レットヴィモカプセル 40mg
レットヴィモカプセル 80mg

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 1
2.7.1.1　背景及び概観 1
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 1
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 1

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

初回申請時からの変更はない。詳細は、初回申請時の概要（第 2.7.1.1 項）に示した。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

初回申請時からの変更はない。詳細は、初回申請時の概要（第 2.7.1.2 項）に示した。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

初回申請時からの変更はない。詳細は、初回申請時の概要（第 2.7.1.3 項）に示した。

2.7.1.4 付録

該当なし

レットヴィモカプセル 40mg
レットヴィモカプセル 80mg

2.7.2　臨床薬理試験

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.2　臨床薬理試験 3
2.7.2.1　背景及び概観 3
2.7.2.1.1　臨床薬理プログラムの結論 3
2.7.2.1.1.1　臨床試験用量の設定根拠 3
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 4
2.7.2.2.1　ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 4
2.7.2.2.2　臨床薬理試験 4
2.7.2.2.3　臨床薬理学 6
2.7.2.2.3.1　固形がん患者を対象としたセルペルカチニブの母集団 PK 解析、曝露－反応解析及びシミュレーション 6
2.7.2.2.3.2　Simcyp ベースのモデリングを用いた中程度及び高度の CYP3A4 阻害薬並びに中程度の CYP3A4 誘導薬がセルペルカチニブの PK に及ぼす影響の予測10
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 10
2.7.2.3.1　薬物動態特性の総括 10
2.7.2.3.2　患者での薬物動態 10
2.7.2.3.3　特別な集団（小児）での薬物動態 22
2.7.2.3.4　心臓電気生理学に対する作用 22
2.7.2.3.5　推奨する用法及び用量 22
2.7.2.3.5.1　推奨用法・用量 22
2.7.2.4　特別な試験 22

表目次

表 2.7.2-1　臨床薬理試験の一覧 4
表 2.7.2-2　実施中の臨床試験の一覧 5
表 2.7.2-3　モデル解析の一覧 5
表 2.7.2-4　日本人、中国人、アジア人、及びアジア人以外の定常状態での AUC の要約 8
表 2.7.2-5　日本人、中国人、アジア人、及びアジア人以外の定常状態での C_{max} の要約 9
表 2.7.2-6　17001 試験の NCA 解析の要約 10
表 2.7.2-7　癌患者でのセルペルカチニブの定常状態（サイクル 1、Day 8）における PK パラメータ 12
表 2.7.2-8　癌患者での定常状態（サイクル 1、Day 8）におけるセルペルカチニブの PK パラメータ 17
表 2.7.2-9　癌患者での定常状態（サイクル 1、Day 8）におけるセルペルカチニブの PK パラメータ 19
表 2.7.2-10　癌患者での定常状態（サイクル 1、Day 8）におけるセルペルカチニブ 160 mg BID 投与の PK パラメータ 21

図目次

図 2.7.2-1.　がん種ごとの定常状態の AUC と C_{max} 7
図 2.7.2-2　セルペルカチニブ 160 mg BID 投与時の人種ごとの定常状態の AUC 及び C_{max} .. 8
図 2.7.2-3　用量別のセルペルカチニブの平均血漿中濃度–時間プロファイル（サイクル 1、Day 8）：普通目盛（左）、片対数目盛（右）（すべての患者） 14
図 2.7.2-4　用量で補正した血漿中セルペルカチニブの定常状態における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tau}$ の箱ひげ図（サイクル 1、Day 8）（すべての患者） 15
図 2.7.2-5　セルペルカチニブ 160 mg BID 反復投与時の血漿中セルペルカチニブの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12}$ の箱ひげ図（サイクル 1、Day 8）（アジア人及びアジア人以外） 16
図 2.7.2-6　血漿中セルペルカチニブの定常状態における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tau}$ の箱ひげ図（サイクル 1、Day 8）（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までと 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までのデータの比較） 18
図 2.7.2-7　血漿中セルペルカチニブの定常状態における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ の棒グラフ（サイクル 1、Day 8）（新規に解析したデータと過去に解析したデータの比較） 20
図 2.7.2-8　アジア人患者を除く定常状態におけるセルペルカチニブ 160 mg BID 投与の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ の棒グラフ（サイクル 1、Day 8） 21

略語一覧

略語	定義
AE	有害事象（adverse event）
AESI	特に注意すべき有害事象（adverse event of special interest）
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）
ATP	アデノシン三リン酸（adenosine triphosphate ）
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積（area under the plasma concentration-versus time curve）
AUC_{0-12}	0 時間から 12 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（area under the plasma 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）
$AUC_{ss,0-24}$	定常状態での 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 at steady state through 24 hours
BID	1 日 2 回（bis in die; twice daily）
BSA	体表面積（body surface area）
CI	信頼区間（confidence interval）
CL/F	見かけのクリアランス（apparent oral clearance）
C_{max}	最高血漿中濃度（maximum plasma concentration）
$C_{max(unbound)}$	非結合型の最高血漿中濃度（maximum unbound plasma concentration）
C_{min}	最低血漿中濃度（minimum plasma concentration）
CYP	シトクロム P450（cytochrome P450）
$EAUC_{50}$	腫瘍崩壊速度定数に対する最大効果 50%となるセルペルカチニブの AUC_{0-24}（AUC_{0-24} of selpercatinib that gives 50% of the maximum tumor decay rate constant）
ER	曝露-反応解析（exposure-response）
MTC	甲状腺髄様癌（medullary thyroid cancer）
NCA	ノンコンパートメント解析（non-compartmental analyses）
NSCLC	非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer）
OS	全生存期間（overall survival）
PBPK	生理学的薬物動態（physiologically based pharmacokinetic）
PD	薬力学（pharmacodynamic(s)）
PFS	無増悪生存期間（progression-free survival）
PK	薬物動態（pharmacokinetic(s)）
PopPK	母集団薬物動態（population pharmacokinetics）
QD	1 日 1 回（quaque die,once daily）
RET	rearranged during transfection

略語	定義
TA	*RET* fusion-positive tissue-agnostic solid tumor
TC	甲状腺癌（thyroid cancer）
t_{max}	最高血中濃度到達時間（time of maximum plasma concentration）
Vd/F	見かけの分布容積（apparent volume of distribution）

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

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、RET 受容体型チロシンキナーゼに対して選択性の高い阻害作用を有する低分子の経口投与剤である。セルペルカチニブの溶解度は pH 依存性であり、低い pH では溶解度が低く、中性から高い pH ではほとんど溶解しない。セルペルカチニブは膜透過性が高く、溶解後は速やかに消化管から吸収される。癌患者では、セルペルカチニブ 240 mg BID まで線形の PK を示した。

臨床薬理プログラム

本臨床薬理プログラムは、癌患者に対してセルペルカチニブを効果的かつ安全に投与可能であることを確認し、本申請の妥当性を裏付けた。セルペルカチニブの PK 特性は、in vitro 試験（既提出申請資料第 2.7.2 項 表 2.7.2.3-1）、健康被験者を対象に実施した 12 試験（表 2.7.2-1）、癌患者を対象に実施中である 1 試験（表 2.7.2-2）、及び 8 つのモデル解析（表 2.7.2-3）で評価した。

本項では、主に更新されたセルペルカチニブの ER（第 2.7.2.2.3.1 項）、NCA 解析（第 2.7.2.3.2 項）、及び臨床推奨用量（第 2.7.2.3.5 項）を含んでいる。本申請は NSCLC 及び TC を除く *RET* 融合遺伝子陽性の固形がんの承認事項一部変更申請であり、更新された情報のみを要約した。

2.7.2.1.1　臨床薬理プログラムの結論

2.7.2.1.1.1　臨床試験用量の設定根拠

LOXO-RET-17001 試験（LBRETTO-001、J2G-OX-JZJA、以下 17001 試験）のデータを用いた母集団 PK、腫瘍サイズ及び曝露-反応関係の最初のモデル解析（カットオフ日 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）は、臨床推奨用量である 160 mg BID の裏付けデータを得るために実施した（LOXO-292-DMPK-031）。本モデル解析の結果、良好な安全性プロファイルを維持しながら、以降の臨床試験で 160 mg BID を選択する妥当性が裏付けられた。

また、17001 試験から得られたデータ（カットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で大幅に更新したモデル解析及びシミュレーションの結果、*RET* 融合遺伝子陽性の NSCLC（*RET* 融合 NSCLC）及び *RET* 遺伝子変異陽性の MTC（*RET* 変異 MTC）のいずれの患者でも、セルペルカチニブ曝露量の増加とモデルで設定した腫瘍崩壊率との間に関連性が認められた（LOXO-292-DMPK-050）。17001 試験での OS 及び PFS データは限定的であるが、モデル解析及びシミュレーションから、*RET* 融合 NSCLC 及び *RET* 変異 MTC のいずれでも、腫瘍サイズの縮小によって患者の生存率及び無増悪生存率が上昇することが示された。なお、*RET* 融合遺伝子陽性甲状腺癌については例数が少ないため、本検討は実施していない。また、検討した用量では、セルペルカチニブの増量によって ALT 増加、AST 増加、過敏症、又は高血圧の有害事象の発現割合は曝露量に応じて上昇しなかった。本シミュレーションでは、セルペルカチニブを 160 mg BID から 40 mg BID 又は 80 mg BID に減量した場合でも、*RET* 融合 NSCLC 及び *RET* 変異 MTC のいずれでも同程度の腫瘍縮小効果と PFS が得られることが示唆された。全体として、これらの結果は 160 mg BID を申請用量とする妥当性を裏付け、有害事象の発現によって減量を要する場合も継続して臨床的ベネフィットを享受できることを裏付けた。しかし、17001 試験における患者の大部分には最初から、又

は用量漸増により 160 mg BID が投与されており、低用量での曝露量の範囲及び臨床成績は限定的である。

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

ヒト生体試料を用いた in vitro 試験は既提出申請資料第 2.7.2 項 表 2.7.2.3-1 に示した。

2.7.2.2.2　臨床薬理試験

セルペルカチニブの臨床薬理を検討した臨床試験 11 試験、癌患者を対象とした実施中の 1 試験、及び 8 つのモデル解析の一覧をそれぞれ表 2.7.2-1、表 2.7.2-2、及び表 2.7.2-3 に示す。

表 2.7.2-1　臨床薬理試験の一覧

Study Number	Study Title
LOXO-RET-18014	A 2-Part, Open-Label, Fixed-Sequence Study to Evaluate the Effects of Multiple Doses of Itraconazole and Rifampin on the Single-Dose Pharmacokinetics of LOXO-292 in Healthy Adult Subjects
LOXO-RET-18015	An Open-Label, Randomized, Crossover Study to Evaluate the Effect of Food and a Proton Pump Inhibitor on the Single-Dose Pharmacokinetics of LOXO-292 in Healthy Adult Subjects
LOXO-RET-18016	A Phase 1, Open-label, Two-part Study to Investigate the Absorption, Metabolism, Excretion, and Absolute Bioavailability of [14C]-LOXO-292 in Healthy Male Subjects
LOXO-RET-18017	An Open-Label, Fixed-Sequence Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of LOXO- 292 on the Single Dose Pharmacokinetics of Midazolam in Healthy Adult Subjects
LOXO-RET-18022	Open-label, Nonrandomized, Single-dose, Parallel-group, Safety, Tolerance, and Pharmacokinetic Study of LOXO-292 Administered to Fasted Hepatically Impaired Male and Female Subjects and Fasted Matched-control Healthy Subjects
LOXO-RET-18023	A Phase 1, Open-Label, Parallel-Cohort, Single-Dose Study to Evaluate the Effect of Renal Impairment on the Pharmacokinetics of LOXO-292
LOXO-RET-18026	An Open-Label, Fixed-Sequence Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of LOXO-292 on the Single Dose Pharmacokinetics of Repaglinide in Healthy Adult Subjects
LOXO-RET-18032	A Single-Dose, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Positive Controlled, 4 Way Crossover Study to Evaluate the Effect of LOXO-292 on the QTc Interval in Healthy Adult Subjects
LOXO-RET-18057	A Phase I, Single-Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of LOXO-292 in Healthy Adult Subjects
LOXO-RET-19075	An Open-Label, 3-Period, Fixed Sequence Study to Evaluate the Effect of an H2 Antagonist and a Proton Pump Inhibitor on the Single Dose Pharmacokinetics of LOXO-292 in Healthy Adult Subjects
LIBRETTO-321 (J2G-GH-JZJK)	A Phase 2 Study of Oral Selpercatinib (LOXO-292) in Patients with Advanced Solid Tumors, Including *RET* Fusion-Positive Solid Tumors, Medullary Thyroid Cancer, and Other Tumors with RET Activation

Abbreviations: H2 = histamine 2; QTc = corrected QT interval.

表 2.7.2-2　　実施中の臨床試験の一覧

Study Number	Study Title
LOXO-RET-17001 (J2G-OX-JZJA) (ongoing)	A Phase 1/2 Study of Oral LOXO-292 in Patients with Advanced Solid Tumors, Including *RET* fusion-positive Solid Tumors, Medullary Thyroid Cancer, and Other Tumors with RET Activation (JZJA).

Abbreviation: RET = rearranged during transfection.

表 2.7.2-3　　モデル解析の一覧

Study Number	Study Title
LOXO-292-DMPK-031	Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis for LOXO-292
LOXO-292-DMPK-050	Population PK, Tumor Size, and Exposure-Response Modeling and Simulation of LOXO-292 in Cancer Patients
LOXO-292-DMPK-052	Prediction of the Effect of CYP3A4 Inhibitors and Inducers on the Exposure of Selpercatinib (LOXO-292; LY3527723) in Healthy Volunteers
LOXO-PMX-LOXO292-2106	Population Pharmacokinetic and Tumor Response Analysis of Selpercatinib to Support a Dosing Recommendation in Japanese Subjects
LOXO-PMX-LOXO292-1210-2	Additional Safety Exposure-Response Modeling of LOXO-292 in Patients with Advanced Solid Tumors
LOXO-292-DMPK-050-v4	Population PK Modeling of Selpercatinib in Patients with Solid Tumors from JZJA and J2G-GH-JZJK
ELIL-PMX-SELPERCATINIB-3348	Population Pharmacokinetic and Safety/Efficacy Exposure-Response Analysis of Selpercatinib
ELIL-PMX-SELPERCATINIB-3499	Population Pharmacokinetic and Safety/Efficacy Exposure-Response Analysis of Selpercatinib

Abbreviations: CYP = cytochrome P450; PK = pharmacokinetics; PKPD = pharmacokinetic-pharmacodynamic.

LOXO-RET-18014、LOXO-RET-18015、LOXO-RET-18016、LOXO-RET-18017、LOXO-RET-18022、LOXO-RET-18023、LOXO-RET-18026、LOXO-RET-18032、LOXO-RET-18057、及び LOXO-RET-19075 の要約は、初回申請時に既提出であるため、初回申請時の概要を参照すること。

LOXO-292-DMPK-031、LOXO-292-DMPK-050、LOXO-292-DMPK-052、LOXO-PMX-LOXO292-2106 のモデル解析の要約は初回申請時に既提出である。

中国で実施された *RET* 融合遺伝子陽性固形がん、甲状腺髄様癌、及びその他の RET 活性化腫瘍を含む進行固形がん患者を対象としたセルペルカチニブの第 II 相試験である LIBRETTO-321 試験（J2G-GH-JZJK 試験）を含んで母集団 PK モデルを更新した（ELIL PMX SELPERCATINIB 3499）。

2.7.2.2.3 臨床薬理学

2.7.2.2.3.1 固形がん患者を対象としたセルペルカチニブの母集団 PK 解析、曝露－反応解析及びシミュレーション

母集団 PK 又は母集団 PKPD モデル解析、及びシミュレーションを 7 回実施した。表 2.7.2-11 に要約する。これには NSCLC 及び TC を除く *RET* 融合遺伝子陽性の固形がん患者を含む最新の解析である ELIL PMXSELPERCATINIB3499 を含む。

母集団 PK 解析：

母集団 PK 解析から、セルペルカチニブの用量、体重、日本人及び中国人を含むアジア人が、セルペルカチニブの PK に影響を及ぼす共変量であることが確認された。

- セルペルカチニブの CL/F の母集団推定値は、20 mg QD から 240 mg BID に増加するにつれて減少した。すなわち、セルペルカチニブ曝露量の増加は用量比よりもわずかに大きい結果となった（LOXO-292-DMPK-031）。160 mg BID の CL/F の母集団推定値は 6.0 L/h であった（消失半減期の推定値は約 23.5 h）（ELIL-PMX-SELPERCATINIB-3499）。
- Vd/F は体重に比例して増加し（アロメトリック指数 1.0）、CL/F は体重比例よりわずかに下回って増加する（アロメトリック指数 0.75）と仮定したアロメトリックスケーリングを適用して、母集団 PK モデルに体重を組み込んだ。(LOXO-292-DMPK-050, ELIL-PMX-SELPERCATINIB-3348, ELIL-PMX-SELPERCATINIB-3499)。
- 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%（95%CI：11%～26%）高かった（ELIL-PMX-SELPERCATINIB-3499）。

性別、年齢、クレアチニンクリアランス、肝機能検査、腫瘍の種類などの要因は、セルペルカチニブの PK に有意な影響を与えなかった（LOXO-292-DMPK-050、ELIL-PMX-SELPERCATINIB-3499）。母集団 PK でのすべての患者に対する母集団 PK モデル（ELIL-PMX-SELPERCATINIB-3499）のシミュレーションから、以下が示された。

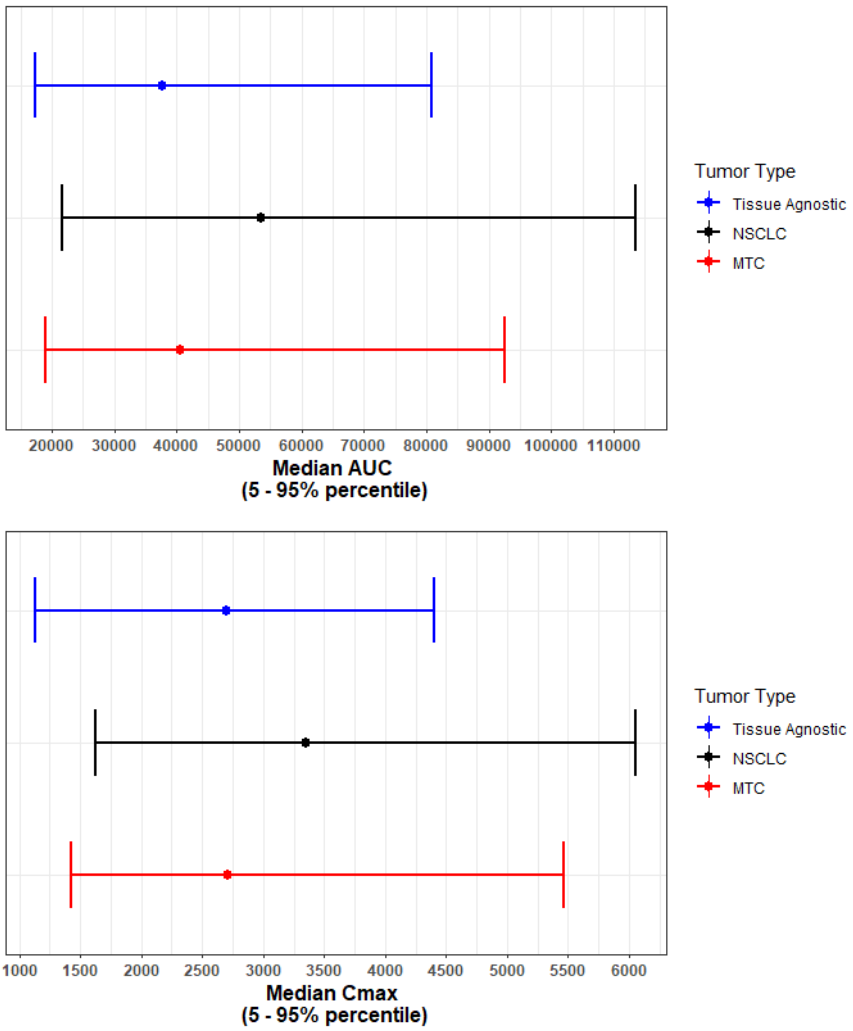
- 定常状態での AUC と C_{max} は、160 mg BID を投与されたすべてのがん種（MTC、NSCLC、及びその他の固形がん）の患者群間でかなり重複していた（図 2.7.2-1）。
- 定常状態での AUC と C_{max} は、中国人、日本人、アジア人、及びアジア人以外の患者でかなり重複していた（図 2.7.2-2、表 2.7.2-4、及び表 2.7.2-5）。

有効性の曝露－反応解析：

- NSCLC の患者、及び MTC の患者では、以下の結果が得られた。
  - 被験者が奏効となる確率は、セルペルカチニブ曝露量の増加に伴って増加した（ELIL-PMX-SELPERCATINIB-3348、ELIL-PMX-SELPERCATINIB-3499）。
  - NSCLC の女性患者は、男性患者と比較して奏効を示す可能性が高くなっているが、この結果は臨床的に重要ではないと考えられた（ELIL-PMX-SELPERCATINIB-3348）。
  - MTC の男性患者は、女性患者と比較して奏効を示す可能性が高くなっているが、この結果は臨床的に意味のあるものではないと考えられた（ELIL-PMX-SELPERCATINIB-3499）。

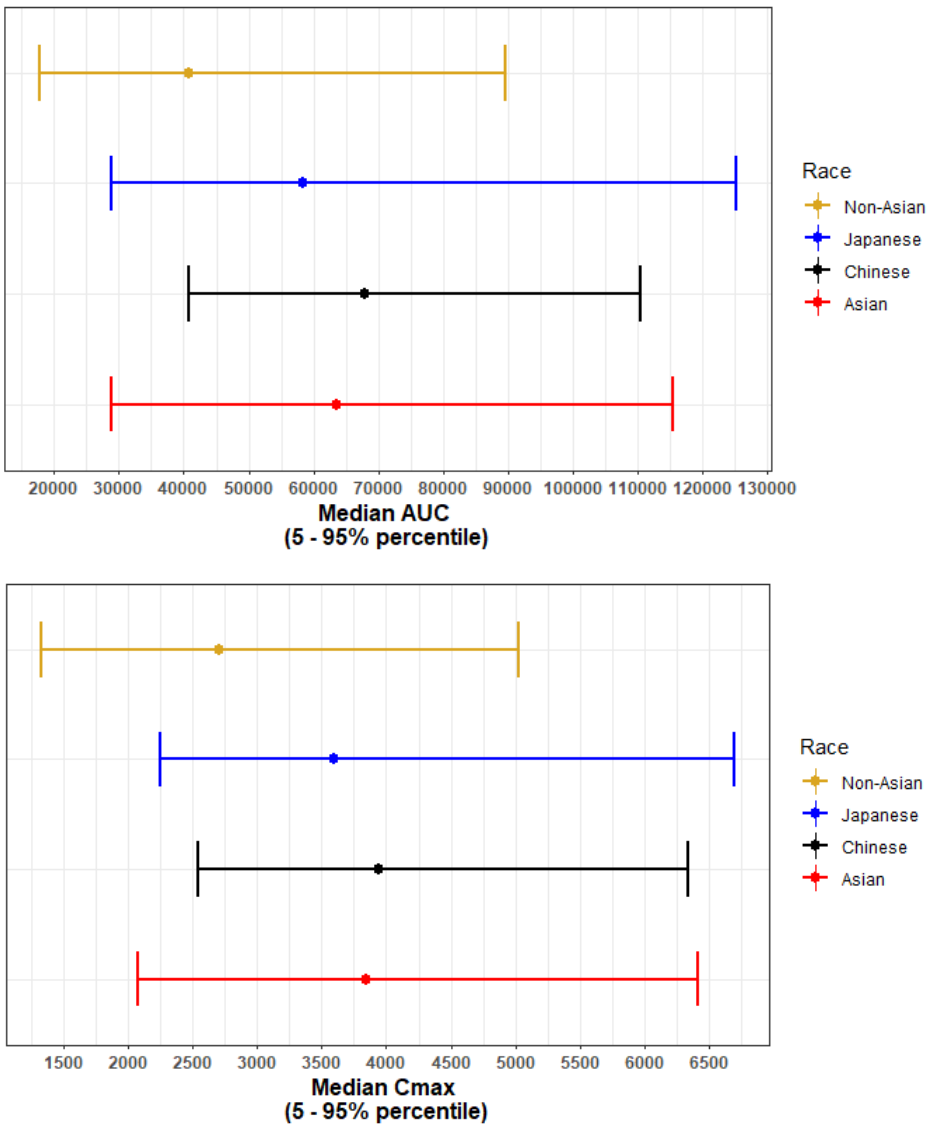
- MTC の患者では、前治療としての放射線療法を受けた患者は、前治療の放射線療法を受けなかった患者と比較して、奏効を示す可能性が低くなると考えられた（ELIL-PMX-SELPERCATINIB-3499）。

- NSCLC 及び TC を除く *RET* 融合遺伝子陽性の固形がん患者では統計的に有意な予測因子は特定されなかった。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（ELIL-PMX-SELPERCATINIB-3499）。



Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-time curve; C_{max} = maximum plasma concentration; MTC = medullary thyroid cancer; NSCLC = non-small cell lung cancer
Source: ELIL-PMX-SELPERCATINIB-3499, Figure 6

図 2.7.2-1.　　がん種ごとの定常状態の AUC と C_{max}



Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-time curve;
C_{max}=maximum selpercatinib concentration
Source: ELIL-PMX-SELPERCATINIB-3499, Figure 8

図 2.7.2-2　　セルペルカチニブ 160 mg BID 投与時の人種ごとの定常状態の AUC 及び C_{max}

表 2.7.2-4　　日本人、中国人、アジア人、及びアジア人以外の定常状態での AUC の要約

	Geometric Mean	%CV	5th Percentile	95th Percentile	N
160 mg BID flat dose					
Asian	61408	45.4	28756	115532	260
Non-Asian	40512	56.6	17729	89569	579
Japanese	59094	53.5	28737	125176	77
Chinese	67266	29.4	40872	110371	77

Abbreviations: BID=twice daily; CV=coefficient of variation
Source: ELIL-PMX-SELPERCATINIB-3499-simulation_forest_plots_03-03-22.Rmd

表 2.7.2-5　　日本人、中国人、アジア人、及びアジア人以外の定常状態での C_{max} の要約

	Geometric Mean	%CV	5th Percentile	95th Percentile	N
160 mg BID flat dose					
Asian	3762	36.0	2077	6414	260
Non-Asian	2671	43.2	1323	5031	579
Japanese	3732	40.9	2250	6696	77
Chinese	3851	27.9	2536	6339	77

Abbreviations: BID=twice daily; CV=coefficient of variation
Source: ELIL-PMX-SELPERCATINIB-3499-simulation_forest_plots_03-03-22.Rmd

安全性の曝露-反応解析：

- 特に注目すべき有害事象（ALT 増加、AST 増加、高血圧、過敏症）のいずれも、すべての患者、MTC 患者、及び NSCLC 患者で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（ELIL- PMX-SELPERCATINIB-3348、ELIL-PMX-SELPERCATINIB-3499）。
    - 全体集団で、減量が必要であった被験者は特に注意すべき有害事象のいずれも発現するリスクが高かった。ただし、これは特に注意すべき有害事象が認められたときにセルペルカチニブを減量したことが原因である可能性がある。AUC_{ss}、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（ELIL-PMX-SELPERCATINIB-3499）。
    - MTC 患者では、減量が必要であった被験者は ALT 増加及び AST 増加のリスクが高かった。 AUC_{ss}、AUC_{0-24} は、ALT 増加、AST 増加、及び高血圧の予測因子であった。過敏症の予測因子は特定されなかった。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（ELIL-PMX-SELPERCATINIB-3499）。
    - NSCLC 患者では、減量が必要であった被験者は、ALT 増加、AST 増加、及び過敏症を発現するリスクが高かった。NSCLC の女性患者は、男性患者と比較して高血圧発現のリスクが高かった。ただし、これは臨床的に重要ではなかった（ELIL-PMX-SELPERCATINIB-3348）。
- NSCLC 及び TC を除く *RET* 融合遺伝子陽性の固形がん患者で、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性反応は認められなかった。なお、被験者数の少ない解析（37 例）であるため、結果の解釈には注意が必要である（ELIL-PMX-SELPERCATINIB-3499）。

2.7.2.2.3.2 Simcyp ベースのモデリングを用いた中程度及び高度の CYP3A4 阻害薬並びに中程度の CYP3A4 誘導薬がセルペルカチニブの PK に及ぼす影響の予測

Simcyp ソフトウェアを用いてセルペルカチニブの PK を記述できる PBPK モデルを構築し、セルペルカチニブ 160 mg を単回投与したときの、中程度及び強力な CYP3A4 阻害薬並びに中程度の CYP3A4 誘導薬との相互作用の予測は、初回申請時に提出済である（初回申請資料第 2.7.2.2.12 項参照）。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 薬物動態特性の総括

セルペルカチニブの PK を、臨床薬理を検討した臨床試験 12 試験、癌患者を対象とした 1 試験、8 つのモデル解析、及び 12 の in vitro 試験で評価した。なお、小児の Single-patient protocol 4 試験でもセルペルカチニブの PK を評価した。

セルペルカチニブの PK 特性の総括は初回申請時申請資料で報告済みである。

2.7.2.3.2 患者での薬物動態

患者のセルペルカチニブの PK を評価した 4 つの NCA 解析を表 2.7.2-6 に要約する。

表 2.7.2-6 17001 試験の NCA 解析の要約

Report/Analysis	Data Cut Off	Subjects N
LOXO-RET-17001	[redacted] 20[redacted]	512
LOXO-NCA-LOXO292-1229	[redacted] 20[redacted]	723
LOXO-NCA-LOXO292-2829	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	32
Interim analysis	[redacted] 20[redacted] to 13 January 2023, and any data which was not included in previous analysis	37

主な結果：

- t_{max} の中央値は約 2 時間であり、セルペルカチニブ経口投与後の吸収が良好であることが示された。
- セルペルカチニブの BID 反復投与によって、定常状態での AUC_{0-12} は初回投与時に比べて約 3 倍に増加した。
- セルペルカチニブの 20 mg QD から 240 mg BID の用量範囲で、セルペルカチニブの曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-12}）は用量比例的に増加した（図 2.7.2-3 及び図 2.7.2-4）。
- セルペルカチニブはわずかに尿中排泄され（平均：4.43%～10.5%）、健康被験者と同様に、癌患者でも腎排泄が全身クリアランスに僅かながら関与していることが示された。
- アジア人患者におけるセルペルカチニブ 160 mg BID 反復投与後の血漿中セルペルカチニブの C_{max} 及び AUC_{0-12} の平均値は、アジア人以外の患者と比較してそれぞれ 1.4 倍及び 1.5 倍高値を示した。しかし、アジア人とアジア人以外の曝露量の個人ごとの値は重複していた（図 2.7.2-5）。

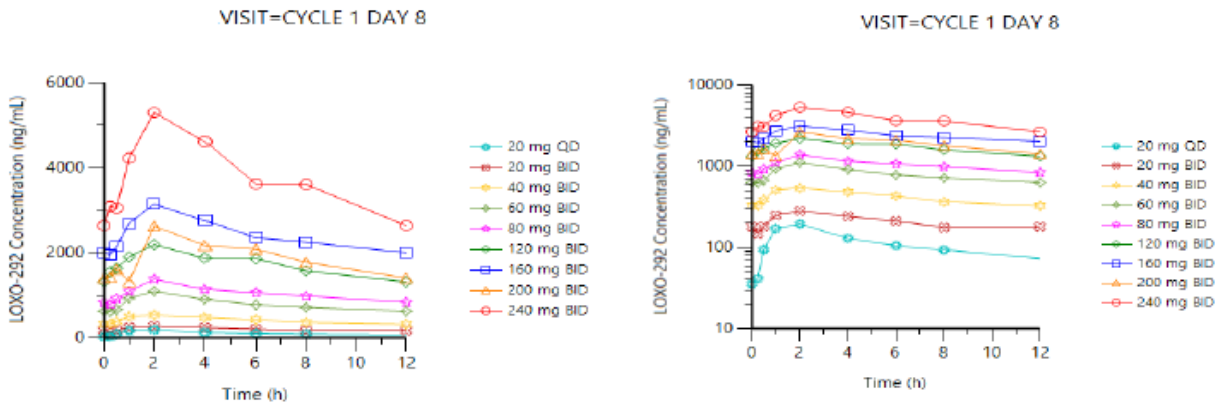
- 定常状態での PK パラメータの個人ごとの値は、セルペルカチニブ 160 mg BID を投与されたすべてのがん種（MTC、NSCLC、及びその他の固形がん）の患者群間でかなり重複していた（図 2.7.2-8）。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフの時点で、17001 試験に組み入れられた 512 例からの定常状態での PK データ（サイクル 1、Day 8）が得られた。その後、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点の利用可能なデータに基づき LOXO-NCA-LOXO292-1229 で PK データが更新された（表 2.7.2-7）。

表 2.7.2-7　　癌患者でのセルペルカチニブの定常状態（サイクル 1、Day 8）における PK パラメータ

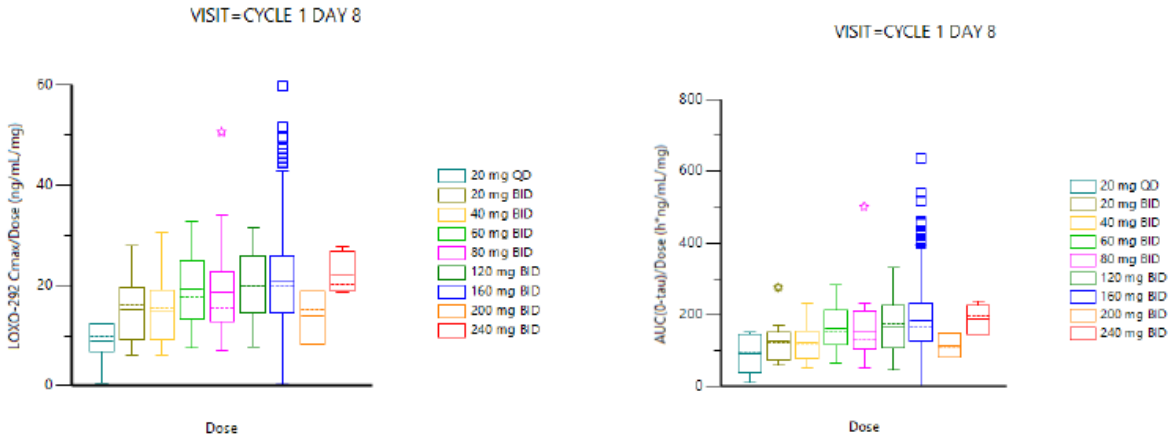
Cycle 1 Day 8										
Actual Dose		**t_{max}[a] (h)**	**C_{max} (ng/mL)**	**$AUC_{0\text{-}last}$ (h*ng/mL)**	**AUC_{tau} (h*ng/mL)**	**$AUC_{0\text{-}24}$ (h*ng/mL)**	**R_{AUC}**	**CL_{ss}/F (L/h)**	**C_{max}/Dose (ng/mL/mg)**	**AUC_{tau}/Dose (h*ng/mL/mg)**
20 mg QD	N	6	6	6	6	6	5	6	6	6
	GM	1.05	123	1330	1330	1330	1.97	15.1	6.13	66.4
	GCV%	0.00, 2.25	220.6	137.1	137.1	137.1	18.1	137.1	220.6	137.1
20 mg BID	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	GM	1.88	275	2290	2290	4580	2.66	8.73	13.7	115
	GCV%	0.00, 2.25	53.2	49.8	49.8	49.8	58.1	49.8	53.2	49.8
40 mg BID	N	17	17	17	17	17	16	16	16	16
	GM	2.05	545	4500	4500	8990	2.90	8.90	13.6	112
	GCV%	0.967, 6.08	48.9	47.8	47.8	47.8	88.4	47.8	48.9	47.8
60 mg BID	N	12	12	12	12	12	11	12	12	12
	GM	2.02	1070	8870	8870	17,700	2.47	6.76	17.9	148
	GCV%	1.12, 4.08	45.0	45.6	45.6	45.6	50.5	45.6	45.0	45.6
80 mg BID	N	20	20	20	20	20	19	20	20	20
	GM	2.01	1340	10,800	10,800	21,600	2.63	7.39	16.8	135
	GCV%	0.00, 4.02	49.0	55.0	55.0	55.0	52.8	55.0	49.0	55.0
120 mg BID	N	19	19	19	19	19	13	19	19	19
	GM	1.98	2200	17,400	17,600	35,200	3.19	6.81	18.3	147
	GCV%	0.00, 4.00	48.6	62.7	59.6	59.6	53.7	59.6	48.6	59.6
160 mg BID	N	614	614	614	601	601	93	601	614	601
	GM	2.00	3050	26,100	26,300	52,600	3.40	6.08	19.1	164
	GCV%	0.00, 8.10	51.4	55.7	55.5	55.5	68.2	55.5	51.4	55.5
200 mg BID	N	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	GM	2.13	2650	22,000	22,000	43,900	3.21	9.10	13.3	110
	GCV%	1.10, 4.00	45.6	30.3	30.3	30.3	127.9	30.3	45.6	30.3
240 mg BID	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	GM	2.12	5270	43,900	43,900	87,900	2.88	5.46	22.0	183
	GCV%	1.87, 4.08	18.4	23.1	23.1	23.1	97.1	23.1	18.4	23.1

Abbreviations: AUC_{0-12} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 12 hours; AUC_{0-24} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; AUC_{0-last} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 up to the last observable concentration; AUC_{tau} = area under the plasma concentration-time curve during the dosing interval; $AUC_{tau/Dose}$ = dose-normalized AUC_{tau}; BID = twice daily; CLss/F = apparent total clearance of drug after oral administration at steady state; C_{max} = maximum plasma concentration; $C_{max/Dose}$ = dose-normalized Cmax; CV% = percent coefficient of variation; GCV% = geometric CV%; GM = geometric mean; h = hour; N = number of samples; QD = once daily; RAUC = accumulation ratio; t_{max} = time to reach maximum plasma concentration.
Note: AUC_{tau} = AUC_{0-24} for QD dosing and AUC_{0-12} for BID dosing.
Median and minimum, maximum values are presented for $t_{max.}$
Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Source: LOXO-NCA-LOXO292-1229, Table 5.



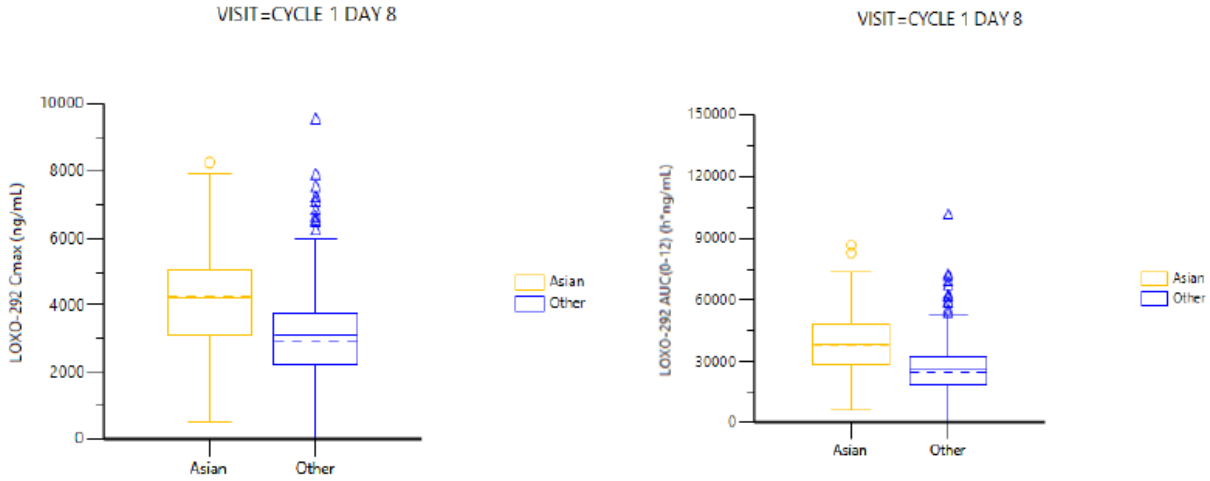
Abbreviations: BID = twice daily; h = hour; QD = once daily.
Data cutoff: [redacted] 20[redacted]
Source : LOXO-NCA-LOXO292-1229, Figure 2

図 2.7.2-3　用量別のセルペルカチニブの平均血漿中濃度-時間プロファイル（サイクル 1、Day 8）：普通目盛（左）、片対数目盛（右）（すべての患者）



Abbreviations: $AUC_{0\text{-}12}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 12 hours; $AUC_{0\text{-}24}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; $AUC_{0\text{-}tau}$ = area under the plasma concentration-time curve during the dosing interval; C_{max} = maximum plasma concentration; $C_{max/Dose}$ = dose-normalized Cmax ; BID = twice daily; IQR = interquartile range; N = number of samples; QD = once daily.
$AUC_{0\text{-}tau}$ = $AUC_{0\text{-}12}$ for BID dosing and $AUC_{0\text{-}24}$ for QD dosing.
C_{max}/Dose: N=6 for 20 mg QD; N=9 for 20 mg BID; N=17 for 40 mg BID; N=12 for 60 mg BID; N=20 for 80 mg BID; N=19 for 120 mg BID; N=614 for 160 mg BID; N=3 for 200 mg BID; N=5 for 240 mg BID
$AUC_{0\text{-}tau}$/Dose: N=6 for 20 mg QD; N=9 for 20 mg BID; N=17 for 40 mg BID; N=12 for 60 mg BID; N=20 for 80 mg BID; N=19 for 120 mg BID; N=601 for 160 mg BID; N=3 for 200 mg BID; N=5 for 240 mg BID
The dashed line is the median; the solid line is the arithmetic mean. The ends of the "box" are the 25th and 75th percentiles. The whiskers show the lowest data value still within 1.5 IQR of the lower quartile and the highest value still within 1.5 IQR of the upper quartile, where IQR is the interquartile range (the difference between the third and first quartiles, the middle 50%).
Data cutoff: [redacted] 20[redacted]
Source: LOXO-NCA-LOXO292-1229, Figure 9

図 2.7.2-4　用量で補正した血漿中セルペルカチニブの定常状態における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tau}$ の箱ひげ図（サイクル 1、Day 8）（すべての患者）



Abbreviations: $AUC_{0\text{-}12}$=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 12 hours; $AUC_{0\text{-}tau}$=area under the plasma concentration-time curve during the dosing interval; C_{max}=maximum plasma concentration; BID = twice daily; IQR = interquartile range; N = number of samples; QD = once daily.
C_{max}: N=151 for Asian; N = 463 for Other
$AUC_{0\text{-}tau}$: N = 150 for Asian; N = 451 for Other
The dashed line is the median; the solid line is the arithmetic mean. The ends of the "box" are the 25th and 75th percentiles. The whiskers show the lowest data value still within 1.5 IQR of the lower quartile and the highest value still within 1.5 IQR of the upper quartile, where IQR is the interquartile range (the difference between the third and first quartiles, the middle 50%).
Source: LOXO-NCA-LOXO292-1229, Figure 11

図 2.7.2-5　　セルペルカチニブ 160 mg BID 反復投与時の血漿中セルペルカチニブの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12}$ の箱ひげ図（サイクル 1、Day 8）（アジア人及びアジア人以外）

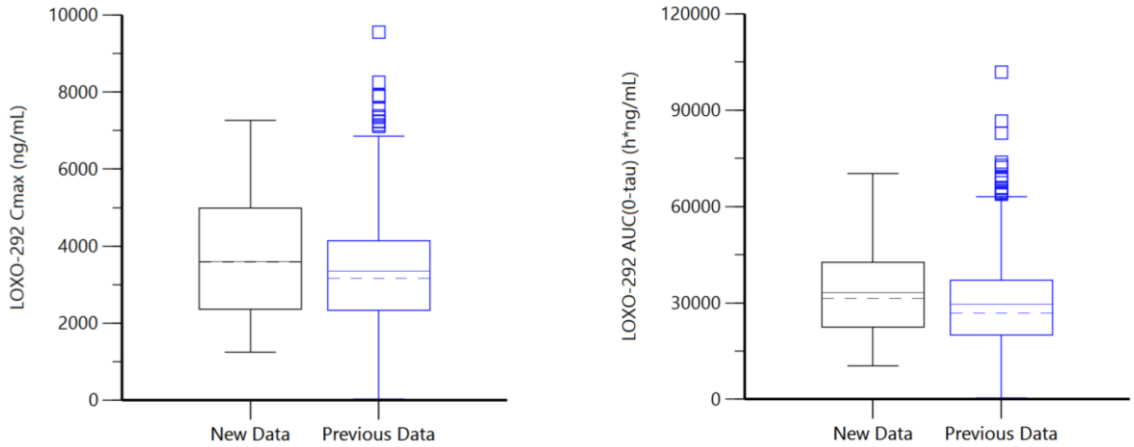
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで、及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに収集された 17001 試験における血漿中セルペルカチニブの定常状態での PK パラメータの比較を表 2.7.2-8 に示す。図 2.7.2-6 に示すように、両期間におけるセルペルカチニブ 160 mg BID を投与された患者の定常状態での PK パラメータ（サイクル 1、Day 8）は類似していた。

表 2.7.2-8　　癌患者での定常状態（サイクル 1、Day 8）におけるセルペルカチニブの PK パラメータ

Actual Dose	Data Period		t_{max}[a] (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}last}$ (h*ng/mL)	AUC_{tau} (h*ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24}$ (h*ng/mL)	CL_{ss}/F (L/h)
160 mg BID	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	N	614	614	614	601	601	601
		GM	2.00	3050	26,100	26,300	52,600	6.08
		GCV%	0.00-8.10	51.4	55.7	55.5	55.5	55.5
	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	N	32	32	32	30	30	30
		GM	2.15	3310	29,700	30,200	60,300	5.31
		GCV%	0.00-8.08	44.5	47.4	47.7	47.7	47.7

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}24}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; $AUC_{0\text{-}last}$ = area under the plasma concentration-time curve up from time zero to the last observable concentration; AUC_{tau} ($AUC_{0\text{-}12}$) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 12 hours; BID = twice daily; CLss/F = apparent total clearance of drug after oral administration at steady state; Cmax = maximum plasma concentration; CV% = percent coefficient of variation; GCV% = geometric CV%; GM = geometric mean; max = maximum; min = minimum; N = number of samples; t_{max} = time to reach maximum plasma concentration.

a Median, minimum, and maximum values are presented for t_{max}.



Abbreviations: $AUC_{0\text{-}tau}$ ($AUC_{0\text{-}12}$) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 12 hours; BID = twice daily; C_{max} = maximum plasma concentration; IQR = interquartile range.
Notes: Previous data=data available from [redacted] to [redacted]; new data=data available from [redacted] to [redacted].
The dashed line is the median; the solid line is the arithmetic mean. The ends of the "box" are the 25th and 75th percentiles. The whiskers show the lowest data value still within 1.5 IQR of the lower quartile and the highest value still within 1.5 IQR of the upper quartile, where IQR is the interquartile range (the difference between the third and first quartiles, the middle 50%).
Source: LOXO-NCA-LOXO292-2829, Figure 4.

図 2.7.2-6　血漿中セルペルカチニブの定常状態における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tau}$ の箱ひげ図（サイクル 1、Day 8）（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までと 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までのデータの比較）

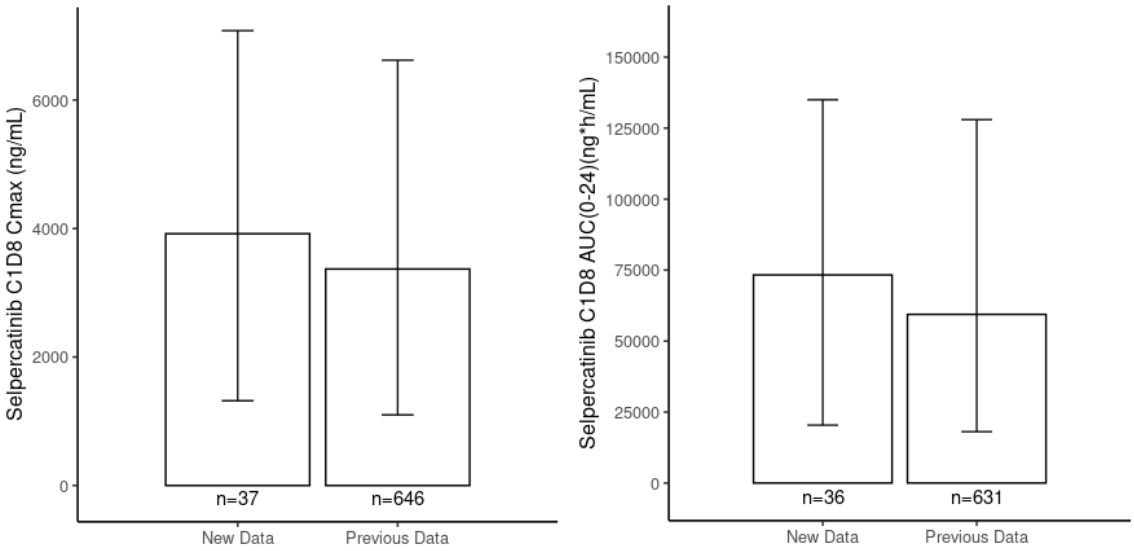
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 2023 年 1 月 13 日までに収集、また過去の解析に含まれなかった 17001 試験における血漿中セルペルカチニブの定常状態での PK パラメータを表 2.7.2-9 に示す。表 2.7.2-8 に示した PK パラメータと比較して、各期間におけるセルペルカチニブ 160 mg BID を投与された患者の定常状態での PK パラメータ（サイクル 1、Day 8）は類似していた。160 mg BID を投与された患者のサイクル 1 Day 8 の新規の PK パラメータ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 2023 年 1 月 13 日までに収集、及び過去の解析に含まれなかった 17001 試験のデータ）と過去の PK パラメータ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までのデータ）の比較を図 2.7.2-7 に示す。PK パラメータは、新規と過去のデータ間でおおむね重複していることが示された。

表 2.7.2-9　癌患者での定常状態（サイクル 1、Day 8）におけるセルペルカチニブの PK パラメータ

Actual Dose	Data Period		t_{max}[a] (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}last}$ (h*ng/mL)	AUC_{tau} (h*ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24}$ (h*ng/mL)	CL_{ss}/F (L/h)
160 mg BID	Up to 13 January 2023, for whom PK data were not previously reported	N	37	37	37	36	36	36
		GM	2.03	3600	21600	32700	64600	4.89
		GCV%	0.00-7.67	46	54	55	55	55

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}24}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; $AUC_{0\text{-}last}$ = area under the plasma concentration-time curve up from time zero to the last observable concentration; AUC_{tau} ($AUC_{0\text{-}12}$) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 12 hours; BID = twice daily; CLss/F = apparent total clearance of drug after oral administration at steady state; Cmax = maximum plasma concentration; CV% = percent coefficient of variation; GCV% = geometric CV%; GM = geometric mean; max = maximum; min = minimum; N = number of samples; t_{max} = time to reach maximum plasma concentration.

a Median, minimum, and maximum values are presented for t_{max}.



Abbreviations: AUC(0-24) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; BID = twice daily; C1D8 = Cycle 1 Day 8; C_{max} = maximum plasma concentration; n = number of patients in the specified category;
Note: The bar height is the mean. The whiskers show the 2.5th and 97.5th percentiles of the data. The numbers below each bar plots refer to the number of patients. “Previous data” refers to the combined results from reports LOXO-NCA-LOXO292-1229 and LOXO-NCA-LOXO292-2829 with data up to [redacted] 20[redacted]. “New data” represents new PK data collected from [redacted] 20[redacted] to 13 January 2023, and any data which was not included in previous analysis.

図 2.7.2-7　　血漿中セルペルカチニブの定常状態における C_{max} 及び AUC_{0-24} の棒グラフ（サイクル 1、Day 8）（新規に解析したデータと過去に解析したデータの比較）

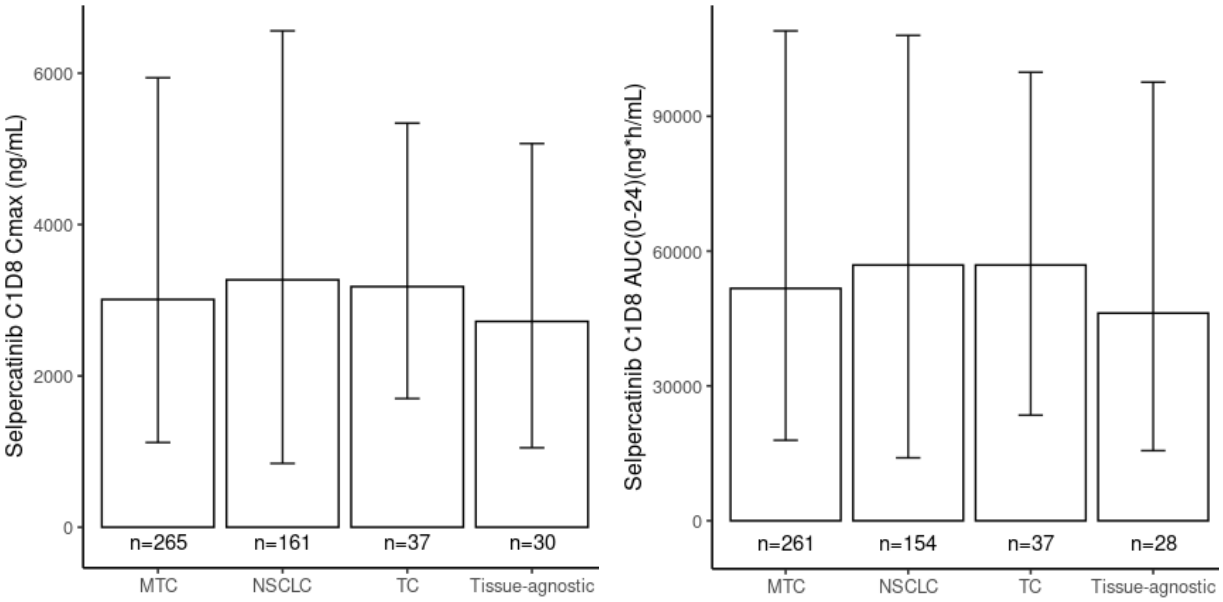
様々ながん種（MTC、NSCLC、TC、及びその他の固形がん）でセルペルカチニブ 160 mg BID が投与されている患者で、NCA 解析（2023 年 1 月 13 日データカットオフ）によるサイクル 1 Day 8 での定常状態におけるセルペルカチニブの AUC_{0-24} 及び C_{max} の曝露量を比較した（表 2.7.2-10）。

定常状態の PK パラメータの個人ごとの値は、すべてのがん種でかなり重複していた。MTC 患者並びに NSCLC 及び TC を除く *RET* 融合遺伝子陽性の固形がん患者と比較して NSCLC 患者及び TC 患者で AUC_{0-24} の幾何平均値が高かったが、これはアジア人患者の影響を反映している。アジア人患者はアジア人以外の患者に比べバイオアベイラビリティが 18.4%高いと推定されている（ELIL-PMX-SELPERCATINIB-3499）。この差は臨床的に意味があるものとは考えられないため、アジア人患者に対する用量調節は推奨しない。アジア人患者を除外すると、すべてのがん種で C_{max} 及び $AUC_{ss,0-24}$ の幾何平均値は同様であった（図 2.7.2-8）。

表 2.7.2-10　癌患者での定常状態（サイクル 1、Day 8）におけるセルペルカチニブ 160 mg BID 投与の PK パラメータ

	Overall Population		MTC		NSCLC		TC		Tissue-Agnostic	
	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (h*ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (h*ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (h*ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (h*ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (h*ng/mL)
N	683	667	276	272	301	293	49	49	42	39
GM	3090	53600	2750	46500	3420	60500	3320	59600	2790	46400
GCV%	51	55	53	56	47	52	40	44	54	58
95% CI	1100, 6670	18300, 128000	1100, 5990	17900, 112000	1230, 6860	20900, 131000	1730, 6930	25000, 136000	1100, 5590	17900, 110000

Abbreviations: AUC(0−24) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; BID = twice daily; CI = confidence interval; Cmax = maximum plasma concentration; GCV% = geometric coefficient of variation percentage; GM = geometric mean; MTC = medullary thyroid cancer; N = number of samples; NSCLC = non-small cell lung cancer; TC= RET fusion-positive thyroid cancer.



Abbreviations: AUC(0-24) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; BID = twice daily; C1D8 = Cycle 1 Day 8; C_{max} = maximum plasma concentration; n = number of patients in the specified category; MTC = medullary thyroid cancer; NSCLC = non-small cell lung cancer; TC= *RET* fusion-positive thyroid cancer.
Note: The bar height is the arithmetic mean. The whiskers show the 2.5th and 97.5th percentiles of the data. The numbers below each bar plots refer to the number of patients.

図 2.7.2-8　アジア人患者を除く定常状態におけるセルペルカチニブ 160 mg BID 投与の C_{max} 及び AUC_{0-24} の棒グラフ（サイクル 1、Day 8）

2.7.2.3.3　特別な集団（小児）での薬物動態

小児患者の PK データは、既提出申請資料参照（初回申請資料第 2.7.2.4.3 項）。

2.7.2.3.4　心臓電気生理学に対する作用

心臓電気生理学に対するセルペルカチニブの作用は、既提出申請資料参照（初回申請資料第 2.7.2.4.4 項）。

2.7.2.3.5　推奨する用法及び用量

セルペルカチニブの臨床薬理プロファイルから 160 mg BID の用法・用量が支持された。

17001 試験の 20 mg QD から 240 mg BID までの用量レベルでの曝露－反応解析に基づくと、奏効例（完全奏効又は部分奏効）はセルペルカチニブ曝露の増加とともに増加した。

17001 試験から得られたデータは、良好なベネフィットとリスクのバランスを示した。評価された用量範囲内では、曝露量と注意すべき有害事象（ALT 又は AST の増加、高血圧、過敏症）との間に明確な関係は認められなかった。

NSCLC 及び TC を除く *RET* 融合遺伝子陽性固形がん患者の定常状態での薬物動態は、セルペルカチニブの既知の薬物動態と一致していた。セルペルカチニブの曝露量に人種／民族（日本人、中国人、アジア人、及びアジア人以外）の間で臨床上考慮すべき差はないものと考えられた。この患者集団の有効性又は注意すべき有害事象における曝露－反応解析では、セルペルカチニブ投与に関連する予測因子は特定されなかった。年齢の増加に伴う高血圧のリスクの増加のみが認められた。

2.7.2.3.5.1　推奨用法・用量

セルペルカチニブの臨床プログラムにおける臨床的有効性と安全性のデータは、体重に関係なく、すべての患者に開始用量 160 mg BID の投与が許容されることを裏付けている（第 2.5.4.3 項）。

2.7.2.4　特別な試験

該当なし

レットヴィモカプセル 40mg
レットヴィモカプセル 80mg

2.7.3　臨床的有効性

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.3　臨床的有効性 1
2.7.3.1　背景及び概観 1
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 1
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 1
2.7.3.3.1　試験対象集団 1
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 1
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較 1
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 1
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 1

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

第 2.5.4.1 項に示した。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

第 2.5.4.2 項に示した。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　試験対象集団

LOXO-RET-17001 試験（LBRETTO-001、J2G-OX-JZJA、以下 17001 試験）の 20[redacted]年[redacted]月カットオフデータの試験対象集団は第 2.5.4.2.1.1 項に示した。2023 年 1 月カットオフデータの試験対象集団は第 2.5.4.2.1.2 項に示した。

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

17001 試験の主な有効性の結果は第 2.5.4.2.2.1 項から第 2.5.4.2.2.3 項に示した。

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

17001 試験の被験者背景及び疾患特性による部分集団解析の結果は第 2.5.4.2.2.1.1.3 項及び第 2.5.4.2.2.1.2.2 項に、がん種別の部分集団解析の結果は第 2.5.4.2.3.1 項及び第 2.5.4.2.3.2 項に示した。日本人集団の結果は第 2.5.4.2.4 項に示した。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

第 2.5.4.3 項に示した。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

該当なし

レットヴィモカプセル 40mg
レットヴィモカプセル 80mg

2.7.4　臨床的安全性

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.4 臨床的安全性 1
2.7.4.1 医薬品への曝露 1
2.7.4.2 有害事象 1
2.7.4.3 臨床検査値の評価 1
2.7.4.4 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 1
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 1
2.7.4.6 市販後データ 1

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

第 2.5.5.1 項～第 2.5.5.6 項に示した。

2.7.4.2　有害事象

第 2.5.5.7 項～第 2.5.5.13 項に示した。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

第 2.5.5.14 項に示した。

2.7.4.4　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

第 2.5.5.15 項に示した。

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

第 2.5.5.17 項に示した。

2.7.4.6　市販後データ

第 2.5.5.18 項に示した。

レットヴィモカプセル 40mg
レットヴィモカプセル 80mg

2.7.5　参考文献

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.5　参考文献.....1

2.7.5　参考文献

(1)　2.7.1 で引用した文献

なし

(2)　2.7.2 で引用した文献

なし

(3)　2.7.3 で引用した文献

なし

(4)　2.7.4 で引用した文献

なし

(5)　2.7.6 で引用した文献

なし

レットヴィモカプセル 40mg
レットヴィモカプセル 80mg

2.7.6　個々の試験のまとめ

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ....1
2.7.6.1 臨床試験一覧....1
2.7.6.1.1 臨床試験一覧（有効性及び安全性）....2
2.7.6.2 LOXO-RET-17001（J2G-OX-JZJA）試験（評価資料、添付資料番号：第5.3.5.2.1 項、第 5.3.5.2.2 項）....3
2.7.6.2.1 試験概要....3
2.7.6.2.2 試験成績（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）....9
2.7.6.2.2.1 被験者の内訳....9
2.7.6.2.2.2 被験者背景....10
2.7.6.2.2.3 有効性....10
2.7.6.2.2.3.1 ORR、BOR、DOR、DCR 及び CBR....10
2.7.6.2.2.3.2 奏効までの期間....12
2.7.6.2.2.3.3 無増悪生存期間....12
2.7.6.2.2.3.4 全生存期間....12
2.7.6.2.2.4 安全性....12
2.7.6.2.2.4.1 治験薬の曝露状況....12
2.7.6.2.2.4.2 TEAE....12
2.7.6.2.2.4.3 死亡、重篤な有害事象及びその他重篤な有害事象....13
2.7.6.2.2.4.3.1 死亡....13
2.7.6.2.2.4.3.2 重篤な有害事象....14
2.7.6.2.2.4.3.3 その他の重要な有害事象....15
2.7.6.2.2.4.3.3.1 治験薬の投与中止又は投与変更に至った TEAE....15
2.7.6.2.2.4.3.3.2 特に注目すべき有害事象....15
2.7.6.2.2.4.4 その他の安全性評価項目....17
2.7.6.2.2.5 薬物動態....17
2.7.6.2.3 試験成績（2023 年 1 月 13 日データカットオフ）....17
2.7.6.2.3.1 被験者の内訳....17
2.7.6.2.3.2 被験者背景....18
2.7.6.2.3.3 有効性....18
2.7.6.2.3.3.1 ORR、BOR、DOR、DCR 及び CBR....18
2.7.6.2.3.3.2 奏効までの期間....20
2.7.6.2.3.3.3 無増悪生存期間....20
2.7.6.2.3.3.4 全生存期間....20
2.7.6.2.3.4 安全性....20
2.7.6.2.3.4.1 治験薬の曝露状況....20
2.7.6.2.3.4.2 TEAE....20
2.7.6.2.3.4.3 死亡、重篤な有害事象及びその他重篤な有害事象....21
2.7.6.2.3.4.3.1 死亡....21
2.7.6.2.3.4.3.2 重篤な有害事象....22
2.7.6.2.3.4.3.3 その他の重要な有害事象....22
2.7.6.2.3.4.3.3.1 治験薬の投与中止又は投与変更に至った TEAE....22
2.7.6.2.3.4.3.3.2 特に注目すべき有害事象....23
2.7.6.2.3.4.4 その他の安全性評価項目....23
2.7.6.2.3.5 薬物動態....23
2.7.6.2.4 結論....25

表目次

表 2.7.6.2-1 奏効が少なくとも 1 例観察される確率 8
表 2.7.6.2-2 有効性評価項目の結果概要（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-agnostic Efficacy Analysis Set） 11
表 2.7.6.2-3 TEAE の要約（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-agnostic Safety Analysis Set） 13
表 2.7.6.2-4 死亡に至った TEAE（グレード 5 の TEAE）の発現割合（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-agnostic Safety Analysis Set） 14
表 2.7.6.2-5 TESAE（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-agnostic Safety Analysis Set） 14
表 2.7.6.2-6 血漿中セルペルカチニブの PK パラメータ 17
表 2.7.6.2-7 有効性評価項目の結果概要（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-agnostic Efficacy Analysis Set） 19
表 2.7.6.2-8 TEAE の要約（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-agnostic Safety Analysis Set） 21
表 2.7.6.2-9 死亡に至った TEAE（グレード 5 の TEAE）の発現割合（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-agnostic Safety Analysis Set） 22
表 2.7.6.2-10 セルペルカチニブ 160 mg BID 投与時の定常状態（サイクル 1、Day 8）における PK パラメータ 24
表 2.7.6.2-11 セルペルカチニブ 160 mg BID 投与時の定常状態における PK パラメータ（サイクル 1、Day 8）（データカットオフごとの比較） 25

図目次

図 2.7.6.2-1 JZJA 試験のデザイン（治験実施計画書第 [redacted] 版） 5
図 2.7.6.2-2 セルペルカチニブ 160 mg BID 投与時の定常状態における平均血漿中濃度-時間プロファイル（サイクル 1、Day 8） 24

2.7.6　個々の試験のまとめ

2.7.6.1　臨床試験一覧

2.7.6.1.1　臨床試験一覧（有効性及び安全性）

試験の種類 (評価・参考資料)	試験番号	試験報告書の 添付場所	目的	試験デザイン	被験薬 投与方法 投与経路	登録被験者数	対象被験者	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
国際共同第 I/II 相試験 （評価資料） 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 カットオフ	LOXO-RET-17001 （J2G-OX-JZJA）	5.3.5.2.1	第 I 相パート： 用量制限毒性（DLT）及び最大耐量（MTD） 第 II 相パート： 有効性、安全性及び薬物動態	非盲検、非無作為化	第 I 相パート： 用量： 20 mg 1 日 1 回、20 mg、40 mg、60 mg、80 mg、120 mg、160 mg、200 mg 及び 240 mg 1 日 2 回経口投与 第 II 相パート： 160 mg 1 日 2 回経口投与	806 例 本申請に含まれる解析対象：45 例	第 I 相パート： 固形がん患者（12 歳以上） 第 II 相パート： Rearranged during Transfection（RET）遺伝子異常を有する固形がん患者（12 歳以上）	連続 28 日間サイクル	継続中 中間報告書
国際共同第 I/II 相試験 （評価資料） 2023 年 1 月 13 日 カットオフ		5.3.5.2.2				837 例 本申請に含まれる解析対象：55 例			

2.7.6.2　LOXO-RET-17001（J2G-OX-JZJA）試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.2.1 項、第 5.3.5.2.2 項）

本項では、主に本試験の第 II 相パートについて示す。第 I 相パートも含めた詳細は、既提出申請資料（非小細胞肺癌及び甲状腺癌、甲状腺髄様癌）を参照。

2.7.6.2.1　試験概要

標題

*RET*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌、甲状腺髄様癌、及びRET活性が亢進したその他の癌を含む進行固形がん患者を対象とした LOXO-292 経口剤の第 I/II 相試験

実施医療機関数及び実施国

全体集団

80 施設（米国、カナダ、オーストラリア、香港、台湾、韓国、シンガポール、スイス、ドイツ、デンマーク、スペイン、フランス、イギリス、イタリア、イスラエル、日本）

RET fusion-positive tissue-agnostic population

30 施設（米国、オーストラリア、シンガポール、スイス、ドイツ、デンマーク、フランス、イスラエル、日本）

***RET* fusion-positive tissue-agnostic population** とは、非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer：NSCLC）又は甲状腺癌（thyroid cancer：TC）を除く進行性又は転移性 *RET* 融合遺伝子陽性の固形がん患者として定義した。

試験実施期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の組み入れ）～実施中

中間報告書のデータカットオフ日

本項では以下の 2 つのデータカットオフの中間報告に基づく結果を示す。

- 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ（第 2.7.6.2.2 項）
- 2023 年 1 月 13 日データカットオフ（第 2.7.6.2.3 項）

開発の相

第 I/II 相

目的及び評価項目

第 II 相パートの主要及び副次目的、並びに評価項目は以下のとおりであった。

目的（第 II 相パート）	評価項目（第 II 相パート）
主要目的	
各コホートでセルペルカチニブの抗腫瘍効果を評価する	• IRC 判定によるがん種に応じた RECIST v1.1 又は RANO に基づく ORR
副次目的	
各コホートで、以下の評価項目により、セルペルカチニブの抗腫瘍活性を評価する	• 治験責任医師判定によるがん種に応じた RECIST v1.1 又は RANO に基づく ORR • IRC 及び治験責任医師判定による腫瘍サイズのベースラインからの最良変化 • IRC 及び治験責任医師判定による DOR • IRC 判定によるがん種に応じた RECIST v1.1 又は RANO に基づく脳病変の ORR（脳転移患者） • IRC 判定による脳病変の DOR（脳転移患者） • IRC 及び治験責任医師判定によるがん種に応じた RECIST v1.1 又は RANO に基づく最良効果発現までの期間 • IRC 及び治験責任医師判定による CBR • IRC 及び治験責任医師判定による PFS • OS
セルペルカチニブの安全性プロファイル及び忍容性を評価する	• TEAE 及び重篤な有害事象の割合、重症度及び因果関係 • 血液学的検査及び血液生化学検査の値の変化 • 身体的診察 • バイタルサイン • 心電図
セルペルカチニブの薬物動態特性を明らかにする	• 血漿中セルペルカチニブの濃度及び薬物動態パラメータ

Abbreviations: CBR = 臨床的有用率; DOR = 奏効期間; IRC = 独立評価委員会; ORR = 奏効率; OS = 全生存期間; PFS = 無増悪生存期間; RANO = Response Assessment in Neuro-Oncology; RECIST v1.1 = 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン改訂版 version1.1;TEAE = treatment-emergent adverse event.

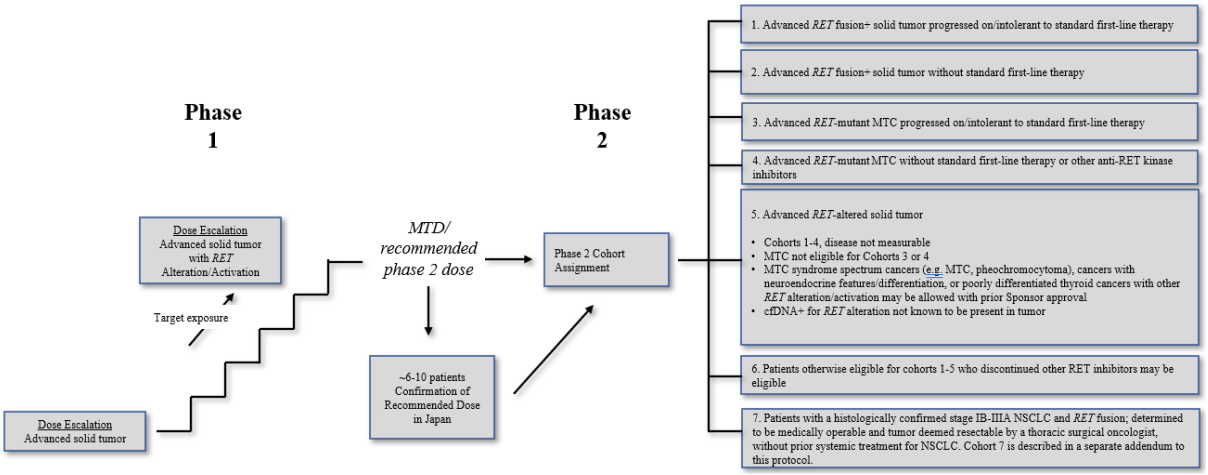
試験デザイン

本試験は、*RET* 融合遺伝子陽性の固形がん（非小細胞肺癌、甲状腺癌、膵癌、大腸癌など）、*RET* 遺伝子変異陽性の甲状腺髄様癌（medullary thyroid cancer：MTC）、及びその他の RET 活性化腫瘍（他がん種での RET 変異、又は RET 活性化のほかのエビデンスがあるなど）を含む進行固形がん患者を対象とした、非盲検、多施設共同、第 I/II 相試験である。

本試験のデザインを図 2.7.6.2-1 に示す。

本試験は、第 I 相パート（用量漸増パート）及び第 II 相パート（拡大パート）から構成された。第 I 相パートは完了しており、第 II 相パートでは *RET* 遺伝子の変化を有する進行固形がん患者の登録を継続中である。国内では、第 I 相パートで決定された第 II 相推奨用量（recommended Phase 2 dose：RP2D）の日本人患者に対する適切性を確認する推奨用量確認パートを実施した後、第 II 相パートへの登録を行った。がん種、*RET* 遺伝子の変化の種類、及び前治療に基づき、被験者をいずれかのコホートに割り付けた。

本試験は、スクリーニング期間（28 日間）、投与期間、安全性追跡調査期間（治験薬の最終投与又は投与中止決定から 28 日間）、及び長期追跡調査から構成された。セルペルカチニブの投与は、進行（PD）、許容できない毒性又は治験実施計画書第 6.4 項に規定されているその他の治療中止の理由に該当するまで、28 日間を 1 サイクルとして継続された。



Abbreviations: cfDNA = circulating free tumor DNA; MTC = medullary thyroid cancer; MTD = maximum tolerated dose; RET = REarranged during Transfection.

図 2.7.6.2-1　JZJA 試験のデザイン（治験実施計画書第 [redacted] 版）

各コホートの詳細

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甲状腺髄様癌（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、癌が進行した患者、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 の非小細胞肺癌かつ *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、非小細胞肺癌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）

被験者数

	第 I 相パート	日本での推奨用量確認パート	第 II 相パート
計画	約 120 例 （各用量レベルに約 15 例）	約 6～10 例	最大 950 例 コホート 1：最大 275 例 コホート 2：最大 125 例 コホート 3：最大 150 例 コホート 4：最大 125 例 コホート 5：最大 200 例 コホート 6：最大 50 例 コホート 7：最大 19 例

主な選択基準

選択基準の詳細は治験実施計画書第 4 項を参照。

第 I 相パート

1. 以下の条件のいずれかを満たす局所進行又は転移性固形がんの患者
   - 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
   - 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
   - 標準治療を拒否した
2. がん種に応じて、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン改訂版 version 1.1（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1：RECIST v1.1）又は Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria（RANO）によって判定された測定可能又は測定不能病変を有する患者
3. 18 歳（又は地域の規制で許容される場合は 12 歳）以上の患者
4. Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS）が 0、1、又は 2 である患者
5. 余命が 3 ヵ月以上と予想される患者

第 II 相パート

第 I 相パートの選択基準に、以下の条件を加えた。

1. コホート 1 及び 3：標準的な一次治療が無効又は忍容しない；
   コホート 2 及び 4：標準的な一次治療の治療歴がない。治験実施計画書第 [redacted] 版 表 4-1 を参照。
2. コホート 1～4：*RET* 遺伝子の変化（詳細は治験実施計画書第 [redacted] 版 要約表 2 を参照）のエビデンスが腫瘍中（血液中のみではない）に認められる患者に制限する。ただし、MTC 患者で腫瘍組織検査の結果が得られない場合には、*RET* 遺伝子変異に関して germline DNA 検査陽性は許容される

3. コホート 1～4：がん種に応じて、RECIST v1.1 又は RANO によって規定された測定可能病変で、放射線未照射の病変を 1 つ以上有する患者（放射線治療を受けた病変の進行［progressive disease：PD］が画像評価により記録されている場合を除く）
4. コホート 4：過去 14 ヵ月以内に放射線学的検査によって PD が認められた患者（過去 14 ヵ月以内に X 線検査による PD が認められていない点を除いてコホート 4 に適格である患者は、説得力のある根拠が治験責任医師から提供され、治験依頼者が承認した場合はコホート 5 に登録してもよい）
5. コホート 5：以下に適格である患者
   - 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
6. 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。
7. 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。

治験薬の用量及び投与方法

第 I 相パート

各用量レベルの用量及び投与方法に従い、セルペルカチニブを経口投与した（試験デザインの項を参照）。

日本での推奨用量確認パート

セルペルカチニブを第 I 相パートで決定された RP2D である 160 mg BID で経口投与した。

第 II 相パート

セルペルカチニブを第 I 相パートで決定された RP2D である 160 mg BID で経口投与した。

投与期間

1 サイクルを 28 日間とし、PD、許容できない毒性又はその他の投与中止理由が生じるまで、セルペルカチニブの投与を継続した。PD が確認された被験者では、治験薬に忍容性を示し、治験薬の投与継続により被験者が臨床的ベネフィットを得ていると治験責任医師が判断しており、かつ投与の継続を治験依頼者が承認した場合に、セルペルカチニブの投与継続を可能とした。

解析方法

＜解析対象集団＞

解析対象集団を以下に示す。

解析対象集団	含まれる被験者
Tissue-Agnostic Safety Population	セルペルカチニブを 1 回以上投与された被験者のうち、NSCLC 及び TC を除く *RET* 融合遺伝子陽性固形がん患者。
Tissue-agnostic Efficacy Population	データカットオフ時点で、セルペルカチニブの初回投与から少なくとも 6 ヵ月間フォローアップされた NSCLC 及び TC を除く *RET* 融合遺伝子陽性固形がん患者。奏効例については、疾患の進行又は死亡が確認されない限り、奏効の開始からカットオフ時点で少なくとも 6 ヵ月間観察された患者とする。

Abbreviations: NSCLC = 非小細胞肺癌; *RET* = REarranged in transfection; TC = 甲状腺癌.

＜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。

癌種ごとの症例数を 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癌種では、それぞれのサブグループ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 2.7.6.2-1 に示す。

表 2.7.6.2-1　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

＜有効性＞

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。

独立評価委員会（Independent Review Committee：IRC）及び治験責任医師判定によって最良総合効果が完全奏効（complete response：CR）又は部分奏効（partial response：PR）と確定された被験者の割合に基づき、各コホートの ORR を推定し、両側 95%信頼区間とともに表示した。Waterfall plot を使用し、標的病変の長径和のベースラインからの最大減少を図示した。奏効期間（duration of response：DOR）、無増悪生存期間（progression-free survival：PFS）、全生存期間（overall survival：OS）を Kaplan-Meier 法を用いて記述的に要約した。

＜安全性＞

Tissue-Agnostic Safety Population を安全性の解析に用いた。

報告されたすべての TEAE（治験薬の初回投与時又は初回投与後から安全性追跡調査期間までに観察された有害事象）について要約表及び一覧表を提示した。

有害事象は、治験担当医師による報告用語を ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）第 21.0 版の器官別大分類（system organ class：SOC）及び基本語（preferred term：PT）に分類し、事象を発現した被験者の数及び割合を要約した。TEAE のグレードは米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準 version 4.03（National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03：NCI-CTCAE v4.03）を用いて評価した。

治験薬の投与中止後 28 日以内に発現した治験薬投与中の死亡を含む、すべての死亡を一覧表にした。

試験期間中、安全性評価委員会が重篤な有害事象及びその他の安全性関連データを継続的にレビューした。

＜薬物動態＞

血漿中セルペルカチニブ濃度をバリデートされた高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法を用いて測定した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日カットオフのデータに含まれる *RET* 融合遺伝子陽性固形がん患者のデータを用い、薬物動態（pharmacokinetics：PK）パラメータを算出した。

2.7.6.2.2 試験成績（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）

本項には、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日カットオフデータに含まれる、***RET* fusion-positive tissue-agnostic population** 45 例での結果を示した。

2.7.6.2.2.1 被験者の内訳

データカットオフ時点の被験者数は以下のとおりであった。

- スクリーニングを受けた全被験者：933 例
- セルペルカチニブの投与を 1 回以上受けた全被験者（がん種を問わない）：806 例
- ***RET* fusion-positive tissue-agnostic population** の安全性解析対象集団である **Tissue-Agnostic Safety Population** に含まれる被験者：45 例
- ***RET* fusion-positive tissue-agnostic population** の有効性解析対象集団である **Tissue-Agnostic Efficacy Population** に含まれる被験者：41 例
- **Tissue-Agnostic Safety Population** に含まれる投与継続中の被験者：21 例

2.7.6.2.2.2　被験者背景

Tissue-Agnostic Safety Population（N=45）の年齢の中央値は53歳（範囲：21～85歳）であり、23例（51.1%）が女性であった。

＜ベースラインの疾患特性＞

Tissue-Agnostic Safety Population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。

＜*RET*遺伝子異常の状態＞

Tissue-Agnostic Efficacy Population及び**Tissue-Agnostic Safety Population**で最も多く見られた*RET*融合パートナータンパクはNCOA4であった。腫瘍サンプルの次世代シークエンシングは、*RET*融合状態の解析として最も一般的な方法であった。

＜前治療＞

Tissue-Agnostic Safety Populationにおける前治療数の中央値は2であった（範囲：0～9）。

2.7.6.2.2.3　有効性

2.7.6.2.2.3.1　ORR、BOR、DOR、DCR及びCBR

データカットオフ時点で、41例を**Tissue-Agnostic Efficacy Population**に含めた。

有効性評価項目の結果概要を表2.7.6.2-2に示す。

- ORRはIRC判定で43.9%（18例）であった。
  - 2例でCRが確認された。
- DORの中央値はIRC判定で24.54ヵ月であり、追跡期間の中央値は14.88ヵ月であった。
  - 奏効が見られた18例中9例（50.0%）はデータカットオフ時点まで奏効が続いた。
- 8例（19.5%）はセルペルカチニブの投与開始後に安定（stable disease：SD）が16週間以上続いた。
- 臨床的有用率（clinical benefit rate：CBR）は63.4%（26例）であった。CBRは、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する。
- 病勢コントロール率（disease control rate：DCR）は78.0%（32例）であった。DCRは、最良効果がCR、PR、又はSDとして確定された被験者の割合として定義する。
- 治験責任医師とIRCの評価はおおむね一貫していた。

表 2.7.6.2-2　有効性評価項目の結果概要（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-agnostic Efficacy Analysis Set）

***RET* Fusion-Positive Tissue-agnostic Solid Tumors N=41**		
	IRC Assessment	**Investigator Assessment**
Objective response rate[a,b]		
n (%)	18 (43.9)	18 (43.9)
95% CI	(28.5, 60.3)	(28.5, 60.3)
Best overall response, n (%)		
CR	2 (4.9)	2 (4.9)
PR	16 (39.0)	16 (39.0)
SD	14 (34.1)	13 (31.7)
SD16+[c]	8 (19.5)	8 (19.5)
PD	3 (7.3)	7 (17.1)
Not evaluable[d]	6 (14.6)	3 (7.3)
Clinical benefit rate (CR + PR + SD-16 weeks[c])[e]		
n (%)	26 (63.4)	26 (63.4)
95% CI[b]	(46.9, 77.9)	(46.9, 77.9)
Disease control rate (CR + PR + SD)		
n (%)	32 (78.0)	31 (75.6)
95% CI[b]	(62.4, 89.4)	(59.7, 87.6)
Duration of response[f,g]		
Responders, n	18	18
Median in months (95% CI)	24.54 (9.2, NE)	18.43 (9.2, NE)
Censored, n (%)	11 (61.1)	9 (50.0)
Reason censored		
Alive without documented disease progression	9 (50.0)	7 (38.9)
Subsequent anticancer therapy or cancer-related surgery without documented PD	1 (5.6)	1 (5.6)
Died or documented PD after missing 2 or more consecutive visits	1 (5.6)	1 (5.6)
Rate (%) of duration of response[f,h]		
6 months (95% CI)	81.1 (51.9, 93.5)	81.9 (53.8, 93.8)
12 months (95% CI)	73.7 (43.9, 89.3)	60.1 (31.3, 80.0)
Duration of follow-up (months)[f]		
Median	14.88	14.88
25th, 75th percentile	14.5, 28.8	9.2, 22.9

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; PD = progressive disease; PR = partial response; *RET* = REarranged during Transfection; SD = stable disease; SD16+ = stable disease lasting 16 or more weeks.

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

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 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 Includes 2 patients with xanthogranuloma , which cannot be evaluated by IRC due to being skin only in presentation.

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 (SD-16 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 Kaplan-Meier method.

g 95% CI was calculated using Brookmeyer and Crowley method.
h 95% CI was calculated using Greenwood's formula.
Note: Censored patients are represented as a percentage of responders by IRC assessment (N=18) and Investigator assessment (N=18).
Data cutoff date: [redacted] 20[redacted]
Source: Module 5.3.5.2.1 JZJA Interim CSR Table 5.1

2.7.6.2.2.3.2 奏効までの期間

Tissue-Agnostic Efficacy Population の奏効例 18 例では、IRC 判定による奏効までの時間（time to response：TTR）及び最良効果までの時間（time to best response：TTBR）の中央値はいずれも 1.87 ヵ月であり、70%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 判定及び治験責任医師判定は一貫していた。

2.7.6.2.2.3.3 無増悪生存期間

IRC 評価に基づく PFS の中央値は 13.24 ヵ月（95% CI：7.4、26.2）で、追跡期間の中央値は 16.43 ヵ月であった。治験責任医師の評価に基づく結果は、IRC の評価と一貫していた。

2.7.6.2.2.3.4 全生存期間

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。打ち切り率は 56.1%であった。

生存率は以下のとおりであった。

- 12 ヵ月：66.8%
- 24 ヵ月：47.4%
- 30 ヵ月：39.5%

2.7.6.2.2.4 安全性

データカットオフ時点で、45 例を **Tissue-Agnostic Safety Population** に含めた。

2.7.6.2.2.4.1 治験薬の曝露状況

＜治験薬の投与状況＞

Tissue-Agnostic Safety Population のうち 44 例（97.8%）がセルペルカチニブ 160 mg BID の用量を 1 回以上投与され、43 例（95.6%）で開始用量は 160 mg であった。

＜相対用量強度＞

相対用量強度の中央値は 97.8%であり、投与期間の中央値は 6.57 ヵ月であった。

＜治験薬の投与変更状況＞

最も多い投与変更は休薬（28 例、62.2%）であり、25 例（55.6%）は TEAE に起因していた。

2.7.6.2.2.4.2 TEAE

TEAE の要約を表 2.7.6.2-3 に示す。

全例に少なくとも 1 つの TEAE が発現し、うち 29 例（64.4%）に少なくとも 1 つのグレード 3 以上の TEAE が発現した。グレード 3 以上の TEAE のうち特に発現割合が高い事象は、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%）、及び血中アルカリホスファターゼ増加（5 例、11.1%）であった。17 例（37.8%）に治験薬との因果関係が否定できないグレード 3 以上の TEAE が発現した。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（7 例、15.6%）、高血圧（6 例、13.3%）、及び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%）であった。

Tissue-Agnostic Safety Population に認められた、治験薬との因果関係を問わない TEAE の発現例数及び発現割合を付録表 2.7.6.2-1 に示す。

表 2.7.6.2-3 TEAE の要約（20[redacted] 年 [redacted] 月カットオフ、Tissue-agnostic Safety Analysis Set）

	***RET* Fusion-Positive Tissue-agnostic Solid Tumors N=45 n (%)**
Any TEAE	45 (100)
Treatment-related TEAEs	40 (88.9)
Grade ≥3 TEAE	29 (64.4)
Treatment-related TEAEs Grade ≥3	17 (37.8)
Serious TEAEs	18 (40.0)
Treatment-related SAEs	3 (6.7)
Fatal TEAEs	3 (6.7)
Treatment-related fatal TEAEs	0
TEAEs leading to discontinuation	4 (8.9)
Treatment-related TEAEs leading to discontinuation	1 (2.2)

Abbreviations: *RET* = REarranged during Transfection; 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

2.7.6.2.2.4.3 死亡、重篤な有害事象及びその他重篤な有害事象

2.7.6.2.2.4.3.1 死亡

- セルペルカチニブの最終投与から 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 TEAE（誤嚥、呼吸困難、及び新生物進行）によるものであった（表 2.7.6.2-4）。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。
- 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%）は疾患の進行によるものであった。1 例は原因不明であった。

表 2.7.6.2-4　死亡に至った TEAE（グレード 5 の TEAE）の発現割合（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-agnostic Safety Analysis Set）

Preferred Term	*RET* Fusion Agnostic (N=45) n (%)
Patients with TEAEs with Outcome Fatal	3 (6.7)
誤嚥	1 (2.2)
呼吸困難	1 (2.2)
新生物進行	1 (2.2)

Abbreviations: LOXO-292 = selpercatinib; N = number of patients in the population; n = number of patients within category; *RET* = REarranged during Transfection; TEAE = treatment-emergent adverse event.

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 LOXO-292.
Patients with multiple severity ratings for a given AE are counted once under the maximum severity.

Reported adverse event terms were coded using MedDRA (version 21.0).

2.7.6.2.2.4.3.2　重篤な有害事象

TESAE の一覧を表 2.7.6.2-5 に示す。

- 2 例以上に発現した TESAE は、腹痛、悪心、発熱、及び嘔吐であった。
- 治験薬との因果関係が否定できない TESAE は、薬物性肝障害、疲労、及び過敏症であった。

表 2.7.6.2-5　TESAE（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-agnostic Safety Analysis Set）

Preferred Term	*RET* Fusion-Positive Tissue-agnostic Solid Tumors N=45	
	All Causality n (%)	Related n (%)
Patients with treatment-emergent SAEs	18 (40.0)	3 (6.7)
腹痛	2 (4.4)	0
悪心	2 (4.4)	0
発熱	2 (4.4)	0
嘔吐	2 (4.4)	0
腹部膿瘍	1 (2.2)	0
虫垂炎	1 (2.2)	0
誤嚥	1 (2.2)	0
菌血症	1 (2.2)	0
血中ビリルビン増加	1 (2.2)	0
脳浮腫	1 (2.2)	0
癌疼痛	1 (2.2)	0
脳血管発作	1 (2.2)	0
胆管炎	1 (2.2)	0
薬物性肝障害	1 (2.2)	1 (2.2)
呼吸困難	1 (2.2)	0
疲労	1 (2.2)	1 (2.2)
痔核	1 (2.2)	0
過敏症	1 (2.2)	1 (2.2)

Preferred Term	*RET* Fusion-Positive Tissue-agnostic Solid Tumors N=45	
	All Causality n (%)	Related n (%)
低カリウム血症	1 (2.2)	0
低ナトリウム血症	1 (2.2)	0
イレウス	1 (2.2)	0
胆汁うっ滞性黄疸	1 (2.2)	0
頚部痛	1 (2.2)	0
新生物進行	1 (2.2)	0
腎結石症	1 (2.2)	0
敗血症	1 (2.2)	0

Abbreviations: N = number of patients; n = number of patients in the specific category; *RET* = REarranged during Transfection; SAE = serious adverse event.
Note: Table is arranged in decreasing order of treatment-emergent SAEs (all causality).
Data cutoff date: [redacted] 20[redacted].
Source: Module 5.3.5.2.1 JZJA Interim CSR Table 5.13

2.7.6.2.2.4.3.3 その他の重要な有害事象

2.7.6.2.2.4.3.3.1 治験薬の投与中止又は投与変更に至った TEAE

- **Tissue-Agnostic Safety Population** の4例（8.9%）がTEAEのため治験薬の投与を中止した。
  - 1 例に、治験薬との因果関係が否定できない以下の TEAE が同時に発現し、治験薬の投与を中止した。
    - 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
- 25 例（55.6%）が TEAE のため治験薬を休薬した。
  - 治験薬の休薬に至った発現割合の高い TEAE はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（8 例、17.8%）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（7 例、15.6%）であった。
- 14 例（31.1%）が TEAE のため治験薬を減量した。
  - 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（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。

2.7.6.2.2.4.3.3.2 特に注目すべき有害事象

Tissue-Agnostic Safety Population で見られた特に注目すべき有害事象のプロファイルは、既知の情報と同等であった。適切なモニタリング及び治験薬の用量調節で管理可能であり、多くの被験者が治験薬の投与を継続することができた。

特に注目すべき有害事象及びその定義を以下に示す。

肝損傷関連事象	AST/ALT 増加、SMQ に基づく薬剤に関連する肝障害、Hy's Law の基準を用いた評価
心電図 QT 延長関連事象	MedDRA PT の「心電図 QT 延長」及び「心電図 QT 間隔異常」
薬物過敏症関連事象	MedDRA PT の「薬物過敏症」及び「過敏症」
高血圧関連事象	MedDRA PT の「高血圧」、「血圧異常」及び「血圧上昇」

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特に注目すべき有害事象の MedDRA PT は、単一の統合語の下に分類した（第 5.3.5.2.1 項 JZJA Interim CSR Table 8.152 参照）。統合語は『』で示す。

＜肝機能障害関連事象＞

『AST 増加』及び『ALT 増加』がそれぞれ 17 例（37.8%）及び 19 例（42.2%）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、それぞれ 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。

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。26 例（57.8%）にこの SMQ に基づく TEAE が見られた。グレード 3 の事象は 13 例（28.9%）に見られた。1 例（2.2%）にグレード 4 の事象が見られ、グレード 5 の事象は見られなかった。

Hy's Law 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。

＜QT 間隔延長関連事象＞

7 例（15.6%）に QT 間隔延長関連事象が見られた。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。TESAE は見られなかった。

＜過敏症関連事象＞

1 例（2.2%）にグレード 2 の過敏症関連事象が見られた。この事象は、治験担当医師によって重篤で治験薬との因果関係ありと判断され、治験薬の休薬及び減量が行われた。転帰は回復であった。

＜高血圧関連事象＞

高血圧関連事象（全グレード）は 14 例（31.1%）に見られ、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。高血圧の既往がある 18 例のうち 7 例に高血圧関連事象が見られ、いずれもグレード 3 であった。

2.7.6.2.2.4.4　その他の安全性評価項目

バイタルサイン、心電図、及び ECOG PS 等、その他の安全性評価項目には臨床的に重要な所見はなかった。

2.7.6.2.2.5　薬物動態

PK データは、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日カットオフのデータに基づいて記載した。

データカットオフ時点で PK データが得られた 757 例のうち、*RET* 融合遺伝子陽性固形がん患者は36例であった。36例うち、31例のAUC_{0-24}、34例のt_{max}及びC_{max}を算出した（表 2.7.6.2-6）。*RET* 融合遺伝子陽性固形がん患者でのセルペルカチニブ 160 mg BID 投与後の定常状態での PK データ（サイクル 1、Day 8）は、全体集団（NSCLC、MTC、及びその他のがん種を含む）の PK データと類似していた。

表 2.7.6.2-6　血漿中セルペルカチニブの PK パラメータ

	Tissue-agnostic		
	t_{max} (h)[a]	**C_{max} (ng/mL)**	**AUC_{0-24} (h*ng/mL)**
N	34	34	31
GM	2.01	2710	44300
GCV%	0.00-4.12	53	57

Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} = maximum plasma concentration; GCV% = geometric coefficient of variation; GM = geometric mean; max = maximum; min = minimum; N = number of samples; t_{max} = time to reach maximum plasma concentration.

[a] Median (min-max).

Source: Module 5.3.5.2.1 JZJA Interim CSR Table 5.24

2.7.6.2.3　試験成績（2023 年 1 月 13 日データカットオフ）

本項には、2023 年 1 月 13 日カットオフデータに含まれる、***RET* fusion-positive tissue-agnostic population** 55 例での結果を示した。

2.7.6.2.3.1　被験者の内訳

データカットオフ時点の被験者数は以下のとおりであった。

- スクリーニングを受けた全被験者：968 例
- セルペルカチニブの投与を 1 回以上受けた全被験者（がん種を問わない）：837 例
- ***RET* fusion-positive tissue-agnostic population** の安全性解析対象集団である **Tissue-Agnostic Safety Population** に含まれる被験者：55 例
- ***RET* fusion-positive tissue-agnostic population** の有効性解析対象集団である **Tissue-Agnostic Efficacy Population** に含まれる被験者：52 例
- **Tissue-Agnostic Safety Population** に含まれる投与継続中の被験者：18 例

2.7.6.2.3.2　被験者背景

Tissue-Agnostic Safety Population（N=55）の年齢の中央値は54歳（範囲：21～85歳）であり、28例（50.9%）が女性であった。

＜ベースラインの疾患特性＞

Tissue-Agnostic Safety Population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。

＜*RET*遺伝子異常の状態＞

Tissue-Agnostic Efficacy Population及び**Tissue-Agnostic Safety Population**で最も多く見られた*RET*融合パートナータンパクはNCOA4であった。腫瘍サンプルの次世代シークエンシングは、*RET*融合遺伝子の解析として最も一般的な方法であった。

＜前治療＞

Tissue-Agnostic Safety Populationにおける前治療数の中央値は2であった（範囲：0～9）。

2.7.6.2.3.3　有効性

2.7.6.2.3.3.1　ORR、BOR、DOR、DCR及びCBR

データカットオフ時点で、52例を**Tissue-Agnostic Efficacy Population**に含めた。

有効性評価項目の結果概要を表2.7.6.2-7に示す。

- ORRはIRC判定で44.2%（23例）であった。
  - 3例でCRが確認された。
- DORの中央値はIRC判定で37.19ヵ月であり、追跡期間の中央値は28.55ヵ月であった。
  - 奏効が見られた23例中9例（39.1%）はデータカットオフ時点まで奏効が続いた。
- 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67.3%（35例）であった。
- DCRは78.8%（41例）であった。
- 治験責任医師とIRCの評価はおおむね一貫していた。

表 2.7.6.2-7　有効性評価項目の結果概要（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-agnostic Efficacy Analysis Set）

***RET* Fusion-Positive Tissue-agnostic Solid Tumors N=52**		
	IRC Assessment	**Investigator Assessment**
Objective response rate[a,b]		
n (%)	23 (44.2)	24 (46.2)[c]
95% CI	(30.5, 58.7)	(32.2, 60.5)
Best overall response, n (%)		
CR	3 (5.8)	4 (7.7)
PR	20 (38.5)	20 (38.5)[c]
SD	18 (34.6)	16 (30.8)
SD16+[d]	12 (23.1)	12 (23.1)
PD	4 (7.7)	8 (15.4)
Not evaluable	7 (13.5)	4 (7.7)
Clinical benefit rate (CR + PR + SD16+[d])[e]		
n (%)	35 (67.3)	36 (69.2)
95% CI[b]	(52.9, 79.7)	(54.9, 81.3)
Disease control rate (CR + PR + SD)		
n (%)	41 (78.8)	39 (75.0)
95% CI[b]	(65.3, 88.9)	(61.1, 86.0)
Duration of response[f,g]		
Responders, n	23	23
Median in months (95% CI)	37.19 (13.3, NE)	18.60 (9.8, NE)
Censored, n (%)[g]	13 (56.5)	12 (52.2)
Reason censored		
Alive without documented disease progression	9 (39.1)	8 (34.8)
Subsequent anticancer therapy or cancer-related surgery without documented PD	1 (4.3)	1 (4.3)
Died or documented PD after missing 2 or more consecutive visits	2 (8.7)	2 (8.7)
Rate (%) of duration of response[f,h]		
6 months (95% CI)	84.7 (59.5, 94.8)	85.9 (62.2, 95.2)
12 months (95% CI)	79.0 (53.1, 91.6)	69.0 (43.2, 84.9)
Duration of follow-up (months)[f]		
Median	28.55	28.55
25th, 75th percentile	11.2, 40.9	11.2, 31.4

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; PD = progressive disease; PR = partial response; *RET* = REarranged during Transfection; SD = stable disease; SD16+ = stable disease lasting 16 or more weeks.

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

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 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 Kaplan-Meier method.
g 95% CI was calculated using Brookmeyer and Crowley method.
h 95% CI was calculated using Greenwood's formula.
Note: Censored patients are represented as a percentage of responders by IRC assessment (N=18) and Investigator assessment (N=18).
Data cutoff date: 13 January 2023.
Sources: Module 5.3.5.2.2 JZJA CSR Addendum Table 8.41, Table 8.42, Table 8.51, and Table 8.52

2.7.6.2.3.3.2 奏効までの期間

Tissue-Agnostic Efficacy Population の奏効例 23 例では、IRC 判定による TTR の中央値は 1.87 ヵ月、TTBR の中央値は 1.97 ヵ月であり、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 判定及び治験責任医師判定は一貫していた。

2.7.6.2.3.3.3 無増悪生存期間

IRC 評価に基づく 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。

2.7.6.2.3.3.4 全生存期間

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。打ち切り率は 42.3%であった。

生存率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%

2.7.6.2.3.4 安全性

データカットオフ時点で、55 例を **Tissue-Agnostic Safety Population** に含めた。

2.7.6.2.3.4.1 治験薬の曝露状況

＜治験薬の投与状況＞

Tissue-Agnostic Safety Population のうち 54 例（98.2%）がセルペルカチニブ 160 mg BID の用量を 1 回以上投与され、53 例（96.4%）で開始用量は 160 mg であった。

＜相対用量強度＞

相対用量強度の中央値は 96.3%であり、投与期間の中央値は 7.36 ヵ月であった。

＜治験薬の投与変更状況＞

最も多い投与変更は休薬（38 例、69.1%）であり、33 例（60.0%）は TEAE に起因していた。

2.7.6.2.3.4.2 TEAE

TEAE の要約を表 2.7.6.2-8 に示す。

全例に少なくとも 1 つの TEAE が発現し、うち 40 例（72.7%）に少なくとも 1 つのグレード 3 以上の TEAE が発現した。グレード 3 以上の TEAE のうち特に発現割合が高い事象は、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%）、及び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%）であった。22 例（40.0%）に治験薬との因果関係が否定できないグレード 3 以上の TEAE が発現した。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（10 例、18.2%）及び高血圧（6 例、10.9%）であった。

Tissue-Agnostic Safety Population に認められた、治験薬との因果関係を問わない TEAE の発現例数及び発現割合を付録表 2.7.6.2-2 に示す。

表 2.7.6.2-8　TEAE の要約（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-agnostic Safety Analysis Set）

	***RET* Fusion-Positive Tissue-agnostic Solid Tumors** **N=55** **n (%)**
Any TEAE	55 (100)
Treatment-related TEAEs	50 (90.9)
Grade ≥3 TEAE	40 (72.7)
Treatment-related TEAEs Grade ≥3	22 (40.0)
Serious TEAEs	26 (47.3)
Treatment-related SAEs	4 (7.3)
Fatal TEAEs	4 (7.3)
Treatment-related fatal TEAEs	0
TEAEs leading to discontinuation	6 (10.9)
Treatment-related TEAEs leading to discontinuation	2 (3.6)

Abbreviations: *RET* = REarranged during Transfection; 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

2.7.6.2.3.4.3　死亡、重篤な有害事象及びその他重篤な有害事象

2.7.6.2.3.4.3.1　死亡

- セルペルカチニブの最終投与から 28 日以内に 9 例（16.4%）が死亡した。
  - 5 例（9.1%）は疾患の進行によるものであった。
  - 4 例（7.3%）は 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（表 2.7.6.2-9）。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。
- 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%）は疾患の進行によるものであった。1 例は原因不明であった。

表 2.7.6.2-9　死亡に至った TEAE（グレード 5 の TEAE）の発現割合（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-agnostic Safety Analysis Set）

Preferred Term	*RET* Fusion Agnostic (N=55) n (%)
Patients with TEAEs with Outcome Fatal	4 (7.3)
心停止	1 (1.8)
誤嚥	1 (1.8)
呼吸困難	1 (1.8)
新生物進行	1 (1.8)

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients within category; *RET* = REarranged during Transfection; TEAE = treatment-emergent adverse event.

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 LOXO-292.
Patients with multiple severity ratings for a given AE are counted once under the maximum severity.

Reported adverse event terms were coded using MedDRA (version 21.0).

2.7.6.2.3.4.3.2　重篤な有害事象

TESAE の一覧は第 5.3.5.2.2 項 JZJA CSR Addendum Table 8.125 及び Table 8.126 を参照。

- 2 例以上に発現した TESAE は、腹痛、イレウス、悪心、肺塞栓症、発熱、敗血症、及び嘔吐であった。
- 治験薬との因果関係が否定できない TESAE は、下痢、薬物性肝障害、疲労、及び過敏症であった。

2.7.6.2.3.4.3.3　その他の重要な有害事象

2.7.6.2.3.4.3.3.1　治験薬の投与中止又は投与変更に至った TEAE

- **Tissue-Agnostic Safety Population** のうち、33 例（60.0%）が TEAE のため治験薬を休薬した。
  - 治験薬の休薬に至った発現割合の高い 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 9 例、16.4%）であった。
- 19 例（34.5%）が TEAE のため治験薬を減量した。
  - 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。
- 6 例（10.9%）が TEAE のため治験薬の投与を中止した。
  - アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 2 例（3.6%）に見られた。
  - 1 例に、治験薬との因果関係が否定できない以下の TEAE が同時に発現し、治験薬の投与を中止した。
    - 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

2.7.6.2.3.4.3.3.2　　特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象及びその定義は第 2.7.6.2.2.4.3.3.2 項を参照。

＜肝機能障害関連事象＞

『AST 増加』及び『ALT 増加』がそれぞれ 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、それぞれ 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。

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：SMQ に基づいて行った。33 例（60.0%）にこの SMQ に基づく TEAE が見られた。グレード 3 の事象は 16 例（29.1%）に見られた。2 例（3.6%）にグレード 4 の事象が見られ、グレード 5 の事象は見られなかった。

Hy’s Law 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。

＜QT 間隔延長関連事象＞

7 例（12.7%）に QT 間隔延長関連事象が見られた。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。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。TESAE は見られなかった。

＜過敏症関連事象＞

2 例（3.6%）に過敏症関連事象が見られ、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ありと判断され、治験薬の休薬及び減量が行われた。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。

＜高血圧関連事象＞

17 例（30.9%）に高血圧関連事象（全グレード）が見られ、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。高血圧の既往がある 22 例のうち 8 例に高血圧関連事象が見られ、いずれもグレード 3 であった。

2.7.6.2.3.4.4　　その他の安全性評価項目

バイタルサイン、心電図、及び ECOG PS 等、その他の安全性評価項目には臨床的に重要な所見はなかった。

2.7.6.2.3.5　　薬物動態

2023 年 1 月 13 日データカットオフにおいて、これまでに解析されていない、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 PK データ（サイクル 1、Day 8）について、ノンコンパートメント解析（non-compartmental analysis：NCA）を実施した。表 2.7.6.2-10 に PK パラメータの要約を示す。これらには、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 2023 年 1 月 13 日までに収集、また過去の解析に含まれなかったデータが含まれる。全体として、37 例の被験者の PK データが評価された。

表 2.7.6.2-10　セルペルカチニブ 160 mg BID 投与時の定常状態（サイクル 1、Day 8）における PK パラメータ

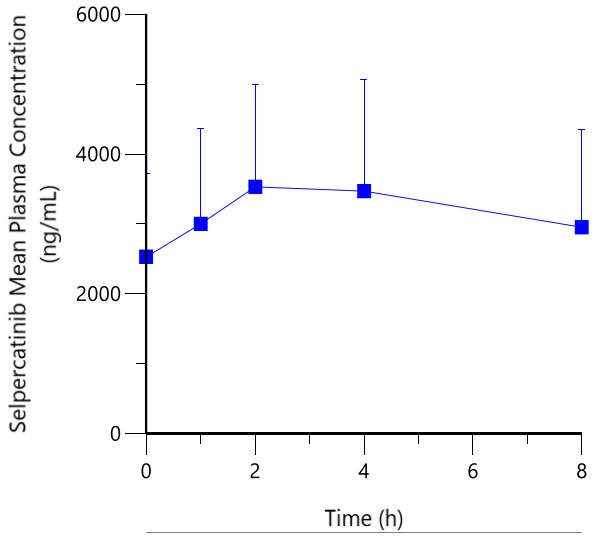
Parameter	Geometric Mean (CV%)
	Cycle 1 Day 8 160 mg BID N=37
C_{max} (ng/mL)	3600 (46)
t_{max} (h)[a]	2.03 (0.00–7.67)
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (h*ng/mL)	21600 (54)
$AUC_{0\text{-}12}$ (h*ng/mL)	32700 (55)[b]
$AUC_{0\text{-}24}$ (h*ng/mL)	64600 (55)[b]
CL_{ss}/F (L/h)	4.89 (55)[b]
DN C_{max} (ng/mL/mg)	22.5 (46)
DN $AUC_{0\text{-}12}$ (h*ng/mL/mg)	204 (55)[b]

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}24}$=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours calculated as 2 x $AUC_{0\text{-}12}$; $AUC_{0\text{-}tlast}$=area under the plasma concentration-time curve up from time 0 to the last observable concentration; $AUC_{0\text{–}12}$=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 12 hours; BID=twice daily; CL_{ss}/F=apparent total clearance of drug after oral administration at steady state; C_{max}=maximum plasma concentration; CV%=percent coefficient of variation; DN =dose normalized; N=number of subjects; t_{max}=time to reach maximum plasma concentration

[a]Median (range)

[b]N=36

セルペルカチニブ 160 mg BID を投与された被験者のサイクル 1、Day 8 での平均血漿中濃度-時間プロファイルを図 2.7.6.2-2 に示す。サイクル 1、Day 8 でのセルペルカチニブ 160 mg BID 経口投与後、t_{max} の中央値は 2.03 時間であった。C_{max} と $AUC_{0\text{-}24}$ の幾何平均（幾何 CV%）は、それぞれ 3600 ng/mL（46%）及び 64600 h*ng/mL（55%）であった。



Abbreviations: h = hours; BID = twice a day.

図 2.7.6.2-2　セルペルカチニブ 160 mg BID 投与時の定常状態における平均血漿中濃度-時間プロファイル（サイクル 1、Day 8）

セルペルカチニブ 160 mg BID を投与された被験者のサイクル 1、Day 8 の新たに得られた PK パラメータと、過去に得られたデータとの比較を表 2.7.6.2-11 に示す。曝露量範囲が大幅に重複しており、データカットオフごとの PK パラメータは類似していた。

表 2.7.6.2-11　セルペルカチニブ 160 mg BID 投与時の定常状態における PK パラメータ（サイクル 1、Day 8）（データカットオフごとの比較）

Data Period		t_{max}[a] (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (h*ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24}$ (h*ng/mL)	CL_{ss}/F (L/h)
[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted][b]	N	614	614	614	601	601
	GM	2.00	3050	26100	52600	6.08
	GCV%	0.00-8.10	51.4	55.7	55.5	55.5
[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted][c]	N	32	32	32	30	30
	GM	2.15	3310	29700	60300	5.31
	GCV%	0.00-8.08	44.5	47.4	47.7	47.7
Up to 13 January 2023, for whom PK data were not previously reported	N	37	37	37	36	36
	GM	2.03	3600	21600	64600	4.89
	GCV%	0.00-7.67	46	54	55	55

Abbreviations: $AUC_{0\text{–}24}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; $AUC_{0\text{–}tlast}$ = area under the plasma concentration-time curve up from time 0 to the last observable concentration; BID = twice daily; CLss/F = apparent total clearance of drug after oral administration at steady state; C_{max} = maximum plasma concentration; CV% = percent coefficient of variation; GCV% = geometric CV%; GM = geometric mean; N = number of samples; PK =pharmacokinetic; t_{max} = time to reach maximum plasma concentration.

[a] Median, minimum, and maximum values are presented for t_{max}.

[b] Results from LOXO-NCA-LOXO292-1229

[c] Results from LOXO-NCA-LOXO292-2829

2.7.6.2.4　結論

- 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日カットオフの有効性データより、ORR は 43.9%であり、14 がん種中 10 がん種で奏効が認められた。IRC 判定に基づく DOR の中央値は 24.54 ヵ月、追跡期間の中央値は 14.88 ヵ月であり、奏効例では奏効の持続が認められた。12 ヵ月時点での奏効の持続率は 73.7%であった。IRC 判定に基づく PFS の中央値は 13.24 ヵ月、追跡期間の中央値は 16.43 ヵ月であった。データカットオフ時点で 34.1%の被験者は投与継続中で、かつ疾患の進行は認められなかった。
- 2023 年 1 月 13 日カットオフの有効性データより、ORR は 44.2%であり、16 がん種中 12 がん種で奏効が認められた。IRC 判定に基づく DOR の中央値は 37.19 ヵ月、追跡期間の中央値は 28.55 ヵ月であり、奏効例では奏効の持続が認められた。12 ヵ月時点での奏効の持続率は 79.0%であった。IRC 判定に基づく PFS の中央値は 13.24 ヵ月、追跡期間の中央値は 24.80 ヵ月であった。
- 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日カットオフの安全性データより、本試験で認められたグレード 3 以上の TEAE の発現割合は 64.4%、セルペルカチニブとの因果関係が否定できないグレード 3 以上

の TEAE の発現割合は 37.8%であった。セルペルカチニブとの因果関係が否定できない投与中止に至った TEAE の発現割合は 2.2%であった。セルペルカチニブとの因果関係が否定できない死亡に至った有害事象は認められなかった。

- 2023 年 1 月 13 日カットオフの安全性データより、本試験で認められたグレード 3 以上の TEAE の発現割合は 72.7%、セルペルカチニブとの因果関係が否定できないグレード 3 以上の TEAE の発現割合は 40.0%であった。セルペルカチニブとの因果関係が否定できない投与中止に至った TEAE の発現割合は 3.6%であった。セルペルカチニブとの因果関係が否定できない死亡に至った有害事象は認められなかった。
- いずれのカットオフデータでも、特に注目すべき有害事象である肝機能障害、高血圧、過敏症、QT 間隔延長は、適切なモニタリング及び治験薬の用量調節で管理可能であり、多くの被験者が治験薬の投与を継続することができた。また、日本人集団に特別な安全性の懸念は示されなかった。
- 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日カットオフデータ及び 2023 年 1 月 13 日カットオフデータより得られた結果及び結論は一貫していた。

2.7.6.2.5　付録

付録表 2.7.6.2-1　因果関係を問わない TEAE（SOC/PT）（全グレード、グレード 3 以上）
（20[redacted]年[redacted]月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set）

付録表 2.7.6.2-2　因果関係を問わない TEAE（SOC/PT）（全グレード、グレード 3 以上）
（2023 年 1 月カットオフ、Tissue-Agnostic Safety Analysis Set）