

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

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

日本イーライリリー株式会社

レットヴィモカプセル 40mg

レットヴィモカプセル 80mg

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

日本イーライリリー株式会社

目次

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

略語一覧

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

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

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

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

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

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

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

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

1.5.2 開発の経緯

セルペルカチニブの製造販売承認事項一部変更承認申請に係る、非臨床及び臨床の開発の経緯図を図 1.5-1 に示す。非臨床試験及び臨床試験の概略、規制当局からの助言、並びに臨床データパッケージ等について、以下に記載する。

1.5.2.1 非臨床試験の概略

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

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

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

セルペルカチニブの主要な反復投与毒性試験として、若齢動物を用いてラット及びミニブタの 28 日間及び 91 日間試験を実施し、12 歳以上の小児～青年期の患者への適用も想定した非臨床安全性情報を収集した。遺伝毒性試験（細菌を用いる復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いる *in vitro* 小核試験、ラットを用いる小核試験）、雄ラット受胎能に関する試験、雌ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット胚・胎児発生に関する試験（用量設定試験）並びに光毒性試験も実施し、さらに 12 歳未満の小児へのセルペルカチニブの使用をサポートする試験として幼若ラットを用いた毒性試験を実施した（第 2.6.6 項及び第 2.6.7 項）。ラットを用いる小核用量設定試験を除くすべての毒性試験において、TK を評価した。本申請で予定される適応症は難治性の進行がんであることから、ICH S9 を考慮し、がん原性試験は不要と判断した。ラットを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験において顕著な胚・胎児毒性が見られたことから、更なる胚・胎児発生に関する試験、及び出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は不要と判断した。

本申請にあたり、上述の非臨床試験結果のうち幼若動物を用いた毒性試験を除き、新たな非臨床試験は実施しておらず、初回申請時に提出済である。セルペルカチニブについて実施された一連の薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験プログラムにより、RET 融合遺伝子陽性の甲状腺癌又は RET 遺伝子変異陽性の MTC を有する患者の治療を目的とした本薬の製造販売承認申請をサポートするための非臨床での有効性、体内動態及び安全性が評価された。これらの結果を踏まえ、

予定される適応症の患者へのセルペルカチニブの臨床推奨用量での投与は可能と考える。なお、非臨床薬物動態試験ではセルペルカチニブの薬物動態について検討を行ったもので癌腫に関わらない内容であり、上述の通り初回申請にて評価済であることから本申請では提出しない。

1.5.2.2 臨床試験の概略

セルペルカチニブの臨床開発は、Loxo Oncology, Inc.（以下 Loxo 社）によって 2017 年 12 月に開始された。Loxo 社は海外において RET 融合遺伝子陽性の固形癌、RET 遺伝子変異陽性の MTC 及びその他の RET 活性化腫瘍を対象とした国際共同第 I/II 相試験である LOXO-RET-17001 試験（以下、17001 試験）を開始し、日本では 2018 年 12 月に対面助言（受付番号 PMDA-17-001、医薬品医療機器等法（PMDA）相談）実施後、2019 年 1 月より治験を開始した。その後、2019 年 2 月にイーライリリー・アンド・カンパニーが Loxo 社を買収したことにより、日本イーライリリー株式会社が日本におけるセルペルカチニブの承認申請を行うことになり、2021 年 9 月に RET 融合遺伝子陽性の NSCLC に対する医薬品製造販売承認を取得した。

1.5.2.3 規制当局からの助言の経緯

Loxo 社（国内治験管理人：EPS インターナショナル株式会社）は 20 年 月に対面助言（P ）を実施した。この対面助言において「 とするこ
とを提案し、

と考える」との機構意見を得た。

申請者は 20 年 月に対面助言 (P) を実施し、

について総合機構の意見を伺った。

また、追加の対面助言（P〇〇）を20〇〇年〇〇月に実施し、

として、
について相談を実施し、

との機構見解を得た。

なお、本剤に関する FDA 及び EMA との主な面談は以下の通りである。

	実施時期
FDA	
End of Phase 1 (EOP1) meeting (Type B)	20██年██月
Breakthrough Therapy Multidisciplinary Meeting – MTC (Type B)	20██年██月
Breakthrough Therapy Multidisciplinary Meeting – NSCLC (Type B)	20██年██月
Pre-NDA meeting (Type B)	20██年██月
Guidance meeting – ██████ (Type C)	20██年██月
Pre-sNDA meeting to traditional approval – NSCLC (Type B)	20██年██月
Additional meeting – ██████ (Type C)	20██年██月
EMA	
Scientific Advice (Protocol Assistance)	20██年██月
Marketing Authorisation Application pre-submission meeting	20██年██月
CHMP Rapporteurs teleconference – ██████	20██年██月

1.5.2.4 臨床データパッケージ

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

臨床データパッケージを以下に示す。

資料区分	プロトコール番号	実施地域	試験	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
臨床試験の一覧						
評価	LOXO-RET-17001 (LIBRETTO-001)	国際共同	<i>RET</i> 融合遺伝子陽性の NSCLC、MTC 及び <i>RET</i> 活性が亢進したその他の癌を含む進行固形癌患者を対象としたセルペルカチニブの第 I/II 相試験	746 例（2020 年 3 月 30 日カットオフ）	第 I 相パート： 用量レベル：20 mg, 160 mg QD; 20 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg, 120 mg, 160 mg, 200 mg, 240 mg, BID 第 II 相パート：160 mg, BID	有効性、安全性、PK

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

1.5.3 承認及び開発状況

2019年6月17日にデータカットオフを行い、17001試験の第I/II相パートの良好な結果が得られたことから、2019年末に米国及び欧州で承認申請を行い、米国では、2020年5月に、欧州では2021年2月に承認を取得している（第2.5.1項）。

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

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

なお、本品目について以下の試験が進行中である。

単一被験者プロトコル（海外）／拡大アクセスプログラム（日本を含む）

- ・ FDA 及び他国の規制当局は、各国の治験実施医療機関の治験審査委員会及び/又は倫理委員会が審査及び承認して 45 例の被験者を単一被験者プロトコル（Single-Patient Protocol : SPP）に登録することを支持した。これらのプロトコルでは、実施中の治験の適格基準を満たさなかった被験者、又は実施医療機関に渡航できず、治験責任医師又は治験分担医師及び治験依頼者の判断により適切な治療候補となった被験者を対象とした。
- ・ 正式な拡大アクセスプログラム（Expanded Access Program : EAP）の治験実施計画書 LOXO-RET-18037（LIBRETTO-201）は、被験者が SPP で投与されていたとしても参加可能として、複数の国で 2020 年 1 月に開始された。

実施中の小児治験（LOXO-RET-18036）（日本を含む）

- ・ *RET* 遺伝子異常陽性の進行固形癌又は中枢神経系腫瘍を有する小児患者（生後 6 ヶ月以上 21 歳以下）を対象にセルペルカチニブの第 I/II 相臨床試験を 2019 年 1 月に開始した。

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

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

セルペルカチニブ（甲状腺癌・甲状腺髄様癌）

実施中の臨床薬理試験：J2G-MC-JZJV

- ・健康成人被験者を対象に P-糖タンパク質の基質であるダビガトランの薬物動態に及ぼすセルペルカチニブの影響を検討する試験である。

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

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

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

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

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

本剤が適用となる患者選択には、*RET* 遺伝子異常を検出するためのコンパニオン診断薬が必須になる。*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 用のコンパニオン診断薬については、ライフテクノロジーズジャパン株式会社が日本における承認申請を 20 年 月に行った。本剤の上市時期を踏まえて、体外診断薬及び医療機器としての承認取得を見込んでいる。

1.5.4 参考文献

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

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

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

Fabien N, Paulin C, Santoro M, et al. The ret protooncogene is expressed in normal human parafollicular thyroid-cells. *Int J Oncol*. 1994;4(3):623-626. <https://doi.org/10.3892/ijo.4.3.623>.

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

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

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

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

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

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

試験項目		
非臨床試験	毒性	
	薬理	
臨床試験	第Ⅳ相	

図 1.5-1 セルベルカチニブの開発の経緯図

レットヴィモカプセル 40mg

レットヴィモカプセル 80mg

1.6 外国における使用状況等に関する資料

日本イーライリリー株式会社

目次

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

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における申請・承認状況

セルペルカチニブは 2019 年 12 月に米国及び欧州で承認申請を行い、それぞれ 2020 年 5 月、2021 年 2 月に承認を取得した。2021 年 12 月時点で日本における非小細胞肺癌での承認を含め、36 の国又は地域で承認されている。

表 1.6-1 外国における主な承認状況（2021 年 12 月調査）

国/地域	米国	欧州
効能又は効果	● Adult patients with metastatic <i>RET</i> fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) ● Adult and pediatric patients 12 years of age and older with advanced or metastatic <i>RET</i>-mutant medullary thyroid cancer (MTC) who require systemic therapy ● Adult and pediatric patients 12 years of age and older with advanced or metastatic <i>RET</i> fusion-positive thyroid cancer who require systemic therapy and who are radioactive iodine-refractory (if radioactive iodine is appropriate)	Retsevmo as monotherapy is indicated for the treatment of adults with: – advanced <i>RET</i> fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) who require systemic therapy following prior treatment with immunotherapy and/or platinum-based chemotherapy – advanced <i>RET</i> 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 <i>RET</i>-mutant medullary thyroid cancer (MTC) who require systemic therapy following prior treatment with cabozantinib and/or vandetanib.
申請年月	2019 年 12 月	2019 年 12 月
承認年月	2020 年 5 月	2021 年 2 月

1.6.2 外国における添付文書

セルペルカチニブの米国の添付文書（USPI）、EU の製品概要（SmPC）及び企業中核データシート（CDS）を添付する。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

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

RETEVMO™ (selpercatinib) capsules, for oral use

Initial U.S. Approval: 2020

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

Warnings and Precautions (5.6) 01/2021

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

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

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

¹ This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate and duration of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trial(s).

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

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

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

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

----- CONTRAINDICATIONS -----

None. (4)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Revised: 01/2021

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

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

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Patient Selection
- 2.2 Important Administration Instructions

- 2.3 Recommended Dosage

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

- 2.5 Dosage Modifications for Adverse Reactions

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

- 2.7 Dosage Modification for Severe Hepatic Impairment

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS**5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**

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

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience

7 DRUG INTERACTIONS

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

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

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

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

11 DESCRIPTION**12 CLINICAL PHARMACOLOGY**

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

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

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

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

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

RETEVMO™ is indicated for the treatment of adult patients with metastatic *RET* fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC).

This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate and duration of response [see *Clinical Studies* (14.1)]. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trial(s).

1.2 *RET*-Mutant Medullary Thyroid Cancer

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

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

1.3 *RET* Fusion-Positive Thyroid Cancer

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

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

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**2.1 Patient Selection**

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

2.2 Important Administration Instructions

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

2.3 Recommended Dosage

The recommended dosage of RETEVMO based on body weight is:

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

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

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

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

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

2.4 Dosage Modifications for Concomitant Use of Acid-Reducing Agents

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

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

2.5 Dosage Modifications for Adverse Reactions

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

Table 1: Recommended RETEVMO Dose Reductions for Adverse Reactions

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

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

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

Table 2: Recommended RETEVMO Dosage Modifications for Adverse Reactions

Adverse Reaction	Severity	Dosage Modification
Hepatotoxicity [see <i>Warnings and Precautions</i> (5.1)]	Grade 3 or Grade 4	• Withhold RETEVMO and monitor AST/ALT once weekly until resolution to Grade 1 or baseline. • Resume at reduced dose by 2 dose levels and monitor AST and ALT once weekly until 4 weeks after reaching dose taken prior to the onset of Grade 3 or 4 increased AST or ALT. • Increase dose by 1 dose level after a minimum of 2 weeks without recurrence and then increase to dose taken prior to the onset of Grade 3 or 4 increased AST or ALT after a minimum of 4 weeks without recurrence.
Hypertension	Grade 3	• Withhold RETEVMO for Grade 3 hypertension that persists despite optimal antihypertensive therapy. Resume at a reduced dose when hypertension is controlled.

[see Warnings and Precautions (5.2)]	Grade 4	Discontinue RETEVMO.
QT Interval Prolongation [see Warnings and Precautions (5.3)]	Grade 3	- Withhold RETEVMO until recovery to baseline or Grade 0 or 1. - Resume at a reduced dose.
	Grade 4	Discontinue RETEVMO
Hemorrhagic Events [see Warnings and Precautions (5.4)]	Grade 3 or Grade 4	- Withhold RETEVMO until recovery to baseline or Grade 0 or 1. - Discontinue RETEVMO for severe or life-threatening hemorrhagic events.
Hypersensitivity Reactions [see Warnings and Precautions (5.5)]	All Grades	- Withhold RETEVMO until resolution of the event. Initiate corticosteroids. - Resume at a reduced dose by 3 dose levels while continuing corticosteroids. - Increase dose by 1 dose level each week until the dose taken prior to the onset of hypersensitivity is reached, then taper corticosteroids.
Other Adverse Reactions [see Adverse Reactions (6.1)]	Grade 3 or Grade 4	- Withhold RETEVMO until recovery to baseline or Grade 0 or 1. - Resume at a reduced dose.

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

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

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

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

2.7 Dosage Modification for Severe Hepatic Impairment

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

Table 4: Recommended RETEVMO Dosage for Severe Hepatic Impairment

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

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Capsules:

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

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hepatotoxicity

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

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

5.2 Hypertension

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

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

5.3 QT Interval Prolongation

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

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

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

5.4 Hemorrhagic Events

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

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

5.5 Hypersensitivity

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

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

5.6 Tumor Lysis Syndrome

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

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

5.7 Risk of Impaired Wound Healing

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

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

5.8 Embryo-Fetal Toxicity

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

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

6 ADVERSE REACTIONS

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

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

6.1 Clinical Trials Experience

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

RET Gene Fusion or Gene Mutation Positive Solid Tumors

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

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

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

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

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

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

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

Table 5 summarizes the adverse reactions in LIBRETTO-001.

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

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

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

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

³ Fatigue includes fatigue, asthenia, malaise.

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

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

⁶ Headache includes headache, sinus headache, tension headache.

⁷ Includes cough, productive cough.

⁸ Includes dyspnea, dyspnea exertional, dyspnea at rest.

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

* Only includes a grade 3 adverse reaction.

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

Table 6 summarizes the laboratory abnormalities in LIBRETTO-001.

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

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

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

Increased Creatinine

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

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effects of Other Drugs on RETEVMO

Acid-Reducing Agents

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

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

Strong and Moderate CYP3A Inhibitors

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

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

Strong and Moderate CYP3A Inducers

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

Avoid coadministration of strong or moderate CYP3A inducers with RETEVMO.

7.2 Effects of RETEVMO on Other Drugs

CYP2C8 and CYP3A Substrates

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

7.3 Drugs that Prolong QT Interval

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

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

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

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

Data

Animal Data

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

8.2 Lactation

Risk Summary

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

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

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

Pregnancy Testing

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

Contraception

Females

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

Males

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

Infertility

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

8.4 Pediatric Use

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

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

Animal Toxicity Data

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

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

8.5 Geriatric Use

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

8.6 Renal Impairment

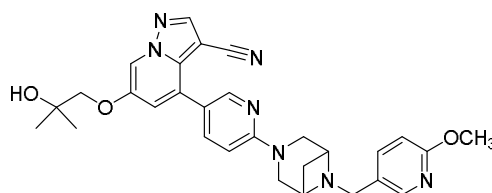
No dosage modification is recommended for patients with mild to severe renal impairment [estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) ≥ 15 to 89 mL/min, estimated by Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equation]. The recommended dosage has not been established for patients with end-stage renal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

8.7 Hepatic Impairment

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

11 DESCRIPTION

Selpercatinib is a kinase inhibitor. The molecular formula for selpercatinib is $C_{29}H_{31}N_7O_3$ and the molecular weight is 525.61 g/mol. The chemical name is 6-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)-4-(6-(6-((6-methoxypyridin-3-yl)methyl)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carbonitrile. Selpercatinib has the following chemical structure:



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

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

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

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

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

12.2 Pharmacodynamics

Exposure-Response Relationship

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

Cardiac Electrophysiology

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

12.3 Pharmacokinetics

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

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

Absorption

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

Effect of Food

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

Distribution

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

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

Elimination

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

Metabolism

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

Excretion

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

Specific Populations

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

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

Patients with Hepatic Impairment

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

Drug Interaction Studies

Clinical Studies and Model-Informed Approaches

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

Table 7: Change in Selpercatinib Exposure After Coadministration with PPI

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

In Vitro Studies

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

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

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

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

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

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

14 CLINICAL STUDIES

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

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

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

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

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

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

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

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

¹ Confirmed overall response rate assessed by BICR.

² Based on observed duration of response

NE = not estimable

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

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

Treatment-naïve *RET* Fusion-Positive NSCLC

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

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

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

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

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

¹ Confirmed overall response rate assessed by BICR.

² Based on observed duration of response

NE = not estimable

14.2 *RET*-Mutant Medullary Thyroid Cancer

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

RET-Mutant MTC Previously Treated with Cabozantinib or Vandetanib

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

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

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

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

¹ Somatic or germline mutations; protein change.

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

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

⁴ One patient also had a M918T mutation

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

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

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

¹ Confirmed overall response rate assessed by BICR.

² Based on observed duration of response

NE = not estimable

Cabozantinib and Vandetanib-naïve *RET*-Mutant MTC

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

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

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

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

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

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

¹ Confirmed overall response rate assessed by BICR.

² Based on observed duration of response

NE = not estimable

14.3 RET Fusion-Positive Thyroid Cancer

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

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

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

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

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

¹ Confirmed overall response rate assessed by BICR.

² Based on observed duration of response

NE = not estimable

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

RETEVMO (selpercatinib) capsules are supplied as follows:

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

60 count bottle NDC 0002-3977-60

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

60 count bottle NDC 0002-2980-60

120 count bottle NDC 0002-2980-26

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

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

Hepatotoxicity

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

Hypertension

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

QT Prolongation

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

Hemorrhagic Events

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

Hypersensitivity Reactions

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

Tumor Lysis Syndrome

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

Risk of Impaired Wound Healing

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

Embryo-Fetal Toxicity

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

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

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

Lactation

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

Infertility

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

Drug Interactions

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

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

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

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

RET-0002-USPI-20210128

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

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

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Retsevmo 40 mg hard capsules
Retsevmo 80 mg hard capsules

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Retsevmo 40 mg hard capsules

Each hard capsule contains 40 mg selpercatinib.

Retsevmo 80 mg hard capsules

Each hard capsule contains 80 mg selpercatinib.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Hard capsules.

Retsevmo 40 mg hard capsules

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

Retsevmo 80 mg hard capsules

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

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Retsevmo as monotherapy is indicated for the treatment of adults with:

- advanced *RET* fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) who require systemic therapy following prior treatment with immunotherapy and/or platinum-based chemotherapy
- advanced *RET* fusion-positive thyroid cancer who require systemic therapy following prior treatment with sorafenib and/or lenvatinib

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

4.2 Posology and method of administration

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

RET testing

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

Posology

The recommended dose of Retsevmo based on body weight is:

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

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

Treatment should be continued until disease progression or unacceptable toxicity.

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

Dose adjustments

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

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

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

Table 2 Recommended dose modifications for adverse reactions

Adverse drug reaction (ADR)		Dose modification
Increased ALT or AST	Grade 3 or Grade 4	• Suspend dose until toxicity resolves to baseline (see sections 4.4 and 4.8). Resume at a dose reduced by 2 levels. • If after at least 2 weeks selpercatinib is tolerated without recurrent increased ALT or AST, increase dosing by 1 dose level. • If selpercatinib is tolerated without recurrence for at least 4 weeks, increase to dose taken prior to the onset of Grade 3 or 4 increased AST or ALT. • Permanently discontinue selpercatinib if Grade 3 or 4 ALT or AST increases recur despite dose modifications.
Hypersensitivity	All Grades	• Suspend dose until toxicity resolves and begin corticosteroids at a dose of 1 mg/kg (see sections 4.4 and 4.8). Resume selpercatinib at 40 mg twice daily while continuing steroid treatment. Discontinue selpercatinib for recurrent hypersensitivity. • If after at least 7 days, selpercatinib is tolerated without recurrent hypersensitivity, incrementally increase the selpercatinib dose by 1 dose level each week, until the dose taken prior to the onset of hypersensitivity is reached. Taper steroid dose after selpercatinib has been tolerated for at least 7 days at the final dose.
QT interval prolongation	Grade 3	• Suspend dose for QTcF intervals >500 ms until the QTcF returns to <470 ms or baseline (see section 4.4). • Resume selpercatinib treatment at the next lower dose level.
	Grade 4	• Permanently discontinue selpercatinib if QT prolongation remains uncontrolled after two dose reductions or if the patient has signs or symptoms of serious arrhythmia.
Hypertension	Grade 3	• Patient blood pressure should be controlled before starting treatment. • Selpercatinib should be suspended temporarily for medically significant hypertension until controlled with antihypertensive therapy. Dosing should be resumed at the next lower dose if clinically indicated (see sections 4.4 and 4.8).

	Grade 4	Selpercatinib should be discontinued permanently if medically significant hypertension cannot be controlled.
Haemorrhagic events	Grade 3 or Grade 4	- Selpercatinib should be suspended until recovery to baseline. - Discontinue selpercatinib for severe or life-threatening haemorrhagic events.
Other adverse reactions	Grade 3 or Grade 4	- Selpercatinib should be suspended until recovery to baseline. - Discontinue selpercatinib for severe or life-threatening events

Special populations

Elderly

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

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

Renal impairment

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

Hepatic impairment

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

Paediatric population

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

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

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

Method of administration

Retsevmo is for oral use.

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

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

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

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

4.3 Contraindications

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

4.4 Special warnings and precautions for use

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

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

Hypertension

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

QT interval prolongation

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

Strong CYP3A4 inducers

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

Women of childbearing potential/Contraception in females and males

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

Fertility

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

Hypersensitivity

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

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

Haemorrhages

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

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

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effects of other medicinal products on the pharmacokinetics of selpercatinib

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

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

Agents that may increase selpercatinib plasma concentrations

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

Agents that may decrease selpercatinib plasma concentrations

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

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

Sensitive CYP2C8 substrates

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

Sensitive CYP3A4 substrates

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

Coadministration with medicinal products that affect gastric pH

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

Coadministration with medicinal products that are proton pump inhibitors

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

Coadministration with medicinal products that are substrates of transporters

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

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

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

Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/Contraception in females and males

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

Pregnancy

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

Breast-feeding

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

Fertility

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

4.7 Effects on ability to drive and use machines

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

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

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

Tabulated list of adverse drug reactions

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

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

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

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

Median time on treatment with selpercatinib was 11.07 months.

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

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

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

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

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

^c Consolidated terms

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

* Only includes a grade 3 adverse reaction.

Description of selected adverse reactions

Aminotransferase elevations (AST / ALT increased)

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

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

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

QT interval prolongation

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

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

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

Hypertension

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

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

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

Hypersensitivity

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

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

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

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

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

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

Haemorrhages

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

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

Additional information on special populations

Paediatric patients

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

Elderly

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

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

Reporting of suspected adverse reactions

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

4.9 Overdose

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

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

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

Mechanism of action

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

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

Pharmacodynamic properties

Cardiac electrophysiology

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

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

Clinical efficacy and safety

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

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

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

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

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

Table 4 Objective response and duration of response

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

NE = not estimable

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

CNS response in RET fusion-positive NSCLC

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

RET fusion-positive thyroid cancer-previously treated

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

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

Table 5 Objective response and duration of response

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

NE = not estimable

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

RET-mutant medullary thyroid cancer-previously treated

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

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

Table 6 Objective response and duration of response

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

NE = not estimable

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

Paediatric population

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

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

Conditional approval

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

5.2 Pharmacokinetic properties

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

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

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

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

Absorption

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

Effect of food

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

Distribution

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

Biotransformation

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

Elimination

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

Special populations

Age, gender and body weight

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

Hepatic impairment

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

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

Renal impairment

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

Paediatric population

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

5.3 Preclinical safety data

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

Genotoxicity

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

Mutagenesis

Selpercatinib did not cause mutations in a bacterial mutagenicity assay.

Carcinogenesis

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

Embryotoxicity / Teratogenicity

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

Reproduction toxicity

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

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

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

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

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsule content

Cellulose, microcrystalline
Silica, colloidal anhydrous

Capsule shell

Retsevmo 40 mg hard capsules

Gelatin
Titanium dioxide (E171)
Iron Oxide (E172)

Retsevmo 80 mg hard capsules

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

Capsules black ink composition

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

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Plastic bottle

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

Retsevmo 40 mg hard capsules

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

Retsevmo 80 mg hard capsules

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

Blister pack

Retsevmo 40 mg hard capsules

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

Retsevmo 80 mg hard capsules

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

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

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

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

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

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 11 February 2021

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

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

ANNEX II

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

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

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

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

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

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

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

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

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

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

- **Risk management plan (RMP)**

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

An updated RMP should be submitted:

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

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

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

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

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

PLASTIC BOTTLE - CARTONS FOR 40 MG HARD CAPSULES

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Retsevmo 40 mg hard capsules
selpercatinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE

Each hard capsule contains 40 mg selpercatinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

60 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE OF ADMINISTRATION

Oral use.
Read the package leaflet before use.

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

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

Discard unused contents appropriately.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)
--

EU/1/20/1527/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY
--

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Retsevmo 40 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA
--

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING

PLASTIC BOTTLE - LABEL FOR 40 MG HARD CAPSULES

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Retsevmo 40 mg hard capsules
selpercatinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE

Each hard capsule contains 40 mg selpercatinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

60 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE OF ADMINISTRATION

Oral use.
Read the package leaflet before use.

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

If inner seal is broken, do not use.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

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

Discard unused contents appropriately.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Lilly logo

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)
--

EU/1/20/1527/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY
--

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA
--

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

Retsevmo 40 mg hard capsules
selpercatinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE

Each hard capsule contains 40 mg selpercatinib.

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

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

5. METHOD AND ROUTE OF ADMINISTRATION

Oral use.
Read the package leaflet before use.

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

Keep out of the sight and reach of children.

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

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

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

Discard unused contents appropriately.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)
--

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

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY
--

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Retsevmo 40 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA
--

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS
--

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

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Retsevmo 40 mg hard capsules
selpercatinib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER
--

Lilly

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

morning

evening

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

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

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Retsevmo 40 mg
selpercatinib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Lilly

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

PLASTIC BOTTLE - CARTONS FOR 80 MG HARD CAPSULES

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Retsevmo 80 mg hard capsules
selpercatinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE

Each hard capsule contains 80 mg selpercatinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

60 hard capsules
120 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE OF ADMINISTRATION

Oral use.
Read the package leaflet before use.

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

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

Discard unused contents appropriately.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)
--

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

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY
--

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Retsevmo 80 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA
--

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING

PLASTIC BOTTLE - LABEL FOR 80 MG HARD CAPSULES

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Retsevmo 80 mg hard capsules
selpercatinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE

Each hard capsule contains 80 mg selpercatinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

60 hard capsules
120 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE OF ADMINISTRATION

Oral use.
Read the package leaflet before use.

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

If inner seal is broken, do not use.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

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

Discard unused contents appropriately.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Lilly logo

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)
--

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

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY
--

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA
--

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

Retsevmo 80 mg hard capsules
selpercatinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE

Each hard capsule contains 80 mg selpercatinib.

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

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

5. METHOD AND ROUTE OF ADMINISTRATION

Oral use.
Read the package leaflet before use.

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

Keep out of the sight and reach of children.

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

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

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

Discard unused contents appropriately.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)
--

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

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY
--

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Retsevmo 80 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA
--

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS
--

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

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Retsevmo 80 mg hard capsules
selpercatinib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER
--

Lilly

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

morning

evening

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

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

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Retsevmo 80 mg
selpercatinib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Lilly

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Retsevmo 40 mg hard capsules

Retsevmo 80 mg hard capsules

selpercatinib

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

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

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

What is in this leaflet

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

1. What Retsevmo is and what it is used for

Retsevmo is an anticancer medicine containing the active substance selpercatinib.

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

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

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

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

How Retsevmo works

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

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

2. What you need to know before you take Retsevmo

Do not take Retsevmo

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

Warnings and precautions

Talk to your doctor before taking Retsevmo:

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

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

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

What your doctor will check before and during your treatment

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

Children and adolescents

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

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

Other medicines and Retsevmo

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

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

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

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

Pregnancy, breast-feeding and fertility

Pregnancy

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

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

Breast-feeding

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

Contraception

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

Fertility

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

Driving and using machines

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

3. How to take Retsevmo

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

How much to take

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

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

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

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

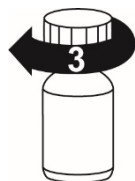
You can take the capsules either with or without food. Swallow the capsule whole with a glass of water. Do not chew, crush or split the capsule before swallowing.

The bottle is protected by a plastic screw cap:

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



To close the bottle, turn the cap clockwise tightly.



If you take more Retsevmo than you should

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

If you forget to take Retsevmo

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

If you stop taking Retsevmo

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

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

4. Possible side effects

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

Contact your doctor immediately for any of the following: .

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

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

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

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

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

Reporting of side effects

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

5. How to store Retsevmo

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

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

This medicine does not require any special storage conditions.

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

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

6. Contents of the pack and other information

What Retsevmo contains

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

The other ingredients are:

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

What Retsevmo looks like and contents of the pack

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

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

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

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

Not all the pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder

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

Manufacturer

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

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

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

This leaflet was last revised in.

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

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

Other sources of information

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

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

Selpercatinib

[REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

レットヴィモカプセル 40mg

レットヴィモカプセル 80mg

1.7 同種同効品一覧表

日本イーライリリー株式会社

目次

1.7 同種同効品一覧表.....	1
-------------------	---

1.7 同種同効品一覧表

本申請品目は、RET（Rearranged during Transfection）受容体型チロシンキナーゼに対する選択的阻害剤であり、「RET 融合遺伝子陽性の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」を予定効能・効果としている。現在の治療では、RET 融合遺伝子又は RET 遺伝子変異の有無にかかわらず、同様の治療が実施されている。本剤が適応となる甲状腺癌又は甲状腺髄様癌に使用される薬剤を、同種同効品として選定した。これらの効能又は効果等を、セルペルカチニブの案と共に表 1.7-1 に示す（2021 年 12 月 1 日現在）。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

販売名	レットヴィモカブセル 40mg レットヴィモカブセル 80mg	カプレルサ錠 100mg	レンビマカブセル 4mg レンビマカブセル 10mg	ネクサバル錠 200mg
一般名	セルペルカチニブ	バンデタニブ	レンバチニブメシル酸塩	ソラフェニブトシル酸塩
会社名	日本イーライリリー株式会社	サノフィ株式会社	エーザイ株式会社	バイエル薬品株式会社
効能又は効果	○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	根治切除不能な甲状腺髄様癌	〈レンビマカブセル 4mg〉 根治切除不能な甲状腺癌 〈レンビマカブセル 10mg〉 根治切除不能な甲状腺癌	○根治切除不能な甲状腺癌
添付文書改訂日	-	2021 年 11 月改訂	2021 年 3 月改訂	2019 年 9 月改訂

貯 法：室温保存

有効期間：4年

抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼ阻害剤

バンデタニブ製剤

劇薬、処方箋医薬品：注意-医師等の処方箋により使用すること

カプレルサ[®]錠100mg

Caprelsa[®] Tablets

承認番号	22700AMX01003
販売開始	2015年12月

D9018608

Caprelsa[®]

SANOFI

1. 警告

- 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本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本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例が報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、疲労等）の確認、胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.1、9.1.1、11.1.1 参照]
- 1.3 QT間隔延長があらわれることがあるので、定期的な心電図検査及び電解質検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤と併用する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。[2.2、7.1、8.2、9.1.2、10.2、11.1.2 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 先天性QT延長症候群のある患者 [QT間隔延長が増悪するおそれがある。] [1.3、8.2、9.1.2、10.2、11.1.2 参照]
- 2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分	1錠中 バンデタニブ100mg
添加剤	リン酸水素カルシウム水和物、結晶セルロース、クロスポビドン、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール300、酸化チタン

3.2 製剤の性状

色・剤形	白色のフィルムコーティング錠
外形	
直径 (mm)	約8.5
厚さ (mm)	約3.9
質量 (g)	約0.26
識別コード	Z100

4. 効能又は効果

根治切除不能な甲状腺腫瘍

6. 用法及び用量

通常、成人にはバンデタニブとして1回300mgを1日1回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 副作用により本剤を減量、休薬又は中止する場合には、副作用の症状、重症度に応じて以下の基準を考慮すること。[1.3、

8.2、11.1.2 参照]

	休薬・減量基準	投与量調節
QT間隔延長	500msecを超えるQTcB	QTcBが480msec以下に軽快するまで本剤を休薬し、再開する場合には休薬前の投与量から減量すること。本剤を休薬し、6週間以内に480msec以下に軽快しない場合には、本剤の投与を中止すること。
その他の副作用	グレード3以上	回復又はグレード1に軽快するまで本剤を休薬し、再開する場合には休薬前の投与量から減量すること。

グレードはCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ver.4に準じる。

- 7.2 本剤を減量する場合には、1日1回200mgに減量し、その後必要であれば100mgに減量すること。

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

8. 重要な基本的注意

- 8.1 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認、定期的な胸部画像検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて動脈血酸素分圧（PaO₂）、動脈血酸素飽和度（SpO₂）、肺泡気動脈血酸素分圧較差（A-aDO₂）、肺拡散能力（DLco）等の検査を行うこと。[1.2、9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.2 QT間隔延長があらわれることがあるので、投与開始前及び投与中は定期的に心電図検査及び電解質検査（カリウム、マグネシウム、カルシウム等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて電解質を補正すること。[1.3、2.2、7.1、9.1.2、10.2、11.1.2 参照]
- 8.3 重篤な心障害があらわれることがあるので、投与開始前及び投与中はこれらの症状の発現状況・重篤度等に応じて適宜心機能検査（心エコー等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.3、11.1.3 参照]
- 8.4 血圧の上昇があらわれることがあるので、投与開始前及び投与中は定期的に血圧測定を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.4、11.1.7 参照]
- 8.5 肝障害があらわれることがあるので、投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.11 参照]
- 8.6 手足症候群、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑等の皮膚障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて皮膚科を受診するよう、患者に指導すること。[11.1.5 参照]
- 8.7 創傷治癒を遅らせる可能性があるため、外科的処置が予定されている場合には、外科的処置の前に本剤の投与を中断すること。外科的処置後の投与再開は、患者の状態に応じて判断すること。
- 8.8 霧視等の重篤な眼障害があらわれることがあるので、投与中は定期的に眼の異常の有無を確認すること。異常が認めら

れた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。

8.9 疲労、霧視等があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。

8.10 定期的に血清カルシウム濃度を測定すること。[11.1.10 参照]

8.11 定期的に甲状腺刺激ホルモン濃度を測定すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が増悪又は発現するおそれがある。[1.2、8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者

QT間隔延長が起こるおそれがある。[1.3、2.2、8.2、10.2、11.1.2 参照]

9.1.3 心不全症状のある患者又はその既往歴のある患者

症状が増悪するおそれがある。[8.3、11.1.3 参照]

9.1.4 高血圧症の患者

高血圧が増悪するおそれがある。[8.4、11.1.7 参照]

9.2 腎機能障害患者

本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇することが報告されている。[16.6.1 参照]

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット）で胎児死亡、胎児発育遅延、心血管系の奇形等が報告されている。[2.3、9.4 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

本剤はCYP3A4の基質となる。また、本剤は有機カチオントランスポーター2（OCT2）及びP-糖蛋白を阻害することが示されている。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗不整脈剤 キニジン プロカインアミド ジソピラミド等 QT間隔延長を起こすおそれがある他の薬剤 オンダンセトロン クラリスロマイシン ハロペリドール等 [1.3、2.2、8.2、9.1.2、11.1.2 参照]	QT間隔延長を起こす又は悪化させるおそれがあるので、QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤と併用する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強するおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A誘導剤 フェニトイン カルバマゼピン リファンピシン バルビツール酸系薬物 セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等 [16.7.1 参照]	CYP3A誘導剤との併用により、本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。	本剤の代謝には主にCYP3A4が関与しているため、左記薬剤のようなCYP3A誘導剤との併用で、本剤の代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。
OCT2の基質となる薬剤 メトホルミン等 [16.7.2 参照]	OCT2基質との併用により、OCT2基質の血漿中濃度が上昇するおそれがある。	本剤はOCT2の阻害剤であるため、OCT2基質との併用によりOCT2基質の血漿中濃度が増加する可能性がある。
P-糖蛋白の基質となる薬剤 ジゴキシン アリスキレン フェキシソフェナジン サキサグリブチン シタグリブチン等 [16.7.3 参照]	P-糖蛋白基質との併用により、P-糖蛋白基質の血漿中濃度が上昇するおそれがある。	本剤はP-糖蛋白の阻害剤であることから、本剤とP-糖蛋白基質との併用によりP-糖蛋白基質の血漿中濃度が増加する可能性がある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患（0.4%）

間質性肺疾患（間質性肺炎、肺臓炎、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群等）があらわれることがある。[1.2、8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 QT間隔延長（13.9%）、心室性不整脈（Torsade de pointesを含む）（頻度不明）

[1.3、2.2、7.1、8.2、9.1.2、10.2 参照]

11.1.3 心障害（6.1%）

頻脈性不整脈（心房細動、頻脈等）、心不全等の心障害があらわれることがある。[8.3、9.1.3 参照]

11.1.4 重度の下痢（9.4%）

脱水、電解質異常等の異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。

11.1.5 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）、多形紅斑（頻度不明）

[8.6 参照]

11.1.6 重度の皮膚障害（20.4%）

光線過敏反応、発疹、皮膚潰瘍等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

11.1.7 高血圧

高血圧（27.3%）、血圧上昇（1.2%）、高血圧クリーゼ（1.2%）等があらわれることがある。必要に応じて降圧剤の投与等を行うとともに、重症、持続性又は通常の降圧治療でコントロールできない高血圧があらわれた場合には本剤の休薬を行うこと。また、高血圧クリーゼがあらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.4、9.1.4 参照]

11.1.8 可逆性後白質脳症候群（頻度不明）

痙攣、頭痛、視覚障害、錯乱、皮質盲等が認められた場合には投与を中止し、血圧のコントロール等の適切な処置を行うこと。

11.1.9 腎障害

腎不全（0.4%）、蛋白尿（9.8%）等があらわれることがある。

11.1.10 低カルシウム血症（6.1%）

異常が認められた場合には、カルシウム剤やビタミンD製剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.10 参照]

11. 1. 11 肝障害

ALT増加（3.3%）、AST増加（3.7%）、血中ビリルビン増加（頻度不明）等があらわれることがある。[8.5 参照]

11. 1. 12 出血

鼻出血（4.9%）、血尿（0.4%）、くも膜下出血（頻度不明）等があらわれることがある。

11. 1. 13 消化管穿孔

小腸穿孔（0.4%）等があらわれることがある。

11. 2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満
皮膚	皮膚症状（発疹、 ざ瘡、皮膚乾燥、 皮膚炎、そう痒 症等）	手掌・足底発赤知 覚不全症候群、脱 毛症、爪の障害	長睫毛症、擦過 傷、メラノサイト 性母斑、毛髮成長 異常、毛質異常、 多汗症、寝汗
消化器	下痢、悪心、食 欲減退	消化不良、嘔吐、 腹痛、便秘、嚥下 障害、口内炎、口 内乾燥	脾炎、腹部膨満、 唾液欠乏、放屁、 胃腸音異常
呼吸器		咳嗽、呼吸困難、 発声障害	鼻乾燥
筋・骨格系		無力症、関節炎、 筋骨格系胸痛、筋 痙攣	筋力低下
血液		ヘモグロビン増加、 リンパ球減少症	貧血
内分泌		甲状腺機能低下症	
精神神経系		頭痛、睡眠障害（不 眠症、嗜眠等）、 うつ病、味覚異常、 聴力低下、ニュー ロパチー、めまい、 錯感覚、振戦、神 経過敏、注意力障 害、不安、性欲減 退	口の感覚鈍麻、知 覚過敏、感覚鈍麻
眼	角膜混濁	結膜炎、眼乾燥、 視力障害、霧視	眼の障害、眼瞼浮 腫、緑内障、羞明、 光視症、マイボーム 腺機能不全
その他	疲労	体重減少、脱水、 体重増加、疼痛、 はてり、潮紅、全 身健康状態低下、 低カリウム血症、 低マグネシウム血 症、尿意切迫、発 熱、浮腫	虚血性脳血管障 害、狭心症、治癒 不良、粘膜の炎 症、低ナトリウム 血症、意識消失、 頻尿、末梢冷感

14. 適用上の注意

14. 1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15. 2 非臨床試験に基づく情報

ラット反復投与毒性試験において、ヒトにおける曝露量よりも低い曝露量で、肺、肝臓、腎臓、脾臓等にリン脂質症に関連する所見（ミエリンの渦状形成による細胞質の空胞化）が認められた。

16. 薬物動態

16. 1 血中濃度

16. 1. 1 単回投与

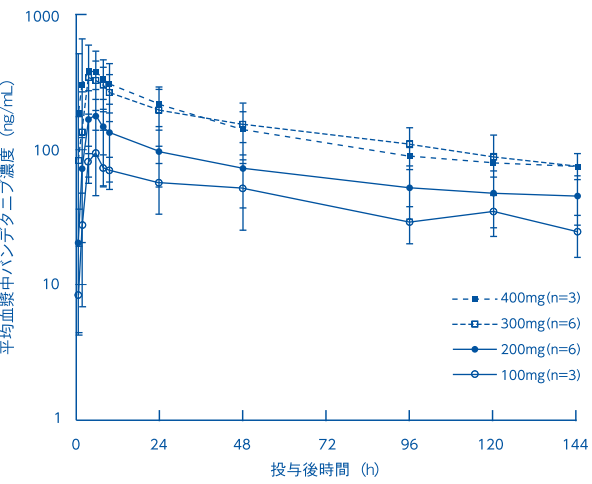
日本人固形癌患者18例において本剤100、200、300及び400mg^{注4)}を単回経口投与したとき、最高血漿中濃度は投与4～6時間後に認められ、その後、血漿中濃度は2相性の消失を示した。C_{max}及びAUC_{0-∞}は100～400mgの用量範囲で、ほぼ用量に比例

して増加した¹⁾。

日本人固形癌患者に本剤100、200、300及び400mg^{注4)}を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

用量 ^{注4)} (mg/日)	症例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{注1)} (h)	AUC _{0-∞} (μg・h/mL)	t _{1/2} (h)
100	3	103±42.0	6	10.1±3.53	115±46.0
200	6	186±91.6	4	16.8±6.94	101±14.1
300	6	392±198	5	29.4±11.8	90.2±13.7
400	3	447±240	6	32.1±4.66	114±44.7

注1) 中央値



バンデタニブ100、200、300及び400mg^{注4)}を単回経口投与後の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

16. 1. 2 反復投与

日本人固形癌患者において本剤100、200、300及び400mg^{注4)}を1日1回28日間反復経口投与したとき、血漿中バンデタニブ濃度は投与開始後28日以降に定常状態に到達すると考えられた¹⁾。

日本人固形癌患者に本剤100、200、300及び400mg^{注4)}を1日1回28日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

用量 ^{注4)} (mg/日)	症例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{注2)} (h)	AUC ₀₋₂₄ (μg・h/mL)	累積係数 ^{注3)}
100	3	1200±583	4	20.5±5.00	14.2±1.8
200	4	922±259	6	18.3±5.71	6.2±1.9
300	3	1580±302	6	29.9±4.60	5.3±1.2
400	1	2050	4	44.6	6.5

注2) 中央値

注3) 累積係数=28日目のAUC₀₋₂₄/1日目のAUC₀₋₂₄

16. 2 吸収

16. 2. 1 食事の影響

健康被験者16例を対象に、本剤300mgを食後に投与したとき、本剤のAUCには食事による影響は認められなかった。本剤のC_{max}には、空腹時投与に比べ、食後投与で僅かな（11%）減少が認められた²⁾（外国人データ）。

16. 3 分布

本薬はヒト血清アルブミン及びヒトα₁-酸性糖蛋白に結合し、蛋白結合率は約90%である³⁾（*in vitro*）。

16. 4 代謝

健康男性被験者4例に¹⁴C標識バンデタニブ800mgを単回経口投与したとき、血漿、尿及び糞中に、バンデタニブのN-オキシド体及びN-脱メチル体が検出された。尿及び糞中には少量のグルクロン酸抱合体も認められた²⁾（外国人データ）。N-脱メチル体は主にCYP3A4により生成し、N-オキシド体はフラビン含有モノオキシゲナーゼ（FMO1及びFMO3）により生成した^{4,5)}（*in vitro*）。

16.5 排泄

健康男性被験者4例に¹⁴C標識バンデタニブ800mgを単回経口投与したとき、投与後21日までの総放射能排泄率は約69%であった。糞及び尿中にはそれぞれ投与した放射能の約44%及び25%が排泄された²⁾ (外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害を有する被験者における薬物動態

クレアチニンクリアランス (CrCL) に基づく軽度 (CrCL: 50mL/min以上80mL/min以下)、中等度 (CrCL: 30mL/min以上50mL/min未満) 及び重度 (CrCL: 30mL/min未満) の腎機能障害者、並びに健康被験者 (CrCL: 80mL/min超) の計32例を対象に、本剤800mg^{注4)}を単回経口投与した。軽度、中等度及び重度腎機能障害者では、腎機能が正常な健康被験者に比べ、バンデタニブのAUCはそれぞれ46% (軽度)、62% (中等度) 及び79% (重度) と高値を示した。一方、バンデタニブのC_{max}は軽度、中等度及び重度腎機能障害者では、腎機能が正常な健康被験者に比べ、それぞれ7% (軽度)、9% (中等度) 及び11% (重度) 高値を示したが、明らかな差異は認められなかった⁶⁾ (外国人データ)。^{9.2 参照}

16.6.2 肝機能障害を有する被験者における薬物動態

軽度 (Child-Pugh分類A)、中等度 (Child-Pugh分類B) 及び重度 (Child-Pugh分類C) の肝機能障害者並びに健康被験者の計30例に、本剤800mg^{注4)}を単回経口投与した。バンデタニブのAUCには、健康被験者といずれの肝機能障害者との間で差は認められなかった。一方、バンデタニブのC_{max}には、健康被験者と軽度あるいは中等度肝機能障害者の間に差は認められなかったものの、健康被験者に比べ、重度肝機能障害者ではC_{max}は29%低かった⁷⁾ (外国人データ)。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 リファンピシン (CYP3A誘導剤) との併用による影響

健康被験者16例を対象に、バンデタニブ300mg及びリファンピシン600mg/日を併用投与したとき、バンデタニブ単独投与に比べ、バンデタニブのAUCは40%減少した。バンデタニブのC_{max}には、リファンピシン併用による影響は認められなかった⁸⁾ (外国人データ)。^{10.2 参照}

16.7.2 メトホルミン (OCT2基質) との併用による影響

健康被験者14例を対象に、メトホルミン1000mg及びバンデタニブ800mg^{注4)}を併用投与したとき、メトホルミン単独投与に比べ、メトホルミンのAUC及びC_{max}はそれぞれ74%及び50%増加し、メトホルミンの腎クリアランスは52%減少した⁹⁾ (外国人データ)。^{10.2 参照}

16.7.3 ジゴキシシン (P-糖蛋白基質) との併用による影響

健康被験者14例を対象に、ジゴキシシン0.25mg及びバンデタニブ300mgを併用投与したとき、ジゴキシシン単独投与に比べ、ジゴキシシンのAUC及びC_{max}はそれぞれ23%及び29%増加した⁹⁾ (外国人データ)。^{10.2 参照}

16.7.4 イトラコナゾール (CYP3A阻害剤) との併用による影響

健康被験者15例を対象に、バンデタニブ300mg及びイトラコナゾール200mg/日を併用投与したとき、バンデタニブ単独投与時に比べ、バンデタニブのAUCは9%増加した。バンデタニブのC_{max}には、イトラコナゾール併用による影響は認められなかった⁸⁾ (外国人データ)。

16.7.5 ミダゾラム (CYP3A基質) との併用による影響

健康被験者17例を対象に、バンデタニブ800mg^{注4)}及びミダゾラム7.5mgを併用投与したとき、バンデタニブはミダゾラムの曝露量に影響を及ぼさなかった⁹⁾ (外国人データ)。

16.7.6 CYP1A2及び2C9に対するバンデタニブの誘導作用

CYP1A2及び2C9に対するバンデタニブの誘導作用を評価した結果、バンデタニブはCYP1A2及び2C9を誘導することが示された (*in vitro*)。CYP1A2及び2C9に対する誘導作用は、陽性対照で認められた誘導作用のそれぞれ28%及び38% (いずれも最大値) である¹⁰⁾。

16.7.7 乳癌耐性タンパク (BCRP) に対するバンデタニブの阻害作用

バンデタニブはBCRPを若干阻害する (IC₅₀値: 11.9µg/mL) ことが示された¹¹⁾ (*in vitro*)。

注4) 本剤の承認用量は300mg/日である。

17. 臨床成績

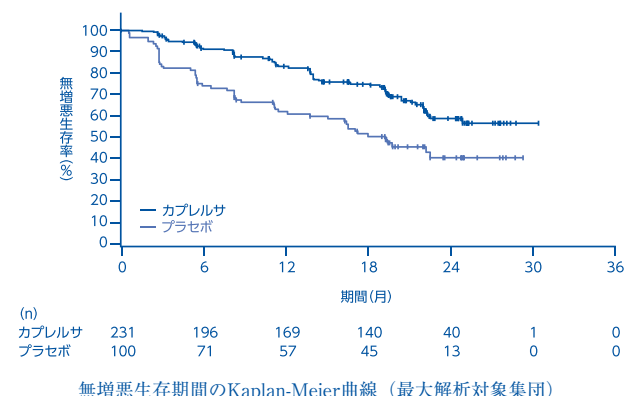
17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第1/2相試験

根治切除不能な甲状腺髄様癌の日本人患者14例を対象として、本剤300mg/日^{注1)}の安全性及び忍容性を検討する非盲検による第1/2相試験を実施した。有効性解析対象集団13例における客観的奏効率は38.5% (5/13例) であった。副作用は100% (14例全例) に認められ、主な副作用は、下痢71.4% (10例)、高血圧64.3% (9例) 及び発疹42.9% (6例) であった¹²⁾。

17.1.2 海外第3相試験

根治切除不能な甲状腺髄様癌患者 (本剤群231例、プラセボ群100例) を対象として、本剤300mg/日の有効性及び安全性をプラセボと比較する二重盲検無作為化比較第3相試験を実施した。主要評価項目である画像中央判定に基づく無増悪生存期間の最終解析結果 (中央値 [95%信頼区間]) は、本剤群でNE^{注2)} [24.9~NE] カ月、プラセボ群で19.3 [15.1~NE] カ月であり、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比0.46、95%信頼区間0.31~0.69、p=0.0001 [ログランク検定]、2009年7月31日データカットオフ)。副作用は本剤群96.1% (222/231例) に認められ、主な副作用は、下痢46.8% (108例)、発疹42.4% (98例)、高血圧24.7% (57例)、悪心23.4% (54例)、ざ瘡18.6% (43例) 及び疲労18.6% (43例) であった^{13, 14)}。



17.3 その他

17.3.1 QT間隔に及ぼす影響

健康被験者24例を対象に、バンデタニブ700mg^{注3)}を単独投与したときQT間隔の延長 (11.4ms) が認められた。また、バンデタニブと5HT₃拮抗薬であるオンダンセトロン32mgを併用投与したとき、バンデタニブ単独投与に比べてさらにQT間隔が延長 (10.8ms) することが示された¹⁵⁾ (外国人データ)。

注1) 中等度腎機能障害患者では200mg/日

注2) Not Estimable (推定不可)

注3) 本剤の承認用量は300mg/日である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 ヒト甲状腺髄様癌由来細胞株のVEGFR-2、EGFR、RET等のチロシンキナーゼのリン酸化を阻害することにより、細胞増殖を抑制した¹⁶⁾。

18.1.2 ヒト臍帯血管内皮細胞 (HUVEC) のVEGFR-2及びEGFRのチロシンキナーゼのリン酸化を阻害し、VEGF又はEGF刺激によるHUVECの増殖を抑制した^{17, 18)}。

18.1.3 ヒト肺癌由来Calu-6細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、バンデタニブによる腫瘍組織内の血管内皮細胞減少及び腫瘍細胞壊死の増加が認められた。ヒト肺癌由来A549細胞株を皮内移植したヌードマウスにおいて、バンデタニブ

による腫瘍血管新生阻害が認められた¹⁸⁾。

18.2 抗腫瘍効果

18.2.1 In vitro

RET遺伝子変異を有するヒト甲状腺髄様癌由来TT及びMZ-CRC-1細胞株（それぞれC634W及びM918T変異）の増殖を抑制した¹⁶⁾。

18.2.2 In vivo

TT細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて腫瘍増殖を抑制した¹⁶⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：バンデタニブ（Vandetanib）（JAN）

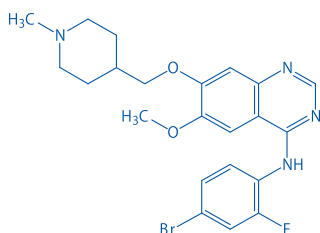
化 学 名：N-(4-bromo-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]quinazolin-4-amine

分 子 式：C₂₂H₂₄BrFN₄O₂

分 子 量：475.35

性 状：本品は白色の粉末である。

化学構造式：



21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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

22. 包装

50錠 [10錠 (PTP) × 5]

23. 主要文献

- 1) Tamura, T., et al. : J. Thorac. Oncol. 2006 ; 1 (9) : 1002-1009
- 2) Martin, P., et al. : Clin. Ther. 2012 ; 34 (1) : 221-237
- 3) 社内資料：血漿蛋白結合率、2000（2015年9月28日承認、CTD2.7.2.2）
- 4) 社内資料：チトクロームP450による代謝、2004（2015年9月28日承認、CTD2.7.2.2）
- 5) 社内資料：フラビン含有モノオキシゲナーゼによる代謝、2004（2015年9月28日承認、CTD2.7.2.2）
- 6) 社内資料：腎機能障害者における薬物動態試験、2009（2015年9月28日承認、CTD2.7.2.3）
- 7) 社内資料：肝機能障害者における薬物動態試験、2009（2015年9月28日承認、CTD2.7.2.3）
- 8) Martin, P., et al. : Drugs R D, 2011 ; 11 (1) : 37-51
- 9) Johansson, S., et al. : Clin. Pharmacokinet. 2014 ; 53 : 837-847
- 10) 社内資料：チトクロームP450に及ぼす本剤の酵素誘導作用、2007（2015年9月28日承認、CTD2.7.2.3）
- 11) 社内資料：各種トランスポーターに及ぼす本剤の阻害作用、2008（2015年9月28日承認、CTD2.7.2.2）
- 12) 社内資料：甲状腺髄様癌患者を対象とした国内第1/2相臨床試験（2015年9月28日承認、CTD2.7.6.2）
- 13) Wells, S.A., et al. : J. Clin. Oncol. 2012 ; 30 (2) : 134-141

14) 社内資料：甲状腺髄様癌患者を対象とした海外第3相臨床試験（2015年9月28日承認、CTD2.7.6.2）

15) 社内資料：本薬及びオンダンセトロンによる心筋の再分極に対する薬力学的作用、2004（2015年9月28日承認、CTD2.7.2.3）

16) Vitagliano, D., et al. : Endocrine-Related Cancer, 2011 ; 18 : 1-11

17) Brave, S.R., et al. : Int. J. Oncol., 2011 ; 39 : 271-278

18) Wedge, S.R., et al. : Cancer Res., 2002 ; 62 : 4645-4655

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社

コールセンター くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

フリーダイヤル 0120-109-905 FAX (03) 6301-3010

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

貯 法：室温保存
有効期間：4年

	カプセル4mg	カプセル10mg
承認番号	22700AMX00640000	22700AMX00641000
販売開始	2015年5月	2015年5月

抗悪性腫瘍剤
レンパチニブメシル酸塩製剤

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

レンビマ[®]カプセル 4mg
レンビマ[®]カプセル 10mg
Lenvima[®] capsules

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用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本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	レンビマカプセル4mg	レンビマカプセル10mg
有効成分	1カプセル中 レンパチニブメシル酸塩 4.90mg（レンパチニブとして4mg）	1カプセル中 レンパチニブメシル酸塩 12.25mg（レンパチニブとして10mg）
添加剤	結晶セルロース、タルク、沈降炭酸カルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、D-マンニトール、ラウリル硫酸ナトリウム	結晶セルロース、タルク、沈降炭酸カルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、D-マンニトール、ラウリル硫酸ナトリウム

3.2 製剤の性状

販売名	レンビマカプセル4mg	レンビマカプセル10mg
剤形	硬カプセル	硬カプセル
識別コード	LENV 4mg	LENV 10mg
外形		
全長 (mm)	14.3	14.3
質量 (mg)	137	137
号数	4	4
色	カプセル 上半分：黄赤色不透明 下半分：黄赤色不透明 内容物 白色の顆粒	カプセル 上半分：黄赤色不透明 下半分：黄色不透明 内容物 白色の顆粒

* 4. 効能又は効果

〈レンビマカプセル4mg〉

根治切除不能な甲状腺癌、切除不能な肝細胞癌、切除不能な胸腺癌

〈レンビマカプセル10mg〉

根治切除不能な甲状腺癌、切除不能な胸腺癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈根治切除不能な甲状腺癌〉

- 5.1 放射性ヨウ素による治療歴のない分化型甲状腺癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
5.2 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
[17.1.1、17.1.2参照]

〈切除不能な肝細胞癌〉

- 5.3 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法／肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
5.4 臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
[17.1.3参照]

〈切除不能な胸腺癌〉

- * 5.5 本剤の術前補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。
* 5.6 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
[17.1.4参照]

* 6. 用法及び用量

	効能又は効果	用法及び用量
レンビマカプセル4mg レンビマカプセル10mg	根治切除不能な甲状腺癌 切除不能な胸腺癌	通常、成人にはレンパチニブとして1日1回24mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
レンビマカプセル4mg	切除不能な肝細胞癌	通常、成人には体重にあわせてレンパチニブとして体重60kg以上の場合は12mg、体重60kg未満の場合は8mgを1日1回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

- 7.1 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
〈根治切除不能な甲状腺癌、切除不能な胸腺癌〉
* 7.2 副作用があらわれた場合は、症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮して、本剤を減量、休業又は中止すること。減量して投与を継続する場合には、1日1回20mg、14mg、10mg、8mg又は4mgに減量すること。

減量、休薬及び中止基準		
副作用	程度*	処置
高血圧 [8.1、9.1.1、11.1.1参照]	収縮期血圧140mmHg以上又は拡張期血圧90mmHg以上のとき	本剤の投与を継続し、降圧剤の投与を行う。
	降圧治療にも係らず、収縮期血圧160mmHg以上又は拡張期血圧100mmHg以上のとき	収縮期血圧150mmHg以下及び拡張期血圧95mmHg以下になるまで本剤を休薬し、降圧剤による治療を行う。 本剤の投与を再開する場合、1段階減量する。
上記以外の副作用	Grade 4の副作用が発現した場合	本剤の投与を中止する。
	忍容性がないGrade 2又はGrade 3の副作用が発現した場合	本剤の投与開始前の状態又はGrade 1以下に回復するまで休薬する（悪心・嘔吐・下痢に対しては休薬の前に適切な処置を行い、コントロールできない場合に本剤を休薬すること）。 本剤の投与を再開する場合、1段階減量する。
	Grade4 の副作用が発現した場合 (生命を脅かさない臨床検査値異常の場合は、Grade 3の副作用と同じ処置とする)	本剤の投与を中止する。

*: GradeはCTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.0に準じる。

〈切除不能な肝細胞癌〉

- 7.3 臨床試験において、中等度（Child-Pughスコア7～8）の肝機能障害を有する肝細胞癌患者に対する最大耐用量は1日1回8mgであることが確認されている。[9.3.2参照]
- 7.4 副作用があらわれた場合は、症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮して、本剤を減量、休薬又は中止すること。

減量段階基準			
開始用量	1段階減量	2段階減量	3段階減量
12mgを1日1回投与	8mgを1日1回投与	4mgを1日1回投与	4mgを隔日投与
8mgを1日1回投与	4mgを1日1回投与	4mgを隔日投与	投与を中止する

減量、休薬及び中止基準		
副作用	程度*	処置
高血圧 [8.1、9.1.1、11.1.1参照]	収縮期血圧140mmHg以上又は拡張期血圧90mmHg以上のとき	本剤の投与を継続し、降圧剤の投与を行う。
	降圧治療にも係らず、収縮期血圧160mmHg以上又は拡張期血圧100mmHg以上のとき	収縮期血圧150mmHg以下及び拡張期血圧95mmHg以下になるまで本剤を休薬し、降圧剤による治療を行う。 本剤の投与を再開する場合、1段階減量する。
	Grade 4の副作用が発現した場合	本剤の投与を中止する。
血液毒性及び蛋白尿 [8.2、8.3、11.1.7、11.1.13参照]	Grade 3の副作用が発現した場合 (臨床的に意義がない臨床検査値異常の場合を除く)	本剤の投与開始前の状態又はGrade 2以下に回復するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合、初回の副作用発現時は減量せず、2回目以降の副作用発現時は1段階減量する。
	Grade 4の副作用が発現した場合	本剤の投与開始前の状態又はGrade 2以下に回復するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合、1段階減量する。

副作用	程度*	処置
上記以外の副作用	忍容性がないGrade 2の副作用が発現した場合	本剤の投与開始前の状態若しくはGrade 1以下に回復するまで休薬する、又は本剤の投与量を1段階減量して投与を継続する（悪心・嘔吐・下痢・甲状腺機能低下に対しては休薬又は減量の前に適切な処置を行い、コントロールできない場合に本剤を休薬又は減量すること）。 本剤の投与を再開する場合、1段階減量する。
	Grade 3の副作用が発現した場合 (臨床的に意義がない臨床検査値異常の場合を除く)	本剤の投与開始前の状態又はGrade 1以下に回復するまで休薬する（悪心・嘔吐・下痢・甲状腺機能低下に対しては休薬の前に適切な処置を行い、コントロールできない場合に本剤を休薬すること）。 本剤の投与を再開する場合、1段階減量する。
	Grade 4の副作用が発現した場合 (生命を脅かさない臨床検査値異常の場合、Grade 3の副作用と同じ処置とする)	本剤の投与を中止する。

*: GradeはCTCAE version 4.0に準じる。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 血圧の上昇が認められることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に血圧測定を行うこと。[7.2、7.4、9.1.1、11.1.1参照]
- 8.2 蛋白尿があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に尿蛋白を観察すること。[7.4、11.1.7参照]
- 8.3 骨髄抑制があらわれることがあるので、定期的に血液学的検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[7.4、11.1.13参照]
- 8.4 肝障害があらわれることがあるので、本剤の投与期間中は定期的に肝機能検査、血中アンモニア値の測定を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5参照]
- 8.5 心機能不全があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に心エコー、十二誘導心電図検査等の心機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.10参照]
- 8.6 創傷治癒を遅らせる可能性があるため、外科的処置が予定されている場合には、外科的処置の前に本剤の投与を中断すること。外科的処置後の投与再開は、患者の状態に応じて判断すること。[9.1.4、11.1.15参照]
- 8.7 疲労、無力症、めまい、筋痙縮等があらわれることがあるため、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。
- 8.8 定期的に血清カルシウム濃度を測定すること。[11.1.14参照]
- *8.9 甲状腺機能低下があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.17参照]

〈根治切除不能な甲状腺癌〉

- 8.10 本剤投与前には頸動脈・静脈等への腫瘍浸潤を十分確認するとともに、本剤の投与期間中は患者の状態の観察や瘻孔形成の有無の確認を十分に行うこと。[9.1.5、11.1.2参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 高血圧症の患者

高血圧が悪化するおそれがある。[7.2、7.4、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 脳転移のある患者

転移部位からの出血があらわれるおそれがある。[11.1.2参照]

9.1.3 血栓塞栓症又はその既往歴のある患者

血栓塞栓症が悪化又は再発するおそれがある。[11.1.3、11.1.4参照]

9.1.4 外科的処置後、創傷が治癒していない患者

創傷治癒遅延があらわれることがある。[8.6、11.1.15参照]

9.1.5 頸動脈・静脈等への腫瘍浸潤のある患者

腫瘍縮小・壊死に伴う頸動脈露出、頸動脈出血、腫瘍出血があらわれることがある。なお、甲状腺未分化癌患者では、頸動脈・静脈への腫瘍浸潤例が多いので、特に注意すること。[8.10、11.1.2参照]

9.1.6 肺転移を有する患者

気胸が発現するおそれがある。[11.1.8参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇するとの報告がある。なお、重度の肝機能障害を有する肝細胞癌患者に対する臨床試験は実施していない。[16.6.2参照]

9.3.2 中等度の肝機能障害のある肝細胞癌患者

減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。なお、中等度（Child-Pughスコア9）の肝機能障害を有する肝細胞癌患者に対する臨床試験は実施していない。[7.3参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5、15.2.1参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。外国臨床試験において、本剤の投与終了後に妊娠が判明し、自然流産となったことが報告されている。ラット及びウサギにおいて胚毒性・催奇形性が報告されている。なお、ラットでは臨床曝露量以下で認められた。[2.2、9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ラットにおいて乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。幼若ラットを用いた反復投与毒性試験において、切歯の異形成及び骨の短小など成長を阻害する影響が認められ、成熟ラットに比較し、致死量での死亡がより早期にみられた。[15.2.2参照]

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすい。

10. 相互作用

本剤はP糖蛋白（P-gp）及びCYP3Aの基質となる。[16.4参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
P-gp阻害剤 ケトコナゾール イトラコナゾール リファンピシン アミオダロン クラリスロマイシン シクロスポリン キニジン ベラパミル等 [16.7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	これらの薬剤が消化管のP-gp活性を阻害することによる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A／P-gp誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート） 含有食品等 [16.7.2参照]	本剤の血中濃度が低下する可能性がある。	これらの薬剤がCYP3A及びP-gp等を誘導することによる。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

* 11.1.1 高血圧

高血圧（56.0％）、高血圧クリーゼ（頻度不明）等があらわれることがある。必要に応じて降圧剤の投与を行うなど適切な処置を行うこと。重症、持続性あるいは通常の降圧治療でコントロールできない高血圧があらわれた場合には、減量、休薬又は投与を中止すること。また、高血圧クリーゼがあらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[7.2、7.4、8.1、9.1.1参照]

* 11.1.2 出血（16.2％）

鼻出血、血尿、咯血、肺出血、消化管出血、脳出血、腫瘍出血等の出血があらわれることがある。また、甲状腺癌患者において、腫瘍縮小・壊死に伴う頸動脈露出、頸動脈出血、腫瘍出血があらわれることがある。頸動脈露出部位や皮膚瘻形成部位より大量出血した例が認められており、気管瘻や食道瘻を形成している場合には、咯血や吐血のおそれがある。重篤な出血があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.10、9.1.2、9.1.5参照]

* 11.1.3 動脈血栓塞栓症（2.2％）

心筋梗塞、脳血管発作、脾臓梗塞等の動脈血栓塞栓症があらわれることがある。[9.1.3参照]

* 11.1.4 静脈血栓塞栓症（2.2％）

肺塞栓症、深部静脈血栓症、網膜静脈血栓症、門脈血栓症等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。[9.1.3参照]

* 11.1.5 肝障害

AST、ALT等の上昇を伴う肝障害（18.2％）、アルブミン低下（6.9％）、肝性脳症（2.3％）、肝不全（0.7％）等があらわれることがある。[8.4参照]

* 11.1.6 急性胆嚢炎（0.5％）

無石胆嚢炎を含む急性胆嚢炎があらわれることがあり、胆嚢穿孔に至った例も報告されている。

* 11.1.7 腎障害

蛋白尿（32.2％）、腎機能障害（1.3％）、腎不全（0.4％）、ネフローゼ症候群（0.2％）等があらわれることがある。[7.4、8.2参照]

* 11.1.8 消化管穿孔、瘻孔形成、気胸

腸管穿孔（0.1％）、痔瘻（0.1％）、腸膀胱瘻（0.1％）、気胸（0.2％）等があらわれることがある。[9.1.6参照]

* 11.1.9 可逆性後白質脳症症候群（0.2％）

痙攣、頭痛、錯乱、視覚障害、皮質盲等が認められた場合には投与を中止し、血圧のコントロールを含め、適切な処置を行うこと。

* 11.1.10 心障害

心電図QT延長（5.1％）、駆出率減少（1.6％）、心房細動・粗動（0.5％）、心不全（0.4％）等があらわれることがある。[8.5参照]

* 11.1.11 手足症候群（33.3％）

* 11.1.12 感染症

気道感染（1.7％）、肺炎（1.8％）、敗血症（0.6％）等があらわれることがある。

＊11.1.13 骨髓抑制

血小板減少（20.1％）、白血球減少（9.1％）、好中球減少（9.0％）、リンパ球減少（3.6％）、貧血（4.3％）等があらわれることがある。感染症、出血傾向等の発現に留意すること。[7.4、8.3参照]

＊11.1.14 低カルシウム血症（3.2％）

副甲状腺機能低下症の既往歴がある患者で高発現したことが報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、血清カルシウム濃度を確認し、カルシウム剤やビタミンD製剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.8参照]

11.1.15 創傷治癒遅延

治癒不良（0.4％）、創離開（0.1％）があらわれることがある。創傷治癒遅延があらわれた場合には、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止すること。[8.6、9.1.4参照]

＊11.1.16 間質性肺炎疾患（0.4％）

＊11.1.17 甲状腺機能低下（18.7％）[8.9参照]

11.2 その他の副作用

	30%以上	10～30%未満	5～10%未満	5%未満
＊消化器	下痢（42.1％）	悪心、口内炎、嘔吐、腹痛	口腔咽頭痛、口腔内乾燥、便秘、消化不良	嚥下障害、血中リパーゼの上昇、舌痛、血中アミラーゼの上昇、膵炎
＊全身症状	疲労	無力症、浮腫	発熱、疼痛	創傷
＊精神神経系		発声障害、頭痛	味覚異常、めまい	睡眠障害
＊代謝	食欲減退（37.6％）			脱水、血中コレステロールの上昇、血中カリウムの低下
＊筋骨格系		関節痛、筋肉痛		背部痛、筋痙縮、四肢痛
＊呼吸器				咳嗽
＊皮膚		発疹	脱毛症、皮膚病変、皮膚乾燥、皮膚炎	痒痒症
＊その他		体重減少		CRPの上昇

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

14.1.2 本剤は湿気に不安定なため、服用直前にPTPシートから取り出すよう指導すること。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 反復投与毒性試験（ラット、イヌ及びサル）の病理組織学的検査において、精巣（精上皮細胞の減少）及び卵巣（卵胞閉鎖）の変化が認められており、生殖機能に障害を及ぼす可能性が示唆されている。[9.4参照]

15.2.2 反復投与毒性試験において、ラット及びサル（成長板が残存する場合）に骨端軟骨成長板の肥厚が認められた。[9.7参照]

15.2.3 ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、副腎の出血（イヌ）及び副腎皮質壊死（ラット）が認められた。

16. 薬物動態

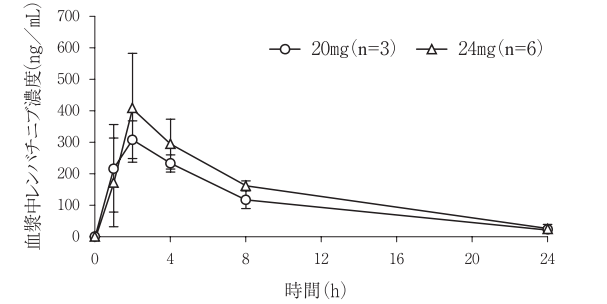
16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

＊(1) 固形がん患者

日本人固形がん患者9例に本剤20mg^(注)又は24mg^(注)を1日1回経口投与したときの、初回投与時の血漿中レンパチニブ濃度推移を以下の図に示した。初回投与時及び1日1回反復投与した

15日目の薬物動態パラメータを表に示した。レンパチニブのC_{max}及びAUC_(0-24h)には用量比例性が認められた。反復投与15日後の薬物動態は、初回投与の結果から推測可能であり、C_{max}及びAUC_(0-24h)の累積係数の平均値は、20mg投与群で1.27及び1.44、24mg投与群で1.42及び1.32であった¹⁾。



日本人固形がん患者に本剤を経口投与したときの血漿中レンパチニブ濃度（1日目）（平均値±標準偏差）

日本人固形がん患者に本剤を反復経口投与したときの血漿中レンパチニブの薬物動態パラメータ

		C _{max} (ng/mL)	AUC _(0-24h) (ng・h/mL)	t _{max} ^c (h)
20mg/日 ^(注)	1日目 (n=3)	309±60.1	2500±647	2 (2-2)
	15日目 (n=3)	415±267	3690±1790	2 (2-2)
24mg/日 ^(注)	1日目 (n=6)	418±167	3150±352 ^a	2 (2-4)
	15日目 (n=6)	518±209	4140±1350 ^b	2 (2-4)

平均値±標準偏差

a:n=4、b:n=5、c:中央値（最小値-最大値）

注）本剤の承認された用法及び用量は、「根治切除不能な甲状腺癌」、「切除不能な胸腺癌」は24mg/日、「切除不能な肝細胞癌」は体重60kg以上の場合は12mg/日、体重60kg未満の場合は8mg/日である。

(2) 肝細胞癌患者

国際共同第Ⅲ相試験において、日本人及び外国人肝細胞癌患者に開始用量として本剤8mg（体重60kg未満）又は12mg（体重60kg以上）を1日1回反復経口投与したときのレンパチニブの血漿中トラフ濃度を開始用量ごとに表に示した。開始用量8mgとした場合と12mgとした場合との間でレンパチニブの血漿中トラフ濃度に明確な差異は認められなかった。

国際共同第Ⅲ相試験におけるレンパチニブの血漿中トラフ濃度

測定時点	開始用量			
	8mg		12mg	
	N	C _{trough} (ng/mL)	N	C _{trough} (ng/mL)
第1サイクル第15日目	136	37.70±25.58	299	40.83±34.97
第2サイクル第1日目	128	36.80±33.01	275	37.30±28.19
第3サイクル第1日目	62	32.46±33.83	139	40.95±40.39
第4サイクル第1日目	65	29.74±28.01	136	38.25±36.82
第5サイクル第1日目	65	36.07±40.59	129	34.02±27.09
第6サイクル第1日目	59	38.73±50.49	128	32.94±25.89

平均値±標準偏差

16.2 吸収

＊16.2.1 食事の影響

外国人健康成人16例に本剤10mg^(注)をクロスオーバー法により、空腹時又は食後（高脂肪食）に単回経口投与した。空腹時と比較して、食後投与のC_{max}及びAUC_(0-inf)の臨床的に意味のある変化は認められなかった²⁾。

注）本剤の承認された用法及び用量は、「根治切除不能な甲状腺癌」、「切除不能な胸腺癌」は24mg/日、「切除不能な肝細胞癌」は体重60kg以上の場合は12mg/日、体重60kg未満の場合は8mg/日である。

16.3 分布

レンパチニブの蛋白結合率は97.9～98.6%（*in vitro*試験）、96.6～98.2%（日本人固形がん患者）であった。主な結合蛋白はアルブミンであった^{3), 4)}。

16.4 代謝

本剤は主にアルデヒドオキシダーゼ、CYP3Aにより代謝され、グルタチオンが非酵素的に結合する⁵⁾（*in vitro*試験）。外国人固形がん患者6例に¹⁴C標識-レンパチニブ24mgを単回経口投与した結果、血漿中の放射能の大部分は未変化体であった⁶⁾。[10.参照]

16.5 排泄

外国人固形がん患者6例に¹⁴C標識-レンパチニブ24mgを単回経口投与したとき、投与10日後までに投与した総放射能の25%が尿中に、64%が糞中に回収された。また、尿及び糞中に排泄された未変化体は投与量のそれぞれ0.38%及び2.5%であった。未変化体の血漿中消失半減期は、約35.4時間であった⁶⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

レンパチニブ24mgを外国人の腎機能が正常な被験者（クレアチニンクリアランス [CL_{cr}]：≥90mL/min、n=8）、軽度（CL_{cr}：60～89mL/min）、中等度（CL_{cr}：30～59mL/min）及び重度（CL_{cr}：15～29mL/min）の腎機能障害を有する被験者（各6例）に単回投与した。
軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者におけるC_{max}は健康被験者のそれぞれ1.0、0.61及び0.87倍であり、AUC_(0-inf)は、健康被験者のそれぞれ1.0、0.90及び1.2倍であった⁷⁾。

16.6.2 肝機能障害患者

本剤10mgを外国人の肝機能が正常な被験者（n=8）、軽度（Child-Pugh分類A）及び中等度（Child-Pugh分類B）の肝機能障害を有する被験者（各6例）に単回投与した。また、本剤5mgを外国人の重度（Child-Pugh分類C）の肝機能障害を有する被験者（6例）に単回投与した。
軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者における投与量補正したC_{max}は健康被験者のそれぞれ0.97、0.79及び1.1倍であり、投与量補正したAUC_(0-inf)は健康被験者のそれぞれ1.2、1.1及び1.8倍であった⁸⁾。[9.3.1参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

外国人健康成人16例に、レンパチニブをケトコナゾールと併用投与した際のC_{max}及びAUC_(0-inf)は、レンパチニブをプラセボと併用した場合と比べてそれぞれ19%及び15%上昇した⁹⁾。[10.2参照]

16.7.2 リファンピシン

外国人健康成人15例に、レンパチニブをリファンピシンと単回同時併用投与した際のC_{max}及びAUC_(0-inf)は、レンパチニブを単独投与した場合と比べてそれぞれ33%及び31%上昇した。リファンピシンの反復投与後に、レンパチニブをリファンピシンと同時併用投与した際のC_{max}及びAUC_(0-inf)は、レンパチニブをリファンピシンと単回同時併用投与した場合と比べてそれぞれ24%及び37%減少した¹⁰⁾。[10.2参照]

16.7.3 その他

レンパチニブは、乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質となること、及びUGT1A1を阻害すること（IC₅₀値：10.6μmol/L）が示されている^{5), 11)}（*in vitro*）。

17. 臨床成績

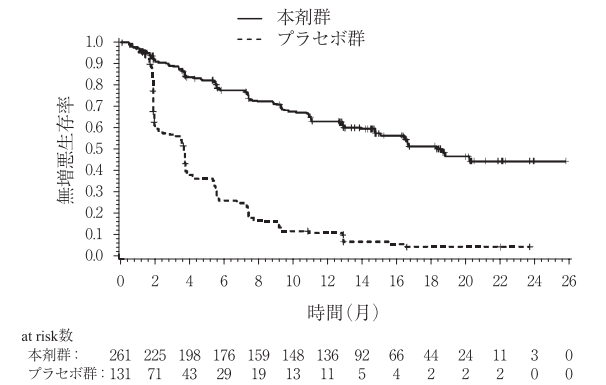
17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈根治切除不能な甲状腺癌〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験

放射性ヨウ素治療抵抗性・難治性（ヨウ素の取込みが認められない、放射性ヨウ素治療後12ヵ月以内に病勢の進行が認められた、又は累積線量が600mCi [22GBq] を超える放射性ヨウ素治療を受けている）の分化型甲状腺癌患者（乳頭癌、濾胞癌、Hürthle細胞癌、及び低分化癌）392例（本剤群261例 [日本人患者30例]、プラセボ群131例 [日本人患者10例]）において、プラセボを比較対照として本剤24mgを1日1回投与した場合の有効性と安全性を評価した。
なお、心不全の既往、心血管系疾患の既往、不整脈、出血性疾患、血栓性疾患又は活動性の咯血がある患者、抗凝固剤を投与されている患者、3週間以内に大手術を受けた患者、及びQTc間隔が480ms超の患者は除外された。主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）の中央値は本剤投与群で18.3ヵ月、プラセボ群で3.6ヵ月であり、本剤はプラセボ群に対してPFSを有意に延長した（P<0.0001；層別Log Rank検定、ハザード比：0.21、99%信頼区間：0.14、0.31）¹²⁾。
無作為化期において、本剤が投与された261例（日本人30例を含む）中254例（97.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、高血圧177例（67.8%）、下痢159例（60.9%）、食欲減退135例（51.7%）、体重減少123例（47.1%）、悪心107例（41.0%）、疲労104例（39.8%）、口内炎96例（36.8%）、蛋白尿85例（32.6%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群83例（31.8%）等であった。[5.2参照]

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



17.1.2 国内第Ⅱ相試験

甲状腺癌（放射性ヨウ素治療抵抗性・難治性の分化型甲状腺癌 [ヨウ素の取込みが認められない、放射性ヨウ素治療後12ヵ月以内に病勢の進行が認められた、又は累積線量が600mCi [22GBq] を超える放射性ヨウ素治療を受けている]、切除不能の甲状腺髄様癌及び切除不能の甲状腺未分化癌）43例に対し、本剤24mgを1日1回投与した場合の安全性と有効性を評価した。主要評価項目を安全性とし、副次評価項目として有効性を評価した。有効性解析対象例はそれぞれ23例、8例及び11例であった¹³⁾。
43例中全例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、高血圧37例（86.0%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群34例（79.1%）、食欲減退33例（76.7%）、疲労31例（72.1%）、蛋白尿25例（58.1%）、口内炎24例（55.8%）及び下痢22例（51.2%）であった。[5.2参照]

	分化型甲状腺癌 (N=23)	甲状腺髄様癌 (N=8)	甲状腺未分化癌 (N=11)
n (%)			
完全奏効 (CR)	0	0	0
部分奏効 (PR)	16 (69.6)	1 (12.5)	3 (27.3)
安定 (SD)	7 (30.4)	7 (87.5)	7 (63.6)
病勢進行 (PD)	0	0	1 (9.1)

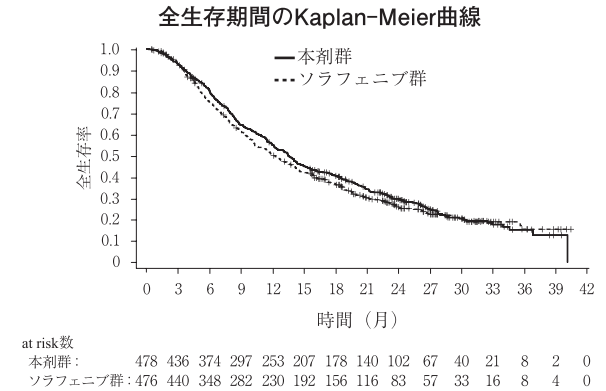
〈切除不能な肝細胞癌〉

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験

全身化学療法歴のないChild-Pugh分類Aの切除不能な肝細胞癌患者954例（本剤群478例〔日本人患者81例〕、ソラフェニブ群476例〔日本人患者87例〕）において、ソラフェニブを比較対照として本剤の有効性と安全性を評価した。本剤群では体重60kg以上の患者には本剤12mgを1日1回、体重60kg未満の患者には本剤8mgを1日1回投与した。

なお、局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法／肝動脈化学塞栓療法、放射線療法）の適応となる患者は除外された。主要評価項目である全生存期間（OS）において、ハザード比（95%信頼区間）は0.92（0.79、1.06）であり、95%信頼区間の上限が事前に規定した非劣性マージンの1.08を下回ったことから、本剤群のソラフェニブ群に対する非劣性が統計学的に検証された（OSの中央値：本剤群13.6ヵ月、ソラフェニブ群12.3ヵ月）¹⁴⁾。

本剤が投与された476例（日本人81例を含む）中447例（93.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、高血圧189例（39.7%）、下痢143例（30.0%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群126例（26.5%）、食欲減退122例（25.6%）、蛋白尿114例（23.9%）、疲労111例（23.3%）、発声障害104例（21.8%）等であった。^{〔5.4参照〕}



〈切除不能な胸腺癌〉

*17.1.4 国内第Ⅱ相試験

プラチナ製剤を含む化学（放射線）療法歴を有する切除不能な胸腺癌患者^{注1)}42例に対し、本剤24mgを1日1回投与した場合の安全性と有効性を評価した。主要評価項目である奏効率（RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR）は38.1%（90%信頼区間：25.6、52.0）であった¹⁵⁾。また安全性評価対象42例中全例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、高血圧37例（88.1%）、蛋白尿30例（71.4%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群29例（69.0%）、甲状腺機能低下症27例（64.3%）、血小板数減少22例（52.4%）及び下痢21例（50.0%）であった。^{〔5.6参照〕}

注）正岡-古賀分類Ⅲa～Ⅳb 又は術後再発の患者が臨床試験に組入れられた。

n（%）	切除不能な胸腺癌 （N=42）
完全奏効（CR）	0
部分奏効（PR）	16（38.1）
安定（SD）	24（57.1）
病勢進行（PD）	2（4.8）

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

レンパチニブは、腫瘍血管新生及び腫瘍増殖等に関与する、血管内皮増殖因子（VEGF）受容体（VEGFR1-3）、線維芽細胞増殖因子（FGF）受容体（FGFR1-4）、血小板由来増殖因子受容体（PDGFR）α、幹細胞因子受容体（KIT）、Rearranged During Transfectionがん原遺伝子（RET）等

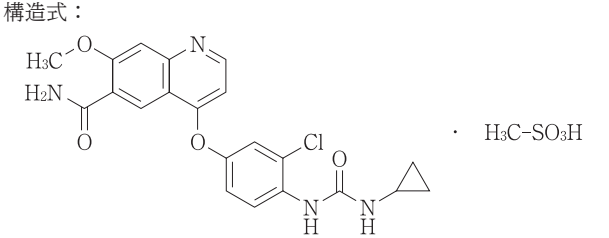
の受容体チロシンキナーゼを阻害した。また、レンパチニブは、VEGF及びFGFによって誘導される血管内皮細胞の血管様管腔構造の形成を阻害した^{16)、17)}。

*18.2 抗腫瘍効果

レンパチニブは、ヒト甲状腺乳頭癌由来細胞株（K1）、ヒト甲状腺濾胞癌由来細胞株（RO82-W-1）、ヒト甲状腺髄様癌由来細胞株（TT）、ヒト甲状腺未分化癌由来細胞株（8305C）、ヒト甲状腺由来扁平上皮癌由来細胞株（SW579）、ヒト肝細胞癌由来細胞株（Hep 3B2.1-7、LIXC-012及びPLC/PRF/5）、肝細胞癌患者由来腫瘍組織片（LI0050及びLI0334）及びヒト胸腺癌由来細胞株（Ty-82）を移植したマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した^{18)～20)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：レンパチニブメシル酸塩（Lenvatinib Mesilate）
化学名：4- {3-Chloro-4- [(cyclopropylcarbamoyl) amino] phenoxy} -7-methoxyquinoline-6-carboxamide monomethanesulfonate
分子式：C₂₁H₁₉ClN₄O₄・CH₄O₃S
分子量：522.96
性 状：レンパチニブメシル酸塩は白色～うすい帯赤黄色の粉末である。
本品は水、メタノール又はN-メチルピロリドンに溶けにくく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。



融 点：221～224℃（分解）
分配係数：log P=3.30（1-オクタノール／水系）

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈レンビマカプセル4mg〉

20カプセル〔10カプセル（PTP）×2〕

〈レンビマカプセル10mg〉

20カプセル〔10カプセル（PTP）×2〕

23. 主要文献

1) 社内資料：固形がん患者を対象とした臨床第Ⅰ相試験（国内試験）（2015年3月26日承認、CTD 2.7.6.6） [LEN-0001]
2) Shumaker, R. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.,2014 ; 52（4）: 284-291 [LEN-0002]
3) 社内資料：血漿蛋白結合率（*in vitro*）（2015年3月26日承認、CTD 2.6.4.4.2） [LEN-0005]
4) Yamada, K. et al. : Clin. Cancer Res.,2011 ; 17（8）: 2528-2537 [LEN-0006]
5) 社内資料：代謝（*in vitro*及び*in vivo*）（2015年3月26日承認、CTD 2.7.2.3.2.3） [LEN-0003]
6) 社内資料：がん患者を対象としたマスパランス試験（外国試験）（2015年3月26日承認、CTD 2.7.2.2.2.2.1,2.7.6.9） [LEN-0004]
7) 社内資料：腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験（外国試験）（2015年3月26日承認、CTD 2.7.2.2.2.3.2） [LEN-0009]
8) 社内資料：肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験（外国試験）（2015年3月26日承認、CTD 2.7.2.2.2.3.1） [LEN-0008]

- 9) 社内資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用試験（外国試験）（2015年3月26日承認、CTD 2.7.2.2.2.3.3.1） [LEN-0010]
- 10) 社内資料：リファンピシンとの薬物相互作用試験（外国試験）（2015年3月26日承認、CTD 2.7.2.2.2.3.3.2） [LEN-0011]
- 11) 社内資料：トランスポーター（*in vitro*）（2015年3月26日承認、CTD 2.6.4.8.1） [LEN-0018]
- 12) 社内資料：¹³¹I 難治性の甲状腺分化癌患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験（国際共同試験）（2015年3月26日承認、CTD 2.7.6.17） [LEN-0012]
- 13) 社内資料：進行性甲状腺癌患者を対象とした臨床第Ⅱ相試験（国内試験）（2015年3月26日承認、CTD 2.7.6.16） [LEN-0014]
- 14) 社内資料：切除不能な肝細胞癌患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験（国際共同試験）（2018年3月23日承認、CTD 2.7.6.1） [LEN-0168]
- * 15) 社内資料：NCCH1508試験（2021年3月23日承認、CTD 2.7.6.1） [LEN-0470]
- 16) 社内資料：*In vitro*薬理試験（1）（2015年3月26日承認、CTD 2.6.2.2.1） [LEN-0015]
- 17) 社内資料：*In vitro*薬理試験（2）（2018年3月23日承認、CTD 2.6.2.2.1） [LEN-0169]
- 18) 社内資料：*In vivo*薬理試験（1）（2015年3月26日承認、CTD 2.6.2.2.2） [LEN-0016]
- 19) 社内資料：*In vivo*薬理試験（2）（2018年3月23日承認、CTD 2.6.2.2.2） [LEN-0170]
- * 20) 社内資料：効力を裏付ける試験（2021年3月23日承認、CTD 2.6.2.2） [LEN-0508]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

エーザイ株式会社 hhcホットライン
〒112-8088 東京都文京区小石川4-6-10
フリーダイヤル 0120-419-497

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

26.2 販売提携

MSD株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

貯法：室温保存
有効期間：36ヵ月



ネクサバル[®]錠200mg

Nexavar tablets 200mg

日本標準商品分類番号

874291

承認番号

22000AMX00014000

販売開始

2008年4月

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

D3

1. 警告

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

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ネクサバル錠200mg
有効成分	1錠中ソラフェニブ200mg含有(ソラフェニブトシル酸塩として274.0mg)
添加剤	クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、ヒプロメロース、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、マクロゴール4000、酸化チタン、三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	ネクサバル錠200mg
剤形	フィルムコーティング錠
色調	赤色
外形	
直径	10mm
厚さ	4.5mm
質量	349.85mg
識別コード	200 

4. 効能又は効果

- 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
- 切除不能な肝細胞癌
- 根治切除不能な甲状腺癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

- 5.1 サイトカイン製剤による治療歴のない根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。[17.1.1、17.1.2 参照]

- 5.2 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈切除不能な肝細胞癌〉

- 5.3 局所療法(経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等)の適応となる肝

細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

- 5.4 肝細胞癌に対する切除及び局所療法後の補助化学療法における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

- 5.5 肝機能障害の程度、局所療法の適応の有無、全身化学療法歴等について、「17.臨床成績」の項の内容に準じて、適応患者の選択を行うこと。

〈根治切除不能な甲状腺癌〉

- 5.6 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

- 5.7 甲状腺未分化癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

- 5.8 放射性ヨウ素による治療歴のない分化型甲状腺癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

通常、成人にはソラフェニブとして1回400mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

- 7.1 サイトカイン製剤を含む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。[17.1.1-17.1.5 参照]

- 7.2 高脂肪食の食後に本剤を投与した場合、血漿中濃度が低下するとの報告がある。高脂肪食摂取時には食事の1時間前から食後2時間までの間を避けて服用すること。[16.2.1 参照]

〈切除不能な肝細胞癌〉

- 7.3 肝細胞癌に対する局所療法との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、切除不能な肝細胞癌〉

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

減量基準

用量調節段階	投与量
通常投与量	1回400mgを1日2回経口投与
1段階減量	1回400mgを1日1回経口投与
2段階減量	1回400mgを隔日経口投与

・皮膚毒性[8.1、11.1.1 参照]

皮膚の副作用のグレード	発現回数	投与量の調節
グレード1：手足の皮膚の感覚障害、刺痛、痛みを伴わない腫脹や紅斑、日常生活に支障を来さない程度の不快な症状	回数問わず	本剤の投与を継続し、症状緩和のための局所療法を考慮する。

皮膚の副作用のグレード	発現回数	投与量の調節
グレード2：手足の皮膚の痛みを伴う紅斑や腫脹、日常生活に支障を来す不快な症状	1回目	本剤の投与を継続し、症状緩和のための局所療法を考慮する。 7日以内に改善が見られない場合は下記参照。
	7日以内に改善が見られない場合	グレード0～1に軽快するまで休薬する。
	あるいは2回目又は3回目	本剤の投与を再開する場合は投与量を1段階下げる。(400mg1日1回又は400mg隔日1回)
	4回目	本剤の投与を中止する。
グレード3：手足の皮膚の湿性落屑、潰瘍形成、水疱形成、激しい痛み、仕事や日常生活が不可能になる重度の不快な症状	1回目又は2回目	グレード0～1に軽快するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合は投与量を1段階下げる。(400mg1日1回又は400mg隔日1回)
	3回目	本剤の投与を中止する。

・血液学的毒性[8.5、11.1.13 参照]

グレード	投与継続の可否	用量調節
グレード0～2	投与継続	変更なし
グレード3	投与継続	1段階下げる ^b
グレード4	グレード0～2に軽快するまで休薬 ^a	1段階下げる ^b

a.30日を超える休薬が必要となり、投与の継続について臨床的に意義がないと判断された場合、投与中止とする。

b.2段階を超える減量が必要な場合、投与中止とする。

・非血液学的毒性^a

グレード	投与継続の可否	用量調節
グレード0～2	投与継続	変更なし
グレード3	グレード0～2に軽快するまで休薬 ^b	1段階下げる ^c
グレード4	投与中止	投与中止

a.薬物治療を行っていない嘔気/嘔吐又は下痢は除く。

b.30日を超える休薬が必要となり、投与の継続について臨床的に意義がないと判断された場合、投与中止とする。

c.2段階を超える減量が必要な場合、投与中止とする。

(根治切除不能な甲状腺癌)

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

減量基準

用量調節段階	投与量
通常投与量	1回400mgを1日2回経口投与
1段階減量	1回400mgと1回200mgとを交互に12時間間隔で経口投与
2段階減量	1回200mgを1日2回経口投与
3段階減量	1回200mgを1日1回経口投与

・皮膚毒性[8.1、11.1.1 参照]

皮膚の副作用のグレード	発現回数	投与量の調節 ^a
グレード1：手足の皮膚の感覚障害、刺痛、痛みを伴わない腫脹や紅斑、日常生活に支障を来さない程度の不快な症状	回数問わず	本剤の投与を継続し、症状緩和のための局所療法を考慮する。

皮膚の副作用のグレード	発現回数	投与量の調節 ^a
グレード2：手足の皮膚の痛みを伴う紅斑や腫脹、日常生活に支障を来す不快な症状	1回目	本剤の投与を継続し、症状緩和のための局所療法及び1段階減量を考慮する。 7日以内に改善が見られない場合は下記参照。
	7日以内に改善が見られない場合又は2回目	グレード0～1に軽快するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合は投与量を1段階下げる。
	3回目	グレード0～1に軽快するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合は投与量を2段階下げる。 ^b
	4回目	本剤の投与を中止する。
グレード3：手足の皮膚の湿性落屑、潰瘍形成、水疱形成、激しい痛み、仕事や日常生活が不可能になる重度の不快な症状	1回目	グレード0～1に軽快するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合は投与量を1段階下げる。
	2回目	グレード0～1に軽快するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合は投与量を2段階下げる。
	3回目	本剤の投与を中止する。

a.グレード2又は3の副作用により減量し、減量後の用量でグレード2以上の副作用が少なくとも28日間認められない場合は、開始時の用量に増量することができる。

b.3段階を超える減量が必要な場合、投与中止とする。

・血液学的毒性[8.5、11.1.13 参照]

グレード	投与継続の可否	用量調節
グレード0～2	投与継続	変更なし
グレード3	投与継続	1段階下げる ^b
グレード4	グレード0～2に軽快するまで休薬 ^a	2段階下げる ^b

a.30日を超える休薬が必要となり、投与の継続について臨床的に意義がないと判断された場合、投与中止とする。

b.3段階を超える減量が必要な場合、投与中止とする。

・非血液学的毒性^a

グレード	発現回数	投与継続の可否	用量調節
グレード0～1	回数問わず	投与継続	変更なし
グレード2	回数問わず	投与継続	1段階下げる ^{c、d}
グレード3	1回目	グレード0～2に軽快するまで休薬 ^b 7日以内に改善が見られない場合は下記参照。	1段階下げる ^{c、d}
	7日以内に改善が見られない場合あるいは2回目又は3回目	グレード0～2に軽快するまで休薬 ^b	2段階下げる ^{c、d}
	4回目	グレード0～2に軽快するまで休薬 ^b	3段階下げる ^{c、d}

グレード	発現回数	投与継続の可否	用量調節
グレード4	回数問わず	投与中止	投与中止

- a.薬物治療を行っていない嘔気/嘔吐又は下痢は除く。
b.30日を超える休薬が必要となり、投与の継続について臨床的に意義がないと判断された場合、投与中止とする。
c.3段階を超える減量が必要な場合、投与中止とする。
d.グレード2又は3の副作用により減量し、減量後の用量でグレード2以上の副作用が少なくとも28日間認められない場合は、開始時の用量に増量又は1段階増量することができる。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 手足症候群、はく脱性皮膚炎、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑、ケラトアカントーマ、皮膚有棘細胞癌があらわれることがあるので、必要に応じて皮膚科を受診するよう、患者に指導すること。[7.4、7.5、11.1.1-11.1.3 参照]
- 8.2 肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。
なお、主に肝細胞癌又は肝硬変のある患者において肝性脳症が報告されているので、これらの患者に投与する際は、血中アンモニア値等の検査を行うとともに、意識障害等の臨床症状を十分に観察すること。[11.1.5 参照]
- 8.3 急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるので、呼吸困難、発熱、咳嗽等の臨床症状を十分に観察すること。また、呼吸困難、発熱、咳嗽等の症状があらわれた場合には速やかに連絡するよう患者に説明すること。[11.1.6 参照]
- 8.4 血圧の上昇が認められることがあるので、本剤投与中は定期的に血圧測定を行うことが望ましい。高血圧クリーゼがあらわれることがあるので、血圧の推移等に十分注意しながら投与すること。高血圧があらわれた場合には、降圧剤の投与など適切な処置を行うこと。重症、持続性あるいは通常の降圧治療でコントロールできない高血圧があらわれた場合には、投与の中止を考慮すること。[9.1.1、11.1.7 参照]
- 8.5 白血球減少、好中球減少、リンパ球減少、血小板減少、貧血があらわれることがあるので、定期的に白血球分画を含む血液学的検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[7.4、7.5、11.1.13 参照]
- 8.6 血清アミラーゼや血清リパーゼの上昇があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に酵素を含む血液検査を行うこと。[11.1.14 参照]
- 8.7 創傷治癒を遅らせる可能性があるため、手術時は投与を中断することが望ましい。手術後の投与再開は患者の状態に応じて判断すること。
〈根治切除不能な甲状腺癌〉
- 8.8 定期的に血清カルシウム濃度を測定すること。
8.9 定期的に甲状腺刺激ホルモン濃度を測定すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 高血圧症の患者

高血圧が悪化するおそれがある。[8.4、11.1.7 参照]

9.1.2 血栓塞栓症の既往のある患者

心筋虚血、心筋梗塞などがあらわれるおそれがある。[11.1.9 参照]

9.1.3 脳転移のある患者

脳出血があらわれるおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者

臨床試験で除外されている。[16.6.2 参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、投与中及び投与中止後少なくとも2週間は有効な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験(ラット、ウサギ)でヒトの臨床用量を下回る用量で胚・胎児毒性及び催奇形作用が報告されている¹⁾²⁾。[2.2、9.4 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット、経口投与)で乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。動物実験で成長段階の若齢イヌに骨及び歯への影響が報告されている³⁾。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

*In vitro*試験において、本剤は薬物代謝酵素チトクロームP450 3A4(CYP3A4)による酸化的代謝とグルクロン酸転移酵素(UGT1A9)によるグルクロン酸抱合により代謝されることが示されているので、本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には、注意して投与すること。また、*in vitro*試験で、本剤のUGT1A1、UGT1A9、CYP2B6、CYP2C9及びCYP2C8に対する阻害活性が示されており、これらの酵素により代謝される他の薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イリノテカン	イリノテカン及びその活性代謝物であるSN-38のAUCがそれぞれ26～42%及び67～120%増加するとの報告がある ⁴⁾ 。	本剤はUGT1A1によるグルクロン酸抱合を阻害することにより、SN-38の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。
ドキソルビシン	ドキソルビシンのAUCが21%増加したとの報告がある ⁵⁾ 。	機序不明
CYP3A4誘導薬(リファンピシン、フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピン、デキサメタゾン等)及びセイヨウオトギリソウ(セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	リファンピシンとの併用により本剤のAUCが37%減少したとの報告がある ⁶⁾ 。 CYP3A4誘導薬等の併用により本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。	<i>In vitro</i> 試験において、本剤はCYP3A4によって代謝されることが示唆されている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリン [16.7.1 参照]	ワルファリンを併用した症例において、出血又はプロトロンビン時間の延長（INR値の上昇）の報告がある ⁷⁾ 。 本剤とワルファリンを併用する場合には、定期的にプロトロンビン時間又はINRのモニタリングを行うこと。	機序不明
ドセタキセル	ドセタキセルのAUCが36～80%増加したとの報告がある ⁸⁾ 。	機序不明
パクリタキセル/ カルボプラチン	パクリタキセル及びカルボプラチンとの併用により本剤のAUCが47%増加し、パクリタキセル及びその活性代謝物である6-OHパクリタキセルのAUCがそれぞれ29%及び50%増加したとの報告がある。	機序不明
カペシタビン	カペシタビン及びその活性代謝物であるフルオロウシルのAUCがそれぞれ50%及び52%増加したとの報告がある。	機序不明
フラジオマイシン (経口剤：国内未発売) [16.7.2 参照]	フラジオマイシンとの併用により本剤のAUCが54%低下したとの報告がある ⁹⁾ 。 抗生物質との併用により本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。	フラジオマイシンの腸内細菌叢への影響により、本剤の腸肝循環が抑制される。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

- 11.1.1 手足症候群(46.7%)、はく脱性皮膚炎(頻度不明)
皮膚症状があらわれた場合には対症療法、減量、休薬又は投与の中止を考慮すること。[7.4、7.5、8.1 参照]
- 11.1.2 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)(頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)、多形紅斑(1.4%)
[8.1 参照]

- 11.1.3 ケラトアカントーマ(0.6%)、皮膚有棘細胞癌(0.6%)
[8.1 参照]
- 11.1.4 出血(消化管出血、気道出血、脳出血、口腔内出血、鼻出血、爪床出血、血腫、腫瘍出血)(7.5%)
死亡に至る例が報告されている。重篤な出血が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11.1.5 劇症肝炎(頻度不明)、肝機能障害・黄疸(0.8%)、肝不全(頻度不明)、肝性脳症(頻度不明)
劇症肝炎、AST、ALTの上昇を伴う肝機能障害、黄疸、肝不全、肝性脳症があらわれることがある。[8.2 参照]
- 11.1.6 急性肺障害、間質性肺炎(いずれも頻度不明)
異常が認められた場合には速やかに胸部X線検査等を実施すること。急性肺障害、間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.3 参照]
- 11.1.7 高血圧クリーゼ(頻度不明)
[8.4、9.1.1 参照]
- 11.1.8 可逆性後白質脳症症候群(頻度不明)
可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行うこと。
- 11.1.9 心筋虚血・心筋梗塞(1.1%)
死亡に至る例が報告されている。[9.1.2 参照]
- 11.1.10 うっ血性心不全(0.3%)
死亡に至る例が報告されている。
- 11.1.11 消化管穿孔(頻度不明)、消化管潰瘍(0.3%)
消化管穿孔により死亡に至る例が報告されている。
- 11.1.12 出血性腸炎、虚血性腸炎(いずれも頻度不明)
出血性腸炎、虚血性腸炎等の重篤な腸炎があらわれることがある。激しい腹痛・下痢・血便等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11.1.13 白血球減少(1.5%)、好中球減少(1.2%)、リンパ球減少(1.8%)、血小板減少(2.1%)、貧血(3.4%)
感染症、出血傾向等の発現に留意すること。[7.4、7.5、8.5 参照]
- 11.1.14 膵炎(0.3%)
腹痛等の膵炎を示唆する症状が認められた場合や膵酵素上昇が持続する場合には、本剤を休薬又は投与中止し、適切な処置を行うこと。[8.6 参照]
- 11.1.15 腎不全(頻度不明)
- 11.1.16 ネフローゼ症候群(頻度不明)、タンパク尿(1.8%)
- 11.1.17 低ナトリウム血症(0.6%)
意識障害、全身倦怠感、嘔吐等を伴う低ナトリウム血症があらわれることがある。
- 11.1.18 ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)
呼吸困難、血管浮腫、発疹、血圧低下等があらわれることがある。
- 11.1.19 横紋筋融解症(頻度不明)
筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。
- 11.1.20 低カルシウム血症(2.8%)
異常が認められた場合には、血清カルシウム濃度を確認し、カルシウム剤やビタミンD製剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	0.1～1%未満	頻度不明
過敏症		過敏性反応 (皮膚反応及びじん麻疹を含む)		
血液			プロトロンビン時間延長、INR上昇	
皮膚	脱毛、発疹・皮膚落屑、そう痒	皮膚乾燥、潮紅、ざ瘡		白血球破砕性血管炎、紅斑、過角化、湿疹
精神神経系		末梢感覚神経障害、浮動性めまい	うつ、耳鳴	
筋・骨格系		関節痛、筋痛		筋痙攣
呼吸器		嗄声		鼻漏
循環器	高血圧			QT延長
消化器	下痢、リパーゼ上昇、口内炎(口内乾燥及び舌痛を含む)、食欲不振、悪心	アミラーゼ上昇、便秘、嘔吐、消化不良、嚥下障害	胃炎	胃食道逆流性疾患
肝臓		ALT上昇、AST上昇、ALP上昇、ビリルビン上昇	胆のう炎	胆管炎、LDH上昇
その他	疼痛(口内疼痛、腹痛、骨痛、頭痛及びがん疼痛を含む)、疲労、体重減少	発熱、感染、浮腫、味覚異常、粘膜の炎症、低リン酸血症、低カリウム血症、インフルエンザ様症状、無力症、脱水	甲状腺機能低下、甲状腺機能亢進、高カリウム血症、勃起不全、女性化乳房	放射線照射リコール反応、毛包炎

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

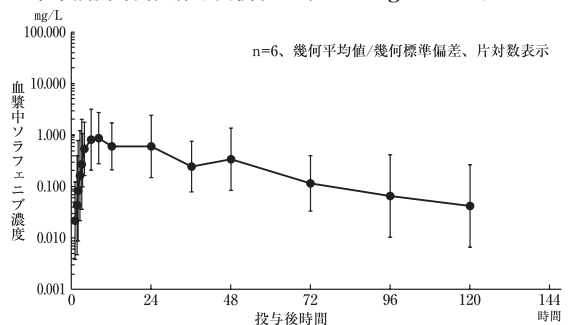
反復投与毒性試験の病理組織学的検査で、ラット及びイヌにおいて精細管変性及び精巣上体の精子減少等、ラットにおいて黄体の中心壊死、卵胞の成熟抑制等が認められており、生殖機能及び受胎能に障害を及ぼす可能性が示唆されている^{10)・12)}。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人固形癌患者6例に本剤400mgを単回経口投与した際の血漿中濃度は、投与8時間後に最高血漿中濃度(C_{max})1.21mg/Lに達した。消失半減期(t_{1/2})は25.5時間であり、血漿中濃度時間曲線下面積(AUC)は35.4mg・h/Lであった¹³⁾。



投与量	AUC (mg・h/L)	C _{max} (mg/L)	t _{max} * (h)	t _{1/2} (h)	CL/f (L/h)
400mg	35.4 (3.50)	1.21 (3.57)	8 [3～24]	25.5 (1.47)	11.3 (3.50)

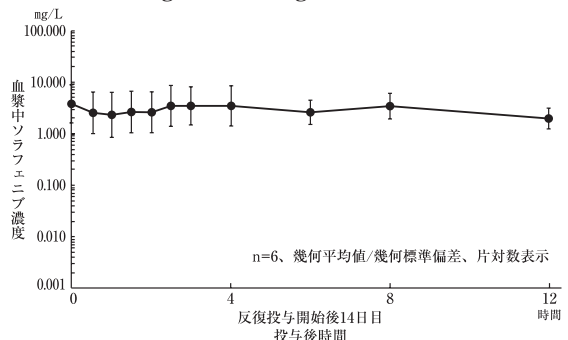
n=6、幾何平均値(幾何標準偏差)

※：中央値[範囲]

t_{max}：最高血漿中濃度到達時間 CL/f：全身クリアランス

16.1.2 反復投与

日本人固形癌患者6例に本剤400mgを1日2回反復投与した際、投与開始10日後には定常状態に達した。定常状態における血漿中濃度推移は平坦であり、一定の濃度を維持していた。反復投与開始から14日後のC_{max}及びAUCは、それぞれ、4.9mg/L及び36.7mg・h/Lであった¹³⁾。



投与量	AUC(0-12) (mg・h/L)	C _{max} (mg/L)
400mg	36.7 (1.92)	4.9 (1.96)

n=6、幾何平均値(幾何標準偏差)

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人15例に、高脂肪食(約900～1000kcal、脂肪含量50～60%)摂取直後、中脂肪食(約700kcal、脂肪含量30%)摂取直後及び空腹時に本剤400mgを単回経口投与した場合、中脂肪食後に投与した際のAUCは、空腹時と比較し14%増加し、高脂肪食後に投与した際は29%低下した¹⁴⁾(外国人データ)。^[7.2 参照]

16.3 分布

本剤は血漿タンパクと高い結合能を示し、ヒト血漿タンパク結合率は99.5%であった。主にアルブミンと結合し、その他にα₂-グロブリン、β₂-グロブリン及び低比重リポタンパク(LDL)にも結合した¹⁵⁾(*in vitro*試験)。

16.4 代謝

マスバランス試験の結果、8種の代謝物が同定され、うち5種が血漿中に検出された。日本人固形癌患者に本剤を1日2回反復投与した際、定常状態における未変化体AUCが占める割合は、総AUCに対して約74～90%であった。血漿中主

代謝物(ピリジン基のN-酸化体)の定常状態におけるAUCは総AUCの約6~12%であった^{13),16)}。

16.5 排泄

健康成人4例に¹⁴C]ソラフェニブ100mgを溶液にて単回経口投与した場合、投与14日目までに糞中に77%、尿中に19%が回収され合計96%が排泄された。糞中には未変化体として50.7%が、カルボン酸体として19.1%が排泄された。尿中にはソラフェニブのグルクロン酸抱合体が14.8%、ピリジン基のN-酸化体のグルクロン酸抱合体が2.7%排泄された¹⁶⁾(外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

軽度の腎機能障害(クレアチニンクリアランス(Ccr)50~80mL/min)、中等度の腎機能障害(Ccr30~<50mL/min)及び、重度の腎機能障害(Ccr<30mL/min)を有する被験者に、本剤400mgを経口投与した場合、腎機能低下による本剤の薬物動態への影響は見られなかった¹⁷⁾(外国人データ)。

なお、腎透析を受けている患者における検討は行っていない。

16.6.2 肝機能障害患者

日本人固形癌患者において、軽度の肝機能障害(Child-Pugh分類A)患者6例及び中等度の肝機能障害(Child-Pugh分類B)患者6例に本剤400mgを1日2回経口投与した場合、本剤のAUCは、それぞれ、33.47mg・h/L及び29.45mg・h/Lであり、肝機能障害のない固形癌患者と比較し、それぞれ9%及び20%減少した¹⁸⁾。

なお、重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)患者での検討は行っていない。[9.3.1 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ワルファリン

本剤はCYP2C9をKi値7~8μMで阻害したが¹⁹⁾(*in vitro*試験)、CYP2C9の基質であるワルファリンを本剤400mg1日2回28日間反復投与時に併用投与したとき、PT-INRの最大変化率は、プラセボ群を超えるものではなかった⁷⁾(外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.2 フラジオマイシン

本剤の血中薬物動態に対する腸肝循環の寄与を評価するため、健康成人にフラジオマイシン(経口剤：国内未発売)を5日間反復経口投与して腸内細菌叢を死滅させたのち、本剤を経口投与したところ、本剤のAUCが54%減少した⁹⁾(外国人データ)。[10.2 参照]

フラジオマイシン以外の抗生物質との相互作用については検討していない。

16.7.3 その他の薬剤

本剤はCYP3A4及びUGT1A9により代謝されるが、健康成人16例に、ケトコナゾール(400mg)を1日1回7日間反復投与中に、本剤50mgを単回経口投与した際のAUCに変化は認められなかった²⁰⁾(外国人データ)。

本剤はCYP2C19、2D6及び3A4をKi値17、22及び29μMで阻害したが¹⁹⁾(*in vitro*試験)、それぞれのプロブ基質であるミダゾラム、デキストロメトルファン及びオメプラゾールを本剤400mg1日2回28日間反復投与時に併用しても、これら薬物の曝露量に変化は認められなかった²¹⁾(外国人データ)。

本剤は、CYP2B6及びCYP2C8をKi値5~6μM及び1~2μMで阻害した¹⁹⁾(*in vitro*試験)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

サイトカイン製剤(インターフェロンα、インターフェロンγ、インターロイキン2)及び腎摘出の治療歴のある切除不能又は転移性腎細胞癌患者を対象として、非対照、非盲検により、RECISTによる奏効率を有効性の主要評価項目とする試験を実施した。

有効性評価対象例129例のうち、組織型分類では淡明細胞癌が112例(86.8%)であり、Motzerリスク分類では低リス

ク患者が52例(40.3%)、中等度リスク患者が77例(59.7%)であった。腫瘍評価判定委員会により16例が奏効と判定された(奏効率：12.4%[95%信頼区間：7.3~19.4%])。安全性評価対象131例中127例(96.9%)に副作用が認められた。主な副作用は、リパーゼ増加73例(55.7%)、手足皮膚反応72例(55.0%)、脱毛51例(38.9%)、アミラーゼ増加50例(38.2%)、皮疹49例(37.4%)、下痢44例(33.6%)、代謝/検査-その他39例(29.8%)、高血圧36例(27.5%)であった²²⁾。[5.1、7.1 参照]

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

全身投与による治療1レジメン(インターフェロンα、インターロイキン2等)の治療歴がある切除不能又は転移性腎細胞癌患者を対象として、プラセボ対照、無作為化、二重盲検により、全生存期間(OS)を主要評価項目、無増悪生存期間(PFS)、奏効率等を副次的評価項目とする試験を実施した。

有効性評価対象となったのは、769例(ソラフェニブ群384例、プラセボ群385例)であり、組織型分類では、ソラフェニブ群377例(98.2%)、プラセボ群380例(98.7%)が淡明細胞癌であった。Motzerリスク分類では、ソラフェニブ群の200例(52.1%)、プラセボ群の194例(50.4%)が低リスク患者であり、他は中等度リスク患者であった。有効性評価対象例において、PFSの中央値はプラセボ群で84日、ソラフェニブ群で168日であった。PFSに関する解析はMotzerリスク分類及び国による層別Log-rank検定により行い、その結果、ソラフェニブのPFSに対する効果は有意であった(p<0.000001)。ハザード比(ソラフェニブ/プラセボ)は0.51(95%信頼区間：0.43~0.60)であった。また、OSについて、イベント(死亡)数が220にて中間解析を行った結果、層別Log-rank検定のp値は0.015であり、中間解析の有意水準として設定された0.0005には至らなかったものの、ハザード比(ソラフェニブ/プラセボ)は0.71(95%信頼区間：0.54~0.94)であり、ソラフェニブ群ではプラセボ群に比して39%の延長を示した²³⁾。

ソラフェニブ群の安全性評価対象384例中282例(73.4%)に副作用が認められた。主な副作用は、皮疹120例(31.3%)、下痢116例(30.2%)、手足皮膚反応101例(26.3%)、脱毛87例(22.7%)であった。[5.1、7.1 参照]

〈切除不能な肝細胞癌〉

17.1.3 海外第Ⅲ相試験

全身化学療法歴のない切除又は局所療法(経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等)が適用されない、Child-Pugh分類Aの肝細胞癌患者を対象として、プラセボ対照、無作為化、二重盲検により、OS等を主要評価項目、TTP(time to progression)等を副次評価項目とする試験を実施した。

有効性評価対象となったのは、602例(ソラフェニブ群299例、プラセボ群303例)であった。OSの中央値はプラセボ群241日、ソラフェニブ群324日であり、プラセボ群と比較しソラフェニブ群で有意なOSの延長が認められた(p=0.000583)。ハザード比(ソラフェニブ/プラセボ)は0.6931(95%信頼区間：0.5549~0.8658)であった²⁴⁾。

ソラフェニブ群の安全性評価対象297例中236例(79.5%)に副作用が認められた。主な副作用は、下痢116例(39.1%)、疲労64例(21.5%)、手足皮膚反応63例(21.2%)であった。[7.1 参照]

〈根治切除不能な甲状腺癌〉

17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験

本試験への組入れ前14ヵ月以内に病勢進行が確認された局所進行又は転移性の分化型甲状腺癌(乳頭癌、濾胞癌、Hürthle細胞癌、及び低分化癌)、未分化癌又は髄様癌の所見が認められない甲状腺癌の特殊型の患者で、かつ放射性ヨウ素治療抵抗性(標的病変にヨウ素の取り込みが認められない、放射性ヨウ素治療後も標的病変における病勢進行が認められる、又は累積線量が22.2Gy(600mCi)以上の放射性ヨウ素治療を受けている)の患者を対象として、プラセボ対照、無作為化、二重盲検により、PFSを主要評価項目、OS、TTP等を副次評価項目とする試験を

実施した。なお、適切な局所治療がなされていない気管、気管支、又は食道への出血の危険性を伴う腫瘍の浸潤を認める患者は除外された。

有効性評価対象となったのは、417例(ソラフェニブ群207例、プラセボ群210例)であり、日本人患者22例(ソラフェニブ群12例、プラセボ群10例)が含まれた。PFSの中央値はプラセボ群で175日、ソラフェニブ群で329日であり、プラセボ群と比較しソラフェニブ群で有意なPFSの延長が認められた($p<0.0001$)。ハザード比(ソラフェニブ/プラセボ)は0.587(95%信頼区間: 0.454~0.758)であった。ソラフェニブ群の安全性評価対象207例中200例(96.6%)に副作用が認められた。主な副作用は、手足皮膚反応157例(75.8%)、脱毛139例(67.1%)、下痢134例(64.7%)、皮疹/落屑99例(47.8%)、疲労89例(43.0%)、高血圧77例(37.2%)、体重減少75例(36.2%)、食欲不振60例(29.0%)、粘膜炎/口内炎44例(21.3%)であった²⁵⁾。[7.1 参照]

17.1.5 国内第Ⅱ相試験

根治切除不能な甲状腺未分化癌、又は局所進行若しくは転移性の甲状腺癌様患者を対象として、非対照、非盲検により、安全性評価を主目的とした試験を実施した。有効性評価対象となったのは、それぞれ10例及び8例であり、治験担当医師によるRECISTに基づく奏効率は、それぞれ0%及び25.0%(95%信頼区間: 3.2~65.1%)であった。安全性評価対象18例中18例(100%)に副作用が認められた。主な副作用は、手足皮膚反応13例(72.2%)、脱毛10例(55.6%)、高血圧9例(50.0%)、口内炎7例(38.9%)、血中甲状腺刺激ホルモン増加6例(33.3%)、発疹6例(33.3%)、斑状丘疹状皮疹6例(33.3%)、下痢5例(27.8%)、ALT増加5例(27.8%)、AST増加4例(22.2%)であった²⁶⁾。[7.1 参照]

17.2 製造販売後調査等

〈切除不能な肝細胞癌〉

17.2.1 日韓共同第Ⅲ相試験

根治的治療不能の進行性肝細胞癌に対して肝動脈化学塞栓療法(TACE)を施行し、治療効果(腫瘍壊死効果25%以上又は腫瘍縮小率25%以上)が認められた、Child-Pugh分類Aの肝細胞癌患者を対象として、プラセボ対照、無作為化、二重盲検により、TTPを主要評価項目、OSを副次評価項目とする試験を実施した。

有効性評価対象となったのは、458例(ソラフェニブ群229例、プラセボ群229例)であり、日本人患者387例(ソラフェニブ群196例、プラセボ群191例)が含まれた。TTPの中央値はプラセボ群3.7ヵ月、ソラフェニブ群5.4ヵ月であり、プラセボ群と比較しソラフェニブ群で有意なTTPの延長は認められなかった($p=0.252$)。ハザード比(ソラフェニブ/プラセボ)は0.87(95%信頼区間: 0.70~1.09)であった。

ソラフェニブ群の安全性評価対象229例中229例(100%)に副作用が認められた。主な副作用は、手足皮膚反応188例(82.1%)、リパーゼ増加101例(44.1%)、脱毛94例(41.0%)であった²⁷⁾。

17.2.2 国際共同第Ⅲ相試験

外科的切除術又は局所療法(ラジオ波焼灼療法又は経皮的エタノール注入療法)による根治的治療施行後に完全奏効が得られた、Child-Pugh分類A又はB(7点以下)の肝細胞癌患者を対象とした術後補助化学療法として、プラセボ対照、無作為化、二重盲検により、無再発生存期間(RFS)を主要評価項目、TTR、OSを副次評価項目とする試験を実施した。

有効性評価対象となったのは、1114例(ソラフェニブ群556例、プラセボ群558例)であり、日本人患者149例(ソラフェニブ群72例、プラセボ群77例)が含まれた。RFSの中央値はプラセボ群33.8ヵ月、ソラフェニブ群33.4ヵ月であり、プラセボ群と比較しソラフェニブ群で有意なRFSの延長は認められなかった($p=0.26$)。ハザード比(ソラフェニブ/プラセボ)は0.940(95%信頼区間: 0.780~1.134)であった。

ソラフェニブ群の安全性評価対象559例中526例(94%)に副作用が認められた。主な副作用は、手足皮膚反応389例(69.6%)、下痢215例(38.5%)、脱毛179例(32.0%)であった²⁸⁾。

17.3 その他

17.3.1 QT間隔に対する影響

固形癌患者31例に本剤400mgを1日2回28日間経口投与し、QT間隔延長の評価を行った。本剤の最高血中濃度到達時における、QTcF間隔のベースラインからの変化の平均値(±標準偏差)は、9.0(±18.0)msecであった。陽性対照として使用したモキシフロキサシン(400mg)の投与2時間後における、QTcF間隔のベースラインからの変化の平均値(±標準偏差)は、4.9(±13.7)msecであった。なお、QTcFが500msecを超えた例はなかった(外国人データ)。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

*In vitro*試験において、本剤は腫瘍進行に関与するC-Raf、正常型及び変異型B-Rafキナーゼ活性、並びにFLT-3、c-KITなどの受容体チロシンキナーゼ活性を阻害した。さらに、本剤は腫瘍血管新生に関与する血管内皮増殖因子(VEGF)受容体、血小板由来成長因子(PDGF)受容体などのチロシンキナーゼ活性を阻害した。

*In vivo*試験では、本剤は腎細胞癌及び肝細胞癌細胞株を用いた担癌マウスにおいて、腫瘍組織中の血管新生を抑制した。また、肝細胞癌細胞株を用いた担癌マウスでは、腫瘍細胞のERKリン酸化を抑制し、アポトーシスを誘導した^{29)・31)}。

18.2 抗腫瘍効果

本剤は腎細胞癌細胞株(RENCA、786-O)及び肝細胞癌細胞株(PLC/PRF/5)を移植したマウスにおいて腫瘍の増殖を抑制した。さらに、*k-ras*又は*b-raf*の変異を有するヒト由来腫瘍の他、EGFR等の増殖因子受容体を過剰発現している腫瘍の担癌マウスにおいても、腫瘍増殖を抑制した^{29)・31)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: ソラフェニブトシル酸塩(Sorafenib Tosilate)

化学名: 4-[4-[3-(4-Chloro-3-trifluoromethylphenyl)ureido]phenoxy]-*N*²-methylpyridine-2-carboxamide mono(4-methylbenzenesulfonate)

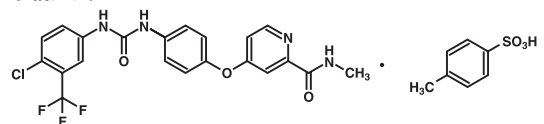
分子式: C₂₁H₁₆ClF₃N₄O₃・C₇H₈O₃S

分子量: 637.03

性状: 本品は白色～帯黄白色又は帯褐白色の粉末である。

本品はジメチルスルホキシド又は*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノール又はエタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式:



融点: 223~231℃

分配係数: 本品はオクタノール/水及びオクタノール/リン酸塩緩衝液にほとんど溶けないため、分配係数を測定することはできなかった。

20. 取扱い上の注意

アルミ袋の開封後は吸湿により製剤の溶出性が低下することがあるので、湿気を避けて保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈根治切除不能な甲状腺癌〉

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

22. 包装

56錠[28錠(PTP)×2]

23. 主要文献

- 1) 社内資料: ラットにおける生殖発生毒性試験(2008年1月25日承認、CTD2.6.6.6.1)
- 2) 社内資料: ウサギにおける生殖発生毒性試験(2008年1月25日承認、CTD2.6.6.6.2)
- 3) 社内資料: イヌにおける反復投与毒性試験(2008年1月25日承認、CTD2.6.6.3.2.1)
- 4) Mross K, et al.: Eur J Cancer. 2007; 43: 55-63
- 5) 社内資料: ドキソルビシンとの相互作用(2008年1月25日承認、CTD2.7.2.2.4.3.3)
- 6) 社内資料: リファンピシンとの相互作用
- 7) 社内資料: ワルファリンとの相互作用(2008年1月25日承認、CTD2.7.2.3.4.2.2)
- 8) 社内資料: ドセタキセルとの相互作用
- 9) 社内資料: フラジオマイシン(ネオマイシン)との相互作用(2014年6月20日承認、CTD2.7.6.14)
- 10) 社内資料: ラットにおける反復投与毒性試験(2008年1月25日承認、CTD2.6.6.3.1.1)
- 11) 社内資料: ラットにおける反復投与毒性試験(2008年1月25日承認、CTD2.6.6.3.1.2)
- 12) 社内資料: イヌにおける反復投与毒性試験(2008年1月25日承認、CTD2.6.6.3.2.3)
- 13) 社内資料: 薬物動態(2008年1月25日承認、CTD2.7.2.2.1)
- 14) 社内資料: 食事の影響(外国人)(2008年1月25日承認、CTD2.7.1.2.3)
- 15) 社内資料: タンパク結合(2008年1月25日承認、CTD2.6.4.4.1)
- 16) 社内資料: 薬物動態(外国人)(2008年1月25日承認、CTD2.7.2.2.3.1)
- 17) 社内資料: 腎機能障害のある被験者における薬物動態(外国人)
- 18) Furuse J, et al.: Cancer Sci. 2008; 99: 159-165
- 19) 社内資料: 薬物間相互作用(*in vitro*)(2008年1月25日承認、CTD2.6.4.5.1.5)
- 20) Lathia C, et al.: Cancer Chemother Pharmacol. 2006; 57: 685-692
- 21) 社内資料: 薬物間相互作用(外国人)(2008年1月25日承認、CTD2.7.2.2.4.2)
- 22) 社内資料: 腎細胞癌患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験(2008年1月25日承認、CTD2.7.6.23)
- 23) Escudier B, et al.: N Engl J Med. 2007; 356: 125-134
- 24) Llovet JM, et al.: N Engl J Med. 2008; 359: 378-390
- 25) 社内資料: 甲状腺癌患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験(2014年6月20日承認、CTD2.7.6.1)
- 26) 社内資料: 甲状腺未分化癌及び甲状腺髄様癌患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験
- 27) Kudo M, et al.: Eur J Cancer. 2011; 47: 2117-2127
- 28) 社内資料: 肝細胞癌患者を対象とした市販後の国際共同第Ⅲ相臨床試験
- 29) Wilhelm SM, et al.: Cancer Research. 2004; 64: 7099-7109
- 30) Chang YS, et al.: Cancer Chemother Pharmacol. 2007; 59: 561-574
- 31) Liu L, et al.: Cancer Research. 2006; 66: 11851-11858

24. 文献請求先及び問い合わせ先

文献請求先

バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション

〒530-0001大阪市北区梅田二丁目4番9号

バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先

電話0120-106-398

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

バイエル薬品株式会社

大阪市北区梅田二丁目4番9号

レットヴィモカプセル 40mg
レットヴィモカプセル 80mg

1.8 添付文書（案）

日本イーライリリー株式会社

目次

1.8 添付文書（案）	1
1.8.1 添付文書（案）	1
1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠	8
1.8.2.1 効能又は効果（案）	8
1.8.2.2 効能又は効果に関連する注意（案）	8
1.8.2.3 設定根拠	8
1.8.2.4 参考文献	12
1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠	13
1.8.3.1 用法及び用量（案）	13
1.8.3.2 用法及び用量に関連する注意（案）	13
1.8.3.3 設定根拠	14
1.8.3.4 参考文献	16
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠	17

セルペルカチニブ（甲状腺癌、甲状腺髄様癌）

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

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

**20XX 年 X 月改訂（第 x 版、効能変更、用法変更）
 *2021 年 12 月改訂（第 2 版）
 貯 法：室温保存
 有効期間：24 カ月

日本標準商品分類番号

87 4291

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

レットヴィモ®カプセル 40mg

レットヴィモ®カプセル 80mg

劇薬

処方箋医薬品^{注1)}

注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること

Retevmo® Capsules

注 2) RET : rearranged during transfection

	40mg	80mg
承認番号	30300AMX00448	30300AMX00449
販売開始	2021 年 12 月	

1. 警告

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対しアナフィラキシー等の重篤な過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

販売名	レットヴィモカプセル 40mg	レットヴィモカプセル 80mg
性状・剤形	灰色不透明の硬カプセル剤	青色不透明の硬カプセル剤
外形	 2 号カプセル	 0 号カプセル
寸法・重量	長径：約 18.0mm 短径：約 6.4mm 重量：約 194mg	長径：約 21.7mm 短径：約 7.6mm 重量：約 363mg
識別コード	Lilly 3977	Lilly 2980

**4. 効能又は効果

- RET 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- 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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈RET 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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

ては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器^{注)}を用いること。

5.2 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17. 1.1 参照]

5.3 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〉

**5.4 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。検査にあつては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器^{注)}を用いること。

**5.5 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〉

**5.6 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^{注)}を用いて検査を行うこと。

**5.7 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17. 1.1 参照]

注) 承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：

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

**6. 用法及び用量

〈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/m²）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
1.2m ² 未満	80mg
1.2m ² 以上 1.6m ² 未満	120mg
1.6m ² 以上	160mg

7. 用法及び用量に関連する注意

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

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

成人の場合 本剤の減量の目安

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

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. 2m ² 未満	通常投与量	1 回 80mg 1 日 2 回
	1 段階減量	1 回 40mg/1 回 80mg 1 日 2 回 (1 日量 120mg)
	2 段階減量	1 回 40mg 1 日 2 回
	3 段階減量 ^{注 1)}	1 回 40mg 1 日 1 回
1. 2m ² 以上 1. 6m ² 未満	通常投与量	1 回 120mg 1 日 2 回
	1 段階減量	1 回 80mg 1 日 2 回
	2 段階減量	1 回 40mg/1 回 80mg 1 日 2 回 (1 日量 120mg)
	3 段階減量 ^{注 1)}	1 回 40mg 1 日 1 回
1. 6m ² 以上	通常投与量	1 回 160mg 1 日 2 回
	1 段階減量	1 回 120mg 1 日 2 回
	2 段階減量	1 回 80mg 1 日 2 回
	3 段階減量	1 回 40mg 1 日 2 回

注 1) 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 ^{注 2)}	処置
ALT 又は AST 増加	グレード 3 又は 4	グレード 1 以下に回復するまで休薬し、回復後は 2 段階減量して投与再開できる。 再開後に 2 週間以上再発しない場合には、1 段階増量することができる。更に 4 週間以上再発しない場合には、もう 1 段階増量することができる。 減量した用量で投与中に再発した場合には、中止する。
QT 間隔延長	QTc 間隔>500msec	QTc 間隔<470msec に回復するまで休薬し、回復後は 1 段階減量して投与再開できる。 2 段階減量した用量で投与中に再発した場合には、中止する。
	重篤な不整脈を疑う所見や症状が認められた場合	中止する。
高血圧	グレード 3 又は 4	回復するまで休薬し、回復後は 1 段階減量して投与再開できる。
過敏症（アナフィラキシー等の重篤な過敏症を除く） [11. 1. 3 参照]	グレード 1~4	回復するまで休薬し、副腎皮質ステロイドの全身投与を考慮する。回復後は副腎皮質ステロイドを併用しながら 3 段階減量して投与再開できる。 再開後に 7 日以上再発しない場合には、

副作用	程度 ^{注 2)}	処置
		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。
間質性肺疾患	グレード 2	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。
	グレード 3 又は 4	中止する。
上記以外の副作用	グレード 3 又は 4	回復するまで休薬し、回復後は 1 段階減量して投与再開できる。

注 2) グレードは NCI-CTCAE ver. 4. 03 に準じる。

8. 重要な基本的注意

8. 1 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。 [11. 1. 1 参照]

8. 2 QT 間隔延長があらわれることがあるので、本剤の投与開始前には患者の QTc 間隔が 470msec 以下であることを確認するとともに血清電解質検査（カリウム、マグネシウム等）を行うこと。心電図及び血清電解質検査を投与開始後 1 週間時点及び投与開始後 6 ヶ月間は毎月 1 回行い、以降も必要に応じて行うこと。また、必要に応じて電解質補正を行うこと。 [11. 1. 2、17. 3. 1 参照]

8. 3 高血圧があらわれることがあるので、本剤の投与開始前に血圧が適切に管理されていることを確認すること。本剤投与中は定期的に血圧を測定すること。

****8. 4** 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部画像検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、患者に副作用について説明するとともに、間質性肺疾患の初期症状が発現した場合には、速やかに医療機関を受診するよう説明すること。 [9. 1. 3、11. 1. 5 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9. 1 合併症・既往歴等のある患者

9. 1. 1 QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者

QT 間隔延長が発現するおそれがある。先天性/後天性 QT 延長症候群又はその他不整脈の要因になる病態を有する患者には慎重に投与すること。 [11. 1. 2、17. 3. 1 参照]

9. 1. 2 高血圧症の患者

高血圧が悪化するおそれがある。 [11. 1. 4 参照]

**9. 1. 3 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。 [8. 4、11. 1. 5 参照]

9. 3 肝機能障害患者

9. 3. 1 重度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh 分類 C）

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。 [16. 6. 2 参照]

9. 4 生殖能を有する者

9. 4. 1 妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。 [9. 5 参照]

9. 4. 2 パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。 [15. 2. 1 参照]

****9. 4. 3** 成長期にある若年男性又は男児に投与する場合には、造精機能の低下があらわれる可能性があることを考慮すること。幼若ラットにおいて、精巣の精上皮変性、精巣上体の精子枯渇、精子運動率低値、異常形態精子比率高値及び受胎能の低下が認められ、精巣及び精巣上体の所見に回復性は認められていない^{1), 2)}。

9. 5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験において、臨床曝露量（AUC）と

同程度の曝露量で胎児死亡及び奇形が認められている¹⁾。
[9.4.1 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。乳汁移行に関するデータはないが、本剤はBCRPの基質であるため、乳汁移行の可能性がある。

**9.7 小児等

〈効能共通〉

9.7.1 成長期にある若年者においては骨端線に異常がないか十分に観察すること。骨端線に異常が認められた場合には、投与継続の可否を慎重に判断すること。[15.2.2 参照]

〈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〉

9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

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

9.7.3 12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は、主にCYP3A4によって代謝され、CYP2C8及び3Aの阻害作用を示す。また、本剤の溶解度はpHの上昇により低下する。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2C8の基質となる薬剤 レバグリニド ピオグリタゾン モンテルカスト等 [16.7.6 参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がCYP2C8を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3Aの基質となる薬剤 ミダゾラム トリアゾラム ロミタピド等 [16.7.5 参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がCYP3Aを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3A阻害剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン エリスロマイシン等 [16.7.1、16.7.2 参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤がCYP3Aを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3A誘導剤 リファンピシン フェニトイン ボセンタン等 [16.7.3、16.7.4 参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、CYP3A誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等がCYP3Aを誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有製品	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、摂取しないよう注意すること。	
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール ランソプラゾール エソメプラゾール等 [16.7.7 参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤とともに食後に投与すること。	これらの薬剤による胃内pHの上昇により、本剤の吸収が低下し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
H ₂ 受容体拮抗剤 ラニチジン ファモチジン シメチジン等 [16.7.8 参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤と服用時間をずらすこと(ラニチジンを本剤投与10時間前及び2時間後に投与したときの本剤	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
制酸剤 炭酸カルシウム 水酸化マグネシウム 水酸化アルミニウム 等	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤と服用時間をずらすこと(制酸剤を本剤投与2時間前又は2時間後に投与したときの本剤の血中濃度への影響は限定的であった)。	

11. 副作用

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

**11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害 (30.8%)

[8.1 参照]

11.1.2 QT間隔延長 (14.5%)

[8.2、9.1.1、17.3.1 参照]

11.1.3 過敏症 (5.3%)

発疹、発熱等の症状を伴う遅発性の過敏症があらわれることがある。[7.2 参照]

11.1.4 高血圧 (31.8%)

[9.1.2 参照]

11.1.5 間質性肺疾患 (0.8%)

[8.4、9.1.3 参照]

11.2 その他の副作用

副作用分類	20%以上	5～20%未満	5%未満
**消化器	口内乾燥 (35.3%)、下痢	便秘、悪心、腹痛	嘔吐
**一般・全身及び投与部位反応	疲労、浮腫	発熱	
呼吸器			鼻出血
代謝・栄養障害		食欲減退	
**精神神経系		頭痛	浮動性めまい
**皮膚		発疹	
**血液		血小板減少、好中球減少	貧血
臨床検査値異常		血中クレアチニン増加	リンパ球減少症、低マグネシウム血症

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 セルペルカチニブは、ラット小核試験において、臨床用量160mg1日2回で得られるC_{max}の5.2倍に相当する用量で遺伝毒性が陽性であった¹⁾。[9.4.2 参照]

**15.2.2 動物試験（成長板が閉鎖していない幼若ラット、若齢ラット及び若齢ミニブタ）において、本剤の反復投与により骨端成長板の異常（骨端軟骨の肥大、過形成及び異形成）が、ヒトに160mg1日2回の用量で投与したときの臨床曝露量よりも低い曝露量で認められている。また、幼若ラットにおいて、骨端

成長板の変化に関連して、骨密度及び大腿骨長の低値が、ヒトに 160mg1 日 2 回の用量で投与したときの臨床曝露量のそれぞれ 0.8 倍及び 1.9 倍で認められている^{1),2)}。[9.7.1 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

進行固形癌患者 94 例に本剤 160mg を単回経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった³⁾ (外国人データ)。

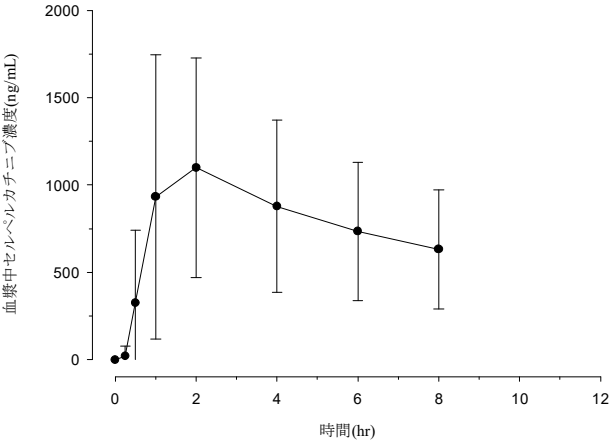


図 1) 本剤 160mg を単回経口投与後 (第 1 サイクル第 1 日目) の血漿中濃度推移 (平均値±標準偏差)

表 1) 本剤 160mg を単回経口投与後 (第 1 サイクル第 1 日目) の薬物動態パラメータ (幾何平均値及び変動係数%)

例数	94
C_{max} (ng/mL)	1120 (85.7)
t_{max} ^{注 1)} (hr)	1.96 (0.50-7.83)
AUC_{τ} (ng・hr/mL)	7430 ^{注 2)} (67.5)

注 1) 中央値 (最小値-最大値)

注 2) 例数=71

τ : 投与間隔 (12 時間)

日本人の進行固形癌患者 58 例に本剤 160mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの定常状態における血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった³⁾。

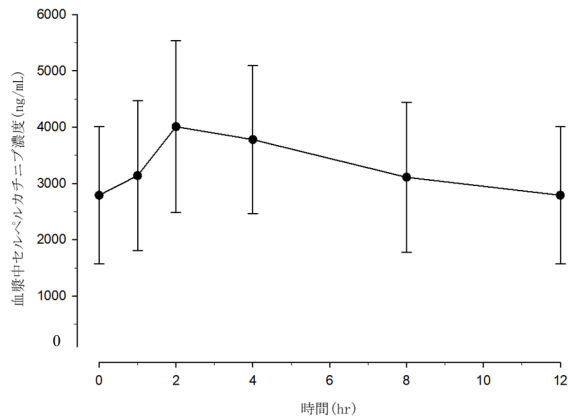


図 2) 本剤 160mg を 1 日 2 回反復経口投与後 (第 1 サイクル第 8 日目) の定常状態における血漿中濃度推移 (平均値±標準偏差)

表 2) 本剤 160mg を 1 日 2 回反復経口投与後 (第 1 サイクル第 8 日目) の定常状態における薬物動態パラメータ (幾何平均値及び変動係数%)

例数	58
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	4060 (34.4)
$t_{max,ss}$ ^{注 3)} (hr)	2.08 (0.00-8.10)
$AUC_{\tau,ss}$ (ng・hr/mL)	37100 (39.3)
CL_{ss}/F (L/hr)	4.31 (39.3)

注 3) 中央値 (最小値-最大値)

τ : 投与間隔 (12 時間)

血漿中濃度は反復投与後 8 日までに定常状態に到達した。また、本剤 160mg を 1 日 2 回反復経口投与した際の投与 8 日目におけるセルベルカチニブの蓄積率は 3.40 であった。

16.2 吸収

16.2.1 絶対的バイオアベイラビリティ

健康成人 6 例に本剤 160mg を単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティの幾何平均値は 73.2%であった⁴⁾ (外国人データ)。

16.2.2 食事の影響

健康成人 20 例に本剤 160mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時投与に対する食後投与におけるセルベルカチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比はそれぞれ 0.862 及び 1.09 であった⁵⁾ (外国人データ)。

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

セルベルカチニブのヒト血漿タンパク結合率は約 96%であり、濃度依存性は認められなかった (*in vitro*)⁶⁾。

16.3.2 血液/血漿中濃度比

セルベルカチニブの血液/血漿中濃度比は約 0.7 であった (*in vitro*)⁷⁾。

16.4 代謝

セルベルカチニブは主として CYP3A4 により代謝される (*in vitro*)⁸⁾。健康成人 6 例に [¹⁴C]-セルベルカチニブ 160mg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までの血漿中には主に未変化体が検出された (血漿中総放射能に対する割合は、86.2%)⁴⁾ (外国人データ)。

16.5 排泄

健康成人 6 例に [¹⁴C]-セルベルカチニブ 160mg を単回経口投与したとき、投与 432 時間後までに投与した放射能の約 69% (未変化体は約 14%) が糞便中に排泄され、約 24% (未変化体は約 11.5%) が尿中に排泄された⁴⁾ (外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

本剤 160mg を単回経口投与したとき、腎機能正常被験者 (10 例) に対する軽度の腎機能障害患者 (8 例) の非結合形セルベルカチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、それぞれ 1.30 及び 1.07 であった。腎機能正常被験者 (10 例) に対する中等度の腎機能障害患者 (8 例) の非結合形セルベルカチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、それぞれ 1.67 及び 1.89 であった。腎機能正常被験者 (10 例) に対する重度の腎機能障害患者 (7 例) の非結合形セルベルカチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、それぞれ 1.04 及び 1.54 であった⁹⁾ (外国人データ)。血液透析の有無によらず、末期腎不全患者に関するデータはない。

16.6.2 肝機能障害患者

本剤 160mg を単回経口投与したとき、肝機能正常被験者 (12 例) に対する軽度の肝機能障害患者 (8 例) の非結合形セルベルカチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、それぞれ 1.78 及び 1.33 であった。肝機能正常被験者 (12 例) に対する中等度の肝機能障害患者 (8 例) の非結合形セルベルカチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、それぞれ 0.989 及び 0.991 であった。肝機能正常被験者 (12 例) に対する重度の肝機能障害患者 (8 例) の非結合形セルベルカチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、それぞれ 2.32 及び 3.28 であった¹⁰⁾ (外国人データ)。[9.3.1 参照]

**16.6.3 小児

国際共同第 I/II 相試験 (LIBRETT0-001 試験) に組み入れられた 722 例 (12 歳以上の小児患者 3 例を含む) のデータを用いて母集団薬物動態モデルが構築された。構築された母集団薬物動態モデルを用いて、仮想患者の体表面積及び体重情報に基づく薬物動態シミュレーションを実施した結果、①体表面積 1.2m² 未満の患者に 80mg、②体表面積 1.2m² 以上 1.6m² 未満の患者に 120mg、③体表面積 1.6m² 以上の患者に 160mg をそれぞれ 1 日 2 回反復経口投与した際の、定常状態における本剤の C_{max} (ng/mL) 及び AUC_{24h} (ng・hr/mL) の中央値は、①2410 及び 43700、②2320 及び 45000 並びに③2590 及び 51800 と推定された¹¹⁾。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 イトラコナゾール

健康成人 12 例にイトラコナゾール (強い CYP3A 阻害剤) 200mg を 1 日 1 回反復経口投与し、本剤 160mg を単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時のセルベルカチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、1.30 及び 2.33 であった¹²⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.2 フルコナゾール、ジルチアゼム

生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて、本剤 (160mg を単回経口投与) 単独投与時に対するフルコナゾール (中程度の CYP3A 阻害剤) (200mg を 1 日 1 回反復経口投与) 併用投与時のセルベルカチニブの C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比は、それぞれ 1.20 及び 2.48 と推定された。本剤 (160mg を単回経口投与) 単独投与時に対するジルチアゼム (中程度の CYP3A 阻害剤) (60mg を 1 日 3 回反復経口投与) 併用投与時のセルベルカチニブの C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比は、それぞれ 1.17 及び 2.18 と推定された¹³⁾。[10.2 参照]

16.7.3 リファンピシン

健康成人 12 例にリファンピシン（強い CYP3A 誘導剤）600mg を 1 日 1 回反復経口投与し、本剤 160mg を単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するリファンピシン併用投与時のセルベルカチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、0.301 及び 0.133 であった¹²⁾（外国人データ）。[10.2 参照]

16.7.4 ボセンタン、モダフィニル

生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて、本剤（160mg を単回経口投与）単独投与時に対するボセンタン（中程度の CYP3A 誘導剤）（125mg を 1 日 2 回反復経口投与）併用投与時のセルベルカチニブの C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比は、それぞれ 0.71 及び 0.53 と推定された。本剤（160mg を単回経口投与）単独投与時に対するモダフィニル（中程度の CYP3A 誘導剤）（200mg を 1 日 1 回 7 日間経口投与後に 400mg を 1 日 1 回反復経口投与）併用投与時のセルベルカチニブの C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比は、それぞれ 0.86 及び 0.64 と推定された¹³⁾。[10.2 参照]

16.7.5 ミダゾラム

健康成人 16 例に本剤 160mg を 1 日 2 回反復経口投与し、ミダゾラム（CYP3A の基質）2mg を単回経口投与したとき、ミダゾラム単独投与時に対する本剤併用投与時のミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、1.39 及び 1.54 であった¹⁴⁾（外国人データ）。[10.2 参照]

16.7.6 レバグリニド

健康成人 16 例に本剤 160mg を 1 日 2 回反復経口投与し、レバグリニド（CYP2C8 の基質）0.5mg を単回経口投与したとき、レバグリニド単独投与時に対する本剤併用投与時のレバグリニドの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、1.91 及び 2.88 であった¹⁵⁾（外国人データ）。[10.2 参照]

16.7.7 オメプラゾール

健康成人 20 例にオメプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）40mg を 1 日 1 回反復経口投与し、本剤 160mg を空腹時に単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するオメプラゾール併用投与時のセルベルカチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、0.123 及び 0.313 であった。また、オメプラゾールを反復経口投与し、本剤 160mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するオメプラゾール併用投与時のセルベルカチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、0.586 及び 0.938 であった。オメプラゾールを反復経口投与し、本剤 160mg を低脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するオメプラゾール併用投与時のセルベルカチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、0.782 及び 1.00 であった^{9),16)}（外国人データ）。[10.2 参照]

16.7.8 ラニチジン

健康成人 20 例にラニチジン（H₂ 受容体拮抗剤）150mg を 1 日 2 回反復経口投与し、本剤 160mg をラニチジン投与 10 時間後及び 2 時間前に空腹時に単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するラニチジン併用投与時のセルベルカチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、0.818 及び 0.932 であった¹⁶⁾（外国人データ）。[10.2 参照]

16.7.9 その他

(1) セルベルカチニブは MATE1 を阻害する（*in vitro*）¹⁷⁾。
(2) 健康成人 12 例にリファンピシン（P-gp 阻害剤）600mg を単回経口投与し、本剤 160mg を単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するリファンピシン併用投与時のセルベルカチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、それぞれ 1.19 及び 1.06 であった¹²⁾（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

*17.1.1 国際共同第 I/II 相試験（LIBRETTO-001 試験）

①化学療法歴のある *RET* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 134 例（日本人患者 25 例を含む）及び②化学療法歴のない *RET* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 35 例（日本人患者 1 例を含む）に本剤 1 回 160mg を 1 日 2 回経口投与した。主要評価項目である RECIST ver. 1.1 に基づく独立評価委員会判定による奏効率^①は、それぞれ①55.2%（95%信頼区間:46.4-63.8）及び②71.4%（95%信頼区間:53.7-85.4）であった。12 歳以上の③化学療法歴のある *RET* 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌患者 10 例^{②1)}（日本人患者 1 例を含む）、④化学療法歴のない *RET* 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌患者 12 例^{②2)}、⑤化学療法歴のある *RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌患者 97 例（日本人患者 1 例を含む）及び⑥化学療法歴のない *RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌患者 90 例に本剤 1 回 160mg^{②3)} を 1 日 2 回経口投与した。主要評価項目である RECIST ver. 1.1 に基づく独立評価委員会判定による奏効率^②は、それぞれ③50.0%（95%信頼区間:18.7-81.3）、④100%（95%信頼区間:73.5-100）、⑤68.0%（95%信頼区間:57.8-77.1）及び⑥63.3%（95%信頼区間:52.5-73.2）であった³⁾。[5.2、5.7 参照]

注 1) 未分化癌 2 例、低分化癌 2 例を含む。

注 2) 低分化癌 1 例を含む。

注 3) 12 歳以上の小児に対する本剤の承認用法・用量は、(1) 体表面積 1.2m²未満の患者に 80mg、(2) 体表面積 1.2m²以上 1.6m²未満の患者に 120mg、(3) 体表面積 1.6m²以上の患者に 160mg をそれぞれ 1 日 2 回経口投与である。

安全性評価対象 400 例に認められた主な副作用は、口内乾燥（35.3%）、高血圧（31.8%）、ALT 増加（28.0%）、AST 増加（26.8%）、疲労（25.3%）等であった。

17.3 その他

**17.3.1 QT 間隔に対する影響

健康成人 32 例に本剤 320 又は 640mg^{注 4)} を単回経口投与したとき、QTc 間隔のベースラインからの変化量のプラセボとの差における 90%信頼区間の上限値は、それぞれ 11.87 及び 12.47msec であった¹⁸⁾（外国人データ）。[8.2、9.1.1、11.1.2 参照]

注 4) 成人に対する本剤の承認用法・用量は 160mg の 1 日 2 回経口投与である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

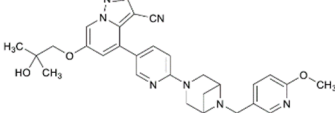
セルベルカチニブは、RET、血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）、線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）等のキナーゼ活性を阻害する。セルベルカチニブは、RET 融合タンパク等のリン酸化を阻害し、下流のシグナル伝達分子のリン酸化を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている¹⁹⁾。

**18.2 抗腫瘍効果

セルベルカチニブは、*in vitro* において、RET 融合タンパクを発現するヒト非小細胞肺癌由来 LC-2/ad 細胞株及びヒト甲状腺腺頭癌由来 TPC-1 細胞株並びに変異型 RET（C634W 及び M918T）をそれぞれ発現するヒト甲状腺髄様癌由来 TT 及び MZ-CRC1 細胞株に対して増殖抑制作用を示した。また、セルベルカチニブは、*in vivo* において、LC-2/ad 細胞株、RET 融合タンパクを発現する非小細胞肺癌患者由来 CTG-0838 腫瘍組織片及び TT 細胞株をそれぞれ皮下移植した重症複合型免疫不全バーージュマウス又はヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した¹⁹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：セルベルカチニブ（Selpercatinib）〔JAN〕

化学名	6-(2-Hydroxy-2-methylpropoxy)-4-(6-((6-methoxypyridin-3-yl)methyl)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-ylpyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carbonitrile
分子式	C ₂₉ H ₃₁ N ₇ O ₃
分子量	525.60
性状	白色～淡黄色の粉末である。 0.1mol/L 塩酸にやや溶けにくく、アセトン及びエタノールに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。
化学構造式	
融点	約 208℃

21. 承認条件

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

22. 包装

〈レットヴィモカプセル 40mg〉
56 カプセル [8 カプセル (PTP) ×7]
〈レットヴィモカプセル 80mg〉
56 カプセル [8 カプセル (PTP) ×7]

*23. 主要文献

- 社内資料：セルベルカチニブの毒性試験（2021 年 9 月 27 日承認、CTD2. 6. 6）
- 社内資料：セルベルカチニブの幼若ラットを用いた試験
- 社内資料：進行癌患者を対象としたセルベルカチニブの第 I/II 相試験（LOXO-RET-17001 試験）（2021 年 9 月 27 日承認、CTD2. 7. 2. 4. 2、2. 7. 6. 12、審査報告書）
- 社内資料：セルベルカチニブの絶対的バイオアベイラビリティ及びマスバランス試験（LOXO-RET-18016 試験）（2021 年 9 月 27 日承認、CTD2. 7. 6. 3）
- 社内資料：セルベルカチニブの薬物動態に及ぼす食事の影響及びオメプラゾールとの相互作用（LOXO-RET-18015 試験）（2021 年 9 月 27 日承認、CTD2. 7. 6. 2）
- 社内資料：セルベルカチニブのヒト血漿蛋白結合率（LOXO-292-DMPK-060 試験）（2021 年 9 月 27 日承認、CTD2. 7. 2. 3. 2）
- 社内資料：セルベルカチニブのヒト血漿中濃度比（LOXO-292-DMPK-013 試験）（2021 年 9 月 27 日承認、CTD2. 7. 2. 3. 3）
- 社内資料：セルベルカチニブの CYP 代謝（LOXO-292-DMPK-017 試験）（2021 年 9 月 27 日承認、CTD2. 7. 2. 3. 5）
- 社内資料：様々な重症度の腎機能障害を有する被験者におけるセルベルカチニブの薬物動態（LOXO-RET-18023 試験）（2021 年 9 月 27 日承認、CTD2. 7. 6. 6）
- 社内資料：様々な重症度の肝機能障害を有する被験者におけるセルベルカチニブの薬物動態（LOXO-RET-18022 試験）（2021 年 9 月 27 日承認、CTD2. 7. 6. 5）
- 社内資料：セルベルカチニブの母集団薬物動態解析
- 社内資料：セルベルカチニブとイトラコナゾール及びリファンピシンの相互作用（LOXO-RET-18014 試験）（2021 年 9 月 27 日承認、CTD2. 7. 6. 7）
- 社内資料：セルベルカチニブの生理学的薬物動態モデル解析（LOXO-292-DMPK-052 試験）（2021 年 9 月 27 日承認、CTD2. 7. 2. 2. 12）
- 社内資料：セルベルカチニブとミダゾラムの相互作用（LOXO-RET-18017 試験）（2021 年 9 月 27 日承認、CTD2. 7. 6. 8）
- 社内資料：セルベルカチニブとレバグリニドの相互作用（LOXO-RET-18026 試験）（2021 年 9 月 27 日承認、CTD2. 7. 6. 9）

- 16) 社内資料：セルベルカチニブとラニチジン及びオメプラゾールの相互作用 (LOXO-RET-19075 試験) (2021 年 9 月 27 日承認、CTD2. 7. 6. 10)
- 17) 社内資料：セルベルカチニブによるトランスポーター阻害 (LOXO-292-DMPK-035 試験) (2021 年 9 月 27 日承認、CTD2. 7. 2. 3. 8)
- 18) 社内資料：セルベルカチニブの QT/QTc 評価 (LOXO-RET-18032 試験) (2021 年 9 月 27 日承認、CTD2. 7. 2. 2. 8)
- 19) 社内資料：セルベルカチニブの薬理試験 (2021 年 9 月 27 日承認、CTD2. 6. 2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本イーライリリー株式会社 医薬情報問合せ窓口
〒651-0086 神戸市中央区磯上通 5 丁目 1 番 28 号
TEL:0120-360-605 (医療関係者向け)
www.lillymedical.jp

*25. 保険給付上の注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第 107 号 (平成 18 年 3 月 6 日付) に基づき、2022 年 11 月末日までは、投薬は 1 回 14 日分を限度とされている。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通 5 丁目 1 番 28 号

®:登録商標

1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果（案）

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

1.8.2.2 効能又は効果に関連する注意（案）

〈RET 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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

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

5.3 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〉

5.4 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注）を用いること。

5.5 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〉

5.6 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注）を用いて検査を行うこと。

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

注）承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

1.8.2.3 設定根拠

セルペルカチニブは、RET（rearranged during transfection）のアデノシン三リン酸（ATP）結合部位を競合的に阻害するよう設計された低分子であり、RET に対して選択性の高い阻害剤である。遺伝子組換え RET に対するセルペルカチニブの阻害活性を、市販のアッセイ系を用いて測定した。野生型 RET に対する IC₅₀ 値は、低濃度の ATP 存在下で 0.4 nM であり、より高濃度である生理的濃度（1 mM）の ATP 存在下では 17.3 nM であった。注目すべきは、セルペルカチニブは V804M、V804L、M918T、A883F 又は S891A 変異を有する RET に対しても強力な阻害活性を保持し、その IC₅₀ 値はいずれも野生型 RET に対する IC₅₀ 値の 4 倍以内であった。また、セルペルカチニブは KIF5B-RET 融合遺伝子を導入した HEK-293 細胞（変異なし、V804L 変異又は V804M 変異あり）並びに M918T 変異を有する HEK-293 細胞でも RET のリン酸化を阻害した。さらに、RET 遺伝子変異あるいは融合を有する 4 種類の細胞株（CCDC6-RET 融合遺伝子を発現する非小細胞肺癌（NSCLC）患者由来 LC-2 細胞、CCDC6-RET 融合遺伝子を発現する甲状腺乳頭癌患者

セルペルカチニブ（甲状腺癌、甲状腺髄様癌）

由来 TPC-1 細胞、RET C634W 変異遺伝子を有する甲状腺髄様癌（MTC）患者由来 TT 細胞及び RET M918T 変異を有する MTC 患者由来 MZ-CRC1 細胞）に対し、セルペルカチニブは *in vitro* で細胞増殖阻害活性を示し、50%有効濃度（EC₅₀）値はいずれも 10 nM 未満であった（Subbiah et al. 2018）。

セルペルカチニブは、様々な RET 依存性腫瘍モデルで腫瘍の増殖を阻害することが示されている。恒常的に活性化状態にある KIF5B-RET 融合タンパクを発現している細胞を移植したマウスでは、セルペルカチニブの単回経口投与により RET のリン酸化が用量依存的に抑制され、1 日 2 回の投与で腫瘍増殖が著しく阻害された。セルペルカチニブの 1 日 2 回の経口投与により、V804M 変異（獲得耐性をもたらす「ゲートキーパー」変異で、実臨床で生じる可能性がある）を有する KIF5B-RET 発現細胞由来の腫瘍増殖も阻害された。また、セルペルカチニブは RET 遺伝子異常（例えば、CCDC6-RET 融合遺伝子陽性の NSCLC、RET-C634W MTC）を有するヒト癌細胞株、並びに CCDC6-RET 融合遺伝子陽性の 2 種類の患者由来腫瘍組織をマウスに移植したモデル [PDX（うち 1 種は、抗 RET 活性を有するマルチキナーゼ阻害剤（MKI）に対する獲得耐性変異 V804M 陽性）] での腫瘍増殖も阻害した。このように、セルペルカチニブは、活性化された RET（RET 融合及び変異の双方）に対し、選択的阻害剤として *in vitro* 及び *in vivo* 活性を有することが示されている。

今回の申請効能・効果の対象となる RET 融合遺伝子陽性の甲状腺癌及び RET 遺伝子変異陽性の MTC の患者数は少なく、癌種ごとの第 III 相試験の短期間での実施は困難であること、ドライバー遺伝子変異/転座陽性の進行・再発の固形癌患者に対してチロシンキナーゼ阻害薬により奏効が得られることは臨床的に意義があると考えられること及び LOXO-RET-17001 試験（以下 17001 試験）ではそれぞれのコホートで予め設定された奏効率（ORR）の閾値に対して、各コホートの ORR の 95%信頼区間の下限が閾値を上回ったこと（第 2.5.6.2.1 項参照）から、国際共同第 I/II 相試験である 17001 試験の成績により臨床現場への導入が可能であると判断した。17001 試験は、第 I 相 [20 mg 1 日 1 回～240 mg 1 日 2 回（BID）までの用量漸増] と第 II 相の 2 つのパートで構成される非盲検単群試験であり、現在第 II 相パートが継続中である。第 I 相パートは、標準治療が無効又は標準治療のない固形癌を対象に、セルペルカチニブの最大耐量（MTD）及び第 II 相推奨用量（RP2D）を決定するため実施された（予定症例数：約 120 例）。安全性評価委員会が安全を宣言した用量レベルでは、患者登録を拡大し、忍容性、薬物動態（PK）及び生物学的活性をさらに評価可能とした。第 II 相パートは、RET 活性に依存すると考えられる NSCLC、甲状腺癌等の RET 融合遺伝子陽性の固形癌、RET 遺伝子変異陽性の MTC を中心に症例が集積された。また、第 II 相パートは、以下の 6 つのコホートから成り、セルペルカチニブ単独投与時の奏効率 [Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1 又は Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) に基づく中央判定] によって抗腫瘍活性を評価することを主要目的としている。

- RET 融合遺伝子陽性の固形癌（NSCLC、甲状腺癌、膵臓癌、大腸癌など）で既治療（コホート 1：最大 200 例）及び未治療（コホート 2：最大 150 例）の患者群

セルペルカチニブ（甲状腺癌、甲状腺髄様癌）

- *RET* 遺伝子変異陽性の MTC でカボザンチニブ又はバンデタニブに既治療（コホート 3：最大 150 例）及び未治療（コホート 4：最大 150 例）の患者群
- *RET* 遺伝子の変化を有する他の進行固形癌患者群（コホート 5：最大 150 例）
- 不耐を理由に他の選択的 *RET* 阻害薬を中止したコホート 1～5 に適格である患者群。ただし、治験依頼者の事前承認を条件に適格とする（コホート 6：最大 50 例）

国内では、決定された RP2D（160 mg BID）の日本人患者に対する安全性評価（日本での推奨用量確認パート、予定症例数：6～10 例）が行われた後、第 II 相パートへの登録を行った。

17001 試験の結果、*RET* 融合遺伝子陽性の固形癌のコホート 1（既治療）には 252 例、コホート 2（未治療）には 66 例の被験者が組み入れられた。このうち、*RET* 融合遺伝子陽性の甲状腺癌の被験者が、コホート 1 で 19 例（甲状腺乳頭癌 14 例、甲状腺低分化癌 2 例、甲状腺未分化癌 2 例、甲状腺 Hurthle 細胞癌 1 例）、コホート 2 で 16 例（甲状腺乳頭癌 15 例、甲状腺低分化癌 1 例）が組み入れられた。また、*RET* 遺伝子変異陽性の MTC のコホート 3（既治療）には 143 例、コホート 4（未治療）には 115 例の被験者が組み入れられた。

有効性は、事前の規定に従い、安全性解析対象集団で、少なくとも投与後 2 回の画像評価に相当する期間を観察する機会があった症例を対象として評価した。また、コホート 1、2、3、及び 4 の ORR に対してそれぞれ 30%、35%、20%、30%の閾値が予め設定されていた。コホート 1 及びコホート 2 において、セルペルカチニブ投与により *RET* 融合遺伝子陽性の甲状腺癌の既治療例（奏効率：66.7%、95%信頼区間 41.0-86.7）、未治療例（奏効率：100.0%、95%信頼区間 76.8-100.0）の各々において腫瘍縮小効果が認められた。コホート 3 及びコホート 4 においては、セルペルカチニブ投与により *RET* 遺伝子変異陽性の MTC の既治療例（奏効率：68.3%、95%信頼区間 60.0-75.9）及び標準治療（カボザンチニブ/バンデタニブ又は他の MKI）未治療例（奏効率：67.6%、95%信頼区間 57.9-76.3）の各々において腫瘍縮小効果が認められた。上述のとおり、各コホートの ORR の 95%信頼区間の下限がそれぞれの閾値を上回った。また、奏効期間は、コホート 1 の甲状腺癌での中央値は 18.43 ヲ月（95%信頼区間 4.1-26.7）、コホート 4 の MTC での中央値は 21.95 ヲ月（95%信頼区間 21.9-NE）であった。コホート 2 の甲状腺癌、コホート 3 の MTC では、奏効期間は中央値に到達していない。これらの結果からセルペルカチニブの投与により腫瘍縮小効果が得られた場合、長い奏効期間が期待できると考えられた。

また、各癌種の腫瘍サイズの最大変化率について Waterfall Plot で評価したところ、*RET* 遺伝子変異陽性の MTC、*RET* 融合遺伝子陽性の甲状腺癌のいずれの集団でも 100%に近い腫瘍縮小効果を示した症例が見られ、セルペルカチニブの投与により、顕著な腫瘍縮小効果が期待できると考えられた。なお、コホート 1 及び 2 の奏効例で認められた *RET* 融合遺伝子には CCDC6-*RET*、NCOA4-*RET*、ERC1-*RET* など、コホート 3 及び 4 の奏効例で認められた *RET* 遺伝子変異には M918T、V804M、A883F などが含まれ、*RET* 融合遺伝子及び *RET* 遺伝子変異の種類に関わらず奏効が認められた。その他、コホート 1 の甲状腺癌での PFS 中央値は 20.07 ヲ月（95%信頼区間 7.8-27.4）であった。コホート 2 の甲状腺癌、コホート 3 及びコホート 4 の MTC では、PFS は中央値に到達していない。全生存期間（OS）について、コホート 1 の甲状腺癌での OS 中央値は 25.30 ヲ月（95%信頼区間 14.8-NE）、コホート 3 の MTC での OS 中央値は 33.25 ヲ月（95%信頼区間

33.2-NE）であった。コホート2の甲状腺癌及びコホート4のMTCでは、OSは中央値に到達していない。

以上、*RET*遺伝子異常の種類にかかわらず既治療及び未治療の*RET*融合遺伝子陽性の甲状腺癌及び*RET*遺伝子変異陽性のMTCに対して有効性が示された。

安全性について、コホート1及びコホート2の甲状腺癌患者のいずれかで発現割合が10%以上であったグレード3以上のtreatment-emergent adverse event（TEAE）は、高血圧（コホート1、2でそれぞれ10.5%、25.0%、以下同順）、呼吸困難（15.8%、0%）、低ナトリウム血症（10.5%、6.3%）、ALT増加（10.5%、0%）、AST増加（10.5%、0%）、嚥下障害（10.5%、0%）であった。コホート1及びコホート2の甲状腺癌患者において治験薬の投与中止に至ったTEAEの発現割合は、コホート1及びコホート2でそれぞれ10.5%及び0%（以下同順）、治験薬の休薬に至ったTEAEの発現割合は63.2%及び25.0%、治験薬の減量に至ったTEAEの発現割合は36.8%及び25.0%であり、実臨床において管理不可能となるような事象は発現せず、忍容性が認められた。

また、コホート3及びコホート4のMTC患者のいずれかで発現割合が5%以上であったグレード3以上のTEAEは、高血圧（コホート3、4でそれぞれ16.1%、23.5%、以下同順）、ALT増加（2.8%、11.3%）、AST増加（4.2%、7.8%）、低ナトリウム血症（4.2%、7.8%）、リンパ球減少症（5.6%、4.3%）、体重増加（5.6%、0.9%）であった。コホート3及びコホート4のMTC患者において治験薬の投与中止に至ったTEAEの発現割合は、コホート3及びコホート4でそれぞれ6.3%及び3.5%（以下同順）、治験薬の休薬に至ったTEAEの発現割合は44.8%及び42.6%、治験薬の減量に至ったTEAEの発現割合は22.4%及び34.8%であり、実臨床において管理不可能となるような事象は発現せず、忍容性が認められた。

以上から、セルペルカチニブは*RET*融合遺伝子陽性の甲状腺癌及び*RET*遺伝子変異陽性のMTCに対して良好なベネフィット・リスクバランスを示したことから、本剤の効能又は効果（案）を「*RET*融合遺伝子陽性の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」とすることが妥当と考えた。

「*RET*融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌」において、本剤は*RET*遺伝子異常を有する患者を対象とし、遺伝子異常の検査にコンパニオン診断薬を必要とすることから、関連する注意（案）として5.4を設定した。また、治療の選択においては、17001試験のコホート2の患者のうち大部分が放射性ヨウ素（RAI）による治療歴を有していたこと及び、国内外のガイドラインで根治切除不能な甲状腺癌患者に対してTKIよりもRAIを優先することが推奨されていることを踏まえて5.5を設定した。

「*RET*遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌」においては、本剤は*RET*遺伝子変異を有する患者を対象としていること及び、生殖細胞系列の*RET*遺伝子変異が確認できていない患者においてはコンパニオン診断薬による検査を必要とすることから、関連する注意（案）として5.6を設定した。また、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上でガイドライン等も踏まえて本剤以外の治療の実施についても検討を行うことが必要と考え、5.7を設定した。

セルペルカチニブ（甲状腺癌、甲状腺髄様癌）

1.8.2.4 参考文献

Subbiah V, Velcheti V, Tuck BB, et al. Selective RET kinase inhibition for patients with RET-altered cancers. *Ann Oncol*. 2018;29(8):1869-76. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy137>.

1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法及び用量（案）

<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> 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。 <u>〈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〉</u> 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 ² ）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
1.2m ² 未満	80mg
1.2m ² 以上1.6m ² 未満	120mg
1.6m ² 以上	160mg

1.8.3.2 用法及び用量に関連する注意（案）

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

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160mg 1日2回
1段階減量	1回120mg 1日2回
2段階減量	1回80mg 1日2回
3段階減量	1回40mg 1日2回

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
1.2m ² 未満	通常投与量	1回80mg 1日2回
	1段階減量	1回40mg/1回80mg 1日2回 (1日量120mg)
	2段階減量	1回40mg 1日2回
	3段階減量 ^{注1)}	1回40mg 1日1回
1.2m ² 以上1.6m ² 未満	通常投与量	1回120mg 1日2回
	1段階減量	1回80mg 1日2回
	2段階減量	1回40mg/1回80mg 1日2回 (1日量120mg)
	3段階減量 ^{注1)}	1回40mg 1日1回
1.6m ² 以上	通常投与量	1回160mg 1日2回
	1段階減量	1回120mg 1日2回
	2段階減量	1回80mg 1日2回
	3段階減量	1回40mg 1日2回

注1) 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

セルペルカチニブ（甲状腺癌、甲状腺髄様癌）

副作用	程度 ^{注2)}	処置
ALT 又は AST 増加	グレード 3 又は 4	グレード 1 以下に回復するまで休薬し、回復後は 2 段階減量して投与再開できる。 再開後に 2 週間以上再発しない場合には、1 段階増量することができる。更に 4 週間以上再発しない場合には、もう 1 段階増量することができる。 減量した用量で投与中に再発した場合には、中止する。
QT 間隔延長	QTc 間隔>500msec	QTc 間隔<470msec に回復するまで休薬し、回復後は 1 段階減量して投与再開できる。 2 段階減量した用量で投与中に再発した場合には、中止する。
	重篤な不整脈を疑う所見や症状が認められた場合	中止する。
高血圧	グレード 3 又は 4	回復するまで休薬し、回復後は 1 段階減量して投与再開できる。
過敏症（アナフィラキシー等の重篤な過敏症を除く）	グレード 1～4	回復するまで休薬し、副腎皮質ステロイドの全身投与を考慮する。回復後は副腎皮質ステロイドを併用しながら 3 段階減量して投与再開できる。 再開後に 7 日以上再発しない場合には、1 段階ずつ発現時の用量まで増量できる。増量後に 7 日以上再発しない場合は、副腎皮質ステロイドを漸減する。
<u>間質性肺疾患</u>	<u>グレード 2</u>	<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>
	<u>グレード 3 又は 4</u>	<u>中止する。</u>
上記以外の副作用	グレード 3 又は 4	回復するまで休薬し、回復後は 1 段階減量して投与再開できる。

注 2) グレードは NCI-CTCAE ver. 4.03 に準じる。

1.8.3.3 設定根拠

17001 試験では、第 I 相パートにおいて、20 mg 1 日 1 回～240 mg 1 日 2 回（BID）までの用量漸増を行い、セルペルカチニブの MTD 及び RP2D を決定した。17001 試験の第 I 相パート及び第 II 相パートを通じた各コホートの開始用量ごとの被験者数は以下の通りであった。

	RET Fusion Solid Tumors		RET Mutant MTC		Cohort 5 (N=166)	Cohort 6 (N= 4)
Disposition	Cohort 1 (N=252)	Cohort 2 (N= 66)	Cohort 3 (N=143)	Cohort 4 (N=115)		
Starting LOXO-292 Dose (n, %)						
20 mg QD	3 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)
20 mg BID	4 (1.6)	0 (0.0)	3 (2.1)	0 (0.0)	3 (1.8)	0 (0.0)
40 mg BID	7 (2.8)	1 (1.5)	4 (2.8)	1 (0.9)	3 (1.8)	0 (0.0)
60 mg BID	3 (1.2)	1 (1.5)	2 (1.4)	1 (0.9)	4 (2.4)	1 (25.0)
80 mg BID	6 (2.4)	1 (1.5)	7 (4.9)	3 (2.6)	3 (1.8)	0 (0.0)
120 mg BID	9 (3.6)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	8 (4.8)	0 (0.0)
160 mg QD	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
160 mg BID [1]	219 (86.9)	61 (92.4)	120 (83.9)	109 (94.8)	141 (84.9)	3 (75.0)
200 mg BID	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
240 mg BID	1 (0.4)	2 (3.0)	1 (0.7)	1 (0.9)	1 (0.6)	0 (0.0)
Treatment Status (n, %)						
Discontinued	79 (31.3)	14 (21.2)	38 (26.6)	10 (8.7)	46 (27.7)	1 (25.0)
Continuing	173 (68.7)	52 (78.8)	105 (73.4)	105 (91.3)	120 (72.3)	3 (75.0)
Study Status (n, %)						
Discontinued	65 (25.8)	7 (10.6)	31 (21.7)	5 (4.3)	31 (18.7)	1 (25.0)
Continuing	187 (74.2)	59 (89.4)	112 (78.3)	110 (95.7)	135 (81.3)	3 (75.0)

Abbreviations: BID = twice daily; LOXO-292 = 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.

用量制限毒性は、160 mg BID で 1 例（薬物過敏症）、240 mg BID で 2 例（血小板減少症及び腫瘍崩壊症候群）に発現した。この結果を踏まえ、RP2D を 160 mg BID と決定した。

17001 試験の結果、第 1.8.2.3 項に記載のように、RET 遺伝子異常の種類にかかわらず既治療及び未治療の RET 融合遺伝子陽性の甲状腺癌及び RET 遺伝子変異陽性の MTC に対して、セルペルカチニブ 1 回 160 mg BID の有効性及び安全性が示された。また、有効性の解析対象として、12 歳以上 18 歳未満の小児被験者ではコホート 3 及び 4 に 1 例ずつ計 2 例が含まれ、RET 遺伝子の変化を有する他の進行固形癌患者群であるコホート 5 にも小児被験者 1 例が含まれた。小児被験者はいずれも MTC であり、コホート 3 及び 4 の 1 例ずつ計 2 例にセルペルカチニブの腫瘍縮小効果が認められた。いずれの被験者も、データカットオフ時点で試験継続中であった。コホート 3 の 1 例が横隔膜ヘルニア（グレード 3、治験薬との関連なし）によりセルペルカチニブを休薬したほかは、治験薬の投与中止や投与変更に至った TEAE は認められていなかった。しかし、12 歳以上の小児患者に対する投与のデータが非常に限られていることから、小児の臨床試験に関するガイダンス（ICH E11 2000）や一般的な小児用医薬品の用量設定を踏まえて、体表面積に基づく投与量を設定することで成人にセルペルカチニブ 1 回 160 mg BID 投与した際と同等の曝露量が期待できる用法用量すなわち、成人の投与量 160 mg BID と欧米人の成人の標準的な体表面積である 1.73m² から算出した 160 mg BID/1.73m² = 92 mg/m² BID を 12 歳以上の小児における用法・用量として設定することとした。本製剤の規格が 40 mg 又は 80 mg であるため、17001 試験の母集団薬物動態（PPK）モデル（CTD 第 2.7.2.2.11.3 項参照）を用いた PK シミュレーションモデルにおいて得られた本剤の曝露量のモデル推定値の体表面積区分ごとの要約統計量から、体表面積が 1.2

セルペルカチニブ（甲状腺癌、甲状腺髄様癌）

m²未満の患者群は 80 mg BID 投与、体表面積が 1.2 m² 以上 1.6 m² 未満の患者群は 120 mg BID 投与、体表面積が 1.6 m² 以上の患者群は 160 mg BID 投与とすることが適切と考えた。

本剤は他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する臨床成績が得られていないことから関連する注意（案）として 7.1 を設定した。また、各種副作用が認められた場合には休薬、減量等の対応が必要であることから、関連する注意（案）として 7.2 を設定した。なお、12 歳以上の小児患者における減量の目安については、PPK モデルを用いた PK シミュレーションに基づき、成人の各減量レベルでの本剤の曝露量に類似した曝露量が得られる用法・用量を設定した。

1.8.3.4 参考文献

[ICH E11]. ICH E11 ガイドライン. 小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて：平成 12 年 12 月 15 日医薬審第 1334 号厚生省医薬安全局審査管理課長通知.
<https://www.pmda.go.jp/files/000156072.pdf>

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）は、本剤の国際共同臨床試験及びその他試験結果並びに企業中核データシート [Company Core Data Sheet (CCDS)] を参考にして設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。	患者の安全確保及び適正使用の観点から、他の抗悪性腫瘍剤の添付文書の記載を参考に設定した。
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対しアナフィラキシー等の重篤な過敏症の既往歴のある患者	添付文書で注意喚起すべき一般的な事項として設定した。なお、本剤の副作用としての過敏症と区別するため具体的な事象を例示した。
8. 重要な基本的注意 8.1 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。	LIBRETTO-001 試験においてこれらの事象が認められたため、検査及び観察の必要性について設定した。
8.2 QT 間隔延長があらわれることがあるので、本剤の投与開始前には患者の QTc 間隔が 470msec 以下であることを確認するとともに血清電解質検査（カリウム、マグネシウム等）を行うこと。心電図及び血清電解質検査を投与開始後 1 週間時点及び投与開始後 6 ヶ月間は毎月 1 回行い、以降も必要に応じて行うこと。また、必要に応じて電解質補正を行うこと。	
8.3 高血圧があらわれることがあるので、本剤の投与開始前に血圧が適切に管理されていることを確認すること。本剤投与中は定期的に血圧を測定すること。	
8.4 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部画像検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、患者に副作用について説明するとともに、間質性肺疾患の初期症状が発現した場合には、速やかに医療機関を受診するよう説明すること。	
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者 QT 間隔延長が発現するおそれがある。先天性/後天性 QT 延長症候群又はその他不整脈の要因になる病態を有する患者には慎重に投与すること。 9.1.2 高血圧症の患者 高血圧が悪化するおそれがある。 9.1.3 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者 間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。	LIBRETTO-001 試験において認められた特に注意が必要な事象に関して設定した。
9.3 肝機能障害患者 9.3.1 重度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh 分類 C） 減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇	
	様々な重症度の肝機能障害を有する被験者を対象とした本剤の薬物動態試験において、重度の肝機能障害を有する被験者では、正常な肝機能を有する被験者と比較して、曝露量

使用上の注意（案）	設定根拠									
し、副作用が増強されるおそれがある。	（AUC）が顕著に増加したため、重度の肝障害のある患者に対する注意喚起として設定した。									
9.4 生殖能を有する者 9.4.1 妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。 9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。 9.4.3 成長期にある若年男性又は男児に投与する場合には、造精機能の低下があらわれる可能性があることを考慮すること。幼若ラットにおいて、精巣の精上皮変性、精巣上体の精子枯渇、精子運動率低値、異常形態精子比率高値及び受胎能の低下が認められ、精巣及び精巣上体の所見に回復性は認められていない。	本剤の妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への臨床使用経験はないが、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において胎児死亡及び奇形が認められたこと、ラット小核試験において遺伝毒性が陽性であったこと、ラットを用いた受胎能に関する試験及びミニブタを用いた反復毒性投与試験において雌雄生殖器への障害が認められていることから、妊娠可能な女性又はパートナーが妊娠する可能性のある男性への注意喚起として設定した。 また、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、幼若ラットを用いた試験において雄受胎能に影響が認められたことから、成長期にある若年男性又は男児への注意喚起として設定した。									
9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験において、臨床曝露量（AUC）と同程度の曝露量で胎児死亡及び奇形が認められている。	本剤の妊婦又は妊娠している可能性のある女性への臨床使用経験はないが、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において胎児死亡及び奇形が認められたため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への注意喚起として設定した。									
9.6 授乳婦 授乳しないことが望ましい。乳汁移行に関するデータはないが、本剤は BCRP の基質であるため、乳汁移行の可能性がある。	本剤の乳汁中への移行、授乳された乳児への影響及び乳汁産生への影響を検討した試験はないが、授乳婦に対する一般的な注意喚起として設定した。									
9.7 小児等 〈効能共通〉 9.7.1 成長期にある若年者においては骨端線に異常がないか十分に観察すること。骨端線に異常が認められた場合には、投与継続の可否を慎重に判断すること。 〈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〉 9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 〈RET 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌、RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌〉 9.7.3 12 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。	非臨床試験において、骨の成長への影響が示唆されたため、ヒトでの影響は不明であるが注意喚起が必要と考え設定した。 NSCLC では小児等を対象とした臨床試験結果は得られておらず、甲状腺癌では 12 歳未満の小児等を対象とした臨床試験結果は得られていないことから設定した。									
10. 相互作用 本剤は、主に CYP3A4 によって代謝され、CYP2C8 及び 3A の阻害作用を示す。また、本剤の溶解度は pH の上昇により低下する。 10.2 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>CYP2C8 の基質となる薬剤 レバグリニド ピオグリタゾン モンテルカスト等</td><td>これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。</td><td>本剤が CYP2C8 を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr><tr><td>CYP3A の基質となる薬剤 ミダゾラム トリアゾラム ロミタピド等</td><td>これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。</td><td>本剤が CYP3A を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP2C8 の基質となる薬剤 レバグリニド ピオグリタゾン モンテルカスト等	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤が CYP2C8 を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	CYP3A の基質となる薬剤 ミダゾラム トリアゾラム ロミタピド等	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤が CYP3A を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	これらの薬剤又は製品との併用により、本剤の血中濃度が上昇又は低下するおそれがあるため設定した。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子								
CYP2C8 の基質となる薬剤 レバグリニド ピオグリタゾン モンテルカスト等	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤が CYP2C8 を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。								
CYP3A の基質となる薬剤 ミダゾラム トリアゾラム ロミタピド等	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤が CYP3A を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。								

使用上の注意（案）			設定根拠								
CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン エリスロマイシン等	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤が CYP3A を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。									
CYP3A 誘導剤 リファンピシン フェニトイン ボセンタン等	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、CYP3A 誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等が CYP3A を誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。									
セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有製品	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、摂取しないよう注意すること。										
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール ランソプラゾール エソメプラゾール等	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤とともに食後に投与すること。	これらの薬剤による胃内 pH の上昇により、本剤の吸収が低下し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。									
H ₂ 受容体拮抗剤 ラニチジン ファモチジン シメチジン等	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤と服用時間をずらすこと(ラニチジンを本剤投与 10 時間前及び 2 時間後に投与したときの本剤の血中濃度への影響は限定的であった)。										
制酸剤 炭酸カルシウム 水酸化マグネシウム 水酸化アルミニウム等	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤と服用時間をずらすこと(制酸剤を本剤投与 2 時間前又は 2 時間後に投与したときの本剤の血中濃度への影響は限定的であった)。										
11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 11.1 重大な副作用 11.1.1 肝機能障害（30.8%） 11.1.2 QT 間隔延長（14.5%） 11.1.3 過敏症（5.3%） 発疹、発熱等の症状を伴う遅発性の過敏症があらわれることがある。 11.1.4 高血圧（31.8%） 11.1.5 間質性肺疾患（0.8%） 11.2 その他の副作用 <table border="1"> <tr> <th>副作用分類</th><th>20%以上</th><th>5～20%未満</th><th>5%未満</th></tr> <tr> <td>消化器</td><td>口内乾燥</td><td>便秘、悪心、腹痛</td><td>嘔吐</td></tr> </table>			副作用分類	20%以上	5～20%未満	5%未満	消化器	口内乾燥	便秘、悪心、腹痛	嘔吐	本剤の副作用として臨床試験の結果から本剤投与との間に関連性があると判断された事象を CCDS の記載を参考に設定した。なお、事象の頻度は LIBRETTO-001 試験の第 II 相パートに組み入れられた NSCLC 及び甲状腺癌患者の頻度に基づき算出した。
副作用分類	20%以上	5～20%未満	5%未満								
消化器	口内乾燥	便秘、悪心、腹痛	嘔吐								

使用上の注意（案）				設定根拠
	(35.3%)、下痢			
一般・全身及び投与部位反応	疲労、浮腫	発熱		
呼吸器			鼻出血	
代謝・栄養障害		食欲減退		
精神神経系		頭痛	浮動性めまい	
皮膚		発疹		
血液		血小板減少、好中球減少	貧血	
臨床検査値異常		血中クレアチニン増加	リンパ球減少症、低マグネシウム血症	
14. 適用上の注意 14.1 薬剤交付時の注意 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。				PTP の誤飲対策について注意喚起するため設定した。
15. その他の注意 15.2 非臨床試験に基づく情報 15.2.1 セルペルカチニブは、ラット小核試験において、臨床用量 160mg1 日 2 回で得られる C _{max} の 5.2 倍に相当する用量で遺伝毒性が陽性であった。 15.2.2 動物試験（成長板が閉鎖していない幼若ラット、若齢ラット及び若齢ミニブタ）において、本剤の反復投与により骨端成長板の異常（骨端軟骨の肥大、過形成及び異形成）が、ヒトに 160mg1 日 2 回の用量で投与したときの臨床曝露量よりも低い曝露量で認められている。また、幼若ラットにおいて、骨端成長板の変化に関連して、骨密度及び大腿骨長の低値が、ヒトに 160mg1 日 2 回の用量で投与したときの臨床曝露量のそれぞれ 0.8 倍及び 1.9 倍で認められている。				非臨床試験における遺伝毒性試験の結果に基づき設定した。 非臨床試験において、骨の成長への影響が示唆されたため設定した。

レットヴィモカプセル 40mg

レットヴィモカプセル 80mg

1.9 一般的名称に係る文書

日本イーライリリー株式会社

目次

1.9 一般的名称に係る文書.....	1
---------------------	---

1.9 一般的名称に係る文書

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 82

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–1117) and Recommended (1–78) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 17, 2017* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 82

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–117) et recommandées (1–78) dans la *Liste récapitulative No. 17, 2017* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 82

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Resolución EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–117) y Recomendadas (1–78) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 17, 2017* (disponible sólo en CD-ROM).

selitrectinibum

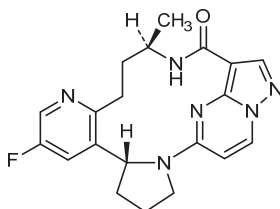
selitrectinib

(2²*R*,6*R*)-3⁵-fluoro-6-methyl-1(5,3)-pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidina-3(3,2)-pyridina-2(1,2)-pyrrolidinacyclooctaphan-8-one

sélitrectinib

(2²*R*,6*R*)-3⁵-fluoro-6-méthyl-1(5,3)-pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidina-3(3,2)-pyridina-2(1,2)-pyrrolidinacyclooctaphan-8-one

selitrectinib

(2²*R*,6*R*)-3⁵-fluoro-6-metil-1(5,3)-pirazolo[1,5-*a*]pyrimidina-3(3,2)-piridina-2(1,2)-pirrolidinaciclooctafan-8-onaC₂₀H₂₁FN₆O**selpercatinibum**

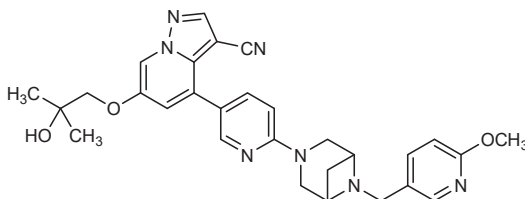
selpercatinib

6-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)-4-(6-{6-[(6-methoxypyridin-3-yl)methyl]-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl}pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-3-carbonitrile

selpercatinib

6-(2-hydroxy-2-méthylpropoxy)-4-(6-{6-[(6-méthoxypyridin-3-yl)méthyl]-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl}pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-3-carbonitrile

selpercatinib

6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(6-{6-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il}piridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]piridina-3-carbonitriloC₂₉H₃₁N₇O₃**semorinemabum #**

semorinemab

immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* MAPT (microtubule-associated protein tau, tau)], monoclonal antibody;

薬生薬審発 0310 第 1 号
令和 2 年 3 月 10 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

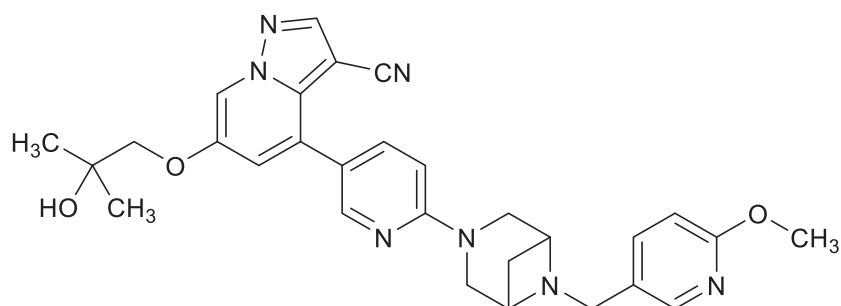
（参照）

「日本医薬品一般的名称データベース」<https://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。なお、本年 2 月末より当該 URL を変更しており、令和 2 年 4 月初頭以降は従前 URL でのアクセスは不可となります。）

登録番号 301-4-B4

JAN（日本名）：セルペルカチニブ

JAN（英名）：Selpercatinib



C₂₉H₃₁N₇O₃

6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(6-{6-[(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル]-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル}ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-カルボニトリル

6-(2-Hydroxy-2-methylpropoxy)-4-(6-{6-[(6-methoxypyridin-3-yl)methyl]-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl}pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-3-carbonitrile

レットヴィモカプセル 40mg

レットヴィモカプセル 80mg

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

日本イーライリリー株式会社

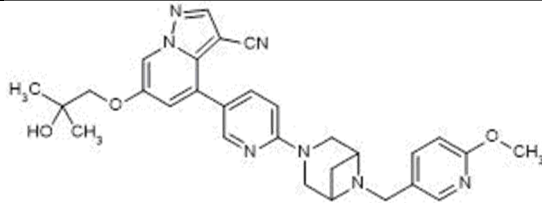
目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	1
------------------------------	---

セルペルカチニブ（甲状腺癌、甲状腺髄様癌）

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（現行）

化学名・別名	化学名: 6-(2-Hydroxy-2-methylpropoxy)-4-(6-{6-[(6-methoxypyridin-3-yl)methyl]-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl}pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5- <i>a</i>]pyridine-3-carbonitrile (別名: セルペルカチニブ及びその製剤)																
構造式																	
効能・効果	RET 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌																
用法・用量	通常、成人にはセルペルカチニブとして 1 回 160 mg を 1 日 2 回経口投与する。 なお、患者の状態により適宜減量する。																
劇薬等の指定	原薬及び製剤：劇薬 処方箋医薬品																
市販名及び有効成分・分量	原体：セルペルカチニブ 製剤： レットヴィモカプセル 40mg（1 カプセル中 40 mg 含有） レットヴィモカプセル 80mg（1 カプセル中 80 mg 含有）																
毒性	単回投与毒性（経口） <table><tr><th>動物種</th><th>概略の致死量 (mg/kg)</th></tr><tr><td>ラット</td><td>>2000^a</td></tr><tr><td>ミニブタ</td><td>>65^b</td></tr></table> a：ラット小核予備試験（単回投与）の成績から推定した。 b：ミニブタ 14 日間投与毒性試験の初回投与後の成績から推定した。 反復投与毒性（経口） <table><tr><th>動物種 期間</th><th>用量 (mg/kg)</th><th>NOAEL (mg/kg)</th><th>主な毒性所見</th></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>			動物種	概略の致死量 (mg/kg)	ラット	>2000 ^a	ミニブタ	>65 ^b	動物種 期間	用量 (mg/kg)	NOAEL (mg/kg)	主な毒性所見				
動物種	概略の致死量 (mg/kg)																
ラット	>2000 ^a																
ミニブタ	>65 ^b																
動物種 期間	用量 (mg/kg)	NOAEL (mg/kg)	主な毒性所見														

セルペルカチニブ（甲状腺癌、甲状腺髄様癌）

	ラット 28日間	雄：5, 20, 75/45 ^a 雌：15, 50, 150/120 ^b	雄：20 雌：50	死亡又は切迫屠殺：75/45（雄2例）、150/120（雌1例） 75/45（雄）、150/120（雌）：円背位、立毛、削瘦（雄）、斜視（雌）、透明口腔内分泌物（雌）、被毛の汚れ（雌）、不正咬合及び白色切歯、粗毛（雌）、体重↓（雄）、体重増加量↓、摂餌量↓、総白血球数↑（雌）、好中球数↑（雌）、単球数↑（雌）、大型非染色細胞数↑（雌）、A/G比↓（雌）、総タンパク↓、アルブミン↓、Ca↓、AST↑、γ-GTP↑、グルコース↓（雄）、尿素窒素↑（雌）、肝臓重量↓（雄）、胸腺重量↓（雄）、骨端軟骨異形成、骨髓細胞数減少、組織鉍質沈着、膵腺房細胞の変性／壊死（雄） 以下、非毒性的変化： 75/45（雄）、150/120（雌）：ブルンナー腺の陰窩／導管拡張（雄）、舌の上皮萎縮、肺胞マクロファージの増加、膵腺房細胞の変性／壊死（雌） ≥20（雄）：網状赤血球数↓、平均赤血球容積↑、平均赤血球ヘモグロビン↑、ALT↑、ALP↑、コレステロール↑、無機リン↑、ヘモグロビン↑、ヘマトクリット↑ 20（雄）：骨端軟骨異形成、膵腺房細胞の変性／壊死 ≥5（雄）：血小板数↓ ≥50（雌）：平均赤血球容積↑、平均赤血球ヘモグロビン↑、ALT↑、ALP↑、無機リン↑、ヘモグロビン↑、ヘマトクリット↑
	ラット 91日間	雄：2, 7.5, 20 雌：7.5, 25, 75	雄：7.5 雌：25	死亡又は切迫屠殺：2（雄1例）、25（雌1例）、いずれもセルペルカチニブ投与に関連しない 20（雄）、75（雌）：切歯の異常（不正咬合、白色切歯及び切歯喪失）、被毛菲薄化、骨髓細胞数減少、精巣の小型化又は軟化、精巣重量↓、精細管変性／萎縮、精巣上体の管腔内細胞残屑・管腔内精子↓、精巣上体重量↓、膈上皮の粘液分泌↑、性周期の変化（判定不能） 以下、非毒性的変化： 20（雄）、75（雌）：肺胞マクロファージ浸潤、総タンパク↓（雌）、A/G比↓（雌）、無機リン↑、尿pH↑、ヘモグロビン↑（雄）、ヘマトクリット↑（雄）、平均赤血球容積↑（雄）、平均赤血球ヘモグロビン↑（雄） ≥7.5（雄）：網状赤血球数↓ 7.5（雄）：精細管変性／萎縮 ≥25（雌）：膈上皮の粘液分泌↑及び性周期判定不能（1例）、平均赤血球容積↑、平均赤血球ヘモグロビン↑、アルブミン↓ ≥7.5（雌）：ヘモグロビン又はヘマトクリット↑
	ミニプ タ 28日間	2, 5, 12	12	死亡又は切迫屠殺：なし 以下、非毒性的変化： 12：尿素窒素↑（雌）、ALP↑、カリウム↑、無機リン↑ ≥5：赤血球量↑、下顎リンパ節及び腸間膜リンパ節のリンパ球低細胞性 ≥2：舌及び前胃の上皮萎縮

セルペルカチニブ（甲状腺癌、甲状腺髄様癌）

	ミニブ タ 91 日間	2, 5, 15 ^c	雄：＜2 雌：5	死亡又は切迫屠殺：15（雄 3 例、雌 4 例）、2（雌 1 例：セル ペルカチニブ投与と関連しない） 15：跛行、起立不同意、横臥位、疼痛、赤色口腔内分泌物、 活動性低下、食欲不振、前胃粘膜上皮の萎縮、変性／壊死、 びらん／潰瘍及び／又は好中球性炎症、大腿骨の骨端軟骨の 肥厚（骨端軟骨異形成）、卵巣の黄体減少及び黄体嚢胞、食 道の粘膜萎縮、粘膜変性／壊死、好中球性炎症及び／又は潰 瘍／びらん）、舌の粘膜萎縮、ALP↑、無機リン↑、尿素窒 素↑、Na↑、尿検査値の変化（尿比重↑、尿タンパク↑） ≥2：精細管変性／萎縮、精巣上体の管腔内細胞残屑、精巣 重量↓、精巣上体重量↓ 以下、非毒性的変化： 5：QTc（雌）↑ 2 及び 5：黄体嚢胞																												
略語：↑＝増加、↓＝減少、A/G 比＝アルブミン：グロブリン比、ALP＝アルカリフォスファターゼ、 ALT＝アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST＝アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、Ca＝カ ルシウム、Na＝ナトリウム、γ-GTP＝γ-グルタミルトランスフェラーゼ活性、QTc＝心拍数で補正した QT a. 75 mg/kg の用量で投与を開始したが、Day 8～10 に休薬した後、Day 11 に 45 mg/kg に減量した。 b. 150 mg/kg の用量で投与を開始したが、Day 16 に 120 mg/kg に減量し、Day 18～20 に休薬した後、 Day 21 に 120 mg/kg で投与を再開した。 c. Day 27 に雄 3 例、Day 26 に雌 4 例をそれぞれ瀕死屠殺した。同群の残りの動物についてはこの時 点で投与を終了し、4 週間の回復期間の後剖検した。																																
副作用	<table><tr><td colspan="2">副作用発現率 566/653 例 (86.7%)</td><td colspan="2">臨床検査値異常発現率 342/653 例 (52.4%)</td></tr><tr><td>副作用 の種類</td><td>件数／評価例数 (発現割合)</td><td>臨床検査値異常 の種類</td><td>件数／評価例数 (発現割合)</td></tr><tr><td>口内乾燥</td><td>234/653 (35.8%)</td><td>ALT 増加</td><td>184/653 (28.2%)</td></tr><tr><td>ALT 増加</td><td>184/653 (28.2%)</td><td>AST 増加</td><td>177/653 (27.1%)</td></tr><tr><td>AST 増加</td><td>177/653 (27.1%)</td><td>心電図 QT 延長</td><td>97/653 (14.9%)</td></tr><tr><td>高血圧</td><td>175/653 (26.8%)</td><td>血中クレアチニン増加</td><td>81/653 (12.4%)</td></tr><tr><td>下痢</td><td>147/653 (22.5%)</td><td>血中 ALP 増加</td><td>51/653 (7.8%)</td></tr></table>				副作用発現率 566/653 例 (86.7%)		臨床検査値異常発現率 342/653 例 (52.4%)		副作用 の種類	件数／評価例数 (発現割合)	臨床検査値異常 の種類	件数／評価例数 (発現割合)	口内乾燥	234/653 (35.8%)	ALT 増加	184/653 (28.2%)	ALT 増加	184/653 (28.2%)	AST 増加	177/653 (27.1%)	AST 増加	177/653 (27.1%)	心電図 QT 延長	97/653 (14.9%)	高血圧	175/653 (26.8%)	血中クレアチニン増加	81/653 (12.4%)	下痢	147/653 (22.5%)	血中 ALP 増加	51/653 (7.8%)
副作用発現率 566/653 例 (86.7%)		臨床検査値異常発現率 342/653 例 (52.4%)																														
副作用 の種類	件数／評価例数 (発現割合)	臨床検査値異常 の種類	件数／評価例数 (発現割合)																													
口内乾燥	234/653 (35.8%)	ALT 増加	184/653 (28.2%)																													
ALT 増加	184/653 (28.2%)	AST 増加	177/653 (27.1%)																													
AST 増加	177/653 (27.1%)	心電図 QT 延長	97/653 (14.9%)																													
高血圧	175/653 (26.8%)	血中クレアチニン増加	81/653 (12.4%)																													
下痢	147/653 (22.5%)	血中 ALP 増加	51/653 (7.8%)																													
会社	日本イーライリリー株式会社 製剤：輸入																															

表 1.10-2 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（変更）

化学名・別名									
構造式									
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（下線部追加）</u>								
用法・用量	<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> 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。 <u>〈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〉</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。 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 ² ）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。 <u>小児の用量</u> <table border="1"> <tr> <th>体表面積</th><th>1 回投与量</th></tr> <tr> <td><u>1.2m²未満</u></td><td><u>80mg</u></td></tr> <tr> <td><u>1.2m²以上 1.6m²未満</u></td><td><u>120mg</u></td></tr> <tr> <td><u>1.6m²以上</u></td><td><u>160mg</u></td></tr> </table> （下線部追加）	体表面積	1 回投与量	<u>1.2m²未満</u>	<u>80mg</u>	<u>1.2m²以上 1.6m²未満</u>	<u>120mg</u>	<u>1.6m²以上</u>	<u>160mg</u>
体表面積	1 回投与量								
<u>1.2m²未満</u>	<u>80mg</u>								
<u>1.2m²以上 1.6m²未満</u>	<u>120mg</u>								
<u>1.6m²以上</u>	<u>160mg</u>								
劇薬等の指定									
市販名及び有効成分・分量									
毒性									
副作用									
会社									

レットヴィモカプセル 40mg

レットヴィモカプセル 80mg

1.12 添付資料一覧

日本イーライリリー株式会社

1.12 添付資料一覧

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.1.1.1	LOXO-292-PHARM-003 : Non-GLP Studies Characterizing the Biochemical Activity of AR00494192 (ARRY-192, LOXO-292)		(20 年 月)		国外	社内報	評価	-
4.2.1.1.2	LOXO-292-PHARM-028 : Non-GLP Study Characterizing the Biochemical Activity of LOX-00010001 (LOXO-292) on RET, RET mutants, and non-RET Kinases		(20 年 月)		国外	社内報	評価	-
4.2.1.1.3	LOXO-292-PHARM-021 : Non-GLP Studies Characterizing the Enzyme Inhibition of LOX-00010001-001 against RET and five RET Mutations		(20 年 月)	LOXO Oncology, Inc.	国外	社内報	評価	-
4.2.1.1.4	LOXO-292-PHARM-027 : Non-GLP Studies Characterizing the Cellular and Enzyme Inhibition of LOX-00010001-001 Against the RET (G810S) Mutation		(20 年 月)	LOXO Oncology, Inc.	国外	社内報	評価	-
4.2.1.1.5	LOXO-292-PHARM-012 : Non-GLP Studies Characterizing the Cellular Activity of AR00494192 (LOXO-292) Against KIF5B-RET wt, KIF5B-RET V804L, KIF5B-RET V804M, and RET M918T		(20 年 月)		国外	社内報	評価	-
4.2.1.1.6	LOXO-292-PHARM-020 : Non-GLP Studies Characterizing the Cellular Activity of LOX-00010001-001 Against the KIF5B-RET wt, KIF5B-RET V804L, KIF5B-RET V804M and RET M918T		(20 年 月)	LOXO Oncology, Inc.	国外	社内報	評価	-
4.2.1.1.7	LOXO-292-PHARM-016 : OncoPanel Multiplexed Cytotoxicity Assay		(20 年 月)		国外	社内報	評価	-
4.2.1.1.8	LOXO-292-PHARM-008 : Exploratory (Non-GLP) Study Evaluating Inhibition of Phospho-RET in NIH-3T3 KIF5B-RET Stably Transfected Tumors Following Treatment with a Single Dose of AR192 in Nu/Nu NCr Mice		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価	-
4.2.1.1.9	LOXO-292-PHARM-006 : Anti-tumor activity of AR00494192 in 3T3 KIF5B RET, clone 5, tumor-bearing animals		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価	-
4.2.1.1.10	LOXO-292-PHARM-007 : Exploratory (non-GLP) study evaluating the effect of AR192 on growth of NIH 3T3 KIF5B-RET V804M tumors in nu/nu NCr mice		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価	-
4.2.1.1.11	LOXO-292-PHARM-004 : Exploratory (non-GLP) study evaluating the effect of AR192 on growth of TT human thyroid carcinoma xenografts in nu/nu NCr mice		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価	-
4.2.1.1.12	LOXO-292-PHARM-005A1 : Exploratory (non-GLP) study evaluating the effect of AR192 on growth of LC-2/ad human lung carcinoma xenografts in SCID beige mice		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価	-
4.2.1.1.13	LOXO-292-PHARM-001 : In Vivo Efficacy Study of Loxo's Test Compounds in the Treatment of HuPrime® Colorectal Cancer Xenograft Model CR2518 and CR2545		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価	-
4.2.1.1.14	LOXO-292-PHARM-017 : In Vivo Evaluation of Loxo Oncology Agent LOXO-292 in Champions TumorGraft® Model CTG-0838 of Human Non-Small Cell Lung Cancer in Immunocompromised Mice		(20 年 月)		国外	社内報	評価	-
4.2.1.1.15	LOXO-292-PHARM-013 : In Vivo Test of Efficacy of LOXO-292 in the Treatment of PDX CR2518 Intracranial Xenograft in nude mice		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価	-

4.2.1.2 副次的薬理試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.1.2.1	LOXO-292-PHARM-022 : Non-GLP Study Characterizing the Biochemical and Cellular Activity of LOXO-00010001 (LOXO-292) on non-RET Kinases		(20 年 月)		国外	社内報	評価	-
4.2.1.2.2	LOXO-292-PHARM-026 : Non-GLP Study Characterizing the Binding of LOXO-00010001 (LOXO-292) to TIE1 Kinase		(20 年 月)		国外	社内報	評価	-
4.2.1.2.3	LOXO-292-PHARM-010 : Cell biology studies evaluating antitarget inhibition of phosphor-FGFR1, phosphor-FGFR2 and phosphor-KDR (VEGFR2)		(20 年 月)		国外	社内報	評価	-
4.2.1.2.4	LOXO-292-PHARM-025 : Non-GLP characterization of FGFR1 target-engagement by LOXO-292 & BGJ398 using a cell-based NanoBRET assay.		(20 年 月)	LOXO Oncology, Inc.	国外	社内報	評価	-
4.2.1.2.5	LOXO-292-PHARM-009 : Inhibitory Impact of 10 Compounds on the Cellular Kinase Activity of VEGF-R3		(20 年 月)		国外	社内報	評価	-
4.2.1.2.6	LOXO-292-PHARM-011 : Non-GLP Studies Characterizing the Cellular Effect of AR00494192 (LOXO-292) on Mitotic Arrest in SW620 Cells		(20 年 月)		国外	社内報	評価	-
4.2.1.2.7	LOXO-292-PHARM-002 : In Vitro Pharmacology Study of One Compound		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価	-
4.2.1.2.8	LOXO-292-PHARM-023 : Non-GLP Study Characterizing the Biochemical Activity of A0008751 (N-oxide metabolite of LOXO-292) on RET Kinase		(20 年 月)		国外	社内報	評価	-
4.2.1.2.9	LOXO-292-PHARM-029 : Non-GLP Study Characterizing the Inhibition of RET by LOXO-292 Metabolites		(20 年 月)		国外	社内報	評価	-

4.2.1.3 安全性薬理試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.1.3.1	LOXO-292-SPHARM-001 : In Vitro Effect of AR00494192-04 on Nav1.5 (peak and late), Cav1.2, hERG and KvLQT1/mink Currents Recorded from Expression Systems		(20 年 月)		国外	社内報	参考	-
4.2.1.3.2	LOXO-292-SPHARM-002 : LOXO-292: Effects on Cardiovascular System in the Conscious Mini-pig using Radiotelemetry Following Oral Administration		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価	-
4.2.1.3.3	LOXO-292-SPHARM-003 : Effect of LOXO-292 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価	-
4.2.1.3.4	LOXO-292-SPHARM-004 : Respiratory Safety Pharmacology Evaluation Using Head-Out Plethysmography of LOXO-292 following Oral Gavage Administration to Male Rats		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価	-

4.2.3 毒性試験

4.2.3.2 反復投与毒性試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.2.1	LOXO-RET-TOX-006 : A 4-Day Dose Finding Toxicity and Toxicokinetic Study of AR00494192 in Sprague-Dawley Rats		(20 年 月)		国外	社内報	参考	-
4.2.3.2.2	LOXO-RET-TOX-007 : A 14-Day Dose Range Finding Toxicity and Toxicokinetic Study of AR00494192 in Sprague-Dawley Rats		(20 年 月)		国外	社内報	参考	-
4.2.3.2.3	LOXO-292-TOX-001 : 28-Day Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with LOXO-292 in Rats with a 28-Day Recovery Phase		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価	-
4.2.3.2.4	LOXO-292-TOX-011 : A 13-Week Daily Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study of LOXO-292 in Rats with a 4-Week Recovery Phase		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価	-
4.2.3.2.5	LOXO-RET-TOX-008 : A 14-Day Daily Repeat Dose Oral Toxicity and Toxicokinetic Study of a RET inhibitor, AR00494192, in Gottingen Minipigs		(20 年 月)		国外	社内報	参考	-

セルペルカチニブ(甲状腺癌、甲状腺髄様癌)

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.2.6	LOXO-292-TOX-002 : 4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with LOXO-292 in Gottingen Minipigs with a 4-Week Recovery Phase		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価	-
4.2.3.2.7	LOXO-292-TOX-012 : A 13-Week Daily Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study of LOXO-292 in Gottingen Minipigs with a 4-Week Recovery Phase		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価	-

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 In Vitro試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.3.1.1	LOXO-292-TOX-005 : Bacterial Reverse Mutation Assay		(20 年 月)		国外	社内報	参考	-
4.2.3.3.1.2	LOXO-292-TOX-006 : Bacterial Reverse Mutation Assay		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価	-
4.2.3.3.1.3	LOXO-292-TOX-007 : In Vitro Mammalian Cell Micronucleus Assay in Human Peripheral Blood Lymphocytes (HPBL)		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価	-

4.2.3.3.2 In Vivo試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.3.2.1	LOXO-292-TOX-013 : In Vivo Mammalian Erythrocyte Micronucleus Dose Range Finder Assay in Rats (non-GLP)		(20 年 月)		国外	社内報	参考	-
4.2.3.3.2.2	LOXO-292-TOX-018 : In Vivo Mammalian Erythrocyte Micronucleus Dose Range Finder Assay in Rats (GLP)		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価	-
4.2.3.3.2.3	LOXO-292-TOX-021 : In Vivo Mammalian Erythrocyte Micronucleus Assay in rats		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価	-

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.5.1.1	LOXO-292-TOX-025 : A Fertility and General Reproduction Study of LOXO-292 Administered by Oral (Gavage) in Male Rats		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価	-
4.2.3.5.1.2	LOXO-292-TOX-023 : A Fertility and Early Embryonic Development Study of LOXO-292 Administered by Oral (Gavage) in Female Rats		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価	-

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.5.2.1	LOXO-292-TOX-009 : An Oral (Gavage) Dose Range-Finding Study of the Effects of LOXO-292 on Embryo/Fetal Development in Rats		(20 年 月)		国外	社内報	評価	-

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.5.4.1	LOXO-292-TOX-019 : An Oral (Gavage) Range-Finding Juvenile Toxicity Study of LOXO-292 in Rats		(20 年 月)		国外	社内報	参考	-
4.2.3.5.4.2	LOXO-292-TOX-022 : An Oral (Gavage) Range-Finding Juvenile Toxicity Study of LOXO-292 in Rats		(20 年 月)		国外	社内報	参考	-
4.2.3.5.4.3	LOXO-292-TOX-026 : An Oral (Gavage) Investigative Juvenile Toxicity Study in Sprague Dawley Rats Administered LY3527723		(20 年 月)		国外	社内報	参考	-
4.2.3.5.4.4	LOXO-292-TOX-028 : An Oral (Gavage) Juvenile Toxicity Study in Sprague Dawley Rats Administered LY3527723 from Postnatal Days 21 through 70 with a Recovery Period including Assessments of Growth, Development, Neurobehavior, and Reproduction		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価	-

セルペルカチニブ(甲状腺癌、甲状腺髄様癌)

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.7 その他の試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.7.7.1	AF82KD.502E.BTL : Bacterial Reverse Mutation Assay		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価	-
4.2.3.7.7.2	LOXO-292-TOX-004 : Neutral Red Uptake Phototoxicity Assay of LOXO-292 in BALB/c 3T3 Mouse Fibroblasts		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価	-
4.2.3.7.7.3	LOXO-292-TOX-003 : LOXO-292 Molar Extinction coefficient Determination		(20 年 月)		国外	社内報	参考	-

4.3 参考文献

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	参考文献	申請電子 データの 提出有無
4.3.1	Multiple endocrine neoplasia type 2B mutation in human RET oncogene induces medullary thyroid carcinoma in transgenic mice.	Acton DS. et al.	-	-	-	<i>Oncogene</i> . 2000 Jun 22;19(27):3121-5.	参考文献	
4.3.2	The Structure and Growth of the Incisor Teeth of the Albino Rat.	Addison WHF. et al.	-	-	-	<i>J Morphol</i> . 1915;26(1): 43-96.	参考文献	
4.3.3	Exomic Sequencing of Medullary Thyroid Cancer Reveals Dominant and Mutually Exclusive Oncogenic Mutations in RET and RAS	Agrawal N. et al.	-	-	-	<i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2013;98(2):E364 -9.	参考文献	
4.3.4	RET fusion genes are associated with chronic myelomonocytic leukemia and enhance monocytic differentiation	Ballerini P. et al.	-	-	-	<i>Leukemia</i> . 2012;26:2384-9.	参考文献	
4.3.5	Pharmacological Characterization of CP-547,632, a Novel Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 Tyrosine Kinase Inhibitor for Cancer Therapy	Beebe JS et al.	-	-	-	<i>Cancer Res</i> . 2003;63:7301-9.	参考文献	
4.3.6	Prevalence and clinical consequences of elevated Ca x P product in hemodialysis patients	Block GA.	-	-	-	<i>Clin Nephrol</i> . 2000;54:318-24.	参考文献	
4.3.7	Functional characterization of a novel FGFR1OP-RET rearrangement in hematopoietic malignancies	Bossi D. et al.	-	-	-	<i>Mol Oncol</i> . 2014;8:221-31.	参考文献	
4.3.8	The Ret Receptor Tyrosine Kinase Pathway Functionally Interacts with the ERα Pathway in Breast Cancer	Boulay A. et al.	-	-	-	<i>Cancer Res</i> . 2008;68(10):3743-51.	参考文献	
4.3.9	Kinase Regulation of Human MHC Class I Molecule Expression on Cancer Cells	Brea EJ. et al.	-	-	-	<i>Cancer Immunol Res</i> . 2016;4:936-47.	参考文献	
4.3.10	Cartilage Dysplasia and Tissue Mineralization in the Rat Following Administration of a FGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor	Brown AP. et al.	-	-	-	<i>Toxicol Pathol</i> . 2005;33:449-55.	参考文献	
4.3.11	Integrated Genomic Characterization of Papillary Thyroid Carcinoma	The Cancer Genome Atlas Research Network	-	-	-	<i>Cell</i> . 2014;159:676-90.	参考文献	
4.3.12	Single missense mutation in the tyrosine kinase catalytic domain of the RET protooncogene is associated with multiple endocrine neoplasia type 2B	Carlson KM. et al.	-	-	-	<i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> . 1994;91:1579-83.	参考文献	
4.3.13	Early cellular abnormalities induced by RET/PTC1 oncogene in thyroid-targeted transgenic mice.	Cho J. et al.	-	-	-	<i>Oncogene</i> . 1999;18(24):3659-65.	参考文献	
4.3.14	Developmental Toxicity Associated with Receptor Tyrosine Kinase Ret Inhibition in Reproductive Toxicity Testing	Clemens GR. et al.	-	-	-	<i>Birth Defects Research</i> . 2009;85:130-6.	参考文献	
4.3.15	Evaluation of Testicular Toxicity in Safety Evaluation Studies: The Appropriate Use of Spermatogenic Staging	Creasy DM.	-	-	-	<i>Toxicol Pathol</i> . 1997;25(2):119-31.	参考文献	
4.3.16	Nonproliferative and Proliferative Lesions of the Rat and Mouse Female Reproductive System	Dixon D. et al.	-	-	-	<i>Toxicol Pathol</i> . 2014;27: 1S-107S.	参考文献	
4.3.17	Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC	Donis-Keller H. et al.	-	-	-	<i>Hum Mol Genet</i> . 1993;2:851-6.	参考文献	
4.3.18	Targeting RET-driven cancers: lessons from evolving preclinical and clinical landscapes.	Drilon A. et al.	-	-	-	<i>Nat Rev Clin Oncol</i> . 2018;15(3):151-67.	参考文献	
4.3.19	Point mutation within the tyrosine kinase domain of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2B and related sporadic tumours	Eng C. et al.	-	-	-	<i>Hum Mol Genet</i> . 1994;3:237-241.	参考文献	

セルペルカチニブ(甲状腺癌、甲状腺髄様癌)

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	参考文献	申請電子 データの 提出有無
4.3.20	25 Years of Small Molecular Weight Kinase Inhibitors: Potentials and Limitations	Fabbro D.	-	-	-	<i>Mol Pharmacol.</i> 2015;87:766-75.	参考文献	
4.3.21	Incisor Degeneration in Rats Induced by Vascular Endothelial Growth Factor/Fibroblast Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibition	Fletcher AM. et al.	-	-	-	<i>Toxicol Pathol.</i> 2010;38:267-79.	参考文献	
4.3.22	A new oncogene in human thyroid papillary carcinomas and their lymph-nodal metastases	Fusco A. et al.	-	-	-	<i>Nature.</i> 1987;328:170-2.	参考文献	
4.3.23	Expression of the RET Receptor Tyrosine Kinase and GDNFR- α in Normal and Leukemic Human Hematopoietic Cells and Stromal Cells of the Bone Marrow Microenvironment	Gattei V. et al.	-	-	-	<i>Blood.</i> 1997;89(8):2925-37.	参考文献	
4.3.24	VEGF couples hypertrophic cartilage remodeling, ossification and angiogenesis during endochondral bone formation	Gerber HP. et al.	-	-	-	<i>Nat Med.</i> 1999;5(6):623-8.	参考文献	
4.3.25	RET fusions observed in lung and colorectal cancers are sensitive to ponatinib	Gozgit JM. et al.	-	-	-	<i>Oncotarget.</i> 2018;9(51):29654-64.	参考文献	
4.3.26	Review of the Effects of Anti-Angiogenic Compounds on the Epiphyseal Growth Plate	Hall AP. et al.	-	-	-	<i>Toxicol Pathol.</i> 2006;34:131-47.	参考文献	
4.3.27	Rate of Normal Longitudinal Bone Growth in the Rat	Hansson LI. et al.	-	-	-	<i>Calcif Tissue Res.</i> 1972;10:238-51.	参考文献	
4.3.28	Fibroblast Growth Factor 23: A New Dimension to Diseases of Calcium-Phosphorus Metabolism	Hardcastle MR. et al.	-	-	-	<i>Vet Pathol.</i> 2015;770-84.	参考文献	
4.3.29	A mutation in the RET proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma	Hofstra RMW. et al.	-	-	-	<i>Nature.</i> 1994;367:375-6.	参考文献	
4.3.30	Preclinical Modeling of KIF5B-RET Fusion Lung Adenocarcinoma.	Huang Q. et al.	-	-	-	<i>Mol Cancer Ther.</i> 2016;15(10):2521-9.	参考文献	
4.3.31	Glial cell-derived neuroregulators control type 3 innate lymphoid cells and gut defence	Ibiza S. et al.	-	-	-	<i>Nature.</i> 2016;535(7612):440-3.	参考文献	
4.3.32	Brunner's Gland Lesions in Rats Induced by a Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Inhibitor	Inomata A. et al.	-	-	-	<i>Toxicol Pathol.</i> 2014;42:1267-74.	参考文献	
4.3.33	Identification of Driving ALK Fusion Genes and Genomic Landscape of Medullary Thyroid Cancer	Ji JH. et al.	-	-	-	<i>PLoS Genet.</i> 2015;11(8):e1005467.	参考文献	
4.3.34	GDNF-mediated signaling via RET tyrosine 1062 is essential for maintenance of spermatogonial stem cells	Jijiwa M. et al.	-	-	-	<i>Genes Cells.</i> 2008;13:365-74.	参考文献	
4.3.35	A transforming KIF5B and RET gene fusion in lung adenocarcinoma revealed from whole-genome and transcriptome sequencing	Ju YS. et al.	-	-	-	<i>Genome Res.</i> 2012;22:436-445.	参考文献	
4.3.36	Spermatogenesis in the Microminipig	Kangawa A. et al.	-	-	-	<i>Toxicol Pathol.</i> 2016;44(7):974-86.	参考文献	
4.3.37	RET Aberrations in Diverse Cancers: Next-Generation Sequencing of 4,871 Patients	Kato S. et al.	-	-	-	<i>Clin Cancer Res.</i> 2016;23(8):1988-97.	参考文献	
4.3.38	Points to Consider in Designing and Conducting Juvenile Toxicology Studies	Kim NN. et al.	-	-	-	<i>Int J Toxicol.</i> 2017;36(4):325-339.	参考文献	
4.3.39	KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma	Kohn T. et al.	-	-	-	<i>Nat Med.</i> 2012;18:375-7.	参考文献	
4.3.40	(Lymph)angiogenic influences on hematopoietic cells in acute myeloid leukemia	Lee JY. et al.	-	-	-	<i>Exp Mol Med.</i> 2014;46:1-10.	参考文献	
4.3.41	Identification of new ALK and RET gene fusions from colorectal lung cancer biopsies	Lipson D. et al.	-	-	-	<i>Nat Med.</i> 2012;18(3):382-4.	参考文献	
4.3.42	Development of medullary thyroid carcinoma in transgenic mice expressing the RET protooncogene altered by a multiple endocrine neoplasia type 2A mutation.	Michiels FM. et al.	-	-	-	<i>Proc Natl Acad Sci U S A.</i> 1997;94(7):3330-5.	参考文献	
4.3.43	GDNF-RET Signaling in ER-Positive Breast Cancers Is a Key Determinant of Response and Resistance to Aromatase Inhibitors	Morandi A. et al.	-	-	-	<i>Cancer Res.</i> 2013;73:3783-95.	参考文献	
4.3.44	Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A	Mulligan LM. et al.	-	-	-	<i>Nature.</i> 1993;363:458-60.	参考文献	

セルペルカチニブ(甲状腺癌、甲状腺髄様癌)

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	参考文献	申請電子 データの 提出有無
4.3.45	RET revisited: expanding the oncogenic portfolio	Mulligan LM.	-	-	-	<i>Nat Rev Cancer.</i> 2014;14:173-86.	参考文献	
4.3.46	Implication of expression of GDNF /Ret signalling components in differentiation of bone marrow haemopoietic cells	Nakayama S.et al.	-	-	-	<i>Br J Haematol.</i> 1999;(105)50-7.	参考文献	
4.3.47	Glial Cell-Line Derived Neurotrophic Factor-Mediated RET Signaling Regulates Spermatogonial Stem Cell Fate	Naughton CK. et al.	-	-	-	<i>Biol Reprod.</i> 2006;74:314-21.	参考文献	
4.3.48	Nonproliferative and Proliferative Lesions of Gastrointestinal Tract, Pancreas and Salivary Glands of the Rat and Mouse	Nolte T. et al.	-	-	-	<i>J Toxicol Pathol.</i> 2016;29(1 Suppl):1S-124S.	参考文献	
4.3.49	Identification of a Kinase Profile that Predicts Chromosome Damage Induced by Small Molecule Kinase Inhibitors	Olaharski AJ. et al.	-	-	-	<i>J Comput Biol.</i> 2009;5(7):1-10.	参考文献	
4.3.50	Modeling Bone Marrow Toxicity Using Kinase Structural Motifs and the Inhibition Profiles of Small Molecular Kinase Inhibitors	Olaharski AJ. et al.	-	-	-	<i>Toxicol Sci.</i> 2010;118(1):266-75.	参考文献	
4.3.51	Expression of the c-ret proto-oncogene during mouse embryogenesis	Pachnis V. et al.	-	-	-	<i>Development.</i> 1993;119(4):1005-17.	参考文献	
4.3.52	Nonclinical Safety Evaluation of Sunitinib: A Potent Inhibitor of VEGF, PDGF, KIT, FLT3, and RET Receptors	Patyna S. et al.	-	-	-	<i>Toxicol Pathol.</i> 2008;36:905-916.	参考文献	
4.3.53	Ret receptor tyrosine kinase sustains proliferation and tissue maturation in intestinal epithelia	Perea D. et al.	-	-	-	<i>EMBO J.</i> 2017;36(20):3029-45.	参考文献	
4.3.54	Targeting the receptor tyrosine kinase RET sensitizes breast cancer cells to tamoxifen treatment and reveals a role for RET in endocrine resistance	Plaza-Menacho I. et al.	-	-	-	<i>Oncogene.</i> 2010;29:4648-57.	参考文献	
4.3.55	The RET/PTC3 oncogene: metastatic solid-type papillary carcinomas in murine thyroids.	Powell DJ Jr. et al.	-	-	-	<i>Cancer Res.</i> 1998;58(23):5523-8.	参考文献	
4.3.56	Proliferative and Nonproliferative Lesions of the Rat and Mouse Respiratory Tract	Renne R. et al.	-	-	-	<i>Toxicol Pathol.</i> 2009;37:5S-73S.	参考文献	
4.3.57	A comprehensive overview of the role of the RET proto-oncogene in thyroid carcinoma.	Romei C. et al.	-	-	-	<i>Nat Rev Endocrinol.</i> 2016;12(4):192-202.	参考文献	
4.3.58	A mouse model of KIF5B-RET fusion-dependent lung tumorigenesis.	Saito M. et al.	-	-	-	<i>Carcinogenesis.</i> 2014;35(11):2452-6.	参考文献	
4.3.59	Defects in the kidney and enteric nervous system of mice lacking the tyrosine kinase receptor Ret	Schuchardt A. et al.	-	-	-	<i>Nature.</i> 1994;367:380-3.	参考文献	
4.3.60	Germline ESR2 Mutation Predisposes to Medullary Thyroid Carcinoma and Causes Up-Regulation of RET Expression	Smith J. et al.	-	-	-	<i>Hum Mol Genet.</i> 2016;25:1836-45.	参考文献	
4.3.61	Inhibition of RET Increases the Efficacy of Antiestrogen and Is a Novel Treatment Strategy for Luminal Breast Cancer	Spanheimer PM. et al.	-	-	-	<i>Clin Cancer Res.</i> 2014;20:2115-25.	参考文献	
4.3.62	The landscape of kinase fusions in cancer	Stransky N. et al.	-	-	-	<i>Nat Commun.</i> 2014;5:4846-55.	参考文献	
4.3.63	EXPRESSION OF PROTO-ret mRNA IN EMBRYONIC AND ADULT RAT TISSUES	Tahira T. et al.	-	-	-	<i>Biochem Biophys Res Commun.</i> 1988;153:1290-5.	参考文献	
4.3.64	Activation of a Novel Human Transforming Gene, ret, by DNA Rearrangement	Takahashi M. et al.	-	-	-	<i>Cell.</i> 1985;42:581-8.	参考文献	
4.3.65	RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer	Takeuchi K. et al.	-	-	-	<i>Nat Med.</i> 2012;18:378-81.	参考文献	
4.3.66	Spatial and temporal expression of the ret proto-oncogene product in embryonic, infant and adult rat tissues	Tsuzuki T. et al.	-	-	-	<i>Oncogene.</i> 1995;10(1):191-8.	参考文献	
4.3.67	Report of the IWGT working group on strategy/interpretation for regulatory in vivo tests II. Identification of in vivo-only positive compounds in the bone marrow micronucleus test	Tweats DJ. et al.	-	-	-	<i>Mutat Res.</i> 2007;3:627(1):92-105.	参考文献	
4.3.68	Immunohistochemical Localization of Alkaline Phosphatase Histochemistry	Väänänen HK.	-	-	-	<i>Histochemistry.</i> 1980;65:143-8.	参考文献	
4.3.69	Tyrosine kinase receptor RET is a key regulator of Peyer's Patch organogenesis	Veiga-Fernandes H. et al.	-	-	-	<i>Nature.</i> 2007;446:547-51.	参考文献	

セルペルカチニブ(甲状腺癌、甲状腺髄様癌)

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	参考文献	申請電子 データの 提出有無
4.3.70	Exocrine Pancreas	Wallig MA. et al.	-	-	-	Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology. 3rd ed. WM Haschek, CG Rousseaux, and MA Wallig (eds). Academic Press, Amsterdam. 2013;2361-91.	参考文献	
4.3.71	The rearranged during transfection/papillary thyroid carcinoma tyrosine kinase is an estrogen-dependent gene required for the growth of estrogen receptor positive breast cancer cells	Wang C. et al.	-	-	-	Breast Cancer Res Treat. 2012;133(2):487-500.	参考文献	
4.3.72	ZD4190: An Orally Active Inhibitor of Vascular Endothelial Growth Factor Signaling with Broad-Spectrum Antitumor Efficacy	Wedge SR. et al.	-	-	-	Cancer Res. 2000;60:970-5.	参考文献	
4.3.73	The Female Rat Reproductive Cycle: A Practical Histological Guide to Staging	Westwood FR.	-	-	-	Toxicol Pathol. 2008;36:375-84.	参考文献	
4.3.74	AZD1152, a Selective Inhibitor of Aurora B Kinase, Inhibits Human Tumor Xenograft Growth by Inducing Apoptosis	Wilkinson RW. et al.	-	-	-	Cancer Res. 2007;13(12):3682-8.	参考文献	
4.3.75	Rapid conversion to resistance, of a colon PDX with ret-fusion, by Ponatibib treatment could potentially be attributed to the introduction of the gate keeper mutation, V804M	Yang M. et al.	-	-	-	AACR Annual Meeting, 2015;Poster 3581.	参考文献	
4.3.76	Pan-FGFR Inhibition Leads to Blockade of FGF23 Signaling, Soft Tissue Mineralization, and Cardiovascular Dysfunction	Yanochko GM. et al.	-	-	-	Toxicol Sci. 2013;135(2):451-64.	参考文献	

第5部 (モジュール5) : 臨床試験報告書

5.2 全臨床試験一覧表

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.2	全臨床試験一覧表	-	-	-	-	-	-	-

5.3 臨床試験報告書

5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.3.5.1	LOXO-292- DMPK-031 : Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis for LOXO-292		(20 年 月)		国外	社内報	参考	有り
5.3.3.5.2	LOXO-292- DMPK-050 : Population PK, Tumor Size, and Exposure-Response Modeling and Simulation of LOXO-292 in Patients with Advanced Solid Tumors		(20 年 月)		国外	社内報	参考	有り
5.3.3.5.3	LOXO-292- DMPK-053 : Prediction of the Effect of Solid Form Content on the Absorption and Pharmacokinetic Parameters of Selpercatinib (LOXO-292; LY3527723)		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考	有り
5.3.3.5.4	LOXO-PMX-LOXO292-2106 : Population Pharmacokinetic and Tumor Response Analysis of Selpercatinib to Support a Dosing Recommendation in Japanese Subjects		(20 年 月)		国外	社内報	参考	有り

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.2 非対照試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.5.2.1	治験総括報告書LOXO-RET-17001: Rearranged during Transfection (RET) 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌、甲状腺髄様癌、及びRET活性が亢進したその他の癌を含む進行固形癌患者を対象としたセルペルカチニブの第I/II相試験	-	2017年5月 日-2020年3月 30日	日本、米国他	国内外	社内報	評価	有り

セルペルカチニブ(甲状腺癌、甲状腺髄様癌)

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

5.3.7.2 有害事象発現症例一覧表

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.7.2.1	有害事象発現症例一覧表 LOXO-RET-17001試験	-	-	-	国内外	社内報	評価	有り

5.3.7.3 重篤な有害事象発現症例一覧表

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.7.3.1	重篤な有害事象発現症例一覧表 LOXO-RET-17001試験	-	-	-	国内外	社内報	評価	有り

5.3.7.4 臨床検査値異常症例一覧表

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.7.4.1	臨床検査値異常症例一覧表 LOXO-RET-17001試験	-	-	-	国内外	社内報	評価	有り

5.4 参考文献

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	参考文献	申請電子 データの 提出有無
5.4.1	Difference between papillary and follicular thyroid carcinoma outcomes: an experience from Egyptian institution.	Aboclnaga EM, Ahmed RA.	-	-	-	Cancer Biol Med. 2015;12(1):53-9.	参考文献	-
5.4.2	Multiple endocrine neoplasia type 2B mutation in human RET oncogene induces medullary thyroid carcinoma in transgenic mice.	Acton DS, Velthuyzen D, Lips CJ, et al.	-	-	-	Oncogene. 2000;19(27):3121-5.	参考文献	-
5.4.3	Exomic sequencing of medullary thyroid cancer reveals dominant and mutually exclusive oncogenic mutations in RET and RAS.	Agrawal N, Jiao Y, Sausen M, et al.	-	-	-	J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(2):E364-9.	参考文献	-
5.4.4	Analysis of the efficacy and toxicity of sorafenib in thyroid cancer: a phase II study in a UK based population.	Ahmed M, Barbachano Y, Riddell A, et al.	-	-	-	Eur J Endocrinol. 2011;165(2):315-22.	参考文献	-
5.4.5	RET fusion genes are associated with chronic myelomonocytic leukemia and enhance monocytic differentiation.	Ballerini P, Struski S, Cresson C, et al.	-	-	-	Leukemia. 2012;26(11):2384-9.	参考文献	-
5.4.6	Functional characterization of a novel FGFR1OP-RET rearrangement in hematopoietic malignancies.	Bossi D, Carlomagno F, Pallavicini I, et al.	-	-	-	Mol Oncol. 2014;8(2):221-31.	参考文献	-
5.4.7	Targeting RET-rearranged non-small-cell lung cancer: future prospects.	Bronte G, Ulivi P, Verlicchi A, et al.	-	-	-	Lung Cancer (Aukl). 2019;10:27-36.	参考文献	-
5.4.8	Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial.	Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al.	-	-	-	Lancet. 2014;384(9940):319-28.	参考文献	-
5.4.9	Effect of Age on the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer in the Phase III SELECT Trial.	Brose MS, Worden FP, Newbold KL, et al.	-	-	-	J Clin Oncol. 2017;35(23):2692-2699.	参考文献	-
5.4.10	Single missense mutation in the tyrosine kinase catalytic domain of the RET protooncogene is associated with multiple endocrine neoplasia type 2B.	Carlson KM, Dou S, Chi D, et al.	-	-	-	Proc Natl Acad Sci U S A. 1994;91(4):1579-83.	参考文献	-
5.4.11	Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma.	Cancer Genome Atlas Research Network.	-	-	-	Cell. 2014;159(3):676-90.	参考文献	-
5.4.12	Early cellular abnormalities induced by RET/PTC1 oncogene in thyroid-targeted transgenic mice.	Cho JY, Sagartz JE, Capen CC, et al.	-	-	-	Oncogene. 1999;18(24):3659-65.	参考文献	-
5.4.13	Genetic Landscape of Somatic Mutations in a Large Cohort of Sporadic Medullary Thyroid Carcinomas Studied by Next-Generation Targeted Sequencing.	Ciampi R, Romei C, Ramone T, et al.	-	-	-	iScience. 2019;20:324-36.	参考文献	-
5.4.14	FDA drug approval summary: gefitinib (ZD1839) (Iressa) tablets.	Cohen MH, Williams GA, Sridhara R, et al.	-	-	-	Oncologist. 2003;8(4):303-6.	参考文献	-
5.4.15	Thyroid C-Cell Biology and Oncogenic Transformation.	Cote GJ, Grubbs EG, Hofmann MC.	-	-	-	Recent Results Cancer Res. 2015;204:1-39.	参考文献	-
5.4.16	Molecular pathways: ROS1 fusion proteins in cancer.	Davies KD, Doebele RC.	-	-	-	Clin Cancer Res. 2013;19(15):4040-5.	参考文献	-
5.4.17	Cytochrome P450 3A: ontogeny and drug disposition.	de Wildt SN, Kearns GL, Leeder JS, et al.	-	-	-	Clin Pharmacokinet. 1999 Dec;37(6):485-505.	参考文献	-

セルペルカチニブ(甲状腺癌、甲状腺髄様癌)

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	参考文献	申請電子 データの 提出有無
5.4.18	Targeting RET-driven cancers: lessons from evolving preclinical and clinical landscapes.	Drilon A, Hu ZI, Lai GGY, et al.	-	-	-	Nat Rev Clin Oncol. 2018;15(3):151-67.	参考文献	-
5.4.19	Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer.	Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, et al.	-	-	-	N Engl J Med. 2020;383(9):813-24.	参考文献	-
5.4.20	Somatic mutations in the RET proto-oncogene in sporadic medullary thyroid carcinomas.	Dvorakova S, Vaclavikova E, Sykrova V, et al.	-	-	-	Mol Cell Endocrinol. 2008;284(1-2):21-7.	参考文献	-
5.4.21	Prognostic significance of somatic RET oncogene mutations in sporadic medullary thyroid cancer: a 10-year follow-up study.	Elisei R, Cosci B, Romei C, et al.	-	-	-	J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(3):682-7.	参考文献	-
5.4.22	Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer.	Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, et al.	-	-	-	J Clin Oncol. 2013;31(29):3639-46.	参考文献	-
5.4.23	Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer.	Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, et al.	-	-	-	Thyroid. 2015 Jul;25(7):716-59.	参考文献	-
5.4.24	A patient with lung adenocarcinoma and RET fusion treated with vandetanib.	Gautschi O, Zander T, Keller FA, et al.	-	-	-	J Thorac Oncol. 2013;8(5):e43-4.	参考文献	-
5.4.25	Prolonged duration of response in lenvatinib responders with thyroid cancer.	Gianoukakis AG, Dutcus CE, Batty N, et al.	-	-	-	Endocr Relat Cancer. 2018;25(6):699-704.	参考文献	-
5.4.26	Pediatric thyroid carcinoma: incidence and outcomes in 1753 patients.	Hogan AR, Zhuge Y, Perez EA, et al.	-	-	-	J Surg Res. 2009 Sep;156(1):167-72.	参考文献	-
5.4.27	Preclinical Modeling of KIF5B-RET Fusion Lung Adenocarcinoma.	Huang Q, Schneeberger VE, Luetke N, et al.	-	-	-	Mol Cancer Ther. 2016;15(10):2521-2529.	参考文献	-
5.4.28	Sorafenib in Japanese Patients with Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma and Anaplastic Thyroid Carcinoma.	Ito Y, Onoda N, Ito KI, et al.	-	-	-	Thyroid. 2017;27(9):1142-8.	参考文献	-
5.4.29	Identification of Driving ALK Fusion Genes and Genomic Landscape of Medullary Thyroid Cancer.	Ji JH, Oh YL, Hong M, et al.	-	-	-	PLoS Genet. 2015;11(8):e1005467.	参考文献	-
5.4.30	RET Aberrations in Diverse Cancers: Next-Generation Sequencing of 4,871 Patients.	Kato S, Subbiah V, Marchlik E, et al.	-	-	-	Clin Cancer Res. 2017;23(8):1988-97.	参考文献	-
5.4.31	KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma.	Kohno T, Ichikawa H, Totoki Y, et al.	-	-	-	Nat Med. 2012;18(3):375-7.	参考文献	-
5.4.32	REToma: a cancer subtype with a shared driver oncogene.	Kohno T, Tabata J, Nakaoku T.	-	-	-	Carcinogenesis. 2019 ; 41(2):123-9.	参考文献	-
5.4.33	Phase II clinical trial of sorafenib in metastatic medullary thyroid cancer.	Lam ET, Ringel MD, Kloos RT, et al.	-	-	-	J Clin Oncol. 2010;28(14):2323-30.	参考文献	-
5.4.34	Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers.	Landa I, Ibrahimspasic T, Boucai L, et al.	-	-	-	J Clin Invest. 2016;126(3):1052-66.	参考文献	-
5.4.35	Identification and characterization of RET fusions in advanced colorectal cancer.	Le Rolle AF, Klempner SJ, Garrett CR, et al.	-	-	-	Oncotarget. 2015;6(30):28929-37.	参考文献	-
5.4.36	Expression and alternative splicing of mouse Gfra4 suggest roles in endocrine cell development.	Lindahl M, Timmusk T, Rossi J, et al.	-	-	-	Mol Cell Neurosci. 2000;15(6):522-33.	参考文献	-
5.4.37	Ablation of persephin receptor glial cell line-derived neurotrophic factor family receptor alpha4 impairs thyroid calcitonin production in young mice.	Lindfors PH, Lindahl M, Rossi J, et al.	-	-	-	Endocrinology. 2006;147(5):2237-44.	参考文献	-
5.4.38	Identification of new ALK and RET gene fusions from colorectal and lung cancer biopsies.	Lipson D, Capelletti M, Yelensky R, et al.	-	-	-	Nat Med. 2012;18(3):382-4.	参考文献	-
5.4.39	Identification of CCDC6-RET fusion in the human lung adenocarcinoma cell line, LC-2/ad.	Matsubara D, Kanai Y, Ishikawa S, et al.	-	-	-	J Thorac Oncol. 2012;7(12):1872-6.	参考文献	-
5.4.40	Next-generation sequencing analysis of receptor-type tyrosine kinase genes in surgically resected colon cancer: identification of gain-of-function mutations in the RET proto-oncogene.	Mendes Oliveira D, Grillone K, Mignogna C, et al.	-	-	-	J Exp Clin Cancer Res. 2018;37(1):84.	参考文献	-
5.4.41	Development of medullary thyroid carcinoma in transgenic mice expressing the RET protooncogene altered by a multiple endocrine neoplasia type 2A mutation.	Michiels FM, Chappuis S, Caillou B, et al.	-	-	-	Proc Natl Acad Sci U S A. 1997;94(7):3330-5.	参考文献	-
5.4.42	Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A.	Mulligan LM, Kwok JB, Healey CS, et al.	-	-	-	Nature. 1993;363(6428):458-60.	参考文献	-
5.4.43	RET revisited: expanding the oncogenic portfolio.	Mulligan LM.	-	-	-	Nat Rev Cancer. 2014;14(3):173-86.	参考文献	-

セルペルカチニブ(甲状腺癌、甲状腺髄様癌)

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	参考文献	申請電子 データの 提出有無
5.4.44	GDNF and the RET Receptor in Cancer: New Insights and Therapeutic Potential.	Mulligan LM.	-	-	-	Front Physiol. 2019;9:1873.	参考文献	-
5.4.45	RET gene rearrangements (RET/PTC1 and RET/PTC3) in papillary thyroid carcinomas from an iodine-rich country (Japan).	Nakazawa T, Kondo T, Kobayashi Y, et al.	-	-	-	Cancer. 2005;104(5):943-51.	参考文献	-
5.4.46	New targetable oncogenes in non-small-cell lung cancer.	Oxnard GR, Binder A, Jänne PA.	-	-	-	J Clin Oncol. 2013;31(8):1097-104.	参考文献	-
5.4.47	Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.	Pacini F, Castagna MG, Brilli L, et al.	-	-	-	Ann Oncol. 2012;23 Suppl 7:vii110-9.	参考文献	-
5.4.48	RET rearrangements are actionable alterations in breast cancer.	Paratala BS, Chung JH, Williams CB, et al.	-	-	-	Nat Commun. 2018;9(1):4821.	参考文献	-
5.4.49	Structure and function of RET in multiple endocrine neoplasia type 2.	Plaza-Menacho I.	-	-	-	Endocr Relat Cancer. 2018;25(2):T79-T90.	参考文献	-
5.4.50	The RET/PTC3 oncogene: metastatic solid-type papillary carcinomas in murine thyroids.	Powell DJ Jr, Russell J, Nibu K, et al.	-	-	-	Cancer Res. 1998;58(23):5523-8.	参考文献	-
5.4.51	NTRK fusion oncogenes in pediatric papillary thyroid carcinoma in northeast United States.	Prasad ML, Vyas M, Horne MJ, et al.	-	-	-	Cancer. 2016 Apr 1;122(7):1097-107.	参考文献	-
5.4.52	Differential expression of RET isoforms in normal thyroid tissues, papillary and medullary thyroid carcinomas.	Ramone T, Romei C, Ciampi R, et al.	-	-	-	Endocrine. 2019;65(3):623-629.	参考文献	-
5.4.53	A comprehensive overview of the role of the RET proto-oncogene in thyroid carcinoma.	Romei C, Ciampi R, Elisei R.	-	-	-	Nat Rev Endocrinol. 2016;12(4):192-202.	参考文献	-
5.4.54	Role of RET protein-tyrosine kinase inhibitors in the treatment RET-driven thyroid and lung cancers.	Roskoski R Jr, Sadeghi-Nejad A.	-	-	-	Pharmacol Res. 2018;128:1-17.	参考文献	-
5.4.55	A mouse model of KIF5B-RET fusion-dependent lung tumorigenesis.	Saito M, Ishigame T, Tsuta K, et al.	-	-	-	Carcinogenesis. 2014;35(11):2452-6.	参考文献	-
5.4.56	RET Gene Fusions in Malignancies of the Thyroid and Other Tissues.	Santoro M, Moccia M, Federico G, Carlomagno F.	-	-	-	Genes (Basel). 2020;11(4):424.	参考文献	-
5.4.57	Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer.	Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al.	-	-	-	N Engl J Med. 2015;372(7):621-30.	参考文献	-
5.4.58	A Phase II Trial of the Multitargeted Tyrosine Kinase Inhibitor Lenvatinib (E7080) in Advanced Medullary Thyroid Cancer.	Schlumberger M, Jarzab B, Cabanillas ME, et al.	-	-	-	Clin Cancer Res. 2016 Jan 1;22(1):44-53.	参考文献	-
5.4.59	The landscape of kinase fusions in cancer.	Stransky N, Cerami E, Schalm S, et al.	-	-	-	Nat Commun. 2014;5:4846.	参考文献	-
5.4.60	Advances in Targeting RET-Dependent Cancers.	Subbiah V, Cote GJ.	-	-	-	Cancer Discov. 2020 ;10(4):498-505.	参考文献	-
5.4.61	Selective RET kinase inhibition for patients with RET-altered cancers.	Subbiah V, Velcheti V, Tuch BB, et al.	-	-	-	Ann Oncol. 2018;29(8):1869-76.	参考文献	-
5.4.62	Lenvatinib for Anaplastic Thyroid Cancer.	Tahara M, Kiyota N, Yamazaki T, et al.	-	-	-	Front Oncol. 2017;7:25.	参考文献	-
5.4.63	Activation of a novel human transforming gene, ret, by DNA rearrangement.	Takahashi M, Ritz J, Cooper GM.	-	-	-	Cell. 1985;42(2):581-8.	参考文献	-
5.4.64	A Phase II study of the safety and efficacy of lenvatinib in patients with advanced thyroid cancer.	Takahashi S, Kiyota N, Yamazaki T, et al.	-	-	-	Future Oncol. 2019;15(7):717-26.	参考文献	-
5.4.65	RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer.	Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, et al.	-	-	-	Nat Med. 2012;18(3):378-81.	参考文献	-
5.4.66	Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer.	Wells SA Jr, Gosnell JE, Gagel RF, et al.	-	-	-	J Clin Oncol. 2010;28(5):767-72.	参考文献	-
5.4.67	Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial.	Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, et al.	-	-	-	J Clin Oncol. 2012;30(2):134-41.	参考文献	-
5.4.68	Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma.	Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al.	-	-	-	Thyroid. 2015;25(6):567-610.	参考文献	-
5.4.69	Vandetanib in patients with previously treated RET-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (LURET): an open-label, multicentre phase 2 trial.	Yoh K, Seto T, Satouchi M, et al.	-	-	-	Lancet Respir Med. 2017;5(1):42-50.	参考文献	-
5.4.70	小児遺伝性髄様がんの発症前診断と甲状腺全摘の時期.	内野眞也.	-	-	-	最新医学 2013;68:1867-1873.	参考文献	-
5.4.71	The ret protooncogene is expressed in normal human parafollicular thyroid-cells.	Fabien N, Paulin C, Santoro M, et al.	-	-	-	Int J Oncol. 1994;4(3):623-626.	参考文献	-

LY3527723

セルペルカチニブ(甲状腺癌、甲状腺髄様癌)

1.12 添付資料一覧

提出すべき資料がない項目リスト

