

審議結果報告書

令和 6 年 5 月 29 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] レットヴィモカプセル40mg、同カプセル80mg
[一 般 名] セルペルカチニブ
[申 請 者 名] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 令和 5 年10月20日

[審 議 結 果]

令和 6 年 5 月 24 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年とされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和6年5月13日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] レットヴィモカプセル 40 mg、同カプセル 80 mg
[一 般 名] セルペルカチニブ
[申 請 者] 日本イーライリリー株式会社
[申 請 年 月 日] 令和5年10月20日
[剤 形 ・ 含 量] 1カプセル中にセルペルカチニブ 40 mg 又は 80 mg を含有するカプセル剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R5 薬）第 583 号、令和5年9月15日付け医薬薬
審発 0915 第 4 号）
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の非小細胞肺癌及び甲状腺癌を除く *RET* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、骨端離開、骨成長の異常（骨端離開を除く）及び *RET* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍（非小細胞肺癌及び甲状腺癌を除く）に対する有効性について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

~~*RET* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌~~

~~*RET* 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌~~

RET 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍

RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌

（下線部追加、取消線部削除）

[用法及び用量]

—~~〈*RET* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉~~—

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

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

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

通常、12歳以上の小児には体表面積に合わせて次の投与量(セルペルカチニブとして1回約92 mg/m²)を1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

小児の用量

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

(取消線部削除)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 6 年 4 月 4 日

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

申請品目

[販 売 名] レットヴィモカプセル 40 mg、同カプセル 80 mg
[一 般 名] セルペルカチニブ
[申 請 者] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 10 月 20 日
[剤形・含量] 1 カプセル中にセルペルカチニブ 40 mg 又は 80 mg を含有するカプセル剤
[申請時の効能・効果]

RET 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

RET 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌

RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌

RET 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌（非小細胞肺癌及び甲状腺癌を除く）

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

＜*RET* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、*RET* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌（非小細胞肺癌及び甲状腺癌を除く）＞

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

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

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

通常、12 歳以上の小児には体表面積に合わせて次の投与量(セルペルカチニブとして 1 回約 92 mg/m²)を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

小児の用量

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

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	4
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	28
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	29

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

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

本邦において、本薬は、2021 年 9 月に「RET 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」、2022 年 2 月に「RET 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌」及び「RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

米国 Loxo Oncology 社により、RET 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍患者等を対象とした国際共同第 I / II 相試験（17001 試験）が 2017 年 5 月から実施された。

米国及び EU では、17001 試験を主要な試験成績としてそれぞれ 2022 年 5 月及び 11 月に NSCLC 及び甲状腺癌を除く¹⁾ RET 融合遺伝子陽性の固形腫瘍に対する承認申請が行われ、米国では 2022 年 9 月に以下の効能・効果にて承認され、EU では現在審査中である。なお、2024 年 2 月時点において、本薬は NSCLC 及び甲状腺癌を除く RET 融合遺伝子陽性の固形腫瘍に対して 5 カ国で承認されている。

- RETEVMO is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic solid tumors with a RET gene fusion that have progressed on or following prior systemic treatment or who have no satisfactory alternative treatment options. This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate and duration of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trial(s).

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

今般、17001 試験を主要な試験成績として、RET 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍に係る効能・効果及び用法・用量を追加する本薬の申請が行われた。

なお、本薬は、2023 年 9 月に「RET 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌（非小細胞肺癌及び甲状腺癌を除く）」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品（指定番号：（R5 薬）第 583 号）に指定されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

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

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

¹⁾ RET 融合遺伝子陽性の NSCLC 及び甲状腺癌に係る効能・効果は、米国では 2020 年 5 月、EU では 2021 年 2 月に承認されている。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。また、新たな「臨床薬理試験に関する資料」として 17001 試験成績等が提出され、機構は、本薬の PK 等に関する申請者の説明について、初回承認時に評価済みの内容と相違ないと判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す試験が提出された。なお、17001 試験の対象患者には、NSCLC 及び甲状腺癌も含まれ、*RET* 融合遺伝子以外の *RET* 遺伝子異常を有する固形腫瘍患者を対象としたコホートも設定されているものの、本申請においては、*RET* 融合遺伝子陽性の固形腫瘍（NSCLC 及び甲状腺癌を除く）患者に係る試験成績のみが提出された。

表 1 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数*1	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	17001 試験*2	I / II	<第 I 相パート> 進行固形癌患者 <第 II 相パート> ①コホート 1：化学療法歴のある <i>RET</i> 融合遺伝子陽性の進行固形腫瘍患者 ②コホート 2：化学療法歴のない <i>RET</i> 融合遺伝子陽性の進行固形腫瘍患者 ③コホート 5：コホート 1 又は 2 の対象患者に該当するものの、標的病変のない患者等	<第 I 相パート> 5 <第 II 相パート> 50 ①36 ② 2 ③12	<第 I 相パート> 本薬 20 mg を QD 又は 20、40、60、80、120、160、200 若しくは 240 mg を BID 経口投与 <第 II 相パート> 本薬 160 mg を BID 経口投与	有効性 安全性

*1：*RET* 融合遺伝子陽性の固形腫瘍（NSCLC 及び甲状腺癌を除く）、*2：本申請においては、第 I 相パートと第 II 相パートのコホート 1、2 及び 5 に登録された患者のうち、NSCLC 及び甲状腺癌を除く固形腫瘍の患者における検討結果が提出された。

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.2.1、5.3.5.2.2 : 17001 試験<2017 年 5 月～実施中 [データ カットオフ日 : 20 年 月 日、2023 年 1 月 13 日] >)

RET 融合遺伝子陽性²⁾ の進行固形腫瘍患者等を対象に、本薬の有効性、安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む 16 の国又は地域、80 施設で実施された。

本申請においては、第 I 相パートと第 II 相パートのコホート 1、2 及び 5 に登録された患者のうち、NSCLC 及び甲状腺癌を除く固形腫瘍の患者における検討結果が提出された。

第 I 相パートにおいては、進行固形腫瘍患者が対象とされ、第 II 相パートにおいてはコホートごとに以下の患者が対象とされた。

- コホート 1 : 化学療法歴³⁾ のある *RET* 融合遺伝子陽性の進行固形腫瘍患者
- コホート 2 : 化学療法歴のない *RET* 融合遺伝子陽性の進行固形腫瘍患者
- コホート 5 : *RET* 遺伝子異常を有する固形腫瘍患者のうち、(i) コホート 1 又は 2 の対象患者に該当するものの標的病変のない患者、(ii) 血漿循環由来 DNA において *RET* 融合遺伝子が認められたものの、腫瘍組織において当該融合遺伝子が認められなかった進行固形腫瘍患者等

用法・用量は、第 I 相パートでは本薬 20 mg を QD 又は 20、40、60、80、120、160、200 若しくは 240 mg を BID 経口投与、第 II 相パートでは本薬 160 mg を BID で経口投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

目標症例数について、NSCLC 及び甲状腺癌を含む固形腫瘍患者としてコホート 1 : 55 例⁴⁾、コホート 2 : 59 例⁵⁾ 及びコホート 5 : 最大 50 例⁶⁾ と設定されていたものの (20 年 月 日付け治験実施計画書第 版)、コホート 1 及び 2 の結果 (2020 年 3 月 30 日データカットオフ) に基づいて NSCLC 及び甲状腺癌に係る効能・効果で本薬が承認されたことを踏まえ、NSCLC 及び甲状腺癌を除く *RET* 融合遺伝子陽性の固形腫瘍を対象とした解析計画及び目標症例数 (約 40 例⁷⁾) が設定された (20 年 月 日付け統計解析計画書)。

本申請においては、以下の 2 つのデータカットオフに係る試験成績が提出されている。解析に至った経緯を考慮すると、いずれのデータカットオフ時点の成績も統計学的な解釈は困難であり、固形腫瘍に対するがん種横断的な有効性を検討する上では、より多くの患者が有効性の解析対象に含まれる試験成

²⁾ 第 II 相パートのコホート 1 及び 2 においては腫瘍組織検体を用いて PCR 法又は NGS 法によって判定された。第 I 相パート及び第 II 相パートのコホート 5 においては腫瘍組織検体又は血液検体を用いて PCR 法、NGS 法又は FISH 法によって判定された。

³⁾ 大腸癌ではフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法、膵癌ではフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤又はゲムシタピンを含む化学療法、乳癌ではアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤、タキサン系抗悪性腫瘍剤、HER2 標的療法若しくは内分泌療法又はその他の適切な標準的治療、その他のがん種では該当がん種における標準的な治療とされた。

⁴⁾ 化学療法歴のある切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対するラムシルマブとドセタキセルとの併用投与の奏効率 (Lancet 2014; 384: 665-73) を参考に、閾値奏効率を 30% とし、期待奏効率を 50% と仮定した場合に、奏効率の 95%CI の下限が上記の閾値を上回る確率が 85% となるように設定された。

⁵⁾ 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法 (PD-1/PD-L1 阻害剤を除く) の奏効率 (J Clin Oncol. 2008; 26: 3543-51、J Clin Oncol. 2013; 31: 4349-57 等) を参考に、閾値奏効率を 35% とし、期待奏効率を 55% と仮定した場合に、奏効率の 95%CI の下限が上記の閾値を上回る確率が 85% となるように設定された。

⁶⁾ 統計学的な仮説に基づいて設定されていない。

⁷⁾ がん化学療法後に増悪した進行固形癌患者に対する二次治療の奏効率 (Cancer Chemother Pharmacol 2013; 71: 1141-6、J Clin Oncol 2011; 29: 4286-93 等) を参考に、閾値奏効率を 20% とし、期待奏効率を 40% と仮定した場合に、奏効率の 95%CI の下限が上記の閾値を上回る確率が約 79% となるように設定された。

績に基づいて評価することが重要であると考えことから（7.R.2.1 参照）、本報告書では 2023 年 1 月 13 日データカットオフの結果を中心に記載する。

- 20██年██月██日：20██年██月██日付け統計解析計画書に基づき、有効性の解析対象となる第Ⅱ相パート（コホート 1、2 又は 5）に登録された患者及び第Ⅰ相パートに登録され第Ⅱ相パート（コホート 1、2 又は 5）の選択基準を満たす患者の合計が、40 例以上となった時点
- 2023 年 1 月 13 日：RET 融合遺伝子陽性の甲状腺癌の効能・効果に係る米国における承認時の post-marketing requirements において規定された RET 融合遺伝子陽性の甲状腺癌患者の目標症例数に到達した時点

①安全性の解析対象は、本薬を投与された RET 融合遺伝子陽性の固形腫瘍（NSCLC 及び甲状腺癌を除く）患者、②有効性の解析対象は、安全性の解析対象のうち本薬投与開始日から 6 カ月以上の観察期間がある患者⁸⁾とされ、それぞれ①55 例（第Ⅰ相パート：5 例、第Ⅱ相パートのコホート 1：36 例、コホート 2：2 例、コホート 5：12 例）（うち、日本人患者は 11 例（第Ⅱ相パートのコホート 1：8 例、コホート 5：3 例））、及び②52 例（第Ⅰ相パート：5 例、第Ⅱ相パートのコホート 1：33 例、コホート 2：2 例、コホート 5：12 例）（うち、日本人患者は安全性解析対象と同一）であった（2023 年 1 月 13 日データカットオフ）。

主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による奏効率（2023 年 1 月 13 日データカットオフ）は表 2 のとおりであった。

表 2 最良総合効果及び奏効率
(有効性の解析対象、RECIST ver.1.1、IRC 判定、2023 年 1 月 13 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)				
	有効性の解析対象全体	第Ⅰ相パート	第Ⅱ相パート		
	52 例	5 例	コホート 1 33 例	コホート 2 2 例	コホート 5 12 例 ^{*1}
CR	3 (5.8)	0	3 (9.1)	0	0
PR	20 (38.5)	2 (40.0)	16 (48.5)	0	2 (16.7)
SD	18 (34.6)	1 (20.0)	11 (33.3)	2 (100)	4 (33.3)
PD	4 (7.7)	1 (20.0)	1 (3.0)	0	2 (16.7)
NE	7 (13.5)	1 (20.0)	2 (6.1)	0	4 (33.3)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI ^{*2}])	23 (44.2 [30.5, 58.7])	2 (40.0 [5.3, 85.3])	19 (57.6 [39.2, 74.5])	0	2 (16.7 [2.1, 48.4])

*1：IRC によって測定可能病変なしと判断された患者 4 例を含む、*2：Clopper-Pearson 法

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、第Ⅰ相パートで 1/5 例 (20.0%)、第Ⅱ相パートのコホート 1 で 6/36 例 (16.7%)、コホート 5 で 2/12 例 (16.7%) に認められた（日本人患者における死亡は認められなかった）。疾患進行による死亡（第Ⅱ相パートのコホート 1：3 例、コホート 5：1 例）を除く患者の死因は、第Ⅰ相パートで新生物進行 1 例、第Ⅱ相パートのコホート 1 で門脈の閉塞/疾患進行、誤嚥及び呼吸困難各 1 例、コホート 5 で心停止 1 例であり、いずれも本薬との因果関係が否定された。

⁸⁾ 治験責任医師判定により奏効が認められた患者では、最初の奏効が認められた時点から、疾患進行若しくは死亡に至るか 6 カ月以上経過するまで観察することとされた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、NSCLC 及び甲状腺癌を除く *RET* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍に対する本薬の有効性及び安全性については、17001 試験の結果を中心に評価する方針とし、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）、「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」の一部改正について」（令和 3 年 12 月 10 日付け事務連絡）、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」（平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号）等を踏まえ、17001 試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、NSCLC 及び甲状腺癌を除く *RET* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍患者に対して、本薬投与の有効性は期待できると判断した。

7.R.2.1 有効性の解析時点について

機構は、NSCLC 及び甲状腺癌を除く *RET* 融合遺伝子陽性の固形腫瘍患者を対象とした 17001 試験の解析が 17001 試験の開始後に計画されたこと（7.1.1.1 参照）を踏まえ、解析時点の適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

17001 試験における本申請に係る有効性の解析対象における奏効率及び 95%CI の症例数集積に伴う推移は図 1 のとおりであり、20 年 月 日及び 2023 年 1 月 13 日のいずれのデータカットオフ時点においても奏効率 [95%CI] (%)（それぞれ 43.9 [28.5, 60.3] 及び 44.2 [30.5, 58.7]）に大きな変動はないことから、いずれの解析時点においても本薬の有効性を過大に評価している可能性は低いと考える（有効性の解析対象の患者数はそれぞれ 41 例及び 52 例）。

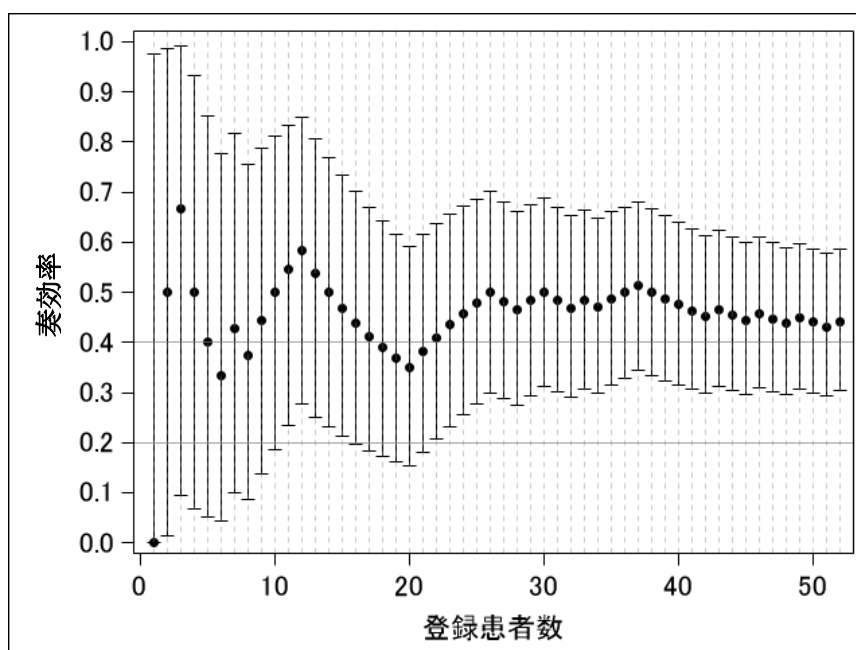


図 1 有効性の解析対象における奏効率の症例数集積に伴う推移（登録順）

機構が考察した内容は以下のとおりである。

17001 試験における NSCLC 及び甲状腺癌を除く *RET* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍患者を対象とした解析結果については、17001 試験の途中経過を確認した上で NSCLC 及び甲状腺癌を除く *RET* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍患者を対象とした解析が計画されたこと等から統計学的な解釈を行うことは困難と考える。

しかしながら、下記の点を考慮すると、2023 年 1 月 13 日データカットオフ時点の結果の臨床的意義を検討した上で、本薬の有効性について評価することは可能と判断した。

- 2023 年 1 月 13 日データカットオフ時点までの奏効率及び 95%CI に大きな変動はないこと
- 固形腫瘍に対するがん種横断的な有効性を検討する上では、より多くの患者が有効性の解析対象に含まれる試験成績に基づいて評価することが重要であると考えること

7.R.2.2 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、NSCLC 及び甲状腺癌を除く *RET* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍患者に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

進行・再発の固形腫瘍患者において、奏効が得られることにより、疾患進行に伴う臨床症状及び QOL の改善が期待できることが報告されていること（J Clin Oncol 2000; 18: 2395-405 等）から、17001 試験の主要評価項目として奏効率を設定した。

17001 試験の本申請に係る有効性の解析対象のうち第Ⅱ相パートの結果は表 2 のとおりであった。また、日本人患者 11 例における IRC 判定による奏効率 [95%CI] (%) は 63.6 [30.8, 89.1] (2023 年 1 月 13 日データカットオフ) であり、全体集団と明確に異なる傾向は認められなかった。

17001 試験の本申請に係る有効性の解析対象のうち第Ⅱ相パートのコホート 1 における IRC 判定による奏効率 [95%CI] (%) は、57.6 [39.2, 74.5] であり、各がん種における既存の二次治療の奏効率 (表 3) を概ね上回ったことから、臨床的に意義があると考ええる。

表 3 17001 試験に登録された各がん種における既存の二次治療の奏効率

がん種	治療薬	奏効率	文献
CRC	FOLFIRI+パニツマブ、FOLFOX+ベバシズマブ、FOLFIRI+ラムシルマブ、FOLFIRI+アフリベルセプト等	5.4～35.0%	J Clin Oncol 2010; 28: 4706-13、J Clin Oncol 2007; 25: 1539-44、Lancet Oncol 2015; 16: 499-508、Lancet Oncol 2013; 14: 29-37 等
乳癌	化学療法*1+ベバシズマブ、PTX、nab-PTX、S-1、カペシタビン、フルベストラン+アベマシクリブ	13～48.1%	J Clin Oncol 2011; 29: 4286-93、J Clin Oncol 2005; 23: 7794-803、Cancer Chemother Pharmacol 2015; 75: 1183-9、J Clin Oncol 2017; 35: 2875-84 等
膵癌	5FU+LV+nal-IRI、mFOLFIRINOX、ゲムシタビン+nab-PTX、S-1	10.6～25.0%	Lancet 2016; 387: 545-57、Pancreatolgy 2020; 20: 1519-25、Cancer Chemother Pharmacol 2009; 63: 313-9 等
胆道癌	S-1	7.5～22.7%	Invest New Drugs 2012; 30: 708-13 等
肉腫	トラベクテジン、パゾパニブ、エリブリン	4～8%*2	Lancet Oncol. 2015;16(4):406-16、Lancet 2012; 379: 1879-86、Lancet 2016; 387: 1629-37.
卵巣癌	PTX、ゲムシタビン、リポソーム化ドキソルビシン、PTX+CBDCA+ベバシズマブ等	15.7～78.7%	J Clin Oncol. 2003; 21: 2843-8、J Clin Oncol 2008; 26: 890-6、J Clin Oncol 2012; 30: 2039-45、Lancet Oncol 2017; 18: 779-91 等
小細胞肺癌	ノギテカン、アムルビシン、CDDP+ETP+IRI	17～84%	J Clin Oncol 2008; 26: 5401-6、J Clin Oncol 2011; 29: 287-93、Lancet Oncol 2016; 17: 1147-57 等
原発不明癌	ニボルマブ	22.2%*2	Ann Oncol 2022; 33: 216-26

*1: カペシタビン、ドセタキセル、PTX、nab-PTX、ゲムシタビン又はビノレルビン、*2: 二次治療以降の患者を対象とした成績を含む

甲状腺癌及びNSCLCを除く各がん種におけるRET融合遺伝子陽性の患者数は極めて少ないことから（表4及び表5）、臨床試験においてNSCLC及び甲状腺癌以外のがん種ごとに有効性を評価することには限界があるものの、17001試験の本申請に係る有効性の解析対象における、がん種別のRECIST ver.1.1に基づくIRC判定による奏効率は表6のとおりであり、複数例登録されたがん種では概ね奏効が認められた。

表4 C-CATデータベースで報告されている各がん種におけるRET融合遺伝子の陽性率（20 年 月 日検索）

がん種	RET 融合遺伝子の陽性率	がん種	RET 融合遺伝子の陽性率
甲状腺癌 (MTCを除く)	5.02%	中枢神経系/脳腫瘍	0.17%
NSCLC	1.81%	CRC	0.14%
肺神経内分泌腫瘍	0.48%	食道癌/胃癌	0.13%
肝癌	0.30%	原発不明癌	0.11%
皮膚癌 (悪性黒色腫を除く)	0.30%	膵癌	0.05%
		胆道癌	0.03%

表5 公表論文*で報告されている各がん種におけるRET融合遺伝子の陽性率

がん種	RET 融合遺伝子の陽性率	がん種	RET 融合遺伝子の陽性率
甲状腺乳頭癌	9.09%	結腸腺癌	0.18%
甲状腺癌	3.02%	上皮性卵巢癌	0.16%
唾液腺癌	1.79%	肝内胆管癌	0.15%
唾液腺導管癌	1.46%	高異型度漿液性卵巢癌	0.14%
甲状腺未分化癌	1.33%	膠芽腫	0.12%
唾液腺腺癌	1.24%	膵腺癌	0.11%
肺腺癌	1.14%	膵胆道癌	0.11%
肺異型カルチノイド	0.92%	膵癌	0.10%
肺大細胞癌	0.87%	肺扁平上皮癌	0.09%
結腸神経内分泌癌	0.72%	肺小細胞未分化癌	0.09%
肺肉腫様癌	0.70%	浸潤性乳管癌	0.09%
NSCLC	0.54%	食道腺癌	0.09%
肺腺扁平上皮癌	0.43%	膀胱移行上皮癌	0.07%
小腸腺癌	0.37%	乳癌	0.06%
原発不明癌	0.31%	漿液性卵巢癌	0.06%
肺大細胞神経内分泌癌	0.31%	胃腺癌	0.06%
膵島腫瘍	0.22%	原発不明悪性黒色腫	0.05%
原発不明腺癌	0.19%	前立腺腺癌	0.04%

* : NPJ Precis Oncol 2023; 7: 10

表 6 17001 試験に組み入れられたがん種別の最良総合効果及び奏効率
(有効性の解析対象、RECIST ver.1.1、IRC 判定、2023 年 1 月 13 日データカットオフ)

がん種	例数 52 例	最良総合効果					奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI ¹] (%))	
		CR	PR	SD	PD	NE		
CRC	13	0	4	7	2	0	4 (30.8 [9.1, 61.4])	
膀胱 ^{*2}	13	1	6	3	2	1	7 (53.8 [25.1, 80.8])	
唾液腺癌 ^{*3}	4	0	2	2	0	0	2 (50.0 [6.8, 93.2])	
肉腫 ^{*4}	3	0	1	2	0	0	1 (33.3 [0.8, 90.6])	
胆道癌 ^{*3}	3	0	1	1	0	1	1 (33.3 [0.8, 90.6])	
原発不明癌	3	0	1	2	0	0	1 (33.3 [0.8, 90.6])	
黄色肉芽腫 ^{*5}	2	0	0	0	0	2	0	
乳癌 ^{*3}	2	1	1	0	0	0	2 (100 [15.8, 100])	
皮膚癌 ^{*6}	2	0	1	0	0	1	1 (50.0 [1.3, 98.7])	
カルチノイド	1	0	1	0	0	0	1 (100 [2.5, 100])	
小腸癌	1	1	0	0	0	0	1 (100 [2.5, 100])	
直腸神経内分泌腫瘍 ^{*7}	1	0	0	0	0	1	0	
卵巣癌	1	0	1	0	0	0	1 (100 [2.5, 100])	
肺癌肉腫	1	0	0	0	0	1	0	
神経内分泌癌	1	0	1	0	0	0	1 (100 [2.5, 100])	
小細胞肺癌	1	0	0	1	0	0	0	

*1 : Clopper-Pearson 法、*2 : 本薬 80 mg BID で投与が開始された患者 1 例を含む、*3 : 測定可能病変のない患者 1 例を含む、*4 : 紡錘形細胞肉腫 (PR)、多形肉腫 (SD)、高悪性度胸部肉腫 (SD)、*5 : いずれも測定可能病変のない患者、*6 : 悪性黒色腫以外の皮膚癌 (詳細不明) (PR)、腺扁平上皮癌 (NE)、*7 : 本薬 120 mg BID で投与が開始された患者

RET 融合遺伝子陽性の黄色肉芽腫症について、17001 試験では 2 例が登録された。IRC 判定ではいずれも評価可能病変がないと判断され、最良総合効果は NE と判定されたものの、治験責任医師判定においてはいずれも測定可能病変なし、皮膚に非標的病変ありと判断され、最良総合効果は CR (奏効持続期間は 11.2 及び 39.5 カ月) と判定されていることから、本薬の RET 融合遺伝子陽性の黄色肉芽腫に対する有効性は示唆されていると考える。また、RET 融合遺伝子陽性の脳腫瘍について、17001 試験において RET 融合遺伝子陽性の原発性脳腫瘍患者は登録されなかったものの、ベースラインにおいて中枢神経系転移を有し IRC 判定による評価が可能であった患者が 3 例登録されており、当該患者の中枢神経系病変における IRC 判定による最良総合効果は PR 2 例⁹⁾、非 CR/非 PD 1 例¹⁰⁾であったことから、RET 融合遺伝子陽性の原発性脳腫瘍に対しても本薬の有効性は期待できると考える。

上記の臨床試験成績に加え、下記の点を考慮すると、17001 試験に組み入れられなかったがん種を含めて NSCLC 及び甲状腺癌を除く RET 融合遺伝子を有する固形腫瘍に対して本薬の有効性は期待できると考える。

- RET 遺伝子が染色体上で他の遺伝子と融合した場合には、RET 融合タンパクを介した MAPK 経路等のシグナル伝達経路がリガンド非依存的に活性化され、RET 融合遺伝子陽性の腫瘍細胞では細胞の過剰増殖等が引き起こされることが考えられていること (Nat Med 2012; 18: 378-81、Nat Rev Endocrinol 2016; 12: 192-202 等)
- 遺伝子の融合は腫瘍の形成における主要な原因の一つであり、RET 融合遺伝子陽性の NSCLC 及び甲状腺癌においては、RET 融合遺伝子が NSCLC 及び甲状腺癌の発癌に重要な原因遺伝子 (oncogenic driver) であると考えられていること (「令和 3 年 7 月 14 日付け審査報告書 レットヴィモカプセル 40 mg、同カプセル 80 mg」及び「令和 4 年 1 月 12 日付け審査報告書 レットヴィモカプセル 40

⁹⁾ カルチノイド及び原発不明癌各 1 例

¹⁰⁾ 結腸癌 1 例

mg、同カプセル 80 mg」参照)に加え、以下の報告等も考慮すると、あらゆる癌種で *RET* 融合遺伝子は癌のドライバーとして働いている可能性があると考えられること

- *MTI* 遺伝子のプロモーターを用いて *RFP-RET* 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、肝細胞癌、唾液腺癌、神経芽腫及び悪性黒色腫の形成が認められたこと (EMBO J 1991; 10: 3167-75 及び Br J Cancer 1993; 67: 504-7)
- H4 プロモーターを用いて *CCDC6-RET* 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、乳癌の形成が認められたこと (Oncogene 1996; 13: 2021-6)

なお、17001 試験の第 I 相パート又は第 II 相パートに登録された本申請に係る有効性の解析対象における RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による腫瘍径(標的病変)の最良変化率は図 2 のとおりであった。また、RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による奏効期間¹¹⁾の中央値 [95%CI] (カ月)は 37.2 [13.3, -]であった。

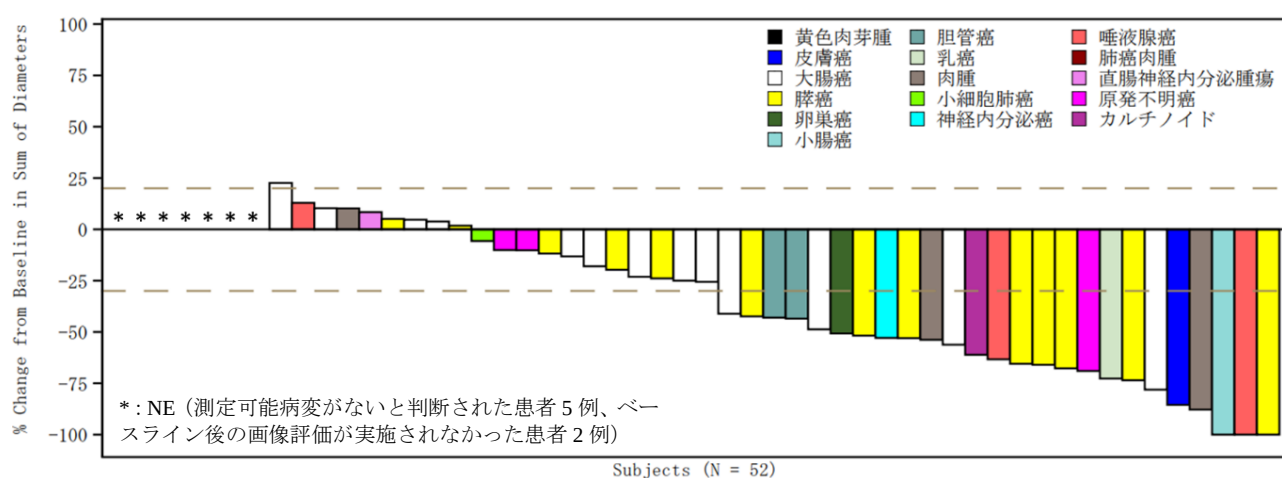


図 2 腫瘍径(標的病変)の最良変化率
(有効性の解析対象、RECIST ver.1.1、IRC 判定、2023 年 1 月 13 日データカットオフ)

化学療法歴のない患者に対する有効性について、申請者は以下のように説明している。

17001 試験に登録された患者の多くは化学療法歴のある患者であったものの、下記の点を考慮すると、化学療法歴のない患者において、化学療法歴のある患者と同等以上の有効性が期待される。

- 17001 試験における本申請に係る有効性の解析対象には、化学療法歴のない患者が合計 5 例組み入れられ、IRC 判定による奏効は認められていないものの(最良総合効果は SD 3 例、NE 2 例)、治験責任医師判定では CR 2 例¹²⁾、SD 3 例であったことから、化学療法歴のない患者に対する有効性が示唆されていると考えること
- *RET* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 及び根治切除不能な甲状腺癌において、本薬の奏効率は化学療法歴のある患者(奏効率 55.2 及び 50.0%)と比較して化学療法歴のない患者(奏効率 71.4 及び 100%)において高い傾向が認められたこと(「令和 3 年 7 月 14 日付け審査報告書」レ

¹¹⁾ 奏効 (CR 又は PR) が確定された患者において、最初に奏効 (CR 又は PR) が認められた時点から PD 又は死亡までのいずれか早い時点と定義され、PD 若しくは死亡のイベントが認められなかった場合、後治療を開始した場合又は、2 回連続で規定の画像評価が実施されず PD 若しくは死亡のイベントが認められた場合には、最終の画像評価時点を打ち切りとされた。

¹²⁾ 前述の黄色肉芽腫患者 2 例

ットヴィモカプセル 40 mg、同カプセル 80 mg」及び「令和 4 年 1 月 12 日付け審査報告書 レットヴィモカプセル 40 mg、同カプセル 80 mg」参照)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

17001 試験を主要な臨床試験とした NSCLC 及び甲状腺癌を除く *RET* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍患者における本薬の有効性の評価は、下記の点から限界がある。

- 真のエンドポイントである OS と奏効率との関係は明らかではなく、17001 試験の主要評価項目とされた奏効率の結果を基に、当該患者における本薬の延命効果に関する評価を行うことは困難であること
- 17001 試験における本申請に係る有効性の解析対象の結果について、統計学的な解釈は困難であること (7.R.2.1 参照)

しかしながら、上記の申請者の説明に加え、下記の点を考慮すると日本人患者も含め、NSCLC 及び甲状腺癌を除く *RET* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍患者に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

- 17001 試験のコホート 1 に登録された NSCLC 及び甲状腺癌を除く固形腫瘍患者における奏効率の結果は、各がん種に対する既存の二次治療の成績を概ね上回る結果であり、臨床的意義があると考ええること
- 化学療法歴のない患者に対する本薬の有効性に関する申請者の説明について、一定の理解は可能であること
- 17001 試験において、NSCLC 及び甲状腺癌を除く固形腫瘍の幅広いがん種で奏効が認められたこと
- 本薬は腫瘍細胞の増殖の本体 (oncogenic driver) である *RET* 融合遺伝子を標的とした薬剤であること
- 本薬の PK に明確な国内外差は認められていないこと (「令和 3 年 7 月 14 日付け審査報告書 レットヴィモカプセル 40 mg、同カプセル 80 mg」参照)

なお、化学療法歴のない患者に対する本薬投与については、本薬の臨床的位置付けも踏まえ、「7.R.4.1 本薬の投与対象、臨床的位置付け及び効能・効果について」において議論する。

7.R.3 安全性について (有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下に示す検討の結果、NSCLC 及び甲状腺癌を除く *RET* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時に注意が必要とされた事象 (肝機能障害、QT 間隔延長、過敏症、高血圧、ILD、出血及び骨成長の異常 (骨折を含む)) (「令和 4 年 1 月 12 日付け審査報告書 レットヴィモカプセル 40 mg、同カプセル 80 mg」参照) であると判断した。

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

7.R.3.1 本薬投与の安全性プロファイルについて

申請者は、17001 試験の本申請に係る安全性の解析対象において認められた安全性情報を基に、本薬投与の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

17001 試験の本申請に係る安全性の解析対象、かつ、本薬 160 mg BID で投与開始された患者における安全性の概要は表 7 のとおりであった。

表 7 安全性の概要 (17001 試験、本薬 160 mg BID で投与開始された患者)

	例数 (%)
	53 例
全有害事象	53 (100)
Grade 3 以上の有害事象	40 (75.5)
死亡に至った有害事象	4 (7.5)
重篤な有害事象	26 (49.1)
投与中止に至った有害事象	6 (11.3)
休薬に至った有害事象	28 (52.8)
減量に至った有害事象	19 (35.8)

17001 試験の本申請に係る安全性の解析対象、かつ、本薬 160 mg BID で投与開始された患者において、発現率の高かった有害事象は表 8 のとおりであった。発現率が 2%以上の死亡に至った有害事象、発現率が 5%以上の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 8 発現率の高かった有害事象
(17001 試験、本薬 160 mg BID で投与開始された患者)

PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)
	53 例
全 Grade の有害事象*1	
ALT 増加	24 (45.3)
AST 増加	20 (37.7)
下痢	17 (32.1)
口内乾燥	17 (32.1)
高血圧	17 (32.1)
腹痛	14 (26.4)
便秘	12 (22.6)
悪心	12 (22.6)
疲労	12 (22.6)
血中 ALP 増加	11 (20.8)
発熱	11 (20.8)
頭痛	11 (20.8)
Grade3 以上の有害事象*2	
高血圧	12 (22.6)
ALT 増加	10 (18.9)
AST 増加	6 (11.3)
血中 ALP 増加	5 (9.4)
低ナトリウム血症	4 (7.5)
腹痛	4 (7.5)
疲労	3 (5.7)
敗血症	3 (5.7)
貧血	3 (5.7)
重篤な有害事象*3	
腹痛	2 (3.8)
イレウス	2 (3.8)
悪心	2 (3.8)
肺塞栓症	2 (3.8)
発熱	2 (3.8)
敗血症	2 (3.8)

PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)
嘔吐	2 (3.8)
休薬に至った有害事象*2	
腹痛	4 (7.5)
ALT 増加	4 (7.5)
AST 増加	4 (7.5)
血中 ALP 増加	3 (5.7)
減量に至った有害事象*2	
ALT 増加	8 (15.1)
AST 増加	8 (15.1)

*1：発現率が 20%以上であった事象、*2：発現率が 5%以上であった事象、*3：発現率が 2%以上であった事象

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

①17001 試験の本申請に係る安全性解析対象のうち本薬 160 mg BID で投与開始された患者、②第Ⅱ相パートのコホート 1 及び 2 に登録された NSCLC 患者、並びに③第Ⅱ相パートのコホート 1～4¹³⁾ に登録された甲状腺癌（MTC を含む）患者における有害事象の発現状況を比較した結果は表 9 のとおりであった。また、上記②及び③のいずれと比較しても上記①で発現率が高かった有害事象は表 10 のとおりであった。なお、上記②及び③のいずれと比較しても上記①で発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 9 既承認の効能・効果の対象患者と比較した安全性の概要

	例数 (%)		
	①固形腫瘍 (NSCLC、甲状腺癌を除く) コホート 1、2 及び 5	②NSCLC コホート 1 及び 2	③甲状腺癌 (MTC を含む) コホート 1～4
	53 例	180 例	220 例
全有害事象	53 (100)	179 (99.4)	218 (99.1)
Grade 3 以上の有害事象	40 (75.5)	118 (65.6)	127 (57.7)
死亡に至った有害事象	4 (7.5)	6 (3.3)	3 (1.4)
重篤な有害事象	26 (49.1)	65 (36.1)	57 (25.9)
投与中止に至った有害事象	6 (11.3)	14 (7.8)	9 (4.1)
休薬に至った有害事象	28 (52.8)	84 (46.7)	83 (37.7)
減量に至った有害事象	19 (35.8)	77 (42.8)	60 (27.3)

¹³⁾ コホート 3 及び 4 にはそれぞれ以下の患者が登録された
 コホート 3：カボザンチニブ又はバンデタニブによる治療歴のある *RET* 遺伝子変異陽性の MTC 患者
 コホート 4：*RET* 阻害作用を有する TKI による治療歴のない *RET* 遺伝子変異陽性の MTC 患者

表 10 既承認の効能・効果の対象患者と比較して本申請の対象患者で発現率の高かった*有害事象

PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)		
	① 53 例	② 180 例	③ 220 例
全有害事象			
上腹部痛	8 (15.1)	9 (5.0)	9 (4.1)
Grade 3 以上の有害事象			
ALT 増加	10 (18.9)	23 (12.8)	16 (7.3)
血中 ALP 増加	5 (9.4)	4 (2.2)	1 (0.5)
腹痛	4 (7.5)	0	4 (1.8)
敗血症	3 (5.7)	0	1 (0.5)
本薬の休薬に至った有害事象			
腹痛	4 (7.5)	0	3 (1.4)
本薬の減量に至った有害事象			
AST 増加	8 (15.1)	14 (7.8)	8 (3.6)

*：全有害事象は 10%以上、それ以外は 5%以上高かった事象

さらに申請者は、17001 試験の本申請に係る安全性の解析対象のうち本薬 160 mg BID で投与開始された患者における安全性情報を基に、本薬投与の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

17001 試験の本申請に係る安全性解析対象のうち本薬 160 mg BID で投与開始された日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 11 のとおりであった。また、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象は、表 12 のとおりであった。なお、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 3% 以上高かった死亡に至った有害事象、日本人患者で発現率が 5%以上高く、かつ日本人患者において 2 例以上に認められた重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

表 11 日本人患者及び外国人患者における安全性の概要
(17001 試験、本薬 160 mg BID で投与開始された患者)

	例数 (%)	
	日本人患者 11 例	外国人患者 42 例
全有害事象	11 (100)	42 (100)
Grade 3 以上の有害事象	8 (72.7)	32 (76.2)
死亡に至った有害事象	0	4 (9.5)
重篤な有害事象	5 (45.5)	21 (50.0)
投与中止に至った有害事象	1 (9.1)	5 (11.9)
休薬に至った有害事象	7 (63.6)	21 (50.0)
減量に至った有害事象	7 (63.6)	12 (28.6)

表 12 外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象
(17001 試験、本薬 160 mg BID で投与開始された患者)

PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)	
	日本人患者 11 例	外国人患者 42 例
全 Grade の有害事象*1		
嘔吐	4 (36.4)	6 (14.3)
体重増加	4 (36.4)	3 (7.1)
蛋白尿	3 (27.3)	2 (4.8)
上咽頭炎	3 (27.3)	0
Grade 3 以上の有害事象*2		
ALT 増加	3 (27.3)	7 (16.7)
休薬に至った有害事象*2		
蛋白尿	2 (18.2)	0

*1：日本人患者で発現率が 20%以上高かった事象、*2：日本人患者で発現率が 5%以上高く、かつ日本人患者において 2 例以上に認められた事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

17001 試験の本申請に係る安全性の解析対象とされた患者において発現率が高かった有害事象、Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象については、本薬投与時に発現する可能性があり、注意する必要があるものの、大部分は既知の有害事象であった。また、17001 試験の本申請に係る安全性の解析対象の結果と既承認の効能・効果の承認時に評価された臨床試験の結果との比較において、重篤な有害事象等の発現率に明確な差異は認められていないことを考慮すると、引き続きがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の用量調節等の適切な対応がなされるのであれば、NSCLC 及び甲状腺癌を除く *RET* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍患者においても本薬投与は忍容可能と判断した。

さらに、日本人患者に対する本薬の投与経験は限られているものの、現時点で得られている情報から、日本人患者において特に注意が必要な有害事象は認められていないと判断した。

機構は、以下の項では、実施中の本薬の臨床試験等において小児患者で発現した骨端離開に着目して検討を行った。

7.R.3.2 骨端離開又は骨折

申請者は、本薬投与による骨端離開について、以下のように説明している。

骨端離開として、MedDRA PT の「骨端障害」、「骨端閉鎖遅延」、「骨端早期閉鎖」、「骨端離開」、「骨端炎」、「成長促進」、「成長障害」、「成長不全」、「成長遅延」、「骨発育異常」及び「骨障害」に該当する事象を集計した。

本薬を用いた 18 歳以下の患者を対象とした臨床試験等¹⁴⁾において、骨端離開の発現が認められた患者の詳細は、表 13 のとおりであった。なお、本薬の製造販売後の使用経験において、本薬投与による骨端離開は認められなかった。

表 13 骨端離開を発現した患者一覧

試験名等	年齢	性別	がん種	骨端離開のリスク因子	PT ^{*1}	部位	重篤性	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	外科的治療	本薬の処置	転帰
18036	1	女	MTC	大腿骨頭骨端離開の既往	骨端離開	大腿骨頭/片側 ^{*2}	有	3	169 ^{*3}	23	有	不変	回復
JZJB	1	女	MTC	甲状腺機能低下症、急成長期	骨端離開	大腿骨頭/片側	有	3	301	21	有	休薬	回復
コンパッショネートユース	1	女	MTC	甲状腺機能低下症、急成長期	骨端離開	大腿骨頭/両側	有	不明	583 以内 ^{*4}	21	有	不変	回復/後遺症

*1：MedDRA ver.25.0 (JZJB 試験)、MedDRA ver.22.0 (18036 試験)、*2：既往とは反対側、*3：当該時点の 2～3 週間前に歩行の異常が発現、*4：正確な投与開始日が不明

骨端離開のリスク因子として、肥満、男性、急成長期、家族歴、甲状腺機能低下症等の内分泌障害、放射線療法、化学療法、軽度外傷等が報告されている (Am Fam Physician 2017; 95: 779-84、BMC Endocr Disord 2017; 17: 59 等)。本薬を用いた臨床試験等において骨端離開が認められた小児患者の例数は限られており、また、骨端離開の発現要因として甲状腺機能低下症等の他の因子の影響も考えられるものの、以下の点等を考慮すると本薬投与と骨端離開の発現との関係は否定できないと考える。

- 一般人口における大腿骨頭骨端離開の発症率 (小児 10 万人あたり 1～10 人 (Clin Orthop Relat Res 2012; 470: 3432-8 等)) と比較して、本薬投与による発現率 (現時点までに臨床試験等において本薬が投与された小児患者は 47 例中 3 例) は高い傾向が認められること
- 幼若ラットを用いた毒性試験において骨端成長板の異常並び骨密度及び大腿骨長の減少が認められたこと (「令和 4 年 1 月 12 日付け審査報告書 レットヴィモカプセル 40 mg、同カプセル 80 mg」参照)

一般的な骨端離開の好発部は大腿骨頭であり、大腿骨頭骨端離開を発現した場合には臀部痛、歩行障害等が認められることが多いものの、大腿部痛及び膝関節痛のみが認められる場合もある旨が報告されている (J Pediatr Orthop 1999; 19: 455-60)。したがって、本薬投与中には骨端離開の可能性を考慮した問診、診察等を行い、早期発見により骨頭壊死等の合併症を防ぐことが重要と考える。

なお、骨端離開を除く骨折については、本薬を用いた 18 歳以下の患者を対象とした臨床試験又は製造販売後において、本薬との因果関係が否定されなかった重篤な事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与により一般人口と比較して高頻度に骨端離開が認められていること及び幼若動物を用いた本薬の毒性試験において関連する事象が認められていることを考慮すると、本薬投与は骨端離開のリスク

¹⁴⁾ 以下の臨床試験等が対象とされた

- RET 遺伝子異常を有する進行・再発の小児固形腫瘍患者 (生後 6 カ月以上 21 歳以下) を対象とした国際共同第 I / II 相試験 (18036 試験) (20 年 月 日データカットオフ)
- 17001 試験 (2023 年 1 月 13 日データカットオフ)
- 化学療法歴のない RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な MTC 患者 (12 歳以上) を対象とした国際共同第 III 相試験 (JZJB 試験) (20 年 月 日データカットオフ)
- コンパッショネートユース (20 年 月 日データカットオフ)

を増大させる可能性があると考え。また、本薬の臨床試験等において骨端離開を発現した上記3例はいずれも外科的処置を要していること等を考慮すると、本薬の投与に際して骨端離開の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における骨端離開の発現状況、重大な転帰に至ることを防止するためのモニタリング及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.4 効能・効果について

本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、本申請後に申請者よりそれぞれ以下のように設定する旨が説明された。

＜効能・効果＞（下線部追加、取消線部削除）

- ~~RET~~ 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC
- ~~RET~~ 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌
- RET 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍
- RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な MTC

＜効能・効果に関連する注意＞（下線部追加、取消線部削除）

〈~~RET~~ 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の固形腫瘍 (NSCLC)〉

(現行の内容から変更なし)

〈~~RET~~ 融合遺伝子陽性の根治切除不能な進行・再発の固形腫瘍 (甲状腺癌)〉

(現行の内容から変更なし)

〈RET 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍 (NSCLC 及び甲状腺癌を除く)〉

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設により、RET 融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。
- 本薬の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。ただし、一次治療において本薬以外に治療選択肢がないと判断される場合には慎重に検討し、適用を考慮すること。
- 臨床試験に組み入れられた患者の癌種等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

〈~~RET~~ 遺伝子変異陽性の根治切除不能な MTC〉

(現行の内容から変更なし)

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意の項を下記のように設定した上で、効能・効果を申請者の設定どおりとすることが適切と判断した。

＜効能・効果に関連する注意＞（下線部追加、取消線部削除）

〈~~RET~~ 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC〉

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

〈RET 融合遺伝子陽性の根治切除不能な進行・再発の甲状腺癌〉

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

〈RET 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍（NSCLC 及び甲状腺癌を除く）〉

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、RET 融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。
- 組織球症患者は本薬の投与対象となり得る。
- 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。
- 本薬の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な MTC〉

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

7.R.4.1 本薬の投与対象、臨床的位置付け及び効能・効果について

国内外の代表的な診療ガイドラインにおける、NSCLC 及び甲状腺癌を除く RET 融合遺伝子陽性の進行・再発の各がん種に対する本薬に係る記載内容は、表 14 のとおりであった。

表 14 国内外の代表的な診療ガイドラインにおける記載

がん種	診療ガイドライン	記載内容
膵癌	NCCN ガイドライン（膵腺癌）（v.1.2024）	RET 融合遺伝子を有する治療切除不能な膵腺癌患者において本薬は一次治療以降の選択肢の一つである。
結腸癌	NCCN ガイドライン（結腸癌）（v.4.2023）	RET 融合遺伝子を有する治療切除不能な進行・再発の結腸癌患者において本薬は二次治療以降の選択肢の一つである。
直腸癌	NCCN ガイドライン（直腸癌）（v.6.2023）	RET 融合遺伝子を有する治療切除不能な進行・再発の結腸癌患者において本薬は二次治療以降の選択肢の一つである。
小腸癌	NCCN ガイドライン（小腸腺癌）（v.1.2024）	RET 融合遺伝子を有する治療切除不能な進行・再発の小腸腺癌患者において本薬は二次治療以降の選択肢の一つである。
乳癌	NCCN ガイドライン（乳癌）（v.1.2024）	RET 融合遺伝子を有する手術不能又は再発乳癌患者において本薬は三次治療以降の選択肢の一つである。
胆道癌	NCCN ガイドライン（胆道癌）（v.3.2023）	RET 融合遺伝子を有する治療切除不能な胆道癌患者において本薬は一次治療以降の選択肢の一つである。
肝細胞癌	NCCN ガイドライン（肝細胞癌）（v.2.2023）	RET 融合遺伝子を有する切除不能な肝細胞癌患者において本薬は二次治療の選択肢の一つである。
胃癌	NCCN ガイドライン（胃癌）（v.2.2023）	RET 融合遺伝子を有する治療切除不能な進行・再発の胃癌患者において本薬は二次治療以降の選択肢の一つである。
食道癌	NCCN ガイドライン（食道癌）（v.3.2023）	RET 融合遺伝子を有する根治切除不能な進行・再発の食道癌患者において本薬は二次治療以降の選択肢の一つである。
唾液腺癌	NCCN ガイドライン（頭頸部癌）（v.2.2024）	RET 融合遺伝子を有する根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者において本薬は一次治療の選択肢の一つである。
神経内分泌癌	NCCN ガイドライン（神経内分泌腫瘍）（v.1.2023）	RET 融合遺伝子を有する切除不能な進行・再発の神経内分泌癌（肺以外）患者において本薬は前治療後に増悪した又は他に治療選択肢のない患者の選択肢の一つである。
卵巣癌	NCCN ガイドライン（卵巣癌）（v.1.2024）	RET 融合遺伝子を有する再発卵巣癌患者において本薬は選択肢の一つである。

がん種	診療ガイドライン	記載内容
子宮頸癌	NCCN ガイドライン（子宮頸癌）（v.1.2024）	<i>RET</i> 融合遺伝子を有する進行又は再発の子宮頸癌患者において本薬は二次治療以降の選択肢の一つである。
原発不明癌	NCCN ガイドライン（原発不明癌）（v.1.2024）	<i>RET</i> 融合遺伝子を有する原発不明癌患者において本薬は前治療後に増悪した又は他に治療選択肢のない患者の選択肢の一つである。
組織球症	NCCN ガイドライン（組織球症）（v.1.2023）	<i>RET</i> 融合遺伝子を有する複数臓器病変、肺病変又は中枢神経系病変を有するランゲルハンス細胞組織球症患者、有症状のエルドハイム・チェスター病患者、有症状かつ複数臓器病変を有する又は切除不能のロサイ・ドルフマン病患者において本薬は一次治療以降の選択肢の一つである。
悪性軟部肉腫	NCCN ガイドライン（悪性軟部肉腫）（v.3.2023）	<i>RET</i> 融合遺伝子を有する切除不能な進行・再発の悪性軟部肉腫患者において本薬は一次治療の選択肢の一つである。

申請者は、本薬の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

17001 試験において確認された本薬の有効性（7.R.2 参照）及び安全性（7.R.3 参照）を考慮すると、本薬は、化学療法歴のある *RET* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍患者（NSCLC 及び甲状腺癌を除く）に対する治療選択肢となると考える。また、本薬は化学療法歴のない患者に対して化学療法歴のある患者と同等以上の有効性を示すことが期待されること（7.R.2.2 参照）に加え、下記の点を踏まえると、化学療法歴のない *RET* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍患者（NSCLC 及び甲状腺癌を除く）患者に対しても本薬は治療選択肢となる可能性はあると考える。

- 17001 試験の本申請に係る有効性の解析対象における本薬の奏効率は、膵癌¹⁵⁾、胆道癌¹⁶⁾等の既存の一次治療と比較して良好又は同程度であったこと
- 原発不明癌、黄色肉芽腫、肺癌肉腫等、*RET* 融合遺伝子が認められるがん種において、標準的な治療が確立していないがん種もあること
- *RET* 融合遺伝子陽性の固形腫瘍患者における生存期間は *RET* 融合遺伝子陰性の固形腫瘍患者における生存期間よりも短い傾向があると報告されており（JCO Precis Oncol 2024; 8: e230033 及び Ann Oncol 2018; 29: 1394-401）、*RET* 融合遺伝子陽性の場合には既存治療の有効性が限定的であると考えること

しかしながら、化学療法歴のない NSCLC 又は甲状腺癌以外の固形腫瘍患者に対する臨床試験成績は限られていることから、一次治療における有効性及び安全性は確立していない旨、及び一次治療として本薬を用いることは慎重に検討する必要がある旨を注意喚起する。

また、手術の補助療法としての本薬投与の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、本薬投与の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起する。

さらに、本申請においては、主に奏効率の結果を基に本薬の有効性の評価が行われ、延命効果に関する情報が得られておらず、本薬以外の治療法の実施についても慎重に検討する必要があることから、本薬以外の治療の実施を慎重に検討した上で、適応患者の選択を行う旨を注意喚起する。

なお、17001 試験に組み入れられた黄色肉芽腫症は造血器由来の腫瘍である組織球症の一種であるが、腫瘍を形成し、切除の適応となる場合もある等、固形腫瘍の特徴を併せ持つことから、黄色肉芽腫症を含む組織球症を「固形腫瘍」に含めることは可能と考える。

¹⁵⁾ 既存治療の奏効率 23～31.6%（N Engl J Med 2011; 364: 1817-25 及び N Engl J Med 2013; 369: 1691-703）

¹⁶⁾ 既存治療の奏効率 26.1～41.5%（NEJM Evid 2022; 1: EVIDo2200015、J Hepatobiliary Pancreat Sci 2023; 30: 102-10、N Engl J Med 2010; 362: 1273-81 等）

以上より、17001試験における本申請に係る有効性及び安全性の結果を添付文書の臨床成績の項で情報提供し、効能・効果に関連する注意の項で下記の内容を注意喚起した上で、本申請に係る本薬の効能・効果を「RET融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍」と設定した。

- 本薬の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。ただし、一次治療において本薬以外に治療選択肢がないと判断される場合には慎重に検討し、適用を考慮すること。
- 臨床試験に組み入れられた患者の癌種等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬はNSCLC及び甲状腺癌に係る効能・効果で承認されており、NSCLC及び甲状腺癌を除くRET融合遺伝子陽性の固形腫瘍の患者は極めて少数であること（7.R.2.2参照）、既承認のがん種を除くRET融合遺伝子陽性の固形腫瘍の患者について臨床試験においてすべてのがん種でがん種ごとに本薬の有効性を評価することは困難であること等も考慮し、上記の申請者の説明を概ね了承した。

ただし、各がん種における標準的な治療の有無、当該治療の安全性プロファイル等を考慮した上で、本薬は化学療法歴のない患者における治療選択肢となる可能性があると考えことから、一次治療における有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起する必要性は低いと判断した。

また、黄色肉芽腫を含む組織球症を「固形腫瘍」に含める旨の申請者の説明について、一定の理解は可能であるものの、組織球症が固形腫瘍に含まれるとする解釈が一般的であるとはまでは言えないと考えことから、組織球症が本薬の投与対象となり得る旨を、効能・効果に関連する注意の項において注意喚起することが適切と判断した。

以上より、添付文書の臨床成績の項において、17001試験の本申請に係る有効性の解析対象におけるがん種ごとの奏効率の結果について情報提供した上で、本申請に係る本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、以下のように設定することが適切と判断した。

＜効能・効果＞

RET融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍

＜効能・効果に関連する注意＞

- 組織球症患者は本薬の投与対象となり得る。
- 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。
- 本薬の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

7.R.4.2 RET遺伝子検査について

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

17001 試験では、CLIA 等による認定を受けた検査機関等¹⁷⁾ で実施された腫瘍検体又は血液検体を用いた NGS 法、PCR 法又は FISH 法による検査結果に基づき、*RET* 融合遺伝子陽性と判定された患者が有効性及び安全性の解析対象とされた（7.1.1.1 参照）。

本薬のコンパニオン診断薬等として中外製薬株式会社により申請された「FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル」については、17001 試験の本申請に係る有効性の解析対象とされた患者の腫瘍組織検体を含む組織検体を用いた同等性試験の結果、17001 試験で用いられた検査法との良好な判定一致率が確認されたこと等から、本薬の有効性及び安全性が期待される患者集団を適切に特定可能であると考ええる。

また、17001 試験の有効性の解析対象のうち、腫瘍組織検体を用いて *RET* 融合遺伝子陽性が確認された患者及び「FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル」において *RET* 融合遺伝子陽性が確認された患者における奏効率は 47.8%（22/46 例）及び 62.5%（10/16 例）であり、全体集団における奏効率 44.2%（23/52 例）と明確に異なる傾向は認められなかった。

以上より、本薬の使用にあたっては「FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル」を用いて患者を選択することが適切であり、下記の内容を効能・効果に関連する注意の項で注意喚起する。

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

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

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

7.R.5 用法・用量について

今般の申請に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意は、以下のように設定する旨が、本申請後に申請者より説明された。

＜用法・用量＞（下線部追加、取消線部削除）

＜*RET* 融合遺伝子陽性の~~切除不能な~~進行・再発の固形腫瘍（NSCLC）＞

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

＜*RET* 融合遺伝子陽性の~~根治切除不能な~~甲状腺癌進行・再発の固形腫瘍（NSCLC を除く）、*RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌＞

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

通常、12 歳以上の小児には体表面積に合わせて次の投与量（セルペルカチニブとして 1 回約 92 mg/m²）を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

¹⁷⁾ CLIA、国際標準化機構/国際電気標準会議（International Organization for Standardization/ International Electrotechnical Commission : ISO/IEC）若しくは米国臨床病理医協会（College of American Pathologists : CAP）による認定を受けた検査機関又はこれらに準拠することが調査票等により確認された検査機関

小児の用量

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

＜用法・用量に関連する注意＞（変更なし）

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

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、用法・用量に関連する注意の項を申請者の設定どおりとした上で、本薬の用法・用量を下記のように設定することが適切と判断した。

＜用法・用量＞（取消線部削除）

~~＜RET 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC＞~~

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

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

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

通常、12 歳以上の小児には体表面積に合わせて次の投与量（セルペルカチニブとして 1 回約 92 mg/m²）を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

小児の用量

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

7.R.5.1 成人患者に対する本薬の用法・用量について

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

17001 試験の第 I 相パートにおける検討の結果、本薬の RP2D は 160 mg BID とされた（「令和 3 年 7 月 14 日付け審査報告書 レットヴィモカプセル 40 mg、同カプセル 80 mg」参照）。17001 試験の本申請に係る有効性の解析対象のうち、当該用法・用量で投与が開始された患者の奏効率 [95%CI] (%) は、46.0 [31.8, 60.7] であり、有効性の解析対象全体（表 2）と明確に異なる傾向は認められず、忍容可能な安全性プロファイルが示されたこと（7.R.3.1 参照）等から、17001 試験に基づく用量調節基準を設定した上で、本薬の成人患者に対する用法・用量を 160 mg BID と設定した。

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

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5.2 小児患者に対する本薬の用法・用量について

申請者は、本申請に係る小児患者に対する本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

17001 試験において、NSCLC 及び甲状腺癌を除く *RET* 融合遺伝子陽性の小児の固形腫瘍患者は組み入れられなかったものの、公表論文では、小児の唾液腺分泌癌、乳児筋線維腫症、紡錘形細胞腫瘍、脂肪線維腫症等において *RET* 融合遺伝子が認められた旨が報告されている (Head Neck Pathol 2021; 15: 796-802、Pediatr Blood Cancer 2017; 64: e26377、Histopathology 2020; 76: 1032-41 等)。下記の点等を考慮すると、甲状腺癌に対して既承認の 12 歳以上の小児患者に係る用法・用量 (92 mg/m² BID) 及び用量調節基準は、甲状腺癌以外の固形腫瘍に対しても適用できると考える。

- 12 歳以上の小児に本薬 92 mg/m² を BID 投与した際の本薬の曝露量は、成人患者に対して本薬 160 mg を BID 投与した際の曝露量と類似すると考えること (「令和 4 年 1 月 12 日付け審査報告書 レットヴィモカプセル 40 mg、同カプセル 80 mg」参照)
- 17001 試験において、*RET* 融合遺伝子陽性の甲状腺癌を含む種々のがん種に対して奏効が認められ、NSCLC 及び甲状腺癌を除く固形腫瘍患者と甲状腺癌患者との間で安全性プロファイルに明確な差異は認められなかったこと (7.R.2.2 及び 7.R.3.1)
- 17001 試験のデータセットを用いた母集団薬物動態解析の結果、甲状腺癌、MTC、NSCLC 及び固形腫瘍 (甲状腺癌、MTC 及び NSCLC を除く) 患者における本薬の定常状態 (第 8 日目) の曝露量は、表 15 のとおりであり、明確な差異は認められなかったこと
- 本薬は *RET* 融合遺伝子を標的とした薬剤であり、年齢に関わらず *RET* 融合遺伝子は癌のドライバーとして働いていると考えられること

表 15 甲状腺癌、MTC、NSCLC 及び固形腫瘍 (甲状腺癌、MTC 及び NSCLC を除く) 患者における本薬の曝露量

がん種	C _{max} (µg/mL)	AUC _{24h} (µg·h/mL)
甲状腺癌	3.32 (40)	59.6 (44)
MTC	2.75 (53)	46.5 (56)
NSCLC	3.42 (47)	60.5 (52)
固形腫瘍	2.79 (54)	46.4 (58)

幾何平均値 (幾何変動係数%)

なお、コンパッションネートユースにおいて、本薬が 92 mg/m² を BID 投与され、画像評価を入手可能であった *RET* 融合遺伝子陽性の進行・再発の小児固形腫瘍患者 2 例¹⁸⁾ のうち 1 例 (脂肪線維腫症、月齢 ■ カ月) で奏効 (IRC 判定の最良総合効果は PR) が認められた。

また、*RET* 遺伝子異常を有する進行・再発の小児固形腫瘍患者 (生後 6 カ月以上 21 歳以下) を対象に本薬 92 mg/m² BID 投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした国際共同第 I / II 相試験 (18036 試験) 及び製造販売後における小児患者における①有害事象の発現状況及び②曝露量について確認した結果は下記のとおりであり、*RET* 融合遺伝子陽性の小児固形腫瘍患者に対する 92 mg/m² BID 投与に関して問題は認められていないと考える。

① 有害事象の発現状況：

18036 試験の 20■ 年 ■ 月 ■ 日データカットオフ時点で本薬投与を受けた小児患者 27 例¹⁹⁾ における有害事象の発現状況について確認した結果、表 16 及び表 17 のとおりであった。

¹⁸⁾ 本薬の投与期間は脂肪線維腫症患者で約 15 カ月、乳児線維肉腫患者で約 21 カ月であった。

¹⁹⁾ *RET* 遺伝子変異陽性の MTC 14 例、*RET* 融合遺伝子陽性の甲状腺癌 10 例、*RET* 融合遺伝子陽性の悪性末梢神経鞘腫瘍 1 例、*RET* 遺伝子変異陽性の横紋筋肉腫 1 例、*RET* 遺伝子変異陽性の骨肉腫 1 例。

表 16 18036 試験の小児固形腫瘍患者及び 17001 試験の成人固形腫瘍患者の安全性の概要

	例数 (%)	
	小児患者 18036 試験 92 mg/m ² BID 27 例	成人患者* 17001 試験 160 mg BID 453 例
全有害事象	26 (96.3)	450 (99.3)
Grade 3 以上の有害事象	11 (40.7)	285 (62.9)
死亡に至った有害事象	0	13 (2.9)
重篤な有害事象	6 (22.2)	148 (32.7)
投与中止に至った有害事象	1 (3.7)	29 (6.4)
休薬に至った有害事象	6 (22.2)	195 (43.0)
減量に至った有害事象	4 (14.8)	156 (34.4)

* : 17001 試験において本薬 160 mg BID で投与開始された、本申請に係る安全性解析対象患者、第Ⅱ相パートのコホート 1 及び 2 に登録された NSCLC 患者、並びに第Ⅱ相パートのコホート 1~4 に登録された甲状腺癌（MTC を含む）患者の併合集団

表 17 18036 試験の小児固形腫瘍患者の安全性の概要

	例数 (%)		
	2 歳以上 12 歳未満 6 例	12 歳以上 18 歳未満 15 例	18 歳以上 6 例
全有害事象	5 (83.3)	15 (100)	6 (100)
Grade 3 以上の有害事象	3 (50.0)	7 (46.7)	1 (16.7)
死亡に至った有害事象	0	0	0
重篤な有害事象	3 (50.0)	3 (20.0)	0
投与中止に至った有害事象	0	0	1 (16.7)
休薬に至った有害事象	2 (33.3)	3 (20.0)	1 (16.7)
減量に至った有害事象	1 (16.7)	3 (20.0)	0

18036 試験で本薬投与を受けた小児固形腫瘍患者において、30%以上に認められた全 Grade の有害事象は下痢（40.7%）及び頭痛（33.3%）であった。同様に、2 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は、便秘、好中球数減少、嘔吐及び体重増加各 2 例、2 例以上に認められた休薬に至った有害事象は好中球数減少 2 例、2 例に認められた減量に至った有害事象は好中球減少症 2 例であった。2 例以上に認められた死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

また、2023 年 9 月 30 日時点で国内外の製造販売後の使用において、18 歳未満の患者 11 例（日本人 1 例を含む）の有害事象が報告され、2 例以上の報告のあった事象は血中カルシウム増加及び COVID-19 であった。報告された死亡に至った有害事象は脳幹神経膠腫 1 例であり本薬との因果関係が否定された。報告された重篤な有害事象は脳幹神経膠腫、憩室、骨端離開及び体重増加各 1 例であり、このうち、体重増加 1 例は本薬との因果関係は否定されなかった。なお、日本人患者 1 例（1 歳、MTC、120 mg BID で投与開始）に認められた有害事象は、Grade 1 の腎機能障害及び Grade 1 の肝機能障害であった。

② 曝露量：

18036 試験の中間解析（20■年■月■日データカットオフ）の結果、本薬 92 mg/m² を BID 投与した 12 歳以上の小児患者における本薬の曝露量²⁰⁾ は、17001 試験において成人患者に本薬 160 mg を BID 投与した場合と同程度²¹⁾ であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、上記の申請者の説明に加え、NSCLC 及び甲状腺癌を除く固形腫瘍患者と NSCLC 患者との間で本薬の安全性プロファイル及び曝露量に明確な差異が認められなかったことを考慮すると（表 9 及び表 15）、NSCLC に係る用法・用量をその他の固形腫瘍と分けて成人に限定して設定する必要性は低いと考えることから、甲状腺癌に対して既承認の 12 歳以上の小児患者に係る用法・用量（92 mg/m² BID）を、NSCLC を含む固形腫瘍に対して設定することが適切と判断した。また、申請者の説明に含まれる 18036 試験は実施中であり、現時点で得られているのは予備的な検討結果であること等を考慮すると、当該試験において得られる情報は、小児患者に対する本薬の用法・用量の適切性を確認する上で重要と考える。したがって、引き続き当該情報を収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

NSCLC 及び甲状腺癌を除く *RET* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍に対する本薬投与について、既承認の効能・効果との間で、安全性プロファイルに明確な差異は認められていないと考える（7.R.3 参照）。しかしながら、下記の点を踏まえ、以下の①及び②の製造販売後調査の実施を計画している。

- ・ 幼若ラット等を用いた本薬の毒性試験において、骨端成長板の異常が認められたこと（「令和 4 年 1 月 12 日付け審査報告書 レットヴィモカプセル 40 mg、同カプセル 80 mg」参照）
- ・ 本薬の臨床試験等において、小児患者で骨端離開が認められたこと（7.R.3.2 参照）
- ・ 臨床試験において組み入れられていないがん種や、臨床試験における検討例数が限られているがん種が投与対象となり得ること

① 固形腫瘍に対する有効性及び骨成長の異常に関する製造販売後調査（全例調査）

- ・ 安全性検討事項：骨成長の異常（骨折を含む）
- ・ 有効性に関する検討事項：使用実態下における *RET* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍（NSCLC 及び甲状腺癌を除く）に対する有効性
- ・ 調査予定症例数：17001 試験における奏効率を考慮し、28 例
- ・ 観察期間：17001 試験における奏効が得られるまでの期間等を考慮し、本薬投与開始から 1 年

② 小児患者における骨成長に対する長期的な影響を検討する製造販売後調査²²⁾

²⁰⁾ 18036 試験において、本薬 92 mg/m² を BID 投与された 12 歳以上 18 歳未満の 13 例における第 8 日目の本薬の C_{max} (µg/mL) 及び AUC_{24h} (µg・h/mL) の幾何平均値（幾何変動係数%）は、3.62 (30) 及び 55.5 (34) であった。

²¹⁾ 17001 試験（20■年■月■日データカットオフ）において、本薬 160 mg を BID 投与された 646 例における第 8 日目の本薬の C_{max} (µg/mL) 及び AUC_{24h} (µg・h/mL) の幾何平均値（幾何変動係数%）は、3.06 (51) 及び 53.0 (55) であった。

²²⁾ 既承認の *RET* 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌及び *RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な MTC の小児患者を対象とした調査と同一の調査に登録する。

- 安全性検討事項：骨成長の異常（骨折を含む）
- 調査予定症例数：本薬の投与対象となる小児患者数は極めて限られることから、調査予定症例数は設定せず、本申請に対する承認取得から7年の間に本薬が投与される可能な限り全症例
- 観察期間：可能な限り観察継続が可能な期間として、本申請に対する承認取得から8年

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点を踏まえ、小児患者に対する安全性並びに成人及び小児の NSCLC 及び甲状腺癌を除く RET 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍患者に対する有効性の検討を目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。

- 小児患者に対する本薬の投与経験は限られており、骨成長に対する長期的な影響は不明であること
- RET 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍について、臨床試験において組み入れられていないがん種や、臨床試験における検討例数が限られているがん種に対する本薬の有効性に関する情報を収集することは重要と考えること

また、上記①及び②の調査について、それぞれ下記のように判断した。

- ① 本薬の NSCLC 及び甲状腺癌を除く固形腫瘍に対する有効性及び安全性について一定の検討がなされていることから（7.R.2、7.R.3 参照）、本調査を全例調査として実施する必要性は低い。安全性検討事項、有効性に関する検討事項及び観察期間に関しては、申請者の計画した内容で差し支えないものの、調査予定症例数に関しては、様々ながん種における情報を収集できるように、がん種の偏りなく登録されるよう検討すべきである。
- ② 安全性検討事項、調査予定症例数及び観察期間に関して、申請者の計画した内容で差し支えない。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.2.1 国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（17001 試験）

7.2.1.1 第Ⅰ相パート

有害事象は 5/5 例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 4/5 例（80.0%）に認められた。

2 例以上に認められた有害事象は、ALT 増加及び腹痛各 3 例（60.0%）、AST 増加、体重増加、関節痛及び血小板減少症各 2 例（40.0%）であった。

重篤な有害事象は 3/5 例（60.0%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 1/5 例（20.0%）に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

7.2.1.2 第Ⅱ相パート

有害事象はコホート 1 で 36/36 例（100%）、コホート 2 で 2/2 例（100%）、コホート 5 で 12/12 例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はコホート 1 で 35/36 例（97.2%）、

コホート 2 で 2/2 例（100%）、コホート 5 で 9/12 例（75.0%）に認められた。いずれかのコホートで 2 例以上かつ発現率が 20%以上の有害事象は、表 18 のとおりであった。

**表 18 いずれかのコホートで 2 例以上かつ発現率が 20%以上の有害事象
(17001 試験、2023 年 1 月 13 日データカットオフ)**

SOC PT (MedDRA Ver.21.0)	例数 (%)					
	コホート 1 36 例		コホート 2 2 例		コホート 5 12 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	36 (100)	25 (69.4)	2 (100)	2 (100)	12 (100)	10 (83.3)
胃腸障害						
下痢	13 (36.1)	0	0	0	4 (33.3)	2 (16.7)
口内乾燥	11 (30.6)	0	2 (100)	0	4 (33.3)	0
腹痛	9 (25.0)	2 (5.6)	1 (50.0)	0	3 (25.0)	1 (8.3)
悪心	9 (25.0)	1 (2.8)	1 (50.0)	0	2 (16.7)	1 (8.3)
嘔吐	9 (25.0)	1 (2.8)	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)
便秘	7 (19.4)	0	1 (50.0)	0	3 (25.0)	0
胃食道逆流性疾患	1 (2.8)	0	0	0	3 (25.0)	0
臨床検査						
ALT 増加	18 (50.0)	8 (22.2)	2 (100)	1 (50.0)	2 (16.7)	1 (8.3)
AST 増加	17 (47.2)	5 (13.9)	1 (50.0)	1 (50.0)	0	0
体重減少	2 (5.6)	0	0	0	3 (25.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
発熱	9 (25.0)	0	1 (50.0)	0	1 (8.3)	0
疲労	8 (22.2)	2 (5.6)	1 (50.0)	1 (50.0)	3 (25.0)	0
悪寒	3 (8.3)	0	2 (100)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
呼吸困難	8 (22.2)	1 (2.8)	0	0	1 (8.3)	0
咳嗽	1 (2.8)	0	2 (100)	0	2 (16.7)	0
神経系障害						
頭痛	7 (19.4)	0	2 (100)	0	1 (8.3)	0
血管障害						
高血圧	9 (25.0)	6 (16.7)	0	0	7 (58.3)	5 (41.7)
精神障害						
不眠症	5 (13.9)	0	2 (100)	0	2 (16.7)	0

重篤な有害事象はコホート 1 で 18/36 例（50.0%）、コホート 2 で 1/2 例（50.0%）、コホート 5 で 4/12 例（33.3%）に認められた。各コホートで 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、コホート 1 で腹痛、イレウス、肺塞栓症及び発熱各 2 例（5.6%）であった（コホート 2 及び 5 は該当なし）。

本薬の投与中止に至った有害事象はコホート 1 で 3/36 例（8.3%）、コホート 5 で 2/12 例（16.7%）で認められた（コホート 2 は該当なし）。いずれかのコホートで 2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添

付すべき資料（CTD 5.3.5.2.2）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、非小細胞肺癌及び甲状腺癌を除く *RET* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍に対する本品目の有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は *RET* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また機構は、本品目の効能・効果、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告 (2)

令和 6 年 5 月 10 日

申請品目

[販 売 名] レットヴィモカプセル 40 mg、同カプセル 80 mg
[一 般 名] セルペルカチニブ
[申 請 者] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 10 月 20 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、17001 試験の NSCLC 及び甲状腺癌を除く固形腫瘍患者を対象とした解析は、17001 試験の途中経過を確認した上で計画されたこと等から、当該解析結果について統計学的な解釈を行うことは困難であるものの、2023 年 1 月 13 日データカットオフ時点の結果の臨床的意義を検討した上で、本薬の有効性について評価することは可能と判断した。

また、機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、下記の点等から、NSCLC 及び甲状腺癌を除く *RET* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍患者に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

- 17001 試験のコホート 1 に登録された NSCLC 及び甲状腺癌を除く固形腫瘍患者における奏効率の結果は、各がん種に対する既存の二次治療の成績を概ね上回る結果であり、臨床的意義があると考えること
- 17001 試験に登録された患者の多くは化学療法歴のある患者であったものの、以下の点を考慮すると、化学療法歴のない患者においても本薬の有効性は期待できると考えること
 - 17001 試験に組み入れられた化学療法歴のない患者 5 例において、独立評価委員会判定による奏効は認められていないものの、治験責任医師判定では 2 例に奏効が認められたこと
 - 既承認の効能・効果である *RET* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 及び根治切除不能な甲状腺癌において、本薬の奏効率は化学療法歴のある患者と比較して化学療法歴のない患者において高い傾向が認められたこと
- 17001 試験において、NSCLC 及び甲状腺癌を除く固形腫瘍の幅広いがん種で奏効が認められたこと
- 本薬は腫瘍細胞の増殖の本体 (oncogenic driver) である *RET* 融合遺伝子を標的とした薬剤であること

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、NSCLC 及び甲状腺癌を除く *RET* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時に注意が必要とされた下記の事象であると判断した。

- 肝機能障害、QT 間隔延長、過敏症、高血圧、ILD、出血及び骨成長の異常（骨折を含む）

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

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告（1）の「7.R.4 効能・効果について」の項における検討の結果、添付文書の臨床成績の項において、17001 試験の本申請に係る有効性の解析対象におけるがん種ごとの奏効率の結果について情報提供した上で、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、以下のように設定することが適切と判断した。

＜効能・効果＞

RET 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍

RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌

＜効能・効果に関連する注意＞

〈*RET* 融合遺伝子陽性の進行・再発の非小細胞肺癌〉

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

〈*RET* 融合遺伝子陽性の進行・再発の甲状腺癌〉

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

〈*RET* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍（NSCLC 及び甲状腺癌を除く）〉

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*RET* 融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。
- 組織球症患者は本薬の投与対象となり得る。
- 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有

効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

- 本薬の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な MTC〉

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

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、以下のように設定することが適切と判断した。

＜用法・用量＞

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

通常、12歳以上の小児には体表面積に合わせて次の投与量(セルペルカチニブとして1回約 92 mg/m²)を1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

小児の用量

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

＜用法・用量に関連する注意＞

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 副作用発現時における本薬の休薬・減量・中止の目安について（現行の内容と同一）

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後調査について、以下の①及び②のように計画している。

- ① 固形腫瘍に対する有効性及び骨成長の異常に関する製造販売後調査（全例調査）

- 安全性検討事項：骨成長の異常（骨折を含む）
 - 有効性に関する検討事項：使用実態下における *RET* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍（NSCLC 及び甲状腺癌を除く）に対する有効性
 - 調査予定症例数：17001 試験における奏効率を考慮し、28 例
 - 観察期間：17001 試験における奏効が得られるまでの期間等を考慮し、本薬投与開始から 1 年
- ② 小児患者における骨成長に対する長期的な影響を検討する製造販売後調査²³⁾
- 安全性検討事項：骨成長の異常（骨折を含む）
 - 調査予定症例数：本薬の投与対象となる小児患者数は極めて限られることから、調査予定症例数は設定せず、本申請に対する承認取得から 7 年の間に本薬が投与される可能な限り全症例
 - 観察期間：可能な限り観察継続が可能な期間として、本申請に対する承認取得から 8 年

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、以下の理由から、成人及び小児の非小細胞肺癌及び甲状腺癌を除く *RET* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍患者に対する有効性及び小児患者に対する安全性の検討を目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。

- *RET* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍について、臨床試験において組み入れられていないがん種や、臨床試験における検討例数が限られているがん種に対する本薬の有効性に関する情報を収集することは重要と考えること
- 小児患者に対する本薬の投与経験は限られており、骨成長に対する長期的な影響は不明であること

また、上記①及び②の調査の実施計画について、それぞれ以下のように判断した。

- ① 固形腫瘍に対する有効性及び骨成長の異常に関する製造販売後調査
- 本薬の非小細胞肺癌及び甲状腺癌を除く固形腫瘍に対する有効性及び安全性について一定の検討がなされていることから、本調査を全例調査として実施する必要性は低い。
 - 安全性検討事項、有効性に関する検討事項及び観察期間について、申請者の計画した内容で差し支えない。
 - 調査予定症例数について、様々ながん種における情報を収集できるように、がん種の偏りなく登録されるよう再検討する必要がある。
- ② 小児患者における骨成長に対する長期的な影響を検討する製造販売後調査
- 安全性検討事項、調査予定症例数及び観察期間について、申請者の計画した内容で差し支えない。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の検討を踏まえ、製造販売後調査の実施計画書を再検討するよう申請者に提示し、申請者は以下のように回答した。

- 上記①の調査について、NSCLC 及び甲状腺癌を除く *RET* 融合遺伝子陽性の患者は極めて限られることから、様々ながん種における情報を収集するために、製造販売後の一定期間は本薬が投与された

²³⁾ 既承認の *RET* 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌及び *RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な MTC の小児患者を対象とした調査と同一の調査に登録する。

患者全例を対象とする調査を実施することとし、17001 試験において登録されなかった下記のがん種についても登録が見込まれる調査予定症例数として、28 例を設定する。

➤ 胃癌、食道癌、中枢神経系腫瘍、肝細胞癌

機構は、申請者の回答を了解した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 19 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 20、21 及び 22 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 19 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- 肝機能障害 - QT 間隔延長 - 過敏症 - 高血圧 - 間質性肺疾患 - 骨端離開	- 出血 - 骨成長の異常（骨端離開を除く） - 胚・胎児毒性 - 肝機能障害を有する患者における安全性	該当なし
有効性に関する検討事項		
使用実態下における <u>RET</u> 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍（NSCLC 及び甲状腺癌を除く）に対する有効性		

下線：本申請において変更又は追加する事項

表 20 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<u>RET</u> 融合遺伝子陽性の切除不能な NSCLC 患者を対象とした使用成績調査 <u>RET</u> 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌、<u>RET</u> 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌患者を対象とした使用成績調査 <u>RET</u> 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍（NSCLC 及び甲状腺癌を除く）患者を対象とした使用成績調査 <u>小児患者を対象とした使用成績調査</u>	<u>RET</u> 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍（NSCLC 及び甲状腺癌を除く）患者を対象とした使用成績調査	<u>医療従事者向け資材の作成及び提供</u>

下線：今般追加する効能・効果及び用法・用量に対して実施予定の活動

表 21 固形腫瘍に対する有効性及び骨成長の異常に関する使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本薬の①成人及び小児患者での有効性の検討、並びに②小児患者での骨成長の異常に関する安全性情報の把握
調査方法	全例調査方式
対象患者	NSCLC 及び甲状腺癌を除く <u>RET</u> 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍患者
観察期間	1 年間
予定症例数	28 例
主な調査項目	安全性検討事項：小児患者における骨端離開、骨成長の異常（骨端離開を除く） 有効性に関する検討事項：使用実態下での有効性 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、がん種、病期分類、身長、体重、既往歴、合併症、前治療歴等）、本薬の投与状況等

表 22 小児患者における骨成長に対する長期的な影響を検討する使用成績調査計画*1の骨子（案）

目 的	小児患者における骨成長の異常に関する安全性情報の把握
調査方法	連続登録方式
対象患者	本薬が投与された小児患者
観察期間	本薬投与開始*2から本申請に対する承認取得後 8 年まで
予定症例数	本申請に対する承認取得後 7 年までに本薬が投与された小児患者のうち可能な限り全症例（他の使用成績調査に組み入れられた小児患者も含む）
主な調査項目	安全性検討事項：骨端離開、骨成長の異常（骨端離開を除く） 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、身長、体重、体表面積、既往歴、合併症、前治療歴等）、本薬の投与状況等

*1：本薬が投与された小児患者を対象に実施中の調査の安全性検討事項を、「骨成長の異常（骨折を含む）」から「骨端離開、骨成長の異常（骨端離開を除く）」に変更して実施する、*2：RET 融合遺伝子陽性の切除不能な NSCLC 患者を対象とした使用成績調査、RET 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌、RET 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌患者を対象とした使用成績調査又は RET 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍患者を対象とした使用成績調査に組み入れられた小児患者については、当該調査の観察期間の終了後に本調査に登録する。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本薬は「RET 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌（非小細胞肺癌及び甲状腺癌を除く）」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されていること等から、今回追加される効能・効果に対して本薬の再審査期間は 10 年と設定することが適切と判断する。

[効能又は効果]（下線部追加、取消線部削除）

RET 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

RET 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌

RET 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍

RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌

[用法及び用量]（取消線部削除）

—〈RET 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉—

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

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

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

通常、12 歳以上の小児には体表面積に合わせて次の投与量（セルペルカチニブとして 1 回約 92 mg/m²）を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

小児の用量

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

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告]（変更なし）

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

[禁忌]（変更なし）

本剤の成分に対しアナフィラキシー等の重篤な過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意]（下線部追加、取消線部削除）

〈RET 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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

〈RET 融合遺伝子陽性の根治切除不能な進行・再発の甲状腺癌〉

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

〈RET 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍（非小細胞肺癌及び甲状腺癌を除く）〉

6. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、RET 融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。
7. 組織球症患者は本剤の投与対象となり得る。
8. 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。
9. 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌〉

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

[用法・用量に関連する注意] (変更なし)

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

【成人の場合】本剤の減量の目安

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

【小児の場合】本剤の減量の目安

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

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

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度*	処置
ALT 又は AST 増加	グレード 3 又は 4	• グレード 1 以下に回復するまで休薬し、回復後は 2 段階減量して投与再開できる。 • 再開後に 2 週間以上再発しない場合には、1 段階増量することができる。更に 4 週間以上再発しない場合には、もう 1 段階増量することができる。 • 減量した用量で投与中に再発した場合には、中止する。
QT 間隔延長	QTc 間隔 > 500 msec	• QTc 間隔 < 470 msec に回復するまで休薬し、回復後は 1 段階減量して投与再開できる。 • 2 段階減量した用量で投与中に再発した場合には、中止する。
	重篤な不整脈を疑う所見や症状が認められた場合	• 中止する。
高血圧	グレード 3 又は 4	• 回復するまで休薬し、回復後は 1 段階減量して投与再開できる。
過敏症（アナフィラキシー等の重篤な過敏症を除く）	グレード 1～4	• 回復するまで休薬し、副腎皮質ステロイドの全身投与を考慮する。回復後は副腎皮質ステロイドを併用しながら 3 段階減量して投与再開できる。 • 再開後に 7 日以上再発しない場合には、1 段階ずつ発現時の用量まで増量できる。増量後に 7 日以上再発しない場合には、副腎皮質ステロイドを漸減する。
間質性肺疾患	グレード 2	• 回復するまで休薬し、回復後は 1 段階減量して投与再開できる。
	グレード 3 又は 4	• 中止する。
上記以外の副作用	グレード 3 又は 4	• 回復するまで休薬し、回復後は 1 段階減量して投与再開できる。

*：グレードは NCI-CTCAE ver.4.03 に準じる。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BID	bis in die	1 日 2 回
CBCDA		カルボプラチン
C-CAT	Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics	国立がん研究センター・がんゲノム情報管理センター
CDDP		シスプラチン
CI	confidence interval	信頼区間
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments	
COVID-19	Coronavirus disease	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 による感染症
CR	complete response	完全奏効
CRC	colorectal cancer	結腸・直腸癌
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ETP		エトポシド
FISH	fluorescence <i>in situ</i> hybridization;	蛍光 <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション
FOLFILI		5-FU、LV 及び IRI の併用
FOLFOX		5-FU、LV 及びオキサリプラチンの併用
5-FU	5-fluorouracil	フルオロウラシル
HER2	human epidermal growth factor receptor type 2	ヒト上皮増殖因子受容体 2 型
IRI		イリノテカン塩酸塩水和物
IRC	Independent Review Committee	独立評価委員会
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
LV		ホリナート
MAPK	mitogen-activated protein kinase	分裂促進因子活性化タンパクキナーゼ
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mFOLFIRINOX		5-FU、LV、IRI 及びオキサリプラチンの併用
MTC	medullary thyroid cancer	甲状腺髄様癌
nab-PTX		パクリタキセル（アルブミン懸濁型）
nal-IRI		イリノテカン（リポソーム封入型）
NCCN ガイドライン（悪性軟部肉腫）	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Soft Tissue Sarcoma	
NCCN ガイドライン（胃癌）	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Gastric Cancer	
NCCN ガイドライン（肝細胞癌）	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Hepatocellular Carcinoma	

NCCN ガイドライン（結腸癌）	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Colon Cancer	
NCCN ガイドライン（原発不明癌）	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Occult Primary (Cancer of Unknown Primary)	
NCCN ガイドライン（子宮頸癌）	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Cervical Cancer	
NCCN ガイドライン（小腸腺癌）	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Small Bowel Adenocarcinoma	
NCCN ガイドライン（食道癌）	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers	
NCCN ガイドライン（神経内分泌腫瘍）	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Neuroendocrine and Adrenal Tumors	
NCCN ガイドライン（膵腺癌）	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Pancreatic Adenocarcinoma	
NCCN ガイドライン（組織球症）	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Histiocytic Neoplasms	
NCCN ガイドライン（直腸癌）	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Rectal Cancer	
NCCN ガイドライン（頭頸部癌）	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Head and Neck Cancers	
NCCN ガイドライン（胆道癌）	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Biliary Tract Cancers	
NCCN ガイドライン（乳癌）	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer	
NCCN ガイドライン（卵巣癌）	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer Primary Peritoneal Cancer	
NE	not evaluable	評価不能
NGS	next generation sequencing	次世代シーケンサー
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	progressive disease	進行
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
PTX		パクリタキセル
QD	quaque die	1 日 1 回
QOL	quality of life	生活の質

RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
RET	rearranged during transfection	
RP2D	recommended Phase 2 dose	第Ⅱ相試験推奨用量
SD	stable disease	安定
S-1		テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害剤
アフリベルセプト		アフリベルセプト（遺伝子組換え）
アムルビシン		アムルビシン塩酸塩
エリブリン		エリブリンメシル酸塩
カボザンチニブ		カボザンチニブリンゴ酸塩
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
ゲムシタビン		ゲムシタビン塩酸塩
17001 試験		LOXO-RET-17001 試験 J2G-OX-JZJA 試験
18036 試験		LOXO-RET-18036 試験 J2G-OX-JZJJ 試験
JZJB 試験		J2G-MC-JZJB 試験
申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
ドキソルビシン		ドキソルビシン塩酸塩
ドセタキセル		ドセタキセル水和物
ニボルマブ		ニボルマブ（遺伝子組換え）
ノギテカン		ノギテカン塩酸塩
パゾパニブ		パゾパニブ塩酸塩
パニツムマブ		パニツムマブ（遺伝子組換え）
ベバシズマブ		ベバシズマブ（遺伝子組換え）
本薬		セルペルカチニブ
ラムシルマブ		ラムシルマブ（遺伝子組換え）