heading as the denominator.
TEAEs are defined as adverse events that started on or after the first administration of LOXO-292.
Patients are counted once within each preferred term.
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.

2.7.6.12.2.5.3 用量制限毒性

開始用量別の DLT の結果を表 2.7.6.12-20 に示す。なお、DLT は有効性評価のための中間解析時点（2019 年 6 月 17 日）で評価されていたため、当該データカットオフ時点の結果を提示した。

表 2.7.6.12-20 用量制限毒性の発現割合
（安全性解析対象集団、2019 年 6 月 17 日カットオフ時点）

Preferred Term	Total (N=531) n (%)	20 mg QD (N= 6) n (%)	20 mg BID (N= 10) n (%)	40 mg BID (N= 16) n (%)	60 mg BID (N= 12) n (%)
Patients with DLTs	**3 (0.6)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
薬物過敏症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板減少症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腫瘍崩壊症候群	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Preferred Term	80 mg BID (N= 20) n (%)	120 mg BID (N= 19) n (%)	160 mg BID (N=439) n (%)	200 mg BID (N= 3) n (%)	240 mg BID (N= 6) n (%)
Patients with DLTs	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (0.2)**	**0 (0.0)**	**2 (33.3)**
薬物過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
腫瘍崩壊症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)

Abbreviations: BID = twice daily; DLT = dose limiting toxicity; N = number of patients in the population; n = number of patients within category; QD = once daily.
Percentage is calculated using the number of patients in the column heading as the denominator.
Patients are counted once within each preferred term.
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.

2.7.6.12.2.5.4 死亡、重篤な有害事象、及びその他の重要な有害事象

2.7.6.12.2.5.4.1 死亡

各コホートの死亡の要約を表 2.7.6.12-21 に示す。死亡の要約は、CRF の死亡のページ（死因が有害事象の場合は Disposition の試験中止理由のページ）から収集した。

表 2.7.6.12-21 死亡の要約（安全性解析対象集団）

n (%)	*RET* Fusion Solid Tumors		*RET* Mutant MTC		Cohort 5 (N=166)	Cohort 6 (N= 4)	Overall Safety (N=746)
	Cohort 1 (N=252)	Cohort 2 (N= 66)	Cohort 3 (N=143)	Cohort 4 (N=115)			
Within 28 Days of Last Dose	**16 (6.3)**	**2 (3.0)**	**6 (4.2)**	**1 (0.9)**	**7 (4.2)**	**0 (0.0)**	**32 (4.3)**
Disease Progression	7 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (3.0)	0 (0.0)	12 (1.6)
Adverse Event	8 (3.2)	2 (3.0)	6 (4.2)	1 (0.9)	2 (1.2)	0 (0.0)	19 (2.5)
Other	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
More than 28 Days after Last Dose	**32 (12.7)**	**3 (4.5)**	**17 (11.9)**	**1 (0.9)**	**17 (10.2)**	**1 (25.0)**	**71 (9.5)**
Disease Progression	27 (10.7)	2 (3.0)	15 (10.5)	0 (0.0)	13 (7.8)	1 (25.0)	58 (7.8)
Adverse Event	3 (1.2)	1 (1.5)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	6 (0.8)
Other	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.9)	3 (1.8)	0 (0.0)	7 (0.9)

Abbreviations: MTC = medullary thyroid cancer; N = number of patients in the population; n = number of patients within category; RET = Rearranged during Transfection.
Percentage is calculated using the number of patients in the column heading as the denominator.

各コホートの死亡に至った TEAE（グレード 5 の TEAE）を以下に示す。死亡に至った TEAE は、CRF の有害事象のページより収集した。

死亡に至った TEAE（グレード 5 の TEAE）	表 2.7.6.12-22
治験薬との因果関係を否定できない死亡に至った TEAE（グレード 5 の TEAE）	該当なし
死亡例一覧	第 5.3.5.2.1 項 17001 試験 CSR addendum Table 8.94
死亡例の叙述	第 5.3.5.2.1 項 17001 試験 CSR addendum patient narrative

表 2.7.6.12-22 死亡に至った TEAE（グレード 5 の TEAE）の発現割合（安全性解析対象集団）

Preferred Term n (%)	*RET* Fusion Solid Tumors		*RET* Mutant MTC		Cohort 5 (N=166)	Cohort 6 (N= 4)	Overall Safety (N=746)
	Cohort 1 (N=252)	Cohort 2 (N= 66)	Cohort 3 (N=143)	Cohort 4 (N=115)			
Patients with TEAEs with Grade 5	11 (4.4)	3 (4.5)	7 (4.9)	1 (0.9)	3 (1.8)	0 (0.0)	25 (3.4)
心停止	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.4)
敗血症	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	3 (0.4)
心肺停止	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
肺炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
呼吸不全	0 (0.0)	2 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
脳ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)

Preferred Term n (%)	*RET* Fusion Solid Tumors Cohort 1 (N=252)	*RET* Fusion Solid Tumors Cohort 2 (N= 66)	*RET* Mutant MTC Cohort 3 (N=143)	*RET* Mutant MTC Cohort 4 (N=115)	Cohort 5 (N=166)	Cohort 6 (N= 4)	Overall Safety (N=746)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.1)
心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
脳出血	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
脳血管発作	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
全身健康状態低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
喀血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
低酸素症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
多臓器機能不全症候群	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
新生物進行	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
胃閉塞	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
処置後出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
敗血症性ショック	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)

Abbreviations: AE = adverse event; LOXO-292 = selpercatinib; MTC = medullary thyroid cancer; N = number of patients in the population; n = number of patients within category; 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.

TEAEs are defined as adverse events that start on or after the first administration of LOXO-292.

Patients with multiple severity ratings for a given AE are counted once under the maximum severity.

Reported adverse event terms were coded using MedDRA (version 21.0).

Severity grade assignment based on CTCAE (v4.03): Grade 1 (mild), Grade 2 (moderate), Grade 3 (severe), Grade 4 (life-threatening/debilitating), Grade 5 (fatal).

2.7.6.12.2.5.4.2 重篤な有害事象

重篤な TEAE の発現割合を以下に示す。

全体の発現割合が 1%以上の重篤な TEAE	表 2.7.6.12-23
全体の 2 例以上に発現した治験薬との因果関係を否定できない	表 2.7.6.12-24
重篤な TEAE	
重篤な TEAE 一覧	第 5.3.7.3.1 項 17001 試験重篤な有害事象発現症例一覧表
重篤な TEAE の叙述	第 5.3.5.2.1 項 17001 試験 CSR addendum patient narrative

表 2.7.6.12-23 全体の発現割合が 1%以上の重篤な TEAE（安全性解析対象集団）

Preferred Term n (%)	*RET* Fusion Solid Tumors Cohort 1 (N=252	*RET* Fusion Solid Tumors Cohort 2 (N= 66)	*RET* Mutant MTC Cohort 3 (N=143)	*RET* Mutant MTC Cohort 4 (N=115)	Cohort 5 (N=166)	Cohort 6 (N= 4)	Overall Safety (N=746)
Patients with TESAEs	**99 (39.3)**	**15 (22.7)**	**53 (37.1)**	**30 (26.1)**	**65 (39.2)**	**0 (0.0)**	**262 (35.1)**
肺炎	8 (3.2)	1 (1.5)	3 (2.1)	2 (1.7)	9 (5.4)	0 (0.0)	23 (3.1)
呼吸困難	7 (2.8)	3 (4.5)	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)	14 (1.9)
低ナトリウム血症	5 (2.0)	3 (4.5)	2 (1.4)	1 (0.9)	3 (1.8)	0 (0.0)	14 (1.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (2.4)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.9)	4 (2.4)	0 (0.0)	12 (1.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (2.4)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.9)	4 (2.4)	0 (0.0)	12 (1.6)
腹痛	2 (0.8)	1 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.7)	5 (3.0)	0 (0.0)	11 (1.5)
胸水	4 (1.6)	1 (1.5)	1 (0.7)	0 (0.0)	5 (3.0)	0 (0.0)	11 (1.5)

Preferred Term n (%)	*RET* Fusion Solid Tumors		*RET* Mutant MTC		Cohort 5 (N=166)	Cohort 6 (N= 4)	Overall Safety (N=746)
	Cohort 1 (N=252	Cohort 2 (N= 66)	Cohort 3 (N=143)	Cohort 4 (N=115)			
薬物過敏症	9 (3.6)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (1.3)
下痢	4 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.4)	1 (0.9)	2 (1.2)	0 (0.0)	9 (1.2)
急性腎障害	2 (0.8)	1 (1.5)	2 (1.4)	1 (0.9)	2 (1.2)	0 (0.0)	8 (1.1)
発熱	6 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (1.1)

Abbreviations: LOXO-292 = selpercatinib; MTC = medullary thyroid cancer; N = number of patients in the population; n = number of patients within category; RET = Rearranged during Transfection; TESAE = treatment-emergent serious adverse event.

Percentage is calculated using the number of patients in the column heading as the denominator.

TEAEs are defined as adverse events that started on or after the first administration of LOXO-292.
Patients are counted once within each preferred term.
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 2.7.6.12-24 全体の 2 例以上に発現した治験薬との因果関係を否定できない重篤な TEAE（安全性解析対象集団）

Preferred Term n (%)	Overall Safety (N=746)
Patients with TESAEs Related to Study Drug	**62 (8.3)**
薬物過敏症	10 (1.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (1.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (1.2)
高血圧	5 (0.7)
過敏症	4 (0.5)
下痢	3 (0.4)
腹痛	2 (0.3)
脱水	2 (0.3)
疲労	2 (0.3)
頭蓋内出血	2 (0.3)
心嚢液貯留	2 (0.3)
発熱	2 (0.3)
血小板減少症	2 (0.3)
腫瘍崩壊症候群	2 (0.3)

Abbreviations: LOXO-292 = selpercatinib; N = number of patients in the population; n = number of patients within category; TESAE = treatment-emergent serious adverse event.

Percentage is calculated using the number of patients in the column heading as the denominator.

TEAEs are defined as adverse events that started on or after the first administration of LOXO-292.
Patients are counted once within each preferred term.
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.

2.7.6.12.2.5.4.3 その他の重要な有害事象

2.7.6.12.2.5.4.3.1 治験薬の投与中止に至った TEAE

各コホートの治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合を以下に示す。

全体の 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った TEAE	表 2.7.6.12-25
全体の 2 例以上に発現し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	表 2.7.6.12-26

表 2.7.6.12-25 全体の 2 例以上に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）

Preferred Term n (%)	*RET* Fusion Solid Tumors		*RET* Mutant MTC		Cohort 5 (N=166)	Cohort 6 (N= 4)	Overall Safety (N=746)
	Cohort 1 (N=252)	Cohort 2 (N= 66)	Cohort 3 (N=143)	Cohort 4 (N=115)			
Patients with TEAEs with Study Drug Permanently DC	**18 (7.1)**	**3 (4.5)**	**9 (6.3)**	**4 (3.5)**	**11 (6.6)**	**0 (0.0)**	**45 (6.0)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)	3 (0.4)
敗血症	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.4)
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 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
心不全	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
薬物過敏症	1 (0.4)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
疲労	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
心嚢液貯留	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)
血小板減少症	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)

Abbreviations: DC = Discontinued; LOXO-292 = selpercatinib; MTC = medullary thyroid cancer; N = number of patients in the population; n = number of patients within category; RET = Rearranged during Transfection; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Percentage is calculated using the number of patients in the column heading as the denominator.

TEAEs are defined as adverse events that started on or after the first administration of LOXO-292.
Patients are counted once within each preferred term.
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 2.7.6.12-26 全体の 2 例以上に発現し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 Safety (N=746)
Patients with TEAEs with Study Drug Permanently DC Related to Study Drug	**16 (2.1)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.3)
薬物過敏症	2 (0.3)

Abbreviations: DC = Discontinued; LOXO-292 = selpercatinib; N = number of patients in the population; n = number of patients within category; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Percentage is calculated using the number of patients in the column heading as the denominator.

TEAEs are defined as adverse events that started on or after the first administration of LOXO-292.
Patients are counted once within each preferred term.
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.

2.7.6.12.2.5.4.3.2 投与変更に至った有害事象

治験薬の投与変更とは、休薬及び投与量減量とした。

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 2.7.6.12-27
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 2.7.6.12-28

表 2.7.6.12-27 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（安全性解析対象集団）

Preferred Term n (%)	*RET* Fusion Solid Tumors		*RET* Mutant MTC		Cohort 5 (N=166)	Cohort 6 (N= 4)	Overall Safety (N=746)
	Cohort 1 (N=252)	Cohort 2 (N= 66)	Cohort 3 (N=143)	Cohort 4 (N=115)			
Patients with TEAEs with Dosage Reduced	**98 (38.9)**	**24 (36.4)**	**32 (22.4)**	**40 (34.8)**	**55 (33.1)**	**2 (50.0)**	**251 (33.6)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	27 (10.7)	5 (7.6)	2 (1.4)	9 (7.8)	10 (6.0)	0 (0.0)	53 (7.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	22 (8.7)	3 (4.5)	4 (2.8)	5 (4.3)	14 (8.4)	0 (0.0)	48 (6.4)
疲労	4 (1.6)	4 (6.1)	2 (1.4)	4 (3.5)	6 (3.6)	0 (0.0)	20 (2.7)
心電図 QT 延長	6 (2.4)	2 (3.0)	3 (2.1)	1 (0.9)	7 (4.2)	0 (0.0)	19 (2.5)
薬物過敏症	14 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	1 (25.0)	17 (2.3)
下痢	6 (2.4)	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (1.7)	3 (1.8)	0 (0.0)	13 (1.7)
血小板減少症	7 (2.8)	2 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.6)	0 (0.0)	11 (1.5)
過敏症	3 (1.2)	2 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (3.0)	0 (0.0)	10 (1.3)
高血圧	2 (0.8)	2 (3.0)	2 (1.4)	3 (2.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	10 (1.3)
発疹	3 (1.2)	0 (0.0)	2 (1.4)	1 (0.9)	3 (1.8)	0 (0.0)	9 (1.2)
Patients with TEAEs with Study Drug Interrupted	**122 (48.4)**	**22 (33.3)**	**64 (44.8)**	**49 (42.6)**	**76 (45.8)**	**1 (25.0)**	**334 (44.8)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	21 (8.3)	2 (3.0)	1 (0.7)	10 (8.7)	8 (4.8)	0 (0.0)	42 (5.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18 (7.1)	4 (6.1)	1 (0.7)	9 (7.8)	5 (3.0)	0 (0.0)	37 (5.0)
高血圧	13 (5.2)	3 (4.5)	5 (3.5)	10 (8.7)	6 (3.6)	0 (0.0)	37 (5.0)
下痢	8 (3.2)	0 (0.0)	5 (3.5)	3 (2.6)	8 (4.8)	0 (0.0)	24 (3.2)
発熱	12 (4.8)	0 (0.0)	3 (2.1)	2 (1.7)	2 (1.2)	1 (25.0)	20 (2.7)
心電図 QT 延長	6 (2.4)	0 (0.0)	2 (1.4)	4 (3.5)	4 (2.4)	0 (0.0)	16 (2.1)
肺炎	4 (1.6)	1 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.7)	6 (3.6)	0 (0.0)	14 (1.9)
腹痛	3 (1.2)	1 (1.5)	3 (2.1)	2 (1.7)	4 (2.4)	0 (0.0)	13 (1.7)
疲労	6 (2.4)	0 (0.0)	3 (2.1)	1 (0.9)	3 (1.8)	0 (0.0)	13 (1.7)
血中ビリルビン増加	3 (1.2)	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (1.7)	4 (2.4)	0 (0.0)	11 (1.5)
呼吸困難	6 (2.4)	1 (1.5)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)	10 (1.3)
低ナトリウム血症	2 (0.8)	4 (6.1)	1 (0.7)	1 (0.9)	2 (1.2)	0 (0.0)	10 (1.3)
悪心	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	7 (4.2)	0 (0.0)	10 (1.3)
嘔吐	4 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	4 (2.4)	0 (0.0)	10 (1.3)
急性腎障害	2 (0.8)	0 (0.0)	3 (2.1)	2 (1.7)	2 (1.2)	0 (0.0)	9 (1.2)
発疹	3 (1.2)	1 (1.5)	3 (2.1)	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)	9 (1.2)
血小板減少症	6 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.8)	0 (0.0)	9 (1.2)
脱水	3 (1.2)	0 (0.0)	2 (1.4)	1 (0.9)	2 (1.2)	0 (0.0)	8 (1.1)

Abbreviations: LOXO-292 = selpercatinib; MTC = medullary thyroid cancer; N = number of patients in the population; n = number of patients within category; RET = Rearranged during Transfection; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Percentage is calculated using the number of patients in the column heading as the denominator.

TEAEs are defined as adverse events that started on or after the first administration of LOXO-292.
Patients are counted once within each preferred term.
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 2.7.6.12-28 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（安全性解析対象集団）

Preferred Term n (%)	Overall Safety (N=746)
Patients with TEAEs with Dosage Reduced Related to Study Drug	**231 (31.0)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	50 (6.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	43 (5.8)
心電図 QT 延長	19 (2.5)
疲労	18 (2.4)
薬物過敏症	17 (2.3)
下痢	12 (1.6)
過敏症	10 (1.3)
高血圧	9 (1.2)
発疹	9 (1.2)
血小板減少症	9 (1.2)
Patients with TEAEs with Study Drug Interrupted Related to Study Drug	**172 (23.1)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	34 (4.6)
高血圧	31 (4.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	29 (3.9)
下痢	13 (1.7)
心電図 QT 延長	12 (1.6)
血中ビリルビン増加	8 (1.1)

Abbreviations: LOXO-292 = selpercatinib; N = number of patients in the population; n = number of patients within category; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Percentage is calculated using the number of patients in the column heading as the denominator.

TEAEs are defined as adverse events that started on or after the first administration of LOXO-292.
Patients are counted once within each preferred term.
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.

2.7.6.12.2.5.4.3.3 特に注目すべき事象

特に注目すべき事象及びその定義を以下に示す。

肝機能への影響／潜在的な肝毒性	肝機能評価（アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン）及び Hy's Law の基準を用いた評価
過敏症関連事象	MedDRA の SOC「免疫系障害」のうち「過敏症」「薬物過敏症」の PT
高血圧関連事象	MedDRA の SOC「臨床検査」のうち「血圧異常」「血圧上昇」の PT、及び SOC「血管障害」のうち「高血圧」の PT

特に注目すべき事象の発現割合を以下に示す。

Hy's Law の基準に合致する可能性のある被験者の割合	表 2.7.6.12-29
過敏症関連事象及び高血圧関連事象の発現割合	表 2.7.6.12-30

表 2.7.6.12-29　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** **(N = 746)**
Patients with at least one post-baseline assessments, n	737
ALT or AST ≥ 3 x ULN	161 (21.8)
Total bilirubin ≥ 2 x ULN	40 (5.4)
ALP < 2 x ULN	728 (98.8)
Hy's Law potentially met	0 (0.0)

Abbreviations: ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; N = number of patients in the population; n = number of patients within category; ULN = upper limit of normal.

Percentage is calculated using n, the number of patients with at least one post-baseline assessments as the denominator.
Hy's Law potentially met case is defined as ALT or AST >= 3xULN, Total Bilirubin >= 2xULN and ALP < 2xULN.

表 2.7.6.12-30　過敏症関連事象及び高血圧関連事象の発現割合（安全性解析対象集団）

TEAE of Special Interest Category **Preferred Term** **n　(%)**	**Overall** **Safety** **(N=746)**
過敏症関連事象	**39 (5.2)**
Grade 1	7 (0.9)
Grade 2	19 (2.5)
Grade 3	13 (1.7)
Grade 4	0 (0.0)
Grade 5	0 (0.0)
高血圧関連事象	**279 (37.4)**
Grade 1	31 (4.2)
Grade 2	103 (13.8)
Grade 3	144 (19.3)
Grade 4	1 (0.1)
Grade 5	0 (0.0)

Abbreviations: LOXO-292 = selpercatinib; N = number of patients in the population; n = number of patients within category; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Percentage is calculated based on the number of patients in the column heading as the denominator.

TEAEs are defined as adverse events that start on or after the first administration of LOXO-292.
Patients with multiple severity ratings for a given AE are counted under the maximum severity.
Reported adverse event terms were coded using MedDRA (version 21.0).

2.7.6.12.2.5.5　臨床検査値

2.7.6.12.2.5.5.1　臨床検査値の推移

血液学的検査

血液学的検査の結果を以下に示す。

ベースラインからの最悪グレード別の変動（白血球減少）	表 2.7.6.12-31
ベースラインからの最悪グレード別の変動（好中球数減少）	表 2.7.6.12-32
ベースラインからの最悪グレード別の変動（ヘモグロビン減少）	表 2.7.6.12-33
ベースラインからの最悪グレード別の変動（血小板数減少）	表 2.7.6.12-34
ベースラインからの最悪グレード別の変動（リンパ球数減少）	表 2.7.6.12-35

表 2.7.6.12-31　ベースラインからの最悪グレード別の変動（白血球減少）
（安全性解析対象集団）

Overall Safety (N=746)

	Baseline Grade (n %)					
Worst Post-Baseline Grade (n'=737)*	**Grade 0**	**Grade 1**	**Grade 2**	**Grade 3**	**Grade 4**	**Total**
Grade 0	381 (51.7)	3 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	384 (52.1)
Grade 1	201 (27.3)	22 (3.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	225 (30.5)
Grade 2	90 (12.2)	19 (2.6)	5 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	114 (15.5)
Grade 3	10 (1.4)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (1.6)
Grade 4	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
Total	683 (92.7)	46 (6.2)	8 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	737 (100.0)

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; LOXO-292 = selpercatinib; N = number of patients in the population; n = number of patients within category.

*Percentages are 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.

Toxicity grade assignment based on CTCAE (v4.03): Grade 1 (mild), Grade 2 (moderate), Grade 3 (severe), Grade 4 (life-threatening/debilitating), Grade 5 (fatal).

表 2.7.6.12-32 ベースラインからの最悪グレード別の変動（好中球数減少）（安全性解析対象集団）

Overall Safety (N=746)

	Baseline Grade (n %)					
Worst Post-Baseline Grade (n'=715)*	**Grade 0**	**Grade 1**	**Grade 2**	**Grade 3**	**Grade 4**	**Total**
Grade 0	555 (77.6)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	557 (77.9)
Grade 1	69 (9.7)	4 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	73 (10.2)
Grade 2	56 (7.8)	5 (0.7)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	63 (8.8)
Grade 3	16 (2.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	18 (2.5)
Grade 4	4 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.6)
Total	700 (97.9)	11 (1.5)	4 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	715 (100.0)

Abbreviations: LOXO-292 = selpercatinib; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of patients in the population; n = number of patients within category.

*Percentages are 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.

Toxicity grade assignment based on CTCAE (v4.03): Grade 1 (mild), Grade 2 (moderate), Grade 3 (severe), Grade 4 (life-threatening/debilitating), Grade 5 (fatal).

表 2.7.6.12-33 ベースラインからの最悪グレード別の変動（ヘモグロビン減少）（安全性解析対象集団）

Overall Safety (N=746)

	Baseline Grade (n %)					
Worst Post-Baseline Grade (n'=737)*	**Grade 0**	**Grade 1**	**Grade 2**	**Grade 3**	**Grade 4**	**Total**
Grade 0	329 (44.6)	39 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	368 (49.9)
Grade 1	92 (12.5)	172 (23.3)	19 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	283 (38.4)
Grade 2	8 (1.1)	38 (5.2)	26 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	72 (9.8)
Grade 3	1 (0.1)	12 (1.6)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (1.9)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Total	430 (58.3)	261 (35.4)	46 (6.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	737 (100.0)

Abbreviations: LOXO-292 = selpercatinib; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of patients in the population; n = number of patients within category.

*Percentages are 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.

Toxicity grade assignment based on CTCAE (v4.03): Grade 1 (mild), Grade 2 (moderate), Grade 3 (severe), Grade 4 (life-threatening/debilitating), Grade 5 (fatal).

表 2.7.6.12-34 ベースラインからの最悪グレード別の変動（血小板数減少）
（安全性解析対象集団）

Overall Safety (N=746)

	Baseline Grade (n %)					
Worst Post-Baseline Grade (n'=737)*	**Grade 0**	**Grade 1**	**Grade 2**	**Grade 3**	**Grade 4**	**Total**
Grade 0	463 (62.8)	2 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	466 (63.2)
Grade 1	209 (28.4)	17 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	226 (30.7)
Grade 2	18 (2.4)	5 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	23 (3.1)
Grade 3	8 (1.1)	4 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (1.6)
Grade 4	10 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (1.4)
Total	708 (96.1)	28 (3.8)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	737 (100.0)

Abbreviations: LOXO-292 = selpercatinib; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of patients in the population; n = number of patients within category.

*Percentages are 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.

Toxicity grade assignment based on CTCAE (v4.03): Grade 1 (mild), Grade 2 (moderate), Grade 3 (severe), Grade 4 (life-threatening/debilitating), Grade 5 (fatal).

表 2.7.6.12-35 ベースラインからの最悪グレード別の変動（リンパ球数減少）
（安全性解析対象集団）

Overall Safety (N=746)

	Baseline Grade (n %)					
Worst Post-Baseline Grade (n'=710)*	**Grade 0**	**Grade 1**	**Grade 2**	**Grade 3**	**Grade 4**	**Total**
Grade 0	247 (34.8)	6 (0.8)	5 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	258 (36.3)
Grade 1	71 (10.0)	23 (3.2)	10 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	104 (14.6)
Grade 2	100 (14.1)	43 (6.1)	49 (6.9)	8 (1.1)	1 (0.1)	201 (28.3)
Grade 3	38 (5.4)	21 (3.0)	44 (6.2)	31 (4.4)	0 (0.0)	134 (18.9)
Grade 4	5 (0.7)	0 (0.0)	3 (0.4)	3 (0.4)	2 (0.3)	13 (1.8)
Total	461 (64.9)	93 (13.1)	111 (15.6)	42 (5.9)	3 (0.4)	710 (100.0)

Abbreviations: LOXO-292 = selpercatinib; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of patients in the population; n = number of patients within category.

*Percentages are 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.

Toxicity grade assignment based on CTCAE (v4.03): Grade 1 (mild), Grade 2 (moderate), Grade 3 (severe), Grade 4 (life-threatening/debilitating), Grade 5 (fatal).

血液生化学的検査

血液生化学的検査の結果を以下に示す。

ベースラインからの最悪グレード別の変動（ALT 増加）	表 2.7.6.12-36
ベースラインからの最悪グレード別の変動（AST 増加）	表 2.7.6.12-37
ベースラインからの最悪グレード別の変動（総ビリルビン増加）	表 2.7.6.12-38

表 2.7.6.12-36 ベースラインからの最悪グレード別の変動（ALT 増加）（安全性解析対象集団）

Overall Safety (N=746)

	Baseline Grade (n %)					
Worst Post-Baseline Grade (n'=737)*	**Grade 0**	**Grade 1**	**Grade 2**	**Grade 3**	**Grade 4**	**Total**
Grade 0	309 (41.9)	11 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	320 (43.4)
Grade 1	231 (31.3)	52 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	283 (38.4)
Grade 2	44 (6.0)	12 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	56 (7.6)
Grade 3	62 (8.4)	8 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	70 (9.5)
Grade 4	8 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (1.1)
Total	654 (88.7)	83 (11.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	737 (100.0)

Abbreviations: LOXO-292 = selpercatinib; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of patients in the population; n = number of patients within category.

*Percentages are 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.

Toxicity grade assignment based on CTCAE (v4.03): Grade 1 (mild), Grade 2 (moderate), Grade 3 (severe), Grade 4 (life-threatening/debilitating), Grade 5 (fatal).

表 2.7.6.12-37 ベースラインからの最悪グレード別の変動（AST 増加）（安全性解析対象集団）

Overall Safety (N=746)

	Baseline Grade (n %)					
Worst Post-Baseline Grade (n'=737)*	**Grade 0**	**Grade 1**	**Grade 2**	**Grade 3**	**Grade 4**	**Total**
Grade 0	250 (33.9)	10 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	260 (35.3)
Grade 1	286 (38.8)	68 (9.2)	2 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	357 (48.4)
Grade 2	42 (5.7)	11 (1.5)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	54 (7.3)
Grade 3	48 (6.5)	10 (1.4)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	59 (8.0)
Grade 4	4 (0.5)	3 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.9)
Total	630 (85.5)	102 (13.8)	4 (0.5)	1 (0.1)	0 (0.0)	737 (100.0)

Abbreviations: LOXO-292 = selpercatinib; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of patients in the population; n = number of patients within category.

*Percentages are 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.

Toxicity grade assignment based on CTCAE (v4.03): Grade 1 (mild), Grade 2 (moderate), Grade 3 (severe), Grade 4 (life-threatening/debilitating), Grade 5 (fatal).

表 2.7.6.12-38 ベースラインからの最悪グレード別の変動（総ビリルビン増加）
（安全性解析対象集団）

Overall Safety (N=746)

	Baseline Grade (n %)					
Worst Post-Baseline Grade (n'=737)*	**Grade 0**	**Grade 1**	**Grade 2**	**Grade 3**	**Grade 4**	**Total**
Grade 0	543 (73.7)	2 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	546 (74.1)
Grade 1	110 (14.9)	3 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	113 (15.3)
Grade 2	44 (6.0)	11 (1.5)	7 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	62 (8.4)
Grade 3	11 (1.5)	4 (0.5)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (2.2)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Total	708 (96.1)	20 (2.7)	9 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	737 (100.0)

Abbreviations: LOXO-292 = selpercatinib; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of patients in the population; n = number of patients within category.

*Percentages are 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.

Toxicity grade assignment based on CTCAE (v4.03): Grade 1 (mild), Grade 2 (moderate), Grade 3 (severe), Grade 4 (life-threatening/debilitating), Grade 5 (fatal).

2.7.6.12.2.5.5.2 個々の臨床的に問題となる臨床検査値異常

臨床検査値異常の結果を以下に示す。

血液学的検査値異常の発現割合	表 2.7.6.12-39
血液生化学的検査値異常の発現割合	表 2.7.6.12-40

表 2.7.6.12-39 血液学的検査値異常の発現割合（安全性解析対象集団）

		Overall Safety (N=746)	
		All Grades	**Grade>=3**
	n'	**n (%)**	**n (%)**
WBC Count Decreased	737	324 (44.0)	14 (1.9)
Neutrophil Count Decreased	715	152 (21.3)	22 (3.1)
Hemoglobin Decreased	737	152 (20.6)	14 (1.9)
Platelets Decreased	737	254 (34.5)	22 (3.0)
Lymphocyte Count Decreased	710	328 (46.2)	114 (16.1)

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of patients in the population; n = number of patients within category; WBC = white blood cell.

Percentage is calculated based on the number of patients with baseline assessment and at least one post-baseline assessment as the denominator (n').

Toxicity grade assignment based on CTCAE (v4.03).

The worst post-baseline toxicity grade is used for every subject.

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.

表 2.7.6.12-40 血液生化学的検査値異常の発現割合（安全性解析対象集団）

		Overall Safety (N=746)	
	n'	All Grades n (%)	Grade>=3 n (%)
Albumin Decreased	736	331 (45.0)	10 (1.4)
Alkaline Phosphatase Increased	737	271 (36.8)	19 (2.6)
Alanine Aminotransferase Increased	737	365 (49.5)	78 (10.6)
Aspartate Aminotransferase Increased	737	405 (55.0)	66 (9.0)
Total Bilirubin Increased	737	181 (24.6)	16 (2.2)
Creatinine Increased *	737	288 (39.1)	9 (1.2)
Calcium Decreased	737	335 (45.5)	30 (4.1)
Glucose Increased	737	336 (45.6)	14 (1.9)
Glucose Decreased	737	193 (26.2)	6 (0.8)
Magnesium Decreased	734	188 (25.6)	4 (0.5)
Phosphate Decreased	731	111 (15.2)	15 (2.1)
Potassium Decreased	737	110 (14.9)	8 (1.1)
Potassium Increased	737	195 (26.5)	11 (1.5)
Sodium Decreased	737	226 (30.7)	63 (8.5)
Total Cholesterol Increased	722	222 (30.7)	1 (0.1)

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of patients in the population; n = number of patients within category.

Percentage is calculated based on the number of patients with baseline assessment and at least one post-baseline assessment as the denominator (n').

Toxicity grade assignment based on CTCAE (v4.03).

*Toxicity grade assignment based on CTCAE (v5.0).

The worst post-baseline toxicity grade is used for every subject.

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.

2.7.6.12.2.5.6 バイタルサイン及びその他の安全性評価項目

2.7.6.12.2.5.6.1 心電図

Fridericia の補正式を用いた QT（QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula : QTcF）間隔が閾値（>450、>480、及び>500 msec）を超えた被験者の割合及び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 2.7.6.12-41 に示す。

表 2.7.6.12-41 QTcF 間隔が閾値（>450-480、>480-500、及び>500 msec）を超えた被験者の割合及び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)
Maximum Post-Baseline Value (n'=743)*	
<=450	311 (41.9)
>450-480	296 (39.8)
>480-500	90 (12.1)
>500	46 (6.2)
Change in QTcF from Baseline (msec)	
Number of Patients [1]	743
Increase >30	502 (67.6)
Increase >60	130 (17.5)

Abbreviations: ECG = Electrocardiogram; LOXO-292 = selpercatinib; msec = millisecond; QTcF = QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula; N = number of patients in Safety population; n = number of patients within category.
*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.

2.7.6.12.2.5.6.2 その他の安全性評価項目

その他の安全性評価項目の結果を以下に示す。

ベースラインからの最悪グレード別の変動（収縮期血圧）	表 2.7.6.12-42
ベースラインからの最悪グレード別の変動（拡張期血圧）	表 2.7.6.12-43
ベースラインからの変動（ECOG PS）	表 2.7.6.12-44

表 2.7.6.12-42 ベースラインからの最悪グレード別の変動（収縮期血圧）
（安全性解析対象集団）

Overall Safety (N=746)					
	Baseline Grade (n %)				
Worst Post-Baseline Grade (n'=743)*	**Grade 0**	**Grade 1**	**Grade 2**	**Grade 3**	**Total**
Grade 0	26 (3.5)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	28 (3.8)
Grade 1	151 (20.3)	43 (5.8)	1 (0.1)	0 (0.0)	195 (26.2)
Grade 2	140 (18.8)	134 (18.0)	19 (2.6)	1 (0.1)	294 (39.6)
Grade 3	62 (8.3)	104 (14.0)	51 (6.9)	9 (1.2)	226 (30.4)
Total	379 (51.0)	283 (38.1)	71 (9.6)	10 (1.3)	743 (100.0)

Abbreviations: N = number of patients in Safety population; n = number of patients within category.
*Percentages are 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 prior to the administration of study drug.
Systolic Blood Pressure: Grade 0 (<=119 mmHg), Grade 1 (120-139 mmHg), Grade 2 (140-159 mmHg), Grade 3 (>=160 mmHg).
The Worst Post-Baseline Grade is defined as the Maximum Post-Baseline Grade the patients experienced.

表 2.7.6.12-43 ベースラインからの最悪グレード別の変動（拡張期血圧）
（安全性解析対象集団）

Overall Safety (N=746)

	Baseline Grade (n %)				
Worst Post-Baseline Grade (n'=743)*	**Grade 0**	**Grade 1**	**Grade 2**	**Grade 3**	**Total**
Grade 0	52 (7.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	54 (7.3)
Grade 1	176 (23.7)	26 (3.5)	1 (0.1)	0 (0.0)	203 (27.3)
Grade 2	226 (30.4)	72 (9.7)	10 (1.3)	0 (0.0)	308 (41.5)
Grade 3	93 (12.5)	59 (7.9)	22 (3.0)	4 (0.5)	178 (24.0)
Total	547 (73.6)	158 (21.3)	34 (4.6)	4 (0.5)	743 (100.0)

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

*Percentages are 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 prior to the administration of study drug.

Diastolic Blood Pressure: Grade 0 (<=79 mmHg), Grade 1 (80-89 mmHg), Grade 2 (90-99 mmHg), Grade 3 (>=100 mmHg).

The Worst Post-Baseline Grade is defined as the Maximum Post-Baseline Grade the patients experienced.

表 2.7.6.12-44 ベースラインからの変動（ECOG PS）（安全性解析対象集団）

Overall Safety (N=746)

	Baseline Score (n %)					
Maximum Post-Baseline Value (n'=739)*	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**Total**
0	147 (19.9)	11 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	158 (21.4)
1	115 (15.6)	357 (48.3)	6 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	478 (64.7)
2	8 (1.1)	56 (7.6)	23 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	87 (11.8)
3	2 (0.3)	6 (0.8)	3 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (1.5)
4	0 (0.0)	3 (0.4)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.7)
Total	272 (36.8)	433 (58.6)	34 (4.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	739 (100.0)

Abbreviations: ECOG PS = Eastern Cooperative onocology Group performance status; LOXO-292 = selpercatinib; N = number of patients in Safety population; n = number of patients within category.

*Percentages are 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.

2.7.6.12.3 試験成績（日本人安全性解析対象集団）

2.7.6.12.3.1 被験者の内訳及び解析対象集団

日本人安全性解析対象集団の被験者の内訳及び解析対象集団を付録表 2.7.6.12-7 に示す。

2.7.6.12.3.2 被験者背景

日本人安全性解析対象集団の被験者背景を以下に示す。

ベースラインの人口統計学的特性	付録表 2.7.6.12-8
ベースラインの疾患特性	付録表 2.7.6.12-9
前治療	付録表 2.7.6.12-10
RET 遺伝子異常の状態	付録表 2.7.6.12-11

2.7.6.12.3.3 有効性

日本人安全性解析対象集団の有効性の結果を以下に示す。

奏効率及び臨床ベネフィット率	付録表 2.7.6.12-12
腫瘍サイズのベースラインからの最良変化の Waterfall plot（コホート 1、2、3 及び 5）	付録図 2.7.6.12-1

2.7.6.12.3.4 薬物動態

日本人安全性解析対象集団でのセルペルカチニブの薬物動態パラメータの結果を付録表 2.7.6.12-13 に示す。

2.7.6.12.3.5 安全性

日本人安全性解析対象集団の安全性の結果を以下に示す。

相対用量強度	付録表 2.7.6.12-14
治験薬の投与変更状況	付録表 2.7.6.12-15
TEAE の要約	付録表 2.7.6.12-16
因果関係を問わない TEAE（SOC/PT）（全グレード、グレード 3 以上）	付録表 2.7.6.12-17
因果関係を否定できない TEAE（SOC/PT）（全グレード、グレード 3 以上）	付録表 2.7.6.12-18
死亡の要約	該当なし
死亡に至った TEAE（グレード 5 の TEAE）	該当なし
重篤な TEAE	付録表 2.7.6.12-19
治験薬の投与中止に至った TEAE	付録表 2.7.6.12-20
治験薬の休薬に至った TEAE	付録表 2.7.6.12-21
治験薬の減量に至った TEAE	付録表 2.7.6.12-22

2.7.6.12.4 試験成績（日本での推奨用量確認集団）

2.7.6.12.4.1 被験者の内訳及び解析対象集団

日本での推奨用量確認集団の被験者の内訳を表 2.7.6.12-45 に示す。

表 2.7.6.12-45 被験者の内訳（日本での推奨用量確認集団）

Disposition	Total (N= 6)
Starting LOXO-292 Dose (n, %)	
160 mg BID [1]	6 (100.0)
Treatment Continued Post-Progression (n, %)	2 (33.3)
Treatment Status (n, %)	
Discontinued	2 (33.3)
Reason Treatment Discontinued (n, %)	
Progressive Disease	1 (16.7)
Adverse Event	1 (16.7)
Continuing	4 (66.7)
Study Status (n, %)	
Discontinued	1 (16.7)
Reason Study Discontinued (n, %)	
Death	1 (16.7)
Continuing	5 (83.3)

Abbreviations: BID = twice daily; LOXO-292 = selpercatinib; N = number of patients in the population; n = number of patients within category.
[1] 160 mg BID is the Recommended Phase 2 Dose.

2.7.6.12.4.2 被験者背景

日本での推奨用量確認集団の被験者背景を以下に示す。

ベースラインの人口統計学的特性	表 2.7.6.12-46
ベースラインの疾患特性	付録表 2.7.6.12-23
前治療	付録表 2.7.6.12-24
RET 遺伝子異常の状態	付録表 2.7.6.12-25

表 2.7.6.12-46 ベースラインの人口統計学的特性（日本での推奨用量確認集団）

Characteristic	Total (N= 6)
Sex (n, %)	
Male	2 (33.3)
Female	4 (66.7)
Race (n, %)	
Asian	6 (100.0)
Age (years)	
Median	56.5
Min - Max	42 - 60
Age Group (n, %)	
18 to <45 years	1 (16.7)
45 to <65 years	5 (83.3)
ECOG Performance Status (n, %)	
0	1 (16.7)
1	4 (66.7)
2	1 (16.7)

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative onocology Group; N = number of patients in the population; n = number of patients within category.

2.7.6.12.4.3 有効性

日本での推奨用量確認集団の有効性の結果を以下に示す。

奏効率及び臨床ベネフィット率	表 2.7.6.12-47
腫瘍サイズのベースラインからの最良変化の Waterfall plot	付録図 2.7.6.12-2

表 2.7.6.12-47 奏効率及び臨床ベネフィット率（日本での推奨用量確認集団）

Status	Total (N= 6)
Best Overall Response (n, %) [1]	
Partial Response (PR)	4 (66.7)
Stable Disease (SD)	2 (33.3)
SD*	2 (33.3)
Objective Response Rate (CR + PR) [2,4]	
Number of Patients (n, %)	4 (66.7)
95% Confidence Interval	(22.3, 95.7)
Clinical Benefit Rate (CR + PR + SD*) [3,4]	
Number of Patients (n, %)	6 (100.0)
95% Confidence Interval	(54.1, 100.0)

Abbreviations: CR = Complete response; IRC = Independent Review Committee; LOXO-292 = selpercatinib; N=number of patients in population; n = number of patients in category; PR = partial response; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; 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] Clinical Benefit Rate (%) is defined as the proportion of patients with best overall response of confirmed CR, PR, or stable disease lasting 16 or more weeks (SD*).
[4] 95% confidence interval was calculated using Clopper-Pearson method.

2.7.6.12.4.4 安全性

2.7.6.12.4.4.1 治験薬の曝露状況

日本での推奨用量確認集団の治験薬の曝露状況を以下に示す。

相対用量強度	表 2.7.6.12-48
治験薬の投与変更状況	表 2.7.6.12-49

表 2.7.6.12-48 相対用量強度（日本での推奨用量確認集団）

Status	Total (N= 6)
Time on Treatment (TOT) (months) [1]	
Mean	17.16
Standard Deviation	4.275
Median	19.22
Minimum	11.1
Maximum	20.7
Relative Dose Intensity (%) [2]	
Mean	85.95
Standard Deviation	18.285
Median	92.61
Minimum	50.9
Maximum	99.6
Relative Dose Intensity Categories (n, %)	
>=90%	3 (50.0)
75 to <90%	2 (33.3)
50 to <75%	1 (16.7)

Abbreviations: ADI = actual dose intensity; LOXO-292 = selpercatinib; N = number of patients in the population; n = number of patients within category; PDI = planned dose intensity.
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 2.7.6.12-49 治験薬の投与変更状況（日本での推奨用量確認集団）

Status	Total (N= 6)
Study Drug Modification Type and Reason	
Any Dose Reduction	3 (50.0)
Adverse Event	2 (33.3)
Other Reasons	1 (16.7)

Any Dose Interruption	5 (83.3)
Adverse Event	5 (83.3)
Other Reasons	2 (33.3)
Any Dose Increase	3 (50.0)
Dose Re-Escalation	2 (33.3)
Other Reasons	1 (16.7)

Abbreviation: N = number of patients in the population.
Percentage is calculated based on the number of patients in the column heading as the denominator.

2.7.6.12.4.4.2 有害事象

2.7.6.12.4.4.2.1 TEAE の要約

日本での推奨用量確認集団の TEAE の要約を表 2.7.6.12-50 に示す。

表 2.7.6.12-50 TEAE の要約（日本での推奨用量確認集団）

Status n (%)	Total (N= 6) n (%)
Patients with TEAEs	
All	6 (100.0)
Related to LOXO-292	6 (100.0)
Patients with TEAEs Maximum Severity 3 or 4	
All	3 (50.0)
Related to LOXO-292	3 (50.0)
Patients with Serious TEAEs	
All	2 (33.3)
Related to LOXO-292	0 (0.0)
Patients with Fatal TEAEs	
All	0 (0.0)
Related to LOXO-292	0 (0.0)
Patients with TEAEs and Action Taken of LOXO-292 Permanently Discontinued	
All	0 (0.0)
Related to LOXO-292	0 (0.0)

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; LOXO-292 = selpercatinib; N = number of patients in the population; n = number of patients within category; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Percentage is calculated using 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).

2.7.6.12.4.4.2.2 治験薬との因果関係を問わない TEAE

日本での推奨用量確認集団の因果関係を問わない TEAE の発現割合を以下に示す。

3 例以上に発現した TEAE（PT）	表 2.7.6.12-51
TEAE（PT）	付録表 2.7.6.12-26

表 2.7.6.12-51 3 例以上に発現した TEAE（日本での推奨用量確認集団）

Preferred Term n (%)	Total (N= 6) n (%)
Patients with TEAEs	6 (100.0)
下痢	5 (83.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (66.7)
血中クレアチニン増加	4 (66.7)
末梢性浮腫	4 (66.7)

Preferred Term n (%)	Total (N= 6) n (%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (50.0)
口内乾燥	3 (50.0)
心電図 QT 延長	3 (50.0)
甲状腺機能低下症	3 (50.0)
白血球減少症	3 (50.0)
好中球減少症	3 (50.0)
斑状丘疹状皮疹	3 (50.0)
血小板減少症	3 (50.0)

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients within category; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Percentage is calculated using the number of patients in the column heading as the denominator.
Reported adverse event terms were coded using MedDRA (version 21.0).

2.7.6.12.4.4.3 用量制限毒性

日本での推奨用量確認集団では、用量制限毒性の発現は認められなかった。

2.7.6.12.4.4.4 死亡、重篤な有害事象、及びその他の重要な有害事象

2.7.6.12.4.4.4.1 死亡

日本での推奨用量確認集団では治験薬最終投与 28 日以内の死亡はなかった。治験薬の最終投与後 28 日以降に 1 例が原疾患の増悪のため死亡した。

2.7.6.12.4.4.4.2 重篤な有害事象

日本での推奨用量確認集団の重篤な TEAE の発現割合を以下に示す。

重篤な TEAE	表 2.7.6.12-52
治験薬との因果関係を否定できない重篤な TEAE	該当なし

表 2.7.6.12-52 重篤な TEAE（日本での推奨用量確認集団）

Preferred Term **n (%)**	**Total** **(N= 6)** **n (%)**
Patients with TESAEs	2 (33.3)
脳梗塞	1 (16.7)
感染性腸炎	1 (16.7)
肺炎	1 (16.7)

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients within category; TEAE = treatment-emergent adverse event; TESAE = treatment-emergent serious adverse event.
Percentage is calculated using the number of patients in the column heading as the denominator.
Patients are counted once within each preferred term.
Reported adverse event terms were coded using MedDRA (version 21.0).

2.7.6.12.4.4.4.3 その他の重要な有害事象

2.7.6.12.4.4.4.3.1 治験薬の投与中止に至った TEAE

日本での推奨用量確認集団では、治験薬の投与中止に至った TEAE は 1 例（脳梗塞）に発現した。

2.7.6.12.4.4.4.3.2 投与変更に至った有害事象

日本での推奨用量確認集団の治験薬の投与変更に至った TEAE の発現割合を以下に示す。

治験薬の休薬に至った TEAE	付録表 2.7.6.12-27
治験薬の投与量減量に至った TEAE	付録表 2.7.6.12-28

2.7.6.12.5 結論

- 用量制限毒性は、160 mg BID で 1 例（薬物過敏症）、240 mg BID で 2 例（血小板減少症及び腫瘍崩壊症候群）に発現した。この結果を踏まえ、RP2D を 160 mg BID と決定した。日本での推奨用量確認集団の安全性の結果、第 1 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。
- 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、ORR は 56.7%及び 76.3%であり、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。コホート 1 及び 2 の DOR の中央値は 26.7 ヵ月及び到達せずであり、奏効例では奏効の持続が認められた。
- 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、ORR は 68.3%及び 67.6%であり、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。コホート 3 及び 4 の DOR の中央値は到達せず及び 22.0 ヵ月であり、奏効例では奏効の持続が認められた。
- 本試験で認められたグレード 3 以上の TEAE の発現割合は全体で 63.0%、セルペルカチニブとの因果関係を否定できないグレード 3 又は 4 の TEAE の発現割合は 32.0%であった。セルペルカチニブとの因果関係を否定できない中止に至った TEAE の発現割合は 2.1%であった。セルペルカチニブとの因果関係が否定できない死亡に至った有害事象は認められなかった。特に注目すべき有害事象である肝機能障害、高血圧、薬物過敏症はモニタリングにより、認められた場合はセルペルカチニブの減量又は休薬の処置をすることで管理可能であった。
- 日本人集団に特別な安全性の懸念は示されなかった。RP2D の 160 mg BID は忍容性が認められた。