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　セルペルカチニブについて 3
2.5.1.2　*RET* 融合遺伝子陽性の固形がんへの適用における科学的妥当性 3
2.5.1.3　*RET* 融合遺伝子陽性固形がんの疫学 5
2.5.1.4　*RET* 融合遺伝子陽性の固形がん患者に対する医療上の必要性 8
2.5.1.4.1　現在の治療 8
2.5.1.4.2　*RET* 融合遺伝子陽性固形がんの予後について 14
2.5.1.4.3　医療上の必要性のまとめ 15
2.5.1.5　申請データパッケージ及びデータカットオフ日 16
2.5.1.5.1　臨床薬理の申請データパッケージ 16
2.5.1.5.2　有効性の申請データパッケージ 17
2.5.1.5.3　安全性の申請データパッケージ 17
2.5.1.6　規制当局に対する相談等 17
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 19
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 20
2.5.3.1　薬物動態 20
2.5.3.1.1　セルペルカチニブの PK データ 20
2.5.3.1.2　母集団 PK 及び曝露–反応解析 21
2.5.3.1.2.1　母集団 PK 21
2.5.3.1.2.2　有効性の曝露–反応解析 21
2.5.3.1.2.3　安全性の曝露–反応解析 21
2.5.3.2　特別な患者集団の薬物動態 22
2.5.3.3　薬物相互作用 22
2.5.3.4　推奨用法・用量 22
2.5.4　有効性の概括評価 23
2.5.4.1　17001 試験の概要及び解析に関する考慮事項 23
2.5.4.2　Tissue-Agnostic Efficacy Population の有効性の結果 27
2.5.4.2.1　被験者の内訳及び被験者集団 27
2.5.4.2.1.1　20[redacted] 年 [redacted] 月カットオフのデータ 27
2.5.4.2.1.2　2023 年 1 月カットオフのデータ 33
2.5.4.2.2　主な有効性の結果 38
2.5.4.2.2.1　奏効率及び奏効期間 38
2.5.4.2.2.1.1　20[redacted] 年 [redacted] 月カットオフのデータ 38
2.5.4.2.2.1.1.1　同一患者内の前治療及びセルペルカチニブによる有効性の解析 46
2.5.4.2.2.1.1.2　感度解析 48
2.5.4.2.2.1.1.3　被験者背景及び疾患特性による部分集団解析 49
2.5.4.2.2.1.1.3.1　*RET* 融合パートナーによる有効性の結果 49
2.5.4.2.2.1.1.4　測定可能病変のない患者 51
2.5.4.2.2.1.1.5　転移病変のない患者に対する有効性 52
2.5.4.2.2.1.1.6　有効性解析に含まれる患者 52
2.5.4.2.2.1.1.7　有効性解析から除外された患者 52
2.5.4.2.2.1.2　2023 年 1 月カットオフのデータ 53
2.5.4.2.2.1.2.1　感度解析 59
2.5.4.2.2.1.2.2　被験者背景及び疾患特性による部分集団解析 60
2.5.4.2.2.1.2.2.1　*RET* 融合パートナーによる有効性の結果 60
2.5.4.2.2.2　奏効までの時間と最良効果までの時間 62
2.5.4.2.2.2.1　20[redacted] 年 [redacted] 月カットオフのデータ 62
2.5.4.2.2.2.2　2023 年 1 月カットオフのデータ 68

2.5.4.2.2.3 無増悪生存期間及び全生存期間 74
2.5.4.2.2.3.1 20[redacted]年[redacted]月カットオフのデータ 74
2.5.4.2.2.3.2 2023年1月カットオフのデータ 79
2.5.4.2.3 がん種別の有効性の結果 85
2.5.4.2.3.1 20[redacted]年[redacted]月カットオフのデータ 85
2.5.4.2.3.1.1 被験者数の多かったがん種の有効性の結果 90
2.5.4.2.3.1.1.1 膵癌 90
2.5.4.2.3.1.1.2 大腸癌 95
2.5.4.2.3.2 2023年1月カットオフのデータ 100
2.5.4.2.4 日本人集団の結果 104
2.5.4.2.4.1 被験者の内訳及び被験者集団 104
2.5.4.2.4.1.1 20[redacted]年[redacted]月カットオフのデータ 104
2.5.4.2.4.1.2 2023年1月カットオフのデータ 106
2.5.4.2.4.2 奏効率及び奏効に至るまでの時間 107
2.5.4.2.4.2.1 20[redacted]年[redacted]月カットオフのデータ 107
2.5.4.2.4.2.2 2023年1月カットオフのデータ 109
2.5.4.2.4.3 奏効までの時間と最良効果までの時間 111
2.5.4.2.4.3.1 20[redacted]年[redacted]月カットオフのデータ 111
2.5.4.2.4.3.2 2023年1月カットオフのデータ 113
2.5.4.2.4.4 無増悪生存期間及び全生存期間 115
2.5.4.2.4.4.1 20[redacted]年[redacted]月カットオフのデータ 115
2.5.4.2.4.4.2 2023年1月カットオフのデータ 117
2.5.4.2.4.5 がん種別の有効性の結果 119
2.5.4.2.4.5.1 20[redacted]年[redacted]月カットオフのデータ 119
2.5.4.2.4.5.2 2023年1月カットオフのデータ 121
2.5.4.3 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 124
2.5.5 安全性の概括評価 125
2.5.5.1 安全性の評価方法 125
2.5.5.2 被験者の内訳 126
2.5.5.2.1 20[redacted]年[redacted]月カットオフデータ 126
2.5.5.2.2 2023年1月カットオフデータ 126
2.5.5.3 被験者背景 127
2.5.5.3.1 20[redacted]年[redacted]月カットオフデータ 127
2.5.5.3.2 2023年1月カットオフデータ 129
2.5.5.4 治験薬への曝露 132
2.5.5.4.1 20[redacted]年[redacted]月カットオフデータ 132
2.5.5.4.2 2023年1月カットオフデータ 132
2.5.5.5 投与変更 133
2.5.5.5.1 20[redacted]年[redacted]月カットオフデータ 133
2.5.5.5.2 2023年1月カットオフデータ 134
2.5.5.6 前治療及び併用療法 135
2.5.5.6.1 20[redacted]年[redacted]月カットオフデータ 135
2.5.5.6.2 2023年1月カットオフデータ 136
2.5.5.7 有害事象 137
2.5.5.7.1 有害事象の概要 137
2.5.5.7.1.1 20[redacted]年[redacted]月カットオフデータ 137
2.5.5.7.1.2 2023年1月カットオフデータ 138
2.5.5.7.2 グレードごと及びPTごとのTEAE 138
2.5.5.7.2.1 20[redacted]年[redacted]月カットオフデータ 138
2.5.5.7.2.2 2023年1月カットオフデータ 141
2.5.5.7.3 治験薬との因果関係が否定できないTEAE 144
2.5.5.7.3.1 20[redacted]年[redacted]月カットオフデータ 144

2.5.5.7.3.2 2023年1月カットオフデータ 144
2.5.5.8 死亡 145
2.5.5.8.1 20[redacted]年[redacted]月カットオフデータ 145
2.5.5.8.2 2023年1月カットオフデータ 146
2.5.5.9 重篤な有害事象 147
2.5.5.9.1 20[redacted]年[redacted]月カットオフデータ 147
2.5.5.9.2 2023年1月カットオフデータ 148
2.5.5.10 治験薬の投与中止及び投与変更 151
2.5.5.10.1 治験薬の投与中止に至ったTEAE 151
2.5.5.10.1.1 20[redacted]年[redacted]月カットオフデータ 151
2.5.5.10.1.2 2023年1月カットオフデータ 152
2.5.5.10.2 治験薬の休薬に至ったTEAE 153
2.5.5.10.2.1 20[redacted]年[redacted]月カットオフデータ 153
2.5.5.10.2.2 2023年1月カットオフデータ 155
2.5.5.10.3 治験薬の減量に至ったTEAE 158
2.5.5.10.3.1 20[redacted]年[redacted]月カットオフデータ 158
2.5.5.10.3.2 2023年1月カットオフデータ 160
2.5.5.11 特に注目すべき有害事象 163
2.5.5.11.1 肝機能障害関連事象 163
2.5.5.11.1.1 AST/ALT増加 163
2.5.5.11.1.1.1 20[redacted]年[redacted]月カットオフデータ 163
2.5.5.11.1.1.2 2023年1月カットオフデータ 165
2.5.5.11.1.2 SMQに基づく薬剤に関連する肝機能障害 167
2.5.5.11.1.2.1 20[redacted]年[redacted]月カットオフデータ 167
2.5.5.11.1.2.2 2023年1月カットオフデータ 169
2.5.5.11.1.3 Hy's Lawに基づく肝細胞損傷 171
2.5.5.11.1.3.1 20[redacted]年[redacted]月カットオフデータ 171
2.5.5.11.1.3.2 2023年1月カットオフデータ 171
2.5.5.11.2 QT間隔延長関連事象 172
2.5.5.11.2.1 20[redacted]年[redacted]月カットオフデータ 172
2.5.5.11.2.2 2023年1月カットオフデータ 173
2.5.5.11.3 過敏症関連事象 174
2.5.5.11.3.1 20[redacted]年[redacted]月カットオフデータ 174
2.5.5.11.3.2 2023年1月カットオフデータ 175
2.5.5.11.4 高血圧関連事象 176
2.5.5.11.4.1 20[redacted]年[redacted]月カットオフデータ 176
2.5.5.11.4.2 2023年1月カットオフデータ 180
2.5.5.11.5 間質性肺疾患関連事象 183
2.5.5.12 その他の注目すべき事象 183
2.5.5.12.1 出血 183
2.5.5.12.2 骨成長の異常（骨折を含む） 183
2.5.5.12.3 胚・胎児毒性 183
2.5.5.12.4 肝機能障害を有する患者における安全性 183
2.5.5.12.5 腫瘍崩壊症候群 183
2.5.5.12.6 創傷治癒不良 183
2.5.5.13 個別有害事象の文章による説明 184
2.5.5.14 臨床検査値の評価 184
2.5.5.14.1 血液学的検査 184
2.5.5.14.1.1 20[redacted]年[redacted]月カットオフデータ 184
2.5.5.14.1.2 2023年1月カットオフデータ 186
2.5.5.14.2 血清生化学的検査 188
2.5.5.14.2.1 20[redacted]年[redacted]月カットオフデータ 188

2.5.5.14.2.2 2023年1月カットオフデータ 190
2.5.5.15 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 192
2.5.5.15.1 バイタルサイン 192
2.5.5.15.2 心電図 192
2.5.5.15.2.1 20[redacted]年[redacted]月カットオフデータ 192
2.5.5.15.2.2 2023年1月カットオフデータ 193
2.5.5.16 17001試験の結果に基づく安全性の結論 193
2.5.5.17 特別な患者集団及び状況下における安全性 194
2.5.5.17.1 内因性要因 194
2.5.5.17.2 外因性要因 194
2.5.5.17.3 薬物相互作用 194
2.5.5.17.4 妊娠及び授乳時の使用 194
2.5.5.17.5 過量投与 195
2.5.5.17.6 薬物乱用 195
2.5.5.17.7 離脱症状及び反跳現象 195
2.5.5.17.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 195
2.5.5.18 市販後データ 195
2.5.5.18.1 定期的安全性最新報告（Periodic Safety Update Report：PSUR）／定期的ベネフィット・リスク評価報告（Periodic Benefit-Risk Evaluation Report：PBRER） 195
2.5.5.18.2 日本における市販後データ 196
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 197
2.5.6.1 治療の背景 197
2.5.6.1.1 疾患又は症状 197
2.5.6.1.2 現行の治療 197
2.5.6.1.3 ベネフィット 197
2.5.6.1.4 リスク 205
2.5.6.1.4.1 肝機能障害 205
2.5.6.1.4.2 QT間隔延長 205
2.5.6.1.4.3 リスクの強さ、限界、不確実性 206
2.5.6.1.4.4 リスク管理 206
2.5.6.1.5 ベネフィット・リスク評価 206
2.5.7 参考文献 207

表目次

表 2.5.1-1　Foundation Medicine 社のデータベースを用いた固形がんにおける *RET* 融合遺伝子陽性の頻度 6
表 2.5.1-2　C-CAT を用いた各がん種における *RET* 融合遺伝子陽性の発生頻度一覧 8
表 2.5.1-3　17001 試験に登録されたがん種における 2 次治療以降の主なレジメンと有効性一覧 9
表 2.5.1-4　NCCN ガイドラインの各がん種におけるセルペルカチニブの推奨状況（NSCLC、TC 除く） 13
表 2.5.1-5　臨床薬理の解析対象集団 16
表 2.5.1-6　有効性の解析対象集団 17
表 2.5.1-7　安全性の解析対象集団 17
表 2.5.1-8　FDA との主な面談 18
表 2.5.4-1　奏効が少なくとも 1 例観察される確率 27
表 2.5.4-2　患者の内訳
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set） 29
表 2.5.4-3　患者の内訳
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set of Phase 2 Portion） 30
表 2.5.4-4　患者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set） 31
表 2.5.4-5　患者の内訳
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set） 34
表 2.5.4-6　患者の内訳
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set of Phase 2 Portion） 35
表 2.5.4-7　患者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set） 36
表 2.5.4-8　奏効率及び奏効期間
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set） 40
表 2.5.4-9　第 II 相パートのみの奏効率及び奏効期間
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set of Phase 2 Portion） 42
表 2.5.4-10　最後の前治療とセルペルカチニブ投与後の奏効の比較
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set） 46
表 2.5.4-11　セルペルカチニブ及び最後の前治療の最良効果
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set） 47
表 2.5.4-12　IRC 評価による奏効率の感度分析
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set） 49
表 2.5.4-13　IRC 及び治験責任医師の判定に基づく測定可能病変がない患者の最良総合効果
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set） 51
表 2.5.4-14　奏効率及び奏効期間
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set） 54
表 2.5.4-15　第 II 相パートのみの奏効率及び奏効期間
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set of Phase 2 Portion） 56
表 2.5.4-16　IRC 評価による奏効率の感度解析
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set） 60
表 2.5.4-17　奏効までの時間と最良効果までの時間
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set） 63
表 2.5.4-18　第 II 相パートのみの奏効までの時間と最良効果までの時間
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set of Phase 2 Portion） 66
表 2.5.4-19　奏効までの時間と最良効果までの時間
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set） 69

表 2.5.4-20 第 II 相パートのみの奏効までの時間と最良効果までの時間
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set of Phase 2 Portion） 72
表 2.5.4-21 無増悪生存期間
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set） 75
表 2.5.4-22 全生存期間
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set） 78
表 2.5.4-23 無増悪生存期間
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set） 81
表 2.5.4-24 全生存期間
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set） 84
表 2.5.4-25 IRC 判定によるがん種ごとの抗腫瘍効果
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set） 87
表 2.5.4-26 *RET* 融合遺伝子陽性膵癌患者での前治療に対する最良効果
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set） 90
表 2.5.4-27 膵癌患者の内訳
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set） 91
表 2.5.4-28 膵癌患者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set） 92
表 2.5.4-29 膵癌患者の主な有効性の結果
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set） 94
表 2.5.4-30 *RET* 融合遺伝子陽性大腸癌患者での前治療に対する最良効果
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set） 95
表 2.5.4-31 大腸癌患者の内訳
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set） 96
表 2.5.4-32 大腸癌患者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set） 97
表 2.5.4-33 大腸癌患者の主な有効性の結果
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set） 99
表 2.5.4-34 IRC 判定によるがん種ごとの抗腫瘍効果
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set） 101
表 2.5.4-35 日本人集団の内訳
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set） 104
表 2.5.4-36 日本人集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set） 105
表 2.5.4-37 日本人集団の内訳
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set） 106
表 2.5.4-38 日本人集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set） 107
表 2.5.4-39 日本人集団での奏効率及び奏効期間
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set） 108
表 2.5.4-40 日本人集団での奏効率及び奏効期間
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set） 110
表 2.5.4-41 日本人集団での奏効までの時間と最良効果までの時間
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set） 112
表 2.5.4-42 日本人集団での奏効までの時間と最良効果までの時間
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set） 114
表 2.5.4-43 日本人集団の無増悪生存期間
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set） 116
表 2.5.4-44 日本人集団の全生存期間
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set） 117
表 2.5.4-45 日本人集団の無増悪生存期間
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set） 118

表 2.5.4-46 日本人集団の全生存期間
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set） 119
表 2.5.4-47 日本人集団の IRC 判定によるがん種ごとの抗腫瘍効果
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set） 120
表 2.5.4-48 日本人集団の IRC 判定によるがん種ごとの抗腫瘍効果
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set） 122
表 2.5.5-1 被験者の内訳
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set） 126
表 2.5.5-2 被験者の内訳
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set） 127
表 2.5.5-3 ベースラインの人口統計学的特性
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set） 128
表 2.5.5-4 ベースラインの疾患特性
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set） 129
表 2.5.5-5 ベースラインの人口統計学的特性
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set） 130
表 2.5.5-6 ベースラインの疾患特性
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set） 131
表 2.5.5-7 相対用量強度
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set） 132
表 2.5.5-8 相対用量強度
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set） 133
表 2.5.5-9 治験薬の投与変更状況
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set） 134
表 2.5.5-10 治験薬の投与変更状況
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set） 135
表 2.5.5-11 前治療
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set） 136
表 2.5.5-12 前治療
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set） 137
表 2.5.5-13 TEAE の要約
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set） 138
表 2.5.5-14 TEAE の要約
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set） 138
表 2.5.5-15 15%以上に発現した TEAE
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set、全体集団） 140
表 2.5.5-16 20%以上に発現した TEAE
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set、日本人集団） 141
表 2.5.5-17 15%以上に発現した TEAE
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set、全体集団） 142
表 2.5.5-18 20%以上に発現した TEAE
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set、日本人集団） 143
表 2.5.5-19 死亡の要約
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set） 146
表 2.5.5-20 死亡の要約
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set） 147
表 2.5.5-21 TESAE
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set） 148
表 2.5.5-22 TESAE
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set） 150
表 2.5.5-23 治験薬の投与中止に至った TEAE（全グレード）
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set） 151

表 2.5.5-24 治験薬の投与中止に至った TEAE（全グレード）
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set） 152
表 2.5.5-25 2 例以上に発現した治験薬の休薬に至った TEAE（全グレード）
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set、全体集団） 154
表 2.5.5-26 治験薬の休薬に至った TEAE（全グレード）
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set、日本人集団） 155
表 2.5.5-27 2 例以上に発現した治験薬の休薬に至った TEAE（全グレード）
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set、全体集団） 156
表 2.5.5-28 治験薬の休薬に至った TEAE（全グレード）
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set、日本人集団） 157
表 2.5.5-29 治験薬の減量に至った TEAE（全グレード）
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set） 159
表 2.5.5-30 治験薬の減量に至った TEAE（全グレード）
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set） 161
表 2.5.5-31 『AST 増加』及び『ALT 増加』の要約
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set） 164
表 2.5.5-32 『AST 増加』及び『ALT 増加』の要約
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set） 166
表 2.5.5-33 SMQ に基づく薬剤に関する肝機能障害の要約
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set） 168
表 2.5.5-34 SMQ に基づく薬剤に関する肝機能障害の要約
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set） 170
表 2.5.5-35 Hy’s Law の基準に合致する可能性のある被験者の割合
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set） 171
表 2.5.5-36 Hy’s Law の基準に合致する可能性のある被験者の割合
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set） 172
表 2.5.5-37 QT 間隔延長関連事象の要約
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set） 173
表 2.5.5-38 QT 間隔延長関連事象の要約
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set） 174
表 2.5.5-39 過敏症関連事象の要約
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set） 175
表 2.5.5-40 過敏症関連事象の要約
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set） 176
表 2.5.5-41 高血圧関連事象の要約
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set） 178
表 2.5.5-42 高血圧関連事象の要約
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set） 181
表 2.5.5-43 血液学的検査値の異常変動の要約
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set） 185
表 2.5.5-44 血液学的検査値の異常変動の要約
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set） 187
表 2.5.5-45 血清生化学的検査値の異常変動の要約
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set） 189
表 2.5.5-46 血清生化学的検査値の異常変動の要約
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set） 191
表 2.5.5-47 12 誘導心電図の結果
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set） 192
表 2.5.5-48 12 誘導心電図の結果
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set） 193
表 2.5.6-1 17001 試験に登録されたがん種における 2 次治療以降の主なレジメンとセルペルカチニブの有効性比較 200

付録表 2.5.7-1　*RET* 融合遺伝子陽性が発見されたがん種 215
付録表 2.5.7-2　GENIE cBioPortal バージョン 10 に基づく *RET* 融合遺伝子陽性の腫瘍タイプ別の発生割合 216

図目次

図 2.5.1-1　*RET* 融合遺伝子陽性及び *RET* 融合遺伝子陰性大腸癌の全生存期間における Kaplan-Meier 曲線 15
図 2.5.4-1 17001 試験のデザイン（治験実施計画書第 [redacted] 版） 23
図 2.5.4-2　NSCLC 及び TC を除く *RET* 融合遺伝子陽性の固形がんである Tissue-Agnostic Analysis Set を示すフローチャート
17001 試験 28
図 2.5.4-3　患者ごとの腫瘍径のベースラインからの最良変化率
（20[redacted] 年 [redacted] 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set） 45
図 2.5.4-4　最後の前治療の最良総合効果とセルペルカチニブ投与後の最良総合効果の推移
（20[redacted] 年 [redacted] 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Subset who received prior systemic therapy） 47
図 2.5.4-5　被験者ごとの成長変調指数
（20[redacted] 年 [redacted] 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Subset who received prior systemic therapy） 48
図 2.5.4-6　IRC 判定及び治験責任医師判定での患者ごとの *RET* 融合パートナーによる腫瘍径のベースラインからの最良変化率
（20[redacted] 年 [redacted] 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set） 50
図 2.5.4-7　患者ごとの腫瘍径のベースラインからの最良変化率
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set） 59
図 2.5.4-8　IRC 判定及び治験責任医師判定での患者ごとの *RET* 融合パートナーによる腫瘍径のベースラインからの最良変化率
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set） 61
図 2.5.4-9　治療期間及び奏効までの期間を示した Swimmers Plot
（20[redacted] 年 [redacted] 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set） 65
図 2.5.4-10　治療期間及び奏効までの期間を示した Swimmers Plot
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set） 71
図 2.5.4-11　IRC 判定による PFS の Kaplan-Meier plot
（20[redacted] 年 [redacted] 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set） 77
図 2.5.4-12　OS の Kaplan-Meier plot
（20[redacted] 年 [redacted] 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set） 79
図 2.5.4-13　IRC 判定による PFS の Kaplan-Meier plot
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set） 83
図 2.5.4-14　OS の Kaplan-Meier plot
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set） 85
図 2.5.4-15　患者ごとのがん種による腫瘍径のベースラインからの最良変化率
（20[redacted] 年 [redacted] 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set） 89
図 2.5.4-16　患者ごとのがん種による腫瘍径のベースラインからの最良変化率
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set） 103
図 2.5.4-17　日本人集団の治療期間及び奏効までの期間を示した Swimmers Plot
（20[redacted] 年 [redacted] 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set） 113
図 2.5.4-18　日本人集団の治療期間及び奏効までの期間を示した Swimmers Plot
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set） 115
図 2.5.4-19　日本人集団の患者ごとのがん種による腫瘍サイズの最良変化率
（20[redacted] 年 [redacted] 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set） 121
図 2.5.4-20　日本人集団の患者ごとのがん種による腫瘍サイズの最良変化率
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set） 123

略語一覧

略語	定義
5-FU	フルオロウラシル（fluorouracil）
AE	有害事象（adverse event）
AESI	特に注目すべき有害事象（adverse event of special interest）
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）
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 concentration-versus time curve from time zero through 12 hours）
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 concentration-versus time curve from time zero through 24 hours）
BCR-ABL	Breakpoint cluster region-Abelson
BID	1 日 2 回（bis in die; twice daily）
BOR	最良総合効果（best overall response）
BRAF	B-Raf proto-oncogene
CAPEOX	カペシタビン + オキサリプラチン（capecitabine plus oxaliplatin）
CBR	臨床的有用率（Clinical Benefit Rate）
C-CAT	がんゲノム情報管理センター（Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics）
CCDC6	coiled-coil domain-containing protein 6
cfDNA	circulating free deoxyribonucleic acid（血中遊離腫瘍デオキシリボ核酸）
CI	信頼区間（confidence interval）
CR	完全奏効（complete response）
CSR	治験総括報告書（Clinical Study Report）
CTCAE	有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events）
DCR	病勢コントロール率（disease control rate）
DOR	奏効期間（Duration of response）
EAS	efficacy analysis set
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）
FDA	米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）
FOLFIRI	フルオロウラシル + レボホリナート + イリノテカン（5-FU + folinic acid + irinotecan）
FOLFIRINOX	フルオロウラシル + レボホリナート + イリノテカン + オキサリプラチン（5-FU + folinic acid + irinotecan + oxaliplatin）
FOLFOX	フルオロウラシル + レボホリナート + オキサリプラチン（5-FU + folinic acid + oxaliplatin）
FTD/TPI	トリフルリジン/チピラシル塩酸塩（Trifluridine/Tipiracil hydrochloride）
GENIE	Genomics Evidence Neoplasia Information Exchange
GMI	growth modulation index
HER2	human epidermal growth factor receptor 2
HR	ハザード比（hazard ratio）
IRC	独立評価委員会（Independent Review Committee）
ITT	intent to treat
KIF5B	kinesin family member 5B
MedDRA	ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities）

略語	定義
MTC	甲状腺髄様癌（medullary thyroid cancer）
NCA	ノンコンパートメント解析（noncompartmental analysis）
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	米国国立がん研究所（National Cancer Institute）
NCOA4	nuclear receptor coactivator 4
NDA	新薬承認申請（New Drug Application）
NSCLC	非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer）
ORR	奏効率（objective response rate）
OS	全生存期間（overall survival）
PD	増悪（progressive disease）
PDTC	低分化型甲状腺癌（poorly differentiated thyroid cancer）
PDX	患者由来異種移植（patient-derived xenograft）
PFS	無増悪生存期間（progression-free survival）
PI3K	ホスファチジルイノシトール-3-キナーゼ（phosphatidylinositol-3-kinase）
PK	薬物動態（pharmacokinetics）
PR	部分奏効（partial response）
PS	performance status
PSUR/PBRER	定期的安全性最新報告／定期的ベネフィット・リスク評価報告（Periodic Safety Update Report/Periodic Benefit-Risk Evaluation Report）
PT	基本語（Preferred Term）
PTC	甲状腺乳頭癌（papillary thyroid cancer）
QD	1 日 1 回（quaque die, once daily）
RANO	Response Assessment in Neuro-Oncology
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（固形がんの治療効果判定のためのガイドライン）
RET	rearranged during transfection
ROS1	c-ROS oncogene 1
RP2D	第 II 相推奨用量（recommended Phase 2 dose）
SAE	重篤な有害事象（serious adverse event）
SD	安定（stable disease）
SMQ	MedDRA 標準検索式（standard MedDRA queries）
SOC	器官別大分類（System Organ Class）
TC	甲状腺癌（thyroid cancer）
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。
TESAE	重篤な有害事象（treatment-emergent serious adverse event）
TLS	腫瘍崩壊症候群（tumor lysis syndrome）
TMB-H	Tumor mutation burden-high
TTBR	最良効果までの時間（time to best response）
TTR	奏効までの時間（Time to response）
VEGF	血管内皮細胞増殖因子（vascular endothelial growth factor）

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　セルペルカチニブについて

セルペルカチニブは、RETの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。

発がん性の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）。

- *RET*融合遺伝子： 染色体再構成によりRETキナーゼドメインをコードする遺伝子が二量体化ドメインをコードするパートナー遺伝子と融合し、そこから発癌性ハイブリッドタンパク質が産生され、リガンド非依存性の恒常的な活性化をもたらす。

- *RET*遺伝子変異：キナーゼを直接的又は間接的に活性化する点突然変異及び挿入と欠失

セルペルカチニブは、*RET*融合遺伝子及び*RET*遺伝子変異を含む、野生型RET及び発がん性の活性化型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。

セルペルカチニブは、内因性*RET*遺伝子異常（例えば、融合遺伝子や遺伝子変異）を有するヒト癌細胞株でのみ有意な細胞毒性をもたらし、内因性*RET*遺伝子異常のないヒト癌細胞株では最小限の細胞毒性を示した。

セルペルカチニブは、大規模なin vitroスクリーニングの結果から329種類のキナーゼ（RET以外）の98%と比べてRETに対して250倍以上の選択性を示した。このRETに対する選択性は、キナーゼ及びキナーゼ以外の各種分子の両方に対して維持されることが追加の酵素、細胞ベース、放射性リガンド結合で検証された。

LOXO-RET-17001試験（LBRETTO-001、J2G-OX-JZJA、以下17001試験）は、12歳以上の*RET*融合遺伝子陽性の固形がん、*RET*遺伝子変異陽性のMTC、及びその他のRET活性化腫瘍を含む進行性の固形がんを対象とした、進行中の多施設共同、複数コホート、非盲検、用量漸増、用量拡大試験である。

セルペルカチニブは17001試験の主要なデータにて国内では以下の適応で承認を取得している。

- *RET*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- *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

セルペルカチニブが*RET*融合遺伝子陽性のNSCLC及びTCを除く固形がんに対して良好なベネフィット・リスクプロファイルを示したこと、及び*RET*融合遺伝子が発癌性の遺伝子異常としての役割を果たしていることから、申請者はセルペルカチニブをがん種横断的な*RET*融合遺伝子陽性の固形がん患者に対する有効な治療選択肢として申請する。

2.5.1.2　*RET*融合遺伝子陽性の固形がんへの適用における科学的妥当性

*RET*融合遺伝子陽性の癌は稀であり、NSCLCの約1%～2%、PTC及びPDTCの約5%～10%とされる。さらに、割合は小さいが、その他の組織由来の癌（乳癌、大腸癌、食道癌、卵巣癌、前立腺癌、胃癌、膵癌、唾液腺癌、及び肉腫等、ほとんどの場合、頻度は1%未満）でも確認され

ている（Kato et al. 2017、Davis et al. 2020、Kohno et al. 2020、Santoro et al. 2020、AACR 2021、C-CAT 2023）。

発癌性の遺伝子異常としての *RET* 融合遺伝子

融合遺伝子は腫瘍形成の主要な原因の一つであり、慢性骨髄性白血病での *BCR-ABL* 融合遺伝子、NSCLC での *ALK* 融合遺伝子及び *ROS1* 融合遺伝子、がん種横断での *NTRK* 融合遺伝子などが報告されている（Soda et al. 2007; Takeuchi et al. 2012; Cocco et al. 2018）。*RET* 融合遺伝子に関しても以下に示した非臨床研究のデータからがん種に関わらず、発がんやがん細胞の増殖、生存のためのシグナル伝達経路の異常な活性化に寄与すると考えられる。

1）*RET* 融合遺伝子に関して、以下のトランスジェニックマウスの所見から本遺伝子異常が発がん及びその進展に関与することが示唆された。

- MT1 プロモーターを用いて *RFP-RET* 融合遺伝子を発現し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、メラノーマの発生が見られた（Iwamoto et al. 1991; Iwamoto et al. 1993; Ohshima et al. 2010）。
- H4 プロモーターを用いて *RET/PTC1(CCDC6-RET)*を発現したトランスジェニックマウスにおいて、乳癌及び皮膚腫瘍（毛母腫）の形成が認められた（Portella et al. 1996）。
- Bovine thyroglobulin のプロモーターを用いて甲状腺に *RET/PTC1(CCDC6-RET)*融合遺伝子や *RET/PTC3(NCOA4-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、甲状腺乳頭癌の発生が認められた（Powell et al. 1998; Cho et al. 1999）。
- SPC プロモーターを用いて *KIF5B-RET* 融合遺伝子を発現したトランスジェニックマウスにおいて、多発性の肺癌の発生が認められた（Saito et al. 2014）。
- テトラサイクリン応答性プロモーターを用いて *KIF5B-RET* 融合遺伝子を発現したトランスジェニックマウスで肺腺癌が発生し、*KIF5B-RET* 融合遺伝子の発現量を減らすと、腫瘍の縮小が認められた（Huang et al. 2016）。
- Villin プロモーターを用いて *OLFM4-RET* 融合遺伝子を発現したトランスジェニックマウスにおいて、小腸腺癌の発生が認められた（Liu et al. 2022）。

2）ヒト細胞株を用いた in vitro の実験から、*RET* 融合遺伝子を有する場合、組織由来に関わらず増殖及び生存のための RET 及びその下流のシグナル伝達経路の異常な活性化が起きることが示された。

- *NCOA4-RET*、*RASGEF1A-RET* 融合遺伝子を導入したヒト細胞株（乳腺上皮細胞 MCF10A）、あるいは、*CCDC6-RET*融合遺伝子を有するヒト細胞株（肺腺癌細胞 LC-2/ad）で下流の MAPK、PI3K-AKT のシグナル伝達経路の活性化を伴う細胞増殖や生存が促進された。更には RET 阻害剤の添加により上記シグナル伝達経路が阻害され、生存が低下することが示された（Matsubara et al. 2012; Paratala et al. 2018）。
- *OLFM4-RET* 融合遺伝子を導入した HEK293 細胞にて形質転換が見られ、下流の MAPK-ERK1/2 及び STAT3 シグナル経路が活性化されていることが示された。同シグナルの活性化は *OLFM4-RET* 融合遺伝子を導入した HuTu80 細胞においても見られた（Liu et al. 2022）。

3） *RET* 融合遺伝子陽性の肺癌や大腸癌の複数の PDX モデルから RET の活性化を伴った腫瘍の増殖と RET 阻害剤による腫瘍の増殖抑制や縮小が認められた（Gozgit et al. 2018; Subbiah et al. 2018）。

***RET* 融合遺伝子陽性の固形がんに対するセルペルカチニブのベネフィット**

セルペルカチニブが複数の異なる *RET* 融合パートナー及びがん種を背景とする *RET* 融合遺伝子陽性がんに対して有効であることが、非臨床データにより示唆されている。セルペルカチニブの抗腫瘍活性を、異種移植された患者由来の *RET* 融合遺伝子陽性及び *RET* 遺伝子変異マウスの腫瘍モデルを用いて in vivo で評価した。これらの腫瘍モデルには、*RET* 融合遺伝子陽性の NSCLC（*KIF5B-RET* 及び *CCDC6-RET*）及び *RET* 融合遺伝子陽性の CRC（*CCDC6-RET* 及び *CCDC6-RET-V804M*）を各 2 種類含んだ。セルペルカチニブ投与によりこれら 4 つのモデルすべてで顕著な腫瘍退縮が見られた。セルペルカチニブは *RET* 遺伝子異常の確認されていない 80 以上の細胞株では同様の増殖阻害を引き起こさなかった（Subbiah et al. 2018）。

17001 試験では、セルペルカチニブは *RET* 融合遺伝子のパートナーに関係なく、NSCLC 及び複数の組織型を有する TC 患者にベネフィットをもたらすことが示された。特に多く見られた融合パートナーは、NSCLC 患者の 80%で KIF5B と CCDC6、TC 患者の 85%で CCDC6 と NCOA4 であった（第 1.13 項セルペルカチニブの初回申請資料第 2.5 部参照）。なお、その他の割合の少ない融合パートナーでも反応が見られた。

セルペルカチニブの作用機序、非臨床データ、及び、臨床的知見から、がん種に関わらず遺伝子の構造再編成によって *RET* 融合遺伝子が形成され、恒常的な RET 活性化が生じ、がん細胞の増殖及び生存が RET シグナル伝達経路に強く依存した状態であること、これに対してセルペルカチニブによる治療が有効であることが考えられた。

2.5.1.3 *RET* 融合遺伝子陽性固形がんの疫学

RET 融合遺伝子は NSCLC、TC に加えて、主要ながん（大腸癌、乳癌、膵癌など）から、希少ながん（唾液腺癌など）まで幅広く報告されている（Kohno et al. 2020）。Foundation Medicine 社のデータベースを用いた報告（253,770 件）では、NSCLC、TC を除いた固形がんの各がん種における *RET* 融合遺伝子陽性の頻度は一部の希少がんを除いて 1%未満であった（表 2.5.1-1、Parimi et al. 2023）。河野らによる Project Genie Ver.6.1（70,679 件、2019 年 8 月 1 日時点）及び TCGA Pan Cancer Atlas Studies（10,967 件、2019 年 8 月 4 日時点）を用いた調査でも同様の知見が報告されている（Kohno et al. 2020）。また、日本における C-CAT データベースを用いた各がん種における *RET* 融合遺伝子陽性の頻度を表 2.5.1-2 に示した。NSCLC、TC を除いて 0.03%～0.48%であった。

以上より、*RET* 融合遺伝子陽性の頻度が一部の希少がんを除いて低いことから、*RET* 融合遺伝子陽性固形がんの患者数は極めて少ないと考えられる。

表 2.5.1-1　Foundation Medicine 社のデータベースを用いた固形がんにおける *RET* 融合遺伝子陽性の頻度

Diagnosis	**Prevalence**	***RET* fusion cases**	**Total cases**
Lung adenocarcinoma	1.14%	455	39922
Thyroid papillary carcinoma	9.09%	109	1199
Colon adenocarcinoma	0.18%	60	32998
Lung non-small cell lung carcinoma (NOS)	0.54%	49	9117
Thyroid carcinoma (NOS)	3.02%	18	596
Pancreas ductal adenocarcinoma	0.11%	17	14940
Unknown primary adenocarcinoma	0.19%	16	8508
Unknown primary carcinoma (CUP)	0.31%	14	4520
Breast carcinoma (NOS)	0.06%	12	18978
Breast invasive ductal carcinoma	0.09%	11	11823
Lung squamous cell carcinoma	0.09%	9	11348
Intra-hepatic cholangiocarcinoma	0.15%	9	5993
Salivary gland carcinoma (NOS)	1.79%	8	446
Brain glioblastoma	0.12%	8	6671
Thyroid anaplastic carcinoma	1.33%	7	527
Ovary serous carcinoma	0.06%	5	10164
Ovary epithelial carcinoma	0.16%	5	3204
Prostate acinar adenocarcinoma	0.04%	5	5324
Esophagus adenocarcinoma	0.09%	4	12529
Salivary gland adenocarcinoma	1.24%	4	322
Bladder urothelial carcinoma	0.07%	4	5907
Salivary gland duct carcinoma	1.46%	3	205
Colon neuroendocrine carcinoma	0.72%	3	415
Lung sarcomatoid carcinoma	0.70%	3	431
Small intestine adenocarcinoma	0.37%	3	811
Lung large cell neuroendocrine carcinoma	0.31%	3	979
Ovary high grade serous carcinoma	0.14%	3	2190
Pancreatobiliary carcinoma	0.11%	3	2635
Lung small cell undifferentiated carcinoma	0.09%	3	3226
Stomach adenocarcinoma (NOS)	0.06%	3	4844
Lung atypical carcinoid	0.92%	2	217
Lung large cell carcinoma	0.87%	2	231

Diagnosis	**Prevalence**	***RET* fusion cases**	**Total cases**
Lung adenosquamous carcinoma	0.43%	2	466
Pancreas islet cell tumor	0.22%	2	893
Pancreas carcinoma (NOS)	0.10%	2	1989
Unknown primary melanoma	0.05%	2	3849
Salivary gland mammary analogue secretory carcinoma	11.11%	1	9
Adrenal gland pheochromocytoma	1.37%	1	73
Brain Gliosarcoma	0.85%	1	118
Soft tissue leiomyosarcoma	0.78%	1	128
Pancreas acinar cell carcinoma	0.54%	1	185
Skin adnexal carcinoma	0.48%	1	210
Uterus endometrial adenocarcinoma mixed histology	0.44%	1	227
Esophagus carcinoma (NOS)	0.28%	1	360
Thyroid medullary carcinoma	0.27%	1	369
Unknown primary neuroendocrine tumor	0.19%	1	538
Ovary carcinosarcoma	0.17%	1	601
Unknown primary serous carcinoma	0.16%	1	631
Unknown primary (NOS)	0.13%	1	795
Unknown primary urothelial carcinoma	0.12%	1	842
Extra-hepatic cholangiocarcinoma	0.11%	1	873
Brain meningioma	0.11%	1	897
Skin squamous cell carcinoma	0.10%	1	971
Uterus carcinosarcoma	0.06%	1	1560
Unknown primary undifferentiated neuroendocrine carcinoma	0.06%	1	1611
Breast invasive lobular carcinoma	0.05%	1	1825
Unknown primary squamous cell carcinoma	0.05%	1	1839
Uterus endometrial adenocarcinoma (NOS)	0.02%	1	4019
Rectum adenocarcinoma	0.01%	1	6672
Total		891	253770

表 2.5.1-2 C-CAT を用いた各がん種における *RET* 融合遺伝子陽性の発生頻度一覧

Tumor Type Subtype	C-CAT (Ver.[redacted], 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日検索)*			
	RET fusion population	Prevalence	*RET* fusion N	Total Patient N
Overall	100.00%	0.20%	77	38834
Solid tumor (exl. NSCLC, TC)	27.27%	0.06%	21	36555
Thyroid**	29.87%	5.02%	23	458
Non-small cell lung cancer	42.86%	1.81%	33	1821
Lung Neuroendocrine Tumor	1.30%	0.48%	1	209
Esophagus/Stomach	3.90%	0.13%	3	2385
Cancer of unknown primary	1.30%	0.11%	1	878
Liver	1.30%	0.30%	1	337
Billiary Tract	1.30%	0.03%	1	3597
Skin, non-melanoma	1.30%	0.30%	1	332
Colorectal***	10.39%	0.14%	8	5598
Pancreatic	3.90%	0.05%	3	5522
CNS/Brain	2.60%	0.17%	2	1209

Abbreviations: C-CAT = Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics; CGP = Comprehensive Genomic Profiling; CNS = central nervous system; MTC = medullary thyroid cancer; N = number of participants in the analysis population; NSCLC = non-small cell lung cancer; TC = thyroid cancer.

* CGP tested from [redacted] 20[redacted] - [redacted], 20[redacted]

** exclude MTC

*** Include Colorectal Adenocarcinoma (COADREAD) and Medullary carcinoma of the colon (CMC)

Note:

1. The number of CGP tests and therefore prevalence of *RET* fusion in each tumor type might not be accurately estimated in case the records in C-CAT database lacked the information regarding the OncoTree classification of histological types of tumors.

2.5.1.4 *RET* 融合遺伝子陽性の固形がん患者に対する医療上の必要性

2.5.1.4.1 現在の治療

日本では *RET* 融合遺伝子陽性の NSCLC、及び TC に対しては RET 阻害剤であるセルペルカチニブが承認されているが、それ以外の *RET* 融合遺伝子陽性固形がんに対して特異的な分子標的薬は承認されていない。このため、現時点では各がん種で用いられる薬物治療が実施されている。また、17001 試験に登録されたがん種において、2 次治療以降で国内のガイドラインに記載のある主なレジメンと有効性について表 2.5.1-3 に記載した。

海外では、NCCN ガイドラインにて表 2.5.1-4 に示した各がん種及び治療の位置づけにおいてセルペルカチニブの使用が推奨されている。

表 2.5.1-3　17001 試験に登録されたがん種における 2 次治療以降の主なレジメンと有効性一覧

がん種	治療ライン	レジメン	N	RR (%)	mPFS (month)	mDoR (month)	mOS (month)	Reference
大腸癌	2L	Irinotecan + Cetuximab	648	16.4	4.0	5.7	10.7	Sobrero et al. 2008
		FOLFIRI + Panitumumab[a]	303	35.0	5.9	NA	14.5	Peeters et al. 2010
		FOLFOX4 + Bevacizumab	286	22.7	7.3	NA	12.9	Giantonio et al. 2007
		FOLFIRI + Ramucirumab	536	13.4	5.7	NA	13.3	Tabernero et al. 2015
		Chemothrapy + Bevacizumab	409	5.4	5.7	NA	11.2	Bennouna et al. 2013
		FOLFIRI + Aflibercept	612	19.8	6.9	NA	13.5	Van Cutsem et al. 2012
	≥2L	FTD/TPI + Bevacizumab	25	4	3.7	NA	11.4	Kuboki et al. 2017
			97	3.1	3.7	NA	9.1	Takahashi et al. 2021
		Regorafenib	505	1.0	1.9	NA	6.4	Grothey et al. 2013
	≥3L	FTD/TPI	534	1.6	2.0	NA	7.1	Mayer et al. 2015
	≥2L (MSI-H/dMMR)	Pembrolizumab	63	33	4.1	NR	NR	Le et al. 2020
		Nivolumab	74	36	14.3	NR	NR	Overman et al. 2017
		Ipilimumab + Nivolumab	119	55	NR	NR	NR	Overman et al. 2018
	≥2L[e] (TMB-H)	Pembrolizumab	102	29	2.1	NR	11.7	Marabelle et al. 2020a
	(HER2+)[b]	Trastuzumab + Pertuzumab	30	30	4.0	12.1	10.1	Nakamura et al. 2021
乳癌	≥2L[c] (HER2+)	Trastuzumab deruxtecan	261	79.7	NR	NA	NR	Cortés et al. 2022
	2L	Fluvestrant + Abemaciclib	446	48.1	16.4	NR	46.7	Sledge Jr et al. 2017, Sledge Jr et al. 2020
	≥2L	Fluvestrant + Palbociclib	347	19.0	9.5	NA	34.8	Cristofanilli et al. 2016, Cristofanilli et al. 2022
		Everolimus + Exemestane	485	12.6	11.0	NA	31.0	Yardley et al. 2013, Piccart et al. 2014
	2L	Chemotherapy + Bevacizumab	459	39.5	7.2	NA	18.0	Brufsky et al. 2011
			247	21	6.3	8.3	19.7	von Minckwitz et al. 2014, Vrdoljak et al. 2016
	2L	Taxane	103	38.3	5.8	NA	NA	Brufsky et al. 2011
	≥2L	Nab-paclitaxel	132	27	4.8[g] (TTP)	NA	13.0	Gradishar et al. 2005
		Paclitaxel	136	13	3.7[g] (TTP)	NA	10.7	
	≥2L[d]	S-1	65	23.1	15.6	NA	NE	Yamamoto et al. 2015

がん種	治療ライン	レジメン	N	RR (%)	mPFS (month)	mDoR (month)	mOS (month)	Reference
		Capecitabine	71	24.0	14.4	NA	NE	Yamamoto et al. 2015
	≥3L	Eriburin	508	12.2	3.7	4.2	13.1	Cortes et al. 2011
膵癌	≥2L	5-FU+folinic acid + nanoliposomal irinotecan	117	16.2	3.1	NA	6.1	Wang-Gillam et al. 2016
	2L	mFOLFIRINOX	44	25	4.1	NA	10.3	Kobayashi et al. 2020
			104	10.6	3.9	NA	7.0	Sawada et al. 2020
		Gemcitabine + nab-Paclitaxel	30	13.3	3.8	NA	7.6	Mita et al. 2019
		Gemcitabine + nab-Paclitaxel	57	17.5	5.1	NA	8.8	Portal et al. 2015
		S-1	40	15.0	2.0	NA	4.5	Morizane et al. 2009
	≥2L[e](TMB-H)	Pembrolizumab	102	29	2.1	NR	11.7	Marabelle et al. 2020a
	≥2L (MSI-H/dMMR)		22	18.2	2.1	13.4	4.0	Marabelle et al. 2020b
胆道癌	2L	S-1	40	7.5	2.5	NA	6.8	Suzuki et al. 2013
		S-1	22	22.7	5.4	NA	13.5	Sasaki et al. 2012
	≥2L (MSI-H/dMMR)	Pembrolizumab	22	40.9	4.2	NR	24.3	Marabelle et al. 2020b
肉腫	≥2L[f]	Trabectedin	37	8	5.6	NA	NR	Kawai et al. 2015
		Pazopanib	246	5.7	4.6	NA	12.5	Van der Graaf et al. 2012
		Eriburin	228	4	2.6	NA	13.5	Schöffski et al. 2016
卵巣癌	2L (再発、プラチナ抵抗性)	Topotecan	235	17.0	3.9[g]	NA	13.0[h]	Gordon et al. 2001
		Etoposide	41[i]	26.8	5.7 (PFI)	4.3	10.8	Rose et al. 1998
		Docetaxel	90	28.3	NA	5.4[g]	12.3[h]	Katsumata et al. 2000
		Paclitaxel	164	27.5	4.8	NA	13.1	Omura et al. 2003
		Liposomal Doxorubicin	76	15.7	3.7 (TTP)[h]	NA	12.9[h]	Ferrandina et al. 2008
		Gemcitabine	77	28.6	4.6 (TTP)[h]	NA	11.7[h]	Ferrandina et al. 2008
	≥2L (再発、プラチナ抵抗性)	Gemcitabine	99	6.1	3.6	NA	12.7	Mutch et al. 2007
		Irinotecan	28	28.6	3.9 (TTP)[h]	NA	8	Matsumoto et al. 2006
		Liposomal Doxorubicin	96	8.3	3.1	NA	13.5	Mutch et al. 2007

がん種	治療ライン	レジメン	N	RR (%)	mPFS (month)	mDoR (month)	mOS (month)	Reference
		Liposomal Doxorubicin + Bevacizumab	62	13.7	5.4	NA	13.7	Poveda et al. 2015
		Topotecan + Bevacizumab	57	17.0	5.8	NA	13.8	Poveda et al. 2015
	2L (再発、プラチナ感受性)	Gemcitabine + Carboplatin + Bevacizumab	242	78.5	12.4	10.4	33.3	Aghajanian et al. 2012
		Paclitaxel + Carboplatin + Bevacizumab	337	78.7	13.8	NA	42.2	Coleman et al. 2017
		Pegylated liposomal doxorubicin + Carboplatin + Bevacizumab	345	NA	13.3	NA	31.9	Pfisterer J et al. 2020
小腸癌	≥2L (MSI-H/dMMR)	Pembrolizumab	2	0	NA	NA	NA	Le et al. 2015
			5	80	NA	NA	NA	Le et al. 2017
			19	42.1	9.2	NR	NR	Marabelle et al. 2020b
			8	38	NA	1.9~9.1[i]	NA	Lemery et al. 2017
小細胞肺癌	2L (再発、sensitive)	Cisplatin + Etoposide + Irinotecan	90	84	5.7	-	18.2	Goto et al. 2016
		Topotecan	107	24.3	3.1 (TTP)[h]	3.3[h]	5.8[h]	von Pawel et al. 1999
			151	21.9	3.4 (TTP)[h]	5.8[h]	8.1[h]	Eckardt et al. 2007
		Amrubicin	50	44	4.5	5.3	9.2	Jotte et al. 2011
			17	53	3.9	-	9.9	Inoue et al. 2008
		Carboplatin + Etoposide	81	49	4.7	5.4	7.5	Baize et al. 2020
	2L (再発、refractory)	Amrubicin	82	32.9	3.5	-	8.9	Murakami et al. 2014
			12	17	2.6	-	5.3	Inoue et al. 2008
原発不明癌	≥2L	Nivolumab	45	22.2	4.0	12.4	15.9	Tanizaki et al. 2022
直腸神経内分泌腫瘍	2L	^{177}Lu-Dotatate	101	18	NR	NA	NR	Strosberg et al. 2017
カルチノイド	2L	2 次治療以降でガイドラインに記載のあるレジメンは現在のところない。						
肺癌肉腫	2L	2 次治療以降でガイドラインに記載のあるレジメンは現在のところない。						
神経内分泌癌	2L	2 次治療以降でガイドラインに記載のあるレジメンは現在のところない。						
唾液腺癌	2L	2 次治療以降でガイドラインに記載のあるレジメンは現在のところない。						
皮膚癌(non-	2L	2 次治療以降でガイドラインに記載のあるレジメンは現在のところない。						

がん種	治療ライン	レジメン	N	RR (%)	mPFS (month)	mDoR (month)	mOS (month)	Reference
melanoma)								
黄色肉芽腫	2L	2 次治療以降でガイドラインに記載のあるレジメンは現在のところない。						

Abbreviations: dMMR = deficient in DNA mismatch repair; L = line; mDoR =median duration of response; mPFS = median progression-free survival; mOS = median overall survival; MSI-H = high microsatelliteinstability; N = number of patinets; NA = not available; NE = not estimable; NR = not reached; PFI = progression-free interval; RR = response rate; TMB-H = high tissue tumour mutational burden; TTP = time to tumor progression.

a: KRAS 野生型

b: Treatment line were not reported but refractory or intolerant to fluorinated pyrimidine antimetabolites, oxaliplatin, irinotecan, cetuximab, or panitumumab (with or without a treatment history with angiogenic inhibitors such as bevacizumab, ramucirumab and aflibercept, trifluridine-tipiracil combination, and regorafenib)

c: 未治療例 2 例含む

d: S-1、 Capecitabine はそれぞれ化学療法未治療例を 39%、 26%含む

e: 大腸癌、膵癌を含まない。未治療 1 例含む

f: Trabectadin の臨床試験は 22%未治療の患者を含む

g: 1 month = 4.345 weeks として計算

h: 1week = 7days、 1 month = 4.345 weeks として計算

i: プラチナ抵抗性

表 2.5.1-4　NCCN ガイドラインの各がん種におけるセルペルカチニブの推奨状況（NSCLC、TC 除く）

NCCN Guidelines	Category	Treatment line
Biliary Tract Cancer (NCCNa 2023)	2A/2B	Primary Treatment for Unresectable and Metastatic Disease (Useful in Certain Circumstances) (2B) Subsequent-Line Therapy (Useful in Certain Circumstances) (2A)
Breast Cancer (NCCNb 2023)	2A	Third line and Beyond (Useful in Certain Circumstances)
Cervical Cancer (NCCNc 2023)	2A	Second-line or Subsequent Therapy (Useful in Certain Circumstances)
Colon Cancer (NCCNd 2023)	2A	Subsequent Therapy
Esophageal Cancer (NCCNe 2023)	2A	Second-Line or Subsequent Therapy (Useful in Certain Circumstances)
Gastric Cancer (NCCNf 2023)	2A	Second-Line or Subsequent Therapy (Useful in Certain Circumstances)
Head & Neck- Salivary Gland Tumors (NCCNg 2023)	2A	- (Useful in Certain Circumstances)
Hepatocellular Cancer (NCCNh 2023)	2B	Subsequent Line Therapy (Useful in Certain Circumstances)
Histiocytic Neoplasms (NCCNi 2022)	2A	First- or subsequent-line setting (Useful in Certain Circumstances)
Neuroendocrine and Adrenal Tumors (NCCNj 2022)	2A	Progressed on or following prior systemic treatment or who have no satisfactory alternative treatment options
Ovarian Cancer (NCCNk 2023)	2A	Recurrence Therapy for Platinum-Sensitive Disease, Recurrence Therapy for Platinum-Resistant Disease (Useful in Certain Circumstances)
Pancreatic Adenocarcinoma (NCCNl 2023)	2A	Subsequent Therapy
Occult Primary (NCCNm 2023)	2A/2B	Progressed on or following prior systemic treatment or who have no satisfactory alternative treatment options (Useful in Certain Circumstances); adenocarcinoma (2A), squamous cell (2B)
Rectal Cancer (NCCNn 2023)	2A	Subsequent Therapy
Small Bowel Adenocarcinoma (NCCNo 2023)	2A	Subsequent lines of therapy and no satisfactory alternative treatments
Soft Tissue Sarcoma (NCCNp 2023)	2A	First-Line Therapy Advanced/Metastatic (Useful in certain circumstances)

2.5.1.4.2 *RET* 融合遺伝子陽性固形がんの予後について

RET 融合遺伝子陽性固形がん患者の病態に関する報告はほとんどないが、*RET* 融合遺伝子が存在すると予後不良であることが示唆されている。

RET 融合遺伝子陽性の固形がん（NSCLC 除く）の予後について、Garrido らは Flatiron Health/Foundation Medicine clinico-genomic database を用いて、年齢、性別、人種、がん種、ECOG PS、CGP 検査の実施時期、初回診断から CGP 検査までの時間、前治療ライン数などの背景をマッチさせて選択された*RET*融合遺伝子陽性の固形がん 26 例と *RET* 融合遺伝子陰性の固形がん 104 例との予後を比較した（Garrido et al. 2022）。*RET* 融合遺伝子陽性の固形がん 26 例のがん種の内訳は、大腸癌が 9 例（34.6%）、膵癌が 4 例（15.4%）、甲状腺癌が 4 例（15.4%）、神経内分泌腫瘍が 3 例（11.5%）、乳癌が 2 例（7.7%）、子宮内膜癌、頭頸部癌、小細胞肺癌、原発不明癌がそれぞれ 1 例（3.8%）であった。予後の比較は、1) CGP 検査のレポート日を index とした場合、2) 初回診断日を index とした場合で実施された。その結果、1)で生存期間の中央値は *RET* 融合遺伝子陽性の固形がんで 6.0 ヵ月（95% CI：1.6～9.9）、*RET* 融合遺伝子陰性の固形がんで 9.7 ヵ月（95% CI：6.3～11.7）であり、ハザード比は 1.8（95% CI：1.1～3.1）と報告された。2)においても生存期間の中央値は *RET* 融合遺伝子陽性の固形がんで 6.9 ヵ月（95% CI：1.6～9.6）、 *RET* 融合遺伝子陰性の固形がんで 11.2 ヵ月（95% CI：7.7～16.9）、ハザード比は 2.2（95% CI：1.3～3.7）と報告された。以上の結果より *RET* 融合遺伝子陽性の固形がんは *RET* 融合遺伝子陰性の固形がんと比較して生存期間が短く、死亡リスクが上昇することが示唆された。

*RET*融合遺伝子陽性大腸癌の予後について、systematic literature review 及び 3 つのスクリーニングデータ（Foundation Medicine 社の臨床データベース、Ignyta 社の臨床試験、韓国、イタリアのスクリーニングコホート）を利用することで収集された*RET*融合遺伝子陽性大腸癌の 24 例と *RET* 融合遺伝子陰性大腸癌 291 例の比較データが報告された（Pietrantonio et al. 2018）。その結果、OS 中央値 14.0 vs 38.0 ヵ月、ハザード比: 4.59（95% CI：3.64～32.66；p<0.001）で *RET*融合遺伝子陽性大腸癌は予後不良であるとされた（図 2.5.1-1）。多変量解析からも *RET*融合遺伝子陽性は予後不良因子であることが示された。

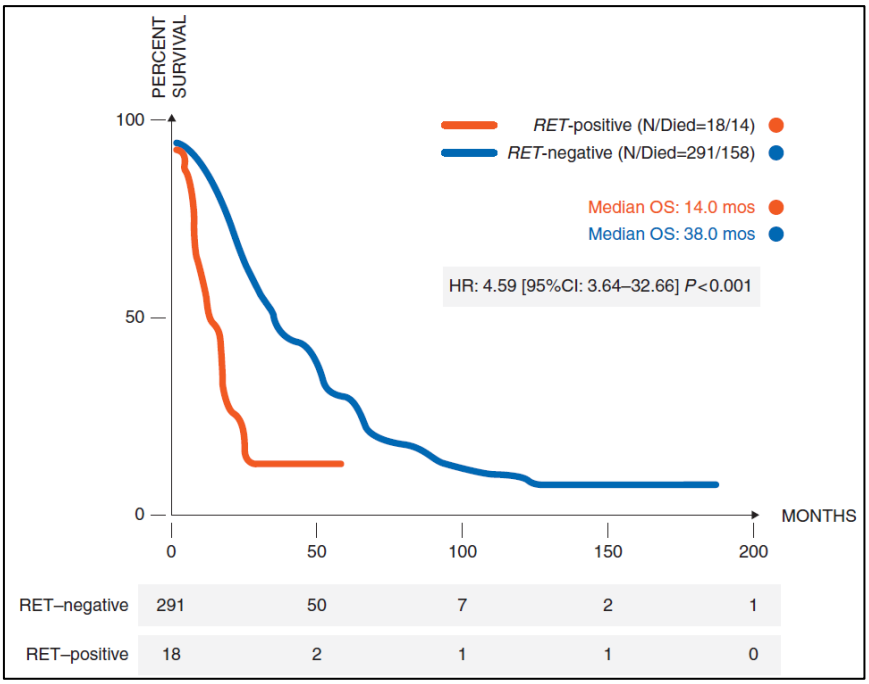


図 2.5.1-1　*RET* 融合遺伝子陽性及び *RET* 融合遺伝子陰性大腸癌の全生存期間における Kaplan-Meier 曲線

また、RET の過剰発現については、膵癌において予後不良であることが示されている（Zeng et al. 2008; Ito et al. 2005）。

2.5.1.4.3　医療上の必要性のまとめ

NSCLC 及び TC を除く *RET* 融合遺伝子陽性の固形がんに対しては特異的な分子標的薬はなく、2 次治療以降の治療としては、ガイドラインに記載された化学療法や内分泌療法などの治療が実施されているか、もしくは、そのような治療が存在しなかった。上記治療が実施されている場合でも治療効果は限定的であった。

RET 融合遺伝子陽性固形がん患者の病態に関する報告はほとんどないが、いくつかのがん種で *RET* 融合遺伝子が存在すると予後不良であることが示唆されている（第 2.5.1.4.2 項）。

選択的 RET 阻害剤であるセルペルカチニブの投与によるベネフィットは、17001 試験の *RET* 融合遺伝子陽性の NSCLC 及び TC 患者で示された。これらの患者でのセルペルカチニブ投与により認められた ORR 及び安全性プロファイルは、これまでに報告された既存治療の成績と比較して良好であった。

RET 融合遺伝子の発がんへの寄与や *RET* 融合遺伝子陽性の固形がんに対する RET 阻害剤の有効性は、NSCLC や TC だけでなく他のがん種にも共通していると考えられる。

このような状況を踏まえて *RET* 融合遺伝子陽性固形がんでも RET を標的とした有効性、忍容性の高い薬剤の開発が望まれている。

2.5.1.5 申請データパッケージ及びデータカットオフ日

本申請データパッケージでは、17001 試験に登録された *RET* 融合遺伝子陽性の固形がんの患者集団からの臨床薬理、有効性、及び安全性データを示す。被験者の登録状況及び報告書作成時期が異なるため、対象集団によってデータカットオフ日が異なる。各対象集団の最新のデータカットオフ日を利用し、各項に記述する。

各対象集団の説明を以下に示す。

臨床薬理	表 2.5.1-5
有効性	表 2.5.1-6
安全性	表 2.5.1-7

2.5.1.5.1 臨床薬理の申請データパッケージ

臨床薬理の解析セットを表 2.5.1-5 に示す。

固形がんに対する適応を裏付ける臨床薬理データの詳細は第 2.7.2 項に示し、概要は第 2.5.3 項に要約した。臨床薬理データには固形がんを有する患者の PK 及び曝露–反応解析を含む（カットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）以降、本申請の主要データのカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに、2 例の固形がんの患者が 17001 試験に登録された。うち 1 例のみ、PK データが利用可能である。当該被験者の定常状態での PK データ（サイクル 1、Day 8）を以前に報告された PK データと比較し、類似性を示した（社内資料）。本申請には、以下の追加項目も含まれる。

- 新しいモデリング＆シミュレーションレポート（ELIL-PMX-SELPERCATINIB-3499）。ELIL-PMX-SELPERCATINIB-3348 の母集団 PK モデルと曝露–反応解析を更新した。これらの結果は第 2.5.3.1.2 項で要約し、報告書は第 5.3.3.5 項に示した。

表 2.5.1-5 臨床薬理の解析対象集団

Analysis Description	**N**	**Data Cutoff Date**
Population PK analysis using pooled PK data from JZJA and J2G-GH-JZJK[a]	844	[redacted]20[redacted]
Efficacy exposure-response analysis for patients with tissue-agnostic solid tumors from JZJA[a]	37	[redacted]20[redacted]
Safety exposure-response analysis for all patients from JZJA[a]	767	[redacted]20[redacted]
Safety exposure-response analysis for patients with tissue-agnostic solid tumors from JZJA[a]	37	[redacted]20[redacted]
Individual steady-state PK parameters (Cycle 1 Day 8) of patients with tissue-agnostic solid tumors taking 160 mg BID[b]	34	[redacted]20[redacted]
Population PK simulation dataset to generate simulated steady-state plasma concentrations in patients with 160 mg BID [b]	500	NA

Abbreviations: BID = twice daily; N = number of participants in the analysis set; NA = not applicable; PK = pharmacokinetic(s).

[a] Dataset used in the modelling report ELIL-PMX-SELPERCATINIB-3499.

[b] Dataset related to results in Tissue-Agnostic Clinical Study Report and Module 2.7.2.

2.5.1.5.2 有効性の申請データパッケージ

本申請の適応を裏付ける臨床的有効性を検証するための、解析対象集団の説明を表 2.5.1-6 に示す。

NSCLC 及び TC を除く *RET* 融合遺伝子陽性の固形がんを **Tissue-Agnostic Efficacy Population** とし、有効性データを示した。なお、第 I 相パートに登録された被験者で第 II 相パートのいずれかのコホートの適格性を満たす被験者は、第 II 相パートの有効性解析に組み込んだ。

表 2.5.1-6 有効性の解析対象集団

Analysis Set Name	Analysis Set Description	N	Data Cutoff Date
Tissue-Agnostic Efficacy Population	*RET* fusion–positive cancer patients other than NSCLC and thyroid cancer who have at least 6 months of follow up from the first dose of selpercatinib at the time of data cutoff. All responders at the time of data cutoff will be followed for at least 6 months from the onset of response unless progressed/died earlier.	41 (Japanese: 9)	[redacted] 20[redacted] (Primary Analysis)
		52 (Japanese: 11)	13 January 2023 (Supportive Analysis)

Abbreviations: N = number of participants in the analysis population; NSCLC = non-small cell lung cancer; RET = REarranged during Transfection.

2.5.1.5.3 安全性の申請データパッケージ

本申請の適応を裏付ける臨床的安全性を検証するための、解析対象集団の説明を表 2.5.1-7 に示す。

NSCLC 及び TC を除く *RET* 融合遺伝子陽性の固形がんを **Tissue-Agnostic Safety Population** とし、安全性データを示した。

表 2.5.1-7 安全性の解析対象集団

Analysis Set Name	Analysis Set Description	N	Data Cutoff Date
Tissue-Agnostic Safety Population	*RET* fusion–positive cancer patients other than NSCLC and thyroid cancer who were enrolled and received at least one dose of selpercatinib.	45 (Japanese: 10)	[redacted] 20[redacted] (Primary Analysis)
		55 (Japanese: 11)	13 January 2023 (Supportive Analysis)

Abbreviations: N = number of participants in the analysis population; NSCLC = non-small cell lung cancer; RET = REarranged during Transfection.

2.5.1.6 規制当局に対する相談等

日本の規制当局に対する相談等

20[redacted] 年 [redacted] 月に[redacted]（[redacted]）を実施し、[redacted]及び[redacted]

[redacted]について独立行政法人医薬品医療機器総合機構の意見を伺った。その後、[redacted]、[redacted]、及び[redacted]について、20[redacted]年[redacted]月に[redacted]（[redacted]）を実施した。

また、*RET*融合遺伝子陽性の固形がん（NSCLC及びTCを除く）を申請予定効能効果として、20[redacted]年[redacted]月に[redacted]（[redacted]）を実施した。

海外の規制当局に対する相談等

本申請の*RET*融合遺伝子陽性の固形がんの承認申請に係るFDAとの主な面談を表2.5.1-8に示す。なお、EMAとは面談を実施していない。また、米国では、「Treatment of tissue-agnostic *RET* fusion-positive solid tumors」について希少疾病用医薬品の指定を2022年5月に受けている。

表2.5.1-8 FDAとの主な面談

面談	実施時期
[redacted] meeting（[redacted]）	20[redacted]年[redacted]月
[redacted] meeting（[redacted]）	20[redacted]年[redacted]月
[redacted] meeting（[redacted]）	20[redacted]年[redacted]月

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

本申請の適応を裏付ける臨床薬理の詳細は、第 2.7.2 項に記述する。本項では、*RET* 融合遺伝子陽性の固形がん（NSCLC 及び TC を除く）に関する新たに得られた臨床薬理データを示す。

臨床薬理データパッケージには以下が含まれる。

- 17001 試験に登録され、セルペルカチニブ 160 mg BID を投与した複数のがん種の患者（MTC、NSCLC、TC、及び固形がん）におけるセルペルカチニブの定常状態での PK データ（サイクル 1、Day 8）の記述的分析（カットオフ日：2023 年 1 月 13 日）。
- 17001 試験の PK データ（カットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、767 例）及び中国で実施された J2G-GH-JZJK 試験（カットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、77 例）を用いたセルペルカチニブの母集団 PK モデルの更新。がん種を新たな共変量として検討した。
- 17001 試験の NSCLC 及び TC を除く固形がん患者から得られたすべての反応性データを用いた ORR での曝露-反応（有効性）解析（カットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。
- 17001 試験の全被験者及び NSCLC 及び TC を除く固形がん患者から得られたすべての有害事象データを用いた注目すべき有害事象（ALT 増加、AST 増加、高血圧、及び過敏症）の曝露–反応（安全性）解析（カットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。

2.5.3.1　薬物動態

2.5.3.1.1　セルペルカチニブの PK データ

セルペルカチニブの PK データの概要は既提出申請資料（初回申請資料）で報告済みである。新たに得られた PK データの概要を以下に示す。

- セルペルカチニブ 160 mg BID 投与後の定常状態での PK パラメータ（サイクル 1、Day 8）は、すべてのがん種（MTC、NSCLC、TC、及び固形がん）でおおむね同様であった（カットオフ日：2023 年 1 月 13 日）。

セルペルカチニブ 160 mg BID を投与された被験者の定常状態での曝露量を、MTC、NSCLC、TC、及び固形がんのがん種ごとに、NCA によって得られたサイクル 1、Day 8 の $AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} で比較した（カットオフ日：2023 年 1 月 13 日）（第 2.7.2 項表 2.7.2-10）。

定常状態での PK パラメータは、すべてのがん種でおおむね同様であった。NSCLC 及び TC の $AUC_{0\text{-}24}$ の幾何平均値が MTC 及び固形がんの患者集団と比較して高いことは、日本人を含むアジア人の影響があることを反映している。アジア人は、アジア人以外と比較して、バイオアベイラビリティが 18.4%高いと推定される（ELIL-PMX-SELPERCATINIB-3499）。この差は臨床的に意味があるものと考えられないため、アジア人に対する用量調節は推奨しない。アジア人を除外すると、C_{max} と $AUC_{0\text{-}24}$ の幾何平均値はすべてのがん種で同程度であった（第 2.7.2 項図 2.7.2-8）。日本人、中国人、アジア人、及びアジア人以外の患者での曝露量の個人ごとの値は重複しており、これらの患者集団間でセルペルカチニブの曝露量差による臨床上考慮すべき差異は生じないと考えられた。

2.5.3.1.2　母集団 PK 及び曝露–反応解析

本解析では、進行性固形がん患者を対象とした 17001 試験の解析データ（カットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）（ELIL-PMX-SELPERCATINIB-3348）を更新した。この更新には以下の内容が含まれる。

- 17001 試験及び J2G-GH-JZJK 試験の PK データを用いたセルペルカチニブの母集団 PK モデルの更新、モデルパラメータ及び共変量効果の再推定、及びモデルパラメータの共変量としてのがん種の影響の評価
- 17001 試験の NSCLC 及び TC を除く固形がん患者から得られたすべての反応性データを用いた ORR での曝露–反応（有効性）解析
- 17001 試験の全被験者及び NSCLC 及び TC を除く固形がん患者から得られたすべての有害事象データを用いた注目すべき有害事象（ALT 増加、AST 増加、高血圧、及び過敏症）の曝露–反応（安全性）解析

解析のデータ、方法、及び結果の詳細な説明は、モデリング＆シミュレーション報告書補遺（ELIL-PMX-SELPERCATINIB-3499、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付）に記述する。

2.5.3.1.2.1　母集団 PK

セルペルカチニブの母集団 PK モデル（ELIL-PMX-SELPERCATINIB-3348）を、17001 試験（カットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）及び中国で実施された J2G-GH-JZJK 試験（カットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の PK データを使用して更新した。共変量としてがん種を検討し、以前に特定した共変量効果を再推定した。

- ELIL-PMX-SELPERCATINIB-3348 と比較して、母集団 PK パラメータは 8%以下の変化であった。
- がん種は、検討したいずれの PK パラメータに対しても有意な共変量ではなかった。
- CL/F 及び体重の影響に加えて、アジア人被験者のバイオアベイラビリティは 18.4%（95% CI：11.3%、25.9%）高かった。

母集団 PK モデルからのシミュレーションにより、以下が示唆された。

- 定常状態の AUC と C_{max} の個人ごとの値は、3 つのがん種（NSCLC、MTC、及び固形がん）、及び日本人、中国人、アジア人、及びアジア人以外のすべてでかなり重複していた。

2.5.3.1.2.2　有効性の曝露–反応解析

有効性の曝露–反応解析では、17001 試験の NSCLC 及び TC を除く固形がん患者の ORR を検討した（カットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。PR 又は CR が認められた被験者を奏効例と分類した。固形がん患者では、統計学的に有意な予測因子（$p<0.05$）は認められなかった。なお、被験者数の少ない解析（37 例）のため、結果の解釈には注意が必要である。

2.5.3.1.2.3　安全性の曝露–反応解析

17001 試験（カットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の全被験者及び NSCLC 及び TC を除く固形がん患者から得られたすべてのデータを用い、注目すべき有害事象（ALT 増加、AST 増加、高血圧、

過敏症）に対する安全性の曝露–反応解析を実施した。セルペルカチニブの定常状態での AUC_{0-24}、治験薬の減量状況、年齢、体重、及び性別を予測因子として検討した。

全被験者での注目すべき有害事象のいずれも、セルペルカチニブの曝露量の増加に伴うリスクの増加を示さなかった。定常状態での AUC_{0-24} は、ALT 増加、AST 増加、及び高血圧の予測因子であった。高血圧は、基準年齢を 58 歳として、58 歳以上の被験者で高血圧発現のリスクが高く、58 歳未満の被験者ではリスクが低かった。

NSCLC 及び TC を除く固形がん患者で、ALT 増加及び AST 増加に対する予測因子は特定されなかった。年齢のみ、高血圧の予測因子として特定された。この部分集団では過敏症の有害事象は報告されなかった。なお、被験者数の少ない解析（37 例）のため、結果の解釈には注意が必要である。

2.5.3.2　特別な患者集団の薬物動態

特別な患者集団での新たな PK データは得られていない。

2.5.3.3　薬物相互作用

薬物相互作用に関する新たなデータは得られていない。

2.5.3.4　推奨用法・用量

RET 融合遺伝子陽性の固形がん患者における定常状態での PK は、セルペルカチニブの既知の PK と一致している。この被験者集団における有効性又は注目すべき有害事象に関する曝露–反応解析では、有効性に及ぼす有意な予測因子は認められず、注目すべき有害事象に関してはセルペルカチニブの曝露の増加に伴うリスクの増加を示さなかった。全体として、17001 試験のデータは良好なベネフィット・リスクプロファイルを示している。

固形がんの適応について、NSCLC 及び TC と同様の用法・用量（160 mg BID）を推奨する。推奨用量の詳細については、第 2.5.4.3 項を参照。

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　17001 試験の概要及び解析に関する考慮事項

17001 試験の試験デザイン

17001 試験は、12 歳以上の *RET* 融合遺伝子陽性固形がん、*RET* 遺伝子変異陽性の MTC、又はその他の RET 活性化腫瘍の患者を対象とした、非無作為化、複数コホート、国際共同、非盲検、用量漸増／用量拡大試験である。17001 試験は、完了した第 I 相パート及び進行中の第 II 相パートで構成された。第 I 相パートの主な目的は、セルペルカチニブの最大耐用量と RP2D を確認することであった。第 II 相パートは複数のコホート[1]から成り、第 I 相パートの結果から決定された RP2D の 160 mg BID を用いた。第 II 相パートの主な目的は、IRC 判定によるがん種に応じた RECIST v1.1 又は RANO に基づく ORR によるセルペルカチニブの抗腫瘍効果を評価することであった（Eisenhauer et al. 2009）。

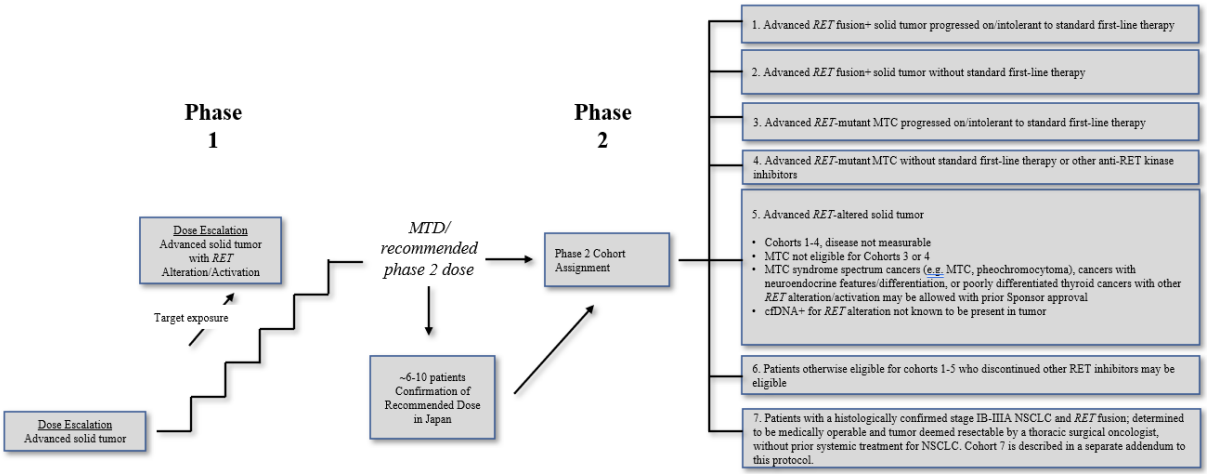


図 2.5.4-1 17001 試験のデザイン（治験実施計画書第 [redacted] 版）

17001 試験の第 I 相パート及び第 II 相パートの被験者は、特定のがん種での有効性を評価する解析対象集団に含めた。初回の承認申請資料に含まれていた進行性又は転移性の *RET* 融合遺伝子

[1] コホート 1：*RET* 融合遺伝子陽性の固形がんで、過去に少なくとも 1 種類の標準的なファーストライン療法を行った後、がんが進行した患者、又はこれを忍容しない患者
コホート 2：*RET* 融合遺伝子陽性の固形がんで、標準的なファーストライン療法の治療経験のない患者
コホート 3：*RET* 遺伝子変異陽性の進行 MTC で、過去に少なくとも カボザンチニブ又はバンデタニブによる標準的なファーストライン療法を行った後、がんが進行した患者、又はこれを忍容しない患者
コホート 4：*RET* 遺伝子変異陽性の進行 MTC で、カボザンチニブもしくはバンデタニブ、又は RET 阻害活性を有する他のキナーゼ阻害薬による標準的なファーストライン療法の治療経験のない患者
コホート 5：
- コホート 1～4 に該当するが、測定可能病変のない患者
- コホート 3 又は 4 の要件を満たさない MTC の患者
- 他の *RET* 遺伝子の変化／活性化を有する MTC 症候群スペクトラム癌（例えば、MTC、褐色細胞腫）、神経内分泌特性／分化を示す癌、又は低分化甲状腺癌で、事前に治験依頼者の了解が得られた患者
- cfDNA で *RET* 遺伝子の変化が陽性で腫瘍検体中でその変化の存在が確認されない患者

コホート 6：他の選択的 RET 阻害薬を中止したコホート 1～5 に適格である患者。ただし、治験依頼者の事前承認を条件に適格とする。（治験実施計画書第 [redacted] 版で追加）
コホート 7：病理学的に確認されたステージ IB-IIIA の NSCLC かつ *RET* 融合遺伝子を有する患者。患者は医学的に手術可能で、胸部外科腫瘍医により腫瘍が切除可能であると判断されており、NSCLC に対して過去に全身療法を行っていないこと。（治験実施計画書第 [redacted] 版で追加）

陽性の NSCLC 及び TC、並びに *RET* 遺伝子変異陽性の MTC の患者に加えて、以下の条件のいずれかを満たす *RET* 融合遺伝子陽性固形がんの患者（NSCLC 又は TC を除く）が登録された。

- 標準治療中に進行した又は標準治療を忍容しない
- 標準治療が存在しない
- 標準治療を拒否した
- 患者が標準治療の候補ではない、又は標準治療に対して忍容性を示したり、標準治療から有意な臨床的ベネフィットが得られたりする可能性が低いと治験責任医師が判断した

登録にはがん種ごとに以下の特定の前治療を必要とした。

- 大腸癌：フルオロピリミジン系化学療法。疾患に応じて抗 VEGF 療法又は抗 EGFR 療法の有無は問わない。
- 膵癌：フルオロピリミジン系、ゲムシタビン含有、又はテガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム化学療法
- 乳癌：アントラサイクリン系、タキサン系、HER2 標的療法もしくはホルモン療法、又は疾患に適したその他の標準療法
- その他のがん種：疾患に対する標準療法

評価項目

主要評価項目

第 II 相パートの主要評価項目は RECIST 1.1 に基づく IRC 判定による ORR とした。

各患者の最良総合効果は RECIST 1.1 に基づいて判定した。すべての客観的腫瘍評価は初回の効果判定から少なくとも 28 日後に 2 回目のスキャンにより確定することとした。

副次的評価項目

治験責任医師による評価の RECIST 1.1 に基づく各患者の BOR を副次的評価項目として解析した。また、IRC による評価での ORR と同様の解析手法にて治験責任医師による評価の ORR を解析した。

以下の副次的評価項目は IRC 判定及び治験責任医師判定の両方で評価した。

- DOR は、CR 又は PR（最初に観察された奏効のいずれか早い方）と評価された日から、再発又は疾患の進行が客観的に評価された最初の日までの月数として定義する。
- CBR は、CR 又は PR が確定された患者、又は SD が 16 週間以上確認された患者の割合として定義する。
- 腫瘍径のベースラインからの最良変化率は、ベースライン後の最小の腫瘍サイズからベースラインを差し引いたサイズをベースラインのサイズで割った比として定義する。
- TTR は、セルペルカチニブの初回投与日から、その後に奏効が確認される最初の客観的評価（CR 又は PR のいずれか早い方）までに経過した月数として定義する。
- TTBR は、セルペルカチニブの初回投与日から、その後に確認される CR（BOR が CR と確定した場合）又は PR（BOR が PR と確定した場合）の初回評価までに経過した月数として定義する。

- PFS は、セルペルカチニブの初回投与日から、疾患進行又は死亡（原因問わず）が確認された最も早い日までに経過した月数として定義する。

副次的評価項目である OS は、セルペルカチニブの初回投与日から死亡（原因は問わず）した日までに経過した月数として定義する。

探索的評価項目

探索的評価項目である DCR は、最良効果が CR、PR、又は SD として確定された患者の割合として定義する。

IRC による効果判定は、本項では主要なデータソースとして用い、治験責任医師による効果判定は IRC による結果の頑健性を確認するためのものとした。

解析方法

解析対象集団

本申請で提示する主要な有効性解析対象集団は、17001 試験に登録された、NSCLC 又は TC を除く *RET* 融合遺伝子陽性固形がんの患者で構成されている。この解析対象集団は **Tissue-Agnostic Efficacy Population** と定義した。以下に各有効性解析対象集団を示す。効果判定は治験薬投与後最初の 1 年は約 8 週間に 1 回、その後約 12 週間に 1 回実施した。

有効性解析対象集団	定義
Tissue-Agnostic Efficacy Population	以下に該当する NSCLC 及び TC を除く *RET* 融合遺伝子陽性の固形がんを有するすべての患者を含めた。 データカットオフ時点で、治験薬投与開始から 6 ヵ月以上の観察期間がある。 治験責任医師判定に基づくすべての奏効例で、疾患進行、死亡又はその他の理由で早期中止しない限り、初回の奏効が認められてから 6 ヵ月以上の観察期間がある。
Efficacy analysis set 1 (EAS 1)	Tissue-Agnostic Efficacy Population から開始用量が 160 mg BID 以外であった患者を除外した集団。
Efficacy analysis set 2 (EAS 2)	EAS 1 からコホート 5 に登録された患者を除いた集団。
Efficacy analysis set 3 (EAS 3)	EAS 2 から、治験責任医師によって測定可能な病変があると判断されたが IRC 評価によって測定可能な病変がないと判断された患者を除外した集団。
Efficacy analysis set 4 (EAS 4)	EAS 3 からコホート 2 に登録された患者を除いた集団。
Efficacy analysis set 5 (EAS 5)	EAS 4 から第 I 相パートに登録された患者を除いた集団。

主要評価項目に対する感度分析

主要評価項目である RECIST 1.1 に基づく IRC 判定による ORR に対して以下の感度分析を行った。

- EAS 1、EAS 2、EAS 3、EAS 4、EAS 5 での解析
- IRC 評価で CR ではない測定可能病変を持たない患者を除いた解析

部分集団解析

以下に示す部分集団及びがん種別による ORR 及び DOR の部分集団解析を実施した。

- 登録時の年齢（65 歳未満、65 歳以上）
- 性別（男性、女性）
- 人種（白人、アジア人［日本人及び中国人を含む］、その他）

探索的解析（同一患者内の前治療及びセルペルカチニブによる有効性の解析）

最良総合効果

事後的に探索的な解析を実施し、17001 試験への登録前に受けた全身療法の最後の前治療（以下、最後の前治療）の BOR を、セルペルカチニブ投与後の治験責任医師判定による BOR と比較した。最後の前治療の BOR は患者の医療記録に基づき後ろ向きに収集され、一方で、セルペルカチニブ投与後の BOR 治療は、RECIST 1.1 に基づき治験責任医師が前向きに判定した。マクネマー検定は、奏効率の差の有意性を評価するために実施された。Sankey diagram を用いて、各患者の最後の前治療の BOR からセルペルカチニブ投与後の BOR への変化を視覚化した。

Time on treatment

患者が治験薬投与から臨床的ベネフィットを得ている時間のサロゲートエンドポイントとして time on treatment を用いた。GMI は、セルペルカチニブ投与の時間と最後の前治療の時間の比として計算した。GMI が 1.33 より大きい場合は、新しい治療は臨床的に意味のあるものであると報告されている（Von Hoff 1998）。

症例数の設定根拠

真の奏効率（objective response rate：ORR）を 40%と仮定すると、症例数を約 40 例、有意水準を両側 5%としたとき、ORR の両側 95%信頼区間における信頼下限が 20%超となる検出力は約 79%と推定される。信頼下限が 20%超となることは、既存の治療オプションと比較して臨床的に意味があると判断される。

最小症例数を 32 と仮定し、以下のシナリオを想定した。

- 真の ORR を 43%と仮定すると、症例数を 32 としたとき、ORR の両側 95%信頼区間における信頼下限が 20%超となる検出力は約 79%と推定される。
- 真の ORR を 45%と仮定すると、症例数を 32 としたとき、ORR の両側 95%信頼区間における信頼下限が 20%超となる検出力は約 85%と推定される。

がん種ごとの症例数を 10 と仮定し、以下のシナリオを想定した。

- 真の ORR を 40%と仮定すると、症例数を 10 としたとき、ORR の両側 95%信頼区間における信頼下限が 10%超となる検出力は約 62%と推定される。
- 真の ORR を 40%と仮定すると、症例数を 10 としたとき、ORR の両側 95%信頼区間における信頼下限が 5%超となる検出力は約 83%と推定される。

有病率の低い希少ながん種では、各部分集団に登録される被験者数が限られる。真の ORR を 40%と仮定したときに、奏効が少なくとも 1 例観察される確率を表 2.5.4-1 に示す。

表 2.5.4-1　奏効が少なくとも 1 例観察される確率

Sample Size	Probability of at least One Response Observed
2	0.64
3	0.78
4	0.87
5	0.92

2.5.4.2　Tissue-Agnostic Efficacy Population の有効性の結果

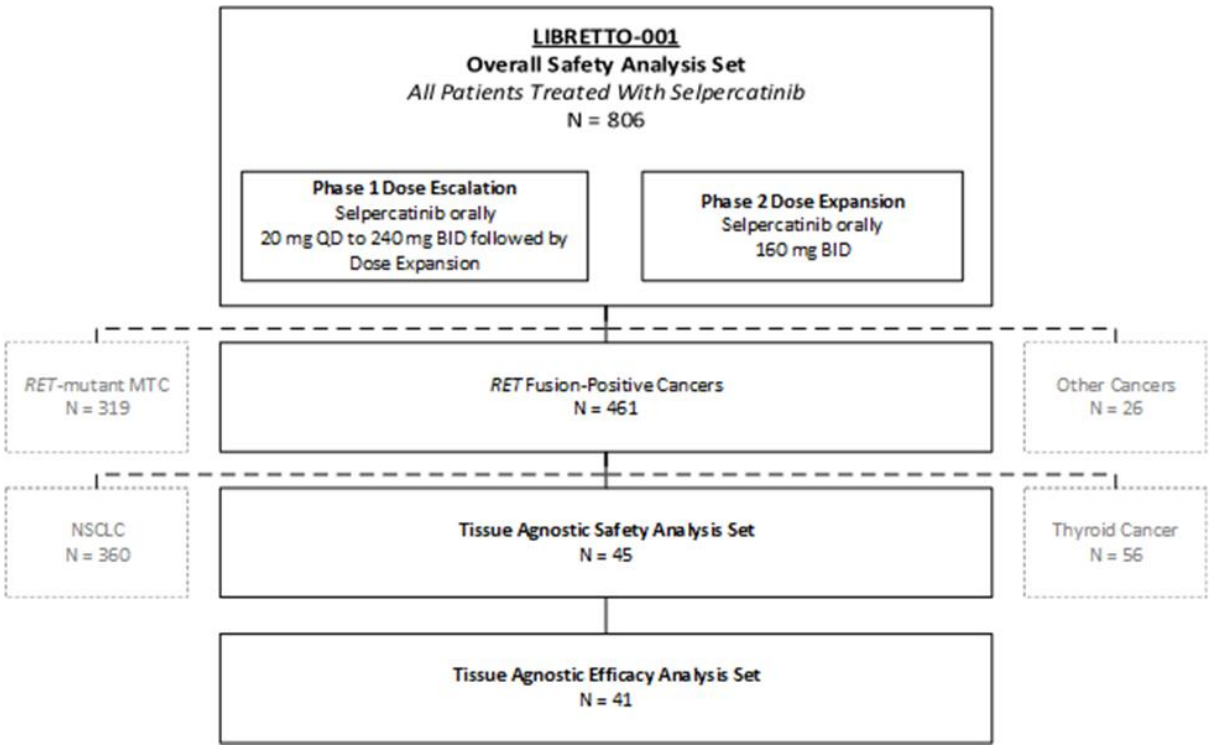
2.5.4.2.1　被験者の内訳及び被験者集団

2.5.4.2.1.1　20[redacted]年[redacted]月カットオフのデータ

被験者の内訳

第 2.5.1.5.2 項に記載のとおり、17001 試験でセルペルカチニブを投与された、NSCLC 及び TC を除く 45 例の *RET* 融合遺伝子陽性固形がん患者のうち、41 例が **Tissue-Agnostic Efficacy Population** の基準を満たした。投与中止の理由として最も多かったのは、疾患の進行であった（13 例：31.7%）。有害事象による治験中止は 4 例（9.8%）であった。

41 例中 40 例が、開始用量として、又は治験実施計画書で許容された用量漸増により、セルペルカチニブ 160 mg BID の用量を少なくとも 1 回投与された。残りの 1 例は用量漸増期間に割り当てられた 120 mg BID を開始用量として投与され、最初の治療サイクルで疾患の進行が見られたため 160 mg BID への増量はされなかった（第 5.3.5.2.1 項 JZJA Interim CSR Section 5.1.1.1.1）。なお、40 例には開始用量として 80 mg BID を投与された 1 例がいたが、その後用量漸増により 160 mg BID を投与された。



Abbreviations: BID = twice daily; MTC = medullary thyroid cancer; N = number of patients in the population; NSCLC = non-small cell lung cancers; QD = once daily; RET = REarranged during Transfection.
Note: Dashed lines indicate patients not included in any Tissue-Agnostic dataset.
Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].

図 2.5.4-2　NSCLC 及び TC を除く *RET* 融合遺伝子陽性の固形がんである Tissue-Agnostic Analysis Set を示すフローチャート

17001 試験

表 2.5.4-2　患者の内訳

（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set）

	***RET* Fusion-Positive Tissue-Agnostic Solid Tumors**			
Study Disposition	**Overall N=41 n (%)**	**Cohort 1 N = 30[a] n (%)**	**Cohort 2 N = 1 n (%)**	**Cohort 5 N = 10 n (%)**
Treatment status				
Discontinued	23 (56.1)	18 (60.0)	0 (0.0)	5 (50.0)
On treatment	18 (43.9)	12 (40.0)	1 (100.0)	5 (50.0)
Reason for treatment discontinuation				
Progressive disease	13 (31.7)	9 (30.0)	0 (0.0)	4 (40.0)
Adverse event	4 (9.8)	4 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Withdrawal of consent	2 (4.9)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (10.0)
Death	2 (4.9)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	1 (2.4)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to follow-up	1 (2.4)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Study status				
Discontinued	21 (51.2)	17 (56.7)	0 (0.0)	4 (40.0)
On study	20 (48.8)	13 (43.3)	1 (100.0)	6 (60.0)
Reason for study discontinuation				
Death	18 (43.9)	15 (50.0)	0 (0.0)	3 (30.0)
Withdrawal of consent	2 (4.9)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (10.0)
Lost to follow-up	1 (2.4)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: BID = twice daily; N = number of patients in the population; n = number of patients per category; RET = REarranged during Transfection.

[a] Patient [redacted] received 80 mg BID as starting dose and patient [redacted] received 120 mg BID as starting dose .

Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].

Source: Module 5.3.5.2.1 JZJA Interim CSR, Table 8.3; Module 2.7.3 表 2.7.3.6-1

第 II 相パートのみの **Tissue-Agnostic Efficacy Population** を対象とした患者の内訳を表 2.5.4-3 に示す。

表 2.5.4-3　患者の内訳

（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set of Phase 2 Portion）

	***RET* Fusion-Positive Tissue-Agnostic Solid Tumors of Phase 2 Portion**		
Study Disposition	**Cohort 1 N = 25 n (%)**	**Cohort 2 N = 1 n (%)**	**Cohort 5 N = 10 n (%)**
Treatment status			
Discontinued	14 (56.0)	0 (0.0)	5 (50.0)
On treatment	11 (44.0)	1 (100.0)	5 (50.0)
Reason for treatment discontinuation			
Progressive disease	6 (24.0)	0 (0.0)	4 (40.0)
Adverse event	3 (12.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Withdrawal of consent	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (10.0)
Death	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to follow-up	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Study status			
Discontinued	13 (52.0)	0 (0.0)	4 (40.0)
On study	12 (48.0)	1 (100.0)	6 (60.0)
Reason for study discontinuation			
Death	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (10.0)
Withdrawal of consent	11 (44.0)	0 (0.0)	3 (30.0)
Lost to follow-up	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients per category; RET = REarranged during Transfection.
Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Source: Module 2.7.3 表 2.7.3.6-2

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

及びベースラインの疾患特性を表 2.5.4-4 に示す。解析対象集団の 54%が女性であり、男女比はほぼ 1：1 であった。解析対象集団の年齢の中央値は 50 歳（範囲：21～85）であり、18 歳以上 45 歳未満の割合が高かった（36.6%）。

Tissue-Agnostic Efficacy Population の大部分は白人（68%）又はアジア人（24%）であり、黒人又はアフリカ系アメリカ人の割合は 5%であった。1 例はハワイ原住民又はその他の太平洋諸島民であった。被験者の約 7%がヒスパニック系又はラテン系であった（表 2.5.4-4）。**Tissue-Agnostic Efficacy Population** の大部分は、米国（63%）と日本（22%）で登録された。

登録時の ECOG スコアは、95%の被験者で 1 以下であった。特に多いがん種は膵癌（27%）と大腸癌（24%）であった。他の 12 のがん種は、それぞれ 10%未満であった。これらの大部分は初期診断時にステージ IV であり（83%）、ほぼすべての患者に転移性病変があった（96%）（表 2.5.4-4）。**Tissue-Agnostic Efficacy Population** のうち 2 例は、転移性病変がなかった。1 例はステージ不明の黄色肉芽腫の患者で、他の 1 例はステージ III の大腸癌の患者であった。

表 2.5.4-4　患者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set）

	***RET* Fusion-Positive Tissue-Agnostic Solid Tumors**			
	Overall N=41 n (%)	**Cohort 1 N=30 n (%)**	**Cohort 2 N=1 n (%)**	**Cohort 5 N=10 n (%)**
Sex				
Female	22 (53.7)	17 (56.7)	1 (100.0)	4 (40.0)
Male	19 (46.3)	13 (43.3)	0 (0.0)	6 (60.0)
Age				
Median years (min-max)	50.0 (21-85)	50.0 (22-85)	45.0 (45-45)	61.5 (21-76)
Race				
White	28 (68.3)	21 (70.0)	1 (100.0)	6 (60.0)
Black or African American	2 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)
Asian	10 (24.4)	8 (26.7)	0 (0.0)	2 (20.0)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (2.4)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Country				
United States	26 (63.4)	17 (56.7)	1 (100.0)	8 (80.0)
Japan	9 (22.0)	7 (23.3)	0 (0.0)	2 (20.0)
Israel	2 (4.9)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Switzerland	1 (2.4)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Denmark	1 (2.4)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
France	1 (2.4)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Singapore	1 (2.4)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ethnicity				
Hispanic or Latino	3 (7.3)	2 (6.7)	0 (0.0)	1 (10.0)
Not Hispanic or Latino	37 (90.2)	28 (93.3)	0 (0.0)	9 (90.0)
Missing	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)
ECOG performance status				
0	14 (34.1)	11 (36.7)	0 (0.0)	3 (30.0)
1	25 (61.0)	17 (56.7)	1 (100.0)	7 (70.0)
2	2 (4.9)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Primary diagnosis				
Pancreatic	11 (26.8)	11 (36.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Colon	10 (24.4)	8 (26.7)	0 (0.0)	2 (20.0)
Salivary[a]	4 (9.8)	1 (3.3)	0 (0.0)	3 (30.0)
Unknown primary	3 (7.3)	1 (3.3)	1 (100.0)	1 (10.0)
Sarcoma	2 (4.9)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Breast	2 (4.9)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Xanthogranuloma[b]	2 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)
Carcinoid[c]	1 (2.4)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rectal neuroendocrine	1 (2.4)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Small intestine	1 (2.4)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ovarian	1 (2.4)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

	***RET* Fusion-Positive Tissue-Agnostic Solid Tumors**			
	Overall N=41 n (%)	**Cohort 1 N=30 n (%)**	**Cohort 2 N=1 n (%)**	**Cohort 5 N=10 n (%)**
Pulmonary carcinosarcoma	1 (2.4)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Carcinoma of the skin	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)
Cholangiocarcinoma	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)
Fusion partner	41 (100.0)	30 (100.0)	1 (100.0)	10 (100.0)
NCOA4	16 (39.0)	10 (33.3)	0 (0.0)	6 (60.0)
CCDC6	6 (14.6)	6 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
KIF5B	4 (9.8)	2 (6.7)	1 (100.0)	1 (10.0)
RET gene rearrangement[d]	2 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)
Other[e]	13 (31.7)	12 (40.0)	0 (0.0)	1 (10.0)
Stage at entry				
Stage II	1 (2.4)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Stage III	3 (7.3)	3 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Stage IV	34 (82.9)	25 (83.3)	1 (100.0)	8 (80.0)
Missing	3 (7.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	2 (20.0)
Months since initial diagnosis				
Mean (SD)	20.62 (18.593)	22.35 (20.155)	3.30	17.15 (13.066)
Median	17.40	19.10	3.30	14.90
Min-max	1.7-74.2	4.1-74.2	3.3-3.3	1.7-45.7
History of metastatic disease	39 (95.1)	29 (96.7)	1 (100.0)	9 (90.0)
Measurable disease (by Investigator assessment)	37 (90.2)	30 (100.0)	1 (100.0)	6 (60.0)
Measurable disease (by IRC assessment)	36 (87.8)	28 (93.3)	1 (100.0)	7 (70.0)

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IRC = Independent Review Committee; max = maximum; min = minimum; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; RET = REarranged during Transfection; SD = standard deviation.

Diagnosis of primary tumor type:

[a] Salivary gland adenocarcinoma (1) and cancer of parotid gland (3).

[b] Disseminated cutaneous juvenile xanthogranulomatosis.

[c] Atypical carcinoid tumor.

[d] For 1 patient, the fusion partner was identified as KIAA1217 based on the submitted genomic report.

[e] Additional fusion partners: ETV6 (n=2), CGNL1 (n=1), ERC1 (n=1), GPHN (n=1), PRKAR1A (n=1), SPECC1L (n=1), TFG (n=1), GOLGA5 (n=1), RASAL2 (n=1), TAF3 (n=1), TRIM24 (n=1), and TRIM33 (n=1).

Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].

Source: Module 5.3.5.2.1 JZJA Interim CSR, Table 8.8, Table 8.12, Table 8.13, Table 8.14, Table 8.16; Module 2.7.3 表 2.7.3.6-3, 表 2.7.3.6-5, 表 2.7.3.6-7, 表 2.7.3.6-9.

第 II 相パートのみの **Tissue-Agnostic Efficacy Population** を対象とした患者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の内訳は第 2.7.3.6 項表 2.7.3.6-4、表 2.7.3.6-6、表 2.7.3.6-8、表 2.7.3.6-10 に示す。

前治療

Tissue-Agnostic Efficacy Population の 37 例（90.2%）が、1 つ以上の治療ラインを前治療として受けていた。9 例（22.0%）が、セルペルカチニブを 2 次治療として、28 例（68.3%）が、セルペルカチニブを 3 次以上の治療として投与された。*RET* 融合遺伝子陽性の大腸癌患者は、**Tissue-Agnostic Efficacy Population** のその他の患者よりも多くの前治療を受けており、前治療の治療ラインの中央値は 3.5 であった（第 5.3.5.2.1 項 JZJA Interim CSR Table 8.17）。

試験登録時、4 例の患者は全身療法の施行歴がなかった。

- 原発不明癌患者：2 例（第 5.3.5.2.1 項 JZJA Interim CSR Table 8.19）
- 黄色肉芽腫の患者：2 例（第 5.3.5.2.1 項 JZJA Interim CSR Table 8.19）

全身療法の施行歴がなかった 4 例は、試験登録時に有効性が期待できる標準治療の選択肢がないと判断された。原発不明癌の患者に対して、NCCN ガイドラインでは、従来の化学療法ではなく、次世代シークエンシング法を用いた検査とそれにより薬剤のターゲットとなる遺伝子異常が同定された場合、それに基づく分子標的治療が推奨されている。現在、黄色肉芽腫患者に対する標準治療はない。

C-CAT、GENIE cBioPortal for Cancer Genomics との比較

全体として、17001 試験のがん種とその割合は、実臨床の患者集団において予想される分布を反映している可能性がある。これを説明するために、17001 試験と C-CAT 及び GENIE cBioPortal for Cancer Genomics との比較を付録表 2.5.7-1 に示す。いずれの解析対象集団でも *RET* 融合遺伝子陽性が高い割合で見られたがん種は、NSCLC、TC、及び大腸癌であった。これらに加えて食道／胃癌、乳癌、原発不明癌等、割合の比較的高いがん種では概ねその割合は類似していた。一部の低い割合のがん種において不一致が見られたが、母集団の症例数、希少ながん種の低い発現割合、及び困難な登録条件を考慮すると、想定の範囲内であると考えられる。

2.5.4.2.1.2　2023 年 1 月カットオフのデータ

被験者の内訳

2023 年 1 月カットオフの有効性評価項目の結果を以下に示す。データカットオフ時点で 52 例を **Tissue-Agnostic Efficacy Population** に含めた。

投与中止の理由として最も多かったのは、疾患の進行であった（23 例：44.2%）。有害事象による治験中止は 5 例（9.6%）であった。

52 例中 51 例が、開始用量として、又は治験実施計画書で許容された用量漸増により、セルペルカチニブ 160 mg BID の用量を少なくとも 1 回投与された。なお、51 例には開始用量として 80 mg BID を投与された 1 例がいたが、その後用量漸増により 160 mg BID を投与された。

表 2.5.4-5　患者の内訳

（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set）

	***RET* Fusion-Positive Tissue-Agnostic Solid Tumors**			
Study Disposition	**Overall N=52 n (%)**	**Cohort 1 N=38[a] n (%)**	**Cohort 2 N=2 n (%)**	**Cohort 5 N=12 n (%)**
Treatment status				
Discontinued	36 (69.2)	25 (65.8)	2 (100.0)	9 (75.0)
On treatment	16 (30.8)	13 (34.2)	0 (0.0)	3 (25.0)
Reason for treatment discontinuation				
Progressive disease	23 (44.2)	15 (39.5)	2 (100.0)	6 (50.0)
Adverse event	5 (9.6)	4 (10.5)	0 (0.0)	1 (8.3)
Withdrawal of consent	3 (5.8)	2 (5.3)	0 (0.0)	1 (8.3)
Death	1 (1.9)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	3 (5.8)	2 (5.3)	0 (0.0)	1 (8.3)
Lost to follow-up	1 (1.9)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Study status				
Discontinued	33 (63.5)	23 (60.5)	1 (50.0)	9 (75.0)
On study	19 (36.5)	15 (39.5)	1 (50.0)	3 (25.0)
Reason for study discontinuation				
Death	30 (57.7)	21 (55.3)	1 (50.0)	8 (66.7)
Withdrawal of consent	2 (3.8)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (8.3)
Lost to follow-up	1 (1.9)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: BID = twice daily; N = number of patients in the population; n = number of patients per category; RET = REarranged during Transfection.

[a] Patient [redacted] received 80 mg BID as starting dose and patient [redacted] received 120 mg BID as starting dose.

Data cutoff date: 13 January 2023.

Source: Module 5.3.5.2.2 JZJA CSR Addendum, Table 8.3; Module 2.7.3 表 2.7.3.6-71

第 II 相パートのみの **Tissue-Agnostic Efficacy Population** を対象とした患者の内訳を表 2.5.4-6 に示す。

表 2.5.4-6　患者の内訳

（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set of Phase 2 Portion）

	***RET* Fusion-Positive Tissue-Agnostic Solid Tumors of Phase 2 Portion**		
Study Disposition	**Cohort 1 N = 33 n (%)**	**Cohort 2 N = 2 n (%)**	**Cohort 5 N = 12 n (%)**
Treatment status			
Discontinued	21 (63.6)	2 (100.0)	9 (75.0)
On treatment	12 (36.4)	0 (0.0)	3 (25.0)
Reason for treatment discontinuation			
Progressive disease	12 (36.4)	2 (100.0)	6 (50.0)
Adverse event	3 (9.1)	0 (0.0)	1 (8.3)
Withdrawal of consent	2 (6.1)	0 (0.0)	1 (8.3)
Death	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	2 (6.1)	0 (0.0)	1 (8.3)
Lost to follow-up	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Study status			
Discontinued	19 (57.6)	1 (50.0)	9 (75.0)
On study	14 (42.4)	1 (50.0)	3 (25.0)
Reason for study discontinuation			
Death	17 (51.5)	1 (50.0)	8 (66.7)
Withdrawal of consent	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
Lost to follow-up	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients per category; RET = REarranged during Transfection.
Data cutoff date: 13 January 2023.
Source: Module 2.7.3 表 2.7.3.6-72

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

患者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表 2.5.4-7 に示す。解析対象集団の 52%が女性であり、男女比はほぼ 1：1 であった。解析対象集団の年齢の中央値は 54 歳（範囲：21～85）であり、45 歳以上 65 歳未満の割合が高かった（40.4%）。

Tissue-Agnostic Efficacy Population の大部分は白人（67%）又はアジア人（25%）であり、黒人又はアフリカ系アメリカ人の割合は 6%であった。1 例はハワイ原住民又はその他の太平洋諸島民であった。被験者の約 6%がヒスパニック系又はラテン系であった。**Tissue-Agnostic Efficacy Population** の大部分は、米国（64%）と日本（21%）で登録された。

登録時の ECOG スコアは、92%の被験者で 1 以下であった。特に多いがん種は膵癌（25%）と大腸癌（25%）であった。他の 14 のがん種は、それぞれ 10%未満であった。これらの大部分は初期診断時にステージ IV であり（85%）、ほぼすべての患者に転移性病変があった（96%）。**Tissue-Agnostic Efficacy Population** のうち 2 例は、転移性病変がなかった。1 例はステージ不明の黄色肉芽腫の患者で、他の 1 例はステージ III の大腸癌の患者であった。

表 2.5.4-7　患者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set）

	***RET* Fusion-Positive Tissue-Agnostic Solid Tumors**			
	Overall N=52 n (%)	**Cohort 1 N=38 n (%)**	**Cohort 2 N=2 n (%)**	**Cohort 5 N=12 n (%)**
Sex				
Female	27 (51.9)	20 (52.6)	2 (100.0)	5 (41.7)
Male	25 (48.1)	18 (47.4)	0 (0.0)	7 (58.3)
Age				
Median years (min-max)	54.0 (21-85)	53.5 (22-85)	42.5 (40-45)	64.5 (21-76)
Race				
White	35 (67.3)	26 (68.4)	2 (100.0)	7 (58.3)
Black or African American	3 (5.8)	1 (2.6)	0 (0.0)	2 (16.7)
Asian	13 (25.0)	10 (26.3)	0 (0.0)	3 (25.0)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (1.9)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Country				
United States	33 (63.5)	22 (57.9)	2 (100.0)	9 (75.0)
Japan	11 (21.2)	8 (21.1)	0 (0.0)	3 (25.0)
Israel	2 (3.8)	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Germany	2 (3.8)	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Switzerland	1 (1.9)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Denmark	1 (1.9)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
France	1 (1.9)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Singapore	1 (1.9)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ethnicity				
Hispanic or Latino	3 (5.8)	2 (5.3)	0 (0.0)	1 (8.3)
Not Hispanic or Latino	48 (92.3)	36 (94.7)	1 (50.0)	11 (91.7)
Missing	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)
ECOG performance status				
0	16 (30.8)	12 (31.6)	1 (50.0)	3 (25.0)
1	32 (61.5)	23 (60.5)	1 (50.0)	8 (66.7)
2	4 (7.7)	3 (7.9)	0 (0.0)	1 (8.3)
Primary diagnosis				
Pancreatic	13 (25.0)	13 (34.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Colon	13 (25.0)	10 (26.3)	0 (0.0)	3 (25.0)
Salivary[a]	4 (7.7)	1 (2.6)	0 (0.0)	3 (25.0)
Unknown primary	3 (5.8)	1 (2.6)	1 (50.0)	1 (8.3)
Sarcoma	3 (5.8)	3 (7.9)	0 (0.0)	0 (0.0)

	***RET* Fusion-Positive Tissue-Agnostic Solid Tumors**			
	Overall N=52 n (%)	**Cohort 1 N=38 n (%)**	**Cohort 2 N=2 n (%)**	**Cohort 5 N=12 n (%)**
Cholangiocarcinoma	3 (5.8)	0 (0.0)	1 (50.0)	2 (16.7)
Breast	2 (3.8)	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Carcinoma of the skin	2 (3.8)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (8.3)
Xanthogranuloma[b]	2 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)
Carcinoid[c]	1 (1.9)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rectal neuroendocrine	1 (1.9)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Small intestine	1 (1.9)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ovarian	1 (1.9)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pulmonary carcinosarcoma	1 (1.9)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Small cell lung cancer	1 (1.9)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Neuroendocrine	1 (1.9)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fusion partner	52 (100.0)	38 (100.0)	2 (100.0)	12 (100.0)
NCOA4	18 (34.6)	12 (31.6)	0 (0.0)	6 (50.0)
CCDC6	9 (17.3)	7 (18.4)	0 (0.0)	2 (16.7)
KIF5B	6 (11.5)	4 (10.5)	1 (50.0)	1 (8.3)
RET gene rearrangement[d]	3 (5.8)	1 (2.6)	0 (0.0)	2 (16.7)
SATB1	1 (1.9)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other[e]	15 (28.8)	13 (34.2)	1 (50.0)	1 (8.3)
Stage at entry				
Stage II	1 (1.9)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Stage III	5 (9.6)	4 (10.5)	1 (50.0)	0 (0.0)
Stage IV	44 (84.6)	33 (86.8)	1 (50.0)	10 (83.3)
Missing	2 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)
Months since initial diagnosis				
Mean (SD)	22.42 (32.046)	25.04 (36.477)	2.55 (1.061)	17.44 (12.766)
Median	14.40	14.75	2.55	14.90
Min-max	1.7-213.2	2.1-213.2	1.8-3.3	1.7-45.7
History of metastatic disease	50 (96.2)	37 (97.4)	2 (100.0)	11 (91.7)
Measurable disease (by Investigator assessment)	47 (90.4)	38 (100.0)	2 (100.0)	7 (58.3)
Measurable disease (by IRC assessment)	47 (90.4)	37 (97.4)	2 (100.0)	8 (66.7)

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IRC = Independent Review Committee; max = maximum; min = minimum; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; RET = REarranged during Transfection; SD = standard deviation.

Diagnosis of primary tumor type:

[a] Salivary gland adenocarcinoma (1) and cancer of parotid gland (3).

[b] Disseminated cutaneous juvenile xanthogranulomatosis.

[c] Atypical carcinoid tumor.
[d] For 1 patient, the fusion partner was identified as KIAA1217 based on the submitted genomic report.
[e] Additional fusion partners: ETV6 (n=2), TRIM24 (n=2), CGNL1 (n=1), ERC1 (n=1), GPHN (n=1), PRKAR1A (n=1), SPECC1L (n=1), TFG (n=1), GOLGA5 (n=1), KANK1 (n=1), RASAL2 (n=1), TAF3 (n=1), and TRIM33 (n=1).
Data cutoff date: 13 January 2023.
Source: Module 5.3.5.2.2 JZJA CSR Addendum, Table 8.8, Table 8.14, Table 8.23, Table 8.18, Table 8.27, Module 2.7.3 表 2.7.3.6-73, 表 2.7.3.6-75, 表 2.7.3.6-77, 表 2.7.3.6-79.

第 II 相パートのみの **Tissue-Agnostic Efficacy Population** を対象とした患者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の内訳は第 2.7.3.6 項表 2.7.3.6-74、表 2.7.3.6-76、表 2.7.3.6-78、表 2.7.3.6-80 に示す。

前治療

Tissue-Agnostic Efficacy Population の 47 例（90.4%）が、1 つ以上の治療ラインを前治療として受けていた。12 例（23.1%）が、セルペルカチニブを 2 次治療として、35 例（67.3%）が、セルペルカチニブを 3 次治療以降として投与された。*RET* 融合遺伝子陽性の大腸癌患者は、**Tissue-Agnostic Efficacy Population** のその他のがん種の患者よりも多くの前治療を受けており、前治療の治療ラインの中央値は 2.0 であった（第 5.3.5.2.2 項 JZJA CSR Addendum Table 8.29 ）。

試験登録時、下記 5 例の患者は全身療法の施行歴がなかった（第 5.3.5.2.2 項 JZJA CSR Addendum Table 8.34）。

- 原発不明癌の患者：2 例
- 黄色肉芽腫の患者：2 例
- 胆管癌の患者：1 例

2.5.4.2.2 主な有効性の結果

セルペルカチニブは多くの治療困難ながん種を含む、前治療を受けた患者集団に対して奏効を示した。多くの治療では、2 次治療以降の治療ラインで奏効率が低下するが（表 2.5.1-3）、セルペルカチニブは患者が前治療で奏効の有無にかかわらず、良好な奏効率を示した。奏効は持続的で、20[redacted]年[redacted]月カットオフのデータでは追跡期間の中央値が約 15 ヵ月において、奏効期間 12 ヵ月以上の奏効例が 70%以上に見られた。以下に各評価項目の結果を示す。

2.5.4.2.2.1 奏効率及び奏効期間

2.5.4.2.2.1.1 20[redacted]年[redacted]月カットオフのデータ

Tissue-Agnostic Efficacy Population では、CR を確定した 2 例を含め、IRC 及び治験責任医師の判定に基づいた ORR は 43.9%（18 例）であった（表 2.5.4-8）。

8 例は、セルペルカチニブの投与開始後に SD が 16 週間以上続いた（大腸癌、膵癌、唾液腺癌、及び原発不明癌）。CR 又は PR が確定された被験者、又は SD が 16 週間以上確認された被験者の割合として定義される CBR は、IRC 判定に基づき 63.4%（41 例中 26 例）であった。

追跡期間の中央値 14.88 ヵ月での DOR の中央値は、IRC 判定で 24.54 ヵ月、治験責任医師判定で 18.43 ヵ月であった。

9 例（50.0%）は、カットオフ日まで IRC 判定での奏効が続いた。12 ヵ月時点で、IRC 判定で 73.7%（95% CI：43.9、89.3）の被験者で奏効が続いていた、治験責任医師判定で 60.1%（95% CI：31.3、80.0）であった。

第 II 相パートのみの **Tissue-Agnostic Efficacy Population** を対象とした奏効率及び奏効期間を表 2.5.4-9 に示す。

表 2.5.4-8　奏効率及び奏効期間（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set）

	***RET* Fusion-Positive Tissue-Agnostic Solid Tumors**							
	Overall N=41		**Cohort 1 N=30**		**Cohort 2 N=1**		**Cohort 5 N=10**	
	IRC Assessment	**Investigator Assessment**	**IRC Assessment**	**Investigator Assessment**	**IRC Assessment**	**Investigator Assessment**	**IRC Assessment**	**Investigator Assessment**
Objective Response Rate[a,b]								
n (%)	18 (43.9)	18 (43.9)	16 (53.3)	17 (56.7)	-	-	2 (20.0)	1 (10.0)
95% CI	(28.5, 60.3)	(28.5, 60.3)	(34.3, 71.7)	(37.4, 74.5)	-	-	(2.5, 55.6)	(0.3, 44.5)
Best Overall Response, n (%)								
Complete response	2 (4.9)	2 (4.9)	2 (6.7)	1 (3.3)	0	0	0	1 (10.0)
Partial response	16 (39.0)	16 (39.0)	14 (46.7)	16 (53.3)	0	0	2 (20.0)	0
Stable disease	14 (34.1)	13 (31.7)	9 (30.0)	8 (26.7)	1 (100.0)	1 (100.0)	4 (40.0)	4 (40.0)
SD16+[c]	8 (19.5)	8 (19.5)	5 (16.7)	4 (13.3)	0	0	3 (30.0)	4 (40.0)
Progressive disease	3 (7.3)	7 (17.1)	2 (6.7)	3 (10.0)	0	0	1 (10.0)	4 (40.0)
Not evaluable	6 (14.6)	3 (7.3)	3 (10.0)	2 (6.7)	0	0	3 (30.0)	1 (10.0)
Clinical Benefit Rate (CR + PR + SD16+[c])[d]								
n (%)	26 (63.4)	26 (63.4)	21 (70.0)	21 (70.0)	-	-	5 (50.0)	5 (50.0)
95% CI[b]	(46.9, 77.9)	(46.9, 77.9)	(50.6, 85.3)	(50.6, 85.3)	-	-	(18.7, 81.3)	(18.7, 81.3)
Disease Control Rate (CR + PR + SD)								
n (%)	32 (78.0)	31 (75.6)	25 (83.3)	25 (83.3)	1 (100.0)	1 (100.0)	6 (60.0)	5 (50.0)
95% CI[b]	(62.4, 89.4)	(59.7, 87.6)	(65.3, 94.4)	(65.3, 94.4)	(2.5, 100.0)	(2.5, 100.0)	(26.2, 87.8)	(18.7 ,81.3)
Duration of Response[e,f]								
Responders, n	18	18	16	17	0	0	2	1
Median in months (95% CI)	24.54 (9.2, NE)	18.43 (9.2, NE)	17.28 (5.7, NE)	18.43 (9.2, 22.6)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Range in months	2.3+, 38.3+	2.3+, 38.3+	2.3+, 38.3+	2.3+, 38.3+	NE, NE	NE, NE	5.6+, 28.8+	22.9+, 22.9+
Censored, n (%)	11 (61.1)	9 (50.0)	9 (56.3)	8 (47.1)	0	0	2 (100.0)	1 (100.0)
Reason Censored								
Alive without documented disease progression								
	9 (50.0)	7 (38.9)	7 (43.8)	6 (35.3)	0	0	2 (100.0)	1 (100.0)

	***RET* Fusion-Positive Tissue-Agnostic Solid Tumors**							
	Overall N=41		**Cohort 1 N=30**		**Cohort 2 N=1**		**Cohort 5 N=10**	
	IRC Assessment	**Investigator Assessment**	**IRC Assessment**	**Investigator Assessment**	**IRC Assessment**	**Investigator Assessment**	**IRC Assessment**	**Investigator Assessment**
Subsequent anticancer therapy or cancer-related surgery without documented PD								
	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (6.3)	1 (5.9)	0	0	0	0
Died or documented PD after missing 2 or more consecutive visits								
	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (6.3)	1 (5.9)	0	0	0	0
Remaining in Response[e,g]								
At 6 months, % (95% CI)	81.1 (51.9, 93.5)	81.9 (53.8, 93.8)	79.0 (47.9, 92.7)	80.8 (51.4, 93.4)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
At 12 months, % (95% CI)	73.7 (43.9, 89.3)	60.1 (31.3, 80.0)	71.1 (39.8, 88.1)	57.1 (27.7, 78.3)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Duration of Follow-Up (months)[e]								
Median	14.88	14.88	14.75	14.88	NE	NE	17.17	22.90

Abbreviations: + = censored observation; CI = confidence interval; CR = complete response; IRC = Independent Review Committee; N = number of patients in the population; n = number of patients per category; NE = not estimable; ORR = objective response rate; PD = progressive disease; PR = partial response; RET = REarranged during Transfection; SD = stable disease; SD16 = stable disease lasting 16 or more weeks.

a ORR is defined as the proportion of patients with best overall response of a confirmed CR or PR. Response was confirmed by a repeat assessment after 28 or more days.

b 95% CI was calculated using the Clopper-Pearson method.

c SD16+ indicates SD lasting 16 or more weeks following initiation of selpercatinib until the criteria for disease progression was first met.

d Clinical benefit rate (%) is defined as the proportion of patients with best overall response of a confirmed CR, PR, or SD lasting 16 or more weeks (SD16+ weeks). SD was measured from the date of the first dose of selpercatinib until the criteria for disease progression or death was first met.

e Estimate based on the Kaplan-Meier method.

f 95% CI was calculated using the Brookmeyer and Crowley method.

g 95% CI was calculated using the Greenwood's formula.

Note: Censored patients are represented as a percentage of responders by IRC assessment and Investigator assessment.

Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].

Source: Module 5.3.5.2.1 JZJA Interim CSR, Table 8.25, Table 8.26, Table 8.35, Table 8.36；Module 2.7.3 表 2.7.3.6-25, 表 2.7.3.6-27, 表 2.7.3.6-29, 表 2.7.3.6-31.

表 2.5.4-9　第 II 相パートのみの奏効率及び奏効期間（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set of Phase 2 Portion）

	***RET* Fusion-Positive Tissue-Agnostic Solid Tumors**					
	Cohort 1 N=25		**Cohort 2 N=1**		**Cohort 5 N=10**	
	IRC Assessment	**Investigator Assessment**	**IRC Assessment**	**Investigator Assessment**	**IRC Assessment**	**Investigator Assessment**
Objective Response Rate[a,b]						
n (%)	14 (56.0)	15 (60.0)	-	-	2 (20.0)	1 (10.0)
95% CI	(34.9, 75.6)	(38.7,78.9)	-	-	(2.5, 55.6)	(0.3,44.5)
Best Overall Response, n (%)						
Complete response	2 (8.0)	1 (4.0)	0	0	0	1 (10.0)
Partial response	12 (48.0)	14 (56.0)	0	0	2 (20.0)	0
Stable disease	8 (32.0)	7 (28.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	4 (40.0)	4 (40.0)
SD16+[c]	4 (16.0)	3 (12.0)	0	0	3 (30.0)	4 (40.0)
Progressive disease	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	1 (10.0)	4 (40.0)
Not evaluable	2 (8.0)	2 (8.0)	0	0	3 (30.0)	1 (10.0)
Clinical Benefit Rate (CR + PR + SD16+[c])[d]						
n (%)	18 (72.0)	18 (72.0)	-	-	5 (50.0)	5 (50.0)
95% CI[b]	(50.6, 87.9)	(50.6,87.9)	-	-	(18.7, 81.3)	(18.7,81.3)
Disease Control Rate (CR + PR + SD)						
n (%)	22 (88.0)	22 (88.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	6 (60.0)	5 (50.0)
95% CI[b]	(68.8, 97.5)	(68.8,97.5)	(2.5, 100.0)	(2.5,100.0)	(26.2, 87.8)	(18.7,81.3)
Duration of Response[e,f]						
Responders, n	14	15	0	0	2	1
Median in months (95% CI)	17.28 (5.7, NE)	18.43 (9.2, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Range in months	2.3+, 24.5	2.3+, 22.6	NE, NE	NE, NE	5.6+, 28.8+	22.9+, 22.9+
Censored, n (%)	8 (57.1)	7 (46.7)	0	0	2 (100.0)	1 (100.0)
Reason Censored						
Alive without documented disease progression	6 (42.9)	5 (33.3)	0	0	2 (100.0)	1 (100.0)

	***RET* Fusion-Positive Tissue-Agnostic Solid Tumors**					
	Cohort 1 N=25		**Cohort 2 N=1**		**Cohort 5 N=10**	
	IRC Assessment	**Investigator Assessment**	**IRC Assessment**	**Investigator Assessment**	**IRC Assessment**	**Investigator Assessment**
Subsequent anticancer therapy or cancer-related surgery without documented PD	1 (7.1)	1 (6.7)	0	0	0	0
Died or documented PD after missing 2 or more consecutive visits	1 (7.1)	1 (6.7)	0	0	0	0
Remaining in Response[e,g]						
At 6 months, % (95% CI)	83.3 (48.2, 95.6)	85.1 (52.3, 96.1)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
At 12 months, % (95% CI)	74.1 (39.1, 90.9)	57.5 (25.3, 80.0)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Duration of Follow-Up (months)[e]						
Median	14.75	14.75	NE	NE	17.17	22.90

Abbreviations: + = censored observation; CI = confidence interval; CR = complete response; IRC = Independent Review Committee; N = number of patients in the population; n = number of patients per category; NE = not estimable; ORR = objective response rate; PD = progressive disease; PR = partial response; RET = REarranged during Transfection; SD = stable disease; SD16 = stable disease lasting 16 or more weeks.

a ORR is defined as the proportion of patients with best overall response of a confirmed CR or PR. Response was confirmed by a repeat assessment after 28 or more days.

b 95% CI was calculated using the Clopper-Pearson method.

c SD16+ indicates SD lasting 16 or more weeks following initiation of selpercatinib until the criteria for disease progression was first met.

d Clinical benefit rate (%) is defined as the proportion of patients with best overall response of a confirmed CR, PR, or SD lasting 16 or more weeks (SD16+ weeks). SD was measured from the date of the first dose of selpercatinib until the criteria for disease progression or death was first met.

e Estimate based on the Kaplan-Meier method.

f 95% CI was calculated using the Brookmeyer and Crowley method.

g 95% CI was calculated using the Greenwood's formula.

Note: Censored patients are represented as a percentage of responders by IRC assessment and Investigator assessment.

Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].

Source: Module 2.7.3 表 2.7.3.6-26, 表 2.7.3.6-28, 表 2.7.3.6-30, 表 2.7.3.6-32

IRC 判定と治験責任医師判定の一致性

Tissue-Agnostic Efficacy Population において、IRC 判定と治験責任医師判定の評価では 37 例（90.2% ; 95% CI： 76.9、97.3）に一致が見られた。4 例が、奏効評価（奏効例及び非奏効例）に不一致が認められた。

- 2 例は IRC 判定によっていずれも PR として奏効例と評価されたが、治験責任医師判定では SD と PD であった。
- 2 例は治験責任医師判定によって CR 及び PR として奏効例と評価されたが、IRC 判定によって 1 例は SD、もう 1 例は NE と評価された。

4 例の各時点での効果判定の一覧は、第 2.7.3.6 項表 2.7.3.6-14 及び表 2.7.3.6-15 に示す。

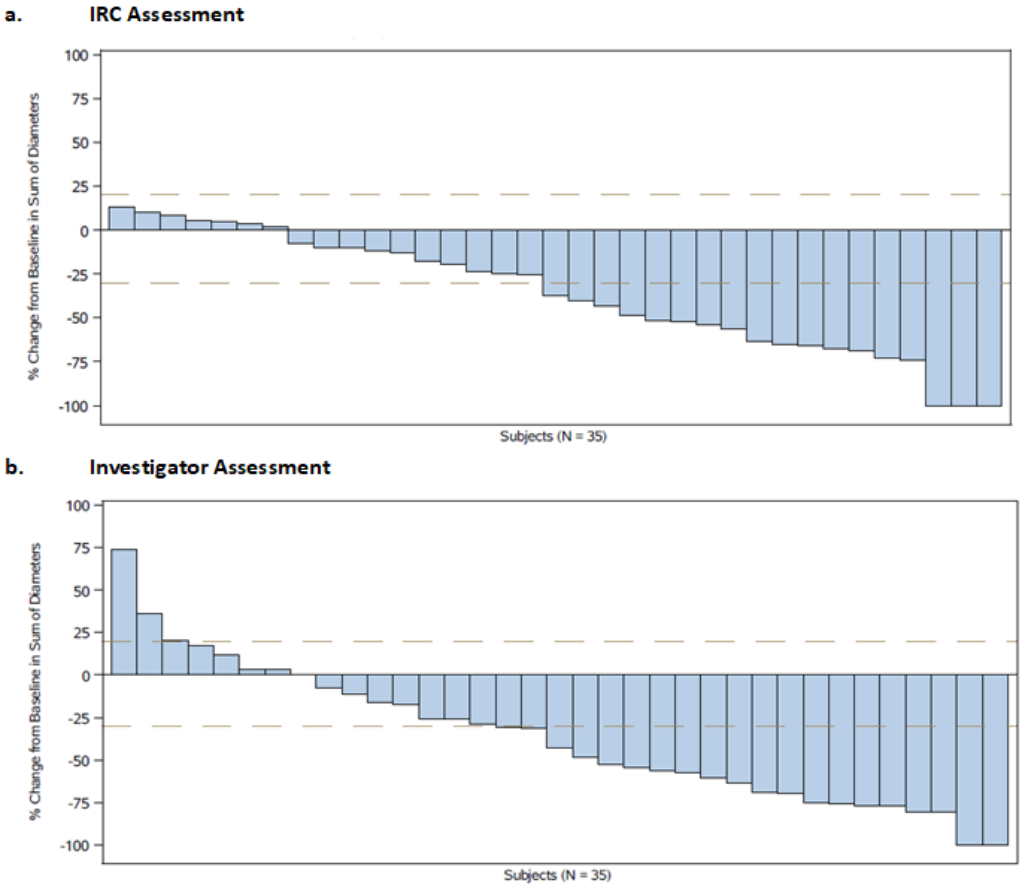
IRC 判定と治験責任医師判定の両方によって奏効例と評価されたが、奏効の日付が異なる患者 7 例の効果判定の一覧を第 2.7.3.6 項表 2.7.3.6-16 に示す。これらの 7 例の DOR は、5 例で IRC 評価の方が長く、1 例は治験責任医師評価の方が長く、また 1 例は両評価で同じであった（第 2.7.3.6 項表 2.7.3.6-17）。

腫瘍径のベースラインからの最良変化率

適格例 35 例のうち、IRC 判定により 28 例（80.0%）でベースラインからの腫瘍縮小が見られた。

IRC 判定及び治験責任医師判定の評価に基づく患者ごとの腫瘍径のベースラインからの最良変化率を図 2.5.4-3、第 2.7.3.6 項図 2.7.3.6-1 及び図 2.7.3.6-2 に示す。

腫瘍径のベースラインからの最良変化率のがん種別による結果は第 2.5.4.2.3.1 項、*RET* 融合パートナー別の結果は第 2.5.4.2.2.1.1.3.1 項に示す。



Abbreviations: IRC = Independent Review Committee; N = number of patients; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.
Notes: In Panel a, 6 patients had either no measurable disease (5) or did not have postbaseline lesion measurements (1) and were therefore not included.
In Panel b, 6 patients had either no measurable disease (4) or did not have postbaseline lesion measurements (2) and were therefore not included.
For each patient, the best percent change from baseline in the sum of diameters for all target lesions is represented by a vertical bar.
Panel a: Two patients (pancreatic and salivary cancer) who demonstrated 100% reduction in measurable disease were determined to have partial response, and 1 patient (small intestine cancer) with measurable disease was determined to have complete response by IRC assessment. A patient with breast cancer had no measurable disease (not included in Panel a) and was determined to have complete response by IRC.
Panel b: One patient (small intestine cancer) who demonstrated 100% reduction in measurable disease was determined to have partial response, and 1 patient (breast cancer) with measurable disease was determined to have complete response by Investigator assessment. A patient with xanthogranuloma had no measurable disease (not included in Panel b) and was determined to have complete response by Investigator.
Legend: The horizontal dashed lines represent the RECIST 1.1. threshold criteria for partial response (30% decrease) or progressive disease (20% increase).
Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Source: Module 5.3.5.2.1 JZJA Interim CSR, Figure 5.2.

図 2.5.4-3　患者ごとの腫瘍径のベースラインからの最良変化率
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set）

第 II 相パートのみの **Tissue-Agnostic Efficacy Population** を対象とした患者ごとの腫瘍サイズの最良変化率を第 2.7.3.6 項図 2.7.3.6-3 及び図 2.7.3.6-4 に示した。

2.5.4.2.2.1.1.1　同一患者内の前治療及びセルペルカチニブによる有効性の解析

17001 試験への登録前に受けた最終の全身療法の BOR を、セルペルカチニブ投与後の治験責任医師判定による BOR と比較した。

探索的な事後解析の方法は第 2.5.4.1 項 探索的解析に示す。

17001 試験に組み入れられ、前治療に全身療法を受けた 37 例を対象とした。

ORR

前治療として全身療法を受けた 37 例のうち 17 例が治験責任医師判定でセルペルカチニブ投与により奏効が認められ、ORR は 45.9%であった。37 例のうち 7 例が前治療で奏効が認められており、ORR は 18.9%であった（表 2.5.4-10）。

図 2.5.4-4 に示す最後の前治療とセルペルカチニブ投与後の奏効の比較から、セルペルカチニブ投与による奏効は前治療での奏効の有無に関わらず認められた。セルペルカチニブ投与後に奏効が認められた 17 例のうち、15 例は最後の前治療では奏効を示さなかった。このことから、セルペルカチニブが治療抵抗性の患者にも有効であることが示唆された。

表 2.5.4-10 及び表 2.5.4-13 にセルペルカチニブ及び最後の前治療の最良効果を示す。

DCR

前治療を受けた 10 例（27.0%）は、セルペルカチニブ投与後に SD と判定された。セルペルカチニブ投与後の DCR は 73.0%であった。一方、最後の前治療の DCR は 43.2%であった。

表 2.5.4-10　最後の前治療とセルペルカチニブ投与後の奏効の比較
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set）

	Patients with *RET* Fusion-Positive Tissue-Agnostic Solid Tumors Who Received Prior Systemic Therapy N=37			
	Best Response to Last Systemic Therapy		**Best Response to Selpercatinib**	
	n	**%**	**N**	**%**
Responders	**7**	**18.9**	**17**	**45.9**
Complete response	2	5.4	1	2.7
Partial response	5	13.5	16	43.2
Nonresponders	**30**	**81.1**	**20**	**54.1**
Stable disease	9	24.3	10	27.0
Progressive disease	13	35.1	7	18.9
Not estimated	8	21.6	3	8.1

Abbreviations: N = number of patients; n = number of patients in the specific category; RET = REarranged during Transfection.

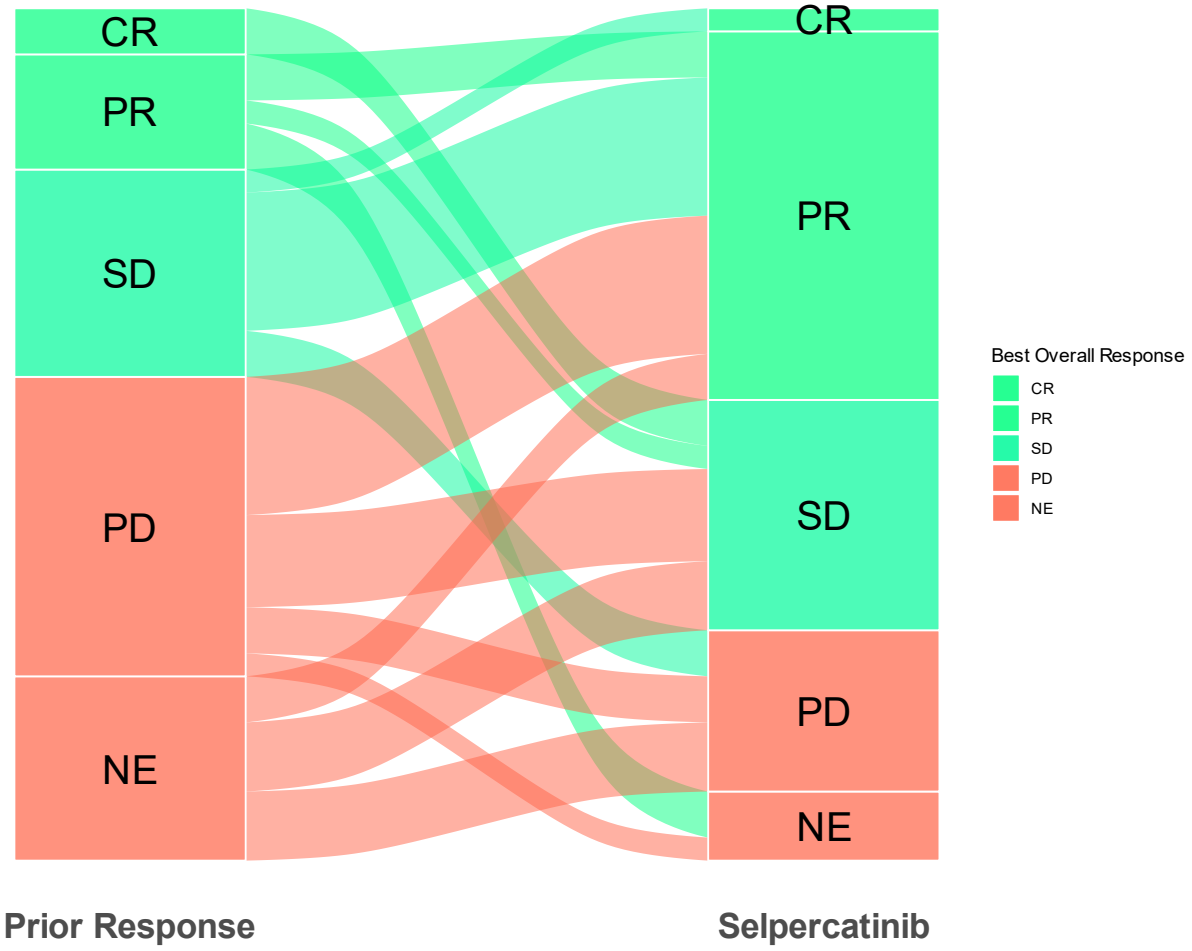
Note: The McNemar exact test p-value =.253 assesses the significance of the difference between response rate for the last prior therapy versus response rate to the treatment with selpercatinib.

Source: Module 5.3.5.2.1 JZJA Interim CSR, Table 8.32

表 2.5.4-11　セルペルカチニブ及び最後の前治療の最良効果
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set）

	Patients Who Received Prior Systemic Therapy Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set (N=37)
Patients responding to selpercatinib but not to prior therapy, n (%)	15 (40.5)
Patients responding to both selpercatinib and prior therapy, n (%)	2 (5.4)
Patients responding to prior therapy but not selpercatinib, n (%)	5 (13.5)
Patients who did not respond to selpercatinib or prior therapy, n (%)	15 (40.5)

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients per category.
Source: Module 5.3.5.2.1 JZJA Interim CSR, Table 5.2

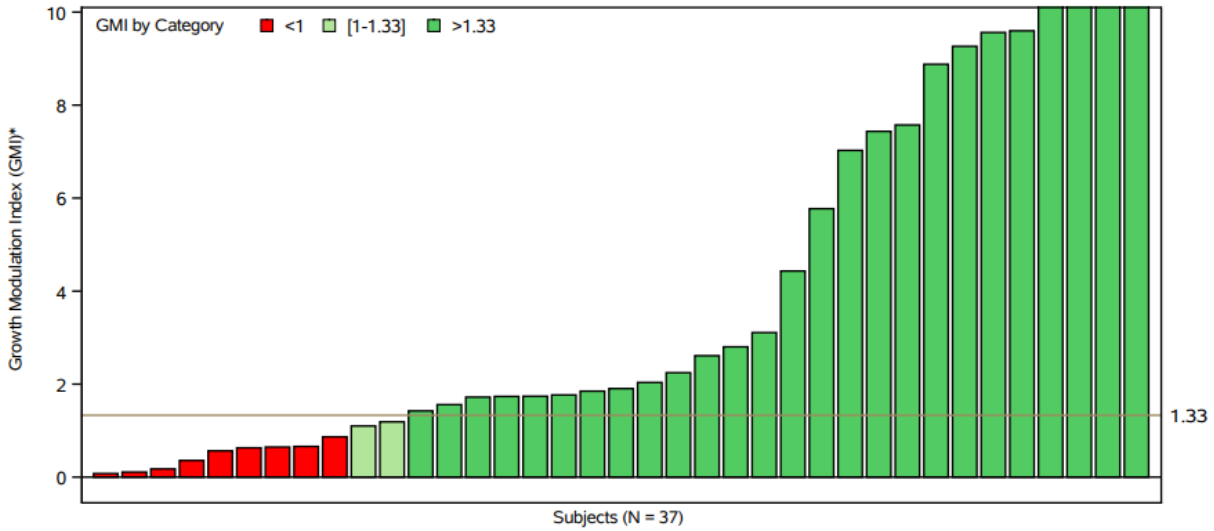


Abbreviations: CR = complete response; NE = not evaluable; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease.
Source: Module 5.3.5.2.1 JZJA Interim CSR, Figure 5.3

図 2.5.4-4　最後の前治療の最良総合効果とセルペルカチニブ投与後の最良総合効果の推移
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Subset who received prior systemic therapy）

Growth modulation index：GMI

被験者が治験薬投与から臨床的ベネフィットを得ている時間のサロゲートエンドポイントとして time on treatment を用いた。GMI は、セルペルカチニブ投与の時間と最後の前治療の時間の比として計算した（図 2.5.4-5）。GMI の中央値は 1.9 であった。28 例（75.7%）では、GMI は 1 以上であり、ほとんどの患者が少なくとも最後の前治療と同じ期間セルペルカチニブの投与が継続されていた。さらに、26 例（70.3%）で、GMI は 1.33 を超えていた。1.33 は新しい治療が臨床的意義があるとして提案された閾値であり（Von Hoff 1998）、セルペルカチニブが前治療よりも病勢コントロールができていることが示唆された。なお、37 例中 15 例（40.5%）でセルペルカチニブの投与が継続中であり、今後、GMI に影響する可能性がある。



Abbreviations: GMI = growth modulation index; N = number of patients.
GMI ≥10 is displayed as 10.
Four patients had no prior systemic therapy and therefore are not included.
Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Source: Module 5.3.5.2.1 JZJA Interim CSR, Figure 5.4

図 2.5.4-5　被験者ごとの成長変調指数
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Subset who received prior systemic therapy）

2.5.4.2.2.1.1.2　感度解析

感度解析の方法は第 2.5.4.1 項を、申請データパッケージでのこれらの感度解析の詳細は表 2.5.4-12 を参照のこと。

EAS 1、EAS 2、EAS 3、EAS 4、EAS 5 での解析

EAS 1、EAS 2、EAS 3、EAS 4、EAS 5 での IRC 判定による ORR の感度解析の結果と主要評価項目の結果は大きく異ならなかった（表 2.5.4-12）。

測定可能病変がない患者

測定可能病変のない患者は 17001 試験に組み入れが可能であり、ITT の原則に基づき有効性解析対象集団に含められた。IRC 判定により BOR は NE 又は non-CR/non-PD であった 4 例を除いた 37 例の ORR の感度解析の結果は、主要評価項目の結果と一致していた（表 2.5.4-12）。なお、CR が確認された測定可能病変のない患者 1 例は、感度解析の対象から除外しなかった。

測定可能病変がない患者の詳細は第 2.5.4.2.2.1.1.4 項に示す。

表 2.5.4-12 IRC 評価による奏効率の感度分析
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set）

	ORR n (%) (95% CI)[a]
Primary Analysis (N=41)	18 (43.9) (28.5, 60.3)
Efficacy analysis set 1 (EAS 1) (N=39)	18 (46.2) (30.1, 62.8)
Efficacy analysis set 2 (EAS 2) (N=29)	16 (55.2) (35.7, 73.6)
Efficacy analysis set 3 (EAS 3) (N=27)	15 (55.6) (35.3, 74.5)
Efficacy analysis set 4 (EAS 4) (N=26)	15 (57.7) (36.9, 76.6)
Efficacy analysis set 5 (EAS 5) (N=23)	13 (56.5) (34.5, 76.8)
Excluding patients with no measurable disease who did not achieve a CR (N=37)	18 (48.6) (31.9, 65.6)

Abbreviations: BID = twice daily; CI = confidence interval; CR = complete response; IRC = Independent Review Committee; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; ORR = objective response rate.

[a] 95% CI was calculated using the Clopper-Pearson method.

Efficacy analysis set 1 (EAS 1): Population excluding patients whose starting dose was other than 160 mg BID from the Tissue-Agnostic Efficacy Population.

Efficacy analysis set 2 (EAS 2): Population excluding patients enrolled in cohort 5 from EAS 1.

Efficacy analysis set 3 (EAS 3): Population excluding patients who were determined to have measurable lesions by the investigator but who were determined not to have measurable lesions by IRC assessment from EAS 2.

Efficacy analysis set 4 (EAS 4): Population excluding patients enrolled in cohort 2 from EAS 3.

Efficacy analysis set 5 (EAS 5): Population excluding patients enrolled in the phase 1 part from EAS 4.

Source: Module 5.3.5.2.1 JZJA Interim CSR, Table 8.25 and Table 8.30; Module 2.7.3 表 2.7.3.6-33, 表 2.7.3.6-34, 表 2.7.3.6-35, 表 2.7.3.6-36, 表 2.7.3.6-37 .

2.5.4.2.2.1.1.3 被験者背景及び疾患特性による部分集団解析

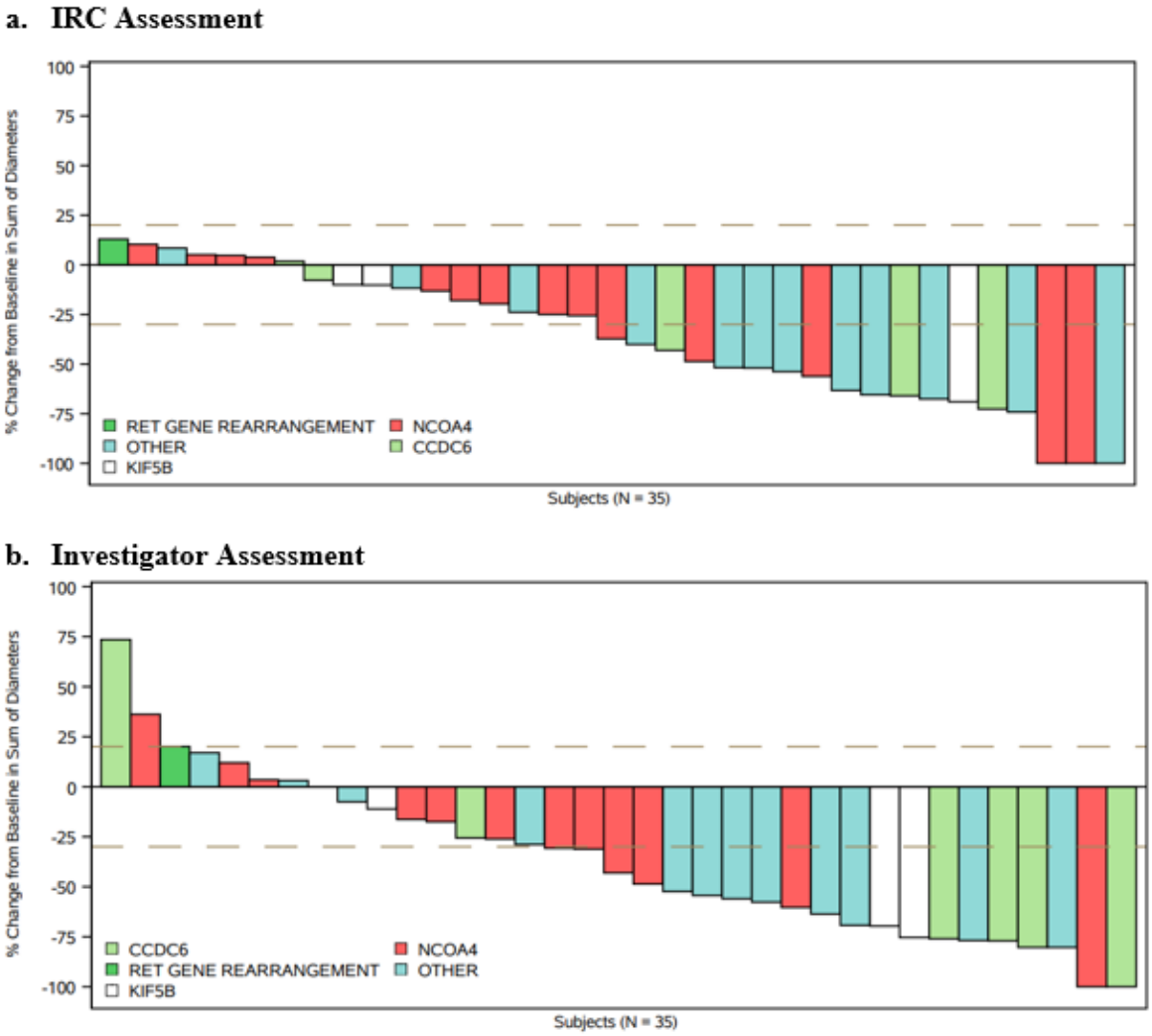
人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性による IRC 判定と治験責任医師判定での部分集団解析の ORR 及び DOR を第 5.3.5.2.1 項 JZJA Interim CSR Table 8.41 及び Table 8.48 に示す。

各部分集団の患者数が限られているため、結果の提示のみとした。

2.5.4.2.2.1.1.3.1 *RET* 融合パートナーによる有効性の結果

IRC 判定では多くの *RET* 融合パートナーで奏効例が認められた（第 2.7.3.6 項表 2.7.3.6-38）。

IRC 判定及び治験責任医師判定での患者ごとの *RET* 融合パートナーによる腫瘍径のベースラインからの最良変化率を図 2.5.4-6、第 2.7.3.6 項図 2.7.3.6-5 及び図 2.7.3.6-6 に示す。腫瘍サイズの縮小が、ベースライン後の測定結果があった *RET* 融合パートナーの大部分で認められた。



Abbreviations: IRC = Independent Review Committee; N = number of patients; RET = REarranged during Transfection.
Efficacy eligible patients are defined as the patients whose first dose date is on or before [redacted] 20[redacted].
For each patient, the best percent change from baseline in the sum of diameters for all target lesions is represented by a vertical bar.
Note: Six patients are not included because they have nontarget lesion only or do not have postbaseline target lesion measurement based on IRC and Investigator.
Baseline is defined as the last available measurement prior to the first dose of selpercatinib.
Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Source: Module 5.3.5.2.1 JZJA Interim CSR Figure 5.9, 8.2

図 2.5.4-6　IRC 判定及び治験責任医師判定での患者ごとの *RET* 融合パートナーによる腫瘍径のベースラインからの最良変化率
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set）

2.5.4.2.2.1.1.4　　測定可能病変のない患者

17001 試験の治験実施計画書で、RECIST 1.1 により測定可能病変がある患者又は測定可能病変のない患者は、ITT の原則により有効性解析対象集団の適格例としている。RECIST 1.1 に基づき、測定可能病変のない患者は抗腫瘍効果判定の評価は可能である。一方、腫瘍サイズの変化の閾値を満たすことに基づいて PR が確認された測定可能病変を有する患者とは対照的に、測定可能病変がない患者での評価は CR、non-CR/non-PD、PD 又は NE に限定される。

測定可能病変がない患者として以下が含まれた。

- IRC 判定の 5 例
    - 2 例は黄色肉芽腫
    - 1 例は肺癌肉腫
    - 1 例は乳癌
    - 1 例は唾液腺癌
- 治験責任医師判定の 4 例
    - 2 例は黄色肉芽腫
    - 2 例は唾液腺癌

測定可能病変のない患者での BOR 及び PFS は表 2.5.4-13 に示す。

表 2.5.4-13　IRC 及び治験責任医師の判定に基づく測定可能病変がない患者の最良総合効果（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set）

Patient Number	Cohort	Starting Dose	Tumor Type	*RET* Alteration Status	Treatment Duration (months)	Measurable Lesions (Yes/No)[a]		Best Overall Response		PFS (months)	
						By IRC Assessment	By Investigator Assessment	By IRC Assessment	By Investigator Assessment	By IRC Assessment	By Investigator Assessment
[redacted]	1	160 mg BID	Breast	*CCDC6-RET*	26.55	No	Yes	CR	CR	19.1	19.1
[redacted]	1	160 mg BID	Pulmonary Carcinosarcoma	*KIF5B-RET*	1.68	No	Yes	NE	NE	1.9	1.9
[redacted]	5	160 mg BID	Salivary	*NCOA4-RET*	6.24	No	No	NON-CR/NON-PD	NON-CR/NON-PD	5.5[b]	5.5[b]
[redacted]	5	160 mg BID	Xanthogranuloma	*NCOA4-RET*	32.26	No	No	NE	CR	30.2[b]	30.2[b]
[redacted]	5	160 mg BID	Xanthogranuloma	*ETV6-RET*	6.57	No	No	NE	NON-CR/NON-PD	5.5[b]	5.5[b]
[redacted]	5	160 mg BID	Salivary	*NCOA4-RET*	31.44	Yes	No	PR	NON-CR/NON-PD	30.8[b]	30.8[b]

Abbreviations: BID = twice daily; CR = complete response; IRC = Independent Review Committee; NE = not evaluable; PD = progressive disease; PFS = progression-free survival; PR = partial response; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RET = REarranged during Transfection.

[a] Based on RECIST 1.1.

[b] Censored observation.

Source: Module 5.3.5.2.1 JZJA Interim CSR Appendix, 16.2.6

2.5.4.2.2.1.1.5　　転移病変のない患者に対する有効性

17001 試験の治験実施計画書では、局所進行性もしくは転移性固形がん患者の組み入れが可能であった。**Tissue-Agnostic Efficacy Population** には、病期ステージ不明の黄色肉芽腫及びステージ III の大腸癌の、転移がない 2 例が含まれていた。がん種、診断時の病期ステージ、治験登録時の転移の有無を含むすべての患者のベースライン時の疾患特性の一覧を第 2.7.3.6 項表 2.7.3.6-39 に示す。IRC 判定及び治験責任医師判定における 2 例の有効性の結果は第 5.3.5.2.1 項 JZJA Interim CSR Section Appendix 16.2.6 に示す。

2.5.4.2.2.1.1.6　　有効性解析に含まれる患者

第 2.5.4.1 項で示したとおり、**Tissue-Agnostic Efficacy Population** には、以下に該当する *RET* 融合遺伝子陽性固形がん（NSCLC 及び TC を除く）を含めた。

基準 1：治験薬初回投与開始から 6 ヵ月以上の観察期間がある

- 現在の状況：有効性解析に含まれるすべての患者は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフの 6 ヵ月前である 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日よりも前にセルペルカチニブの初回投与があることを確認した。

基準 2：治験責任医師判定に基づくすべての奏効例で、疾患進行、死亡又はその他の理由で早期中止しない限り、初回の奏効が認められてから 6 ヵ月以上の観察期間がある

- 第 2.5.4.2.2.1 項で示したとおり、18 例が治験責任医師の評価に基づいて奏効を示した。データカットオフ時点で 18 例の奏効例の各状況は以下であった。
    - 13 例は、奏効が認められてから 6 ヵ月以上観察期間があった。
    - 5 例は、以下の事象が認められたため、奏効が認められてからの観察期間は 6 ヵ月に満たなかった。
        - 2 例は疾患進行が認められ、1 例は死亡した（3 例すべて PR；DOR の範囲：2.5 ヵ月から 5.7 ヵ月）。
    - 1 例は PR を認め、標的病変の切除を受けた。したがって、本症例では RECIST による経過観察はできなかった。
    - 1 例は PR を認めたが、同意撤回により投与中止し、経過観察ができなかった。

2.5.4.2.2.1.1.7　　有効性解析から除外された患者

RET 融合遺伝子陽性固形がん 45 例のうち、41 例が有効性解析の適格例であった。適格例から除外された 4 例は、いずれも 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日以降に組み入れられたため、治験薬初回投与から 6 ヵ月間の観察期間が無かった。なお、この 4 例のうち、1 例は治験責任医師判定で PR を認め、DOR は 1.9 ヵ月であった。

有効性解析から除外された患者の治験責任医師の評価に基づく効果判定の一覧は第 2.7.3.6 項表 2.7.3.6-40 に示す。

2.5.4.2.2.1.2　2023 年 1 月カットオフのデータ

Tissue-Agnostic Efficacy Population（52 例）では、CR を確定した 3 例（5.8%）を含め、IRC 判定に基づいた ORR は 44.2%（23 例、95% CI：30.5、58.7）、治験責任医師判定に基づいた ORR は 46.2%（24 例、95% CI：32.2、60.5）であった（表 2.5.4-14）。

12 例（23.1%）は、セルペルカチニブの投与開始後に SD が 16 週間以上続いた。CBR は、IRC 判定に基づき 67.3%（35 例、95% CI：52.9、79.7）であった。DCR は、IRC 判定に基づき 78.8%（41 例、95% CI：65.3、88.9）であった。

DOR の追跡期間の中央値 28.55 ヵ月での DOR の中央値は、IRC 判定で 37.19 ヵ月（95% CI：13.3、NE）、治験責任医師判定で 18.60 ヵ月（95% CI：9.8、NE）であった。

奏効が見られた 23 例中 9 例（39.1%）は、データカットオフ日まで IRC 判定での奏効が続いた。

治験責任医師と IRC の評価はおおむね一貫していた。

第 II 相パートのみの **Tissue-Agnostic Efficacy Population** を対象とした奏効率及び奏効期間を表 2.5.4-15 に示す。

表 2.5.4-14　奏効率及び奏効期間（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set）

	***RET* Fusion-Positive Tissue-Agnostic Solid Tumors**							
	Overall N=52		**Cohort 1 N=38**		**Cohort 2 N=2**		**Cohort 5 N=12**	
	IRC Assessment	**Investigator Assessment**	**IRC Assessment**	**Investigator Assessment**	**IRC Assessment**	**Investigator Assessment**	**IRC Assessment**	**Investigator Assessment**
Objective Response Rate[a,b]								
n (%)	23 (44.2)	24 (46.2) [c]	21 (55.3)	22 (57.9) [c]	-	-	2 (16.7)	2 (16.7)
95% CI	(30.5, 58.7)	(32.2, 60.5)	(38.3, 71.4)	(40.8, 73.7)	-	-	(2.1, 48.4)	(2.1, 48.4)
Best Overall Response, n (%)								
Complete response	3 (5.8)	4 (7.7)	3 (7.9)	2 (5.3)	0	0	0	2 (16.7)
Partial response	20 (38.5)	20 (38.5)[c]	18 (47.4)	20 (52.6) [c]	0	0	2 (16.7)	0
Stable disease	18 (34.6)	16 (30.8)	12 (31.6)	11 (28.9)	2 (100.0)	2 (100.0)	4 (33.3)	3 (25.0)
SD16+[d]	12 (23.1)	12 (23.1)	8 (21.1)	8 (21.1)	1 (50.0)	1 (50.0)	3 (25.0)	3 (25.0)
Progressive disease	4 (7.7)	8 (15.4)	2 (5.3)	3 (7.9)	0	0	2 (16.7)	5 (41.7)
Not evaluable	7 (13.5)	4 (7.7)	3 (7.9)	2 (5.3)	0	0	4 (33.3)	2 (16.7)
Clinical Benefit Rate (CR + PR + SD16+[d])[e]								
n (%)	35 (67.3)	36 (69.2)[i]	29 (76.3)	30 (78.9)[i]	1 (50.0)	1 (50.0)	5 (41.7)	5 (41.7)
95% CI[b]	(52.9, 79.7)	(54.9, 81.3)	(59.8, 88.6)	(62.7, 90.4)	(1.3, 98.7)	(1.3, 98.7)	(15.2, 72.3)	(15.2, 72.3)
Disease Control Rate (CR + PR + SD)								
n (%)	41 (78.8)	39 (75.0)	33 (86.8)	32 (84.2)	2 (100.0)	2 (100.0)	6 (50.0)	5 (41.7)
95% CI[b]	(65.3, 88.9)	(61.1, 86.0)	(71.9, 95.6)	(68.7, 94.0)	(15.8, 100.0)	(15.8, 100.0)	(21.1, 78.9)	(15.2, 72.3)
Duration of Response[f,g]								
Responders, n	23	23	21	21	0	0	2	2
Median in months (95% CI)	37.19 (13.3, NE)	18.60 (9.8, NE)	52.14 (9.2, NE)	18.60 (9.8, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	26.00 (14.8, NE)	NE (NE, NE)
Range in months	1.8+, 52.1	2.3+, 52.1	1.8+, 52.1	2.3+, 52.1	NE, NE	NE, NE	14.8, 37.2	11.2+, 39.5+
Censored, n (%)	13 (56.5)	12 (52.2)	13 (61.9)	10 (47.6)	0	0	0	2 (100.0)
Reason Censored								
Alive without documented disease progression								
	9 (39.1)	8 (34.8)	9 (42.9)	6 (28.6)	0	0	0	2 (100.0)

	***RET* Fusion-Positive Tissue-Agnostic Solid Tumors**							
	Overall N=52		**Cohort 1 N=38**		**Cohort 2 N=2**		**Cohort 5 N=12**	
	IRC Assessment	**Investigator Assessment**	**IRC Assessment**	**Investigator Assessment**	**IRC Assessment**	**Investigator Assessment**	**IRC Assessment**	**Investigator Assessment**
Subsequent anticancer therapy or cancer-related surgery without documented PD								
	1 (4.3)	1 (4.3)	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0	0	0
Died or documented PD after missing 2 or more consecutive visits								
	2 (8.7)	2 (8.7)	2 (9.5)	2 (9.5)	0	0	0	0
Remaining in Response[f,h]								
At 6 months, % (95% CI)	84.7 (59.5, 94.8)	85.9 (62.2, 95.2)	82.9 (55.7, 94.2)	84.4 (58.9, 94.7)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
At 12 months, % (95% CI)	79.0 (53.1, 91.6)	69.0 (43.2, 84.9)	76.5 (48.7, 90.5)	65.3 (38.0, 82.9)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Duration of Follow-Up (months)[f]								
Median	28.55	28.55	23.03	28.55	NE	NE	NE	25.31

Abbreviations: + = censored observation; CI = confidence interval; CR = complete response; IRC = Independent Review Committee; N = number of patients in the population; n = number of patients per category; NE = not estimable; ORR = objective response rate; PD = progressive disease; PR = partial response; RET = REarranged during Transfection; SD = stable disease; SD16 = stable disease lasting 16 or more weeks; uPR = unconfirmed partial response.

a ORR is defined as the proportion of patients with best overall response of a confirmed CR or PR. Response was confirmed by a repeat assessment after 28 or more days.

b 95% CI was calculated using the Clopper-Pearson method.

c ORR (%), Confirmed and Unconfirmed (%) is defined as the proportion of patients with best overall response of confirmed CR or PR, or unconfirmed CR or PR.

d SD16+ indicates SD lasting 16 or more weeks following initiation of selpercatinib until the criteria for disease progression was first met.

e Clinical benefit rate (%) is defined as the proportion of patients with best overall response of a confirmed CR, PR, or SD lasting 16 or more weeks (SD16+ weeks). SD was measured from the date of the first dose of selpercatinib until the criteria for disease progression or death was first met.

f Estimate based on the Kaplan-Meier method.

g 95% CI was calculated using the Brookmeyer and Crowley method.

h 95% CI was calculated using the Greenwood's formula.

i Includes 1 patient with uPR lasting 16 or more weeks.

Note: Censored patients are represented as a percentage of responders by IRC assessment and Investigator assessment.

Data cutoff date: 13 January 2023.

Source: Module 5.3.5.2.2 JZJA CSR Addendum Table 8.41, Table 8.42, Table 8.51, Table 8.52, Table 8.83, Table 8.85, Table 8.79, Table 8.81.

表 2.5.4-15　第 II 相パートのみの奏効率及び奏効期間（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set of Phase 2 Portion）

	***RET* Fusion-Positive Tissue-Agnostic Solid Tumors**					
	Cohort 1 N=33		**Cohort 2 N=2**		**Cohort 5 N=12**	
	IRC Assessment	**Investigator Assessment**	**IRC Assessment**	**Investigator Assessment**	**IRC Assessment**	**Investigator Assessment**
Objective Response Rate[a,b]						
n (%)	19 (57.6)	19 (57.6)	-	-	2 (16.7)	2 (16.7)
95% CI	(39.2, 74.5)	(39.2, 74.5)	-	-	(2.1, 48.4)	(2.1, 48.4)
Best Overall Response, n (%)						
Complete response	3 (9.1)	2 (6.1)	0	0	0	2 (16.7)
Partial response	16 (48.5)	17 (51.5)	0	0	2 (16.7)	0
Stable disease	11 (33.3)	10 (30.3)	2 (100.0)	2 (100.0)	4 (33.3)	3 (25.0)
SD16+[c]	7 (21.2)	7 (21.2)	1 (50.0)	1 (50.0)	3 (25.0)	3 (25.0)
Progressive disease	1 (3.0)	1 (3.0)	0	0	2 (16.7)	5 (41.7)
Not evaluable	2 (6.1)	2 (6.1)	0	0	4 (33.3)	2 (16.7)
Clinical Benefit Rate (CR + PR + SD16+[c])[d]						
n (%)	26 (78.8)	27 (81.8)[h]	1 (50.0)	1 (50.0)	5 (41.7)	5 (41.7)
95% CI[b]	(61.1, 91.0)	(64.5, 93.0)	(1.3, 98.7)	(1.3, 98.7)	(15.2, 72.3)	(15.2, 72.3)
Disease Control Rate (CR + PR + SD)						
n (%)	30 (90.9)	29 (87.9)	2 (100.0)	2 (100.0)	6 (50.0)	5 (41.7)
95% CI[b]	(75.7, 98.1)	(71.8, 96.6)	(15.8, 100.0)	(15.8, 100.0)	(21.1, 78.9)	(15.2, 72.3)
Duration of Response[e,f]						
Responders, n	19	19	0	0	2	2
Median in months (95% CI)	24.54 (9.2, NE)	18.43 (9.8, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	26.00 (14.8, NE)	NE (NE, NE)
Range in months	1.8+, 40.9+	2.3+, 31.4+	NE, NE	NE, NE	14.8, 37.2	11.2+, 39.5+
Censored, n (%)	13 (68.4)	10 (52.6)	0	0	0	2 (100.0)
Reason Censored						
Alive without documented disease progression	9 (47.4)	6 (31.6)	0	0	0	2 (100.0)

	***RET* Fusion-Positive Tissue-Agnostic Solid Tumors**					
	Cohort 1 N=33		**Cohort 2 N=2**		**Cohort 5 N=12**	
	IRC Assessment	**Investigator Assessment**	**IRC Assessment**	**Investigator Assessment**	**IRC Assessment**	**Investigator Assessment**
Subsequent anticancer therapy or cancer-related surgery without documented PD	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
Died or documented PD after missing 2 or more consecutive visits	2 (10.5)	2 (10.5)	0	0	0	0
Remaining in Response[e,g]						
At 6 months, % (95% CI)	86.7 (56.4, 96.5)	88.1 (60.2, 96.9)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
At 12 months, % (95% CI)	79.4 (48.8, 92.9)	66.6 (36.9, 84.7)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Duration of Follow-Up (months)[e]						
Median	23.03	23.03	NE	NE	NE	25.31

Abbreviations: + = censored observation; CI = confidence interval; CR = complete response; IRC = Independent Review Committee; N = number of patients in the population; n = number of patients per category; NE = not estimable; ORR = objective response rate; PD = progressive disease; PR = partial response; RET = REarranged during Transfection; SD = stable disease; SD16 = stable disease lasting 16 or more weeks.

a ORR is defined as the proportion of patients with best overall response of a confirmed CR or PR. Response was confirmed by a repeat assessment after 28 or more days.

b 95% CI was calculated using the Clopper-Pearson method.

c SD16+ indicates SD lasting 16 or more weeks following initiation of selpercatinib until the criteria for disease progression was first met.

d Clinical benefit rate (%) is defined as the proportion of patients with best overall response of a confirmed CR, PR, or SD lasting 16 or more weeks (SD16+ weeks). SD was measured from the date of the first dose of selpercatinib until the criteria for disease progression or death was first met.

e Estimate based on the Kaplan-Meier method.

f 95% CI was calculated using the Brookmeyer and Crowley method.

g 95% CI was calculated using the Greenwood's formula.

h Includes 1 patient with uPR lasting 16 or more weeks.

Note: Censored patients are represented as a percentage of responders by IRC assessment and Investigator assessment.

Data cutoff date: 13 January 2023.

Source: Module 5.3.5.2.2 JZJA CSR Addendum Table 8.80, Table 8.82, Table 8.84, Table 8.86

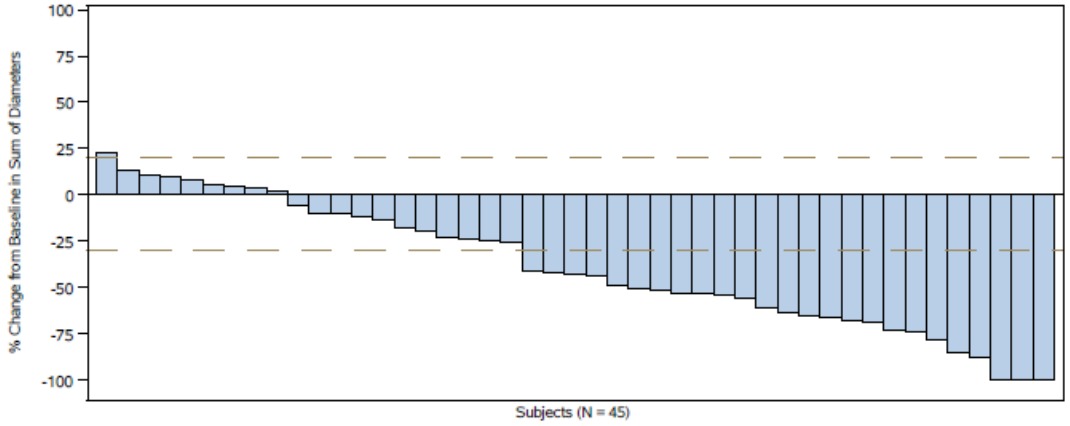
腫瘍径のベースラインからの最良変化率

適格例 45 例のうち、IRC 判定により 36 例（80.0%）でベースラインからの腫瘍縮小が見られた。

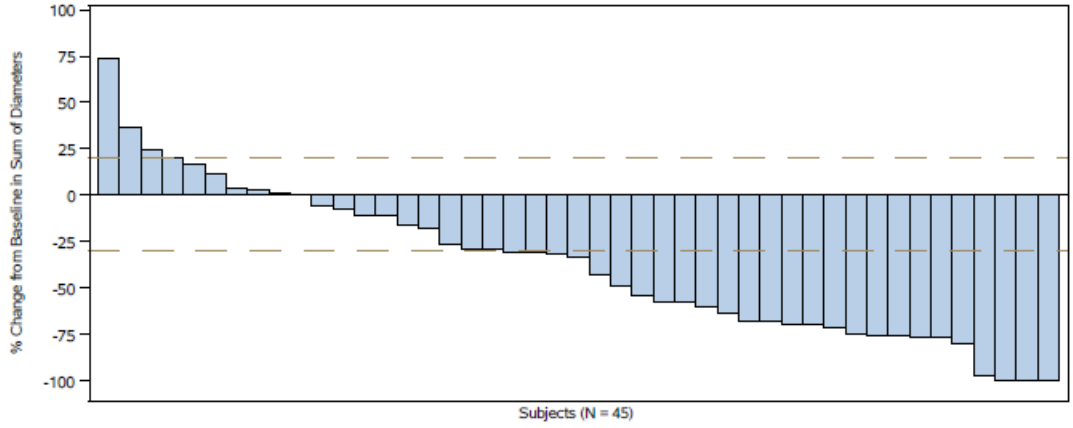
IRC 判定及び治験責任医師判定の評価に基づく患者ごとの腫瘍径のベースラインからの最良変化率を図 2.5.4-7、第 2.7.3.6 項図 2.7.3.6-32 及び図 2.7.3.6-33 に示す。

腫瘍径のベースラインからの最良変化率のがん種別による結果は第 2.5.4.2.3 項、*RET* 融合パートナー別の結果は第 2.5.4.2.2.1.2.2.1 項に示す。

a.　IRC Assessment



b.　Investigator Assessment



Abbreviations: IRC = Independent Review Committee; N = number of patients; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.
Notes: In Panel a, 7 patients had either no measurable disease (5) or did not have postbaseline lesion measurements (2) and were therefore not included.
In Panel b, 7 patients had either no measurable disease (5) or did not have postbaseline lesion measurements (2) and were therefore not included.
For each patient, the best percent change from baseline in the sum of diameters for all target lesions is represented by a vertical bar.
Panel a: One patient (salivary cancer) who demonstrated 100% reduction in measurable disease were determined to have partial response, and 2 patients (small intestine and pancreatic cancer) with measurable disease was determined to have complete response by IRC assessment. A patient with breast cancer had no measurable disease (not included in Panel a) and was determined to have complete response by IRC.
Panel b: Two patients (pancreatic and breast cancer) with measurable disease was determined to have complete response by Investigator assessment. Two patients with xanthogranuloma had no measurable disease (not included in Panel b) and was determined to have complete response by Investigator.
Legend: The horizontal dashed lines represent the RECIST 1.1. threshold criteria for partial response (30% decrease) or progressive disease (20% increase).
Data cutoff date: 13 January 2023.
Source: Module 5.3.5.2.2 JZJA CSR Addendum Figure 8.6, 8.7

図 2.5.4-7　患者ごとの腫瘍径のベースラインからの最良変化率
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set）

第 II 相パートのみの **Tissue-Agnostic Efficacy Population** を対象とした患者ごとの腫瘍サイズの最良変化率を第 2.7.3.6 項図 2.7.3.6-34 及び図 2.7.3.6-35 に示した。

2.5.4.2.2.1.2.1　　感度解析

感度解析の方法は第 2.5.4.1 項を、申請データパッケージでのこれらの感度解析の詳細は表 2.5.4-16 を参照のこと。

EAS 1、EAS 2、EAS 3、EAS 4、EAS 5 での解析

EAS 1、EAS 2、EAS 3、EAS 4、EAS 5 での IRC 判定による ORR の感度解析の結果と主要評価項目の結果に大きな違いは認められなかった（表 2.5.4-16）。

表 2.5.4-16　IRC 評価による奏効率の感度解析
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set）

	ORR n (%) (95% CI)[a]
Primary Analysis (N=52)	23 (44.2) (30.5, 58.7)
Efficacy analysis set 1 (EAS 1) (N=50)	23 (46.0) (31.8, 60.7)
Efficacy analysis set 2 (EAS 2) (N=38)	21 (55.3) (38.3, 71.4)
Efficacy analysis set 3 (EAS 3) (N=37)	20 (54.1) (36.9, 70.5)
Efficacy analysis set 4 (EAS 4) (N=35)	20 (57.1) (39.4, 73.7)
Efficacy analysis set 5 (EAS 5) (N=32)	18 (56.3) (37.7, 73.6)
Excluding patients with no measurable disease who did not achieve a CR (N=48)	23 (47.9) (33.3, 62.8)

Abbreviations: BID = twice daily; CI = confidence interval; CR = complete response; IRC = Independent Review Committee; N = number of patients; n = number of patients in the specific category；ORR = objective response rate.

[a] 95% CI was calculated using the Clopper-Pearson method.

Efficacy analysis set 1 (EAS 1): Population excluding patients whose starting dose was other than 160 mg BID from the Tissue-Agnostic Efficacy Population.

Efficacy analysis set 2 (EAS 2): Population excluding patients enrolled in cohort 5 from EAS 1.

Efficacy analysis set 3 (EAS 3): Population excluding patients who were determined to have measurable lesions by the investigator but who were determined not to have measurable lesions by IRC assessment from EAS 2.

Efficacy analysis set 4 (EAS 4): Population excluding patients enrolled in cohort 2 from EAS 3.

Efficacy analysis set 5 (EAS 5): Population excluding patients enrolled in the phase 1 part from EAS 4.

Source: Module 5.3.5.2.2 JZJA CSR Addendum Table 8.41 and Table 8.46; Module 2.7.3 表 2.7.3.6-82, 表 2.7.3.6-83, 表 2.7.3.6-84, 表 2.7.3.6-85, 表 2.7.3.6-86.

2.5.4.2.2.1.2.2　被験者背景及び疾患特性による部分集団解析

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性による IRC 判定と治験責任医師判定での部分集団解析の ORR 及び DOR を第 5.3.5.2.2 項 JZJA CSR Addendum Table 8.57 及び Table 8.64 に示す。

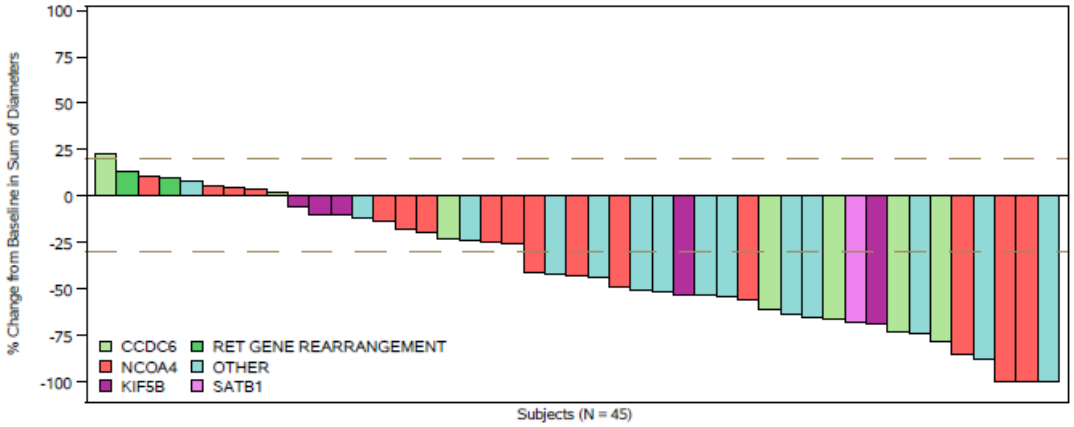
各部分集団の患者数が限られているため、結果の提示のみとした。

2.5.4.2.2.1.2.2.1　*RET* 融合パートナーによる有効性の結果

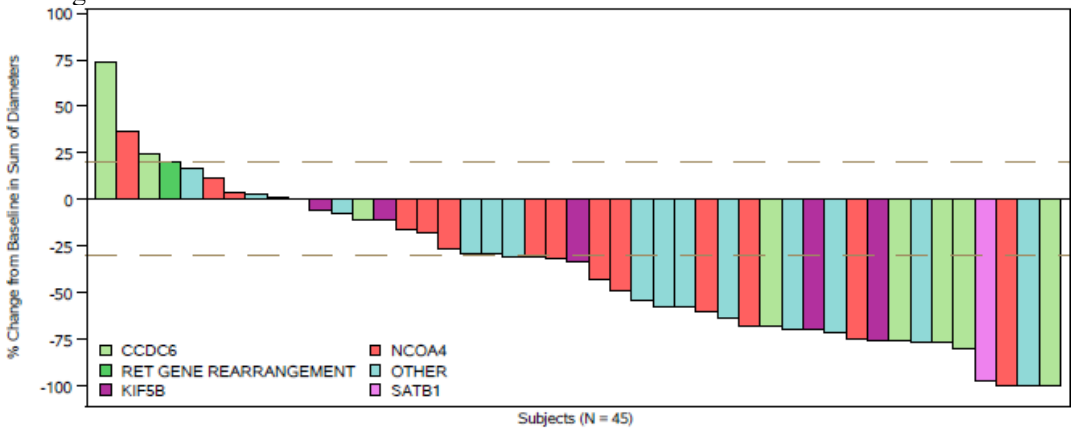
IRC 判定では多くの *RET* 融合パートナーで奏効例が認められた（第 5.3.5.2.2 項 CSR Addendum Table 8.59）。

IRC 判定及び治験責任医師判定での患者ごとの *RET* 融合パートナーによる腫瘍径のベースラインからの最良変化率を図 2.5.4-8、第 5.3.5.2.2 項 CSR Addendum Figure 8.12, Figure 8.14 に示す。*RET* 融合パートナーの大部分で腫瘍縮小が認められた。

a. IRC Assessment



b. Investigator Assessment



Abbreviations: IRC = Independent Review Committee; N = number of patients; RET = REarranged during Transfection.
Efficacy eligible patients are defined as the patients whose first dose date is on or before [redacted] 20[redacted].
For each patient, the best percent change from baseline in the sum of diameters for all target lesions is represented by a vertical bar.
Note: Seven patients are not included because they have nontarget lesion only or do not have postbaseline target lesion measurement based on IRC and Investigator.
Baseline is defined as the last available measurement prior to the first dose of selpercatinib.
Data cutoff date: 13 January 2023.
Source: Module 5.3.5.2.2 JZJA CSR Addendum Figure 8.8, 8.9

図 2.5.4-8　IRC 判定及び治験責任医師判定での患者ごとの *RET* 融合パートナーによる腫瘍径のベースラインからの最良変化率
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set）

2.5.4.2.2.2　奏効までの時間と最良効果までの時間

2.5.4.2.2.2.1　20[redacted]年[redacted]月カットオフのデータ

奏効例 18 例では、IRC 評価による TTR 及び TTBR の中央値はいずれも 1.87 ヵ月であり（表 2.5.4-17）、70%以上の患者では TTR 及び TTBR は 2 ヵ月以内であった。TTR と TTBR の IRC 評価及び治験責任医師の評価は一貫していた。

Tissue-Agnostic Efficacy Population の 41 例それぞれの投与期間を図 2.5.4-9、第 2.7.3.6 項図 2.7.3.6-7 及び図 2.7.3.6-9 に示す。データカットオフ時点で、18 例（43.9%）は治験薬投与を継続していた。

表 2.5.4-17　奏効までの時間と最良効果までの時間（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set）

	***RET* Fusion-Positive Tissue-Agnostic Solid Tumors**							
Status	**Overall N=41**		**Cohort 1 N=30**		**Cohort 2 N=1**		**Cohort 5 N=10**	
	IRC Assessment	**Investigator Assessment**	**IRC Assessment**	**Investigator Assessment**	**IRC Assessment**	**Investigator Assessment**	**IRC Assessment**	**Investigator Assessment**
Patients with Best Response of Confirmed CR or PR	18	18	16	17	0	0	2	1
Time to response (months)[a]								
Median	1.87	1.87	1.86	1.87	0	0	2.97	7.33
25th, 75th percentiles	1.7, 2.0	1.7, 2.0	1.7, 2.0	1.7, 2.0	0, 0	0, 0	2.0, 3.9	7.3, 7.3
Minimum, maximum	1.6, 3.9	0.7, 7.3	1.6, 3.7	0.7, 7.2	0, 0	0, 0	2.0, 3.9	7.3, 7.3
Time to response, n (%)								
<2 months	14 (77.8)	14 (77.8)	14 (87.5)	14 (82.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥2 to <4 months	4 (22.0)	2 (11.1)	2 (12.5)	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)
≥4 months	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
Time to best response (months)[b]								
Median	1.87	1.87	1.87	1.87	0	0	2.97	7.33
25th, 75th percentiles	1.8, 2.0	1.8, 3.5	1.8, 2.0	1.8, 2.0	0, 0	0, 0	2.0, 3.9	7.3, 7.3
Minimum, maximum	1.6, 7.4	1.6, 7.3	1.6, 7.4	1.6, 7.2	0, 0	0, 0	2.0, 3.9	7.3, 7.3
Time to best response, n (%)								
<2 months	13 (72.2)	13 (72.2)	13 (81.3)	13 (76.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥2 to 4 months	4 (22.0)	3 (16.7)	2 (12.5)	3 (17.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)
≥4 months	1 (5.6)	2 (11.1)	1 (6.3)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)

Abbreviations: CR = complete response; IRC = Independent Review Committee; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; PR = partial response; RET = REarranged during Transfection.

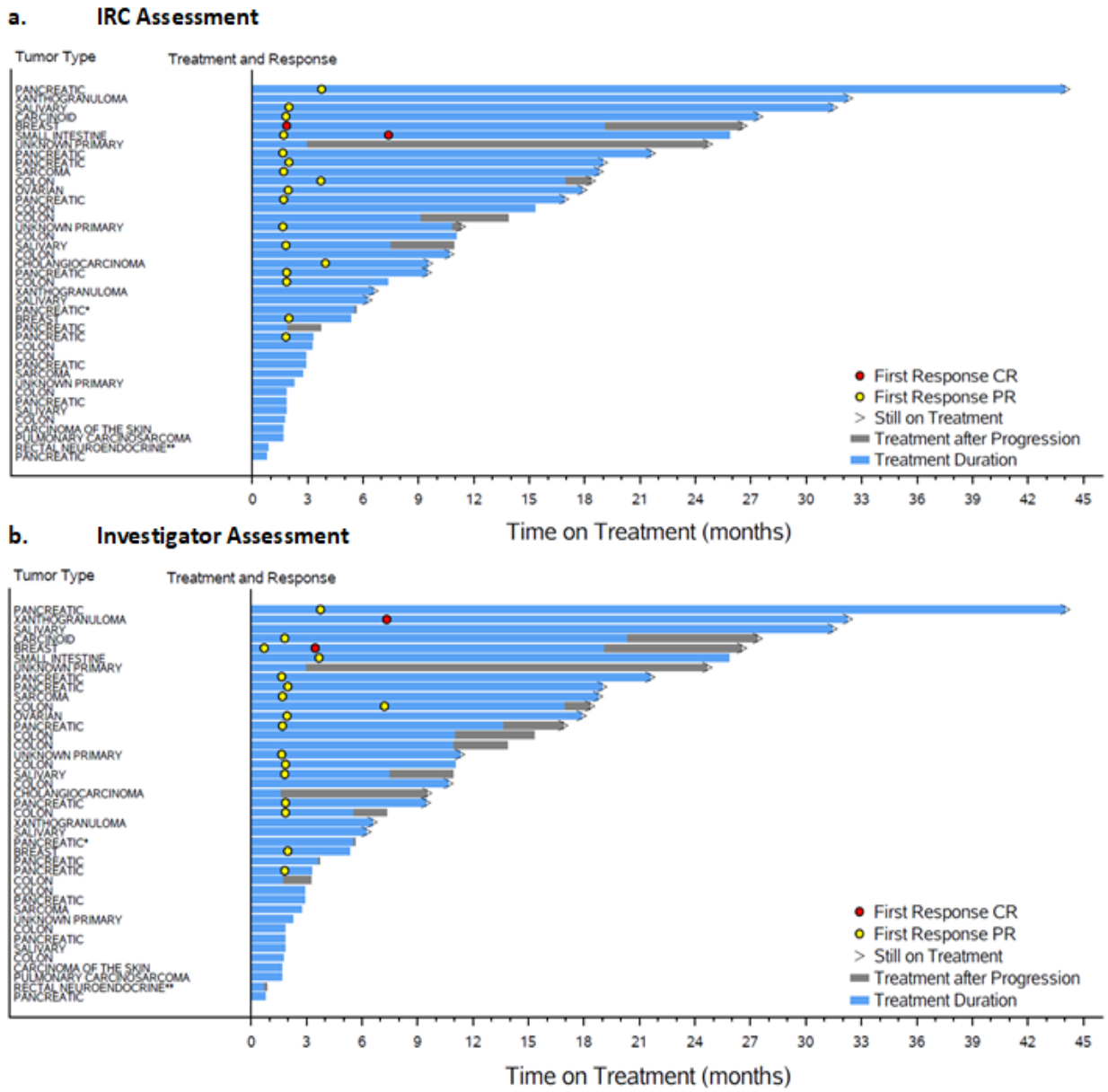
[a] Time to Response is defined as the number of months elapsed between the date of the first dose of selpercatinib and the first documentation of objective response (CR or PR whichever occurred earlier) that was subsequently confirmed.

[b] Time to Best Response is defined as the number of months elapsed between the date of the first dose of selpercatinib and the first documentation of CR (if patients best response is confirmed CR) or PR (if patients best response is confirmed PR) that was subsequently confirmed.

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

Efficacy eligible patients are defined as the patients whose first dose date is on or before [redacted] 20[redacted].

Source: Module 5.3.5.2.1 JZJA Interim CSR, Table 8.33 and Table 8.34; Module 2.7.3 表 2.7.3.6-41, 表 2.7.3.6-43



Abbreviations: BID = twice daily; CR = complete response; IRC = Independent Review Committee; PR = partial response.
*Starting dose 80 mg BID.
**Starting dose 120 mg BID.
Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Source: Module 5.3.5.2.1 JZJA Interim CSR Section, Figure 5.5

図 2.5.4-9　治療期間及び奏効までの期間を示した Swimmers Plot
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set）

第 II 相パートのみの **Tissue-Agnostic Efficacy Population** を対象とした奏効までの時間と最良効果までの時間を表 2.5.4-18 に示す。第 II 相パートのみの **Tissue-Agnostic Efficacy Population** のそれぞれの投与期間を第 2.7.3.6 項図 2.7.3.6-8 及び図 2.7.3.6-10 に示す。

表 2.5.4-18　第 II 相パートのみの奏効までの時間と最良効果までの時間
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set of Phase 2 Portion）

Status	*RET* Fusion-Positive Tissue-Agnostic Solid Tumors					
	Cohort 1 N=25		Cohort 2 N=1		Cohort 5 N=10	
	IRC Assessment	Investigator Assessment	IRC Assessment	Investigator Assessment	IRC Assessment	Investigator Assessment
Patients with Best Response of Confirmed CR or PR	14	15	0	0	2	1
Time to response (months)[a]						
Median	1.86	1.87	0	0	2.97	7.33
25th, 75th percentiles	1.7, 1.9	1.7, 2.0	0, 0	0, 0	2.0, 3.9	7.3, 7.3
Minimum, maximum	1.6, 3.7	0.7, 7.2	0, 0	0, 0	2.0, 3.9	7.3, 7.3
Time to response, n (%)						
<2 months	13 (92.9)	13 (86.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥2 to <4 months	1 (7.1)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)
≥4 months	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
Time to best response (months)[b]						
Median	1.87	1.87	0	0	2.97	7.33
25th, 75th percentiles	1.7, 2.0	1.7, 2.0	0, 0	0, 0	2.0, 3.9	7.3, 7.3
Minimum, maximum	1.6, 7.4	1.6, 7.2	0, 0	0, 0	2.0, 3.9	7.3, 7.3
Time to best response, n (%)						
<2 months	12 (85.7)	12 (80.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥2 to 4 months	1 (7.1)	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)
≥4 months	1 (7.1)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)

Abbreviations: CR = complete response; IRC = Independent Review Committee; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; PR = partial response; RET = REarranged during Transfection.

[a] Time to Response is defined as the number of months elapsed between the date of the first dose of selpercatinib and the first documentation of objective response (CR or PR whichever occurred earlier) that was subsequently confirmed.

[b] Time to Best Response is defined as the number of months elapsed between the date of the first dose of selpercatinib and the first documentation of CR (if patients best response is confirmed CR) or PR (if patients best response is confirmed PR) that was subsequently confirmed.

Percentage is calculated based on the number of patients with best response of confirmed CR or PR as denominator.
Efficacy eligible patients are defined as the patients whose first dose date is on or before [redacted] 20[redacted].
Source: Module 2.7.3 表 2.7.3.6-42 及び表 2.7.3.6-44

2.5.4.2.2.2.2　2023 年 1 月カットオフのデータ

奏効例 23 例では、IRC 判定に基づいた TTR の中央値は 1.87 ヵ月、TTBR の中央値は 1.97 ヵ月であり（第 5.3.5.2.2 項 JZJA CSR Addendum Table 8.49）、50%以上の被験者で TTR 及び TTBR は 2 ヵ月以内であった。TTR と TTBR の IRC 評価及び治験責任医師評価は一貫していた。

Tissue-Agnostic Efficacy Population の 52 例それぞれの投与期間を図 2.5.4-10 に示す。データカットオフ時点で、16 例（30.8%）は治験薬投与を継続していた。

表 2.5.4-19　奏効までの時間と最良効果までの時間

（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set）

Status	*RET* Fusion-Positive Tissue-Agnostic Solid Tumors							
	Overall N=52		Cohort 1 N=38		Cohort 2 N=2		Cohort 5 N=12	
	IRC Assessment	Investigator Assessment	IRC Assessment	Investigator Assessment	IRC Assessment	Investigator Assessment	IRC Assessment	Investigator Assessment
Patients with Best Response of Confirmed CR or PR	23	23	21	21	0	0	2	2
Time to response (months)[a]								
Median	1.87	1.87	1.87	1.87	0	0	2.97	9.08
25th, 75th percentiles	1.8, 3.6	1.8, 3.7	1.8, 3.5	1.8, 2.0	0, 0	0, 0	2.0, 3.9	7.3, 10.8
Minimum, maximum	1.6, 13.6	0.7, 16.4	1.6, 13.6	0.7, 16.4	0, 0	0, 0	2.0, 3.9	7.3, 10.8
Time to response, n (%)								
<2 months	15 (65.2)	17 (73.9)	15 (71.4)	17 (81.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥2 to <4 months	7 (30.4)	2 (8.7)	5 (23.8)	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)
≥4 months	1 (4.3)	4 (17.4)	1 (4.8)	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)
Time to best response (months)[b]								
Median	1.97	1.87	1.94	1.87	0	0	2.97	9.08
25th, 75th percentiles	1.8, 3.7	1.8, 3.7	1.8, 3.7	1.8, 3.5	0, 0	0, 0	2.0, 3.9	7.3, 10.8
Minimum, maximum	1.6, 13.8	1.6, 16.4	1.6, 13.8	1.6, 16.4	0, 0	0, 0	2.0, 3.9	7.3, 10.8
Time to best response, n (%)								
<2 months	13 (56.5)	13 (65.2)	13 (61.9)	15 (71.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥2 to 4 months	7 (30.4)	3 (13.0)	5 (23.8)	3 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)
≥4 months	3 (13.0)	5 (21.7)	3 (14.3)	3 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)

Abbreviations: CR = complete response; IRC = Independent Review Committee; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; PR = partial response; RET = REarranged during Transfection.

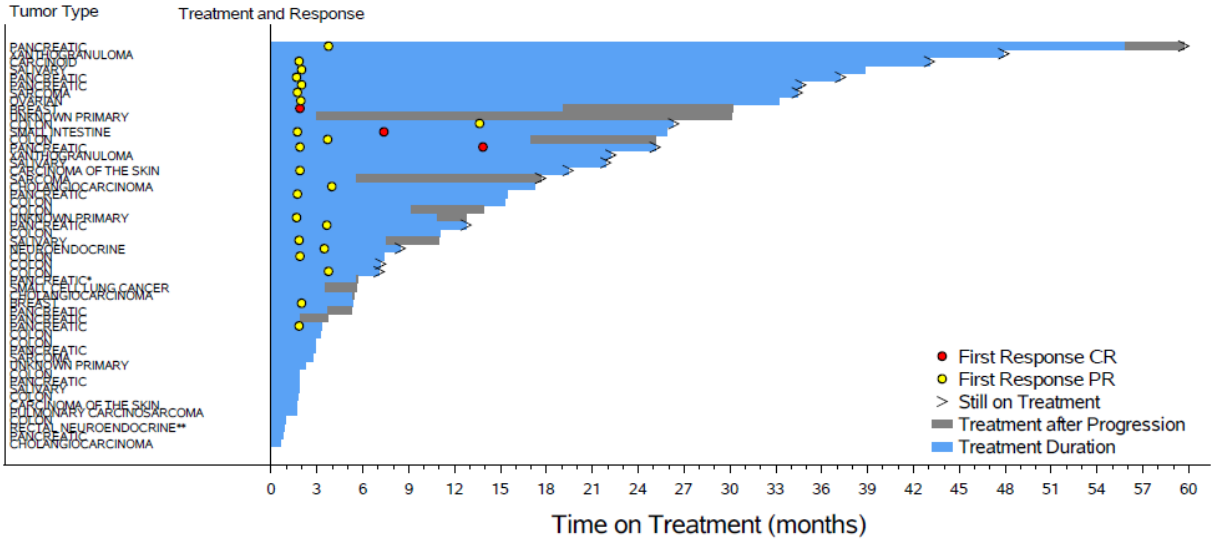
[a] Time to Response is defined as the number of months elapsed between the date of the first dose of selpercatinib and the first documentation of objective response (CR or PR whichever occurred earlier) that was subsequently confirmed.

[b] Time to Best Response is defined as the number of months elapsed between the date of the first dose of selpercatinib and the first documentation of CR (if patients best response is confirmed CR) or PR (if patients best response is confirmed PR) that was subsequently confirmed.

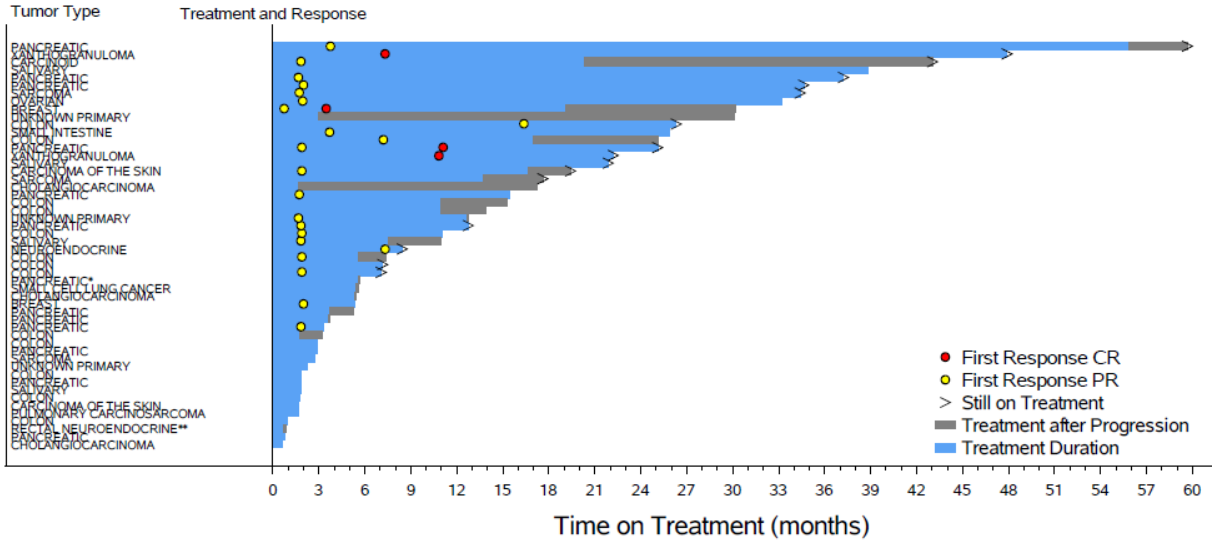
Percentage is calculated based on the number of patients with best response of confirmed CR or PR as denominator.
Efficacy eligible patients are defined as the patients whose first dose date is on or before [redacted] 20[redacted].

Source: Module 5.3.5.2.2 JZJA CSR Addendum, Table 8.49, Table 8.50, Table 8.93 and Table 8.95.

a.　IRC Assessment



b.　Investigator Assessment



Abbreviations: BID = twice daily; CR = complete response; IRC = Independent Review Rommittee; PR = partial response.
*Starting dose 80 mg BID.
**Starting dose 120 mg BID.
Data cutoff date: 13 January 2023.
Source: [redacted]

図 2.5.4-10　治療期間及び奏効までの期間を示した Swimmers Plot
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set）

第 II 相パートのみの **Tissue-Agnostic Efficacy Population** を対象とした奏効までの時間と最良効果までの時間を表 2.5.4-20 に示す。第 II 相パートのみの **Tissue-Agnostic Efficacy Population** のそれぞれの投与期間を第 2.7.3.6 項図 2.7.3.6-36 及び図 2.7.3.6-37 に示す。

表 2.5.4-20　第 II 相パートのみの奏効までの時間と最良効果までの時間
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set of Phase 2 Portion）

Status	*RET* Fusion-Positive Tissue-Agnostic Solid Tumors					
	Cohort 1 N=33		Cohort 2 N=2		Cohort 5 N=12	
	IRC Assessment	Investigator Assessment	IRC Assessment	Investigator Assessment	IRC Assessment	Investigator Assessment
Patients with Best Response of Confirmed CR or PR	19	19	0	0	2	2
Time to response (months)[a]						
Median	1.87	1.87	0	0	2.97	9.08
25th, 75th percentiles	1.7, 3.5	1.7, 2.0	0, 0	0, 0	2.0, 3.9	7.3, 10.8
Minimum, maximum	1.6, 13.6	0.7, 16.4	0, 0	0, 0	2.0, 3.9	7.3, 10.8
Time to response, n (%)						
<2 months	14 (73.7)	16 (84.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥2 to <4 months	4 (21.1)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)
≥4 months	1 (5.3)	2 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)
Time to best response (months)[b]						
Median	1.94	1.87	0	0	2.97	9.08
25th, 75th percentiles	1.8, 3.7	1.8, 3.5	0, 0	0, 0	2.0, 3.9	7.3, 10.8
Minimum, maximum	1.6, 13.8	1.6, 16.4	0, 0	0, 0	2.0, 3.9	7.3, 10.8
Time to best response, n (%)						
<2 months	12 (63.2)	14 (73.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥2 to 4 months	4 (21.1)	2 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)
≥4 months	3 (15.8)	3 (15.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)

Abbreviations: CR = complete response; IRC = IndependentRreview Committee; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; PR = partial response; RET = REarranged during Transfection.

[a] Time to Response is defined as the number of months elapsed between the date of the first dose of selpercatinib and the first documentation of objective response (CR or PR whichever occurred earlier) that was subsequently confirmed.

[b] Time to Best Response is defined as the number of months elapsed between the date of the first dose of selpercatinib and the first documentation of CR (if patients best response is confirmed CR) or PR (if patients best response is confirmed PR) that was subsequently confirmed.

Percentage is calculated based on the number of patients with best response of confirmed CR or PR as denominator.
Efficacy eligible patients are defined as the patients whose first dose date is on or before [redacted] 20[redacted].
Source: Module 5.3.5.2.2 JZJA CSR Addendum Table 8.94 and Table 8.96

2.5.4.2.2.3　無増悪生存期間及び全生存期間

2.5.4.2.2.3.1　20[redacted]年[redacted]月カットオフのデータ

IRC 判定による PFS の中央値は 13.24 ヵ月（95% CI：7.4、26.2）であり、追跡期間の中央値は 16.43 ヵ月であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、IRC により評価された被験者の 34.1%（14 例）は投与継続中であり、疾患の進行は認められなかった。無増悪生存率は、投与開始後 12 ヵ月で 53.1%（95% CI：34.1、68.8）、投与開始後 24 ヵ月で 32.1%（14.0、51.7）であった。

OS の中央値は 18.04 ヵ月（95% CI：10.7、NE）で、追跡期間の中央値は 18.76 ヵ月であった。生存率は、12 ヵ月生存率が 66.8%（95% CI：48.6、79.8）、24 ヵ月生存率が 47.4%（95% CI：28.7、64.0）であった。

PFS の結果を表 2.5.4-21 に、IRC 評価による Kaplan-Meier plot は図 2.5.4-11 及び第 2.7.3.6 項図 2.7.3.6-15 に示す。OS の結果を表 2.5.4-22 に、OS の Kaplan-Meier plot は図 2.5.4-12 及び第 2.7.3.6 項図 2.7.3.6-19 に示す。

表 2.5.4-21　無増悪生存期間

（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set）

	***RET* Fusion-Positive Tissue-Agnostic Solid Tumors**							
	Overall N=41		**Cohort 1 N=30**		**Cohort 2 N=1**		**Cohort 5 N=10**	
Status	**IRC Assessment**	**Investigator Assessment**	**IRC Assessment**	**Investigator Assessment**	**IRC Assessment**	**Investigator Assessment**	**IRC Assessment**	**Investigator Assessment**
Progression status, n (%)[a]								
Disease progression	11 (26.8)	19 (46.3)	9 (30.0)	14 (46.7)	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (10.0)	4 (40.0)
Died (no disease progression beforehand)	9 (22.0)	5 (12.2)	7 (23.3)	4 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	1 (10.0)
Censored	21 (51.2)	17 (41.5)	14 (46.7)	12 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (70.0)	5 (50.0)
Duration of progression-free survival (months)[b,c]								
Median (95% CI)	13.24 (7.4, 26.2)	11.07 (5.6, 19.1)	13.24 (7.4, NE)	11.07 (5.6, 20.4)	2.99 (NE, NE)	2.99 (NE, NE)	NE (4.7, NE)	5.72 (1.8, NE)
Min, max	0.0+, 42.1+	0.0+, 42.1+	1.5+, 42.1+	0.7, 42.1+	NE, 3.0	NE, 3.0	0.0+, 30.8+	0.0+, 30.8+
Duration of follow-up (months)[d]								
Median	16.43	16.56	16.56	16.56	NE	NE	9.46	30.19
Progression-free survival[b,e]								
at 6 months, % (95% CI)	67.5 (48.8, 80.6)	58.1 (40.1, 72.4)	72.5 (50.7, 85.8)	66.0 (44.7, 80.8)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	57.1 (15.1, 84.7)	37.0 (6.8, 69.3)
at 12 months, % (95% CI)	53.1 (34.1, 68.8)	43.1 (25.5, 59.6)	54.4 (32.6, 71.9)	46.4 (25.4, 65.1)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	57.1 (15.1, 84.7)	37.0 (6.8, 69.3)
at 18 months, % (95% CI)	38.5 (19.7, 57.0)	33.6 (16.7, 51.5)	35.6 (14.7, 57.4)	33.0 (13.2, 54.5)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	57.1 (15.1, 84.7)	37.0 (6.8, 69.3)
at 24 months, % (95% CI)	32.1 (14.0, 51.7)	22.4 (8.0, 41.2)	26.7 (8.1, 50.1)	16.5 (3.1, 39.3)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	57.1 (15.1, 84.7)	37.0 (6.8, 69.3)
at 30 months, % (95% CI)	24.1 (7.7, 45.4)	16.8 (4.7, 35.4)	13.4 (1.1, 40.8)	8.3 (0.6, 30.1)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	57.1 (15.1, 84.7)	37.0 (6.8, 69.3)

Abbreviations: + = censored observation; CI = confidence interval; IRC = Independent Review Ccommittee; max = maximum; min = minimum; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; NE = not estimable; RET = REarranged during Transfection.

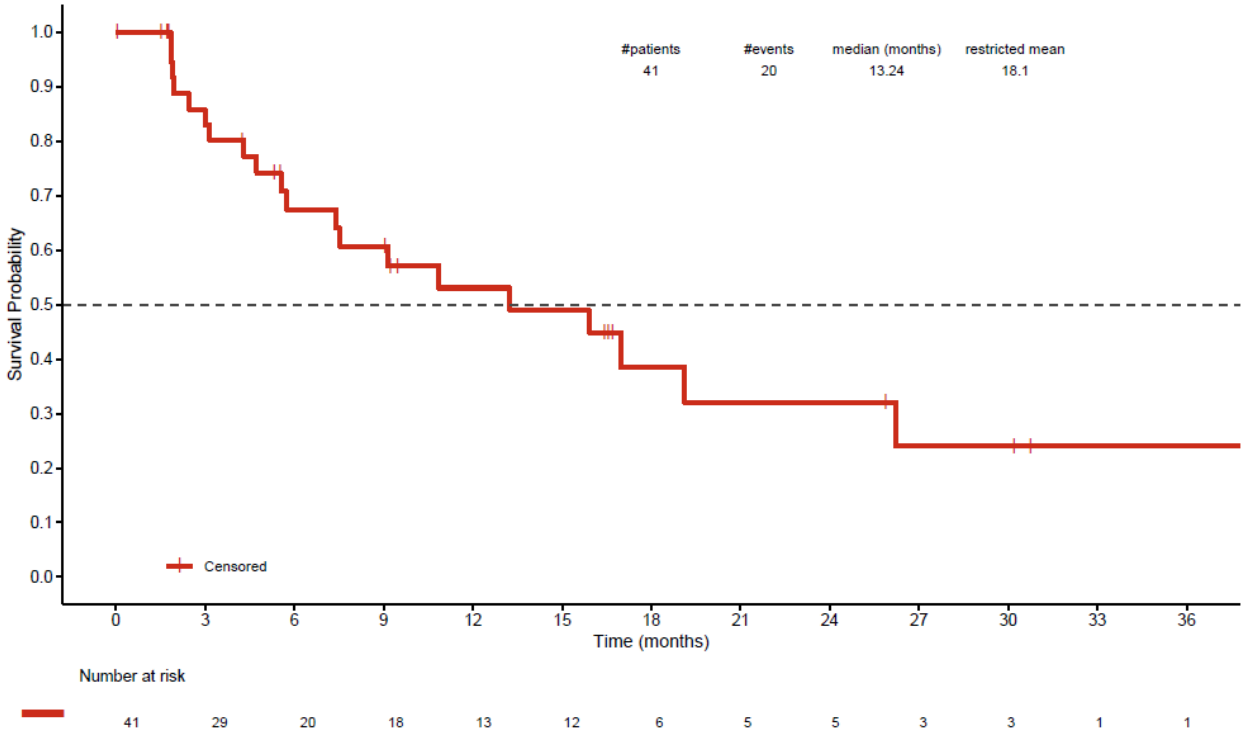
a Status as of the patient's last disease assessment on or before [redacted] 20[redacted].

b Estimate based on the Kaplan-Meier method.

c 95% CI was calculated using the Brookmeyer and Crowley method.

d Estimate based on the Reverse Kaplan-Meier method.

[e] 95% CI was calculated using the Greenwood's formula.
Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Source: Module 5.3.5.2.1 JZJA Interim CSR Section, Table 8.37 and Table 8.38; Module 2.7.3 表 2.7.3.6-45, 表 2.7.3.6-47.



Abbreviations: IRC = Independent Review Committee; PFS = progression-free survival; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.
Efficacy eligible patients are defined as the patients whose first dose date is on or before [redacted] 20[redacted].
Based on IRC assessments using RECIST 1.1.
Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Source: Module 5.3.5.2.1 JZJA Interim CSR, Figure 5.6.

図 2.5.4-11　IRC 判定による PFS の Kaplan-Meier plot
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set）

表 2.5.4-22　全生存期間

（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set）

	***RET* Fusion-Positive Tissue-Agnostic Solid Tumors**			
Status	**Overall N=41**	**Cohort 1 N=30**	**Cohort 2 N=1**	**Cohort 5 N=10**
Survival Status, n (%)				
Died	18 (43.9)	15 (50.0)	0 (0.0)	3 (30.0)
Censored	23 (56.1)	15 (50.0)	1 (100.0)	7 (70.0)
Duration of Overall Survival (months)[a,b]				
Median	18.04	17.48	NE	NE
95% CI for median	10.7, NE	10.7, NE	NE, NE	5.7, NE
Min, max	1.8+, 44.0 +	1.9, 44.0+	NE, 24.7+	1.8+, 32.3+
Duration of Follow-Up (months)[c]				
Median	18.76	18.76	24.67	9.53
25th, 75th percentiles	9.5, 26.5	11.3, 26.5	24.7, 24.7	6.6, 31.4
Alive[a,d]				
at 12 months, % (95% CI)	66.8 (48.6, 79.8)	67.6 (46.6, 81.7)	100.0 (100.0, 100.0)	58.3 (15.7, 85.5)
at 24 months, % (95% CI)	47.4 (28.7, 64.0)	43.7 (23.2, 62.5)	100.0 (100.0, 100.0)	58.3 (15.7, 85.5)
at 30 months, % (95% CI)	39.5 (19.5, 59.0)	32.8 (11.6, 56.1)	NE (NE, NE)	58.3 (15.7, 85.5)

Abbreviations: + = censored observation; CI = confidence interval; max = maximum; min = minimum; N = number of patients; n = number of patients in the specified category; NE = not estimable; RET = REarranged during Transfection.

Status as of the last contact on or before [redacted] 20[redacted].

Efficacy eligible patients are defined as the patients whose first dose date is on or before [redacted] 20[redacted].

a Estimate based on the Kaplan-Meier method.

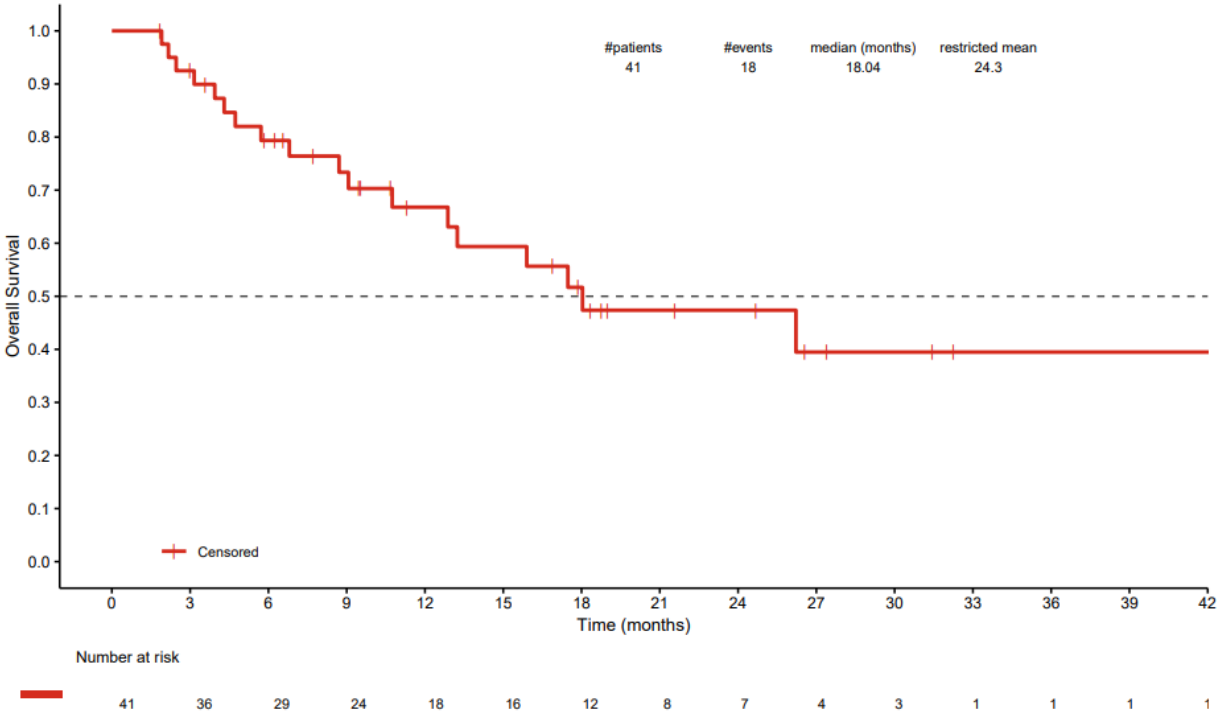
b 95% CI was calculated using the Brookmeyer and Crowley method.

c Estimate based on the Reverse Kaplan-Meier method.

d 95% CI was calculated using the Greenwood's formula.

Data cutoff: [redacted] 20[redacted].

Source: Module 5.3.5.2.1 JZJA Interim CSR, Table 8.39; Module 2.7.3表 2.7.3.6-49.



Abbreviation: OS = overall survival; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.
Efficacy eligible patients are defined as the patients whose first dose date is on or before [redacted] 20[redacted].
Assessment made using RECIST 1.1.
Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Source: Module 5.3.5.2.1 JZJA Interim CSR, Figure 5.7.

図 2.5.4-12　OS の Kaplan-Meier plot
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set）

第 II 相パートのみの PFS の結果を第 2.7.3.6 項表 2.7.3.6-46 及び表 2.7.3.6-48 に、IRC 評価による Kaplan-Meier plot を第 2.7.3.6 項図 2.7.3.6-16 に示す。OS の結果を第 2.7.3.6 項表 2.7.3.6-50 に、OS の Kaplan-Meier plot を第 2.7.3.6 項図 2.7.3.6-20 に示す。

2.5.4.2.2.3.2　2023 年 1 月カットオフのデータ

IRC 判定に基づいた PFS の中央値は 13.24 ヵ月（95% CI：5.6、26.2）で、追跡期間の中央値は 24.80 ヵ月であった（第 5.3.5.2.2 項 JZJA CSR Addendum Table 8.54）。

OS の中央値は 18.04 ヵ月（95% CI：10.7、39.2）で、追跡期間の中央値は 33.22 ヵ月であった（第 5.3.5.2.2 項 JZJA CSR Addendum Table 8.55）。打ち切り率は 42.3%であった。

生存率の割合は以下のとおりであった。

12 ヵ月：63.0%

24 ヵ月：44.0%

30 ヵ月：37.9%

PFS の結果を表 2.5.4-23 に、IRC 評価による Kaplan-Meier plot は図 2.5.4-13 に示す。OS の結果を表 2.5.4-24 に、OS の Kaplan-Meier plot は図 2.5.4-14 に示す。

表 2.5.4-23　無増悪生存期間

（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set）

	***RET* Fusion-Positive Tissue-Agnostic Solid Tumors**							
	Overall N=52		**Cohort 1 N=38**		**Cohort 2 N=2**		**Cohort 5 N=12**	
Status	**IRC Assessment**	**Investigator Assessment**	**IRC Assessment**	**Investigator Assessment**	**IRC Assessment**	**Investigator Assessment**	**IRC Assessment**	**Investigator Assessment**
Progression status, n (%)[a]								
Disease progression	17 (32.7)	26 (50.0)	13 (34.2)	19 (50.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	2 (16.7)	5 (41.7)
Died (no disease progression beforehand)	13 (25.0)	8 (15.4)	8 (21.1)	5 (13.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (41.7)	3 (25.0)
Censored	22 (42.3)	18 (34.6)	17 (44.7)	14 (36.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (41.7)	4 (33.3)
Duration of progression-free survival (months)[b,c]								
Median (95% CI)	13.24 (5.6, 26.2)	10.97 (5.4, 19.1)	13.24 (7.4, NE)	12.65 (5.6, 20.4)	4.16 (3.0, NE)	4.16 (3.0, NE)	18.73 (1.4, NE)	1.87 (1.4, NE)
Min, max	0.0+, 55.9	0.0+, 55.9	1.5+, 55.9	0.7, 55.9	3.0, 5.3	3.0, 5.3	0.0+, 46.8+	0.0+, 46.8+
Duration of follow-up (months)[d]								
Median	24.80	24.87	24.87	24.87	NE	NE	21.95	21.98
Progression-free survival[b,e]								
at 6 months, % (95% CI)	61.3 (45.7, 73.6)	56.4 (41.2, 69.1)	68.0 (49.6, 80.9)	65.8 (47.6, 79.0)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	51.9 (19.8, 76.7)	36.4 (11.2, 62.7)
at 12 months, % (95% CI)	51.1 (35.5, 64.7)	46.5 (31.5, 60.1)	53.7 (34.9, 69.2)	51.7 (33.3, 67.4)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	51.9 (19.8, 76.7)	36.4 (11.2, 62.7)
at 18 months, % (95% CI)	42.7 (27.4, 57.1)	35.8 (21.7, 50.1)	41.4 (23.3, 58.6)	36.3 (19.4, 53.4)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	51.9 (19.8, 76.7)	36.4 (11.2, 62.7)
at 24 months, % (95% CI)	36.6 (21.9, 51.4)	30.0 (16.8, 44.4)	36.8 (19.3, 54.5)	28.2 (13.1, 45.5)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	41.6 (13.1, 68.4)	36.4 (11.2, 62.7)
at 30 months, % (95% CI)	32.0 (17.3, 47.7)	25.7 (12.8, 40.8)	30.7 (13.7, 49.5)	22.6 (8.6, 40.5)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	41.6 (13.1, 68.4)	36.4 (11.2, 62.7)

Abbreviations: + = censored observation; CI = confidence interval; IRC = Independent Review Committee; max = maximum; min = minimum; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; NE = not estimable; RET = REarranged during Transfection.

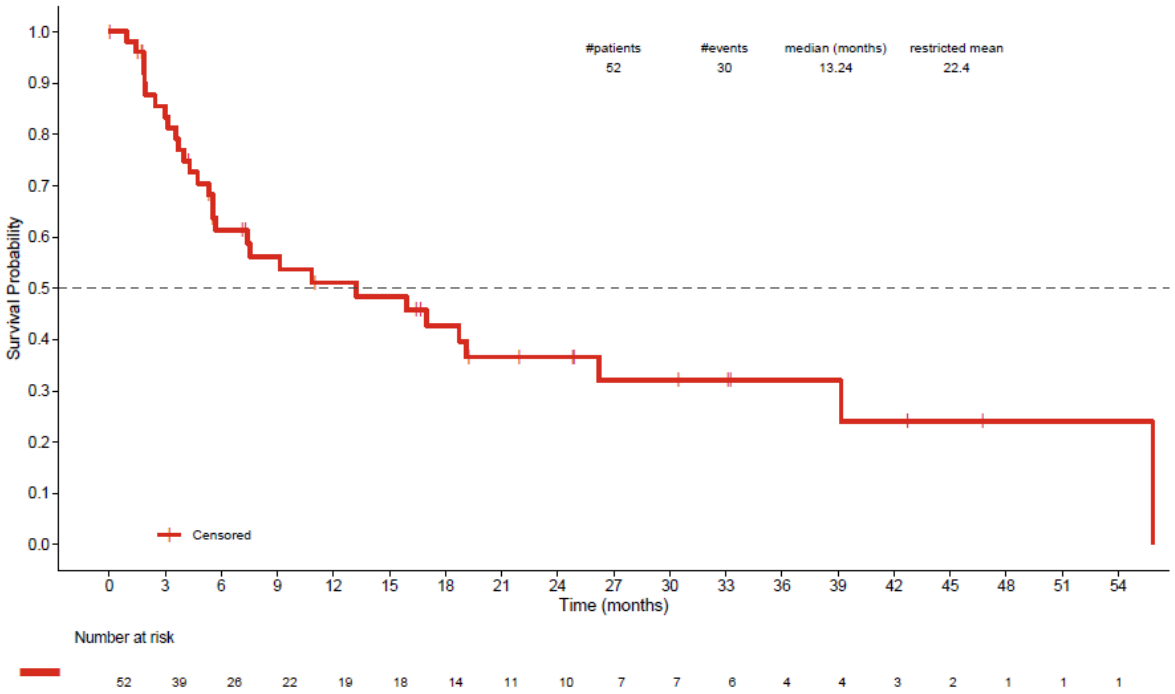
[a] Status as of the patient's last disease assessment on or before [redacted] 20[redacted].

[b] Estimate based on the Kaplan-Meier method.

[c] 95% CI was calculated using the Brookmeyer and Crowley method.

[d] Estimate based on the Reverse Kaplan-Meier method.

[e] 95% CI was calculated using the Greenwood's formula.
Data cutoff date: 13 January 2023.
Source: Module 5.3.5.2.2 JZJA CSR Addendum Table 8.53, Table 8.54, Table 8.97, Table 8.99



Abbreviations: IRC = IndependentRreview Committee; PFS = progression-free survival; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.
Efficacy eligible patients are defined as the patients whose first dose date is on or before [redacted] 20[redacted].
Based on IRC assessments using RECIST 1.1.
Data cutoff date: 13 January 2023.
Source: Module 5.3.5.2.2 JZJA CSR Addendum Figure 8.1

図 2.5.4-13　IRC 判定による PFS の Kaplan-Meier plot
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set）

表 2.5.4-24　全生存期間

（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set）

	***RET* Fusion-Positive Tissue-Agnostic Solid Tumors**			
Status	**Overall N=52**	**Cohort 1 N=38**	**Cohort 2 N=2**	**Cohort 5 N=12**
Survival Status, n (%)				
Died	30 (57.7)	21 (55.3)	1 (50.0)	8 (66.7)
Censored	22 (42.3)	17 (44.7)	1 (50.0)	4 (33.3)
Duration of Overall Survival (months)[a,b]				
Median	18.04	18.04	NE	10.35
95% CI for median	10.7, 39.2	12.9, NE	7.2, NE	5.7, NE
Min, max	1.4, 59.7+	1.9, 59.7+	7.2, 31.3+	1.4, 47.9+
Duration of Follow-Up (months)[c]				
Median	33.22	33.22	31.28	22.21
25th, 75th percentiles	19.4, 41.7	17.6, 37.2	31.3, 31.3	21.9, 47.9
Alive[a,d]				
at 12 months, % (95% CI)	63.0 (47.7, 74.9)	69.6 (51.7, 81.9)	50.0 (0.6, 91.0)	45.8 (16.9, 71.0)
at 24 months, % (95% CI)	44.0 (29.2, 57.8)	46.0 (28.2, 62.0)	50.0 (0.6, 91.0)	36.7 (11.3, 63.0)
at 30 months, % (95% CI)	37.9 (23.4, 52.3)	37.9 (20.9, 54.8)	50.0 (0.6, 91.0)	36.7 (11.3, 63.0)

Abbreviations: + = censored observation; CI = confidence interval; max = maximum; min = minimum; N = number of patients; n = number of patients in the specified category; NE = not estimable; RET = REarranged during Transfection.

Status as of the last contact on or before 13 January 2023.

Efficacy eligible patients are defined as the patients whose first dose date is on or before [redacted] 20[redacted].

a Estimate based on the Kaplan-Meier method.

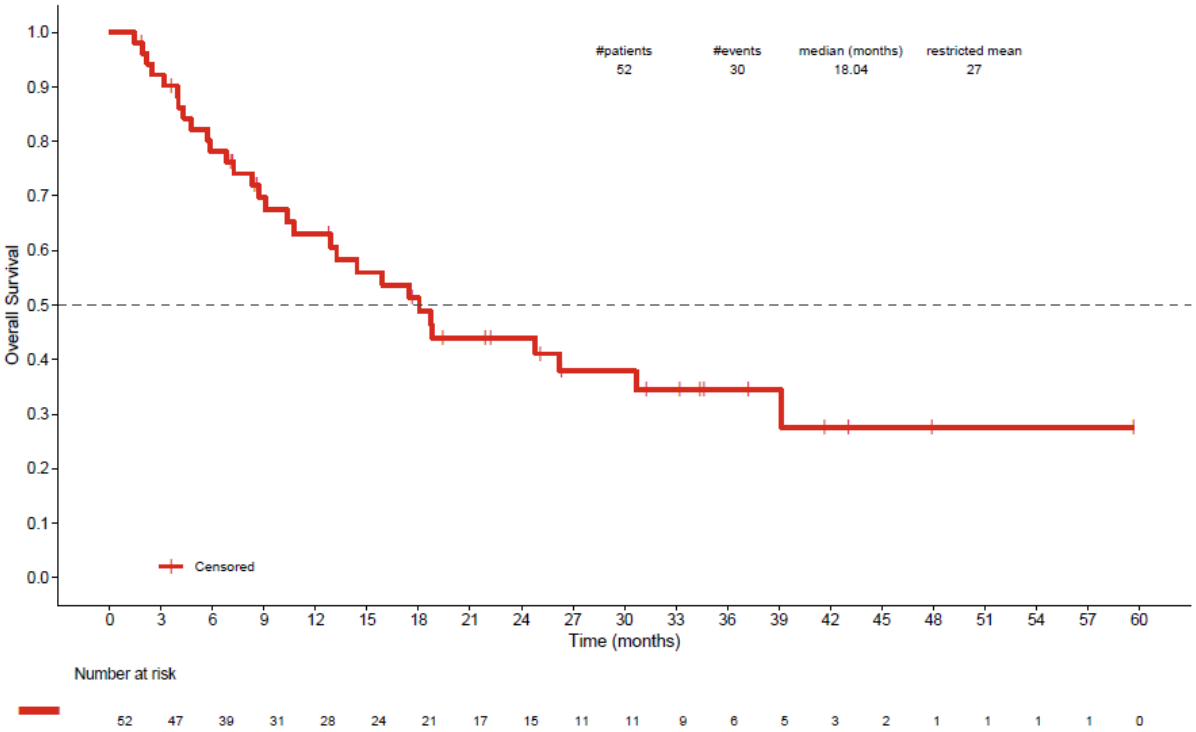
b 95% CI was calculated using the Brookmeyer and Crowley method.

c Estimate based on the Reverse Kaplan-Meier method.

d 95% CI was calculated using the Greenwood’s formula.

Data cutoff: 13 January 2023.

Source: Module 5.3.5.2.2 JZJA CSR Addendum, Table 8.55, Table 8.101.



Abbreviation: OS = overall survival; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.
Efficacy eligible patients are defined as the patients whose first dose date is on or before [redacted] 20[redacted].
Assessment made using RECIST 1.1.
Data cutoff date: 13 January 2023.
Source: Module 5.3.5.2.2 JZJA CSR Addendum, Figure 8.3.

図 2.5.4-14　OS の Kaplan-Meier plot
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set）

2.5.4.2.3　がん種別の有効性の結果

2.5.4.2.3.1　20[redacted] 年 [redacted] 月カットオフのデータ

IRC 判定の結果を以下に示す。

- 14 のがん種のうち 10 がん種 18 例の患者で奏効が見られた。これらの奏効例は、症例数が 2 例以上で、画像評価によって評価可能ながん種すべてで認められた。
    - IRC の役割は放射線画像の読影に限られていた。黄色肉芽腫の 1 例は皮膚に限局した病変を有しており、画像評価に基づいて病変が特定されなかったため、BOR は IRC 判定で評価不能と見なされた。
- 2 例が CR（乳癌と小腸癌）と確認された。
- 16 例が PR と確認された（乳癌、カルチノイド、胆管癌、大腸癌、卵巣癌、膵癌、唾液腺癌、肉腫、及び原発不明癌）。

がん種別の IRC 判定に基づく ORR、DOR、CBR、及び DCR を表 2.5.4-25 に示す。

治験責任医師判定と IRC 判定の ORR、DOR、CBR、及び DCR の評価は各がん種で大きな違いはなかった。がん種別の治験責任医師判定に基づく ORR、DOR、CBR、及び DCR を第 2.7.3.6 項表 2.7.3.6-18 に示す。また、第 I 相パートの全コホート併合及び各コホートのがん種別（NSCLC 及び TC を除く）の結果を表 2.7.3.6-19 及び表 2.7.3.6-20 に、同様に第 II 相パートの結果を表 2.7.3.6-21、表 2.7.3.6-22、表 2.7.3.6-23、及び表 2.7.3.6-24 に示す。

がん種別の IRC 判定に基づく患者ごとの腫瘍径のベースラインからの最良変化率を図 2.5.4-15、第 2.7.3.6 項図 2.7.3.6-1 に示す。直腸神経内分泌腫瘍を除き、ベースライン後の評価があるがん種すべてで腫瘍サイズの縮小が見られた。

Tissue-Agnostic Efficacy Population で 5 例以上含められたがん種は膵癌（11 例）と大腸癌（10 例）であった。それぞれ第 2.5.4.2.3.1.1.1 項、第 2.5.4.2.3.1.1.2 項に示す。

表 2.5.4-25　IRC 判定によるがん種ごとの抗腫瘍効果

（20■年■月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set）

	IRC Assessment																			
	Overall					Cohort 1					Cohort 2					Cohort 5				
Primary Diagnosis	**Patients (N)**	**% ORR (95% CI)**	**Median DOR in Months (Range)[a]**	**% CBR (95% CI)**	**% DCR (95% CI)**	**Patients (N)**	**% ORR (95% CI)**	**Median DOR in Months (Range)[a]**	**% CBR (95% CI)**	**% DCR (95% CI)**	**Patients (N)**	**% ORR (95% CI)**	**Median DOR in Months (Range)[a]**	**% CBR (95% CI)**	**% DCR (95% CI)**	**Patients (N)**	**% ORR (95% CI)**	**Median DOR in Months (Range)[a]**	**% CBR (95% CI)**	**% DCR (95% CI)**
***RET* fusion-positive tissue-agnostic solid tumors**	41	43.9 (28.47, 60.25)	24.54 (2.30+, 38.34+)	63.4 (46.94, 77.88)	78.0 (62.39, 89.44)	30	53.3 (34.33, 71.66)	17.28 (2.30+, 38.34+)	70.0 (50.60, 85.27)	83.3 (65.28, 94.36)	1	0.0 (NE,NE)	NE (NE)	0.0 (NE,NE)	100.0 (2.50, 100.00)	10	20.0 (2.52, 55.61)	NR (5.55+, 28.78+)	50.0 (18.71, 81.29)	60.0 (26.24, 87.84)
Pancreatic	11	54.5 (23.38, 83.25)	NR (2.50, 38.34+)	63.6 (30.79, 89.07)	72.7 (39.03, 93.98)	11	54.5 (23.38, 83.25)	NR (2.50, 38.34+)	63.6 (30.79, 89.07)	72.7 (39.03, 93.98)	0					0				
Colon	10	20.0 (2.52, 55.61)	9.43 (5.55, 13.31)	70.0 (34.75, 93.33)	90.0 (55.50, 99.75)	8	25.0 (3.19, 65.09)	9.43 (5.55, 13.31)	75.0 (34.91, 96.81)	100.0 (63.06, 100.00)	0					2	0.0 (0.00, 84.19)	NA (NA)	50.0 (1.26, 98.74)	50.0 (1.26, 98.74)
Salivary	4	50.0 (6.76, 93.24)	NR (5.72, 28.78+)	75.0 (19.41, 99.37)	100.0 (39.76, 100.00)	1	100.0 (2.50, 100.00)	5.72 (5.72)	100.0 (2.50, 100.00)	100.0 (2.50, 100.00)	0					3	33.3 (0.84, 90.57)	NR (28.78+)	66.7 (9.43, 99.16)	100.0 (29.24, 100.00)
Unknown primary	3	33.3 (0.84, 90.57)	9.23	66.7 (9.43, 99.16)	100.0 (29.24, 100.00)	1	100.0 (2.50, 100.00)	9.23 (9.23)	100.0 (2.50, 100.00)	100.0 (2.50, 100.00)	1	0.0 (NE,NE)	NE (NE)	0.0 (NE,NE)	100.0 (2.50, 100.00)	1	0.0 (0.00, 97.50)	NA (NA)	100.0 (2.50, 100.00)	100.0 (2.50, 100.00)
Breast	2	100.0 (15.81, 100.00)	17.28 (2.30+, 17.28)	100.0 (15.81, 100.00)	100.0 (15.81, 100.00)	2	100.0 (15.81, 100.00)	17.28 (2.30+, 17.28)	100.0 (15.81, 100.00)	100.0 (15.81, 100.00)	0					0				
Sarcoma	2	50.0 (1.26, 98.74)	NR (14.88+)	50.0 (1.26, 98.74)	100.0 (15.81, 100.00)	2	50.0 (1.26, 98.74)	NR (14.88+)	50.0 (1.26, 98.74)	100.0 (15.81, 100.00)	0					0				
Xanthogranuloma	2	0 (0.00, 84.19)	NA	0.0 (0.00, 84.19)	0.0 (0.00, 84.19)	0					0					2	0.0 (0.00, 84.19)	NA (NA)	0.0 (0.00, 84.19)	0.0 (0.00, 84.19)
Carcinoid	1	100.0 (2.50, 100.00)	NR (24.11+)	100.0 (2.50, 100.00)	100.0 (2.50, 100.00)	1	100.0 (2.50, 100.00)	NR (24.11+)	100.0 (2.50, 100.00)	100.0 (2.50, 100.00)	0					0				
Ovarian	1	100.0 (2.50, 100.00)	NR (14.52+)	100.0 (2.50, 100.00)	100.0 (2.50, 100.00)	1	100.0 (2.50, 100.00)	NR (14.52+)	100.0 (2.50, 100.00)	100.0 (2.50, 100.00)	0					0				
Small intestine	1	100.0 (2.50, 100.00)	24.54	100.0 (2.50, 100.00)	100.0 (2.50, 100.00)	1	100.0 (2.50, 100.00)	24.54 (24.54)	100.0 (2.50, 100.00)	100.0 (2.50, 100.00)	0					0				

	IRC Assessment																			
	Overall					Cohort 1					Cohort 2					Cohort 5				
Primary Diagnosis	**Patients (N)**	**% ORR (95% CI)**	**Median DOR in Months (Range)[a]**	**% CBR (95% CI)**	**% DCR (95% CI)**	**Patients (N)**	**% ORR (95% CI)**	**Median DOR in Months (Range)[a]**	**% CBR (95% CI)**	**% DCR (95% CI)**	**Patients (N)**	**% ORR (95% CI)**	**Median DOR in Months (Range)[a]**	**% CBR (95% CI)**	**% DCR (95% CI)**	**Patients (N)**	**% ORR (95% CI)**	**Median DOR in Months (Range)[a]**	**% CBR (95% CI)**	**% DCR (95% CI)**
Cholangiocarcinoma	1	100.0 (2.50, 100.00)	NR (5.55+)	100.0 (2.50, 100.00)	100.0 (2.50, 100.00)	0					0					1	100.0 (2.50, 100.00)	NR (5.55+)	100.0 (2.50, 100.00)	100.0 (2.50, 100.00)
Pulmonary carcinosarcoma	1	0 (0.00, 97.50)	NA	0.0 (0.00, 97.50)	0.0 (0.00, 97.50)	1	0.0 (0.00, 97.50)	NA (NA)	0.0 (0.00, 97.50)	0.0 (0.00, 97.50)	0					0				
Rectal neuroendocrine	1	0 (0.00, 97.50)	NA	0.0 (0.00, 97.5)	0.0 (0.00, 97.50)	1	0.0 (0.00, 97.50)	NA (NA)	0.0 (0.00, 97.50	0.0 (0.00, 97.50)	0					0				
Carcinoma of the skin	1	0 (0.00, 97.50)	NA	0.0 (0.00, 97.50)	0.0 (0.00, 97.50)	0					0					1	0.0 (0.00, 97.50)	NA (NA)	0.0 (0.00, 97.50)	0.0 (0.00, 97.50)

Abbreviations: + = censored observation; CBR = clinical benefit rate; CI = confidence interval; DCR = disease control rate; DOR = duration of response; IRC = Independent Review Committee; N = number of patients per primary diagnosis; NA = not applicable; NR = not reached; ORR = objective response rate; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RET = Rearranged during Transfection.

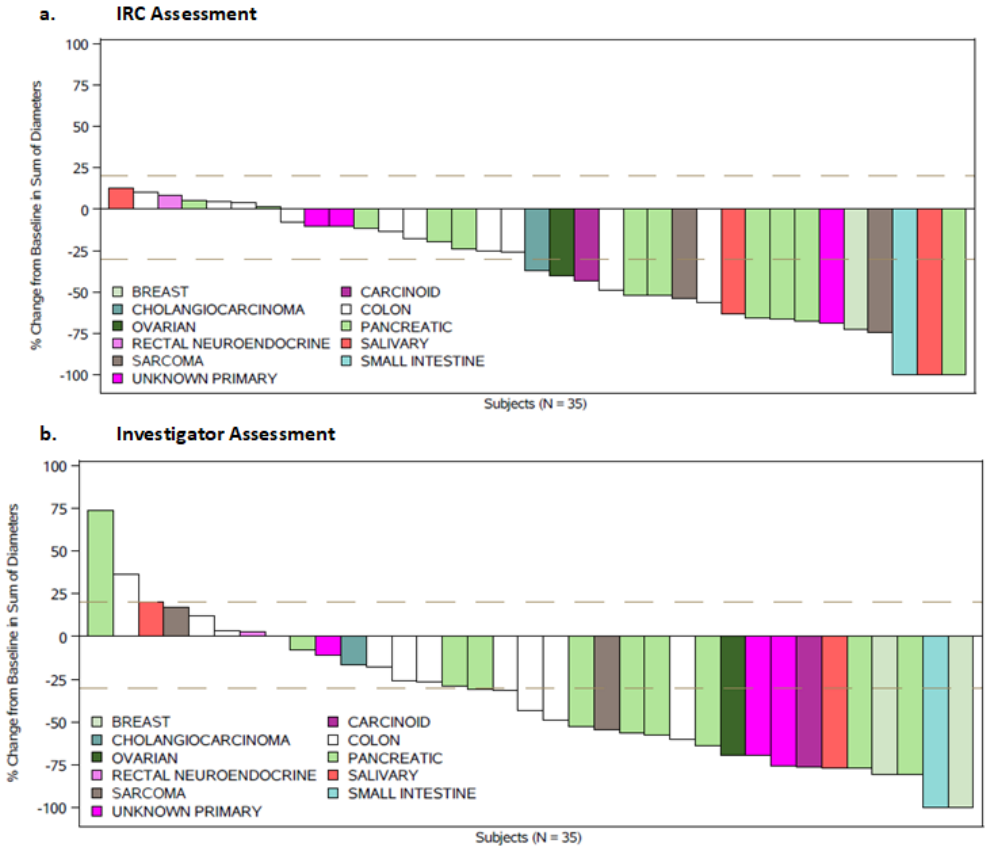
Efficacy eligible patients are defined as the patients whose first dose date is on or before [redacted] 20[redacted].

[a] Range is provided when more than 1 responder is present.

Based on RECIST 1.1.

Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].

Source: Module 5.3.5.2.1 JZJA Interim CSR, Table 8.44, Table 8.46; Module 2.7.3 表 2.7.3.6−45, 表 2.7.3.6−46.



Abbreviations: IRC = Independent Review Committee; N = number of patients; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

Notes: In Panel a, 6 patients had either no measurable disease (5) or did not have postbaseline lesion measurements (1) and were therefore not included.

In Panel b, 6 patients had either no measurable disease (4) or did not have postbaseline lesion measurements (2) and were therefore not included.

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

Panel a: Two patients (pancreatic and salivary cancer) who demonstrated 100% reduction in measurable lesions were determined to have a partial response, and 1 patient (small intestine cancer) with measurable disease was determined to have a complete response by IRC assessment. A patient with breast cancer had no measurable disease (not included in Panel a) and was determined to have a complete response by IRC.

Panel b: One patient (small intestine cancer) who demonstrated 100% reduction in measurable lesions was determined to have a partial response, and 1 patient (breast cancer) with measurable disease was determined to have a complete response by Investigator assessment. A patient with xanthogranuloma had no measurable disease (not included in Panel b) and was determined to have a complete response by the Investigator.

Legend: The horizontal dashed lines represent the RECIST 1.1 threshold criteria for partial response (30% decrease) or progressive disease (20% increase).

Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].

Source: Module 5.3.5.2.1 JZJA Interim CSR, Figure 5.8.

図 2.5.4-15　患者ごとのがん種による腫瘍径のベースラインからの最良変化率
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set）

2.5.4.2.3.1.1 被験者数の多かったがん種の有効性の結果

17001 試験で 5 例以上含められたがん種は、膵癌と大腸癌であった。

2.5.4.2.3.1.1.1 膵癌

11 例の *RET* 融合遺伝子陽性膵癌患者が、有効性解析対象として 17001 試験に登録された（表 2.5.4-4）。

膵癌患者は、**Tissue-Agnostic Efficacy Population** 全体と比較し年齢が低く、年齢の中央値は 45 歳（範囲：31～65）であった。膵癌の患者集団は、白人（81.8%）とアジア人（18.2%）で構成されていた（表 2.5.4-28）。

11 例すべてが前治療を受け、前治療数の中央値は 2 であった。8 例（72.7%）に 3 次治療以降としてセルペルカチニブが投与された（表 2.5.4-28）。膵癌は通常、疾患の進行度が高く、患者の約半数が進行した段階で診断されるため、受けることができる治療ライン数が少ない傾向にある（Howlader et al. 2020）。

5-FU 又はゲムシタビンを含む治療レジメンは、NCCN ガイドラインで推奨されている膵癌に対する治療法であり、11 例中 10 例がいずれかの治療ラインでこのレジメンによる治療を受けた。4 例が FOLFIRINOX 又は FOLFOX で奏効を示し、いずれも最良効果として PR を示した（表 2.5.4-26）。

表 2.5.4-26 *RET* 融合遺伝子陽性膵癌患者での前治療に対する最良効果
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set）

ID	Cohort	Total Prior Lines of Therapy[a]	FOLFIRINOX/FOLFOX	Gemcitabine
Partial response to selpercatinib				
[redacted]	1	2	SD	-
[redacted]	1	2	PD	-
[redacted]	1	1	PD	-
[redacted]	1	2	PD	-
[redacted]	1	1	PR	-
[redacted]	1	4	SD	SD
No response to selpercatinib				
[redacted]	1	2	PR	-
[redacted]	1	2	PR	-
[redacted]	1	2	-	-
[redacted]	1	2	PR	-
[redacted]	1	1	-	SD

Abbreviations: 5-FU = fluorouracil; FOLFIRINOX = 5-FU + folinic acid + irinotecan + oxaliplatin; FOLFOX = folinic acid + 5-FU + oxaliplatin; ID = patient identifier; PD = progressive disease; PR = partial response; RET = REarranged during Transfection; SD = stable disease.

[a] Total lines of therapy before receiving selpercatinib.

Source: Module 5.3.5.2.1 JZJA Interim CSR Section Table 8.19 and Appendix 16.2.6

膵癌患者 11 例中 6 例（54.5%）がセルペルカチニブ投与で奏効が認められた（いずれも PR）。6 例中 5 例は最後の前治療で奏効が認められなかった。2 例は SD、2 例は PD で、1 例は評価不可であった（第 5.3.5.2.1 項 JZJA Interim CSR Table 8.32）。セルペルカチニブ投与で認められた ORR（54.5%）は、最後の前治療の ORR である 27.3%（11 例中 3 例）の 2 倍であった。また、追跡調

査期間の中央値 15 ヵ月の時点で、4 例の奏効例（66.7%）で奏効が継続し、治療も継続されていた。

セルペルカチニブの治療期間の中央値は 5.7 ヵ月であり、最後の前治療の治療期間の中央値である 2.3 ヵ月よりも長かった（第 5.3.5.2.1 項 JZJA Interim CSR Table 8.32）。

表 2.5.4-27　膵癌患者の内訳

（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set）

	***RET* Fusion-Positive Pancreatic Cancer N=11**
Study Disposition	**n (%)**
Treatment status	
Discontinued	6 (54.5)
On treatment	5 (45.5)
Reason for treatment discontinuation	
Progressive disease	3 (27.3)
Adverse event	2 (18.2)
Withdrawal of consent	0 (0.0)
Death	1 (9.1)
Other	0 (0.0)
Lost to follow-up	0 (0.0)
Study status	
Discontinued	5 (45.5)
On study	6 (54.5)
Reason for study discontinuation	
Death	5 (45.5)
Withdrawal of consent	0 (0.0)
Lost to follow-up	0 (0.0)

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients per category; RET = REarranged during Transfection.
Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Source: Module 5.3.5.2.1 JZJA Interim CSR, Table 8.3

表 2.5.4-28　膵癌患者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set）

	***RET* Fusion-Positive Pancreatic Cancer** **N=11** **n (%)**
Demographics	
Sex	
Female	6 (54.5)
Male	5 (45.5)
Age	
Median years (min-max)	45 (31-65)
Overall age group	
18-44 years	5 (45.5)
45-64 years	5 (45.0)
65-74 years	1 (9.1)
75-84 years	0 (0.0)
≥85 years	0 (0.0)
Race	
White	9 (81.8)
Black or African American	0 (0.0)
Asian	2 (18.2)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0 (0.0)
Ethnicity	
Hispanic or Latino	0 (0.0)
Not Hispanic or Latino	11 (100.0)
Missing	0 (0.0)
ECOG performance status	
0	4 (36.4)
1	6 (54.5)
2	1 (9.1)
Baseline disease characteristics	
Fusion partner	11 (100.0)
NCOA4	2 (18.2)
CCDC6	2 (18.2)
KIF5B	0 (0.0)
RET gene rearrangement	0 (0.0)
Other[a]	7 (63.6)
Stage at entry	
Stage II	0 (0.0)
Stage III	0 (0.0)
Stage IV	11 (100.0)
Months since initial diagnosis	
Mean (SD)	14.25 (16.71)
Median	7.70
Min-max	4.1 – 61.5
History of metastatic disease	
Yes	11 (100.0)
No	0 (0.0)
Measurable disease (by Investigator assessment)	11 (100.0)
Measurable disease (by IRC assessment)	11 (100.0)
Prior cancer treatments	

	***RET* Fusion-Positive Pancreatic Cancer** **N=11** **n (%)**
Number of prior systemic regimens	
0	0 (0.0)
1	3 (27.3)
2	7 (63.6)
≥3	1 (9.1)
Median number of prior systemic regimens	2.0

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IRC = Independent Review Committee; max = maximum; min = minimum; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; RET = REarranged during Transfection; SD = standard deviation.

[a] Additional fusion partners: CGNL1 (n=1), ERC1 (n=1), GPHN (n=1), PRKAR1A (n=1), SPECC1L (n=1), TFG (n=1), and TRIM24 (n=1).

Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].

Source: Module 5.3.5.2.1 JZJA Interim CSR, Table 8.8, Table 8.12, Table 8.14, Table 8.16, and Table 8.17.

表 2.5.4-29　膵癌患者の主な有効性の結果
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set）

	***RET* Fusion-Positive Pancreatic Cancer N=11**	
	IRC Assessment	**Investigator Assessment**
Objective Response Rate[a,b]		
n (%)	6 (54.5)	6 (54.5)
95% CI	(23.4, 83.3)	(23.4, 83.3)
Best Overall Response, n (%)		
Complete response	0	0
Partial response	6 (54.5)	6 (54.5)
Stable disease	2 (18.2)	3 (27.3)
SD16+[c]	1 (9.1)	1 (9.1)
Progressive disease	2 (18.2)	1 (9.1)
Not evaluable	1 (9.1)	1 (9.1)
Clinical Benefit Rate (CR + PR + SD16+[c])[d]		
n (%)	7 (63.6)	7 (63.6)
95% CI[b]	(30.8, 89.1)	(30.8, 89.1)
Disease Control Rate (CR + PR + SD)		
n (%)	8 (72.7)	9 (81.8)
95% CI[b]	(39.0, 94.0)	(48.2, 97.7)
Duration of Response[e,f]		
Responders, n	6	6
Median in months (95% CI)	NE (2.5, NE)	NE (2.5, NE)
Range in months	2.5, 38.3+	2.5, 38.3+
Censored, n (%)	5 (83.3)	4 (66.7)
Reason Censored		
Alive without documented disease progression	4 (66.7)	3 (50.0)
Subsequent anticancer therapy or cancer-related surgery without PD	1 (16.7)	1 (16.7)
Died or documented PD after missing 2 or more consecutive visits	0 (0.0)	0 (0.0)
Remaining in Response[e,g]		
>at 6 months, % (95% CI)	83.3 (27.3, 97.5)	83.3 (27.3, 97.5)
>at 12 months, % (95% CI)	83.3 (27.3, 97.5)	55.6 (7.3 87.6)
Duration of Follow-Up (months)[e]		
Median	14.75	14.75

Abbreviations: + = censored observation; CI = confidence interval; CR = complete response; IRC = Independent Review Committee; N = number of patients in the population; n = number of patients per category; NE = not evaluable; ORR = objective response rate; PR = partial response; RET = REarranged during Transfection; SD = stable disease; SD16 = stable disease lasting 16 or more weeks.

a ORR is defined as the proportion of patients with best overall response of a confirmed CR or PR. Response was confirmed by a repeat assessment after 28 or more days.

b 95% CI was calculated using the Clopper-Pearson method.

c SD16+ indicates SD lasting 16 or more weeks following initiation of selpercatinib until the criteria for disease progression was first met.

d Clinical benefit rate (%) is defined as the proportion of patients with best overall response of a confirmed CR, PR, or SD lasting 16 or more weeks (SD16+ weeks). SD was measured from the date of the first dose of selpercatinib until the criteria for disease progression or death was first met.

e Estimate based on the Kaplan-Meier method.

f 95% CI was calculated using the Brookmeyer and Crowley method.

g　95% CI was calculated using the Greenwood's formula.
Note: Censored patients are represented as a percentage of responders by IRC assessment (N=6) and Investigator assessment (N=6).
Source: Module 5.3.5.2.1 JZJA Interim CSR, Table 8.25, Table 8.26, Table 8.35, and Table 8.36.

2.5.4.2.3.1.1.2　大腸癌

10 例の *RET* 融合遺伝子陽性大腸癌患者が、有効性解析対象として 17001 試験に登録された（表 2.5.4-4）。

大腸癌患者は、**Tissue-Agnostic Efficacy Population** 全体と比較し年齢が高く、年齢の中央値は 62 歳（範囲：32～85）であった。45 歳以上 65 歳未満の割合は 40%であった。**Tissue-Agnostic Efficacy Population** 全体と同様に、白人の割合が高く（60%）、患者の 90%で ECOG スコアが 1 以下であった（表 2.5.4-32）。

RET 融合遺伝子陽性大腸癌患者は多くの前治療を受けており、前治療数の中央値は 3.5 であった。大腸癌患者 10 例すべてが 2 次治療以上の前治療を受けており、3 次治療以降としてセルペルカチニブが投与された。7 例（70%）が 3 次治療以上の前治療を受けていた。5-FU 又はカペシタビンによる治療レジメンは、NCCN ガイドラインで推奨されている大腸癌の 1 次治療または 2 次治療として使用されており、10 例すべてがベバシズマブの併用又は併用なしで、FOLFOX、FOLFIRI、又は CAPEOX による治療を受けていた。3 例が 5-FU／カペシタビンを含む治療レジメンによる前治療（治療ラインによらない）で奏効が認められ、1 例は CR、2 例は PR が最良効果であった（表 2.5.4-30）。

表 2.5.4-30　*RET* 融合遺伝子陽性大腸癌患者での前治療に対する最良効果
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set）

ID	Cohort	Total Prior Lines of Therapy[a]	Prior Treatment and Response to Standard Fluorouracil/Capecitabine-Based Regimens		
			FOLFOX	FOLFIRI	CAPEOX
Partial response to selpercatinib					
[redacted]	1	3	SD	PD	-
[redacted]	1	4	-	-	Response not reported
[redacted][b]	1	5	SD	PR	Response not reported
No response to selpercatinib					
[redacted]	5	3	SD	-	-
[redacted]	1	9	-	-	Response not reported
[redacted]	1	5	-	PD	-
[redacted]	1	2	-	-	PD
[redacted]	1	2	CR	-	-
[redacted]	1	6	PR	PD	-
[redacted]	5	2	-	Response not reported	-

Abbreviations: 5-FU = fluorouracil; CAPEOX = capecitabine + oxaliplatin; CR = complete response; FOLFIRI = 5-FU + folinic acid + irinotecan; FOLFOX = folinic acid + 5-FU + oxaliplatin; ID = patient identifier; IRC = Independent Review Committee; PD = progressive disease; PR = partial response; RET = REarranged during Transfection; SD = stable disease.

[a] Total lines of therapy before receiving selpercatinib.
[b] Patient did not show response by IRC assessment but did show response by investigator assessment.
Source: Module 5.3.5.2.1 JZJA Interim CSR Table 8.19 and Appendix 16.2.6

*RET*融合遺伝子陽性大腸癌患者 10 例の ORR は、IRC 判定で 20%（2 例、95% CI：2.5、55.6）、治験責任医師判定で 30%（3 例、95% CI：6.7、65.3）であった。最後の前治療で奏効が認められたのは 10 例中 1 例であり（ORR 10%）、比較するとセルペルカチニブは意味のある結果を示した。セルペルカチニブ投与で確認された CBR は 70%（7 例）であった（表 2.5.4-33）。

セルペルカチニブの治療期間の中央値は 9.0 ヵ月であり、最後の前治療による治療期間の中央値 2.8 ヵ月よりも長かった。

17001 試験の大腸癌患者は、全体として比較的高齢で、前治療数が多かったことを考慮すると、ORR 20%（2 例）、投与期間の中央値 9 ヵ月、CBR70%（7 例）という有効性の結果は、臨床的意義があると考えられる。

表 2.5.4-31　大腸癌患者の内訳
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set）

	***RET* Fusion-Positive Colorectal Cancer N=10**
Study Disposition	**n (%)**
Treatment status	
Discontinued	8 (80.0)
On treatment	2 (20.0)
Reason for treatment discontinuation	
Progressive disease	6 (60.0)
Adverse event	1 (10.0)
Withdrawal of consent	1 (10.0)
Death	0 (0.0)
Other	0 (0.0)
Lost to follow-up	0 (0.0)
Study status	
Discontinued	8 (80.0)
On study	2 (20.0)
Reason for study discontinuation	
Death	7 (70.0)
Withdrawal of consent	1 (10.0)
Lost to follow-up	0 (0.0)

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients per category; RET = REarranged during Transfection.
Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Source: Module 5.3.5.2.1 JZJA Interim CSR, Table 8.3

表 2.5.4-32　大腸癌患者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set）

	***RET* Fusion-Positive Colorectal Cancer** **N=10** **n (%)**
Demographics	
Sex	
Female	4 (40.0)
Male	6 (60.0)
Age	
Median years (min-max)	62 (32f-85)
Overall age group	
18-44 years	1 (10.0)
45-64 years	4 (40.0)
65-74 years	3 (30.0)
75-84 years	1 (10.0)
≥85 years	1 (10.0)
Race	
White	6 (60.0)
Black or African American	1 (10.0)
Asian	2 (20.0)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (10.0)
Ethnicity	
Hispanic or Latino	1 (10.0)
Not Hispanic or Latino	9 (90.0)
Missing	0 (0.0)
ECOG performance status	
0	3 (30.0)
1	6 (60.0)
2	1 (10.0)
Baseline disease characteristics	
Fusion partner	10 (100.0)
NCOA4	9 (90.0)
CCDC6	1 (10.0)
KIF5B	0 (0.0)
RET gene rearrangement	0 (0.0)
Other	0 (0.0)
Stage at entry	
Stage II	1 (10.0)
Stage III	2 (20.0)
Stage IV	7 (70.0)
Months since initial diagnosis	
Mean (SD)	34.36 (24.0)
Median	31.15
Min-max	8.3 – 74.2
History of metastatic disease	
Yes	9 (90.0)
No	1 (10.0)
Measurable disease (by Investigator assessment)	10 (100)
Measurable disease (by IRC assessment)	10 (100)
Prior cancer treatments	
Number of prior therapies	

	***RET* Fusion-Positive Colorectal Cancer** **N=10** **n (%)**
0	0 (0.0)
1	0 (0.0)
2	3 (30.0)
≥3	7 (70.0)
Median number of prior systemic regimens	3.5

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IRC = Independent Review Committee; max = maximum; Min = minimum; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; RET = REarranged during Transfection; SD = standard deviation.
Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Source: Module 5.3.5.2.1 JZJA Interim CSR, Table 8.8, Table 8.12, Table 8.14, Table 8.16, and Table 8.17.

表 2.5.4-33　大腸癌患者の主な有効性の結果
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set）

	***RET* Fusion-Positive Colorectal Cancer N=10**	
	IRC Assessment	**Investigator Assessment**
Objective Response Rate[a,b]		
n (%)	2 (20.0)	3 (30.0)
95% CI	(2.5, 55.6)	(6.7, 65.2)
Best Overall Response, n (%)		
Complete response	0	0
Partial response	2 (20.0)	3 (30.0)
Stable disease	7 (70.0)	4 (40.0)
SD16+[c]	5 (50.0)	3 (30.0)
Progressive disease	1 (10.0)	3 (30.0)
Not evaluable	0	0
Clinical Benefit Rate (CR + PR + SD16+[c])[d]		
n (%)	7 (70.0)	6 (60.0)
95% CI[b]	(34.8, 93.3)	(26.2, 87.8)
Disease Control Rate (CR + PR + SD)		
n (%)	9 (90.0)	7 (70.0)
95% CI[b]	(55.5, 99.7)	(34.8, 93.3)
Duration of Response[e,f]		
Responders, n	2	3
Censored, n (%)	0	0
Median in months (95% CI)	9.43 (5.6, NE)	9.23 (3.7, NE)
Range in months	5.6, 13.3	3.7, 9.8
Remaining in Response[e,g]		
>at 6 months, % (95% CI)	50.0 (0.6, 91.0)	66.7 (5.4, 94.5)
>at 12 months, % (95% CI)	50.0 (0.6, 91.0)	0.0 (NE, NE)
Duration of Follow-Up (months)[e]		
Median	NE	NE

Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete response; IRC = Independent Review Committee; N = number of patients in the population; n = number of patients per category; NE = not evaluable; ORR = objective response rate; PR = partial response; RET = REarranged during Transfection; SD = stable disease; SD16 = stable disease lasting 16 or more weeks.

a ORR is defined as the proportion of patients with best overall response of a confirmed CR or PR. Response was confirmed by a repeat assessment after 28 or more days.

b 95% CI was calculated using the Clopper-Pearson method.

c SD16+ indicates SD lasting 16 or more weeks following initiation of selpercatinib until the criteria for disease progression was first met.

d Clinical benefit rate (%) is defined as the proportion of patients with best overall response of a confirmed CR, PR, or SD lasting 16 or more weeks (SD16+ weeks). SD was measured from the date of the first dose of selpercatinib until the criteria for disease progression or death was first met.

e Estimate based on the Kaplan-Meier method.

f 95% CI was calculated using the Brookmeyer and Crowley method.

g 95% CI was calculated using the Greenwood's formula.

Note: Censored patients are represented as a percentage of responders by IRC assessment (N=2) and Investigator assessment (N=2).

Source: Module 5.3.5.2.1 JZJA Interim CSR, Table 8.25, Table 8.26, Table 8.35, and Table 8.36.

2.5.4.2.3.2　2023 年 1 月カットオフのデータ

20[redacted]年[redacted]月データカットオフ以降に追加されたがん種は神経内分泌癌及び小細胞肺癌であった。

16 がん種 52 例のうち、12 がん種 23 例の患者で IRC 判定に基づいた奏効が見られた。これらの奏効例は、症例数が 2 例以上で、画像評価によって評価可能ながん種すべてで認められた。

3 例が CR（乳癌、膵癌、小腸癌）と確認された。

20 例が PR（乳癌、カルチノイド、皮膚癌、胆管癌、大腸癌、神経内分泌癌、卵巣癌、膵癌、唾液腺癌、肉腫、及び原発不明癌）と確認された。

がん種別の IRC 判定に基づく ORR、DOR、CBR、及び DCR を表 2.5.4-34 に示す。また、第 I 相パートの全コホート併合及び各コホートのがん種別（NSCLC 及び TC を除く）の結果を表 2.7.3.6-88 及び表 2.7.3.6-89 に、同様に第 II 相パートの結果を第 2.7.3.6 項表 2.7.3.6-90、表 2.7.3.6-91、表 2.7.3.6-92、及び表 2.7.3.6-93 に示す。

がん種別の IRC 判定に基づく患者ごとの腫瘍径のベースラインからの最良変化率を図 2.5.4-16 に示す。

表 2.5.4-34　IRC 判定によるがん種ごとの抗腫瘍効果

（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set）

	IRC Assessment																			
	Overall					Cohort 1					Cohort 2					Cohort 5				
Primary Diagnosis	**Patients (N)**	**% ORR (95% CI)**	**Median DOR in Months (Range)[a]**	**% CBR (95% CI)**	**% DCR (95% CI)**	**Patients (N)**	**% ORR (95% CI)**	**Median DOR in Months (Range)[a]**	**% CBR (95% CI)**	**% DCR (95% CI)**	**Patients (N)**	**% ORR (95% CI)**	**Median DOR in Months (Range)[a]**	**% CBR (95% CI)**	**% DCR (95% CI)**	**Patients (N)**	**% ORR (95% CI)**	**Median DOR in Months (Range)[a]**	**% CBR (95% CI)**	**% DCR (95% CI)**
***RET* fusion-positive tissue-agnostic solid tumors**	52	44.2 (30.47, 58.67)	37.19 (1.84+, 52.14)	67.3 (52.89, 79.67)	78.8 (65.30, 88.94)	38	55.3 (38.30, 71.38)	52.14 (1.84+, 52.14)	76.3 (59.76, 88.56)	86.8 (71.91, 95.59)	2	0.0 (NE,NE)	NE (NE)	50.0 (1.26, 98.74)	100.0 (15.81, 100.00)	12	16.7 (2.09, 48.41)	26.00 (14.82, 37.19)	41.7 (15.17, 72.33)	50.0 (21.09, 78.91)
Colon	13	30.8 (9.09, 61.43)	13.31 (1.84+, 13.31)	76.9 (46.19, 94.96)	84.6 (54.55, 98.08)	10	40.0 (12.16, 73.76)	13.31 (1.84+, 13.31)	90.0 (55.50, 99.75)	100.0 (69.15, 100.00)	0					3	0.0 (0.00, 70.76)	NA (NA)	33.3 (0.84, 90.57)	33.3 (0.84, 90.57)
Pancreatic	13	53.8 (25.13, 80.78)	52.14 (2.50, 52.14)	69.2 (38.57, 90.91)	76.9 (46.19, 94.96)	13	53.8 (25.13, 80.78)	52.14 (2.50, 52.14)	69.2 (38.57, 90.91)	76.9 (46.19, 94.96)	0					0				
Salivary	4	50.0 (6.76, 93.24)	21.45 (5.72, 37.19)	75.0 (19.41, 99.37)	100.0 (39.76, 100.00)	1	100.0 (2.50, 100.00)	5.72 (5.72)	100.0 (2.50, 100.00)	100.0 (2.50, 100.00)	0					3	33.3 (0.84, 90.57)	37.19 (37.19)	66.7 (9.43, 99.16)	100.0 (29.24, 100.00)
Sarcoma	3	33.3 (0.84, 90.57)	NR (31.44+)	66.7 (9.43, 99.16)	100.0 (29.24, 100.00)	3	33.3 (0.84, 90.57)	NR (31.44+)	66.7 (9.43, 99.16)	100.0 (29.24, 100.00)	0					0				
Cholangiocarcinoma	3	33.3 (0.84, 90.57)	14.82 (14.82)	66.7 (9.43, 99.16)	66.7 (9.43, 99.16)	0					1	0.0 (NE,NE)	NE (NE)	100.0 (2.50, 100.00)	100.0 (2.50, 100.00)	2	50.0 (1.26, 98.74)	14.82 (14.82)	50.0 (1.26, 98.74)	50.0 (1.26, 98.74)
Unknown Primary	3	33.3 (0.84, 90.57)	9.23 (9.23)	66.7 (9.43, 99.16)	100.0 (29.24, 100.00)	1	100.0 (2.50, 100.00)	9.23 (9.23)	100.0 (2.50, 100.00)	100.0 (2.50, 100.00)	1	0.0 (NE,NE)	NE (NE)	0.0 (0.00, 97.50)	100.0 (2.50, 100.00)	1	0.0 (0.00, 97.50)	NA (NA)	100.0 (2.50, 100.00)	100.0 (2.50, 100.00)
Xanthogranuloma	2	0.0 (0.00, 84.19	NA (NA)	0.0 (0.00, 84.19)	0.0 (0.00, 84.19)	0					0					2	0.0 (0.00, 84.19)	NA (NA)	0.0 (0.00, 84.19)	0.0 (0.00, 84.19)
Breast	2	100.0 (15.81, 100.00)	17.28 (2.30+, 17.28)	100.0 (15.81, 100.00)	100.0 (15.81, 100.00)	2	100.0 (15.81, 100.00)	17.28 (2.30+, 17.28)	100.0 (15.81, 100.00)	100.0 (15.81, 100.00)	0					0				
Carcinoma of the Skin	2	50.0 (1.26, 98.74)	NR (14.82+)	50.0 (1.26, 98.74)	50.0 (1.26, 98.74)	1	100.0 (2.50, 100.00)	NR (14.82+)	100.0 (2.50, 100.00)	100.0 (2.50, 100.00)	0					1	0.0 (0.00, 97.50)	NA (NA)	0.0 (0.00, 97.50)	0.0 (0.00, 97.50)
Carcinoid	1	100.0 (2.50, 100.00)	NR (40.94+)	100.0 (2.50, 100.00)	100.0 (2.50, 100.00)	1	100.0 (2.50, 100.00)	NR (40.94+)	100.0 (2.50, 100.00)	100.0 (2.50, 100.00)	0					0				

	IRC Assessment																			
	Overall					Cohort 1					Cohort 2					Cohort 5				
Primary Diagnosis	**Patients (N)**	**% ORR (95% CI)**	**Median DOR in Months (Range)[a]**	**% CBR (95% CI)**	**% DCR (95% CI)**	**Patients (N)**	**% ORR (95% CI)**	**Median DOR in Months (Range)[a]**	**% CBR (95% CI)**	**% DCR (95% CI)**	**Patients (N)**	**% ORR (95% CI)**	**Median DOR in Months (Range)[a]**	**% CBR (95% CI)**	**% DCR (95% CI)**	**Patients (N)**	**% ORR (95% CI)**	**Median DOR in Months (Range)[a]**	**% CBR (95% CI)**	**% DCR (95% CI)**
Small Intestine	1	100.0 (2.50, 100.00)	24.54 (24.54)	100.0 (2.50, 100.00)	100.0 (2.50, 100.00)	1	100.0 (2.50, 100.00)	24.54 (24.54)	100.0 (2.50, 100.00)	100.0 (2.50, 100.00)	0					0				
Rectal Neuroendocrine	1	0.0 (0.00, 97.50)	NA (NA)	0.0 (0.00, 97.50)	0.0 (0.00, 97.50)	1	0.0 (0.00, 97.50)	NA (NA)	0.0 (0.00, 97.50)	0.0 (0.00, 97.50)	0					0				
Ovarian	1	100.0 (2.50, 100.00)	NR (28.55+)	100.0 (2.50, 100.00)	100.0 (2.50, 100.00)	1	100.0 (2.50, 100.00)	NR (28.55+)	100.0 (2.50, 100.00)	100.0 (2.50, 100.00)	0					0				
Pulmonary Carcinosarcoma	1	0.0 (0.00, 97.50)	NA (NA)	0.0 (0.00, 97.50)	0.0 (0.00, 97.50)	1	0.0 (0.00, 97.50)	NA (NA)	0.0 (0.00, 97.50)	0.0 (0.00, 97.50)	0					0				
Neuroendocrine	1	100.0 (2.50, 100.00)	NR (3.84+)	100.0 (2.50, 100.00)	100.0 (2.50, 100.00)	1	100.0 (2.50, 100.00	NR (3.84+)	100.0 (2.50, 100.00)	100.0 (2.50, 100.00)	0					0				
Small Cell Lung Cancer	1	0.0 (0.00, 97.50)	NA (NA)	0.0 (0.00, 97.50)	100.0 (2.50, 100.00)	1	0.0 (0.00, 97.50)	NA (NA)	0.0 (0.00, 97.50)	100.0 (2.50, 100.00)	0					0				

Abbreviations: + = censored observation; CBR = clinical benefit rate; CI = confidence interval; DCR = disease control rate; DOR = duration of response; IRC = Independent Review Committee; N = number of patients per primary diagnosis; NA = not applicable; NR = not reached; ORR = objective response rate; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RET = REarranged during Transfection.

Efficacy eligible patients are defined as the patients whose first dose date is on or before [redacted] 20[redacted].

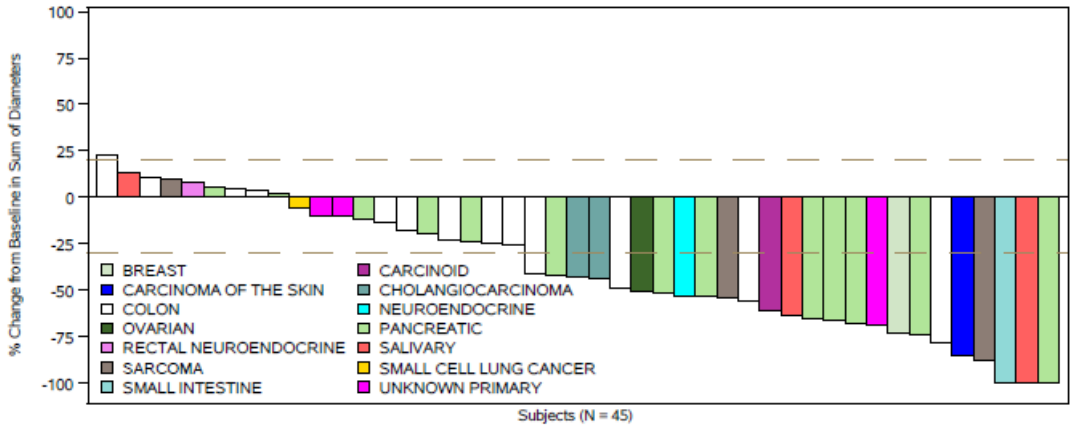
[a] Range is provided when more than 1 responder is present.

Based on RECIST 1.1.

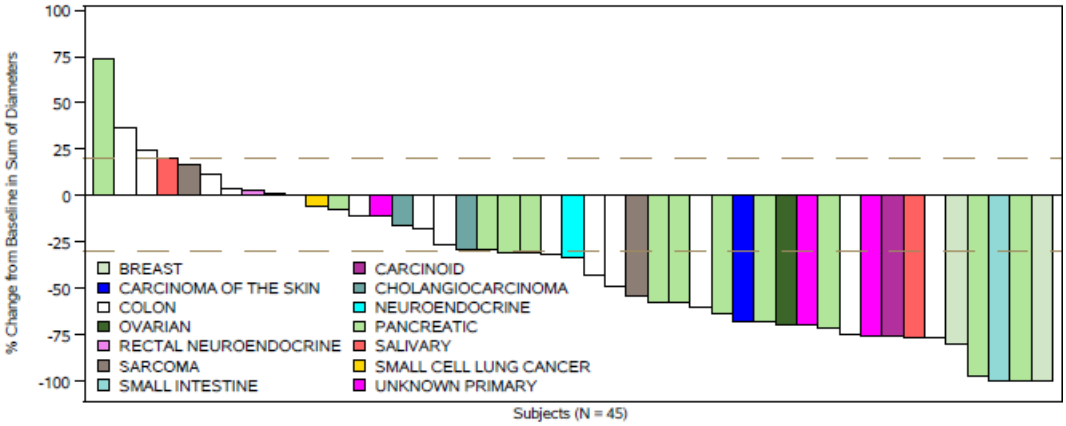
Data cutoff date: 13 January 2023.

Source: Module 5.3.5.2.2 JZJA CSR Addendum, Table 8.60, Table 8.62, Table 8.109 and Table 8.113

a.　IRC Assessment



b.　Investigator Assessment



Abbreviations: IRC = Independent rRview Committee; N = number of patients; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

Notes: In Panel a, 7 patients had either no measurable disease (5) or did not have postbaseline lesion measurements (2) and were therefore not included.

In Panel b, 7 patients had either no measurable disease (5) or did not have postbaseline lesion measurements (2) and were therefore not included.

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

Panel a: One patient (salivary cancer) who demonstrated 100% reduction in measurable lesions were determined to have a partial response, and 2 patients (small intestine and pancreatic cancer) with measurable disease was determined to have a complete response by IRC assessment. A patient with breast cancer had no measurable disease (not included in Panel a) and was determined to have a complete response by IRC.

Panel b: Two patients (pancreatic and breast cancer) with measurable disease was determined to have a complete response by Investigator assessment. Two patients with xanthogranuloma had no measurable disease (not included in Panel b) and was determined to have complete response by Investigator.

Legend: The horizontal dashed lines represent the RECIST 1.1 threshold criteria for partial response (30% decrease) or progressive disease (20% increase).

Data cutoff date: 13 January 2023.

Source: [redacted]

図 2.5.4-16　患者ごとのがん種による腫瘍径のベースラインからの最良変化率
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set）

2.5.4.2.4　日本人集団の結果

2.5.4.2.4.1　被験者の内訳及び被験者集団

2.5.4.2.4.1.1　20[redacted]年[redacted]月カットオフのデータ

被験者の内訳

17001 試験でセルペルカチニブを投与された NSCLC 及び TC を除く *RET* 融合遺伝子陽性固形がん日本人患者 10 例のうち、9 例が **Tissue-Agnostic Efficacy Population** の基準を満たした。投与中止に至った 3 例（33.3%）の中止理由はいずれも疾患進行であった。

9 例すべてが開始用量としてセルペルカチニブ 160 mg BID を少なくとも 1 回投与された。

表 2.5.4-35　日本人集団の内訳
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set）

	***RET* Fusion-Positive Tissue-Agnostic Solid Tumors Japanese N=9**
Study Disposition	**n (%)**
Treatment status	
Discontinued	3 (33.3)
On treatment	6 (66.7)
Reason for treatment discontinuation	
Progressive disease	3 (33.3)
Study status	
Discontinued	2 (22.2)
On study	7 (77.8)
Reason for study discontinuation	
Death	2 (22.2)

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients per category; RET = REarranged during Transfection.
Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Source: Module 2.7.3 表 2.7.3.6−47

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

日本人集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表 2.5.4-36 に示す。解析対象集団の 7 例（77.8%）が女性であった。解析対象集団の年齢の中央値は 49.0 歳（範囲：34～69）であり、45 歳以上 65 歳未満の割合が高かった（55.6%）。

登録時の ECOG スコアは、すべての被験者で 1 以下であった。特に多いがん種は膵癌（22.2%）と大腸癌（22.2%）であった。他の 5 つのがん種は、それぞれ 1 例であった。

表 2.5.4-36　日本人集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set）

	***RET* Fusion-Positive Tissue-Agnostic Solid Tumors** **Japanese** **N=9** **n (%)**
Sex	
Female	7 (77.8)
Male	2 (22.2)
Age	
Median years (min-max)	49 (34-69)
ECOG performance status	
0	4 (44.4)
1	5 (55.6)
2	0
Primary diagnosis	
Breast	1 (11.1)
Colon	2 (22.2)
Pancreatic	2 (22.2)
Salivary	1 (11.1)
Sarcoma	1 (11.1)
Unknown primary	1 (11.1)
Cholangiocarcinoma	1 (11.1)
Fusion partner	9 (100.0)
CCDC6	1 (11.1)
KIF5B	1 (11.1)
NCOA4	3 (33.3)
RET gene rearrangement	1 (11.1)
Other	3 (33.3)
Stage at entry	
Stage III	1 (11.1)
Stage IV	7 (77.8)
Missing	1 (11.1)
Months since initial diagnosis	
Mean (SD)	24.73 (19.245)
Median	20.90
Min-max	4.4-61.5
History of metastatic disease	9 (100.0)
Measurable disease (by Investigator assessment)	9 (100.0)
Measurable disease (by IRC assessment)	8 (88.9)

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IRC = Independent Review Committee; max = maximum; min = minimum; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; RET = REarranged during Transfection; SD = standard deviation.
Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Source: Module 2.7.3 表 2.7.3.6-54, 表 2.7.3.6-55, 表 2.7.3.6-56, 表 2.7.3.6-57.

2.5.4.2.4.1.2　2023 年 1 月カットオフのデータ

被験者の内訳

17001 試験でセルペルカチニブを投与された NSCLC 及び TC を除く *RET* 融合遺伝子陽性固形がん日本人患者 11 例のうち、全例が **Tissue-Agnostic Efficacy Population** の基準を満たした。投与中止に至った 7 例（63.6%）の中止理由はいずれも疾患進行であった。

11 例すべてが開始用量としてセルペルカチニブ 160 mg BID を少なくとも 1 回投与された。

表 2.5.4-37　日本人集団の内訳

（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set）

	***RET* Fusion-Positive Tissue-Agnostic Solid Tumors Japanese N=11**
Study Disposition	**n (%)**
Treatment status	
Discontinued	7 (63.6)
On treatment	4 (36.4)
Reason for treatment discontinuation	
Progressive disease	7 (63.6)
Study status	
Discontinued	6 (54.5)
On study	5 (45.5)
Reason for study discontinuation	
Death	6 (54.5)

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients per category; RET = REarranged during Transfection.
Data cutoff date: 13 January 2023.
Source: Module 2.7.3 表 2.7.3.6-94

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

日本人集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表 2.5.4-38 に示す。解析対象集団の 7 例（63.6%）が女性であった。解析対象集団の年齢の中央値は 50.0 歳（範囲：34～69）であり、45 歳以上 65 歳未満の割合が高かった（63.6%）（第 2.7.3.6 項表 2.7.3.6-95）。

登録時の ECOG スコアは、すべての被験者で 1 以下であった。複数例に認められたがん種は大腸癌（27.3%）、膵癌（18.2%）、及び肉腫（18.2%）であった。他の 4 つのがん種は、それぞれ 1 例であった。

表 2.5.4-38　日本人集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set）

	***RET* Fusion-Positive Tissue-Agnostic Solid Tumors Japanese N=11 n (%)**
Sex	
Female	7 (63.6)
Male	4 (36.4)
Age	
Median years (min-max)	50.0 (34-69)
ECOG performance status	
0	4 (36.4)
1	7 (63.6)
Primary diagnosis	
Breast	1 (9.1)
Colon	3 (27.3)
Pancreatic	2 (18.2)
Salivary	1 (9.1)
Sarcoma	2 (18.2)
Unknown primary	1 (9.1)
Cholangiocarcinoma	1 (9.1)
Fusion partner	11 (100.0)
CCDC6	2 (18.2)
KIF5B	1 (9.1)
NCOA4	3 (27.3)
RET gene rearrangement	2 (18.2)
OTHER	3 (27.3)
Stage at entry	
Stage III	1 (9.1)
Stage IV	10 (90.9)
Months since initial diagnosis	
Mean (SD)	42.35 (59.242)
Median	25.50
Min-max	4.4-213.2
History of metastatic disease	11 (100.0)
Measurable disease (by Investigator assessment)	11 (100.0)
Measurable disease (by IRC assessment)	10 (90.9)

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IRC = Independent Review Committee; max = maximum; min = minimum; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; RET = REarranged during Transfection; SD = standard deviation.
Data cutoff date: 13 January 2023.
Source: Module 2.7.3 表 2.7.3.6-95, 表 2.7.3.6-96, 表 2.7.3.6-97, 表 2.7.3.6-98.

2.5.4.2.4.2　奏効率及び奏効に至るまでの時間

2.5.4.2.4.2.1　20[redacted]年[redacted]月カットオフのデータ

日本人集団では、IRC 及び治験責任医師の判定に基づき ORR は 77.8%（7 例、95% CI：40.0, 97.2）であった（表 2.5.4-39）。CR を達成した被験者は 1 例であった。

CBR は、IRC 判定に基づき 88.9%（8 例、95% CI：51.8, 99.7）であった。

追跡期間の中央値 14.75 ヵ月での DOR の中央値は、IRC 判定で 17.28 ヵ月、治験責任医師判定で 18.43 ヵ月であった。

4 例は、カットオフ日まで IRC 判定での奏効が続いた。12 ヵ月時点で、IRC 判定で 64.3%（95% CI：15.1、90.2）の被験者で奏効が継続した。治験責任医師判定では 68.6%（95% CI：21.3、91.2）であった。

表 2.5.4-39　日本人集団での奏効率及び奏効期間
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set）

	***RET* Fusion-Positive Tissue-Agnostic Solid Tumors Japanese N=9**	
	IRC Assessment	**Investigator Assessment**
Objective Response Rate[a,b]		
n (%)	7 (77.8)	7 (77.8)
95% CI	(40.0, 97.2)	(40.0, 97.2)
Best Overall Response, n (%)		
Complete response	1 (11.1)	1 (11.1)
Partial response	6 (66.7)	6 (66.7)
Stable disease	2 (22.2)	0
SD16+[c]	1 (11.1)	0
Progressive disease	0	2 (22.2)
Not evaluable	0	0
Clinical Benefit Rate (CR + PR + SD16+[c])[d]		
n (%)	8 (88.9)	7 (77.8)
95% CI[b]	(51.8, 99.7)	(40.0, 97.2)
Disease Control Rate (CR + PR + SD)		
n (%)	9 (100.0)	7 (77.8)
95% CI[b]	(66.4, 100.0)	(40.0, 97.2)
Duration of Response[e,f]		
Responders, n	7	7
Median in months (95% CI)	17.28	18.43
Range in months	5.6, 17.3	3.7, 18.4
Censored, n (%)	4 (57.1)	4 (57.1)
Reason Censored		
Alive without documented disease progression	4 (57.1)	4 (57.1)
Subsequent anticancer therapy or cancer-related surgery without PD	0	0
Remaining in Response[e,g]		
At 6 months, % (95% CI)	85.7 (33.4, 97.9)	85.7 (33.4, 97.9)
At 12 months, % (95% CI)	64.3 (15.1, 90.2)	68.6 (21.3, 91.2)
Duration of Follow-Up (months)[e]		
Median	14.75	14.75

Abbreviations: + = censored observation; CI = confidence interval; CR = complete response; IRC = Independent ReviewCcommittee; N = number of patients in the population; n = number of patients per category; ORR = objective response rate; PD = progressive disease; PR = partial response; RET = REarranged during Transfection; SD = stable disease; SD16 = stable disease lasting 16 or more weeks.

[a] ORR is defined as the proportion of patients with best overall response of a confirmed CR or PR. Response was confirmed by a repeat assessment after 28 or more days.

b 95% CI was calculated using the Clopper-Pearson method.
c SD16+ indicates SD lasting 16 or more weeks following initiation of selpercatinib until the criteria for disease progression was first met.
d Clinical benefit rate (%) is defined as the proportion of patients with best overall response of a confirmed CR, PR, or SD lasting 16 or more weeks (SD16+ weeks). SD was measured from the date of the first dose of selpercatinib until the criteria for disease progression or death was first met.
e Estimate based on the Kaplan-Meier method.
f 95% CI was calculated using the Brookmeyer and Crowley method.
g 95% CI was calculated using the Greenwood's formula.
Note: Censored patients are represented as a percentage of responders by IRC assessment (N=7) and Investigator assessment (N=7)
Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Source: Module 2.7.3 表 2.7.3.6-58, 表 2.7.3.6-59, 表 2.7.3.6-60, 表 2.7.3.6-61.

腫瘍径のベースラインからの最良変化率

日本人集団での適格例 8 例のうち、IRC 判定により 7 例（87.5%）でベースラインからの腫瘍縮小が見られた。

IRC 判定及び治験責任医師判定の評価に基づく患者ごとの腫瘍径のベースラインからの最良変化率を第 2.7.3.6 項図 2.7.3.6-21 及び図 2.7.3.6-22 に示す。

腫瘍径のベースラインからの最良変化率のがん種別による結果は第 2.5.4.2.4.5.1 項に示す。

2.5.4.2.4.2.2 2023 年 1 月カットオフのデータ

日本人集団では、CR を達成した 2 例（18.2%）を含め、IRC 判定及び治験責任医師判定に基づいた ORR はいずれも 63.6%（7 例、95% CI：30.8、89.1）であった（表 2.5.4-40）。

2 例（18.2%）はセルペルカチニブの投与開始後に SD が 16 週間以上続いた。CBR は、IRC 判定に基づき 81.8%（9 例、95% CI：48.2、97.7）であった。DCR は、IRC 判定に基づき 90.9%（10 例、95% CI：58.7、99.8）であった。

追跡期間の中央値 31.31 ヵ月での DOR の中央値は、IRC 判定で 17.28 ヵ月（95% CI：5.6、NE）であった。

奏効が見られた 7 例中 3 例（42.9%）はデータカットオフ時点まで IRC 判定での奏効が続いた。

治験責任医師と IRC の評価はおおむね一貫していた。

表 2.5.4-40　日本人集団での奏効率及び奏効期間
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set）

	***RET* Fusion-Positive Tissue-Agnostic Solid Tumors Japanese N=11**	
	IRC Assessment	**Investigator Assessment**
Objective Response Rate[a,b]		
n (%)	7 (63.6)	7 (63.6)
95% CI	(30.8, 89.1)	(30.8, 89.1)
Best Overall Response, n (%)		
Complete response	2 (18.2)	2 (18.2)
Partial response	5 (45.5)	5 (45.5)
Stable disease	3 (27.3)	1 (9.1)
SD16+[c]	2 (18.2)	1 (9.1)
Progressive disease	1 (9.1)	3 (27.3)
Not evaluable	0	0
Clinical Benefit Rate (CR + PR + SD16+[c])[d]		
n (%)	9 (81.8)	8 (72.7)
95% CI[b]	(48.2, 97.7)	(39.0, 94.0)
Disease Control Rate (CR + PR + SD)		
n (%)	10 (90.9)	8 (72.7)
95% CI[b]	(58.7, 99.8)	(39.0, 94.0)
Duration of Response[e,f]		
Responders, n	7	7
Median in months (95% CI)	17.28 (5.6, NE)	18.43 (3.7, NE)
Range in months	5.6, 31.4+	3.7, 31.4+
Censored, n (%)	3 (42.9)	3 (42.9)
Reason Censored		
Alive without documented disease progression	3 (42.9)	3 (42.9)
Subsequent anticancer therapy or cancer-related surgery without PD	0	0
Remaining in Response[e,g]		
At 6 months, % (95% CI)	85.7 (33.4, 97.9)	85.7 (33.4, 97.9)
At 12 months, % (95% CI)	71.4 (25.8, 92.0)	57.1 (17.2, 83.7)
Duration of Follow-Up (months)[e]		
Median	31.31	31.31

Abbreviations: + = censored observation; CI = confidence interval; CR = complete response; IRC = Independent Review Committee; N = number of patients in the population; n = number of patients per category; NE = not evaluable; ORR = objective response rate; PD = progressive disease; PR = partial response; RET = REarranged during Transfection; SD = stable disease; SD16+ = stable disease lasting 16 or more weeks.

[a] ORR is defined as the proportion of patients with best overall response of a confirmed CR or PR. Response was confirmed by a repeat assessment after 28 or more days.

[b] 95% CI was calculated using the Clopper-Pearson method.

[c] SD16+ indicates SD lasting 16 or more weeks following initiation of selpercatinib until the criteria for disease progression was first met.

[d] Clinical benefit rate (%) is defined as the proportion of patients with best overall response of a confirmed CR, PR, or SD lasting 16 or more weeks (SD16+ weeks). SD was measured from the date of the first dose of selpercatinib until the criteria for disease progression or death was first met.

[e] Estimate based on the Kaplan-Meier method.

[f] 95% CI was calculated using the Brookmeyer and Crowley method.

g　95% CI was calculated using the Greenwood's formula.
Note: Censored patients are represented as a percentage of responders by IRC assessment (N=7) and Investigator assessment (N=7).
Data cutoff date: 13 January 2023.
Source: Module 5.3.5.2.2 JZJA CSR Addendum Table 8.65, Table 8.66, Table 8.67, Table 8.68.

腫瘍径のベースラインからの最良変化率

日本人集団での適格例 10 例のうち、IRC 判定により 7 例（70.0%）でベースラインからの腫瘍縮小が見られた。

IRC 判定及び治験責任医師判定の評価に基づく患者ごとの腫瘍径のベースラインからの最良変化率を第 2.7.3.6 項図 2.7.3.6-38 及び図 2.7.3.6-39 に示す。

腫瘍径のベースラインからの最良変化率のがん種別による結果は第 2.5.4.2.4.5.2 項に示す。

2.5.4.2.4.3　奏効までの時間と最良効果までの時間

2.5.4.2.4.3.1　20[redacted]年[redacted]月カットオフのデータ

日本人集団の奏効例 7 例では、IRC 評価による TTR 及び TTBR の中央値はいずれも 1.87 ヵ月であり、多くの日本人患者では TTR 及び TTBR は 2 ヵ月以内であった。

日本人患者の治療期間及び奏効までの期間を示した Swimmers Plot を図 2.5.4-17 に示す。

表 2.5.4-41　日本人集団での奏効までの時間と最良効果までの時間
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set）

Status	*RET* Fusion-Positive Tissue-Agnostic Solid Tumors Japanese N=9	
	IRC Assessment	Investigator Assessment
Patients with Best Response of Confirmed CR or PR	7	7
Time to response (months)[a]		
Median	1.87	1.87
25th, 75th percentiles	1.7, 2.0	1.6, 1.9
Minimum, maximum	1.6, 3.9	0.7, 2.0
Time to response, n (%)		
<2 months	6 (85.7)	7 (100.0)
≥2 to <4 months	1 (14.3)	0 (0.0)
≥4 months	0 (0.0)	0 (0.0)
Time to best response (months)[b]		
Median	1.87	1.87
25th, 75th percentiles	1.7, 2.0	1.7, 2.0
Minimum, maximum	1.6, 3.9	1.6, 3.5
Time to best response, n (%)		
<2 months	6 (85.7)	6 (85.7)
≥2 to 4 months	1 (14.3)	1 (14.3)
≥4 months	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: CR = complete response; IRC = Independent Review Committee; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; PR = partial response; RET = REarranged during Transfection.

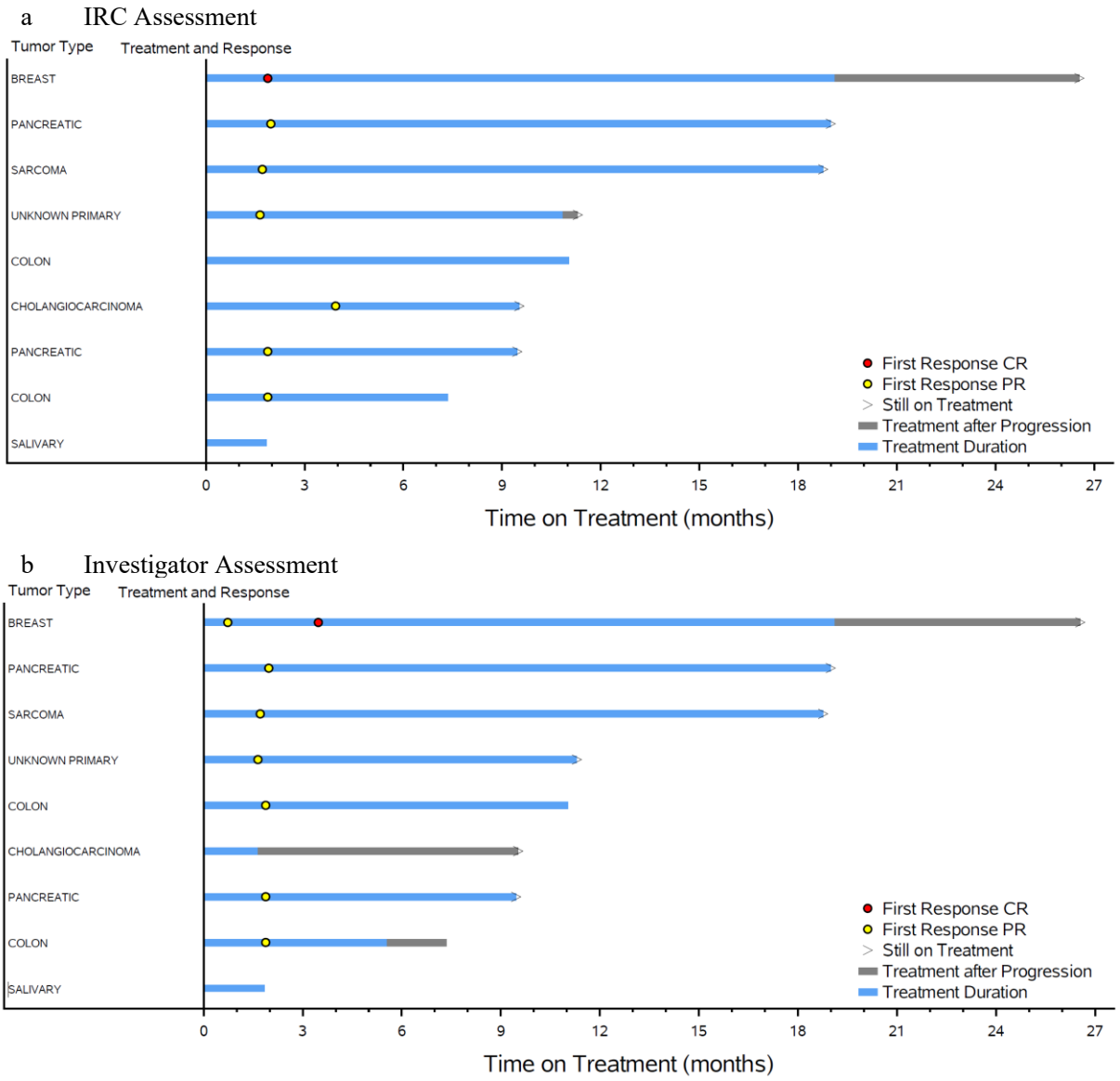
[a] Time to Response is defined as the number of months elapsed between the date of the first dose of selpercatinib and the first documentation of objective response (CR or PR whichever occurred earlier) that was subsequently confirmed.

[b] Time to Best Response is defined as the number of months elapsed between the date of the first dose of selpercatinib and the first documentation of CR (if patients best response is confirmed CR) or PR (if patients best response is confirmed PR) that was subsequently confirmed.

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

Efficacy eligible patients are defined as the patients whose first dose date is on or before [redacted] 20[redacted].

Source: Module 2.7.3 表 2.7.3.6-62, 表 2.7.3.6-63



Abbreviations: BID = twice daily; CR = complete response; IRC = Independent Review Committee; PR = partial response.
All subjects have starting dose 160 mg BID.
Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Source: Module 2.7.3 図 2.7.3.6−23,　図 2.7.3.6−24

図 2.5.4-17　日本人集団の治療期間及び奏効までの期間を示した Swimmers Plot
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set）

2.5.4.2.4.3.2　　2023 年 1 月カットオフのデータ

奏効例 7 例では、IRC 判定に基づいた TTR 及び TTBR の中央値はいずれも 1.87 ヵ月であり（第 5.3.5.2.2 項 JZJA CSR Addendum Table 8.71）、70%超の被験者で TTR 及び TTBR は 2 ヵ月以内であった。TTR と TTBR の IRC 評価及び治験責任医師評価は一貫していた。

日本人患者で治療期間及び奏効までの期間を示した Swimmers Plot を図 2.5.4-18 に示す。

表 2.5.4-42　日本人集団での奏効までの時間と最良効果までの時間
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set）

Status	***RET* Fusion-Positive Tissue-Agnostic Solid Tumors Japanese N=11**	
	IRC Assessment	**Investigator Assessment**
Patients with Best Response of Confirmed CR or PR	7	7
Time to response (months)[a]		
Median	1.87	1.87
25th, 75th percentiles	1.7, 2.0	1.6, 1.9
Minimum, maximum	1.6, 3.9	0.7, 2.0
Time to response, n (%)		
<2 months	6 (85.7)	7 (100.0)
≥2 to <4 months	1 (14.3)	0 (0.0)
≥4 months	0 (0.0)	0 (0.0)
Time to best response (months)[b]		
Median	1.87	1.87
25th, 75th percentiles	1.7, 3.9	1.7, 3.5
Minimum, maximum	1.6, 13.8	1.6, 11.1
Time to best response, n (%)		
<2 months	5 (71.4)	5 (71.4)
≥2 to 4 months	1 (14.3)	1 (14.3)
≥4 months	1 (14.3)	1 (14.3)

Abbreviations: CR = complete response; IRC = Independent Review Committee; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; PR = partial response; RET = REarranged during Transfection.

[a] Time to Response is defined as the number of months elapsed between the date of the first dose of selpercatinib and the first documentation of objective response (CR or PR whichever occurred earlier) that was subsequently confirmed.

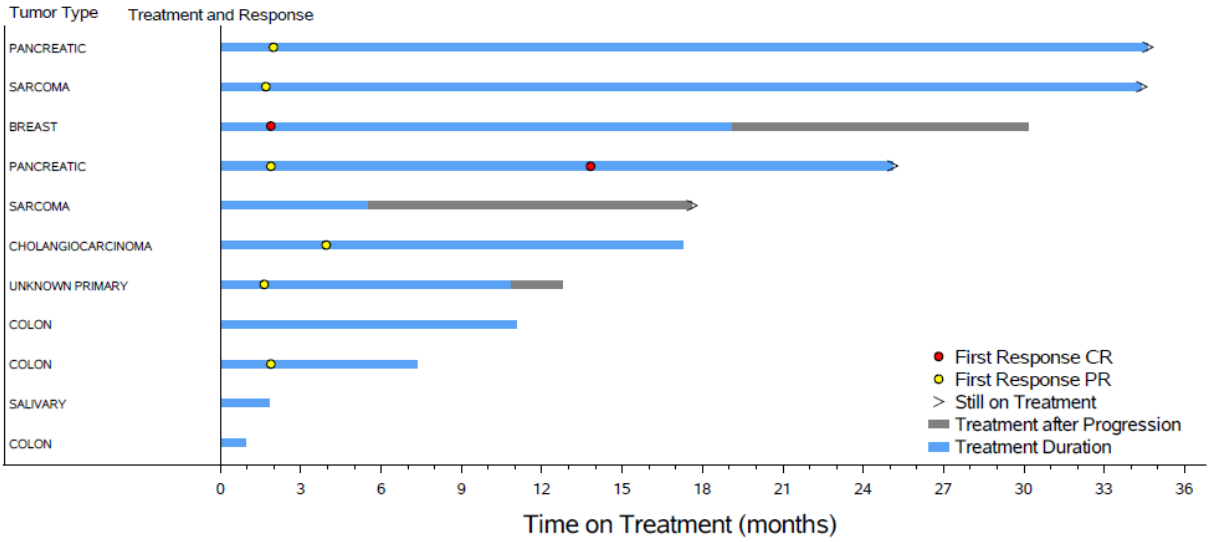
[b] Time to Best Response is defined as the number of months elapsed between the date of the first dose of selpercatinib and the first documentation of CR (if patients best response is confirmed CR) or PR (if patients best response is confirmed PR) that was subsequently confirmed.

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

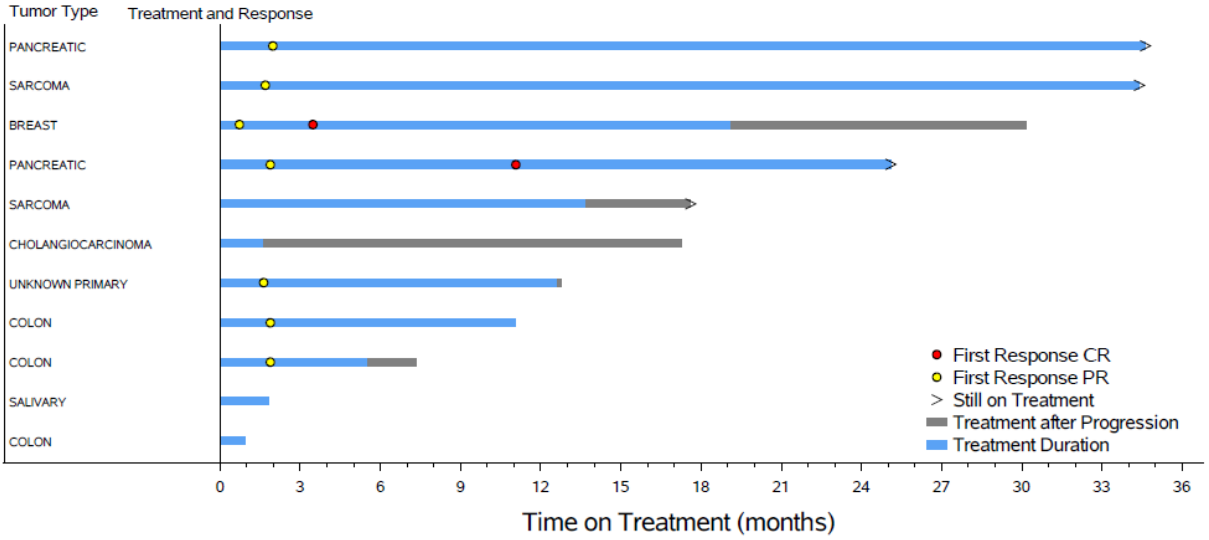
Efficacy eligible patients are defined as the patients whose first dose date is on or before [redacted] 20[redacted].

Source: Module 5.3.5.2.2 CSR Addendum Table 8.70, Table 8.71

a.　IRC Assessment



b.　Investigator Assessment



Abbreviations: BID = twice daily; CR = complete response; IRC = Independent Review Committee; PR = partial response.
All subjects have starting dose 160 mg BID.
Data cutoff date: 13 January 2023.
Source: Module 2.7.3 図 2.7.3.6-40, 図 2.7.3.6-41

図 2.5.4-18　日本人集団の治療期間及び奏効までの期間を示した Swimmers Plot
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set）

2.5.4.2.4.4　無増悪生存期間及び全生存期間

2.5.4.2.4.4.1　20[redacted]年[redacted]月カットオフのデータ

日本人集団では IRC 判定による PFS の中央値は 19.12 ヵ月（95% CI：7.4、NE）であり、追跡期間の中央値は 16.56 ヵ月であった。無増悪生存率は、投与開始後 12 ヵ月で 70.0%（95% CI：22.5、91.8）、投与開始後 18 ヵ月で 52.5%（12.2、82.1）であった。

日本人集団では OS イベントの集積は不十分であり、中央値に到達していなかった。追跡期間の中央値は 18.76 ヵ月であった。生存率は、12 ヵ月生存率が 87.5%（95% CI：38.7、98.1）、24 ヵ月生存率が 65.6%（95% CI：15.7、90.9）であった。

PFS の結果を表 2.5.4-43 に、IRC 評価による Kaplan-Meier plot は第 2.7.3.6 項図 2.7.3.6-27 に示す。OS の結果を表 2.5.4-44 に、OS の Kaplan-Meier plot は第 2.7.3.6 項図 2.7.3.6-29 に示す。

表 2.5.4-43　日本人集団の無増悪生存期間
（20[redacted] 年 [redacted] 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set）

***RET* Fusion-Positive Tissue-Agnostic Solid Tumors Japanese N=9**		
Status	**IRC Assessment**	**Investigator Assessment**
Progression status, n (%)[a]		
Disease progression	3 (33.3)	5 (55.6)
Died (no disease progression beforehand)	1 (11.1)	0 (0.0)
Censored	5 (55.6)	4 (44.4)
Duration of progression-free survival (months)[b,c]		
Median (95% CI)	19.12 (7.4, NE)	15.10（1.9, NE)
Min, max	1.9+, 19.1	1.6, 19.1
Duration of follow-up (months) [d]		
Median	16.56	16.56
Progression-free survival[b,e]		
at 6 months, % (95% CI)	100.0 (100.0, 100.0)	66.7 (28.2, 87.8)
at 12 months, % (95% CI)	70.0 (22.5, 91.8)	50.0 (13.7, 78.5)
at 18 months, % (95% CI)	52.5 (12.2, 82.1)	50.0 (13.7, 78.5)
at 24 months, % (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
at 30 months, % (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)

Abbreviations: + = censored observation; CI = confidence interval; IRC = Independent Review Committee; max = maximum; min = minimum; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; NE = not estimable; RET = REarranged during Transfection.

[a] Status as of the patient's last disease assessment on or before [redacted] 20[redacted].

[b] Estimate based on the Kaplan-Meier method.

[c] 95% CI was calculated using the Brookmeyer and Crowley method.

[d] Estimate based on the Reverse Kaplan-Meier method.

[e] 95% CI was calculated using the Greenwood's formula.

Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].

Source: Module 2.7.3 表 2.7.3.6-64,　表 2.7.3.6-65

表 2.5.4-44　日本人集団の全生存期間
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set）

Status	***RET* Fusion-Positive Tissue-Agnostic Solid Tumors Japanese N=9**
Survival Status, n (%)	
Died	2 (22.2)
Censored	7 (77.8)
Duration of Overall Survival (months)[a,b]	
Median	NE
95% CI for median	8.7, NE
Min, max	7.7+, 26.5+
Duration of Follow-Up (months)[c]	
Median	18.76
25th, 75th percentiles	9.5, 19.0
Alive[a,d]	
at 12 months, % (95% CI)	87.5 (38.7, 98.1)
at 24 months, % (95% CI)	65.6 (15.7, 90.9)
at 30 months, % (95% CI)	NE (NE, NE)

Abbreviations: + = censored observation; CI = confidence interval; max = maximum; min = minimum; n = number of patients in the specified category; NE = not estimable; RET = REarranged during Transfection.
Status as of the last contact on or before [redacted] 20[redacted].
Efficacy eligible patients are defined as the patients whose first dose date is on or before [redacted] 20[redacted].
a Estimate based on the Kaplan-Meier method.
b 95% CI was calculated using the Brookmeyer and Crowley method.
c Estimate based on the Reverse Kaplan-Meier method.
d 95% CI was calculated using the Greenwood's formula.
Data cutoff: [redacted] 20[redacted].
Source: Module 2.7.3 表 2.7.3.6-66

2.5.4.2.4.4.2　2023 年 1 月カットオフのデータ

IRC 判定に基づいた PFS の中央値は 18.73 ヵ月（95% CI：5.6、NE）で、追跡期間の中央値は 33.12 ヵ月であった（第 5.3.5.2.2 項 JZJA CSR Addendum Table 8.74）。治験責任医師の評価に基づいた PFS の中央値は 12.65 ヵ月（95% CI：1.6、NE）で、追跡期間の中央値は 33.12 ヵ月であった。

OS の中央値は 18.73 ヵ月（95% CI：8.7、NE）で、追跡期間の中央値は 34.40 ヵ月（第 5.3.5.2.2 項 JZJA CSR Addendum Table 8.73）であった。打ち切り率は 45.5%であった。

生存率の割合は以下のとおりであった。

12 ヵ月：72.7%

24 ヵ月：43.6%

30 ヵ月：43.6%

PFS の結果を表 2.5.4-45 に、IRC 評価による Kaplan-Meier plot は第 2.7.3.6 項図 2.7.3.6-42 に示す。OS の結果を表 2.5.4-46 に、OS の Kaplan-Meier plot は第 2.7.3.6 項図 2.7.3.6-44 に示す。

表 2.5.4-45　日本人集団の無増悪生存期間

（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set）

***RET* Fusion-Positive Tissue-Agnostic Solid Tumors Japanese N=11**		
Status	**IRC Assessment**	**Investigator Assessment**
Progression status, n (%)[a]		
Disease progression	5 (45.5)	8 (72.7)
Died (no disease progression beforehand)	2 (18.2)	0 (0.0)
Censored	4 (36.4)	3 (27.3)
Duration of progression-free survival (months)[b,c]		
Median (95% CI)	18.73 (5.6, NE)	12.65 (1.6, NE)
Min, max	1.0, 33.2+	1.0, 33.2+
Duration of follow-up (months)[d]		
Median	33.12	33.12
Progression-free survival[b,e]		
at 6 months, % (95% CI)	80.8 (42.3, 94.9)	63.6 (29.7, 84.5)
at 12 months, % (95% CI)	60.6 (25.8, 83.1)	54.5 (22.9, 78.0)
at 18 months, % (95% CI)	50.5 (18.7, 75.7)	36.4 (11.2, 62.7)
at 24 months, % (95% CI)	30.3 (7.2, 58.2)	27.3 (6.5, 53.9)
at 30 months, % (95% CI)	30.3 (7.2, 58.2)	27.3 (6.5, 53.9)

Abbreviations: + = censored observation; CI = confidence interval; IRC = Independent Review Committee; max = maximum; min = minimum; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; NE = not estimable; RET = REarranged during Transfection.

[a] Status as of the patient's last disease assessment on or before 13 January 2023.

[b] Estimate based on the Kaplan-Meier method.

[c] 95% CI was calculated using the Brookmeyer and Crowley method.

[d] Estimate based on the Reverse Kaplan-Meier method.

[e] 95% CI was calculated using the Greenwood's formula.

Data cutoff date: 13 January 2023.

Source: Module 5.3.5.2.2 CSR Addendum Table 8.72 and Table 8.74

表 2.5.4-46 日本人集団の全生存期間
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set）

Status	***RET* Fusion-Positive Tissue-Agnostic Solid Tumors Japanese N=11**
Survival Status, n (%)	
Died	6 (54.5)
Censored	5 (45.5)
Duration of Overall Survival (months)[a,b]	
Median	18.73
95% CI for median	8.7, NE
Min, max	8.3, 41.7+
Duration of Follow-Up (months)[c]	
Median	34.40
25th, 75th percentiles	25.1, 34.6
Alive[a,d]	
at 12 months, % (95% CI)	72.7 (37.1, 90.3)
at 24 months, % (95% CI)	43.6 (14.7, 69.9)
at 30 months, % (95% CI)	43.6 (14.7, 69.9)

Abbreviations: + = censored observation; CI = confidence interval; max = maximum; min = minimum; n = number of patients in the specified category; NE = not estimable; RET = REarranged during Transfection.
Status as of the last contact on or before 13 January 2023.
Efficacy eligible patients are defined as the patients whose first dose date is on or before [redacted] 20[redacted].
a Estimate based on the Kaplan-Meier method.
b 95% CI was calculated using the Brookmeyer and Crowley method.
c Estimate based on the Reverse Kaplan-Meier method.
d 95% CI was calculated using the Greenwood's formula.
Data cutoff: 13 January 2023.
Source: Module 5.3.5.2.2 CSR Addendum Table 8.73

2.5.4.2.4.5 がん種別の有効性の結果

2.5.4.2.4.5.1 20[redacted] 年 [redacted] 月カットオフのデータ

日本人集団では IRC 判定の結果、7 がん種 9 例のうち 6 がん種 7 例に奏効が見られた。

がん種別の IRC 判定に基づく ORR、DOR、CBR、及び DCR を表 2.5.4-47 に示す。

治験責任医師判定と IRC 判定の ORR、DOR、CBR、及び DCR の評価は各がん種で大きな違いはなかった。がん種別の治験責任医師判定に基づく ORR、DOR、CBR、及び DCR を第 2.7.3.6 項表 2.7.3.6-64 及び表 2.7.3.6-66 に示す。

がん種別の IRC 判定に基づく患者ごとの腫瘍サイズの最良変化率を図 2.5.4-19 に示す。

表 2.5.4-47　日本人集団の IRC 判定によるがん種ごとの抗腫瘍効果
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set）

Primary Diagnosis		**IRC Assessment**			
	Japanese Patients (N)	**% ORR (95% CI)**	**Median DOR in Months (Range)[a]**	**% CBR (95% CI)**	**% DCR (95% CI)**
***RET* fusion-positive tissue-agnostic solid tumors**	9	77.8 (39.99, 97.19)	17.28 (5.55, 17.28)	88.9 (51.75, 99.72)	100.0 (66.37, 100.00)
Pancreatic	2	100.0 (15.81, 100.00)	NR (7.39+, 14.75+)	100.0 (15.81, 100.00)	100.0 (15.81, 100.00)
Colon	2	50.0 (1.26, 98.74)	5.55 (5.55)	100.0 (15.81, 100.00)	100.0 (15.81, 100.00)
Salivary	1	0.0 (0.00, 97.50)	NA (NA)	0.0 (0.00, 97.50)	100.0 (2.50, 100.00)
Unknown primary	1	100.0 (2.50, 100.00)	9.23 (9.23)	100.0 (2.50, 100.00)	100.0 (2.50, 100.00)
Breast	1	100.0 (2.50, 100.00)	17.28 (17.28)	100.0 (2.50, 100.00)	100.0 (2.50, 100.00)
Sarcoma	1	100.0 (2.50, 100.00)	NR (14.88+)	100.0 (2.50, 100.00)	100.0 (2.50, 100.00)
Cholangiocarcinoma	1	100.0 (2.50, 100.00)	NR (5.55+)	100.0 (2.50, 100.00)	100.0 (2.50, 100.00)

Abbreviations: + = censored observation; CBR = clinical benefit rate; CI = confidence interval; DCR = disease control rate; DOR = duration of response; IRC = Independent Review Committee; N = number of patients per primary diagnosis; NA = not applicable; NR = not reached; ORR = objective response rate; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RET = REarranged during Transfection.

Efficacy eligible patients are defined as the patients whose first dose date is on or before [redacted] 20[redacted].

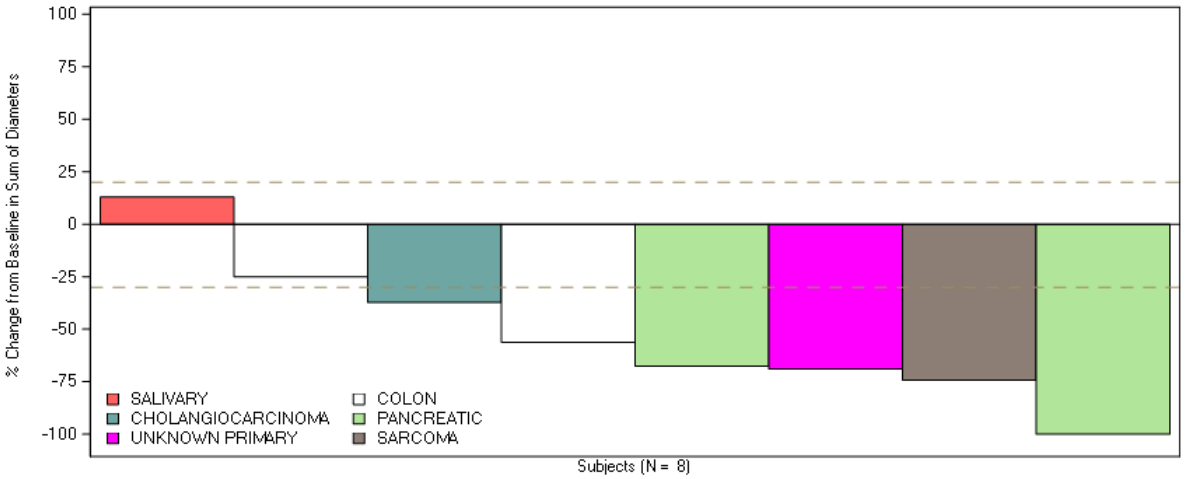
[a] Range is provided when more than 1 responder is present.

Based on RECIST 1.1.

Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].

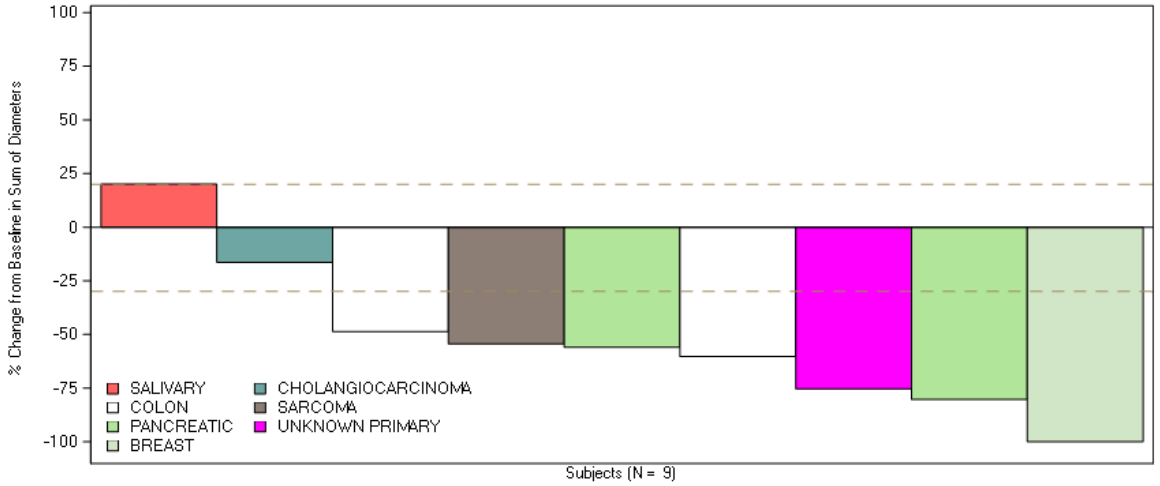
Source: Module 2.7.3表 2.7.3.6-67, 表 2.7.3.6-69

a.　IRC Assessment



Cutoff Date: [redacted]
Efficacy eligible subjects are defined as the subjects whose first dose date is on or before [redacted]
For each subject, the best percent change from baseline in the sum of diameters for all target lesions is represented by a vertical bar.
1 subject is not included because he has non-target lesion only or do not have post-baseline target lesion measurement based on IRC.
Baseline is defined as the last available measurement prior to the first dose of Selpercatinib.

b.　Investigator Assessment



Cutoff Date: [redacted]
Efficacy eligible subjects are defined as the subjects whose first dose date is on or before [redacted]
For each subject, the best percent change from baseline in the sum of diameters for all target lesions is represented by a vertical bar.
Baseline is defined as the last available measurement prior to the first dose of Selpercatinib.

Abbreviations: IRC = IndependentRreview Committee; N = number of patients; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.
Legend: The horizontal dashed lines represent the RECIST 1.1 threshold criteria for partial response (30% decrease) or progressive disease (20% increase).
Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].

図 2.5.4-19　日本人集団の患者ごとのがん種による腫瘍サイズの最良変化率
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set）

2.5.4.2.4.5.2　　2023 年 1 月カットオフのデータ

7 がん種 11 例のうち 6 がん種 7 例の患者で IRC 判定に基づいた奏効が見られた（第 5.3.5.2.2 項 JZJA CSR Addendum Table 8.77）。

2 例が CR（乳癌、膵癌）、5 例が PR（胆管癌、大腸癌、膵癌、肉腫、及び原発不明癌）と確定された。

表 2.5.4-48　日本人集団の IRC 判定によるがん種ごとの抗腫瘍効果
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set）

Primary Diagnosis		IRC Assessment			
	Japanese Patients (N)	% ORR (95% CI)	Median DOR in Months (Range)[a]	% CBR (95% CI)	% DCR (95% CI)
***RET* fusion-positive tissue-agnostic solid tumors**	11	63.6 (30.79, 89.07)	17.28 (5.55, 31.44+)	81.8 (48.22, 97.72)	90.9 (58.72, 99.77)
Colon	3	33.3 (0.84, 90.57)	5.55 (5.55)	66.7 (9.43, 99.16)	66.7 (9.43, 99.16)
Pancreatic	2	100.0 (15.81, 100.00)	NR (23.03+, 31.31+)	100.0 (15.81, 100.00)	100.0 (15.81, 100.00)
Sarcoma	2	50.0 (1.26, 98.74)	NR (31.44+)	100.0 (15.81, 100.00)	100.0 (15.81, 100.00)
Salivary	1	0.0 (0.00, 97.50)	NA (NA)	0.0 (0.00, 97.50)	100.0 (2.50, 100.00)
Unknown primary	1	100.0 (2.50, 100.00)	9.23 (9.23)	100.0 (2.50, 100.00)	100.0 (2.50, 100.00)
Breast	1	100.0 (2.50, 100.00)	17.28 (17.28)	100.0 (2.50, 100.00)	100.0 (2.50, 100.00)
Cholangiocarcinoma	1	100.0 (2.50, 100.00)	14.82 (14.82)	100.0 (2.50, 100.00)	100.0 (2.50, 100.00)

Abbreviations: + = censored observation; CBR = clinical benefit rate; CI = confidence interval; DCR = disease control rate; DOR = duration of response; IRC = Independent Review Committee; N = number of patients per primary diagnosis; NA = not applicable; NR = not reached; ORR = objective response rate; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RET = REarranged during Transfection.

Efficacy eligible patients are defined as the patients whose first dose date is on or before [redacted] 20[redacted].

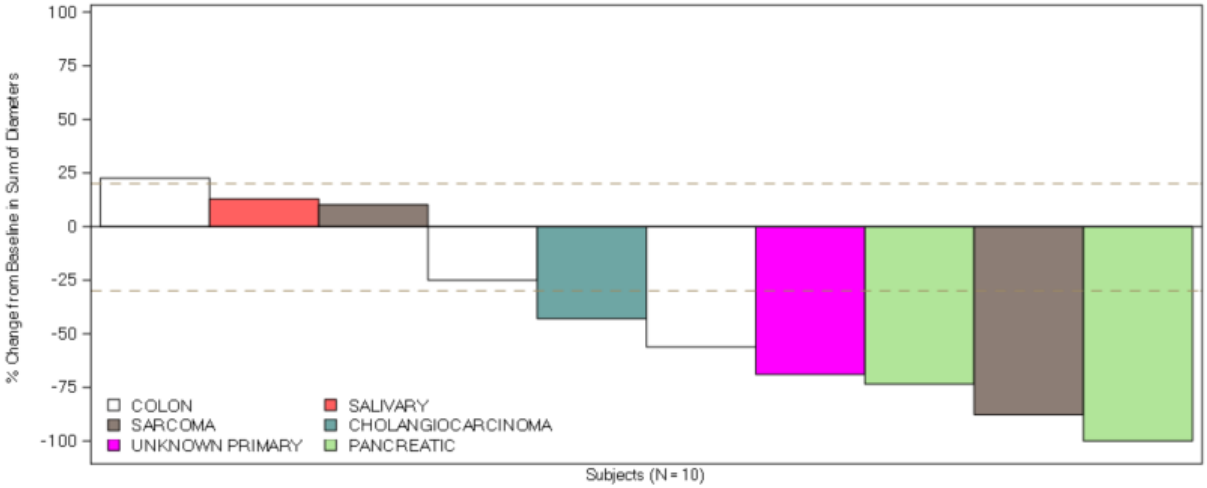
[a] Range is provided when more than 1 responder is present.

Based on RECIST 1.1.

Data cutoff date: 13 January 2023.

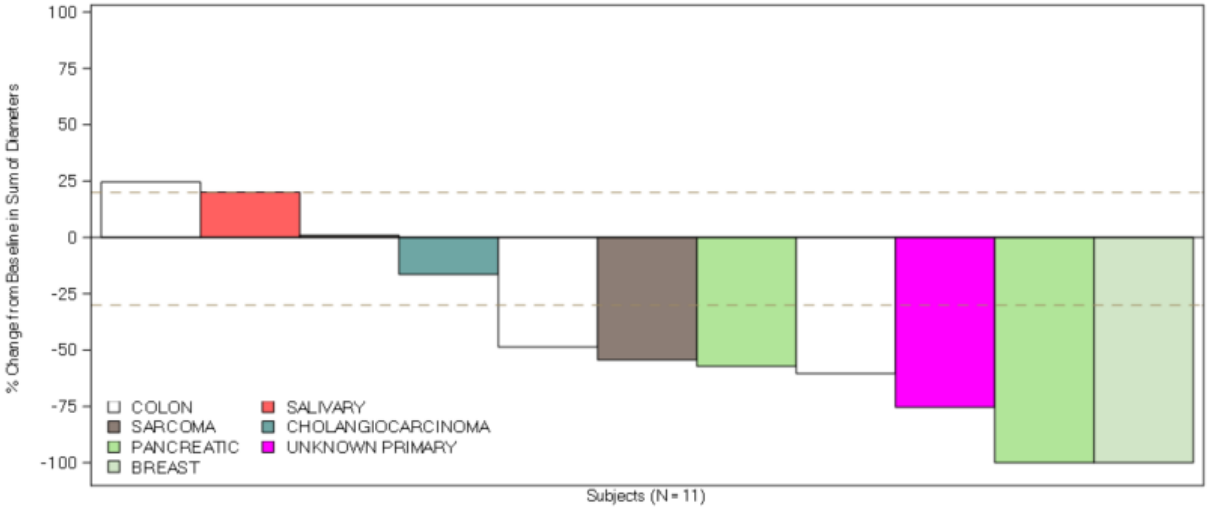
Source: Module 5.3.5.2.2 CSR Addendum Table 8.77; Module 2.7.3表 2.7.3.6-99

a.　IRC Assessment



Cutoff Date: 2023-01-13.
Efficacy eligible subjects are defined as the subjects whose first dose date is on or before [redacted]
For each subject, the best percent change from baseline in the sum of diameters for all target lesions is represented by a vertical bar.
1 subject is not included because he has non-target lesion only or do not have post-baseline target lesion measurement based on IRC.
Baseline is defined as the last available measurement prior to the first dose of Selpercatinib.

b.　Investigator Assessment



Cutoff Date: 2023-01-13.
Efficacy eligible subjects are defined as the subjects whose first dose date is on or before [redacted]
For each subject, the best percent change from baseline in the sum of diameters for all target lesions is represented by a vertical bar.
Baseline is defined as the last available measurement prior to the first dose of Selpercatinib.

Abbreviations: IRC = Independent Review Committee; N = number of patients; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.
Legend: The horizontal dashed lines represent the RECIST 1.1 threshold criteria for partial response (30% decrease) or progressive disease (20% increase).
Data cutoff date: 13 January 2023.

図 2.5.4-20　日本人集団の患者ごとのがん種による腫瘍サイズの最良変化率
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Efficacy Analysis Set）

2.5.4.3　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

17001 試験の結果から、NSCLC 及び TC を除く *RET* 融合遺伝子陽性固形がんに対するセルペルカチニブの推奨用量は NSCLC 及び TC と同様に 160 mg BID である。

がん種による薬物動態の違いはない

RET 融合遺伝子陽性固形がん癌患者における定常状態での PK は、セルペルカチニブの既知の PK と一致している。この患者集団での有効性又は注目すべき有害事象に関する曝露-反応解析では、有効性に及ぼす有意な予測因子は認められず、注目すべき有害事象に関してはセルペルカチニブの曝露の増加に伴うリスクの増加を示さなかった。

がん種横断的な *RET* 融合遺伝子陽性の固形がん癌患者で良好な成績が示された

17001 試験に登録されている *RET* 融合遺伝子陽性の NSCLC 及び TC 患者を除く固形がん患者でも有効性が示された。*RET* 融合遺伝子陽性固形がんで認められた奏効率及びと奏効期間は、現在推奨されている 2 次治療以降の標準治療と比較した場合にも臨床的に意義があると考えられた。

安全性に関して、セルペルカチニブは、すべてのがん種で良好な忍容性を維持しており、主な有害事象は既知のものであり、そのほとんどが低グレードで管理可能であり、有害事象による中止はほとんど見られなかった。**Tissue-Agnostic Safety Population** では、新たなリスクは確認されず、セルペルカチニブの既知の特定されたリスクは、モニタリングが可能で、休薬や減量などにより管理可能であり、併用薬と支持療法によって対処が可能である。

日本人集団で 160 mg BID は適切と判断できる

以下の理由を考慮すると、既治療の *RET* 融合遺伝子陽性の固形がんに対して、日本人患者を含めて有効性が期待できると考える。

- 薬物動態に明らかな民族差がない。
  中国人、日本人、アジア人及びアジア人以外の患者で認められた曝露量は重複し、その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、人種においてセルペルカチニブの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。（第 2.7.2 項）。
- 20[redacted]年[redacted]月カットオフデータでは **Tissue-Agnostic Efficacy Population** に日本人は 9 例含まれ、奏効率は IRC 判定で 77.8%、うち、CR は 1 例で確認された。NSCLC 及び TC を除く 7 つの *RET* 融合遺伝子陽性のがん種が含まれており、このうち 6 つのがん種で奏効が認められた。DOR の中央値は 17.3 ヵ月であり日本人においても全体集団と同様に良好な結果が認められた（第 2.5.4.2.4.2.1 項）。
- **Tissue-Agnostic Safety Population** の全体集団と日本人集団の安全性プロファイルには、臨床的に意味のある違いは認められなかった。いくつかの相違点が確認されたが、**Tissue-Agnostic Safety Population** における大腸癌や膵癌などの進行性のがん種が対象であることを考慮すると、想定内である（第 2.5.5 項）。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性の評価方法

解析対象集団

安全性解析対象集団は、17001 試験に登録されセルペルカチニブを 1 回以上投与された、NSCLC 及び TC を除く *RET* 融合遺伝子陽性固形がん患者とした。この解析対象集団を **Tissue-Agnostic Safety Population** と定義した。また、この集団のうち日本で登録された患者の解析対象集団を日本人集団として評価した。

有害事象の評価

治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者の安全性及び毒性を評価した。

有害事象用語の分類

治験実施計画書に従い、治験担当医師によって報告された有害事象は NCI-CTCAE v4.03 を基に、報告用語が「その他−指定」でない限り、MedDRA 第 21.0 版の SOC 及び PT に分類した。報告用語が「その他−指定」であった場合、逐語的な有害事象用語から分類された MedDRA の SOC、PT、及び下層語を使用した。この方法で特定した PT を、すべての一覧表及び要約表に使用した。

特に注目すべき有害事象の評価

安全性評価計画には、AESI の解析も含まれている。進行中の 17001 試験で見られた非臨床の毒性及び安全性の傾向に基づき、以下の事象区分を AESI とした。

- 肝機能障害関連事象
- QT 間隔延長関連事象
- 過敏症関連事象
- 高血圧関連事象
- 間質性肺疾患関連事象

ALT 増加及び AST 増加は肝機能障害として、高血圧、過敏症、QT 間隔延長、及び間質性肺疾患は、セルペルカチニブの日本の医薬品リスク管理計画書の重要な特定されたリスク、及び日本の添付文書の重大な副作用とみなされている。

確認された AESI はモニタリングが可能で、休薬や減量などにより管理可能であり、多くの被験者が治験薬の投与を継続することができた。

AESI の評価は、すべて治験薬投与開始後に発現した事象に対して行われた。

医学的評価によって臨床的に同一又は同義であると特定された AESI の MedDRA PT は、単一の統合語の下に分類した（表 2.7.4.7-1）。統合語は『』で示す。

その他の注目すべき事象

その他の注目すべき事象には、AESI に含まれていない、日本の医薬品リスク管理計画書の重要な潜在的リスク、並びに米国添付文書の警告及び注意事項内の以下の有害事象又は項目が含まれる。

- 出血

- 骨成長の異常（骨折を含む）
- 胚・胎児毒性
- 肝機能障害を有する患者における安全性
- 腫瘍崩壊症候群
- 創傷治癒障害のリスク

2.5.5.2　被験者の内訳

2.5.5.2.1　20[redacted]年[redacted]月カットオフデータ

Tissue-Agnostic Safety Population の被験者の内訳を表 2.5.5-1 に示す。

Tissue-Agnostic Safety Population には、17001 試験に登録されセルペルカチニブを 1 回以上投与された、NSCLC 又は TC を除く *RET* 融合遺伝子陽性固形がん患者 45 例が含まれる。このうち 10 例が日本人であった。

全体集団では、データカットオフ時点で 21 例（46.7%）が投与を継続中であった。治験薬の投与中止理由として割合の高いものは疾患の進行（13 例、28.9%）、TEAE（4 例、8.9%）であった。

日本人集団では、7 例（70.0%）が投与を継続中であった。投与中止理由は、3 例（30.0%）すべて疾患の進行であった。

表 2.5.5-1　被験者の内訳
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set）

Study Disposition	Overall N=45 n (%)	Japanese N=10 n (%)
Treatment status		
Discontinued	24 (53.3)	3 (30.0)
On treatment	21 (46.7)	7 (70.0)
Reason for treatment discontinuation		
Disease progression	13 (28.9)	3 (30.0)
Adverse event	4 (8.9)	0
Withdrawal of consent	2 (4.4)	0
Death	2 (4.4)	0
Other	2 (4.4)	0
Lost to follow-up	1 (2.2)	0
Study status		
Discontinued	22 (48.9)	2 (20.0)
On study	23 (51.1)	8 (80.0)
Reasons for study discontinuation		
Withdrawal of consent	2 (4.4)	0
Lost to follow-up	1 (2.2)	0
Death	19 (42.2)	2 (20.0)

Abbreviations: N = number of patients in analyses set; n = number of patients in the specific category.
Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Sources: Module 5.3.5.2.1 JZJA Interim CSR Table 4.1; 表 2.7.4.7-2

2.5.5.2.2　2023 年 1 月カットオフデータ

Tissue-Agnostic Safety Population の被験者の内訳を表 2.5.5-2 に示す。

Tissue-Agnostic Safety Population には、17001 試験に登録されセルペルカチニブを 1 回以上投与された、NSCLC 又は TC を除く *RET* 融合遺伝子陽性固形がん患者 55 例が含まれる。このうち 11 例が日本人であった。

全体集団では、データカットオフ時点で 18 例（32.7%）が投与を継続中であった。治験薬の投与中止理由として割合の高いものは疾患の進行（24 例、43.6%）、TEAE（5 例、9.1%）であった。

日本人集団では、4 例（36.4%）が投与を継続中であった。投与中止理由は、7 例（63.6%）すべて疾患の進行であった。

表 2.5.5-2　被験者の内訳

（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set）

Study Disposition	Overall N=55 n (%)	Japanese N=11 n (%)
Treatment status		
Discontinued	37 (67.3)	7 (63.6)
On treatment	18 (32.7)	4 (36.4)
Reason for treatment discontinuation		
Disease progression	24 (43.6)	7 (63.6)
Adverse event	5 (9.1)	0
Withdrawal of consent	3 (5.5)	0
Death	1 (1.8)	0
Other	3 (5.5)	0
Lost to follow-up	1 (1.8)	0
Study status		
Discontinued	33 (60.0)	6 (54.5)
On study	22 (40.0)	5 (45.5)
Reasons for study discontinuation		
Withdrawal of consent	2 (3.6)	0
Lost to follow-up	1 (1.8)	0
Death	30 (54.5)	6 (54.5)

Abbreviations: N = number of patients in analyses set; n = number of patients in the specific category.
Data cutoff date: 13 January 2023.
Sources: Module 5.3.5.2.2 JZJA CSR Addendum Table 8.4 and Table 8.221

2.5.5.3　被験者背景

2.5.5.3.1　20[redacted]年[redacted]月カットオフデータ

Tissue-Agnostic Safety Population のベースラインの人口統計学的特性を表 2.5.5-3 に示す。

全体集団の年齢の中央値は 53 歳（範囲：21～85 歳）で、18 歳以上 45 歳未満の被験者は 15 例（33.3%）であった。31 例（68.9%）は白人であり、ベースライン ECOG スコアが 1 の被験者は 27 例（60.0%）であった。全体集団の 23 例（51.1%）は女性であった。

日本人集団の年齢の中央値は 49.5 歳（範囲：34～69 歳）で、18 歳以上 45 歳未満の被験者は 3 例（30.0%）であった。ベースライン ECOG スコアが 1 の被験者は 6 例（60.0%）であった。日本人集団の 7 例（70.0%）は女性であった。

表 2.5.5-3　ベースラインの人口統計学的特性
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set）

Category	Overall (N=45)	Japanese (N=10)
Age (years), n		
Median (range)	53 (21-85)	49.5 (34-69)
Overall age group, n (%)		
18-44 years	15 (33.3)	3 (30.0)
45-64 years	17 (37.8)	6 (60.0)
65-74 years	9 (20.0)	1 (10.0)
75-84 years	3 (6.7)	0
≥85 years	1 (2.2)	0
Sex, n (%)		
Male	22 (48.9)	3 (30.0)
Female	23 (51.1)	7 (70.0)
Race, n (%)		
White	31 (68.9)	0
Black or African American	2 (4.4)	0
Asian	11 (24.4)	10 (100.0)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (2.2)	0
Ethnicity, n (%)		
Hispanic or Latino	3 (6.7)	0
Not Hispanic or Latino	41 (91.1)	10 (100.0)
Not reported	1 (2.2)	0
Body weight (kg)		
n	45	10
Median	64.80	47.65
Range	40.6-105.0	40.8-61.7
Baseline ECOG, n (%)		
0	15 (33.3)	4 (40.0)
1	27 (60.0)	6 (60.0)
2	3 (6.7)	0

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; N = number of patients; n = number of patients in the specific category.
Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Source: Module 5.3.5.2.1 JZJA Interim CSR Table 4.3; 表 2.7.4.7-3

<u>ベースラインの疾患特性</u>

Tissue-Agnostic Safety Population のベースラインの疾患特性を表 2.5.5-4 に示す。

全体集団には、14 がん種が含まれていた。多く認められたがん種は、膵癌、大腸癌、及び唾液腺癌であった。38 例（84.4%）は試験への登録時にステージ IV であり、43 例（95.6%）が転移性疾患を有していた。

日本人集団には、7 がん種が含まれていた。膵癌、大腸癌、及び肉腫が各 2 例に認められ、他のがん種は各 1 例であった。8 例（80.0%）は試験への登録時にステージ IV であり、10 例全例が転移性疾患を有していた。

表 2.5.5-4　ベースラインの疾患特性
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set）

	Overall (N=45)	**Japanese (N=10)**
Primary diagnosis, n (%)		
Pancreatic	12 (26.7)	2 (20.0)
Colon	10 (22.2)	2 (20.0)
Salivary[a]	4 (8.9)	1 (10.0)
Unknown primary	3 (6.7)	1 (10.0)
Sarcoma	3 (6.7)	2 (20.0)
Breast	2 (4.4)	1 (10.0)
Xanthogranuloma[b]	2 (4.4)	0
Cholangiocarcinoma	2 (4.4)	1 (10.0)
Carcinoma of the skin	2 (4.4)	0
Ovarian	1 (2.2)	0
Carcinoid[c]	1 (2.2)	0
Small intestine	1 (2.2)	0
Pulmonary carcinosarcoma	1 (2.2)	0
Rectal neuroendocrine	1 (2.2)	0
Stage at initial diagnosis, n (%)		
Stage IIB	1 (2.2)	0
Stage III	3 (6.7)	1 (10.0)
Stage IV	38 (84.4)	8 (80.0)
Missing	3 (6.7)	1 (10.0)
Months since initial diagnosis		
Mean (SD)	24.3 (33.9)	43.6 (62.3)
Median	15.6	23.2
Min-max	1.7-213.2	4.4-213.2
History of metastatic disease, n (%)		
Yes	43 (95.6)	10 (100.0)
No	2 (4.4)	0
Measurable disease (by Investigator assessment)	40 (88.9)	10 (100.0)
Measurable disease (by IRC assessment)	36 (80.0)	8 (80.0)

Abbreviations: IRC = independent review committee; Max = maximum; Min = minimum; N = number of patients in the population; n = number of patients per category; SD = standard deviation.
Diagnosis of primary tumor type:
[a] Salivary gland adenocarcinoma (1) and cancer of parotid gland (3).
[b] Disseminated cutaneous juvenile xanthogranulomatosis.
[c] Atypical carcinoid tumor.
Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Source: Module 5.3.5.2.1 JZJA Interim CSR Table 4.4; 表 2.7.4.7-4 and 表 2.7.4.7-5

2.5.5.3.2　2023 年 1 月カットオフデータ

Tissue-Agnostic Safety Population のベースラインの人口統計学的特性を表 2.5.5-5 に示す。

全体集団の年齢の中央値は 54 歳（範囲：21～85 歳）で、18 歳以上 45 歳未満の被験者は 16 例（29.1%）であった。37 例（67.3%）は白人であり、ベースライン ECOG スコアが 1 の被験者は 33 例（60.0%）であった。全体集団の 28 例（50.9%）は女性であった。

日本人集団の年齢の中央値は 50 歳（範囲：34～69 歳）で、18 歳以上 45 歳未満の被験者は 3 例（27.3%）であった。ベースライン ECOG スコアが 1 の被験者は 7 例（63.6%）であった。日本人集団の 7 例（63.6%）は女性であった。

表 2.5.5-5　ベースラインの人口統計学的特性
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set）

Category	Overall (N=55)	Japanese (N=11)
Age (years), n		
Median (range)	54 (21-85)	50 (34-69)
Overall age group, n (%)		
18-44 years	16 (29.1)	3 (27.3)
45-64 years	23 (41.8)	7 (63.6)
65-74 years	12 (21.8)	1 (9.1)
75-84 years	3 (5.5)	0
≥85 years	1 (1.8)	0
Sex, n (%)		
Male	27 (49.1)	4 (36.4)
Female	28 (50.9)	7 (63.6)
Race, n (%)		
White	37 (67.3)	0
Black or African American	3 (5.5)	0
Asian	14 (25.5)	11 (100.0)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (1.8)	0
Ethnicity, n (%)		
Hispanic or Latino	3 (5.5)	0
Not Hispanic or Latino	51 (92.7)	11 (100.0)
Not reported	1 (1.8)	0
Body weight (kg)		
n	55	11
Median	67.10	49.40
Range	40.6-105.0	40.8-90.2
Baseline ECOG, n (%)		
0	18 (32.7)	4 (36.4)
1	33 (60.0)	7 (63.6)
2	4 (7.3)	0

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; N = number of patients; n = number of patients in the specific category.
Data cutoff date: 13 January 2023.
Source: Module 5.3.5.2.2 JZJA CSR Addendum Table 8.9 and Table 8.222

<u>ベースラインの疾患特性</u>

Tissue-Agnostic Safety Population のベースラインの疾患特性を表 2.5.5-6 に示す。

全体集団には、17 がん種が含まれていた。多く認められたがん種は、大腸癌、膵癌、及び唾液腺癌であった。47 例（85.5%）は試験への登録時にステージ IV であり、53 例（96.4%）が転移性疾患を有していた。

日本人集団には、7がん種が含まれていた。大腸癌が 3 例、膵癌及び肉腫が各 2 例に認められ、他のがん種は各 1 例であった。10 例（90.9%）は試験への登録時にステージ IV であり、11 例全例

が転移性疾患を有していた。

表 2.5.5-6　ベースラインの疾患特性

（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set）

	Overall (N=55)	**Japanese (N=11)**
Primary diagnosis, n (%)		
Colon	14 (25.5)	3 (27.3)
Pancreatic	14 (25.5)	2 (18.2)
Salivary[a]	4 (7.3)	1 (9.1)
Cholangiocarcinoma	3 (5.5)	1 (9.1)
Sarcoma	3 (5.5)	2 (18.2)
Unknown primary	3 (5.5)	1 (9.1)
Breast	2 (3.6)	1 (9.1)
Carcinoma of the skin	2 (3.6)	0
Xanthogranuloma[b]	2 (3.6)	0
Carcinoid[c]	1 (1.8)	0
Gastroesophageal junction	1 (1.8)	0
Neuroendocrine	1 (1.8)	0
Ovarian	1 (1.8)	0
Pulmonary carcinosarcoma	1 (1.8)	0
Rectal neuroendocrine	1 (1.8)	0
Small cell lung cancer	1 (1.8)	0
Small intestine	1 (1.8)	0
Stage at initial diagnosis, n (%)		
Stage IIB	1 (1.8)	0
Stage III	5 (9.1)	1 (9.1)
Stage IV	47 (85.5)	10 (90.9)
Missing	2 (3.6)	0
Months since initial diagnosis		
Mean (SD)	22.2 (31.5)	42.4 (59.2)
Median	13.9	25.5
Min-max	1.7-213.2	4.4-213.2
History of metastatic disease, n (%)		
Yes	53 (96.4)	11 (100.0)
No	2 (3.6)	0
Measurable disease (by Investigator assessment)	50 (90.9)	11 (100.0)
Measurable disease (by IRC assessment)	47 (85.5)	10 (90.9)

Abbreviations: IRC = independent review committee; Max = maximum; Min = minimum; N = number of patients in the population; n = number of patients per category; SD = standard deviation.

Diagnosis of primary tumor type:

[a] Salivary gland adenocarcinoma (1) and cancer of parotid gland (3).

[b] Disseminated cutaneous juvenile xanthogranulomatosis.

[c] Atypical carcinoid tumor.

Data cutoff date: 13 January 2023.

Source: Module 5.3.5.2.2 JZJA CSR Addendum Table 8.11, Table 8.12, and Table 8.223; 表 2.7.4.7-6

2.5.5.4　治験薬への曝露

2.5.5.4.1　20[redacted]年[redacted]月カットオフデータ

Tissue-Agnostic Safety Population の相対用量強度を表 2.5.5-7 に示す。

全体集団の投与期間の中央値は 6.6 ヵ月であり、相対用量強度の中央値は 97.8%であった。

日本人集団の投与期間の中央値は 10.3 ヵ月であり、相対用量強度の中央値は 93.1%であった。

表 2.5.5-7　相対用量強度

（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set）

	Overall (N=45)	**Japanese (N=10)**
Time on treatment (months)[a]		
Median	6.6	10.3
Minimum	0.6	1.8
Maximum	44.0	26.5
Relative dose intensity[b] (%)		
Mean (standard deviation)	90.1 (13.8)	84.8 (17.2)
Median	97.8	93.1
Range	49.9-100.0	49.9-99.6
Relative dose intensity category, n (%)		
≥90%	32 (71.1)	6 (60.0)
75-<90%	5 (11.1)	1 (10.0)
50-<75%	7 (15.6)	2 (20.0)
<50%	1 (2.2)	1 (10.0)

Abbreviations: N = number of patients in the safety population; n = number of patients per category.
Percentage is calculated based on the number of patients in the column heading as the denominator.
[a] Time on Treatment (TOT) (months) = (last dose date - first dose date + 1)/30.4375 for patients who discontinued selpercatinib as of the data cutoff date; TOT (months) = (data cutoff date - first dose date + 1)/30.4375 for subjects continuing to receive selpercatinib as of the data cutoff date.
[b] Relative dose intensity (%) = (actual dose intensity [ADI]/planned dose intensity [PDI])×100.
Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Source: Module 5.3.5.2.1 JZJA Interim CSR Table 4.7; 表 2.7.4.7-7

2.5.5.4.2　2023 年 1 月カットオフデータ

Tissue-Agnostic Safety Population の相対用量強度を表 2.5.5-8 に示す。

全体集団の投与期間の中央値は 7.4 ヵ月であり、相対用量強度の中央値は 96.3%であった。

日本人集団の投与期間の中央値は 17.3 ヵ月であり、相対用量強度の中央値は 89.6%であった。

表 2.5.5-8　相対用量強度

（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set）

	Overall (N=55)	Japanese (N=11)
Time on treatment (months)[a]		
Median	7.4	17.3
Minimum	0.4	0.9
Maximum	59.7	34.6
Relative dose intensity[b] (%)		
Mean (standard deviation)	87.1 (17.0)	78.4 (22.2)
Median	96.3	89.6
Range	33.9-100.0	43.6-99.6
Relative dose intensity category, n (%)		
≥90%	35 (63.6)	5 (45.5)
75-<90%	7 (12.7)	1 (9.1)
50-<75%	10 (18.2)	3 (27.3)
<50%	3 (5.5)	2 (18.2)

Abbreviations: N = number of patients in the safety population; n = number of patients per category.
Percentage is calculated based on the number of patients in the column heading as the denominator.
[a] Time on Treatment (TOT) (months) = (last dose date - first dose date + 1)/30.4375 for patients who discontinued selpercatinib as of the data cutoff date; TOT (months) = (data cutoff date - first dose date + 1)/30.4375 for subjects continuing to receive selpercatinib as of the data cutoff date.
[b] Relative dose intensity (%) = (actual dose intensity [ADI]/planned dose intensity [PDI])×100.
Data cutoff date: 13 January 2023.
Source: Module 5.3.5.2.2 JZJA CSR Addendum Table 8.39 and Table 8.225

2.5.5.5　投与変更

2.5.5.5.1　20[redacted]年[redacted]月カットオフデータ

Tissue-Agnostic Safety Population の治験薬の投与変更状況を表 2.5.5-9 に示す。

全体集団での治験薬の投与変更状況は以下のとおりであった。

- 44 例（97.8%）が、以下のいずれかの状況でセルペルカチニブの RP2D である 160 mg BID の用量を 1 回以上投与された。
  - 開始用量：43 例（95.6%）
  - 治験実施計画書で許容された被験者内用量漸増（開始用量 80 mg BID）：1 例（2.2%）
- 第 I 相の用量漸増パートに登録された 1 例（2.2%）は、開始用量として 120 mg BID を投与され、160 mg BID への漸増は行われなかった。
- 28 例（62.2%）が治験薬を 1 回以上休薬した。
  - 25 例（55.6%）が TEAE のために治験薬を 1 回以上休薬した。
- 13 例（28.9%）が TEAE のために治験薬を 1 回以上減量した。

日本人集団での治験薬の投与変更状況は以下のとおりであった。

- 10 例全例が、開始用量としてセルペルカチニブの RP2D である 160 mg BID の用量を 1 回以上投与された。
- 9 例（90.0%）が治験薬を 1 回以上休薬した。
  - 8 例（80.0%）が TEAE のために治験薬を 1 回以上休薬した。
- 5 例（50.0%）が TEAE のために治験薬を 1 回以上減量した。

表 2.5.5-9 治験薬の投与変更状況
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set）

	Overall (N=45) n (%)	Japanese (N=10) n (%)
Dose reduction		
Any	13 (28.9)	5 (50.0)
Due to an AE	13[a] (28.9)	5 (50.0)
Due to other reasons	1 (2.2)	0
Dose withheld		
Any	28 (62.2)	9 (90.0)
Due to an AE	25[b] (55.6)	8 (80.0)
Due to other reasons	9 (20.0)	2 (20.0)
Dose increase		
Any	7 (15.6)	2 (20.0)
Intrapatient escalation[c]	1 (2.2)	0
Dose re-escalation[d]	4 (8.9)	2 (20.0)
Other reasons	3 (6.7)	0

Abbreviations: AE = adverse event; N = number of patients in the safety population; n = number of patients per category; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] 1 patient had TEAEs with action of dose reduced in the AE form, but no corresponding dose reduced due to an AE in the exposure data.

[b] 1 patient had TEAEs with action of dose withheld in the AE form, but no corresponding dose withheld due to AE in the exposure data. Another patient had dose withheld due to an AE in the exposure data, but no corresponding TEAEs with action of dose withheld in the AE form.

[c] Started at a lower dose during dose escalation that was subsequently increased.

[d] Re-escalation after a dose reduction.

Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].

Source: Module 5.3.5.2.1 JZJA Interim CSR Table 4.8; 表 2.7.4.7-8

2.5.5.5.2 2023 年 1 月カットオフデータ

Tissue-Agnostic Safety Population の治験薬の投与変更状況を表 2.5.5-10 に示す。

全体集団での治験薬の投与変更状況は以下のとおりであった。

- 54 例（98.2%）が、以下のいずれかの状況でセルペルカチニブの RP2D である 160 mg BID の用量を 1 回以上投与された。
  - 開始用量：53 例（96.4%）
  - 治験実施計画書で許容された被験者内用量漸増（開始用量 80 mg BID）：1 例（1.8%）
- 第 I 相の用量漸増パートに登録された 1 例（1.8%）は、開始用量として 120 mg BID を投与され、160 mg BID への漸増は行われなかった。
- 38 例（69.1%）が治験薬を 1 回以上休薬した。
  - 33 例（60.0%）が TEAE のために治験薬を 1 回以上休薬した。
- 19 例（34.5%）が TEAE のために治験薬を 1 回以上減量した。

日本人集団での治験薬の投与変更状況は以下のとおりであった。

- 11 例全例が、開始用量としてセルペルカチニブの RP2D である 160 mg BID の用量を 1 回以上投与された。
- 10 例（90.9%）が治験薬を 1 回以上休薬した。

- 9 例（81.8%）が TEAE のために治験薬を 1 回以上休薬した。

- 7 例（63.6%）が TEAE のために治験薬を 1 回以上減量した。

表 2.5.5-10　治験薬の投与変更状況
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set）

	Overall (N=55) n (%)	**Japanese (N=11) n (%)**
Dose reduction		
Any	19 (34.5)	7 (63.6)
Due to an AE	19 (34.5)	7 (63.6)
Due to other reasons	1 (1.8)	0
Dose withheld		
Any	38 (69.1)	10 (90.9)
Due to an AE	33[a] (60.0)	9 (81.8)
Due to other reasons	15 (27.3)	3 (27.3)
Dose increase		
Any	9 (16.4)	2 (18.2)
Intrapatient escalation[b]	1 (1.8)	0
Dose re-escalation[c]	5 (9.1)	2 (18.2)
Other reasons	5 (9.1)	0

Abbreviations: AE = adverse event; N = number of patients in the safety population; n = number of patients per category; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] 1 patient had TEAEs with action of dose withheld in the AE form, but no corresponding dose withheld due to AE in the exposure data. Another patient had dose withheld due to an AE in the exposure data, but no corresponding TEAEs with action of dose withheld in the AE form.

[b] Started at a lower dose during dose escalation that was subsequently increased.

[c] Re-escalation after a dose reduction.

Data cutoff date: 13 January 2023.

Source: Module 5.3.5.2.2 JZJA CSR Addendum Table 8.40 and Table 8.226

2.5.5.6　前治療及び併用療法

2.5.5.6.1　20[redacted]年[redacted]月カットオフデータ

<u>前治療</u>

Tissue-Agnostic Safety Population の前治療の要約を表 2.5.5-11 に示す。

全体集団の 45 例のうち、41 例（91.1%）が全身療法の前治療を受け、前治療数の中央値は 2 であった（範囲：0～9）。

- 10 例（22.2%）が 1 次治療を受けていた
- 17 例（37.8%）が 2 次治療を受けていた
- 14 例（31.1%）が 3 次治療以上を受けていた

4 例は試験への登録時点で無治療であった。

- 2 例は原発不明癌の患者であった
- 2 例は黄色肉芽腫の患者であった

日本人集団では、10 例全例が全身療法の前治療を受け、前治療数の中央値は 2 であった（範囲：1～4）。1 次治療及び 2 次治療を受けていたのは各 3 例（30.0%）で、3 次治療以上を受けていたのは 4 例（40.0%）であった。

表 2.5.5-11　前治療
（20[redacted] 年 [redacted] 月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set）

Category	Overall (N=45)	Japanese (N=10)
Prior cancer treatments, n (%)[a]		
Systemic therapy	41 (91.1)	10 (100.0)
Surgery	27 (60.0)	5 (50.0)
Radiotherapy	17 (37.8)	3 (30.0)
Number of prior systemic regimens, n (%)		
0	4 (8.9)	0
1	10 (22.2)	3 (30.0)
2	17 (37.8)	3 (30.0)
3 or more	14 (31.1)	4 (40.0)
Number of prior systemic regimens		
Median	2.0	2.0
Range	0.0-9.0	1.0-4.0

Abbreviations: N = number of patients in the safety population; n = number of patients in the specific category.
[a] Patients may be counted in more than 1 row.
Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Source: Module 5.3.5.2.1 JZJA Interim CSR Table 8.20; 表 2.7.4.7-9

<u>併用療法</u>

Tissue-Agnostic Safety Population の併用療法の詳細は、第 5.3.5.2.1 項 JZJA Interim CSR Table 8.22 を参照。

2.5.5.6.2　2023 年 1 月カットオフデータ

<u>前治療</u>

Tissue-Agnostic Safety Population の前治療の要約を表 2.5.5-12 に示す。

全体集団の 55 例のうち、50 例（90.9%）が全身療法の前治療を受け、前治療数の中央値は 2 であった（範囲：0～9）。

- 13 例（23.6%）が 1 次治療を受けていた
- 21 例（38.2%）が 2 次治療を受けていた
- 16 例（29.1%）が 3 次治療以上を受けていた

5 例は試験への登録時点で無治療であった。

- 2 例は原発不明癌の患者であった
- 2 例は黄色肉芽腫の患者であった
- 1 例は胆管癌の患者であった

日本人集団では、11 例全例が全身療法の前治療を受け、前治療数の中央値は 2 であった（範囲：1～8）。1 次治療及び 2 次治療を受けていたのは各 3 例（27.3%）で、3 次治療以上を受けていたのは 5 例（45.5%）であった。

表 2.5.5-12　前治療

（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set）

Category	Overall (N=55)	Japanese (N=11)
Prior cancer treatments, n (%)[a]		
Systemic therapy	50 (90.9)	11 (100.0)
Surgery	30 (54.5)	5 (45.5)
Radiotherapy	19 (34.5)	3 (27.3)
Number of prior systemic regimens, n (%)		
0	5 (9.1)	0
1	13 (23.6)	3 (27.3)
2	21 (38.2)	3 (27.3)
3 or more	16 (29.1)	5 (45.5)
Number of prior systemic regimens		
Median	2.0	2.0
Range	0.0-9.0	1.0-8.0

Abbreviations: N = number of patients in the safety population; n = number of patients in the specific category.
[a] Patients may be counted in more than 1 row.
Data cutoff date: 13 January 2023.
Source: Module 5.3.5.2.2 JZJA CSR Addendum Table 8.36 and Table 8.224

<u>併用療法</u>

Tissue-Agnostic Safety Population の併用療法の詳細は、第 5.3.5.2.2 項 JZJA CSR Addendum Table 8.38 を参照。

2.5.5.7　有害事象

2.5.5.7.1　有害事象の概要

2.5.5.7.1.1　20[redacted]年[redacted]月カットオフデータ

Tissue-Agnostic Safety Population の TEAE の要約を表 2.5.5-13 に示す。

表 2.5.5-13　TEAE の要約

（20[redacted] 年 [redacted] 月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set）

	Overall (N=45) n (%)	**Japanese (N=10) n (%)**
Any TEAE	45 (100)	10 (100.0)
Treatment-related TEAEs	40 (88.9)	10 (100.0)
Grade ≥3 TEAE	29 (64.4)	6 (60.0)
Treatment-related TEAEs Grade ≥3	17 (37.8)	5 (50.0)
Serious TEAEs	18 (40.0)	4 (40.0)
Treatment-related SAEs	3 (6.7)	0
Fatal TEAEs	3 (6.7)	0
Treatment-related fatal TEAEs	0	0
TEAEs leading to discontinuation	4 (8.9)	0
Treatment-related TEAEs leading to discontinuation	1 (2.2)	0

Abbreviations: N = number of patients in the safety population; n = number of patients in the specific category; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Source: Module 5.3.5.2.1 JZJA Interim CSR Table 5.9; 表 2.7.4.7-10

2.5.5.7.1.2　2023 年 1 月カットオフデータ

Tissue-Agnostic Safety Population の TEAE の要約を表 2.5.5-14 に示す。

表 2.5.5-14　TEAE の要約

（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set）

	Overall (N=55) n (%)	**Japanese (N=11) n (%)**
Any TEAE	55 (100)	11 (100.0)
Treatment-related TEAEs	50 (90.9)	11 (100.0)
Grade ≥3 TEAE	40 (72.7)	8 (72.7)
Treatment-related TEAEs Grade ≥3	22 (40.0)	8 (72.7)
Serious TEAEs	26 (47.3)	5 (45.5)
Treatment-related SAEs	4 (7.3)	0
Fatal TEAEs	4 (7.3)	0
Treatment-related fatal TEAEs	0	0
TEAEs leading to discontinuation	6 (10.9)	1 (9.1)
Treatment-related TEAEs leading to discontinuation	2 (3.6)	1 (9.1)

Abbreviations: N = number of patients in the safety population; n = number of patients in the specific category; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Data cutoff date: 13 January 2023.
Source: Module 5.3.5.2.2 JZJA CSR Addendum Table 8.117 and Table 8.227

2.5.5.7.2　グレードごと及び PT ごとの TEAE

2.5.5.7.2.1　20[redacted] 年 [redacted] 月カットオフデータ

Tissue-Agnostic Safety Population（全体集団）で発現割合が 15%以上であった TEAE を表 2.5.5-15 に示す。

発現割合が 30%以上の TEAE は以下のとおりであった。

- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加：19 例（42.2%）
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加：17 例（37.8%）
- 口内乾燥：15 例（33.3%）
- 高血圧：14 例（31.1%）

グレード 3 以上の TEAE は 29 例（64.4%）に見られ、このうち発現割合が 10%以上の TEAE は以下のとおりであった。

- 高血圧：10 例（22.2%）
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加：7 例（15.6%）
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加：6 例（13.3%）
- 血中アルカリホスファターゼ増加：5 例（11.1%）

グレード 4 の TEAE は 4 例（8.9%）に見られた。2 例以上発現したのは低ナトリウム血症と敗血症（各 2 例、4.4%）で、その他すべてのグレード 4 の TEAE は、各 1 例（2.2%）に見られた（第 5.3.5.2.1 項 JZJA Interim CSR Table 8.68）。

グレード 5（死亡に至った）の TEAE は 3 例（6.7%）に見られた（表 2.7.4.7-12）。いずれの TEAE も、治験担当医師により治験薬との因果関係はないと判断された。

- 誤嚥
- 呼吸困難
- 新生物進行

表 2.5.5-15　15%以上に発現した TEAE
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set、全体集団）

	Tissue-Agnostic Safety Population (Overall) N=45	
	Any Grade n (%)	**Grade ≥3 n (%)**
Patients with TEAEs	45 (100.0)	29 (64.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	19 (42.2)	7 (15.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	17 (37.8)	6 (13.3)
口内乾燥	15 (33.3)	0
高血圧	14 (31.1)	10 (22.2)
腹痛	12 (26.7)	4 (8.9)
下痢	12 (26.7)	1 (2.2)
疲労	12 (26.7)	3 (6.7)
便秘	10 (22.2)	0
悪心	10 (22.2)	2 (4.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	8 (17.8)	5 (11.1)
不眠症	8 (17.8)	0
発熱	8 (17.8)	0
背部痛	7 (15.6)	0
食欲減退	7 (15.6)	0
呼吸困難	7 (15.6)	1 (2.2)
心電図 QT 延長	7 (15.6)	1 (2.2)
頭痛	7 (15.6)	0
末梢性浮腫	7 (15.6)	0
血小板減少症	7 (15.6)	0
嘔吐	7 (15.6)	2 (4.4)

Abbreviations: N = number of patients in the safety population; n = number of patients in the specific category; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Adverse events are sorted in descending frequency based on the all-causality count in the **Tissue-Agnostic Safety Population (Overall)**.
Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Source: 表 2.7.4.7-11

日本人集団で発現割合が 20%以上であった TEAE を表 2.5.5-16 に示す。

発現割合が 30%以上の TEAE は以下のとおりであった。

- 口内乾燥：4 例（40.0%）
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加：3 例（30.0%）
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加：3 例（30.0%）
- 高血圧：3 例（30.0%）

グレード 3 以上の TEAE は 6 例（60.0%）に見られ、このうち発現割合が 10%以上の TEAE は以下のとおりであった。

- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加：2 例（20.0%）
- 高血圧：1 例（10.0%）
- 蛋白尿：1 例（10.0%）

グレード 4 又はグレード 5（死亡に至った）の TEAE は見られなかった（表 2.7.4.7-15）。

表 2.5.5-16　20%以上に発現した TEAE
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set、日本人集団）

	Tissue-Agnostic Safety Population (Japanese) N=10	
	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)
Patients with TEAEs	10 (100.0)	6 (60.0)
口内乾燥	4 (40.0)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (30.0)	2 (20.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (30.0)	0
高血圧	3 (30.0)	1 (10.0)
血中クレアチニン増加	2 (20.0)	0
便秘	2 (20.0)	0
蛋白尿	2 (20.0)	1 (10.0)
発熱	2 (20.0)	0
血小板減少症	2 (20.0)	0
体重増加	2 (20.0)	0

Abbreviations: N = number of patients in the safety population; n = number of patients in the specific category; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Adverse events are sorted in descending frequency based on the all-causality count in the **Tissue-Agnostic Safety Population (only for Japanese)**.
Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Source: 表 2.7.4.7-13

TEAE の詳細な要約は第 2.7.4.7 項を参照。

全グレード、グレード 3 以上の TEAE（SOC/PT）（全体集団）	表 2.7.4.7-16
全グレード、グレード 3 以上の TEAE（SOC/PT）（日本人集団）	表 2.7.4.7-17
全グレード、最大重症度の TEAE（PT）（全体集団）	表 2.7.4.7-14
全グレード、最大重症度の TEAE（PT）（日本人集団）	表 2.7.4.7-15

Abbreviations: PT = 基本語; SOC = 器官別大分類; TEAE = treatment-emergent adverse event.

2.5.5.7.2.2　2023 年 1 月カットオフデータ

Tissue-Agnostic Safety Population（全体集団）で発現割合が 15%以上であった TEAE を表 2.5.5-17 に示す。

発現割合が 30%以上の TEAE は以下のとおりであった。

- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加：25 例（45.5%）
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加：20 例（36.4%）
- 下痢：18 例（32.7%）
- 口内乾燥：18 例（32.7%）
- 高血圧：17 例（30.9%）

グレード 3 以上の TEAE は 40 例（72.7%）に見られ、このうち発現割合が 10%以上の TEAE は以下のとおりであった。

- 高血圧：12 例（21.8%）
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加：10 例（18.2%）

- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加：6 例（10.9%）

グレード 4 の TEAE は 5 例（9.1%）に見られた。2 例以上発現したのは血中アルカリホスファターゼ増加、低ナトリウム血症、及び敗血症（各 2 例、3.6%）で、その他すべてのグレード 4 の TEAE は、各 1 例（1.8%）に見られた（第 5.3.5.2.2 項 JZJA CSR Addendum Table 8.136）。

グレード 5（死亡に至った）の TEAE は 4 例（7.3%）に見られた（表 2.7.4.7-20）。いずれの TEAE も、治験担当医師により治験薬との因果関係はないと判断された。

- 心停止
- 誤嚥
- 呼吸困難
- 新生物進行

表 2.5.5-17　15%以上に発現した TEAE
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set、全体集団）

	Tissue-Agnostic Safety Population (Overall) N=55	
	Any Grade n (%)	**Grade ≥3 n (%)**
Patients with TEAEs	55 (100.0)	40 (72.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	25 (45.5)	10 (18.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	20 (36.4)	6 (10.9)
下痢	18 (32.7)	2 (3.6)
口内乾燥	18 (32.7)	0
高血圧	17 (30.9)	12 (21.8)
腹痛	16 (29.1)	4 (7.3)
便秘	12 (21.8)	0
疲労	12 (21.8)	3 (5.5)
悪心	12 (21.8)	2 (3.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	11 (20.0)	5 (9.1)
頭痛	11 (20.0)	1 (1.8)
発熱	11 (20.0)	0
背部痛	10 (18.2)	0
末梢性浮腫	10 (18.2)	1 (1.8)
嘔吐	10 (18.2)	2 (3.6)
貧血	9 (16.4)	3 (5.5)
関節痛	9 (16.4)	0
食欲減退	9 (16.4)	0
呼吸困難	9 (16.4)	1 (1.8)
低カリウム血症	9 (16.4)	1 (1.8)
不眠症	9 (16.4)	0
リンパ球減少症	9 (16.4)	2 (3.6)

Abbreviations: N = number of patients in the safety population; n = number of patients in the specific category; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Adverse events are sorted in descending frequency based on the all-causality count in the **Tissue-Agnostic Safety Population (Overall)**.
Data cutoff date: 13 January 2023.
Source: Module 5.3.5.2.2 JZJA CSR Addendum Table 8.118

日本人集団で発現割合が 20%以上であった TEAE を表 2.5.5-18 に示す。

発現割合が 30%以上の TEAE は以下のとおりであった。

- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加：4 例（36.4%）
- 口内乾燥：4 例（36.4%）
- 嘔吐：4 例（36.4%）
- 体重増加：4 例（36.4%）

グレード 3 以上の TEAE は 8 例（72.7%）に見られ、このうち発現割合が 10%以上の TEAE はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3 例、27.3%）のみであった。

グレード 4 又はグレード 5（死亡に至った）の TEAE は見られなかった（第 5.3.5.2.2 項 JZJA CSR Addendum Table 8.246）。

表 2.5.5-18　20%以上に発現した TEAE
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set、日本人集団）

	Tissue-Agnostic Safety Population (Japanese) N=11	
	Any Grade n (%)	**Grade ≥3 n (%)**
Patients with TEAEs	11 (100.0)	8 (72.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (36.4)	3 (27.3)
口内乾燥	4 (36.4)	0
嘔吐	4 (36.4)	0
体重増加	4 (36.4)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (27.3)	0
高血圧	3 (27.3)	1 (9.1)
上咽頭炎	3 (27.3)	0
蛋白尿	3 (27.3)	1 (9.1)

Abbreviations: N = number of patients in the safety population; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Adverse events are sorted in descending frequency based on the all-causality count in the **Tissue-Agnostic Safety Population (only for Japanese)**.
Data cutoff date: 13 January 2023.
Source: Module 5.3.5.2.2 JZJA CSR Addendum Table 8.228

TEAE の詳細な要約は第 5.3.5.2.2 項 JZJA CSR Addendum を参照。

全グレード、最大重症度の TEAE（SOC/PT）（全体集団）	第 5.3.5.2.2 項 JZJA CSR Addendum Table 8.135
全グレード、最大重症度の TEAE（SOC/PT）（日本人集団）	第 5.3.5.2.2 項 JZJA CSR Addendum Table 8.245
全グレード、最大重症度の TEAE（PT）（全体集団）	第 5.3.5.2.2 項 JZJA CSR Addendum Table 8.136
全グレード、最大重症度の TEAE（PT）（日本人集団）	第 5.3.5.2.2 項 JZJA CSR Addendum Table 8.246

Abbreviations: PT = 基本語; SOC = 器官別大分類; TEAE = treatment-emergent adverse event.

2.5.5.7.3 治験薬との因果関係が否定できない TEAE

2.5.5.7.3.1 20[redacted]年[redacted]月カットオフデータ

Tissue-Agnostic Safety Population（全体集団）の 40 例（88.9%）に、治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師が判断した TEAE（全グレード）が 1 つ以上発現した。このうち、発現割合の高い TEAE は以下のとおりであった。

- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加：15 例（33.3%）
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加：13 例（28.9%）
- 口内乾燥：13 例（28.9%）
- 高血圧：9 例（20.0%）

全体集団の 17 例（37.8%）に、治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師が判断したグレード 3 以上の TEAE が 1 つ以上発現した。このうち、発現割合の高い TEAE は以下のとおりであった。

- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加：7 例（15.6%）
- 高血圧：6 例（13.3%）
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加：5 例（11.1%）

日本人集団の 10 例全例に、治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師が判断した TEAE（全グレード）が 1 つ以上発現した。このうち、発現割合の高い TEAE は以下のとおりであった。

- 口内乾燥：4 例（40.0%）
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加：3 例（30.0%）
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加：3 例（30.0%）
- 高血圧：3 例（30.0%）

日本人集団の 5 例（50.0%）に、治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師が判断したグレード 3 以上の TEAE が 1 つ以上発現した。このうち、発現割合の高い TEAE はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2 例、20.0%）であった。

治験担当医師が治験薬との因果関係が否定できないと判断した TEAE の詳細な要約は、第 2.7.4.7 項を参照。

治験担当医師が治験薬との因果関係が否定できないと判断した全グレードの TEAE（全体集団）	第 5.3.5.2.1 項 JZJA Interim CSR Table 8.53
治験担当医師が治験薬との因果関係が否定できないと判断した全グレードの TEAE（日本人集団）	表 2.7.4.7-18
治験担当医師が治験薬との因果関係が否定できないと判断したグレード 3 以上の TEAE（全体集団）	第 5.3.5.2.1 項 JZJA Interim CSR Table 8.52
治験担当医師が治験薬との因果関係が否定できないと判断したグレード 3 以上の TEAE（日本人集団）	表 2.7.4.7-19

2.5.5.7.3.2 2023 年 1 月カットオフデータ

Tissue-Agnostic Safety Population（全体集団）の 50 例（90.9%）に、治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師が判断した TEAE（全グレード）が 1 つ以上発現した。このうち、発現割合の高い TEAE は以下のとおりであった。

- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加：19 例（34.5%）

- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加：15 例（27.3%）
- 口内乾燥：15 例（27.3%）

全体集団の 22 例（40.0%）に、治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師が判断したグレード 3 以上の TEAE が 1 つ以上発現した。このうち、発現割合の高い TEAE は以下のとおりであった。

- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加：10 例（18.2%）
- 高血圧：6 例（10.9%）

日本人集団の 11 例全例に、治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師が判断した TEAE（全グレード）が 1 つ以上発現した。このうち、発現割合の高い TEAE は以下のとおりであった。

- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加：4 例（36.4%）
- 口内乾燥：4 例（36.4%）
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加：3 例（27.3%）
- 高血圧：3 例（27.3%）
- 蛋白尿：3 例（27.3%）

日本人集団の 8 例（72.7%）に、治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師が判断したグレード 3 以上の TEAE が 1 つ以上発現した。このうち、発現割合の高い TEAE はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3 例、27.3%）であった。

治験担当医師が治験薬との因果関係が否定できないと判断した TEAE の詳細な要約は、第 5.3.5.2.2 項 JZJA CSR Addendum を参照。

治験担当医師が治験薬との因果関係が否定できないと判断した全グレードの TEAE（全体集団）	第 5.3.5.2.2 項 JZJA CSR Addendum Table 8.121
治験担当医師が治験薬との因果関係が否定できないと判断した全グレードの TEAE（日本人集団）	第 5.3.5.2.2 項 JZJA CSR Addendum Table 8.231
治験担当医師が治験薬との因果関係が否定できないと判断したグレード 3 以上の TEAE（全体集団）	第 5.3.5.2.2 項 JZJA CSR Addendum Table 8.122
治験担当医師が治験薬との因果関係が否定できないと判断したグレード 3 以上の TEAE（日本人集団）	第 5.3.5.2.2 項 JZJA CSR Addendum Table 8.230

2.5.5.8 死亡

2.5.5.8.1 20[redacted]年[redacted]月カットオフデータ

Tissue-Agnostic Safety Population の死亡の要約を表 2.5.5-19 に示す。

TEAE による死亡例の一覧は第 5.3.7.3.1 項に、死亡例の症例叙述は第 5.3.5.2.1 項 JZJA Interim CSR Patient Narratives に示した。

最終投与から 28 日以内の死亡

全体集団では、治験薬の最終投与から 28 日以内に 7 例（15.6%）が死亡した。

- 4 例（8.9%）は疾患の進行によるものであった。
- 3 例（6.7%）は治験担当医師によって治験薬との因果関係がないと判断された TEAE（誤嚥、呼吸困難、及び新生物進行）によるものであった。

日本人集団では、治験薬の最終投与から 28 日以内に死亡は認められなかった。

最終投与から 29 日以降の死亡

全体集団で治験薬の最終投与から 29 日以降に死亡した 12 例のうち、11 例（24.4%）が疾患の進行によるものであった。1 例は原因不明であり、死亡に関する記録の提供は治験実施医療機関により拒否された。この被験者は治験薬投与を 1.8 ヵ月間受けた後、疾患の進行のために投与を中止し、最終投与から 220 日後に死亡した。当該被験者の追加データは、表 2.7.4.7-22、第 5.3.5.2.1 項 JZJA Interim CSR Appendix 17 Discontinued Patients、及び第 5.3.5.2.1 項 JZJA Interim CSR Appendix 23 Adverse Event Listing を参照。

日本人集団では、治験薬の最終投与から 29 日以降に 2 例（20.0%）が死亡した。2 例とも、疾患の進行によるものであった。

表 2.5.5-19　死亡の要約

（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set）

	Overall (N=45) n (%)	**Japanese (N=10) n (%)**
Within 28 days of the last dose, n (%)	7 (15.6)	0
Disease progression	3 (6.7)	0
Adverse event	3 (6.7)	0
Other	1 (2.2)[a]	0
More than 28 days after the last dose, n (%)	12 (26.7)	2 (20.0)
Disease progression	11 (24.4)	2 (20.0)
Adverse event	0	0
Other	1 (2.2)	0

Abbreviations: N = number of patients; n = number of patients in the specific category.
[a] Death due to disease progression and blockage of portal vein.
Note: Percentage is calculated based on the number of patients in the column heading as the denominator.
Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Source: Module 5.3.5.2.1 JZJA Interim CSR Table 5.12; 表 2.7.4.7-21

2.5.5.8.2　2023 年 1 月カットオフデータ

Tissue-Agnostic Safety Population の死亡の要約を表 2.5.5-20 に示す。

TEAE による死亡例の一覧は第 5.3.7.3.2 項に、死亡例の症例叙述は第 5.3.5.2.2 項 JZJA CSR Addendum Patient Narratives に示した。

最終投与から 28 日以内の死亡

全体集団では、治験薬の最終投与から 28 日以内に 9 例（16.4%）が死亡した。

- 4 例（7.3%）は疾患の進行によるものであった。
- 4 例（7.3%）は治験担当医師によって治験薬との因果関係がないと判断された TEAE（心停止、誤嚥、呼吸困難、及び新生物進行）によるものであった。

日本人集団では、治験薬の最終投与から 28 日以内に死亡は認められなかった。

最終投与から 29 日以降の死亡

全体集団で治験薬の最終投与から 29 日以降に死亡した 21 例のうち、20 例（36.4%）が疾患の進行によるものであった。1 例は原因不明であり、第 2.5.5.8.1 項に記述した被験者と同一である。

日本人集団では、治験薬の最終投与から 29 日以降に 6 例（54.5%）が死亡した。6 例とも、疾患の進行によるものであった。

表 2.5.5-20　死亡の要約

（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set）

	Overall (N=55) n (%)	**Japanese (N=11) n (%)**
Within 28 days of the last dose, n (%)	9 (16.4)	0
Disease progression	4 (7.3)	0
Adverse event	4 (7.3)	0
Other	1 (1.8)[a]	0
More than 28 days after the last dose, n (%)	21 (38.2)	6 (54.5)
Disease progression	20 (36.4)	6 (54.5)
Adverse event	0	0
Other	1 (1.8)	0

Abbreviations: N = number of patients; n = number of patients in the specific category.
[a] Death due to disease progression and blockage of portal vein.
Note: Percentage is calculated based on the number of patients in the column heading as the denominator.
Data cutoff date: 13 January 2023.
Source: Module 5.3.5.2.2 JZJA CSR Addendum Table 8.124 and Table 8.234

2.5.5.9　重篤な有害事象

2.5.5.9.1　20[redacted]年[redacted]月カットオフデータ

Tissue-Agnostic Safety Population で見られた TESAE を、治験薬との因果関係ごとに表 2.5.5-21 に示す。

重篤な有害事象の一覧は第 5.3.7.3.1 項に、重篤な有害事象の症例叙述は第 5.3.5.2.1 項 JZJA Interim CSR Patient Narratives に示した。

全体集団の 18 例（40.0%）に TESAE が認められた。全体集団で 3 例以上発現した TESAE は認められなかった。2 例（4.4%）で発現した TESAE は以下のとおりであった。いずれも、治験担当医師によって治験薬との因果関係はないと判断された。

- 腹痛
- 悪心
- 発熱
- 嘔吐

すべての TESAE のうち、治験薬との因果関係が否定できないと判断された TESAE は、以下のとおりであった。いずれも 1 例（2.2%）に見られた。

- 薬物性肝障害
- 疲労
- 過敏症

日本人集団では、TESAE は 4 例（40.0%）に認められ、発熱、腹部膿瘍、癌疼痛、及びイレウスが各 1 例（10.0%）であった。いずれも、治験担当医師によって治験薬との因果関係はないと判断された。

表 2.5.5-21　TESAE
（20[redacted] 年 [redacted] 月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set）

Preferred Term	Overall N=45		Japanese N=10	
	All Causality n (%)	Related n (%)	All Causality n (%)	Related n (%)
Patients with treatment-emergent SAEs	18 (40.0)	3 (6.7)	4 (40.0)	0
腹痛	2 (4.4)	0	0	0
悪心	2 (4.4)	0	0	0
発熱	2 (4.4)	0	1 (10.0)	0
嘔吐	2 (4.4)	0	0	0
腹部膿瘍	1 (2.2)	0	1 (10.0)	0
虫垂炎	1 (2.2)	0	0	0
誤嚥	1 (2.2)	0	0	0
菌血症	1 (2.2)	0	0	0
血中ビリルビン増加	1 (2.2)	0	0	0
脳浮腫	1 (2.2)	0	0	0
癌疼痛	1 (2.2)	0	1 (10.0)	0
脳血管発作	1 (2.2)	0	0	0
胆管炎	1 (2.2)	0	0	0
薬物性肝障害	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
呼吸困難	1 (2.2)	0	0	0
疲労	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
痔核	1 (2.2)	0	0	0
過敏症	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
低カリウム血症	1 (2.2)	0	0	0
低ナトリウム血症	1 (2.2)	0	0	0
イレウス	1 (2.2)	0	1 (10.0)	0
胆汁うっ滞性黄疸	1 (2.2)	0	0	0
頚部痛	1 (2.2)	0	0	0
新生物進行	1 (2.2)	0	0	0
腎結石症	1 (2.2)	0	0	0
敗血症	1 (2.2)	0	0	0

Abbreviations: N = number of patients; n = number of patients in the specific category; SAE = serious adverse event.
Note: Table is arranged in decreasing order of treatment-emergent SAEs (all causality) in Overall population.
Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Source: Module 5.3.5.2.1 JZJA Interim CSR Table 5.13; 表 2.7.4.7-23 and 表 2.7.4.7-24

2.5.5.9.2　2023 年 1 月カットオフデータ

Tissue-Agnostic Safety Population で見られた TESAE を、治験薬との因果関係ごとに表 2.5.5-22 に示す。

重篤な有害事象の一覧は第 5.3.7.3.2 項に、重篤な有害事象の症例叙述は第 5.3.5.2.2 項 JZJA CSR Addendum Patient Narratives に示した。

全体集団の 26 例（47.3%）に TESAE が認められた。全体集団で 3 例以上発現した TESAE は認められなかった。2 例（3.6%）で発現した TESAE は以下のとおりであった。いずれも、治験担当医師によって治験薬との因果関係はないと判断された。

- 腹痛
- イレウス
- 悪心
- 肺塞栓症
- 発熱
- 敗血症
- 嘔吐

すべての TESAE のうち、治験薬との因果関係が否定できないと判断された TESAE は、以下のとおりであった。いずれも 1 例（1.8%）に見られた。

- 下痢
- 薬物性肝障害
- 疲労
- 過敏症

日本人集団では、TESAE は 5 例（45.5%）に認められ、イレウス、発熱、腹部膿瘍、癌疼痛、及び意識レベルの低下が各 1 例（10.0%）であった。いずれも、治験担当医師によって治験薬との因果関係はないと判断された。

表 2.5.5-22　TESAE

（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set）

Preferred Term	Overall N=55		Japanese N=11	
	All Causality n (%)	Related n (%)	All Causality n (%)	Related n (%)
Patients with treatment-emergent SAEs	26 (47.3)	4 (7.3)	5 (45.5)	0
腹痛	2 (3.6)	0	0	0
イレウス	2 (3.6)	0	1 (9.1)	0
悪心	2 (3.6)	0	0	0
肺塞栓症	2 (3.6)	0	0	0
発熱	2 (3.6)	0	1 (9.1)	0
敗血症	2 (3.6)	0	0	0
嘔吐	2 (3.6)	0	0	0
腹部膿瘍	1 (1.8)	0	1 (9.1)	0
虫垂炎	1 (1.8)	0	0	0
誤嚥	1 (1.8)	0	0	0
菌血症	1 (1.8)	0	0	0
脳膿瘍	1 (1.8)	0	0	0
脳浮腫	1 (1.8)	0	0	0
癌疼痛	1 (1.8)	0	1 (9.1)	0
心停止	1 (1.8)	0	0	0
蜂巣炎	1 (1.8)	0	0	0
脳血管発作	1 (1.8)	0	0	0
胆管炎	1 (1.8)	0	0	0
医療機器関連合併症	1 (1.8)	0	0	0
意識レベルの低下	1 (1.8)	0	1 (9.1)	0
医療機器位置異常	1 (1.8)	0	0	0
下痢	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0
薬物性肝障害	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0
呼吸困難	1 (1.8)	0	0	0
疲労	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0
痔核	1 (1.8)	0	0	0
頭痛	1 (1.8)	0	0	0
過敏症	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0
低カリウム血症	1 (1.8)	0	0	0
低ナトリウム血症	1 (1.8)	0	0	0
胆汁うっ滞性黄疸	1 (1.8)	0	0	0
白血球増加症	1 (1.8)	0	0	0
頚部痛	1 (1.8)	0	0	0
新生物進行	1 (1.8)	0	0	0
腎結石症	1 (1.8)	0	0	0
末梢性浮腫	1 (1.8)	0	0	0
網膜静脈血栓症	1 (1.8)	0	0	0
セロトニン症候群	1 (1.8)	0	0	0

Abbreviations: N = number of patients; n = number of patients in the specific category; SAE = serious adverse event.

Note: Table is arranged in decreasing order of treatment-emergent SAEs (all causality) in Overall population.

Data cutoff date: 13 January 2023.

Source: Module 5.3.5.2.2 JZJA CSR Addendum Table 8.125, Table 8.126, Table 8.235, and Table 8.236

2.5.5.10 治験薬の投与中止及び投与変更

治験実施計画書で規定する必要な治験薬の減量に加え、治験担当医師の判断で治験薬の休薬及び減量が可能であった。

すべての投与変更及び投与中止は、PT に基づき報告された。

2.5.5.10.1 治験薬の投与中止に至った TEAE

2.5.5.10.1.1 20[redacted]年[redacted]月カットオフデータ

Tissue-Agnostic Safety Population の治験薬の投与中止に至った TEAE の要約を、治験薬との因果関係ごとに表 2.5.5-23 に示す。

全体集団の 4 例（8.9%）に治験薬の投与中止に至る TEAE が発現した。このうち 1 例（2.2%）に以下の TEAE が同時に発現した。いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加
- 血中ビリルビン増加
- 薬物性肝障害

この 1 例以外の 3 例に見られた治験薬の投与中止に至る TEAE は、誤嚥、呼吸困難、胆汁うっ滞性黄疸、及び頚部痛であった。誤嚥と頚部痛は同一の被験者に見られた。いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係はないと判断された。

日本人集団では、治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

表 2.5.5-23 治験薬の投与中止に至った TEAE（全グレード）
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set）

	Overall N=45		**Japanese N=10**	
	All Causality, n (%)	**Related, n (%)**	**All Causality, n (%)**	**Related, n (%)**
Patients with TEAEs leading to drug discontinuation	**4 (8.9)**	**1 (2.2)**	**0**	**0**
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
血中ビリルビン増加	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
薬物性肝障害	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
誤嚥	1 (2.2)	0	0	0
呼吸困難	1 (2.2)	0	0	0
胆汁うっ滞性黄疸	1 (2.2)	0	0	0
頚部痛	1 (2.2)	0	0	0

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients in the safety population; n = number of patients in the specific category; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Notes:

- Percentage is calculated based on the number of patients in the column heading as the denominator.
- TEAEs are defined as adverse events that start on or after the first administration of selpercatinib.
- Patients are counted once within each Preferred Term.

- Reported adverse event terms were coded using MedDRA (version 21.0).
- Adverse events are sorted in descending frequency based on all causality in the **Tissue-Agnostic Safety Population (Overall)**.
- All discontinuations are reported based on Preferred Terms, not composite terms.

Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Source: Module 5.3.5.2.1 JZJA Interim CSR Table 8.65 and Table 8.66; 表 2.7.4.7-25 and 表 2.7.4.7-26

2.5.5.10.1.2　2023 年 1 月カットオフデータ

Tissue-Agnostic Safety Population の治験薬の投与中止に至った TEAE の要約を、治験薬との因果関係ごとに表 2.5.5-24 に示す。

全体集団の 6 例（10.9%）に治験薬の投与中止に至る TEAE が発現した。このうち 1 例（1.8%）に以下の TEAE が同時に発現した。いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加
- 血中ビリルビン増加
- 薬物性肝障害

この 1 例以外の 5 例に見られた治験薬の投与中止に至る TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、脳膿瘍、呼吸困難、胆汁うっ滞性黄疸、及び頚部痛であった。このうち、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加のみであった。

日本人集団では、治験薬の投与中止に至った TEAE は 1 例（9.1%）に認められ、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加であった。この事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

表 2.5.5-24　治験薬の投与中止に至った TEAE（全グレード）
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set）

	Overall N=55		**Japanese N=11**	
	All Causality, n (%)	**Related, n (%)**	**All Causality, n (%)**	**Related, n (%)**
Patients with TEAEs leading to drug discontinuation	**6 (10.9)**	**2 (3.6)**	**1 (9.1)**	**1 (9.1)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.6)	2 (3.6)	1 (9.1)	1 (9.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0
血中ビリルビン増加	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0
脳膿瘍	1 (1.8)	0	0	0
薬物性肝障害	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0
呼吸困難	1 (1.8)	0	0	0
胆汁うっ滞性黄疸	1 (1.8)	0	0	0
頚部痛	1 (1.8)	0	0	0

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients in the safety population; n = number of patients in the specific category; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Notes:

- Percentage is calculated based on the number of patients in the column heading as the denominator.
- TEAEs are defined as adverse events that start on or after the first administration of selpercatinib.
- Patients are counted once within each Preferred Term.
- Reported adverse event terms were coded using MedDRA (version 21.0).
- Adverse events are sorted in descending frequency based on all causality in the **Tissue-Agnostic Safety Population (Overall)**.
- All discontinuations are reported based on Preferred Terms, not composite terms.

Data cutoff date: 13 January 2023.
Source: Module 5.3.5.2.2 JZJA CSR Addendum Table 8.133Table 8.134, Table 8.243, and Table 8.244

2.5.5.10.2　治験薬の休薬に至った TEAE

2.5.5.10.2.1　20[redacted]年[redacted]月カットオフデータ

Tissue-Agnostic Safety Population（全体集団）で 2 例以上に見られた、治験薬の休薬に至った TEAE の要約を、治験薬との因果関係ごとに表 2.5.5-25 に示す。

全体集団の 25 例（55.6%）に治験薬の休薬に至る TEAE が発現した。このうち、発現割合の高い事象は以下のとおりであった。

- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加：8 例（17.8%）
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加：7 例（15.6%）
- 腹痛：4 例（8.9%）

治験薬の休薬に至った上記以外の TEAE は、いずれも 3 例以下であった。

治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE は 15 例（33.3%）であった。このうち、発現割合の高い事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（いずれも 6 例、13.3%）であった。

表 2.5.5-25　2 例以上に発現した治験薬の休薬に至った TEAE（全グレード）
（20[redacted] 年 [redacted] 月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set、全体集団）

	Overall N=45	
	All Causality, n (%)	**Related, n (%)**
Patients with TEAEs leading to dose withheld	**25 (55.6)**	**15 (33.3)**
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (17.8)	6 (13.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (15.6)	6 (13.3)
腹痛	4 (8.9)	0
疲労	3 (6.7)	3 (6.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (6.7)	1 (2.2)
血中ビリルビン増加	2 (4.4)	1 (2.2)
低ナトリウム血症	2 (4.4)	0
悪心	2 (4.4)	0
嘔吐	2 (4.4)	0

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients in the safety population; n = number of patients in the specific category; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Notes:
- Percentage is calculated based on the number of patients in the column heading as the denominator.
- TEAEs are defined as adverse events that start on or after the first administration of selpercatinib.
- Patients are counted once within each Preferred Term and within each type of dose modification.
- Reported adverse event terms were coded using MedDRA (version 21.0).
- Adverse events are sorted in descending frequency based on the dose withheld count in the **Tissue-Agnostic Safety Population (Overall)**.
- All dose modifications are reported based on Preferred Terms, not composite terms.

Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Source: Module 5.3.5.2.1 JZJA Interim CSR Table 8.61 and Table 8.62

日本人集団の治験薬の休薬に至った TEAE の要約を、治験薬との因果関係ごとに表 2.5.5-26 に示す。

日本人集団の 8 例（80.0%）に治験薬の休薬に至る TEAE が発現した。このうち、2 例（20.0%）に発現した事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加のみであり、その他の TEAE は、いずれも 1 例の発現であった。

治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE は 6 例（60.0%）であった。このうち、2例（20.0%）に発現した事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加のみであり、その他の TEAE は、いずれも 1 例の発現であった。

表 2.5.5-26　治験薬の休薬に至った TEAE（全グレード）
（20[redacted] 年 [redacted] 月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set、日本人集団）

	Japanese N=10	
	All Causality n (%)	**Related n (%)**
Patients with TEAEs leading to dose withheld	**8 (80.0)**	**6 (60.0)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (20.0)	2 (20.0)
腹部膿瘍	1 (10.0)	0
肛門の炎症	1 (10.0)	1 (10.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (10.0)	1 (10.0)
慢性腎臓病	1 (10.0)	1 (10.0)
紅斑	1 (10.0)	1 (10.0)
脂肪肝	1 (10.0)	0
イレウス	1 (10.0)	0
肺感染	1 (10.0)	0
粘膜の炎症	1 (10.0)	1 (10.0)
好中球減少症	1 (10.0)	1 (10.0)
蛋白尿	1 (10.0)	1 (10.0)
発熱	1 (10.0)	0
発疹	1 (10.0)	0
口内炎	1 (10.0)	1 (10.0)
血小板減少症	1 (10.0)	1 (10.0)
外陰膣の炎症	1 (10.0)	1 (10.0)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients in the safety population; n = number of patients in the specific category; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Notes:
- Percentage is calculated based on the number of patients in the column heading as the denominator.
- TEAEs are defined as adverse events that start on or after the first administration of selpercatinib.
- Patients are counted once within each Preferred Term and within each type of dose modification.
- Reported adverse event terms were coded using MedDRA (version 21.0).
- Adverse events are sorted in descending frequency based on the dose withheld count in the **Tissue-Agnostic Safety Population (only for Japanese)**.
- All dose modifications are reported based on Preferred Terms, not composite terms.

Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Source: 表 2.7.4.7-27 and 表 2.7.4.7-28

2.5.5.10.2.2　2023 年 1 月カットオフデータ

Tissue-Agnostic Safety Population（全体集団）で 2 例以上に見られた、治験薬の休薬に至った TEAE の要約を、治験薬との因果関係ごとに表 2.5.5-27 に示す。

全体集団の 33 例（60.0%）に治験薬の休薬に至る TEAE が発現した。このうち、発現割合の高い事象は以下のとおりであった。

- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加：9 例（16.4%）
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加：9 例（16.4%）
- 腹痛：4 例（7.3%）

治験薬の休薬に至った上記以外の TEAE は、いずれも 3 例以下であった。

治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE は 20 例（36.4%）であった。このうち、発現割合の高い事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（8 例、14.5%）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（7 例、12.7%）であった。

表 2.5.5-27　2 例以上に発現した治験薬の休薬に至った TEAE（全グレード）
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set、全体集団）

	Overall N=55	
	All Causality, n (%)	**Related, n (%)**
Patients with TEAEs leading to dose withheld	**33 (60.0)**	**20 (36.4)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (16.4)	8 (14.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (16.4)	7 (12.7)
腹痛	4 (7.3)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (5.5)	1 (1.8)
疲労	3 (5.5)	3 (5.5)
血中ビリルビン増加	2 (3.6)	1 (1.8)
コロナウイルス感染	2 (3.6)	0
下痢	2 (3.6)	1 (1.8)
低アルブミン血症	2 (3.6)	0
低カリウム血症	2 (3.6)	0
低ナトリウム血症	2 (3.6)	0
悪心	2 (3.6)	0
末梢性浮腫	2 (3.6)	0
蛋白尿	2 (3.6)	2 (3.6)
発熱	2 (3.6)	1 (1.8)
敗血症	2 (3.6)	0
嘔吐	2 (3.6)	0

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients in the safety population; n = number of patients in the specific category; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Notes:
- Percentage is calculated based on the number of patients in the column heading as the denominator.
- TEAEs are defined as adverse events that start on or after the first administration of selpercatinib.
- Patients are counted once within each Preferred Term and within each type of dose modification.
- Reported adverse event terms were coded using MedDRA (version 21.0).
- Adverse events are sorted in descending frequency based on the dose withheld count in the **Tissue-Agnostic Safety Population**.
- All dose modifications are reported based on Preferred Terms, not composite terms.

Data cutoff date: 13 January 2023.
Source: Module 5.3.5.2.2 JZJA CSR Addendum Table 8.129 and Table 8.130

日本人集団の治験薬の休薬に至った TEAE の要約を、治験薬との因果関係ごとに表 2.5.5-28 に示す。

日本人集団の 9 例（81.8%）に治験薬の休薬に至る TEAE が発現した。このうち、2 例（18.2%）に発現した事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び蛋白尿であり、その他の TEAE は、いずれも 1 例の発現であった。

治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE は 8 例（72.7%）であった。このうち、2例（18.2%）に発現した事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び蛋白尿であり、その他の TEAE は、いずれも 1 例の発現であった。

表 2.5.5-28　治験薬の休薬に至った TEAE（全グレード）
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set、日本人集団）

	Japanese N=11	
	All Causality n (%)	**Related n (%)**
Patients with TEAEs leading to dose withheld	**9 (81.8)**	**8 (72.7)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (18.2)	2 (18.2)
蛋白尿	2 (18.2)	2 (18.2)
腹部膿瘍	1 (9.1)	0
肛門の炎症	1 (9.1)	1 (9.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (9.1)	1 (9.1)
慢性腎臓病	1 (9.1)	1 (9.1)
下痢	1 (9.1)	0
薬物過敏症	1 (9.1)	1 (9.1)
心電図 QT 延長	1 (9.1)	1 (9.1)
紅斑	1 (9.1)	1 (9.1)
脂肪肝	1 (9.1)	0
イレウス	1 (9.1)	0
肺感染	1 (9.1)	0
粘膜の炎症	1 (9.1)	1 (9.1)
好中球減少症	1 (9.1)	1 (9.1)
発熱	1 (9.1)	0
発疹	1 (9.1)	0
口内炎	1 (9.1)	1 (9.1)
血小板減少症	1 (9.1)	1 (9.1)
外陰膣の炎症	1 (9.1)	1 (9.1)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients in the safety population; n = number of patients in the specific category; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Notes:
- Percentage is calculated based on the number of patients in the column heading as the denominator.
- TEAEs are defined as adverse events that start on or after the first administration of selpercatinib.
- Patients are counted once within each Preferred Term and within each type of dose modification.
- Reported adverse event terms were coded using MedDRA (version 21.0).
- Adverse events are sorted in descending frequency based on the dose withheld count in the **Tissue-Agnostic Safety Population (only for Japanese)**.
- All dose modifications are reported based on Preferred Terms, not composite terms.

Data cutoff date: 13 January 2023.
Source: Module 5.3.5.2.2 JZJA CSR Addendum Table 8.239 and Table 8.240

2.5.5.10.3　治験薬の減量に至った TEAE

2.5.5.10.3.1　20[redacted]年[redacted]月カットオフデータ

Tissue-Agnostic Safety Population の治験薬の減量に至った TEAE を、治験薬との因果関係ごとに表 2.5.5-29 に示す。

全体集団の 14 例（31.1%）に治験薬の減量に至る TEAE が発現した。このうち、発現割合の高い事象はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（7例、15.6%）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（6 例、13.3%）であった。

治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE は 12 例（26.7%）であった。このうち、発現割合の高い事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（いずれも 6 例、13.3%）であった。

日本人集団の 5 例（50.0%）に治験薬の減量に至る TEAE が発現した。このうち、2 例（20.0%）に発現した事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加のみであった。

治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE は 4 例（40.0%）であった。このうち、2例（20.0%）に発現した事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加のみであった。

表 2.5.5-29　治験薬の減量に至った TEAE（全グレード）
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set）

	Overall N=45		Japanese N=10	
	All Causality, n (%)	Related, n (%)	All Causality, n (%)	Related, n (%)
Patients with TEAEs leading to dose reduction	**14 (31.1)**	**12 (26.7)**	**5 (50.0)**	**4 (40.0)**
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (15.6)	6 (13.3)	1 (10.0)	1 (10.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (13.3)	6 (13.3)	2 (20.0)	2 (20.0)
疲労	2 (4.4)	2 (4.4)	0	0
肛門の炎症	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (10.0)	1 (10.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
心電図 QT 延長	1 (2.2)	0	1 (10.0)	0
脂肪肝	1 (2.2)	0	1 (10.0)	0
過敏症	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
筋緊張亢進	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
高尿酸血症	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
粘膜の炎症	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (10.0)	1 (10.0)
口内炎	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (10.0)	1 (10.0)
血小板減少症	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (10.0)	1 (10.0)
外陰膣の炎症	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (10.0)	1 (10.0)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients in the safety population; n = number of patients in the specific category; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Notes:

- Percentage is calculated based on the number of patients in the column heading as the denominator.
- TEAEs are defined as adverse events that start on or after the first administration of selpercatinib.
- Patients are counted once within each Preferred Term and within each type of dose modification.
- Reported adverse event terms were coded using MedDRA (version 21.0).
- Adverse events are sorted in descending frequency based on the dose withheld count in the **Tissue-Agnostic Safety Population (Overall)**.
- All dose modifications are reported based on Preferred Terms, not composite terms.

Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].

Source: Module 5.3.5.2 1 JZJA Interim CSR Table 8.63 and Table 8.64; 表 2.7.4.7-29 and 表 2.7.4.7-30

2.5.5.10.3.2　2023 年 1 月カットオフデータ

Tissue-Agnostic Safety Population の治験薬の減量に至った TEAE を、治験薬との因果関係ごとに表 2.5.5-30 に示す。

全体集団の 19 例（34.5%）に治験薬の減量に至る TEAE が発現した。このうち、発現割合の高い TEAE はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（各 8 例、14.5%）であった。

治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE は 17 例（30.9%）であった。このうち、発現割合の高い事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（8 例、14.5%）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（7 例、12.7%）であった。

日本人集団の 7 例（63.6%）に治験薬の減量に至る TEAE が発現した。このうち、2 例（18.2%）に発現した事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加のみであった。

治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE は 6 例（54.5%）であった。このうち、2例（18.2%）に発現した事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加のみであった。

表 2.5.5-30　治験薬の減量に至った TEAE（全グレード）

（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set）

	Overall N=55		Japanese N=11	
	All Causality, n (%)	Related, n (%)	All Causality, n (%)	Related, n (%)
Patients with TEAEs leading to dose reduction	**19 (34.5)**	**17 (30.9)**	**7 (63.6)**	**6 (54.5)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (14.5)	8 (14.5)	2 (18.2)	2 (18.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (14.5)	7 (12.7)	1 (9.1)	1 (9.1)
疲労	2 (3.6)	2 (3.6)	0	0
肛門の炎症	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (9.1)	1 (9.1)
無力症	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0
慢性腎臓病	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (9.1)	1 (9.1)
薬剤過敏症	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (9.1)	1 (9.1)
心電図 QT 延長	1 (1.8)	0	1 (9.1)	0
脂肪肝	1 (1.8)	0	1 (9.1)	0
過敏症	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0
筋緊張亢進	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0
高尿酸血症	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0
粘膜の炎症	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (9.1)	1 (9.1)
発熱	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0
斑状丘疹状皮疹	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0
口内炎	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (9.1)	1 (9.1)
血小板減少症	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (9.1)	1 (9.1)
外陰膣の炎症	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (9.1)	1 (9.1)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients in the safety population; n = number of patients in the specific category; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Notes:

- Percentage is calculated based on the number of patients in the column heading as the denominator.
- TEAEs are defined as adverse events that start on or after the first administration of selpercatinib.
- Patients are counted once within each Preferred Term and within each type of dose modification.

- Reported adverse event terms were coded using MedDRA (version 21.0).
- Adverse events are sorted in descending frequency based on the dose withheld count in the **Tissue-Agnostic Safety Population (Overall)**.
- All dose modifications are reported based on Preferred Terms, not composite terms.

Data cutoff date: 13 January 2023.

Source: Module 5.3.5.2.2 JZJA CSR Addendum Table 8.131, Table 8.132, Table 8.241, and Table 8.242

2.5.5.11　特に注目すべき有害事象

2.5.5.11.1　肝機能障害関連事象

2.5.5.11.1.1　AST/ALT 増加

肝機能障害関連事象の評価は、統合語に基づいて実施した。『AST 増加』には MedDRA PT の「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常」を含めた。『ALT 増加』には MedDRA PT の「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「アラニンアミノトランスフェラーゼ異常」を含めた。

2.5.5.11.1.1.1　20[redacted]年[redacted]月カットオフデータ

Tissue-Agnostic Safety Population の『AST 増加』及び『ALT 増加』の要約を表 2.5.5-31 に示した。

全体集団では、『AST 増加』及び『ALT 増加』が各 17 例（37.8%）及び 19 例（42.2%）に見られた。グレード 3 の『AST 増加』及び『ALT 増加』は、各 6 例（13.3%）及び 7 例（15.6%）に見られた。グレード 4 又はグレード 5 の事象は見られなかった。事象が発現するまでの期間の中央値は、『AST 増加』が 5.3 週間、『ALT 増加』が 4.1 週間であった。

『AST 増加』及び『ALT 増加』により、各 8 例（17.8%）及び 7 例（15.6%）が治験薬の休薬に至り、7 例（15.6%）及び 6 例（13.3%）が治験薬の減量に至った。治験薬の投与中止に至ったのはいずれも 1 例のみであった。

日本人集団では、『AST 増加』及び『ALT 増加』はいずれも 3 例（30.0%）に見られた。グレード 3 の事象は、『ALT 増加』が 2 例（20.0%）に見られたが、『AST 増加』は見られなかった。グレード 4 又はグレード 5 の事象は見られなかった。事象が発現するまでの期間の中央値は、『AST 増加』及び『ALT 増加』のいずれも 2.1 週間であった。

『AST 増加』及び『ALT 増加』により、各 1 例（10.0%）及び 2 例（20.0%）が治験薬の休薬及び減量に至った。治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。

表 2.5.5-31　『AST 増加』及び『ALT 増加』の要約
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set）

	Overall N=45		**Japanese N=10**	
	AST Increased	***ALT Increased***	***AST Increased***	***ALT Increased***
Number of patients with TEAE, n (%)				
Any grade	17 (37.8)	19 (42.2)	3 (30.0)	3 (30.0)
Grade 1	6 (13.3)	6 (13.3)	1 (10.0)	0
Grade 2	5 (11.1)	6 (13.3)	2 (20.0)	1 (10.0)
Grade 3	6 (13.3)	7 (15.6)	0	2 (20.0)
Grade 4	0	0	0	0
Grade 5	0	0	0	0
Number of patients with study drug–related TEAE, n (%)	13 (28.9)	15 (33.3)	3 (30.0)	3 (30.0)
Number of patients with TE-SAE, n (%)	0	0	0	0
Number of patients with study drug–related treatment-emergent TE-SAE, n (%)	0	0	0	0
Number of patients with, n (%)				
TEAEs leading to dose withheld	8 (17.8)	7 (15.6)	1 (10.0)	2 (20.0)
TEAEs leading to dose reduction	7 (15.6)	6 (13.3)	1 (10.0)	2 (20.0)
TEAEs leading to drug discontinuation	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
Time to first onset of TEAE (weeks)				
n	17	19	3	3
Mean (standard deviation)	13.7 (19.05)	9.2 (12.80)	10.9 (15.30)	10.9 (15.30)
Median	5.3	4.1	2.1	2.1
Minimum, maximum	2.1, 67.0	0.1, 54.0	2.1, 28.6	2.1, 28.6

Abbreviations: AE = adverse event; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse events; TE-SAE = treatment-emergent SAE.
Note: Percentage is calculated based on the number of patients in the column header as the denominator.
Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Source: Module 5.3.5.2.1 JZJA Interim CSR Table 5.15; 表 2.7.4.7-31

2.5.5.11.1.1.2　2023 年 1 月カットオフデータ

Tissue-Agnostic Safety Population の『AST 増加』及び『ALT 増加』の要約を表 2.5.5-32 に示した。

全体集団では、『AST 増加』及び『ALT 増加』が各 20 例（36.4%）及び 25 例（45.5%）に見られ、多くはグレード 1 又はグレード 2 であった。グレード 3 の『AST 増加』及び『ALT 増加』は、各 6 例（10.9%）及び 10 例（18.2%）に見られた。グレード 4 又はグレード 5 の事象は見られなかった。事象が発現するまでの期間の中央値は、『AST 増加』が 4.7 週間、『ALT 増加』が 5.3 週間であった。

『AST 増加』及び『ALT 増加』により、いずれも 9 例（16.4%）が治験薬の休薬に至り、8 例（14.5%）が治験薬の減量に至った。治験薬の投与中止に至ったのは、各 1 例（1.8%）及び 2 例（3.6%）であった。

日本人集団では、『AST 増加』及び『ALT 増加』は各 3 例（27.3%）及び 4 例（36.4%）に見られた。グレード 3 の事象は、『ALT 増加』が 3 例（27.3%）に見られたが、『AST 増加』は見られなかった。グレード 4 又はグレード 5 の事象は見られなかった。事象が発現するまでの期間の中央値は、『AST 増加』が 2.1 週間、『ALT 増加』が 15.4 週間であった。

『AST 増加』及び『ALT 増加』により、各 1 例（9.1%）及び 2 例（18.2%）が治験薬の休薬及び減量に至った。治験薬の投与中止に至ったのは『ALT 増加』による 1 例（9.1%）のみであった。

表 2.5.5-32　『AST 増加』及び『ALT 増加』の要約

（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set）

	Overall N=55		**Japanese N=11**	
	AST Increased	***ALT Increased***	***AST Increased***	***ALT Increased***
Number of patients with TEAE, n (%)				
Any grade	20 (36.4)	25 (45.5)	3 (27.3)	4 (36.4)
Grade 1	8 (14.5)	8 (14.5)	1 (9.1)	0
Grade 2	6 (10.9)	7 (12.7)	2 (18.2)	1 (9.1)
Grade 3	6 (10.9)	10 (18.2)	0	3 (27.3)
Grade 4	0	0	0	0
Grade 5	0	0	0	0
Number of patients with study drug–related TEAE, n (%)	15 (27.3)	19 (34.5)	3 (27.3)	4 (36.4)
Number of patients with TE-SAE, n (%)	0	0	0	0
Number of patients with study drug–related treatment-emergent TE-SAE, n (%)	0	0	0	0
Number of patients with, n (%)				
TEAEs leading to dose withheld	9 (16.4)	9 (16.4)	1 (9.1)	2 (18.2)
TEAEs leading to dose reduction	8 (14.5)	8 (14.5)	1 (9.1)	2 (18.2)
TEAEs leading to drug discontinuation	1 (1.8)	2 (3.6)	0	1 (9.1)
Time to first onset of TEAE (weeks)				
n	20	25	3	4
Mean (standard deviation)	12.3 (17.86)	11.6 (17.38)	10.9 (15.30)	27.0 (34.43)
Median	4.7	5.3	2.1	15.4
Minimum, maximum	2.1, 67.0	0.1, 75.1	2.1, 28.6	2.1, 75.1

Abbreviations: AE = adverse event; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse events; TE-SAE = treatment-emergent SAE.

Note: Percentage is calculated based on the number of patients in the column header as the denominator.

Data cutoff date: 13 January 2023.

Source: Module 5.3.5.2.2 JZJA CSR Addendum Table 8.139; 表 2.7.4.7-32

2.5.5.11.1.2　SMQ に基づく薬剤に関連する肝機能障害

肝機能障害関連事象の解析は、薬剤に関連する肝障害 – 包括的検索：MedDRA 標準検索式（standard MedDRA queries：SMQ）に基づいて行った。

2.5.5.11.1.2.1　20[redacted]年[redacted]月カットオフデータ

Tissue-Agnostic Safety Population の薬剤に関連する肝機能障害の要約を表 2.5.5-33 に示す。

全体集団では、26 例（57.8%）にこの SMQ に基づく TEAE が見られた。13 例（28.9%）にグレード 3 の事象が見られ、1 例（2.2%）にグレード 4 の事象が見られた。グレード 5 の事象は見られなかった。事象が発現するまでの期間の中央値は 4.1 週間であった。SMQ に基づく詳細な解析結果は、第 5.3.5.2.1 項 JZJA Interim CSR Table 8.72 を参照。

これらの事象により、13 例（28.9%）の被験者が治験薬の休薬に至り、8 例（17.8%）の被験者が治験薬の減量に至り、2 例（4.4%）の被験者が治験薬の投薬中止に至った。TESAE は 3 例（6.7%）の被験者に見られ、治験薬との因果関係が否定できないと判断された TESAE は 1 例（2.2%）の被験者に見られた（第 5.3.5.2.1 項 JZJA Interim CSR Table 8.72）。

日本人集団では、4 例（40.0%）にこの SMQ に基づく TEAE が見られた。2 例（20.0%）にグレード 3 の事象が見られ、グレード 4 又はグレード 5 の事象は見られなかった。事象が発現するまでの期間の中央値は 3.1 週間であった。SMQ に基づく詳細な解析結果は、表 2.7.4.7-34 を参照。

これらの事象により、各 2 例（20.0%）の被験者が治験薬の休薬及び治験薬の減量に至ったが、治験薬の投薬中止に至った被験者はいなかった。TESAE は見られなかった（表 2.7.4.7-34）。

表 2.5.5-33　SMQ に基づく薬剤に関する肝機能障害の要約
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set）

	Overall N=45		Japanese N=10	
	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)
Drug-related hepatic disorders	26 (57.8)	14 (31.1)	4 (40.0)	2 (20.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	19 (42.2)	7 (15.6)	3 (30.0)	2 (20.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	17 (37.8)	6 (13.3)	3 (30.0)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	8 (17.8)	5 (11.1)	1 (10.0)	0
血中ビリルビン増加	5 (11.1)	2 (4.4)	1 (10.0)	0
低アルブミン血症	2 (4.4)	1 (2.2)	0	0
腹水	2 (4.4)	0	0	0
高ビリルビン血症	2 (4.4)	0	0	0
薬物性肝障害	2 (4.4)	1 (2.2)	1 (10.0)	0
アンモニア増加	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
脂肪肝	1 (2.2)	0	1 (10.0)	0
胆汁うっ滞性黄疸	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; SMQ = Standardised MedDRA Queries.

Notes:

- Adverse events are sorted in descending frequency based on any grade in the **Tissue-Agnostic Safety Population (Overall)**.
- 表 2.7.4.7-33 lists the Preferred Terms within the SMQ.

Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].

Source: Module 5.3.5.2.1 JZJA Interim CSR Table 5.16; 表 2.7.4.7-34 and 表 2.7.4.7-35

2.5.5.11.1.2.2　2023 年 1 月カットオフデータ

Tissue-Agnostic Safety Population の薬剤に関連する肝機能障害の要約を表 2.5.5-34 に示す。

全体集団では、33 例（60.0%）にこの SMQ に基づく TEAE が見られた。16 例（29.1%）にグレード 3 の事象が見られ、2 例（3.6%）にグレード 4 の事象が見られた。グレード 5 の事象は見られなかった。事象が発現するまでの期間の中央値は 4.1 週間であった。SMQ に基づく詳細な解析結果は、第 5.3.5.2.2 項 JZJA CSR Addendum Table 8.140 を参照。

これらの事象により、16 例（29.1%）の被験者が治験薬の休薬に至り、10 例（18.2%）の被験者が治験薬の減量に至り、3 例（5.5%）の被験者が治験薬の投薬中止に至った。TESAE は 2 例（3.6%）の被験者に見られ、治験薬との因果関係が否定できないと判断された TESAE は 1 例（1.8%）の被験者に見られた（第 5.3.5.2.2 項 JZJA CSR Addendum Table 8.140）。

日本人集団では、5 例（45.5%）にこの SMQ に基づく TEAE が見られた。3 例（27.3%）にグレード 3 の事象が見られ、グレード 4 又はグレード 5 の事象は見られなかった。事象が発現するまでの期間の中央値は 4.0 週間であった。SMQ に基づく詳細な解析結果は、第 5.3.5.2.2 項 JZJA CSR Addendum Table 8.249 を参照。

これらの事象により、各 2 例（18.2%）の被験者が治験薬の休薬及び治験薬の減量に至った。治験薬の投薬中止に至ったのは 1 例（9.1%）のみであった。TESAE は見られなかった（第 5.3.5.2.2 項 JZJA CSR Addendum Table 8.249）。

表 2.5.5-34　SMQ に基づく薬剤に関する肝機能障害の要約

（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set）

	Overall N=55		**Japanese N=11**	
	Any Grade n (%)	**Grade ≥3 n (%)**	**Any Grade n (%)**	**Grade ≥3 n (%)**
Drug-related hepatic disorders	33 (60.0)	18 (32.7)	5 (45.5)	3 (27.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	25 (45.5)	10 (18.2)	4 (36.4)	3 (27.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	20 (36.4)	6 (10.9)	3 (27.3)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	11 (20.0)	5 (9.1)	2 (18.2)	0
血中ビリルビン増加	6 (10.9)	2 (3.6)	1 (9.1)	0
低アルブミン血症	4 (7.3)	2 (3.6)	0	0
腹水	4 (7.3)	0	0	0
高ビリルビン血症	2 (3.6)	0	0	0
薬物性肝障害	2 (3.6)	1 (1.8)	1 (9.1)	0
アンモニア増加	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.8)	0	0	0
胃静脈瘤	1 (1.8)	0	0	0
脂肪肝	1 (1.8)	0	1 (9.1)	0
黄疸	1 (1.8)	0	0	0
胆汁うっ滞性黄疸	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0
黄疸眼	1 (1.8)	0	0	0

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; SMQ = Standardised MedDRA Queries.

Notes:

- Adverse events are sorted in descending frequency based on any grade in the **Tissue-Agnostic Safety Population (Overall)**.
- 表 2.7.4.7-33 lists the Preferred Terms within the SMQ.

Data cutoff date: 13 January 2023.

Source: Module 5.3.5.2.2 JZJA CSR Addendum Table 8.140, Table 8.141, Table 8.249, and Table 8.250

2.5.5.11.1.3　Hy's Law に基づく肝細胞損傷

肝機能障害を伴う肝損傷の潜在的なケースについて検討するため、Hy's Law の基準を使用し解析を実施した。

Hy's Law の臨床検査の基準は以下のとおりである。

- 薬剤による肝細胞障害が認められる。ALT 又は AST が対照群（又はベースラインの値）と比較して基準値の 3 倍以上に上昇する。
- 基準値の 3 倍以上の ALT 上昇又は AST 上昇に加え、総血清ビリルビンが基準値の 2 倍以上に上昇し、胆汁うっ滞の初期所見（アルカリホスファターゼ増加）が見られない。
- 他の要因によって説明されない。

2.5.5.11.1.3.1　20[redacted]年[redacted]月カットオフデータ

Tissue-Agnostic Safety Population の Hy's Law の基準に合致する可能性のある被験者の割合を表 2.5.5-35 に要約した。

データカットオフ時点で、全体集団で Hy's Law の臨床検査の基準に合致する可能性のある被験者は確認されなかった。

表 2.5.5-35　Hy's Law の基準に合致する可能性のある被験者の割合
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set）

	Overall N=45 n (%)	**Japanese N=10 n (%)**
Patients with at least 1 post-baseline assessments, n	45	10
ALT ≥3 × ULN	18 (40.0)	5 (50.0)
AST ≥3 × ULN	19 (42.2)	4 (40.0)
ALT or AST ≥3× ULN	23 (51.1)	5 (50.0)
Total bilirubin ≥2 × ULN	7 (15.6)	1 (10.0)
ALP <2 × ULN	39 (86.7)	10 (100.0)
Patients potentially meeting Hy's Law criteria[a]	0	0

Abbreviations: ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; TEAE = treatment-emergent adverse events; ULN = upper limit of normal.

Percentage is calculated using n, the number of patients, with at least 1 postbaseline assessment as the denominator.

[a] Potential Hy's Law case is defined as ALT or AST ≥3 × ULN, total bilirubin >2 × ULN, and ALP <2 × ULN. Each component is met at the same day to be potential Hy's Law case.

Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].

Source: Module 5.3.5.2.1 JZJA Interim CSR Table 5.17; 表 2.7.4.7-36

2.5.5.11.1.3.2　2023 年 1 月カットオフデータ

Tissue-Agnostic Safety Population の Hy's Law の基準に合致する可能性のある被験者の割合を表 2.5.5-36 に要約した。

データカットオフ時点で、全体集団で Hy's Law の臨床検査の基準に合致する可能性のある被験者は確認されなかった。

表 2.5.5-36　Hy's Law の基準に合致する可能性のある被験者の割合
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set）

	Overall N=55 n (%)	**Japanese N=11 n (%)**
Patients with at least 1 post-baseline assessments, n	54	11
ALT ≥3 × ULN	21 (38.9)	5 (45.5)
AST ≥3 × ULN	23 (42.6)	5 (45.5)
ALT or AST ≥3× ULN	27 (50.0)	6 (54.5)
Total bilirubin ≥2 × ULN	7 (13.0)	1 (9.1)
ALP <2 × ULN	48 (88.9)	11 (100.0)
Patients potentially meeting Hy's Law criteria[a]	0	0

Abbreviations: ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; TEAE = treatment-emergent adverse events; ULN = upper limit of normal.

Percentage is calculated using n, the number of patients, with at least 1 postbaseline assessment as the denominator.

[a] Potential Hy's Law case is defined as ALT or AST ≥3 × ULN, total bilirubin >2 × ULN, and ALP <2 × ULN. Each component is met at the same day to be potential Hy's Law case.

Data cutoff date: 13 January 2023.

Source: Module 5.3.5.2.2 JZJA CSR Addendum Table 8.142 and Table 8.251

2.5.5.11.2　QT 間隔延長関連事象

QT 間隔延長関連事象の評価は、統合語に基づいて実施した。評価には MedDRA PT の「心電図 QT 延長」及び「心電図 QT 間隔異常」を含めた。

2.5.5.11.2.1　20[redacted]年[redacted]月カットオフデータ

Tissue-Agnostic Safety Population の QT 間隔延長関連事象の要約を表 2.5.5-37 に示す。

全体集団では、QT 間隔延長関連事象は 7 例（15.6%）に見られた。ほとんどの事象はグレード 1 又はグレード 2 であり、グレード 4 又はグレード 5 の事象は見られなかった。5 例（11.1%）に治験薬との因果関係が否定できない QT 間隔延長関連事象が見られた。QT 間隔延長関連事象の TESAE は見られなかった。

治験薬の減量に至った QT 間隔延長関連事象は 1 例（2.2%）に見られた。QT 間隔延長関連事象により治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。事象が発現するまでの期間の中央値は 4.4 週間であった。

臨床開発プログラムでは、心室性頻脈、心室細動、又は Torsades de Pointe などの QT 間隔延長関連事象に付随する臨床的に重要な TEAE は認められなかった。

日本人集団では、QT 間隔延長関連事象は 1 例（10.0%）に見られ、グレード 3 であった。この事象は重篤ではなく、治験薬との因果関係はないと判断されたが、治験薬の減量に至った。事象が発現するまでの期間は 84.1 週間であった。

表 2.5.5-37　QT 間隔延長関連事象の要約
（20[redacted] 年 [redacted] 月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set）

	Overall N=45	**Japanese N=10**
No. of patients with *QT Prolongation*[a], n (%)		
Any grade	7 (15.6)	1 (10.0)
Grade 1	4 (8.9)	0
Grade 2	2 (4.4)	0
Grade 3	1 (2.2)	1 (10.0)
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
Study drug–related *QT Prolongation*	5 (11.1)	0
Serious AESI of *QT Prolongation*	0	0
Study drug–related serious AESI of *QT Prolongation*	0	0
Number of patients with[b]		
QT Prolongation leading to dose withheld	0	0
QT Prolongation leading to dose reduction	1 (2.2)	1 (10.0)
QT Prolongation leading to dose discontinuation	0	0
Time to first onset of *QT Prolongation* (weeks)		
n	7	1
Mean (SD)	28.7 (43.97)	84.1 (NA)
Median	4.4	84.1
Minimum, Maximum	0.1, 100.9	84.1, 84.1

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; NA = not applicable; SD = standard deviation.
[a] Percentage is calculated based on the number of patients in the column header as the denominator.
[b] Patient could be counted multiple times if several actions were taken.
Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Source: Module 5.3.5.2.1 JZJA Interim CSR Table 5.20; 表 2.7.4.7-37

2.5.5.11.2.2　2023 年 1 月カットオフデータ

Tissue-Agnostic Safety Population の QT 間隔延長関連事象の要約を表 2.5.5-38 に示す。

全体集団では、QT 間隔延長関連事象は 7 例（12.7%）に見られた。ほとんどの事象はグレード 1 又はグレード 2 であった。グレード 3 の事象は 1 例（1.8%）に見られ、グレード 4 又はグレード 5 の事象は見られなかった。6 例（10.9%）に治験薬との因果関係が否定できない QT 間隔延長関連事象が見られた。QT 間隔延長関連事象の TESAE は見られなかった。

治験薬の休薬及び減量に至った QT 間隔延長関連事象は各 1 例（1.8%）に見られた。QT 間隔延長関連事象により治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。事象が発現するまでの期間の中央値は 4.4 週間であった。

臨床開発プログラムでは、心室性頻脈、心室細動、又は Torsades de Pointe などの QT 間隔延長関連事象に付随する臨床的に重要な TEAE は認められなかった。

日本人集団では、QT 間隔延長関連事象は 1 例（9.1%）に見られ、グレード 3 であった。この事象は重篤ではなかったが、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断され、治験薬の休薬及び減量に至った。事象が発現するまでの期間は 84.1 週間であった。

表 2.5.5-38 QT 間隔延長関連事象の要約
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set）

	Overall N=55	**Japanese N=11**
No. of patients with *QT Prolongation*[a], n (%)		
Any grade	7 (12.7)	1 (9.1)
Grade 1	4 (7.3)	0
Grade 2	2 (3.6)	0
Grade 3	1 (1.8)	1 (9.1)
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
Study drug–related *QT Prolongation*	6 (10.9)	1 (9.1)
Serious AESI of *QT Prolongation*	0	0
Study drug–related serious AESI of *QT Prolongation*	0	0
Number of patients with[b]		
QT Prolongation leading to dose withheld	1 (1.8)	1 (9.1)
QT Prolongation leading to dose reduction	1 (1.8)	1 (9.1)
QT Prolongation leading to dose discontinuation	0	0
Time to first onset of *QT Prolongation* (weeks)		
n	7	1
Mean (SD)	28.7 (43.97)	84.1 (NA)
Median	4.4	84.1
Minimum, Maximum	0.1, 100.9	84.1, 84.1

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; NA = not applicable; SD = standard deviation.
[a] Percentage is calculated based on the number of patients in the column header as the denominator.
[b] Patient could be counted multiple times if several actions were taken.
Data cutoff date: 13 January 2023.
Source: Module 5.3.5.2.2 JZJA CSR Addendum Table 8.147 and Table 8.256

2.5.5.11.3 過敏症関連事象

過敏症関連事象の評価は、統合語に基づいて実施した。評価には MedDRA PT の「薬物過敏症」及び「過敏症」を含めた。

2.5.5.11.3.1 20[redacted]年[redacted]月カットオフデータ

Tissue-Agnostic Safety Population の過敏症関連事象の要約を表 2.5.5-39 に示す。

全体集団では、過敏症関連事象は 1 例（2.2%）に見られ、グレード 2 であった。この事象は重篤で治験薬との因果関係が否定できないと判断され、治験薬の休薬及び減量に至った。事象が発現するまでの期間は 1.4 週間であった。

過敏症関連事象の統合語を用いた解析に加えて、過敏症に関連する可能性のある MedDRA PT での広域な解析を実施した（第 5.3.5.2.1 項 JZJA Interim CSR Table 8.78）。この追加解析で新たな安全性シグナルは特定されなかった。

日本人集団では、統合語の解析及び過敏症に関連する可能性のある MedDRA PT での広域な解析（表 2.7.4.7-39）のいずれでも過敏症関連事象は見られなかった。

表 2.5.5-39　過敏症関連事象の要約
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set）

	Overall N=45	**Japanese N=10**
Number of patients with *hypersensitivity*[a], n (%)		
Any grade	1 (2.2)	0
Grade 1	0	0
Grade 2	1 (2.2)	0
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
Drug-related AESI of *Hypersensitivity*	1 (2.2)	0
Serious AESI of *Hypersensitivity*	1 (2.2)	0
Drug-related serious *Hypersensitivity*	1 (2.2)	0
Dose modification due to *Hypersensitivity*[b], n (%)		
Withheld	1 (2.2)	0
Reduction	1 (2.2)	0
Discontinuation	0	0
Time to first onset, weeks		
n	1	0
Mean (SD)	1.4 (NA)	-
Median	1.4	-
Range	1.4, 1.4	-
Outcome of last episode		
Recovered/resolved	1 (2.2)	0
Not recovered/not resolved	0	0

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; NA = not applicable; SD = standard deviation.
[a] Percentage is calculated based on the number of patients in the column header as the denominator.
[b] Patient could be counted multiple times if several actions were taken.
Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Source: Module 5.3.5.2.1 JZJA Interim CSR Table 5.19; 表 2.7.4.7-38 and 表 2.7.4.7-39

2.5.5.11.3.2　2023 年 1 月カットオフデータ

Tissue-Agnostic Safety Population の過敏症関連事象の要約を表 2.5.5-40 に示す。

全体集団では、過敏症関連事象は 2 例（3.6%）に見られ、それぞれグレード 2 及びグレード 3 であった。いずれの事象も、治験担当医師によって治験薬との因果関係が否定できないと判断され、治験薬の休薬及び減量に至った。事象が発現するまでの期間の中央値は 1.6 週間であった。1 例に見られた事象は治験担当医師により重篤と判断された。いずれの事象も転帰は回復であった。

過敏症関連事象の統合語を用いた解析に加えて、過敏症に関連する可能性のある MedDRA PT での広域な解析を実施した（第 5.3.5.2.2 項 JZJA CSR Addendum Table 8.146）。この追加解析で新たな安全性シグナルは特定されなかった。

日本人集団では、過敏症関連事象は 1 例（9.1%）に見られ、グレード 3 であった。この事象は重篤ではなかったが、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断され、治験薬の休薬及び減量に至った。事象が発現するまでの期間は 1.7 週間であった。この事象の転帰は回復であった（第 5.3.5.2.2 項 JZJA CSR Addendum Table 8.255）。

表 2.5.5-40　過敏症関連事象の要約

（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set）

	Overall N=55	**Japanese N=11**
Number of patients with *hypersensitivity*[a], n (%)		
Any grade	2 (3.6)	1 (9.1)
Grade 1	0	0
Grade 2	1 (1.8)	0
Grade 3	1 (1.8)	1 (9.1)
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0
Drug-related AESI of *Hypersensitivity*	2 (3.6)	1 (9.1)
Serious AESI of *Hypersensitivity*	1 (1.8)	0
Drug-related serious *Hypersensitivity*	1 (1.8)	0
Dose modification due to *Hypersensitivity*[b], n (%)		
Withheld	2 (3.6)	1 (9.1)
Reduction	2 (3.6)	1 (9.1)
Discontinuation	0	0
Time to first onset, weeks		
n	2	1
Mean (SD)	1.6 (0.21)	1.7 (NA)
Median	1.6	1.7
Range	1.4, 1.7	1.7, 1.7
Outcome of last episode		
Recovered/resolved	2 (3.6)	1 (9.1)
Not recovered/not resolved	0	0

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; N = number of patients; n = number of patients in the specific category; NA = not applicable; SD = standard deviation.

[a] Percentage is calculated based on the number of patients in the column header as the denominator.

[b] Patient could be counted multiple times if several actions were taken.

Data cutoff date: 13 January 2023.

Source: Module 5.3.5.2.2 JZJA CSR Addendum Table 8.145, Table 8.146, Table 8.254, and Table 8.255

2.5.5.11.4　高血圧関連事象

高血圧関連事象の評価は、統合語に基づいて実施した。評価には MedDRA PT の「高血圧」、「血圧異常」、及び「血圧上昇」を含めた。

2.5.5.11.4.1　20[redacted]年[redacted]月カットオフデータ

Tissue-Agnostic Safety Population の高血圧関連事象の要約を表 2.5.5-41 に示す。

全体集団では、高血圧関連事象（全グレード）は 14 例（31.1%）、グレード 3 の事象は 10 例（22.2%）に見られた。グレード 4 又はグレード 5 の事象は見られなかった。事象が発現するまでの期間の中央値は 2.3 週間であった。

高血圧関連事象（全グレード）は、高血圧の病歴がある 18 例のうち 7 例（38.9%）、高血圧の病歴がない 27 例のうち 7 例（25.9%）に見られた。高血圧の病歴のある被験者は、そうでない被験者と比較して、降圧療法を行った割合も高かった（各 33.3%及び 22.2%）。

高血圧関連事象により、1 例（2.2%）が治験薬の休薬に至ったが、治験薬の減量又は投与中止に至った被験者はいなかった。

日本人集団では、高血圧関連事象（全グレード）は 3 例（30.0%）に見られ、うち 1 例（10.0%）はグレード 3 であった。グレード 4 又はグレード 5 の事象は見られなかった。事象が発現するまでの期間の中央値は 1.1 週間であった。

高血圧関連事象（全グレード）は、高血圧の病歴がある 2 例のうち 1 例（50.0%）、高血圧の病歴がない 8 例のうち 2 例（25.0%）に見られた。高血圧の病歴のある被験者は、そうでない被験者と比較して、降圧療法を行った割合も高かった（各 50.0%及び 25.0%）。

高血圧関連事象により、治験薬の休薬、治験薬の減量、又は投与中止のいずれかに至った被験者はいなかった。

高血圧関連事象の統合語を用いた解析に加えて、高血圧の MedDRA SMQ（狭域）を用いた解析を実施した（第 5.3.5.2.1 項 JZJA Interim CSR Table 8.76［全体集団］、表 2.7.4.7-41［日本人集団］を参照）。この追加解析で新たな安全性シグナルは特定されなかった。

表 2.5.5-41　高血圧関連事象の要約

（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set）

	Overall N=45			**Japanese N=10**		
	Number of Patients with History of Hypertension N=18	**Number of Patients with no History of Hypertension N=27**	**Total N=45**	**Number of Patients with History of Hypertension N=2**	**Number of Patients with no History of Hypertension N=8**	**Total N=10**
Number of patients with AESI of *hypertension*, n (%)						
Any grade	7 (38.9)	7 (25.9)	14 (31.1)	1 (50.0)	2 (25.0)	3 (30.0)
Grade 1	0	1 (3.7)	1 (2.2)	0	0	0
Grade 2	0	3 (11.1)	3 (6.7)	0	2 (25.0)	2 (20.0)
Grade 3	7 (38.9)	3 (11.1)	10 (22.2)	1 (50.0)	0	1 (10.0)
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Grade 5	0	0	0	0	0	0
Drug-related *hypertension*	4 (22.2)	5 (18.5)	9 (20.0)	1 (50.0)	2 (25.0)	3 (30.0)
TE-SAE of *hypertension*	0	0	0	0	0	0
Drug-related TE-SAE of *hypertension*	0	0	0	0	0	0
Number of patients with initiation of antihypertensives, n (%)[a]	6 (33.3)	6 (22.2)	12 (26.7)	1 (50.0)	2 (25.0)	3 (30.0)
Time to first onset of TEAE, weeks						
n	7	7	14	1	2	3
Mean (SD)	20.5 (40.9)	3.7 (3.8)	12.1 (29.2)	0.3 (NA)	1.6 (0.7)	1.2 (0.9)
Median	2.6	2.1	2.3	0.3	1.6	1.1
Range	0.3, 112.6	1.1, 9.3	0.3, 112.6	0.3, 0.3	1.1, 2.1	0.3, 2.1
Dose modification due to *hypertension*, n (%)						
Withheld	1 (5.6)	0	1 (2.2)	0	0	0
Reduction	0	0	0	0	0	0

	Overall N=45			Japanese N=10		
	Number of Patients with History of Hypertension N=18	Number of Patients with no History of Hypertension N=27	Total N=45	Number of Patients with History of Hypertension N=2	Number of Patients with no History of Hypertension N=8	Total N=10
Discontinuation	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: AESI = adverse event(s) of special interest; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients in the safety population; n = number of patients in the specific category; SD = standard deviation; SMQ = Standardized MedDRA Query; TEAE = treatment-emergent adverse event; TE-SAE = treatment-emergent serious adverse event.

[a] The initiation of antihypertensives was defined by the site's reported addition of concomitant new and/or alteration of chronic antihypertensive therapy on or around the time of the hypertensive adverse event.

Note: 表 2.7.4.7-33 lists the Preferred Terms within the SMQ.

Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].

Source: Module 5.3.5.2.1 JZJA Interim CSR Table 5.18; 表 2.7.4.7-40

2.5.5.11.4.2　2023 年 1 月カットオフデータ

Tissue-Agnostic Safety Population の高血圧関連事象の要約を表 2.5.5-42 に示す。

全体集団では、高血圧関連事象（全グレード）は 17 例（30.9%）、グレード 3 の事象は 12 例（21.8%）に見られた。グレード 4 又はグレード 5 の事象は見られなかった。事象が発現するまでの期間の中央値は 2.6 週間であった。

高血圧関連事象（全グレード）は、高血圧の病歴がある 22 例のうち 8 例（36.4%）、高血圧の病歴がない 33 例のうち 9 例（27.3%）に見られた。高血圧の病歴のある被験者は、そうでない被験者と比較して、降圧療法を行った割合も高かった（各 27.3%及び 21.2%）。

高血圧関連事象により、1 例（1.8%）が治験薬の休薬に至ったが、治験薬の減量又は投与中止に至った被験者はいなかった。

日本人集団では、高血圧関連事象（全グレード）は3例（27.3%）に見られ、うち1例（9.1%）はグレード 3 であった。グレード 4 又はグレード 5 の事象は見られなかった。事象が発現するまでの期間の中央値は 1.1 週間であった。

高血圧関連事象（全グレード）は、高血圧の病歴がある 3 例のうち 1 例（33.3%）、高血圧の病歴がない 8 例のうち 2 例（25.0%）に見られた。高血圧の病歴のある被験者は、そうでない被験者と比較して、降圧療法を行った割合も高かった（各 33.3%及び 25.0%）。

高血圧関連事象により、治験薬の休薬、治験薬の減量、又は投与中止のいずれかに至った被験者はいなかった。

高血圧関連事象の統合語を用いた解析に加えて、高血圧の MedDRA SMQ（狭域）を用いた解析を実施した（第 5.3.5.2.2 項 JZJA CSR Addendum Table 8.144［全体集団］、第 5.3.5.2.2 項 JZJA CSR Addendum Table 8.253［日本人集団］を参照）。この追加解析で新たな安全性シグナルは特定されなかった。

表 2.5.5-42　高血圧関連事象の要約

（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set）

	Overall N=55			**Japanese N=11**		
	Number of Patients with History of Hypertension N=22	**Number of Patients with no History of Hypertension N=33**	**Total N=55**	**Number of Patients with History of Hypertension N=3**	**Number of Patients with no History of Hypertension N=8**	**Total N=11**
Number of patients with AESI of *hypertension*, n (%)						
Any grade	8 (36.4)	9 (27.3)	17 (30.9)	1 (33.3)	2 (25.0)	3 (27.3)
Grade 1	0	1 (3.0)	1 (1.8)	0	0	0
Grade 2	0	4 (12.1)	4 (7.3)	0	2 (25.0)	2 (18.2)
Grade 3	8 (36.4)	4 (12.1)	12 (21.8)	1 (33.3)	0	1 (9.1)
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Grade 5	0	0	0	0	0	0
Drug-related *hypertension*	4 (18.2)	5 (15.2)	9 (16.4)	1 (33.3)	2 (25.0)	3 (27.3)
TE-SAE of *hypertension*	0	0	0	0	0	0
Drug-related TE-SAE of *hypertension*	0	0	0	0	0	0
Number of patients with initiation of antihypertensives, n (%)[a]	6 (27.3)	7 (21.2)	13 (23.6)	1 (33.3)	2 (25.0)	3 (27.3)
Time to first onset of TEAE, weeks						
n	8	9	17	1	2	3
Mean (SD)	21.5 (38.0)	30.7 (76.4)	26.4 (59.8)	0.3 (NA)	1.6 (0.7)	1.2 (0.9)
Median	6.7	2.1	2.6	0.3	1.6	1.1
Range	0.3, 112.6	1.1, 234.0	0.3, 234.0	0.3, 0.3	1.1, 2.1	0.3, 2.1
Dose modification due to *hypertension*, n (%)						
Withheld	1 (4.5)	0	1 (1.8)	0	0	0
Reduction	0	0	0	0	0	0
Discontinuation	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: AESI = adverse event(s) of special interest; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients in the safety population; n = number of patients in the specific category; SD = standard deviation; SMQ = Standardized MedDRA Query; TEAE = treatment-emergent adverse event; TE-SAE = treatment-emergent serious adverse event.

[a] The initiation of antihypertensives was defined by the site's reported addition of concomitant new and/or alteration of chronic antihypertensive therapy on or around the time of the hypertensive adverse event.

Note: 表 2.7.4.7-33 lists the Preferred Terms within the SMQ.

Data cutoff date: 13 January 2023.

Source: Module 5.3.5.2.2 JZJA CSR Addendum Table 8.143, and Table 8.252

2.5.5.11.5　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、間質性肺疾患を特に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。

20[redacted] 年 [redacted] 月カットオフデータ及び 2023 年 1 月カットオフデータいずれも、**Tissue-Agnostic Safety Population** に間質性肺疾患関連事象は認められなかった（表 2.7.4.7-42 及び表 2.7.4.7-43）。

2.5.5.12　その他の注目すべき事象

2.5.5.12.1　出血

出血の注目すべき事象は、以下の MedDRA SMQ に基づいて要約した。

- 出血関連臨床検査用語 SMQ（狭域）
- 出血関連用語（臨床検査用語を除く）SMQ（狭域）

20[redacted] 年 [redacted] 月カットオフデータでは全体集団の 4 例（8.9%）、2023 年 1 月カットオフデータでは全体集団の 4 例（7.3%）に出血が見られた（表 2.7.4.7-44 及び表 2.7.4.7-45）。いずれも治験薬との因果関係はないと判断された。1 例はグレード 4 で、その他はグレード 3 以下であった。出血による TESAE は認められておらず、いずれの TEAE も投与変更には至らなかった。

日本人集団では、いずれのカットオフデータでも出血は見られなかった（表 2.7.4.7-46 及び表 2.7.4.7-47）。

2.5.5.12.2　骨成長の異常（骨折を含む）

骨成長の異常は小児患者を想定したリスクであり、本申請には該当しない。

2.5.5.12.3　胚・胎児毒性

データカットオフ時点で、17001 試験における妊娠中のセルペルカチニブへの曝露の報告はない。したがって、臨床データはない。妊娠に関する詳細は 2.5.5.17.4 を参照。

2.5.5.12.4　肝機能障害を有する患者における安全性

データカットオフ時点で、17001 試験における肝機能障害を有する患者のセルペルカチニブへの曝露の報告はない。したがって、臨床データはない。

2.5.5.12.5　腫瘍崩壊症候群

TLS の注目すべき事象は、TLS MedDRA SMQ（狭域）に基づいて要約した。

20[redacted] 年 [redacted] 月カットオフデータ及び 2023 年 1 月カットオフデータいずれも、**Tissue-Agnostic Safety Population** では TLS は見られなかった（表 2.7.4.7-48 及び表 2.7.4.7-49）。

2.5.5.12.6　創傷治癒不良

創傷治癒不良の注目すべき事象は、治癒不良に関連している可能性があると特定された MedDRA PT の検索に基づいて要約した。

Tissue-Agnostic Safety Population では創傷治癒不良は認められなかった（表 2.7.4.7-50 及び表 2.7.4.7-51）。

2.5.5.13　個別有害事象の文章による説明

死亡、その他の重篤な有害事象、及び臨床上の重要性から特に注目すべきその他の重大な有害事象を含む個々の被験者に関する叙述は、第 5.3.5.2.1 項 JZJA Interim CSR Patient Narratives 及び第 5.3.5.2.2 項 JZJA CSR Addendum Patient Narratives を参照。

2.5.5.14　臨床検査値の評価

2.5.5.14.1　血液学的検査

2.5.5.14.1.1　20[redacted]年[redacted]月カットオフデータ

Tissue-Agnostic Safety Population の血液学的検査の解析結果を表 2.5.5-43 に示す。

全体集団での結果は以下のとおりであった。

- 特に発現割合の高い血液学的検査値の異常変動は、リンパ球数減少（51.2%）と白血球数減少（42.2%）であった。
- 発現割合が 5%以上のグレード 3 の異常変動は、リンパ球数減少（14.0%）のみであった。他のすべてのグレード 3 の異常変動は、発現割合が 5%未満であった。
- グレード 4 の異常変動は見られなかった。

Tissue-Agnostic Safety Population で高い発現割合で見られた血液学的検査値の異常変動は、セルペルカチニブ投与で報告されている副作用と一致する。

表 2.5.5-43　血液学的検査値の異常変動の要約

（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set）

	N[a]	All Grades n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 3/4 n (%)
Overall (Total=45)							
Lymphocyte count decreased	43	22 (51.2)	2 (4.7)	14 (32.6)	6 (14.0)	0	6 (14.0)
Hemoglobin decreased	45	11 (24.4)	3 (6.7)	6 (13.3)	2 (4.4)	0	2 (4.4)
Neutrophil count decreased	45	9 (20.0)	3 (6.7)	4 (8.9)	2 (4.4)	0	2 (4.4)
Platelets decreased	45	16 (35.6)	10 (22.2)	6 (13.3)	0	0	0
WBC count decreased	45	19 (42.2)	11 (24.4)	8 (17.8)	0	0	0

Abbreviations: N = number of patients; n = number of patients in specific category; WBC = white blood cell.

[a] Percentage is calculated based on the number of patients in the corresponding safety analysis set (N) with baseline assessment and at least one post-baseline assessment as the denominator.

Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].

Source: Module 5.3.5.2.1 JZJA Interim CSR Table 5.21

2.5.5.14.1.2　2023 年 1 月カットオフデータ

Tissue-Agnostic Safety Population の血液学的検査の解析結果を表 2.5.5-44 に示す。

全体集団での結果は以下のとおりであった。

- 特に発現割合の高い血液学的検査値の異常変動は、リンパ球数減少（55.8%）と白血球数減少（46.3%）であった。
- 発現割合が 5%以上のグレード 3 の異常変動は、リンパ球数減少（17.3%）のみであった。他のすべてのグレード 3 の異常変動は、発現割合が 5%未満であった。
- グレード 4 の異常変動は見られなかった。

Tissue-Agnostic Safety Population で高い発現割合で見られた血液学的検査値の異常変動は、セルペルカチニブ投与で報告されている副作用と一致する。

表 2.5.5-44　血液学的検査値の異常変動の要約

（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set）

	N[a]	All Grades n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 3/4 n (%)
Overall (Total=55)							
Lymphocyte count decreased	52	29 (55.8)	2 (3.8)	18 (34.6)	9 (17.3)	0	9 (17.3)
Hemoglobin decreased	54	15 (27.8)	4 (7.4)	9 (16.7)	2 (3.7)	0	2 (3.7)
Neutrophil count decreased	54	10 (18.5)	3 (5.6)	5 (9.3)	2 (3.7)	0	2 (3.7)
Platelets decreased	54	20 (37.0)	13 (24.1)	6 (11.1)	1 (1.9)	0	1 (1.9)
WBC count decreased	54	25 (46.3)	16 (29.6)	9 (16.7)	0	0	0

Abbreviations: N = number of patients; n = number of patients in specific category; WBC = white blood cell.

[a] Percentage is calculated based on the number of patients in the corresponding safety analysis set (N) with baseline assessment and at least one post-baseline assessment as the denominator.

Data cutoff date: 13 January 2023.

Source: Module 5.3.5.2.2 JZJA CSR Addendum Table 8.148

2.5.5.14.2　血清生化学的検査

2.5.5.14.2.1　20[redacted]年[redacted]月カットオフデータ

Tissue-Agnostic Safety Population の血清生化学的検査の解析結果を表 2.5.5-45 に示す。

全体集団での結果は以下のとおりであった。

- 特に発現割合の高い血清生化学的検査値の異常変動は、AST 増加（60.0%）、ALT 増加（55.6%）、及び血中アルブミン減少（48.9%）であった。
- 発現割合が 10%以上のグレード 3 の異常変動は、AST 増加（17.8%）と ALT 増加（15.6%）であった。
- 2 例以上に見られたグレード 4 の異常変動は、2 例（4.5%）に見られた総コレステロール増加であった。

表 2.5.5-45　血清生化学的検査値の異常変動の要約
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set）

	N[a]	All Grades n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 3/4 n (%)
Overall (Total=45)							
Aspartate aminotransferase increased	45	27 (60.0)	9 (20.0)	10 (22.2)	8 (17.8)	0	8 (17.8)
Calcium decreased	45	17 (37.8)	10 (22.2)	6 (13.3)	0	1 (2.2)	1 (2.2)
Albumin decreased	45	22 (48.9)	9 (20.0)	10 (22.2)	3 (6.7)	0	3 (6.7)
Alanine aminotransferase increased	45	25 (55.6)	8 (17.8)	10 (22.2)	7 (15.6)	0	7 (15.6)
Glucose increased	45	19 (42.2)	9 (20.0)	6 (13.3)	4 (8.9)	0	4 (8.9)
Creatinine increased[b]	45	9 (20.0)	7 (15.6)	2 (4.4)	0	0	0
Sodium decreased	45	21 (46.7)	17 (37.8)	0	3 (6.7)	1 (2.2)	4 (8.9)
Alkaline phosphatase increased	45	21 (46.7)	10 (22.2)	7 (15.6)	3 (6.7)	1 (2.2)	4 (8.9)
Total cholesterol increased	44	10 (22.7)	6 (13.6)	1 (2.3)	1 (2.3)	2 (4.5)	3 (6.8)
Potassium increased	45	8 (17.8)	5 (11.1)	3 (6.7)	0	0	0
Glucose decreased	45	8 (17.8)	5 (11.1)	3 (6.7)	0	0	0
Magnesium decreased	44	13 (29.5)	12 (27.3)	1 (2.3)	0	0	0
Total bilirubin increased	45	15 (33.3)	7 (15.6)	4 (8.9)	3 (6.7)	1 (2.2)	4 (8.9)
Phosphate decreased	44	10 (22.7)	2 (4.5)	6 (13.6)	2 (4.5)	0	2 (4.5)
Potassium decreased	45	7 (15.6)	5 (11.1)	0	1 (2.2)	1 (2.2)	2 (4.4)

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

[a] Percentage is calculated based on the number of patients in the corresponding safety analysis set (N) with baseline assessment and at least one post-baseline assessment as the denominator.

[b] Toxicity grade assignment based on CTCAE (v5.0).

Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].

Source: Module 5.3.5.2.1 JZJA Interim CSR Table 5.22

2.5.5.14.2.2　2023 年 1 月カットオフデータ

Tissue-Agnostic Safety Population の血清生化学的検査の解析結果を表 2.5.5-46 に示す。

全体集団での結果は以下のとおりであった。

- 特に発現割合の高い血清生化学的検査値の異常変動は、AST 増加（66.7%）、ALT 増加（57.4%）、並びにアルカリホスファターゼ増加、血中アルブミン減少、及び血中ナトリウム減少（いずれも 48.1%）であった。
- 発現割合が 10%以上のグレード 3 の異常変動は、AST 増加と ALT 増加（いずれも 14.8%）であった。
- 2 例以上に見られたグレード 4 の異常変動は、2 例（3.8%）に見られた総コレステロール増加であった。

表 2.5.5-46　血清生化学的検査値の異常変動の要約

（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set）

	N[a]	All Grades n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 3/4 n (%)
Overall (Total=55)							
Alanine aminotransferase increased	54	31 (57.4)	11 (20.4)	12 (22.2)	8 (14.8)	0	8 (14.8)
Aspartate aminotransferase increased	54	36 (66.7)	15 (27.8)	13 (24.1)	8 (14.8)	0	8 (14.8)
Alkaline phosphatase increased	54	26 (48.1)	12 (22.2)	8 (14.8)	5 (9.3)	1 (1.9)	6 (11.1)
Albumin decreased	54	26 (48.1)	10 (18.5)	12 (22.2)	4 (7.4)	0	4 (7.4)
Glucose increased	54	24 (44.4)	12 (22.2)	8 (14.8)	4 (7.4)	0	4 (7.4)
Phosphate decreased	52	13 (25.0)	2 (3.8)	7 (13.5)	4 (7.7)	0	4 (7.7)
Sodium decreased	54	26 (48.1)	22 (40.7)	0	3 (5.6)	1 (1.9)	4 (7.4)
Total bilirubin increased	54	17 (31.5)	8 (14.8)	5 (9.3)	3 (5.6)	1 (1.9)	4 (7.4)
Total cholesterol increased	53	12 (22.6)	8 (15.1)	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (3.8)	3 (5.7)
Calcium decreased	54	20 (37.0)	11 (20.4)	7 (13.0)	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (3.7)
Potassium decreased	54	9 (16.7)	7 (13.0)	0	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (3.7)
Potassium increased	54	11 (20.4)	7 (13.0)	3 (5.6)	1 (1.9)	0	1 (1.9)
Creatinine increased[b]	54	14 (25.9)	8 (14.8)	6 (11.1)	0	0	0
Glucose decreased	54	12 (22.2)	7 (13.0)	5 (9.3)	0	0	0
Magnesium decreased	52	14 (26.9)	12 (23.1)	2 (3.8)	0	0	0

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

[a] Percentage is calculated based on the number of patients in the corresponding safety analysis set (N) with baseline assessment and at least one post-baseline assessment as the denominator.

[b] Toxicity grade assignment based on CTCAE (v5.0).

Data cutoff date: 13 January 2023.

Source: Module 5.3.5.2.2 JZJA CSR Addendum Table 8.169

2.5.5.15　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.5.5.15.1　バイタルサイン

バイタルサインの評価には、心拍数、呼吸数、体温、体重、及び血圧が含まれる。血圧上昇の異常所見は AESI とみなされる（第 2.5.5.11.4 項）。

他の評価では、20[redacted] 年 [redacted] 月カットオフデータ及び 2023 年 1 月カットオフデータいずれも、**Tissue-Agnostic Safety Population** の多くの被験者が最終評価時点でベースラインのグレードを維持していた（第 5.3.5.2.1 項 JZJA Interim CSR Table 8.140 及び第 5.3.5.2.2 項 JZJA CSR Addendum Table 8.208）。

2.5.5.15.2　心電図

QT 間隔延長は AESI と見なされる（第 2.5.5.11.2 項）。

2.5.5.15.2.1　20[redacted] 年 [redacted] 月カットオフデータ

Tissue-Agnostic Safety Population の心電図測定値の要約を表 2.5.5-47 に示す。全体集団の 1 例（2.2%）に、ベースラインから 60 msec を超える QTcF 間隔の増加及び 500 msec を超える QTcF 間隔が認められた。日本人集団では、1 例に 500 msec を超える QTcF 間隔が認められたが、ベースラインから 60 msec を超える QTcF 間隔の増加は見られなかった。

表 2.5.5-47　12 誘導心電図の結果
（20[redacted] 年 [redacted] 月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set）

	Overall N=45	**Japanese N=10**
Absolute maximum postbaseline QTcF result, n (%)		
≤450	25 (55.6)	7 (70.0)
>450-480	16 (35.6)	2 (20.0)
>480-500	3 (6.7)	0
>500	1 (2.2)	1 (10.0)
Total	45 (100.0)	10 (100.0)
Maximum QTcF result postbaseline[a], n (%)		
Increased >30 msec from baseline	31 (68.9)	8 (80.0)
Increased >60 msec from baseline	9 (20.0)	3 (30.0)
Last QTcF result postbaseline[a], n (%)		
Increased >30 msec from baseline	12 (26.7)	2 (20.0)
Increased >60 msec from baseline	1 (2.2)	0

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients in the specific category; QTcF = QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula.
[a] Patients may be counted in more than 1 row.
Notes:
- Percentages are based on the number of patients (n) with baseline assessment and at least 1 postbaseline assessment in the corresponding safety analysis set as the denominator.
- Baseline is defined as the last measurement available prior to the first dose of selpercatinib.

Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Source: Module 5.3.5.2.1 JZJA Interim CSR Table 5.23; 表 2.7.4.7-52 and 表 2.7.4.7-53

2.5.5.15.2.2　2023 年 1 月カットオフデータ

Tissue-Agnostic Safety Population の心電図測定値の要約を表 2.5.5-48 に示す。全体集団の 2 例（3.6%）にベースラインから 60 msec を超える QTcF 間隔の増加、1 例（1.8%）に 500 msec を超える QTcF 間隔が認められた。日本人集団では、ベースラインから 60 msec を超える QTcF 間隔の増加及び 500 msec を超える QTcF 間隔がいずれも 1 例に認められた。

表 2.5.5-48　12 誘導心電図の結果
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set）

	Overall N=55	**Japanese N=11**
Absolute maximum postbaseline QTcF result, n (%)		
≤450	33 (60.0)	8 (72.7)
>450-480	18 (32.7)	2 (18.2)
>480-500	3 (5.5)	0
>500	1 (1.8)	1 (9.1)
Total	55 (100.0)	11 (100.0)
Maximum QTcF result postbaseline[a], n (%)		
Increased >30 msec from baseline	35 (63.6)	8 (72.7)
Increased >60 msec from baseline	8 (14.5)	3 (27.3)
Last QTcF result postbaseline[a], n (%)		
Increased >30 msec from baseline	12 (21.8)	3 (27.3)
Increased >60 msec from baseline	2 (3.6)	1 (9.1)

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients in the specific category; QTcF = QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula.
[a] Patients may be counted in more than 1 row.
Notes:
- Percentages are based on the number of patients (n) with baseline assessment and at least 1 postbaseline assessment in the corresponding safety analysis set as the denominator.
- Baseline is defined as the last measurement available prior to the first dose of selpercatinib.

Data cutoff date: 13 January 2023.
Source: Module 5.3.5.2.2 JZJA CSR Addendum Table 8.210, Table 8.211,Table 8.257, and Table 8.258

2.5.5.16　17001 試験の結果に基づく安全性の結論

20[redacted] 年 [redacted] 月カットオフデータ及び 2023 年 1 月カットオフデータいずれも、**Tissue-Agnostic Safety Population** の全体集団と日本人集団の安全性プロファイルには、臨床的に意味のある違いは認められなかった。また、2023 年 1 月カットオフの安全性の結果は、20[redacted] 年 [redacted] 月カットオフの結果と大きな違いはなく、新たな安全性シグナルは特定されなかった。**Tissue-Agnostic Safety Population** では大腸癌や膵癌などの進行性のがん種が対象であることを鑑みると、セルペルカチニブの既知の安全性プロファイルと大きく異ならず、新たな安全性上の懸念は認められなかった。セルペルカチニブは多くの前治療を使用していた場合でも忍容性が高く、治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象による中止の割合は低かったことから、発現が認められた有害事象は適切なモニタリング、注意喚起及び用量調節で管理可能と考える。

2.5.5.17　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.17.1　内因性要因

20[redacted]年[redacted]月カットオフデータ及び 2023 年 1 月カットオフデータいずれも、各部分集団及び解析対象集団での安全性及び忍容性を評価するため、補足的な解析を実施した。**Tissue-Agnostic Safety Population** の部分集団では数値的な違いが認められるが、各部分集団の被験者数が限られており、これらの違いは臨床的に重要ではないと考える。

部分集団ごとの TEAE の詳細な要約は、以下を参照。

Data cutoff date	[redacted] 20[redacted]		**13 January 2023**	
Subgroup Analysis	**Tissue-Agnostic Safety Population**	**Japanese**	**Tissue-Agnostic Safety Population**	**Japanese**
TEAEs by Age Group	第 5.3.5.2.1 項 JZJA Interim CSR Table 8.148	表 2.7.4.7-54	第 5.3.5.2.2 項 JZJA CSR Addendum Table 8.216	表 2.7.4.7-55
TEAEs by Sex	第 5.3.5.2.1 項 JZJA Interim CSR Table 8.149	表 2.7.4.7-56	第 5.3.5.2.2 項 JZJA CSR Addendum Table 8.217	表 2.7.4.7-57
TEAEs by Race	第 5.3.5.2.1 項 JZJA Interim CSR Table 8.150	－	第 5.3.5.2.2 項 JZJA CSR Addendum Table 8.218	－
TEAEs by Primary Tumor Type	第 5.3.5.2.1 項 JZJA Interim CSR Table 8.151	－	第 5.3.5.2.2 項 JZJA CSR Addendum Table 8.219	－

Abbreviation: TEAE = treatment-emergent adverse event.

2.5.5.17.2　外因性要因

第 2.5.5.17.3 項を参照。

2.5.5.17.3　薬物相互作用

薬物相互作用に関する情報は以前の申請時に報告済み（既提出申請資料［非小細胞肺癌］第 2.7.4 項）であり、本申請で新たに追加する情報はない。

2.5.5.17.4　妊娠及び授乳時の使用

データカットオフ時点で、妊娠中又は授乳中の被験者に対する治験薬の曝露はなかった。

妊娠中の投与により、胎児に影響が及ぶリスクがあることが非臨床データで示唆されている。したがって、妊娠中の女性は臨床試験から除外された。また、治験期間中は妊娠可能な女性及び男性は避妊を必要とした。そのため、ヒトでのデータは存在しない。

母乳中のセルペルカチニブやその代謝物の存在を示すデータ、また、これらを含む母乳を与えられた子供や乳産生への影響に関するデータはない。母乳を与えられた子供に重篤な有害反応が起こる可能性があるため、女性被験者は治験薬投与期間中の授乳を控えるよう指導され、授乳中であった女性は臨床試験から除外された。

2.5.5.17.5　過量投与

17001 試験で計画されたセルペルカチニブの最大用量は 240 mg BID であり、一日あたりの総投与量は 480 mg であった。これは RP2D の 150%の用量であった。健康成人を対象とした臨床薬理試験での最大用量は 720 mg 単回投与であった。

データカットオフ時点で、セルペルカチニブの過量投与に用いる薬剤はない。急性の過量投与が発生した場合は、標準的な対症療法に従うこととした。セルペルカチニブの長期投与による有害な累積的影響のエビデンスは存在しない。

2.5.5.17.6　薬物乱用

セルペルカチニブの乱用又は誤投与に関する情報は得られていない。

2.5.5.17.7　離脱症状及び反跳現象

セルペルカチニブの離脱症状及び反跳現象に関する試験及び解析は実施していない。

2.5.5.17.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

セルペルカチニブの自動車運転、機械操作、又は精神機能の障害に及ぼす影響に関する試験は実施していない。

2.5.5.18　市販後データ

2.5.5.18.1　定期的安全性最新報告（Periodic Safety Update Report：PSUR）／定期的ベネフィット・リスク評価報告（Periodic Benefit-Risk Evaluation Report：PBRER）

PSUR/PBRER（調査単位期間：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を第 5.3.6.1 項に添付する。セルペルカチニブは米国で 2020 年 5 月 8 日に初めて承認され、欧州及び日本などで承認されている。セルペルカチニブは現在、米国で以下の適用を取得している。

- *RET* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌
- *RET* 融合遺伝子陽性の甲状腺癌
- *RET* 遺伝子変異陽性の甲状腺髄様癌
- *RET* 融合遺伝子陽性のその他の固形がん

特定の患者集団と投薬ガイダンスは国によって異なる。セルペルカチニブは 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの累積で、世界で推定[redacted]例に投与された。20[redacted]年[redacted]月から 20[redacted]年[redacted]月までの 6 ヵ月間で得られたデータは、セルペルカチニブの既知の安全性プロファイルと一致しており、セルペルカチニブの安全性情報を更新する必要はないと判断した。

また、重要な潜在的リスクである肝障害、QT 間隔延長による不整脈、及び生殖発生毒性に関して、新たな重要な情報は確認されていない。

全体として、各治療ラインでの奏効率、複数の評価項目間での一貫した有効性、及び副作用は適切な処置により管理可能であることを考慮すると、セルペルカチニブは、承認された適応症に対して単剤で適切に使用する場合、良好なベネフィット・リスクのプロファイルを有すると考える。

2.5.5.18.2　日本における市販後データ

安全性定期報告書（調査単位期間：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を第 5.3.6.2 項に添付する。販売開始から当該調査単位期間終了時までに総合機構に報告した副作用について、既知の安全性プロファイルと異なる所見は認められなかった。医薬品リスク管理計画書に基づく検討の結果、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関する新たな安全性上の懸念は認められず、追加の対応は不要と判断した。当該調査単位期間中に総合機構に報告した研究報告及び措置報告はなかった。

通常のリスク最小化活動として、電子添文及び患者向医薬品ガイドを作成し、情報提供を実施している。追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を作成し、情報提供を実施している。当該調査単位期間中に収集した安全性情報を検討した結果、リスク最小化活動の変更又は追加を必要とする事象は特定されず、新たなリスク最小化活動の実施は不要と判断した。

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 2.5.1.2 項に示した。

2.5.6.1.2　現行の治療

第 2.5.1.3 項に示した。

2.5.6.1.3　ベネフィット

RET 融合遺伝子陽性固形がん患者に対するセルペルカチニブの主なベネフィットは以下のとおりである。（以下、20[redacted]年[redacted]月のカットオフデータについて述べる。2023 年 1 月カットオフと言及しない場合には、20[redacted]年[redacted]月のカットオフデータを指す。）

- 14 のがん種を含む **Tissue-Agnostic Efficacy Population** において臨床的に意義のある奏効率が示された。
- 多くの前治療を使用している場合でも、奏効が持続した。
- 日本人集団と全体集団の結果に大きな違いは認められなかった。

セルペルカチニブは、一連の *RET* 融合遺伝子陽性腫瘍モデルに対して非臨床での活性を示した（第 2.5.1.2 項）。臨床的な抗腫瘍効果は、これまでに評価されたほぼすべての *RET* 融合遺伝子陽性のがん種で見られた。17001 試験には NSCLC 及び TC を除く 14 の *RET* 融合遺伝子陽性のがん種が含まれており、このうち 10 のがん種で奏効が認められた。

Tissue-Agnostic Efficacy Population の奏効率は 43.9%（95% CI：28.5、60.3）であった。CR は 2 例で確認され、16 例は PR であった。主要評価項目である奏効率は、95%信頼区間の下限値が閾値に設定した 20%を超えており、*RET* 融合遺伝子陽性の固形がんに対して臨床的に意義のある有効性が確認された。進行・再発の固形がん患者で奏効が得られることは疾患進行に伴う臨床症状、QoL 等の改善が期待できることが報告されており臨床的に意義があると考えられる（Geels et al. 2000; Sobrero et al. 2008）。

良好な奏効率に加えて、*RET* 融合遺伝子陽性固形がん患者は持続的な奏効を示した。**Tissue-Agnostic Efficacy Population**（追跡期間の中央値は 14.9 ヵ月）では、IRC 判定による DOR の中央値は 24.5 ヵ月であった。12 ヵ月の時点で、IRC 判定で 73.7%の被験者で奏効が続いていた。このような持続的な奏効は、*RET* 融合遺伝子陽性の NSCLC、TC 患者集団でも確認されている。(NSCLC DOR 中央値 NE, 12 ヵ月時点 78.9%, TC DOR 中央値 18.43 ヵ月、12 ヵ月時点 72.9%。既提出申請資料（非小細胞肺癌）第 2.7.3 項表 2.7.3.3-6、既提出申請資料（甲状腺癌、甲状腺髄様癌）第 2.7.3 項表 2.7.3.3-8）。

また、*RET* 融合遺伝子陽性固形がん患者における PFS は中央値 13.24 ヵ月、OS は中央値 18.04 ヵ月であり、いずれも既存の治療選択肢よりも優れた数値を示した（表 2.5.6-1）。

Tissue-Agnostic Efficacy Population に日本人は 9 例含まれ、奏効率は IRC 判定で 77.8%、うち、CR は 1 例で確認された。NSCLC 及び TC を除く固形がんで *RET* 融合遺伝子陽性の 7 がん種が含

まれており、このうち 6 のがん種で奏効が認められた。DOR の中央値は 17.3 ヵ月と日本人においても全体集団と同様に良好な結果が認められた。

2023 年 1 月のカットオフデータでも、上記に述べた全体集団及び日本人集団で奏効率、DOR 等、20[redacted]年[redacted]月のカットオフデータと同等の成績が見られ、上記のベネフィットがカットオフ時期によらず一貫性があることが示された。

ベネフィットに関するエビデンスの強み、限界、及び不確実性

本試験は非無作為化試験として実施した。患者数が多いがん種を対象とした臨床試験では、生存期間の延長等に基づき、確実な有効性を示す必要がある。ただし、遺伝子異常に基づいた希少なサブタイプを対象とする等、科学的根拠に基づいて効果が期待される患者数が著しく少ない場合には、全生存期間に基づく検証的試験の実施が困難であったり、相当の期間を要すると判断される場合も想定され、上記の限りではないとされている（「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について［令和 3 年 3 月 31 日付け薬生薬審発 0331 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知］）。セルペルカチニブの *RET* 融合遺伝子陽性の固形がんに対する臨床開発においては、患者集団が希少であること、比較対象となる標準的な治療法もがん種により異なり設定が難しいことから無作為化試験を実施することは困難であった。本試験の中で、セルペルカチニブの有効性を確認するために、がん種や事前に規定された解析対象集団、治験責任医師と IRC による有効性評価、それぞれについて横断的に評価した。

17001 試験の結果によりセルペルカチニブはがん種横断的に一貫して臨床的に意義があることが示された。14 の横断的ながん種のうち 10 のがん種で奏効を示し、2 例以上で画像により評価可能ながん種すべてで奏効が認められた。また、奏効率、DOR は既存の治療オプションと比べて良好だった（表 2.5.6-1）。

Tissue-Agnostic Efficacy Population で特に患者数の多いがん種は膵癌（11 例）と大腸癌（10 例）であった。いずれのがん種も治療が困難な疾患である。

2 次治療以降に関して、膵癌の場合、膵癌診療ガイドライン 2022 年版（日本膵臓学会・膵癌診療ガイドライン改訂委員会 2022）によると切除不能膵癌に対して 2 次化学療法を行うことが提案されている。1 次治療ゲムシタビン塩酸塩関連レジメン後ではフルオロウラシル + （レボ）ホリナートカルシウム + イリノテカン塩酸塩水和物　リポソーム製剤併用療法、及びフルオロウラシル関連レジメン（FOLFIRINOX 療法、S-1 単独療法含む）が提案されている。1 次治療フルオロウラシル関連レジメン後ではゲムシタビン塩酸塩関連レジメンが提案されている。また、腫瘍遺伝子変異量高スコア（TMB-High）、あるいは MSI-High であればペムブロリズマブ単独療法を行うことが提案されている。しかし、これらの治療法に対する奏効率は低く、これらの推奨されている治療法以外の治療選択肢は非常に限られている（表 2.5.6-1）。セルペルカチニブで観察された ORR（54.5%）は、表 2.5.6-1 に示した 2 次治療の各レジメンや最後の前治療（27.3%、11 例中 3 例）と比較して高く、セルペルカチニブは膵癌において有望な治療選択肢となることが期待できる。

大腸癌の場合、大腸癌治療ガイドライン 2022 年版（大腸癌研究会 2022）において、IV 期で切除不能な進行・再発の大腸癌の患者に対する薬物療法として、2 次治療では 1 次治療のレジメンに応じて、オキサリプラチン又はイリノテカンベースの化学療法 + 血管新生阻害薬、もしくはオ

キサリプラチン又はイリノテカンベースの化学療法 + 抗 EGFR 抗体薬（*RAS* 野生型の場合）が、3 次治療以降はフッ化ピリミジン、オキサリプラチン、イリノテカン、血管新生阻害薬、抗 EGFR 抗体薬（*RAS* 野生型の場合）に不応又は不耐（投与不適を含む）となった場合の後方治療として、レゴラフェニブ、トリフルリジン・チピラシル塩酸塩（FTD/TPI）、FTD/TPI + ベバシズマブが推奨されている。また、MSI-High もしくは dMMR であれば抗 PD-1 抗体薬療法、または抗 PD-1 抗体薬+抗 CTLA-4 抗体薬併用療法が推奨されている。（表 2.5.6-1）。**Tissue-Agnostic Efficacy Population** では、すべての大腸癌患者が 3 次治療以上の治療ラインとしてセルペルカチニブを投与され、ORR は 20%であった。3 次治療以降の治療成績は奏効率が 1%～4%と報告されていることを踏まえると、セルペルカチニブは大腸癌においてもこれらの患者集団に対して有力な治療選択肢になることが期待できる。さらに 2023 年 1 月のカットオフデータでは、奏効率は 30.8% （4/13 例）であり、現状の 2 次治療を鑑みても良好な数値が見られた。また、本試験においては組み入れられた症例数が少ない、あるいは、組み入れられなかったがん種もあるが、非臨床研究から *RET* 融合遺伝子は組織由来に関わらず発がんやがん細胞の増殖に寄与すると考えられ、がん種横断的に *RET* 融合遺伝子陽性の固形がんに対して RET 阻害剤の有効性が期待できることから、これらを含めて *RET* 融合遺伝子陽性の固形がん患者に対する本剤の有効性を評価することは妥当であると考えた。

全体として、個々の固形がんに対するセルペルカチニブの奏効率は、推奨される 2 次治療以降の治療ラインでの奏効率よりも良好であった。推奨される 2 次治療以降の治療ラインでの奏効率は大幅に低下していることから、セルペルカチニブは *RET* 融合遺伝子陽性固形がん患者に対する 2 次治療以上での治療オプションのアンメットニーズを満たすことが示唆された（表 2.5.6-1）。

表 2.5.6-1　17001 試験に登録されたがん種における 2 次治療以降の主なレジメンとセルペルカチニブの有効性比較

がん種	治療ライン	レジメン	N	RR (%)	mPFS (month)	mDoR (month)	mOS (month)	Reference
大腸癌		Selpercatinib	10	20.0	NA	9.43	NA	表 2.5.4-25 (Data cutoff date: [redacted] 20[redacted])
			13	30.8	NA	13.31	NA	表 2.5.4-34 (Data cutoff date: 13 January 2023)
	2L	Irinotecan + Cetuximab	648	16.4	4.0	5.7	10.7	Sobrero et al. 2008
		FOLFIRI + Panitumumab[a]	303	35.0	5.9	NA	14.5	Peeters et al. 2010
		FOLFOX4 + Bevacizumab	286	22.7	7.3	NA	12.9	Giantonio et al. 2007
		FOLFIRI + Ramucirumab	536	13.4	5.7	NA	13.3	Tabernero et al. 2015
		Chemothrapy + Bevacizumab	409	5.4	5.7	NA	11.2	Bennouna et al. 2013
		FOLFIRI + Aflibercept	612	19.8	6.9	NA	13.5	Van Cutsem et al. 2012
	≥2L	FTD/TPI + Bevacizumab	25	4	3.7	NA	11.4	Kuboki et al. 2017
			97	3.1	3.7	NA	9.1	Takahashi et al. 2021
		Regorafenib	505	1.0	1.9	NA	6.4	Grothey et al. 2013
	≥3L	FTD/TPI	534	1.6	2.0	NA	7.1	Mayer et al. 2015
	≥2L (MSI-H/dMMR)	Pembrolizumab	63	33	4.1	NR	NR	Le et al. 2020
		Nivolumab	74	36	14.3	NR	NR	Overman et al. 2017
		Ipilimumab + Nivolumab	119	55	NR	NR	NR	Overman et al. 2018
	≥2L[e] (TMB-H)	Pembrolizumab	102	29	2.1	NR	11.7	Marabelle et al. 2020a
	(HER2+)[b]	Trastuzumab + Pertuzumab	30	30	4.0	12.1	10.1	Nakamura et al. 2021
乳癌		Selpercatinib	2	100	NA	17.28	NA	表 2.5.4-25 (Data cutoff date: [redacted] 20[redacted])
			2	100	NA	17.28	NA	表 2.5.4-34 (Data cutoff date: 13 January 2023)
	≥2L[c] (HER2+)	Trastuzumab deruxtecan	261	79.7	NR	NA	NR	Cortés et al. 2022
	2L	Fluvestrant + Abemaciclib	446	48.1	16.4	NR	46.7	SledgeJr et al. 2017, Sledge Jr et al. 2020
	≥2L	Fluvestrant + Palbociclib	347	19.0	9.5	NA	34.8	Cristofanilli et al. 2016, Cristofanilli et al. 2022
		Everolimus + Exemestane	485	12.6	11.0	NA	31.0	Yardley et al. 2013, Piccart et al. 2014
	2L	Chemotherapy + Bevacizumab	459	39.5	7.2	NA	18.0	Brufsky et al. 2011
			247	21	6.3	8.3	19.7	von Minckwitz et al. 2014, Vrdoljak et al. 2016
	2L	Taxane	103	38.3	5.8	NA	NA	Brufsky et al. 2011

がん種	治療ライン	レジメン	N	RR (%)	mPFS (month)	mDoR (month)	mOS (month)	Reference
	≥2L	Nab-paclitaxel	132	27	4.8[g] (TTP)	NA	13.0	Gradishar et al. 2005
		paclitaxel	136	13	3.7[g] (TTP)	NA	10.7	
	≥2L[d]	S-1	65	23.1	15.6	NA	NE	Yamamoto et al. 2015
		Capecitabine	71	24.0	14.4	NA	NE	Yamamoto et al. 2015
	≥3L	Eriburin	508	12.2	3.7	4.2	13.1	Cortes et al. 2011
膵癌		Selpercatinib	11	54.5	NA	NR	NA	表 2.5.4-25 (Data cutoff date: [redacted] 20[redacted])
			13	53.8	NA	52.14	NA	表 2.5.4-34 (Data cutoff date: 13 January 2023)
	≥2L	5-FU+folinic acid + nanoliposomal irinotecan	117	16.2	3.1	NA	6.1	Wang-Gillam et al. 2016
	2L	mFOLFIRINOX	44	25	4.1	NA	10.3	Kobayashi et al. 2020
			104	10.6	3.9	NA	7.0	Sawada et al. 2020
		Gemcitabine + nab-Paclitaxel	30	13.3	3.8	NA	7.6	Mita et al. 2019
		Gemcitabine + nab-Paclitaxel	57	17.5	5.1	NA	8.8	Portal et al. 2015
		S-1	40	15.0	2.0	NA	4.5	Morizane et al. 2009
	≥2L[e](TMB-H)	Pembrolizumab	102	29	2.1	NR	11.7	Marabelle et al. 2020a
	≥2L (MSI-H/dMMR)		22	18.2	2.1	13.4	4.0	Marabelle et al. 2020b
胆道癌		Selpercatinib	1	100	NA	NR (5.55+)	NA	表 2.5.4-25 (Data cutoff date: [redacted] 20[redacted])
			3	33.3	NA	14.82	NA	表 2.5.4-34 (Data cutoff date: 13 January 2023)
	2L	S-1	40	7.5	2.5	NA	6.8	Suzuki et al. 2013
		S-1	22	22.7	5.4	NA	13.5	Sasaki et al. 2012
	≥2L (MSI-H/dMMR)	Pembrolizumab	22	40.9	4.2	NR	24.3	Marabelle et al. 2020b
肉腫		Selpercatinib	2	50.0	NA	NR (14.88+)	NA	表 2.5.4-25 (Data cutoff date: [redacted] 20[redacted])
			3	33.3	NA	NR (31.44+)	NA	表 2.5.4-34 (Data cutoff date: 13 January 2023)
	≥2L[f]	Trabectedin	37	8	5.6	NA	NR	Kawai et al. 2015
		Pazopanib	246	5.7	4.6	NA	12.5	Van der Graaf et al. 2012

がん種	治療ライン	レジメン	N	RR (%)	mPFS (month)	mDoR (month)	mOS (month)	Reference
		Eriburin	228	4	2.6	NA	13.5	Schöffski et al. 2016
卵巣癌		Selpercatinib	1	100	NA	NR (14.52+)	NA	表 2.5.4-25 (Data cutoff date: [redacted] 20[redacted])
			1	100	NA	NR (28.55+)	NA	表 2.5.4-34 (Data cutoff date: 13 January 2023)
	2L (再発、プラチナ抵抗性)	Topotecan	235	17.0	3.9[g]	NA	13.0[h]	Gordon et al. 2001
		Etoposide	41[i]	26.8	5.7 (PFI)	4.3	10.8	Rose et al. 1998
		Docetaxel	90	28.3	NA	5.4[g]	12.3[h]	Katsumata et al. 2000
		Paclitaxel	164	27.5	4.8	NA	13.1	Omura et al. 2003
		Liposomal Doxorubicin	76	15.7	3.7 (TTP)[h]	NA	12.9[h]	Ferrandina et al. 2008
		Gemcitabine	77	28.6	4.6 (TTP)[h]	NA	11.7[h]	Ferrandina et al. 2008
	≥2L (再発、プラチナ抵抗性)	Gemcitabine	99	6.1	3.6	NA	12.7	Mutch et al. 2007
		Irinotecan	28	28.6	3.9 (TTP)[h]	NA	8	Matsumoto et al. 2006
		Liposomal Doxorubicin	96	8.3	3.1	NA	13.5	Mutch et al. 2007
		Liposomal Doxorubicin + Bevacizumab	62	13.7	5.4	NA	13.7	Poveda et al. 2015
		Topotecan + Bevacizumab	57	17.0	5.8	NA	13.8	Poveda et al. 2015
	2L (再発、プラチナ感受性)	Gemcitabine + Carboplatin + Bevacizumab	242	78.5	12.4	10.4	33.3	Aghajanian et al. 2012
		Paclitaxel + Carboplatin + Bevacizumab	337	78.7	13.8	NA	42.2	Coleman et al. 2017
		Pegylated liposomal doxorubicin + Carboplatin + Bevacizumab	345	NA	13.3	NA	31.9	Pfisterer J et al. 2020
小腸癌		Selpercatinib	1	100	NA	24.54	NA	表 2.5.4-25 (Data cutoff date: [redacted] 20[redacted])
			1	100	NA	24.54	NA	表 2.5.4-34 (Data cutoff date: 13 January 2023)
	≥2L (MSI-H/dMMR)	Pembrolizumab	2	0	NA	NA	NA	Le et al. 2015
			5	80	NA	NA	NA	Le et al. 2017
			19	42.1	9.2	NR	NR	Marabelle et al. 2020b
			8	38	NA	1.9~9.1[i]	NA	Lemery et al. 2017
小細胞肺癌		Selpercatinib	0					表 2.5.4-25 (Data cutoff date: [redacted] 20[redacted])
			1	0	NA	NA	NA	表 2.5.4-34 (Data cutoff date: 13 January 2023)
	2L	Cisplatin + Etoposide + Irinotecan	90	84	5.7	NA	18.2	Goto et al. 2016

がん種	治療ライン	レジメン	N	RR (%)	mPFS (month)	mDoR (month)	mOS (month)	Reference
	(再発、sensitive)	Topotecan	107	24.3	3.1(TTP)[h]	3.3[h]	5.8[h]	von pawel et al. 1999
			151	21.9	3.4(TTP)[h]	5.8[h]	8.1[h]	Eckardt et al. 2007
		Amrubicin	50	44	4.5	5.3	9.2	Jotte et al. 2011
			17	53	3.9	NA	9.9	Inoue et al. 2008
		Carboplatin + Etoposide	81	49	4.7	5.4	7.5	Baize et al. 2020
	2L (再発、refractory)	Amrubicin	82	32.9	3.5	NA	8.9	Murakami et al. 2014
			12	17	2.6	NA	5.3	Inoue et al. 2008
原発不明癌		Selpercatinib	3	33.3	NA	9.23	NA	表 2.5.4-25 (Data cutoff date: [redacted])
			3	33.3	NA	9.23	NA	表 2.5.4-34 (Data cutoff date: 13 January 2023)
	≥2L	Nivolumab	45	22.2	4.0	12.4	15.9	Tanizaki et al. 2022
直腸神経内分泌腫瘍		Selpercatinib	1	0	NA	NA	NA	表 2.5.4-25 (Data cutoff date: [redacted])
			1	0	NA	NA	NA	表 2.5.4-34 (Data cutoff date: 13 January 2023)
	2L	^{177}Lu-Dotatate	101	18	NR	NA	NR	Strosberg et al. 2017
カルチノイド		Selpercatinib	1	100	NA	NR (24.11+)	NA	表 2.5.4-25 (Data cutoff date: [redacted])
			1	100	NA	NR (40.94+)	NA	表 2.5.4-34 (Data cutoff date: 13 January 2023)
	2L	2 次治療以降でガイドラインに記載のあるレジメンは現在のところない。						
肺癌肉腫		Selpercatinib	1	0	NA	NA	NA	表 2.5.4-25 (Data cutoff date: [redacted])
			1	0	NA	NA	NA	表 2.5.4-34 (Data cutoff date: 13 January 2023)
	2L	2 次治療以降でガイドラインに記載のあるレジメンは現在のところない。						
神経内分泌癌		Selpercatinib	0					表 2.5.4-25 (Data cutoff date: [redacted])
			1	100	NA	NR (3.84+)	NA	表 2.5.4-34 (Data cutoff date: 13 January 2023)
	2L	2 次治療以降でガイドラインに記載のあるレジメンは現在のところない。						
唾液腺癌		Selpercatinib	4	50.0	NA	NR	NA	表 2.5.4-25 (Data cutoff date: [redacted])
			4	50.0	NA	21.45	NA	表 2.5.4-34 (Data cutoff date: 13 January 2023)
	2L	2 次治療以降でガイドラインに記載のあるレジメンは現在のところない。						
皮膚癌 (non-		Selpercatinib	1	0	NA	NA	NA	表 2.5.4-25 (Data cutoff date: [redacted])
			2	50.0	NA	NR	NA	表 2.5.4-34 (Data cutoff date: 13 January 2023)

がん種	治療ライン	レジメン	N	RR (%)	mPFS (month)	mDoR (month)	mOS (month)	Reference
melanoma)						(14.82+)		
	2L	2 次治療以降でガイドラインに記載のあるレジメンは現在のところない。						
黄色肉芽腫		Selpercatinib	2	0	NA	NA	NA	表 2.5.4-25 (Data cutoff date: [redacted] 20[redacted])
			2	0	NA	NA	NA	表 2.5.4-34 (Data cutoff date: 13 January 2023)
	2L	2 次治療以降でガイドラインに記載のあるレジメンは現在のところない。						

Abbreviations: dMMR = deficient in DNA mismatch repair; L = line; mDoR =median duration of response; mPFS = median progression-free survival; mOS = median overall survival; MSI-H = high microsatelliteinstability; N = number of patinets; NA = not available; NR = not reached; PFI = progression-free interval; RR = response rate; TMB-H = high tissue tumour mutational burden; TTP = time to tumor progression

a: KRAS 野生型

b: Treatment line were not reported but refractory or intolerant to fluorinated pyrimidine antimetabolites, oxaliplatin, irinotecan, cetuximab, or panitumumab (with or without a treatment history with angiogenic inhibitors such as bevacizumab, ramucirumab and aflibercept, trifluridine-tipiracil combination, and regorafenib)

c: 未治療例 2 例含む

d: S-1、 Capecitabine はそれぞれ化学療法未治療例を 39%、 26%含む

e: 大腸癌、膵癌を含まない。未治療 1 例含む

f: Trabectadin の臨床試験は 22%未治療の患者を含む

g: 1 month = 4.345 weeks として計算

h: 1week = 7days、 1 month = 4.345 weeks として計算

i: プラチナ抵抗性

2.5.6.1.4　リスク

セルペルカチニブの安全性プロファイルは、セルペルカチニブの忍容性が高いことを示している。17001 試験で確認された有害事象は、臨床的に管理可能であり、既存の治療法と異なり、有害事象による治験薬の中止の割合は低かった（**Tissue-Agnostic Safety Population**：8.9%）。**Tissue-Agnostic Safety Population** の患者集団に特有の新たなリスクは特定されなかった。

17001 試験の結果から、セルペルカチニブ投与時の主要リスクとして肝機能障害及び QT 間隔延長について、以下に述べる。その他の主要リスクについて、過敏症は第 2.5.5.11.3 項、高血圧は第 2.5.5.11.4 項、間質性肺疾患は第 2.5.5.11.5 項参照。

2.5.6.1.4.1　肝機能障害

セルペルカチニブ投与により AST 増加及び ALT 増加が見られ、これら事象が肝機能障害を示している可能性があるため、肝機能障害は主要なリスクとみなされる。ALT 増加及び AST 増加は、通常、治験薬の減量又は休薬によって管理可能であり、治験薬の投与中止により回復した。グレード 3 の ALT 増加又は AST 増加が見られた被験者の多くは、投与変更により治験薬投与を継続することが可能であった。

肝機能障害は、日本の添付文書に重大な副作用として記載しており、かつ重要な基本的注意の項では「肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。」と記載し注意喚起を促している。

2.5.6.1.4.2　QT 間隔延長

QT 間隔延長は、より重篤な事象を引き起こしたり、死に至ったりする可能性があるため、主要なリスクとみなされる。17001 試験では、心室性頻脈、心室細動、Torsades de Pointes など、QT 間隔延長に関連する臨床的に重要な TEAE は見られなかった。なお、試験中に QT 間隔延長が見られた重大な心臓病歴を有する患者において、突然死の有害事象が発現したが、この事象は、治験担当医師によって治験薬との因果関係がないと判断された。

20[redacted]年[redacted]月カットオフデータでは、QT 間隔延長（統合語）が 15.6%の被験者で見られ、11.1%は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。2023 年 1 月カットオフデータでは、QT 間隔延長（統合語）が 12.7%の被験者で見られ、10.9%は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。いずれのカットオフデータでも、QT 間隔延長（統合語）のほとんどはグレード 1 又はグレード 2 であり、TE-SAE は見られなかった。QT 間隔延長は、治験薬の休薬又は減量により管理可能であった。QT 延長による治験薬の投与中止はなかった。

QT 間隔延長は、日本の添付文書に重大な副作用として記載しており、かつ重要な基本的注意の項では「QT 間隔延長があらわれることがあるので、本剤の投与開始前には患者の QTc 間隔が 470 msec 以下であることを確認するとともに血清電解質検査（カリウム、マグネシウム等）を行うこと。心電図及び血清電解質検査を投与開始後 1 週間時点及び投与開始後 6 ヵ月間は毎月 1 回行い、以降も必要に応じて行うこと。また、必要に応じて電解質補正を行うこと」と記載し注意喚起を促している。

2.5.6.1.4.3　　リスクの強さ、限界、不確実性

20[redacted]年[redacted]月カットオフデータに基づき、安全性の解析（**Tissue-Agnostic Safety Population**）には、NSCLC 及び TC を除く *RET* 融合遺伝子陽性固形がんの 45 例が含まれた。この集団には 14 のがん種が含まれた。セルペルカチニブの安全性プロファイルは、がん種にかかわらず一貫しており、投与期間が長期に至っても変わらなかった。これは、2023 年 1 月カットオフデータでも同様であった。

分子標的治療薬は副作用が少ないため、セルペルカチニブは化学療法よりもリスクを低減させる可能性がある（Son et al. 2018; Chiorean et al. 2020; Howlader et al. 2020; Sohal et al. 2020）。

2.5.6.1.4.4　　リスク管理

セルペルカチニブの主なリスクと、安全使用のためのその他すべての重要な情報は、添付文書に記載されている。肝機能障害、QT 間隔延長、過敏症、高血圧、及び間質性肺疾患は、日本のリスク管理計画上、重要な特定されたリスクであり、すでに添付文書に記載し注意喚起を促している。

市販後の通常の医薬品安全性監視活動及び企業主導の臨床研究によって、セルペルカチニブの投与を受けている患者の有害事象を継続的にモニタリングし、追加の安全性データを集積する。

2.5.6.1.5　　ベネフィット・リスク評価

RET 融合遺伝子は、がん種に関係なく発癌に寄与する遺伝子異常であると考えられる。17001 試験に登録されている *RET* 融合遺伝子陽性の NSCLC 及び TC 患者で、セルペルカチニブは、疾患の原因となる RET を特異的に阻害することにより、臨床的意義が示されたが、本申請パッケージにより他の *RET* 融合遺伝子陽性固形がんにおいても同様の意義が示された。*RET* 融合遺伝子陽性固形がんで認められた奏効率及びと奏効期間は、現在推奨されている 2 次治療以上の標準治療と比較した場合、十分な臨床的意義があると考えられた。*RET* 融合遺伝子陽性固形がん患者でのセルペルカチニブの有効性は、治療ライン、複数の有効性評価項目、及び部分集団で一貫していた。

セルペルカチニブは、すべてのがん種で良好な忍容性を維持し、主な有害事象は既知のもので、そのほとんどが低グレードで管理可能であり、有害事象による中止はほとんど見られなかった。セルペルカチニブの既知の重要な特定されたリスクは、肝機能障害、QT 間隔延長、過敏症、高血圧、及び間質性肺疾患である。これらのリスクに関してもモニタリングが可能で、休薬や減量などにより管理可能であり、併用薬と支持療法によって対処が可能である。**Tissue-Agnostic Safety Population** では、新たなリスクは確認されなかった。

また、日本人集団でのセルペルカチニブの有効性・安全性は、全体集団と同様であると考えられた。

全体として、これらの高い奏効率、持続的な奏効と高い忍容性、臨床的に管理可能な安全性プロファイルを考慮すると、セルペルカチニブの *RET* 融合遺伝子陽性固形がん患者に対するベネフィットはリスクを上回るものと判断した。

2.5.7　参考文献

[AACR] American Association for Cancer Research. AACR Project GENIE cBioPortal for Cancer Genomics. Accessed August 26, 2021 https://genie.cbioportal.org/

Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(17):2039-45.

Baize N, Monnet I, Greillier L, et al. Carboplatin plus etoposide versus topotecan as second-line treatment for patients with sensitive relapsed small-cell lung cancer: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(9):1224-33.

Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(1):29-37.

Brufsky AM, Hurvitz S, Perez E, et al. RIBBON-2: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating the efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy for second-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(32):4286-93.

Chiorean E, Nandakumar G, Fadelu T, et al. Treatment of patients with late-stage colorectal cancer: ASCO resource-stratified guideline. *JCO Global Oncol.* 2020;6:414-38.

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.

Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(12):731-47.

Cohen MH, Williams GA, Sridhara R, Chen G, Pazdur R. FDA drug approval summary: gefitinib (ZD1839) (Iressa) tablets. *Oncologist*. 2003;8(4):303-6.

Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(6):779-91.

Cortés J, Kim SB, Chung WP, et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(12):1143-54.

Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet*. 2011;377(9769):914-23.

Cristofanilli M, Rugo HS, Im SA, et al. Overall Survival With Palbociclib And Fulvestrant in Women With HR+/HER2- ABC: Updated Exploratory Analyses of PALOMA-3, a Double-Blind, Phase 3 Randomized Study. *Clin Cancer Res*. 2022;28(16):3433-42.

Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(4):425-39.

Davis JL, Vargas SO, Rudzinski ER, et al. Recurrent *RET* gene fusions in paediatric spindle mesenchymal neoplasms. *Histopathology*. 2020;76(7):1032-41.

Drilon A, Hu Z, Lai G, et al. Targeting RET-driven cancers: lessons from evolving preclinical and clinical landscapes. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(3):151-67.

Eckardt JR, von Pawel J, Pujol JL, et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(15):2086-92.

Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47.

Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D, et al. Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(6):890-6.

Garrido P, Siena S, Taylor M et al. Characteristics and survival outcomes of patients with *RET* fusion-positive (*RET*-fp) solid tumours receiving non-RET inhibitor therapy in a real-world setting. Poster presented at: ESMO Congress 2022; September 9-13, 2022; Paris, France.

Geels P, Eisenhauer E, Bezjak A, et al. Palliative effect of chemotherapy: objective tumor response is associated with symptom improvement in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18(12):2395-405.

Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol*. 2007;25(12):1539-44.

Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol*. 2001;19(14):3312-22.

Goto K, Ohe Y, Shibata T, et al. Combined chemotherapy with cisplatin, etoposide, and irinotecan versus topotecan alone as second-line treatment for patients with sensitive relapsed small-cell lung cancer (JCOG0605): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(8):1147-57.

Gozgit JM, Chen TH, Song Y, et al. RET fusions observed in lung and colorectal cancers are sensitive to ponatinib. *Oncotarget*. 2018;9(51):29654-64.

Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(31):7794-803.

Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9863):303-12.

Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review, 1975-2017, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Based on November 2019 SEER data submission, posted to the SEER web site, Accessed April 15, 2020. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017

Huang Q, Schneeberger VE, Luetteke N, et al. Preclinical Modeling of KIF5B-RET Fusion Lung Adenocarcinoma. *Mol Cancer Ther*. 2016;15(10):2521-9.

Inoue A, Sugawara S, Yamazaki K, et al. Randomized phase II trial comparing amrubicin with topotecan in patients with previously treated small-cell lung cancer: North Japan Lung Cancer Study Group Trial 0402. *J Clin Oncol*. 2008;26(33):5401-6.

Ito Y, Okada Y, Sato M, et al. Expression of glial cell line-derived neurotrophic factor family members and their receptors in pancreatic cancers. *Surgery*. 2005;138(4):788-94.

Iwamoto T, Takahashi M, Ito M, et al. Aberrant melanogenesis and melanocytic tumour development in transgenic mice that carry a metallothionein/*ret* fusion gene. *EMBO J*. 1991;10(11):3167-75.

Iwamoto T, Taniguchi M, Wajjwalku W, et al. Neuroblastoma in a transgenic mouse carrying a metallothionein/*ret* fusion gene. *Br J Cancer*. 1993;67(3):504-7.

Jotte R, Conkling P, Reynolds C, et al. Randomized phase II trial of single-agent amrubicin or topotecan as second-line treatment in patients with small-cell lung cancer sensitive to first-line platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2011;29(3):287-93.

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.

Katsumata N, Tsunematsu R, Tanaka K, et al. A phase II trial of docetaxel in platinum pre-treated patients with advanced epithelial ovarian cancer: a Japanese cooperative study. *Ann Oncol*. 2000;11(12):1531-6.

Kawai A, Araki N, Sugiura H, et al. Trabectedin monotherapy after standard chemotherapy versus best supportive care in patients with advanced, translocation-related sarcoma: a randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(4):406-16.

Kobayashi N, Omae K, Horita Y, et al. FOLFIRINOX as second-line chemotherapy for advanced pancreatic cancer: A subset analysis of data from a nationwide multicenter observational study in Japan. *Pancreatology*. 2020;20(7):1519-25.

Kohno T, Tabata J, Nakaoku T. *RET*oma: a cancer subtype with a shared driver oncogene. Carcinogenesis. 2020;41(2):123-9.

Kuboki Y, Nishina T, Shinozaki E, et al. TAS-102 plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies (C-TASK FORCE): an investigator-initiated, open-label, single-arm, multicentre, phase 1/2 study. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1172-81.

Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357(6349):409-13.

Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, et al. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol*. 2020;38(1):11-9.

Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2509-20.

Lemery S, Keegan P, Pazdur R. First FDA Approval Agnostic of Cancer Site - When a Biomarker Defines the Indication. *N Engl J Med*. 2017;377(15):1409-12.

Liu W, Li H, Aerbajinai W, et al. *OLFM4-RET* fusion is an oncogenic driver in small intestine adenocarcinoma. *Oncogene*. 2022;41(1):72-82.

Marabelle A, Fakih M, Lopez J,et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol*. 2020a;21(10):1353-65.

Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol*. 2020b;38(1):1-10.

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.

Matsumoto K, Katsumata N, Yamanaka Y, et al. The safety and efficacy of the weekly dosing of irinotecan for platinum- and taxanes-resistant epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2006;100(2):412-6.

Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(20):1909-19.

Mita N, Iwashita T, Uemura S, et al. Second-Line Gemcitabine Plus Nab-Paclitaxel for Patients with Unresectable Advanced Pancreatic Cancer after First-Line FOLFIRINOX Failure. *J Clin Med*. 2019;8(6):761.

Morizane C, Okusaka T, Furuse J, et al. A phase II study of S-1 in gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009;63(2):313-9.

Murakami H, Yamamoto N, Shibata T, et al. A single-arm confirmatory study of amrubicin therapy in patients with refractory small-cell lung cancer: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0901). *Lung Cancer*. 2014;84(1):67-72.

Mutch DG, Orlando M, Goss T, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(19):2811-8.

Nakamura Y, Okamoto W, Kato T, et al. Circulating tumor DNA-guided treatment with pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial. *Nat Med.* 2021;27(11):1899-903.

[NCCNa] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Biliary Tract Cancers. Version 1.2023. Accessed April 27, 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/btc.pdf

[NCCNb] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Breast Cancer. Version 4.2023. Accessed April 27, 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

[NCCNc] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Cervical Cancer. Version 1.2023. Accessed April 27, 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf

[NCCNd] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Colon Cancer. Version 2.2023. Accessed April 27, 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf

[NCCNe] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Version 2.2023. Accessed April 27, 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf

[NCCNf] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Gastric Cancer. Version 1.2023. Accessed April 27, 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf

[NCCNg] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Head and Neck Cancers. Version 1.2023. Accessed April 27, 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf

[NCCNh] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Hepatocellular Carcinoma. Version 1.2023. Accessed April 27, 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hcc.pdf

[NCCNi] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Histiocytic Neoplasms. Version 1.2022. Accessed April 27, 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/histiocytic_neoplasms.pdf

[NCCNj] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Neuroendocrine and Adrenal Tumors. Version 2.2022. Accessed April 27, 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf

[NCCNk] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 1.2023. Accessed April 27, 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf

[NCCNl] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Pancreatic Adenocarcinoma. Version 2.2023. Accessed July 31, 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf

[NCCNm] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Occult Primary (Cancer of Unknown Primary [CUP]). Version 3.2023. Accessed April 27, 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/occult.pdf

[NCCNn] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Rectal Cancer. Version 2.2023. Accessed April 27, 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf

[NCCNo] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Small Bowel Adenocarcinoma. Version 1.2023. Accessed April 27, 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/small_bowel.pdf

[NCCNp] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Soft Tissue Sarcoma. Version 2.2023. Accessed April 27, 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf

Ohshima Y, Yajima I, Takeda K, et al. c-RET molecule in malignant melanoma from oncogenic RET-carrying transgenic mice and human cell lines. *PLoS ONE*. 2010;5(4):e10279.

Omura GA, Brady MF, Look KY, et al. Phase III trial of paclitaxel at two dose levels, the higher dose accompanied by filgrastim at two dose levels in platinum-pretreated epithelial ovarian cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol*. 2003;21(15):2843-8.

Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(8):773-9.

Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1182-91.

Paratala BS, Chung JH, Williams CB, et al. *RET* rearrangements are actionable alterations in breast cancer. *Nat Commun.* 2018;9(1):4821.

Parimi V, Tolba K, Danziger N, et al. Genomic landscape of 891 *RET* fusions detected across diverse solid tumor types. *NPJ Precis Oncol*. 2023;7(1):10.

Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(31):4706-13.

Pfisterer J, Shannon CM, Baumann K, et al. Bevacizumab and platinum-based combinations for recurrent ovarian cancer: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(5):699-709.

Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2†. *Ann Oncol*. 2014;25(12):2357-62.

Pietrantonio F, Di Nicolantonio F, Schrock AB, et al. *RET* fusions in a small subset of advanced colorectal cancers at risk of being neglected. *Ann Oncol*. 2018;29(6):1394-401.

Portal A, Pernot S, Tougeron D, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic adenocarcinoma after Folfirinox failure: an AGEO prospective multicentre cohort. Br J Cancer. 2015;113(7):989-95.

Portella G, Salvatore D, Botti G, et al. Development of mammary and cutaneous gland tumors in transgenic mice carrying the *RET*/PTC1 oncogene. *Oncogene*. 1996;13(9):2021-6.

Poveda AM, Selle F, Hilpert F, et al. Bevacizumab Combined With Weekly Paclitaxel, Pegylated Liposomal Doxorubicin, or Topotecan in Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: Analysis by Chemotherapy Cohort of the Randomized Phase III AURELIA Trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(32):3836-8.

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.

Rose PG, Blessing JA, Mayer AR, et al. Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1998;16(2):405-10.

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

Santoro M, Moccia M, Federico G, Carlomagno F. RET gene fusions in malignancies of the thyroid and other tissues. *Genes.* 2020;11(4):424.

Sasaki T, Isayama H, Nakai Y, et al. Multicenter phase II study of S-1 monotherapy as second-line chemotherapy for advanced biliary tract cancer refractory to gemcitabine. *Invest New Drugs*. 2012;30(2):708-13.

Sawada M, Kasuga A, Mie T, et al. Modified FOLFIRINOX as a second-line therapy following gemcitabine plus nab-paclitaxel therapy in metastatic pancreatic cancer. *BMC Cancer*. 2020;20(1):449.

Schöffski P, Chawla S, Maki RG, et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387(10028):1629-37.

Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35(25):2875-84.

Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(1):116-24.

Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(14):2311-9.

Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007;448(7153):561-6.

Sohal D, Kennedy E, Cinar P, et al. Metastatic pancreatic cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol.* 2020;38(27):3217-30.

Son E, Panwar A, Mosher C, Lydiatt D. Cancers of the major salivary gland. *J Onc Pract*. 2018;14(2):99-108.

Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of ^{177}Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2017;376(2):125-35.

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.

Suzuki E, Ikeda M, Okusaka T, et al. A multicenter phase II study of S-1 for gemcitabine-refractory biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013;71(5):1141-6.

Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL,et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(5):499-508.

Takahashi T, Yamazaki K, Oki E, et al. Phase II study of trifluridine/tipiracil plus bevacizumab by *RAS* mutation status in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: JFMC51-1702-C7. *ESMO Open*. 2021;6(2):100093.

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

Tanizaki J, Yonemori K, Akiyoshi K, et al. Open-label phase II study of the efficacy of nivolumab for cancer of unknown primary. *Ann Oncol.* 2022;33(2):216-26.

Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol*. 2012;30(28):3499-506.

Van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;379(9829):1879-86.

Von Hoff DD. There are no bad anticancer agents, only bad clinical trial designs--twenty-first Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. *Clin Cancer Res*.1998;4(5):1079-86.

von Minckwitz G, Puglisi F, Cortes J, et al. Bevacizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone as second-line treatment for patients with HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer after first-line treatment with bevacizumab plus chemotherapy (TANIA): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(11):1269-78.

von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17(2):658-67.

Vrdoljak E, Marschner N, Zielinski C, et al. Final results of the TANIA randomised phase III trial of bevacizumab after progression on first-line bevacizumab therapy for HER2-negative locally recurrent/metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2016;27(11):2046-52.

Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2016;387(10018):545-57.

Yamamoto D, Iwase S, Tsubota Y, et al. Randomized study of orally administered fluorinated pyrimidines (capecitabine versus S-1) in women with metastatic or recurrent breast cancer: Japan Breast Cancer Research Network 05 Trial. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015;75(6):1183-9.

Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. *Adv Ther*. 2013;30(10):870-84.

Zeng Q, Cheng Y, Zhu Q, et al. The relationship between overexpression of glial cell-derived neurotrophic factor and its RET receptor with progression and prognosis of human pancreatic cancer. *J Int Med Res*. 2008;36(4):656-64.

[C-CAT] 国立がん研究センター・がんゲノム情報管理センター（C-CAT）. がんゲノム医療とがん遺伝子パネル検査. Accessed May 13, 2023. https://www.ncc.go.jp/jp/c_cat/index.html

大腸癌研究会. 大腸癌治療ガイドライン 2022 年版. 2022.

日本膵臓学会，膵癌診療ガイドライン改訂委員会. 膵癌診療ガイドライン 2022 年版. 2022. Accessed August 17, 2023. http://suizou.org/pdf/pancreatic_cancer_cpg-2022.pdf

付録

付録表 2.5.7-1 *RET* 融合遺伝子陽性が発見されたがん種

Tumor Type	Frequency of Total *RET* Fusion-Positive Patients (%)		
	cBIO N = 257	**C-CAT N = 77**	**JZJA N = 461**
NSCLC	54.5	42.9	78.1
Thyroid	27.6	29.9	12.1
Colorectal	3.9	10.4	2.2
Esophagogastric	2.7	3.9	-[a]
Unknown primary	2.3	1.3	0.7[b]
Breast	1.6	-	0.4
Hepatobiliary	1.2	2.6	0.4[c]
Glioma	1.2	1.3	-
Soft tissue sarcoma	0.8	-	0.7
Histiocytosis	0.8	-	0.4[d]
Miscellaneous brain tumor	0.4	1.3	-
Nerve sheath tumor	0.4	-	-
Small cell lung cancer	0.4	-	-
Salivary gland cancer	0.4	-	0.9[e]
Skin cancer	0.4	1.3	0.4
Bone cancer	0.4	-	-
Prostate cancer	0.4	-	-
Pancreatic cancer	0.4	3.9	2.6
Small intestine	-	-	0.2[f]
Rectal neuroendocrine	-	-	0.2
Ovarian	-	-	0.2
Pulmonary carcinosarcoma	-	-	0.2
Carcinoid, Lung Neuroendocrine	-	1.3	0.2[g]

Abbreviations: cBIO = cBio Cancer Genomics Portal; N = number of participants in the analysis population; NSCLC = non-small cell lung cancer.

[a] 1 patient whom entered JZJA with esophagogastric cancer died prior to receiving treatment with selpercatinib.

[b] Unknown primary and urothelial or renal source suspected.

[c] Cholangiocarcinoma.

[d] Xanthogranuloma - disseminated cutaneous juvenile xanthogranulomatosis.

[e] Salivary gland adenocarcinoma and cancer of parotid gland.

[f] Small bowel adenocarcinoma.

[g] Atypical carcinoid tumor.

Source: cBIO frequencies: Table APP.1.2; C-CAT; JZJA Interim: CSR Table 8.11

付録表 2.5.7-2 GENIE cBioPortal バージョン 10 に基づく *RET* 融合遺伝子陽性の腫瘍タイプ別の発生割合

Tumor Type Subtype	***RET* Population[a] %**	**Tumor Adjusted[b] %**	**95% CI**	***RET* Fusion N**	**Total Patient N**
Overall	100	0.23	0.20, 0.26	257	111,222
Thyroid cancer	27.63	4.33	3.39, 5.40	71	1638
Non-small cell lung cancer	54.47	0.877	0.74, 1.03	140	16,016
Histiocytosis	0.78	0.73	0.07, 2.10	2	275
Miscellaneous brain tumor	0.39	0.43	0.00, 1.70	1	233
Nerve sheath tumor	0.39	0.38	0.00, 1.49	1	266
Esophagogastric cancer	2.72	0.22	0.09, 0.40	7	3255
Stomach adenocarcinoma	1.56	0.51	0.14, 1.15	4	778
Esophagogastric adenocarcinoma	0.39	0.32	0.00, 1.27	1	312
Adenocarcinoma of the gastroesophageal junction	0.39	0.22	0.00, 0.86	1	461
Esophageal adenocarcinoma	0.39	0.10	0.00, 0.38	1	1047
Mature T and NK neoplasms	0.39	0.22	0.00, 0.88	1	449
Cancer of unknown primary	2.33	0.18	0.06, 0.35	6	3357
Small cell lung cancer	0.39	0.15	0.00, 0.61	1	650
Salivary gland cancer	0.39	0.13	0.00, 0.52	1	757
Hepatobiliary cancer	1.17	0.12	0.02, 0.31	3	2404
Skin cancer, non-melanoma	0.39	0.12	0.00, 0.46	1	855
Bone cancer	0.39	0.12	0.00, 0.48	1	826
Colorectal cancer	3.89	0.09	0.04, 0.15	10	11,373
Soft tissue sarcoma	0.78	0.06	0.01, 0.17	2	3394
Glioma	1.17	0.04	0.01, 0.11	3	6994
Breast cancer	1.56	0.03	0.01, 0.07	4	12,393
Prostate cancer	0.39	0.03	0.00, 0.10	1	3946
Pancreatic cancer	0.39	0.02	0.00, 0.08	1	4726

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants per category; NK = natural killer.

[a] Frequency of individual tumor type in the overall *RET* fusion population (n = 257).

[b] Frequency of individual tumor type in the total patient population, which have *RET* fusions.