

審議結果報告書

令和 8 年 5 月 29 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] レットヴィモ錠40mg、同錠80mg、同カプセル40mg、同カプセル80mg
[一 般 名] セルペルカチニブ
[申 請 者 名] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 令和 7 年10月15日

[審 議 結 果]

令和 8 年 5 月 25 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目の *RET* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍に係る再審査期間は残余期間（令和 16 年 6 月 23 日まで）、*RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺様癌に係る再審査期間は 6 年 1 日とされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書の修正表

[販 売 名] レットヴィモ錠 40 mg、同錠 80 mg、同カプセル 40 mg、同カプセル 80 mg
[一 般 名] セルペルカチニブ
[申 請 者] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 10 月 15 日

令和 8 年 5 月 11 日付の上記品目の審査報告書別紙について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
28	脚注 42	18 歳未満の小児患者を対象に、本剤の使用実態下における骨端離開及び骨成長の異常（骨端離開を除く）の発現状況を把握することを目的とした使用成績調査（目標症例数：可能な限り全症例）が実施中であり、20 年 月 日時点で 例の調査票が回収されている。	18 歳未満の小児患者を対象に、本剤の使用実態下における骨端離開及び骨成長の異常（骨端離開を除く）の発現状況を把握することを目的とした使用成績調査（目標症例数：可能な限り全症例）が実施中であり、20 年 月 時点で 例が登録され、調査票は回収されていない。

（下線部変更）

以上

審査報告書

令和 8 年 5 月 11 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販 売 名] ①レットヴィモ錠 40 mg、同錠 80 mg、②同カプセル 40 mg、同カプセル 80 mg
- [一 般 名] セルペルカチニブ
- [申 請 者] 日本イーライリリー株式会社
- [申 請 年 月 日] 令和 7 年 10 月 15 日
- [剤 形 ・ 含 量] ①1 錠中にセルペルカチニブ 40 mg 又は 80 mg を含有する錠剤
②1 カプセル中にセルペルカチニブ 40 mg 又は 80 mg を含有するカプセル剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
- [特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (R2 薬) 第 495 号、令和 2 年 11 月 25 日付け薬生薬審
発 1125 第 9 号¹⁾、指定番号: (R5 薬) 第 583 号、令和 5 年 9 月 15 日付け医薬薬審発
0915 第 4 号²⁾)
- [審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の 2 歳以上の小児患者における *RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌及び *RET* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍に対する有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

なお、骨端離開及び骨成長の異常 (骨端離開を除く) の発現状況並びに *RET* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍 (非小細胞肺癌及び甲状腺癌を除く) に対する有効性について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

- RET* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍
- RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌

¹⁾ 「*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」及び「*RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌」を予定される効能・効果として指定された。

²⁾ 「*RET* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌 (非小細胞肺癌及び甲状腺癌を除く)」を予定される効能・効果として指定された。

(修正反映版)

(変更なし)

[用法及び用量]

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

通常、~~12~~22 歳以上の小児には体表面積に合わせて次の投与量（セルペルカチニブとして 1 ~~回~~日量約 ~~92~~184 mg/m²）を ~~1 日 2 回~~経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

小児の用量	
体表面積	1 回投与量
<u>0.33 m² 以上 0.66 m² 未満</u>	<u>1 回 40 mg</u> <u>1 日 3 回</u>
<u>0.66 m² 以上 1.2 m² 未満</u>	<u>1 回 80 mg</u> <u>1 日 2 回</u>
1.2 m ² 以上 1.6 m ² 未満	<u>1 回 120 mg</u> <u>1 日 2 回</u>
1.6 m ² 以上	<u>1 回 160 mg</u> <u>1 日 2 回</u>

(下線部追加、取消線部削除)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 8 年 4 月 3 日

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

申請品目

- [販 売 名] ①レットヴィモ錠 40 mg、同錠 80 mg、②同カプセル 40 mg、同カプセル 80 mg
- [一 般 名] セルペルカチニブ
- [申 請 者] 日本イーライリリー株式会社
- [申請年月日] 令和 7 年 10 月 15 日
- [剤形・含量] ①1 錠中にセルペルカチニブ 40 mg 又は 80 mg を含有する錠剤
②1 カプセル中にセルペルカチニブ 40 mg 又は 80 mg を含有するカプセル剤

- [申請時の効能・効果]
 - RET 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍
 - RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌

(変更なし)

- [申請時の用法・用量]

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

通常、~~122~~ 歳以上の小児には体表面積に合わせて次の投与量（セルペルカチニブとして 1 ~~回~~日量約 ~~92~~184 mg/m²）を ~~1~~日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

小児の用量	
体表面積	1 回投与量
0.33 m ² 以上 0.66 m ² 未満	<u>1 回 40 mg 1 日 3 回</u>
<u>0.66 m² 以上</u> 1.2 m ² 未満	<u>1 回 80 mg 1 日 2 回</u>
1.2 m ² 以上 1.6 m ² 未満	<u>1 回 120 mg 1 日 2 回</u>
1.6 m ² 以上	<u>1 回 160 mg 1 日 2 回</u>

体表面積が 0.33 m² 未満の小児への本剤の投与は推奨されない。

(下線部追加、取消線部削除)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	10
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	30
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	30

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

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

本邦において、本薬は、2021 年 9 月に「RET 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」、2022 年 2 月に「RET 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌」及び「RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌」、2024 年 6 月に「RET 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍」を効能・効果として承認されている。なお、「RET 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌」及び「RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌」並びに「RET 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍」に対する承認時に、成人患者及び 12 歳以上の小児患者に対する用法・用量が承認されている。

1.2 開発の経緯等

米国 Eli Lilly and Company 社により、RET 遺伝子異常を有する進行・再発の固形腫瘍又は中枢神経系原発腫瘍の小児患者を対象とした国際共同第 I / II 相試験 (18036 試験) が 2019 年 6 月から実施された。

米国及び EU では、18036 試験を主要な試験成績としてそれぞれ 2023 年 12 月及び 2024 年 1 月に RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌及び RET 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍における 2 歳以上 12 歳未満の患者に対する投与を可能とする用法・用量の追加に係る承認申請が行われ、米国では 2024 年 5 月に承認され、EU では 2024 年 5 月に承認された。

なお、米国を除き、2026 年 2 月時点において、RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌及び RET 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍における 2 歳以上 12 歳未満の患者に対する投与を可能とする用法・用量が承認されている国又は地域はない。

本邦においては、18036 試験への患者の組入れが 2024 年 1 月から開始された。

今般、18036 試験を主要な試験成績として、RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌及び RET 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍における 2 歳以上 12 歳未満の患者に対する投与を可能とする用法・用量を追加する本薬の一変申請が行われた。

なお、本薬は、2020 年 11 月に「RET 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」、「RET 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌」及び「RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品（指定番号：(R2 薬) 第 495 号）に指定され、2023 年 9 月に「RET 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌（非小細胞肺癌及び甲状腺癌を除く）」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品（指定番号：(R5 薬) 第 583 号）に指定されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

臨床試験に用いられた本薬の経口製剤として、懸濁剤、錠剤及びカプセル剤があり、当該製剤を用いて本薬の PK が検討された（表 1）。なお、市販製剤は 40 及び 80 mg 錠並びに 40 及び 80 mg カプセルであり、20 mg カプセル及び懸濁剤³⁾の市販予定はない。

表 1 各臨床試験で使用された経口製剤

製剤	試験名
PFOS 製剤 ^{*1}	国際共同第 I / II 相試験（18036 試験）、海外第 I 相試験（JZJU 試験）
RTU 懸濁剤（20 mg/mL）	海外第 I 相試験（JZJU 試験）
錠剤（40 及び 160 mg）	国際共同第 I / II 相試験（18036 試験）
カプセル剤 （20、40 及び 80 mg ^{*2} ）	国際共同第 I / II 相試験（18036 試験）、海外第 I 相試験（JZJU 試験 ^{*3} 、JZJV 試験 ^{*4} 、JZPB 試験 ^{*4} ）

*1：投与時に 20 mg/mL 懸濁液として投与、*2：20 mg カプセル、40 mg カプセル及び 80 mg カプセルは比例処方であり、設定された溶出試験において各カプセル剤の溶出挙動に明確な差異は認められなかった（「令和 3 年 7 月 14 日 付け審査報告書 レットヴィモカプセル 40 mg、同カプセル 80 mg」参照）、*3：20 mg カプセルのみが使用された、*4：80 mg カプセルのみが使用された、

6.1.1 海外試験

6.1.1.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.1.2.1：JZJU 試験＜2021 年 12 月～2022 年 3 月＞）

健康成人 42 例（PK 解析対象は 42 例）を対象に、20 mg カプセルと PFOS 製剤⁴⁾ 及び RTU 懸濁剤との間の相対的 BA を検討することを目的とした 3 群クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は以下のとおりとされた。

A 群：第 1 日目に本薬（カプセル剤）20 mg、第 8 日目に本薬（PFOS 製剤）20 mg、第 15 日目に本薬（RTU 懸濁剤）20 mg を経口投与

B 群：第 1 日目に本薬（RTU 懸濁剤）20 mg、第 8 日目に本薬（カプセル剤）20 mg、第 15 日目に本薬（PFOS 製剤）20 mg を経口投与

C 群：第 1 日目に本薬（PFOS 製剤）20 mg、第 8 日目に本薬（RTU 懸濁剤）20 mg、第 15 日目に本薬（カプセル剤）20 mg を経口投与

20 mg カプセル投与時に対する PFOS 製剤又は RTU 懸濁剤投与時における本薬の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、表 2 のとおりであった。

³⁾ PFOS 製剤は、小児患者を対象とした臨床試験において、カプセル剤の服用が困難な患者に対する投与補助の目的で開発された経口懸濁液用粉末製剤だが、市販化を目的とした製剤ではなかった。また、RTU 懸濁剤は市販小児製剤とすることを目的として開発された懸濁剤だが、臨床試験における使用頻度の低さ、流通・管理方法の煩雑さ等の課題があり開発は中止された。

⁴⁾ 投与時に 20 mg/mL 懸濁液として投与された。

表 2 20 mg カプセルに対する PFOS 製剤又は RTU 懸濁剤の相対的 BA

製剤	例数*1	最小二乗幾何平均値の比 [90%CI]	
		C _{max}	AUC _{0-inf}
PFOS 製剤	41/38*2	1.04 [0.968, 1.11]	1.02 [0.982, 1.06]
RTU 懸濁剤	41/38*3	1.00 [0.937, 1.08]	0.989 [0.953, 1.03]

*1：PFOS 製剤又は RTU 懸濁剤投与時/カプセル剤投与時、*2：AUC_{0-inf}は 40/36、*3：AUC_{0-inf}は 41/36

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国際共同試験

6.2.1.1 国際共同第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.2.1：18036 試験<2019 年 6 月～実施中 [データカットオフ日：2024 年 11 月 8 日]>)

進行・再発の固形腫瘍等の小児患者 36 例 (PK 解析対象は 36 例) を対象に、本薬の安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 92 mg/m² を BID で経口投与することとされた。

全体集団及び年齢区分別における本薬の PK パラメータは、それぞれ表 3 及び表 4 のとおりであった。

表 3 本薬の PK パラメータ

測定日 (日)	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} *1 (h)	AUC _{0-24h} (µg·h/mL)
1	35	1.42 (56)	2.03 (1.83, 4.35)	—
8	34	3.29 (30)	2.00 (0.73, 7.75)	52.2 (40) *2
57	26	2.83 (49)	2.02 (0.78, 7.78)	43.4 (62) *3

幾何平均値 (幾何変動係数%)、—：算出せず、*1：中央値 (最小値, 最大値)、*2：33 例、*3：25 例

表 4 第 8 日目における年齢区分別の本薬の PK パラメータ

年齢区分	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} *1 (h)	AUC _{0-24h} (µg·h/mL)
2 歳以上 6 歳未満	3	2.30 (8.0)	1.08 (0.73, 2.00)	32.3 (21)
6 歳以上 12 歳未満	6	3.24 (44)	1.95 (0.95, 4.05)	48.1 (54)
12 歳以上 18 歳未満	20	3.47 (26)	2.00 (0.92, 7.75)	55.6 (28) *2
18 歳以上 21 歳未満	5	3.34 (31)	4.00 (1.05, 4.12)	60.7 (55)

幾何平均値 (幾何変動係数%)、*1：中央値 (最小値, 最大値)、*2：19 例

6.2.2 薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4.1：JZJV 試験<2021 年 3 月～5 月>、CTD 5.3.3.4.2：JZPB 試験<2023 年 7 月～10 月>)

本薬と他の薬剤との薬物動態学的相互作用を検討することを目的に、健康成人を対象とした臨床試験が実施された (表 5)。

表 5 本薬が併用薬の PK に及ぼす影響 (本薬の相互作用薬としての検討)

試験名	本薬の用法・用量 (すべて経口投与)	併用薬	併用薬の用法・用量 (すべて経口投与)	例数*1	幾何平均値の比*2 [90%CI]	
					C _{max}	AUC _{0-inf}
JZJV	第 8 日目に 160 mg を 単回投与	ダビガトランエデ キシラート (P-gp 基質)	第 1 及び 8 日目に 150 mg を単回投与	35/35	1.43 [1.33, 1.55]	1.38 [1.30, 1.46]
JZPB	第 5 日目に 160 mg を 単回投与	ロスバスタチン (BCRP 基質)	第 1 及び 5 日目に 20 mg を単回投与	28/27*3	1.71 [1.50, 1.95]	1.80 [1.56, 2.07]

*1：併用時/非併用時、*2：非併用時に対する併用時の比、*3：AUC_{0-inf}は 26/23

上記の結果を踏まえた、本薬と P-gp 基質及び BCRP 基質との併用については、「6.R.2 P-gp 基質及び BCRP 基質との薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

6.2.3 PPK 解析

12 歳以上の *RET* 融合遺伝子陽性の進行固形腫瘍患者等を対象とした国際共同第 I / II 相試験（17001 試験）及び国際共同第 I / II 相試験（18036 試験）（両試験のデータカットオフ日：20 年 月 日）で得られた本薬の PK データに基づき構築された PPK モデル（初期モデル）に、国際共同第 I / II 相試験（18036 試験）の追加データ（データカットオフ日：2024 年 11 月 8 日）が統合され、PPK モデルが更新された。更新後の PPK 解析の概要は以下のとおりであった。

本薬の PK データ（839 例、8,123 測定時点）⁵⁾ に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.5.0）。なお、本薬の PK は、0 次吸収と連続した 1 次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、CL、Vc、Vp 及び Q に体重⁶⁾ の影響を組み込んだ初期モデルを用いて、①CL、②Vc、Vp 及び Q、並びに③F に対する共変量として①年齢、人種（アジア人又は非アジア人）、用量、性別、CLcr、AST、ALT、総ビリルビン及び併用薬、②性別、並びに③人種及び併用薬が検討された。その結果、最終モデルでは、CL に体重³⁾ 及び用量、Vc、Vp 及び Q に体重³⁾、並びに F に人種が選択された。申請者は、最終モデルに組み込まれた共変量が本薬の PK に临床上問題となる影響を及ぼす可能性は低い⁷⁾ と考える旨を説明している。

6.2.4 小児患者における PK の国内外差

申請者は、国際共同第 I / II 相試験（18036 試験）の日本人小児患者と外国人小児患者における本薬の曝露量は表 6 及び図 1 のとおりであり、日本人小児患者と外国人小児患者で概ね類似したことから、小児患者における本薬の PK に国内外差は認められていない旨を説明している。

表 6 日本人小児患者及び外国人小児患者における本薬の PK パラメータ（第 8 日目）

対象集団	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{0-24h} (µg·h/mL)
日本人	3	2.88 (5.0)	2.17 (2.03, 4.20)	47.2 (17)
外国人	31	3.33 (32)	2.00 (0.73, 7.75)	52.8 (42) ^{*2}

幾何平均値（幾何変動係数%）、*1：中央値（最小値、最大値）、*2：30 例

⁵⁾ 解析対象とされた患者の各背景項目（中央値（最小値、最大値））又は各カテゴリの例数は以下のとおりであった。体重：66.5 (9.60, 179) kg、年齢：58.0 (2.00, 92.0) 歳、性別：男性 430 例、女性 409 例、人種：白人 560 例、アジア人 203 例、黒人 29 例、その他 39 例、不明 8 例、用量：20 mg QD 6 例、20 mg BID 10 例、40 mg BID 18 例、60 mg BID 13 例、70 mg BID 3 例、80 mg BID 24 例、100 mg BID 1 例、110 mg BID 1 例、120 mg BID 29 例、140 mg BID 6 例、160 mg BID 719 例、200 mg BID 3 例、240 mg BID 6 例、CLcr：92.9 (20.7, 762) ml/min、AST：23.0 (6.00, 233) U/L、ALT：19.0 (4.00, 158) U/L、総ビリルビン：8.55 (1.00, 56.4) µmol/L、併用薬：CYP3A 阻害剤 274 例（うち、阻害の程度が強い：29 例、中程度：147 例、弱い：157 例（重複含む））、H₂阻害剤 300 例、プロトンポンプ阻害剤 150 例

⁶⁾ アロメトリックススケーリングで導入されている。

⁷⁾ 申請者は、最終モデルに共変量として組み込まれた体重について、体重は体表面積と高い相関を示しており、小児患者における本薬の申請用法・用量が体表面積区分で規定されていることを踏まえると、小児に対する申請用法・用量投与時に体重が本薬の PK に臨床的に問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。人種の共変量の影響について非アジア人と比較してアジア人では本薬の F が 18.2%増加すると予測された（人種が本薬の PK に及ぼす影響については 6.2.4 参照）。

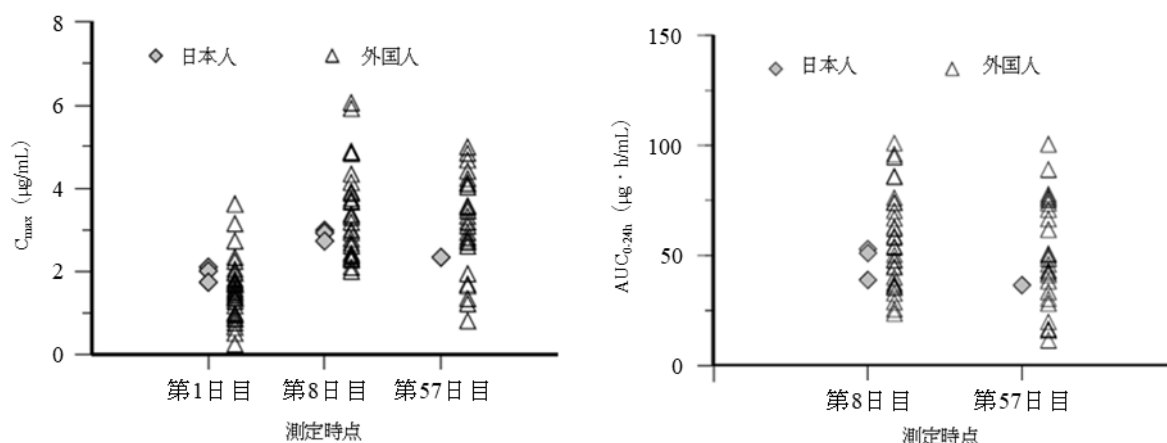


図1 日本人小児患者及び外国人小児患者における本薬のPKパラメータ

左図： C_{max} 、右図： AUC_{0-24h} 、◇：日本人患者ごとの実測値、△：外国人患者ごとの実測値

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、BCRP 基質との薬物動態学的相互作用を除き、受入れ可能と判断した。

6.R.1 小児患者における本薬の用法・用量について

申請者は、小児患者における本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

12 歳以上の小児患者を対象とした本薬の既承認の用法・用量は 1 回約 92 mg/m²、BID 経口投与であり、体表面積区分別の用法・用量は下表のとおり設定されている。

体表面積	用法・用量
1.2 m ² 未満	80 mg BID
1.2 m ² 以上 1.6 m ² 未満	120 mg BID
1.6 m ² 以上	160 mg BID

本一変申請では、2 歳以上の小児患者を対象とした用法・用量を 1 日量約 184 mg/m²、経口投与とし、体表面積区分別の用法・用量を下表のとおり設定した。

体表面積	用法・用量
<u>0.33 m² 以上 0.66 m² 未満</u>	<u>40 mg TID</u>
<u>0.66 m² 以上 1.2 m² 未満</u>	80 mg BID
1.2 m ² 以上 1.6 m ² 未満	120 mg BID
1.6 m ² 以上	160 mg BID

下線部：本一変申請において追加又は変更

小児患者における本薬の用法・用量の設定にあたっては、既承認の 12 歳以上の小児患者における用法・用量の設定根拠と同一の考え方で、成人患者に対して有効性及び安全性が確認された承認用法・用量である 160 mg BID 投与時と同程度の曝露量を得ることを意図して、国際共同第 I / II 相試験（18036 試験）における本薬の用法・用量を 1 日量として 184 mg/m²（92 mg/m² BID）と設定した。その上で、当該試験では市販製剤（40 及び 80 mg 錠並びに 40 及び 80 mg カプセル）に加えて懸濁剤及び 20 mg 規格のカプセル剤が用いられていた一方、当該製剤の市販予定はないことから、本一変申請に際し、2 歳以上の小児患者に対して、上記の市販製剤で設定可能な用法・用量を PPK 解析に基づき検討した。

PPK モデル (6.2.3 項参照) を用いて、小児患者に体表面積区分別の申請用法・用量で本薬を投与した際の本薬の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{0-24h}) をシミュレーション⁸⁾ した結果は図 2 のとおりであり、国際共同第 I / II 試験 (17001 試験) において成人患者に本薬 160 mg を BID で投与した際の本薬の曝露量の実測値⁹⁾ と、小児患者に本薬を体表面積区分別の申請用法・用量で投与した際の本薬の曝露量の推定値は同程度であった。

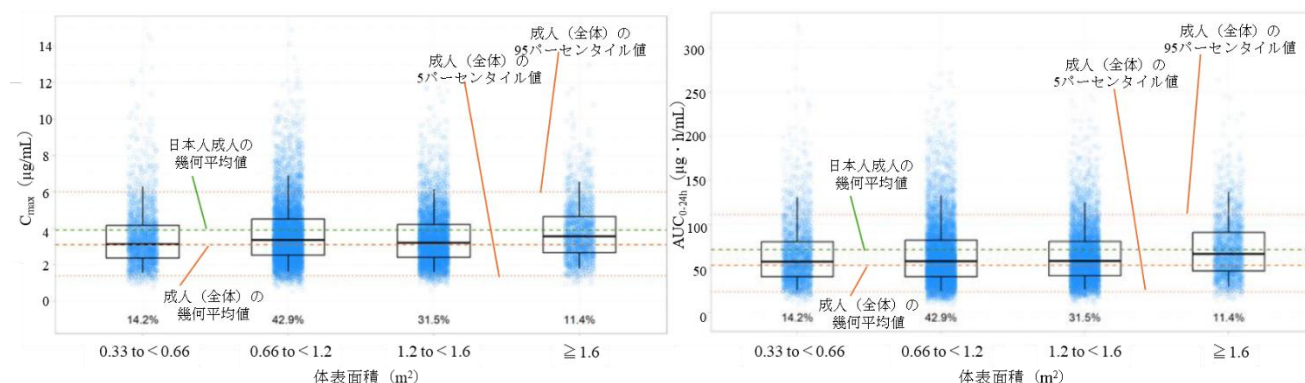


図 2 小児における曝露量の推定値及び成人における曝露量の実測値 (第 8 日目)

左図: C_{max} 、右図: AUC_{0-24h} 、箱ひげ図: 横実線 (中央値)、下ヒンジ (25 パーセンタイル値)、上ヒンジ (75 パーセンタイル値)、下ひげ (5 パーセンタイル値 - 四分位範囲 $\times 1.5$ の範囲の最大値)、上ひげ (95 パーセンタイル値 + 四分位範囲 $\times 1.5$ の範囲の最小値)、青丸: 仮想患者ごとの推定値、オレンジ点線: 17001 試験において成人患者に本薬 160 mg を BID で経口投与した際の幾何平均値 (幅広点線) 並びに 5 パーセンタイル値及び 95 パーセンタイル値 (幅狭点線)、緑点線: 17001 試験において日本人成人患者に本薬 160 mg を BID で経口投与した際の幾何平均値

なお、体表面積が 0.33 m^2 以上 0.66 m^2 未満 ($0.33 \text{ to} < 0.66$) の集団について、18036 試験ではカプセル剤又は錠剤で投与する場合には $40 \text{ mg BID}^{10)}$ とされていたものの、上記のとおり、成人患者に対する 160 mg BID 投与時 (1 日量として 184 mg/m^2) と同程度の曝露量を得る観点から検討すると、18036 試験の PK データを含む上記の PPK モデルに基づき、 40 mg TID 投与が 40 mg BID 投与と比較してより成人患者のデータに近似した結果¹¹⁾ (図 3) となった。したがって、 0.33 m^2 以上 0.66 m^2 未満 ($0.33 \text{ to} < 0.66$) の集団に対しては 40 mg TID 投与を設定した。

⁸⁾ 2 歳から 17 歳までの年齢ごと (12 歳未満は 1 カ月刻み及び 12 歳以上は 1 年刻み) に日本人での体重及び身長の平均値及び標準偏差のデータに基づき、仮想日本人小児患者 18,650 例を発生させてシミュレーションを実施した。

⁹⁾ 17001 試験での第 8 日目における本薬の C_{max} (683 例) 及び AUC_{0-24h} (667 例) の幾何平均値 (5 パーセンタイル値, 95 パーセンタイル値) はそれぞれ、 $3.09 (1.40, 5.99) \text{ µg/mL}$ 及び $53.6 (23.5, 111) \text{ µg·h/mL}$ であった。

¹⁰⁾ 体表面積が 0.33 m^2 以上 0.66 m^2 未満 ($0.33 \text{ to} < 0.66$) の集団における本薬 $92 \text{ mg/m}^2 \text{ BID}$ に相当する計算上の投与量は $30 \sim 60 \text{ mg BID}$ となり、カプセル剤又は錠剤で投与する場合、実際の投与量は 40 mg BID となる。

¹¹⁾ 図 3 における体表面積が 0.33 m^2 以上 0.66 m^2 未満 ($0.33 \text{ to} < 0.66$) の集団間の比較により、 40 mg BID 投与では成人の 160 mg BID 投与時の曝露量の幾何平均値をやや下回る傾向が認められたのに対し、 40 mg TID 投与時には同程度であった。

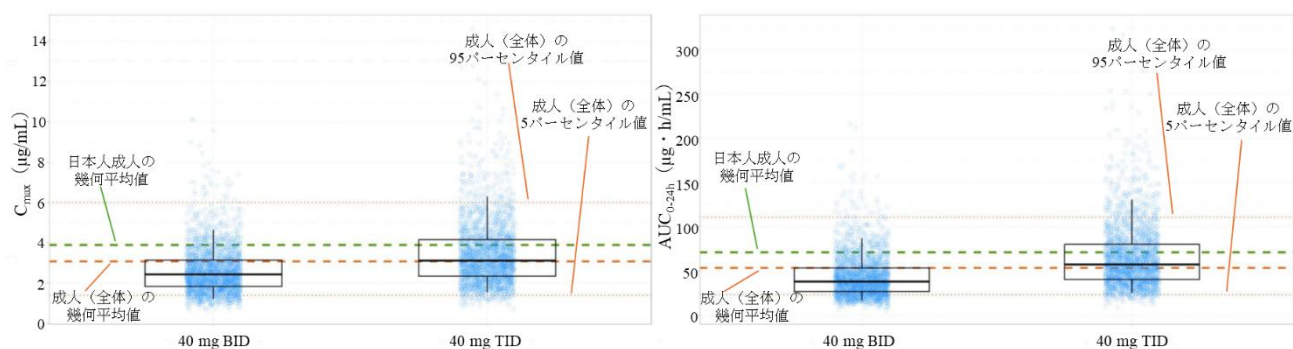


図3 体表面積が 0.33 m^2 以上 0.66 m^2 未満の小児における
40 mg BID 及び 40 mg TID 投与時の曝露量の推定値 (第8日目)

左図: $C_{\max}$ 、右図: AUC_{0-24h} 、シンボル等は図2参照

40mg TID の結果は図2における 0.33 m^2 以上 0.66 m^2 未満 ($0.33 \text{ to } < 0.66$) の結果と同一

上記の点に加え、下記の点を考慮すると、2歳以上の小児患者における本薬の申請用法・用量を設定することは可能と考える。

- 18036試験において、小児患者におけるがん種ごとの本薬の曝露量の結果は図4のとおりであり、がん種及び例数は限定的であるものの、本薬の曝露量にがん種間で明確な差異は認められなかったこと

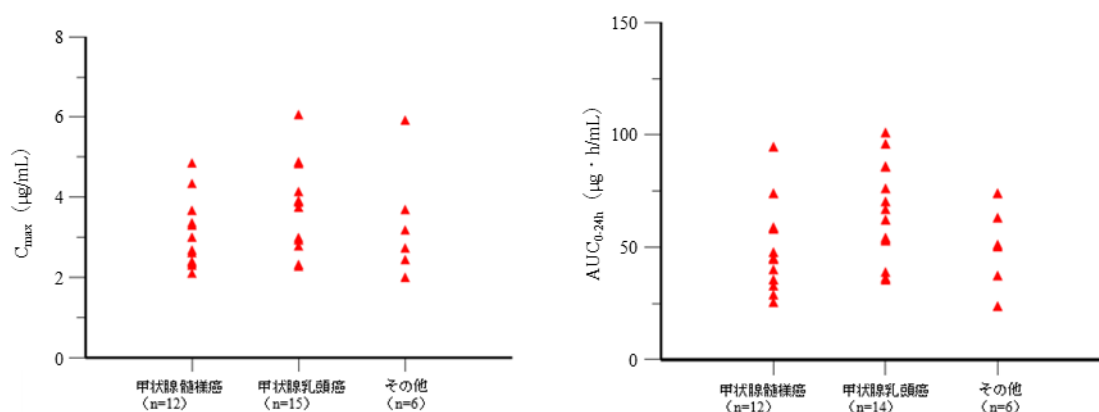


図4 小児患者に本薬 92 mg/m^2 を BID 投与した際の本薬の PK パラメータ (第8日目)

左: $C_{\max}$ 、右: AUC_{0-24h} 、赤三角: 患者ごとの実測値

- 成人患者においてがん種間で本薬の PK に明確な差異は認められなかったこと（「令和3年7月14日付け審査報告書 レットヴィモカプセル 40 mg、同カプセル 80 mg」参照）、及び PPK 解析の共変量として年齢が選択されておらず成人患者と小児患者との間で本薬の PK プロファイルに明確な差異はないと考えられることを踏まえると、小児患者においてもがん種間で本薬の PK に明確な差異が認められる可能性は低いと考えること
- 小児患者における本薬の PK に国内外差は認められていないこと (6.2.4 参照)

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.2 P-gp 基質及び BCRP 基質との薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬と①P-gp 基質及び②BCRP 基質との併用投与について、それぞれ以下のように説明している。

① P-gp 基質との併用投与について

JZJV 試験において、ダビガトランエテキシラート (P-gp 基質) 単独投与時に対する本薬併用投与時におけるダビガトランエテキシラートの C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比はそれぞれ 1.43 及び 1.38 であったこと (6.2.2 参照) を踏まえると、本薬と治療域の狭い P-gp 基質との併用には注意が必要であり、当該内容を添付文書において注意喚起する。

② BCRP 基質との併用投与について

JZPB 試験において、ロスバスタチン (BCRP 基質) 単独投与時に対する本薬併用投与時におけるロスバスタチンの C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比はそれぞれ 1.71 及び 1.80 であったこと (6.2.2 参照) を踏まえると、本薬と治療域の狭い BCRP 基質との併用には注意が必要であり、当該内容を添付文書において注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

P-gp 基質との併用投与について、申請者の説明を了承した。

BCRP 基質との併用投与については、JZPB 試験における本薬との併用による BCRP 基質の曝露量の変化の程度等を考慮すると、BCRP 基質との併用投与については治療域の狭い基質に限定せずに注意が必要であり、当該内容を添付文書において注意喚起する必要があると判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料及び参考資料として、表 7 に示す試験が提出された。

表 7 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 (jRCT 番号等)	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	18036 試験 (jRCT2080225127)	I / II	RET 遺伝子異常を有する進行・再発の固形腫瘍等の小児患者	<第 I 相パート> 3 <第 II 相パート*1> 33	<第 I 相パート> 本薬*2 92、116 又は 140 mg/m ² を BID 経口投与 <第 II 相パート> 本薬*2 92 mg/m ² (最大投与量 160 mg) を BID 経口投与	有効性 安全性 PK
参考	海外	JZJU 試験 (NCT05136404)	I	健康成人	42	本薬*3 20 mg を単回経口投与	PK
		JZJV 試験 (NCT04782076)	I	健康成人	36	ダビガトランエテキシラート併用下で本薬*4 160 mg を単回経口投与	PK
		JZPB 試験 (NCT05906836)	I	健康成人	28	ロスバスタチン併用下で本薬*4 160 mg を単回経口投与	PK

*1: コホート 1: 測定可能病変を有する RET 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍 (中枢神経系原発腫瘍を除く) 患者、コホート 2: 測定可能病変を有する RET 遺伝子変異陽性の甲状腺髄様癌患者、コホート 3: 測定可能病変を有する RET 融合遺伝子陽性の中枢神経系原発腫瘍患者、コホート 4: RET 遺伝子異常を有する固形腫瘍患者のうち、コホート 1 から 3 の対象患者に該当しない患者、*2: PFOS 製剤 (20 mg/mL 懸濁液として投与)、錠剤又はカプセル剤、*3: RTU 懸濁液、PFOS 製剤 (20 mg/mL 懸濁液として投与) 又はカプセル剤、*4: カプセル剤

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。また、PK に関する試験成績は、「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : 18036 試験<2019 年 6 月～実施中 [データカットオフ日 : 2024 年 11 月 8 日] >)

RET 遺伝子異常¹²⁾ を有する進行・再発の固形腫瘍等の小児患者¹³⁾ を対象に、本薬の有効性、安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む 11 の国又は地域、27 施設で実施された。

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（用量拡大パート）から構成され、第 II 相パートにおいては、コホートごとに以下の患者が対象とされた。

- コホート 1 : 測定可能病変を有する *RET* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍（中枢神経系原発腫瘍を除く）患者
- コホート 2 : 測定可能病変を有する *RET* 遺伝子変異陽性の甲状腺髄様癌患者
- コホート 3 : 測定可能病変を有する *RET* 融合遺伝子陽性の中枢神経系原発腫瘍患者
- コホート 4 : *RET* 遺伝子異常を有する固形腫瘍患者のうち、コホート 1 から 3 の対象患者に該当しない患者¹⁴⁾

用法・用量は、第 I 相パートでは本薬 92、116 又は 140 mg/m² を BID で経口投与、第 II 相パートでは本薬 92 mg/m²（最大投与量 160 mg）を BID で経口投与することとされ¹⁵⁾、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

目標症例数について、第 I 相パートは 3 例以上、第 II 相パートは、*RET* 遺伝子異常を有する進行・再発の固形腫瘍等の小児患者は極めて患者数が限られていることを踏まえてコホート 1 及び 2 においてそれぞれ 10～20 例と設定され¹⁶⁾、第 I 相パート及び第 II 相パートを合わせて、2 歳以上 12 歳未満の患者及び 12 歳以上 18 歳未満の患者各 5 例以上¹⁷⁾ を登録することとされた。

本試験に登録された 36 例（第 I 相パート : 3 例、第 II 相パート : 33 例）のうち、本薬が 1 回以上投与された患者 36 例（第 I 相パート : 3 例、第 II 相パート 33 例（コホート 1 : 7 例、コホート 2 : 8 例、コ

¹²⁾ 腫瘍又は血液中の *RET* 遺伝子異常は、CLIA、ISO/IEC、若しくは CAP による認定又はこれらに相当する地域のガイドラインに従ったその他の認定を取得した検査機関から結果を得ることとされた。腫瘍又は血液中に活性化 *RET* 遺伝子異常が認められた患者が対象とされた。

¹³⁾ 局所進行又は遠隔転移を有する固形腫瘍又は中枢神経系原発腫瘍を有する生後 6 カ月以上 21 歳以下の患者。標準的な治療により進行又は再発、並びに、標準的治療及び根治的治療がない患者が対象とされた。

¹⁴⁾ 血漿中 cfDNA 又は非 CLIA 認定検査で *RET* 遺伝子の異常が認められる患者等

¹⁵⁾ PFOS 懸濁液、カプセル剤又は錠剤のいずれも投与可能とされた。各製剤の規格を考慮した上で、体表面積から算出された投与量に最も近くなる 1 回投与量が規定された。

¹⁶⁾ 小児の *RET* 遺伝子異常を有する進行・再発の固形腫瘍患者及び中枢神経系原発腫瘍患者は極めて限られていることから、実施可能性等を踏まえ、第 II 相パートの患者数が設定された。コホート 1 及び 2 における目標症例数を 20 例とした場合、各コホートの期待奏効率を 50% と仮定すると奏効率の 95%CI の下限値が 20% を上回る確率は約 75% とされた。なお、コホート 3 及び 4 における登録症例数は極めて少ないことが予測され、第 II 相パートの総患者数は 60 例を超えないこととされた。

¹⁷⁾ 組み入れられた患者の年齢の中央値（最小値、最大値）（歳）は、13.0（2, 20）であり、2 歳以上 12 歳未満が 11 例、12 歳以上 18 歳未満が 20 例、18 歳以上が 5 例であった。

ホート 3 : 0 例、コホート 4 : 18 例¹⁸⁾) (うち、日本人患者は 3 例 (第Ⅱ相パートのコホート 1 : 1 例、コホート 4 : 2 例)) が有効性及び安全性の解析対象とされた。また、本試験の第Ⅰ相パートに登録された 3 例全例に本薬が投与され¹⁹⁾、DLT の評価対象とされた。

DLT の評価期間とされた投与開始後 28 日間において、DLT は認められなかった。

本試験の主要評価項目は、RECIST ver.1.1 (Eur J Cancer 2009; 45: 228-47) 又は RANO 基準 (ver1.0、J Clin Oncol 2010; 28: 1963-72)²⁰⁾ に基づく IRC 判定による奏効率とされた。

なお、有効性の解析対象について、試験開始時点では、第Ⅱ相パートのコホート 1～3 に登録された患者²¹⁾を対象に、がん種別に有効性の解析を実施することとされていたが (治験実施計画書第 2 版 (2019 年 1 月 11 日付け))、試験開始後にコホート 4 への患者組入れが想定以上となったこと²²⁾ から、コホート 4 も有効性の解析対象集団に含めることとされ (治験実施計画書第 4 版 (2019 年 12 月 19 日付け))、最終的に有効性の解析は、がん種別又はコホート別に行い、必要に応じて全体集団でも行うことに変更された (治験実施計画書第 5 版 (2020 年 10 月 5 日付け))。また、有効性の解析に際して、組み入れられた全例に本薬の同一用法・用量が投与されたこと、本試験は希少がん種を対象としており症例数が極めて限られていること等を踏まえ、第Ⅰ相パートと第Ⅱ相パートを併合した集団を有効性の解析対象とすることとされた。

主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 又は RANO 基準に基づく IRC 判定による奏効率について、全体集団及びパート別の結果、並びにがん種別の結果はそれぞれ表 8 及び表 9 のとおりであった。

¹⁸⁾ コホート 4 に組み入れられた 18 例の内訳は、ベースライン時に測定可能病変を有さない甲状腺乳頭癌 11 例、ベースライン時に測定可能病変を有さない甲状腺髄様癌 4 例、*RET* 遺伝子異常を有する固形腫瘍 (甲状腺乳頭癌及び甲状腺髄様癌を除く) 2 例及び *RET* 融合遺伝子陽性であったものの当該遺伝子異常の臨床的意義が不明 (当該 *RET* 融合遺伝子 (CCDC6-*RET*) の発がん性を支持する十分なエビデンスがない) とされ他コホートの定義に該当しなかった甲状腺髄様癌 1 例であった。

¹⁹⁾ 成人患者に対する本薬の RP2D である 160 mg BID と同程度の曝露量となる 92 mg/m² BID が開始用量とされ、当該用量のみが投与された。

²⁰⁾ 中枢神経系腫瘍の評価では RANO 基準が用いられた。

²¹⁾ コホート 4 は探索的な評価として位置付ける旨が規定されていた (治験実施計画書第 2 版 (2019 年 1 月 11 日付け))。

²²⁾ 想定以上の組入れ数となった背景について、ベースライン時に測定可能病変を有さない患者はコホート 1～3 の組入れ基準を満たさないものの、コホート 4 はコホート 1～3 の基準を満たさない患者 (ベースライン時に測定可能病変を有さない患者) を組入れ基準として設定されていたことから、当該要因がコホート 4 に多く組み入れられたことの一因と考えられた。

表 8 最良総合効果及び奏効率
(18036 試験、RECIST ver.1.1 又は RANO 基準、IRC 判定、有効性の解析対象、2024 年 11 月 8 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)				
	有効性の解析対象 全体集団	第 I 相パート	第 II 相パート*1		
	36 例	3 例	コホート 1 7 例	コホート 2 8 例	コホート 4 18 例
CR	10 (27.8)	1 (33.3)	0	3 (37.5)	6 (33.3)
unconfirmed CR*2	2 (5.6)	0	0	0	2 (11.1)
PR	9 (25.0)	0	4 (57.1)	3 (37.5)	2 (11.1)
SD	7 (19.4)	1 (33.3)	2 (28.6)	1 (12.5)	3 (16.7)
PD	2 (5.6)	0	1 (14.3)	0	1 (5.6)
NE	6 (16.7)	1 (33.3)	0	1 (12.5)	4 (22.2)
奏効 (CR+PR)	19	1	4	6	8
(奏効率 [95%CI*3])	(52.8 [35.5, 69.6])	(33.3 [0.8, 90.6])	(57.1 [18.4, 90.1])	(75.0 [34.9, 96.8])	(44.4 [21.5, 69.2])

*1：コホート 3 に組み入れられた患者は 0 例であった、*2：初回の CR 判定後 28 日以上経過した後の画像評価が存在しない又は実施されていない、*3：Clopper-Pearson 法

表 9 がん種別の最良総合効果及び奏効率
(18036 試験、RECIST ver.1.1 又は RANO 基準、IRC 判定、有効性の解析対象、2024 年 11 月 8 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)		
	RET 遺伝子変異陽性の 甲状腺髄様癌*1	RET 融合遺伝子陽性の 甲状腺乳頭癌	RET 融合遺伝子陽性の 固形腫瘍 (甲状腺癌除く)
	15 例	15 例	6 例*2
CR	6 (40.0)	4 (26.7)	0
unconfirmed CR*3	0	2 (13.3)	0
PR	3 (20.0)	4 (26.7)	2 (33.3)
SD	3 (20.0)	4 (26.7)	0
PD	0	0	2 (33.3)
NE	3 (20.0)	1 (6.7)	2 (33.3)
奏効 (CR+PR)	9	8	2
(奏効率 [95%CI*4])	(60.0 [32.3, 83.7])	(53.3 [26.6, 78.7])	(33.3 [4.3, 77.7])

*1：RET 融合遺伝子陽性の甲状腺髄様癌 1 例 (CR) を含む、*2：乳児線維肉腫 (PR)、悪性末梢神経鞘腫 (PD)、骨肉腫 (NE)、横紋筋肉腫 (NE)、紡錘形細胞肉腫 (PR) 及び神経芽腫 (PD) 各 1 例、*3：初回の CR 判定後 28 日以上経過した後の画像評価が存在しない又は実施されていない、*4：Clopper-Pearson 法

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、第 I 相パート並びに第 II 相パートのコホート 1 及び 2 では認められず、第 II 相パートのコホート 4 で 1/18 例 (5.6%) に認められた (日本人患者における死亡は認められなかった)。死因は、疾患進行であった。

7.2 参考資料

7.2.1 臨床薬理試験

臨床薬理試験 3 試験 (JZJU 試験、JZJV 試験及び JZPB 試験) において (表 7 参照)、各被験者の試験参加同意取得後から最終来院日²³⁾ における死亡は認められなかった。

²³⁾ 最終来院日は、JZJU 試験では第 21 日目、JZJV 試験では本薬投与から 14～17 日後、JZPB 試験では本薬投与から 7～10 日後であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、*RET* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍及び *RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌の小児患者に対する本薬の有効性及び安全性については、18036 試験の結果に基づき評価する方針とし、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）、「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」の一部改正について」（令和 3 年 12 月 10 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡）、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」（平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号）等を踏まえ、18036 試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、*RET* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍及び *RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌の小児患者に対して、本薬投与の有効性は期待できると判断した。

7.R.2.1 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、*RET* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍及び *RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌の小児患者に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

進行・再発の固形腫瘍患者において、奏効が得られることにより腫瘍縮小効果、疾患進行に伴う臨床症状の改善が期待できることが報告されていることから（J Clin Oncol 2000; 18: 2395-405 等）、18036 試験の主要評価項目として奏効率を設定した。なお、奏効率の評価にあたっては、全体集団を評価することに加えて、異なるがん種が混在する全体集団及びコホート別の有効性の解析には臨床的な解釈に限界があると考えられたことから、がん種別に評価することとした。

18036 試験の有効性の解析対象の全体集団における奏効率 [95%CI] (%) は 52.8 [35.5, 69.6] (19/36 例) であり (7.1.1.1 参照)、12 歳以上の *RET* 融合遺伝子陽性の進行固形腫瘍患者等を対象とした国際共同第 I / II 相試験 (17001 試験)²⁴⁾ における全体集団の結果²⁵⁾ と同程度であった。また、18036 試験に組み入れられた日本人患者 3 例の IRC 判定による最良総合効果は PR 2 例、SD 1 例であった²⁶⁾。

がん種別の結果について、18036 試験における、*RET* 遺伝子変異陽性の甲状腺髄様癌²⁷⁾、*RET* 融合遺伝子陽性の甲状腺乳頭癌及び *RET* 融合遺伝子陽性の固形腫瘍（甲状腺癌除く）の奏効率 [95%CI] (%) は、それぞれ 60.0 [32.3, 83.7] (9/15 例)、53.3 [26.6, 78.7] (8/15 例)、33.3 [4.3, 77.7] (2/6 例) で

²⁴⁾ 12 歳以上の *RET* 融合遺伝子陽性の進行固形腫瘍患者、根治切除不能な甲状腺癌患者等を対象とし、本薬の有効性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験。小児患者の組み入れは *RET* 遺伝子変異陽性の甲状腺髄様癌の 3 例であった。

²⁵⁾ 17001 試験における有効性の解析対象全体の奏効率 [95%CI] (%) は 44.2 [30.5, 58.7] (23/52 例) であった（「令和 6 年 5 月 13 日付け審査報告書 レットヴィモカプセル 40 mg、同カプセル 80 mg」参照）。

²⁶⁾ 最良総合効果は ████████ 患者で PR 及び SD 各 1 例、██████ 患者で PR 1 例であり、本薬の投与期間は、██████ 患者でそれぞれ █████ カ月及び █████ カ月、██████ 患者で █████ カ月であった。PR 判定の 2 例における奏効持続期間は、██████ 患者で █████ カ月、██████ 患者で █████ カ月であった。

²⁷⁾ *RET* 融合遺伝子陽性の甲状腺髄様癌 1 例を含む。

あり、がん種によらず奏効が認められた（7.1.1.1 参照）。これらの結果は、17001 試験²⁸⁾における結果²⁹⁾及び *RET* 遺伝子変異陽性の甲状腺髄様癌患者を対象とした第Ⅲ相試験の結果³⁰⁾と概ね一貫していた。

18036 試験における IRC 判定による腫瘍径（標的病変）の最良変化率は図 5 のとおりであった³¹⁾。また、IRC 判定による奏効期間の中央値 [95%CI]（カ月）は推定不能 [33.4, 推定不能]³²⁾であった。

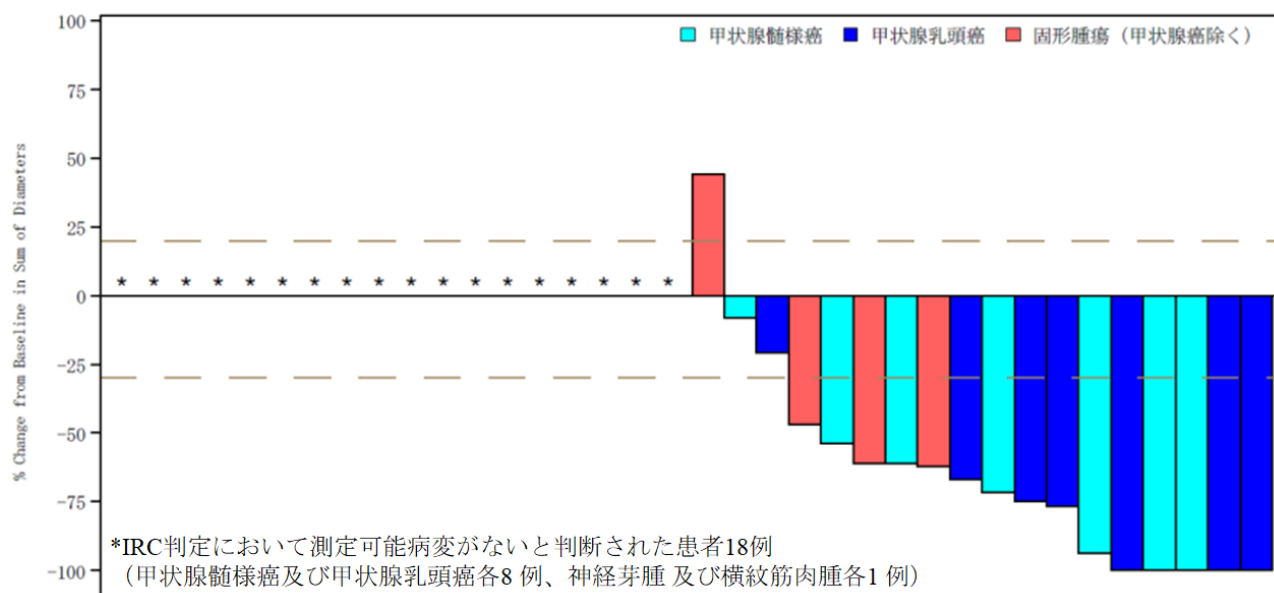


図 5 腫瘍径（標的病変）の最良変化率

（18036 試験、RECIST ver.1.1 又は RANO 基準、IRC 判定、有効性の解析対象、2024 年 11 月 8 日データカットオフ）

18036 試験における、年齢区分別、並びにがん種及び年齢区分別の IRC 判定による奏効率はそれぞれ表 10 及び表 11 のとおりであり、いずれのがん種においても、年齢区分によらず奏効が認められた。

- ²⁸⁾ 12 歳以上の *RET* 融合遺伝子陽性の進行固形腫瘍患者、根治切除不能な甲状腺癌患者等を対象とし、本薬の有効性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験。対象は 12 歳以上の患者とされたが、小児患者の組入れは *RET* 遺伝子変異陽性の甲状腺髄様癌の 3 例であった。
- ²⁹⁾ 17001 試験の第Ⅱ相パートにおいて、①化学療法歴のある *RET* 融合遺伝子陽性の甲状腺癌患者、②化学療法歴のない *RET* 融合遺伝子陽性の甲状腺癌患者、③カボザンチニブ又はバンデタニブによる治療歴のある *RET* 遺伝子変異陽性の甲状腺髄様癌患者、④*RET* 阻害作用を有する TKI による治療歴のない *RET* 遺伝子変異陽性の甲状腺髄様癌患者、⑤ *RET* 融合遺伝子陽性の進行固形腫瘍(非小細胞性肺癌及び甲状腺癌を除く)患者における IRC 判定による奏効率[95%CI] (%) はそれぞれ①50.0 [18.7, 81.3]、②100 [73.5, 100]、③68.0 [57.8, 77.1]、④63.3 [52.5, 73.2] ⑤44.2 [30.5, 58.7] であった（「令和 4 年 1 月 12 日付け審査報告書 レットヴィモカプセル 40 mg、同カプセル 80 mg」及び「令和 6 年 5 月 13 日付け審査報告書 レットヴィモカプセル 40 mg、同カプセル 80 mg」参照）。
- ³⁰⁾ キナーゼ阻害薬による治療歴のない根治切除不能な *RET* 遺伝子変異陽性の甲状腺髄様癌患者に対する本薬投与の奏効率 [95%CI] (%) は 69.4 [62.4, 75.8] であった (N Engl J Med 2023; 389: 1851-61)。
- ³¹⁾ 最良変化率が増加であった 1 例の概要は以下のとおり：
1 歳、初発の、本薬投与開始後 日目に PD の診断で投与終了となった。腫瘍径の推移は、ベースライン mm、第 3 サイクル時 mm、投与終了時 mm であった。第 日目から次治療として化学療法開始するも第 日目に PD で死亡した。
- ³²⁾ ベースライン時に測定可能病変を有しないと判断され、腫瘍径の最良変化率の結果が得られていないコホート 4 の 18 例を除いた集団の奏効期間の中央値 [95%CI]（カ月）は推定不能 [24.9, 推定不能] であった。

表 10 年齢区分別の最良総合効果及び奏効率
(18036 試験、RECIST ver.1.1 又は RANO 基準、IRC 判定、有効性の解析対象、2024 年 11 月 8 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)			
	2 歳以上 6 歳未満 3 例	6 歳以上 12 歳未満 8 例	12 歳以上 18 歳未満 20 例	18 歳以上 21 歳以下 5 例
CR	2 (66.7)	2 (25.0)	5 (25.0)	1 (20.0)
unconfirmed CR* ¹	0	0	2 (10.0)	0
PR	0	3 (37.5)	6 (30.0)	0
SD	0	2 (25.0)	2 (10.0)	3 (60.0)
PD	0	1 (12.5)	1 (5.0)	0
NE	1 (33.3)	0	4 (20.0)	1 (20.0)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI* ²])	2 (66.7 [9.4, 99.2])	5 (62.5 [24.5, 91.5])	11 (55.0 [31.5, 76.9])	1 (20.0 [0.5, 71.6])

*1：初回の CR 判定後 28 日以上経過した後の画像評価が存在しない又は実施されていない、*2：Clopper-Pearson 法

表 11 がん種及び年齢区分別の奏効率
(18036 試験、RECIST ver.1.1、IRC 判定、有効性の解析対象、2024 年 11 月 8 日データカットオフ)

年齢区分	奏効* ¹ 例数 (奏効率 [95%CI* ²])		
	RET 遺伝子変異陽性の 甲状腺髄様癌* ³ 15 例	RET 融合遺伝子陽性の 甲状腺乳頭癌 15 例	RET 融合遺伝子陽性の 固形腫瘍 (甲状腺癌除く) 6 例* ⁴
2 歳以上 6 歳未満	2 (100 [15.8, 100])	—	0 (0 [0, 97.5])
6 歳以上 12 歳未満	3 (100 [29.2, 100])	1 (33.3 [0.8, 90.6])	1 (50.0 [1.3, 98.7])
12 歳以上 18 歳未満	4 (57.1 [18.4, 90.1])	6 (60.0 [26.2, 87.8])	1 (33.3 [0.8, 90.6])
18 歳以上 21 歳以下	0 (0 [0, 70.8])	1 (50.0 [1.3, 98.7])	—

—：該当症例なし、*1：CR+PR、*2：Clopper-Pearson 法、*3：RET 融合遺伝子陽性の甲状腺髄様癌を含む、*4：乳児線維肉腫、悪性末梢神経鞘腫、骨肉腫、横紋筋肉腫、紡錘形細胞肉腫及び神経芽腫各 1 例

また、体表面積別の IRC 判定による奏効率は表 12 のとおりであった。

表 12 体表面積別の最良総合効果及び奏効率
(18036 試験、RECIST ver.1.1 又は RANO 基準、IRC 判定、有効性の解析対象、2024 年 11 月 8 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)			
	0.33 m ² 以上 0.66 m ² 未満 1 例	0.66 m ² 以上 1.2 m ² 未満 11 例	1.2 m ² 以上 1.6 m ² 未満 14 例	1.6 m ² 以上 10 例
CR	1 (100)	3 (27.3)	5 (35.7)	1 (10.0)
unconfirmed CR* ¹	0	0	1 (7.1)	1 (10.0)
PR	0	4 (36.4)	3 (21.4)	2 (20.0)
SD	0	2 (18.2)	3 (21.4)	2 (20.0)
PD	0	1 (9.1)	0	1 (10.0)
NE	0	1 (9.1)	2 (14.3)	3 (30.0)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI* ²])	1 (100 [2.5, 100.0])	7 (63.6 [30.8, 89.1])	8 (57.1 [28.9, 82.3])	3 (30.0 [6.7, 65.2])

*1：初回の CR 判定後 28 日以上経過した後の画像評価が存在しない又は実施されていない、*2：Clopper-Pearson 法

上記の臨床試験成績に加え、RET 融合遺伝子及び RET 遺伝子変異は腫瘍細胞の増殖の本体 (oncogenic driver) であり、本薬は RET 阻害剤であることを考慮すると、18036 試験に組み入れられなかったがん種を含めて、RET 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍及び RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌の小児患者に対する本薬の有効性は期待できると考えた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

18036 試験は、主要評価項目に対する解析として仮説検定を実施する計画ではなかったこと、及び解析対象集団が試験実施中に変更されたことから(7.1.1.1 参照)、有効性を評価することには限界がある。しかしながら、18036 試験において、異なるがん種が混在する集団での有効性の解析には臨床的な解釈に限界があると考え、がん種別の有効性を評価することとした旨の申請者の説明は一定の理解は可能である。

以上より、申請者の説明に加え、下記の点を考慮すると、*RET* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍及び *RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌に対する本薬の有効性は、小児患者に対しても期待できると判断した。

- 18036 試験において、*RET* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍及び *RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌の小児患者で奏効が認められ、これらの結果は、12 歳以上の *RET* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍患者等を対象とした本薬の臨床試験の試験成績^{29),30)} に明らかに劣る傾向は認められていないこと
- 18036 試験における本薬の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{0-24h}) について、がん種による明確な差異は認められなかったこと (6.R.1 参照)
- 日本人患者における有効性について、本薬の PK に明確な国内外差は認められていないこと (6.2.4 参照)、18036 試験において検討された日本人患者数は限られていたものの奏効が認められたこと²⁶⁾等を考慮すると、日本人患者においても本薬の有効性が期待できると考えること

7.R.3 安全性について (有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下に示す検討の結果、*RET* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍及び *RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌の小児患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時に注意が必要とされた事象³³⁾ であると判断した。

また、機構は、本薬投与にあたっては、既知の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬の減量等の適切な対応がなされるのであれば、小児患者においても本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.1 本薬投与の安全性プロファイルについて

申請者は、18036 試験において認められた安全性情報を基に、小児に対する本薬投与の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

18036 試験における安全性の概要は表 13 のとおりであった。また、一定以上³⁴⁾ の発現が認められた有害事象は表 14 のとおりであった。なお、死亡に至った有害事象及び発現割合が 5%以上の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

³³⁾ 肝機能障害、QT 間隔延長、過敏症、高血圧、ILD、出血及び骨成長の異常 (骨端離開を含む) (「令和 6 年 5 月 13 日 付け審査報告書 レットヴィモカプセル 40 mg、同カプセル 80 mg」等参照)

³⁴⁾ 全有害事象は 30%以上、死亡に至った有害事象は 1%以上、その他は 5%以上の発現割合

表 13 安全性の概要 (18036 試験、2024 年 11 月 8 日データカットオフ)

	例数 (%)
	36 例
全有害事象	35 (97.2)
Grade 3 以上の有害事象	19 (52.8)
死亡に至った有害事象	0
重篤な有害事象	15 (41.7)
投与中止に至った有害事象	1 (2.8)
休薬に至った有害事象	15 (41.7)
減量に至った有害事象	8 (22.2)

表 14 一定以上の発現が認められた有害事象 (18036 試験、2024 年 11 月 8 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%)
	36 例
全有害事象*1	
下痢	17 (47.2)
悪心	15 (41.7)
AST 増加	14 (38.9)
発熱	14 (38.9)
腹痛	12 (33.3)
ALT 増加	12 (33.3)
頭痛	12 (33.3)
咳嗽	11 (30.6)
嘔吐	11 (30.6)
Grade 3 以上の有害事象*2	
体重増加	4 (11.1)
ALT 増加	3 (8.3)
嘔吐	3 (8.3)
貧血	2 (5.6)
便秘	2 (5.6)
高血圧	2 (5.6)
低カリウム血症	2 (5.6)
好中球数減少	2 (5.6)
重篤な有害事象*2	
嘔吐	2 (5.6)
休薬に至った有害事象*2	
ALT 増加	3 (8.3)
AST 増加	3 (8.3)
腹水	2 (5.6)
血中ビリルビン増加	2 (5.6)
好中球数減少	2 (5.6)
発熱	2 (5.6)
減量に至った有害事象*2	
ALT 増加	3 (8.3)
好中球数減少	2 (5.6)
体重増加	2 (5.6)

*1：発現割合が 30%以上であった事象、*2：発現割合が 5%以上であった事象

18036 試験の結果に基づく本薬投与時の年齢区分別の安全性の概要は、表 15 のとおりであった。また、12 歳以上 21 歳以下の年齢区分と比較して 2 歳以上 12 歳未満の年齢区分で発現割合が高かった有害事象は表 16 のとおりであった。なお、12 歳以上 21 歳以下の年齢区分と比較して 2 歳以上 12 歳未満の年齢区分で 10%以上発現割合が高かった重篤な有害事象は認められなかった。

表 15 年齢区分別の安全性の概要 (18036 試験、2024 年 11 月 8 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	2 歳以上 12 歳未満 11 例	12 歳以上 21 歳以下 25 例
全有害事象	10 (90.9)	25 (100)
Grade 3 以上の有害事象	5 (45.5)	14 (56.0)
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	4 (36.4)	11 (44.0)
投与中止に至った有害事象	0	1 (4.0)
休薬に至った有害事象	4 (36.4)	11 (44.0)
減量に至った有害事象	2 (18.2)	6 (24.0)

表 16 2 歳以上 12 歳未満の年齢区分において 12 歳以上 21 歳以下の年齢区分と比較して
発現割合が高かった有害事象 (18036 試験、2024 年 11 月 8 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%)	
	2 歳以上 12 歳未満 11 例	12 歳以上 21 歳以下 25 例
全有害事象*1		
AST 増加	7 (63.6)	7 (28.0)
ALT 増加	6 (54.5)	6 (24.0)
鼻出血	6 (54.5)	4 (16.0)
リンパ球数減少	4 (36.4)	0
Grade 3 以上の有害事象*2		
ALT 増加	2 (18.2)	1 (4.0)
嘔吐	2 (18.2)	1 (4.0)
低カリウム血症	2 (18.2)	0

*1：発現割合の差が 30%以上の事象、*2：発現割合の差が 10%以上の事象

18036 試験における、本薬投与時の体表面積区分別の安全性の概要は表 17 のとおりであった。また、 1.2 m^2 未満の体表面積区分 (0.33 m^2 以上 0.66 m^2 未満又は 0.66 m^2 以上 1.2 m^2 未満) において、既承認の範囲となる 1.2 m^2 以上の体表面積区分 (1.2 m^2 以上 1.6 m^2 未満及び 1.6 m^2 以上) のいずれと比較しても発現割合が高かった有害事象は表 18 のとおりであった。なお、 1.2 m^2 以上の体表面積区分の患者では認められず、 1.2 m^2 未満の体表面積区分の患者のみで認められた有害事象のうち重篤な有害事象は発熱性好中球減少症、誤嚥/ライノウイルス感染/上肢骨折、腸壁気腫症、肺炎及び胃腸管瘻各 1 例であり、胃腸管瘻を除きいずれも本薬との因果関係が否定され、胃腸管瘻は原疾患に対する治療等の影響が示唆された³⁵⁾。

³⁵⁾ 1 歳、XXXXXXXXXX、紡錘形細胞肉腫に対して複数回の化学療法、放射線照射 (背部) 及び手術の治療歴のある患者であった。本薬投与から第 102 日目に胃腸管瘻 (Grade 2、非重篤) が認められ、その後用量変更なく本薬投与は継続された (本薬最終投与日は第 131 日目)。第 132 日目に胃腸管瘻が悪化し入院となった (Grade 3、重篤)。本薬の投与は一時的に中止され、胃腸管瘻は第 134 日目に改善した。当該事象は、本薬との因果関係が否定されなかったと判断されたものの、治験担当医師によって、原疾患に対する放射線照射や側弯症に対する手術が潜在的なリスク因子であった可能性が指摘された。

表 17 体表面積区分別の安全性の概要 (18036 試験、2024 年 11 月 8 日データカットオフ)

	例数 (%)				
	0.33 m ² 以上	0.66 m ² 未満	0.66 m ² 以上 1.2 m ² 未満	1.2 m ² 以上 1.6 m ² 未満	1.6 m ² 以上
	1 例	11 例		14 例	10 例
全有害事象	1 (100)	10 (90.9)		14 (100)	10 (100)
Grade 3 以上の有害事象	1 (100)	5 (45.5)		8 (57.1)	5 (50.0)
死亡に至った有害事象	0	0		0	0
重篤な有害事象	1 (100)	4 (36.4)		6 (42.9)	4 (40.0)
投与中止に至った有害事象	0	0		1 (7.1)	0
休薬に至った有害事象	1 (100)	4 (36.4)		8 (57.1)	2 (20.0)
減量に至った有害事象	0	3 (27.3)		2 (14.3)	3 (30.0)

表 18 1.2 m² 未満の体表面積区分において 1.2 m² 以上の体表面積区分のいずれと比較しても発現割合が高かった有害事象 (18036 試験、2024 年 11 月 8 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%)			
	0.33 m ² 以上 1 例	0.66 m ² 未満 11 例	1.2 m ² 以上 14 例	1.6 m ² 以上 10 例
全有害事象*				
AST 増加	0	8 (72.7)	2 (14.3)	4 (40.0)
発熱	1 (100)	6 (54.5)	4 (28.6)	3 (30.0)
ALT 増加	0	7 (63.6)	2 (14.3)	3 (30.0)
下痢	1 (100)	5 (45.5)	6 (42.9)	5 (50.0)
鼻出血	0	6 (54.5)	4 (28.6)	0
嘔吐	1 (100)	4 (36.4)	5 (35.7)	1 (10.0)
上気道感染	1 (100)	4 (36.4)	2 (14.3)	3 (30.0)
四肢痛	0	5 (45.5)	4 (28.6)	1 (10.0)
貧血	0	5 (45.5)	1 (7.1)	1 (10.0)
斑状丘疹状皮疹	1 (100)	3 (27.3)	1 (7.1)	1 (10.0)
尿路感染	1 (100)	3 (27.3)	1 (7.1)	1 (10.0)
リンパ球数減少	0	4 (36.4)	0	0
低血圧	1 (100)	2 (18.2)	0	1 (10.0)
転倒	1 (100)	2 (18.2)	0	0
便秘	1 (100)	1 (9.1)	3 (21.4)	3 (30.0)
Grade 3 以上の有害事象*				
ALT 増加	0	3 (27.3)	0	0
低カリウム血症	0	2 (18.2)	0	0
重篤な有害事象				
嘔吐	1 (100)	0	1 (7.1)	0
誤嚥	1 (100)	0	0	0
ライノウイルス感染	1 (100)	0	0	0
上肢骨折	1 (100)	0	0	0
腹痛	0	1 (9.1)	0	0
下痢	0	1 (9.1)	0	0
薬物過敏症	0	1 (9.1)	0	0
発熱性好中球減少症	0	1 (9.1)	0	0
胃腸管痙	0	1 (9.1)	0	0
悪心	0	1 (9.1)	0	0
腸壁気腫症	0	1 (9.1)	0	0
肺炎	0	1 (9.1)	0	0

* : 1.2 m² 未満の体表面積区分のいずれかにおいて、1.2 m² 以上の体表面積区分のいずれと比較しても発現割合が 15%以上高く、かつ、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象

また、申請者は、18036 試験における安全性情報を基に、本薬投与の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

18036 試験における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 19 のとおりであった。また、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象は、表 20 のとおりであった。

表 19 日本人患者及び外国人患者における安全性の概要 (18036 試験、2024 年 11 月 8 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	日本人患者 3 例	外国人患者 33 例
全有害事象	3 (100)	32 (97.0)
Grade 3 以上の有害事象	2 (66.7)	17 (51.5)
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	1 (33.3)	14 (42.4)
投与中止に至った有害事象	0	1 (3.0)
休薬に至った有害事象	2 (66.7)	13 (39.4)
減量に至った有害事象	2 (66.7)	6 (18.2)

表 20 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象
(18036 試験、2024 年 11 月 8 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%)	
	日本人患者 3 例	外国人患者 33 例
全有害事象*1、2		
AST 増加	3 (100)	11 (33.3)
ALT 増加	3 (100)	9 (27.3)
上気道感染	2 (66.7)	8 (24.2)
貧血	2 (66.7)	5 (15.2)
Grade 3 以上の有害事象*2		
ALT 増加	2 (66.7)	1 (3.0)
休薬に至った有害事象*2		
ALT 増加	2 (66.7)	1 (3.0)
減量に至った有害事象		
ALT 増加	2 (66.7)	1 (3.0)

*1：日本人患者で発現割合が 20%以上高かった事象、*2：日本人患者において 2 例以上に認められた事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点等を考慮すると、がん化学療法に十分な知識及び経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬の減量等の適切な対応がなされるのであれば、12 歳未満の小児患者においても本薬投与は忍容可能と判断した。

- 18036 試験において一定以上の発現が認められた表 14 の事象について、体重増加及び咳嗽を除き本薬の既知の事象であり、体重増加及び咳嗽はいずれも非重篤であったこと
- 18036 試験における年齢区分間の安全性プロファイルの差異について、12 歳以上 21 歳以下の年齢区分と比較して 2 歳以上 12 歳未満の年齢区分において発現割合が高かった事象は本薬の添付文書において既に注意喚起されていること
- 18036 試験において日本人の 12 歳未満の小児患者に対する本薬の投与経験は限られており、安全性の国内外差を比較することには限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者において有害事象の発現状況が明確に異なる傾向は認められていないこと、本薬の既承認の効能・効果に係る成人患者を対象とした臨床試験において安全性プロファイルに明確な国内外差が認められていないこと（「令和 6 年 5 月 13 日付け審査報告書 レットヴィモカプセル 40mg、同カプセル 80mg」参照）等を考慮すると、12 歳未満の小児患者において、外国人患者と比較して、日本人患者に特有の懸念は認められないと考えること

7.R.4 用法・用量について

本一変申請に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、それぞれ下表のように設定されていた（既承認の内容に下線部追加、取消線部削除）。

用法・用量	用法・用量に関連する注意										
通常、成人にはセルペルカチニブとして1回 160 mg を1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。 通常、422 歳以上の小児には体表面積に合わせて次の投与量（セルペルカチニブとして1回日量約 92184 mg/m²）を1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。 - 副作用発現時の本薬の休薬・減量等の目安（7.R.5.2 参照）										
小児の用量 <table border="1"> <thead> <tr> <th>体表面積</th><th>1回投与量</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.33 m² 以上 0.66 m² 未満</td><td>1回 40 mg 1日3回</td></tr> <tr> <td>0.66 m² 以上 1.2 m² 未満</td><td>1回 80 mg 1日2回</td></tr> <tr> <td>1.2 m² 以上 1.6 m² 未満</td><td>1回 120 mg 1日2回</td></tr> <tr> <td>1.6 m² 以上</td><td>1回 160 mg 1日2回</td></tr> </tbody> </table> 体表面積が 0.33 m² 未満の小児への本薬の投与は推奨されない。		体表面積	1回投与量	0.33 m ² 以上 0.66 m ² 未満	1回 40 mg 1日3回	0.66 m ² 以上 1.2 m ² 未満	1回 80 mg 1日2回	1.2 m ² 以上 1.6 m ² 未満	1回 120 mg 1日2回	1.6 m ² 以上	1回 160 mg 1日2回
体表面積	1回投与量										
0.33 m ² 以上 0.66 m ² 未満	1回 40 mg 1日3回										
0.66 m ² 以上 1.2 m ² 未満	1回 80 mg 1日2回										
1.2 m ² 以上 1.6 m ² 未満	1回 120 mg 1日2回										
1.6 m ² 以上	1回 160 mg 1日2回										

機構は、「6.R.1 小児患者における本薬の用法・用量について」、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本一変申請に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、それぞれ以下のように設定することが適切と判断した（既承認の内容に下線部追加、取消線部削除）。

用法・用量	用法・用量に関連する注意										
通常、成人にはセルペルカチニブとして1回 160 mg を1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。 通常、422 歳以上の小児には体表面積に合わせて次の投与量（セルペルカチニブとして1回日量約 92184 mg/m²）を1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。 - 副作用発現時の本薬の休薬・減量等の目安（7.R.5.2 参照）										
小児の用量 <table border="1"> <thead> <tr> <th>体表面積</th><th>1回投与量</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.33 m² 以上 0.66 m² 未満</td><td>1回 40 mg 1日3回</td></tr> <tr> <td>0.66 m² 以上 1.2 m² 未満</td><td>1回 80 mg 1日2回</td></tr> <tr> <td>1.2 m² 以上 1.6 m² 未満</td><td>1回 120 mg 1日2回</td></tr> <tr> <td>1.6 m² 以上</td><td>1回 160 mg 1日2回</td></tr> </tbody> </table>		体表面積	1回投与量	0.33 m ² 以上 0.66 m ² 未満	1回 40 mg 1日3回	0.66 m ² 以上 1.2 m ² 未満	1回 80 mg 1日2回	1.2 m ² 以上 1.6 m ² 未満	1回 120 mg 1日2回	1.6 m ² 以上	1回 160 mg 1日2回
体表面積	1回投与量										
0.33 m ² 以上 0.66 m ² 未満	1回 40 mg 1日3回										
0.66 m ² 以上 1.2 m ² 未満	1回 80 mg 1日2回										
1.2 m ² 以上 1.6 m ² 未満	1回 120 mg 1日2回										
1.6 m ² 以上	1回 160 mg 1日2回										

7.R.4.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本一変申請に係る2歳以上の小児患者に対する本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

6カ月以上の小児患者を対象とした18036試験における本薬の用法・用量は、成人患者に対する本薬のRP2Dである160 mg BID投与と同程度の曝露量となるよう、12歳以上の小児患者に係る用法・用量と同一の1日量184 mg/m²を1日2回に分けて経口投与（1回量は最大160 mg）することとした。PFOS製剤、カプセル剤及び錠剤の投与量は、各製剤の規格³⁶⁾を考慮した上で、体表面積等から計算される算出用量に最も近くなる1回投与量を検討し、それぞれ表21及び表22のように設定した。

³⁶⁾ PFOS製剤から調製される経口懸濁液20 mg/mLは0.5 mL単位、カプセル剤及び錠剤は40 mg単位

表 21 18036 試験において PFOS 製剤 (20 mg/mL) を使用する場合の本薬の用量

算出用量 (mL)	PFOS 製剤 (20 mg/mL) の 1 回投与量 (mL)	算出用量 (mL)	PFOS 製剤 (20 mg/mL) の 1 回投与量 (mL)
1.0~1.2	1.0	5.8~6.2	6.0
1.3~1.7	1.5	6.3~6.7	6.5
1.8~2.2	2.0	6.8~7.2	7.0
2.3~2.7	2.5	7.3~7.7	7.5
2.8~3.2	3.0	7.8~8.2	8.0
3.3~3.7	3.5	8.3~8.7	8.5
3.8~4.2	4.0	8.8~9.2	9.0
4.3~4.7	4.5	9.3~9.7	9.5
4.8~5.2	5.0	9.8~10.2	10.0
5.3~5.7	5.5	—	—

表 22 18036 試験においてカプセル剤又は錠剤を使用する場合の本薬の用量

カプセル剤 (20、40 及び 80 mg 製剤) の用量 ^{*1}									
算出 用量	30 mg 以上 50 mg 未満	50 mg 以上 70 mg 未満	70 mg 以上 90 mg 未満	90 mg 以上 110 mg 未満	110 mg 以上 130 mg 未満	130 mg 以上 150 mg 未満	150 mg 以上 170 mg 未満	170 mg 以上 190 mg 未満	190 mg 以上 210 mg 未満
1 回 投与量	40 mg	60 mg	80 mg	100 mg	120 mg	140 mg	160 mg	180 mg	200 mg
カプセル剤 (40 及び 80 mg 製剤) ^{*2} 及び錠剤 (40 及び 80 mg 製剤) ^{*3} の用量									
算出 用量	30 mg 以上 60 mg 未満	60 mg 以上 100 mg 未満	100 mg 以上 140 mg 未満	140 mg 以上					
1 回 投与量	40 mg	80 mg	120 mg	160 mg					

^{*1}: 治験実施計画書第 4 版 (2019 年 12 月 19 日付け) から治験実施計画書第 7 版 (2022 年 12 月 21 日付け) まで、^{*2}: 治験実施計画書第 6 版 (2021 年 5 月 19 日付け) 以降、^{*3}: 治験実施計画書第 8 版 (2023 年 6 月 30 日付け) 以降

上記の設定で実施した 18036 試験において本薬投与の臨床的有用性が認められたこと (「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項参照)、及び「6.R.1 小児患者における本薬の用法・用量について」における検討等より、本一変申請に係る本薬の用法・用量を設定した。

なお、以下の点等を踏まえると、2 歳未満の患者及び 0.33 m² 未満の患者に対する本薬の用法・用量を明確に設定することは困難と考える。

- 18036 試験は生後 6 カ月以上の小児が組入れ対象とされていたものの、結果として 2 歳未満の患者は組み入れられず、2 歳未満の患者における本薬投与の安全性及び PK に関するデータが得られていないこと
- 体表面積が 0.32 m² 以下の患者に対する計算上の 1 回投与量は 30 mg 未満となるが、利用可能な市販製剤の最小規格が 40 mg であり、18036 試験において、体表面積が 0.33 m² 未満の患者での本薬の安全性及び PK に関するデータが得られていないこと
- 2 歳の小児の体格³⁷⁾を考慮すると、2 歳以上の患者の多くが体表面積 0.33 m² 以上であり、本薬の投与が可能であると考えること

以上の検討の結果、2 歳以上の小児患者における本薬の用法・用量の追加にあたり、既承認の体表面積に合わせた小児の用量区分のうち、体表面積「1.2 m² 未満」の区分を「0.33 m² 以上 0.66 m² 未満」及び「0.66 m² 以上 1.2 m² 未満」に変更し、各体表面積区分の用法・用量を、「0.33 m² 以上 0.66 m² 未満」の

³⁷⁾ 本邦の成長曲線データにおいて、-2.0 標準偏差に相当する 2 歳児の体表面積は、男児 0.45 m²、女児 0.44 m² であった (一般社団法人 日本小児内分泌学会 標準身長・体重曲線 (2000 年度乳幼児身体発育調査・学校保健統計調査))。

場合 1 回 40 mg を 1 日 3 回 (TID) 経口投与、「0.66 m² 以上 1.2 m² 未満」の場合 1 回 80 mg を 1 日 2 回 (BID) 経口投与と設定した。なお、上記の検討に基づき、体表面積「0.33 m² 未満」の患者に対する本薬の投与は推奨されない旨を小児の用法・用量に明記する。

また、既承認の成人及び 12 歳以上の小児と同様、現時点において、12 歳未満の小児患者においても本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、引き続き、同一の注意喚起（他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない旨）を設定する。

なお、18036 試験では、PFOS 製剤として経口懸濁液として本薬の投与が可能であったものの、懸濁剤の服用の対象となる患者数が極めて限られると考えること³⁸⁾ 等から、現時点において懸濁剤の開発計画はない。カプセル剤又は錠剤の服用が困難な患者への投与にあたっては、「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」（平成 30 年 9 月 25 日付け薬生発 0925 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知別添）に基づき、医療関係者から求めがあった場合には、錠剤を水に懸濁して経口又は経管投与する方法や安定性に関する情報を必要に応じて情報提供する予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、体表面積別の用量の表において対象となる体表面積が記載されていることから、「体表面積が 0.33 m² 未満の小児への本薬の投与は推奨されない。」旨を用法・用量の項に明記する必要はないと判断した。

以上より、用法・用量を以下のとおり整備した上で、設定することが適切と判断した。

なお、医療現場における、カプセル剤又は錠剤の服用が困難な患者に対する懸濁剤等の小児用製剤のニーズについては引き続き情報収集を行い、必要に応じて適切な対応を講じることが適切と判断した。

<用法・用量>

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

通常、2 歳以上の小児には体表面積に合わせて次の投与量(セルペルカチニブとして 1 日量約 184 mg/m²)を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

小児の用量	
体表面積	投与量
0.33 m ² 以上 0.66 m ² 未満	1 回 40 mg 1 日 3 回
0.66 m ² 以上 1.2 m ² 未満	1 回 80 mg 1 日 2 回
1.2 m ² 以上 1.6 m ² 未満	1 回 120 mg 1 日 2 回
1.6 m ² 以上	1 回 160 mg 1 日 2 回

7.R.4.2 本薬の用量調節について

既承認の 12 歳以上の小児患者に対する本薬の用量調節基準 (減量用量) は下表のとおり設定されている。

³⁸⁾ がんゲノム情報管理センター (C-CAT) データベース (2020 年 7 月～2024 年 8 月) では、日本の 12 歳未満の RET 融合遺伝子陽性の固形腫瘍及び RET 遺伝子変異陽性の甲状腺髄様癌の患者は報告されていない。18036 試験で経口懸濁液が投与された患者は 9 例であり、うち、経口懸濁液のみが投与された患者は 3 例であった。

【小児の場合】本剤の減量の目安

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

申請者は、2 歳以上の小児患者に対する本薬投与時の用量調節について、以下のように説明している。

18036 試験では、副作用発現時における本薬の用量調節基準を設定し、減量時の用量は表 23 のように設定した。

表 23 減量時の用量設定 (18036 試験)

減量レベル	用量	体表面積に基づき算出される本薬の用量 (カプセル剤又は錠剤の場合の本薬の用法・用量)			
		0.33 m ² 以上 0.66 m ² 未満	0.66 m ² 以上 1.2 m ² 未満	1.2 m ² 以上 1.6 m ² 未満	1.6 m ² 以上
通常投与量	92 mg/m ² *1	30～60 mg BID (40 mg BID)	60～110 mg BID (80 mg BID)	110～147 mg BID (120 mg BID)	147 mg 以上 (160 mg BID)
1 段階減量	70 mg/m ² *2	23～46 mg BID (40 mg QD)	46～84 mg BID (40 mg BID)	84～112 mg BID (80 mg BID)	112 mg 以上 (120 mg BID)
2 段階減量	46 mg/m ² *3	15～30 mg BID (—)	30～55 mg BID (40 mg QD)	55～74 mg BID (40 mg BID)	74 mg 以上 (80 mg BID)

ー：該当なし、相当する成人用量は、*1：160 mg BID、*2：120 mg BID、*3：80 mg BID と推定された。なお、18036 試験においては 3 段階減量の明確な規定はなかったものの、必要な場合はベネフィットリスクバランス等を検討の上、医師の判断により投与可能とされた³⁹⁾

18036 試験において、副作用発現時の本薬の用量調節基準に従うことにより本薬の臨床的有用性が示されたことから、用法・用量に関連する注意の項において、下記の変更を加えた上で、18036 試験の設定に準じた休薬・中止基準を設定した。

- 18036 試験開始時点では 3 段階減量時の用量設定に明確な根拠がなかったこと等から、3 段階減量時の具体的な用量は規定せず、必要時にベネフィットリスクバランス等を検討した上で 3 段階減量を行い本薬の投与継続を可能とする規定としていたが、既承認の小児における設定と同様に、減量時の用量は 3 段階減量まで設定することとし、3 段階減量時の本薬の用量を以下の点を考慮し設定した。
 - 体表面積「1.2 m² 以上 1.6 m² 未満」及び「1.6 m² 以上」の小児患者：12 歳以上の小児に係る審査において 3 段階減量時の用量を含む用量調節基準が設定されていることから、3 段階減量時の用量は上記の現行のとおりの内容から変更する必要はないと考えたこと

³⁹⁾ 18036 試験において減量に至った有害事象を発現した患者について、いずれの体表面積区分においても 3 段階減量に至った患者は認められなかった (2024 年 11 月 8 日データカットオフ)。

- 体表面積「0.33 m²以上 0.66 m²未満」及び「0.66 m²以上 1.2 m²未満」の小児患者：本一変申請における剤型（カプセル剤又は錠剤）の最小用量等を考慮すると、40 mg 未満の用量を設定することは困難であり、3 段階減量時は投与中止とすることが適切と考えたこと
- 体表面積「0.33 m²以上 0.66 m²未満」の小児患者の減量基準について、用法・用量の設定（7.R.5.1 参照）を踏まえ、18036 試験における通常投与量及び 1 段階減量の用量をそれぞれ 1 段階減量及び 2 段階減量の用量に設定した。
- 体表面積「1.2 m²以上 1.6 m²未満」の小児患者の 2 段階減量時の用量について、本一変申請において体表面積区分に変更がないことから、18036 試験で設定した 2 段階減量時の用量（40 mg BID）を設定せず、引き続き、12 歳以上の小児患者に対する用法・用量の承認時に設定した 2 段階減量時の用量（40 mg QD+80 mg QD（1 日量 120 mg））を設定した。。

なお、体表面積「0.66 m²以上 1.2 m²未満」の小児患者における減量時の用量については、以下の点等を考慮すると、現行の添付文書の用法・用量に関連する注意の項において設定されている体表面積「1.2 m²未満」の 12 歳以上の小児における減量時の用量⁴⁰⁾ から変更し、米国及び欧州の添付文書、並びに 18036 試験と同様の用量⁴¹⁾ に設定することが適切と考えた。

- 18036 試験において、有害事象により減量が実施された、体表面積 0.66 m²以上 1.2 m²未満の初回投与量 80 mg BID の患者 2 例について、いずれも有害事象は本薬の減量により管理可能であり本薬が投与継続され、減量後の効果判定において PR が認められたこと

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

機構は、申請者の説明を了承し、*RET* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍及び *RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌における副作用発現時の小児における本薬の用量調節基準については、下記のように設定することが適切と判断した。

<用法・用量に関連する注意>

- 本薬投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して休薬・減量・中止すること。

⁴⁰⁾ 体表面積 1.2 m²未満の小児は、1 段階減量は 1 回 40 mg 及び 1 回 80 mg で 1 日 2 回（1 日量 120 mg）、2 段階減量は 40 mg BID、3 段階減量は 40 mg QD（ただし、過敏症以外では 3 段階減量は投与中止）と設定されている。

⁴¹⁾ 18036 試験、並びに米国及び欧州の添付文書における初回用量 80 mg BID 投与時の本薬の減量の目安として、1 段階減量は 40 mg BID、2 段階減量は 40 mg QD、3 段階減量は投与中止と設定されている。

小児の場合 本薬の減量の目安

体表面積	減量レベル	投与量
0.33 m ² 以上 0.66 m ² 未満	通常投与量	1 回 40 mg 1 日 3 回
	1 段階減量	1 回 40 mg 1 日 2 回
	2 段階減量	1 回 40 mg 1 日 1 回
	3 段階減量	投与中止
0.66 m ² 以上 1.2 m ² 未満	通常投与量	1 回 80 mg 1 日 2 回
	1 段階減量	1 回 40 mg 1 日 2 回
	2 段階減量	1 回 40 mg 1 日 1 回
	3 段階減量	投与中止
1.2 m ² 以上 1.6 m ² 未満	通常投与量	1 回 120 mg 1 日 2 回
	1 段階減量	1 回 80 mg 1 日 2 回
	2 段階減量	1 回 40 mg 1 日 1 回及び 1 回 80 mg 1 日 1 回 (1 日量 120 mg)
	3 段階減量 ^{注 1)}	1 回 40 mg 1 日 1 回
1.6 m ² 以上	通常投与量	1 回 160 mg 1 日 2 回
	1 段階減量	1 回 120 mg 1 日 2 回
	2 段階減量	1 回 80 mg 1 日 2 回
	3 段階減量	1 回 40 mg 1 日 2 回

注 1) 過敏症発現時のみ (過敏症以外で 2 段階減量において忍容性が得られない場合、投与中止)

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

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

注 2) Grade は NCI-CTCAE ver.4.03 に準じる。

注 3) 体表面積 1.2 m² 以上の場合のみ

7.R.5 RMP (案) について

本薬は、既承認の効能・効果に係る審査等を踏まえ、RMP が公表されている。

機構は、「7.R.3 安全性について」の項における検討等を踏まえ、本一変申請に係る本薬の RMP (案) において、表 24 のとおり、現在公表されている RMP における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項から変更する必要はないと判断した。

表 24 RMP (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項*

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

*：今般の一変申請において変更なし

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

本一変申請において新たに特定された安全性の検討課題はなく、既承認の効能・効果に係る承認申請時の安全性データと本一変申請時に係る安全性データの間に明確な安全性プロファイルの差異は認められないこと（7.R.3 参照）等を踏まえ、現在実施中の製造販売後調査⁴²⁾、⁴³⁾に、2 歳以上の小児患者も含めた上で、引き続き製造販売後調査を継続する旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.3.1 国際共同第 I / II 相試験（18036 試験）

7.3.1.1 第 I 相パート

有害事象は全例に認められた。本薬との因果関係が否定できない有害事象は 2/3 例（66.7%）に認められた。2 例以上に認められた有害事象は悪心、AST 増加、ALT 増加、鼻出血、上気道感染、高リン酸塩血症、血中乳酸脱水素酵素増加、胃炎、蛋白尿及び脱毛症各 2 例（66.7%）であった。

重篤な有害事象は 1/3 例（33.3%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、腹痛、下痢、悪心及び肺炎（同一症例）であり、いずれも本薬との因果関係が否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

⁴²⁾ 18 歳未満の小児患者を対象に、本剤の使用実態下における骨端離開及び骨成長の異常（骨端離開を除く）の発現状況を把握することを目的とした使用成績調査（目標症例数：可能な限り全症例）が実施中であり、20 年 月 日時点で 例の調査票が回収されている。

⁴³⁾ RET 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍（非小細胞肺癌及び甲状腺癌を除く）患者を対象に、本剤の使用実態下における小児患者の骨端離開及び骨成長の異常（骨端離開を除く）の発現状況を把握すること、並びに成人及び小児患者の有効性を検討することを目的とした使用成績調査（目標症例数：有効性解析対象症例として 28 例）が実施中であり、20 年 月 日時点で小児患者は登録されていない。

7.3.1.2 第Ⅱ相パート

有害事象はコホート 1 及びコホート 2 で全例、コホート 4 で 17/18 例 (94.4%) に認められた。本薬との因果関係が否定できない有害事象はコホート 1 で 6/7 例 (85.7%)、コホート 2 で全例、コホート 4 で 17/18 例 (94.4%) に認められた。いずれかのコホートにおいて 3 例以上に認められた有害事象は表 25 のとおりであった。

表 25 いずれかのコホートで 3 例以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%)					
	コホート 1 7 例		コホート 2 8 例		コホート 4 18 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	7 (100)	4 (57.1)	8 (100)	5 (62.5)	17 (94.4)	9 (50.0)
胃腸障害						
下痢	5 (71.4)	0	3 (37.5)	0	8 (44.4)	1 (5.6)
悪心	2 (28.6)	0	5 (62.5)	1 (12.5)	6 (33.3)	0
腹痛	5 (71.4)	0	3 (37.5)	0	3 (16.7)	0
嘔吐	2 (28.6)	0	6 (75.0)	3 (37.5)	2 (11.1)	0
便秘	1 (14.3)	0	3 (37.5)	0	3 (16.7)	1 (5.6)
口腔咽頭痛	2 (28.6)	0	2 (25.0)	0	3 (16.7)	0
臨床検査						
AST 増加	4 (57.1)	0	1 (12.5)	1 (12.5)	7 (38.9)	0
ALT 増加	3 (42.9)	1 (14.3)	2 (25.0)	1 (12.5)	5 (27.8)	1 (5.6)
血中 ALP 増加	1 (14.3)	0	2 (25.0)	0	4 (22.2)	0
血中ビリルビン増加	1 (14.3)	0	2 (25.0)	0	5 (27.8)	1 (5.6)
体重増加	0	0	1 (12.5)	0	5 (27.8)	3 (16.7)
一般・全身障害および投与部位 の状態						
発熱	3 (42.9)	0	5 (62.5)	0	5 (27.8)	0
疲労	1 (14.3)	0	2 (25.0)	0	5 (27.8)	0
歩行障害	0	0	3 (37.5)	0	0	0
神経系障害						
頭痛	1 (14.3)	0	5 (62.5)	0	5 (27.8)	0
浮動性めまい	2 (28.6)	0	0	0	3 (16.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	3 (42.9)	0	3 (37.5)	0	4 (22.2)	0
鼻出血	1 (14.3)	0	3 (37.5)	0	4 (22.2)	0
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	0	0	5 (62.5)	0	4 (22.2)	0
四肢痛	1 (14.3)	0	3 (37.5)	0	5 (27.8)	0
背部痛	1 (14.3)	0	3 (37.5)	0	2 (11.1)	0
感染症および寄生虫症						
コロナウイルス感染	2 (28.6)	0	4 (50.0)	0	3 (16.7)	0
上気道感染	0	0	2 (25.0)	0	6 (33.3)	0
代謝および栄養障害						
高リン酸塩血症	1 (14.3)	0	3 (37.5)	0	3 (16.7)	0
低アルブミン血症	0	0	4 (50.0)	0	3 (16.7)	0
高血糖	0	0	3 (37.5)	0	3 (16.7)	0
血液およびリンパ系障害						
貧血	1 (14.3)	1 (14.3)	2 (25.0)	1 (12.5)	3 (16.7)	0
皮膚および皮下組織障害						
斑状丘疹状皮疹	2 (28.6)	0	3 (37.5)	0	1 (5.6)	0

重篤な有害事象はコホート 1 で 4/7 例 (57.1%)、コホート 2 で 4/8 例 (50.0%)、コホート 4 で 6/18 例 (33.3%) に認められた。各コホートで 2 例以上に認められた重篤な有害事象はコホート 2 で嘔吐 2 例 (25.0%) であり、いずれも本薬との因果関係が否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象はコホート 1 で 1/7 例 (14.3%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は妊娠反応陽性であり、本薬との因果関係は否定された。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.2-1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の 2 歳以上の小児患者における *RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌及び *RET* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍に対する有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は 2 歳以上の小児患者における *RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌及び *RET* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また機構は、用法・用量については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告 (2)

令和 8 年 5 月 11 日

申請品目

[販 売 名] レットヴィモ錠 40 mg、同錠 80 mg、同カプセル 40 mg、同カプセル 80 mg
[一 般 名] セルペルカチニブ
[申 請 者] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 10 月 15 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、*RET* 遺伝子異常を有する進行・再発の固形腫瘍等の小児患者を対象とした国際共同第 I / II 相試験 (18036 試験) において、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 又は RANO 基準に基づく IRC 判定による奏効率の検討の結果、*RET* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍及び *RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌の小児患者で奏効が認められ、これらの結果は、12 歳以上の *RET* 融合遺伝子陽性の進行固形腫瘍患者等を対象とした 17001 試験の成績に明らかに劣る傾向は認められていないこと等を考慮すると、*RET* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍及び *RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌に対する本薬の有効性は、小児患者に対しても期待できると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、*RET* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍及び *RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌の小児患者に対する本薬投与時に特に注意を要する本薬の有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時に注意が必要とされた事象⁴⁴⁾であり、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬の減量等の適切な対応がなされるのであれば、小児患者においても本薬は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

⁴⁴⁾ 肝機能障害、QT 間隔延長、過敏症、高血圧、ILD、出血及び骨成長の異常(骨端離開を含む) (「令和 6 年 5 月 13 日付け審査報告書 レットヴィモカプセル 40 mg、同カプセル 80 mg」等参照)

1.3 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「6.R.1 小児患者における本剤の用法・用量について」及び「7.R.4 用法・用量について」の項における検討の結果、本一変申請に係る用法・用量及び用量・用量に関連する注意の項を、以下のように設定することが適切と判断した。

<用法・用量>

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

通常、2歳以上の小児には体表面積に合わせて次の投与量(セルペルカチニブとして1日量約184 mg/m²)を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

小児の用量

体表面積	投与量
0.33 m ² 以上 0.66 m ² 未満	1回 40 mg 1日3回
0.66 m ² 以上 1.2 m ² 未満	1回 80 mg 1日2回
1.2 m ² 以上 1.6 m ² 未満	1回 120 mg 1日2回
1.6 m ² 以上	1回 160 mg 1日2回

<用法・用量に関連する注意>

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

小児の場合 本薬の減量の目安

体表面積	減量レベル	投与量
0.33 m ² 以上 0.66 m ² 未満	通常投与量	1回 40 mg 1日3回
	1段階減量	1回 40 mg 1日2回
	2段階減量	1回 40 mg 1日1回
	3段階減量	投与中止
0.66 m ² 以上 1.2 m ² 未満	通常投与量	1回 80 mg 1日2回
	1段階減量	1回 40 mg 1日2回
	2段階減量	1回 40 mg 1日1回
	3段階減量	投与中止
1.2 m ² 以上 1.6 m ² 未満	通常投与量	1回 120 mg 1日2回
	1段階減量	1回 80 mg 1日2回
	2段階減量	1回 40 mg 1日1回及び1回 80 mg 1日1回 (1日量 120 mg)
	3段階減量 ^{注1)}	1回 40 mg 1日1回
1.6 m ² 以上	通常投与量	1回 160 mg 1日2回
	1段階減量	1回 120 mg 1日2回
	2段階減量	1回 80 mg 1日2回
	3段階減量	1回 40 mg 1日2回

注1) 過敏症発現時のみ(過敏症以外で2段階減量において忍容性が得られない場合、投与中止)

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

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

注 2) Grade は NCI-CTCAE ver.4.03 に準じる。

注 3) 体表面積 1.2 m² 以上の場合のみ

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。なお、小児用製剤の開発については引き続き情報収集を行い、必要に応じて適切な対応を講じることが適切との機構の判断に関して、専門委員より、積極的に検討がなされることを期待する旨の意見が出された。

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

1.4 RMP（案）及び製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告（1）の「7.R.5 RMP（案）について」の項における検討の結果、本一変申請に係る本薬の RMP（案）において、現在公表されている RMP における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項（表 26）を変更する必要はないと判断した。

表 26 RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項*

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

*：今般の一変申請において変更なし

また、機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、現在実施中の製造販売後調査（表 28 及び表 29）の対象に 2 歳以上の小児患者も含めた上で、使用実態下での本薬の安全性情報等の収集を継続することが適切と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、本一変申請に係る本薬の RMP（案）について、表 27、表 28 及び表 29 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

**表 27 RMP（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験
及び追加のリスク最小化活動の概要**

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

下線：今般追加する用法・用量に対して実施予定の活動

表 28 小児患者を対象とした使用成績調査計画の骨子

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

**表 29 RET 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍〔非小細胞肺癌及び甲状腺癌を除く〕
患者を対象とした使用成績調査計画の骨子**

目 的	使用実態下における本薬の①成人及び小児患者での有効性の検討、並びに②小児患者での骨端離開及び骨成長の異常（骨端離開を除く）の発現状況の把握
調査方法	全例調査方式
対象患者	RET 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍患者〔非小細胞肺癌及び甲状腺癌を除く〕
観察期間	1 年間
予定症例数	28 例（有効性解析対象症例として）
主な調査項目	安全性検討事項：骨端離開、骨成長の異常（骨端離開を除く） 有効性に関する検討事項：使用実態下における RET 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍〔非小細胞肺癌及び甲状腺癌を除く〕に対する有効性 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、がん種、病期分類、身長、体重、既往歴、合併症、前治療歴等）、本薬の投与状況等

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は RET 融合遺伝子陽性の進行・

再発の固形腫瘍に係る効能・効果⁴⁵⁾ 及び *RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されているが、成人患者及び 12 歳以上の小児患者を対象とした効能・効果及び用法・用量が既に承認され⁴⁶⁾、本邦において一定の使用経験を有すること等から、10 年にわたる使用成績に関する調査を実施する必要はないと判断した。そこで、本品目の再審査期間は医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条の 4 第 1 項第 1 号イの規定に基づき、「6 年を超え 10 年を超えない範囲」として、6 年 1 日と設定することが適切と判断する。ただし、「*RET* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍」に係る効能・効果については既に付与されている再審査期間の残余期間が 6 年 1 日以上であることから、「*RET* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍」に係る再審査期間は残余期間（令和 16 年 6 月 23 日まで）と設定することが適切と判断する。

[効能又は効果]（変更なし）

RET 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍

RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌

[用法及び用量]（下線部追加、取消線部削除）

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

通常、~~12~~2 歳以上の小児には体表面積に合わせて次の投与量（セルペルカチニブとして 1 ~~回~~日量約 ~~92~~184 mg/m²）を ~~1 日 2 回~~経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

小児の用量

体表面積	1 回投与量
<u>0.33 m² 以上 0.66 m² 未満</u>	<u>1 回 40 mg 1 日 3 回</u>
<u>0.66 m² 以上 1.2 m² 未満</u>	<u>1 回 80 mg 1 日 2 回</u>
1.2 m ² 以上 1.6 m ² 未満	<u>1 回 120 mg 1 日 2 回</u>
1.6 m ² 以上	<u>1 回 160 mg 1 日 2 回</u>

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告]（変更なし）

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

[禁忌]（変更なし）

本剤の成分に対しアナフィラキシー等の重篤な過敏症の既往歴のある患者

⁴⁵⁾ 「*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」及び「*RET* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌（非小細胞肺癌及び甲状腺癌を除く）」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定された。

⁴⁶⁾ 成人の「*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」に対して 2021 年 9 月に、成人及び 12 歳以上の小児の「*RET* 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌」及び「*RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌」に対して 2022 年 2 月に、成人及び 12 歳以上の小児の「*RET* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍」に対して 2024 年 6 月に承認されている。

[効能・効果に関連する注意] (変更なし)

〈RET 融合遺伝子陽性の進行・再発の非小細胞肺癌〉

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

〈RET 融合遺伝子陽性の進行・再発の甲状腺癌〉

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

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

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

〈RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌〉

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

[用法・用量に関連する注意] (下線部追加、取消線部削除)

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

【成人の場合】本剤の減量の目安

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

【小児の場合】本剤の減量の目安

体表面積	減量レベル	投与量
0.33 m ² 以上 0.66 m ² 未満	通常投与量	1 回 40 mg 1 日 3 回
	1 段階減量	1 回 40 mg 1 日 2 回
	2 段階減量	1 回 40 mg 1 日 1 回
	3 段階減量	投与中止
0.66 m ² 以上 1.2 m ² 未満	通常投与量	1 回 80 mg 1 日 2 回
	1 段階減量	1 回 40 mg 1 回 80 mg 1 日 2 回 (1 日量 120 mg)
	2 段階減量	1 回 40 mg 1 日 2 回
	3 段階減量*	1 回 40 mg 1 日 1 回
1.2 m ² 以上 1.6 m ² 未満	通常投与量	1 回 120 mg 1 日 2 回
	1 段階減量	1 回 80 mg 1 日 2 回
	2 段階減量	1 回 40 mg 1 日 1 回 及び 1 回 80 mg 1 日 2 回 (1 日量 120 mg)
	3 段階減量*	1 回 40 mg 1 日 1 回
1.6 m ² 以上	通常投与量	1 回 160 mg 1 日 2 回
	1 段階減量	1 回 120 mg 1 日 2 回
	2 段階減量	1 回 80 mg 1 日 2 回
	3 段階減量	1 回 40 mg 1 日 2 回

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

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

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

*：グレードは NCI-CTCAE ver.4.03 に準じる。

**：体表面積 1.2 m² 以上の場合のみ

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-24h}	AUC from time zero to 24 hours	投与 0 時間後から 24 時間後までの AUC
AUC _{0-inf}	AUC from time zero to infinity	投与 0 時間後から無限大時間までの AUC
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BID	bis in die	1 日 2 回
CAP	College of American Pathologists	米国臨床病理医協会
cfDNA	circulating free DNA	血中循環 DNA
CI	confidence interval	信頼区間
CL	total body clearance	全身クリアランス
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments	
C _{max}	maximum concentration	最高濃度
CR	complete response	完全奏効
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
F	bioavailability	バイオアベイラビリティ
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IRC	Independent Review Committee	独立評価委員会
ISO/IEC	International Organization for Standardization/ International Electrotechnical Commission	国際標準化機構/国際電気標準会議
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NE	not evaluable	評価不能
PD	progressive disease	進行
PFOS	powder for oral suspension	経口懸濁液用粉末
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
Q	Inter-compartment clearance	コンパートメント間のクリアランス
QD	quaque die	1 日 1 回
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新ガイドライン
RET	rearranged during transfection	
RP2D	recommended Phase 2 dose	第Ⅱ相試験推奨用量
RTU	ready to use	
SD	stable disease	安定
TID	ter in die	1 日 3 回

略語	英語	日本語
$t_{\max}$	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
V_c	central volume of distribution	中央コンパートメントの分布容積
V_p	peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
17001 試験		LOXO-RET-17001 試験
18036 試験		LOXO-RET-18036 試験 (J2G-OX-JZJJ 試験)
JZJU 試験		J2G-MC-JZJU 試験
JZJV 試験		J2G-MC-JZJV 試験
JZPB 試験		J2G-MC-JZPB 試験
申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
本薬		セルペルカチニブ