

## 審議結果報告書

令和 4 年 2 月 8 日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] レットヴィモカプセル40mg、同カプセル80mg  
[一 般 名] セルペルカチニブ  
[申 請 者 名] 日本イーライリリー株式会社  
[申請年月日] 令和 3 年 10 月 5 日

### [審 議 結 果]

令和 4 年 2 月 4 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年とされた。

### [承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

## 審査報告書

令和4年1月12日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

- [販売名] レットヴィモカプセル 40 mg、同カプセル 80 mg  
[一般名] セルペルカチニブ  
[申請者] 日本イーライリリー株式会社  
[申請年月日] 令和3年10月5日  
[剤形・含量] 1カプセル中にセルペルカチニブ 40 mg 又は 80 mg を含有するカプセル剤  
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品  
[特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (R2薬) 第495号、令和2年11月25日付け薬生薬  
審発1125第9号)  
[審査担当部] 新薬審査第五部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の *RET* 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌及び *RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、肝機能障害、過敏症、QT 間隔延長、高血圧、出血、ILD 及び骨成長の異常 (骨折を含む)、並びに肝機能障害を有する患者における安全性について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

### [効能又は効果]

*RET* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

*RET* 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌

*RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌

(下線部追加)

### [用法及び用量]

<*RET* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

通常、成人にはセルペルカチニブとして1回 160 mg を1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<RET 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌、RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌>

通常、成人にはセルペルカチニブとして1回 160 mg を1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

通常、12歳以上の小児には体表面積に合わせて次の投与量(セルペルカチニブとして1回約92 mg/m<sup>2</sup>)を1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

小児の用量	
体表面積	1回投与量
<u>1.2 m<sup>2</sup>未満</u>	<u>80 mg</u>
<u>1.2 m<sup>2</sup>以上 1.6 m<sup>2</sup>未満</u>	<u>120 mg</u>
<u>1.6 m<sup>2</sup>以上</u>	<u>160 mg</u>

(下線部追加)

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

## 審査報告(1)

令和3年11月26日

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

## 申請品目

[販売名]	レットヴィモカプセル 40 mg、同カプセル 80 mg
[一般名]	セルペルカチニブ
[申請者]	日本イーライリリー株式会社
[申請年月日]	令和3年10月5日
[剤形・含量]	1カプセル中にセルペルカチニブ 40 mg 又は 80 mg を含有するカプセル剤
[申請時の効能・効果]	<u>RET 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</u> <u>RET 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌</u> <u>RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌</u>

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]	<u>&lt;RET 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌&gt;</u> 通常、成人にはセルペルカチニブとして1回 160 mg を1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
-------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<RET 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌、RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌>

通常、成人及び12歳以上の小児にはセルペルカチニブとして1回 160 mg を1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(下線部追加)

## [目次]

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

[略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

### 1.1 申請品目の概要

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

本邦において、本薬は、2021 年 9 月に「RET 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を効能・効果として承認されている。

### 1.2 開発の経緯等

海外において、米国 Loxo Oncology 社により、RET 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌患者、RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な MTC 患者等を対象とした国際共同第 I / II 相試験（17001 試験）が 2017 年 5 月から実施された。

米国及び EU では、17001 試験を主要な試験成績として 2019 年 12 月に承認申請が行われ、それぞれ 2020 年 5 月及び 2021 年 2 月に以下の効能・効果により承認された。なお、2021 年 10 月時点において、本薬は RET 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌及び RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な MTC に係る効能・効果にて 35 カ国で承認されている。

- 米国：
  - RETEVMO is indicated for the treatment of adult and pediatric patients 12 years of age and older with advanced or metastatic RET fusion-positive thyroid cancer who require systemic therapy and who are radioactive iodine-refractory (if radioactive iodine is appropriate). This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate and duration of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trial(s).
  - RETEVMO is indicated for the treatment of adult and pediatric patients 12 years of age and older with advanced or metastatic RET-mutant medullary thyroid cancer (MTC) who require systemic therapy. This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate and duration of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trial(s).
- EU：
  - Retsevmo as monotherapy is indicated for the treatment of adults with: advanced RET fusion-positive thyroid cancer who require systemic therapy following prior treatment with sorafenib and/or lenvatinib.
  - Retsevmo as monotherapy is indicated for the treatment of adults and adolescents 12 years and older with advanced RET-mutant medullary thyroid cancer (MTC) who require systemic therapy following prior treatment with cabozantinib and/or vandetanib.

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

今般、17001 試験を主要な試験成績として、RET 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌及び RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な MTC に係る効能・効果及び用法・用量を追加する本薬の申請が行われた。

なお、本薬は、2020年11月に「RET融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌」及び「RET遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品（指定番号：（R2薬）第495号）に指定されている。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 *in vivo* (CTD 4.2.1.1.11)

変異型RET (C634W<sup>1)</sup>)を発現するヒトMTC由来TT細胞株を皮下移植したヌードマウス(8例/群)を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が約200 mm<sup>3</sup>に達した時点を試験開始日(第1日)として、第1日目から本薬3、10又は30 mg/kgがBIDで21日間経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第22日目において、対照群<sup>2)</sup>と比較してすべての本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた(図1)。

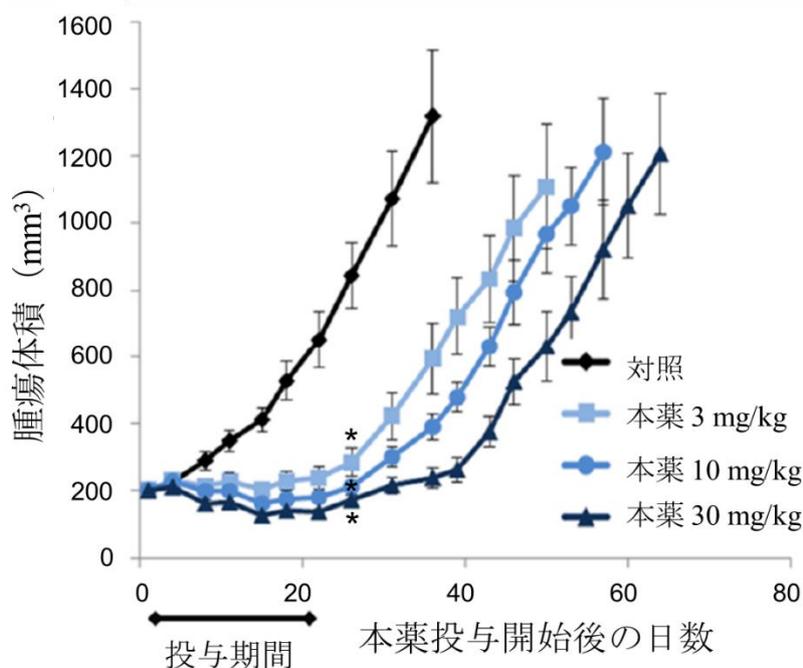


図1 ヒトMTC由来細胞株を皮下移植したヌードマウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用  
n=8、平均値±標準誤差、\*：対照群に対してp<0.001 (Bonferroni法)

### 3.R 機構における審査の概略

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

<sup>1)</sup> 634番目のシステインがトリプトファンに置換。

<sup>2)</sup> 1%カルボキシメチルセルロース及び0.5%ポリソルベート80水溶液。

### 3.R.1 RET 融合遺伝子陽性の甲状腺癌及び RET 遺伝子変異陽性の MTC に対する有効性について

申請者は、①RET 融合遺伝子陽性の甲状腺癌及び②RET 遺伝子変異陽性の MTC に対する本薬の有効性について、それぞれ以下のように説明している。

#### ① RET 融合遺伝子陽性の甲状腺癌：

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

- SPC 遺伝子のプロモーターを用いて肺胞上皮細胞に KIF5B-RET 融合遺伝子<sup>3)</sup>を発現させたトランスジェニックマウスにおいて肺腺癌の形成が認められたこと等から、RET 融合遺伝子は腫瘍細胞の生存・増殖に大きく寄与すると考えられていること (Carcinogenesis 2014; 35: 2452-6)。

上記の点に加えて、下記の点等を考慮すると、RET 融合遺伝子陽性の甲状腺癌に対する本薬の有効性は期待できると考える。

- 本薬は RET の ATP 結合部位に結合し (Ann Oncol 2021;32: 261-8)、RET のリン酸化を阻害することにより、下流のシグナル伝達分子のリン酸化を阻害すること (「令和 3 年 7 月 14 日付け審査報告書 レットヴィモカプセル 40 mg、同カプセル 80 mg」参照)。
- CCDC6-RET<sup>4)</sup> 融合遺伝子を有するヒト甲状腺乳頭癌由来 TPC-1 細胞株に対して、本薬による増殖抑制作用が認められたこと (「令和 3 年 7 月 14 日付け審査報告書 レットヴィモカプセル 40 mg、同カプセル 80 mg」参照)。

#### ② RET 遺伝子変異陽性の MTC：

RET 遺伝子は、ヒトの正常な甲状腺 C 細胞等において発現しており (Int J Oncol 1994; 4: 623-6、Endocrine 2019; 65: 623-9)、甲状腺 C 細胞の形質転換により発生する MTC の約 50%以上において RET 遺伝子変異が認められることが報告されている (Nature 1993; 363: 458-60、J Clin Oncol 2012; 30: 134-41 等)。

RET 遺伝子変異は、主に RET の細胞外ドメイン及びキナーゼドメインに生じることが報告されており (Nat Rev Clin Oncol 2018; 15: 151-67 等)、RET 遺伝子に変異が生じると、MAPK 経路等の下流シグナルがリガンド非依存的に活性化され、細胞増殖の亢進等が引き起こされると考えられる (Nat Rev Cancer 2014; 14: 173-86、Nat Rev Endocrinol 2016; 12: 192-202 等)。また、下記の点等から、RET 遺伝子変異は、MTC 細胞の増殖の本体 (oncogenic driver) であることが示唆されている。

- カルシトニン遺伝子のプロモーターを用いて甲状腺 C 細胞に変異型 RET (C634R<sup>5)</sup> 又は M918T<sup>6)</sup> ) を発現させたトランスジェニックマウスにおいて、いずれも MTC の形成が認められたこと (Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94: 3330-5、Oncogene 2000; 19: 3121-5)。

上記の点に加えて、下記の点等を考慮すると、RET 遺伝子変異陽性の MTC に対する本薬の有効性は

<sup>3)</sup> KIF5B 遺伝子のエクソン 15 と RET 遺伝子のエクソン 12 が融合。

<sup>4)</sup> CCDC6 遺伝子のエクソン 1 と RET 遺伝子のエクソン 12 が融合。

<sup>5)</sup> 634 番目のシステインがアルギニンに置換。

<sup>6)</sup> 918 番目のメチオニンがスレオニンに置換。

期待できると考える。

- 本薬は RET の ATP 結合部位に結合し (Ann Oncol 2021;32: 261-8)、RET のリン酸化を阻害することにより、下流のシグナル伝達分子のリン酸化を阻害すること (「令和 3 年 7 月 14 日付け審査報告書 レットヴィモカプセル 40 mg、同カプセル 80 mg」参照)。
- 変異型 RET (C634W) を発現するヒト MTC 由来細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、本薬による腫瘍増殖抑制作用が認められたこと (3.1.1 参照)。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

#### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

##### 5.1 幼若動物を用いた毒性試験

幼若ラットを用いた反復投与毒性試験が実施された (表 1)。75 mg/kg 群の雄及び 125 mg/kg 群の雌では、動物の一般状態の悪化等により生殖能の評価は実施されなかった。幼若動物に特有の毒性所見として、大腸好塩基球増加・腺窩上皮細胞空胞化、雄受胎能の低下が認められた。大腿骨骨端成長板の異常所見及び精巣の精子形成不全は回復期間終了時にも認められた。

以上より、幼若ラットを用いた反復投与毒性試験における無毒性量は雄で 30 mg/kg/日未満、雌で 50 mg/kg/日と判断された。雌に無毒性量を反復投与時の生後 64 日における AUC<sub>24h</sub> は 65.2 µg·h/mL であり、ヒトにおける臨床曝露量<sup>7)</sup> の 0.9 倍であった。

<sup>7)</sup> 国際共同第 I / II 相試験 (17001 試験) において、日本人患者に本薬 160 mg を BID 経口投与した際の、第 8 日目における本薬の AUC<sub>24h</sub> は 74.2 µg·h/mL であった。

表1 幼若動物を用いた試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄幼若ラット (Sprague-Dawley)	経口	生後 21 ~ 70 日*1 (QD) + 回復 4 週	雄 / 雌 : 0/0*2、 30/50、 50/80、 75/125	<p>死亡又は瀕死屠殺 50 (雄 1/64 例)、75 (雄 16/64 例)、125 (雌 3/64 例)</p> <p>全身への影響                      ≥30/50: 胃・腎臓鉍質沈着*3 (雌雄)、鼻周囲・泌尿生殖器部赤色物質、尾破損、網状赤血球数低値、血中アルブミン・グロブリン・総タンパク低値 (雄)、口周囲透明物質 (雌)                      ≥50/80: 消瘦、体重・摂餌量低値、MCV・MCH 高値 (雌雄)、円背位、立毛・粗毛、赤色陰茎分泌物、肛門性器部褐色物質、口周囲赤色物質、ヘモグロビン・ヘマトクリット高値、血中 ALT・トリグリセリド高値、大腸好塩基球増加・腺窩上皮細胞空胞化 (雄)、鼻周囲赤色物質、尾破損、血中 ALP 高値 (雌)                      75/125: 冷触感、全身諸臓器萎縮、膵臓・胸腺アポトーシス、骨髄・リンパ節出血、赤血球分布幅高値、血中コレステロール・無機リン高値、大動脈鉍質沈着 (雌雄)、骨髄細胞枯渇 (雄)、円背位、立毛・粗毛、腔開口遅延、白血球・好中球・リンパ球・単球・大型非染色球数高値、血中トリグリセリド高値、大腸好塩基球増加・腺窩上皮細胞空胞化 (雌)</p> <p>歯・骨への影響                      ≥30/50: 大腿骨骨幹端・骨幹皮質骨密度・骨塩量低値*4、大腿骨骨幹皮質骨厚低値*4、大腿骨骨内膜周径高値*4 (雌雄)、切歯破損、大腿骨骨端成長板軟骨細胞肥大・過形成・異形成 (雄)                      ≥50/80: 切歯変性 (雌雄)、切歯破損、大腿骨骨端成長板軟骨細胞肥大・過形成・異形成 (雌)                      75/125: 切歯喪失・不整配列 (雌)</p> <p>雄生殖器・生殖能への影響                      ≥30: 精巣精上皮変性、精巣・精巣上体精子濃度低値、精子運動率低値、異常形態精子比率高値                      ≥50: 精巣重量低値、精巣上体精子枯渇                      50: 精巣小型化・軟化・精子形成遅延、精巣上体小型化、受胎率・妊娠率低値、着床前胚損失率・着床後胚損失率高値、着床数・生存胚数・胚生存率低値</p> <p>回復期間終了時                      切歯破損・喪失・不整配列、大腿骨長低値、大腿骨骨端軟骨・海綿骨異形成性変化、胃・腎臓鉍質沈着 (雌雄)、精巣性上皮変性・セルトリ細胞空胞化、精巣上体精子枯渇 (雄)</p>	雄: - 雌: 50	4.2.3.5.4.4

\*1: 75 mg/kg 群の雄及び 125 mg/kg 群の雌では毒性発現により最終投与日を生後 64 日に変更、\*2: 1%カルボキシメチルセルロースナトリウム及び 0.02%ドデシル硫酸ナトリウム水溶液、\*3: 30 mg/kg 群の雄及び 50 mg/kg 群の雌では軽微な所見、\*4: 50 mg/kg 群の雌では変化の程度が限定的な所見

## 5.R 機構における審査の概略

### 5.R.1 骨成長に対する影響について

申請者は、幼若ラットを用いた反復投与毒性試験において認められた大腿骨骨端成長板の異常について、以下のように説明している。

幼若ラットで認められた大腿骨骨端成長板の異常に関連した変化について、成人において骨端成長板は閉鎖していることから、骨成長に影響を及ぼす可能性は低いと考えるものの、回復性が認められな

ったことを考慮すると、骨端成長板が未閉鎖の小児患者において骨成長に影響を及ぼす可能性はあると考える。したがって、骨端成長板が未閉鎖の小児患者に本薬を投与する場合には、骨端線に異常がないか十分に観察する必要がある旨を添付文書において注意喚起する予定である。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 5.R.2 大腸に対する影響について

申請者は、幼若ラットを用いた反復投与毒性試験において認められた大腸の好塩基球増加及び腺窩上皮細胞空胞化について、以下のように説明している。

当該所見は、幼若動物に特有の所見であったものの、17001 試験に組み入れられた小児患者 3 例において、当該所見と関連する可能性のある有害事象は、非重篤の腹痛 2 例のみであった。臨床試験に組み入れられた小児患者は極めて限られていることから、考察に限界はあるものの、成人と小児の間で、関連する可能性のある有害事象の発現状況に明確な差異は認められなかったこと等から、小児において安全性上問題となる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 5.R.3 雄受胎能に対する影響について

本薬の成熟<sup>8)</sup>及び幼若ラットを用いた反復投与毒性試験のいずれにおいても精巣及び精巣上体に異常所見が認められた一方で、雄受胎能の低下は幼若ラットにおいてのみ認められたことを踏まえ、機構は、幼若ラットを用いた反復投与毒性試験において認められた雄受胎能に対する影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

下記の点等を考慮すると、成熟及び幼若ラットを用いた試験の間で、雄受胎能に対する影響に差異が認められた理由は、雄受胎能の評価における本薬の投与スケジュールが異なっていたことによるものである可能性が高く、投与開始時の日（週）齢の差異が影響した可能性は低いと考える。

- 幼若ラットを用いた試験においては、生後 21 日から 70 日までの 49 日間本薬を投与した後、生後 110 日以降に交配を行った一方で、成熟ラットを用いた試験においては、49 日間の本薬投与期間中の投与 28～42 日時点で交配を行ったこと。
- 幼若ラットを用いた試験においては、投与終了時の生後 71 日と比較して休薬期間終了後の生後 98 又は 145～150 日で精巣及び精巣上体の異常の重症度が高かった一方で、成熟ラットを用いた 28 日間反復投与毒性試験においては、精巣及び精巣上体に病理組織学的変化が認められなかったこと。

しかしながら、甲状腺癌患者においては、小児を含む若年患者に対する投与が想定されることを考慮すると、生殖能に対する影響は重要と考えることから、ラットを用いた受胎能に関する試験並びにラット及びミニブタを用いた反復投与毒性試験において、雌雄生殖器に対して影響が認められた旨を添付文書において注意喚起する予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

<sup>8)</sup> 「令和 3 年 7 月 14 日付け審査報告書 レットヴィモカプセル 40 mg、同カプセル 80 mg」参照。

成熟及び幼若ラットを用いた試験の間で、雄受胎能に対する影響に差異が認められた理由に関する上記の申請者の説明について、一定の理解は可能であるものの、その理由は不明であると考えます。したがって、臨床曝露量未満において幼若雄動物の受胎能が低下した旨を添付文書において注意喚起する必要があると判断しました。

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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」及び「臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

なお、12歳以上の小児患者に対する本薬のPKに関する申請者の説明及び機構の判断については、「7.R.5.2 小児患者に対する本薬の用法・用量について」に記載する。

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

有効性及び安全性に関する評価資料として、表2に示す国際共同第I/II相試験1試験が提出された。

表2 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	17001試験	I / II	<第I相パート> 進行固形癌患者  <日本人推奨用量確認パート> 進行固形癌患者  <第II相パート> ①コホート1:化学療法歴のあるRET融合遺伝子陽性の固形癌患者 ②コホート2:化学療法歴のないRET融合遺伝子陽性の固形癌患者 ③コホート3:カボザンチニブ又はバンデタニブによる治療歴のあるRET遺伝子変異陽性のMTC患者 ④コホート4:RET阻害作用を有するTKIによる治療歴のないRET遺伝子変異陽性のMTC患者 ⑤コホート5:コホート1~4に該当するものの標的病変を有しないRET遺伝子異常を有する患者等 ⑥コホート6:RET阻害作用を有するTKIに不耐のRET遺伝子異常を有する固形癌患者等	<第I相パート> 203  <日本人推奨用量確認パート> 6  <第II相パート> 543 ①169 ②55 ③98 ④97 ⑤121 ⑥3	<第I相パート> 本薬20若しくは160mgをQD又は20、40、60、80、120、160、200若しくは240mgをBID経口投与  <日本人推奨用量確認パート及び第II相パート> 本薬160mgをBID経口投与	有効性 安全性

臨床試験の概略は以下のとおりであった。

## 7.1 評価資料

### 7.1.1 国際共同試験

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

*RET* 融合遺伝子陽性<sup>9)</sup>の根治切除不能な甲状腺癌患者、*RET* 遺伝子変異陽性<sup>10)</sup>の根治切除不能な MTC 患者等<sup>11)</sup> (目標症例数は、第 I 相パート : 120 例、日本人推奨用量確認パート : 6~10 例、第 II 相パートのコホート 1 : 55 例<sup>12)</sup> (最大 200 例)、コホート 2 : 59 例<sup>13)</sup> (最大 150 例)、コホート 3 : 83 例<sup>14)</sup> (最大 150 例)、コホート 4 : 55 例<sup>15)</sup> (最大 150 例)、コホート 5 : 150 例、コホート 6 : 50 例) を対象に、本薬の有効性、安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む 16 の国又は地域、80 施設で実施された。以下、本審査報告書では、本試験の第 II 相パートにおけるコホート 1~4 の甲状腺癌患者及び MTC 患者に関する内容を中心に記載する。

用法・用量は、本薬 160 mg を BID 経口投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験の安全性の解析対象は、本薬が投与された患者とされ、第 II 相パートのコホート 1~4 に登録された甲状腺癌患者又は MTC 患者は、220 例 (コホート 1 : 11 例、コホート 2 : 14 例、コホート 3 : 98 例、コホート 4 : 97 例、うち、日本人患者はコホート 1 及び 3 にそれぞれ 1 例) であった。

本試験の有効性の解析対象は、本試験の安全性の解析対象のうち、本薬投与開始後 2 回の画像評価に相当する期間が経過した患者とされ、第 II 相パートに登録された患者及び第 I 相パートに登録され第 II 相パートの選択基準を満たす患者の合計が、コホート 1~4 の目標症例数に到達した時点で有効性の解析を実施することとされた。第 II 相パートにおける有効性の解析対象は、コホート 1 及び 2 の甲状腺癌

<sup>9)</sup> 腫瘍組織検体を用いて PCR 法又は NGS 法によって判定された。なお、*BRAF* 遺伝子変異又は *RAS* 遺伝子の活性型変異を有する患者は除外された。

<sup>10)</sup> 腫瘍組織検体を用いて PCR 法又は NGS 法によって判定され、既知の活性型 *RET* 遺伝子変異を有する患者が対象とされた。また、MTC については生殖細胞系列の活性型 *RET* 遺伝子変異を有する患者も対象とされた。なお、*ALK* 融合遺伝子又は *RAS* 遺伝子の活性型変異を有する患者は除外された。

<sup>11)</sup> 第 I 相パート及び日本人推奨用量確認パートでは進行固形癌患者、第 II 相パートではコホートごとにそれぞれ以下の患者が組み入れられた。

コホート 1 : 化学療法歴のある *RET* 融合遺伝子陽性の固形癌患者。甲状腺癌患者については、レンバチニブ又はソラフェニブによる治療歴のある患者が対象とされた。

コホート 2 : 標準的な化学療法歴のない *RET* 融合遺伝子陽性の固形癌患者。分化型甲状腺癌については、RAI による治療歴の有無にかかわらず対象とされた。

コホート 3 : カボザンチニブ又はバンデタニブによる治療歴のある *RET* 遺伝子変異陽性の MTC 患者

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

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

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

<sup>12)</sup> 期待奏効率を 50%、閾値奏効率を 30%と設定した場合に必要な症例数。当該閾値奏効率は、コホート 1 の対象に含まれた化学療法歴のある切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対するラムシルマブとドセタキセルとの併用投与の奏効率 22.9% (Lancet 2014; 384: 665-73) を参考に設定された。なお、両側有意水準及び検出力はそれぞれ 5% 及び 85% とされた (有意水準及び検出力について、コホート 2~4 についても同様)。

<sup>13)</sup> 期待奏効率を 55%、閾値奏効率を 35%と設定した場合に必要な症例数。当該閾値奏効率は、コホート 2 の対象に含まれた化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法 (PD-1/PD-L1 阻害剤を除く) の奏効率 30.6~34.1% (J Clin Oncol. 2008; 26: 3543-51、J Clin Oncol. 2013; 31: 4349-57 等) を参考に設定された。

<sup>14)</sup> 期待奏効率を 35%、閾値奏効率を 20%と設定した場合に必要な症例数。当該閾値奏効率は、化学療法歴のある根治切除不能な MTC 患者において治療選択肢が限られていることを踏まえ、臨床的意義を考慮して設定された。

<sup>15)</sup> 期待奏効率を 50%、閾値奏効率を 30%と設定した場合に必要な症例数。

患者がそれぞれ 10 例及び 12 例、コホート 3 及び 4 の MTC 患者がそれぞれ 97 例及び 90 例（うち、日本人患者はコホート 1 及び 3 にそれぞれ 1 例）であった。

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

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

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

最良総合効果	例数 (%)			
	RET 融合遺伝子陽性の根治切除不能な 甲状腺癌患者		RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な MTC 患者	
	コホート 1 10 例	コホート 2 12 例	コホート 3 97 例	コホート 4 90 例
CR	1 (10.0)	3 (25.0)	1 (1.0)	5 (5.6)
PR	4 (40.0)	9 (75.0)	65 (67.0)	52 (57.8)
SD	5 (50.0)	0	25 (25.8)	29 (32.2)
PD	0	0	1 (1.0)	2 (2.2)
NE	0	0	5 (5.2)	2 (2.2)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*] (%) )	5 (50.0 [18.7, 81.3] )	12 (100 [73.5, 100] )	66 (68.0 [57.8, 77.1] )	57 (63.3 [52.5, 73.2] )

\* : Clopper-Pearson 法

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内のコホート 1~4 の甲状腺癌患者又は MTC 患者の死亡は、コホート 3 で 2/98 例 (2.0%) に認められた (日本人患者における死亡は認められなかった)。患者の死因は、脳ヘルニア及び心肺停止各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 審査方針について

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

### 7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、RET 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌患者及び RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な MTC 患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

#### 7.R.2.1 有効性の評価項目及び有効性の評価結果について

申請者は、17001 試験のコホート 1~4 における主要評価項目及び①RET 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌患者及び②RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な MTC 患者に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

17001 試験のコホート 1~4 の対象患者とされた根治切除不能な甲状腺癌患者及び根治切除不能な MTC 患者においては、奏効が得られることにより疼痛等の臨床症状の改善が期待できることが報告され

ており (J Clin Oncol 2012; 30: 134-41 等)、奏効が得られることに臨床的な意義があると考えること等から、17001 試験のコホート 1~4 の主要評価項目として奏効率を設定した。

① RET 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌患者：

17001 試験のコホート 1 及び 2 の有効性の解析対象における奏効率 [95%CI] (%) はそれぞれ 50.0 [18.7, 81.3] 及び 100 [73.5, 100] であった (7.1.1.1 参照)。また、コホート 1 (10 例) のうち一次治療として推奨されているレンバチニブによる治療歴のある患者 (8 例) における奏効率は 62.5% であった。下記の既存治療の成績も考慮すると、17001 試験において示された本薬の奏効率には臨床的意義があると考ええる。

- レンバチニブによる治療歴のある根治切除不能な甲状腺癌患者に対するソラフェニブ投与の奏効率は 11.1% であった (Adv Ther 2020; 37: 2841-52)。
- 化学療法歴のない根治切除不能な甲状腺癌患者に対するレンバチニブ投与の奏効率は 65.6~68% であった (N Engl J Med 2015; 372: 621-30、Future Oncol 2019; 15: 717-26)。

なお、17001 試験のコホート 1 及び 2 において、RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による腫瘍径 (標的病変) の最良変化率はそれぞれ図 2 及び図 3 のとおりであった。また、奏効持続期間<sup>16)</sup>の中央値 [95%CI] (カ月) は、それぞれ未到達 [4.1, 推定不可]、14.75 [12.1, 14.8] であった。

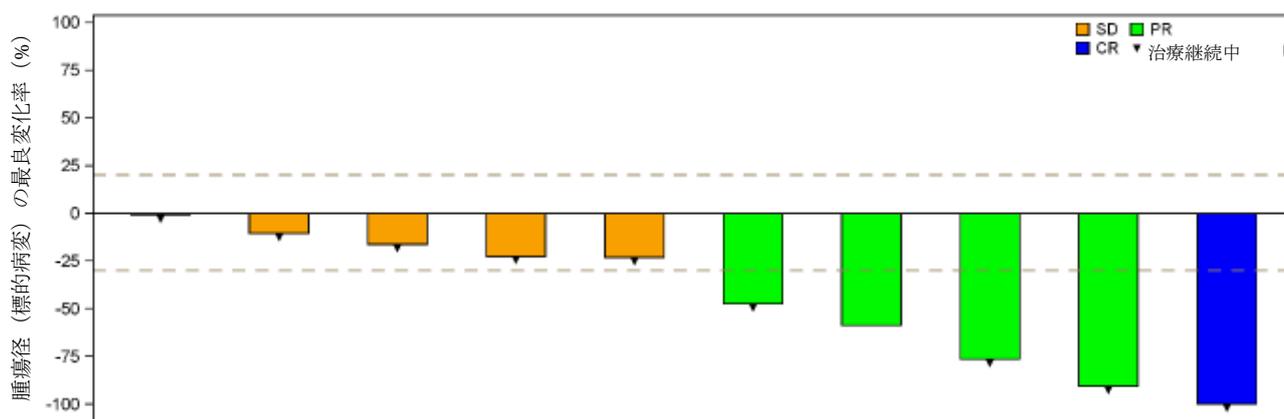


図 2 腫瘍径 (標的病変) の最良変化率 (RECIST ver.1.1、17001 試験のコホート 1、有効性の解析対象、IRC 判定)

<sup>16)</sup> 奏効 (CR 又は PR) が確定した患者において、最初に奏効が認められた時点から PD 又は死亡までのいずれか早い時点と定義された。PD 又は死亡のイベントが認められなかった場合及び後治療を開始した場合には、最終の画像評価時点を打ち切りとされた。

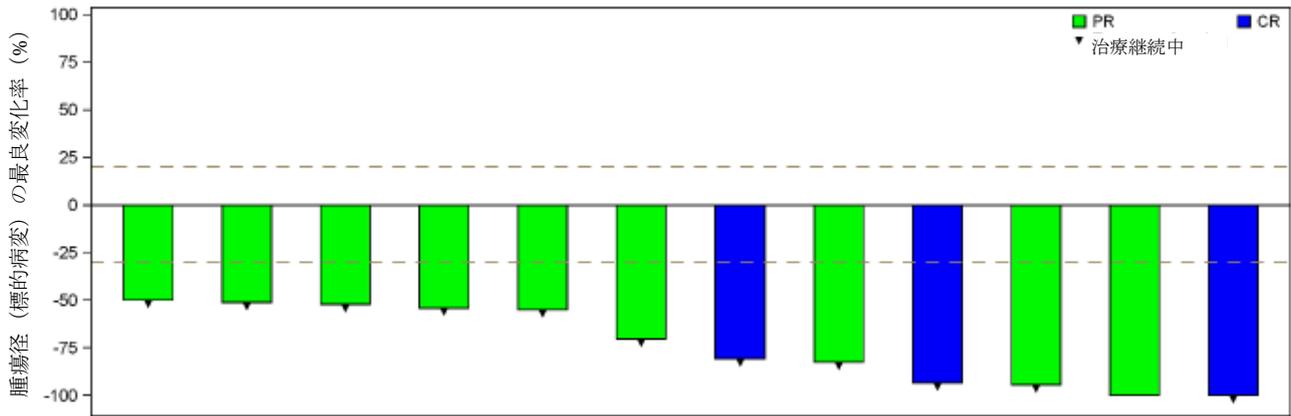


図3 腫瘍径（標的病変）の最良変化率  
 (RECIST ver.1.1、17001 試験のコホート2、有効性の解析対象、IRC 判定)

上記に加え、*RET* 融合遺伝子は、腫瘍細胞の増殖の本体 (oncogenic driver) であると考えられていること (3.R.1 参照) 等を考慮すると、*RET* 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌患者に対する本薬の有効性は期待できると考える。

② *RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な MTC 患者：

17001 試験のコホート3及び4の有効性の解析対象における奏効率 [95%CI] (%) はそれぞれ 68.0 [57.8, 77.1] 及び 63.3 [52.5, 73.2] であった (7.1.1.1 参照)。下記の既存治療の成績を上回ったことを考慮すると、17001 試験において示された本薬の奏効率には臨床的意義があると考えられる。

- 根治切除不能な MTC 患者<sup>17)</sup> に対するバンデタニブ投与の奏効率は 45% であった (J Clin Oncol 2012; 30: 134-41)。

なお、17001 試験のコホート3及び4において、RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による腫瘍径 (標的病変) の最良変化率はそれぞれ図4及び図5のとおりであった。また、奏効持続期間<sup>16)</sup> の中央値 [95%CI] (カ月) は、それぞれ未到達 [12.6, 推定不可]、未到達 [推定不可, 推定不可] であった。

<sup>17)</sup> バンデタニブ群の患者のうち、化学療法歴のある患者及び化学療法歴のない患者の割合はそれぞれ 39 及び 61% であった。

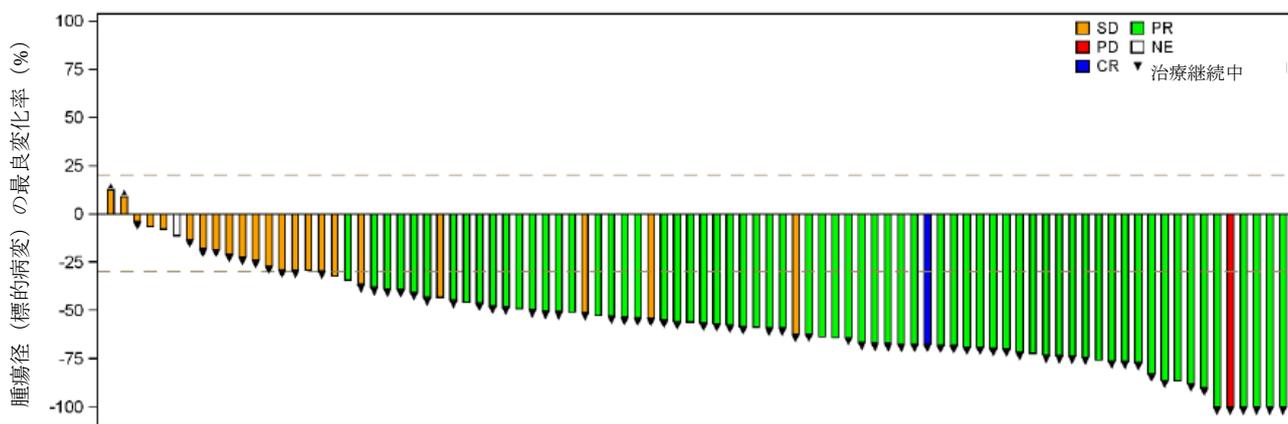


図4 腫瘍径（標的病変）の最良変化率  
(RECIST ver.1.1、17001 試験のコホート3、有効性の解析対象、IRC 判定)

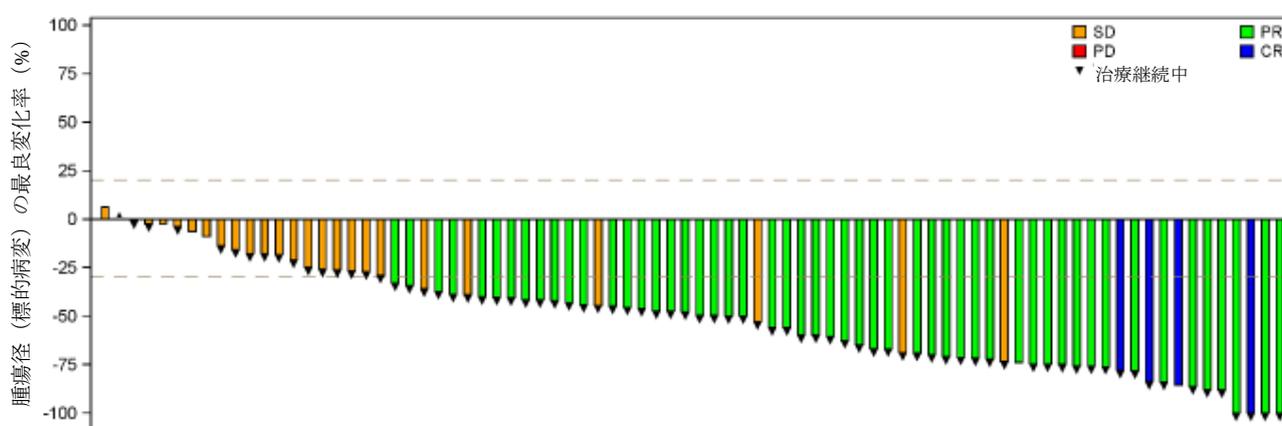


図5 腫瘍径（標的病変）の最良変化率  
(RECIST ver.1.1、17001 試験のコホート4、有効性の解析対象、IRC 判定)

上記に加え、*RET* 遺伝子変異は、MTC 細胞の増殖の本体 (oncogenic driver) であると考えられていること (3.R.1 参照) 等を考慮すると、*RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な MTC 患者に対する本薬の有効性は期待できると考える。

なお、17001 試験に組み入れられた *RET* 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌患者及び *RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な MTC 患者は極めて限られており (コホート 1 及び 3 に登録された日本人患者 (各 1 例) の最良総合効果はいずれも SD)、奏効は認められなかったものの、下記の点等を考慮すると、日本人の *RET* 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌患者及び *RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な MTC 患者に対しても本薬の有効性は期待できると考える。

- 本薬の PK、並びに根治切除不能な甲状腺癌患者及び根治切除不能な MTC 患者の診断及び治療体系について、明確な国内外差は認められていないこと。
- 本薬の既承認の効能・効果において、有効性に明確な国内外差は認められていないこと (「令和 3 年 7 月 14 日付け審査報告書 レットヴィモカプセル 40 mg、同カプセル 80 mg」参照)。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

RET 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌患者及び RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な MTC 患者における真のエンドポイントである OS と奏効率との関係は明らかではなく、17001 試験のコホート 1~4 の主要評価項目とされた奏効率の結果に基づき、当該患者における本薬の延命効果に関して評価することは困難であると考えます。しかしながら、本薬の有効性に関する上記の申請者の説明に加え、本薬が腫瘍細胞の増殖の本体 (oncogenic driver) である RET 融合遺伝子及び RET 遺伝子変異を標的とした薬剤であること等を考慮すると、17001 試験のコホート 1~4 の試験成績に基づき、日本人患者を含め、RET 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌患者及び RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な MTC 患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

### 7.R.3 安全性について

機構は、以下に示す検討の結果、RET 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌患者及び RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な MTC 患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時に注意が必要とされた事象 (肝機能障害、過敏症、QT 間隔延長、高血圧及び出血) (「令和 3 年 7 月 14 日付け審査報告書 レットヴィモカプセル 40 mg、同カプセル 80 mg」参照) に加え、ILD であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬、減量等の適切な対応がなされる場合には、RET 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌患者及び RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な MTC 患者に対しても本薬は忍容可能と判断した。

#### 7.R.3.1 安全性プロファイルについて

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

17001 試験の第 II 相パートのコホート 1~4 で本薬投与を受けた甲状腺癌 (MTC を含む) 患者における安全性の概要は、表 4 のとおりであった。

表 4 本薬投与の安全性の概要 (17001 試験、第 II 相パート)

	例数 (%)			
	コホート 1 の 甲状腺癌患者 11 例	コホート 2 の 甲状腺癌患者 14 例	コホート 3 98 例	コホート 4 97 例
全有害事象	11 (100)	14 (100)	98 (100)	95 (97.9)
Grade 3 以上の有害事象	4 (36.4)	7 (50.0)	58 (59.2)	58 (59.8)
死亡に至った有害事象	0	0	3 (3.1)	0
重篤な有害事象	3 (27.3)	2 (14.3)	30 (30.6)	22 (22.7)
投与中止に至った有害事象	1 (9.1)	0	6 (6.1)	2 (2.1)
休薬に至った有害事象	5 (45.5)	3 (21.4)	37 (37.8)	38 (39.2)
減量に至った有害事象	4 (36.4)	3 (21.4)	24 (24.5)	29 (29.9)

第 II 相パートのコホート 1 に登録された甲状腺癌患者において、発現率が 20%以上の全 Grade の有害事象は、便秘 6 例 (54.5%)、下痢及び疲労各 5 例 (45.5%)、血小板減少症、食欲減退、咳嗽、口内乾燥及び発疹各 4 例 (36.4%)、頭痛、胃食道逆流性疾患、ALT 増加及び AST 増加各 3 例 (27.3%) であった。同様に、2 例以上に認められた休薬に至った有害事象は、疲労 2 例 (18.2%) であった。2 例以上

に認められた Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

第Ⅱ相パートのコホート 2 に登録された甲状腺癌患者において、発現率が 20%以上の全 Grade の有害事象は、高血圧 10 例 (71.4%)、口内乾燥 6 例 (42.9%)、便秘 5 例 (35.7%)、疲労 4 例 (28.6%)、リンパ球減少症、頭痛及び腹痛各 3 例 (21.4%) であった。同様に、2 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は、高血圧 4 例 (28.6%) であった。2 例以上に認められた死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

第Ⅱ相パートのコホート 3 に登録された MTC 患者において、発現率が 20%以上の全 Grade の有害事象は、下痢 34 例 (34.7%)、末梢性浮腫 32 例 (32.7%)、高血圧 30 例 (30.6%)、便秘 28 例 (28.6%)、腹痛及び疲労各 26 例 (26.5%)、口内乾燥 24 例 (24.5%)、頭痛 22 例 (22.4%)、悪心及び血中クレアチニン増加各 21 例 (21.4%) であった。同様に、発現率が 5%以上の Grade 3 以上の有害事象は、高血圧 16 例 (16.3%)、低カルシウム血症及び AST 増加各 5 例 (5.1%) であった。発現率が 5%以上の死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

第Ⅱ相パートのコホート 4 に登録された MTC 患者において、発現率が 20%以上の全 Grade の有害事象は、口内乾燥 43 例 (44.3%)、高血圧 42 例 (43.3%)、疲労 38 例 (39.2%)、便秘 37 例 (38.1%)、ALT 増加 34 例 (35.1%)、AST 増加 33 例 (34.0%)、血中クレアチニン増加 32 例 (33.0%)、下痢 29 例 (29.9%)、頭痛 27 例 (27.8%)、悪心 21 例 (21.6%)、心電図 QT 延長 20 例 (20.6%) であった。同様に、発現率が 5%以上の Grade 3 以上の有害事象は、高血圧 21 例 (21.6%)、ALT 増加 12 例 (12.4%)、AST 増加 8 例 (8.2%)、低ナトリウム血症 7 例 (7.2%)、リンパ球減少症 5 例 (5.2%)、発現率が 5%以上の休薬に至った有害事象は、高血圧及び ALT 増加各 10 例 (10.3%)、AST 増加 8 例 (8.2%)、発現率が 5%以上の減量に至った有害事象は、ALT 増加 7 例 (7.2%) であった。発現率が 5%以上の死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

化学療法歴のない甲状腺癌患者 (コホート 2) と比較して化学療法歴のある甲状腺癌患者 (コホート 1) で発現率が 20%以上高かった全 Grade の有害事象は、下痢 (化学療法歴のある甲状腺癌患者 : 5 例 (45.5%)、化学療法歴のない甲状腺癌患者 : 2 例 (14.3%)、以下、同順)、発疹 (4 例 (36.4%)、2 例 (14.3%))、咳嗽 (4 例 (36.4%)、2 例 (14.3%))、血小板減少症 (4 例 (36.4%)、1 例 (7.1%))、食欲減退 (4 例 (36.4%)、0 例)、ALT 増加 (3 例 (27.3%)、1 例 (7.1%))、AST 増加 (3 例 (27.3%)、1 例 (7.1%))、胃食道逆流性疾患 (3 例 (27.3%)、1 例 (7.1%)) であった。同様に、化学療法歴のある甲状腺癌患者で発現率が 10%以上高かった休薬に至った有害事象は、疲労 (2 例 (18.2%)、0 例) であった。化学療法歴のある甲状腺癌患者で発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

化学療法歴のある甲状腺癌患者 (コホート 1) と比較して化学療法歴のない甲状腺癌患者 (コホート 2) で発現率が 20%以上高かった全 Grade の有害事象は、高血圧 (化学療法歴のない甲状腺癌患者 : 10 例 (71.4%)、化学療法歴のある甲状腺癌患者 : 1 例 (9.1%)、以下、同順)、リンパ球減少症 (3 例 (21.4%)、0 例) であった。同様に、化学療法歴のない甲状腺癌患者で発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は高血圧 (4 例 (28.6%)、0 例) であった。化学療法歴のない甲状腺癌患者で発現率が 10%以上

高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

化学療法歴のない MTC 患者（コホート 4）と比較して化学療法歴のある MTC 患者（コホート 3）で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、末梢性浮腫（化学療法歴のある MTC 患者：32 例（32.7%）、化学療法歴のない MTC 患者：16 例（16.5%）、以下、同順）、腹痛（26 例（26.5%）、13 例（13.4%））、高リン酸塩血症（18 例（18.4%）、6 例（6.2%））であった。同様に、化学療法歴のある MTC 患者で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

化学療法歴のある MTC 癌患者（コホート 3）と比較して化学療法歴のない MTC 患者（コホート 4）で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、口内乾燥（化学療法歴のない MTC 患者：43 例（44.3%）、化学療法歴のある MTC 患者：24 例（24.5%）、以下、同順）、高血圧（42 例（43.3%）、30 例（30.6%））、疲労（38 例（39.2%）、26 例（26.5%））、ALT 増加（34 例（35.1%）、18 例（18.4%））、AST 増加（33 例（34.0%）、18 例（18.4%））、血中クレアチニン増加（32 例（33.0%）、21 例（21.4%））であった。同様に、化学療法歴のない MTC 患者で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は高血圧（21 例（21.6%）、16 例（16.3%））、ALT 増加（12 例（12.4%）、3 例（3.1%））、化学療法歴のない MTC 患者で発現率が 5%以上高かった休薬に至った有害事象は高血圧（10 例（10.3%）、2 例（2.0%））、ALT 増加（10 例（10.3%）、1 例（1.0%））、AST 増加（8 例（8.2%）、1 例（1.0%））、化学療法歴のない MTC 患者で発現率が 5%以上高かった減量に至った有害事象は ALT 増加（7 例（7.2%）、1 例（1.0%））であった。化学療法歴のない MTC 患者で発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、RET 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌及び RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な MTC と、既承認の効能・効果である、RET 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC との間の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

17001 試験の第 II 相パートのコホート 1~4 に登録された甲状腺癌（MTC を含む）患者、並びにコホート 1 及び 2 に登録された NSCLC 患者における安全性の概要は、表 5 のとおりであった。

表 5 17001 試験の安全性の概要

	例数 (%)	
	甲状腺癌 (MTC を含む) コホート 1~4	NSCLC コホート 1 及び 2
	220 例	180 例
全有害事象	218 (99.1)	179 (99.4)
Grade 3 以上の有害事象	127 (57.7)	118 (65.6)
死亡に至った有害事象	3 (1.4)	6 (3.3)
重篤な有害事象	57 (25.9)	65 (36.1)
投与中止に至った有害事象	9 (4.1)	14 (7.8)
休薬に至った有害事象	83 (37.7)	84 (46.7)
減量に至った有害事象	60 (27.3)	77 (42.8)

NSCLC 患者と比較して、甲状腺癌（MTC を含む）患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、便秘（甲状腺癌：76 例（34.5%）、NSCLC：38 例（21.1%）、以下、同順）、低カルシウム血症（34 例（15.5%）、4 例（2.2%））であった。同様に、甲状腺癌（MTC を含む）患者で発現率が 5%以上

高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、本薬の投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

以上より、*RET* 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌及び *RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な MTC と、既承認の効能・効果である、*RET* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC との間の安全性プロファイルに明確な差異はないと考える。

さらに、申請者は、17001 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

17001 試験に登録された日本人の甲状腺癌患者（MTC 患者を含む、2 例）において、全 Grade の有害事象は 2 例（100%）、Grade 3 以上の有害事象は 2 例（100%）に認められた。死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。日本人の甲状腺癌（MTC を含む）患者で認められた Grade 3 以上の有害事象は高血圧、ALT 増加、AST 増加、倦怠感及び血小板減少症各 1 例であった。

17001 試験に登録された日本人の甲状腺癌（MTC を含む）患者は限られているものの、上記の結果に加えて、下記の点を踏まえると、日本人の甲状腺癌（MTC を含む）患者に対しても本薬は忍容可能と考える。

- 17001 試験で認められた日本人の甲状腺癌（MTC を含む）患者における上記の有害事象は本薬の既知の有害事象であり、重篤な事象等は認められなかったこと。
- 以下の点を考慮すると、甲状腺癌（MTC を含む）患者において本薬の安全性の国内外差が生じる可能性は低いと考えること。
  - *RET* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者において、本薬の安全性プロファイルに明確な国内外差は認められていないこと（「令和 3 年 7 月 14 日付け審査報告書 レットヴィモカプセル 40 mg、同カプセル 80 mg」参照）。
  - *RET* 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌及び *RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な MTC と、既承認の効能・効果である、*RET* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC との間の安全性プロファイルに明確な差異は認められていないこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

17001 試験に組み入れられた *RET* 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌患者及び *RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な MTC 患者において発現率が高かった有害事象、重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象については、本薬投与時に発現する可能性が高いため、投与時には本薬との関連も考慮しつつ注意して観察する必要があるものの、大部分が本薬の休薬・減量等により対処可能であった。また、*RET* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC と比較して *RET* 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌患者及び *RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な MTC 患者で発現率が高かった有害事象、並びに日本人患者において認められた Grade 3 以上の有害事象は、いずれも既知の有害事象であった。以上を考慮すると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって有害事象の管理や観察、本薬の休薬・減量等の適切な対応がなされる場合には、日本人患者も含めて、*RET* 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌患者及び *RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な MTC 患者においても本薬は忍容可能と判断した。

機構は、以下の項では、本薬を用いた臨床試験等において重篤なILDが認められた旨が申請者より報告されたことを踏まえ、ILDに着目して検討を行った。

### 7.R.3.2 ILD

申請者は、本薬投与によるILDについて、以下のように説明している。

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

17001試験で本薬160mgをBID投与された甲状腺癌（MTCを含む）患者におけるILDの発現状況は表6のとおりであった。

表6 ILDの発現状況  
(17001試験、本薬160mgをBID投与された甲状腺癌（MTCを含む）患者、  
2020年3月30日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%) 322例	
	全 Grade	Grade 3以上
ILD*	5 (1.6)	0
肺臓炎	3 (0.9)	0
胞隔炎	1 (0.3)	0
放射線による肺損傷	1 (0.3)	0

\*：集計対象とされた事象の合計

17001試験で本薬160mgをBID投与された甲状腺癌（MTCを含む）患者において、休薬に至ったILDは1例（0.3%：肺臓炎）に認められた。死亡に至ったILD、重篤なILD、投与中止に至ったILD、及び減量に至ったILDは認められなかった（2020年3月30日データカットオフ）。

17001試験で本薬160mgをBID投与された甲状腺癌患者におけるILDの初回発現時期の中央値（最小値，最大値）は、218（1, 275）日であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬投与により重篤なILD（本薬との因果関係あり）を発現した患者の詳細は表7のとおりであった<sup>18)</sup>。

表7 重篤なILD（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧（20■■年■■月■■日データカットオフ）

試験名	年齢	性別	人種	原疾患	PT (MedDRA ver.21.0)	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	本薬の 処置	転帰
17001試験	7■	女	外国人	MTC	肺臓炎	5	463	不明	中止	死亡
J2G-GH-JZJK試験	6■	男	外国人	NSCLC	ILD	3	176	不明	中止	未回復
J2G-MC-JZJC試験	6■	男	外国人	NSCLC	ILD	3	89	60	中止	回復
J2G-OX-Y001試験	6■	男	外国人	甲状腺癌	肺臓炎	3	16	8	休薬	回復
	4■	男	外国人	NSCLC	肺臓炎	3	10	3	中止	回復
海外製造販売後	7■	男	外国人	悪性腫瘍	肺臓炎	2	57	不明	休薬	未回復
	不明	女	外国人	NSCLC	肺臓炎	2	52	不明	中止	未回復

なお、20■■年■■月■■日をデータカットオフとした本薬の臨床試験及び海外製造販売後の使用経験において、表7のとおり重篤なILDが認められたことから、添付文書等においてILDに関する注意喚起を行う。

<sup>18)</sup> 本薬の臨床試験に登録された日本人患者において、ILDの発現は認められていない（20■■年■■月■■日データカットオフ）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤なILDが認められたこと等を考慮すると、本薬の投与に際してILDの発現に注意が必要である。したがって、臨床試験におけるILDの発現状況及び管理方法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

#### 7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「RET融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌」及び「RET遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項については、本一変申請後に申請者より、以下のように変更する旨が説明された。

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設により、RET融合遺伝子陽性又はRET遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること\*。
- \*：診療ガイドライン等に準拠して生殖細胞系列のRET遺伝子変異が既に同定されているMTC患者においては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器による検査を不要とすることができる。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において以下の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「RET融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌」及び「RET遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌」と設定することが適切であると判断した。

##### <RET融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌>

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設により、RET融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。
- RAIによる治療の適応となる患者においては、当該治療を優先すること。

##### <RET遺伝子変異陽性の根治切除不能なMTC>

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設により、RET遺伝子変異が確認された患者に投与すること。生殖細胞系列のRET遺伝子変異が陰性又は不明の場合は、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いて検査を行うこと。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

#### 7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、RET融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌及びRET遺伝子変異陽性の根治切除不能なMTCに対する本薬投与に関する記載内容は、以下のとおりであった。

##### <診療ガイドライン>

- NCCNガイドライン (v.1.2021) :

- RAI の適応のない *RET* 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺乳頭部癌、濾胞癌、Hürthle 癌患者に対する治療として、本薬投与は治療選択肢の一つである。
- *RET* 融合遺伝子陽性の根治切除不能な未分化型甲状腺癌患者に対する治療として、本薬投与が推奨される。
- *RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な MTC 患者に対する治療として、本薬投与は治療選択肢の一つである。

申請者は、本薬の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

17001 試験のコホート 1~4 の結果等から、本薬は *RET* 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌患者及び *RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な MTC 患者に対する一次治療及び二次治療の治療選択肢として位置付けられると考える。また、*RET* 融合遺伝子陽性の甲状腺癌患者の病理組織型について、17001 試験のコホート 1 及び 2 に登録された患者の組織型は乳頭癌がほとんどであったものの、組織型が低分化癌、未分化癌等の患者においても奏効例が認められた<sup>19)</sup> ことから、組織型にかかわらず *RET* 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌患者に対して本薬の有効性は期待できると考える。さらに、国内外の診療ガイドラインにおいて、根治切除不能な分化型甲状腺癌患者に対する RAI による治療は TKI による治療よりも優先して推奨される旨が記載されているものの、17001 試験のコホート 2 では RAI による治療歴のない患者も対象とされ、当該患者において本薬投与による奏効が認められたこと等を考慮すると、RAI による治療歴のない *RET* 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌患者においても本薬の有効性は期待できると考える。

以上より、本薬の効能・効果を「*RET* 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌」及び「*RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌」と設定した。ただし、国内外の診療ガイドラインにおいて根治切除不能な甲状腺癌患者に対して本薬等の TKI よりも RAI を優先することが推奨されていること、及び根治切除不能な甲状腺癌及び根治切除不能な MTC に関して、検証的試験において臨床的有用性を示した既存治療が存在することから、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、本薬の対象患者を選択する旨を効能・効果に関連する注意の項で注意喚起する。

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

なお、*RET* 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌患者における本薬とレンバチニブ又はソラフェニブとの使い分け、及び *RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な MTC 患者における本薬とバンデタニブとの使い分けについては、有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点では不明であり、各治療法の安全性プロファイル等を考慮して選択されると考える。また、現在、*RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な MTC 患者を対象とした下記の国際共同第Ⅲ相試験を実施中である。一方、*RET* 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌患者を対象とした第Ⅲ相試験は、患者数が極めて限られていることから実施していない。

<sup>19)</sup> コホート 1 に登録された患者のうち低分化癌 2 例中 1 例、未分化癌 2 例中 1 例及び Hürthle 細胞癌 1 例中 1 例並びにコホート 2 に登録された患者のうち低分化癌 1 例中 1 例に奏効を認めた。

- 国際共同第Ⅲ相試験（JZJB 試験）：

化学療法歴のない *RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な MTC 患者（目標症例数：400 例）を対象に、本薬とバンデタニブ又はカボザンチニブの有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承し、本薬の効能・効果を申請どおり「*RET* 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌」及び「*RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌」と設定することが適切であると判断した。

ただし、*RET* 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌患者において、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討する旨の注意喚起について、17001 試験のコホート 2 の患者のうち大部分（14/16 例）は RAI による治療歴を有していたこと、国内外の診療ガイドラインにおいて根治切除不能な分化型甲状腺癌患者に対する RAI による治療は TKI による治療よりも優先して推奨される旨が記載されていること等を踏まえると、RAI による治療の適応となる患者においては当該治療が優先される旨を注意喚起することが適切であると判断した。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において下記の内容を注意喚起することが適切であると判断した。

<*RET* 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌>

- RAI による治療の適応となる患者においては、当該治療を優先すること。

<*RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な MTC>

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

#### 7.R.4.2 *RET* 融合遺伝子及び *RET* 遺伝子変異の検査について

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

17001 試験では、CLIA 等による認定を受けた検査機関等<sup>20)</sup> で実施された NGS 法又は PCR 法による検査結果に基づき、*RET* 融合遺伝子陽性又は *RET* 遺伝子変異陽性と判定された患者が有効性及び安全性の解析対象とされた（7.1.1.1 参照）。

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

*RET* 遺伝子変異について、17001 試験において対象とされた変異及び「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム」によって本薬の対象と判定される変異は表 8 のとおりである。なお、エクソン 14

<sup>20)</sup> CLIA、国際標準化機構/国際電気標準会議独立倫理委員会（International Organization for Standardization/ International Electrotechnical Commission Independent Ethics Committee：ISO/IEC）若しくは米国臨床病理医協会（College of American Pathologists：CAP）による認定を受けた検査機関又はこれらに準拠することが調査票等により確認された検査機関。

の変異については、17001 試験において奏効例も認められたものの（表 9）、「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム」の開発会社の判断により、当該システムの陽性判定の対象とされなかった。

**表 8 17001 試験及び「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム」において陽性と判定される RET 遺伝子変異**

	17001 試験	オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム
エクソン 5	V292M, G321R	—
エクソン 8	A510V, E511K, C515S, C531R, G533C	—
エクソン 10	V591I, R600Q, K603E/Q, Y606C, C609F/G/R/S/W/Y, C611F/G/R/S/W/Y, C618F/G/R/S/W/Y, C620F/G/R/S/W/Y	C609F/G/R/S/W/Y, C611F/G/R/S/Y, C618F/G/R/S/T/W/Y, C620F/G/R/S/W/Y
エクソン 11	C630R/Y, D631Y, E632K, L633V*, C634F/G/R/S/W/Y, S649L, K666E/M	C630F/G/R/Y, D631Y, C634F/G/L/R/S/W/Y, S649L
エクソン 13	E768D, R770Q, N777S, V778I, Q781R, L790F, Y791F/N	E768D, R770Q, N777S, V778I, Q781R
エクソン 14	V804L, V804M, Y806C, E819K, R833C, R844Q, R866W, M848T	—
エクソン 15	L881V, A883F/S/T/V/Y*, R886W, S891A, S904F	A883F/T/V/Y, R886W, S891A, S904F
エクソン 16	S904C/F, G911D, R912P, M918T, E921K, S922P, T930M	R912L/P/W, M918T/V, S922P,
一塩基置換以外	D627_L633delinsAH*, L629_L633del*, L629_I638delinsCD, D631del, D631_L633delinsE*, D631_L633delinsV*, E632_L633del, E632_A639delinsHR, C634delinsVW*, C634_R635dup*, T636_V637insCRT*, D898_E901del	D627_L633delinsAH, L629_I638delinsCD, D631del, D631_L633delinsE, D631_L633delinsV, D631_C634del, E632_L633del, D898_E901del, D898_E902del

—：該当する変異なし、\*：活性型変異であることを示す説得力のある根拠があるとされ、試験途中で対象とされた

機構は、変異型により本薬の有効性が異なる可能性及び上記の遺伝子変異を本薬の投与対象とすることの適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

17001 試験のコホート 3 及び 4 における RET 遺伝子変異を認めたエクソン別の奏効率の結果は表 9 のとおりであり、変異の認められたエクソン間で本薬の有効性に明確な差異は認められなかった。

**表 9 変異が認められたエクソン別の奏効率\*  
(RECIST ver.1.1、有効性の解析対象、IRC 判定、2020 年 3 月 30 日データカットオフ)**

	コホート 3		コホート 4	
	奏効例数/登録例数	奏効率 [95%CI]	奏効例数/登録例数	奏効率 [95%CI]
エクソン 5	0/0	—	0/0	—
エクソン 8	0/0	—	0/0	—
エクソン 10	3/3	100 [29.2, 100]	5/7	71.4 [29.0, 96.3]
エクソン 11	16/21	76.2 [52.8, 91.8]	11/21	52.4 [29.8, 74.2]
エクソン 13	0/0	—	3/3	100 [29.2, 100]
エクソン 14	1/2	50.0 [ 1.3, 98.7]	2/3	66.7 [ 9.4, 99.2]
エクソン 15	3/3	100 [29.2, 100]	3/4	75.0 [19.4, 99.4]
エクソン 16	42/67	62.7 [50.0, 74.2]	33/52	63.5 [49.0, 76.4]

\*複数のエクソンに変異を認めた 1 例を除く、—：登録例なし

また、「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム」によって本薬の対象と判定される RET 遺伝子変異には、17001 試験の対象に含まれなかった変異、及び 17001 試験の対象ではあったものの、該当変異を有する患者は少数例に留まり、当該患者において奏効が認められなかった変異も含まれる。しかしながら、これらの変異を含め、「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム」により特定される RET 遺伝子変異は、いずれも American College of Medical Genetics ガイドライン及び Association of Molecular Pathologists ガイドラインに基づき、公表論文及び公的データベースのレビューを実施した上

で、RET タンパクの活性化に関連する病的変異又は病的変異疑いとされた変異<sup>21)</sup> であること等から、本薬の有効性が期待できると考える。

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

なお、17001 試験においては生殖細胞系列の RET 遺伝子変異を有する患者<sup>22)</sup> も対象とされ、コホート 3 及び 4 のうち当該患者における奏効率はそれぞれ 53.3% (8/15 例) 及び 71.4% (10/14 例) であった。本邦の診療ガイドラインにおいて、すべての MTC 患者に対し、遺伝性 MTC の診断を目的として RET 遺伝学的検査<sup>23)</sup> を実施した上で治療方針を策定することが推奨されていること、及び下記の点を考慮すると、RET 遺伝学的検査により生殖細胞系列の RET 遺伝子変異を有することが確認されている患者においては、「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム」による検査結果の有無にかかわらず本薬投与が推奨されたと考える。

- 生殖細胞系列の RET 遺伝子変異を有する患者において、コホート 3 及び 4 の全体集団と同様の有効性が認められたこと。
- RET 遺伝学的検査において病的変異又は病的変異疑いとして提示される RET 遺伝子変異は、「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム」により本薬の投与対象と判定される変異<sup>21)</sup> と同様に、RET タンパクの活性化に関連する病的変異又は病的変異疑いであること。

機構は、申請者の説明を了承した。なお、効能・効果に関連する注意の項については、以下のように整備して設定することが適切と判断した。

#### <RET 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌>

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設により、RET 融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

#### <RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌>

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設により、RET 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。生殖細胞系列の RET 遺伝子変異が陰性又は不明の場合は、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いて検査を行うこと。

### 7.R.5 用法・用量について

本申請に係る、本薬の申請用法・用量は、「通常、成人及び 12 歳以上の小児にはセルペルカチニブとして 1 回 160 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていた

<sup>21)</sup> Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology (Genet Med 2015; 17: 405-24) を踏まえ、患者集団及び非患者集団における当該変異保有率の差異、当該変異の集団内頻度情報、*in vivo*、*in vitro* 又は *in silico* における機能評価、同一のアミノ酸置換変異をもたらす他の遺伝子変異の病的意義等に関する公的データベース及び公表論文の情報に基づき、「pathogenic」又は「likely pathogenic」と判定された変異。

<sup>22)</sup> 当該患者では、17001 試験への組入れに際して、腫瘍組織検体を用いた RET 遺伝子変異検査は必須とされなかった。

<sup>23)</sup> 本邦における遺伝性 MTC の診断を目的とした RET 遺伝子の検査では、通常、エクソン 10、11、13、14、15 及び 16 が解析され、Clin Var (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) に集積された情報に基づき病的変異に係る情報が提供されている。

ものの、申請後に、以下のとおり用法・用量及び用法・用量に関連する注意を設定する旨が申請者から説明された。

<用法・用量>

通常、成人にはセルペルカチニブとして1回160 mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

通常、12歳以上の小児にはセルペルカチニブとして1回92 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を1日2回経口投与する。ただし、1回160 mgを超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。

小児の用量 (92 mg/m<sup>2</sup> 1日2回経口投与)

体表面積 (m <sup>2</sup> )	投与量
<1.2	1回 80 mg 1日2回
1.2~<1.6	1回 120 mg 1日2回
≥1.6	1回 160 mg 1日2回

<用法・用量に関連する注意>

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 副作用発現時における本薬の休薬・減量・中止の目安について。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討等の結果、本申請に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意について以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

通常、成人にはセルペルカチニブとして1回160 mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

通常、12歳以上の小児には体表面積に合わせて次の投与量(セルペルカチニブとして1回約92 mg/m<sup>2</sup>)を1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

小児の用量

体表面積	1回投与量
1.2 m <sup>2</sup> 未満	80 mg
1.2 m <sup>2</sup> 以上 1.6 m <sup>2</sup> 未満	120 mg
1.6 m <sup>2</sup> 以上	160 mg

<用法・用量に関連する注意>

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 副作用発現時における本薬の休薬・減量・中止の目安について。

### 7.R.5.1 成人患者に対する本薬の用法・用量について

申請者は、本申請に係る、成人患者に対する本薬の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

既承認の NSCLC と同一の用法・用量が設定された 17001 試験のコホート 1~4 において、RET 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌及び RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な MTC に対する本薬の臨床的有用性が示されたことから、17001 試験のコホート 1~4 における設定に基づき、本薬の成人患者に対する申請用法・用量を設定した。

また、本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際の臨床試験成績は得られていないことから、用法・用量に関連する注意の項において、下記の内容を注意喚起する。

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 7.R.5.2 小児患者に対する本薬の用法・用量について

17001試験等における小児患者の①有効性及び②安全性の結果はそれぞれ以下のとおりであった。

#### ① 有効性：

17001 試験を含む本薬を用いた臨床試験及び本薬の海外製造販売後の使用経験における、*RET* 融合遺伝子陽性の根治切除不能な小児甲状腺癌患者及び *RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な小児 MTC 患者における有効性の結果は表 10 のとおりであった。

表 10 小児<sup>\*1</sup>患者の最良総合効果 (RECIST ver.1.1)

試験	コホート	年齢	がん種	剤形	1回用量 (BID)	最良総合効果
17001 試験	3	1■	<i>RET</i> 遺伝子変異陽性の MTC	カプセル	80 mg	PR
	4	1■	<i>RET</i> 遺伝子変異陽性の MTC	カプセル	160 mg	PR
	5	1■ <sup>*2</sup>	<i>RET</i> 遺伝子変異陽性の MTC	カプセル	160 mg	SD <sup>*3</sup>
18036 試験 <sup>*4</sup>	—	*12歳以上	<i>RET</i> 融合遺伝子陽性の甲状腺癌	カプセル	1■mg <sup>*5</sup>	PR
		*12歳以上	<i>RET</i> 融合遺伝子陽性の甲状腺癌	■	1■mg <sup>*5</sup>	PR
		*12歳未満	<i>RET</i> 遺伝子変異陽性の MTC	■	1■mg <sup>*5</sup>	■
		*12歳未満	<i>RET</i> 遺伝子変異陽性の MTC	カプセル	1■mg <sup>*5</sup>	■
		*12歳以上	<i>RET</i> 遺伝子変異陽性の MTC	カプセル	1■mg <sup>*5</sup>	PR
		*12歳以上	<i>RET</i> 遺伝子変異陽性の MTC	カプセル	1■mg <sup>*5</sup>	non-CR/non-PD
		*12歳未満	<i>RET</i> 遺伝子変異陽性の MTC	■	■mg <sup>*5</sup>	■
compassionate use	—	*12歳未満	<i>RET</i> 融合遺伝子陽性の甲状腺癌	■	■mg	■

—：該当なし、\*1：18歳未満、\*2：コホート4の適格基準（過去14週以内のX線検査によりPDが認められている）を満たさなかったためコホート5に登録された、\*3：16週以上持続、\*4：生後6カ月以上21歳以下の*RET*遺伝子異常を有する進行固形癌患者等を対象とした国際共同第I/II相試験、\*5：92 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）に基づいて算出された

#### ② 安全性：

17001 試験に登録された小児甲状腺癌患者（MTC患者を含む）及び17001試験の第II相パートのコホート1～4に登録された甲状腺癌患者（MTC患者を含む）の全体集団における安全性の概要は、表11のとおりであった。

表 11 17001 試験の安全性の概要（甲状腺癌（MTCを含む））

	例数 (%)	
	小児患者 3例	全体 220例
全有害事象	3 (100)	218 (99.1)
Grade 3以上の有害事象	1 (33.3)	127 (57.7)
死亡に至った有害事象	0	3 (1.4)
重篤な有害事象	1 (33.3)	57 (25.9)
投与中止に至った有害事象	0	9 (4.1)
休薬に至った有害事象	1 (33.3)	83 (37.7)
減量に至った有害事象	0	60 (27.3)

17001 試験で本薬投与を受けた小児甲状腺癌患者において、2 例以上に認められた全 Grade の有害事象は腹痛及び口内乾燥 2 例であった。同様に、Grade 3 以上の有害事象は、横隔膜ヘルニア 1 例であった。同様に、重篤な有害事象は、横隔膜ヘルニア 1 例であり、本薬との因果関係は否定された。同様に、休薬に至った有害事象は、横隔膜ヘルニア 1 例であった。

上記を含めた小児患者に対して本薬を用いた臨床試験及び小児患者における本薬の製造販売後の使用経験において、死亡に至った有害事象は認められなかった。同様に、重篤な有害事象は腹痛、悪心、下痢、骨端離開、腹部感染、敗血症、肺嚢胞及び憩室各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係が否定された。

また、幼若ラットを用いた毒性試験において骨端成長板の異常（骨端軟骨の肥大、過形成及び異形成）並びに骨密度及び大腿骨長の減少が認められたことを踏まえ（5.1 参照）、本薬を用いた臨床試験及び海外製造販売後の使用経験において認められた全 Grade の骨折又は成長発達障害<sup>24)</sup>について、検討した結果、下肢骨折、手首関節骨折及び骨端線離開各 1 例に認められ、Grade 3 以上の骨折又は成長発達障害は骨端線離開 1 例であった。同様に、重篤な骨折又は成長発達障害は骨端線離開 1 例<sup>25)</sup>であり、本薬との因果関係は否定された。なお、申請者は、骨端成長板が未閉鎖の小児患者に本薬を投与する場合には、骨端線に異常がないか十分に観察する必要がある旨を添付文書において注意喚起する予定である（5.R.1 参照）。

申請者は、12歳以上の小児患者に対する本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

12歳の小児の体格<sup>26)</sup>及び代謝酵素の発現量（Clin Pharmacokinet 1999; 37: 485-505）等を考慮すると、成人と同じ用法・用量を設定することは可能と考えられたことから、17001試験における12歳以上の小児患者の用法・用量を160 mg BIDと設定した。当該試験の結果、160 mgをBID投与された小児患者2例において、安全性上特段の問題は認められず、奏効例も認められたこと等から、12歳以上の小児患者に対する申請用法・用量を160 mg BIDと設定した。

しかしながら、審査の過程で、小児患者に対する本薬160 mg BIDの投与経験が極めて限られているこ

<sup>24)</sup> 骨折（骨端線離開及び骨の変形を含む）として MedDRA PT の「寛骨臼骨折」、「足関節部骨折」、「非定型大腿骨骨折」、「非定型骨折」、「剥離骨折」、「骨亀裂」、「骨の分断化」、「頸椎骨折」、「チャンス骨折」、「鎖骨骨折」、「粉碎骨折」、「複雑骨折」、「圧迫骨折」、「肋軟骨骨折」、「頭蓋顔面骨折」、「頭蓋顔面損傷」、「骨端骨折」、「顔面骨骨折」、「大腿骨頸部骨折」、「大腿骨骨折」、「腓骨骨折」、「フレイルチェスト」、「足骨折」、「前腕骨折」、「骨折」、「骨折水疱」、「骨折の遷延治癒」、「転位骨折」、「骨折感染」、「骨折の変形治癒」、「骨折による偽関節」、「分娩時外傷による鎖骨骨折」、「尾骨骨折」、「仙骨骨折」、「頭蓋骨陥没骨折」、「若木骨折」、「手骨折」、「股関節部骨折」、「上腕骨骨折」、「腸骨骨折」、「嵌入骨折」、「顎の骨折」、「四肢骨折」、「リスフラン骨折」、「下肢骨折」、「腰椎骨折」、「メゾヌーブ骨折」、「骨幹端骨折」、「多発骨折」、「神経原性骨折」、「開放骨折」、「骨—髄膜瘻孔」、「骨軟骨骨折」、「骨棘骨折」、「骨粗鬆症性骨折」、「膝蓋骨骨折」、「病的骨折」、「骨盤骨折」、「人工関節周囲骨折」、「偽関節」、「偽骨折」、「橈骨骨折」、「肋骨骨折」、「仙腸関節骨折」、「肩甲骨骨折」、「肩甲骨胸郭解離」、「頭蓋骨骨折」、「頭蓋底骨折」、「脊椎圧迫骨折」、「脊椎骨折」、「脊椎癒合部骨折」、「胸骨骨折」、「ストレス骨折」、「軟骨下機能不全骨折」、「胸椎骨折」、「脛骨骨折」、「隆起骨折」、「外傷性骨折」、「尺骨骨折」、「上肢骨折」及び「手首関節骨折」に該当する事象、並びに成長発達障害として MedDRA PT の「骨端障害」、「骨端閉鎖遅延」、「骨端早期閉鎖」、「骨端離開」、「骨端炎」、「成長促進」、「成長障害」、「成長不全」、「成長遅延」、「骨発育異常」及び「骨障害」に該当する事象が集計された。

<sup>25)</sup> 大腿骨頭すべり症（右側）及び脊椎側弯症の既往のある 11 歳の患者において本薬投与後に大腿骨頭すべり症（左側）が認められ外科的治療を要した。

<sup>26)</sup> 12 歳日本人小児の体重（男、女）の平均値及び 3 パーセントイル値は、それぞれ 42.4、42.6 kg 及び 29.0、29.5 kg と報告されている（日本小児内分泌学会、横断的標準身長・体重曲線、<http://jspe.umin.jp/medical/taikaku.html>（最終確認日：2021 年 10 月 26 日））。

とに加え、下記の点について検討した結果、12歳以上の小児患者に対する本薬の用法・用量について、平均的な成人の体表面積(1.73 m<sup>2</sup>)で補正した用量である92 mg/m<sup>2</sup> BIDと設定することが適切と考えた。

- 安全性：
  - 17001試験のデータセット<sup>27)</sup>を用いたPPK解析によるシミュレーションの結果、小児の低体重(30 kg<sup>26)</sup>)の患者に本薬160 mgをBID投与した場合、17001試験に登録された成人の平均体重(71.5 kg)の患者に本薬160 mgをBID投与した場合と比較して、定常状態における本薬のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>24h</sub>の中央値は1.93倍及び1.84倍になると推定されたこと。
  - 血漿中本薬濃度とΔΔQTcFとの関連について、線形混合効果モデルを用いた検討の結果、血漿中本薬濃度の増加に伴い、ΔΔQTcFが延長することが示唆されたこと(「令和3年7月14日付け審査報告書 レットヴィモカプセル40 mg、同カプセル80 mg」参照)。
- 有効性：
  - 17001試験に登録された甲状腺癌(MTCを含む)患者のうち、本薬の開始用量が、160 mg BIDより低用量であった患者<sup>28)</sup>及び160 mg BIDであった患者の奏効率は、それぞれ70.0%(7/10例)及び65.0%(197/303例)であり、用量間で有効性に明確な差異は認められなかったこと<sup>29)</sup>。
  - 生後6カ月以上21歳以下のRET遺伝子異常を有する進行固形癌患者等を対象とした国際共同第I/II相試験の予備的な結果として、本薬92 mg/m<sup>2</sup>をBID投与した甲状腺癌患者(MTC患者を含む)に奏効例が認められたこと(表10)。
- 曝露量：
  - 生後6カ月以上21歳以下のRET遺伝子異常を有する進行固形癌患者等を対象とした国際共同第I/II相試験等の予備的な結果として、本薬92 mg/m<sup>2</sup>をBID投与した小児患者における本薬の曝露量<sup>30)</sup>は、17001試験において成人患者に本薬160 mgをBID投与した場合<sup>31)</sup>と同程度であったこと。

ただし、製剤中の本薬の含量が40又は80 mgであることを踏まえ、92 mg/m<sup>2</sup>に基づいて計算される用量の110%を超えないように、体表面積の区分ごとに用量を設定した(表12)。当該設定に従い本薬を投与した場合の曝露量を、17001試験のデータセットを用いたPPK解析によるシミュレーションに基づいて推定した結果、各体表面積区分における本薬の曝露量は同程度<sup>32)</sup>であった。また、低身長・低体重の小児

<sup>27)</sup> 17001試験における解析対象集団722例(体表面積のみ702例)の①年齢(歳)、②体重(kg)及び③体表面積(m<sup>2</sup>) (いずれも中央値(最小値, 最大値))は、それぞれ①58.5(15, 92)、②67.7(26.8, 179)及び③1.8(1.1, 2.8)であった。

<sup>28)</sup> 本薬20、40、60、80及び120 mg BIDで開始された患者のうち、開始後の用量として160 mg BID投与を受けなかった患者。

<sup>29)</sup> 17001試験において本薬を①80 mg BID以下及び②120 mg BIDで投与された患者における奏効率はそれぞれ①71.4%(5/7例)及び②66.7%(2/3例)であった。

<sup>30)</sup> 18036試験に登録された1■歳及び1■歳の患者、並びにsingle-patient protocolに参加した■カ月、■カ月、■歳及び1■歳の患者に本薬92 mg/m<sup>2</sup>をBIDで投与した際の、第8日目における本薬のC<sub>max</sub>(µg/mL)及びAUC<sub>24h</sub>(µg·h/mL)は、それぞれ2.40~5.21及び44.6~84.4であった。

<sup>31)</sup> 17001試験の成人患者における、第8日目の本薬のC<sub>max</sub>(µg/mL)及びAUC<sub>24h</sub>(µg·h/mL)の25及び75パーセントイル値は、それぞれ2.33及び4.16並びに40.0及び74.5であった。

<sup>32)</sup> ①体表面積1.2 m<sup>2</sup>未満の患者に本薬80 mg、②体表面積1.2 m<sup>2</sup>以上1.6 m<sup>2</sup>未満の患者に本薬120 mg、③体表面積1.6 m<sup>2</sup>以上の患者に本薬160 mgをそれぞれBIDで投与した際の、定常状態における本薬のC<sub>max</sub>(µg/mL)及びAUC<sub>24h</sub>(µg·h/mL)の中央値[90%CI]は、①2.41[1.08, 4.66]及び43.7[17.4, 87.4]、②2.32[1.08, 4.88]及び45.0[19.3, 97.1]並びに③2.59[1.20, 5.31]及び51.8[22.7, 112]と推定された。

(体表面積1.0 m<sup>2</sup>以上1.1 m<sup>2</sup>未満<sup>33)</sup>) に本薬80 mgをBID投与した場合の本薬の推定曝露量<sup>34)</sup> は、成人に本薬160 mgをBID投与した場合の本薬の曝露量<sup>31)</sup> と同程度であった。

以上より、12歳以上の小児患者に対する本薬の用法・用量を下記のように設定した。

#### <用法・用量>

通常、12歳以上の小児にはセルペルカチニブとして1回 92 mg/m<sup>2</sup>を1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

表 12 小児の用量

体表面積 (m <sup>2</sup> )	投与量
<1.2	1回 80 mg 1日2回
1.2~<1.6	1回 120 mg 1日2回
≥1.6	1回 160 mg 1日2回

なお、現在、小児患者等を対象とした下記の試験を実施中であり、いずれの試験も小児患者に対する本薬の用法・用量は92 mg/m<sup>2</sup> BIDと設定している。

- 国際共同第Ⅲ相試験 (JZJB 試験) :  
化学療法歴のない *RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な MTC 患者 (12歳以上) を対象に、本薬とバンデタニブ又はカボザンチニブの有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験。
- 国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験 (18036 試験) :  
*RET* 遺伝子異常を有する進行・再発の固形癌又は中枢神経系原発腫瘍の小児患者 (生後6カ月以上21歳以下) を対象に、本薬の有効性及び安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

17001 試験において12歳以上の小児患者に対する用法・用量は160 mg BIDと設定されていたことから、小児患者に対する本薬の用法・用量を92 mg/m<sup>2</sup> BIDと設定することの適切性については慎重に検討する必要がある。また、17001 試験に登録された患者のうち体表面積1.2 m<sup>2</sup>未満の患者が少数であったこと<sup>35)</sup>等を考慮すると、各体表面積区分別の用量の検討に用いられた、PPK解析に基づく体格の小さい患者における本薬の推定曝露量の評価には限界があると考えられる。しかしながら、*RET* 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌及び *RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な MTC の小児患者は極めて限られており、臨床試験において収集可能な情報には限界があることに加え、下記の点等を考慮すると、12歳以上の小児患者に対する本薬の用法・用量に関する申請者の説明は、一定の理解は可能である。

- 固定用量として本薬 160 mg BID を設定した場合、体格の小さい小児患者に対して本薬の曝露量が過剰になる可能性があること。

<sup>33)</sup> 12歳の日本人小児の体重分布の3パーセンタイルにあたる身長(135 cm)及び体重(29.0 kg) (日本小児内分泌学会、横断的標準身長・体重曲線、<http://jspe.umin.jp/medical/taikaku.html> (最終確認日: 2021年10月26日))を踏まえ、当該身長・体重から算出される体表面積として選択された。

<sup>34)</sup> 体表面積1.0 m<sup>2</sup>以上1.1 m<sup>2</sup>未満の患者に本薬80 mgをBIDで投与した際の、定常状態における本薬のC<sub>max</sub> (µg/mL)及びAUC<sub>24h</sub> (µg·h/mL)の中央値 [90%CI] は、2.65 [1.22, 4.80] 及び49.3 [18.7, 88.2] と推定された。

<sup>35)</sup> 17001 試験における体表面積が1.2 m<sup>2</sup>未満であった患者は、1歳未満の1例のみであった。

- 本薬の曝露量の増加に伴い、 $\Delta\Delta\text{QTcF}$  が延長することが示唆されたこと（「令和3年7月14日付け審査報告書 レットヴィモカプセル 40 mg、同カプセル 80 mg」参照）。
- 17001 試験に組み入れられた甲状腺癌患者において、開始用量間で有効性に明確な差異は認められなかったこと<sup>29)</sup> から、体表面積区分①1.2m<sup>2</sup>未満の患者及び②1.2 m<sup>2</sup>以上かつ1.6 m<sup>2</sup>未満の患者に対する本薬①80 mg 及び②120 mg BID 投与の一定の有効性が期待できると考えること。
- 18036 試験等の小児患者に対する本薬の用法・用量が 92 mg/m<sup>2</sup> BID と設定されている臨床試験の予備的な検討結果として、一定の奏効例が認められ、かつ、安全性上特段の問題が認められていないこと。

以上より、本薬の小児患者に対する用法・用量を下記のように設定することが適切であると判断した。

#### <用法・用量>

通常、12歳以上の小児には体表面積に合わせて次の投与量(セルペルカチニブとして1回約92 mg/m<sup>2</sup>)を1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

小児の用量	
体表面積	1回投与量
1.2 m <sup>2</sup> 未満	80 mg
1.2 m <sup>2</sup> 以上 1.6 m <sup>2</sup> 未満	120 mg
1.6 m <sup>2</sup> 以上	160 mg

ただし、上記のとおり、PPK解析に基づく体格の小さい患者における推定曝露量の評価には限界があること、申請者の説明には本申請の資料に含まれない試験の予備的な検討結果が含まれること等を考慮すると、小児患者を対象に実施中の JZJB 試験及び 18036 試験において得られる情報は、小児患者に対する本薬の用法・用量の適切性を確認する上で重要と考える。したがって、引き続き当該情報を収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

#### 7.R.5.3 本薬の用量調節について

申請者は、本薬の用量調節について、以下のように説明している。

17001 試験の第Ⅱ相パートでは、本薬の用量調節基準が具体的に設定され、当該基準に従うことにより本薬の一定の有効性及び安全性が示されたことから、用法・用量に関連する注意の項において、17001 試験の第Ⅱ相パートの設定に基づき本薬の用量調節基準を設定した（「令和3年7月14日付け審査報告書 レットヴィモカプセル 40 mg、同カプセル 80 mg」参照）。

ILD (7.R.3.2 参照) については、17001 試験では個別の用量調節基準は設定されていなかったことから、用法・用量に関連する注意の項に休薬、減量及び中止基準を新たに設定する必要はないと考える。なお、17001 試験において Grade 1 の ILD を発現した7例全例で本薬を減量せずに投与され<sup>36)</sup>、このうち1例は回復後に Grade 3 の ILD が再発した。同様に、Grade 2 の ILD を発現した4例全例で本薬を減量せずに投与された<sup>37)</sup>。

12歳以上の小児患者に対する本薬の用量調節基準については、17001 試験のデータセットを用いた PPK 解析によるシミュレーションに基づいて、成人患者における各減量レベルに応じた本薬の曝露量が

<sup>36)</sup> うち、2例は他の理由で休薬中に ILD が発現したものの、休薬前と同一の用量で投与再開された。

<sup>37)</sup> うち、2例は他の理由で休薬中に ILD が発現し、1例は ILD 発現後に Grade 1 に回復するまで休薬されたものの、いずれも休薬前と同一の用量で投与再開された。

得られると推定される用量を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、17001 試験において Grade 3 以上の ILD 発現後に本薬を継続投与した場合の安全性は不明であることから、Grade 3 又は 4 の ILD が発現した場合には、本薬の投与を中止することが適切であると考え。また、17001 試験において、Grade 2 の ILD を発現した患者全例が同一用量で投与継続・再開されたものの、本薬を休薬せずに継続した患者は限られていたこと、海外製造販売後において重篤な Grade 2 の ILD を発現した患者の転帰はいずれも未回復であったこと（表 7）等を踏まえると、Grade 2 の ILD が発現した場合には休薬し、回復後に投与を再開する場合には 1 段階減量することが適切であると考え。

以上より、用法・用量に関連する注意の項の用量調節に関する記載内容について、ILD 発現時の用量調節基準を設定した上で、下記のように設定することが適切であると判断した。

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

**【成人の場合】本薬の減量の目安**

減量レベル	投与量
通常投与量	1 回 160 mg 1 日 2 回
1 段階減量	1 回 120 mg 1 日 2 回
2 段階減量	1 回 80 mg 1 日 2 回
3 段階減量	1 回 40 mg 1 日 2 回

**【小児の場合】本薬の減量の目安**

体表面積	減量レベル	投与量
1.2 m <sup>2</sup> 未満	通常投与量	1 回 80 mg 1 日 2 回
	1 段階減量	1 回 40 mg/1 回 80 mg 1 日 2 回 (1 日量 120 mg)
	2 段階減量	1 回 40 mg 1 日 2 回
	3 段階減量*	1 回 40 mg 1 日 1 回
1.2 m <sup>2</sup> 以上 1.6 m <sup>2</sup> 未満	通常投与量	1 回 120 mg 1 日 2 回
	1 段階減量	1 回 80 mg 1 日 2 回
	2 段階減量	1 回 40 mg/1 回 80 mg 1 日 2 回 (1 日量 120 mg)
	3 段階減量*	1 回 40 mg 1 日 1 回
1.6 m <sup>2</sup> 以上	通常投与量	1 回 160 mg 1 日 2 回
	1 段階減量	1 回 120 mg 1 日 2 回
	2 段階減量	1 回 80 mg 1 日 2 回
	3 段階減量	1 回 40 mg 1 日 2 回

\*：過敏症発現時のみ（過敏症以外で 2 段階減量において忍容性が得られない場合、投与中止）

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度*	処置
ALT 又は AST 増加	Grade 3 又は 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後は 2 段階減量して投与再開できる。</li> <li>再開後に 2 週間以上再発しない場合には、1 段階増量することができる。さらに 4 週間以上再発しない場合には、もう 1 段階増量することができる。</li> <li>減量した用量で投与中に再発した場合には、中止する。</li> </ul>
QTc 間隔延長	QTc 間隔 > 500 msec	<ul style="list-style-type: none"> <li>QTc 間隔 &lt; 470 msec に回復するまで休薬し、回復後は 1 段階減量して投与再開できる。</li> <li>2 段階減量した用量で投与中に再発した場合には、中止する。</li> </ul>
	重篤な不整脈を疑う所見や症状が認められた場合	<ul style="list-style-type: none"> <li>中止する。</li> </ul>
高血圧	Grade 3 又は 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>回復するまで休薬し、回復後は 1 段階減量して投与再開できる。</li> </ul>
過敏症（アナフィラキシー等の重篤な過敏症を除く）	Grade 1～4	<ul style="list-style-type: none"> <li>回復するまで休薬し、副腎皮質ステロイドの全身投与を考慮する。回復後は副腎皮質ステロイドを併用しながら 3 段階減量して投与再開できる。</li> <li>再開後に 7 日以上再発しない場合には、1 段階ずつ発現時の用量まで増量できる。増量後に 7 日以上再発しない場合には、副腎皮質ステロイドを漸減する。</li> </ul>
ILD	Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>回復するまで休薬し、回復後は 1 段階減量して投与再開できる。</li> </ul>
	Grade 3 又は 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>中止する。</li> </ul>
上記以外の副作用	Grade 3 又は 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>回復するまで休薬し、回復後は 1 段階減量して投与再開できる。</li> </ul>

\*: Grade は NCI-CTCAE ver.4.03 に準じる。

### 7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

*RET* 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌及び *RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な MTC と、既承認の効能・効果である、*RET* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC との間で、本薬の安全性プロファイルに明確な差異はないと考えている（7.R.3.1 参照）。

以上より、NSCLC に係る全例調査方式による製造販売後調査と同一の安全性検討事項（肝機能障害、過敏症、QT 間隔延長、高血圧及び出血、並びに肝機能障害を有する患者における安全性）を設定し、*RET* 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌及び *RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な MTC 患者における使用実態下での本薬の安全性等を検討することを目的とした、全例調査方式による製造販売後調査の実施を計画している。

調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の 17001 試験での甲状腺癌（MTC を含む）患者における発現状況を考慮し、それぞれ 80 例及び 12 カ月間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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

本調査の安全性検討事項については、「7.R.3 安全性について」の項における検討等を踏まえ、肝機能障害、過敏症、QT 間隔延長、高血圧及び出血、並びに肝機能障害を有する患者における安全性に加えて、ILD 及び骨成長の異常（骨折を含む）を設定し、使用実態下における安全性について検討することが適切であると判断した。

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

加えて、「5.R.1 骨成長に対する影響について」及び「7.R.5.2 小児患者に対する本薬の用法・用量について」の項における検討を踏まえ、小児患者における本薬投与後の骨成長の異常（骨折を含む）について、より多くの情報を収集して検討する必要があると考えることから、本調査の調査予定症例数に含まれる小児患者の情報に加えて、可能な限り多くの小児患者に関する情報が収集可能となる調査計画を検討する必要があると判断した。

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

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者（治験国内管理人）において以下の事項が認められたため、治験依頼者（治験国内管理人）に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

治験依頼者（治験国内管理人）

- 治験の実施に係る契約書の記載不備

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の *RET* 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌及び *RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な *MTC* に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、*RET* 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌及び *RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な *MTC* に対する治療選択肢の一つとして臨床的意義があると考え。また機構は、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

## 審査報告 (2)

令和4年1月12日

### 申請品目

[販売名] レットヴィモカプセル 40 mg、同カプセル 80 mg  
[一般名] セルペルカチニブ  
[申請者] 日本イーライリリー株式会社  
[申請年月日] 令和3年10月5日

[略語等一覧]  
別記のとおり。

### 1. 審査内容

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

#### 1.1 有効性について

*RET* 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌患者、*RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な MTC 患者等を対象とした国際共同第 I / II 相試験 (17001 試験) において、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による奏効率 [95%CI] (%) は、*RET* 融合遺伝子陽性の甲状腺癌患者のうち①化学療法歴のある患者及び②化学療法歴のない患者、並びに *RET* 遺伝子変異陽性の MTC 患者のうち③化学療法歴のある患者及び④化学療法歴のない患者において、それぞれ①50.0 [18.7, 81.3] (5/10 例)、②100 [73.5, 100] (12/12 例)、③68.0 [57.8, 77.1] (66/97 例)、④63.3 [52.5, 73.2] (57/90 例) であった。

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

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

#### 1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、*RET* 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌患者及び *RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な MTC 患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、肝機能障害、過敏症、QT 間隔延長、高血圧、出血及び ILD であると判断した。

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

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

### 1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、*RET* 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌患者及び *RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な MTC 患者に係る本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、それぞれ下表のように設定することが適切であると判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
<i>RET</i> 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌	<ul style="list-style-type: none"> <li>十分な経験を有する病理医又は検査施設により、<i>RET</i> 融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。</li> <li>RAI による治療の適応となる患者においては、当該治療を優先すること。</li> </ul>
<i>RET</i> 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌	<ul style="list-style-type: none"> <li>十分な経験を有する病理医又は検査施設により、<i>RET</i> 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。生殖細胞系列の <i>RET</i> 遺伝子変異が陰性又は不明の場合は、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いて検査を行うこと。</li> <li>「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。</li> </ul>

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

また、申請者は審査報告(1)の確定後に、「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム」によって本薬の対象と判定される変異について、以下のように説明した。

公表論文及び公的データベースのレビューを改めて実施した結果、R770Q については病的変異又は病的変異疑いとされた変異のいずれにも該当しなかったことから、当該変異を「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム」によって本薬の対象と判定される変異(審査報告(1)の 7.R.4.2 参照)から除外する。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、*RET* 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌患者及び *RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な MTC 患者に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

通常、成人にはセルペルカチニブとして1回160 mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

通常、12歳以上の小児には体表面積に合わせて次の投与量(セルペルカチニブとして1回約92 mg/m<sup>2</sup>)を1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

小児の用量

体表面積	1回投与量
1.2 m <sup>2</sup> 未満	80 mg
1.2 m <sup>2</sup> 以上 1.6 m <sup>2</sup> 未満	120 mg
1.6 m <sup>2</sup> 以上	160 mg

<用法・用量に関連する注意>

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して休薬・減量・中止すること。

【成人の場合】本薬の減量の目安

減量レベル	投与量
通常投与量	1回160 mg 1日2回
1段階減量	1回120 mg 1日2回
2段階減量	1回80 mg 1日2回
3段階減量	1回40 mg 1日2回

【小児の場合】本薬の減量の目安

体表面積	減量レベル	投与量
1.2 m <sup>2</sup> 未満	通常投与量	1回80 mg 1日2回
	1段階減量	1回40 mg/1回80 mg 1日2回 (1日量120 mg)
	2段階減量	1回40 mg 1日2回
	3段階減量*	1回40 mg 1日1回
1.2 m <sup>2</sup> 以上 1.6 m <sup>2</sup> 未満	通常投与量	1回120 mg 1日2回
	1段階減量	1回80 mg 1日2回
	2段階減量	1回40 mg/1回80 mg 1日2回 (1日量120 mg)
	3段階減量*	1回40 mg 1日1回
1.6 m <sup>2</sup> 以上	通常投与量	1回160 mg 1日2回
	1段階減量	1回120 mg 1日2回
	2段階減量	1回80 mg 1日2回
	3段階減量	1回40 mg 1日2回

\*：過敏症発現時のみ（過敏症以外で2段階減量において忍容性が得られない場合、投与中止）

**副作用に対する休薬、減量及び中止基準**

副作用	程度*	処置
ALT 又は AST 増加	Grade 3 又は 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後は 2 段階減量して投与再開できる。</li> <li>再開後に 2 週間以上再発しない場合には、1 段階増量することができる。さらに 4 週間以上再発しない場合には、もう 1 段階増量することができる。</li> <li>減量した用量で投与中に再発した場合には、中止する。</li> </ul>
QT 間隔延長	QTc 間隔 > 500 msec	<ul style="list-style-type: none"> <li>QTc 間隔 &lt; 470 msec に回復するまで休薬し、回復後は 1 段階減量して投与再開できる。</li> <li>2 段階減量した用量で投与中に再発した場合には、中止する。</li> </ul>
	重篤な不整脈を疑う所見や症状が認められた場合	<ul style="list-style-type: none"> <li>中止する。</li> </ul>
高血圧	Grade 3 又は 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>回復するまで休薬し、回復後は 1 段階減量して投与再開できる。</li> </ul>
過敏症（アナフィラキシー等の重篤な過敏症を除く）	Grade 1~4	<ul style="list-style-type: none"> <li>回復するまで休薬し、副腎皮質ステロイドの全身投与を考慮する。回復後は副腎皮質ステロイドを併用しながら 3 段階減量して投与再開できる。</li> <li>再開後に 7 日以上再発しない場合には、1 段階ずつ発現時の用量まで増量できる。増量後に 7 日以上再発しない場合には、副腎皮質ステロイドを漸減する。</li> </ul>
ILD	Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>回復するまで休薬し、回復後は 1 段階減量して投与再開できる。</li> </ul>
	Grade 3 又は 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>中止する。</li> </ul>
上記以外の副作用	Grade 3 又は 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>回復するまで休薬し、回復後は 1 段階減量して投与再開できる。</li> </ul>

\*: Grade は NCI-CTCAE ver.4.03 に準じる。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

**1.5 医薬品リスク管理計画（案）について**

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、RET 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌及び RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な MTC 患者について、本薬が投与された全例を対象に、安全性検討事項を肝機能障害、過敏症、QT 間隔延長、高血圧及び出血、並びに肝機能障害を有する患者における安全性、調査予定症例数を 80 例、観察期間を 12 カ月間とする製造販売後調査の実施を計画している。

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

- 安全性検討事項として、肝機能障害、過敏症、QT 間隔延長、高血圧、出血、ILD 及び骨成長の異常（骨折を含む）、並びに肝機能障害を有する患者における安全性を設定することが適切である。
- 調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の発現状況を考慮した上で再検討する必要がある。
- 小児患者における本薬投与後の骨成長の異常（骨折を含む）について、より多くの情報を収集して

検討する必要があると考えることから、本調査の調査予定症例数に含まれる小児患者の情報に加えて、可能な限り多くの小児患者に関する情報が収集可能となる調査計画を検討する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

- 安全性検討事項として、肝機能障害、過敏症、QT 間隔延長、高血圧、出血、ILD 及び骨成長の異常（骨折を含む）、並びに肝機能障害を有する患者における安全性を設定する。
- 調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項として設定する事象の臨床試験における発現状況を考慮し、それぞれ 90 例及び 12 カ月間と設定する。
- 本薬が投与された小児患者における骨成長の異常（骨折を含む）について、下記のとおり対応する。
  - 甲状腺癌に対する承認取得後 7 年までの期間において、本薬が投与された小児患者については、可能な限り全例を対象として、本薬投与開始から甲状腺癌に対する承認取得後 8 年までの情報を収集する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 13 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 14、表 15 及び表 16 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 13 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 肝機能障害</li> <li>• 過敏症</li> <li>• QT 間隔延長</li> <li>• 高血圧</li> <li>• <u>ILD</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 出血</li> <li>• 胚・胎児毒性</li> <li>• 肝機能障害を有する患者における安全性</li> <li>• <u>骨成長の異常（骨折を含む）</u></li> </ul>	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

下線：今般追加する検討事項

表 14 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査（<i>RET</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC）</li> <li>市販直後調査（<i>RET</i> 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌及び <i>RET</i> 遺伝子変異陽性の根治切除不能な MTC）</li> <li>使用成績調査（<i>RET</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC、全例調査）</li> <li>使用成績調査（<i>RET</i> 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌及び <i>RET</i> 遺伝子変異陽性の根治切除不能な MTC、全例調査）</li> <li>使用成績調査（<i>RET</i> 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌及び <i>RET</i> 遺伝子変異陽性の根治切除不能な MTC、小児患者における骨成長の異常（骨折を含む）の検討）</li> <li>製造販売後臨床試験（J2G-MC-JZJC 試験、JZJB 試験及び LOXO-RET-18037 試験）</li> </ul>	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査による情報提供（<i>RET</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC）</li> <li>市販直後調査による情報提供（<i>RET</i> 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌及び <i>RET</i> 遺伝子変異陽性の根治切除不能な MTC）</li> <li>医療従事者向け資料の作成及び提供</li> </ul>

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

表 15 使用成績調査（全例調査）計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	全例調査方式
対象患者	本薬が投与されたすべての <i>RET</i> 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌及び <i>RET</i> 遺伝子変異陽性の根治切除不能な MTC 患者
観察期間	12 カ月間
調査予定症例数	90 例
主な調査項目	安全性検討事項：肝機能障害、過敏症、QT 間隔延長、高血圧、出血、ILD 及び骨成長の異常（骨折を含む）、並びに肝機能障害を有する患者における安全性 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、体重、性別、病期分類、既往歴、合併症、前治療歴等）、本薬の投与状況、有害事象等

表 16 使用成績調査（小児患者の骨成長異常（骨折を含む）の検討）計画の骨子（案）

目的	使用実態下における小児患者の骨成長異常（骨折を含む）を検討すること
調査方法	連続登録方式
対象患者	本薬が投与された小児患者
観察期間	本薬投与開始から甲状腺癌に対する承認取得後 8 年まで
調査予定症例数	甲状腺癌に対する承認取得後 7 年までに本薬が投与された小児患者のうち可能な限り全症例（使用成績調査（全例調査）に組み入れられた小児患者も含む）
主な調査項目	安全性検討事項：骨成長の異常（骨折を含む） 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、身長、体重、性別、既往歴、合併症等）、本薬の投与状況等

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本薬は「*RET* 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌」及び「*RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌」を

予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されていることから、今回追加する効能・効果に対して再審査期間は10年と設定することが適切と判断する。

[効能・効果] (下線部追加)

RET 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

RET 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌

RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌

[用法・用量] (下線部追加)

<RET 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

通常、成人にはセルペルカチニブとして1回160mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<RET 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌、RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌>

通常、成人にはセルペルカチニブとして1回160mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

通常、12歳以上の小児には体表面積に合わせて次の投与量(セルペルカチニブとして1回約92mg/m<sup>2</sup>)を1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

小児の用量

<u>体表面積</u>	<u>1回投与量</u>
<u>1.2 m<sup>2</sup>未満</u>	<u>80 mg</u>
<u>1.2 m<sup>2</sup>以上 1.6 m<sup>2</sup>未満</u>	<u>120 mg</u>
<u>1.6 m<sup>2</sup>以上</u>	<u>160 mg</u>

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

[警告] (変更なし)

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

[禁忌] (変更なし)

本剤の成分に対しアナフィラキシー等の重篤な過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意] (下線部追加)

<RET 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設により、RET 融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。
- 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

<RET 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌>

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設により、RET 融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。
- 放射性ヨウ素による治療の適応となる患者においては、当該治療を優先すること。

<RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌>

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設により、RET 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。生殖細胞系列の RET 遺伝子変異が陰性又は不明の場合は、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いて検査を行うこと。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する注意] (下線部追加、取消線部削除)

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して休薬・減量・中止すること。

**【成人の場合】本剤の減量の目安**

減量レベル	投与量
通常投与量	1回 160 mg 1日 2回
1段階減量	1回 120 mg 1日 2回
2段階減量	1回 80 mg 1日 2回
3段階減量	1回 40 mg 1日 2回

**【小児の場合】本剤の減量の目安**

体表面積	減量レベル	投与量
1.2 m <sup>2</sup> 未満	通常投与量	1回 80 mg 1日 2回
	1段階減量	1回 40 mg/1回 80 mg 1日 2回 (1日量 120 mg)
	2段階減量	1回 40 mg 1日 2回
	3段階減量*	1回 40 mg 1日 1回
1.2 m <sup>2</sup> 以上 1.6 m <sup>2</sup> 未満	通常投与量	1回 120 mg 1日 2回
	1段階減量	1回 80 mg 1日 2回
	2段階減量	1回 40 mg/1回 80 mg 1日 2回 (1日量 120 mg)
	3段階減量*	1回 40 mg 1日 1回
1.6 m <sup>2</sup> 以上	通常投与量	1回 160 mg 1日 2回
	1段階減量	1回 120 mg 1日 2回
	2段階減量	1回 80 mg 1日 2回
	3段階減量	1回 40 mg 1日 2回

\*: 過敏症発現時のみ (過敏症以外で2段階減量において忍容性が得られない場合、投与中止)

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度*	処置
ALT 又は AST 増加	グレード 3 又は 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• グレード 1 以下に回復するまで休薬し、回復後は 2 段階減量して投与再開できる。</li> <li>• 再開後に 2 週間以上再発しない場合には、1 段階増量することができる。更に 4 週間以上再発しない場合には、もう 1 段階増量することができる。</li> <li>• 減量した用量で投与中に再発した場合には、中止する。</li> </ul>
QT 間隔延長	QTc 間隔 > 500 msec	<ul style="list-style-type: none"> <li>• QTc 間隔 &lt; 470 msec に回復するまで休薬し、回復後は 1 段階減量して投与再開できる。</li> <li>• 2 段階減量した用量で投与中に再発した場合には、中止する。</li> </ul>
	重篤な不整脈を疑う所見や症状が認められた場合	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 中止する。</li> </ul>
高血圧	グレード 3 又は 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 回復するまで休薬し、回復後は 1 段階減量して投与再開できる。</li> </ul>
過敏症（アナフィラキシー等の重篤な過敏症を除く）	グレード 1~4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 回復するまで休薬し、副腎皮質ステロイドの全身投与を考慮する。回復後は副腎皮質ステロイドを併用しながら <b>40mg 1 日 2 回に 3 段階減量</b>して投与再開できる。</li> <li>• 再開後に 7 日以上再発しない場合には、1 段階ずつ発現時の用量まで増量できる。増量後に 7 日以上再発しない場合には、副腎皮質ステロイドを漸減する。</li> </ul>
間質性肺疾患	グレード 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>回復するまで休薬し、回復後は 1 段階減量して投与再開できる。</u></li> </ul>
	グレード 3 又は 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>中止する。</u></li> </ul>
上記以外の副作用	グレード 3 又は 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 回復するまで休薬し、回復後は 1 段階減量して投与再開できる。</li> </ul>

\*：グレードは NCI-CTCAE ver.4.03 に準じる。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
BID	bis in die	1日2回
BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase	v-raf マウス肉腫ウイルス癌遺伝子産物ホモログ B1
CCDC6	coiled-coil domain containing 6	
CI	confidence interval	信頼区間
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments	
CR	complete response	完全奏効
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IRC	independent review committee	独立評価委員会
KIF5B	kinesin family member 5B	
MAPK	mitogen-activated protein kinase	分裂促進因子活性化タンパクキナーゼ
MCH	mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン量
MCV	mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MTC	medullary thyroid cancer	甲状腺髄様癌
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Thyroid Carcinoma	
NE	not evaluable	評価不能
NGS	next generation sequencing	次世代シーケンサー
non-CR/non-PD		非 CR/非 PD
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	progressive disease	進行
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
PD-L1	programmed cell death-ligand 1	プログラム細胞死-リガンド 1
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
QD	quaque die	1日1回
QTc	QT interval corrected	補正した QT 間隔
QTcF		Fridericia 法により補正した QT 間隔
$\Delta\Delta\text{QTcF}$		QTcF のベースラインからの変化量のプラセボとの差
RAI	radioactive iodine	放射性ヨウ素

略語	英語	日本語
RAS	rat sarcoma viral oncogene homologue	ラット肉腫ウイルスがん遺伝子ホモログ
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形癌の治療効果判定基規準
RET	rearranged during transfection	
SD	stable disease	安定
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SPC	surfactant protein C	
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害剤
カボザンチニブ		カボザンチニブリンゴ酸塩
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
17001 試験		LOXO-RET-17001 試験
18036 試験		LOXO-RET-18036 試験
JZJB 試験		J2G-MC-JZJB 試験
申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
ソラフェニブ		ソラフェニブトシル酸塩
ドセタキセル		ドセタキセル水和物
本薬		セルペルカチニブ
ラムシルマブ		ラムシルマブ（遺伝子組換え）
レンバチニブ		レンバチニブメシル酸塩