レットヴィモカプセル 40mg
レットヴィモカプセル 80mg
レットヴィモ錠 40mg
レットヴィモ錠 80mg

2.5　臨床に関する概括評価

日本イーライリリー株式会社

目次

2.5　臨床に関する概括評価 4
2.5.1　製品開発の根拠 4
2.5.1.1　セルペルカチニブについて 4
2.5.1.2　小児における *RET* 遺伝子異常を有する進行がん 4
2.5.1.2.1　背景 4
2.5.1.2.2　小児患者での疫学情報 6
2.5.1.2.3　現在の治療 8
2.5.1.2.4　*RET* 遺伝子異常を有する小児進行がん患者に対するアンメットニーズ 10
2.5.1.3　申請データパッケージ 11
2.5.1.3.1　有効性の申請データパッケージ 11
2.5.1.3.2　安全性の申請データパッケージ 11
2.5.1.3.3　臨床薬理及び生物薬剤学の申請データパッケージ 12
2.5.1.3.4　成人データを踏まえた小児への適応拡大の妥当性 12
2.5.1.4　規制当局に対する相談等 12
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 13
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 14
2.5.3.1　薬物動態 14
2.5.3.2　薬物相互作用 14
2.5.3.3　推奨用量 15
2.5.4　有効性の概括評価 17
2.5.4.1　試験の概要及び解析に関する考慮事項 17
2.5.4.2　Overall Population での有効性 19
2.5.4.2.1　被験者の内訳及び被験者集団 19
2.5.4.2.2　Overall Population での主な有効性の結果 20
2.5.4.3　がん種別の有効性の結果 24
2.5.4.3.1　*RET*-mutant MTC Population での有効性 24
2.5.4.3.1.1　被験者の内訳及び被験者集団 24
2.5.4.3.1.2　*RET*-mutant MTC Population での主な有効性の結果 25
2.5.4.3.2　PTC Population での有効性 26
2.5.4.3.2.1　被験者の内訳及び被験者集団 26
2.5.4.3.2.2　PTC Population での主な有効性の結果 27
2.5.4.3.3　Other Solid Tumors Population での有効性 28
2.5.4.3.3.1　被験者の内訳及び被験者集団 28
2.5.4.3.3.2　Other Solid Tumors Population での主な有効性の結果 29
2.5.4.4　部分集団 31
2.5.4.4.1　年齢及びがん種別の部分集団 31
2.5.4.4.2　日本人集団 33
2.5.4.5　患者報告アウトカム 34
2.5.4.6　有効性の結論 34
2.5.4.7　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 36
2.5.5　安全性の概括評価 37
2.5.5.1　被験者の内訳及び被験者背景 37
2.5.5.2　治験薬への曝露 37
2.5.5.3　有害事象 38
2.5.5.3.1　有害事象の概要 38
2.5.5.3.2　グレードごと及び PT ごとの TEAE 39
2.5.5.3.3　治験薬との因果関係が否定できない TEAE 41
2.5.5.4　死亡 42
2.5.5.5　重篤な有害事象 42

2.5.5.6 治験薬の投与中止及び投与変更 43
2.5.5.7 特に注目すべき有害事象 44
2.5.5.7.1 肝機能障害関連事象 44
2.5.5.7.2 QT 間隔延長関連事象 45
2.5.5.7.3 過敏症関連事象 45
2.5.5.7.4 高血圧関連事象 46
2.5.5.7.5 間質性肺疾患関連事象 46
2.5.5.7.6 特に注目すべき有害事象の結論 46
2.5.5.8 その他の注目すべき事象 46
2.5.5.8.1 大腿骨頭すべり症（骨端離開） 46
2.5.5.8.2 出血 46
2.5.5.8.3 胚・胎児毒性 47
2.5.5.8.4 甲状腺機能低下症 47
2.5.5.8.5 創傷治癒不良 47
2.5.5.8.6 肝機能障害を有する患者における安全性 47
2.5.5.8.7 腫瘍崩壊症候群 48
2.5.5.8.8 その他の注目すべき事象の結論 48
2.5.5.9 その他の安全性の評価 48
2.5.5.9.1 成長板の評価 48
2.5.5.9.2 歯科的評価 48
2.5.5.9.3 思春期の成熟の評価 48
2.5.5.10 個別有害事象の文章による説明 49
2.5.5.11 臨床検査値の評価 49
2.5.5.11.1 血液学的検査 49
2.5.5.11.2 血清生化学的検査 51
2.5.5.11.3 尿検査 53
2.5.5.12 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 53
2.5.5.12.1 バイタルサイン 53
2.5.5.12.2 心電図 53
2.5.5.13 18036 試験の結果に基づく安全性の結論 53
2.5.5.14 特別な患者集団及び状況下における安全性 54
2.5.5.14.1 内因性要因 54
2.5.5.14.2 外因性要因 54
2.5.5.14.3 薬物相互作用 54
2.5.5.14.4 妊娠及び授乳時の使用 55
2.5.5.14.5 過量投与 55
2.5.5.14.6 薬物乱用 55
2.5.5.14.7 離脱症状及び反跳現象 55
2.5.5.14.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 55
2.5.5.15 市販後データ 55
2.5.5.15.1 定期的安全性最新報告（Periodic Safety Update Report：PSUR）／
定期的ベネフィット・リスク評価報告
（Periodic Benefit-Risk Evaluation Report：PBRER） 55
2.5.5.15.2 日本における市販後データ 56
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 57
2.5.6.1 治療の背景 57
2.5.6.1.1 疾患又は症状 57
2.5.6.1.2 現行の治療 57
2.5.6.2 ベネフィット 57
2.5.6.3 リスク 59
2.5.6.4 ベネフィット･リスク評価 61
2.5.7 参考文献 62

略語一覧

略語	定義
ADR	薬剤有害反応（adverse drug reaction）
AESI	特に注目すべき有害事象（adverse event of special interest）
ALK	未分化リンパ腫キナーゼ（Anaplastic lymphoma kinase）
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase）
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase）
ATC	甲状腺未分化癌（anaplastic thyroid carcinoma）
$AUC_{0-\infty}$	0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度–時間曲線下面積（area under the plasma concentration versus time curve from time zero to infinity）
BCRP	乳癌耐性タンパク質（breast cancer resistance protein）
BID	1 日 2 回（twice daily）
BOR	最良総合効果（best overall response）
BRAF	B-Raf proto-oncogene
BSA	体表面積（body surface area）
CBR	臨床的有用率（Clinical Benefit Rate）
C-CAT	がんゲノム情報管理センター（Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics）
CCDC6	coiled-coil domain-containing protein 6
CE	European Conformity
CI	信頼区間（confidence interval）
C_{max}	最高血漿中濃度（maximum observed plasma drug concentration）
CR	完全奏効（complete response）
CSR	治験総括報告書（Clinical Study Report）
DOR	奏効期間（duration of response）
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FDA	米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）
FTC	甲状腺濾胞癌（follicular thyroid cancer）
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準（Good Clinical Practice）
HR	ハザード比（hazard ratio）
ICH	医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use）
IRC	独立評価委員会（Independent Review Committee）
KIF5B	kinesin family member 5B
MedDRA	ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities）
MEN2A	多発性内分泌腫瘍症 2A 型（Multiple Endocrine Neoplasia Type 2A）
MEN2B	多発性内分泌腫瘍症 2B 型（Multiple Endocrine Neoplasia Type 2B）
MKI	マルチキナーゼ阻害薬（multi-kinase inhibitor）
MTC	甲状腺髄様癌（medullary thyroid cancer）
MYH10	myosin heavy chain 10
NCOA4	nuclear receptor coactivator 4
NE	評価不能（not evaluable）
NSCLC	非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer）
NTRK1/3	神経栄養因子受容体チロシンキナーゼ 1 及び 3（Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase 1 and 3）
ODxTT	Oncomine Dx Target Test
ORR	奏効率（objective response rate）
OS	全生存期間（overall survival）

略語	定義
PD	疾患進行（progressive disease）
PedsQL	Pediatrics Quality of Life
PFOS	経口懸濁液用粉末（powder for oral suspension）
PFS	無増悪生存期間（progression-free survival）
P-gp	P-糖タンパク質（p-glycoprotein）
PK	薬物動態（pharmacokinetics）
PR	部分奏効（partial response）
PSUR/PBRER	定期的安全性最新報告／定期的ベネフィット・リスク評価報告（Periodic Safety Update Report/Periodic Benefit-Risk Evaluation Report）
PT	基本語（Preferred Term）
PTC	甲状腺乳頭癌（papillary thyroid cancer）
QOL	生活の質（quality of life）
QRS	QRS 間隔（QRS interval）
QT	QT 間隔（QT interval）
QTc	補正 QT 間隔（corrected QT interval）
QTcF	Fridericia 法を用いた補正 QT 間隔（QT interval using Fridericia’s correction）
RAI	放射性ヨウ素（radioactive iodine）
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（固形がんの治療効果判定のためのガイドライン）
RET	rearranged during transfection
RP2D	第 2 相推奨用量（recommended Phase 2 dose）
RTU	ready to use
SAP	統計解析計画書（statistical analysis plan）
SD	安定（stable disease）
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SIOP	国際小児がん学会（International Society of Paediatric Oncology）
SMQ	MedDRA 標準検索式（standard MedDRA queries）
SOC	器官別大分類（System Organ Class）
TEAE	治験薬の投与開始後に生じたもしくは悪化した、あらゆる好ましくない医療上のできごと。必ずしも治験薬との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。（treatment-emergent adverse event）
TE-SAE	重篤な有害事象（treatment-emergent serious adverse event）

試験名一覧

略語	正式名	添付資料番号
18036	LOXO-RET-18036 （別名 J2G-OX-JZJJ、LIBRETTO-121）	5.3.5.2.1 項
JZJU	J2G-MC-JZJU	5.3.1.2.1 項
JZJV	J2G-MC-JZJV	5.3.3.4.1 項
JZPB	J2G-MC-JZPB	5.3.3.4.2 項
17001	LOXO-RET-17001 （別名 J2G-OX-JZJA、LIBRETTO-001）	既提出資料（固形がん）及び（甲状腺癌・甲状腺髄様癌）

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　セルペルカチニブについて

セルペルカチニブは、RET のアデノシン三リン酸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剤である。

LOXO-RET-17001 試験（LIBRETTO-001、J2G-OX-JZJA、以下 17001 試験）は、12 歳以上の *RET* 融合遺伝子陽性の固形腫瘍、*RET* 遺伝子変異陽性の甲状腺髄様癌（以降、MTC）、及びその他の RET 活性化腫瘍を含む進行性の固形腫瘍を対象とした、進行中の多施設共同、複数コホート、非盲検、用量漸増、用量拡大試験である。セルペルカチニブは 17001 試験を主な試験成績として国内では成人及び 12 歳以上の小児において、以下の適応で承認を取得している。

- *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

18036 試験は、RET 遺伝子異常を有する進行固形腫瘍又は中枢神経系原発腫瘍の小児被験者を対象とした、多施設共同、非盲検、単群、第 1/2 相試験であった。

セルペルカチニブの既承認適応症においてベネフィット・リスクプロファイルが良好であること、及び本申請資料に提示した 18036 試験において、*RET* 遺伝子異常を有する小児患者においても同様の良好なベネフィット・リスクプロファイルの一貫性が示されたことを踏まえ、セルペルカチニブの適応を 2 歳以上の患者に拡大するため、本申請を行う。なお、年齢の下限を 2 歳としたことは、18036 試験に組み入れられた被験者の年齢に基づくとともに、より若年の集団における当該疾患の罹患率が極めて低いと想定されることによる。

2.5.1.2　小児における *RET* 遺伝子異常を有する進行がん

本申請での「小児」という用語について、18036 試験のデザイン及び結果では、試験の適格基準に基づき、21 歳以下の集団を「小児」として定義した。一方、一般的な医学的・疫学的文脈では、日本の小児がん登録や疫学研究で広く採用されている定義に基づき、20 歳未満を小児として定義した。

2.5.1.2.1　背景

RET は受容体型チロシンキナーゼであり、細胞の成長、分化、移動、組織の成熟、そして初期胚発生、腸神経系の発達、腎臓の形態形成、精子形成、造血など、様々な生理的プロセスに寄与している（Steen et al. 2023）。

RET 遺伝子異常は、小児に発生するいくつかのがんの病因に関与しており、特に甲状腺癌との関連がよく知られている。甲状腺癌は、小児における最も一般的な内分泌悪性腫瘍であり、以下のように分類される。

濾胞上皮由来	分化型	PTC、FTC
	未分化型	ATC
傍濾胞（C 細胞）由来		MTC

略号：ATC = anaplastic thyroid carcinoma（甲状腺未分化癌）; FTC = follicular thyroid carcinoma（甲状腺濾胞癌）; MTC = medullary thyroid carcinoma（甲状腺髄様癌）; PTC = papillary thyroid carcinoma（甲状腺乳頭癌）

以下に、セルペルカチニブの現在の適応症である *RET* 遺伝子変異陽性の MTC、及び *RET* 融合遺伝子陽性の固形腫瘍（甲状腺癌及び甲状腺癌以外のその他の固形腫瘍）について、小児における特徴をそれぞれ述べる。

***RET* 遺伝子変異陽性の MTC**

MTC は、甲状腺の濾胞傍細胞（C 細胞）に由来する神経内分泌腫瘍であり、全甲状腺癌の約 3%～5%を占める稀なサブタイプである（Accardo et al. 2017）。MTC は散発性（75%）と遺伝性（25%）に分類される（Moo-Young et al. 2009; Romei et al. 2016; Roskoski and Sadeghi-Nejad 2018）。

小児における MTC も稀であり、全小児甲状腺癌の約 5%を占め、その 95%以上が MEN2A 及び MEN2B に関連する遺伝性 MTC である。MEN2A 及び MEN2B は、いずれも *RET* プロトオンコジーンの生殖細胞変異により発症し、常染色体優性遺伝形式をとる。特に、MEN2 症例の約 5%を占める MEN2B は、より攻撃的な MTC を引き起こすことが知られており、乳児期に発生しやすく、早期に転移する傾向がある（Graves et al. 2020）。しかしながら、小児 MTC の予後は成人と比較して良好であり、10 年全生存率は 90%以上とされるのに対し、成人では 73%にとどまる（Zhao et al. 2020）。

成人では MTC の約 50%～60%が *RET* 遺伝子変異と関連しているのに対し、小児では 90%以上が *RET* 遺伝子変異を有しており（Eng et al. 1994；Hofstra et al. 1994；Agrawal et al. 2013；Paulson et al. 2019；Nies et al. 2021）、RET は小児 MTC における重要な治療標的となり得る。

***RET* 融合遺伝子陽性の甲状腺癌**

甲状腺癌のほとんどは分化型であり、甲状腺乳頭癌（以下、PTC）が約 80%～85%、甲状腺濾胞癌（以下、FTC）が約 10%～15%を占める（Aboelnaga and Ahmed 2015）。甲状腺未分化癌（以下、ATC）はより稀で、進行が早く予後不良とされる（Landa et al. 2016）。

小児でも甲状腺癌の多くは分化型であり、罹患自体は比較的稀であるものの、小児にみられる内分泌悪性腫瘍の中では最も頻度が高く、特に PTC が主な組織型を占める（Limaiem et al. 2024）。PTC は進行が緩徐である一方で、頸部リンパ節への転移を伴うことが多い（Zhang et al. 2024）。小児 PTC の死亡率は成人と比べて非常に低く、全ステージでの死亡率は 1%未満、遠隔転移を有する症例でも 1%～7%と報告されている。これに対し、成人では全ステージでの死亡率が 1%～2%、遠隔転移例では 25%～40%に達する（Cherella et al. 2023）。

RET 融合遺伝子は、PTC の発がんに関与する主要なドライバー遺伝子の一つであり、成人では 6%～9%（Su et al. 2016; Kato et al. 2017）、小児では 25%～30%と比較的高頻度に認められる（Paulson et al. 2019；Pekova et al. 2023）。一方、FTC 及び ATC では *RET* 融合遺伝子はほとんど認められない（Nikiforov et al. 2011|）。*RET* 融合遺伝子は、以下のような特徴と関連している（Rangel-Pozzo et al. 2020; Paulson et al. 2019）。

- 古典型、固形型、びまん性硬化型などの PTC 亜型に多い
- 甲状腺外への浸潤、局所リンパ節転移、肺などへの遠隔転移と関連している
- 良性の甲状腺病変でも報告されており、特に放射線被曝歴のある小児で高頻度に見られる

また、*RET* 融合遺伝子を含む発がん性融合遺伝子（*RET*、*ALK*、及び *NTRK1/3*）は 10 歳未満の小児 PTC で特に多く、年齢とともに頻度が減少する傾向があると報告されている。これらの発がん性融合遺伝子を有する PTC は、PTC で最も多く見られる *BRAF* V600E 変異を有する PTC よりも進行度が高く、予後が不良であるとされる（Lee et al. 2021）。

その他の *RET* 融合遺伝子陽性の固形腫瘍

小児固形腫瘍は、子供に発生する多様ながん種群を指し、病因、生物学的様相、及び予後はがん種によって異なる。固形腫瘍は、日本の小児がんの約 30%を占めている。小児で最も一般的な固形腫瘍には、神経芽細胞腫、軟部腫瘍、胎児性腫瘍、及び骨肉腫などがある（国立がん研究センター がん情報サービス 2018 年）。

RET 融合遺伝子は、非小細胞肺癌、甲状腺癌などの成人がんでよく知られており、乳癌、大腸癌、卵巣癌、肉腫などのごく一部の症例でも報告されている。また、小児では、乳児性筋線維腫症や乳児性線維肉腫などで *RET* 融合遺伝子の発生が確認されている（GENIE cBio Portal; Kato et al. 2017; Davis et al. 2020; Kohno et al. 2020; Santoro et al. 2020; Ballerini et al. 2012; Ju et al. 2012; Kohno et al. 2012; Lipson et al. 2012; Takeuchi et al. 2012; Bossi et al. 2014; Stransky et al. 2014; Le Rolle et al. 2015）。

一方、小児における *RET* 融合遺伝子の発生頻度に関するデータは、甲状腺癌を除いてほとんどなく、極めて稀である（既提出資料［固形がん］照会事項 231204-事前-002 に対する回答参照）。ただし、*RET* 融合遺伝子の発生による RET の発現増加は、神経芽細胞腫などの小児固形腫瘍において予後不良と関連しており、さらに高リスクの神経芽細胞腫の特徴として知られる（Steen et al. 2023）。

2.5.1.2.2 小児患者での疫学情報

小児の *RET* 遺伝子異常を伴うがんの罹患率に関する疫学情報は極めて限られており、現時点で利用可能なデータの大半は甲状腺癌に関するものである。甲状腺癌以外の *RET* 融合遺伝子陽性固形腫瘍に関しては、症例報告レベルの記述にとどまり、網羅的な疫学情報は得られていない。

甲状腺癌（*RET* 融合遺伝子陽性の甲状腺癌、*RET* 遺伝子変異陽性の MTC）

世界及び米国の状況

小児の甲状腺癌は成人に比べてはるかに稀であり、米国での 2015 年から 2019 年の統計では、20 歳未満の罹患率は人口 10 万人あたり 1.2 例と報告されている（Cherella et al. 2023）。小児の PTC 及び FTC の罹患率については、ヨーロッパ、北米、及び南米を対象とした 2 件のメタアナリシスにより、計 15 件の研究が解析されている。これらの解析によれば、小児の PTC の罹患率は 10 万人年あたり 0.46 例（95% CI：0.33～0.59）、FTC は 0.07 例（95% CI：0.02～0.12）と推定された（Moleti et al. 2023）。これらの罹患率は増加傾向にあることが報告されている。この傾向は、

増大した腫瘍や進行期の腫瘍の検出頻度も増加していることから、単なる検出技術の向上や監視体制の強化のみに起因するものではないことが示唆される（Paulson et al. 2019）。これに対して、小児の MTC はさらに稀であり、米国の SEER データベースによると、年間罹患率は人口 10 万人あたり 0.03 例と推定されている（Starenki and Park 2015; Zhao et al. 2020）。このほとんどは *RET* 遺伝子変異に起因する遺伝性症候群に分類される。

米国 SEER データによると、1975 年から 2018 年の間における米国の 0〜19 歳の小児甲状腺癌の罹患率は年齢とともに上昇する傾向がみられ、100 万人あたり 5〜9 歳で 0.43 例、10〜14 歳で 3.5 例、15〜19 歳で 15.6 例と報告されている（Moleti et al. 2023）。さらに、SEER データベースに基づく *RET* 遺伝子異常を有する甲状腺癌の新規小児症例の年間罹患率は、PTC で 10 万人あたり 0.6〜1.0 例（Rangel-Pozzo et al. 2020）、MTC で 0.03 例（Zhao et al. 2020）とされる。

なお、多くの症例においては適切であれば外科的介入及び RAI 治療により管理可能であるため、RET 阻害剤のような全身療法を必要とする患者は、実際にはこれらの半数未満であると考えられる。

日本の状況

日本においても、小児甲状腺癌は稀な疾患である。国立がんセンターが 2002 年から 2012 年にかけて収集したデータによれば、0〜19 歳の小児における甲状腺癌の罹患頻度は人口 10 万人あたり 0〜1.4 例であった（加藤　他 2021）。また、日本小児血液・腫瘍学会の疾病登録によると、2018 年から 2022 年の間に報告された 20 歳未満の甲状腺癌の診断件数は、年間 1〜6 件にとどまっている（日本小児血液･がん学会）。さらに、2020 年 7 月から 2024 年 8 月の間に C-CAT データベースに登録された症例の中には、12 歳未満の *RET* 融合遺伝子陽性固形腫瘍及び *RET* 遺伝子変異陽性 MTC の患者は含まれていなかった。

RET 融合遺伝子陽性の甲状腺癌以外の固形腫瘍

RET 融合遺伝子陽性の固形腫瘍については、甲状腺癌を除けば小児において発症することは極めて稀であり、症例数も明確ではない（Pekova et al. 2023）。

結論

小児甲状腺癌では *RET* 遺伝子異常が比較的高頻度に認められるものの、疾患自体は稀である。さらにそのなかで全身療法を必要とする症例は限られており、RET 標的療法の対象となる小児患者の総数は非常に少ないと推定される。実際、本申請の評価資料である 18036 試験は、12 歳未満の小児が登録可能であった唯一の RET 阻害剤の国際臨床試験（日本を含む 11 ヵ国 27 施設で実施）であったにもかかわらず、約 5 年半の登録期間中、最終的な組入れ被験者数は 36 例にとどまった。この事実は、*RET* 遺伝子異常を有する小児固形腫瘍の稀少性を示すものであった。

2.5.1.2.3 現在の治療

RET 遺伝子異常を有する進行固形腫瘍に対しては、成人では複数の標準治療が確立されている一方で、小児、特に2歳以上12歳未満の年齢層では、治療の選択肢が限られている。本項では、*RET*遺伝子異常のタイプ別及びがん種別に、日本の小児患者における治療の現状を整理する。

_RET_遺伝子変異陽性 MTC

進行性又は再発の *RET*遺伝子変異陽性 MTC に対しては、成人及び 12 歳以上の小児において、セルペルカチニブが第一選択治療として推奨されている（頭頸部治療ガイドライン 2022；甲状腺腫瘍治療ガイドライン 2024）。

一方、12 歳未満の *RET*遺伝子変異陽性 MTC 患者に対しては、現時点で承認された分子標的薬は存在せず、既存の進行 MTC に対する治療が行われている。臨床的に明らかな MTC 患者に対しては、散発性・遺伝性のいずれの場合においても、カルシトニン値及び超音波検査の所見に基づき、全甲状腺摘出術及び頸部リンパ節区画の切除が実施される（Samuel et al. 2018）。なお、米国では 2 歳以上の *RET* 遺伝子変異陽性 MTC に対してセルペルカチニブが承認されている（RETEVMO package insert, 2024）。

疾患が進行し、手術が不適応となった場合には、治療選択肢として化学療法、分子標的療法、又は経過観察が検討される。かつては、単剤又は併用による化学療法が進行 MTC に対する第一選択とされていたが、これらのレジメンは奏効率が低く、効果の持続期間も短いため、現在では有効な治療薬とはみなされていない（Samuel et al. 2018）。日本では、MKI 阻害剤であるバンデタニブが切除不能な甲状腺髄様癌に対して承認されているものの（カプレルサ 電子添文, 2024）、全身毒性やエビデンスの限界から、小児への使用は一般的ではない（Shankar et al. 2021）。

_RET_融合遺伝子陽性甲状腺癌

進行性又は再発の *RET* 融合遺伝子陽性甲状腺癌に対しても、セルペルカチニブは成人及び 12 歳以上の小児において第一選択治療の一つとして承認されている。日本の甲状腺腫瘍診療ガイドライン及び頭頸部がん診療ガイドラインにおいても、MKI であるソラフェニブ、レンバチニブと並んで推奨されている（頭頸部治療ガイドライン 2022；甲状腺腫瘍治療ガイドライン 2024）。なお米国では、2 歳以上の *RET* 融合遺伝子陽性の甲状腺癌に対してセルペルカチニブが、12 歳以上の同疾患に対して Pralsetinib（本邦未承認）が承認されている（GAVRETO package insert, 2024 ;RETEVMO package insert, 2024）。

一方、日本では 12 歳未満の *RET* 融合遺伝子陽性甲状腺癌に対してはいずれの分子標的薬も承認されておらず、治療の第一選択は成人と同様に手術である。2015 年の米国甲状腺協会ガイドラインでは、ヨウ素集積性の切除不能又は遠隔転移病変を有する進行性の小児分化型甲状腺癌に対して、RAI による補助治療が推奨されている（Francis et al. 2015）。ただし、ごく稀に、症状が進行し、生命を脅かすような病態を呈し、追加手術や RAI が適応とならない症例が存在する。このような場合には全身療法の検討が必要となる。これまでドキソルビシンなどの化学療法が使用されてきたが、現在では進行性の分化型甲状腺癌に対しては一般的に効果が期待できないとされる（Francis et al. 2015）。前述のとおり進行性の分化型甲状腺癌に対しては MKI であるソラフェニ

ブ及びレンバチニブが承認されているが、小児に対する使用は承認されておらず、特に 2 歳以上 12 歳未満の年齢層では、使用に関するエビデンスが乏しい（ネクサバール 電子添文, 2025；レンビマ 電子添文, 2025）。RAI 不応性 PTC の小児 3 例（うち 2 例は *RET* 融合遺伝子陽性）において、レンバチニブに対する病勢の改善が報告されているものの、有効性及び安全性を支持するデータとしては限定的である（Mahajan et al. 2018）。このように、小児における投与量、毒性、安全性に関する十分なデータは存在せず、さらなる臨床研究の蓄積が必要である（Francis et al. 2015）。

RET 融合遺伝子陽性の甲状腺癌以外の固形腫瘍

進行又は再発の *RET* 融合遺伝子陽性固形腫瘍のうち、甲状腺癌以外のがん種に対しても、セルペルカチニブが日本において成人及び 12 歳以上の小児に承認されている（レットヴィモ 電子添文, 2025）。

一方、日本では 12 歳未満の *RET* 融合遺伝子陽性固形腫瘍に対しては承認された分子標的治療は存在せず、各がん種の進行例に対する既存治療が選択されている。なお、米国では 2 歳以上の *RET* 融合遺伝子陽性固形腫瘍に対してセルペルカチニブが承認されている（RETEVMO package insert, 2024）。

以下に、18036 試験に登録された甲状腺癌以外のその他の *RET* 融合遺伝子陽性のがん種に対する治療の現状を示す。

悪性末梢神経鞘腫瘍

日本レックリングハウゼン病学会のガイドラインでは、進行例に対してドキソルビシン単剤が第一選択とされている。必要に応じて、イフォスファミドとの併用療法（PFS 中央値 約 6.2 ヵ月～10.1 ヵ月）の実施が慎重に検討される。第二選択としてパゾパニブ（PFS 中央値 5.4 ヵ月）が推奨されているが、さらなるエビデンスの蓄積が必要と考えられている（叢状神経線維腫-悪性末梢神経鞘腫瘍 診療ガイドライン 2024 第 1 版）。

乳児線維肉腫

疾患の稀少性と罹患患者の年齢の低さから、標準化された治療ガイドラインは存在しない。治療は主に臨床経験に基づいて行われており、SIOP グループは、アントラサイクリン及びアルキル化剤を含まないレジメンとして、ビンクリスチン＋ダクチノマイシン（VA 療法）を第一選択として提案している。腫瘍の局所反応が不良な場合や臓器温存を目的とする場合には、シクロホスファミド、イフォスファミド、及びドキソルビシンなどの追加が検討される（Orbach D et al. 2010; Ferrari et al. 2022）。

紡錘細胞肉腫

紡錘細胞肉腫は、紡錘形の腫瘍細胞を特徴とする悪性軟部腫瘍である。日本整形外科学会のガイドラインでは、切除不能な進行又は再発例に対してドキソルビシン単剤療法が第一選択とされている。腫瘍縮小による臨床効果が期待される場合には、ドキソルビシン＋イフォスファミドの

併用療法が推奨されており、EORTC の比較試験では、OS では有意差が認められなかったものの、ORR（27% vs 13%）及び PFS（HR 0.74、p=0.003）において併用療法が有意に優れていた（軟部腫瘍治療ガイドライン 2020 年版 第 3 版）。

第二選択治療に推奨される薬剤はなく、組織型や治療目的に応じて個別に選択される。転写関連肉腫に対してはトラベクテジンやパゾパニブ、脂肪肉腫及び平滑筋肉腫に対してはエリブリンの有効性が示唆されている（軟部腫瘍診療ガイドライン 2020 改訂第 3 版）。

2.5.1.2.4　*RET* 遺伝子異常を有する小児進行がん患者に対するアンメットニーズ

これまでに述べたとおり、*RET* 遺伝子の異常は甲状腺癌をはじめとする複数の小児がんの発生に関与している。小児では、*RET* 融合遺伝子や *RET* 遺伝子変異の頻度が成人よりも高く、PTC における *RET* 融合遺伝子陽性患者の割合は成人の 6%～9%に対し（Su et al. 2016; Kato et al. 2017）、小児では 25%～30%（Paulson et al. 2019; Pekova et al. 2023）、MTC での *RET* 遺伝子変異陽性の割合は成人の約 50%～60%に対し、小児では 90%以上と報告されている（Eng et al. 1994；Hofstra et al. 1994；Agrawal et al. 2013；Paulson et al. 2019；Nies et al. 2021）。

限られたデータによれば、小児と成人の甲状腺癌は、病態や組織学的特徴、治療方針においておおむね類似しているとされる（Bauer 2020; Stefan et al. 2020）。一方、小児では MTC を引き起こす生殖細胞系列の *RET* 遺伝子変異の頻度が高く、また、疾患の攻撃性や予後、及び分子的特徴において重要な違いが存在する（Jarzab et al. 2007; Filetti et al. 2019; Massimino et al. 2018; Tong et al. 2022）。例えば、小児 PTC では *RET* 融合遺伝子が一般的であるのに対し、成人では *BRAF* 遺伝子変異がより多く認められるといった分子的特徴の差異がある（Jarzab et al. 2007）。一般的に小児では成人と比べて死亡率が低いとされるものの、小児では、より進行した状態で診断されることが多く、病理学的にも浸潤性が高い傾向があり、結果として成人と同等の死亡率を示すこともある。また、進行甲状腺癌では、睡眠障害、疲労、感情的苦痛、腫瘍による嗄声、しびれ、甲状腺部の腫瘤等、また MTC では特有の下痢や顔面紅潮など、多様な症状が生じ、QOL に影響を及ぼすことが報告されている（Forma et al. 2025）、これらの症状が小児患者の身体的・心理社会的発達に多面的な悪影響を及ぼすことが懸念される。

前述のとおり *RET* 融合遺伝子は、甲状腺癌以外のがんでもごく一部に確認されており、これらの症例では予後不良との関連が示唆されている（Garrido et al. 2022; Steen et al. 2023）。RET を標的とする選択的阻害剤は、こうした小児がんに対しても臨床的な利益が期待される。一方、これらの疾患は極めて稀であり、わずかな症例が地理的に分散しているため、がん種ごとに臨床試験を実施することは困難である。

現在、12 歳未満の *RET* 遺伝子異常を有する小児がんに対しては、セルペルカチニブを含む分子治療薬はいずれも承認されておらず、治療は外科手術、放射線療法、化学療法などを組み合わせた複雑なアプローチに依存している。特に進行性又は再発例では、標準治療が確立されていないことが多く、治療効果も十分とは言えない。さらに、これらの治療法は毒性が高く、晩期合併症のリスクもあるため（Kattner et al. 2019）、RET を標的とした、より効果的で、かつ正常組織への影響を最小限に抑えた忍容性の高い薬剤に対する高いアンメットニーズが存在する。

RET 活性化という疾患メカニズムは年齢に関わらず共通しており、*RET* 遺伝子異常を有するがんに対して、RET 阻害が年齢を問わず有効な治療選択肢になると考えられる。実際に、被験者数には限りがあるものの、過去のコンパッショネートユース及び 17001 試験にて、小児におけるセルペルカチニブの有効性及び安全性を示唆する結果が得られている（既提出資料［固形がん］照会事項 231204-事前-002 に対する回答参照）。

以上より、2 歳以上 12 歳未満の小児においても、*RET* 融合遺伝子陽性の固形腫瘍及び *RET* 遺伝子変異陽性 MTC に対する、RET を標的とした有効性及び忍容性の高い治療薬の開発及び承認が強く望まれている。

2.5.1.3　申請データパッケージ

本申請データパッケージは、*RET* 遺伝子異常を有する進行固形癌又は中枢神経系原発腫瘍の小児被験者を対象とした 18036 試験の最終データ（データカットオフ日：2024 年 11 月 8 日）を評価資料として提供し、セルペルカチニブの既承認の適応症を 2 歳以上の小児患者に拡大することを目的としている。

2.5.1.3.1　有効性の申請データパッケージ

本申請における有効性解析対象集団は、18036 試験のデータカットオフ日時点で少なくとも 1 回以上セルペルカチニブを投与された 36 例の被験者（がん種の内訳は第 2.5.4.2 項及び第 2.5.4.3.3.1 項参照）を Overall Population として定義した。このうち 11 例が、本申請の適応拡大範囲である 2 歳以上 12 歳未満の小児であった。

有効性に関する解析は、Overall Population、がん種別の *RET*-mutant MTC Population、PTC Population、及び Other Solid Tumors Population の各集団に加え、年齢別集団（2 歳～6 歳、6 歳～12 歳、12 歳～18 歳、18 歳～21 歳）についても実施した（詳細は第 2.5.4.4.1 項参照）。これらの解析集団の定義は、小児における *RET* 遺伝子異常の頻度、及び登録される被験者の大多数が甲状腺癌となることを想定して、事前に設定したものである。Other Solid Tumors Population は、より稀な腫瘍タイプを対象とした解析コホートであり、登録された被験者数が限られていることから、*RET* 遺伝子変異陽性及び *RET* 融合遺伝子陽性の固形腫瘍を同数含んでいる。なお、小児集団における有効性の評価を補強するために、成人及び 12 歳以上の小児に対する既存の適応の承認根拠となった 17001 試験からの結果も参照している（第 2.5.4.7 項参照）。

2.5.1.3.2　安全性の申請データパッケージ

18036 試験の安全性解析対象集団は、有効性解析対象集団と同様の Overall Population と定義し、さらに MTC Population、PTC Population、及び Other Solid Tumors Population、並びに年齢別集団についても解析を実施した（詳細は第 2.5.5 項参照）。

2.5.1.3.3　臨床薬理及び生物薬剤学の申請データパッケージ

18036 試験におけるカットオフ時点までのデータに基づき、セルペルカチニブの小児における PK を評価した。さらに、PK シミュレーション及び成人との曝露量の比較に基づき、2 歳以上の小児に対する推奨用量を設定した（詳細は、第 2.5.3 項参照）

さらに、3 種類の製剤におけるセルペルカチニブの相対的バイオアベイラビリティを評価した生物薬剤学試験（JZJU 試験）、P-gp 基質及び BCRP 基質との薬物相互作用を評価した臨床薬理試験（JZJV 試験及び JZPB 試験）も参考資料として提出した（これらの試験の詳細は第 2.5.2 項及び第 2.5.3 項を参照）。

2.5.1.3.4　成人データを踏まえた小児への適応拡大の妥当性

18036 試験で得られたデータに加えて、本申請では、17001 試験においてセルペルカチニブの投与を受けた *RET* 遺伝子異常を有する成人患者のデータ全体をもとに、2 歳以上の小児患者への適応拡大が科学的に妥当であることを示す（第 2.5.4.7 項参照）。

小児患者への適応拡大の妥当性については以下の 3 つの観点から検討した。

- 小児と成人における疾患メカニズムの類似性
- 小児と成人における医薬品の薬理学的類似性
- 小児と成人における治療反応の類似性

2.5.1.4　規制当局に対する相談等

日本の規制当局との相談等は実施していない。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

セルペルカチニブの生物薬剤学に関する詳細は、第 2.7.1 項の生物薬剤学試験及び関連する分析法に示されており、カプセル剤の初回申請資料及び錠剤の剤形追加に係る承認申請（以下、剤形追加申請）資料として提出済みである。本申請により、既承認のカプセル剤及び錠剤に対し、現在の適応症を 2 歳以上の小児患者に拡大する。

本申請には 18036 試験で使用した市販カプセルと同じ処方の C1 カプセル剤及び PFOS 製剤、並びに RTU 経口懸濁液（JZJU 試験のみで使用）間の in vivo での比較可能性を支持する新たな生物薬剤学的データの要約が含まれている。これらの製剤（PFOS 製剤及び RTU 経口懸濁液）は市販化を目的としたものではないものの、補足的なデータを提供している。

生物薬剤学試験である JZJU 試験は、セルペルカチニブの市販カプセル剤と同じ処方の C1 カプセル剤、PFOS 製剤、RTU 経口懸濁液の 3 製剤の相対的バイオアベイラビリティ評価を目的として実施した。PFOS 製剤は、18036 試験でカプセル剤の服用が困難な小児被験者を支援する目的で開発されたが、市販化を目的としたものではなかった。RTU 経口懸濁液は市販用小児製剤の候補として開発されたが、18036 試験には導入されなかった。JZJU 試験では 3 製剤を投与したときのセルペルカチニブの曝露量が同程度であることが示されたが、RTU 経口懸濁液の開発は実現可能性及び安定性の問題により最終的に中止された。

18036 試験では、セルペルカチニブの PFOS 製剤（20 mg/mL に懸濁後投与）、カプセル剤（含量 20、40 及び 80 mg、C1 カプセル剤）、及び即放錠（含量 40 及び 160 mg）を投与した。JZJU 試験で認められたのと同様に、18036 試験でも小児及び青年被験者にカプセル剤又は PFOS 製剤を投与した場合、セルペルカチニブの定常状態での曝露量は同程度であることが示された（18036 試験 CSR Table JZJJ.5.14）。

また、錠剤は、JZJU 試験及び 18036 試験で用いたカプセル剤と生物学的に同等であることが、錠剤の剤形追加申請資料で示されている。これらの結果は、現行の市販製剤（カプセル剤及び錠剤）を小児に対して使用する妥当性を支持するものである。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

本項では、18036 試験に関連する以下の新たな臨床薬理データの要約を示す。

- 18036 試験に組み入れられた小児被験者でのセルペルカチニブの PK データのノンコンパートメント解析（データカットオフ日：2024 年 11 月 8 日）（第 2.5.3.1 項）
- モデリング、シミュレーション及び成人との曝露量の一致に基づいた小児被験者への用法用量を検討するための母集団 PK 解析（第 2.5.3.1 項及び第 5.3.3.5 項 Final popPK report for selpercatinib paediatric posology 20[redacted] 及び Final popPK report for selpercatinib paediatric posology 20[redacted] – Addendum）

さらに、追加の臨床薬理データとして、健康被験者を対象とした薬物相互作用試験（JZPB 試験及び JZJV 試験）の結果を第 2.5.3.2 項に示す。

2.5.3.1　薬物動態

18036 試験の小児被験者でのセルペルカチニブの PK をノンコンパートメント法で評価し、2 歳以上 12 歳未満及び 12～18 歳の小児被験者の定常状態での PK パラメータを成人の PK パラメータと比較した。

2 歳以上 12 歳未満及び 12～18 歳の小児被験者に 92 mg/m^2 BID（最大 160 mg BID まで）で投与したときの定常状態の曝露量は、がんの成人被験者に 160 mg BID 投与したときと同程度であった。

第 1 相用量漸増パートで、92 mg/m^2 BID（最大 160 mg BID まで）を RP2D として選択した。結果を 18036 試験 CSR Section 5.3 及び第 2.7.2.2.2.1.3 項に示す。

17001 試験（データカットオフ日：2023 年 1 月 13 日）及び 18036 試験（データカットオフ日：2024 年 11 月 8 日）の最終データを用いて構築した最終母集団 PK モデルは、2 歳以上 12 歳未満、12～18 歳の小児、及び成人のセルペルカチニブの PK を記述した。母集団 PK 解析結果及び報告書は第 5.3.3.5 項及び第 2.7.2.3.1 項に示す。

最終モデルには、体重、用量、及びアジア人種を重要な共変量として組み込んだ。結果を第 2.7.2.3.1 項に示す。

最終モデルを用いたシミュレーションの結果、2 歳以上の小児被験者に対する BSA に基づく推奨投与レジメンが支持され、この投与レジメンで小児被験者にセルペルカチニブを投与したとき、年齢や体重にかかわらず、成人被験者の曝露量と同程度の曝露量が得られることが示された。

概して、18036 試験のデータから、セルペルカチニブの良好なベネフィット・リスクプロファイルが示され 2 歳以上の小児に対する BSA に基づく投与レジメン（第 2.7.2 項 表 2.7.2.3-1）の妥当性が裏付けられた。

2.5.3.2　薬物相互作用

JZPB 試験は、健康被験者を対象に BCRP 基質であるロスバスタチンの PK に対するセルペルカチニブ単回投与の影響を検討した試験である。

空腹時条件下で、BCRP 基質であるロスバスタチンを併用投与した結果、ロスバスタチン単独投与（空腹時投与）と比較してロスバスタチンの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均比は、それぞれ 1.80 及び 1.71 であった。わずかな濃度変化で有害事象の増加につながる可能性のある BCRP 基質とセルペルカチニブを併用投与する場合には注意が必要である。

JZJV 試験は、健康被験者を対象に P-gp 基質であるダビガトランの PK に対するセルペルカチニブ単回投与の影響を検討した試験である。

食後条件下で、P-gp 基質であるダビガトラン（ダビガトランエテキシラートとして投与）とセルペルカチニブ 160 mg を併用投与した結果、ダビガトラン単独投与（食後投与）と比較して、ダビガトランの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均比は、それぞれ 1.38 及び 1.43 であった。この曝露量の増加は臨床的に意義のあるものではないと考えられた。わずかな濃度変化で有害事象の増加につながる可能性のある P-gp 基質とセルペルカチニブを併用投与する場合には注意が必要である。

2.5.3.3　推奨用量

全体として、18036 試験で 92 mg/m^2 BID の開始用量を用いたとき、セルペルカチニブは 2～18 歳までの小児被験者に対し良好なベネフィット・リスクプロファイルを示した。

- 有効性の結果では、小児被験者に対するセルペルカチニブ投与で強いベネフィットが示された（第 2.5.4 項）。
- 18036 試験で報告された有害事象は管理可能であり、全般的にセルペルカチニブの既知の安全性プロファイルと一致した（第 2.5.5 項）。

用法用量の設定に際し考慮した事項を以下に示す。

1. 小児患者を対象とした BSA に基づく 92 mg/m^2 BID 相当の投与により、成人患者で良好なベネフィット・リスクが得られている 160 mg BID 投与での曝露量範囲と同程度のセルペルカチニブの曝露量が得られると考えられる。
2. 推奨用量は現在市販されているセルペルカチニブ製剤の最小用量が 40 mg のカプセル又は錠剤であることを考慮し、92 mg/m^2 BID 相当の 1 日投与量に近くなるように設定した。
3. 12 歳未満（低 BSA）の小児に対する用法・用量は米国で既に承認され使用されている用法・用量である。
4. 18036 試験の小児被験者を対象に最終母集団 PK モデルで実施したシミュレーションでは、成人のがん患者にセルペルカチニブ 160 mg BID を投与したときの曝露量と同程度の曝露量が得られるものと考えられる。

以上のことから、2 歳以上の小児患者では以下の用量が推奨される。

- 2 歳以上の小児患者では BSA に基づく投与量（1 日総投与量として 184 mg/m^2 に相当し、市販カプセル／錠剤の含量に基づき四捨五入）（表 2.5.3-1）。

表 2.5.3-1　セルペルカチニブの推奨用量

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

体表面積が 0.33m^2 未満の小児へのセルペルカチニブ投与は推奨されない
a　既承認

2.5.4　有効性の概括評価

本項では、18036 試験の最終データ（データカットオフ日：2024 年 11 月 8 日）に基づき評価した結果を示す。

主な有効性解析対象集団を表 2.5.4-1 に示す。

表 2.5.4-1　18036 試験の有効性解析対象集団（データカットオフ日：2024 年 11 月 8 日）

Analysis Set	**Description**	**N**
Overall Population	All patients who received at least 1 dose of selpercatinib	36
RET-mutant MTC Population[a]	Excluded MTC patients with *RET* fusion–positive alterations	14
PTC Population	Includes patients with *RET*-fusion PTC	15
Other Solid Tumors[b]	Includes patients with other solid tumors with *RET* alterations	6

Abbreviations: MTC = medullary thyroid cancer; n = number of patients in the analysis (subset) population; N = number of patients in the analysis population; PTC = papillary thyroid cancer; *RET* = REarranged during Transfection.

[a] Excludes 1 patient who had *RET* fusion–positive MTC as determined by local histology.

[b] Tumor types included (n=1 patient each): congenital infantile fibrosarcoma, malignant peripheral nerve sheath tumor, osteosarcoma, rhabdomyosarcoma, spindle cell sarcoma, and neuroblastoma.

年齢別の有効性データは第 2.5.4.4 項に示す。

2.5.4.1　試験の概要及び解析に関する考慮事項

試験デザインに関する考慮事項

18036 試験は、活性化 *RET* 遺伝子異常を有する進行性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多施設共同、非盲検、単群、第 1/2 相試験であった。組み入れられる被験者の大多数が 18 歳未満となるように制限を設けた上で、18～21 歳の患者の組入れも可能とした。これによって、地域によっては小児医療機関で標準治療を受けるこれらの患者が、当該医療機関にて本試験に参加し、治療を受けることが可能となった。特に分化型甲状腺癌及び MTC では、疾患の生物学的特性が年齢層に関わらず類似していること（第 2.5.1.2.1 項及び第 2.5.4.7 項）に加え、18～21 歳の患者であっても外科的治療で保護者の関与が求められる場面があり、小児医療機関での治療が選択されることがある。こうした臨床的背景及び医療体制上の実態を踏まえ、本方策は当該疾患に対して合理的かつ適切であると判断した。なお 18～21 歳の被験者数は限られていたため、これらの被験者を除外する感度分析は実施していない。年齢別の有効性に関する結果について本項に示した。

試験開始時点では、*RET* 遺伝子異常を有する小児固形腫瘍に対して承認された治療薬は存在せず、成人で使用される MKI などの標準治療も確立されていなかった。そのため、治療選択肢が極めて限られており、対照群を設けた無作為化比較試験の実施は倫理的・実務的に困難であると判断した。加えて、対象患者集団が極めて希少であるため、十分な症例数を確保することが難しく、無作為化試験の実施は現実的ではなかった。これらの理由から、単群試験デザインが適切であると判断した。セルペルカチニブの有効性の頑健性を確認するため、がん種別の集団間、複数

の事前に規定した解析対象集団及びその他の補足的な解析対象集団、並びに治験担当医師及びIRCによる有効性評価の間で、結果の一貫性を評価した。

組入れに関する考慮事項

本試験は、成人患者でのセルペルカチニブの有効性が示された後に開始されたため、適格基準は17001試験の基準とおおむね一致したものになった。相違点として、年齢に応じた変更（例：Eastern Cooperative Oncology Groupのパフォーマンスステータスの代わりにLanskyパフォーマンススコアの使用）及び疾患に応じた変更（多くの地域では該当する診断に対する標準治療がなかったため、未治療被験者を許容した）であった。第2相パートのコホート割り当ては、主に甲状腺癌又は中枢神経系腫瘍の被験者が組み入れられることを前提としており、その他のがん種は*RET*遺伝子変異又は*RET*融合遺伝子の有無に関わらずすべてコホート4に割り付ける計画であった。

試験デザイン

本試験は、第1相（用量漸増）パート及び第2相（用量拡大）パートから構成された。

<u>第1相パート：用量漸増及び最大耐用量の決定</u>

BSAに基づいた用量のセルペルカチニブをBID経口投与した。開始用量は、成人でのRP2Dと同等の曝露量が得られるよう、92 mg/m^2 BID（最大160 mg BID）とした。用量漸増は、計画した用量レベルで、最大耐用量もしくはRP2Dに到達するまで、又は曝露量及び毒性に基づき治験依頼者が適切な用量に到達したと判断するまで実施することとした。第1相パートの主要目的は、セルペルカチニブの用量制限毒性を含む安全性プロファイルを評価することであった。

<u>第2相パート：用量拡大</u>

第2相パートは、RP2Dが確定した時点で組入れを開始し、4つのコホート（第2.7.6.5.1項参照）のいずれかに被験者を組み入れた。第2相パートの主要目的は、IRCの判定に基づき、腫瘍の種類に応じてRECIST Version 1.1又はResponse Assessment in Neuro-Oncologyのいずれか適切な基準を用いてORRを評価することであった。

試験デザイン及び解析に関する考慮事項の詳細は、第2.7.6.5.1項及び18036試験CSR Section 3に示した。

<u>主な選択基準</u>

- Cycle 1 Day 1時点で生後6ヵ月以上、21歳以下の局所進行又は転移性の固形腫瘍又は中枢神経系原発腫瘍の小児患者で、利用可能な治療によって再発、進行、もしくは非反応性が認められた患者、及び／又は標準治療及び利用可能な全身性の根治的治療が存在しない患者。
- 臨床評価として実施される分子アッセイによって同定される腫瘍中及び／又は血液中の活性化*RET*遺伝子異常のエビデンス（例えば、遺伝子の再構成又は変異。ただし、同義変異、フレームシフト変異、及びナンセンス変異を除く）が認められた患者。
- 測定可能病変又は測定不能であるが評価可能な病変を有する患者。
- Karnofsky（16歳以上の患者）又はLansky（16歳未満の患者）パフォーマンススコアが50

以上の患者。

GCP の遵守

本申請資料に含まれるすべての試験は、治験実施計画書及び ICH-GCP の原則に従って実施した。試験を実施する上での規制上及び倫理上の考慮事項は、治験実施計画書の Section 10.1 に記載されている。倫理審査委員会については、18036 試験 CSR Appendix 07 を参照のこと。

2.5.4.2　Overall Population での有効性

18036 試験では、データカットオフ時点で、*RET* 遺伝子異常を有する進行性の固形腫瘍被験者 36 例が組み入れられ、セルペルカチニブ投与を 1 回以上受けた。がん種別の内訳は以下のとおりであった。

- MTC Population：15 例（*RET* 遺伝子変異陽性 MTC：14 例、*RET* 融合遺伝子陽性 MTC：1 例）
- PTC Population：15 例（*RET* 融合遺伝子陽性）
- Other Solid Tumors Population：6 例

PTC Population について、本試験にはいずれの分化型甲状腺癌も適格であったが、PTC の組織型を有する被験者のみが組み入れられたため、PTC Population と命名された。これは、小児では PTC の組織型が多くみられるため予想されるとおりであり、17001 試験での *RET* 融合遺伝子陽性の甲状腺癌コホートと同様であった。また、*RET* 遺伝子異常を有する中枢神経系原発腫瘍は希少であるため、該当する患者は組み入れられなかった。

2.5.4.2.1　被験者の内訳及び被験者集団

被験者の内訳

Overall Population 36 例の被験者の内訳は以下のとおりであった。

- データカットオフ時点で投与継続中の被験者：25 例（69.4%）
- セルペルカチニブの主な中止理由：疾患進行及びその他（各 4 例、11.1%）

人口統計学的特性及びベースライン疾患特性

Overall Population 36 例の人口統計学的特性及びベースライン疾患特性は以下のとおりであった。

- 男性：19 例（52.8%）
- 同意取得時の年齢（中央値：13 歳）
  - 2 歳以上 6 歳未満：3 例（8.3%）
  - 6 歳以上 12 歳未満：8 例（22.2%）
  - 12 歳以上 18 歳未満：20 例（55.6%）
  - 18 歳以上 21 歳未満：5 例（13.9%）
- 登録時に転移性又は局所進行性疾患を有する被験者：全例（100%）
  - 転移性疾患：27 例（75.0%）

・ 局所進行性疾患：9 例（25.0%）

- PTC Population で最も多くみられた *RET* 融合パートナー：NCOA4 15 例中 7 例（46.7%）
- 最も多くみられた *RET* 遺伝子変異：M918T（MTC Population：15 例中 10 例［66.7%］、*RET*-mutant MTC Population：14 例中 10 例 71.4%］）
- 全身療法の前治療あり：12 例（33.3%）

Overall Population の 36 例のうち、31 例が 18 歳未満であり、試験開始後の 5 年間で 2 歳未満の被験者は組み入れられなかった（18036 試験 CSR Table JZJJ.4.4.参照）。

Overall Population の約半数は白人（17 例［47.2%］）であり、アジア人は 10 例（27.8%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人は 3 例（8.3%）であった。

Overall Population の被験者の内訳、人口統計学的特性、及びベースラインの疾患特性をがん種別に 18036 試験 CSR Table JZJJ.4.1.、Table JZJJ.4.4.、Table JZJJ.4.5.に示した。

Overall Population の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は組入れ基準を反映しており、*RET* 遺伝子異常を有する進行固形腫瘍を有する小児の一般集団を代表するものであった。

***RET* 遺伝子異常のレトロスペクティブな評価**

本試験に組み入れられたすべての被験者は、治験実施計画書の組入れ基準に従い、治験実施医療機関の検査によって *RET* 遺伝子異常が確認された。副次目的の一部として、保存腫瘍組織検体が入手可能な場合には、セルペルカチニブで承認された診断薬を用いて *RET* 遺伝子のレトロスペクティブな中央解析を実施した。組み入れられた 36 例のうち、30 例において本解析が行われた。

RET 遺伝子の中央解析では、治験依頼者は ODxTT を用いて、MTC 又は PTC を有する被験者から採取した 28 の腫瘍検体を解析した。評価可能検体に対する結果は、*RET* 遺伝子変異もしくは *RET* 融合遺伝子の有無、又は治験実施医療機関で使用された特定の検査法に関わらず、治験実施医療機関での *RET* 遺伝子検査結果との陽性一致率は 100%（95% CI：87.2～100.0）であった。

残りの MTC 又は PTC 以外の固形腫瘍を有する被験者 2 例の腫瘍検体は、FDA 承認及び CE 認証を受けた FoundationOne CDx 診断薬を用いて解析した。このセルペルカチニブのコンパニオン診断薬は、*RET* 融合遺伝子陽性の進行性又は転移性固形腫瘍を検出するために近年承認されたものである。FoundationOne CDx による解析では、2 つの検体で *RET* 融合遺伝子陽性が確認され、治験実施医療機関での分子プロファイリング結果と一致した。

診断薬を用いたレトロスペクティブな中央評価での *RET* 遺伝子検査は、組入れ時の治験実施医療機関による *RET* 遺伝子検査結果と高い一致性が示された。これは、本試験で被験者の組入れに用いられた治験実施医療機関での検査性能を裏付けるものであった。

Overall Population 及びがん種別の *RET* 遺伝子検査のレトロスペクティブ評価の詳細は 18036 試験 CSR Section 4.4.2.1 に示した。

2.5.4.2.2　Overall Population での主な有効性の結果

Overall Population 36 例のうち、19 例が IRC 評価によりセルペルカチニブ投与で奏効を示した。主な有効性の結果は以下のとおりであった。

- ORR（95% CI）：52.8%（35.5, 69.6）、CR：10 例、PR：9 例
- CBR（95% CI）：77.8%（60.8, 89.9）
- DOR の中央値（95% CI）：評価不能（33.4, 評価不能）、データカットオフ時点で 12 ヵ月以上奏効が持続した被験者の割合：84.2%
- DOR の追跡期間の中央値（四分位範囲）：35.06 ヵ月（18.2, 44.2）

Overall Population での ORR、CBR、DOR、PFS、及び OS を表 2.5.4-2 に示す。

表 2.5.4-2　有効性（ORR、CBR、DOR、PFS、OS）の結果（データカットオフ日：2024 年 11 月 8 日、Overall Population）

Analysis	**Selpercatinib Overall Population N=36**
ORR[a]	
n (%) 95% CI[b]	19 (52.8) (35.5, 69.6)
CBR[c]	
n (%) 95% CI[b]	28 (77.8) (60.8, 89.9)
DOR[d]	
Responders, n	19
Median in months (95% CI)[d]	NE (33.4, NE)
Duration of follow-up[d]	
Median in months (IQR)	35.06 (18.2, 44.2)
DOR rates[d]	
Percentage (95% CI)[f]	100.0 (100.0, 100.0) at 12 months or more 100.0 (100.0, 100.0) at 24 months or more 82.5 (46.1, 95.3) at 36 months or more
PFS[d]	
Median in months (95% CI)[e]	NE (37.0, NE)
OS[d]	
Median in months (95% CI)[e]	NE (NE, NE)

Abbreviations: CBR = clinical benefit rate; CI = confidence interval; CR = complete response; DOR = duration of response; IQR = interquartile range; n = number of patients in a specified category; N = number of patients in the analysis population; NE = not evaluable; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; PR = partial response; SD = stable disease.

a ORR (%) is defined as the proportion of patients with best overall response of confirmed CR or PR. Response was confirmed by a repeat assessment no less than 28 days later.

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

c CBR (%) is defined as the proportion of patients with Best Overall Response of confirmed CR, PR, or SD lasting 16 or more weeks for patients with unconfirmed CR, unconfirmed PR, or SD. SD was measured from the date of the first dose of selpercatinib until the criteria for disease progression was first met.

d Estimate based on Kaplan-Meier method.

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

f 95%CI was calculated using Greenwood's formula.

データカットオフ時点で PFS 及び OS のイベント数は十分ではなく、打ち切り率はそれぞれ 86.1%及び 88.9%、追跡期間の中央値はそれぞれ 29.21 ヵ月及び 39.36 ヵ月であった。

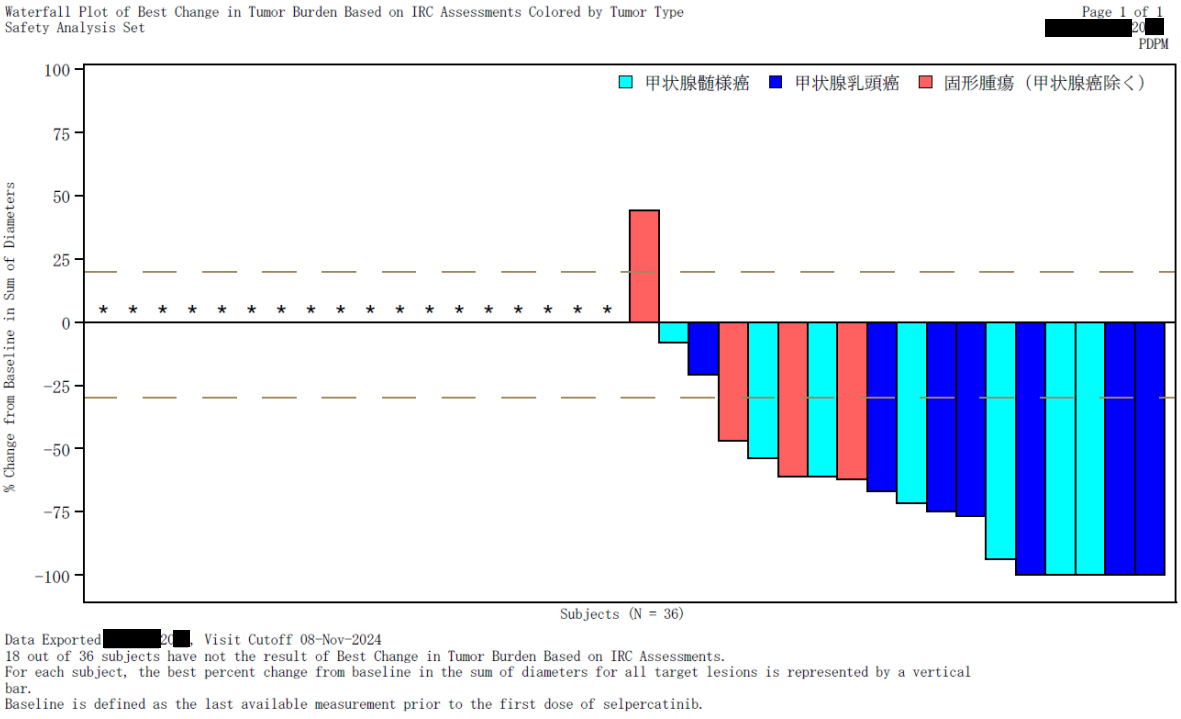
Overall Population 36 例のうち 18 例はベースライン時に測定不能病変を有していた。

がん種に関わらず奏効のほとんどは持続的であり、データカットオフ時点で 25 例（69.4%）が投与継続中であった。

ORR の 95%信頼区間の下限値が閾値に設定した 20%を超えており、セルペルカチニブは小児被験者で臨床的に意義のある有効性が確認された。これは、17001 試験での結果ともおおむね一貫していた（既提出資料［甲状腺癌、甲状腺髄様癌］及び［固形がん］）。

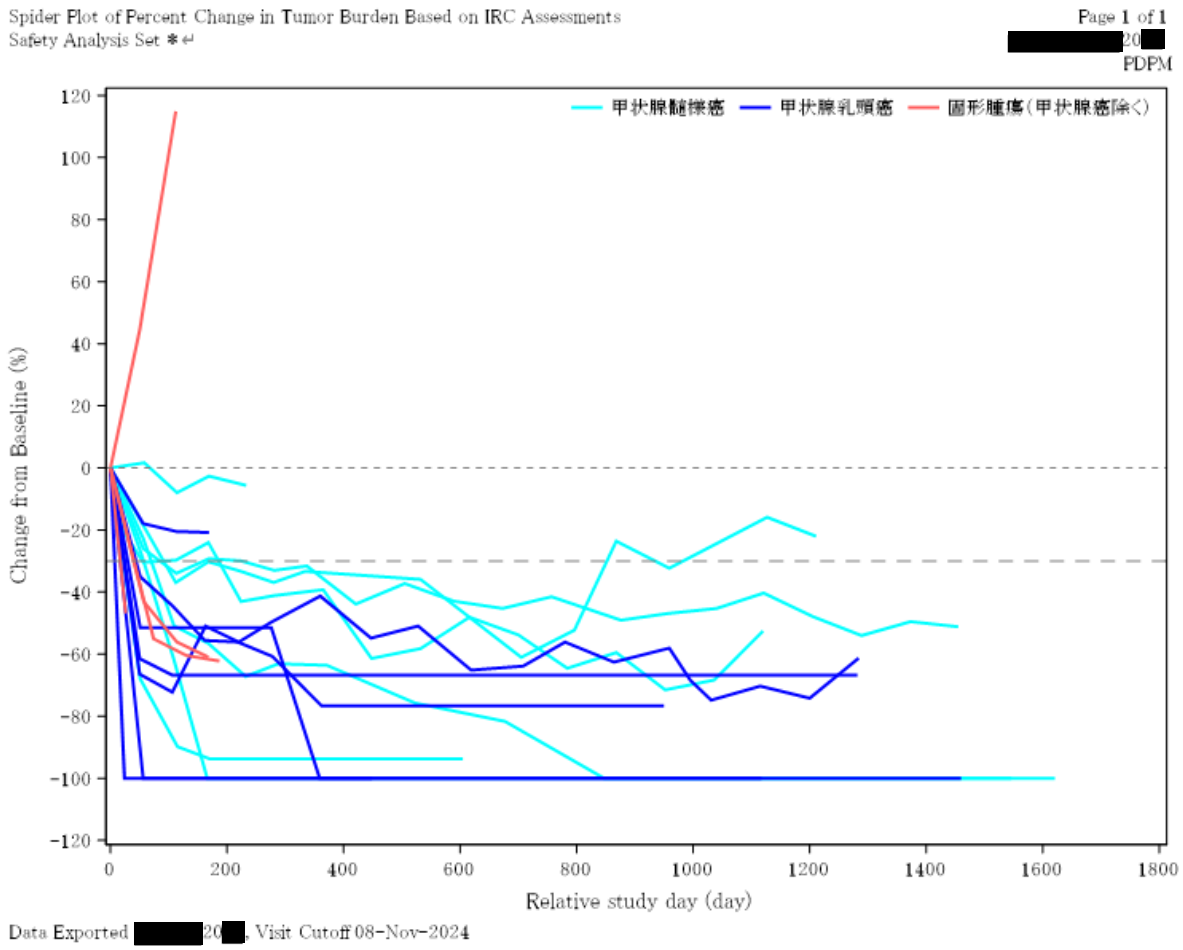
Overall Population での、IRC 判定による腫瘍径（標的病変）の最良変化率を示す waterfall plot を図 2.5.4-1 に、各患者の標的病変の腫瘍径和の変化率を示す spider plot を図 2.5.4-2 に、各患者の治療継続期間、奏効時点、増悪時点等を示す swimmer plot を図 2.5.4-3 に示す。

なお、Overall Population のがん種別及び年齢別の有効性の結果（治験担当医師評価による有効性を含む）の詳細は 18036 試験 CSR Section 5.1 に示した。



* 18 例は測定可能病変を有さなかったため、腫瘍径の最良変化率の結果が得られなかった。18 例の癌種の内訳は、甲状腺髄様癌 8 例、甲状腺乳頭癌 8 例、[redacted] 1 例、[redacted] 1 例であった。

図 2.5.4-1　有効性解析対象集団における IRC 判定に基づく腫瘍径（標的病変）の最良変化率に関する waterfall plot（データカットオフ日：2024 年 11 月 8 日、Overall Population）



* 18 例は測定可能病変を有さなかったため、標的病変の腫瘍径和の変化率推移が得られなかった。18 例の癌種の内訳は、甲状腺髄様癌 8 例、甲状腺乳頭癌 8 例、[redacted] 1 例、[redacted] 1 例であった。

図 2.5.4-2　各患者の標的病変の腫瘍径和の変化率を示す spider plot（データカットオフ日：2024 年 11 月 8 日、Overall Population）

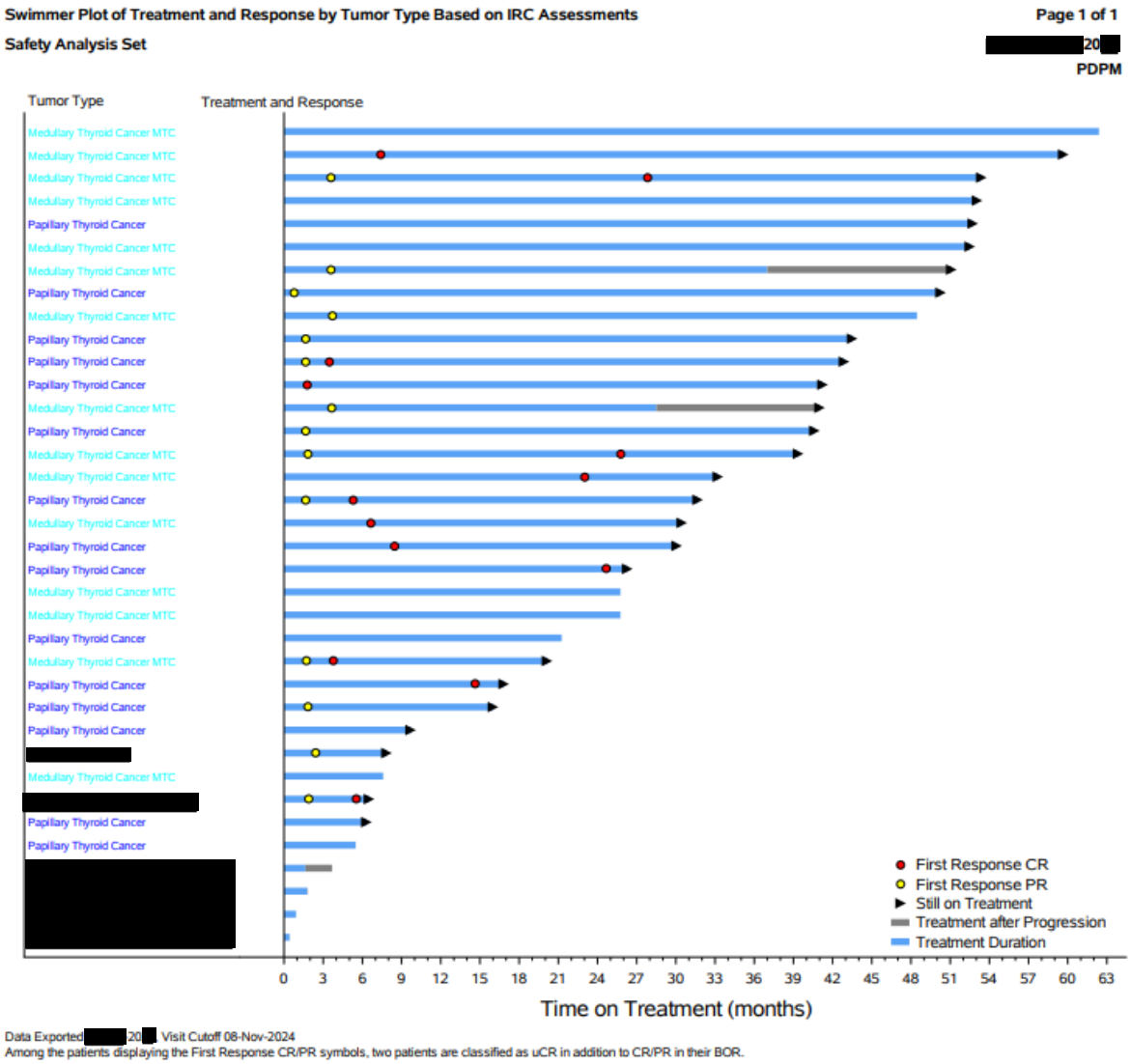


図 2.5.4-3　各患者の治療継続期間、奏効時点、増悪時点等を示す swimmer plot（データカットオフ日：2024 年 11 月 8 日、Overall Population）

2.5.4.3　がん種別の有効性の結果

2.5.4.3.1　*RET*-mutant MTC Population での有効性

2.5.4.3.1.1　被験者の内訳及び被験者集団

RET 融合遺伝子陽性の MTC 被験者 1 例を解析対象から除外した。*RET*-mutant MTC Population 14 例の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性、被験者の内訳は以下のとおりであった。

- 男性：9 例（64.3%）
- 白人：10 例（71.4%）
- 同意取得時の年齢（中央値：14 歳）
  - 2 歳以上 6 歳未満：2 例（14.3%）
  - 6 歳以上 12 歳未満：3 例（21.4%）
  - 12 歳以上 18 歳未満：6 例（42.9%）

- 18 歳以上 21 歳未満：3 例（21.4%）

- 登録時に転移性又は局所進行性疾患を有する被験者：全例（100%）
  - 転移性疾患：10 例（71.4%）
  - 局所進行性疾患：4 例（28.6%）
- 最も多くみられた *RET* 遺伝子変異：M918T 10 例（71.4%）
- 全身療法の前治療あり：3 例（21.4%）
- データカットオフ時点で投与継続中の被験者：9 例（64.3%）
- *RET*-mutant MTC Population で、有害事象又は疾患進行によりセルペルカチニブの投与を中止した被験者は認められなかった。

RET-mutant MTC Population の人口統計学的特性及びベースライン疾患特性は、MTC の小児患者で予測されるものであった。

2.5.4.3.1.2　*RET*-mutant MTC Population での主な有効性の結果

RET-mutant MTC Population 14 例のうち、IRC 評価によりセルペルカチニブ投与で奏効が認められた被験者は 8 例（CR 5 例、PR 3 例）であり、3 例は SD であった。

RET-mutant MTC Population での ORR、CBR、DOR、PFS、及び OS を表 2.5.4-3 に示す。

表 2.5.4-3　有効性（ORR、DOR、PFS、OS）の結果（データカットオフ日：2024 年 11 月 8 日、*RET*-mutant MTC Population）

Analysis	**Selpercatinib *RET*-mutant MTC Population N=14**
ORR[a]	
n (%) 95% CI[b]	8 (57.1) (28.9, 82.3)
CBR[c]	
n (%) 95% CI[b]	11 (78.6) (49.2, 95.3)
DOR[d]	
Responders, n	8
Median in months (95% CI)[e]	NE (24.9, NE)
Duration of follow-up[d]	
Median in months (IQR)	44.19 (28.8, 49.4)
DOR rates[d]	
Percentage (95% CI)[f]	100.0 (100.0, 100.0) at 12 months or more 100.0 (100.0, 100.0) at 24 months or more 66.7 (19.5, 90.4) at 36 months or more
PFS[d]	
Median in months (95% CI)[e]	NE (28.5, NE)

Analysis	Selpercatinib *RET*-mutant MTC Population N=14
OS[d]	
Median in months (95% CI)[e]	NE (NE, NE)

Abbreviations: CBR = clinical benefit rate; CI = confidence interval; CR = complete response; DOR = duration of response; IQR = interquartile range; MTC = medullary thyroid cancer; n = number of patients in a specified category; N = number of patients in the analysis population; NE = not evaluable; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; PR = partial response; *RET* = REarranged during Transfection ; SD = stable disease.

a ORR (%) is defined as the proportion of patients with best overall response of confirmed CR or PR. Response was confirmed by a repeat assessment no less than 28 days later.

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

c CBR (%) is defined as the proportion of patients with Best Overall Response of confirmed CR, PR, or SD lasting 16 or more weeks for patients with unconfirmed CR, unconfirmed PR, or SD. SD was measured from the date of the first dose of selpercatinib until the criteria for disease progression was first met.

d Estimate based on Kaplan-Meier method.

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

f 95% CI was calculated using Greenwood's formula.

データカットオフ時点で PFS 及び OS のイベント数は十分ではなく、打ち切り率はそれぞれ 85.7%及び 100%、追跡期間の中央値はそれぞれ 31.24 ヵ月及び 45.21 ヵ月であった。

ORR は 57.1%（95% CI：28.9～82.3）であり、17001 試験（標準治療既治療例：68.0%［95% CI：57.8～77.1］、標準治療未治療例：63.3%［95% CI：52.5～73.2］）及び、MTC 被験者を対象とした第 3 相 LIBRETTO-531 試験（69.4%［95% CI：62.4～75.8］）の成人被験者での結果とも一貫していた（既提出資料［甲状腺癌、甲状腺髄様癌］；Hadoux et al. 2023）。

データカットオフ時点で *RET*-mutant MTC Population の 9 例（64.3%）が投与継続中であった。*RET*-mutant MTC Population 14 例のうち、8 例はベースライン時に測定不能病変を有していた。

RET-mutant MTC Population での追加の有効性データ（治験担当医師評価による有効性及び年齢別の有効性を含む）は 18036 試験 CSR Section 5.1 に示した。

RET-mutant MTC Population では、データカットオフ日までに奏効例で PD が認められた被験者はおらず、持続的な奏効によって臨床的ベネフィットが示された。また、SD であった被験者で PD が認められた被験者はいなかった。奏効例及び SD であった被験者の投与期間が長く、PFS 及び OS の中央値は推定不能であった。*RET*-mutant MTC Population では、被験者の年齢に関係なく有効性が示された。

2.5.4.3.2　PTC Population での有効性

2.5.4.3.2.1　被験者の内訳及び被験者集団

PTC Population 15 例の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性、被験者の内訳は以下のとおりであった。

- 男性：8 例（53.3%）
- アジア人：7 例（46.7%）、白人：6 例（40.0%）
- 同意取得時の年齢（中央値：12 歳）

- 2 歳以上 6 歳未満：0 例
- 6 歳以上 12 歳未満：3 例（20.0%）
- 12 歳以上 18 歳未満：10 例（66.7%）
- 18 歳以上 21 歳未満：2 例（13.3%）

- 登録時に転移性又は局所進行性疾患を有する被験者：全例（100%）
  - 転移性疾患：13 例（86.7%）
  - 局所進行性疾患：2 例（13.3%）
- 最も多くみられた *RET* 融合パートナー：NCOA4-*RET* 7 例（46.7%）
- 前治療：全身療法 3 例（20%）、RAI 7 例（46.7%）
- データカットオフ時点で投与継続中の被験者：13 例（86.7%）
- 投与を中止した被験者：1 例（中止理由：代替治療への変更が必要と治験担当医師が判断）

PTC Population の人口統計学的特性及びベースライン疾患特性は、分化型甲状腺癌の小児患者で予想されるものであった。

2.5.4.3.2.2　PTC Population での主な有効性の結果

PTC Population 15 例のうち、IRC 評価によりセルペルカチニブ投与で奏効が認められた被験者は 8 例（CR 4 例、PR 4 例）あり、4 例は SD であった。

PTC Population での ORR、CBR、DOR、PFS、及び OS を表 2.5.4-4 に示す。

表 2.5.4-4　有効性（ORR、DOR、PFS、OS）の結果（データカットオフ日：2024 年 11 月 8 日、PTC Population）

Analysis	**Selpercatinib PTC Population N=15**
ORR[a]	
n (%) 95% CI[b]	8 (53.3) (26.6, 78.7)
CBR[c]	
n (%) 95% CI[b]	14 (93.3) (68.1, 99.8)
DOR[d]	
Responders, n	8
Median in months (95% CI)[e]	NE (NE, NE)
Duration of follow-up[d]	
Median in months (IQR)	36.57 (25.4, 40.5)
DOR rates[d]	
Percentage (95% CI)[f]	100.0 (100.0, 100.0) at 12 months or more 100.0 (100.0, 100.0) at 24 months or more 100.0 (100.0, 100.0) at 36 months or more

Analysis	Selpercatinib PTC Population N=15
PFS[d]	
Median in months (95% CI)[e]	NE (NE, NE)
OS[d]	
Median in months (95% CI)[d]	NE (NE, NE)

Abbreviations: CBR = clinical benefit rate; CI = confidence interval; CR = complete response; DOR = duration of response; IQR = interquartile range; n = number of patients in a specified category; N = number of patients in the analysis population; NE = not evaluable; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; PR = partial response; PTC = papillary thyroid cancer; SD = stable disease.

a ORR (%) is defined as the proportion of patients with best overall response of confirmed CR or PR. Response was confirmed by a repeat assessment no less than 28 days later.

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

c CBR (%) is defined as the proportion of patients with Best Overall Response of confirmed CR, PR, or SD lasting 16 or more weeks for patients with unconfirmed CR, unconfirmed PR, or SD. SD was measured from the date of the first dose of selpercatinib until the criteria for disease progression was first met.

d Estimate based on Kaplan-Meier method.

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

f 95% CI was calculated using Greenwood's formula.

データカットオフ時点で PFS 及び OS のイベント数は十分ではなく、PFS 及び OS の打ち切り率は 100%（データカットオフ時点で PD 又は死亡イベントが認められた被験者はいない）であり、追跡期間の中央値はそれぞれ 29.70 ヵ月及び 31.67 ヵ月であった。

PTC Population での追加の有効性データ（治験担当医師評価による有効性及び年齢別の有効性を含む）は 18036 試験 CSR Section 5.1 に示した。

PTC Population では、良好な ORR 及び持続的な奏効によって臨床的ベネフィットが示された。本試験で示された PTC の小児被験者に対する臨床的ベネフィットは、17001 試験の分化型甲状腺癌の成人被験者に対するベネフィットともおおむね一貫していた（ORR 標準治療既治療例 50.0%［95% CI 18.7～81.3］、標準治療未治療例 100%［95% CI 73.5～100.0］：既提出資料［甲状腺癌、甲状腺髄様癌］）。

奏効例及び SD であった被験者の投与期間が長く、PFS 及び OS の中央値は推定不能であった。疾患進行により投与を中止した被験者は認められず、1 例が他の治療を受けるため投与を中止した。PTC Population では、被験者の年齢に関わらず有効性が示された。

2.5.4.3.3　Other Solid Tumors Population での有効性

2.5.4.3.3.1　被験者の内訳及び被験者集団

Other Solid Tumors Population 6 例の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性、被験者の内訳は以下のとおりであった。

- 女性：4 例（66.7%）
- アジア人：3 例（50.0%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人、その他、及び不明：各 1 例
- 同意取得時の年齢（中央値：9.5 歳）
  - 2 歳以上 6 歳未満：1 例

- 6 歳以上 12 歳未満：2 例
- 12 歳以上 18 歳未満：3 例
- 18 歳以上 21 歳未満：0 例

- がん種
  - 肉腫：5 例（乳児線維肉腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、骨肉腫、横紋筋肉腫、及び紡錘細胞肉腫）
  - 神経芽腫：1 例
  - 上記のうち、*RET* 融合遺伝子陽性の固形腫瘍：[redacted]（[redacted]歳）、[redacted]（1[redacted]歳）、及び[redacted]（1[redacted]歳）の 3 例
- 登録時に転移性又は局所進行性疾患を有する被験者：全例（100%）
  - 転移性疾患：3 例（50.0%）
  - 局所進行性疾患：3 例（50.0%）
- *RET* 遺伝子異常：MYH10-*RET* 融合 2 例（33.3%）、[redacted]-*RET* 融合 1 例（16.7%）、その他の変異（臨床的意義不明な変異）3 例（50.0%）
- 全身療法の前治療あり：全例（100%）
- データカットオフ時点で投与継続中の被験者：2 例（33.3%）
- 投与を中止した被験者：4 例（66.7%）（中止理由：疾患進行）

2.5.4.3.3.2　Other Solid Tumors Population での主な有効性の結果

Other Solid Tumors Population 6 例のうち、IRC 評価によりセルペルカチニブ投与で奏効が認められた被験者は 2 例（いずれも PR）であり、SD の被験者はいなかった。

Other Solid Tumors Population での ORR、CBR、DOR、PFS、及び OS を表 2.5.4-5 に示す。

表 2.5.4-5　有効性（ORR、DOR、PFS、OS）の結果（データカットオフ日：2024 年 11 月 8 日、Other Solid Tumors Population）

Analysis	**Selpercatinib Other Solid Tumors Population N=6**
ORR[a]	
n (%) (95% CI)[b]	2 (33.3) (4.3, 77.7)
CBR[c]	
n (%) (95% CI)[b]	2 (33.3) (4.3, 77.7)
DOR[d]	
Responders, n	2
Median in months (95% CI)[e]	NE (NE, NE)
Duration of follow-up[d]	
Median in months (IQR)	3.71 (3.7, 3.7)
DOR rates[d]	
Percentage (95% CI)[f]	NE (NE, NE) at 12 months or more NE (NE, NE) at 24 months or more NE (NE, NE) at 36 months or more
PFS[d]	
Median in months (95% CI)[e]	1.77 (0.5, NE)
OS[d]	
Median in months (95% CI)[e]	7.29 (0.5, NE)

Abbreviations: CBR = clinical benefit rate; CI = confidence interval; CR = complete response; DOR = duration of response; IQR = interquartile range; n = number of patients in a specified category; N = number of patients in the analysis population; NE = not evaluable; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; PR = partial response; SD = stable disease.

a ORR (%) is defined as the proportion of patients with best overall response of confirmed CR or PR. Response was confirmed by a repeat assessment no less than 28 days later.

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

c CBR (%) is defined as the proportion of patients with Best Overall Response of confirmed CR, PR, or SD lasting 16 or more weeks for patients with unconfirmed CR, unconfirmed PR, or SD. SD was measured from the date of the first dose of selpercatinib until the criteria for disease progression was first met.

d Estimate based on Kaplan-Meier method.

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

f 95% CI was calculated using Greenwood's formula.

データカットオフ時点で PFS 及び OS のイベント数は十分ではなく、追跡期間の中央値はそれぞれ 5.52 ヵ月及び 7.85 ヵ月であった。Other Solid Tumors Population の追跡期間の中央値は *RET*-mutant MTC Population 及び PTC Population と比較して短かったが、これは組入れ終了直前に 2 例が組み入れられたことが一因である。なお、この 2 例は IRC 評価による奏効評価が PR であった。

Other Solid Tumors Population での追加の有効性データ（治験担当医師評価による有効性を含む）は 18036 試験 CSR Section 5.1 に示した。

18036 試験の Other Solid Tumors Population でも有効性が期待される結果であった。具体的には、*RET* 融合遺伝子陽性の固形腫瘍を有する被験者 3 例中 2 例で PR が認められ、そのうち 1 例は 12 歳未満の[redacted]の症例であった。12 歳未満の *RET* 融合遺伝子陽性固形腫瘍に対しては現時点で承認された治療法はなく、標準治療も確立されていないことから、この結果には一定の臨床的意義があると考えられる。

一方、臨床的意義不明な *RET* 遺伝子変異を有する固形腫瘍の 3 例では、有効性が認められなかった（最良総合効果：[redacted] NE、[redacted] NE、[redacted] PD）。これは 17001 試験で、非活性化 *RET* 遺伝子変異よりも *RET* 融合遺伝子陽性固形腫瘍の被験者でより有効性が高かったというデータとも一貫していた（既提出資料［固形がん］）。Other Solid Tumors Population の奏効がみられた 2 例の年齢は[redacted]歳及び 1[redacted]歳であり、がん種横断的な有効性が小児においても示された。

2.5.4.4　部分集団

2.5.4.4.1　年齢及びがん種別の部分集団

年齢別の部分集団の被験者数は以下のとおりであった。

- 2 歳以上 6 歳未満：3 例（8.3%）
- 6 歳以上 12 歳未満：8 例（22.2%）
- 12 歳以上 18 歳未満：20 例（55.6%）
- 18 歳以上 21 歳以下：5 例（13.9%）

年齢及びがん種別の ORR、DOR、PFS、OS を表 2.5.4-6 に示す。年齢及びがん種別の結果は、Other Solid Tumors Population の被験者数が少ないため、MTC Population 又は PTC Population のみとした。

表 2.5.4-6　年齢及びがん種別の有効性（ORR、DOR、PFS、OS）の結果（データカットオフ日：2024 年 11 月 8 日）

	Overall Population[a] N = 36	**MTC population[b] N=15**	**PTC Population N=15**
Age Group, N			
Age 2 to <6 years	3	2	0
Age 6 to <12 years	8	3	3
Age 12 to <18 years	20	7	10
Age 18 to ≤ 21 years	5	3	2
ORR (by IRC)[c] n (%) (95% CI)[d]			
Age 2 to <6 years	2 (66.7) 9.4, 99.2	2 (100.0) 15.8, 100.0	-
Age 6 to <12 years	5 (62.5) 24.5, 91.5	3 (100.0) 29.2, 100.0	1 (33.3) 0.8, 90.6
Age 12 to <18 years	11 (55.0) 31.5, 76.9	4 (57.1) 18.4, 90.1	6 (60.0) 26.2, 87.8
Age 18 to ≤ 21 years	1 (20.0) 0.5, 71.6	0 (0.0) 0.0, 70.8	1 (50.0) 1.3, 98.7

	Overall Population[a] N = 36	MTC population[b] N=15	PTC Population N=15
ORR (by INV)[c] n (%) (95% CI)[d]			
Age 2 to <6 years	1 (33.3) 0.8, 90.6	1 (50.0) 1.3, 98.7	-
Age 6 to <12 years	4 (50.0) 15.7, 84.3	3 (100.0) 29.2, 100.0	0 (0.0) 0.0, 70.8
Age 12 to <18 years	7 (35.0) 15.4, 59.2	2 (28.6) 3.7, 71.0	4 (40.0) 12.2, 73.8
Age 18 to ≤ 21 years	1 (20.0) 0.5, 71.6	0 (0.0) 0.0, 70.8	1 (50.0) 1.3, 98.7
DOR[e] Median in months (95% CI)[f]			
Age 2 to <6 years	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	-
Age 6 to <12 years	NE (33.4, NE)	NE (33.4, NE)	NE (NE, NE)
Age 12 to <18 years	NE (24.9, NE)	NE (24.9, NE)	NE (NE, NE)
Age 18 to ≤ 21 years	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Duration of follow-up[e] Median in months			
Age 2 to <6 years	28.99	28.99	-
Age 6 to <12 years	34.99	42.20	12.94
Age 12 to <18 years	35.06	33.40	36.57
Age 18 to ≤ 21 years	40.57	NE	40.57
PFS[e,g] Median in months (95% CI)[f]			
Age 2 to <6 years	NE (0.5, NE)	NE (NE, NE)	-
Age 6 to <12 years	36.99 (1.8, NE)	NE (37.0, NE)	NE (NE, NE)
Age 12 to <18 years	NE (28.5, NE)	NE (28.5, NE)	NE (NE, NE)
Age 18 to ≤ 21 years	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
OS[e,h] Median in months (95% CI)[f]			
	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)

Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete response; DOR = duration of response; IRC = independent review committee; MTC = medullary thyroid cancer; n = number of patients in a specified category; N = number of patients in the analysis population; NE = not evaluable; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; PR = partial response; PTC = papillary thyroid cancer; RET = REarranged during Transfection.

a Includes data from subjects with Other tumor types.

b The MTC Population by age group and tumor type efficacy analysis includes 1 patient with RET fusion−positive MTC; however, this patient was 1[redacted] years old at the time of enrolment and, therefore, does not impact the efficacy conclusions for the under 12 years age groups.

c ORR (%) is defined as the proportion of patients with best overall response of confirmed CR or PR. Response was confirmed by a repeat assessment no less than 28 days later.

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

e Estimate based on Kaplan-Meier method.

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

g Except for the Overall Population age group 6 to <12 years, PFS was not estimable across tumor type and age groups.

h OS was not estimable across age groups (NE regardless of age group 2 to <6 years, 6 to <12 years, 12 to <18 years, and 18 to ≤21 years).

有効性評価項目（ORR、DOR、PFS）は、一部の年齢別の被験者数が少ないことを考慮すると、いずれも部分集団間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。

年齢及びがん種別の被験者の内訳及び人口統計学的特性に関する詳細は 18036 試験 CSR Section 8.1 に示した。Overall Population、MTC Population、及び PTC Population での年齢別の追加の主な有効性データは 18036 試験 CSR Section 8.2 及び Section 8.3 に示した。

2.5.4.4.2　日本人集団

被験者の内訳

18036 試験では、Overall Population に日本人被験者 3 例が含まれた。日本人被験者 3 例の投与期間は、[redacted] ヵ月、[redacted] ヵ月及び [redacted] ヵ月であった。

被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

日本人被験者の年齢、性別、ベースライン疾患特性、及び前治療歴を表 2.5.4-7 に示す。

表 2.5.4-7　日本人被験者の年齢、性別、ベースライン疾患特性、及び前治療歴（データカットオフ日：2024 年 11 月 8 日）

Subject ID	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Gender	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Age (years)	1[redacted]	[redacted]	1[redacted]
Tumor Type	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Measurable Disease at Baseline (by IRC assessment)	Yes	Yes	Yes
Measurable Disease at Baseline (by INV assessment)	Yes	No	No
RET Alteration Type/ Subtype, specify	RET Fusion/ OTHER, MYH10-RET	RET Fusion/ OTHER, Fusion type unknown	RET Fusion/ NCOA4-RET
Stage at entry	NA	STAGE IV	STAGE II
Date of Initial Diagnosis	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]
Metastatic or locally advanced/ Date of metastatic diagnosis	Locally advanced	Metastatic/ 20[redacted]	Metastatic/ 20[redacted]
Prior Systemic Therapies: Number of Lines	10	0	0

Abbreviations: IRC = independent review committee; INV = investigator; NA = Not Applicable; RET = Rearranged during Transfection.
Source: Module 2.7.3 表 2.7.3.6-1, 表 2.7.3.6-2, 表 2.7.3.6-3, 表 2.7.3.6-4, 表 2.7.3.6-5

有効性の結果

IRC 評価による BOR は、PR 2 例、SD 1 例であり、PR を達成した 2 例の DOR はそれぞれ [redacted] ヵ月及び [redacted] ヵ月であった。データカットオフ時点でいずれの被験者も投与継続中であり、PFS は 6.1 ヵ月、5.6 ヵ月、及び 14.8 ヵ月であった。

有効性を評価できる日本人被験者は 3 例であり解釈に限界があることに留意する必要があるものの、これらの結果はセルペルカチニブの日本人患者での有効性を支持するものであると考えられた。

表 2.5.4-8　日本人被験者の有効性の結果（データカットオフ日：2024 年 11 月 8 日）

Subject ID	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Time on Treatment (Months)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Best Overall Response [a] by IRC	PR [b]	SD [c]	PR [b]
Best Overall Response [a] by INV	PR [b]	NON-CR/NON-PD [d]	NON-CR/NON-PD [d]
Duration of Response (Months) by IRC	[redacted]	NA	[redacted]
Progression-free Survival (Months) by IRC	6.1	5.6	14.8
Overall Survival (Months)	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Abbreviations: INV = investigator; IRC = Independent Review Committee; NA = Not Applicable
a　CR = Complete Response; PR = Partial Response, SD = Stable Disease, PD=progressive disease
b　confirmed PR
c　SD lasting >= 16 weeks following initiation of selpercatinib until the criteria for disease progression was first met.
d　unconfirmed NON-CR/NON-PD
Source: Module 2.7.3 表 2.7.3.6-1, 表 2.7.3.6-3

2.5.4.5　患者報告アウトカム

Wong-Baker Faces Scale は、イラストの顔の表情を選ぶことによって小児が自己申告で痛みを評価するスケールであり、このスケールを用いてベースラインから BOR 判定来院時までに実施した患者報告による疼痛評価では、Overall Population に含まれる MTC、PTC、及びその他の固形腫瘍の被験者のほぼすべてで、年齢層（2 歳以上 12 歳未満、12 歳以上 18 歳未満、18 歳以上 21 歳以下）に関わらず、疼痛スコアは安定又は改善を示した。

また、小児の健康関連 QOL を評価する指標である PedsQL スコアでも、同評価期間に、各がん種及び年齢層の大多数の被験者で、スコアの安定又は改善が示された。

2.5.4.6　有効性の結論

セルペルカチニブの 2 歳以上の小児患者への適応拡大の科学的妥当性

小児の *RET* 遺伝子異常を伴う固形腫瘍は希少であるため、十分な症例数を有する臨床試験の実施は困難である。事実、小児を対象とした 18036 試験での登録症例数は限定的であった。したがって、セルペルカチニブの 2 歳以上の小児患者への適応拡大の科学的妥当性は、18036 試験の結果を基に、過去の臨床試験で得られた成人集団でのデータ、及び非臨床試験でのデータを踏まえ、総合的に考察した。

成人患者でのがん種横断的な有効性

成人での有効性は、*RET* 遺伝子変異陽性 MTC 及び *RET* 融合遺伝子陽性固形腫瘍（NSCLC 及び甲状腺癌を含む）を対象とした 17001 試験（未治療集団及び既治療集団の両方を含む、多施設共同、非盲検、複数コホート試験）で検証され、さらに NSCLC 及び MTC を対象としたその他の第

3 相試験でも確認されている。17001 試験では、NSCLC や甲状腺癌に加え、膵腺癌、大腸癌、唾液腺癌、原発不明癌、乳癌、軟部肉腫、気管支カルチノイド、卵巣癌、小腸癌、及び胆管癌など多様ながん種で奏効が認められた。また、*RET* 融合遺伝子を有する固形腫瘍では融合パートナーに、*RET* 遺伝子変異陽性 MTC では遺伝子変異の種類に依存せず治療効果が確認されている。以上より、セルペルカチニブはがん種を問わず有効性を発揮することが示されており、活性化 *RET* 遺伝子異常を有する小児のがん種に対しても、一貫した有効性を示すことが期待される。

作用機序及び非臨床試験データでの裏付け

RET 遺伝子異常は、十数種類以上の多様ながん組織で発がんドライバーとして機能するため、*RET* 遺伝子異常に起因する腫瘍は、患者の年齢によらず同様の病態生理を有すると考えられる（第 2.5.1.2.4 項）。

この仮説は、非臨床データによっても支持された。*in vivo* 試験にて、患者由来の異種移植片である *RET* 融合遺伝子陽性及び *RET* 遺伝子変異陽性腫瘍のマウスモデルを用いて、セルペルカチニブの抗腫瘍活性を評価した。その結果、*RET* 融合遺伝子陽性の NSCLC（KIF5B-*RET* 及び CCDC6-*RET*）及び大腸癌（CCDC6-*RET* 及び CCDC6-*RET*-V804M）の各 2 種類のモデルすべてで顕著な腫瘍退縮作用が認められた（Subbiah et al. 2018）。一方、*RET* 遺伝子異常を有さない 80 種類以上の細胞株に対しては、同様の増殖抑制作用は認められなかった。

また、これまでのセルペルカチニブの臨床開発プログラムで治療された小児患者で認められた遺伝子異常は、主に *RET* M918T 変異、又は NCOA4 もしくは CCDC6 を融合パートナーとする *RET* 融合遺伝子であった。これらの遺伝子異常は、17001 試験で多くみられ、かつ高い奏効率と関連していた。

18036 試験での小児患者に対する有効性

18036 試験の結果は、セルペルカチニブが *RET* 遺伝子異常を有する 2 歳以上の小児進行固形腫瘍患者に対し、高い有効性を示すことを裏付けた。発がんドライバーである RET を標的とするセルペルカチニブは、成人集団で認められた結果と同様に、小児患者に対して持続的な奏効及び臨床的に意義のある治療ベネフィットをもたらした。この結果は、2 歳以上 12 歳未満の *RET* 融合遺伝子陽性の小児固形腫瘍、及び *RET* 遺伝子変異陽性の小児 MTC の治療実態を踏まえると、高い臨床的意義を有するものであったと考えられる。

結論

臨床および非臨床試験にて、セルペルカチニブは *RET* 融合遺伝子陽性の複数のがん種に対して融合パートナーに依らない有効性を示しており、組織非特異的な抗腫瘍効果が期待される。さらに、*RET* 遺伝子変異陽性 MTC では、遺伝子変異の種類によらない抗腫瘍効果を示した。このことから、*RET* 遺伝子異常を有する多様な小児がんにおいても同様の有効性が期待されると考えられる。さらに、成人および小児患者の両集団において奏効が認められたことは、薬物動態や治療反応における一定の生物学的共通性を示唆している。これらのエビデンス及び 18036 試験で認め

られた小児患者での臨床的ベネフィットに基づき、セルペルカチニブの2歳以上12歳未満の小児患者への適応拡大は科学的に妥当と判断された。

2.5.4.7　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

18036試験から得られた以下の結果に基づき、2歳以上の小児の *RET* 融合遺伝子陽性固形腫瘍と *RET* 遺伝子変異陽性MTCに対するセルペルカチニブの1日推奨用量は、184 mg/m^{2}である（用法･用量の詳細は第2.7.2.3.2項参照）。

- *RET* 遺伝子変異陽性MTC及びがん種横断的な *RET* 融合遺伝子陽性の固形腫瘍で、良好な有効性が示された。特に、標準治療が確立していない小児特有の乳児線維肉腫といったがん種でも奏効がみられ、重要な臨床的意義を有すると考える。
- すべてのがん種で良好な忍容性が確認され、主な有害事象は既知のものであり、ほとんどが低グレードで管理可能であった。有害事象による中止は少なく、新たなリスクも認められなかった。既知のリスクについても、モニタリングが可能で、休薬、減量、併用薬、及び支持療法などによって適切に管理可能であると考える（第2.5.5項参照）。
- 2歳以上12歳未満の小児及び12歳以上18歳以下の小児に1日184 mg/m^{2}を投与した際のセルペルカチニブの曝露量は、成人に160 mg BIDを投与した際の曝露量と同程度であった（第2.5.3.1項参照）。

さらに、以下の理由に基づき、日本人集団でも1日184 mg/m^{2}が適切であると判断した。

- 日本人と非日本人の小児集団でのセルペルカチニブのPKに、臨床上考慮すべき差がないことが示された（第2.7.2.2.2.1.3項）。
- Overall Populationに含まれた日本人被験者は3例のみであったが、有効性及び安全性の結果で全体集団と大きな差異は確認されず、一貫したリスク･ベネフィットプロファイルが示された（第2.5.4.4.2項及び第2.5.5項）。

以上より、2歳以上12歳未満の日本人小児患者に対しても、第2.7.2.3.2項に示すBSA区分ごとの用法・用量を設定することは適切であると考える。

2.5.5　安全性の概括評価

18036 試験の Overall Population を対象とした安全性解析は、*RET* 遺伝子異常を有する進行性の固形腫瘍の小児患者におけるセルペルカチニブの安全性プロファイルの主な根拠となる。2024 年 11 月 8 日のデータカットオフ時点で、36 例が登録され、全例がセルペルカチニブの投与を 1 回以上受けた。MTC Population（15 例）には、*RET* 融合遺伝子陽性の MTC 患者が 1 例含まれていたが、全体的な安全性の結果は *RET*-mutant MTC Population の結果と一貫していた。

したがって、本臨床に関する概括評価では、MTC Population の *RET* 融合遺伝子陽性患者 1 例を含めた Overall Population の安全性の結果を示す。

安全性解析対象集団を表 2.5.5-1 に示す。

表 2.5.5-1　安全性解析対象集団（18036 試験）

Analysis Set	**Description**	**N**
Overall Population	All patients who received at least 1 dose of selpercatinib	36
MTC Population[a]	Includes patients with *RET*-altered MTC	15
PTC Population	Includes patients with *RET*-fusion PTC	15
Other Solid Tumors[b]	Includes patients with other solid tumors with *RET*-alterations	6

Abbreviations: MTC = medullary thyroid cancer; n = number of patients in a specified category; N = number of patients in the analysis population; PTC = papillary thyroid cancer; *RET* = REarranged during Transfection.

[a] Includes 1 patient who had *RET* fusion−positive MTC as determined by local histology.

[b] Tumor types included (n=1 patient each): congenital infantile fibrosarcoma, malignant peripheral nerve sheath tumor, osteosarcoma, rhabdomyosarcoma, spindle cell sarcoma, and neuroblastoma.

全体として、本解析で示された Overall Population 並びに MTC Population、PTC Population 及び Other Solid Tumors Population で認められたセルペルカチニブの安全性プロファイルは、17001 試験の成人集団の結果と一貫していた。がん種及び年齢層間で TEAE の発現割合にいくつかの違いが認められたものの、臨床的に重要な違いはなく、生後 6 ヵ月から 21 歳までの被験者集団のばらつき及び一部の年齢層の被験者数の少なさに起因すると考えられた。そのため、特に記載のない限り、本安全性概要の以降の項では Overall Population に焦点を当てて記載する。

有害事象の評価方法は、18036 試験 CSR Appendix 13 SAP version 3 参照。

2.5.5.1　被験者の内訳及び被験者背景

安全性解析対象集団は、有効性解析対象集団と同一である。そのため、被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン疾患特性は有効性の概括評価と同一であり、Overall Population については、第 2.5.4.2.1 項に要約した。日本人集団については、第 2.5.4.4.2 項に要約した。

2.5.5.2　治験薬への曝露

2024 年 11 月 8 日のデータカットオフ時点で、18036 試験の小児安全性データベースには、セルペルカチニブをいずれかの用量で投与された 36 例が含まれた。相対用量強度の中央値は 96.11%であり、セルペルカチニブの良好な忍容性を示した。

投与期間の中央値を以下に示す。

- Overall Population：30.26 ヵ月
- MTC Population：41.00 ヵ月
- PTC Population：30.06 ヵ月
- Other Solid Tumors Population：2.74 ヵ月

Other Solid Tumors Population の投与期間の中央値が短いのは、当該腫瘍（肉腫 5 例［乳児線維肉腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、骨肉腫、横紋筋肉腫、及び紡錘細胞肉腫各 1 例］及び神経芽腫 1 例）では発症後に疾患の進行が急速であるためであると考えられた。

Overall Population 並びに MTC Population、PTC Population、及び Other Solid Tumors Population の曝露状況、用量強度及び遵守状況の詳細を 18036 試験 CSR Table JZJJ.4.8.に示す。

18036 試験の小児安全性データベースには、日本人被験者 3 例が含まれた。年齢はそれぞれ 1[redacted] 歳、1[redacted] 歳、及び [redacted] 歳であった（表 2.5.4-7）。

データカットオフ時点で、日本人被験者 3 例はいずれも治験薬の投与を継続していた。日本人被験者 3 例の投与期間は、[redacted] ヵ月、[redacted] ヵ月、及び [redacted] ヵ月であった（表 2.7.3.6-3）。

2.5.5.3　有害事象

全体として、本試験における被験者の TEAE プロファイルは、臨床開発プログラムをとおして成人集団で報告された TEAE プロファイルと一貫していた。

2.5.5.3.1　有害事象の概要

TEAE の要約を表 2.5.5-2 に示す。

表 2.5.5-2 TEAE の要約（安全性解析対象集団）

	Total (N=36) n (%)	Japanese (N=3) n (%)
Patients with TEAEs	35 (97.2)	3 (100.0)
Patients with TEAEs Related to selpercatinib	33 (91.7)	3 (100.0)
Patients with TEAEs Maximum Severity Greater or Equal to 3	19 (52.8)	2 (66.7)
Patients with TEAEs Maximum Severity Greater or Equal to 3 and Related to selpercatinib	13 (36.1)	2 (66.7)
Patients with Serious TEAEs	15 (41.7)	1 (33.3)
Patients with Serious TEAEs and Related to selpercatinib	5 (13.9)	1 (33.3)
Patients with Fatal TEAEs	0 (0.0)	0 (0.0)
Patients with Fatal TEAEs Related to selpercatinib	0 (0.0)	0 (0.0)
Patients with TEAEs and Action Taken of selpercatinib Permanently Discontinued	1 (2.8)	0 (0.0)
Patients with TEAEs and Action Taken of selpercatinib Permanently Discontinued and Related to selpercatinib	0 (0.0)	0 (0.0)

Data Exported [redacted]-20[redacted], Visit Cutoff 08-Nov-2024
Abbreviations: AE = Adverse Event; CI = Confidence Interval; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of subjects in analysis group; n = number of subjects in the specified category; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
Treatment-emergent adverse events (TEAEs) are defined as adverse events that started on or after the first administration of selpercatinib.
Severity grade assignment based on CTCAE (v5.0): Grade 1 (mild), Grade 2 (moderate), Grade 3 (severe), Grade 4 (life-threatening/debilitating), Grade 5 (fatal).
Source: CSR Table JZJJ.8.33., 表 2.7.4.7-1, 表 2.7.4.7-2, 表 2.7.4.7-3, 18036 試験 CSR Appendix 23 Adverse Event Listings

2.5.5.3.2 グレードごと及び PT ごとの TEAE

グレード別の TEAE

Overall Population において、全グレードでの発現割合が 15%以上であった TEAE を表 2.5.5-3 に示す。Overall Population で全グレードの発現割合が高かった主な TEAE（PT）は、下痢、悪心、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、及び発熱であった。ほとんどの TEAE は重症度が低かった。

Overall Population において、全グレードでの発現割合が 15%以上であったがん種別及び最大重症度別の TEAE の詳細を 18036 試験 CSR Table JZJJ.5.5.に示す。年齢層別及び PT 別の TEAE の詳細を 18036 試験 CSR Table JZJJ.8.37.に示す。

表 2.5.5-3　全グレードで発現割合が 15%以上であった TEAE

	Maximum Severity Patient Incidence, n (%)	
	Overall Population (N = 36)	
Preferred Terms	**Any Grade**	**Grade ≥3**
Patients with ≥1 TEAE, n (%)	35 (97.2)	19 (52.8)
下痢	17 (47.2)	1 (2.8)
悪心	15 (41.7)	1 (2.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14 (38.9)	1 (2.8)
発熱	14 (38.9)	0
腹痛	12 (33.3)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12 (33.3)	3 (8.3)
頭痛	12 (33.3)	0
咳嗽	11 (30.6)	0
嘔吐	11 (30.6)	3 (8.3)
関節痛	10 (27.8)	0
コロナウイルス感染	10 (27.8)	0
鼻出血	10 (27.8)	0
四肢痛	10 (27.8)	0
上気道感染	10 (27.8)	1 (2.8)
高リン酸塩血症	9 (25.0)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	8 (22.2)	0
血中ビリルビン増加	8 (22.2)	1 (2.8)
便秘	8 (22.2)	2 (5.6)
疲労	8 (22.2)	0
低アルブミン血症	8 (22.2)	0
口腔咽頭痛	8 (22.2)	0
貧血	7 (19.4)	2 (5.6)
背部痛	7 (19.4)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	7 (19.4)	0
高血糖	7 (19.4)	0
体重増加	7 (19.4)	4 (11.1)
顔面浮腫	6 (16.7)	0
低カルシウム血症	6 (16.7)	1 (2.8)
斑状丘疹状皮疹	6 (16.7)	0
洞性頻脈	6 (16.7)	0
尿路感染	6 (16.7)	1 (2.8)

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MTC = medullary thyroid cancer; n = number of patients the specified category; N = number of patients in population; PTC = papillary thyroid cancer; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: Severity grade assignment based on CTCAE (v5.0).

Sources: CSR Table JZJJ.8.36., and Table JZJJ.8.44.

日本人集団のがん種別の因果関係を問わない TEAE（SOC 及び PT 別）の要約は、表 2.7.4.7-1 に示す。日本人集団で全グレードの発現割合が高かった主な TEAE（PT）は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であった。ほとんどの TEAE は重症度が低かった。

グレード 3 以上の TEAE

Overall Population でグレード 3 以上の TEAE が 19 例（52.8%）に認められた。

- グレード 3 の TEAE が 17 例（47.2%）に認められた。
- グレード 4 の TEAE が 2 例（5.6%）に認められ、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び胎児死亡が各 1 例であった。
- グレード 5（死亡）の TEAE は認められなかった。

グレード 3 以上の TEAE（PT）のうち、2 例以上に認められた TEAE を以下に示す（18036 試験 CSR Table JZJJ.8.44.）。

- 体重増加：4 例
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加：3 例
- 嘔吐：3 例
- 貧血：2 例
- 便秘：2 例
- 高血圧：2 例
- 低カリウム血症：2 例
- 好中球数減少：2 例

Overall Population 及びがん種別のグレード 3 以上の TEAE の詳細を 18036 試験 CSR Section 5.2.3.2 に示す。年齢層別及びがん種別のグレード 3 以上の TEAE の詳細を 18036 試験 CSR Section 8.4 に示す（18036 試験 CSR Table JZJJ.8.45.～Table JZJJ.8.47.）。

日本人集団のがん種別の因果関係を問わないグレード 3 以上の TEAE（SOC 及び PT 別）の要約は表 2.7.4.7-1 に示す。日本人集団でグレード 3 以上の TEAE が 2 例（66.7%）に認められた。グレード 3 以上の TEAE（PT）のうち、2 例以上に認められた TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加であった。日本人集団ではグレード 4 又は 5 の TEAE は認められなかった。

統合語を用いた解析

Overall Population 及びがん種別の、全グレード及びグレード 3 以上の TEAE の統合語を用いた解析の詳細をそれぞれ 18036 試験 CSR Table JZJJ.8.42 及び Table JZJJ.8.48 に示す。

2.5.5.3.3　治験薬との因果関係が否定できない TEAE

Overall Population で発現割合が 15%以上であった治験薬との因果関係が否定できない TEAE を以下に示す。

- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（36.1%）
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（33.3%）
- 下痢（27.8%）
- 血中ビリルビン増加（22.2%）
- 血中アルカリホスファターゼ増加（19.4%）
- 疲労（19.4%）
- 高リン酸塩血症（19.4%）
- 頭痛（16.7%）
- 低アルブミン血症（16.7%）
- 体重増加（16.7%）

治験薬との因果関係が否定できない TEAE の要約を 18036 試験 第 2.7.6.5 項 付録表に示す。また、日本人集団のがん種別の因果関係が否定できない TEAE（SOC 及び PT 別）の要約を表 2.7.4.7-2 に示す。

2.5.5.4　死亡

本試験期間中に 4 例の死亡が認められ、全例が疾患進行によるものであり、いずれも TEAE によるものではなかった。また、これらの死亡は、すべて Other Solid Tumors Population であった。

最終投与から 28 日以内の死亡

治験薬の最終投与から 28 日以内に 1 例が死亡した。

最終投与から 29 日以降の死亡

治験薬の最終投与から 29 日以降に 3 例が死亡した。

報告されたすべての死亡の詳細は、18036 試験 CSR Patient Narratives に示す。

日本人集団では死亡は認められなかった。

2.5.5.5　重篤な有害事象

重篤な有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.4.7-3 に示す。

Overall Population で 15 例（41.7%）に TE-SAE が認められた（18036 試験 CSR Table JZJJ.5.7.）。

- 本試験でグレード 4 の TE-SAE（胎児死亡）が認められた。18 歳以上の 1 例で妊娠検査結果陽性が確認され、当該有害事象の発現時に報告された。治験実施計画書に従い、妊娠検査結果陽性の確認後、被験者は直ちに試験から除外された。その後の追跡調査で被験者は妊娠 8 週で妊娠喪失したことが明らかとなり、治験担当医師は本事象を医学的に重要であると判断した。
- 本試験でグレード 5 の TE-SAE は認められなかった。
- 6 件の TE-SAE が治験担当医師により治験薬との因果関係は否定できないと判断された。
- 治験薬の投与中止に至った TE-SAE は認められなかった。

日本人集団では 1 例にグレード 3 の TE-SAE が 2 件（薬物過敏症及び胃腸管瘻）認められた。これら 2 件の事象が認められた被験者は 1[redacted] 歳で、がん種は[redacted]であった。治験薬を休薬し、いずれの TE-SAE も回復した。日本人集団ではグレード 4 又は 5 の TE-SAE は認められなかった。いずれの TE-SAE も治験担当医師により治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

2.5.5.6　治験薬の投与中止及び投与変更

治験実施計画書の投与変更に関する項には、特定の要件を満たす特定の有害事象に対して必要な用量変更及び投与中止を含む毒性管理ガイドラインが記載されている。

休薬に至った TEAE

Overall Population では、治験薬の休薬に至った TEAE が 15 例（41.7%）に認められた。そのうち、13 例（36.1%）は治験担当医師により治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

発現割合の高かった治験薬の休薬に至った TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 3 例、8.3%）であった。

がん種別の治験薬の休薬に至った TEAE の詳細を 18036 試験 CSR Table JZJJ.8.62.に示す。

治験薬の減量に至った TEAE

治験薬の減量に至った TEAE が全体で 8 例（22.2%）に認められ、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係は否定できないと判断された。治験薬の減量に至った TEAE を以下に示す。

- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加：3 例（8.3%）
- 好中球数減少：2 例（5.6%）
- 体重増加：2 例（5.6%）
- 血中ビリルビン増加：1 例（2.8%）

治験薬の減量に至った TEAE の詳細を 18036 試験 CSR Table JZJJ.8.65.に示す。

治験薬の投与中止に至った TEAE

治験薬の投与中止に至った TEAE が 1 例（妊娠検査結果陽性、2.8%）に認められたが、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った TEAE の詳細を 18036 試験 CSR Table JZJJ.8.68.に示す。

日本人集団での治験薬の投与中止及び投与変更

日本人集団では治験薬の休薬に至った TEAE が 2 例、減量に至った TEAE が 2 例で認められたが、投与中止に至った TEAE は認められなかった。

2.5.5.7　特に注目すべき有害事象

非臨床の毒性及び17001試験で認められた安全性の傾向に基づき、以下の事象をAESIとした。

- 肝機能障害関連事象
- 高血圧関連事象
- 過敏症関連事象
- QT 間隔延長関連事象

それぞれの定義を以下に示す。

肝機能障害関連事象	・　『AST 増加』（MedDRA PT の「AST 増加」及び「AST 異常」） ・　『ALT 増加』（MedDRA PT の「ALT 増加」及び「ALT 異常」 ・　SMQ に基づく薬剤に関連する肝障害
QT 間隔延長関連事象	MedDRA PT の「心電図 QT 延長」及び「心電図 QRS 群延長」
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」

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

2.5.5.7.1　肝機能障害関連事象

特に注目すべき有害事象である『AST 増加』及び『ALT 増加』は PT に基づいて評価した。『AST 増加』の PT には、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常」を、『ALT 増加』の PT には「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「アラニンアミノトランスフェラーゼ異常」をそれぞれ含めた。

ALT 増加

Overall Population では、『ALT 増加』が 12 例（33.3%）に認められた。ほとんどの『ALT 増加』はグレード 1（9 例、25.0%）であり、グレード 4 又は 5 の事象は認められなかった。TE-SAE 又は治験薬の投与中止に至った『ALT 増加』は認められなかった。治験薬の休薬に至った『ALT 増加』が 3 例（8.3%）に認められ、治験薬の減量に至った『ALT 増加』が 3 例（8.3%）に認められた（18036 試験 CSR Table JZJJ.8.69.）。

日本人集団では、『ALT 増加』が 3 例に認められた。ほとんどの『ALT 増加』ははグレード 1 であり、グレード 4 又は 5 の事象は認められなかった。TE-SAE 又は治験薬の投与中止に至った『ALT 増加』は認められなかった。治験薬の休薬に至った『ALT 増加』が 2 例に認められ、減量に至った『ALT 増加』が 2 例に認められた（CSR Appendix 23 Adverse Event Listings）。

AST 増加

Overall Population では、『AST 増加』が 14 例（38.9%）に認められた。ほとんどの『AST 増加』はグレード 1（11 例、30.6%）であり、グレード 4 又は 5 の事象は認められなかった。TE-SAE 又

は治験薬の投与中止に至った『AST 増加』は認められなかった。治験薬の休薬に至った『AST 増加』が 3 例（8.3%）に認められた（18036 試験 CSR Table JZJJ.8.70.）。

日本人集団では、『AST 増加』が 3 例に認められた。『AST 増加』の重症度はすべて低グレード（グレード 1 又は 2）であった。TE-SAE 又は治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。治験薬の休薬に至った『AST 増加』が 1 例に認められ、減量に至った『AST 増加』は認められなかった（CSR Appendix 23 Adverse Event Listings）。

SMQ に基づく薬剤に関連する肝機能障害

肝機能障害関連事象の解析は、薬剤に関連する肝障害 – 包括的検索：MedDRA 標準検索式（standard MedDRA queries：SMQ）に基づいて実施した。解析に含めた PT を 18036 試験 CSR Table JZJJ.8.71.に示す。

薬剤に関連する肝機能障害 SMQ に基づいて特定された TEAE は 24 例（66.7%）に認められた。これらのほとんどは重症度が低かった（グレード 1 又は 2）。TE-SAE は 2 例（5.6%）で認められた。ほとんどの被験者は、治験薬の休薬（19.4%）又は減量（11.1%）により適切に管理された。治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。この広域な SMQ の評価では臨床的に重要な所見は認められず、上述の『ALT 増加』及び『AST 増加』の結果と一貫していた。

日本人集団では、薬剤に関連する肝機能障害 SMQ に基づいて特定された TEAE としてグレード 1 のγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が 1 例に認められた。本事象は、非重篤であり、治験薬の投与変更はされなかった（CSR Appendix 23 Adverse Event Listings）。

2.5.5.7.2　QT 間隔延長関連事象

特に注目すべき有害事象である QT 間隔延長関連事象の評価には、PT の「心電図 QT 延長」及び「心電図 QRS 群延長」を含めた。

QT 間隔延長関連事象が 36 例中 5 例（13.9%）に認められた。ほとんどの事象はグレード 1 であり、グレード 3 が 1 例に認められ、グレード 4 又は 5 の事象は認められなかった。TE-SAE、治験薬の投与中止に至った QT 間隔延長関連事象又は治験薬の減量に至った QT 間隔延長関連事象は認められなかった。治験薬の休薬に至った QT 間隔延長関連事象が 1 件認められた。

がん種別の QT 間隔延長関連事象の発現割合の要約を 18036 試験 CSR Table JZJJ.8.75 に示す。

日本人集団では、QT 間隔延長関連事象は認められなかった（CSR Appendix 23 Adverse Event Listings）。

2.5.5.7.3　過敏症関連事象

特に注目すべき有害事象である過敏症関連事象の評価には、PT の「薬物過敏症」及び「過敏症」を含めた。

Overall Population で過敏症関連事象が 36 例中 4 例（11.1%）に認められ、いずれもグレード 1～3 であった。治験薬の減量及び投与中止に至った過敏症関連事象は認められなかった。TE-SAE、及び治験薬の休薬に至った過敏症関連事象が各 1 例（2.8%）で認められた。

がん種別の過敏症関連事象の発現割合を 18036 試験 CSR Table JZJJ.8.74 に示す。

日本人集団では、薬物過敏症が 1 例に認められた。本事象は、グレード 3 で重篤な有害事象であり、治験薬の休薬に至った（CSR Appendix 23 Adverse Event Listings）。

2.5.5.7.4　高血圧関連事象

特に注目すべき有害事象である高血圧関連事象の評価には、PT の「高血圧」、「血圧異常」、及び「血圧上昇」を含めた。

高血圧関連事象が 36 例中 3 例（8.3%）に認められた。グレード 3 の事象が 2 例（5.6%）に認められた。TE-SAE、治験薬の休薬、減量、及び中止に至った高血圧関連事象は認められなかった。

がん種別の高血圧関連事象の発現割合の要約を 18036 試験 CSR Table JZJJ.8.73 に示す。

日本人集団では、高血圧関連事象は認められなかった（CSR Appendix 23 Adverse Event Listings）。

2.5.5.7.5　間質性肺疾患関連事象

Overall Population では、間質性肺疾患／肺臓炎（SMQ）に関連する事象は認められなかった。

2.5.5.7.6　特に注目すべき有害事象の結論

特に注目すべき有害事象はモニタリング及び用量調節によって管理可能であり、これらの事象が認められた被験者のほとんどで投与継続が可能であった。

18036 試験の特に注目すべき有害事象の評価では、新たな重要な所見は認められなかった。本試験で認められた特に注目すべき有害事象のほとんどは低グレード（グレード 1 又は 2）であり、休薬又は減量によって管理可能であった。特に注目すべき有害事象による投与中止例は認められなかった。全体として、特に注目すべき有害事象はセルペルカチニブの既知の安全性プロファイルと概ね一貫していた。

2.5.5.8　その他の注目すべき事象

2.5.5.8.1　大腿骨頭すべり症（骨端離開）

大腿骨頭すべり症（骨端離開）はセルペルカチニブ投与を受けた小児患者特有の副作用である。大腿骨頭すべり症（骨端離開）に関連する TEAE が認められた例数（1 例）は、18036 試験の前回データカットオフ以降変わらず、今回のデータカットオフでの最終解析の結果でも、大腿骨頭すべり症（骨端離開）は 1 例（2.8%）であった（第 2.5.5.9.1 項）。

2.5.5.8.2　出血

Overall Population で出血（SMQ）に関連する TEAE が 14 例（38.9%）に認められた。そのうち、鼻出血が 10 例（27.8%）、血尿が 2 例（5.6%）に認められた。

Overall Population で出血として報告された TEAE は以下のとおりである。

- 4 例（11.1%）が治験薬との因果関係は否定できないと判断された。
- ほとんどの出血に関連する TEAE はグレード 1（30.6%）であり、グレード 3 以上は認められなかった。

- 重篤な有害事象として喀血が 1 件認められたが、治験薬との因果関係は否定された。
- 治験薬の減量、休薬、又は中止に至った出血に関連する TEAE は認められなかった。

がん種別の出血関連事象の発現割合の詳細を 18036 試験 CSR Table JZJJ.8.78.に示す。

2.5.5.8.3　胚・胎児毒性

本試験において、妊娠検査結果の陽性が 1 例に認められ、治験薬の投与を中止した。この妊娠は、妊娠約 8 週で自然流産に至った。全体として、セルペルカチニブの開発プログラムにおいて妊娠中の薬剤曝露のリスクに関する情報は非常に限られている。がん種別の胚・胎児毒性の発現割合の詳細を 18036 試験 CSR Table JZJJ.8.76.に示す。

2.5.5.8.4　甲状腺機能低下症

Overall Population で甲状腺機能低下症（SMQ）が 8 例（22.2%）に認められた。

Overall Population で甲状腺機能低下症として報告された TEAE は以下のとおりである。

- 6 例（16.7%）が治験薬との因果関係は否定できないと判断された。
- いずれもグレード 1 又は 2 であった。
- 重篤な有害事象は認められなかった。
- 治験薬の減量、休薬、又は中止に至った甲状腺機能低下症は認められなかった。

がん種別の甲状腺機能低下症関連事象の発現割合の詳細を 18036 試験 CSR Table JZJJ.8.79.に示す。

2.5.5.8.5　創傷治癒不良

Overall Population で創傷治癒不良（SMQ）が 2 例（5.6%）に認められた。

Overall Population で創傷治癒不良として報告された TEAE は以下のとおりである。

- 1 例（2.8%）が治験薬との因果関係は否定できないと判断された。
- いずれもグレード 2 又は 3 であった。
- 重篤な有害事象は認められなかった。
- 休薬に至った創傷治癒不良が 1 件認められたが、治験薬の減量又は中止に至った創傷治癒不良は認められなかった。

がん種別の創傷治癒不良関連事象の発現割合の詳細を 18036 試験 CSR Table JZJJ.8.80.に示す。

2.5.5.8.6　肝機能障害を有する患者における安全性

本試験は治験実施計画書の選択基準で規定した適切な肝機能を有する患者を対象としており、肝機能障害を有する患者での臨床データは得られていない。

2.5.5.8.7　腫瘍崩壊症候群

本試験では、腫瘍崩壊症候群（SMQ）に関連する事象は認められなかった。

2.5.5.8.8　その他の注目すべき事象の結論

本試験で認められた上記に記載したその他の注目すべき事象のほとんどは低グレード（グレード 1 又はグレード 2）であり、投与変更や投与中止には至らず、セルペルカチニブの既知の安全性プロファイルと概ね一貫していた。全体として、がん種別及び年齢層別におけるこれらの有害事象の評価では、Overall Population と比較して臨床的に重要な差は認められなかった。

2.5.5.9　その他の安全性の評価

2.5.5.9.1　成長板の評価

セルペルカチニブ投与中の一般的なモニタリングに加え、非臨床試験の所見に基づき成長板異常の可能性についてもモニタリングした。データカットオフ日時点で、骨肉腫患者を除く 36 例中 35 例について、ベースライン時に成長板のモニタリングの必要性を評価した。ベースライン時に成長板が開いていたのは 35 例中 33 例であった。大腿骨頭すべり症（骨端離開）（既知の副作用）として報告済みの骨端離開の 1 例を除き、モニタリングを受けた患者で成長板の早期閉鎖に関連するその他の有害事象は報告されなかった（第 2.5.5.8 項）。大腿骨頭すべり症（骨端離開）に関する詳細を 18036 試験 CSR Section 5.2.3.8 に示す。

時点別の身長パーセンタイル及び年齢層別のベースラインからの変化を 18036 試験 CSR Table JZJJ.8.124.に示す。

2.5.5.9.2　歯科的評価

治験薬を投与された 36 例のうち、5 歳以上であった 15 例では永久歯が完全には生え揃っていなかった。

15 例中 5 例に歯の発育に変化が認められた。有害事象は、齲歯及び歯科手術（抜歯及び上唇小帯切除術）が各 1 件認められたが、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された（18036 試験 CSR Table JZJJ.8.136.）。

日本人集団の 1 例で歯の発育に変化が認められたが、この変化は臨床的に重要ではないと判断された。

2.5.5.9.3　思春期の成熟の評価

治験薬を投与された 36 例のうち、7 歳以上であった 14 例は治験実施計画書に従い、思春期の成熟の評価を受けた。思春期の成熟はスクリーニング時にタナー段階を用いて評価し、その後は思春期の成熟が確認されるまで、男女ともに 6 ヵ月ごとに評価した。また、女性は初潮の日付も記録した。

評価の結果、7 歳以上の被験者では試験期間中に思春期の成熟遅延は認められなかった（18036 試験 CSR Table JZJJ.8.137.）。1 例（日本人集団）は、既存の思春期の成熟遅延が認められた状態で本試験に参加していた。

2.5.5.10　個別有害事象の文章による説明

死亡、その他の重篤な有害事象、及び臨床上の重要性から特に注目すべきその他の重大な有害事象を含む個々の被験者に関する叙述は、18036 試験 CSR Patient Narratives 参照。

2.5.5.11　臨床検査値の評価

2.5.5.11.1　血液学的検査

Overall Population で認められた血液学的検査値の異常変動のほとんどはグレード 1 及び 2 であった。

発現割合が 5%以上であったグレード 3 又は 4 の異常変動を以下に示す。

- リンパ球数減少：13.8%（4/29 例）
- ヘモグロビン減少：11.1%（4/36 例）
- 好中球数減少：8.6%（3/35 例）
- 白血球数減少：5.6%（2/36 例）

ベースライン後の値の悪化は Overall Population では全般的に発現頻度が低く、臨床的に重要ではないと判断された。

Overall Population の血液学的臨床検査値の異常変動の要約を表 2.5.5-4 に示す。

血液学的検査値のベースラインからの変化に関する詳細を 18036 試験 CSR Section 8.4 に示す。

表 2.5.5-4　血液学的検査値の異常変動の要約（安全性解析対象集団）

		Overall Safety (N=36)					
	n'	All Grades n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 3/4 n (%)
WBC Count Decreased	36	15 (41.7)	8 (22.2)	5 (13.9)	0 (0.0)	2 (5.6)	2 (5.6)
Neutrophil Count Decreased	35	14 (40.0)	2 (5.7)	9 (25.7)	2 (5.7)	1 (2.9)	3 (8.6)
Hemoglobin Increased	36	12 (33.3)	10 (27.8)	1 (2.8)	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (2.8)
Hemoglobin Decreased	36	13 (36.1)	6 (16.7)	3 (8.3)	4 (11.1)	0 (0.0)	4 (11.1)
Platelets Decreased	36	10 (27.8)	8 (22.2)	1 (2.8)	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (2.8)
Lymphocyte Count Increased	29	2 (6.9)	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lymphocyte Count Decreased	29	8 (27.6)	3 (10.3)	1 (3.4)	1 (3.4)	3 (10.3)	4 (13.8)

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of subjects in analysis group; n = number of subjects in the specified category; WBC = White Blood Cell.

Percentage is calculated based on the number of patients with baseline assessment and at least one post-baseline assessment as the denominator (n').

The worst post-baseline toxicity grade is used for every subject.

Treatment-emergent post-baseline grade is a grade that is worse than baseline grade for a given parameter in either direction of increase or decrease.

Toxicity grade assignment based on CTCAE (v5.0): Grade 1 (mild), Grade 2 (moderate), Grade 3 (severe), Grade 4 (life-threatening/debilitating), Grade 5 (fatal).

Source: Module 5.3.5.2.1 JZJJ Interim CSR Table JZJJ 5.8.

2.5.5.11.2　血清生化学的検査

発現割合が 5%以上であったグレード 3 又は 4 の異常変動を以下に示す。

- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加：8.3%（3/36 例）
- 血中カルシウム減少：11.1%（4/36 例）
- 血中カリウム減少：5.6%（2/36 例）
- 血中マグネシウム減少：5.6%（2/36 例）

ベースライン後の値の悪化は Overall Population では全般的に頻度が低く、臨床的に重要ではないと判断された。

安全性解析対象集団の血清生化学的検査の異常変動の要約を表 2.5.5-5 に示す。

血清生化学的検査値のベースラインからの変化に関する詳細を 18036 試験 CSR Section 8.4 に示す。

表 2.5.5-5　血清生化学的検査値の異常変動の要約（安全性解析対象集団）

		Overall Safety (N=36)					
	n'	All Grades n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 3/4 n (%)
Albumin Decreased	36	19 (52.8)	11 (30.6)	8 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Alkaline Phosphatase Increased	36	18 (50.0)	16 (44.4)	2 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Alanine Aminotransferase Increased	36	21 (58.3)	17 (47.2)	1 (2.8)	3 (8.3)	0 (0.0)	3 (8.3)
Aspartate Aminotransferase Increased	36	18 (50.0)	15 (41.7)	2 (5.6)	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (2.8)
Total Bilirubin Increased	36	11 (30.6)	5 (13.9)	5 (13.9)	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (2.8)
Cholesterol Increased	18	5 (27.8)	5 (27.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Creatinine Increased	36	7 (19.4)	6 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.8)
Calcium Increased	36	4 (11.1)	2 (5.6)	1 (2.8)	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (2.8)
Calcium Decreased	36	22 (61.1)	11 (30.6)	7 (19.4)	2 (5.6)	2 (5.6)	4 (11.1)
Glucose Decreased	36	5 (13.9)	4 (11.1)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Magnesium Increased	36	2 (5.6)	2 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Magnesium Decreased	36	10 (27.8)	8 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.6)	2 (5.6)
Potassium Decreased	36	7 (19.4)	5 (13.9)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.8)	2 (5.6)
Potassium Increased	36	10 (27.8)	4 (11.1)	5 (13.9)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.8)
Sodium Increased	36	2 (5.6)	2 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sodium Decreased	36	6 (16.7)	6 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of subjects in analysis group; n = number of subjects in the specified category; WBC = White Blood Cell.

Percentage is calculated based on the number of patients with baseline assessment and at least one post-baseline assessment as the denominator (n').

The worst post-baseline toxicity grade is used for every subject.

Treatment-emergent post-baseline grade is a grade that is worse than baseline grade for a given parameter in either direction of increase or decrease.

Toxicity grade assignment based on CTCAE (v5.0): Grade 1 (mild), Grade 2 (moderate), Grade 3 (severe), Grade 4 (life-threatening/debilitating), Grade 5 (fatal).

Source: Module 5.3.5.2.1 JZJJ Interim CSR Table JZJJ 5.9.

2.5.5.11.3　尿検査

尿検査（ビリルビン、潜血、及びタンパク質）では、ベースラインからベースライン後までの範囲で臨床的に重要な変化は認められなかった（18036 試験 CSR Table JZJJ.8.118.、Table JZJJ.8.119.及び Table JZJJ.8.120.）。

2.5.5.12　バイタルサイン、身体的所見、及び安全性に関連する他の観察項目

2.5.5.12.1　バイタルサイン

バイタルサインの評価には、血圧、身長、及び体重を含めた。血圧の異常所見は特に注目すべき有害事象とみなされる（第 2.5.5.7.4 項）。身長の評価は第 2.5.5.9.1 項に示す。体重の評価では、ベースラインからの臨床的に重要な変化は認められなかった（18036 試験 CSR Table JZJJ.8.127.）。

2.5.5.12.2　心電図

Overall Population での心電図の評価の結果は以下のとおりであった。

- ベースライン時点ですべての被験者の QTcF 間隔は 450 msec 以下であった。ベースラインからの QTcF 間隔の最大増加量が 60 msec を超えた被験者は 11 例（30.6%）であり（18036 試験 CSR Table JZJJ.8.130.）、QTcF 間隔の最大値が 480 msec 超 500 msec 以下の範囲であった被験者は 2 例（5.6%）であった（18036 試験 CSR Table JZJJ.8.128.）。
- 最終評価時点の値では、QTcF 間隔が 60 msec 以上増加した被験者は 2 例（5.6%）であり、QTcF 間隔の最大値が 480 msec 超 500 msec 以下の範囲であった被験者は 1 例であった（18036 試験 CSR Table JZJJ.8.130.及び Table JZJJ.8.128.）。
- 本試験ではベースライン後又は最終評価時点に QTcF 間隔の最大値が 500 msec を超えた被験者は認められなかった。

12 誘導心電図のベースラインからの変化量を 18036 試験 CSR Table JZJJ.8.128.及び Table JZJJ.8.129.に示す。特に注目すべき有害事象である QT 間隔延長は、第 2.5.5.7.2 項に示す。

2.5.5.13　18036 試験の結果に基づく安全性の結論

18036 試験で報告された有害事象は管理可能であり、セルペルカチニブの既知の安全性プロファイルと概ね一貫していた。Overall Population では、主要な毒性は容易に認識可能でほとんどが低グレードであり、セルペルカチニブの用量調整又は通常の臨床治療により管理可能である。Overall Population と比較して、MTC Population、PTC Population、及び Other Solid Tumors Population との間に、年齢層を含め、安全性プロファイルに臨床的に重要な差は認められなかった。また、Overall Population と比較して、日本人集団でも臨床的に重大な新たな安全性の懸念は認められなかった。

小児患者の特有のリスクとして成長板の早期閉鎖が挙げられるが、綿密な成長板モニタリングによる有害事象は報告されていない。

大腿骨頭すべり症等の骨端離開はセルペルカチニブ投与を受けた小児患者特有の副作用とされている。大腿骨骨頭の骨端離開に関連する TEAE の件数に変更はなく、前回の 18036 試験のデー

タカットオフ（20■年■月■日）以降、新たな報告はなかった。セルペルカチニブは、*RET* 活性化固形腫瘍を有する小児患者における安全性プロファイルに重大な影響を与えることなく、臨床的に意義のあるベネフィットを示し続けている。大腿骨骨頭の骨端離開に関する詳細を第2.5.6.3 項に示す。

小児集団に特有である大腿骨骨頭の骨端離開を除き、安全性プロファイルは成人集団で認められたものと同様であった。

結論として、セルペルカチニブは小児患者を含むすべてのがん種で良好な忍容性を維持していた。主要な毒性は容易に認識可能でほとんどが低グレードであり、有害事象による投与中止はほとんど認められずに管理可能であった。したがって、18036 試験で確認されたセルペルカチニブの安全性プロファイルは、*RET* 遺伝子変異陽性の MTC、*RET* 融合遺伝子陽性の甲状腺癌及び *RET* 融合遺伝子陽性のその他の固形腫瘍に対する適応を 2 歳以上の小児患者に拡大することを支持するものであった。

2.5.5.14　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.14.1　内因性要因

年齢層間での安全性プロファイルに臨床的に重要な差は認められなかった。

Overall Population の年齢層別の以下の安全性データを 18036 試験 CSR Section 8.4 に示す。

- 有害事象の概要
- 性別特有の有害事象を補正した PT 別、SOC 別、統合語別の TEAE
- PT 別、SOC 別、統合語別のグレード 3 以上の TEAE
- 性別特有の有害事象を補正した PT 別のグレード 3 以上の TEAE

また、がん種別の安全性プロファイルに臨床的に重要な差は認められなかった。Overall Population のがん種別の安全性データも、年齢別のデータ同様、18036 試験 CSR Section 8.4 に示した。

以下の安全性データは、年齢層及びがん種別（Other Solid Tumors Population の年齢層では被験者数が少なかったため、MTC Population 及び PTC Population のみ）に示した。

- 有害事象の概要
- 性別特有の有害事象を補正した PT 別の TEAE
- 性別特有の有害事象を補正した PT 別のグレード 3 以上の TEAE

2.5.5.14.2　外因性要因

第 2.5.5.14.3 項参照。

2.5.5.14.3　薬物相互作用

第 2.5.3.2 項参照。

2.5.5.14.4　妊娠及び授乳時の使用

妊娠中の投与により、胎児に影響が及ぶリスクがあることが動物での非臨床データで示唆されている。したがって、妊娠中の女性は本試験から除外された。また、治験期間中は妊娠可能な女性及び男性は避妊を必要とした。

母乳中のセルペルカチニブやその代謝物の存在を示すデータ、また、これらを含む母乳を与えられた子供や乳産生への影響に関するデータはない。母乳を与えられた子供に重篤な有害反応が起こる可能性があるため、女性被験者は治験薬投与期間中の授乳を控えるよう指導され、授乳中であった女性は臨床試験から除外された。

2.5.5.14.5　過量投与

18036 試験では、過量投与に起因する臨床的に重要な有害事象は報告されていない。

セルペルカチニブの過量投与に用いる既知の薬剤はない。急性の過量投与が発生した場合は、標準的な対症療法に従うこととした。セルペルカチニブの長期投与による有害な累積的影響のエビデンスは存在しない。

2.5.5.14.6　薬物乱用

セルペルカチニブの乱用又は誤投与に関する情報は得られていない。

2.5.5.14.7　離脱症状及び反跳現象

セルペルカチニブの離脱症状及び反跳現象に関する試験及び解析は実施していない。

2.5.5.14.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

セルペルカチニブの自動車運転、機械操作、又は精神機能の障害に及ぼす影響に関する試験は実施していない。

2.5.5.15　市販後データ

2.5.5.15.1　定期的安全性最新報告（Periodic Safety Update Report：PSUR）／定期的ベネフィット・リスク評価報告（Periodic Benefit-Risk Evaluation Report：PBRER）

PSUR/PBRER（調査単位期間：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を第 5.3.6.1 項に添付する。セルペルカチニブは米国で 2020 年 5 月 8 日に初めて承認され、これまでに 55 ヵ国で承認されている。セルペルカチニブは 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの累積で、世界で推定[redacted]例に投与された。

この調査単位期間中に安全性の理由で実施又は提案した措置はなかった。

また、新規、進行中、又は終了として分類されたシグナルはなかった。既に確立された重要な潜在的リスクや不足情報に関して、新たな重要な情報は確認されなかった。

当該調査単位期間後に、社内でのシグナル検出に基づき、セルペルカチニブの注目すべき安全性情報が報告された（Tone et al. 2025）。これは、セルペルカチニブを投与された患者で認められたスティーヴンス・ジョンソン症候群の症例報告であった。申請者は、スティーヴンス・ジョンソン症候群とセルペルカチニブの潜在的な因果関係を評価するために、利用可能なすべてのデ

ータの包括的なレビューを行った。市販後の曝露が比較的少ない中で、この重篤かつ稀な事象に関する文献の 1 症例から、スティーヴンス・ジョンソン症候群とセルペルカチニブとの間に因果関係を示す合理的な根拠があると判断し、セルペルカチニブの Company Core Data Sheet にスティーヴンス・ジョンソン症候群を副作用として追加することとした。引き続き定期的な医薬品安全性監視活動を通じて注意深く監視する。

全体として、各治療ラインでの奏効率、複数の評価項目間での一貫した有効性、及び副作用は適切な処置により管理可能であることを考慮すると、セルペルカチニブは、承認された適応症に対して単剤で適切に使用する場合、良好なベネフィット・リスクプロファイルを有すると考える。

2.5.5.15.2　日本における市販後データ

安全性定期報告書（調査単位期間：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を第 5.3.6.2 項に添付する。販売開始から当該調査単位期間終了時までに総合機構に報告した副作用について、既知の安全性プロファイルと異なる所見は認められなかった。医薬品リスク管理計画書に基づく検討の結果、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関する新たな安全性上の懸念は認められず、追加の対応は不要と判断した。現在実施中の特定使用成績調査の状況は以下のとおりである。*RET* 融合遺伝子陽性の切除不能な非小細胞肺癌患者を対象とした特定使用成績調査、又は *RET* 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌患者、*RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌患者を対象とした特定使用成績調査においては、いずれも追加の措置を必要とする新たな安全性又は有効性の懸念はなかった。また、小児を対象とした特定使用成績調査では 2 例の小児患者が登録されており、有害事象の発現はなかった。さらに、*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）を対象とした特定使用成績調査においては、成人患者 2 例が登録され、有害事象収集の対象ではなかった。なお、有効性の検討は行っていない。当該調査単位期間中に総合機構に報告した研究報告及び措置報告はなかった。なお、当該調査期間終了後の情報として、セルペルカチニブを投与された患者におけるスティーヴンス・ジョンソン症候群の症例が報告された文献について米国本社により評価を実施した結果、当該事象はセルペルカチニブの ADR であると判断し、Company Core Data Sheet に当該事象を追記した。当該事象に関する日本の電子添文改訂について現在検討中である。

通常のリスク最小化活動として、電子添文及び患者向医薬品ガイドを作成し、情報提供を実施している。追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を作成し、情報提供を実施している。当該調査単位期間中に収集した安全性情報を検討した結果、リスク最小化活動の変更又は追加を必要とする事象は特定されず、新たなリスク最小化活動の実施は不要と判断した。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状

第 2.5.1.2.1 項に示した。

2.5.6.1.2　現行の治療

第 2.5.1.2.3 項に示した。

2.5.6.2　ベネフィット

RET 遺伝子異常を有する進行性の固形腫瘍の小児患者に対するセルペルカチニブ投与の主なベネフィットは、がん種及び年齢区分に関わらず良好な ORR が得られたことであった。

Overall Population での ORR は 52.8%（95% CI：35.5, 69.9）、CBR は 77.8%（95% CI：60.8, 89.9）であり、CR が 36 例中 10 例、PR が 36 例中 9 例、SD が 36 例中 7 例に認められた。主要評価項目である ORR は、95%信頼区間の下限値が閾値に設定した 20%を超えており、*RET* 融合遺伝子陽性の固形腫瘍及び *RET* 遺伝子変異陽性の MTC に対して臨床的に意義のある有効性が確認された。進行・再発の固形腫瘍患者で奏効が得られることは疾患進行に伴う臨床症状、QOL 等の改善が期待できることが報告されており臨床的に意義があると考えられる（Geels et al. 2000; Sobrero et al. 2008）。

がん種別の ORR は、PTC Population で 53.3%（95% CI：26.6, 78.7）及び *RET*-mutant MTC Population で 57.1%（95% CI：28.9, 82.3）であり、臨床的に意義のある ORR が認められた。CBR は、PTC Population で 93.3%（95% CI：68.1, 99.8）、*RET*-mutant MTC Population で 78.6%（95% CI：49.2, 95.3）であった。CR は PTC Population で 15 例中 4 例、*RET*-mutant MTC Population で 14 例中 5 例に認められた。両集団ともに、IRC 判定による PD は認められなかった。Other Solid Tumors Population では、6 例中 2 例（うち *RET* 融合遺伝子陽性腫瘍を有する被験者 3 例中 2 例）で、最良効果として PR が認められた。

また、被験者の年齢区分（2 歳以上 6 歳未満で 66.7%［95% CI：9.4, 99.2］、6 歳以上 12 歳未満で 62.5%［95% CI：24.5, 91.5］）に関わらず、臨床的に意義のある持続的な ORR が認められ（第 2.5.4.4.1 項）、小児集団でのセルペルカチニブ投与によるベネフィットが示された。さらに、上記に述べた小児患者で示されたベネフィットはこれまでに成人で認められたものとおおむね一貫しており、セルペルカチニブの年齢を問わない臨床的有効性が裏付けられた。

18036 試験の日本人被験者数は 3 例と限定的であったものの、3 例中 2 例に PR が認められたことは、日本人患者でも全体集団と同様にセルペルカチニブの有効性が期待できることを示唆するものである。

【ベネフィットに関するエビデンスの強さ、限界、及び不確実性】

試験デザインの背景と妥当性

対象患者集団が希少であり、かつ試験計画時に承認された標的治療薬が存在しなかったことから、18036 試験は対照群を設けずに計画された。患者数が多いがん種を対象とした臨床試験では、

生存期間の延長等に基づき、確実な有効性を示す必要がある。ただし、遺伝子異常に基づいた希少なサブタイプを対象とする等、科学的根拠に基づいて効果が期待される患者数が著しく少ない場合には、全生存期間に基づく検証的試験の実施が困難であったり、相当の期間を要すると判断される場合も想定され、上記の限りではないとされている（「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について［令和 3 年 3 月 31 日付け薬生薬審発 0331 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知］）。

18036 試験は、被験者数が限られていることに加え、他の治療法と直接比較してセルペルカチニブのベネフィットを検証することも困難であり、得られたデータは限定的であった。このような状況でセルペルカチニブの有効性を確認するために、がん種や年齢別の解析対象集団について横断的に評価し、現在の治療環境及び過去の成人試験でのデータも踏まえて総合的に評価した。

小児甲状腺癌（*RET* 融合遺伝子陽性 PTC 及び *RET* 遺伝子変異陽性 MTC）での有効性と持続性

18036 試験の結果は臨床的意義のあるものであり、がん種及び年齢区分間でおおむね一貫していた。小児集団に対するセルペルカチニブ投与のベネフィットは持続的であり、追跡期間の中央値が PTC Population で 36.57 ヵ月（95% CI：25.4, 40.5）、*RET*-mutant MTC Population で 44.19 ヵ月（95% CI：28.8, 49.4）であったなかで、いずれの集団でも PD は認められなかった。PTC Population 及び *RET*-mutant MTC Population の ORR は、成人集団で認められた ORR と比較してわずかに低かったが（18036 試験の *RET* 遺伝子変異陽性 MTC 57.1% 対 17001 試験の *RET* 遺伝子変異陽性 MTC 77.6%、18036 試験 *RET* 融合遺伝子陽性 PTC 53.3% 対 17001 試験の *RET* 融合遺伝子陽性甲状腺癌：85.4%）、小児では測定不能病変を有する被験者の割合が高いことを考慮すると、この差は臨床的に意味のあるものとは考えられなかった。データカットオフ時点では、生存期間データは打ち切りが多く、DOR、PFS、及び OS のイベント数は十分ではなかった。このため DOR、PFS 及び OS の中央値は推定不能であったが、追跡期間の中央値はそれぞれ 35.06 ヵ月（DOR）、29.21 ヵ月（PFS）、及び 39.36 ヵ月（OS）と長期にわたり、セルペルカチニブによる持続的なベネフィットが示唆された。

***RET* 遺伝子異常を有するその他の固形腫瘍**

甲状腺癌以外の *RET* 遺伝子異常を有する小児固形腫瘍は特に稀であり、本試験に組み入れられた該当被験者は 6 例のみであった。さらに、このうち 3 例は最終的に非活性型の *RET* 遺伝子異常を有する症例であることが確認されたことから、評価対象となった活性型の *RET* 融合遺伝子陽性の固形腫瘍被験者（甲状腺癌を除く）は 3 例のみであり、うち 2 例で PR が認められた。症例数は限られているものの、甲状腺癌以外の *RET* 融合遺伝子陽性の小児固形腫瘍に対してもベネフィットが期待される結果を示した。

全体として、がん種及び年齢を問わず、セルペルカチニブの持続的なベネフィットが示された。2 歳以上 12 歳未満の *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 MTC に対して標準治療が確立されていない現状を踏まえると、セルペルカチニブ

によってもたらされる持続的なベネフィットは十分に臨床的意義のあるものと考えられ、現状のアンメットニーズを満たすことが示唆された。

2.5.6.3　リスク

全体として、*RET* 遺伝子異常を有する進行性固形腫瘍の小児被験者に対するセルペルカチニブの安全性プロファイルは、同様のがんを有する成人で観察された安全性プロファイルとおおむね同様であった。成人集団と同様に、セルペルカチニブの全体的なベネフィット・リスクプロファイルに関連する主要なリスクは、肝機能障害及び QT 間隔延長による不整脈である。その他の主要なリスクとして、過敏症は第 2.5.5.7.3 項、高血圧は第 2.5.5.7.4 項、間質性肺疾患は第 2.5.5.7.5 項を参照のこと。

小児集団特有の追加の主要なリスクは特定されなかった。

肝機能障害

Overall Population において『ALT 増加』（33.3%）及び『AST 増加』（38.9%）の発現が認められ、これらが肝機能障害を示唆する可能性があることから、肝機能障害は本剤の主要なリスクの一つと考えられる。なお、『ALT 増加』及び『AST 増加』は、減量又は一時的な休薬により管理可能であった。

肝機能障害は、日本の電子添文に重大な副作用として記載しており、かつ重要な基本的注意の項では「肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。」と記載している。また、用法及び用量に関連する注意の項では ALT/AST 増加の重症度に応じて、休薬、減量、又は中止する旨を記載して注意喚起を行っている。

QT 間隔延長による不整脈

QT 間隔延長による Torsades de Pointes などの不整脈は、事象が重度で管理不十分な場合には致死的となる可能性があることから、個々の患者に重要な影響を及ぼす可能性があるため、主要なリスクとみなされる。18036 試験では、QT 間隔延長に関連する心室性頻拍、心室細動、又は Torsades de Pointes のような臨床的に重要な TEAE は観察されていない。

Overall Population では QT 間隔延長関連事象は 5 例（13.9%）で報告された。4 件はグレード 1（QTc 間隔の平均が 450～480 msec）であり、治験薬の投与中止や減量は不要であった。1 件の TEAE が休薬に至った。

18036 試験に参加するすべての被験者には定期的な心電図検査が規定されており、各治験実施医療機関で評価されている。

QT 間隔延長は、日本の電子添文に重大な副作用として記載しており、かつ重要な基本的注意の項では「QT 間隔延長があらわれることがあるので、本剤の投与開始前には患者の QTc 間隔が 470 msec 以下であることを確認するとともに血清電解質検査（カリウム、マグネシウム等）を行うこと。心電図及び血清電解質検査を投与開始後 1 週間時点及び投与開始後 6 ヵ月間は毎月 1 回行い、以降も必要に応じて行うこと。また、必要に応じて電解質補正を行うこと」と記載し、用

法及び用量に関連する注意の項では、QTc 間隔や重篤な不整脈を疑う所見や症状に応じて、休薬、減量、又は中止する旨を記載して注意喚起を行っている。

骨成長の異常

現時点で、セルペルカチニブと大腿骨頭すべり症（骨端離開）の因果関係は確立されているものの、その他の骨成長異常との因果関係は確立されていない。大腿骨頭すべり症（骨端離開）は薬物療法又は外科的治療で管理可能であるため、基礎疾患としてがんの診断を受け、他の治療選択肢が限られている又は存在しない患者にとって、このリスクは主要なリスクとは見なされず、セルペルカチニブの良好なベネフィット・リスクプロファイルに重要な影響を与えるものではないと考える。

日本の電子添文では、特定の背景を有する患者に関する注意のうち小児等の項において、大腿骨頭すべり症（骨端離開）の発現及びモニタリングについて記載することで注意喚起を促している。

【リスクに関連するエビデンスの強さ、限界、及び不確実性】

18036 試験では、*RET* 遺伝子異常を有する進行性固形腫瘍の 21 歳未満の被験者、計 36 例がセルペルカチニブの投与を受けた。セルペルカチニブの安全性プロファイルは、がん種及び年齢層に関わらず大きな違いがなく、忍容性は良好であった。また、*RET* 遺伝子異常を有する進行性固形腫瘍の小児患者に対するセルペルカチニブの安全性プロファイルは、同様のがんを有する成人患者で観察された安全性プロファイルとおおむね一貫していた。

18036 試験の結果より、有害事象による投与中止の割合が低いことが示された。Overall Population では、投与期間の中央値は 30.26 ヵ月（最小値 0.4 ヵ月、最大値 62.4 ヵ月）であり、妊娠による投与中止が 1 例報告されたのみで、セルペルカチニブの長期忍容性が裏付けられた。

一方、本試験の安全性データは、症例数及び追跡期間の両方で限られているため、小児集団に特有の発現割合が低い又は潜伏期間が長い有害事象が特定されていない可能性がある。セルペルカチニブの長期的な安全性は、通常の医薬品監視活動において市販後に報告された有害事象の追跡及び追加の医薬品安全性監視活動を通じて継続的に評価する。

【リスク管理】

セルペルカチニブの主なリスクと、安全使用のためのその他すべての重要な情報は、電子添文及び医薬品リスク管理計画書に記載されている。肝機能障害、QT 間隔延長、過敏症、高血圧、間質性肺疾患、及び大腿骨頭すべり症（骨端離開）は、日本の医薬品リスク管理計画上、重要な特定されたリスクである。

18036 試験に組み入れられた日本人被験者は 3 例、うち 12 歳未満は 1 例であり、人種間差を評価することは困難であるものの、これら日本人被験者に安全性上の特筆すべき懸念は認められていない。したがって、日本人特有の新たなリスク最小化活動の必要性は示されなかった。

市販後の通常の医薬品安全性監視活動及び追加の医薬品安全性監視活動によって、セルペルカチニブの投与を受けている患者の有害事象を継続的にモニタリングし、追加の安全性データを集積する。

2.5.6.4　ベネフィット･リスク評価

ゲノム医療、検査技術の進歩、及び腫瘍増殖を促進する主要経路のメカニズム解明の進展により、特異的ながんドライバー遺伝子異常の同定が可能となった。したがって、腫瘍の分子プロファイリングによってがん原性遺伝子異常を特定し、可能な限り患者に適合した分子標的療法を提供することで、患者のベネフィットを最大化できる可能性がある。*RET* 遺伝子の融合及び変異は、がん種に関係なく発がんに寄与するドライバーである可能性が高い。成人では多くのがん種で推奨される治療法が利用可能である一方、小児患者に対する標準治療は確立しておらず、治療選択肢は限られている。

18036 試験に組み入れられた *RET* 遺伝子異常を有する進行性固形腫瘍の小児被験者では、セルペルカチニブが疾患の根本的なドライバーである RET を直接標的とすることで、明確な臨床的ベネフィットを示した。奏効の程度及び持続性は、小児集団での有効性を裏付けるものであった。さらに、小児被験者から報告された痛みの安定又は改善に関するデータは、セルペルカチニブの良好なベネフィット・リスクバランスと一致していた。小児での有効性は、17001 試験の成人集団で観察された結果と整合しており、セルペルカチニブの適応症において年齢を問わず一貫した有効性が示されたと考える。

安全性については、組み入れられたすべてのがん種で忍容性が良好であり、安全性プロファイルは成人とおおむね同様であった。セルペルカチニブに関連する主要なリスクは、これまでと同様に肝機能障害及び QT 間隔延長による不整脈である。これらの主要なリスク及び小児特有の副作用である大腿骨頭すべり症（骨端離開）は、いずれも容易に特定及び管理可能であり、全体として有害事象によるセルペルカチニブの投与中止は稀であった。これらのリスクはモニタリングが可能であり、通常は用量調整、併用薬の調整、及び支持療法によって適切に対処できるものである。

日本人集団について、3 例でのセルペルカチニブの有効性・安全性の評価には限界があるものの、有効性及び安全性いずれも全体集団と大きく異ならないと考えられた。

全体として、これらの強力で持続的な奏効及び高い忍容性、臨床的に管理可能な副作用等の安全性プロファイルを考慮すると、*RET* 遺伝子変異陽性の MTC、*RET* 融合遺伝子陽性の甲状腺癌を含む固形腫瘍を有する 2 歳以上 12 歳未満の小児患者に対するセルペルカチニブのベネフィット・リスクバランスは良好であると判断した。

2.5.7　参考文献

参考文献	文献添付の有無
Aboelnaga EM, Ahmed RA. Difference between papillary and follicular thyroid carcinoma outcomes: an experience from Egyptian institution. *Cancer Biol Med*. 2015;12(1):53-9. https://doi.org/10.7497/j.issn.2095-3941.2015.0005	有
Accardo G, Conzo G, Esposito D, et al. Genetics of medullary thyroid cancer: an overview. *Int J Surg*. 2017;41(suppl 1):S2-6. https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2017.02.064	有
Agrawal N, Jiao Y, Sausen M, et al. Exomic sequencing of medullary thyroid cancer reveals dominant and mutually exclusive oncogenic mutations in RET and RAS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(2):E364-9. https://doi.org/10.1210/jc.2012-2703	有
Ballerini P, Struski S, Cresson C, et al. RET fusion genes are associated with chronic myelomonocytic leukemia and enhance monocytic differentiation. *Leukemia*. 2012;26(11):2384-9. https://doi.org/10.1038/leu.2012.109	有
Bauer AJ. Pediatric thyroid cancer: genetics, therapeutics and outcome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2020;49(4):589-611. https://doi.org/10.1016/j.ecl.2020.08.001	有
Bossi D, Carlomagno F, Pallavicini I, et al. Functional characterization of a novel FGFR1OP-RET rearrangement in hematopoietic malignancies. *Mol Oncol*. 2014;8(2):221-31. https://doi.org/10.1016/j.molonc.2013.11.004	有
Cherella CE, Wassner AJ. Pediatric thyroid cancer: Recent developments. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2023;37(1):101715. https://doi.org/10.1016/j.beem.2022.101715	有
Cohen MH, Williams GA, Sridhara R, et al. FDA drug approval summary: gefitinib (ZD1839) (Iressa) tablets. *Oncologist*. 2003;8(4):303-6. https://doi.org/10.1634/theoncologist.8-4-303	有
Davis JL, Vargas SO, Rudzinski ER, et al. Recurrent RET gene fusions in paediatric spindle mesenchymal neoplasms. *Histopathology*. 2020;76(7):1032-41. https://doi.org/10.1111/his.14082	有
Eng C, Smith DP, Mulligan LM, et al. Point mutation within the tyrosine kinase domain of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2B and related sporadic tumours. *Hum Mol Genet.* 1994;3(2):237-41. https://doi.org/10.1093/hmg/3.2.237	有
Ferrari A, Brennan B, Casanova M, et al. Pediatric Non-Rhabdomyosarcoma Soft Tissue Sarcomas: Standard of Care and Treatment Recommendations from the European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group (EpSSG). *Cancer Manag Res*. 2022;14:2885-902. https://doi.org/10.2147/CMAR.S368381	有
Filetti S, Durante C, Hartl D, et al.; ESMO Guidelines Committee. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2019;30(12):1856-83. https://doi.org/10.1093/annonc/mdz400	有
Forma A, Kłodnicka K, Pajak W, et al. Thyroid Cancer: Epidemiology, Classification, Risk Factors, Diagnostic and Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies. *Int J Mol Sci*. 2025;26(11):5173. https://doi.org/10.3390/ijms26115173	有
Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, et al. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2015;25(7):716-59. https://doi.org/10.1089/thy.2014.0460	有
GAVRETO package insert. F. Hoffmann-La Roche Ltd, 2024. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/213721s015lbl.pdf. Accessed September 16, 2025.	無
Garrido P, Siena S, Taylor M, et al. Characteristics and survival outcomes of patients with *RET* fusion-positive (*RET*-fp) solid tumours receiving non-RET inhibitor therapy in a real-world setting. Poster presented at: ESMO Congress 2022; September 9-13, 2022; Paris, France.	有

参考文献	文献添付の有無
Geels P, Eisenhauer E, Bezjak A, et al. Palliative effect of chemotherapy: objective tumor response is associated with symptom improvement in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18(12):2395-405. https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.12.2395	有
Graves CE, Gosnell JE. Medullary Thyroid Carcinoma in Children. *Semin Pediatr Surg*. 2020;29(3):150921. https://doi.org/10.1016/j.sempedsurg.2020.150921	有
Hadoux J, Elisei R, Brose MS, et al. Phase 3 Trial of Selpercatinib in Advanced *RET*-Mutant Medullary Thyroid Cancer. *N Engl J Med*. 2023;389(20):1851-61. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2309719	有
Hofstra RM, Landsvater RM, Ceccherini I, et al. A mutation in the RET proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma. *Nature.* 1994;367(6461):375-6. https://doi.org/10.1038/367375a0	有
Jarzab B, Handkiewicz-Junak D. Differentiated thyroid cancer in children and adults: same or distinct disease? *Hormones (Athens)*. 2007;6(3):200-9.	有
Ju YS, Lee WC, Shin JY, et al. A transforming KIF5B and RET gene fusion in lung adenocarcinoma revealed from whole-genome and transcriptome sequencing. *Genome Res.* 2012;22(3):436-45. https://doi.org/10.1101/gr.133645.111	有
Kato S, Subbiah V, Marchlik E, et al. RET aberrations in diverse cancers: next-generation sequencing of 4,871 patients. *Clin Cancer Res.* 2017;23(8):1988-97. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1679	有
Kattner P, Strobel H, Khoshnevis N, et al. Compare and contrast: pediatric cancer versus adult malignancies. *Cancer Metastasis Rev*. 2019;38(4):673-82. https://doi.org/10.1007/s10555-019-09836-y	有
Kohno T, Ichikawa H, Totoki Y, et al. *KIF5B-RET* fusions in lung adenocarcinoma. *Nat Med*. 2012;18(3):375-7. https://doi.org/10.1038/nm.2644	有
Kohno T, Tabata J, Nakaoku T. REToma: a cancer subtype with a shared driver oncogene. *Carcinogenesis*. 2020;41(2):123-9. https://doi.org/10.1093/carcin/bgz184	有
Landa I, Ibrahimpasic T, Boucai L, et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J Clin Invest*. 2016;126(3):1052-66. https://doi.org/10.1172/JCI85271	有
Le Rolle AF, Klempner SJ, Garrett CR, et al. Identification and characterization of RET fusions in advanced colorectal cancer. *Oncotarget*. 2015;6(30):28929-28937. https://doi.org/10.18632/oncotarget.4325	有
Lee YH, Lee H, Im SW, et al. *NTRK* and *RET* fusion-directed therapy in pediatric thyroid cancer yields a tumor response and radioiodine uptake. *J Clin Invest*. 2021;131(18):e144847. https://doi.org/10.1172/JCI144847	有
Limaiem F, Rehman A, Mazzoni T. Papillary thyroid carcinoma. In: *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. Updated March 13, 2024. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536943/	有
Lipson D, Capelletti M, Yelensky R, et al. Identification of new ALK and RET gene fusions from colorectal and lung cancer biopsies. *Nat Med*. 2012;18(3):382-4. https://doi.org/10.1038/nm.2673	有
Mahajan P, Dawrant J, Kheradpour A, et al. Response to lenvatinib in children with papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2018;28(11):1450-4. https://doi.org/10.1089/thy.2018.0064	有
Massimino M, Evans DB, Podda M, et al. Thyroid cancer in adolescents and young adults. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(8):e27025. https://doi.org/10.1002/pbc.27025	有
Moleti M, Aversa T, Crisafulli S, et al. Global incidence and prevalence of differentiated thyroid cancer in childhood: systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1270518. https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1270518	有

参考文献	文献添付の有無
Moo-Young TA, Traugott AL, Moley JF. Sporadic and familial medullary thyroid carcinoma: state of the art. *Surg Clin North Am*. 2009;89(5):1193-204. https://doi.org/10.1016/j.suc.2009.06.021	有
Nies M, Vassilopoulou-Sellin R, Bassett RL, et al. Distant metastases from childhood differentiated thyroid carcinoma: clinical course and mutational landscape. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(4):e1683-97. https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa935	有
Nikiforov YE, Nikiforova MN. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(10):569-80. https://doi.org/ 10.1038/nrendo.2011.142	有
Orbach D, Rey A, Cecchetto G, et al. Infantile Fibrosarcoma: Management Based on the European Experience. *J Clin Oncol*. 2010;28(2):318-23. https://doi.org/10.1200/JCO.2009.21.9972	有
Paulson VA, Rudzinski ER, Hawkins DS. Thyroid cancer in the pediatric population. *Genes (Basel)*. 2019;10(9):723. https://doi.org/10.3390/genes10090723	有
Pekova BB, Sykorova V, Mastnikova K, et al. RET fusion genes in pediatric and adult thyroid carcinomas: cohort characteristics and prognosis. *Endocr Relat Cancer*. 2023;30(12):e230117. https://doi.org/10.1530/ERC-23-0117	有
RETEVMO package insert. Eli Lilly and Company, 2024. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/213246s014lbl.pdf. Accessed September 17, 2025.	無
Rangel-Pozzo A, Sisdelli L, Cordioli MIV, et al. Genetic landscape of papillary thyroid carcinoma and nuclear architecture: an overview comparing pediatric and adult populations. *Cancers (Basel)*. 2020;12(11):3146. https://doi.org/10.3390/cancers12113146	有
Romei C, Casella F, Tacito A, et al. New insights in the molecular signature of advanced medullary thyroid cancer: evidence of a bad outcome of cases with double *RET* mutations. *J Med Genet*. 2016;53(11):729-34. https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2016-103833	有
Roskoski R Jr, Sadeghi-Nejad A. Role of RET protein-tyrosine kinase inhibitors in the treatment RET-driven thyroid and lung cancers. *Pharmacol Res*. 2018;128:1-17. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.12.021	有
Samuel WA Jr. Advances in the management of MEN2: from improved surgical and medical treatment to novel kinase inhibitors. *Endocr Relat Cancer.* 2018;25(2):T1-T13. https://doi.org/10.1530/ERC-17-0325	有
Santoro M, Moccia M, Federico G, Carlomagno F. RET gene fusions in malignancies of the thyroid and other tissues. *Genes (Basel)*. 2020;11(4):424. https://doi.org/10.3390/genes11040424	有
Shankar A, Kurzawinski T, Ross E, et al. Treatment outcome with a selective *RET* tyrosine kinase inhibitor selpercatinib in children with multiple endocrine neoplasia type 2 and advanced medullary thyroid carcinoma. *Eur J Cancer*. 2021;158:38-46. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.09.012	有
Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(14):2311-9. https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.1193	有
Starenki D, Park JI. Pediatric medullary thyroid carcinoma. *J Pediatr Oncol*. 2015;3(2):29-37. https://doi.org/10.14205/2309-3021.2015.03.02.1	有
Steen EA, Basilaia M, Kim W, et al. Targeting the RET tyrosine kinase in neuroblastoma: A review and application of a novel selective drug design strategy. *Biochem Pharmacol*. 2023;216:115751. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115751	有
Stefan AI, Piciu A, Mester A, et al. Pediatric thyroid cancer in Europe: an overdiagnosed condition? a literature review. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(2):112. https://doi.org/10.3390/diagnostics10020112	有

参考文献	文献添付の有無
Stransky N, Cerami E, Schalm S, et al. The landscape of kinase fusions in cancer. *Nat Commun*. 2014;5:4846. https://doi.org/10.1038/ncomms5846	有
Su X, He C, Ma J, et al. RET/PTC rearrangements are associated with elevated postoperative TSH levels and multifocal lesions in papillary thyroid cancer without concomitant thyroid benign disease. *PLoS One*. 2016;11(11):e0165596. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165596	有
Subbiah V, Velcheti V, Tuch BB, et al. Selective RET kinase inhibition for patients with *RET*-altered cancers. *Ann Oncol*. 2018;29(8):1869-76. https://doi.org/10.1093/annonc/mdy137	有
Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat Med*. 2012;18(3):378-381. https://doi.org/10.1038/nm.2658	有
Tone Y, Matsui M, Park A, et al. A Case of Stevens-Johnson Syndrome Induced by Selpercatinib. *J Dermatol*. 2025;52(6):1066-9. https://doi.org/10.1111/1346-8138.17749	有
Tong J, Ruan M, Jin Y, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma: a clinician's perspective. *Eur Thyroid J*. 2022;11(2):e220021. https://doi.org/10.1530/ETJ-22-0021	有
Zhang J, Xu S. High aggressiveness of papillary thyroid cancer: from clinical evidence to regulatory cellular networks. *Cell Death Discov*. 2024;10(1):378. https://doi.org/10.1038/s41420-024-02157-2	有
Zhao Z, Yin XD, Zhang XH, et al. Comparison of pediatric and adult medullary thyroid carcinoma based on SEER program. *Sci Rep*. 2020;10(1):13310. https://doi.org/10.1038/s41598-020-70439-7	有
[AACR] American Association for Cancer Research. AACR Project GENIE cBioPortal for Cancer Genomics. Available at: https://genie.cbioportal.org/. Accessed August 21, 2025.	無
カプレルサ錠[電子添文]. サノフィ株式会社; 2024; 2. Available at: https://pins.japic.or.jp/pdf/newPINS/00065941.pdf. Accessed September 17, 2025.	無
ネクサバール錠[電子添文]. バイエル薬品株式会社; 2025; 6. Available at: https://pins.japic.or.jp/pdf/newPINS/00054545.pdf. Accessed September 17, 2025.	無
レットヴィモカプセル[電子添文]. 日本イーライリリー株式会社; 2025; 7. Available at: https://pins.japic.or.jp/pdf/newPINS/00070108.pdf. Accessed September 17, 2025.	無
レンビマカプセル[電子添文]. エーザイ株式会社; 2025; 6. Available at: https://pins.japic.or.jp/pdf/newPINS/00065427.pdf. Accessed September 17, 2025.	無
加藤 良平，赤石 純子，杉野 公則　他. 小児・若年者甲状腺癌の病理学的特徴. 内分泌外会誌. 2021;38(3):168-74.	有
国立がん研究センター. がん情報サービス. 小児がんの患者数（がん統計）. Available at: https://ganjoho.jp/public/life_stage/child/patients.html. Accessed September 17, 2025.	無
日本レックリングハウゼン病学会，叢状神経線維腫-悪性末梢神経鞘腫瘍診療ガイドライン作成委員会. 叢状神経線維腫-悪性末梢神経鞘腫瘍 診療ガイドライン. 2024.	無
日本小児血液･がん学会. 疾患登録集計結果. Available at: https://www.jspho.org/disease_record.html. Accessed September 17, 2025.	無
日本整形外科学会，日本整形外科学会診療ガイドライン委員会，軟部腫瘍診療ガイドライン策定委員会. 軟部腫瘍診療ガイドライン 2020 改訂第 3 版. Available at: https://minds.jcqhc.or.jp/common/wp-content/plugins/pdfjs-viewer-shortcode/pdfjs/web/viewer.php?file=https://minds.jcqhc.or.jp/common/summary/pdf/c00588.pdf&dButton=false&pButton=false&oButton=false&sButton=true#zoom=auto&pagemode=none&_wpnonce=3b871a512b. Accessed September 17, 2025.	無
日本頭頸部癌学会. 頭頸部癌診療ガイドライン 2022 年版. 2022. Available at: http://www.jshnc.umin.ne.jp/guideline.html. Accessed September 17, 2025.	無

参考文献	文献添付の有無
日本内分泌外科学会，甲状腺腫瘍診療ガイドライン作成委員会. 甲状腺腫瘍診療ガイドライン 2024. 2024. Available at: https://jaes.umin.jp/info/files/guideline2024.pdf. Accessed September 17, 2025.	無