レットヴィモカプセル 40mg
レットヴィモカプセル 80mg

2.5　臨床に関する概括評価

日本イーライリリー株式会社

目次

2.5 臨床に関する概括評価 3
2.5.1 製品開発の根拠 3
2.5.1.1 *RET* 遺伝子異常について 3
2.5.1.1.1 *RET* 遺伝子の寄与 4
2.5.1.1.1.1 *RET* 融合遺伝子陽性の癌 4
2.5.1.1.1.2 *RET* 遺伝子変異陽性の癌 7
2.5.1.1.2 疫学 8
2.5.1.1.2.1 *RET* 融合遺伝子陽性の癌 9
2.5.1.1.2.2 *RET* 遺伝子変異陽性の MTC 10
2.5.1.2 現在の治療 10
2.5.1.2.1 *RET* 融合遺伝子陽性の甲状腺癌 10
2.5.1.2.2 *RET* 遺伝子変異陽性の MTC 11
2.5.1.3 医療上の必要性 12
2.5.1.4 セルペルカチニブについて 12
2.5.1.4.1 セルペルカチニブの特徴 12
2.5.1.5 セルペルカチニブの開発の経緯 13
2.5.1.6 規制当局に対する相談等 15
2.5.1.7 申請データパッケージ 17
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 18
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 19
2.5.3.1 臨床薬理プログラムの目的 19
2.5.3.2 推奨する用法及び用量設定 19
2.5.3.3 薬力学及び作用機序 20
2.5.3.4 セルペルカチニブ曝露量と QTc 間隔への影響 20
2.5.3.5 薬物動態 21
2.5.3.5.1 吸収 21
2.5.3.5.1.1 セルペルカチニブの薬物動態に及ぼす食事の影響 21
2.5.3.5.1.2 セルペルカチニブの薬物動態に及ぼす pH 調整剤の影響 22
2.5.3.5.2 分布 22
2.5.3.5.3 代謝及びクリアランス 22
2.5.3.5.4 排泄 22
2.5.3.6 薬物相互作用 23
2.5.3.6.1 セルペルカチニブの薬物動態に及ぼす他剤の影響 23
2.5.3.6.2 他剤の薬物動態に及ぼすセルペルカチニブの影響 23
2.5.3.6.2.1 In vitro 試験及び臨床試験でのセルペルカチニブの CYP450 阻害作用 23
2.5.3.6.2.2 In vitro 試験でのセルペルカチニブの CYP450 誘導作用 24
2.5.3.6.2.3 MATE-1 及び MATE-2 トランスポーター、並びに血清クレアチニンに及ぼすセルペルカチニブの影響 24
2.5.3.7 特別な患者集団 24
2.5.3.7.1 肝機能障害 24
2.5.3.7.2 腎機能障害 25
2.5.3.7.3 小児 25
2.5.3.8 曝露–反応関係 25
2.5.3.8.1 セルペルカチニブ曝露量と有効性への影響 25
2.5.3.8.2 セルペルカチニブ曝露量と安全性への影響 26
2.5.3.8.3 推奨する用量及び用量調節 26
2.5.4 有効性の概括評価 28
2.5.4.1 LOXO-RET-17001 試験の概要 28
2.5.4.1.1 有効性評価項目 29

2.5.4.2 LOXO-RET-17001 試験の被験者の内訳及び被験者背景 30
2.5.4.3 LOXO-RET-17001 試験の有効性 32
2.5.4.3.1 第 II 相コホート毎の結果 32
2.5.4.3.2 癌種別の結果 37
2.5.4.3.2.1 *RET* 融合遺伝子陽性甲状腺癌 37
2.5.4.3.2.2 *RET* 遺伝子変異陽性 MTC 48
2.5.4.3.3 部分集団解析 55
2.5.4.3.3.1 脳転移を有する患者の結果 55
2.5.4.3.3.2 小児甲状腺癌患者の結果 55
2.5.4.3.3.3 日本人集団での臨床的有効性 56
2.5.4.3.4 European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30) 57
2.5.5 安全性の概括評価 58
2.5.5.1 LOXO-RET-17001 試験の安全性 58
2.5.5.1.1 患者集団 58
2.5.5.1.2 有害事象 58
2.5.5.1.3 死亡 59
2.5.5.1.4 重篤な有害事象 59
2.5.5.1.5 重要な有害事象 59
2.5.5.1.6 特に注目すべき有害事象 60
2.5.5.1.7 注目すべき事象 61
2.5.5.1.8 その他の注目すべき有害事象 61
2.5.5.1.9 部分集団解析 62
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 63
2.5.6.1 治療の背景 63
2.5.6.1.1 疾患又は症状 63
2.5.6.1.2 現行の治療 63
2.5.6.2 ベネフィット 63
2.5.6.2.1 17001 試験結果から考察されるセルペルカチニブの臨床的有効性 63
2.5.6.3 リスク 66
2.5.6.3.1 17001 試験結果から考察されるセルペルカチニブの臨床的安全性 66
2.5.6.3.1.1 肝機能障害 66
2.5.6.3.1.2 QT 延長 66
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 66
2.5.7 参考文献 68

略語一覧

略語	定義
ALK	未分化リンパ腫キナーゼ（Anaplastic lymphoma kinase）
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase）
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase）
ATC	未分化型甲状腺癌（anaplastic thyroid cancer）
ATP	アデノシン三リン酸（adenosine triphosphate）
AUC	血漿中濃度–時間曲線下面積（area under the plasma concentration-versus time curve）
AUC_{0-12}	0 時間から 12 時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積（area under the plasma from time zero to 12 hours after dosing）
AUC_{0-24}	0 時間から 24 時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積（area under the plasma from time zero to 24 hours after dosing）
$AUC_{0-\infty}$	0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積（area under the plasma drug concentration-time curve extrapolated to infinity）
$AUC_{ss,0-24}$	定常状態における 0 時間から 24 時間までの AUC（AUC at steady state to 24 hours）
BCRP	乳癌耐性タンパク（breast cancer resistance protein）
BID	1 日 2 回（bis in die; twice in one day）
BRAF	v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1
CBR	臨床ベネフィット率（Clinical Benefit Rate）
CI	信頼区間（confidence interval）
CL/F	見かけのクリアランス（apparent oral clearance）
C_{max}	最高血漿中濃度（maximum plasma concentration）
C_{min}	最低血漿中濃度（minimum plasma concentration）
CNS	中枢神経系（central nerve system）
CYP	チトクローム P450（cytochrome P450）
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）
EC_{50}	50%有効濃度（half maximal effective concentration）
ECOG	米国東部癌治療共同研究グループ（Eastern Cooperative Oncology Group）
EGFR	上皮成長因子受容体（epidermal growth factor receptor）
EMA	欧州医薬品庁（European Medicines Agency）
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
FDA	アメリカ食品医薬品局（Food and Drug Administration）
FMTC	家族性甲状腺髄様癌（Familial medullary thyroid carcinoma）
f_u	fraction unbound in plasma
FTC	濾胞性甲状腺癌（follicular thyroid cancer）
GFL	GDNF ファミリーリガンド（glial cell-line derived neurotropic factor family ligand）
GFRα	GDNF ファミリー受容体 α（glial cell line-derived neurotrophic factor family receptor-α）
IC_{50}	50%阻害濃度（half-maximal inhibitory concentration）
JAK-STAT	ヤヌスキナーゼ-STAT（Janus kinase-signal transducer and activator of transcription）
Loxo 社	Loxo Oncology, Inc.

略語	定義
MAPK	MAP キナーゼ（mitogen-activated protein kinase）
MedDRA	ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities）
MEN2A	多発性内分泌腫瘍症 2A 型（Multiple endocrine neoplasia type 2a）
MEN2B	多発性内分泌腫瘍症 2B 型（Multiple endocrine neoplasia type 2b）
MKI	マルチキナーゼ阻害剤（multi-kinase inhibitor）
mRNA	メッセンジャーRNA（messenger RNA）
MTC	甲状腺髄様癌（medullary thyroid cancer）
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NSCLC	非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer）
NTRK	神経栄養因子受容体チロシンキナーゼ（neurotrophic tyrosine receptor kinase）
ORR	奏効率（objective response rate）
OS	全生存期間（overall survival）
OSAS	安全性解析対象集団全体（Overall Safety Analysis Set）
PBPK	生理学的薬物動態（physiologically based pharmacokinetic）
PD-1	Programmed cell death-1
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PDTC	低分化型甲状腺癌（poorly differentiated thyroid cancer）
PFS	無増悪生存期間（progression-free survival）
P-gp	P-糖タンパク質（p-glycoprotein）
PI3K	ホスファチジルイノシトール-3-キナーゼ（phosphatidylinositol-3-kinase）
PK	薬物動態（pharmacokinetics）
PKC	プロテインキナーゼ C（protein kinase C）
PPI	プロトンポンプ阻害薬（proton pump inhibitor）
PS	performance status
PTC	甲状腺乳頭癌（papillary thyroid cancer）
QD	1 日 1 回（quaque die, once a day）
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-Core 30
QTc	補正 QT 間隔（corrected QT interval）
QTcF	Fridericia 法を用いた補正 QT 間隔（Fridericia’s corrected QT interval）
RANO	Response Assessment in Neuro-Oncology
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RET	rearranged during transfection
ROS1	c-ROS oncogene 1
RP2D	第 II 相推奨用量（recommended Phase 2 dose）
RTK	受容体型チロシンキナーゼ（receptor tyrosine kinase）
SD	安定（stable disease）
SMQ	MedDRA 標準検索式（standard MedDRA queries）
SPP	単一被験者プロトコール（Single-Patient Protocol）
TEAE	treatment-emergent adverse event：治験薬の投与開始後に生じたもしくは悪化した、あらゆる好ましくない医療上のできごと。必ずしも治験薬との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。
$t_{1/2}$	消失半減期（elimination half-life）
TFFS	Treatment Failure Free Survival
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間（time of maximal plasma concentration）
TTR	Time to response
VEGFR	血管内皮細胞増殖因子受容体（vascular endothelial growth factor receptor）

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 *RET* 遺伝子異常について

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 GFRα の活性に依存する。GFL と GFRα 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 [WWW]; Cote et al. 2015; Lindahl et al. 2000; Ramone et al. 2019）。

ヒトの甲状腺における *RET* 遺伝子の発現について、以下のような報告がされている。甲状腺手術によって入手したヒトの正常な甲状腺を対象として、ヒト *RET* protooncogene のチロシンキナーゼドメインの mRNA をプローブとして用いた in situ hybridization を実施した。また、カルシトニンの mRNA をプローブとして同様に in situ hybridization を実施した。その結果、*RET* の mRNA はカルシトニンの mRNA と同様の箇所に検出され、*RET* は C 細胞で発現していることが示唆された（Fabien et al. 1994）。

ヒトの手術検体として、MTC 19 例、褐色細胞腫（PHEO）5 例、PTC 18 例、甲状腺正常組織 18 例（良性腫瘍の対側の手術検体を使用）を対象に、qRT-PCR を用いて *RET* のアイソフォームである *RET*51 及び *RET*9 の発現を評価した。その結果、MTC、PHEO、PTC ではいずれの検体でも *RET*51 又は *RET*9 のいずれかが発現していたのに対し、正常甲状腺組織では、3 例がいずれの発現もなし、8 例が *RET*9 のみを発現、3 例が *RET*51 のみを発現、4 例が両方のアイソフォームを発現していた。この結果から、PTC と正常細胞の間で *RET*9 の発現割合に有意差はなく、*RET*51 の発現割合は PTC で有意に高かったことが報告されている。また、発現レベルでは、*RET*9 及び *RET*51 のいずれにおいても、正常細胞と比較して PHEO 及び MTC で有意に高く、PTC との間では有意差はなかったことが報告されている（Ramone et al. 2019）。

これらの報告から、*RET* 遺伝子はヒト甲状腺の C 細胞を含む正常細胞においても発現していると考えられる。

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 GFRα-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）

2.5.1.1.1 *RET* 遺伝子の寄与

2.5.1.1.1.1 *RET* 融合遺伝子陽性の癌

ドライバーとしての融合遺伝子

ALK、ROS1、NTRK などで見られるように、遺伝子の融合は腫瘍形成の主要な原因の一つである。RTK である RET をコードする *RET* 遺伝子は、染色体上で KIF5B、CCDC6 遺伝子等と融合を起こした場合には、RET は細胞外からのシグナルがなくとも二量体形成・自己リン酸化し、下流のシグナル伝達経路（MAPK、PI3K、JAK-STAT、PKC 等）を恒常的に活性化し、癌のドライバーとして過剰増殖などを起こすことが報告されている（Kohno et al. 2012; Lipson et al. 2012; Takeuchi et al. 2012; Oxnard et al. 2013; Drilon et al. 2018）。また以下のトランスジェニックマウスの所見から、*RET* 融合遺伝子は、腫瘍の発生への関与及び腫瘍の進展への関与が示唆される。

- KIF5B-RET を発現したトランスジェニックマウスにおいて、多発性の肺癌の発現が認められた（Saito et al. 2014）。
- KIF5B-RET を導入した肺腺癌トランスジェニックマウスにおいて、KIF5B-RET の発現量を減らすと、腫瘍の縮小が認められた（Huang et al. 2016）。
- Bovine thyroglobulin のプロモーターを用いて甲状腺に RET/PTC1 融合遺伝子や RET/PTC3 融合遺伝子を発現させたトランスジェニックマウスにおいて、PTC の発現が認められた（Powell et al. 1998; Cho et al. 1999）。

RET 融合遺伝子が同定されている原発部位

RET 融合遺伝子は、患者数の多い NSCLC、大腸癌、膵臓癌等から患者数の少ない甲状腺癌等、様々な癌で確認されており、あらゆる部位を原発とする癌で *RET* 融合遺伝子が癌のドライバーとして働いている可能性があることが報告されている（Matsubara et al. 2012; Davies and Doebele. 2013; Gautschi et al. 2013）。なお、公表文献等で報告されている各癌種での *RET* 融合遺伝子の陽性率は、一般に患者数の多い癌で低く、患者数の少ない癌で高い傾向にあるため、患者数は極めて少ないと推察されている。実際に、*RET* 融合遺伝子陽性の癌は稀であり、NSCLC の約 1%～2%（主に腺癌）、PTC の約 10%とされる（第 2.5.1.1.2.1 項）。各原発部位の固形癌で多くの同じ fusion partner が同定されているが、各種の fusion partner の割合は各原発部位で様々である。例えば、NSCLC では融合遺伝子として KIF5B-RET が多くを占めているのに対し、その他の原発部位の固形癌ではこの融合遺伝子はあまり見られない。これに対し、CCDC6-RET は PTC やその他の

原発部位の固形癌で多くみられる（Romei et al. 2016; Drilon et al. 2018）。また、*RET* 融合遺伝子は、多くの場合、体細胞のみに生じるとされる（Drilon et al. 2018）。

遺伝子データベースである AACR Project GENIE を用いて *RET* 融合遺伝子について検索したところ、甲状腺、乳腺、結腸、肺など様々な部位を原発として、oncogenic 又は gain-of-function とされる *RET* 融合遺伝子が報告されていた（表 2.5.1-1）。このように、*RET* 融合遺伝子を有する固形癌は、様々な部位を原発として発症している。

RET 融合遺伝子の多様性

RET 融合が生じると、*RET* は細胞外からのシグナルがなくとも二量体形成・自己リン酸化し、恒常的に活性化される（Drilon et al. 2018）。*RET* 遺伝子に対して多くの fusion partner があり、現時点で 50 以上の RET fusion partner が同定されている（Santro et al. 2020）。

遺伝子データベースである AACR Project GENIE で示された融合タンパクの検索結果を表 2.5.1-1 に示す。

表 2.5.1-1 固形癌で同定された主な *RET* 融合遺伝子

Cancer Type	Protein Change	Clinical implications	Biological effect
Adenocarcinoma of the Gastroesophageal junction	*RET-CCDC6*	Oncogenic	Gain-of-function
Adenocarcinoma, NOS	*RET-CCDC6*	Oncogenic	Gain-of-function
	RET-NCOA4	Oncogenic	Gain-of-function
Anaplastic Thyroid Cancer	*CCDC6-RET fusion*	Oncogenic	Gain-of-function
Breast Invasive Lobular Carcinoma	*RET-CCDC6 fusion - Archer*	Oncogenic	Gain-of-function
Cancer of Unknown Primary	*NCOA4-RET fusion*	Oncogenic	Gain-of-function
Cholangiocarcinoma	*RET-NCOA4*	Oncogenic	Gain-of-function
Colon Adenocarcinoma	*NCOA4-RET fusion*	Oncogenic	Gain-of-function
	RET-CCDC6 fusion - Archer	Oncogenic	Gain-of-function
Diffuse Intrinsic Pontine Glioma	*NCOA4-RET fusion*	Oncogenic	Gain-of-function
Disseminated Juvenile Xanthogranuloma	*NCOA4-RET fusion*	Oncogenic	Gain-of-function
Erdheim-Chester Disease	*RET-NCOA4 fusion - Archer*	Oncogenic	Gain-of-function
Glioblastoma	*RET-CCDC6*	Oncogenic	Gain-of-function
Hurthle Cell Thyroid Cancer	*CCDC6-RET fusion*	Oncogenic	Gain-of-function
Large Cell Neuroendocrine Carcinoma	*RET-KIF5B fusion*	Oncogenic	Gain-of-function
Lung Adenocarcinoma	*KIF5B-RET fusion*	Oncogenic	Gain-of-function
	CCDC6-RET fusion	Oncogenic	Gain-of-function
	NCOA4-RET fusion	Oncogenic	Gain-of-function
Lung Neuroendocrine Tumor	*RET-KIF5B fusion*	Oncogenic	Gain-of-function
Non-Small Cell Lung Cancer	*RET-KIF5B fusion*	Oncogenic	Gain-of-function
	CCDC6-RET fusion	Oncogenic	Gain-of-function
Papillary Thyroid Cancer	*CCDC6-RET fusion*	Oncogenic	Gain-of-function
	NCOA4-RET fusion	Oncogenic	Gain-of-function
Pleomorphic Carcinoma of the Lung	*RET-KIF5B fusion*	Oncogenic	Gain-of-function
Poorly Differentiated Non-Small Lung Cancer	*RET-KIF5B fusion*	Oncogenic	Gain-of-function
Poorly Differentiated Thyroid Cancer	*CCDC6-RET fusion*	Oncogenic	Gain-of-function
Rectal Adenocarcinoma	*RET-NCOA4 fusion - Archer*	Oncogenic	Gain-of-function
Signet Ring Cell Adenocarcinoma of the Colon and Rectum	*RET-NCOA4*	Oncogenic	Gain-of-function
Stomach Adenocarcinoma	*CCDC6-RET fusion*	Oncogenic	Gain-of-function

略語：NOS = not otherwise specified、RET = Rearranged during transfection.
臨床検査として行われた NGS 解析の中で同定された RET 融合について、Project GENIE を用いて調査した（2020 年 8 月 28 日時点）。
方法：Project GENIE のサイトで Study として選択した GENIE Cohort v8.0-public により、RET で検索し、Mutations の項で Other を選択し、Fusion を選択した。表中の「Clinical implications」、「Biological effect」は、OncoKB での評価であり、それぞれ Oncogenic 及び Gain-of-function と評価されたものを記載した。

2.5.1.1.1.2 *RET* 遺伝子変異陽性の癌

ドライバーとしての遺伝子変異

RET 遺伝子は、染色体上で M918T、V804M などの原因となる変異を起こした場合には、RET 変異タンパクに翻訳され、*RET* の下流のシグナル伝達経路（MAPK、PI3K、JAK-STAT、PKC 等）を恒常的に活性化する。*RET* 変異タンパクを発現する癌細胞では過剰増殖などが起こり、癌のドライバーとして働くことが報告されている（Mulligan et al. 2014; Romei et al. 2016）。実際に、MEN2A にみられる *RET* 遺伝子変異である C634R を導入したトランスジェニックマウスにおいて、多発性・両側性の MTC の発現が認められた（Michiels et al. 1997）。また、MEN2B にみられる *RET* 遺伝子変異である M918T を導入したトランスジェニックマウスにおいて、両側性の MTC の発現が認められた（Acton et al. 2000）。さらに、遺伝性の *RET* 遺伝子変異は、MEN2A、MEN2B、FMTC など遺伝性の MTC を引き起こすドライバーであることが知られている（Romei et al. 2016; Kohno et al. 2019; Mulligan. 2019）。これらの実験結果や臨床的知見から、*RET* 遺伝子変異は、MTC の発生への関与が示唆される。

***RET* 遺伝子変異が同定されている原発部位**

RET 遺伝子変異は、患者数の多い大腸癌、膵臓癌、乳癌等から患者数の少ない MTC 等、様々な癌で確認されており、あらゆる部位を原発とする癌で *RET* 遺伝子変異が癌のドライバーとして働いている可能性があることが報告されている（Kato et al. 2017; Mendes Oliveira et al. 2018）。なお、公表文献等で報告されている各癌種での *RET* 遺伝子変異の陽性率は、患者数の少ない MTC では高い傾向にあるが、一般に患者数の多い癌で低いため、患者数は極めて少ないと推察されている。実際に、*RET* 遺伝子変異は、希少癌である MTC では遺伝性 MTC の 90%超、散発性 MTC の約 50%～60%にみられる一方で、他の原発部位の固形癌では稀である（第 2.5.1.1.2.2 項）。*RET* 変異は体細胞に加えて germ cell にも生じる（Drilon et al. 2018）。

***RET* 遺伝子変異の多様性**

MTC では、*RET* 遺伝子の様々な部位で変異が報告されている。変異は主にエクソン 8、10、11（細胞外ドメイン）及びエクソン 13、14、15、16（キナーゼドメイン）で同定されている（Drilon et al. 2018; 甲状腺腫瘍診療ガイドライン 2018）。これらの変異の多くは oncogenic であり、細胞外ドメインに変異が生じた場合はリガンドの結合がなくとも二量体が形成され、また、キナーゼドメインに変異が生じた場合は単量体のままでも自己リン酸化し、恒常的に活性化されると考えられる（Mulligan et al. 2014; Plaza-Menacho et al. 2018; Mulligan et al. 2019）。

MTC では、*RET* 遺伝子変異の部位により臨床病型が異なるとされている。例えば、コドン 609、611、618、620、630、634、768、804、891 に変異がある場合では MEN2A あるいは FMTC が、コドン 918 に変異がある場合は MEN2B が発症する。また、*RET* 遺伝子変異の部位により MTC のリスクレベルも分類されており、M918T という変異では、通常の 10 倍以上の *RET* キナーゼ活性を有し、リスクレベルは highest risk に位置付けられている（Mulligan et al. 2014; Wells et al. 2015; 甲状腺腫瘍診療ガイドライン作成委員会. 2018）。なお、国際共同第 I/II 相試験である LOXO-RET-17001 試験（以下 17001 試験）では、このような MTC での様々な *RET* 遺伝子変異を対象とした検討を目的として、選択基準に多くの種類の *RET* 遺伝子変異を定義し、また、新た

に活性化変異が見いだされた場合でも治験依頼者の確認により症例登録を許容した（第 5.3.5.2.1 項 17001 試験治験実施計画書）。

遺伝子データベースである AACR Project GENIE を用いて *RET* 遺伝子変異について検索したところ、MTC を原発として、M918T などの Oncogenic/Likely oncogenic 又は Gain-of-function/Likely gain of function とされる遺伝子変異が報告されていた（表 2.5.1-2）。

表 2.5.1-2 MTC で同定された主な *RET* 遺伝子変異

Protein Change	Clinical implications	Biological effect
M918T	Oncogenic	Gain-of-function
C634R	Oncogenic	Gain-of-function
C634W	Likely oncogenic	Likely gain-of-function
E632_L633del	Likely oncogenic	Gain-of-function
D631_L633delinsE	Likely oncogenic	Likely gain-of-function
C618S	Likely oncogenic	Likely gain-of-function
A883F	Oncogenic	Gain-of-function
C620R	Oncogenic	Gain-of-function
D631_L633delinsA	Likely oncogenic	Gain-of-function
C630G	Likely oncogenic	Likely gain-of-function
L629_E632delinsQWQ	Likely oncogenic	Gain-of-function
C634S	Likely oncogenic	Gain-of-function
C630R	Oncogenic	Gain-of-function
L629_L633del	Likely oncogenic	Gain-of-function
C634F	Likely oncogenic	Likely gain-of-function

略語：MTC = 甲状腺髄様癌、RET = Rearranged during transfection.
臨床検査として行われた NGS 解析の中で同定された RET 変異について、Project GENIE を用いて調査した（2020 年 8 月 28 日時点）。
方法：Project GENIE のサイトで Study として選択した GENIE Cohort v8.0-public により、RET で検索し、Mutations の項で Missense 及び Inframe を選択した。表中の「Clinical implications」、「Biological effect」は、OncoKB での評価であり、「Clinical inmplication」が Oncogenic 又は Likely oncogenic 及び Gain of function/Likely gain of function と評価されたものを記載した。

2.5.1.1.2 疫学

甲状腺癌の疫学

甲状腺癌は最も罹患数の多い内分泌学的悪性腫瘍であり、すべての悪性腫瘍のうちの 1%未満である（Pacini et al. 2012）。日本の 2013 年における甲状腺癌推定罹患数は 15,629 例（男性 4,233 例，女性 11,396 例）、人口 10 万人あたりの粗罹患率は男性 6.84、女性 17.43、年齢調整罹患率は男性 5.01、女性 13.32 であった（甲状腺腫瘍診療ガイドライン作成委員会. 2018）。

甲状腺癌は、（1）濾胞細胞、（2）C 細胞の 2 種類の細胞に由来し、組織型として（1）に由来する乳頭癌、濾胞癌、低分化癌、未分化癌（2）に由来する髄様癌などに分類される。濾胞性分化癌（乳頭癌 PTC や濾胞性腫瘍 FTC）は甲状腺癌の中で最も多く認められており、PTC は甲状腺癌全体の 80%～85%、FTC は 10%～15%を占めている（Aboelnaga and Ahmed, 2015）。未分

化のサブタイプ（低分化癌 PDTC 及び未分化癌 ATC）は、甲状腺癌の 5%～10%を占め、分化癌より組織学的な特徴が乏しく、より悪性度が高い（Landa et al. 2016）。

MTC 患者全体の 10 年生存率は 75%～80%と高いが、MTC の臨床経過は、長年変化のない無痛性腫瘍から、高い致死率を伴う悪性度の高い癌へ変化するなど、極めて不均一である。しかしながら、局所的浸潤及び局所進行の疾患では生存率が低下する。手術は局所性疾患を有する患者の約 85%に対して治癒可能であるが、術後患者の再発率は約 50%である（Wells et al. 2015）。転移性 MTC は治癒しないと考えられており、遠隔転移が認められた MTC 患者の診断後の 5 年生存率は 37%である（American Cancer Society, 2019）。また、小児でも成人と同様に乳頭癌、濾胞癌、MTC などの発症が報告されている（Hogan et al 2009、内野. 2013）。

2.5.1.1.2.1 *RET* 融合遺伝子陽性の癌

RET 融合遺伝子陽性の癌は稀であり、NSCLC の約 1%～2%（主に腺癌）（Kohno et al. 2012; Drilon et al. 2020）、PTC の約 10%（Cancer Genome Atlas Research 2014; Kato et al. 2017）とされる。さらに、割合は小さいが、その他の組織由来の癌（大腸癌、膵臓癌、乳癌、慢性骨髄単球性白血病など）でも確認されている（Ballerini et al. 2012; Lipson et al. 2012; Takeuchi et al. 2012; Bossi et al. 2014; Stransky et al. 2014; Le Rolle et al. 2015; Kato et al. 2017; Drilon et al. 2018; Paratala et al. 2018）。

国内では、2013 年 2 月から 2015 年 3 月に EGFR 変異陰性の進行 NSCLC 患者 1536 例に対し遺伝子検査を実施した結果、*RET* 融合遺伝子陽性は 34 例（2.2%）に報告されている（Yoh et al. 2017）。また、Nakazawa らが国内の PTC 患者 169 例の手術検体について調査した結果、*RET* 転座が 48 例（28.4%）に認められた（Nakazawa et al. 2005）。

Roskoski らは、米国で 2017 年の NSCLC 及び甲状腺癌に占める *RET* がドライバーとなった癌の割合を、表 2.5.1-3 のように推測している。

表 2.5.1-3 2017 年の NSCLC 及び甲状腺癌に占める *RET* がドライバーとなった癌の推測割合（米国）

Classification (% of total)	**Incidence**	**No. (%) with *RET* mutations or fusion proteins**
All thyroid cancers (100%)	57,000	7900 (14%)
Papillary thyroid cancer (84%)	48,000	6200 (11%)
Medullary thyroid cancer (5%)	2800	1700 (60%)
Sporadic medullary thyroid cancer (3.7%)	2100	1050 (50%)
Familial medullary thyroid cancer (1.3%)	700	700 (100%)
NSCLC (100%)	200,000	2000–4000 (1–2%)

略語: NSCLC = 非小細胞肺癌; RET = Rearranged during Transfection.
Roskoski et al. 2018.

米国において小児 PTC 患者では高い割合（6/27 例：22%）で *RET* 融合遺伝子陽性が認められたことが報告されている（Prasad et al. 2016）。この研究によれば、*RET* 融合遺伝子陽性の患者の年齢は 13～18 歳であり、腫瘍径 2cm 超、びまん性甲状腺病変、リンパ管浸潤及び転移などの高リスクの疾患背景を有していた。

2.5.1.1.2.2 *RET* 遺伝子変異陽性の MTC

甲状腺の濾胞周縁のカルシトニンを産生する C 細胞から生じた甲状腺癌のサブタイプである MTC は、甲状腺癌の 1%～2%を占め、米国では新規症例は 1 年あたり約 1000 例である（SEER）。国内で 2019 年の甲状腺癌の予測罹患数は 19,400 例とされており（国立がん研究センター. 2020）、MTC は甲状腺癌の約 1～2%と報告されている（国立がん研究センター. 2018）。MTC の約 70%が散発性であり、約 30%が遺伝性である（Dvorakova et al. 2008; Ji et al. 2015; Drilon et al. 2018; Roskoski et al. 2018）。

RET 遺伝子変異は、大部分の MTC にドライバー変異として認められ、遺伝性症例の 90%超、散発性症例の約 50～60%に認められる（Mulligan et al. 1993; Carlson et al. 1994; Wells et al. 2012; Agrawal et al. 2013; Ji et al. 2015）。

RET 遺伝子変異陽性の MTC の予後は、散発性 MTC 手術例 100 例を対象とした研究では、*RET* 遺伝子変異陽性例（43 例）は、*RET* 遺伝子変異陰性例（57 例）と比較して病期 stage TNM 分類が高い症例が多かったこと（陽性例・陰性例：Stage I:5 例・14 例、II:8 例・24 例、III:17 例・10 例、IV:13 例・9 例　p=0.004）、OS が短かったことが報告されている（Elisei et al. 2008）。

また、散発性 MTC 手術例 148 例を対象とした研究では、*RET* 遺伝子変異（M918T 及びその他の変異）陽性例（37 例及び 32 例）は、RAS 遺伝子変異陽性例（40 例）や RAS/*RET* 遺伝子変異陰性例（24 例）と比較して病期 stage が高い症例が多かったこと（M918T 陽性例・M918T 以外の陽性例・RAS 陽性例・RAS/*RET* 陰性例：Stage I:18.9%・46.9%・62.5%・70.8%、III:81.1%・53.1%・37.5%・29.2%　p=0.0001 χ^2 検定）TNM 分類が高い症例が多かったこと、RAS 遺伝子変異陽性例と比較して OS が短かったことが報告されている（Ciampi et al. 2019）。

小児の MTC は、小児の甲状腺癌全体の約 5%であり、まれな癌である（Hogan et al 2009）。

2.5.1.2 現在の治療

2.5.1.2.1 *RET* 融合遺伝子陽性の甲状腺癌

甲状腺腫瘍診療ガイドラインによると、進行・再発の甲状腺分化癌に対しては抗腫瘍効果及び有害事象の観点から化学療法は推奨されていない。また、近年、MKI であるソラフェニブ及びレンバチニブが「根治切除不能な甲状腺癌」を適応として国内で承認された。甲状腺腫瘍診療ガイドライン 2018 では、進行・再発甲状腺分化癌に対しては分子標的薬の使用を推奨すると記載されている一方で、進行・再発甲状腺未分化癌に対してはレンバチニブのみが推奨されている（甲状腺腫瘍診療ガイドライン作成委員会. 2018）。

レンバチニブの甲状腺分化癌を対象とした第 III 相試験での OS は、65 歳を超える部分集団ではハザード比 0.53（95%CI: 0.31-0.91）、中央値はレンバチニブ群で未到達（95%CI: 22.1-未到達）、プラセボ群で 18.4 ヵ月（95%CI: 13.3-20.3）、65 歳以下の部分集団ではハザード比 0.978（95%CI: 0.577-1.656）、中央値はレンバチニブ群で未到達（95%CI: 22.0-未到達）、プラセボ群で未到達（95%CI: 未到達-未到達）であったと報告されている（Brose, et al. 2017）。また、国内で実施されたレンバチニブの第 II 相試験での OS 中央値は、甲状腺分化癌（25 例）で 31.8 ヵ月（95%CI: 31.8-未到達）であったと報告されている（Takahashi, et al. 2019）。レンバチニブについては甲状腺分化癌に加えて甲状腺未分化癌の臨床試験も実施され、ORR 24%、PFS 中央値 7.4 ヵ月（95%CI: 1.7-12.9）、OS 中央値 10.6 ヵ月（95%CI: 3.8-19.8）の治療成績が報告されている

（Tahara et al. 2017）。なお、米国の NCCN の Thyroid Carcinoma のガイドラインでは 2020 年から、17001 試験の結果に基づき、*RET* 融合遺伝子陽性の切除不能な局所再発又は転移性（肺、肝、筋肉、骨、脳転移などを含む）乳頭癌、濾胞癌、Hurthle 細胞癌、未分化癌のいずれの組織型に対してもセルペルカチニブが推奨されるようになった（NCCN 2020）。

RET 融合遺伝子陽性の甲状腺癌に対する特異的な分子標的薬は国内では承認されていない。甲状腺腫瘍診療ガイドラインでは、進行・再発甲状腺分化癌に対し、分子標的薬の使用が推奨されている。また、進行・再発甲状腺未分化癌に対し、特に期待される効果と予想される危険を十分に評価した上での分子標的薬（レンバチニブ）の使用が推奨されている。（甲状腺腫瘍診療ガイドライン作成委員会. 2018）。

レンバチニブ及びソラフェニブの第 III 相臨床試験での結果から、甲状腺癌患者には表 2.5.1-4 に示すように高い割合で投与減量又は投与中止が報告されている。

表 2.5.1-4 レンバチニブ及びソラフェニブの第 III 相臨床試験結果

薬剤名	癌種	投与減量割合	投与休薬割合	投与中止割合
レンバチニブ （審査報告書）	甲状腺癌 未治療例	68.2% (178/261)	83.1% (217/261)	17.6% (46/261)
ソラフェニブ （審査報告書）	甲状腺癌 未治療例	64.3% (133/207)	66.2% (137/207)	18.8% (39/207)

米国甲状腺学会は小児の甲状腺結節及び甲状腺分化癌に関するガイドラインを発行しており、進行癌に対する治療について説明している（Francis et al. 2015）。その中で、薬物療法の対象となる進行癌の患者には MKI であるソラフェニブやレンバチニブが承認されているが小児に対するさらなる投与経験が必要である一方で、分子標的治療の十分な経験を有する施設へ紹介した上で治療が考慮されるべきであることが説明されている。

2.5.1.2.2　*RET* 遺伝子変異陽性の MTC

近年、MKI であるソラフェニブ及びレンバチニブが「根治切除不能な甲状腺癌」を適応として、またバンデタニブが「根治切除不能な甲状腺髄様癌」を適応として国内で承認されており、MTC に対して使用可能である。有効性については、根治切除不能な局所進行又は転移性 MTC（*RET* 変異の有無を問わない）を対象とした無作為化第 III 相試験の結果、バンデタニブはプラセボと比較して主要評価項目である PFS を統計学的に有意に延長した（ハザード比 0.46、95%信頼区間 0.31-0.69、p<0.001）。PFS の中央値は、それぞれ「到達せず」及び 19.3 ヵ月であった。ORR はそれぞれ 45%及び 13%であったと報告されている（p<0.001）。ただし、割り付けられた治療の中止後にバンデタニブによる治療を可能としていたため OS の結果（ハザード比 0.89、95%信頼区間 0.48-1.65）の解釈は困難であり、バンデタニブの生存への寄与は明らかではない（Wells et al. 2012）。また、MKI による手足皮膚症状、下痢、高血圧、疲労、QT 延長などの毒性が報告されている（甲状腺腫瘍診療ガイドライン作成委員会. 2018）。

RET 遺伝子変異陽性の MTC 対する臨床研究において、ソラフェニブ及びバンデタニブの治療成績が報告されているが、いずれも表 2.5.1-5 に示すように少数例での結果である。

表 2.5.1-5 *RET* 遺伝子変異陽性 MTC を対象としたソラフェニブ及びバンデタニブの治療成績

薬剤	例数	ORR (95% CI)	PFS 中央値 (95% CI)	OS 中央値
ソラフェニブ (Ahmed et al. 2011)	3	0%	情報なし	情報なし
ソラフェニブ (Lam et al. 2010)	15	奏効例 2 例	情報なし	情報なし
バンデタニブ (Wells et al. 2010)	30	20% (8-39)	27.9 (19.4-NE)	情報なし
バンデタニブ (Wells et al. 2012)	28 遺伝性 MTC	46.4%	情報なし	情報なし
バンデタニブ (Wells et al. 2012)	110 散発性 MTC	51.8%	情報なし	情報なし

なお、米国の NCCN の Thyroid Carcinoma のガイドラインでは 2020 年から、17001 試験の結果に基づき、*RET* 遺伝子変異陽性の切除不能な局所再発又は転移性 MTC に対してセルペルカチニブが推奨されるようになった（NCCN 2020）。

RET 遺伝子変異陽性の MTC に対する特異的な分子標的薬は国内では承認されていない。甲状腺腫瘍診療ガイドラインでは、進行・再発の MTC に対し、分子標的薬の使用が推奨されている（甲状腺腫瘍診療ガイドライン作成委員会. 2018）。

2.5.1.3 医療上の必要性

***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**

MKI の *RET* 融合遺伝子陽性甲状腺癌及び *RET* 遺伝子変異陽性 MTC に対する有効性は、投与量減量及び投与中止に至る毒性が見られることにより制限される。また、MTC 及び甲状腺分化癌のいずれにも化学療法は効果が認められていない。したがって、*RET* 融合遺伝子陽性甲状腺癌及び *RET* 遺伝子変異陽性 MTC に対する MKI による治療はリスクベネフィットの面から十分評価を得ているとは言い難く、アンメットニーズが存在する。選択的 RET 阻害剤の導入により、これを改善する可能性があるものと考えられる。

2.5.1.4 セルペルカチニブについて

2.5.1.4.1 セルペルカチニブの特徴

セルペルカチニブは、RET のアデノシン三リン酸（ATP）結合部位を競合的に阻害するよう設計された低分子であり、RET に対して選択性の高い阻害剤である。遺伝子組換え RET に対するセルペルカチニブの阻害活性を、市販のアッセイ系を用いて測定した。野生型 RET に対する IC_{50} 値は、低濃度の ATP 存在下で 0.4 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 IC_{50} 値はいずれも野生型 RET に対する IC_{50} 値の 4 倍以内であった。また、セルペルカチニブは KIF5B-RET 融合遺伝子を導入した HEK-293 細胞（変異なし、V804L 変異又は V804M 変異あり）並びに M918T 変異を有する HEK-293 細胞でも RET のリン酸化を阻害した。さらに、RET 遺伝子変異あるいは

融合を有する 4 種類の細胞株（CCDC6-RET 融合遺伝子を発現する NSCLC 患者由来 LC-2 細胞、CCDC6-RET 融合遺伝子を発現する PTC 患者由来 TPC-1 細胞、RET C634W 変異遺伝子を有する MTC 患者由来 TT 細胞及び RET M918T 変異を有する MTC 患者由来 MZ-CRC1 細胞）に対し、セルペルカチニブは in vitro で細胞増殖阻害活性を示し、50%有効濃度（EC_{50}）値はいずれも 10 nM 未満であった（Subbiah et al. 2018）。

非臨床試験の結果から、セルペルカチニブが標的外に薬理活性を示す可能性は非常に低いことが確認されている。市販の 329 種類のキナーゼ（RET 以外）アッセイ系を用いてセルペルカチニブの阻害作用を検討した結果、検討したキナーゼのほとんど（98%）と比べてヒトの野生型 RET に対し高い選択性（250 倍以上）を示した。

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 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。その特性を考慮すると、セルペルカチニブは、*RET* 融合遺伝子陽性の NSCLC、*RET* 融合遺伝子陽性の甲状腺癌、*RET* 遺伝子変異陽性の MTC に有効である可能性がある。

2.5.1.5 セルペルカチニブの開発の経緯

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 [redacted] 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 17001 試験を開始し、日本では 20[redacted] 年 [redacted] 月に対面助言（受付番号 P[redacted]、医薬品[redacted]相談）実施後、20[redacted] 年 [redacted] 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（以下 Lilly 社）が Loxo 社を買収したことにより、日本イーライリリー株式会社が日本におけるセルペルカチニブの承認申請を行うことになった。

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 月に以下の効能又は効果で承認を取得している。

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

また、欧州では 2021 年 2 月に以下の効能及び効果で承認を取得している。

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.

日本では 17001 試験の第 I/II 相パートの追加のデータカットオフを 2020 年 3 月に行い、良好な結果が得られたことから、製造販売承認申請を行うに至った。

なお、本品目について以下の試験が進行中である。

- SPP（海外）／EAP（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 SPP に登録することを支持した。これらのプロトコールでは、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。
  - EAP の治験実施計画書 LOXO-RET-18037（LIBRETTO-201）は、被験者が SPP で投与されていたとしても参加可能として、複数の国で 20[redacted] 年 [redacted] 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 ヵ月以上 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 [redacted] 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。主要評価項目は独立評価委員会判定での ORR であり、副次的評価項目は、DOR、PFS、OS、CNS ORR、CNS DOR、及び安全性を含む。
- 実施中の臨床薬理試験：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 TFFS 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。

2.5.1.6 規制当局に対する相談等

日本の規制当局（総合機構/厚生労働省）に対する相談等

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[redacted] 年 [redacted] 月に対面助言（P[redacted]）を実施した。この対面助言において「[redacted]とすることを提案し、[redacted]と考える」との機構意見を得た。

申請者は 20[redacted] 年 [redacted] 月に対面助言（P[redacted]）を実施し、[redacted]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[redacted]）を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に [redacted]として、相談を実施し、総合機構より[redacted]との見解を得た。

海外の規制当局（FDA/EMA）に対する相談等

17001 試験結果を用いた承認申請に関連する FDA 及び EMA との主な面談を表 2.5.1-6 に示す。

表 2.5.1-6 FDA 及び EMA との主な面談

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

略語：CHMP = 欧州医薬品委員会、EMA = 欧州医薬品庁、FDA = アメリカ食品医薬品局、MTC = 甲状腺髄様癌、NDA = new drug application、NSCLC = 非小細胞肺癌

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、米国では表 2.5.1-7 に示す効能又は効果について breakthrough therapy にも指定されている。

表 2.5.1-7 オーファン医薬品及び Breakthrough therapy 指定効能

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 RET-fusion positive non-small cell lung cancer (FDA)	2019 年 10 月
Treatment of RET-fusion positive or RET 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 RET 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 RET-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 RET fusion positive thyroid cancer who require systemic therapy, have progressed following prior treatment and have no acceptable alternative treatment options	2018 年 10 月

略語：EMA = 欧州医薬品庁、FDA = アメリカ食品医薬品局、PD-1 = Programmed cell death-1、PD-L1 = Programmed death-ligand 1、RET = Rearranged during transfection.

2.5.1.7 申請データパッケージ

17001 試験の第 I/II 相パートで *RET* 融合遺伝子陽性の甲状腺癌及び *RET* 遺伝子変異陽性の MTC 患者での有効性・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表 2.5.1-8 に示す。

表 2.5.1-8 セルペルカチニブの臨床試験

資料区分	治験実施計画書番号	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	*RET* 融合遺伝子陽性の NSCLC、MTC 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経口剤の第 I/II 相試験	746 例（2020 年 3 月 30 日カットオフ）	第 I 相パート： 用量レベル: 20 mg, 160 mg QD; 20 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg, 120 mg, 160 mg, 200 mg, 240 mg, BID 第 II 相パート： 160 mg, BID	有効性、安全性、PK

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

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

初回申請時からの変更はない。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1　臨床薬理プログラムの目的

本臨床薬理プログラムでは、癌患者に対してセルペルカチニブを効果的かつ安全に投与可能であることを確認し、セルペルカチニブ申請の妥当性を裏付けた。本プログラムには以下の試験を含めた。

- ヒト生体試料を用いた in vitro 試験
- 単回及び反復投与時の臨床薬理試験
- 薬物相互作用試験（CYP を介する相互作用含む）
- 食事の影響試験
- 特別な集団（腎機能障害被験者及び肝機能障害被験者）を対象とした試験
- QT/QTc 評価試験

セルペルカチニブの PK 特性は、健康被験者を対象に実施した 10 試験、進行固形癌患者を対象に実施中である 1 試験、3 つのモデル解析及び in vitro 試験 12 試験で評価した。

母集団解析及び曝露–反応解析を用いてセルペルカチニブの PK 特性を説明するため、以下を検討した。

- 曝露量と有効性又は安全性との関係
- 推奨する用法及び用量（用量調節を含む）
- セルペルカチニブの PK、安全性及び有効性のエンドポイントに影響を及ぼす可能性のある共変量

2.5.3.2　推奨する用法及び用量設定

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

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

日本人患者でのセルペルカチニブ反復投与後の血漿中セルペルカチニブの定常状態における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12}$ の平均値は、外国人患者と比較してそれぞれ 1.4 倍及び 1.5 倍（37%及び 46%）

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

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

2.5.3.3　薬力学及び作用機序

幾つかのヒト癌の病因には *RET* 遺伝子の変異が関与している。NSCLC 患者で特定された他のドライバー遺伝子変異のように、*RET* 変異は in vitro 及び in vivo のいずれでも形質転換を引き起こし、他の発癌性ドライバー遺伝子変異（*EGFR*、*ALK*、*ROS1*、*NTRK*、*BRAF*、*RAS* など）に対して相互排他的特性を示す。セルペルカチニブは、野生型 *RET* 及び腫瘍形成により活性化した *RET* の両方の選択的阻害薬として、強力な in vitro 及び in vivo 活性を示した。

2.5.3.4　セルペルカチニブ曝露量と QTc 間隔への影響

QT/QTc 評価試験（LOXO-RET-18032 試験）において、濃度–QTc 解析に基づき Fridericia 法を用いた補正 QT（QTcF）間隔に及ぼすセルペルカチニブの影響を評価した。セルペルカチニブの臨床用量又は臨床用量を上回る用量である 320 mg（臨床用量：目標曝露量は約 3300 ng/mL）及び 640 mg（臨床用量を超える用量）を単回経口投与したときの QTcF 間隔延長はモキシフロキサシン投与時よりも短く、その他の心電図パラメータに対しても臨床的に意味のある影響は認められなかった。

しかしながら、本試験では濃度–QTc 解析での回帰直線の傾きが正を示したため、ICH E14 ガイドラインの基準から、セルペルカチニブには QT 間隔延長作用があるとみなされた。

濃度–QTc 解析では、セルペルカチニブ 160 mg BID 投与時の定常状態での平均 C_{max} において、最大 QTc 間隔延長は 10.6 msec（90% CI の上限：12.1 msec）と予測された。QTcF 間隔延長は実データ及びモデルに基づくシミュレーションともに濃度依存性を示した（CTD 第 2.7.2.2.8.3 項）。

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

2.5.3.5 薬物動態

2.5.3.5.1 吸収

健康被験者にセルペルカチニブ 160 mg［原薬及び添加剤を混合した粉末を充填した 80 mg カプセル剤（原薬濃度 [redacted]%）× 2］を単回経口投与したとき、セルペルカチニブは速やかに吸収され、t_{max} の中央値は 1.92 時間であった（LOXO-RET-18016 試験）。本用量を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%であり、各被験者では 60.2%～81.5%であった。

各臨床試験で得られた PK の結果は、健康被験者と癌患者との比較を含めて、概ね同様であった。第 I/II 相の LOXO-RET-17001 試験に組み入れた進行固形癌患者 705 例から定常状態での PK データ（サイクル 1、Day 8）が得られた。t_{max} の中央値は約 2 時間であり、セルペルカチニブ経口投与後の吸収が良好であることが示された。セルペルカチニブ反復投与時の定常状態における AUC_{0-12} は初回投与時に比べて約 3 倍に増加した。

日本人患者におけるセルペルカチニブ反復投与後の血漿中セルペルカチニブの定常状態における C_{max} 及び AUC_{0-12} の平均値は、外国人患者と比較してそれぞれ 1.4 倍及び 1.5 倍高値を示した。しかし、日本人及び外国人患者で認められた平均曝露量の差は外国人患者での個体間変動の範囲内であり、曝露量に臨床上考慮すべき差異は生じないと考えられた。また、データカットオフ（2020 年 3 月 30 日）時点で得られている LOXO-RET-17001 試験のデータを用いて更新した母集団 PK モデルを用いて、新たに民族（日本人又は外国人）及び人種（アジア人又は非アジア人）の影響（共変量検討時の定義）を含め、共変量の検討を行った。その結果、民族は共変量ではなかったが、更新前の母集団 PK モデル（LOXO-292-DMPK-050）で確認された共変量である用量及び体重に加えて、更新後の母集団 PK モデルでは新たに人種がバイオアベイラビリティに対する共変量として特定され、アジア人でのバイオアベイラビリティは非アジア人に比べ 20%増大することが示唆された。

母集団 PK モデルを用いて、LOXO-RET-17001 試験に組み入れた進行固形癌患者に 20 mg QD から 240 mg BID までのセルペルカチニブを投与したときの PK を解析した。本解析より、体重と PK との間に関連性が認められたものの、体重に基づく用量調節により被験者間変動を顕著に低下させないことが示された。

2.5.3.5.1.1 セルペルカチニブの薬物動態に及ぼす食事の影響

食事の影響試験（LOXO-RET-18015）では、セルペルカチニブ 160 mg（80 mg カプセル剤 × 2）を単回経口投与した。高脂肪食摂取後にセルペルカチニブ 160 mg を投与したときの $AUC_{0-\infty}$ は空

腹時と比べて約 9%増加し、C_{max} は約 14%減少した。AUC 及び C_{max} の変化の程度は、セルペルカチニブの PK の個体内変動及び臨床推奨用量を投与した際にみられる両パラメータのばらつきの範囲内であり、臨床的に意味はないと考えられた。これらのデータは、食事を考慮せずにセルペルカチニブの投与が可能であることを示している。

2.5.3.5.1.2 セルペルカチニブの薬物動態に及ぼす pH 調整剤の影響

セルペルカチニブの溶解度は pH 依存性であり、高い pH で溶解度が減少する。そのため、pH 調整剤との併用時には吸収速度及び吸収率が減少する可能性がある。

プロトンポンプ阻害薬（オメプラゾール）と併用してセルペルカチニブを空腹時に投与したとき、セルペルカチニブの AUC は単独投与時と比較して 69%減少した。一方、食後にセルペルカチニブを投与したとき、低脂肪食及び高脂肪食のいずれでもオメプラゾールによるセルペルカチニブの全身曝露量の減少が軽減された。セルペルカチニブ単回投与（空腹時）の 10 時間前及び 2 時間後に H2 受容体拮抗薬（ラニチジン）を投与したとき、ラニチジンはセルペルカチニブの全身曝露量に影響しなかった。

2.5.3.5.2 分布

セルペルカチニブのヒト血漿タンパク結合率は 96.1%であった（LOXO-292-DMPK-060 試験）。In vitro でのセルペルカチニブの血液中／血漿中濃度比は約 0.70 であり、ヒト血球への分布はわずかであった（LOXO-292-DMPK-013 試験）。健康被験者に[^{14}C]-セルペルカチニブ経口投与後の代謝プロファイルの検討では、セルペルカチニブは血漿中総放射能の 86.2%、総排泄物中では投与した放射能の 25.5%を占めた（LOXO-RET-18016 試験）。

2.5.3.5.3 代謝及びクリアランス

セルペルカチニブは主に CYP3A4 により代謝され、主な代謝経路は酸化代謝であった。血漿中に *N*-オキシド体（M2）、*N*-脱アルキル化体（M4）及び酸化体（M5）の 3 種類の代謝物がそれぞれ薬物関連物質の約 3%と少量認められた。

CL/F は健康被験者において 6.5～7.5 L/hr の範囲であり、癌患者での平均値は 6.2 L/hr であった（LOXO-RET-17001 試験）。母集団解析の結果、CL/F はセルペルカチニブの増量に伴って減少し、若干の非線形が認められた。

2.5.3.5.4 排泄

健康被験者に[^{14}C]-セルペルカチニブを経口投与したとき、投与された放射能の平均 69.3%が糞便中に、23.8%が尿中に回収された。尿中及び糞便中の放射能の平均回収率は約 93%であった（LOXO-RET-18016 試験）。

癌患者（LOXO-RET-17001 試験）でのセルペルカチニブの尿中回収率は 4.43%～10.5%であり、健康被験者（LOXO-RET-18016 試験）での尿中回収率は 7.34%～13.5%であった。これらの尿中データから、癌患者でも健康被験者と同様に、腎排泄が全身クリアランスに僅かながら関与していることが示された。

2.5.3.6　薬物相互作用

2.5.3.6.1　セルペルカチニブの薬物動態に及ぼす他剤の影響

セルペルカチニブは主に CYP3A4 により代謝されるため、強力な CYP3A4 阻害薬及び誘導薬の併用はセルペルカチニブの PK に影響を及ぼす可能性がある（第 2.7.2.1.1.3 項）。

- セルペルカチニブ単独単回投与時と比較して、強力な CYP3A4 阻害薬（イトラコナゾール）反復投与併用時のセルペルカチニブの AUC 及び C_{max} は、それぞれ約 130%及び 30%増加した。
- セルペルカチニブ単独単回投与時と比較して、強力な CYP3A4 誘導薬（リファンピシン）反復投与併用時のセルペルカチニブの AUC 及び C_{max} は、それぞれ約 87%及び 70%減少した。

In vitro 試験では、セルペルカチニブが P-gp 及び BCRP の基質であることが示された。しかし、臨床用量での絶対的バイオアベイラビリティが約 73%であったこと、P-gp 阻害薬併用時のセルペルカチニブ曝露量の増加がわずかであったことから、これらの薬物トランスポーターがセルペルカチニブの経口吸収に影響する可能性は低いと考えられた。

セルペルカチニブ単独単回投与時と比較して、P-gp 阻害薬（リファンピシン）単回投与併用時のセルペルカチニブの AUC_{0-24} 及び C_{max} は、それぞれ約 6.5%及び 19%増加した。

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

2.5.3.6.2　他剤の薬物動態に及ぼすセルペルカチニブの影響

2.5.3.6.2.1　In vitro 試験及び臨床試験でのセルペルカチニブの CYP450 阻害作用

In vitro 試験（LOXO-292-DMPK-010 試験）では、セルペルカチニブは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 に対して顕著な阻害作用を示さなかったが、CYP2C8 に対して競合的な弱い阻害作用、また CYP3A4 に対して時間依存的な弱い阻害作用を示した。

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

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

2.5.3.6.2.2　In vitro 試験でのセルペルカチニブの CYP450 誘導作用

培養ヒト肝細胞を用いた in vitro 試験で、セルペルカチニブは CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA に対して濃度依存的な弱い誘導活性を示した（LOXO-292-DMPK-018 試験）。しかし、臨床用量投与時の濃度及び曝露量では、AhR（CYP1A ファミリーなど）、CAR（CYP2B ファミリーなど）又は PXR（CYP3A 及び CYP2C ファミリーなど）のリガンドによる活性化を通して遺伝子発現レベルで制御される酵素によって代謝される併用薬の PK を変化させる可能性は低いと考えられた。

2.5.3.6.2.3　MATE-1 及び MATE-2 トランスポーター、並びに血清クレアチニンに及ぼすセルペルカチニブの影響

In vitro では、セルペルカチニブはクレアチニンの腎排泄に関与する薬物トランスポーターである MATE1（IC_{50}＝0.666 μM）及び MATE2k（IC_{50}＝3.42 μM）を阻害し、いずれのトランスポーターに対しても、血漿中非結合型セルペルカチニブ濃度を IC_{50} 値で除して算出した比は 0.02 超であった。その他の薬物トランスポーターに対しては、臨床用量投与時の濃度で顕著な阻害を示さなかった。

In vivo では、MATE1 及び MATE2-k の阻害が血清クレアチニンを増加させる可能性がある。LOXO-RET-18017 試験では、セルペルカチニブ 160 mg を BID で 10 日間反復投与したすべての被験者で血清クレアチニンがわずかに増加したが（第 2.7.2.2.5.6 項、図 2.7.2.2-7）、いずれも臨床的に意味がある変化ではないと判断された。

血清クレアチニンの増加は腎疾患のマーカーになり得るが、本プログラムの臨床安全性データベースでは、腎障害は報告されていない。

臨床薬理試験では、ほぼすべての被験者でわずかなクレアチニン増加がみられている。この変化の頻度は、セルペルカチニブが腎機能への影響によるものではなく、腎臓トランスポーターに影響を及ぼすことで生じた変化であることを示唆している（第 2.7.2.2.5.6 項及び第 2.7.2.2.6.6 項）。すなわち、この血清クレアチニンのわずかな増加は、MATE1 を介したクレアチニン輸送の阻害と一致し、セルペルカチニブが臨床的に MATE1 及び MATE2k を阻害する可能性が示された。

2.5.3.7　特別な患者集団

母集団解析の共変量解析（共変量検討時の定義）では、腎機能、肝機能、民族（日本人又は外国人）、性別又は H_2 受容体拮抗薬併用の有無などの内因性又は外因性要因による有意な影響を特定できなかった。なお、人種（アジア人又は非アジア人）がバイオアベイラビリティに対する共変量として特定され、アジア人でのバイオアベイラビリティは非アジア人に比べ 20%増大することが示唆された。

2.5.3.7.1　肝機能障害

軽度、中等度及び重度の肝機能障害がセルペルカチニブ投与時の PK に及ぼす影響をマッチングした健康被験者と比較することにより LOXO-RET-18022 試験で評価した。Child-Pugh 分類に基づく中等度肝機能障害被験者では、肝機能障害によるセルペルカチニブの全身曝露量に影響はみ

られなかったが、軽度及び重度の肝機能障害被験者では、健康被験者と比較してセルペルカチニブの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の平均値がそれぞれ約 20%～30%及び 70%増加した。健康被験者と比較して、軽度及び中等度の肝機能障害被験者では消失時間の延長傾向は見られなかったが、重度肝機能障害被験者では $t_{1/2}$ が若干延長した。

用量調節

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

2.5.3.7.2 腎機能障害

軽度、中等度及び重度の腎機能障害がセルペルカチニブ 160 mg 投与時の PK に及ぼす影響をマッチングした健康被験者と比較することにより LOXO-RET-18023 試験で評価した。腎機能の重症度は、スクリーニング時の MDRD 式による eGFR に基づき軽度、中等度又は重度に分類した。

血漿中セルペルカチニブの $t_{1/2}$ は、軽度及び中等度腎機能障害被験者並びに健康被験者では同程度であった（22.6～27.1 時間）が、重度腎機能障害被験者では延長した（33.8 時間）。しかし、腎機能がセルペルカチニブのクリアランスに及ぼす影響は小さく、軽度、中等度及び重度の腎機能障害により、セルペルカチニブの PK に対する臨床的に意味のある影響は認められなかった。なお、末期腎障害患者及び透析患者を対象とした試験は実施していない。

用量調節

セルペルカチニブの腎排泄は小さく、軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する患者で用量を調節する必要はない。

2.5.3.7.3 小児

小児患者を対象とした LOXO-RET-18036 試験の PK データはまだ解析されていないが、小児患者に対する 92 mg/m^2 の適切性は、SPP に参加した 4 例の患者データで示唆されている。

この 4 例には 92 mg/m^2 BID から 160 mg BID までの用量のセルペルカチニブが投与され、いずれも 160 mg BID の投与を受けた成人患者と同程度の曝露量が得られた。

2.5.3.8 曝露–反応関係

2.5.3.8.1 セルペルカチニブ曝露量と有効性への影響

セルペルカチニブの曝露量と腫瘍サイズの関係のモデル解析（LOXO-292-DMPK-031）を実施し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、以降の臨床試験の推奨用量である 160 mg BID 投与を裏付けるデータを得た。本モデル解析では、腫瘍サイズの縮小率はセルペルカチニブの曝露量の影響を受け、

その効果は飽和することが示された。腫瘍崩壊速度定数に対する最大効果の 50%となるセルペルカチニブの定常状態における $AUC_{0\text{-}24}$（$EAUC_{50}$）は 7263 ng*hr/mL であり、セルペルカチニブ 30 mg BID 投与でこの AUC が得られた。

2019 年 6 月時点のデータで大幅に更新した母集団 PKPD モデル（LOXO-292-DMPK-050）で解析した結果、LOXO-292-DMPK-031 で到達した結論が確認された。このモデル解析及びシミュレーションの更新時点での入手可能な OS 及び PFS データは限られていたが、セルペルカチニブ投与による全身曝露量が PD 反応（腫瘍サイズの縮小）を介して患者のベネフィット（生存時間の延長）に関連していることが示された。

2.5.3.8.2　セルペルカチニブ曝露量と安全性への影響

特に注目すべき以下の 4 つの有害事象を指標として曝露－反応解析を実施した。

- 高血圧
- 過敏症
- ALT 増加
- AST 増加

本解析では、2 値データにはロジスティック回帰分析、順序カテゴリカルデータには比例オッズモデルを用いた。比例オッズ性の仮定の妥当性は、多項ロジットモデルが比例オッズモデルと比較してデータに対する適合度を有意に改善したかどうかで評価した。薬物と有害事象発現との関連性は、最も強い予測因子を特定するために、用量、C_{min}、AUC などの様々な曝露指標を説明変数として用いて評価した。本解析では、いずれの曝露指標でも、検討した 4 つの有害事象との間に明らかな関連は認められなかった。

2.5.3.8.3　推奨する用量及び用量調節

曝露－反応モデル解析で、160 mg BID 投与は患者集団で高い腫瘍縮小効果が得られる用量であると予測された。有害事象又はセルペルカチニブの曝露量増加の可能性によりセルペルカチニブを 80 mg BID 又は 40 mg BID に減量した場合でも、有効性を損なうとは考えられない。また、検討した用量範囲では、曝露量と特に注目すべき有害事象（ALT 増加、AST 増加、過敏症又は高血圧）との間に明らかな関連性は確認できなかった。

また、データカットオフ（2020 年 3 月 30 日）時点で得られている LOXO-RET-17001 試験のデータを用いて更新した母集団 PK モデルを用いて、新たに民族（日本人又は外国人）及び人種（アジア人又は非アジア人）の影響（共変量検討時の定義）を含め、共変量の検討を行った。その結果、モデルより予測されたセルペルカチニブ 160 mg を BID 投与時の *RET* 融合遺伝子陽性の NSCLC 及び *RET* 遺伝子変異陽性の MTC を有する患者での腫瘍縮小プロファイルは非アジア人、日本人、アジア人（日本人を含む）で同様であり、曝露量の違いが有効性に及ぼす影響は限定的であることが示唆された。また、有害事象については、上述のとおり、検討した用量において、ALT 増加、AST 増加、過敏症又は高血圧の有害事象の発現割合が曝露量に応じて上昇しなかったことからも、曝露量の違いによる安全性への影響も予測されなかった。

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

2.5.4　有効性の概括評価

本項には、有効性の評価に用いた国際共同試験である LOXO-RET-17001 試験の有効性の結果を要約する。

2.5.4.1　LOXO-RET-17001 試験の概要

17001 試験は、*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）、*RET* 遺伝子変異陽性の MTC、及びその他の *RET* 活性化腫瘍（他癌種での *RET* 変異、又は *RET* 活性化の他の証拠があるなど、詳細は第 5.3.5.2.1 項治験実施計画書 Table 2 を参照）を含む進行固形癌患者を対象とした、非盲検、多施設共同、国際共同第 I/II 相試験であった。

本試験は、第 I 相パート（20 mg 1 日 1 回～240 mg BID までの用量漸増）及び第 II 相パートから構成された。第 I 相パートの主要目的は、セルペルカチニブの最大耐量及び RP2D を決定することであった（予定症例数：約 120 例）。安全性評価委員会により安全性が確認された用量レベルでは、患者登録を拡大し、忍容性、PK 及び抗腫瘍効果を更に評価可能とした。第 II 相パートは、12 歳以上の患者を対象とし、6 つのコホート（予定症例数：最大 850 例、コホート 1 最大 200 例、コホート 2～5 最大 150 例、コホート 6 最大 50 例）から成り、主要目的は各コホートでセルペルカチニブ単独投与時の ORR（RECIST version 1.1 又は RANO に基づく中央判定）を評価することであった。国内では、第 I 相パートで決定された RP2D を確認する推奨用量確認パートを実施した後、第 II 相パートへの登録を行った。

17001 試験のデザインを図 2.5.4-1 に示す。

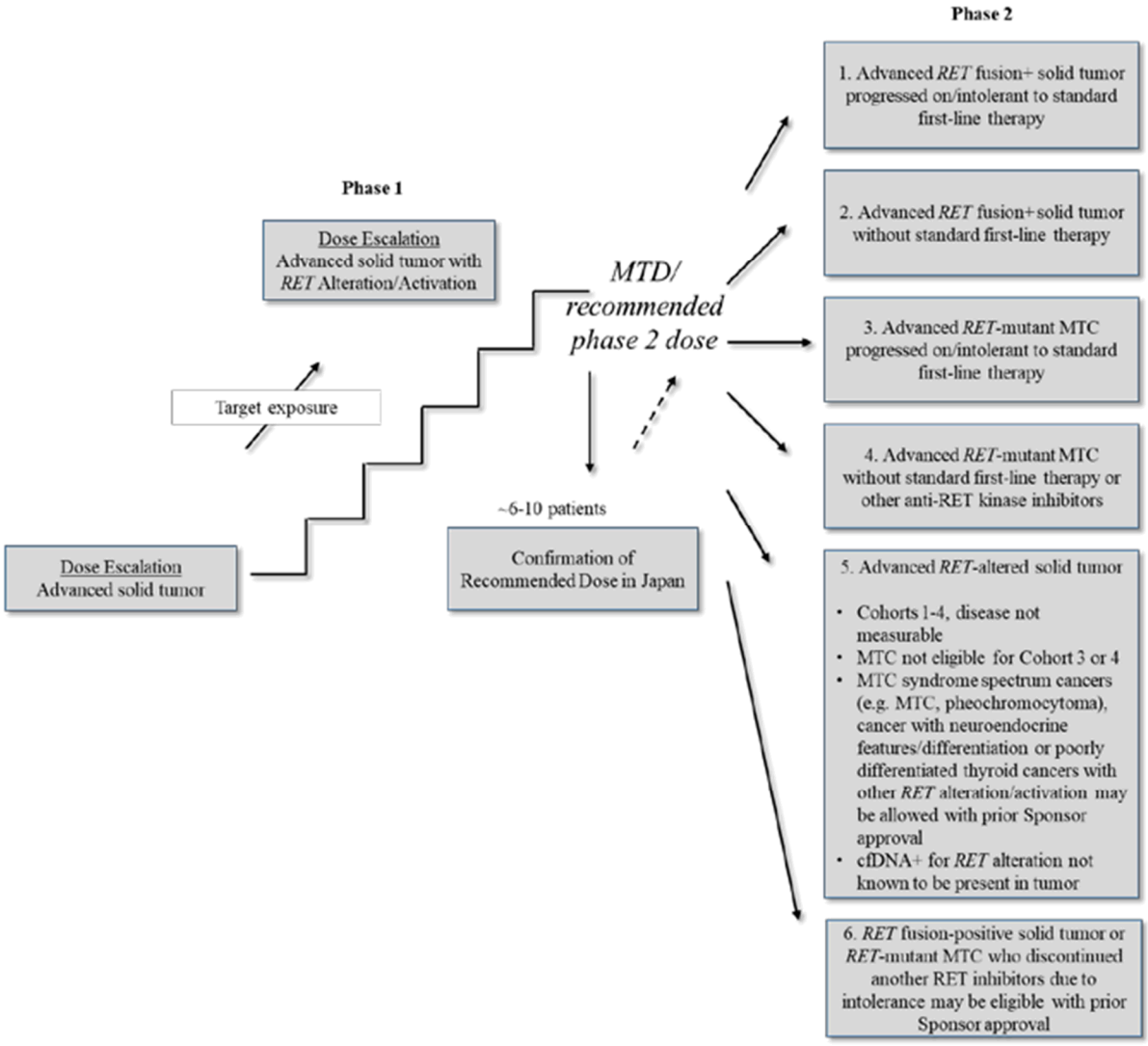


図 2.5.4-1 試験デザイン（17001 試験）（治験実施計画書第 [redacted] 版）

解析対象集団

本項には、安全性解析対象集団を対象とした、2020 年 3 月 30 日データカットオフ時点の結果を示す。安全性解析対象集団とは、セルペルカチニブを 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した。なお、安全性解析対象集団で、少なくとも 2 回の投与後の画像評価に相当する期間を観察する機会があった症例（Eligible Patients）を対象に有効性の解析を実施することとした。

2.5.4.1.1　有効性評価項目

有効性の主要評価項目は第 II 相パートの各コホート（全 6 コホート）で、独立評価委員会判定による腫瘍の種類に応じた RECIST version 1.1 又は RANO に基づく ORR とした。主要な副次的評価項目は治験責任医師の評価に基づく ORR とした。有効性の評価は、第 I 相パートに登録され第 II 相パートの選択除外基準を満たした被験者、及び第 II 相パートに登録したすべての被験者のうち、治験薬の投与を 1 回以上受けている被験者から構成される安全性解析対象集団で、少

なくとも 2 回の投与後の画像評価に相当する期間を観察する機会があった症例を対象に実施した。ORR は独立評価委員会判定が RECIST v1.1 で最良総合効果が CR 又は PR と確定した被験者の割合に基づいた。

その他の副次評価項目は、DOR、腫瘍の種類に応じた RECIST version 1.1 又は RANO に基づく脳病変の ORR、脳病変の DOR、CBR、PFS、OS であった。

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

安全性解析対象集団に含まれた各コホートの被験者数は以下であった。

コホート		症例数
RET 融合遺伝子陽性の固形癌	コホート 1	252 例
	コホート 2	66 例
RET 遺伝子変異陽性の MTC	コホート 3	143 例
	コホート 4	115 例
コホート 5		166 例
コホート 6		4 例
合計		746 例

各コホートの開始用量ごとの被験者数及びデータカットオフ時に投与を継続していた被験者数、男性/女性の割合及び年齢の中央値、及び原発部位の割合を以下に示す。

被験者の内訳（安全性解析対象集団）	表 2.5.4-1
被験者背景（安全性解析対象集団）	表 2.5.4-2
原発部位（安全性解析対象集団）	表 2.5.4-3

表 2.5.4-1 被験者の内訳（安全性解析対象集団）

	***RET* Fusion Solid Tumors**		***RET* Mutant MTC**		**Cohort 5**	**Cohort 6**
Disposition	**Cohort 1 (N=252)**	**Cohort 2 (N= 66)**	**Cohort 3 (N=143)**	**Cohort 4 (N= 115)**	**(N=166)**	**(N=4)**
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)
160 mg QD	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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 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.
[1] 160 mg BID is the Recommended Phase 2 Dose.

表 2.5.4-2 被験者背景（安全性解析対象集団）

Characteristic	*RET* Fusion Solid Tumors		*RET* Mutant MTC		Cohort 5 (N=166)	Cohort 6 (N=4)
	Cohort 1 (N=252)	Cohort 2 (N=66)	Cohort 3 (N=143)	Cohort 4 (N= 115)		
Sex (n, %)						
Male	111 (44.0)	27 (40.9)	93 (65.0)	73 (63.5)	81 (48.8)	1 (25.0)
Female	141 (56.0)	39 (59.1)	50 (35.0)	42 (36.5)	85 (51.2)	3 (75.0)
Age (years)						
Median	59.0	60.0	58.0	57.0	59.0	53.0
Min - Max	22 - 88	25 - 86	17 - 90	16 - 87	15 - 92	33 - 62

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

表 2.5.4-3 原発部位の割合（安全性解析対象集団）

Primary Diagnosis (n, %)	*RET* Fusion Solid Tumors		*RET* Mutant MTC		Cohort 5 (N=166)	Cohort 6 (N=4)
	Cohort 1 (N=252)	Cohort 2 (N=66)	Cohort 3 (N=143)	Cohort 4 (N=115)		
Non-Small Cell Lung Cancer	210 (83.3)	49 (74.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	87 (52.4)	2 (50.0)
Adenocarcinoma	187 (74.2)	44 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	77 (46.4)	2 (50.0)
Large Cell Neuroendocrine Carcinoma	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.8)	0 (0.0)
Squamous Cell Carcinoma	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Unknown	21 (8.3)	4 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (4.2)	0 (0.0)
Medullary Thyroid Cancer	0 (0.0)	0 (0.0)	143 (100.0)	115 (100.0)	62 (37.3)	2 (50.0)
Thyroid	19 (7.5)	16 (24.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (4.8)	0 (0.0)
Papillary Thyroid Cancer	14 (5.6)	15 (22.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (3.6)	0 (0.0)
Poorly Differentiated Thyroid Cancer	2 (0.8)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Anaplastic Thyroid Cancer	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Hurthle Cell Thyroid Cancer	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pancreatic	8 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adrenal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.8)	0 (0.0)
Breast	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Salivary	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Carcinoid	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Colon	5 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)
Sarcoma	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Kidney	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Ovarian	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Prostate Gland	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Pulmonary Carcinosarcoma	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rectal Neuroendocrine	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Small Intestine	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Unknown Primary	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Xanthogranuloma	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)

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

2.5.4.3　LOXO-RET-17001 試験の有効性

本項には、独立評価委員会判定による有効性の結果を示した。

2.5.4.3.1　第 II 相コホート毎の結果

各コホートの有効性の結果を以下に示す。有効性の結果の詳細は第 2.7.6.2 項を参照。

独立評価委員会判定による ORR 及び CBR（Eligible Patients）	表 2.5.4-4
独立評価委員会判定による DOR（Eligible Patients）	表 2.5.4-5
独立評価委員会判定による ORR 及び CBR（Eligible Patients of Phase 2 Portion）	表 2.5.4-6
独立評価委員会判定による DOR（Eligible Patients of Phase 2 Portion）	表 2.5.4-7

コホート 1、2、3、及び 4 の ORR に対して閾値が予め設定されており（それぞれ 30%、35%、20%、30%）、それぞれのコホートの ORR の 95%信頼区間の下限が閾値を上回った。

第 II 相パートのみの Eligible Patients を対象とした解析結果は、Eligible patients を対象とした結果と同様であった。

表 2.5.4-4 独立評価委員会判定による ORR 及び CBR（Eligible Patients）

	***RET* Fusion Solid Tumors**		***RET* Mutant MTC**			
	With Std Therapy	**Without Std Therapy**	**With Std. Cab./Van.**	**Without Std. Cab./ Van. Or Other MKI**	**Cohort 5 (N=156)**	**Cohort 6 (N=2)**
Status	**Cohort 1 (N=238)**	**Cohort 2 (N=59)**	**Cohort 3 (N=142)**	**Cohort 4 (N= 108)**		
Best Overall Response (n, %) [1]						
Complete Response (CR)	11 (4.6)	5 (8.5)	6 (4.2)	7 (6.5)	11 (7.1)	0 (0.0)
Partial Response (PR)	124 (52.1)	40 (67.8)	91 (64.1)	66 (61.1)	72 (46.2)	0 (0.0)
Stable Disease (SD)	89 (37.4)	10 (16.9)	36 (25.4)	30 (27.8)	57 (36.5)	2 (100.0)
SD*	62 (26.1)	7 (11.9)	32 (22.5)	19 (17.6)	46 (29.5)	2 (100.0)
Progressive Disease (PD)	6 (2.5)	3 (5.1)	2 (1.4)	2 (1.9)	5 (3.2)	0 (0.0)
Not Evaluable (NE)	8 (3.4)	1 (1.7)	7 (4.9)	3 (2.8)	11 (7.1)	0 (0.0)
Objective Response Rate (CR + PR) [2,4]						
Number of Patients (n, %)	135 (56.7)	45 (76.3)	97 (68.3)	73 (67.6)	83 (53.2)	0 (0.0)
95% Confidence Interval	(50.2, 63.1)	(63.4, 86.4)	(60.0, 75.9)	(57.9, 76.3)	(45.1, 61.2)	(0.0, 84.2)
Clinical Benefit Rate (CR + PR + SD*) [3,4]						
Number of Patients (n, %)	197 (82.8)	52 (88.1)	129 (90.8)	92 (85.2)	129 (82.7)	2 (100.0)
95% Confidence Interval	(77.4, 87.3)	(77.1, 95.1)	(84.9, 95.0)	(77.1, 91.3)	(75.8, 88.3)	(15.8, 100.0)

Abbreviations: Cab = cabozantinib; IRC = Independent Review Committee; LOXO-292 = selpercatinib; MKI = multikinase inhibitors; MTC = medullary thyroid cancer; N = number of patients in population; n = number of patients in category; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; *RET* = Rearranged during Transfection; SAP = statistical analysis plan; Std = standard; Van = vandetanib.
Percentage is calculated based on the number of patients in the column heading as the denominator.
Eligible patients are defined as patients who had the opportunity to be followed for at least two post-baseline scans (treated on or before [redacted]).
* Indicates SD lasting >= 16 weeks following initiation of LOXO-292 until the earliest date of documented disease progression or death (whatever the cause), or date of right-censored condition as defined in SAP section 10.7.
[1] Based on IRC assessments using RECIST (version 1.1).
[2] Objective Response Rate (%) is defined as the proportion of patients with best overall response of confirmed CR, or PR. Response was confirmed by a repeat assessment no less than 28 days.
[3] Clinical Benefit Rate (%) is defined as the proportion of patients with best overall response of confirmed CR, PR, or stable disease lasting 16 or more weeks (SD*).
[4] 95% confidence interval was calculated using Clopper-Pearson method.

表 2.5.4-5 独立評価委員会判定による DOR（Eligible Patients）

	***RET* Fusion Solid Tumors**		***RET* Mutant MTC**			
	With Std Therapy	**Without Std Therapy**	**With Std. Cab./Van.**	**Without Std. Cab./ Van. Or Other MKI**	**Cohort 5 (N= 156)**	**Cohort 6 (N= 2)**
Status	**Cohort 1 (N=238)**	**Cohort 2 (N= 59)**	**Cohort 3 (N=142)**	**Cohort 4 (N= 108)**		
Patients with Best Response of Confirmed CR or PR [1]	135	45	97	73	83	0
Duration of Response (n, %)						
< 6 months	46 (34.1)	17 (37.8)	32 (33.0)	31 (42.5)	32 (38.6)	-
>= 6 to 12 months	48 (35.6)	17 (37.8)	29 (29.9)	21 (28.8)	30 (36.1)	-
>= 12 to 18 months	30 (22.2)	8 (17.8)	24 (24.7)	13 (17.8)	17 (20.5)	-
>= 18 to 24 months	8 (5.9)	2 (4.4)	8 (8.2)	7 (9.6)	3 (3.6)	-
>= 24 months	3 (2.2)	1 (2.2)	4 (4.1)	1 (1.4)	1 (1.2)	-
Duration of Response (months) [2, 3]						
Median	26.71	NE	NE	21.95	13.93	-
95% CI for Median	17.4, NE	12.0, NE	19.1, NE	21.9, NE	12.0, NE	-
Minimum, Maximum	1.6+, 29.8+	1.5+, 25.4+	1.7+, 26.7+	1.5+, 24.1+	1.7+, 28.5+	-

Abbreviations: Cab = cabozantinib; CI = confidence interval; CR = complete response; IRC = Independent Review Committee; MKI = multikinase inhibitors; MTC = medullary thyroid cancer; N = number of patients in population; n = number of patients in category; PR = partial response; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; *RET* = Rearranged during Transfection; Std = standard; Van = vandetanib.
Percentage is calculated based on the number of patients with best response of confirmed CR or PR as the denominator.
[1] Based on IRC assessments using RECIST (version 1.1).
[2] Estimate based on Kaplan-Meier method. NE = Not estimable. + = Censored observation.
[3] 95% Confidence Interval is calculated using Brookmeyer and Crowley method.

表 2.5.4-6 独立評価委員会判定による ORR 及び CBR（Eligible Patients of Phase 2 Portion）

	***RET* Fusion Solid Tumors**		***RET* Mutant MTC**			
	With Std Therapy	**Without Std Therapy**	**With Std. Cab./Van.**	**Without Std. Cab./ Van. Or Other MKI**	**Cohort 5 (N=111)**	**Cohort 6 (N=1)**
Status	**Cohort 1 (N=155)**	**Cohort 2 (N=48)**	**Cohort 3 (N=97)**	**Cohort 4 (N=90)**		
Best Overall Response (n, %) [1]						
Complete Response (CR)	9 (5.8)	4 (8.3)	1 (1.0)	5 (5.6)	9 (8.1)	0 (0.0)
Partial Response (PR)	75 (48.4)	33 (68.8)	65 (67.0)	52 (57.8)	47 (42.3)	0 (0.0)
Stable Disease (SD)	64 (41.3)	8 (16.7)	25 (25.8)	29 (32.2)	43 (38.7)	1 (100.0)
SD*	45 (29.0)	5 (10.4)	22 (22.7)	18 (20.0)	36 (32.4)	1 (100.0)
Progressive Disease (PD)	2 (1.3)	2 (4.2)	1 (1.0)	2 (2.2)	2 (1.8)	0 (0.0)
Not Evaluable (NE)	5 (3.2)	1 (2.1)	5 (5.2)	2 (2.2)	10 (9.0)	0 (0.0)
Objective Response Rate (CR + PR) [2,4]						
Number of Patients (n, %)	84 (54.2)	37 (77.1)	66 (68.0)	57 (63.3)	56 (50.5)	0 (0.0)
95% Confidence Interval	(46.0, 62.2)	(62.7, 88.0)	(57.8, 77.1)	(52.5, 73.2)	(40.8, 60.1)	(0.0, 97.5)
Clinical Benefit Rate (CR + PR + SD*) [3,4]						
Number of Patients (n, %)	129 (83.2)	42 (87.5)	88 (90.7)	75 (83.3)	92 (82.9)	1 (100.0)
95% Confidence Interval	(76.4, 88.7)	(74.8, 95.3)	(83.1, 95.7)	(74.0, 90.4)	(74.6, 89.4)	(2.5, 100.0)

Abbreviations: Cab = cabozantinib; IRC = Independent Review Committee; LOXO-292 = selpercatinib; MKI = multikinase inhibitors; MTC = medullary thyroid cancer; N = number of patients in population; n = number of patients in category; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; *RET* = Rearranged during Transfection; SAP = statistical analysis plan; Std = standard; Van = vandetanib.
Percentage is calculated based on the number of patients in the column heading as the denominator.
Eligible patients are defined as patients who had the opportunity to be followed for at least two post-baseline scans (treated on or before [redacted]).
* Indicates SD lasting >= 16 weeks following initiation of LOXO-292 until the earliest date of documented disease progression or death (whatever the cause), or date of right-censored condition as defined in SAP section 10.7.
[1] Based on IRC assessments using RECIST (version 1.1).
[2] Objective Response Rate (%) is defined as the proportion of patients with best overall response of confirmed CR, or PR. Response was confirmed by a repeat assessment no less than 28 days.
[3] Clinical Benefit Rate (%) is defined as the proportion of patients with best overall response of confirmed CR, PR, or stable disease lasting 16 or more weeks (SD*).
[4] 95% confidence interval was calculated using Clopper-Pearson method.

表 2.5.4-7 独立評価委員会判定による DOR（Eligible Patients of Phase 2 Portion）

	***RET* Fusion Solid Tumors**		***RET* Mutant MTC**			
	With Std Therapy	**Without Std Therapy**	**With Std. Cab./Van.**	**Without Std. Cab./ Van. Or Other MKI**	**Cohort 5 (N= 111)**	**Cohort 6 (N= 1)**
Status	**Cohort 1 (N=155)**	**Cohort 2 (N=48)**	**Cohort 3 (N=97)**	**Cohort 4 (N=90)**		
Patients with Best Response of Confirmed CR or PR [1]	84	37	66	57	56	0
Duration of Response (n, %)						-
< 6 months	39 (46.4)	17 (45.9)	28 (42.4)	30 (52.6)	25 (44.6)	-
>= 6 to 12 months	36 (42.9)	13 (35.1)	23 (34.8)	20 (35.1)	21 (37.5)	-
>= 12 to 18 months	9 (10.7)	7 (18.9)	15 (22.7)	7 (12.3)	9 (16.1)	-
>= 18 to 24 months	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	-
>= 24 months	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
Duration of Response (months) [2, 3]						
Median	NE	14.75	NE	NE	NE	-
95% CI for Median	12.1, NE	12.1, 14.8	12.6, NE	NE, NE	12.0, NE	-
Minimum, Maximum	1.6+, 17.4+	1.5+, 14.8	1.7+, 15.9+	1.5+, 15.0+	1.7+, 18.5+	-

Abbreviations: Cab = cabozantinib; CI = confidence interval; CR = complete response; IRC = Independent Review Committee; MKI = multikinase inhibitors; MTC = medullary thyroid cancer; N = number of patients in population; n = number of patients in category; PR = partial response; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; *RET* = Rearranged during Transfection; Std = standard; Van = vandetanib.
Percentage is calculated based on the number of patients with best response of confirmed CR or PR as the denominator.
[1] Based on IRC assessments using RECIST (version 1.1).
[2] Estimate based on Kaplan-Meier method. NE = Not estimable. + = Censored observation.
[3] 95% Confidence Interval is calculated using Brookmeyer and Crowley method.

2.5.4.3.2 癌種別の結果

2.5.4.3.2.1 *RET* 融合遺伝子陽性甲状腺癌

コホート 1 及び 2 に含まれる既治療及び未治療の *RET* 融合遺伝子陽性甲状腺癌の結果を以下に示す。

独立評価委員会判定による ORR 及び CBR（Eligible Patients）	表 2.5.4-8
独立評価委員会判定による DOR（Eligible Patients）	表 2.5.4-9
独立評価委員会判定による腫瘍サイズのベースラインからの最良変化の Waterfall plot（Eligible Patients、コホート 1 甲状腺癌）	図 2.5.4-2
独立評価委員会判定による腫瘍サイズのベースラインからの最良変化の Waterfall plot（Eligible Patients、コホート 2 甲状腺癌）	図 2.5.4-3
独立評価委員会判定による ORR 及び CBR（Eligible Patients of Phase 2 Portion）	表 2.5.4-10
独立評価委員会判定による DOR（Eligible Patients of Phase 2 Portion）	表 2.5.4-11
独立評価委員会判定による腫瘍サイズのベースラインからの最良変化の Waterfall plot（Eligible Patients of Phase 2 Portion、コホート 1 甲状腺癌）	図 2.5.4-4
独立評価委員会判定による腫瘍サイズのベースラインからの最良変化の Waterfall plot（Eligible Patients of Phase 2 Portion、コホート 2 甲状腺癌）	図 2.5.4-5
独立評価委員会判定による抗腫瘍効果を示した治療期間の Swimmers Plot（Eligible Patients of Phase 2 Portion、コホート 1 甲状腺癌）	図 2.5.4-6
独立評価委員会判定による抗腫瘍効果を示した治療期間の Swimmers Plot（Eligible Patients of Phase 2 Portion、コホート 2 甲状腺癌）	図 2.5.4-7
独立評価委員会判定による腫瘍サイズのベースラインからの変化率の Spider Plot（Eligible Patients of Phase 2 Portion、コホート 1 甲状腺癌）	図 2.5.4-8
独立評価委員会判定による腫瘍サイズのベースラインからの変化率の Spider Plot（Eligible Patients of Phase 2 Portion、コホート 2 甲状腺癌）	図 2.5.4-9

コホート 1 及び 2 では、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（ORR：66.7% 信頼区間 41.0-86.7）、未治療例（ORR：100% 信頼区間 76.8-100）のそれぞれで腫瘍縮小効果が認められた（表 2.5.4-8）。*RET* 融合遺伝子の種類にかかわらず奏効が認められた（第 2.7.3.3.2.1.1.1.1 項）。PTC に加えて、コホート 1 で甲状腺低分化癌（2 例中 1 例）、甲状腺未分化癌（2 例中 1 例）、甲状腺 Hurthle 細胞癌（1 例中 1 例）、コホート 2 の甲状腺低分化癌（1 例中 1 例）で奏効例が認められた（第 2.7.3.3.2.1.1.1.2 項）。コホート 1 の *RET* 融合遺伝子陽性の甲状腺癌では、前治療がレンバチニブ又はソラフェニブ、もしくは両剤使用のいずれでも奏効例が認められた（第 2.7.3.3.2.1.1.1.3 項）。

DOR は、データカットオフ時点では、コホート 1 の甲状腺癌での中央値は 18.43 ヵ月（95%信頼区間 4.1-26.7）であり、コホート 2 の甲状腺癌では、DOR は中央値に到達していない（表 2.5.4-9）。こ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 DOR が期待できると考えられた。

腫瘍サイズの最大変化率の Waterfall Plot の結果から、*RET* 融合遺伝子陽性の甲状腺癌の集団で 100%に近い腫瘍縮小効果を示した症例がみられ、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（図 2.5.4-2 及び図 2.5.4-3）。

TTR の結果は、*RET* 融合遺伝子陽性の甲状腺癌では奏効例のうちコホート 1 の甲状腺癌で 83.3%、コホート 2 の甲状腺癌で 64.3%が少なくとも初回の画像評価（プロトコールでは投与開始 8 週後と規定）で奏効がみられていたと考えられる（表 2.7.3.3-6）。

PFS 解析の結果、コホート 1 の甲状腺癌での PFS 中央値は 20.07 ヵ月（95%信頼区間 7.8-27.4）であった。コホート 2 の甲状腺癌では PFS は中央値に到達していない（表 2.7.3.3-7）。

OS 解析の結果、コホート 1 の甲状腺癌での OS 中央値は 25.30 ヵ月（95%信頼区間 14.8-未到達）であった。コホート 2 の甲状腺癌では OS は中央値に到達していない（表 2.7.3.3-8）。

第 II 相パートのみの Eligible Patients を対象とした解析結果は、Eligible patients を対象とした結果と同様であった。

表 2.5.4-8. 独立評価委員会判定による *RET* 融合遺伝子陽性甲状腺癌の ORR 及び CBR（Eligible Patients）

	***RET* Fusion Thyroid Cancer**	
	With Std Therapy	**Without Std Therapy**
Status	**Cohort 1 (N=18)**	**Cohort 2 (N= 14)**
Best Overall Response (n, %) [1]		
Complete Response (CR)	1 (5.6)	4 (28.6)
Partial Response (PR)	11 (61.1)	10 (71.4)
Stable Disease (SD)	6 (33.3)	0 (0.0)
SD*	5 (27.8)	0 (0.0)
Progressive Disease (PD)	0 (0.0)	0 (0.0)
Not Evaluable (NE)	0 (0.0)	0 (0.0)
Objective Response Rate (CR + PR) [2,4]		
Number of Patients (n, %)	12 (66.7)	14 (100.0)
95% Confidence Interval	(41.0, 86.7)	(76.8, 100.0)
Clinical Benefit Rate (CR + PR + SD*) [3,4]		
Number of Patients (n, %)	17 (94.4)	14 (100.0)
95% Confidence Interval	(72.7, 99.9)	(76.8, 100.0)

Abbreviations: IRC = Independent Review Committee; LOXO-292 = selpercatinib; N = number of patients in population; n = number of patients in category; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; *RET* = Rearranged during Transfection; SAP = statistical analysis plan; Std = standard.
Percentage is calculated based on the number of patients in the column heading as the denominator.
Eligible patients are defined as patients who had the opportunity to be followed for at least two post-baseline scans (treated on or before [redacted]).
* Indicates SD lasting >= 16 weeks following initiation of LOXO-292 until the earliest date of documented disease progression or death (whatever the cause), or date of right-censored condition as defined in SAP section 10.7.
[1] Based on IRC assessments using RECIST (version 1.1).
[2] Objective Response Rate (%) is defined as the proportion of patients with best overall response of confirmed CR, or PR. Response was confirmed by a repeat assessment no less than 28 days.
[3] Clinical Benefit Rate (%) is defined as the proportion of patients with best overall response of confirmed CR, PR, or stable disease lasting 16 or more weeks (SD*).
[4] 95% confidence interval was calculated using Clopper-Pearson method.

表 2.5.4-9. 独立評価委員会判定による *RET* 融合遺伝子陽性甲状腺癌の DOR（Eligible Patients）

	***RET* Fusion Thyroid Cancer**	
	With Std Therapy	**Without Std Therapy**
Status	**Cohort 1 (N=18)**	**Cohort 2 (N=14)**
Patients with Best Response of Confirmed CR or PR [1]	12	14
Duration of Response (n, %)		
< 6 months	4 (33.3)	6 (42.9)
>= 6 to < 12 months	2 (16.7)	3 (21.4)
>= 12 to < 18 months	3 (25.0)	3 (21.4)
>= 18 to < 24 months	2 (16.7)	1 (7.1)
>= 24 months	1 (8.3)	1 (7.1)
Duration of Response (months) [2, 3]		
Median	18.43	NE
95% CI for Median	4.1, 26.7	12.1, NE
Minimum, Maximum	1.9, 26.7	1.5+, 25.4+

Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete response; IRC = Independent Review Committee; N = number of patients in population; n = number of patients in category; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; PR = partial response; *RET* = Rearranged during Transfection; Std = standard.
Percentage is calculated based on the number of patients with best response of confirmed CR or PR as denominator.
[1] Based on IRC assessments using RECIST (version 1.1).
[2] Estimate based on Kaplan-Meier method. NE = Not estimable. + = Censored observation.
[3] 95% Confidence Interval is calculated using Brookmeyer and Crowley method.

表 2.5.4-10. 独立評価委員会判定による *RET* 融合遺伝子陽性甲状腺癌の ORR 及び CBR（Eligible Patients of Phase 2 Portion）

	***RET* Fusion Thyroid Cancer**	
	With Std Therapy	**Without Std Therapy**
Status	**Cohort 1 (N=10)**	**Cohort 2 (N= 12)**
Best Overall Response (n, %) [1]		
Complete Response (CR)	1 (10.0)	3 (25.0)
Partial Response (PR)	4 (40.0)	9 (75.0)
Stable Disease (SD)	5 (50.0)	0 (0.0)
Progressive Disease (PD)	0 (0.0)	0 (0.0)
Not Evaluable (NE)	0 (0.0)	0 (0.0)
Objective Response Rate (CR + PR) [2,4]		
Number of Patients (n, %)	5 (50.0)	12 (100.0)
95% Confidence Interval	(18.7, 81.3)	(73.5, 100.0)
Clinical Benefit Rate (CR + PR + SD*) [3,4]		
Number of Patients (n, %)	9 (90.0)	12 (100.0)
95% Confidence Interval	(55.5, 99.7)	(73.5, 100.0)

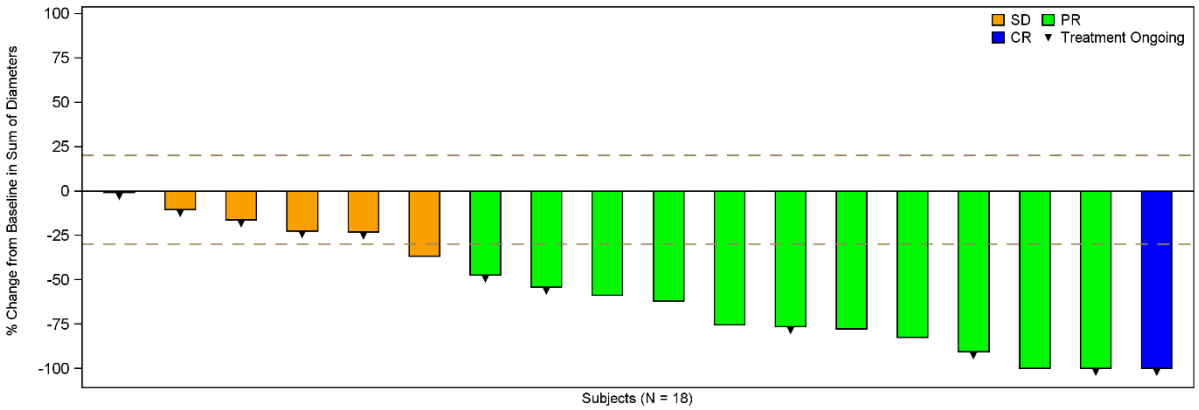
Abbreviations: IRC = Independent Review Committee; LOXO-292 = selpercatinib; N = number of patients in population; n = number of patients in category; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; *RET* = Rearranged during Transfection; SAP = statistical analysis plan; Std = standard.
Percentage is calculated based on the number of patients in the column heading as the denominator.

Eligible patients are defined as patients who had the opportunity to be followed for at least two post-baseline scans (treated on or before [redacted]).
* Indicates SD lasting >= 16 weeks following initiation of LOXO-292 until the earliest date of documented disease progression or death (whatever the cause), or date of right-censored condition as defined in SAP section 10.7.
[1] Based on IRC assessments using RECIST (version 1.1).
[2] Objective Response Rate (%) is defined as the proportion of patients with best overall response of confirmed CR, or PR. Response was confirmed by a repeat assessment no less than 28 days.
[3] Clinical Benefit Rate (%) is defined as the proportion of patients with best overall response of confirmed CR, PR, or stable disease lasting 16 or more weeks (SD*).
[4] 95% confidence interval was calculated using Clopper-Pearson method.

表 2.5.4-11. 独立評価委員会判定による *RET* 融合遺伝子陽性甲状腺癌の DOR（Eligible Patients of Phase 2 Portion）

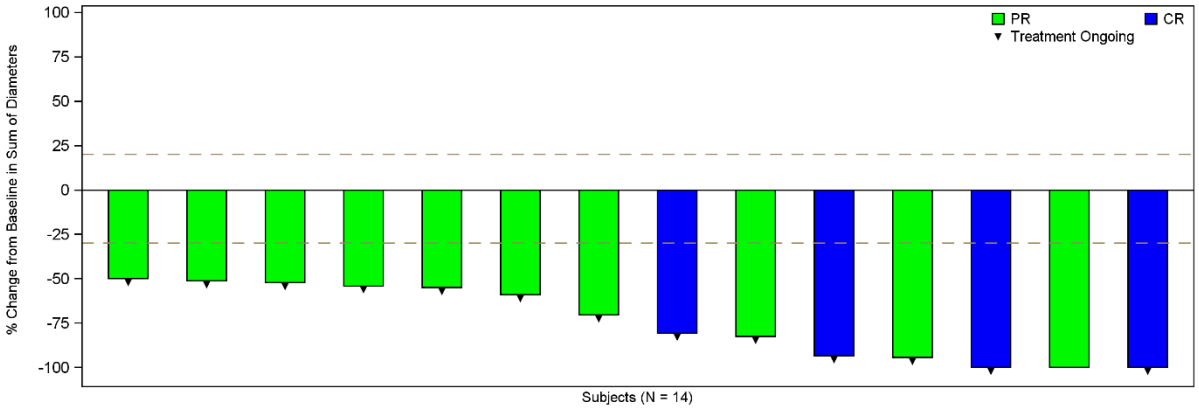
Status	***RET* Fusion Thyroid Cancer**	
	With Std Therapy	**Without Std Therapy**
	Cohort 1 (N=10)	**Cohort 2 (N=12)**
Patients with Best Response of Confirmed CR or PR [1]	5	12
Duration of Response (n, %)		
< 6 months	3 (60.0)	6 (50.0)
>= 6 to < 12 months	1 (20.0)	3 (25.0)
>= 12 to < 18 months	1 (20.0)	3 (25.0)
>= 18 to < 24 months	0 (0.0)	0 (0.0)
>= 24 months	0 (0.0)	0 (0.0)
Duration of Response (months) [2, 3]		
Median	NE	14.75
95% CI for Median	4.1, NE	12.1, 14.8
Minimum, Maximum	4.1, 14.8+	1.5+, 14.8

Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete response; IRC = Independent Review Committee; N = number of patients in population; n = number of patients in category; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; PR = partial response; *RET* = Rearranged during Transfection; Std = standard.
Percentage is calculated based on the number of patients with best response of confirmed CR or PR as denominator.
[1] Based on IRC assessments using RECIST (version 1.1).
[2] Estimate based on Kaplan-Meier method. NE = Not estimable. + = Censored observation.
[3] 95% Confidence Interval is calculated using Brookmeyer and Crowley method.



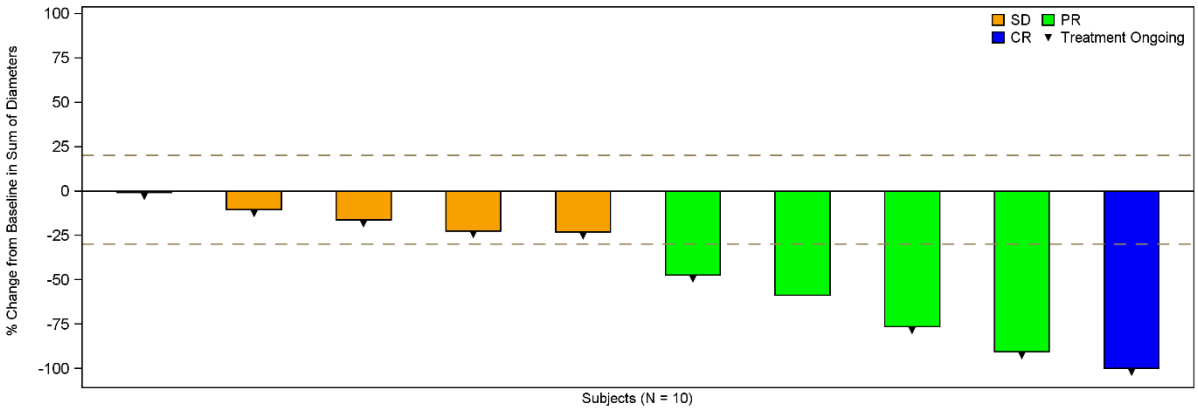
Abbreviations: CR = complete response; LOXO-292 = selpercatinib; N = number of patients in population; PR = partial response; SD = stable disease.
Note: For each subject, the best percent change from baseline in the sum of diameters for all target lesions is represented by a vertical bar.
Note: Baseline is defined as the last measurement available prior to the first dose of LOXO-292.

図 2.5.4-2　独立評価委員会判定による腫瘍サイズのベースラインからの最良変化の Waterfall plot（Eligible Patients、コホート 1 甲状腺癌、N=18）



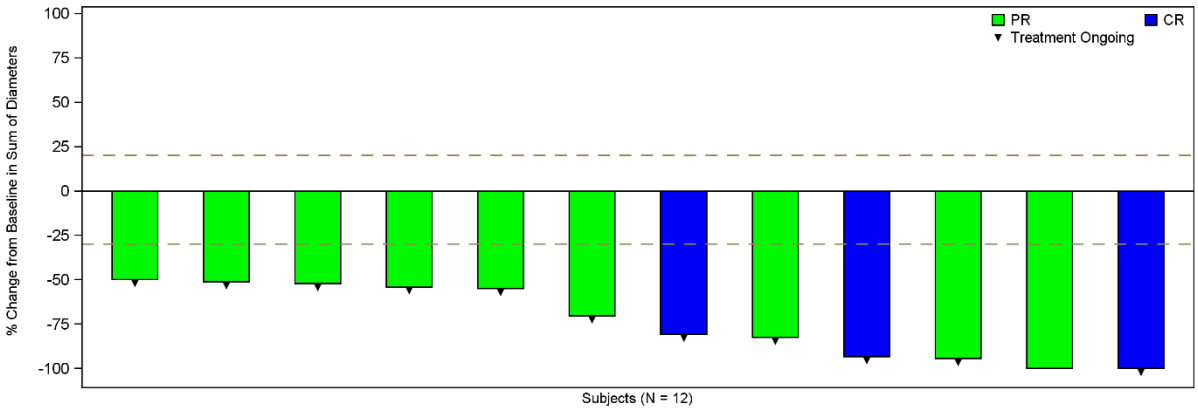
Abbreviations: CR = complete response; LOXO-292 = selpercatinib; N = number of patients in population; PR = partial response.
Note: For each subject, the best percent change from baseline in the sum of diameters for all target lesions is represented by a vertical bar.
Note: Baseline is defined as the last measurement available prior to the first dose of LOXO-292.

図 2.5.4-3　独立評価委員会判定による腫瘍サイズのベースラインからの最良変化の Waterfall plot（Eligible Patients、コホート 2 甲状腺癌、N=14）



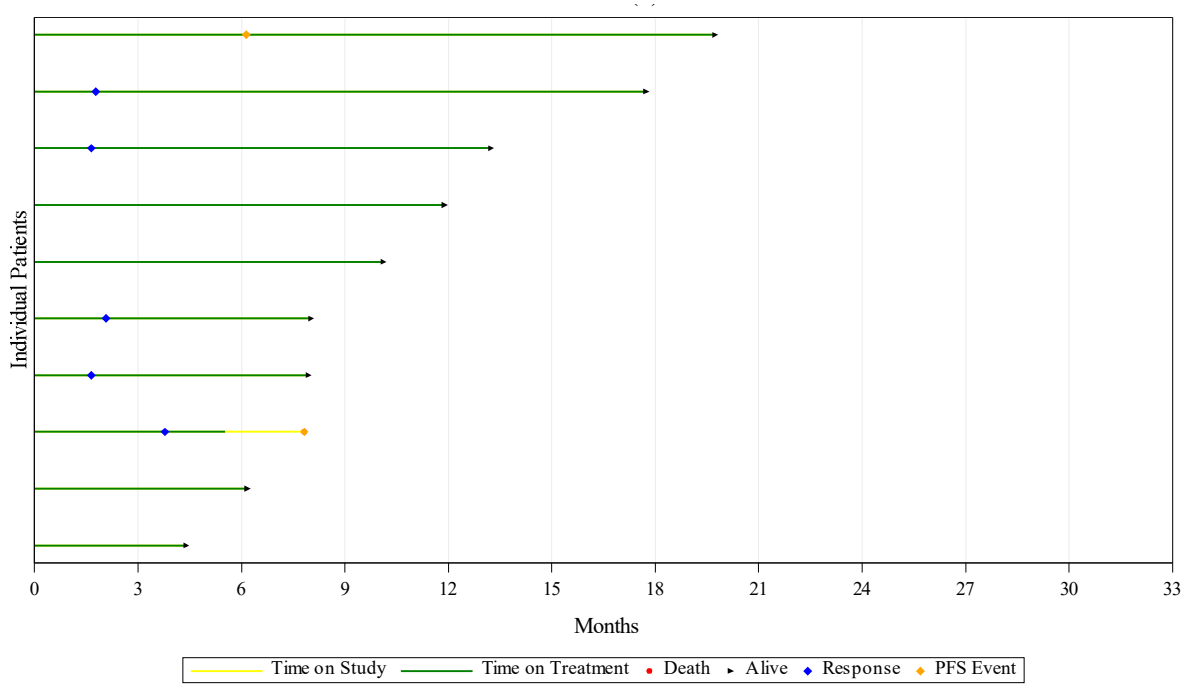
Abbreviations: CR = complete response; LOXO-292 = selpercatinib; N = number of patients in population; PR = partial response; SD = stable disease.
Note: For each subject, the best percent change from baseline in the sum of diameters for all target lesions is represented by a vertical bar.
Note: Baseline is defined as the last measurement available prior to the first dose of LOXO-292.

図 2.5.4-4　独立評価委員会判定による腫瘍サイズのベースラインからの最良変化の Waterfall plot（Eligible Patients of Phase 2 Portion、コホート 1 甲状腺癌、N=10）



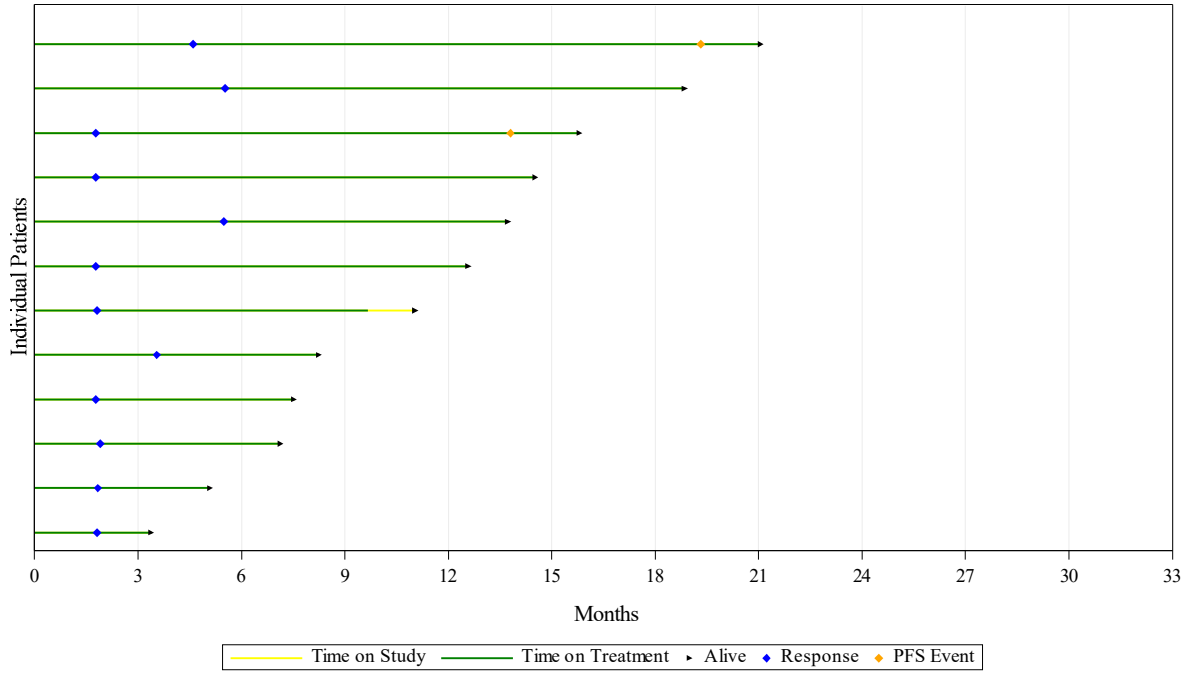
Abbreviations: CR = complete response; LOXO-292 = selpercatinib; N = number of patients in population; PR = partial response.
Note: For each subject, the best percent change from baseline in the sum of diameters for all target lesions is represented by a vertical bar.
Note: Baseline is defined as the last measurement available prior to the first dose of LOXO-292.

図 2.5.4-5　独立評価委員会判定による腫瘍サイズのベースラインからの最良変化の Waterfall plot（Eligible Patients of Phase 2 Portion、コホート 2 甲状腺癌、N=12）



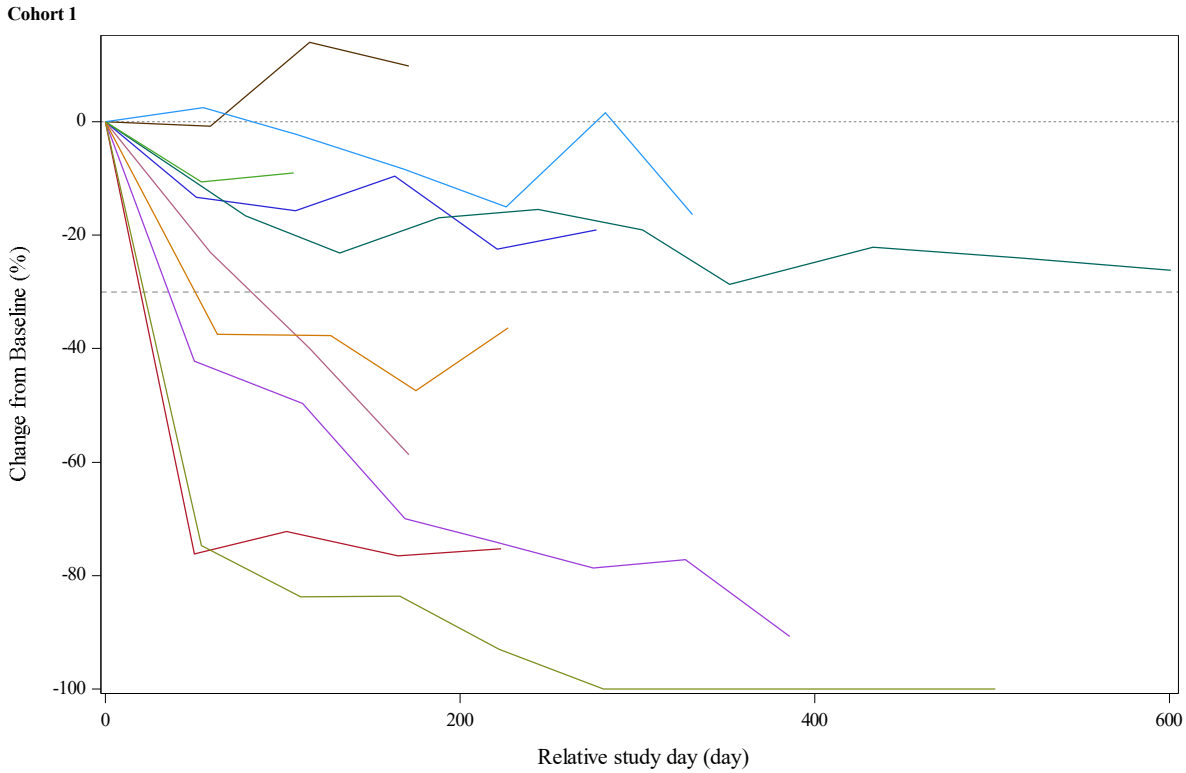
Response criteria used was RECIST 1.1.
Response was confirmed by a repeat assessment no less than 28 days.
*a - Eligible patients are defined as patients who had the opportunity to be followed for at least two post-baseline scans (treated on or before [redacted]-20[redacted]).

図 2.5.4-6　独立評価委員会判定による抗腫瘍効果を示した治療期間の Swimmers Plot（Eligible Patients of Phase 2 Portion、コホート 1 甲状腺癌）



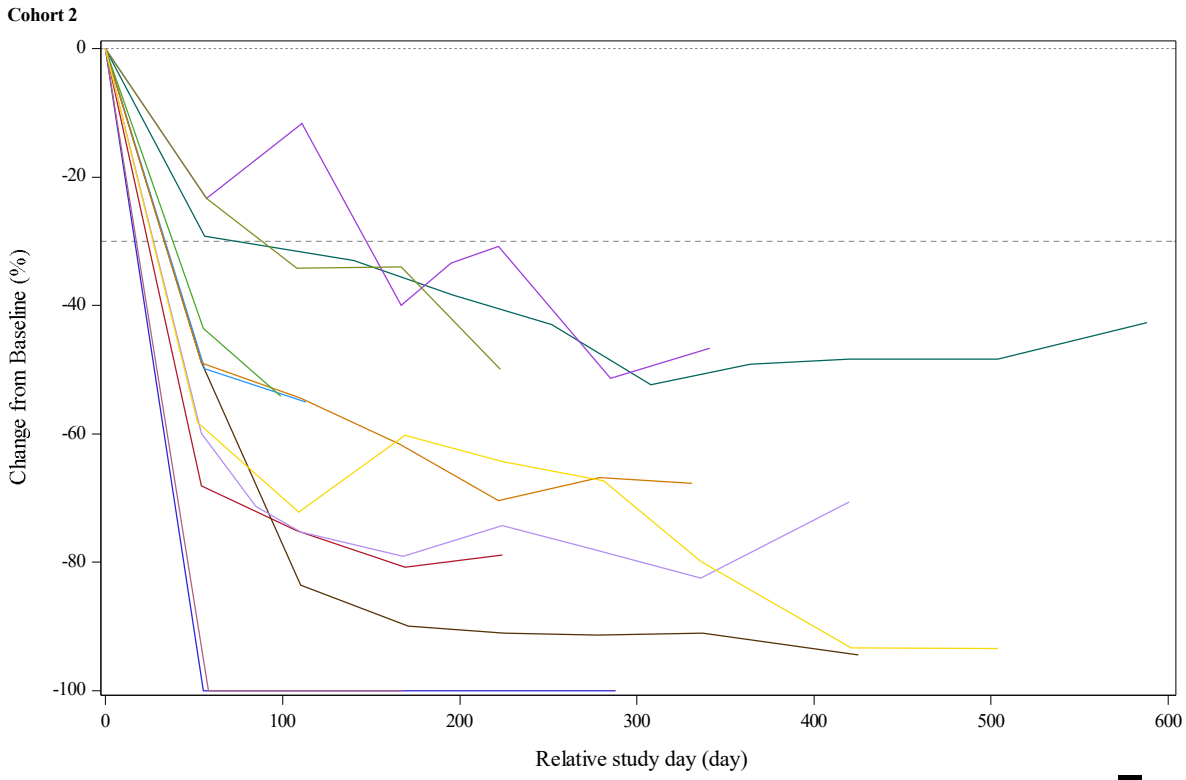
Response criteria used was RECIST 1.1.
Response was confirmed by a repeat assessment no less than 28 days.
*a - Eligible patients are defined as patients who had the opportunity to be followed for at least two post-baseline scans (treated on or before [redacted]-[redacted]-20[redacted]).

図 2.5.4-7　独立評価委員会判定による抗腫瘍効果を示した治療期間の Swimmers Plot（Eligible Patients of Phase 2 Portion、コホート 2 甲状腺癌）



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

図 2.5.4-8　独立評価委員会判定による腫瘍サイズのベースラインからの変化率の Spider Plot
（Eligible Patients of Phase 2 Portion、コホート 1 甲状腺癌）



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

図 2.5.4-9　独立評価委員会判定による腫瘍サイズのベースラインからの変化率の Spider Plot
（Eligible Patients of Phase 2 Portion、コホート 2 甲状腺癌）

2.5.4.3.2.2 *RET* 遺伝子変異陽性 MTC

コホート 3 及び 4 に含まれる既治療及び未治療の *RET* 遺伝子変異陽性 MTC の結果を以下に示す。

独立評価委員会判定による ORR 及び CBR（Eligible Patients）	表 2.5.4-4
独立評価委員会判定による DOR（Eligible Patients）	表 2.5.4-5
独立評価委員会判定による腫瘍サイズのベースラインからの最良変化の Waterfall plot（Eligible Patients、コホート 3）	図 2.5.4-10
独立評価委員会判定による腫瘍サイズのベースラインからの最良変化の Waterfall plot（Eligible Patients、コホート 4）	図 2.5.4-11
独立評価委員会判定による ORR 及び CBR（Eligible Patients of Phase 2 Portion）	表 2.5.4-6
独立評価委員会判定による DOR（Eligible Patients of Phase 2 Portion）	表 2.5.4-7
独立評価委員会判定による腫瘍サイズのベースラインからの最良変化の Waterfall plot（Eligible Patients of Phase 2 Portion、コホート 3）	図 2.5.4-12
独立評価委員会判定による腫瘍サイズのベースラインからの最良変化の Waterfall plot（Eligible Patients of Phase 2 Portion、コホート 4）	図 2.5.4-13
独立評価委員会判定による抗腫瘍効果を示した治療期間の Swimmers Plot（Eligible Patients of Phase 2 Portion、コホート 3）	図 2.5.4-14
独立評価委員会判定による抗腫瘍効果を示した治療期間の Swimmers Plot（Eligible Patients of Phase 2 Portion、コホート 4）	図 2.5.4-15
独立評価委員会判定による腫瘍サイズのベースラインからの変化率の Spider Plot（Eligible Patients of Phase 2 Portion、コホート 3）	図 2.5.4-16
独立評価委員会判定による腫瘍サイズのベースラインからの変化率の Spider Plot（Eligible Patients of Phase 2 Portion、コホート 4）	図 2.5.4-17

コホート 3、4 において、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（ORR：68.3% 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（ORR：67.6% 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（表 2.5.4-4）。*RET* 遺伝子変異の種類にかかわらず奏効が認められた（第 2.7.3.3.2.1.1.1.1 項）。コホート 3 では、前治療歴がカボザンチニブ又はバンデタニブ、もしくは両剤使用のいずれでも奏効例が認められた（第 2.7.3.3.2.1.1.1.3 項）。

DOR の中央値は、データカットオフ時点では、コホート 3 及びコホート 4 の MTC では、それぞれ到達せず及び 21.95 ヵ月であった（表 2.5.4-5）。こ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 DOR が期待できると考えられた。

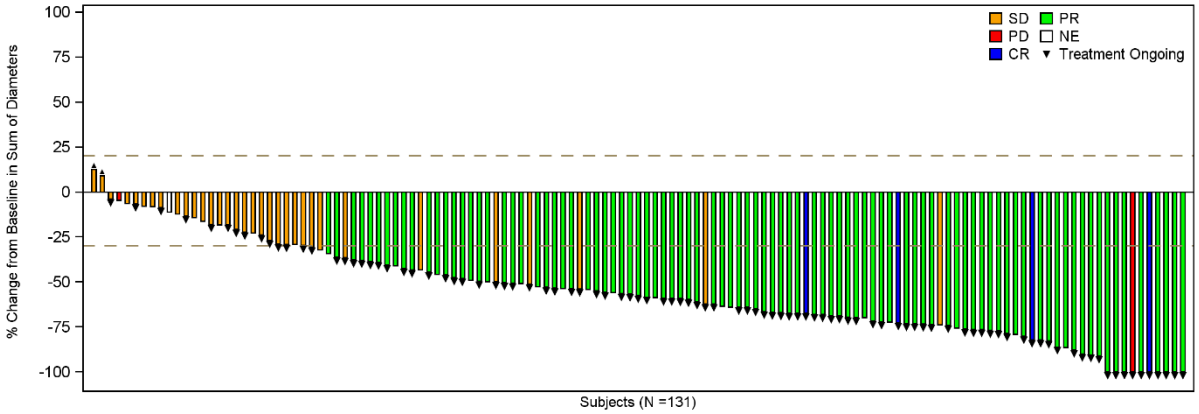
MTC での腫瘍サイズの最大変化率の Waterfall Plot を図 2.5.4-10 及び図 2.5.4-11 に示した。*RET* 遺伝子変異陽性の MTC の集団でも 100%に近い腫瘍縮小効果を示した症例がみられ、セルペルカチニブの投与により、顕著な腫瘍縮小効果が期待できると考えられた。

TTR の結果は、*RET* 遺伝子変異陽性の MTC では奏効例のうちコホート 3 の MTC で 41.2%、コホート 4 の MTC で 50.7%が少なくとも初回の画像評価（治験実施計画書では投与開始 8 週後と規定）で奏効がみられていたと考えられる（表 2.7.3.3-6）。

PFS 解析の結果、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（表 2.7.3.3-7）。

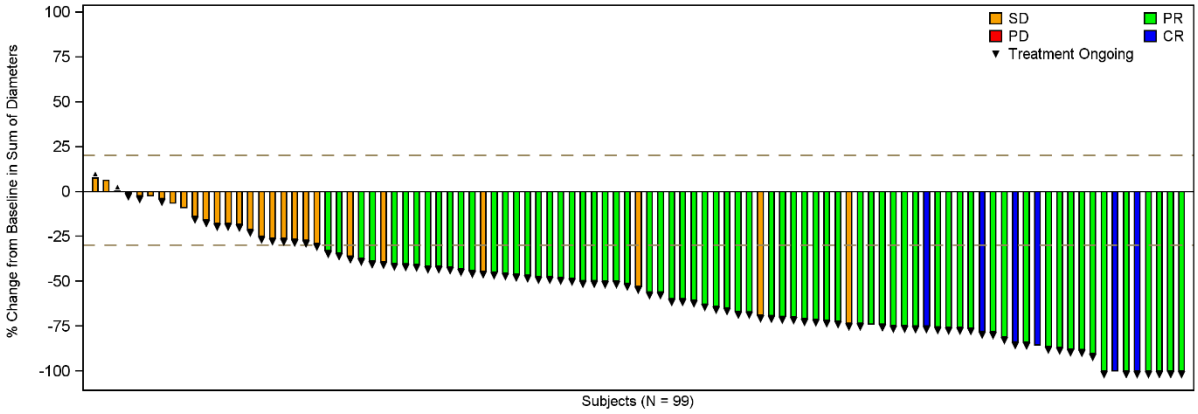
OS 解析の結果、コホート 3 の MTC での OS 中央値は 33.25 ヵ月（95%信頼区間 33.2-未到達）であり、コホート 4 の MTC では、OS は中央値に到達していない（表 2.7.3.3-8）。

第 II 相パートのみの Eligible Patients を対象とした解析結果は、Eligible patients を対象とした結果と同様であった。



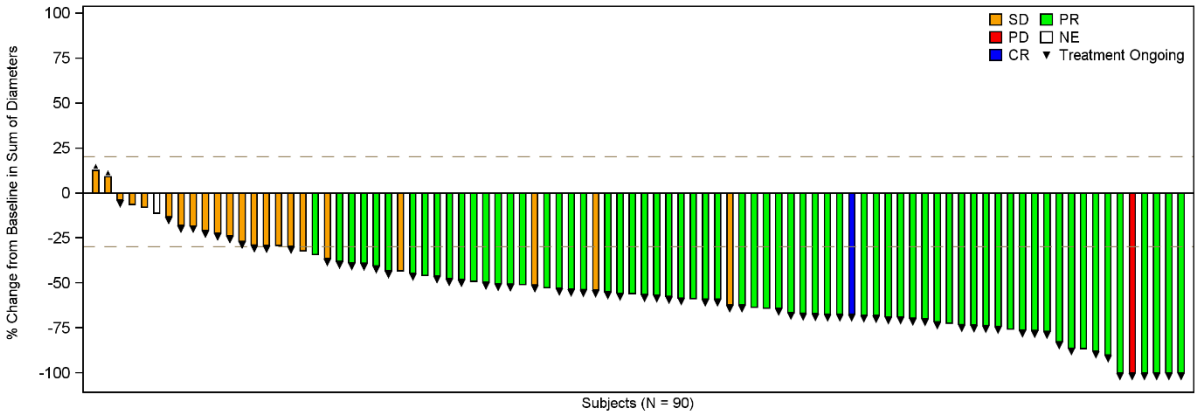
Abbreviations: CR = complete response; LOXO-292 = selpercatinib; N = number of patients in population; NE = not evaluable; PD = progressive disease: PR = partial response; SD = stable disease.
Note: For each subject, the best percent change from baseline in the sum of diameters for all target lesions is represented by a vertical bar.
Note: Six subjects are not included because they do not have post-baseline target lesion measurement. Five subjects are not included because they have non-target lesion only.
Note: Baseline is defined as the last measurement available prior to the first dose of LOXO-292.

図 2.5.4-10　独立評価委員会判定による腫瘍サイズのベースラインからの最良変化の Waterfall plot
（Eligible Patients、コホート 3、N=142）



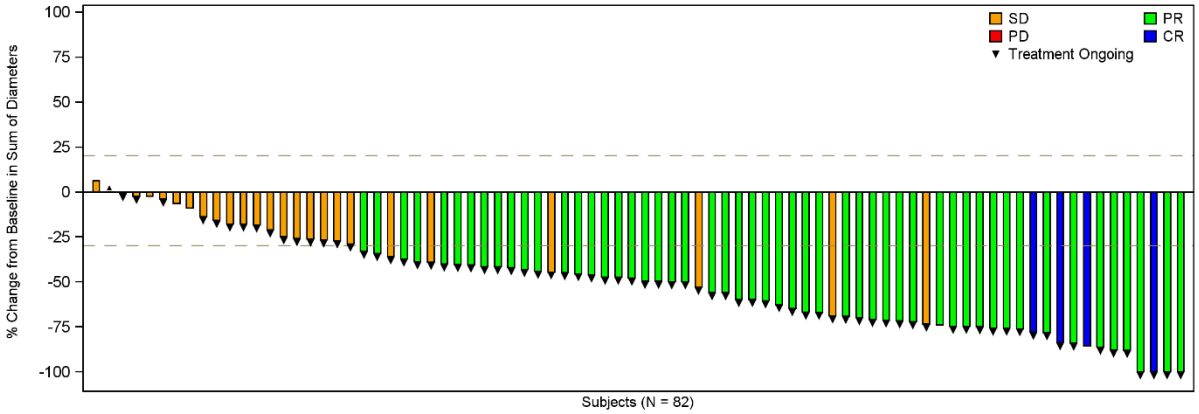
Abbreviations: CR = complete response; LOXO-292 = selpercatinib; N = number of patients in population; PD = progressive disease: PR = partial response; SD = stable disease.
Note: For each subject, the best percent change from baseline in the sum of diameters for all target lesions is represented by a vertical bar.
Note: Three subjects are not included because they do not have post-baseline target lesion measurement. Six subjects are not included because they have non-target lesion only.
Note: Baseline is defined as the last measurement available prior to the first dose of LOXO-292.

図 2.5.4-11　独立評価委員会判定による腫瘍サイズのベースラインからの最良変化の Waterfall plot
（Eligible Patients、コホート 4、N=108）



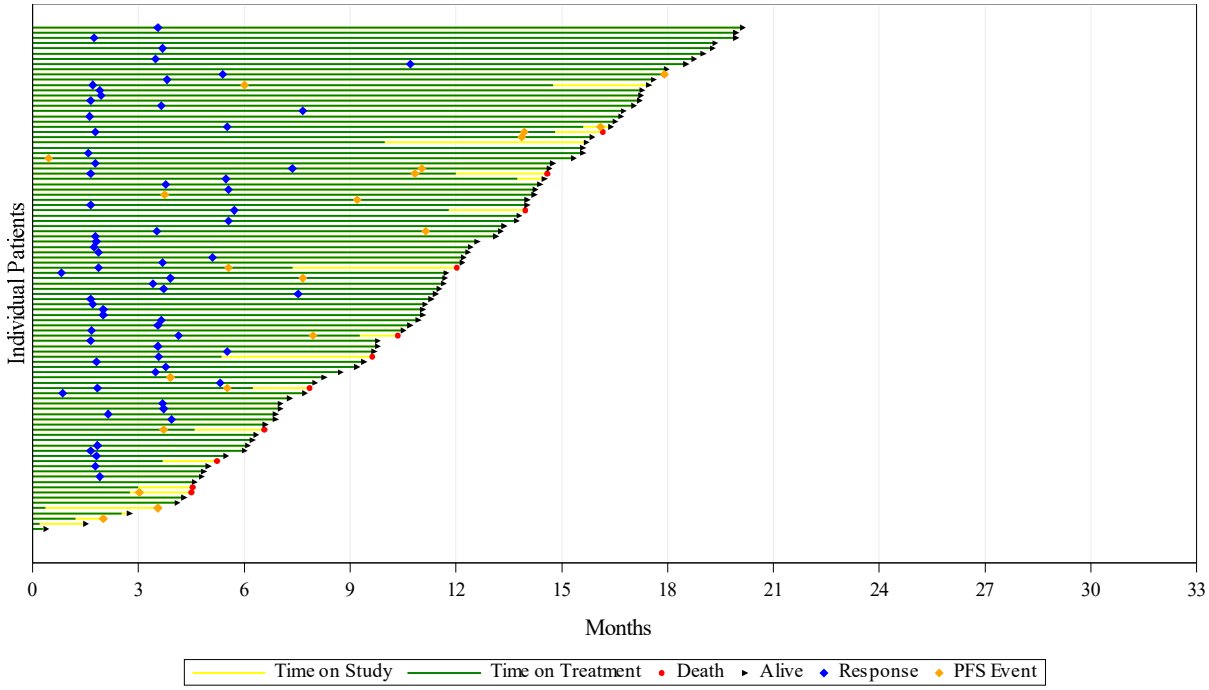
Abbreviations: CR = complete response; LOXO-292 = selpercatinib; N = number of patients in population; NE = not evaluable; PD = progressive disease: PR = partial response; SD = stable disease.
Note: For each subject, the best percent change from baseline in the sum of diameters for all target lesions is represented by a vertical bar.
Note: Four subjects are not included because they do not have post-baseline target lesion measurement. Three subjects are not included because they have non-target lesion only.
Note: Baseline is defined as the last measurement available prior to the first dose of LOXO-292.

図 2.5.4-12　独立評価委員会判定による腫瘍サイズのベースラインからの最良変化の Waterfall plot
（Eligible Patients of Phase 2 Portion、コホート 3、N=97）



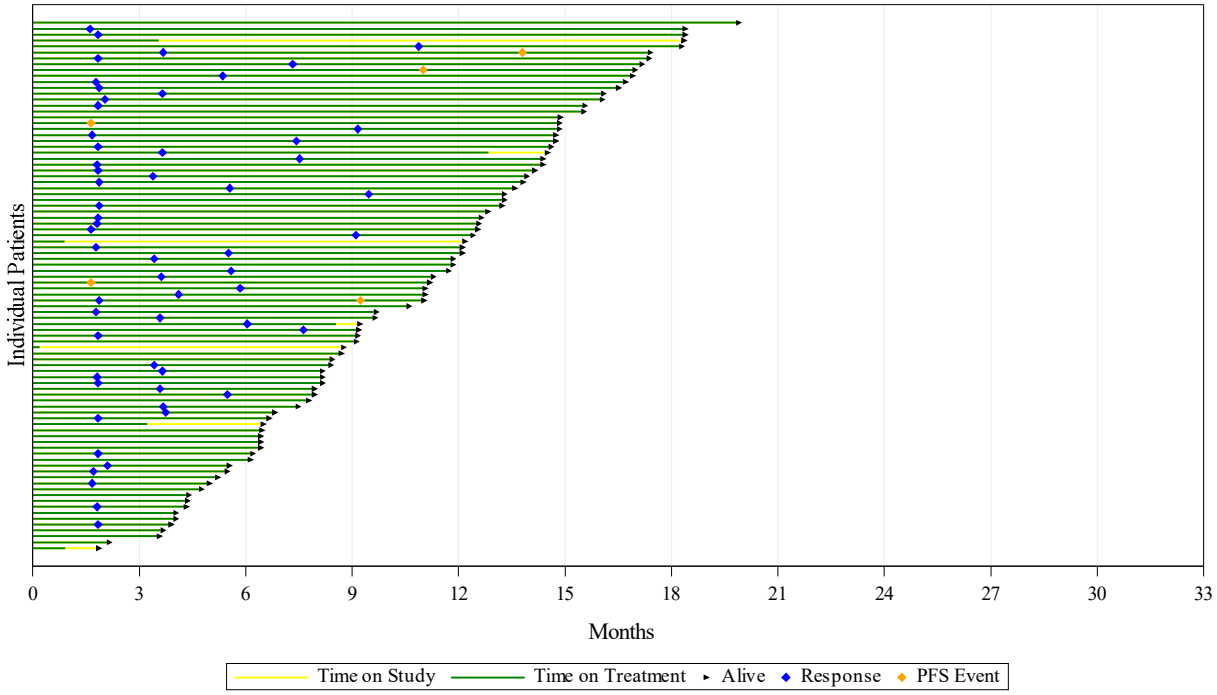
Abbreviations: CR = complete response; LOXO-292 = selpercatinib; N = number of patients in population; PD = progressive disease: PR = partial response; SD = stable disease.
Note: For each subject, the best percent change from baseline in the sum of diameters for all target lesions is represented by a vertical bar.
Note: Two subjects are not included because they do not have post-baseline target lesion measurement. Six subjects are not included because they have non-target lesion only.
Note: Baseline is defined as the last measurement available prior to the first dose of LOXO-292.

図 2.5.4-13　独立評価委員会判定による腫瘍サイズのベースラインからの
最良変化の Waterfall plot
（Eligible Patients of Phase 2 Portion、コホート 4、N=90）



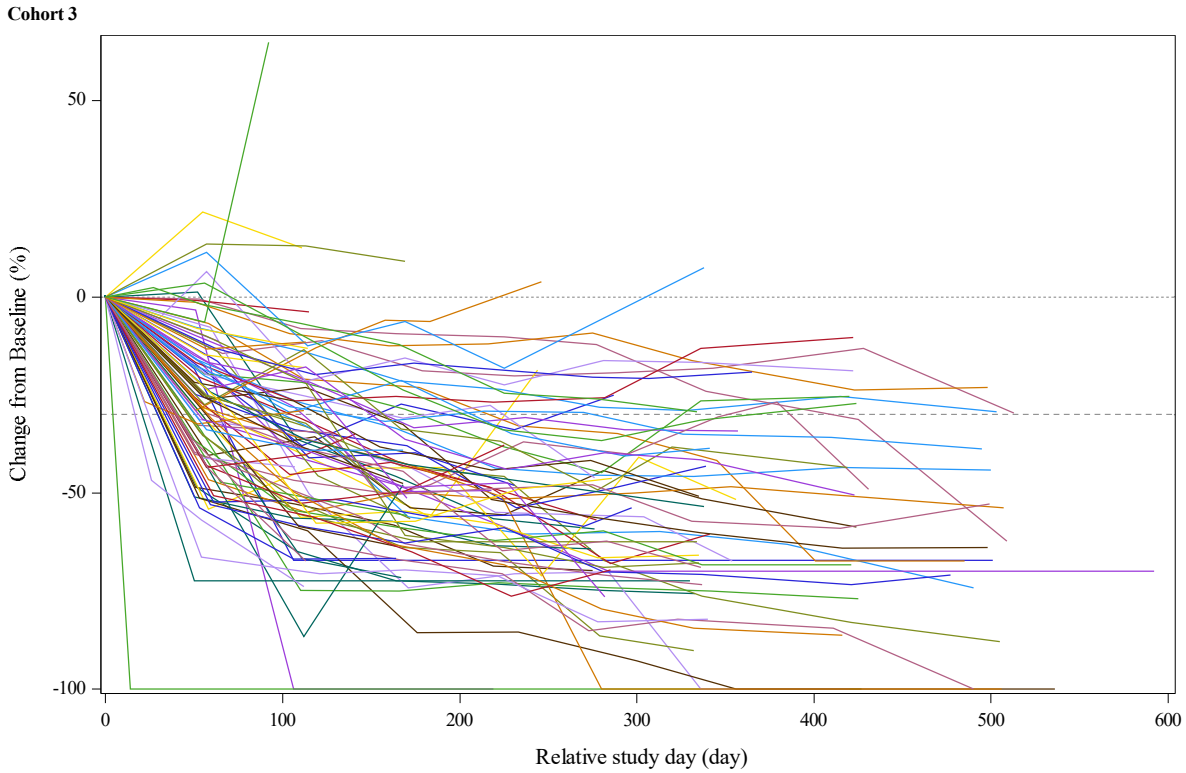
Response criteria used was RECIST 1.1.
Response was confirmed by a repeat assessment no less than 28 days.
*a - Eligible patients are defined as patients who had the opportunity to be followed for at least two post-baseline scans (treated on or before [redacted]-20[redacted]).

図 2.5.4-14　独立評価委員会判定による抗腫瘍効果を示した治療期間の Swimmers Plot（Eligible Patients of Phase 2 Portion、コホート 3）



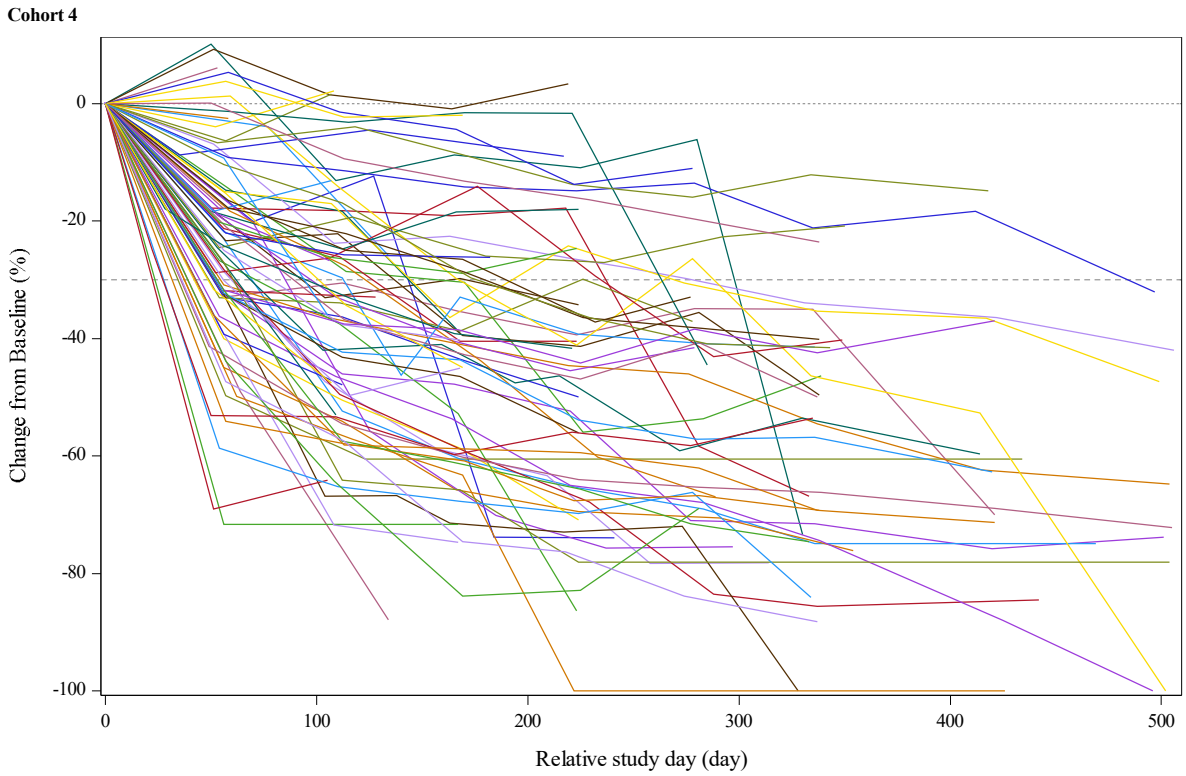
Response criteria used was RECIST 1.1.
Response was confirmed by a repeat assessment no less than 28 days.
*a - Eligible patients are defined as patients who had the opportunity to be followed for at least two post-baseline scans (treated on or before [redacted]-20[redacted]).

図 2.5.4-15　独立評価委員会判定による抗腫瘍効果を示した治療期間の Swimmers Plot（Eligible Patients of Phase 2 Portion、コホート 4）



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

図 2.5.4-16　独立評価委員会判定による腫瘍サイズのベースラインからの変化率の Spider Plot
（Eligible Patients of Phase 2 Portion、コホート 3）



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

図 2.5.4-17　独立評価委員会判定による腫瘍サイズのベースラインからの変化率の Spider Plot（Eligible Patients of Phase 2 Portion、コホート 4）

2.5.4.3.3　部分集団解析

2.5.4.3.3.1　脳転移を有する患者の結果

脳転移を有する患者での独立評価委員会判定による ORR は 47.5%、独立評価委員会判定による DOR は中央値に到達せずであり、全体集団と同様の結果であった（第 2.7.3.3.2.1.6 項）。

2.5.4.3.3.2　小児甲状腺癌患者の結果

セルペルカチニブは、in vitro 試験において主として CYP3A4 によって代謝されることが示された。CYP3A4 は、出生時にごく少量が発現し、その後増加して 2 歳前後に成人の発現量に達する（de Wildt et al. 1999）。このように、12 歳よりもかなり早い時点で CYP3A4 は成人の発現量に達しており、大部分の薬物クリアランスの機序も整っている。また、2007 年に FDA の監督下で小児試験が完了した製品 126 品目のレビューによると、92 品目では少なくとも 1 つ以上の思春期の適応疾患と成人の適応疾患が一致することが確認された。したがって、17001 試験での 12～17 歳の患者に対する RP2D は、成人患者の用量レベルと同一とした。

12 歳以上 18 歳未満の小児被験者は、コホート 3 及び 4 に 1 例ずつ（それぞれ 1[redacted] 歳及び 1[redacted] 歳）計 2 例が含まれた。また、コホート 5 に 1 例（1[redacted] 歳）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 2 例に確定した部分奏効が見られた。

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。

なお、6 ヵ月～21 歳の小児を含む患者を対象とした LOXO-RET-18036 試験を実施中である。

2.5.4.3.3.3　日本人集団での臨床的有効性

日本人安全性解析対象集団には 64 例（コホート 1：49 例、コホート 2：4 例、コホート 3：1 例、コホート 5：10 例）が含まれた。有効性は、事前の規定に従い、日本人安全性解析対象集団で、少なくとも 2 回の投与後の画像評価に相当する期間を観察する機会があった症例を対象として評価した。50 例（コホート 1：40 例、コホート 2：1 例、コホート 3：1 例、コホート 5：8 例）が含まれた。

既治療の *RET* 融合遺伝子陽性の日本人甲状腺癌患者（コホート 1）及び既治療の *RET* 遺伝子変異陽性の MTC 患者（コホート 3）では評価が確定した被験者はそれぞれ 1 例であり、いずれも SD であった。

また、コホート 1 のうち、NSCLC では 38 例中 1 例（2.6%）で確定した完全奏効が、20 例（52.6%）で確定した部分奏効が見られた。

現時点では有効性の評価に含まれた日本人被験者は NSCLC、MTC、甲状腺癌、乳癌のみであるものの、以下の理由を考慮すると、既治療及び未治療の *RET* 融合遺伝子陽性甲状腺癌及び既治療及び標準治療（カボザンチニブ/バンデタニブ又は他の MKI）未治療の *RET* 遺伝子変異陽性の MTC に対して、17001 試験の結果は日本人集団に対して外挿可能と考えられ、日本人患者に対しても有効性が期待できると考える。

- *RET* 融合遺伝子陽性甲状腺癌及び *RET* 遺伝子変異陽性 MTC に対する現在の治療法及びその反応性も国内外で大きく異なっていない。なお、17001 試験のデータカットオフ時に *RET* に特異的な分子標的薬がなかったことは国内と外国で同じ状況である（第 2.5.1.2 項）。
- 非臨床試験で *RET* 融合遺伝子陽性の甲状腺癌及び *RET* 遺伝子変異陽性 MTC のいずれの癌種でも抗腫瘍活性が認められ、CCDC6-RET、M981T や C634W など様々な *RET* 融合遺伝子や *RET* 遺伝子変異でも抗腫瘍活性が認められている。
- 17001 試験の結果、日本人集団と外国人集団の薬物動態に明らかな差異は認められなかった（第 2.7.2 項）。
- 17001 試験のコホート 1 及び 2 の結果、既治療及び未治療の *RET* 融合遺伝子陽性甲状腺癌に対する有効性が認められている。コホート 3 及び 4 の結果、*RET* 遺伝子変異の種類にかかわらず、既治療及び標準治療（カボザンチニブ/バンデタニブ又は他の MKI）未治療の *RET* 遺伝子変異陽性の MTC に対する有効性が認められている（第 2.7.3 項）。
- 17001 試験では、外国患者で決定された RP2D の日本人患者への適切性が確認されている（第 2.7.6.2 項）。また、引き続き実施された第 II 相パートにおいても日本人集団に特別な安全性の懸念は示されていない（第 2.7.4 項）。
- 17001 試験では、*RET* 融合遺伝子陽性の甲状腺癌及び *RET* 遺伝子変異陽性の MTC の現時点での日本人集団の有効性評価症例はコホート 1 の 1 例及びコホート 3 の 1 例で、最良総合効果は SD であった。ソラフェニブ、レンバチニブ、バンデタニブで日本人集団での *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 に対する有効性は明確に

なっていない。しかしながら、ソラフェニブ、レンバチニブ、バンデタニブでは甲状腺癌又は MTC の日本人集団に対して全体集団と同様に有効性が期待できるとされており（ソラフェニブ、レンバチニブ、バンデタニブ審査報告書）、*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の反応性が全体集団と日本人集団との間で異なる可能性は低いと考える。

2.5.4.3.4　European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30)

EORTC QLQ-C30 は多くの項目でベースラインからの改善が認められた（表 2.7.6.2-10）。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 LOXO-RET-17001 試験の安全性

2.5.5.1.1 患者集団

セルペルカチニブの安全性は主に、17001 試験の 2020 年 3 月 30 日カットオフ時点の安全性データの解析に基づいて評価した。

セルペルカチニブの安全性の主要な結果は安全性解析対象集団全体（Overall Safety Analysis Set：OSAS）の結果であり、また第 II 相コホート毎及び癌種毎の解析も実施した。各症例数は第 2.5.4.2 項に示す。おおむね第 II 相コホートごと及び癌種ごとの結果は OSAS と類似していたため、本項には OSAS の結果を提示する。なお、第 II 相コホート毎の結果は第 2.7.6 項に、癌種ごとの結果は第 2.7.4 項に提示する。

OSAS の患者背景及び疾患特性

年齢の中央値は 59.0 歳（範囲：15 歳、92 歳）であった。3 例（すべて MTC）のみが 18 歳未満（範囲：15 歳、17 歳）であった。被験者の 65.8%が 18 歳から 64 歳までに含まれていた。男性が 51.7%、女性が 48.3%であった。68.6%の被験者が白人であり、22.8%がアジア人であった。

59.1%がベースライン時に Stage IV の癌を有していた。ECOG PS 0 の被験者は 36.9%、1 の被験者は 58.4%であった。

曝露

セルペルカチニブを 1 回以上投与された被験者 746 例のうち、558 例（74.8%）が治験薬の投与を継続しており、そのうち 117 例（15.7%）が増悪にもかかわらず、治験責任医師又は治験分担医師の判断で治験実施計画書により許容されるため、治験薬の投与を継続していた。

1 日の開始用量は 20 mg（1 日 1 回投与）から 480 mg（240 mg を 1 日 2 回投与）の範囲であった。746 例中 712 例（95.4%）に 160 mg（1 日 2 回投与）を少なくとも 1 回投与されたが、この用量は第 II 相試験の推奨用量及びセルペルカチニブの臨床推奨用量であった。

OSAS 患者の相対用量強度中央値は 95.85%であった。投与全体の期間の中央値は 11.07 ヵ月（最小～最大：0.0～34.5 ヵ月）であった。最も多く認められた治験薬投与の中止理由は、疾患増悪（14.6%）であり、次いで有害事象（5.5%）であった。

2.5.5.1.2 有害事象

OSAS のうち、99.2%の被験者が TEAE を 1 件以上発現した。発現割合が 30%以上の TEAE は、口内乾燥（40.2%）、下痢（38.7%）、高血圧（36.6%）、ALT 増加及び AST 増加（各 32.6%）並びに疲労（31.2%）であった（第 2.7.4.2.1.1.1 項）。

グレード 3 以上のいずれかの TEAE を発現した被験者の割合は 63.0%（グレード 3 は 51.6%、グレード 4 は 8.0%、グレード 5 は 3.4%）に認められた。グレード 3 以上の TEAE で、発現割合が 10%以上であったものは高血圧（19.2%）のみであった。その他、グレード 3 以上の TEAE で、発現割合が 5%以上であったものは、ALT 増加（9.8%）、AST 増加（8.3%）及び低ナトリウム血症（5.9%）であった。

2.5.5.1.3　死亡

治験薬投与後 28 日以内に死亡した被験者は 32 例（4.3%）であった。32 例に認められた死因の内訳は、治験薬との因果関係が否定されている有害事象が 19 例、病勢進行が 12 例、その他が 1 例であった（第 2.7.4.2.1.2 項）。治験薬との因果関係が否定されなかった死亡に至った有害事象は認められなかった。

治験薬投与後 28 日を超えて死亡した被験者は 71 例（9.5%）であり、死因の内訳は病勢進行が 58 例、治験薬との因果関係が否定されている有害事象が 6 例、その他が 7 例であった（第 2.7.4.2.1.2 項）。治験薬との因果関係が否定されなかった死亡に至った有害事象は認められなかった。

2.5.5.1.4　重篤な有害事象

OSAS で 1 件以上の重篤な有害事象を認めた被験者の割合は 35.1%であり、セルペルカチニブとの因果関係が治験責任医師又は治験分担医師によって否定されなかった重篤な有害事象の発現割合は 8.3%であった（第 2.7.4.2.1.3 項）。最も多く認められた重篤な有害事象は、肺炎（3.1%）であり、次いで呼吸困難及び低ナトリウム血症（各 1.9%）並びに ALT 増加及び AST 増加（各 1.6%）であった。最も多く認められたセルペルカチニブとの因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、薬物過敏症（1.3%）であり、次いで ALT 増加及び AST 増加（各 1.2%）であった（第 2.7.4.2.1.3 項）。

2.5.5.1.5　重要な有害事象

治験薬の休薬に至った有害事象を 1 件以上認めた被験者の割合は 44.8%であった（第 2.7.4.2.1.4.2 項）。

治験薬の減量に至った有害事象を 1 件以上認めた被験者の割合は 33.6%であった（第 2.7.4.2.1.4.2 項）。

治験薬の休薬又は減量のいずれかに至った有害事象のうち発現割合が高かったものは ALT 増加（休薬：5.6%、減量：7.1%）及び AST 増加（休薬：5.0%、減量：6.4%）であった。AST/ALT 増加以外に発現割合の高かった休薬に至った有害事象は、高血圧であり、発現割合は 5.0%であった。発現割合の高かった投与減量に至った有害事象は、疲労であり、発現割合は 2.7%であった（第 2.7.4.2.1.4.2 項）。

治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者は 45 例（6.0%）であった。2 例以上に認められた事象は、ALT 増加及び敗血症（各 3 例、0.4%）、AST 増加、心不全、薬物過敏症、疲労、心嚢液貯留、肺炎、血小板減少症（各 2 例、0.3%）であった。

治験責任医師又は治験分担医師により治験薬との因果関係が否定されなかった投与中止に至った有害事象は 16 例（2.1%）であり、2 例以上に認められた事象は ALT 増加（3 例、0.4%）、AST 増加及び薬物過敏症（各 2 例、0.3%）であった（第 2.7.4.2.1.4.1 項）。

2.5.5.1.6　特に注目すべき有害事象

ALT 増加及び AST 増加

TEAE としての ALT 増加及び AST 増加

AST 増加及び ALT 増加はともに被験者の 32.6%で認められた。これらの事象の大半はグレード 1 又は 2 であり、グレード 3 以上の ALT 増加、AST 増加はそれぞれ 9.8%、8.3%であった（第 2.7.4.2.1.5.1 項）。治験薬との因果関係が否定されなかった AST 増加は 26.3%、ALT 増加は 26.4%であった。重篤な AST 増加及び ALT 増加はともに 12 例（1.6%）の被験者で認められ、そのうち治験薬との因果関係が否定されなかった事象はいずれも 9 例（1.2%）であった。休薬及び減量の理由として ALT 増加及び AST 増加が最も多く認められたが、投与中止に至った被験者はそれぞれ 3 例（0.4%）及び 2 例（0.3%）であった。なお、Hy's Law の基準に合致する可能性のある被験者は認められなかった（第 2.7.4.2.1.5.1 項）。

臨床検査値に基づく ALT 増加及び AST 増加

最も投与の影響が大きかった肝機能検査は AST であり、405 例（55.0%）で治験薬の投与開始後に 1 グレード以上の増加が認められた。大部分はグレード 0 から 1 への変化であったが、グレード 3 への変化は 59 例（8.0%）であり、グレード 4 への変化は 7 例（0.9%）で認められた。AST 増加が認められるまでの期間の中央値は 4.4 週（最小値～最大値：0.1 週～111.1 週）であった。変化はおおむね可逆的であり、AST 値の最終測定時点の値は 89.7%の被験者でベースライン時と同様又は良い値であった。

ALT も同様の傾向が認められたが、治験薬の投与開始後に ALT 増加を認めた被験者は 365 例（49.5%）であり、ほとんどがグレード 0 から 1 への変化であった。グレード 3 への変化は 70 例（9.5%）であり、グレード 4 への変化は 8 例（1.1%）であった。ALT 増加が認められるまでの期間の中央値は 4.4 週（最小値～最大値：0.1 週～96.4 週）であった。変化はおおむね可逆的であり、ALT 値の最終測定時点の値は 90.4%の被験者でベースライン時と同様又は良い値であった。

以上より ALT 増加及び AST 増加は、おおむねモニタリング可能、かつ可逆的であり管理可能であった。

高血圧

高血圧関連事象の解析には、MedDRA 基本語の「血圧異常」、「血圧上昇」、「高血圧」を用いた。

OSAS では、高血圧関連事象を発現した被験者の割合は 37.4%であり、そのうち半数近く（19.4%）にグレード 3 以上の事象が認められた。治験薬との因果関係が否定されなかった高血圧関連事象を発現した被験者の割合は 26.3%であった。重篤な高血圧関連事象を認めた被験者は 7 例（0.9%）であり、そのうち治験薬との因果関係が否定されなかった被験者は 5 例（0.7%）であった。また、高血圧クリーゼや悪性高血圧症は認められなかった。

休薬に至った高血圧を認めた被験者の割合（38 例、5.1%）又は減量に至った高血圧を認めた被験者の割合（10 例、1.3%）は低かった。バイタルサインデータの解析から、ベースライン時と比べてベースライン後に大きなグレードの変化は認められなかった。多くの被験者が最終測定時点でもベースライン時点のグレードを維持していた。

以上より高血圧は可逆的であるものが多く、管理可能であった。

過敏症

過敏症関連事象の解析には、MedDRA 基本語の「過敏症」及び「薬物過敏症」を用いた。本剤投与における過敏症の特徴として、斑状丘疹を主体とし、多くの場合関節痛又は筋肉痛等を伴う発熱の前駆症状が認められる。

過敏症関連事象を発現した被験者は 39 例（5.2%）であったが、グレード 1 又は 2 は 26 例（3.5%）でグレード 3 は 13 例（1.7%）であった。グレード 4 以上の事象は認められなかった。

初回の過敏症発現までの期間の中央値は 1.9 週（最小値～最大値：0.9 週～77.0 週）であった。39 例中 31 例はセルペルカチニブとの因果関係が否定されなかった。これらの 31 例のうち 10 例に複数の過敏症関連事象が認められた（2 件から 5 件）。重篤な過敏症関連事象は、746 例中 14 例（1.9%）に認められ、いずれもセルペルカチニブとの因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った過敏症関連事象を発現した被験者数は 746 例中 3 例（0.4%）であった。746 例中 6 例（0.8%）は休薬、26 例（3.5%）は投与減量に至った過敏症関連事象を発現した。

以上より、過敏症関連事象によって死亡に至った症例はなく、おおむね管理可能であった。

2.5.5.1.7　注目すべき事象

QT 延長

心電図 QT 延長を発現した被験者は 133 例（17.8%）であり、多く（103 例、13.8%）がグレード 1 又は 2 であり、30 例（4.0%）がグレード 3 であった。グレード 4 以上の事象は認められなかった（第 2.7.4.4.3 項）。治験薬との因果関係が否定されなかった心電図 QT 延長は 103 例（13.8%）に認められた。心電図 QT 延長の有害事象が認められた被験者は 133 例のうち重篤であった事象を認めた被験者は 1 例であったが、本事象は治験薬との因果関係が否定され、休薬により回復した。休薬に至った心電図 QT 延長（16 例、2.1%）及び減量に至った心電図 QT 延長（19 例、2.5%）が認められた。投与中止に至った心電図 QT 延長を発現した被験者は認められなかった。心電図データの解析により、被験者の 6.2%で QTcF のベースライン後の値が 500 msec 超に変動した。最終測定時点では、被験者の 2.6%が 60 msec を超えて増加した。

全体集団の 1%超にみられたその他の QT 間隔延長に関連する事象（基本語）は洞性徐脈、洞性頻脈、徐脈、動悸、頻脈、心房細動、失神であった。このうち洞性徐脈、頻脈、心房細動、失神で治験薬の休薬の措置が取られた。

以上より、QT 延長に関してはほとんどが非重篤であり、トルサード　ド　ポアントなどの致死的な不整脈の発現も認められなかったことから、適切なモニタリングを行うことで十分に管理可能であった。

2.5.5.1.8　その他の注目すべき有害事象

間質性肺疾患関連事象

間質性肺疾患は、一般的に致死的な経過をとることが多く、その発現割合は欧米諸国と比較して日本で高いことが報告されている（Cohen et al. 2003）。したがって、間質性肺疾患をその他の注目すべき有害事象と考え、SMQ を用いた間質性肺疾患関連事象の発現割合を評価した。

SMQ による間質性肺疾患関連事象を検討した結果、肺臓炎 7 例（0.9%）、胞隔炎及び放射線による肺損傷がそれぞれ 1 例（0.1%）であり、そのうち肺臓炎 2 例及び胞隔炎 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。グレード 3 以上の事象、重篤な有害事象としての間質性肺疾患関連事象は認められなかった。日本人集団で間質性肺疾患関連事象は認められなかった。

2.5.5.1.9　部分集団解析

年齢

年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の部分集団解析では、65 歳未満の集団での TEAE の発現割合は 98.8%、65 歳以上の集団では 100%であり、発現割合に大きな違いは認められず、高齢者（65 歳以上の部分集団）で特筆すべき安全性の懸念は認められなかった。

概ね有害事象の発現割合に年齢の影響は認められなかった。

性別

性別の部分集団解析では、男性の TEAE 発現割合は 99.5%、女性は 98.9%であり、発現割合に大きな違いは認められなかった。

体重

体重別（50 kg 未満、50 kg 以上）の部分集団解析では、50 kg 未満の集団での TEAE の発現割合は 98.8%、50 kg 以上の集団では 99.2%であり、発現割合に大きな違いは認められなかった。

小児甲状腺癌患者の結果

17001 試験には 12 歳以上 18 歳未満の小児被験者への投与例として、にコホート 3、4 及び 5 に 1 例ずつ計 3 例の MTC 患者が含まれた。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 は認められていない。

日本人集団での臨床的安全性

日本人集団で OSAS よりも発現割合が高かった主な有害事象は ALT/AST 増加、好中球減少症であった。

SAE は日本人集団で OSAS よりも発現割合は低かった。日本人集団では間質性肺疾患関連事象は認められなかった。

日本人集団では OSAS よりも減量に至った発現割合が多いが、投与中止に至った有害事象発現割合は日本人集団と OSAS と大きな違いはなかった。

以上より、OSAS とおおむね同様であり、日本人集団に特別な安全性の懸念は示されていない。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

第 2.5.1.1.2 項参照。

2.5.6.1.2 現行の治療

第 2.5.1.2 項参照。

2.5.6.2 ベネフィット

2.5.6.2.1 17001 試験結果から考察されるセルペルカチニブの臨床的有効性

***RET*融合遺伝子陽性の甲状腺癌**

- 標準的な一次療法の治療歴のある患者への腫瘍縮小効果

17001 試験のコホート 1 に含まれる、ソラフェニブ又はレンバチニブによる標準的な一次療法の治療歴のある *RET* 融合遺伝子陽性の甲状腺癌患者に対して、セルペルカチニブ投与により腫瘍縮小効果が認められた（第 2.5.4.3.2.1 項）。

ORR は 66.7%（95%信頼区間 41.0～86.7）であった（第 2.5.4.3.2.1 項）。ORR の 95%信頼区間の下限は、コホート 1 としてあらかじめ設定されていた閾値（30%）を上回った。

ORR は既存の MKI の既治療例に対する臨床試験の結果よりも数値的に高かった（表 2.5.6-1）。

RET 融合遺伝子の種類にかかわらず奏効が認められた（第 2.7.3.3.2.1.1.1.1 項）。

PTC に加えて甲状腺低分化癌、甲状腺未分化癌、Hurthle 細胞癌でも奏効例が見られた（第 2.7.3.3.2.1.1.1.2 項）。

コホート 1 の *RET* 融合遺伝子陽性の甲状腺癌では、前治療がレンバチニブ又はソラフェニブ、もしくは両剤使用のいずれでも奏効例が認められた（第 2.7.3.3.2.1.1.1.3 項）。

12 ヵ月 PFS 率は 65.3%（95%信頼区間 34.9～84.1）であり（表 2.7.3.3-10）、既存の MKI の既治療例に対する臨床試験の結果よりも数値的に高かった（表 2.5.6-1）。

- 標準的な一次療法の治療歴のない患者への腫瘍縮小効果

17001 試験のコホート 2 に含まれる標準的な一次療法の治療歴のない *RET* 融合遺伝子陽性の甲状腺癌患者に対して、セルペルカチニブ投与により腫瘍縮小効果が認められた（第 2.5.4.3.2.1 項）。

ORR は 100%（95%信頼区間 76.8～100）であった（第 2.5.4.3.2.1 項）。ORR の 95%信頼区間の下限は、コホート 2 としてあらかじめ設定されていた閾値である 35%を上回った。

ORR は既存の MKI の未治療例に対する臨床試験の結果よりも数値的に高かった（表 2.5.6-1）。

RET 融合遺伝子の種類にかかわらず奏効が認められた（第 2.7.3.3.2.1.1.1.1 項）。

PTC に加えて甲状腺低分化癌でも奏効例が認められた（第 2.7.3.3.2.1.1.1.2 項）。

12 ヵ月 PFS 率は 100.0%であり（表 2.7.3.3-10）、既存の MKI の未治療例に対する臨床試験の結果よりも数値的に高かった（表 2.5.6-1）。

表 2.5.6-1. 甲状腺癌における国内の標準治療の有効性

未治療/既治療	相	使用薬剤	対象患者	ORR	DOR 中央値	PFS 中央値	12 ヵ月 PFS 率
未治療	3	ソラフェニブ (Brose et al. 2014)	RAI 治療抵抗性局所進行又は転移性甲状腺分化癌(207 例)(全身療法既治療例 3.4%)	12%	10.2 ヵ月	10.8 ヵ月	情報なし
未治療	3	レンバチニブ (Schlumberger et al. 2015)	RAI 治療抵抗性局所進行又は転移性甲状腺分化癌(195 例)(TKI 未治療例)	65.6% (59.0-72.3)	情報なし	18.7 ヵ月 (16.4-NE)	63.0% (56.5-68.9) 未治療例/既治療例
未治療	2	レンバチニブ (Takahashi et al. 2019)	過去 12 ヵ月以内に画像評価によって腫瘍増悪が認められた、RAI 治療抵抗性進行甲状腺分化癌 (25 例)(全身化学療法既治療例 1 例、VEGF 阻害剤既治療例 2 例)	68%	情報なし	25.8 ヵ月 (18.4-NR)	情報なし
未治療/既治療	2	レンバチニブ (Tahara et al. 2017)	進行性甲状腺未分化癌 (17 例)(化学療法既治療例 7 例)	24%	情報なし	7.4 ヵ月 (1.7-12.9)	情報なし
既治療	3	レンバチニブ (Schlumberger et al. 2015)	VEGFR 標的の薬物治療歴が 1 レジメン以下の RAI 治療抵抗性局所進行又は転移性甲状腺分化癌(66 例)(TKI 既治療例)	62.1% (50.4-73.8)	情報なし	15.1 ヵ月 (8.8-NE)	63.0% (56.5-68.9) 未治療例/既治療例

略語：DOR = 奏効期間; NE = Not Evaluable; NR = Not Reached; PFS = 無増悪生存期間; RAI = 放射性ヨウ素; TKI = チロシンキナーゼ阻害薬; VEGF = 血管内皮増殖因子; VEGFR = 血管内皮細胞増殖因子受容体.

***RET* 遺伝子変異陽性の甲状腺髄様癌（MTC）**

- 標準的な一次療法の治療歴のある患者への腫瘍縮小効果

17001 試験のコホート 3 のカボザンチニブ、バンデタニブの治療歴のある *RET* 遺伝子変異陽性の MTC 患者に対して、セルペルカチニブ投与により腫瘍縮小効果が認められた（第 2.5.4.3.2.2 項）。

コホート 3 の ORR は 68.3%（95%信頼区間 60.0～75.9）であった（第 2.5.4.3.2.2 項）。ORR の 95%信頼区間の下限は、あらかじめ設定されていた閾値である 20%を上回った。

コホート 3 の結果、セルペルカチニブの *RET* 遺伝子変異陽性の MTC に対する ORR は、既存の MKI の既治療例に対する臨床試験の結果よりも数値的に高かった（表 2.5.6-2）。

コホート 3 には M918T、V804M、A883F や細胞外ドメインに存在する様々な *RET* 遺伝子変異を有する MTC 患者が登録され、*RET* 遺伝子変異の種類にかかわらずセルペルカチニブの有効性が認められた（第 2.7.3.3.2.1.1.1.1 項）。

前治療の種類（バンデタニブ又はカボザンチニブのみ、あるいは両方の治療歴）にかかわらず奏効例が認められた（第 2.7.3.3.2.1.1.1.3 項）。

12 ヵ月 PFS 率は 78.0%（95%信頼区間 68.9～84.7）であり（表 2.7.3.3-10）、既存の MKI の臨床試験の結果よりも数値的に高かった（表 2.5.6-2）。

- 標準的な一次療法の治療歴のない患者への腫瘍縮小効果

17001 試験のコホート 4 の標準治療（カボザンチニブ/バンデタニブ又は他の MKI）未治療の *RET* 遺伝子変異陽性の MTC 患者に対して、セルペルカチニブ投与により腫瘍縮小効果が認められた（第 2.5.4.3.2.2 項）。なお、17001 試験のコホート 4 の対象患者は、バンデタニブの第 III 相試験（Wells et al. 2012）とは異なり、カボザンチニブの第 III 相試験（Elisei et al. 2013）と同様に、過去 14 ヵ月以内に放射線学的検査によって PD が認められた患者とした。

コホート 4 の ORR は 67.6%（95%信頼区間 57.9～76.3）であった。ORR の 95%信頼区間の下限は、あらかじめ設定されていた閾値である 30%を上回った（第 2.5.4.3.2.2 項）。

コホート 4 の結果、セルペルカチニブの *RET* 遺伝子変異陽性の MTC に対する ORR は、既存の MKI の未治療例に対する臨床試験の結果よりも数値的に高かった（表 2.5.6-2）。

コホート 4 には M918T、V804M、A883F や細胞外ドメインに存在する様々な *RET* 遺伝子変異を有する MTC 患者が登録され、*RET* 遺伝子変異の種類にかかわらずセルペルカチニブの有効性が認められた（第 2.7.3.3.2.1.1.1.1 項）。

12 ヵ月 PFS 率は 93.3%（95%信頼区間 84.1～97.2）であり（表 2.7.3.3-10）、既存の MKI の臨床試験の結果よりも数値的に高かった（表 2.5.6-2）。

表 2.5.6-2. 甲状腺髄様癌に対して承認されている MKI の有効性

使用薬剤	相	対象患者	ORR	DOR 中央値	PFS 中央値	6 ヵ月 PFS 率	12 ヵ月 PFS 率
バンデタニブ (Wells et al. 2012)	3	切除不能な局所進行又は転移性 MTC(231 例)(未治療例 61%、既治療例 39%、*RET* 遺伝子変異陽性 59%、陰性 1%、不明 40%)	45%	22 ヵ月 (予測)	30.5 ヵ月 (予測)	83%	情報なし
カボザンチニブ (Elisei et al. 2013)	3	切除不能な局所進行又は転移性 MTC、過去 14 ヵ月以内に画像評価によって腫瘍増悪が認められた患者(219 例)(未治療例 63%、既治療例 37%、*RET* 遺伝子変異陽性 46.1%、陰性 14.2%、不明 39.7%)	28%	14.6 ヵ月 (11.1-17.5)	11.2 ヵ月	情報なし	47.3%
レンバチニブ (Takahashi et al. 2019)	2	日本人進行 MTC(9 例)(化学療法未治療、VEGFR 阻害剤治療 1 例)	22% (2 例)	情報なし	9.2 ヵ月 (1.8-NR)	情報なし	情報なし
レンバチニブ (Schlumberger et al. 2016)	2	切除不能な局所進行又は転移性 MTC(59 例、うち RET 遺伝子変異陽性 16 例)	36% (24-49)	NR (5.7-NE)	9.0 ヵ月 (7.0-NE)	67% (52-78)	46% (31-60)
レンバチニブ (Schlumberger et al. 2016)	2	切除不能な局所進行又は転移性 MTC (33 例)(VEGFR 阻害剤未治療)	36% (20-55)	NR	12.9 ヵ月 (7.1-NE)	情報なし	情報なし
ソラフェニブ (Ito et al. 2017)	2	日本人局所進行又は転移性 MTC(8 例)(全身療法未治療例 7 例、既治療例 1 例)	25% (2 例)	情報なし	NR (5.6-NE)	86% (33-98)	情報なし
レンバチニブ (Schlumberger et al. 2016)	2	切除不能な局所進行又は転移性 MTC (26 例)(VEGFR 阻害剤既治療)	35% (17-56)	5.7 ヵ月 (4.5-NE)	7.3 ヵ月 (4.0-NE)	情報なし	情報なし

略語：DOR = 奏効期間; MTC = 甲状腺髄様癌; NE = Not Evaluable; NR = Not Reached; PFS =無増悪生存期間; VEGFR = 血管内皮細胞増殖因子受容体.

進行・再発の甲状腺癌及び MTC 患者で奏効が得られることの臨床的意義

17001 試験の第 2 相パートでは、ORR を主要評価項目として設定した。

切除不能な進行・再発の固形癌患者では、薬物療法により腫瘍量を減少し奏効を得ることは、疾患に付随する臨床症状を改善するために重要である。バンデタニブの切除不能な局所進行又は転移性 MTC を対象とした第 III 相試験において、バンデタニブ群はプラセボ群と比較して PFS 及び ORR の有意な改善に加えて、疼痛の悪化までの期間を有意に延長した（Wells et al. 2012）。また、レンバチニブの RAI 治療抵抗性局所進行又は転移性甲状腺分化癌を対象とした第 III 相試験でレンバチニブ群の奏効例と非奏効例での PFS の比較が検討され、奏効例（中央値：33.1 カ月、95%信頼区間 27.8-44.6）の方が非奏効例（中央値：7.9 カ月、95%信頼区間 5.8-10.7）よりも PFS が長かった（Gianoukakis et al. 2018）。

これらの報告から切除不能な進行・再発の甲状腺癌及び MTC 患者において、奏効が得られることは臨床的意義があると考えられる。

2.5.6.3 リスク

2.5.6.3.1 17001 試験結果から考察されるセルペルカチニブの臨床的安全性

17001 試験の結果から、セルペルカチニブの投与時の主要リスクとして肝機能障害及び QT 延長があげられる。

2.5.6.3.1.1 肝機能障害

17001 試験でセルペルカチニブを投与した被験者に ALT 増加及び AST 増加が高い割合（いずれも 243 例、32.6%）で認められたため、肝機能障害は主要なリスクと考えられた。

17001 試験では、ALT 増加及び AST 増加は、TEAE 及び臨床検査値の評価で多く認められたが、その大半はグレード 1 又は 2 であった。少数例が重篤な ALT 増加又は AST 増加及び重篤な肝関連事象を発現したが、グレード 5 の肝関連事象は認められなかった。薬物誘発性肝障害に関する Hy's Law の基準に合致した患者はいなかった。おおむね、ALT 増加及び AST 増加は、減量又は休薬により管理可能であり、投与中止により回復していた。

定期的に血液検査を行って肝機能をモニタリングし、ALT 増加及び AST 増加が発現した場合、減量、休薬、又は投与中止による処置を行うことが重要である。

2.5.6.3.1.2 QT 延長

QT 延長は 17001 試験で発現割合が高く、また QT 延長はより重篤な事象を引き起こす可能性があるため主要なリスクと考えられた。

17001 試験では心電図 QT 延長は 133 例（17.8%）に認められ、そのうち 103 例（13.8%）がセルペルカチニブとの因果関係が否定されなかった。多くの事象はグレード 1 又はグレード 2 であった。重篤な心電図 QT 延長が認められた被験者は 1 例のみであった。QT 延長により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。17001 試験では、セルペルカチニブ投与による臨床的に重要なトルサード　ド　ポアントは認められていないが、トルサード　ド　ポアントなどの QT 延長による不整脈は、重篤な事象で処置がなされなかった場合は、重症化し、致命的となる可能性がある。定期的に心電図検査を行って QT 延長の有無を確認し、QT 延長が認められた場合は減量、休薬、又は投与中止による処置を行うことが重要である。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

17001 試験の結果、組織型及び *RET* 融合遺伝子の種類にかかわらず既治療及び未治療の *RET* 融合遺伝子陽性甲状腺癌、並びに *RET* 遺伝子変異の種類にかかわらず既治療及び標準治療（カボザンチニブ/バンデタニブ又は他の MKI）未治療の *RET* 遺伝子変異陽性 MTC に対して有効性が示された（第 2.5.6.2.1 項）。注意すべき有害事象として肝機能障害と QT 延長が挙げられるが適切なモニタリングと処置によって管理可能である。また、日本人集団での有効性・安全性は、全体集団と同様であると考えられた。なお、17001 試験の結果として、12 歳以上 18 歳未満の MTC 患者が、コホート 3、4、5 に各 1 例ずつ計 3 例が含まれた。これらの症例では、治験薬の投与中止や投与変更に至った TEAE は認められていない。セルペルカチニブが主として代謝される CYP3A4 は、出生時にごく少量が発現し、その後増加して 2 歳前後に成人の発現量に達する（de Wildt et al. 1999）。このように、12 歳よりもかなり前の時点で CYP3A4 は成人の発現量に達して

おり、大部分の薬物クリアランスの機序も整っている。また日本人の 12 歳の平均体重は男性 41 kg、女性 42 kg であり（日本小児内分泌学会 [WWW]）、17001 試験の患者集団の体重の範囲（第 5.3.5.2.1 項 17001 試験 CSR Table 4.3）を考慮すると、12 歳以上 18 歳未満の MTC 患者でも成人患者と同じ投与量により同等の曝露量が得られると考えられた。

今回の申請効能・効果の対象となる *RET* 融合遺伝子陽性の MTC 未治療例を対象に国際共同第 III 相試験を実施中であるが、希少疾病であり長期間を要すことになる。また、進行・再発の甲状腺癌及び MTC 患者で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から、17001 試験の試験成績をもって承認申請可能と判断した。

セルペルカチニブは *RET* に対する特異性が高く、希少癌である *RET* 融合遺伝子陽性の甲状腺癌及び *RET* 遺伝子変異陽性 MTC に対して、既存の薬剤より高い奏効率が認められ、減量や投与中止に至った TEAE を認めた割合は低かったこと（第 2.5.1.2 項、Subbiah and Cote 2020）から、良好なベネフィット・リスクバランスが得られることが示唆された。また、セルペルカチニブは 12 歳以上 18 歳未満の患者に対して今後もデータ集積が必要であるものの、リスクとベネフィットを十分に勘案した上で、使用が可能であると考える。

2.5.7 参考文献

[ACS] American Cancer Society. Lung cancer survival rates. 2019. Available at https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html. Accessed October 26, 2019.

Aboelnaga EM, Ahmed RA. Difference between papillary and follicular thyroid carcinoma outcomes: an experience from Egyptian institution. *Cancer Biol Med.* 2015;12(1):53-9. https://doi.org/10.7497/j.issn.2095-3941.2015.0005.

Acton DS, Velthuyzen D, Lips CJ, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2B mutation in human RET oncogene induces medullary thyroid carcinoma in transgenic mice. *Oncogene*. 2000;19(27):3121-5. https://doi.org/10.1038/sj.onc.1203648.

Agrawal N, Jiao Y, Sausen M, et al. Exomic sequencing of medullary thyroid cancer reveals dominant and mutually exclusive oncogenic mutations in RET and RAS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(2):E364-9. https://doi.org/10.1210/jc.2012-2703.

Ahmed M, Barbachano Y, Riddell A, et al. Analysis of the efficacy and toxicity of sorafenib in thyroid cancer: a phase II study in a UK based population. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(2):315-22. https://doi.org/10.1530/EJE-11-0129.

Ballerini P, Struski S, Cresson C, et al. RET fusion genes are associated with chronic myelomonocytic leukemia and enhance monocytic differentiation. *Leukemia*. 2012;26(11):2384-9. https://doi.org/10.1038/leu.2012.109.

Bossi D, Carlomagno F, Pallavicini I, et al. Functional characterization of a novel FGFR1OP-RET rearrangement in hematopoietic malignancies. *Mol Oncol*. 2014;8(2):221-31. https://doi.org/10.1016/j.molonc.2013.11.004.

Bronte G, Ulivi P, Verlicchi A, et al. Targeting RET-rearranged non-small-cell lung cancer: future prospects. *Lung Cancer (Aukl)*. 2019;10:27-36. https://doi.org/10.2147/LCTT.S192830.

Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2014;384(9940):319-28. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60421-9.

Brose MS, Worden FP, Newbold KL, et al. Effect of Age on the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer in the Phase III SELECT Trial. *J Clin Oncol*. 2017;35(23):2692-2699. https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.6472.

Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. Cell. 2014;159(3):676-90. https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.09.050

Carlson KM, Dou S, Chi D, et al. Single missense mutation in the tyrosine kinase catalytic domain of the RET protooncogene is associated with multiple endocrine neoplasia type 2B. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91(4):1579-83. https://doi.org/10.1073/pnas.91.4.1579.

Cho JY, Sagartz JE, Capen CC, et al. Early cellular abnormalities induced by RET/PTC1 oncogene in thyroid-targeted transgenic mice. *Oncogene*. 1999;18(24):3659-65. https://doi.org/10.1038/sj.onc.1202709.

Ciampi R, Romei C, Ramone T, et al. Genetic Landscape of Somatic Mutations in a Large Cohort of Sporadic Medullary Thyroid Carcinomas Studied by Next-Generation Targeted Sequencing. *iScience.* 2019;20:324-36. https://doi.org/10.1016/j.isci.2019.09.030.

Cohen MH, Williams GA, Sridhara R, et al. FDA drug approval summary: gefitinib (ZD1839) (Iressa) tablets. *Oncologist*. 2003;8(4):303-6. https://doi.org/10.1634/theoncologist.8-4-303.

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.

Davies KD, Doebele RC. Molecular pathways: ROS1 fusion proteins in cancer. *Clin Cancer Res.* 2013;19(15):4040-5. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-2851.

de Wildt SN, Kearns GL, Leeder JS, et al. Cytochrome P450 3A: ontogeny and drug disposition. *Clin Pharmacokinet*. 1999 Dec;37(6):485-505.

Drilon A, Hu ZI, Lai GGY, et al. 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.

Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(9):813-24. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005653.

Dvorakova S, Vaclavikova E, Sykorova V, et al. Somatic mutations in the RET proto-oncogene in sporadic medullary thyroid carcinomas. *Mol Cell Endocrinol*. 2008;284(1-2):21-7. https://doi.org/10.1016/j.mce.2007.12.016.

Elisei R, Cosci B, Romei C, et al. Prognostic significance of somatic RET oncogene mutations in sporadic medullary thyroid cancer: a 10-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(3):682-7. https://doi.org/10.1210/jc.2007-1714.

Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(29):3639-46. https://doi.org/10.1200/JCO.2012.48.4659. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2014;32(17):1864.

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.

Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, et al. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2015 Jul;25(7):716-59. https://doi.org/10.1089/thy.2014.0460.

Gautschi O, Zander T, Keller FA, et al. A patient with lung adenocarcinoma and RET fusion treated with vandetanib. *J Thorac Oncol*. 2013;8(5):e43-4. https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31828a4d07.

Gianoukakis AG, Dutcus CE, Batty N, et al. Prolonged duration of response in lenvatinib responders with thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2018;25(6):699-704. https://doi.org/10.1530/ERC-18-0049.

Hogan AR, Zhuge Y, Perez EA, et al. Pediatric thyroid carcinoma: incidence and outcomes in 1753 patients. *J Surg Res*. 2009 Sep;156(1):167-72. https://doi.org/10.1016/j.jss.2009.03.098.

Huang Q, Schneeberger VE, Luetteke N, et al. Preclinical Modeling of KIF5B-RET Fusion Lung Adenocarcinoma. *Mol Cancer Ther*. 2016;15(10):2521-2529. https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-16-0258.

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

Ito Y, Onoda N, Ito KI, et al. Sorafenib in Japanese Patients with Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma and Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2017;27(9):1142-8. https://doi.org/10.1089/thy.2016.0621.

Ji JH, Oh YL, Hong M, et al. Identification of Driving ALK Fusion Genes and Genomic Landscape of Medullary Thyroid Cancer. *PLoS Genet*. 2015;11(8):e1005467. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005467.

Kato S, Subbiah V, Marchlik E, et al. RET Aberrations in Diverse Cancers: Next-Generation Sequencing of 4,871 Patients. *Clin Cancer Res*. 2017;23(8):1988-97. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1679.

Kohno T, Ichikawa H, Totoki Y, et al. KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma. *Nat Med.* 2012;18(3):375-7. https://doi.org/10.1038/nm.2644.

Kohno T, Tabata J, Nakaoku T. REToma: a cancer subtype with a shared driver oncogene. *Carcinogenesis*. 2019 ; 41(2):123-9. https://doi.org/10.1093/carcin/bgz184.

Lam ET, Ringel MD, Kloos RT, et al. Phase II clinical trial of sorafenib in metastatic medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(14):2323-30. https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.0068.

Landa I, Ibrahimpasic T, Boucai L, et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J Clin Invest*. 2016;126(3):1052-66. https://doi.org/10.1172/JCI85271.

Le Rolle AF, Klempner SJ, Garrett CR, et al. Identification and characterization of RET fusions in advanced colorectal cancer. *Oncotarget*. 2015;6(30):28929-37. https://doi.org/10.18632/oncotarget.4325.

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;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;147(5):2237-44. https://doi.org/10.1210/en.2005-1620.

Lipson D, Capelletti M, Yelensky R, et al. Identification of new ALK and RET gene fusions from colorectal and lung cancer biopsies. *Nat Med.* 2012;18(3):382-4. https://doi.org/10.1038/nm.2673.

Matsubara D, Kanai Y, Ishikawa S, et al. Identification of CCDC6-RET fusion in the human lung adenocarcinoma cell line, LC-2/ad. *J Thorac Oncol*. 2012;7(12):1872-6. https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3182721ed1.

Mendes Oliveira D, Grillone K, Mignogna C, et al. 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. *J Exp Clin Cancer Res*. 2018;37(1):84. https://doi.org/10.1186/s13046-018-0746-y. Erratum in: *J Exp Clin Cancer Res*. 2018;37(1):112.

Michiels FM, Chappuis S, Caillou B, et al. Development of medullary thyroid carcinoma in transgenic mice expressing the RET protooncogene altered by a multiple endocrine neoplasia type 2A mutation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(7):3330-5. https://doi.org/10.1073/pnas.94.7.3330.

Mulligan LM, Kwok JB, Healey CS, et al. Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature*. 1993;363(6428):458-60. https://doi.org/10.1038/363458a0.

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

Mulligan LM. GDNF and the RET Receptor in Cancer: New Insights and Therapeutic Potential. *Front Physiol*. 2019;9:1873. https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01873.

Nakazawa T, Kondo T, Kobayashi Y, et al. RET gene rearrangements (RET/PTC1 and RET/PTC3) in papillary thyroid carcinomas from an iodine-rich country (Japan). *Cancer.* 2005;104(5):943-51.

[NCCN] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Thyroid Carcinoma Version 1.2020. July 15, 2019. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf.

Oxnard GR, Binder A, Jänne PA. New targetable oncogenes in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(8):1097-104. https://doi.org/10.1200/JCO.2012.42.9829.

Pacini F, Castagna MG, Brilli L, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2012;23 Suppl 7:vii110-9. https://doi.org/10.1093/annonc/mds230. Erratum in: Ann Oncol. 2018;29 Suppl 4:iv257-iv258.

Paratala BS, Chung JH, Williams CB, et al. RET rearrangements are actionable alterations in breast cancer. *Nat Commun*. 2018;9(1):4821. https://doi.org/10.1038/s41467-018-07341-4.

Plaza-Menacho I. Structure and function of RET in multiple endocrine neoplasia type 2. *Endocr Relat Cancer.* 2018;25(2):T79-T90. https://doi.org/10.1530/ERC-17-0354.

Powell DJ Jr, Russell J, Nibu K, et al. The RET/PTC3 oncogene: metastatic solid-type papillary carcinomas in murine thyroids. *Cancer Res*. 1998;58(23):5523-8.

Prasad ML, Vyas M, Horne MJ, et al. NTRK fusion oncogenes in pediatric papillary thyroid carcinoma in northeast United States. *Cancer*. 2016 Apr 1;122(7):1097-107. https://doi.org/10.1002/cncr.29887.

Ramone T, Romei C, Ciampi R, et al. Differential expression of RET isoforms in normal thyroid tissues, papillary and medullary thyroid carcinomas. *Endocrine*. 2019;65(3):623-629. https://doi.org/10.1007/s12020-019-01957-2.

Romei C, Ciampi R, Elisei R. A comprehensive overview of the role of the RET proto-oncogene in thyroid carcinoma. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(4):192-202. https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.11.

Roskoski R Jr, Sadeghi-Nejad A. Role of RET protein-tyrosine kinase inhibitors in the treatment RET-driven thyroid and lung cancers. *Pharmacol Res*. 2018;128:1-17. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.12.021.

Saito M, Ishigame T, Tsuta K, et al. A mouse model of KIF5B-RET fusion-dependent lung tumorigenesis. *Carcinogenesis*. 2014;35(11):2452-6. https://doi.org/10.1093/carcin/bgu158.

Santoro M, Moccia M, Federico G, Carlomagno F. RET Gene Fusions in Malignancies of the Thyroid and Other Tissues. *Genes (Basel).* 2020;11(4):424. https://doi.org/10.3390/genes11040424.

Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(7):621-30. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406470

Schlumberger M, Jarzab B, Cabanillas ME, et al. A Phase II Trial of the Multitargeted Tyrosine Kinase Inhibitor Lenvatinib (E7080) in Advanced Medullary Thyroid Cancer. *Clin Cancer Res*. 2016 Jan 1;22(1):44-53. http://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-1127.

[SEER] Surveillance, epidemiology, and end results program. Cancer stat facts: thyroid cancer. National Cancer Institute. Available at: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html. Accessed November 30, 2020.

Stransky N, Cerami E, Schalm S, et al. The landscape of kinase fusions in cancer. *Nat Commun.* 2014;5:4846. https://doi.org/10.1038/ncomms5846.

Subbiah V, Cote GJ. Advances in Targeting RET-Dependent Cancers. *Cancer Discov*. 2020 ;10(4):498-505. https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-19-1116.

Subbiah V, Velcheti V, Tuch 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.

Tahara M, Kiyota N, Yamazaki T, et al. Lenvatinib for Anaplastic Thyroid Cancer. *Front Oncol*. 2017;7:25. http://doi.org/10.3389/fonc.2017.00025.

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

Takahashi S, Kiyota N, Yamazaki T, et al. A Phase II study of the safety and efficacy of lenvatinib in patients with advanced thyroid cancer. *Future Oncol*. 2019;15(7):717-26. https://doi.org/10.2217/fon-2018-0557.

Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat Med*. 2012;18(3):378-81. https://doi.org/10.1038/nm.2658.

Wells SA Jr, Gosnell JE, Gagel RF, et al. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(5):767-72. https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.6604.

Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(2):134-41. https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.5040.

Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. Thyroid. 2015;25(6):567-610. https://doi.org/10.1089/thy.2014.0335.

Yoh K, Seto T, Satouchi M, et al. Vandetanib in patients with previously treated RET-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (LURET): an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5(1):42-50. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30322-8.

内野眞也.小児遺伝性髄様がんの発症前診断と甲状腺全摘の時期.最新医学 2013;68:1867-73.

甲状腺腫瘍診療ガイドライン作成委員会. 甲状腺腫瘍診療ガイドライン 2018. *日本内分泌・甲状腺外科学会雑誌*. 2018; 35 Suppl 3. Accessed November 30, 2020. http://jaes.umin.jp/pdf/guideline2018.pdf.

国立がん研究センター. 2018. がん情報サービス.甲状腺がん. Accessed February 4, 2020. https://ganjoho.jp/public/cancer/thyroid/index.html.

国立がん研究センター. がんの統計'19. April 17, 2020. Accessed August 13, 2020. https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/brochure/backnumber/2019_jp.html.

日本小児内分泌学会. 横断的標準身長・体重曲線. Accessed April 23, 2021. http://www.ac-square.co.jp/member/jspe/index.asp?patten_cd=12&page_no=51.