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

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 2
2.7.1.1　背景及び概観 2
2.7.1.1.1　製剤開発過程概観 3
2.7.1.1.1.1　臨床試験に使用した製剤 4
2.7.1.1.1.1.1　C1 カプセル剤（市販カプセルと同一処方） 4
2.7.1.1.1.1.2　PFOS／懸濁液製剤 4
2.7.1.1.1.1.3　RTU 経口懸濁液 5
2.7.1.1.2　生物製剤学試験の方法と根拠 5
2.7.1.1.3　分析法の概観 6
2.7.1.1.4　In vitro 及び in vivo での製剤特性の概観 7
2.7.1.1.4.1　In Vitro での製剤特性 7
2.7.1.1.4.2　In Vivo での製剤特性 7
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 7
2.7.1.2.1　J2G-MC-JZJU 試験 8
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 9

略語一覧

略語	定義
$AUC_{0-\infty}$	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）
AUC_{0-t}	0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積（area under the plasma concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration）
BID	1 日 2 回（twice daily）
C1D8	サイクル 1、Day 8（Cycle 1 Day 8）
C3D1	サイクル 3、Day 1（Cycle 3 Day 1）
CI	信頼区間（confidence interval）
C_{max}	最高血漿中濃度（maximum observed plasma drug concentration）
CSR	治験総括報告書（clinical study report）
EMA	欧州医薬品庁（European Medicines Agency）
FDA	米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）
PFOS	経口懸濁液用粉末（powder for oral suspension）
PIP	paediatric investigation plan
PK	薬物動態（Pharmacokinetics）
RBA	相対的バイオアベイラビリティ（relative bioavailability）
RET	rearranged during transfection
RTU	ready to use
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間（time to maximum observed plasma drug concentration）

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
JZJZ	J2G-MC-JZJZ	剤形追加申請資料
JZPB	J2G-MC-JZPB	5.3.3.4.2 項

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

セルペルカチニブ

セルペルカチニブ（LY3527723）は、受容体型チロシンキナーゼである RET を選択的に阻害するように設計された、アデノシン三リン酸に競合性の経口投与可能な低分子チロシンキナーゼ阻害剤である。2017 年から臨床開発が進められており、中枢神経系病変に対しても有効性が示されている。セルペルカチニブは、pH 依存性の溶解性を示し、低 pH ではやや溶けにくく、中性及び高 pH ではほとんど溶けない。セルペルカチニブは膜透過性が高く、一度溶解すると、消化管から速やかに吸収される。セルペルカチニブをがん患者に投与したとき、最大 240 mg BID までの用量範囲で、用量比例性をわずかに上回る薬物動態を示した。

セルペルカチニブは、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

本申請により、適応を 2 歳以上の小児患者に拡大する予定である（第 2.5.1.1 項）。

40 mg 及び 80 mg カプセル剤（既承認初回申請資料で提出済み）に加えて、即放性フィルムコーティング錠を 40 mg、80 mg、[redacted] mg、[redacted] mg の含量で開発した（国内では 40 mg 及び 80 mg 錠は、剤形追加に係る承認申請［以下、剤形追加申請］で承認済み）。

なお、本錠剤は、EU では 2023 年 4 月に合意済みの PIP（EMEA-0002544-PIP01-18-M02）に基づき、小児用製剤として適切とされている。

セルペルカチニブ製剤開発プログラムの新たな情報

上述のカプセル剤及び錠剤に加えて、小児での開発を支援するために 2 つの新たな製剤を評価した。

- PFOS 製剤（投与時は 20 mg/mL 懸濁液として投与）は、小児試験でのカプセル剤の服用が困難な被験者を支援する目的で開発され、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、小児試験に導入されなかった。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。この結果、EU では PIP の修正申請を行い、当初計画されていた年齢に適した製剤を錠剤へ変更した（EMEA-0002544-PIP01-18-M02、2023 年 4 月）。

本概要には、PFOS 製剤及び RTU 経口懸濁液の生物薬剤学試験 1 試験のデータを示した。

- J2G-MC-JZJU 試験（以下、JZJU 試験）は、健康成人被験者を対象とした RBA 試験であり、3 種類のセルペルカチニブ製剤を評価した。RTU 経口懸濁液（原薬濃度 20 mg/mL）及び PFOS 製剤（20 mg/mL に調製）を 20 mg カプセル剤（原薬濃度 [redacted]%）と比較した。

生物薬剤学試験の主要な結果を以下に示す。

- RTU 経口懸濁液（原薬濃度 20 mg/mL）又は PFOS 製剤（20 mg/mL に調製）を、20 mg カプセル剤（原薬濃度 ■%）と比較した結果、セルペルカチニブの $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、及び C_{max} の幾何平均値比の 90% CI がいずれも 1 を含んでおり、統計学的に有意な差は認められなかった。幾何最小二乗平均値の比の 90% CI は、生物学的同等性の判定基準である 80%～125%の範囲内であり、RTU 経口懸濁液及び PFOS 製剤は 20 mg カプセル剤に対して生物学的同等性の判定基準を満たした。

小児を対象とした LOXO-RET-18036 試験（LIBRETTO-121、J2G-OX-JZJJ、以下 18036 試験）でのセルペルカチニブ製剤

18036 試験では、セルペルカチニブは PFOS 製剤（20 mg/mL に調製）、カプセル剤（含量 20、40 及び 80 mg、C1 カプセル剤）、又は錠剤（含量 40 及び 160 mg）として投与した。

小児被験者にカプセル剤又は PFOS 製剤を投与した場合の定常状態での曝露量は同程度であった。

サイクル 3 以降の錠剤投与 5 例の定常状態 PK データでは、小児被験者の錠剤投与時の定常状態での曝露量は、カプセル剤投与被験者の定常状態（C1D8 及び C3D1）での曝露範囲内に収まっていた（18036 試験 CSR Figure JZJJ.5.7）。しかし、錠剤投与例が限られているため、データのさらなる解釈には限界があることに留意する必要がある。

小児開発で使用した製剤

18036 試験で使用した PFOS 製剤とカプセル剤は、RBA 試験である JZJU 試験で生物学的同等性の基準を満たした。錠剤は 18036 試験でも一部の被験者に使用された。この錠剤は、剤形追加申請資料で示したとおり、J2G-MC-JZJZ 試験（以下、JZJZ 試験）でカプセル剤（C1 カプセル剤）と生物学的同等性の判定基準を満たした。したがって、現行市販製剤（カプセル剤及び錠剤）は小児適応で使用可能であると判断している。

2.7.1.1.1 製剤開発過程概観

以下に示すセルペルカチニブの複数の製剤が開発され、小児を対象とする開発プログラムで使用された。

- C1 カプセル剤（原薬濃度 ■%）
- 錠剤（T1 錠剤）
- PFOS 製剤

RTU 経口懸濁液も開発されたが、小児試験の 18036 試験では導入されなかった。

C1 カプセル剤

C1 カプセル剤は、既承認初回申請資料に原薬濃度 ■%カプセル剤として示している。本項では、原薬濃度 ■%カプセル剤を C1 カプセル剤と記載する。

錠剤（T1 錠剤）

錠剤は、患者への投与の利便性向上を目的に開発された。錠剤の開発経緯及び臨床試験での使用に関する情報は、承認済みの剤形追加申請資料を参照のこと。

PFOS 製剤

PFOS 製剤は、小児試験での固形の経口製剤の服用が困難な被験者を支援する目的で開発された。この製剤の使用は臨床試験での使用に限定されており、市販を目的としたものではなかった。

RTU 経口懸濁液

セルペルカチニブ濃度 20 mg/mL の RTU 経口懸濁液は、臨床試験でカプセル剤の服用が困難な被験者を支援する目的で開発され、市販化も計画されていた。RTU 経口懸濁液は、生物薬剤学試験である JZJU 試験で評価され、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が比較された。最終的に、RTU 経口懸濁液の開発は製剤の安定性の課題及び臨床試験での利用が限定的であったことから中止された。

2.7.1.1.1.1　臨床試験に使用した製剤

JZJU 試験で使用した製剤の概要を表 2.7.1.1-1 に示す。

表 2.7.1.1-1　JZJU 試験で使用した臨床試験用製剤

Package Lot Number	Dose Form Lot Number	Drug Substance Lot Number	Package	Item Description and Strength	Formulation Process Number
[redacted]	[redacted]	[redacted]	Bottle	Capsule, 20 mg	C1
[redacted]	[redacted]	[redacted]	Bottle	Powder for Oral Suspension, 1.4 g	PFOS
[redacted]	[redacted]	[redacted]	Bottle	Oral Suspension, 20 mg/mL	RTU

Abbreviations: PFOS = powder for oral suspension; RTU = ready-to-use.

臨床試験で評価した製剤の組成について以下に示す。

2.7.1.1.1.1.1　C1 カプセル剤（市販カプセルと同一処方）

C1 カプセル剤に関する情報は、既承認初回申請資料の第 2.7.1 項を参照のこと。

2.7.1.1.1.1.2　PFOS／懸濁液製剤

PFOS 製剤は、原薬（粉砕又は未粉砕）がガラス瓶に充填され、発泡ライナー付きのチャイルドレジスタンスキャップで密封され、改ざん防止されている。試験実施機関にて [redacted] 及び [redacted]（[redacted]）を原薬の入ったガラス瓶に加え、20 mg/mL の懸濁液に調製した。懸濁液の構成成分を表 2.7.1.1-2 に示す。[redacted] 及び [redacted]

[redacted]の組成は、製造元の [redacted]（[redacted]）により商業的な機密情報とされている。

表 2.7.1.1-2　調製後の PFOS 製剤の組成

Component	Quantity for Reconstitution/Bottle	
Selpercatinib	5.0 g	1.4 g
[redacted]	125 mL	35 mL
[redacted]	125 mL	35 mL

Abbreviation: [redacted].

2.7.1.1.1.3　RTU 経口懸濁液

セルペルカチニブ濃度 20 mg/mL の RTU 経口懸濁液も開発された。RTU 経口懸濁液の組成を表 2.7.1.1-3 に示す。

表 2.7.1.1-3　セルペルカチニブ RTU 経口懸濁液（原薬濃度 20 mg/mL）の組成

Ingredient	Quantity[a] (mg/mL)	Function	Reference to Standards
Active Ingredient			
Selpercatinib (LY3527723)[b]	20.00	Active	In-house
Other Ingredients[c]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Purified Water	q.s. 1 mL	Vehicle	USP/NF

Abbreviation: FEMA = Flavor and Extract Manufacture Association of the United States; GRAS = Generally Recognized as Safe; q.s. = quantum satis; USP/NF = United States Pharmacopoeia National Formulary.

a Quantities are calculated based on a density of 1 g/mL.

b If necessary, the amount of drug substance may be adjusted to take into account the Assay of the drug substance.

c A reasonable variation of ± 10% is allowed for each excipient unless otherwise stated.

d Additional quantities of [redacted] may be added to adjust the pH and the quantity of final q.s. purified water adjusted accordingly.

e [redacted] is a [redacted]. All ingredients contained in this product are approved for use in a regulation of the US FDA or are listed as being generally recognized as safe on the FEMA GRAS list.

2.7.1.1.2　生物製剤学試験の方法と根拠

JZJU 試験では、セルペルカチニブの市販カプセルと同じ処方の C1 カプセル剤、PFOS 製剤、RTU 経口懸濁液の相対的バイオアベイラビリティを評価した。

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、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。また、RTU 経口懸濁液の開発は実現可能性及び安定性の課題により最終的に中止された（EMEA-0002544-PIP01-18-M02、2023 年 4 月）。

JZJU 試験に加え、18036 試験（18036 試験 CSR Section 5.3.3）で得られたデータからも、異なる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。

- 18036 試験で C1 カプセル剤又は PFOS 製剤（20 mg/mL に調製）を小児患者に投与した場合の定常状態での曝露量は同程度であった
- JZJU 試験及び 18036 試験で使用した C1 カプセル剤は、承認済みの剤形追加申請資料で示されているとおり、JZJZ 試験で錠剤と生物学的同等性の判定基準を満たした

上記の結果を考慮し、現行の市販カプセル剤及び錠剤を、小児用製剤として使用する予定である。

2.7.1.1.3 分析法の概観

セルペルカチニブのヒト血漿中濃度測定に用いた生体試料中濃度分析法の概要を表 2.7.1.1-4 に示す。

- 18036 試験では、分析法 TM17-410 を用いてヒト血漿中のセルペルカチニブ濃度を測定した。分析法 TM17-410 は分析法バリデーション報告書 AV17-LOXO292-01 に示され、20[redacted] 年 [redacted] 月にバリデートされた。この方法は、これまでに成人被験者を対象とした複数の試験で血漿中セルペルカチニブ濃度測定に用いられている。
- JZJU 試験では、分析法 TM19-544 を用いてヒト血漿中のセルペルカチニブ濃度を測定した。分析法 TM19-544 は分析法バリデーション報告書 AV19-LY3527723-01 に示され、20[redacted] 年 [redacted] 月にバリデートされた。
- 分析法 TM19-544 は、バリデートされた定量範囲を除き、分析法 TM17-410 とほぼ同一である。
  - 分析法 TM17-410 のセルペルカチニブの定量範囲は 1.00～1000 ng/mL
  - 分析法 TM19-544 のセルペルカチニブの定量範囲は 10.0～10000 ng/mL
- 両分析法は、バリデーション実施時点の生物学的分析法バリデーションのガイダンス（EMA 2011、FDA 2018、EMA 2019）に準拠してバリデートされた。

生体試料分析法の詳細は、承認済みの剤形追加申請資料の第 2.7.1.4 項に記載されている。

表 2.7.1.1-4　セルペルカチニブのヒト血漿中アッセイの概要

Methodology	**LC-MS/MS**
Method number, validation report number	Method TM17-410, report AV17-LOXO292-01 Method TM19-544, report AV19-LY3527723-01
Laboratory name (city, state, country)	[redacted]. ([redacted] USA)
Biological matrix, anticoagulant	Human plasma, K_2EDTA
Internal standard	LOXO-292-D_6
Extraction method	Acetonitrile precipitation
Validated assay range	1.00 to 1000 ng/mL (Method TM17-410) 10.0 to 10000 ng/mL (Method TM19-544)

Abbreviations: K_2EDTA = potassium ethylenediaminetetraacetic acid; LC-MS/MS = liquid chromatography-mass spectrometry/mass spectrometry.

2.7.1.1.4　In vitro 及び in vivo での製剤特性の概観

2.7.1.1.4.1　In Vitro での製剤特性

In vitro 評価に関する詳細は以下に示した。

- カプセル剤は既承認初回申請資料の第 2.7.1 項
- 錠剤は剤形追加申請資料の第 2.7.1 項

2.7.1.1.4.2　In Vivo での製剤特性

JZJU 試験は、健康成人被験者を対象とし、RTU 経口懸濁液（原薬濃度 20 mg/mL）及び PFOS 製剤（20 mg/mL に調製）と 20 mg カプセル剤（C1 カプセル剤）を比較する RBA 試験であった。本試験では、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、及び C_{max} に基づき、RTU 経口懸濁液及び PFOS 製剤がカプセル剤に対して、生物学的同等性の基準を満たしたことが示された（第 2.7.1.2.1 項参照）。

JZJZ 試験は、健康成人被験者を対象とし、160 mg 錠× 1 と市販 80 mg カプセル× 2 の生物学的同等性を評価することを目的に実施した。AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、及び C_{max} に基づき、錠剤はカプセル剤と生物学的同等性の判定基準を満たし、幾何平均値の比の 94.12% CI はいずれも 80%～125%の範囲に収まっていた。

18036 試験では、小児被験者に C1 カプセル剤又は PFOS 製剤（20 mg/mL に調製）を投与した場合の定常状態での曝露量は同程度であった。サイクル 3 以降の錠剤投与 5 例の定常状態 PK データでは、小児被験者の錠剤投与時の定常状態での曝露量は、カプセル剤投与被験者の定常状態（C1D8 及び C3D1）での曝露範囲内に収まっていた（18036 試験 CSR Figure JZJJ.5.7）。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

本申請での生物薬剤学試験の一覧を表 2.7.1.2-1 に示す。

表 2.7.1.2-1 生物薬剤学試験一覧

Study Identifier	Study Description	Treatments (Dose, Dosage Form, Route)	Number of Participants	Key Conclusion
J2G-MC-JZJU	Phase 1 open-label, randomized, 3-formulation, 3-period, crossover study in healthy adult participants.	On Days 1, 8, and 15, participants received single doses of selpercatinib, as per the randomization scheme, either as 1 ml RTU oral 20-mg suspension formulation 1 ml PFOS 20-mg/mL formulation or 1×20-mg oral capsule formulation;	Enrolled : 42 Completed : 38	RTU suspension and PFOS formulations were BE to the capsule.

Abbreviations: BE = bioequivalent; PFOS = powder for oral suspension; RTU = ready-to-use.

2.7.1.2.1 J2G-MC-JZJU 試験

JZJU 試験：小児使用を目的としたセルペルカチニブ 3 製剤の相対的バイオアベイラビリティを評価するための非盲検、無作為化試験

試験デザイン

JZJU 試験は、第 1 相、単一施設、非盲検、無作為化、3 製剤、3 期、クロスオーバー試験であり、健康成人男女を対象に、RTU 経口懸濁液（原薬濃度 20 mg/mL）、PFOS 製剤（20 mg/mL に調製）、及び 20 mg カプセル剤（C1 カプセル剤）を比較した。Day 1 に、被験者は 3 つの投与シーケンスのいずれかに無作為に割り付けられ、Day 1、8、及び 15 に、10 時間以上の絶食後、無作為化シーケンスに従って、RTU 経口懸濁液（原薬濃度 20 mg/mL）、PFOS 20 mg/mL 製剤、又は 20 mg カプセル剤のいずれかを単回投与した。

PK 結果

RTU 経口懸濁液（原薬濃度 20 mg/mL）又は PFOS 製剤（20 mg/mL に調製）の投与後と 20 mg カプセル剤投与後を比較したとき、セルペルカチニブの $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、及び C_{max} は、幾何最小二乗平均値の比の 90% CI はいずれも 1 を含んでおり、統計学的に有意な差は認められなかった。

Wilcoxon の符号付き順位検定では、RTU 経口懸濁液投与後のセルペルカチニブの t_{max} はカプセル剤投与後と比較して統計学的に有意な差は認められなかった。PFOS 製剤投与後のセルペルカチニブ t_{max} の中央値では、カプセル剤投与後と比較して統計学的に有意な差が認められたが（p=0.0142）、いずれの製剤でも t_{max} の中央値は 1.50 時間であった。個々の被験者の t_{max} の範囲は、カプセル剤では約 24 時間であった 2 例を除いて、1.00～8.00 時間であり、PFOS 製剤では 1.00～3.5 時間であった。

セルペルカチニブの終末半減期の幾何平均値は、カプセル剤、RTU 経口懸濁液、及び PFOS 製剤間で同程度であった。

RTU 経口懸濁液又は PFOS 製剤投与後のカプセル剤投与後と比較したセルペルカチニブの追加解析の PK パラメータでは、t_{max} が 24 時間に遅延した 2 例を除外した。追加の統計解析では、t_{max}

の中央値には統計学的に有意な差は認められなかった。PFOS 製剤投与後とカプセル剤投与後の t_{max} の差の 90% CI は 0 を含み、p 値は 0.0503 であった。

セルペルカチニブの個体間変動の推定値は、すべての製剤で AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$は中程度であり、27%～37%の範囲であった。C_{max} の個体変動は、RTU 経口懸濁液及び PFOS 製剤で中程度（範囲：37%～40%）であったが、カプセル剤では個体間変動は 64%と大きかった。

詳細は JZJU 試験 CSR を参照のこと。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

JZJU 試験

RBA 試験である JZJU 試験では、健康成人被験者を対象にセルペルカチニブの RTU 経口懸濁液（原薬濃度 20 mg/mL）、PFOS 製剤（20 mg/mL に調製）、及び 20 mg カプセル剤（C1 カプセル剤）の 3 種類の製剤を投与して比較した。その結果、RTU 経口懸濁液及び PFOS 製剤は 20 mg カプセル剤に対して生物学的同等性の判定基準を満たした。

- セルペルカチニブの C_{max} の幾何平均値は、カプセル剤で 176 ng/mL、RTU 経口懸濁液で 174 ng/mL、PFOS 製剤で 180 ng/mL であった。RTU 経口懸濁液のカプセル剤に対する C_{max} 比は 1.00（90% CI：0.937、1.08）、PFOS 製剤のカプセル剤に対する C_{max} 比は 1.04（90% CI：0.968、1.11）であった。
- セルペルカチニブの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値は、カプセル剤で 2540 ng· h/mL、RTU 経口懸濁液で 2410 ng· h/mL、PFOS 製剤で 2490 ng· h/mL であった。RTU 経口懸濁液のカプセル剤に対する $AUC_{0-\infty}$比は 0.989（90% CI：0.953、1.03）、PFOS 製剤のカプセル剤に対する $AUC_{0-\infty}$比は 1.02（90% CI：0.982、1.06）であった。

全体として、RTU 経口懸濁液（原薬濃度 20 mg/mL）又は PFOS 製剤（20 mg/mL に調製）投与後のセルペルカチニブの $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、及び C_{max} では、20 mg カプセル剤投与後と比較して統計学的に有意な差は認められなかった。PFOS 製剤投与後のセルペルカチニブの t_{max} の中央値では、カプセル剤投与後と比較して統計学的に有意な差が認められたが（p=0.0142）、いずれの製剤も t_{max} の中央値は 1.50 時間であった。RTU 経口懸濁液投与後のセルペルカチニブ t_{max} の中央値ではカプセル剤投与後と比較して統計学的に有意な差は認められなかった。

セルペルカチニブの PK パラメータの要約及び PK パラメータの統計解析結果は、表 2.7.6.2-1 及び表 2.7.6.2-2 に示す。

JZJZ 試験

JZJZ 試験は、セルペルカチニブ 160 mg 錠剤（試験製剤）単回投与と市販カプセル剤（参照製剤）との生物学的同等性を評価した試験であり、既承認の剤形追加申請資料として提出済みである。セルペルカチニブ 160 mg 錠剤は、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、及び C_{max} に基づき、市販カプセル剤（80 mg カプセル× 2）と生物学的同等性の判定基準を満たし、幾何平均値の比の 94.12% CI は 80%～125%の範囲内であった。

セルペルカチニブを 160 mg 錠× 1 で投与した場合と 80 mg カプセル× 2 で投与した場合で t_{max} に違いは認められなかった。詳細は、剤形追加申請資料の JZJZ 試験 CSR を参照のこと。

18036 試験

18036 試験では、セルペルカチニブの PFOS 製剤（20 mg/mL に調製）、カプセル剤（含量 20、40 及び 80 mg、C1 カプセル剤）、及び錠剤（含量 40 及び 160 mg）を投与した。

セルペルカチニブを 92 mg/m^2 BID で投与した小児被験者の定常状態 C1D8 での曝露量は、カプセル剤投与と PFOS 製剤投与で同程度であった（表 2.7.6.5-1）。

サイクル 3 以降に錠剤を投与した 5 例の小児被験者での定常状態での曝露量（C_{max} 及び C_{trough}）は、カプセル剤投与時の定常状態（C1D8 及び C3D1）の曝露量の範囲内であった（18036 試験 CSR Figure JZJJ.5.7）。この傾向は、それぞれ 12 歳未満の被験者（2 例）及び 12 歳以上の被験者（3 例）でも認められた（18036 試験 CSR Figure JZJJ.5.8 及び Figure JZJJ.5.9）。しかし、錠剤投与例が限られているため、データのさらなる解釈には限界があることに留意する必要がある。

結論として、PFOS 製剤とカプセル剤の曝露量が同程度であること、剤形追加申請で錠剤とカプセル剤の生物学的同等性が確認されていることから、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。

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

2.7.2　臨床薬理試験

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.2　臨床薬理試験 2
2.7.2.1　背景及び概観 2
2.7.2.1.1　臨床薬理開発プログラムからの結論 2
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 3
2.7.2.2.1　ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 3
2.7.2.2.2　臨床試験 3
2.7.2.2.2.1　セルペルカチニブの *RET* 遺伝子異常を有する進行性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第 1/2 相試験（18036 試験） 3
2.7.2.2.2.1.1　試験の目的 3
2.7.2.2.2.1.2　試験デザイン 3
2.7.2.2.2.1.3　薬物動態の結果 4
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 6
2.7.2.3.1　小児での投与方法を支持するための母集団薬物動態モデリング及びシミュレーション 6
2.7.2.3.2　用法用量 9
2.7.2.3.3　セルペルカチニブの薬物動態に対する内因性因子の影響 11
2.7.2.3.4　セルペルカチニブの薬物動態に対する外因性因子の影響 11
2.7.2.4　特別な試験 12

略語一覧

略語	定義
$AUC_{0-\infty}$	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）
AUC_{0-24}	0 時間から 24 時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積（area under the plasma concentration versus time curve from time zero to 24 hours）
BCRP	乳癌耐性タンパク質（breast cancer resistance protein）
BID	1 日 2 回（twice daily）
BSA	体表面積（body surface area）
CL	クリアランス（clearance）
C_{max}	最高血漿中濃度（maximum observed plasma drug concentration）
CSR	治験総括報告書（clinical study report）
CV	変動係数（coefficient of variation）
CYP3A	チトクローム P450 3A（Cytochrome P450, family 3, subfamily A）
D1	ゼロ次吸収の持続時間（duration of zero-order absorption）
Ka	1 次吸収速度定数（first-order absorption rate constant）
P-gp	P-糖タンパク質（p-glycoprotein）
PK	薬物動態（pharmacokinetics）
Q	コンパートメント間クリアランス（inter-compartmental clearance）
RET	rearranged during transfection
RP2D	recommended phase 2 dose
V_c	中央コンパートメントの分布容積（volume of distribution for the central compartment）
VPC	視覚的事後予測性能評価（visual predictive check）
V_p	末梢コンパートメントの分布容積（経口投与後）（volume of distribution for peripheral compartment after oral administration）

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
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）、（甲状腺癌・甲状腺髄様癌）

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

セルペルカチニブ

セルペルカチニブ（LY3527723）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に設計された、RET 受容体型チロシンキナーゼに対して選択性の高い阻害作用を有する低分子の経口投与剤である。2017 年より臨床開発が進められており、中枢神経系病変に対しても有効性が示されている。セルペルカチニブの溶解度は pH 依存性であり、低い pH では溶解度が低く、中性から高い pH ではほとんど溶解しない。セルペルカチニブは膜透過性が高く、溶解後は速やかに消化管から吸収される。がん患者では、セルペルカチニブ 240 mg BID まで用量比例性をわずかに超える PK を示した。

セルペルカチニブの臨床薬理学的特性及び PK は、複数の in vitro 試験、完了済み及び進行中の臨床試験、母集団 PK のモデリング解析、並びに曝露-反応解析により、健康被験者及び成人患者を対象として広範に評価されている。これらの試験から得られたデータは、セルペルカチニブの *RET* 融合遺伝子陽性の固形腫瘍及び *RET* 遺伝子変異陽性の甲状腺髄様癌に対する承認を支持し、小児患者での開発に対する情報を提供している。

セルペルカチニブの小児臨床開発プログラム

小児臨床開発プログラムでは、活性化 *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患者を対象とした第 1/2 相試験、LOXO-RET-18036 試験（LIBRETTO-121、J2G-OX-JZJJ、以下 18036 試験）でセルペルカチニブの効果を検討した。18036 試験で得られた良好なデータから、*RET* 融合遺伝子陽性固形腫瘍（甲状腺癌を含む）及び *RET* 遺伝子変異陽性の甲状腺髄様癌を有する 2 歳以上の小児を対象にセルペルカチニブを使用することの妥当性が裏付けられた。

18036 試験は、小児被験者を対象とし、セルペルカチニブの安全性、PK、有効性、さらに小児被験者での用量制限毒性、最大耐量、又は RP2D を決定するための主要なデータを提供する試験である。本申請資料でのデータカットオフ日は 2024 年 11 月 8 日である。

本概要では、18036 試験のセルペルカチニブの PK 評価を含む臨床薬理学的知見を要約した。

セルペルカチニブの臨床薬理開発プログラム：トランスポーター基質との薬物相互作用

セルペルカチニブの薬物相互作用に関する詳細な情報は、既承認申請資料にて提出済みである。本申請では、新規臨床薬理試験として、BCRP 基質であるロスバスタチンとの薬物相互作用試験（J2G-MC-JZPB 試験［以下、JZPB 試験］）及び P-gp 基質であるダビガトランとの薬物相互作用試験（J2G-MC-JZJV 試験［以下、JZJV 試験］）の 2 試験の結果を追加報告する。

2.7.2.1.1　臨床薬理開発プログラムからの結論

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 は、ノンコンパートメント解析法を用いて評価し、定常状態での PK パラメータを成人と比較した。

18036 試験の第 1 相用量漸増パートは、92 mg/m^2 BID（最大 160 mg BID まで）が RP2D として選択された。小児被験者に 92 mg/m^2 BID（最大 160 mg BID まで）投与したときの定常状態の曝

露量は、成人患者に 160 mg BID 投与したときと同程度であった。これらの結果を 18036 試験 CSR Section 5.3 及び第 2.7.2.2.2.1.3 項に示す。

小児及び成人でのセルペルカチニブの PK は、LOXO-RET-17001 試験（LIBRETTO-001、J2G-OX-JZJA、以下 17001 試験）から得られたデータ（データカットオフ日：2023 年 1 月 13 日、成人患者を含む）及び 18036 試験の最終データを統合して、既存の母集団 PK モデルを更新し、評価した。更新後の最終モデルは、Final popPK report for selpercatinib paediatric posology 20[redacted]（第 5.3.3.5.1 項）及び第 2.7.2.3.1 項に示す。成人及び小児を対象とする更新後の最終モデルでは、体重、用量、及びアジア人種が重要な共変量であることが確認された。

更新された最終モデルを用いたシミュレーションの結果、2 歳以上の小児に対する BSA に基づく推奨投与レジメンが支持された。これらのシミュレーションにより、年齢や体重にかかわらず、小児被験者にこのレジメンで投与したとき、成人にセルペルカチニブ 160 mg BID で投与したとき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 歳以上の小児患者に対する BSA に基づく投与レジメンの妥当性が裏付けられた。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

セルペルカチニブは 13 の in vitro 試験で評価されている。これらの試験の詳細は既承認申請資料で提出済みであり、新たに報告すべき in vitro 試験の情報はない。

2.7.2.2.2 臨床試験

本申請には、小児を対象とした臨床試験として、*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にセルペルカチニブを評価した 18036 試験を含む。

上記の小児臨床試験に加えて、新規臨床薬理試験として JZJV 試験及び JZPB 試験の 2 試験を本申請資料に含めている。JZJV 試験の詳細を第 2.7.6.3 項及び第 5.3.3.4.1 項、JZPB 試験の詳細を第 2.7.6.4 項及び第 5.3.3.4.2 項に示す。

2.7.2.2.2.1 セルペルカチニブの *RET* 遺伝子異常を有する進行性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第 1/2 相試験（18036 試験）

2.7.2.2.2.1.1 試験の目的

第 1 相パート及び第 2 相パートの試験目的及び評価項目は、第 2.7.6.5.1 項を参照のこと。

2.7.2.2.2.1.2 試験デザイン

18036 試験は、活性化 *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患者を対象とした多施設共同、非盲検、第 1/2 相試験であった。BSA に基づく用量のセルペルカチニブを経口で BID 投与し、全コホートで安全性、有効性、及び PK の評価に従って、用量漸増することとした。治験実施計画書及び詳細な試験デザインについては、18036 試験治験実施計画書 Section 3 を参照のこと。

第 1 相用量漸増パート

本試験における開始用量は、成人で既に検討された 160 mg BID の用量に基づいて設定した。開始用量は、成人の RP2D である 160 mg BID と同程度の曝露量を得ることを目的としていた。BSA は Mosteller 法（Mosteller 1987）により以下の式で算出した。

$$\mathrm{BSA} = \sqrt{\frac{\text{身長（cm）} \times \text{体重（kg）}}{3600}}$$

本パートでの最大投与量は、BSA に基づく投与でも成人の推奨用量を上回らず、160 mg BID を超えなかった。

第 2 相用量拡大パート

第 2 相パートは RP2D が確認された後に登録を開始し、疾患特性に応じて 4 つのコホートのいずれかに患者を組み入れる計画であった。しかし、コホート 3（中枢神経系原発腫瘍）に被験者は組み入れられなかった。第 2 相パートは、RP2D である 92 mg/m^2 BID 投与の安全性及び有効性をより詳細に評価することを目的として実施された。

2.7.2.2.2.1.3 薬物動態の結果

18036 試験 CSR Section 5.3 に、小児の PK データ（データカットオフ日：2024 年 11 月 8 日）を示す。新たに得られた結果は以下のとおりである。

年齢別の 92 mg/m^2 BID 投与による小児被験者の曝露量

定常状態のサイクル 1、Day 8 で、92 mg/m^2 BID（最大 160 mg BID まで）の投与により、2 歳以上 12 歳未満の小児（9 例）及び 12 歳以上の小児（25 例）で曝露量範囲が大きく重なり、同程度の曝露量を示した（図 2.7.6.5-1）。

92 mg/m^2 BID 投与時の小児被験者の曝露量と 160 mg BID 投与時の成人被験者の曝露量

定常状態のサイクル 1、Day 8 で、92 mg/m^2 BID（最大 160 mg BID まで）の投与により、小児被験者は、がんの成人被験者に 160 mg BID を投与した場合と同程度の曝露量を示した（18036 試験 CSR Section 5.3.2）。

剤形別における 92 mg/m^2 BID 投与時の小児被験者での曝露量

定常状態のサイクル 1、Day 8 での 92 mg/m^2 BID でカプセル剤を投与した小児被験者の曝露量は、経口懸濁液用粉末を 92 mg/m^2 BID で投与した小児被験者での曝露量と同程度であった（第 2.7.1.3 項）。

がん種別の 92 mg/m² BID 投与時の小児被験者での曝露量

定常状態のサイクル 1、Day 8 での曝露量結果から、C_{max} 及び AUC_{0-24} はがん種別で重なっており（図 2.7.6.5-2）、小児被験者で観察されたセルペルカチニブの PK にがん種による明らかな影響は認められなかった。

日本人小児被験者での 92 mg/m² BID 投与時の曝露量

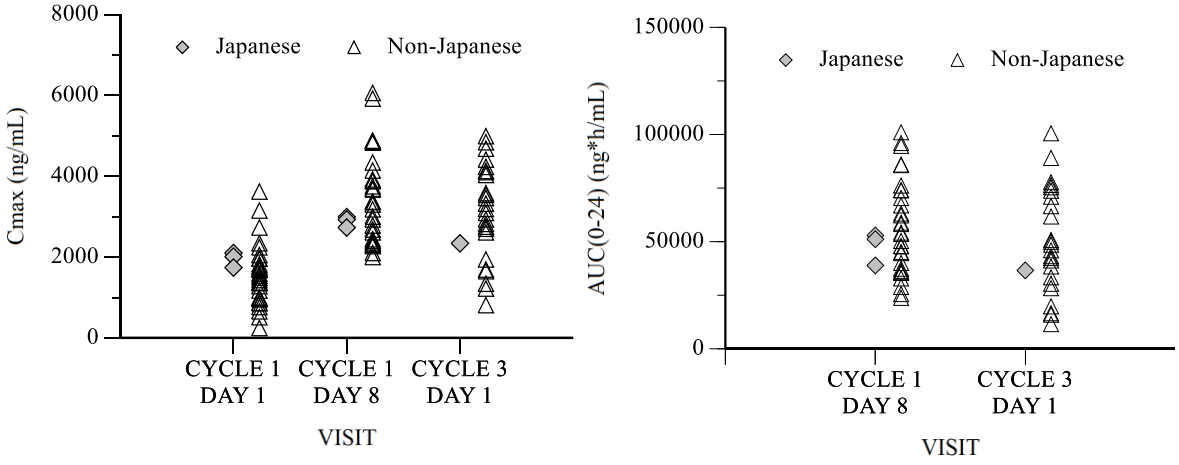
日本人小児被験者（N=3）における定常状態のサイクル 1、Day 8 での曝露量は、非日本人小児被験者（N=31）と同程度であった（表 2.7.2.2-1）。日本人小児被験者の C_{max} 及び AUC_{0-24} の値は、非日本人小児被験者の曝露量範囲内に含まれた（図 2.7.2.2-1）。これらの結果から、日本人と非日本人の小児被験者のセルペルカチニブの PK に、臨床上考慮すべき差がないことが示された。

表 2.7.2.2-1　小児被験者での 92 mg/m² BID 投与時のサイクル 1、Day 8 でのセルペルカチニブ曝露量の要約（18036 試験）

Geometric mean (CV%)	Japanese patients		Non-Japanese patients		Overall population	
	N		N		N	
C_{max} (ng/mL)	3	2880 (5)	31	3330 (32)	34	3290 (30)
t_{max} (h)[a]	3	2.17 (2.03-4.20)	31	2.00 (0.73-7.75)	34	2.00 (0.73-7.75)
AUC_{0-24} (ng*h/mL)	3	47200 (17)	30	52800 (42)	33	52200 (40)

Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours, calculated as 2 × AUC_{0-12}; BID = twice daily; C_{max} = maximum plasma concentration; CV% = percent coefficient of variation; N = number of patients; t_{max}= time to reach maximum plasma concentration.

a Median (minimum-maximum).



Abbreviations: AUC_{24} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours, calculated as 2 × AUC_{0-12}; C_{max} = maximum plasma concentration.

図 2.7.2.2-1.　日本人及び非日本人の小児被験者で観察された C_{max}（左図）及び AUC_{0-24}（右図）の比較（18036 試験）

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

セルペルカチニブの PK 並びに吸収、分布、代謝、及び排泄の特性に関する臨床薬理プログラムの要約は、既承認申請資料にて提出済みである。以下の要約には、小児の PK、用量、及び BCRP 基質であるロスバスタチン又は P-gp 基質であるダビガトランとの薬物相互作用に関する情報が含まれている。

2.7.2.3.1　小児での投与方法を支持するための母集団薬物動態モデリング及びシミュレーション

目的

母集団 PK モデリング及びシミュレーションの目的は以下のとおりである。

- 成人データ並びに小児被験者の中間データに基づいて既に開発されている母集団 PK モデルを、18036 試験の最終の小児データで更新すること。
- 更新された母集団 PK モデルで共変量解析を実施し、セルペルカチニブの PK 変動に影響を及ぼす因子を特定すること。
- 成人並びに小児被験者データに基づき更新されたセルペルカチニブの母集団 PK モデルを用いて、活性化 *RET* 遺伝子異常並びに進行性固形腫瘍、又は中枢神経系原発腫瘍を有する小児での推奨投与レジメンでセルペルカチニブを投与したときの、曝露量をシミュレーションすること。

解析対象集団

母集団 PK モデリング解析の集団には、PK 及び用量の情報が評価可能な以下 2 試験の被験者を含めた。

- 17001 試験（793 例）（データカットオフ日：2023 年 1 月 13 日）
- 18036 試験（36 例）（データカットオフ日：2024 年 11 月 8 日）

母集団 PK

小児並びに成人被験者のセルペルカチニブの最終母集団 PK モデルは、0 次及び 1 次吸収過程を伴う 2 コンパートメントモデルで記述することができた。個体間変動は、CL、V_c、K_a、及び D1 に組み込んだ。残差変動は、混合誤差を仮定した。本モデルには、体重の影響を考慮するためアロメトリックスケーリングを適用し、CL 及び Q ではアロメトリック指数を 0.75、V_c 及び V_p ではアロメトリック指数を 1 として体重をモデルに組み込んだ。また、本モデルには、CL に対する共変量として投与量を、経口投与時のバイオアベイラビリティに対する共変量としてアジア人種を含めた。Final popPK report for selpercatinib paediatric posology 20[redacted]（第 5.3.3.5 項）に結果を示す。

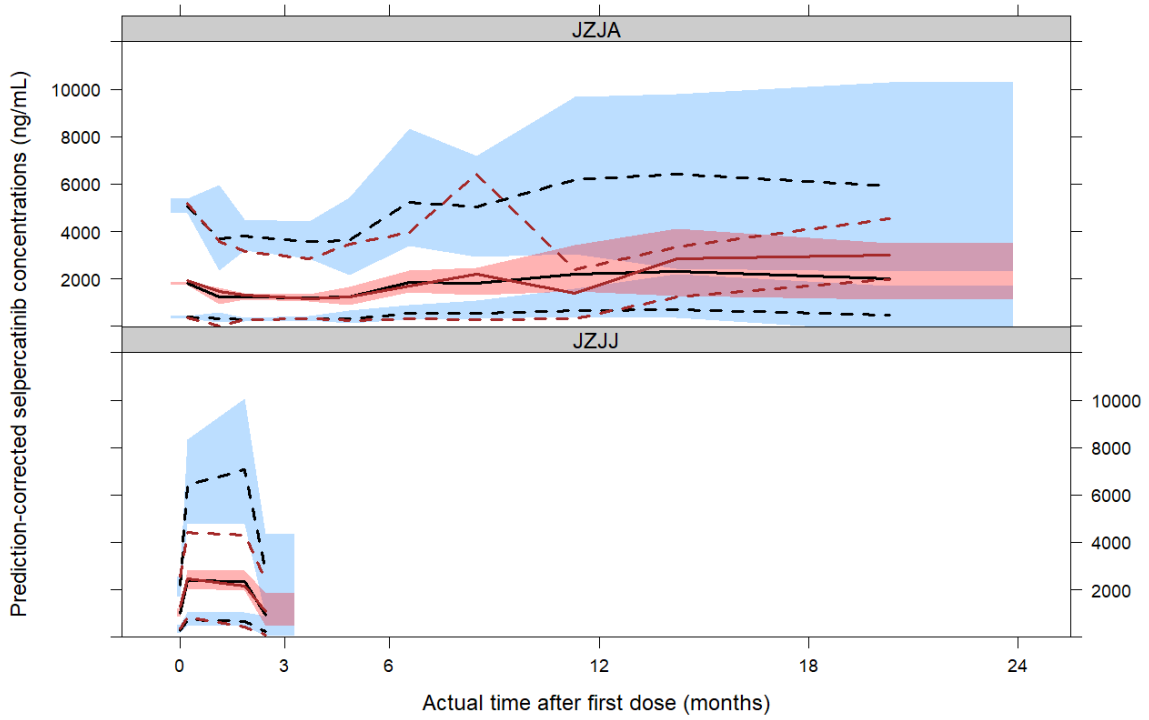
最終モデルから得られたパラメータ推定値を表 2.7.2.3-1、最終モデルの母集団予測値で補正した VPC を図 2.7.2.3-1 に示す。

表 2.7.2.3-1　母集団薬物動態最終モデルにおけるパラメータ推定値（NONMEM 及びノンパラメトリック・ブートストラップ法による）

Parameter	NONMEM estimate (95% CI)	Bootstrap median (95% CI)
CL (L/h)	6.06 (5.81/6.30)	6.04 (5.81/6.31)
Vc (L)	101 (88.7/114)	100 (80.3/114)
Vp (L)	90.7 (82.7/98.7)	91.3 (83.3/104)
Q (L/h)	29.2 (24.1/34.4)	29.3 (22.9/36.0)
ka (1/h)	1.50 (1.28/1.71)	1.47 (1.11/1.72)
D1(h)	1.10 (1.05/1.14)	1.08 (1.01/1.16)
Dose effect on CL	-43.9% (-54.7%/-30.5%)	-43.9% (-56.2%/-31.9%)
Asian race effect on F	18.2% (11.1%/25.6%)	17.8% (10.5%/25.2%)
IIV CL	48.6%	48.6 %
IIV Vc	65.8%	66.5 %
IIV ka	64.5%	62.6 %
IIV D1	56.0%	56.1 %
Additive RUV (mg/L)	62.8 (39.5/86.1)	63.1% (43.5%/96.8%)
Proportional RUV (fraction)	0.253 (0.231/0.274)	0.252% (0.226%/0.273%)

Abbreviations: CI = confidence interval; CL = clearance; D1 = absorption duration; F = bioavailability (fixed to 100% for non-Asian); IIV = inter-individual variability; ka = absorption rate constant; NONMEM = NONlinear Mixed Effects Modeling; Q = inter-compartmental clearance; RUV = residual unexplained variability; Vc = central volume; Vp = peripheral volume.

Covariate relationship as percentage change: bioavailability as Asian relative to non-Asian (reference), dose effect per mg dose difference relative to a dose of 160 mg.



The lines are 2.5th, 50th and 97.5th percentiles of the prediction-corrected observed data (red) and prediction-corrected simulated data (black). The shaded areas are the 95% confidence intervals for the 2.5th, 50th and 97.5th percentiles, respectively.

図 2.7.2.3-1.　母集団薬物動態最終モデルの母集団予測値で補正した VPC（試験別、実測値表示なし）

2.7.2.3.2 用法用量

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 歳以上の小児被験者に対して良好なベネフィット・リスクプロファイルを示した。

- セルペルカチニブ投与により小児被験者で高い有効性が示された（18036 試験 CSR Section 5.1）。
- 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（18036 試験 CSR Section 5.2）。

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 歳以上の小児患者に対しては、表 2.7.2.3-2 に示す用量が推奨される。

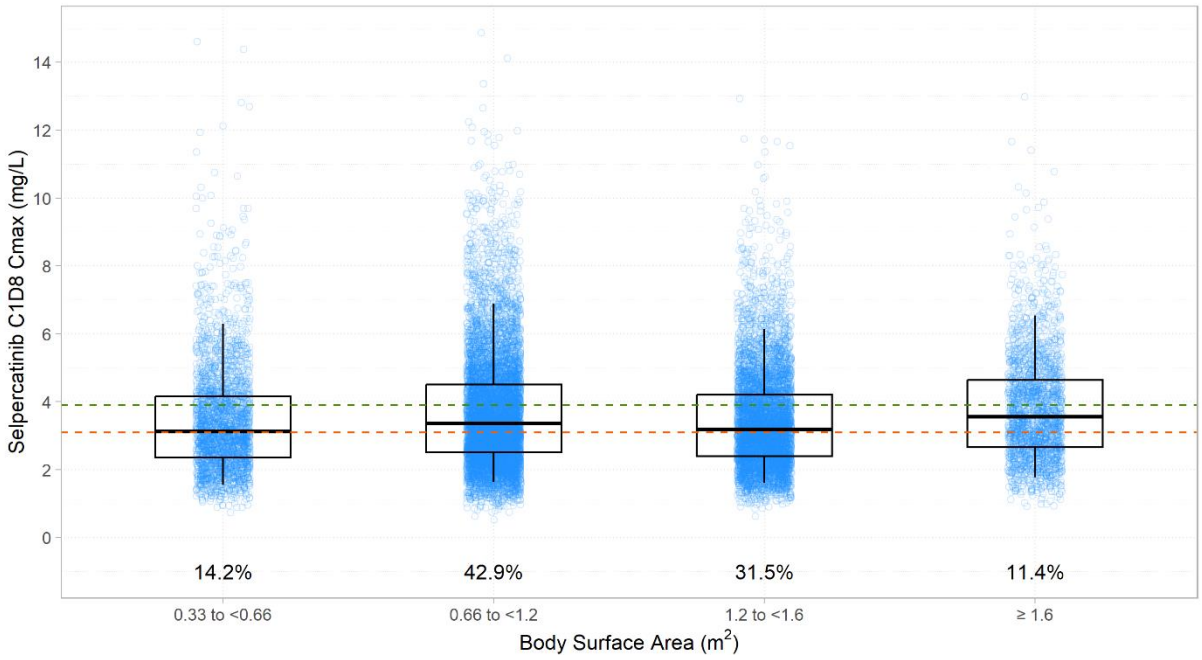
表 2.7.2.3-2 セルペルカチニブの推奨用量

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

シミュレーション

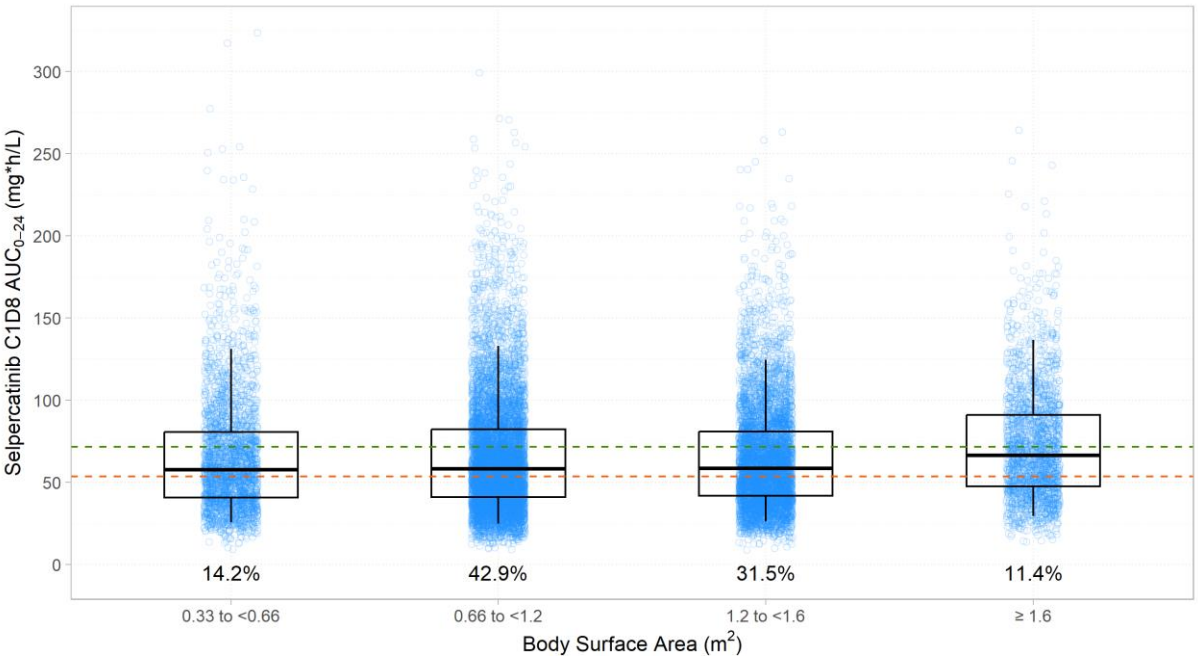
仮想集団及び母集団 PK モデルを用い、提案する BSA に基づく投与レジメン（表 2.7.2.3-2）でサイクル 1、Day 8 のセルペルカチニブの曝露量（C_{max}、AUC_{0-24}）をシミュレーションした。シミュレーションの結果、申請予定の BSA に基づく投与レジメンにより、日本人小児患者で、17001 試験の 160 mg BID 投与の成人の曝露量（C_{max} の幾何平均値［CV%］3.09 mg/L［51%］及び AUC_{0-24} の幾何平均値［CV%］53.6 mg*h/L［55%］）と同程度のセルペルカチニブ曝露量が得られることが示された（表 2.7.2.3-3、C_{max}：図 2.7.2.3-2、AUC_{0-24}：図 2.7.2.3-3）。



Abbreviations: C1D8 = Cycle 1 Day 8; C_{max} = maximum plasma concentration.

Boxes correspond to 25% and 75% percentiles, the horizontal line in the box corresponds to the median, and whiskers correspond to the 5% and 95% percentile. The blue circles are the individual simulated values. The dashed line shows the geometric mean value for adults from LIBRETTO-001 (calculated by NCA) for the Japanese (green) and global (orange) populations. The percentage is the number of subjects in each bin relative to the total number of subjects..

図 2.7.2.3-2.　2～17.5 歳の仮想日本人被験者に対するセルペルカチニブのサイクル 1、Day 8 での C_{max} シミュレーション値のボックスプロット



Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve over 24h (two dosing intervals); C1D8 = Cycle 1 Day 8.
Boxes correspond to 25% and 75% percentiles, the horizontal line in the box corresponds to the median, and whiskers correspond to the 5% and 95% percentile. The blue circles are the individual simulated values. The dashed line shows the geometric mean value for adults from LIBRETTO-001 (calculated by NCA) for the Japanese (green) and global (orange) populations. The percentage is the number of subjects in each bin relative to the total number of subjects.

図 2.7.2.3-3. 2～17.5 歳の仮想日本人被験者に対するセルペルカチニブのサイクル 1、Day 8 での AUC_{0-24} シミュレーション値のボックスプロット

表 2.7.2.3-3 2～17.5 歳の日本人仮想被験者を対象とした体表面積区分別に層別化したシミュレーションによる PK パラメータの要約

BSA (m^2)	0.33 to <0.66	0.66 to <1.2	1.2 to <1.6	≥ 1.6
C_{max} (mg/L)	3.12 [1.56/6.30]	3.36 [1.64/6.89]	3.19 [1.61/6.15]	3.55 [1.77/6.54]
AUC_{0-24} (mg*h/L)	57.7 [25.6/131]	58.3 [24.9/133]	58.6 [26.1/125]	66.4 [29.5/137]
C_{trough} (mg/L)	1.91 [0.618/4.90]	1.84 [0.557/4.75]	1.95 [0.652/4.56]	2.27 [0.795/5.01]

Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the concentration-time curve over 24h (two dosing intervals); BSA = body surface area; C_{max} = maximum plasma concentration; C_{trough} = drug concentration before next dose.
Values are shown as median [5^{th} to 95^{th} quantile]. Values were rounded to 3 significant digits.

2.7.2.3.3 セルペルカチニブの薬物動態に対する内因性因子の影響

セルペルカチニブの PK に及ぼす内因性因子（年齢、体重、民族など）の影響に関する情報は、既承認申請資料にて提出済みである。セルペルカチニブは CYP3A4 の中等度に感受性のある基質であり、その全身曝露量は CYP3A4 を介する代謝クリアランスに大きく依存する。年齢はセルペルカチニブ曝露量に影響を与える共変量とはされていないが、CYP3A4 の発達過程はセルペルカチニブの内因性代謝クリアランスに影響を及ぼす要因となり得る。

Salem らによる報告（Salem et al. 2014; 2015）では、肝 CYP3A4 は生後早期から増加し、約 0.6 歳で成人レベルに達することが示されている。したがって、CYP3A4 を介した代謝は、成人及び 2 歳超の小児では同程度であると考えられる。セルペルカチニブが薬物相互作用の対象となる場合、その薬物相互作用は成人及び 2 歳以上の小児で同様であると考えられる。

2.7.2.3.4 セルペルカチニブの薬物動態に対する外因性因子の影響

セルペルカチニブに関連する薬物相互作用の詳細な情報は既承認申請資料にて提出済みである。本申請資料では、BCRP 基質であるロスバスタチン（JZPB 試験）及び P-gp 基質であるダビガトラン（JZJV 試験）との薬物相互作用を評価した臨床薬理試験を 2 試験追加報告する。

健康被験者にロスバスタチンとセルペルカチニブ 160 mg 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（詳細は JZPB 試験 CSR 参照）。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。

健康被験者に食後条件下でダビガトラン（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（詳細は JZJV 試験 CSR 参照）。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。

2.7.2.4　特別な試験

該当なし

2.7.2.5　付録

該当なし

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

2.7.3　臨床的有効性

日本イーライリリー株式会社

目次

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

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

第 2.5.4.1 項に示した。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

第 2.5.4.2 項に示した。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　試験対象集団

第 2.5.4 項に示した。

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

18036 試験の主な有効性の結果は第 2.5.4.2 項から第 2.5.4.3 項に示した。

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

18036 試験の年齢及びがん種別の部分集団解析の結果は第 2.5.4.4.1 項に、日本人集団の結果は第 2.5.4.4.2 項に示した。

2.7.3.4　推奨用法･用量に関する臨床情報の解析

第 2.5.4.7 項に示した。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

該当なし

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

2.7.4　臨床的安全性

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.4　臨床的安全性 1
2.7.4.1　医薬品への曝露 1
2.7.4.2　有害事象 1
2.7.4.3　臨床検査値の評価 1
2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 1
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 1
2.7.4.6　市販後データ 1

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

第 2.5.5.1 項～第 2.5.5.2 項に示した

2.7.4.2　有害事象

第 2.5.5.3 項～第 2.5.5.10 項に示した。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

第 2.5.5.11 項に示した。

2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

第 2.5.5.12 項に示した

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

第 2.5.5.14 項に示した。

2.7.4.6　市販後データ

第 2.5.5.15 項に示した。

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

2.7.5　参考文献

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.5　参考文献..... 1

2.7.5　参考文献

(1) 2.7.1 で引用した文献

[EMA] European Medicines Agency. Guideline on bioanalytical method validation. EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev. 1 Corr. 2. July 21, 2011. Accessed May 21, 2025. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation_en.pdf

[EMA] European Medicines Agency. ICH guideline M10 on bioanalytical method validation - Step 2b. Draft version. EMA/CHMP/ICH/172948/2019. March 13, 2019. Accessed May 21, 2025. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-ich-guideline-m10-bioanalytical-method-validation-step-2b_en.pdf

[FDA] United States Food and Drug Administration. Bioanalytical method validation guidance for industry. May 2018. Accessed May 21, 2025. https://www.fda.gov/media/70858/download

(2) 2.7.2 で引用した文献

Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. N Engl J Med. 1987;317(17):1098. https://doi.org/10.1056/NEJM198710223171717

Salem F, Johnson TN, Abduljalil K, et al. A re-evaluation and validation of ontogeny functions for cytochrome P450 1A2 and 3A4 based on in vivo data. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(7):625-636. https://doi.org/10.1007/s40262-014-0140-7

Salem F, Johnson TN, Abduljalil K, et al. Erratum to: A re-evaluation and validation of ontogeny Functions for cytochrome P450 1A2 and 3A4 based on in vivo data. *Clin Pharmacokinet*. 2015;54(6):671. https://doi.org/10.1007/s40262-015-0284-0

(3) 2.7.3 で引用した文献

該当なし

(4) 2.7.4 で引用した文献

該当なし

(5) 2.7.6 で引用した文献

該当なし

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

2.7.6　個々の試験のまとめ

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.6　個々の試験のまとめ 1
2.7.6.1　臨床試験一覧 1
2.7.6.1.1　臨床薬理試験一覧 2
2.7.6.1.2　臨床試験一覧（有効性及び安全性） 3
2.7.6.2　J2D-MC-JZJU 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.1.2.1 項） 4
2.7.6.2.1　試験概要 4
2.7.6.2.2　試験成績 5
2.7.6.2.2.1　被験者背景 5
2.7.6.2.2.2　安全性 5
2.7.6.2.2.3　薬物動態 6
2.7.6.2.2.4　その他の結果 10
2.7.6.2.3　結論 10
2.7.6.3　J2G-MC-JZJV 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.4.1 項） 14
2.7.6.3.1　試験概要 14
2.7.6.3.2　試験成績 15
2.7.6.3.2.1　被験者背景 15
2.7.6.3.2.2　有効性 15
2.7.6.3.2.3　安全性 15
2.7.6.3.2.4　薬物動態 16
2.7.6.3.3　結論 21
2.7.6.4　J2G-MC-JZPB 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.4.2 項） 24
2.7.6.4.1　試験概要 24
2.7.6.4.2　試験成績 25
2.7.6.4.2.1　被験者背景 25
2.7.6.4.2.2　有効性 25
2.7.6.4.2.3　安全性 25
2.7.6.4.2.4　薬物動態 25
2.7.6.4.3　結論 31
2.7.6.5　LOXO-RET-18036（J2G-OX-JZJJ）試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.2.1 項） 34
2.7.6.5.1　試験概要 34
2.7.6.5.2　試験成績 39
2.7.6.5.2.1　被験者背景 39
2.7.6.5.2.2　有効性 40
2.7.6.5.2.3　安全性 40
2.7.6.5.2.3.1　治験薬の曝露状況 40
2.7.6.5.2.3.2　有害事象 41
2.7.6.5.2.3.3　死亡 41
2.7.6.5.2.3.4　重篤な有害事象 41
2.7.6.5.2.3.5　その他の重要な有害事象 41
2.7.6.5.2.3.6　臨床検査値 42
2.7.6.5.2.3.7　心電図 42
2.7.6.5.2.3.8　その他の安全性評価項目 42
2.7.6.5.2.4　薬物動態 43
2.7.6.5.3　結論 46

2.7.6　個々の試験のまとめ

2.7.6.1　臨床試験一覧

2.7.6.1.1　臨床薬理試験一覧

試験の種類（評価・参考資料）	試験番号	試験報告書の添付場所	主要目的	試験デザイン	治験薬（製剤の種類）投与量	被験者数	対象被験者	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
海外第 1 相試験（参考資料）	J2G-MC-JZJU	第 5.3.1.2.1 項	セルペルカチニブの RTU 経口懸濁液及び PFOS 製剤とカプセル剤を比較したときの相対的バイオアベイラビリティを評価する。	単一施設、非盲検、無作為化、3 剤、3 投与順序、クロスオーバー試験	セルペルカチニブ 20 mg の RTU 経口懸濁液、PFOS 製剤及びカプセル剤を Day 1、8 及び 15 に無作為化された投与順序に従って単回経口投与	登録例数：42 例 投与例数：42 例	健康被験者	Day 1、8 及び 15 に単回投与	完了 完全な報告書
海外第 1 相試験（参考資料）	J2G-MC-JZJV	第 5.3.3.4.1 項	セルペカチニブを単回投与したときの P-gp 活性（ダビガトランの薬物動態）に対する影響を評価する。	単一施設、非盲検、固定シークエンス、薬物相互作用試験	セルペルカチニブ 80 mg カプセル× 2 を Day 8 にダビガトランと単回併用経口投与	登録例数：36 例 投与例数：35 例	健康被験者	Day 8 に単回投与	完了 完全な報告書
海外第 1 相試験（参考資料）	J2G-MC-JZPB	第 5.3.3.4.2 項	セルペカチニブを単回投与したときの BCRP 活性（ロスバスタチンの薬物動態）に対する影響を評価する。	単一施設、非盲検、固定シークエンス、薬物相互作用試験	セルペルカチニブ 80 mg カプセル× 2 を Day 5 にロスバスタチンと単回併用経口投与	登録例数：28 例 投与例数：28 例	健康被験者	Day 5 に単回投与	完了 完全な報告書

Abbreviations: BCRP = breast cancer resistance protein; PFOS = powder for oral suspension; P-gp = P-glycoprotein; RTU = ready to use.

2.7.6.1.2　臨床試験一覧（有効性及び安全性）

試験の種類（評価・参考資料）	試験番号	試験報告書の添付場所	主要目的	試験デザイン	治験薬（製剤の種類）投与量	被験者数	対象被験者	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
国際共同第 1/2 相試験（評価資料）	LOXO-RET-18036（J2G-OX-JZJJ）	第 5.3.5.2.1 項	第 1 相パート： 用量制限毒性を含む安全性を評価する。 第 2 相パート： IRC 判定による奏効率を評価する。	多施設、複数コホート、非盲検、単群試験（用量漸増パート及び用量拡大パートを含む）	第 1 相パート： セルペルカチニブを 1 日 2 回経口投与する。92 mg/m^2 を開始用量とし、適切な用量レベルに増量又は減量する。 第 2 相パート： セルペルカチニブの RP2D である 92 mg/m^2 を 1 日 2 回経口投与する。	登録例数：38 例 投与例数：36 例（PTC 15 例、MTC 15 例、その他の固形腫瘍 6 例；第 1 相パート 3 例、第 2 相パート 33 例）	*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患者	連続 28 日間サイクル	継続中 完全な報告書

Abbreviations: IRC = Independent Review Committee; MTC = medullary thyroid cancer; PTC = papillary thyroid cancer; *RET* = REarranged during Transfection; RP2D = recommended Phase 2 dose.

2.7.6.2 J2D-MC-JZJU 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.1.2.1 項）

2.7.6.2.1 試験概要

標題

An Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Relative Bioavailability of Selpercatinib in 3 Formulations for Pediatric Use

実施医療機関数及び実施国

1 施設（米国）

試験実施期間

2021 年 12 月 3 日（最初の被験者の初回来院日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 1 相

開発の目的及び評価項目

Objectives	Endpoints
Primary	
セルペルカチニブの RTU 経口懸濁液及び PFOS 製剤とカプセル剤を比較したときの相対的バイオアベイラビリティを評価する	セルペルカチニブの C_{max}、$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0.t}$、及び t_{max}
Secondary	
セルペルカチニブの RTU 経口懸濁液及び PFOS 製剤の 20 mg 単回経口投与時の安全性及び忍容性を評価する	TEAE と重篤な有害事象の数、重症度、及び種類
セルペルカチニブの RTU 経口懸濁液及び PFOS 製剤の服薬受容性を評価する	服薬受容性に関する質問票への回答（RTU 経口懸濁液のみ）

Abbreviations: AE = adverse event; $AUC_{0-\infty}$ = 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; AUC_{0-t} = 0 時間から最終定量可能時点（t）までの血漿中濃度-時間曲線下面積; C_{max} = 最高血漿中濃度; PFOS = 経口懸濁液用粉末; RTU = ready to use; t_{max} = 最高血漿中濃度到達時間; TEAE = treatment-emergent adverse event.

試験デザイン

本試験は、健康な成人男女を対象とした、単施設共同、非盲検、第 1 相、無作為化、3 製剤、3 期クロスオーバー試験であった。

すべての被験者は組入れ前 28 日以内にスクリーニングを受けた。被験者は Day -1 に実施医療機関に入院した。Day 1 に、被験者は 3 つの投与順序のいずれかに無作為に割り付けられ、Day 1、Day 8、及び Day 15 に、20 mg/mL 用時調製不要（ready-to-use：RTU）懸濁液、経口懸濁用粉末（powder for oral suspension：PFOS）製剤（20 mg/mL に調整）、又は 20 mg カプセル剤のいずれかのセルペルカチニブを、10 時間以上の夜間絶食後、無作為化順序に従って単回投与された。

セルペルカチニブの各投与の間には 7 日間のウォッシュアウト期間を設けた。被験者は、投与期間中（Day 21 まで）実施医療機関に滞在した。

有害事象、併用薬、医学的評価、臨床検査、バイタルサイン、及び心電図検査を含む安全性評価、並びに薬物動態評価のための採血を実施した。

被験者数

計画例数：42 例

1 回以上の投与を受けた被験者数：42 例

計画されたすべての投与を受けた被験者数：39 例

完了例数：38 例

主な選択基準

スクリーニング時に、年齢 18～65 歳、Body Mass Index（BMI）18.0～35.0 kg/m^2 の健康な男女の被験者を対象とした。

治験薬の用量及び投与方法

被験者は、無作為化計画に従い、以下の治験薬の投与を Day 1、Day 8、及び Day 15 に各 1 回受けた。

- 20 mg/mL RTU 経口懸濁液
- PFOS 製剤（20 mg/mL に調整）
- 20 mg カプセル剤

投与期間

各被験者の試験期間は約 49 日間であり、28 日間のスクリーニング期間及び 21 日間の投与期間が含まれた。

2.7.6.2.2 試験成績

2.7.6.2.2.1 被験者背景

無作為化された 42 例のうち、29 例が男性であった。年齢は 22～57 歳、BMI は 20.1～34.6 kg/m^2 であった。

2.7.6.2.2.2 安全性

治験薬との因果関係を問わない TEAE（treatment-emergent adverse event）の発現例数及び発現割合を付録表 2.7.6.2-1 に示す。

TEAE は、カプセル剤投与後 1 例（2.6%）で 2 件、RTU 経口懸濁液投与後 3 例（7.3%）で 3 件、PFOS 製剤投与後 2 例（4.9%）で 2 件報告された。複数の被験者から報告された TEAE はなかった。すべての TEAE は軽度であり、併用薬を使用することなく試験終了までに回復した。試験中

止に至った TEAE が 2 例で認められ、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び COVID-19 が各 1 例であった。

臨床検査値、バイタルサイン、又はその他の安全性に関連する観察項目で、臨床的に重要な所見は認められなかった。これらの観察結果は、セルペルカチニブの各製剤間で類似していた。

2.7.6.2.2.3 薬物動態

セルペルカチニブの薬物動態パラメータの要約及び統計学的解析の結果をそれぞれ表 2.7.6.2-1 及び表 2.7.6.2-2 に示す。

セルペルカチニブの $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、及び C_{max} について、20 mg/mL RTU 経口懸濁液及び PFOS 製剤（20 mg/mL に調製）を 20 mg カプセル剤と比較した結果、統計学的に有意な差は認められず、幾何最小二乗平均値（geometric least squares mean：GLSM）の比の 90%信頼区間（confidence interval：CI）は 1 を含み、80%～125%の範囲内であった。

Wilcoxon の符号付き順位検定を用いて RTU 経口懸濁液とカプセル剤とを比較した結果、セルペルカチニブの t_{max} の中央値に統計学的に有意な差は認められなかった。PFOS 製剤とカプセル剤とを比較した結果、セルペルカチニブの t_{max} の中央値に統計学的に有意な差が認められた（p=0.0142）。しかし、両製剤の t_{max} の中央値はいずれも 1.50 時間であった。カプセル剤では、2 例の被験者で t_{max} が約 24 時間であったが、それ以外の個々の被験者の t_{max} は 1.00～8.00 時間の範囲であった。PFOS 製剤では、個々の被験者の t_{max} は 1.00～3.5 時間の範囲であった。

セルペルカチニブの終末半減期の幾何平均値は、カプセル剤、RTU 経口懸濁液及び PFOS 製剤との間で同程度であった。

t_{max} が 24 時間と遅かった 2 例の被験者を除外して、セルペルカチニブの薬物動態パラメータの追加解析を行い、RTU 経口懸濁液又は PFOS 製剤と、カプセル剤とを比較した。この追加の統計解析では、t_{max} の中央値に統計学的に有意な差は認められなかった。差の 90% CI は 0 を含み、PFOS 製剤とカプセル剤とを比較した際の p 値は 0.0503 であった。

セルペルカチニブの被験者間変動の推定値は、すべての製剤において AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ で中程度であり、27%～37%の範囲であった。C_{max} の被験者間変動は、RTU 経口懸濁液及び PFOS 製剤では中程度であり、37%～40%の範囲であったが、カプセル剤では 64%と高かった。

表 2.7.6.2-1　セルペルカチニブの薬物動態パラメータの要約（主要解析）

Parameter	Geometric mean (Geometric CV%) [n]		
	20 mg selpercatinib capsule (N=39)	RTU selpercatinib 20 mg Suspension (N=41)	20 mg/mL selpercatinib PFOS (N=41)
AUC(0-tlast) (ng.h/mL)	2180 (36.9%) [38]	2160 (31.6%) [41]	2190 (30.8%) [41]
AUC(0-∞) (ng.h/mL)	2540 (28.0%) [36]	2410 (29.0%) [41]	2490 (27.0%) [40]
Cmax (ng/mL)	176 (64.2%) [38]	174 (36.9%) [41]	180 (39.8%) [41]
tmax (h)#	1.50 (1.00-24.02) [38]	1.50 (1.00-3.00) [41]	1.50 (1.00-3.50) [41]
t1/2 (h)~	11.4 (7.08-18.1) [36]	11.9 (7.56-19.1) [41]	12.1 (8.09-27.6) [41]
CL/F (L/h)	7.86 (28.0%) [36]	8.31 (29.0%) [41]	8.05 (27.0%) [40]
Vz/F (L)	129 (25.1%) [36]	142 (30.3%) [41]	138 (33.4%) [40]
Vss/F (L)	129 (28.7%) [36]	141 (32.9%) [41]	136 (33.9%) [40]

Abbreviations: AUC(0-tlast) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity CL/F = apparent total body clearance of drug calculated after extra-vascular administration; Cmax = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; N = number of participants studied; n = number of observations; PFOS = powder for oral suspension; RTU = ready to use; t1/2 = half-life associated with the terminal rate constant in non-compartmental analysis; tmax = time of maximum observed drug concentration; Vss/F = apparent volume of distribution at steady state after extravascular administration; Vz/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extravascular administration

Median (minimum-maximum)

~ Geometric mean (minimum-maximum)

Status of Program: Production

Program Location: [redacted]

Date/Time Report Produced: [redacted]20[redacted] [redacted]

Page 1 of 1

表 2.7.6.2-2　セルペルカチニブの薬物動態パラメータの統計学的解析（主要解析）

Statistical Analysis of the Pharmacokinetic Parameters of Selpercatinib for Study J2G-MC-JZJU

Parameter	Treatment	n	Geometric least squares mean	Ratio of geometric least squares mean (Test:Reference)	90% CI for the ratio (Lower, Upper) [P-value]
AUC(0-tlast) (ng.h/mL)	Capsule (Reference)	38	2122		
	RTU (Test)	41	2151	1.01	(0.972, 1.06) [0.5997]
	PFOS (Test)	41	2196	1.03	(0.992, 1.08) [0.1800]
AUC(0-∞) (ng.h/mL)	Capsule (Reference)	36	2425		
	RTU (Test)	41	2399	0.989	(0.953, 1.03) [0.6221]
	PFOS (Test)	40	2471	1.02	(0.982, 1.06) [0.4024]
Cmax (ng/mL)	Capsule (Reference)	38	174		
	RTU (Test)	41	174	1.00	(0.937, 1.08) [0.9141]
	PFOS (Test)	41	180	1.04	(0.968, 1.11) [0.3747]

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; AUC(0-tlast) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; Capsule = 20 mg selpercatinib capsule; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed drug concentration; n = number of observations; PFOS = 20 mg/mL selpercatinib powder for oral suspension; RTU = ready to use selpercatinib 20 mg suspension
Model: Log(PK) = Treatment + Sequence + Period + Participant + Random Error, where Participant is fitted as a random effect

Status of Program: Production
Program Location: [redacted]
Date/Time Report Produced: [redacted]20[redacted] [redacted]
Page 1 of 2

Statistical Analysis of the Pharmacokinetic Parameters of Selpercatinib for Study J2G-MC-JZJU

Parameter	Treatment	n	Median	Median of differences (Test-Reference)	Approximate 90% CI for the difference (Lower, Upper)	P-value
tmax (h)	Capsule (Reference)	38	1.50			
	RTU (Test)	38	1.50	0.00	(-0.50, 0.00)	0.4728
	Capsule (Reference)	38	1.50			
	PFOS (Test)	38	1.50	0.00	(-0.50, 0.00)	0.0142

Abbreviations: Capsule = 20 mg selpercatinib capsule; CI = confidence interval; n = number of observations; PFOS = 20 mg/mL selpercatinib powder for oral suspension; RTU = ready to use selpercatinib 20 mg suspension; tmax = time of maximum observed drug concentration
tmax is analyzed using the procedure PROC UNIVARIATE. The median of differences is derived as the median of the within-subject differences and the approximate 90% CI is calculated using a distribution-free method. The p-value is from the Wilcoxon signed-rank test.
Only participants with evaluable data in both the test and references arms were included in the analysis

Status of Program: Production
Program Location: [redacted]
Date/Time Report Produced: [redacted]20[redacted] [redacted]
Page 2 of 2

2.7.6.2.2.4　その他の結果

製剤の受容性及び服薬受容性に関する質問票

におい、味、及び口当たりについては「大変好ましい」「好ましい」「どちらでもない」「好ましくない」「大変好ましくない」「わからない」の選択肢で評価した。後味が残るかについては、「はい」「いいえ」「わからない」の選択肢で評価した。

RTU 経口懸濁液

RTU 経口懸濁液のにおい、味、及び口当たりについて、被験者は「好ましい」を最も多く選択した。RTU 経口懸濁液のにおい、味、及び口当たりを「好ましくない」又は「大変好ましくない」と回答した被験者は 5%未満であった。

大多数（61.0%）の被験者が、RTU 経口懸濁液は後味が口に残ると回答した。

PFOS 製剤

PFOS 製剤のにおいについては「どちらでもない」が最も多く選択され、味及び口当たりについては「好ましい」が最も多く選択された。PFOS 製剤のにおい及び口当たりを「好ましくない」又は「大変好ましくない」と回答した被験者は、それぞれ 10%未満であった。

PFOS 製剤の味を「好ましくない」と回答した被験者は 14.6%、「大変好ましくない」と回答した被験者は 7.3%であった。

大多数（58.5%）の被験者が、PFOS 製剤は後味が口に残ると回答した。

2.7.6.2.3　結論

- 20 mg/mL RTU 経口懸濁液及び PFOS 製剤（20 mg/mL に調製）を、20 mg カプセル剤と比較した結果、セルペルカチニブの $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}、及び C_{max} の GLSM の比の 90% CI は 1 を含んでおり、統計学的に有意な差は認められなかった。GLSM の比の 90% CI は、80%～125%の範囲内であり、RTU 経口懸濁液及び PFOS 製剤はカプセル剤に対して生物学的同等性の判定基準を満たした。
- RTU 経口懸濁液投与後とカプセル剤投与後との比較では、セルペルカチニブの t_{max} の中央値に統計学的に有意な差は認められなかった。PFOS 製剤投与後とカプセル剤投与後との比較では、セルペルカチニブの t_{max} の中央値に統計学的に有意な差が認められた。しかし、はずれ値を示した 2 例の被験者を除外した追加解析では、製剤間でセルペルカチニブの t_{max} の中央値に統計学的に有意な差は認められなかった。
- 健康被験者に対する、セルペルカチニブの 20 mg/mL RTU 経口懸濁液及び PFOS 製剤（20 mg/mL に調製）としての単回経口投与の忍容性は良好であった。本試験期間中、セルペルカチニブの各製剤間で安全性プロファイルに特記すべき差異は認められなかった。
- 被験者は、セルペルカチニブ RTU 経口懸濁液のにおい、味、及び口当たりについて「好ましい」を最も多く選択し、後味が口に残ると回答した。

2.7.6.3 J2G-MC-JZJV 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.4.1 項）

2.7.6.3.1 試験概要

標題

An Open-Label Study to Investigate the Effect of Selpercatinib on the Pharmacokinetics of Dabigatran in Healthy Volunteers

実施医療機関数及び実施国

1 施設（米国）

試験実施期間

2021 年 3 月 5 日（最初の被験者の初回来院日）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 1 相

目的及び評価項目

Objectives	Endpoints
Primary	
健康被験者を対象に、セルペルカチニブ投与が P-gp 活性に及ぼす影響を評価する	ダビガトランの C_{max}、$AUC_{0-\infty}$
Secondary	
健康被験者を対象に、セルペルカチニブ併用投与下でのダビガトランの安全性及び忍容性を評価する	TEAE 及び重篤な有害事象の数の要約
セルペルカチニブの薬物動態を評価する	セルペルカチニブの C_{max}、$AUC_{0-\infty}$及び t_{max}

Abbreviations: $AUC_{0-\infty}$ = 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; C_{max} = 最高血漿中濃度; P-gp = P-糖タンパク質; t_{max} = 最高血漿中濃度到達時間; TEAE = treatment-emergent adverse event.

試験デザイン

本試験は、健康被験者を対象に、セルペルカチニブがダビガトランの薬物動態（pharmacokinetics：PK）に及ぼす影響を評価するための第 1 相、単施設、固定順序、非盲検試験であった。

被験者数

計画例数：40 例（約 30 例が試験を完了する計画）

投与例数：36 例

完了例数：35 例

主な選択基準

被験者は、スクリーニング時の病歴、身体所見、及びバイタルサインを含む医学的評価により健康であると判断された 18 歳以上 65 歳以下の者とした。

治験薬の用量及び投与方法

Day 1 にダビガトランエテキシラート 150 mg を単回投与し、Day 8 にダビガトランエテキシラート 150 mg とセルペルカチニブ 160 mg を単回併用投与した。Day 1 及び Day 8 の両日とも食後に治験薬を投与した。

投与期間

各被験者の試験期間は、スクリーニングから追跡調査終了までの約 8 週間であった。

2.7.6.3.2　試験成績

2.7.6.3.2.1　被験者背景

被験者の大多数は白人（55.6%）、又は黒人もしくはアフリカ系アメリカ人（41.7%）であった。

2.7.6.3.2.2　有効性

該当無し。

2.7.6.3.2.3　安全性

治験薬との因果関係を問わない treatment-emergent adverse event（TEAE）の発現例数及び発現割合を付録表 2.7.6.3-1 に示す。

安全性解析は 36 例の被験者で実施した。食事摂取のコンプライアンスは全被験者で良好であった。

治験薬の忍容性は良好であった。

試験期間中に報告された TEAE の発現割合は、ダビガトランエテキシラート 150 mg 投与と、ダビガトラン 150 mg 及びセルペルカチニブ 160 mg 併用投与で同程度であった。試験期間中に、7 例（19.4%）で 9 件の TEAE が報告された。ダビガトランエテキシラート 150 mg 投与後に 4 例（11.1%）で 4 件、ダビガトランエテキシラート 150 mg 及びセルペルカチニブ 160 mg 併用投与後の 4 例（11.4%）で 5 件の TEAE が報告された。なお、これらの被験者のうち 1 例では各投与期間に 1 件ずつ TEAE が認められた。他のすべての被験者はいずれか 1 つの投与期間でのみ TEAE が認められた。すべての TEAE の重症度は軽度であり、治験担当医師により治験薬（セルペルカチニブ）との因果関係が否定できないと判断された TEAE は消化不良 1 件のみであった。複数の被験者から報告された TEAE はなかった。

死亡又は重篤な有害事象は認められなかった。TEAE により投与中止に至った被験者はなかった。

臨床検査値の評価で、臨床的に意味のある所見や傾向は認められなかった。一部の測定値で適切な基準範囲を外れたものもあったが、これらの所見は概して一過性であり、単一の時点でのみ発生していた。

臨床検査値の変動に関連し、TEAE として血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 1 件報告されたが、この増加を説明する記録はなかった。この事象は、いずれの治験薬とも因果関係は否定された。

バイタルサインの評価でも、臨床的に意味のある所見は認められなかった。

2.7.6.3.2.4 薬物動態

ダビガトランの平均血漿中濃度-時間プロファイルを図2.7.6.3-1に示す。また、ダビガトランエテキシラート 150 mg を食後に単独投与した時と、ダビガトランエテキシラート 150 mg とセルペルカチニブ 160 mg を食後に併用投与した時のダビガトランの薬物動態パラメータの概要を表2.7.6.3-1 に、統計学的な比較結果を表 2.7.6.3-2 に示す。

ダビガトランエテキシラート 150 mg を食後に単独投与した場合と比較して、ダビガトランエテキシラート 150 mg とセルペルカチニブ 160 mg を食後に併用投与した場合では、以下が認められた。

- ダビガトランの $AUC_{0\text{-}tlast}$ は 39%増加（90% confidence interval［CI］：1.31、1.48）、$AUC_{0\text{-}\infty}$ は 38%増加（90% CI：1.30、1.46）、C_{max} は 43%増加（90% CI：1.33、1.55）した。
- ダビガトランの t_{max} の中央値は同程度であり、ダビガトランエテキシラート 150 mg 単独投与で 3.97 時間、ダビガトランエテキシラート 150 mg とセルペルカチニブ 160 mg 併用投与で 3.00 時間であった。
- ダビガトランの $t_{1/2}$ の幾何平均値は同程度であり、ダビガトランエテキシラート 150 mg 単独投与で 8.25 時間、ダビガトランエテキシラート 150 mg とセルペルカチニブ 160 mg 併用投与で 8.65 時間であった。
- ダビガトランの $AUC_{0\text{-}tlast}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} の個体内変動（幾何平均変動係数）は、それぞれ 14.7%、14.5%、及び 18.8%であった。
- ダビガトランの $AUC_{0\text{-}tlast}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} の個体間変動（幾何平均変動係数）は、それぞれ 36.9%、36.3%、及び 32.8%であった。

セルペルカチニブとの併用によりダビガトランの AUC 及び C_{max} は増加したが、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。セルペルカチニブによる P-糖タンパク質（P-glycoprotein：P-gp）阻害が最大となる状況を想定し、腸での P-gp との相互作用を食後条件下で評価した。

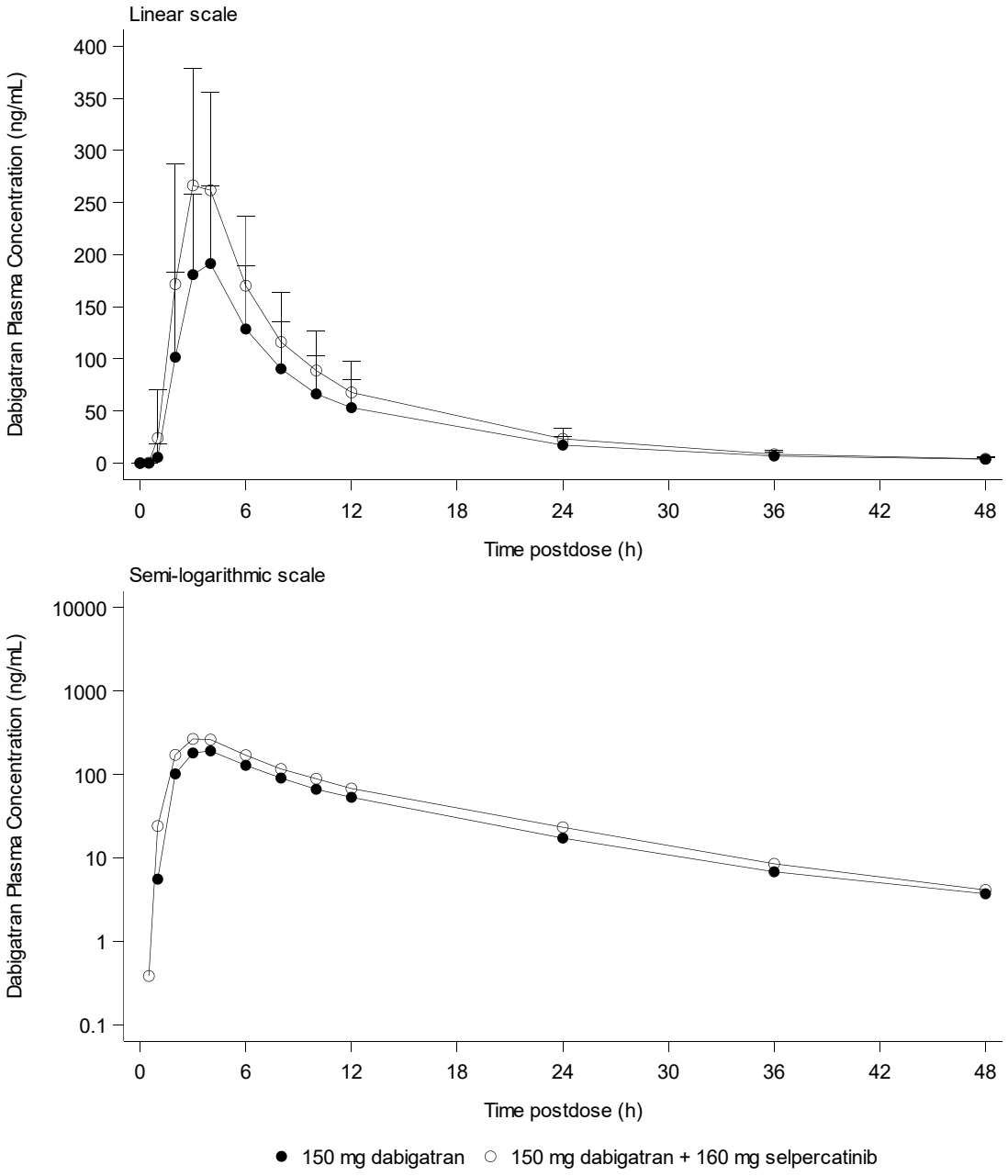


図 2.7.6.3-1　ダビガトランの血漿中濃度プロファイル（算術平均+標準偏差）

表 2.7.6.3-1　ダビガトランの薬物動態パラメータの要約

Parameter	Geometric mean (Geometric CV%) [n]	
	150 mg dabigatran (N=36)	150 mg dabigatran + 160 mg selpercatinib (N=35)
AUC(0-tlast) (ng.h/mL)	1610 (43%) [35]	2250 (38%) [35]
AUC(0-∞) (ng.h/mL)	1650 (42%) [35]	2290 (37%) [35]
%AUC(tlast-∞) (%)	2.28 (43%) [35]	1.61 (42%) [35]
Cmax (ng/mL)	192 (41%) [35]	276 (36%) [35]
tmax (h)#	3.97 (2.00-4.03) [35]	3.00 (2.00-4.00) [35]
t1/2 (h)~	8.25 (6.37-10.7) [35]	8.65 (6.65-12.3) [35]
CL/F (L/h)	90.9 (42%) [35]	65.6 (37%) [35]
Vz/F (L)	1080 (43%) [35]	819 (35%) [35]
Vss/F (L)	1070 (42%) [35]	758 (37%) [35]

Abbreviations: AUC(0-tlast) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; %AUC(tlast-∞) = percentage of AUC(0-∞) extrapolated; CL/F = apparent total body clearance of drug calculated after extra-vascular administration; Cmax = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; N = number of subjects; n = number of observations; tmax = time of maximum observed drug concentration; t½ = half-life associated with the terminal rate constant in noncompartmental analysis; Vz/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extravascular administration; Vss/F = apparent volume of distribution at steady state after extravascular administration;
Median (minimum-maximum)
~ Geometric mean (minimum-maximum)

Status of Program: Production
Program Location: [redacted]
Date/Time Report Produced: [redacted]20[redacted] [redacted]
Page 1 of 1

表 2.7.6.3-2　ダビガトランの薬物動態パラメータの統計学的解析の結果

Parameter	Treatment	n	GLSM	Ratio between GLSMs Test:Reference	90% CI for the ratio (Lower, Upper)
AUC(0-tlast) (ng.h/mL)	150 mg dabigatran (Reference)	35	1606		
	150 mg dabigatran + 160 mg selpercatinib (Test)	35	2235	1.39	(1.31, 1.48)
AUC(0-∞) (ng.h/mL)	150 mg dabigatran (Reference)	35	1647		
	150 mg dabigatran + 160 mg selpercatinib (Test)	35	2274	1.38	(1.30, 1.46)
Cmax (ng/mL)	150 mg dabigatran (Reference)	35	192		
	150 mg dabigatran + 160 mg selpercatinib (Test)	35	276	1.43	(1.33, 1.55)

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; AUC(0-tlast) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed drug concentration; GLSM = geometric least squares mean; n = number of observations
This analysis uses the "Pharmacokinetic Analysis" population.
Model: Log(PK) = Treatment + Participant + Random Error, where participant is fitted as a random effect

Status of Program: Production
Program Location: [redacted]
Date/Time Report Produced: [redacted]20[redacted] [redacted]
Page 1 of 2

Parameter	Treatment	n	Median	Median of Differences Test-Reference	Approximate 90% CI for the difference (Lower, Upper)	P-value
tmax (h)	150 mg dabigatran (Reference)	34	3.97			
	150 mg dabigatran + 160 mg selpercatinib (Test)	34	3.00	0.00	(0.00, 0.00)	0.4390

Abbreviations: CI = confidence interval; n = number of observations; tmax = time of maximum observed drug concentration
This analysis uses the "Pharmacokinetic Analysis" population.
tmax is analyzed using the procedure PROC UNIVARIATE and p-values reported from the Wilcoxon signed rank test

Status of Program: Production
Program Location: [redacted]
Date/Time Report Produced: [redacted]20[redacted] [redacted]
Page 2 of 2

2.7.6.3.3　結論

- セルペルカチニブ 160 mg の併用投与により、ダビガトランの全身曝露量は AUC で約 39%、Cmax で約 43%増加した。
- セルペルカチニブはダビガトランの消失に影響を及ぼさず、ダビガトランの $t_{1/2}$ の平均値はセルペルカチニブの併用投与の有無にかかわらず同程度であった。
- セルペルカチニブ 160 mg の単回投与は、ダビガトランエテキシラート 150 mg との併用投与下で良好な忍容性を示した。
- 試験期間中、バイタルサイン、心電図及び臨床検査値に関して臨床的に意味のある所見は認められなかった。

2.7.6.3.4　付録

2.7.6.4 J2G-MC-JZPB 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.4.2 項）

2.7.6.4.1 試験概要

標題

A Phase 1, Open-Label, Drug Interaction Study to Investigate the Effect of Single Dose Selpercatinib on the Pharmacokinetics of Rosuvastatin in Healthy Participants

実施医療機関数及び実施国

1 施設（米国）

試験実施期間

2023 年 7 月 27 日（最初の被験者の初回来院日）～20■ 年 ■ 月 ■ 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 1 相

目的及び評価項目

Objectives	Endpoints
Primary	
健康被験者を対象に、セルペルカチニブ単回投与が BCRP 活性に及ぼす影響を評価する	ロスバスタチンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$
Secondary	
健康被験者を対象に、セルペルカチニブ併用下でのロスバスタチンの安全性及び忍容性を評価する	TEAE 及び重篤な有害事象の発現割合

Abbreviations: $AUC_{0-\infty}$ = 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; BCRP = 乳がん耐性タンパク質; C_{max} = 最高血漿中濃度; TEAE = treatment-emergent adverse event.

試験デザイン

本試験は、健康被験者を対象に、セルペルカチニブ単回投与がロスバスタチンの薬物動態（pharmacokinetics：PK）に及ぼす影響を検討する第 1 相、非盲検、固定順序、薬物相互作用試験であった。

被験者数

登録例数：28 例
投与例数：28 例
完了例数：26 例

主な選択基準

18 歳以上 65 歳以下の健康な白人男女を登録した。ABCG2（ヒト乳がん耐性タンパク質［breast cancer resistance protein：BCRP］トランスポーター）の c.34AA、c.421AA 又は c.34GA/421CA 遺伝子型を有する者は除外した。

治験薬の用量及び投与方法

Day 1 の朝にロスバスタチン 20 mg を単回経口投与し、Day 5 の朝にロスバスタチン 20 mg 及びセルペルカチニブ 160 mg を同時に経口投与した。Day 1 及び Day 5 の両日とも、投与前に 8 時間以上の夜間絶食を行った。

投与期間

各被験者の試験期間は、スクリーニング期間から追跡調査終了までの最長約 8 週間であった。

2.7.6.4.2　試験成績

2.7.6.4.2.1　被験者背景

21 歳以上 65 歳以下の、男性 18 例及び女性 10 例が登録された。

2.7.6.4.2.2　有効性

該当無し。

2.7.6.4.2.3　安全性

治験薬との因果関係を問わない treatment-emergent adverse event（TEAE）の発現例数及び発現割合を付録表 2.7.6.4-1 に示す。

試験期間中に報告された TEAE の発現割合は、ロスバスタチン 20 mg 単独投与と、ロスバスタチン 20 mg 及びセルペルカチニブ 160 mg の併用投与で同程度であった。ロスバスタチン 20 mg 単独投与後の 4 例（14.3%）、ロスバスタチン 20 mg 及びセルペルカチニブ 160 mg 併用投与後の 3 例（10.7%）で 1 件以上の TEAE が報告された。すべての TEAE の重症度は軽度であった。試験期間中に、死亡、重篤な有害事象、又は有害事象による中止は認められなかった。

2.7.6.4.2.4　薬物動態

ロスバスタチン 20 mg 単独投与の 1 例でロスバスタチンの最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の中央値の 2 倍の時間内に嘔吐が発現したため、同被験者のデータを PK 解析から除外した。

ロスバスタチンの平均血漿中濃度-時間プロファイルを図 2.7.6.4-1 に示す。また、ロスバスタチン 20 mg 単独投与時と、ロスバスタチン 20 mg 及びセルペルカチニブ 160 mg の併用投与時のロスバスタチンの薬物動態パラメータの概要を表 2.7.6.4-1 に、統計学的な比較結果を表 2.7.6.4-2 に示す。

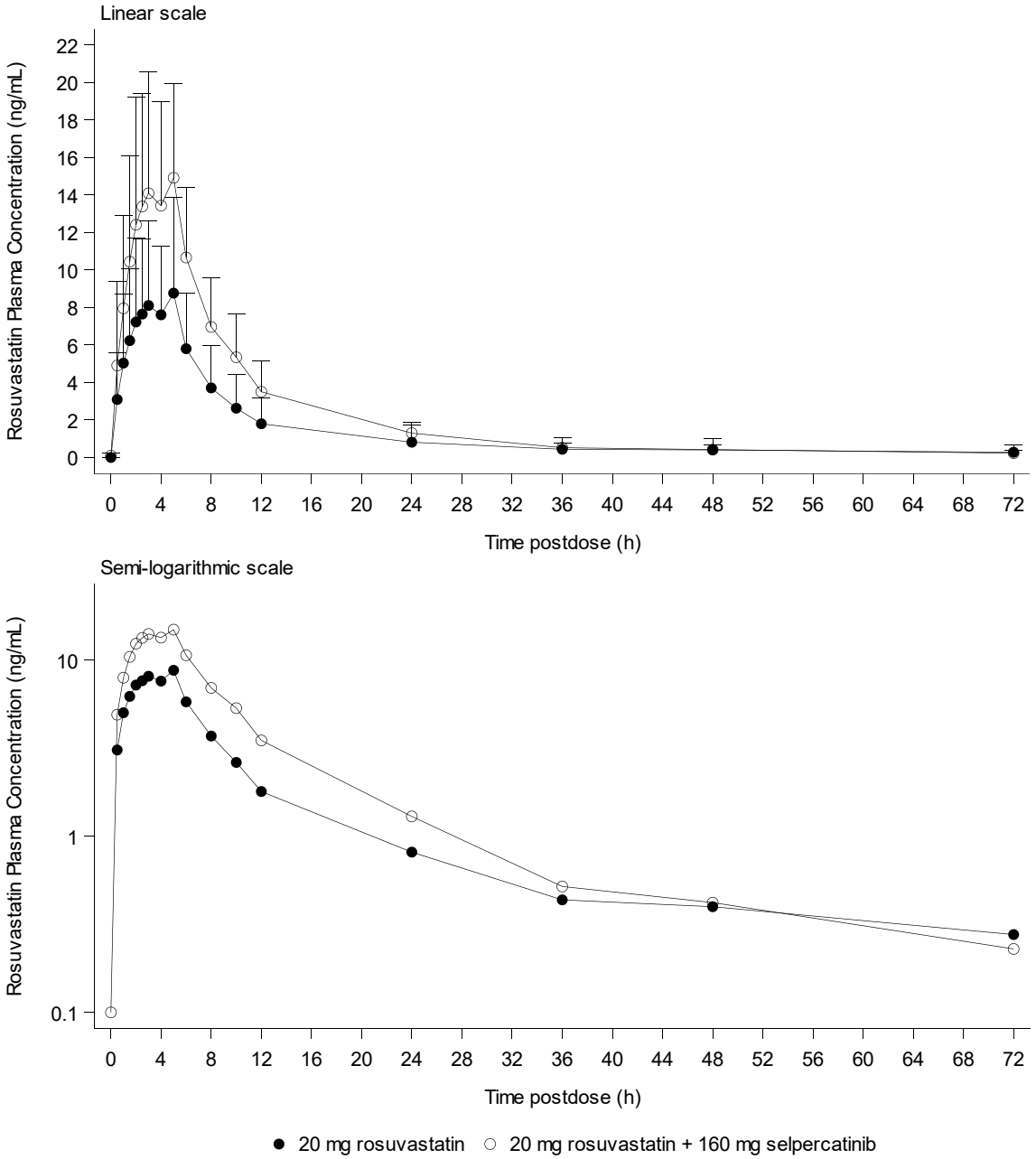
ロスバスタチンの t_{max} の中央値は、単独投与（4時間）とセルペルカチニブ併用投与（5時間）で同程度であった。同様に、ロスバスタチンの消失半減期（$t_{1/2}$）の平均値も単独投与で 23.5 時間であったのに対し、セルペルカチニブ併用投与で 19.2 時間であった。

ロスバスタチン 20 mg 単独投与と比較して、ロスバスタチン 20 mg とセルペルカチニブ 160 mg の併用投与により、以下が認められた。

- ロスバスタチンの、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（$AUC_{0-\infty}$）の幾何最小二乗平均値は 80%増加した（90%信頼区間［confidence interval：CI］）：56%～107%）。
- ロスバスタチンの最高血漿中濃度（C_{max}）の幾何最小二乗平均値は 71%増加した（90% CI：50%～95%）。
- ロスバスタチンの t_{max} の中央値は 0.25 時間増加した（90% CI：0～0.75 時間）。

ロスバスタチンの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の被験者間変動（幾何平均変動係数）は、それぞれ 46.7% 及び 37.2%であった。

ロスバスタチン 20 mg とセルペルカチニブ 160 mg の併用投与後、セルペルカチニブの C_{max} の幾何平均は 1330 ng/mL（変動係数 73%）であり、t_{max} の中央値は 1.52 時間（最小～最大：1～6 時間）であった。



Abbreviations: SD = standard deviation

Status of Program: Production
Program Location: [redacted]
Date/Time Report Produced: [redacted]
Page 1 of 1

図 2.7.6.4-1 ロスバスタチンの血漿中濃度プロファイル（算術平均＋標準偏差）（薬物動態解析対象集団）

表 2.7.6.4-1　ロスバスタチンの薬物動態パラメータの要約（薬物動態解析対象集団）

Parameter	Geometric mean (Geometric CV%) [n]	
	20 mg rosuvastatin (N=28)	20 mg rosuvastatin + 160 mg selpercatinib (N=28)
AUC(0-tlast) (ng.h/mL)	78.4 (62%) [27]	145 (41%) [28]
AUC(0-∞) (ng.h/mL)	81.9 (70%) [23]	151 (44%) [26]
%AUC(tlast-∞) (%)	5.51 (90%) [23]	3.11 (83%) [26]
Cmax (ng/mL)	8.92 (59%) [27]	15.2 (38%) [28]
tmax# (h)	4.00 (1.00-5.02) [27]	5.00 (2.00-5.02) [28]
t1/2~ (h)	23.5 (8.35-86.8) [24]	19.2 (8.32-46.1) [26]
CL/F (L/h)	244 (70%) [23]	133 (44%) [26]
Vz/F (L)	7820 (61%) [23]	3680 (41%) [26]
Vss/F (L)	4340 (60%) [23]	2000 (42%) [26]

Abbreviations: %AUC(tlast-∞) = percentage of AUC(0-∞) extrapolated; AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; AUC(0-tlast) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; CL/F = apparent total body clearance calculated after extra-vascular administration; Cmax = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; N = number of participants; n = number of observations; t1/2 = half-life associated with the terminal rate constant in non-compartmental analysis; tmax = time of maximum observed drug concentration; Vss/F = apparent volume of distribution at steady state after extra-vascular administration; Vz/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extra-vascular administration
Median (minimum-maximum)
~ Geometric mean (minimum-maximum)

Status of Program: Production
Program Location: [redacted]
Date/Time Report Produced: [redacted]20[redacted]
Page 1 of 1

表 2.7.6.4-2　ロスバスタチンの薬物動態パラメータの統計学的比較結果（薬物動態解析対象集団）

Parameter	Treatment	n	Geometric least squares mean	Ratio of geometric least squares mean (Test:Reference)	90% CI for the ratio (Lower, Upper)
AUC(0-∞) (ng.h/mL)	20 mg rosuvastatin (Reference)	23	85.0		
	20 mg rosuvastatin + 160 mg selpercatinib (Test)	26	153	1.80	(1.56, 2.07)
Cmax (ng/mL)	20 mg rosuvastatin (Reference)	27	8.89		
	20 mg rosuvastatin + 160 mg selpercatinib (Test)	28	15.2	1.71	(1.50, 1.95)

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity;
CI = confidence interval; Cmax = maximum observed drug concentration; n = number of observations
Model: Log(PK) = Treatment + Participant + Random Error, where Participant is fitted as a random effect

Status of Program: Production
Program Location: [redacted]
Date/Time Report Produced: [redacted]20[redacted] [redacted]
Page 1 of 2

Population: Pharmacokinetic

Parameter	Treatment	n	Median	Median of differences (Test-Reference)	Approximate 90% CI for the difference (Lower, Upper)	P-value
tmax (h)	20 mg rosuvastatin (Reference)	27	4.00			
	20 mg rosuvastatin + 160 mg selpercatinib (Test)	27	5.00	0.25	(0.00, 0.75)	0.1926

Abbreviations: CI = confidence interval; n = number of observations; tmax = time of maximum observed drug concentration
tmax is analyzed using the procedure PROC UNIVARIATE and p-values reported from the Wilcoxon signed rank test

Status of Program: Production
Program Location: [redacted]
Date/Time Report Produced: [redacted]20[redacted]
Page 2 of 2

2.7.6.4.3　結論

- ロスバスタチン 20 mg とセルペルカチニブ 160 mg の併用投与により、ロスバスタチンの全身曝露量は、AUC が約 80%、C_{max} が約 71%増加した。
- セルペルカチニブはロスバスタチンの消失に影響を及ぼさず、ロスバスタチンの $t_{1/2}$ の平均値はセルペルカチニブ併用時と非併用時で同程度であった。
- ロスバスタチン 20 mg との併用投与下、セルペルカチニブ 160 mg 単回投与は、有害事象について忍容性は良好であり、バイタルサイン、心電図及び臨床検査値についても、臨床的に意義のある所見は概ね認められなかった。

2.7.6.4.4　付録

2.7.6.5　LOXO-RET-18036（J2G-OX-JZJJ）試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.2.1 項）

2.7.6.5.1　試験概要

標題

A Phase 1/2 Study of the Oral RET Inhibitor LOXO 292 in Pediatric Patients with Advanced *RET*-Altered Solid or Primary Central Nervous System Tumors

実施医療機関数及び実施国

27 施設（米国、日本、オーストラリア、イタリア、カナダ、韓国、フランス、デンマーク、ドイツ、スペイン、英国）

試験実施期間

2019 年 6 月 13 日（最初の被験者の初回来院日）～2024 年 11 月 8 日（最終報告書のデータカットオフ日）

開発の相

第 1/2 相

目的及び評価項目

Objectives	Endpoints
Phase 1	
Primary • DLTを含む、安全性を評価する	• セルペルカチニブを投与した小児被験者におけるTEAE及びSAE（DLTを含む）の発現割合、重症度及び因果関係
Secondary • セルペルカチニブのPK特性を明らかにする • 以後の臨床研究のためにセルペルカチニブのMTD及び／又は適切な用量を決定する • セルペルカチニブの抗腫瘍効果を評価する	• 血漿中のセルペルカチニブ濃度及びPKパラメータ。PKパラメータには、AUC0-24、Cmax、Tmax、蓄積の程度及びその他の特性が含まれるが、これらに限定されない。 • 小児被験者でのセルペルカチニブのMTD及び／又はRP2D • 腫瘍の種類に応じたRECIST 1.1又はRANO基準に基づき、IRC及び治験担当医師が判定したORR及びCBR
Phase 2	
Primary • セルペルカチニブ投与後に、腫瘍の種類に応じて固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン－改訂版 version 1.1（RECIST v1.1）又はRANO基準に基づきIRCが判定し、最良総合効果としてCR及びPRが確定した被験者の割合によって測定したORRを評価する。	• IRCが判定した腫瘍の種類に応じたRECIST v1.1又はRANOに基づくORR
Secondary • 以下の項目を評価する 　o 腫瘍の種類に応じたRECIST v1.1又はRANO基準に基づき治験担当医師の評価によるORR 　o 1）IRC及び2）治験担当医師の判定による最良総合効果が、CR又はPRの被験者におけるDOR 　o 1）IRC及び2）治験担当医師の判定による、セルペルカチニブ投与開始以降のPFS 　o セルペルカチニブ投与開始以降のOS 　o 1）IRC及び2）治験担当医師の判定による最良総合効果が、CR、PR又はセルペルカチニブ投与開始後16週間以上持続するSDを示した被験者の割合に基づき算出したCBR • セルペルカチニブの安全性プロファイル及び忍容性を評価する • 小児被験者におけるセルペルカチニブ	• 腫瘍の種類に応じたRECIST v1.1又はRANO基準に基づき、治験担当医師が実施した腫瘍評価によるORR • DOR（IRC及び治験担当医師の判定による） • PFS（IRC及び治験担当医師の判定による） • OS • CBR（IRC及び治験担当医師の判定による） • TEAE及びSAEの発現割合、重症度及び因果関係、血液学的検査値及び血液生化学検査値の変化、身体検査、バイタルサイン及び心電図の評価 • 血漿中のセルペルカチニブ濃度及びPKパラメータ。PKパラメータには、AUC_{0-24}、Cmax、Tmax、蓄積の程度及びその他の特性が含まれるが、これらに限定されない。 • 被験者の腫瘍内の*RET*遺伝子異常を検出した過去の分子プロファイリングと、治験依頼者による診断検査との陽性一致率

Objectives	Endpoints
のPK特性を明らかにする • 被験者の腫瘍内の活性化*RET*遺伝子異常を検出した以前の分子プロファイリングと、治験依頼者による診断検査との一致度を評価する • BOR判定来院時にWong-Baker Faces Scaleに基づいて評価した患者報告による疼痛のベースラインからの変化を評価する。 • 18歳未満の被験者を対象に、分散錠を含むセルペルカチニブ錠の受容性及び嗜好性を評価する。	• BOR判定来院時に、Wong-Baker Faces Scaleに基づいて評価した患者報告による疼痛のベースラインからの変化 • 患者及び／又は介護者による嗜好性（該当する場合）を含む錠剤（全体又は分散剤）の評価

Abbreviations: AUC(0-24) = 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積; BOR = 最良総合効果; CBR = 臨床的有用率; C_{max} = 最高血漿中濃度; CR = 完全奏功; DLT = 用量制限毒性; DOR = duration of response; IRC = 独立評価委員会; MTD = maximum tolerated dose; ORR = 奏効率; OS = 全生存期間; PFS = 無増悪生存期間; PK = 薬物動態; PR = 部分奏効; RANO = Response Assessment in Neuro-Oncology; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RET = Rearranged during Transfection; RP2D = 第 2 相推奨用量; SAE = serious adverse event; SD = 安定; TEAE = treatment-emergent adverse event; t_{max} = 最高血漿中濃度到達時間.

試験デザイン

本試験は、*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、第 1/2 相試験である。単群試験であり、すべての被験者がセルペルカチニブの投与を受けた。

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。

第 1 相パート

体表面積（body surface area：BSA）に基づいた用量のセルペルカチニブを 1 日 2 回（twice daily：BID）経口投与した。開始用量レベルは、成人に対する第 2 相推奨用量（recommended Phase 2 dose：RP2D）160 mg BID と曝露量が同等になるようにし、MTD（maximum tolerated dose）又は RP2D が確認されるまで下表に示す用量レベルに従い、次の適切な用量レベルに増量又は減量することとした。

用量レベル	用量	推定される同等の成人用量
-2	46 mg/m^2 BID	80 mg BID
-1	70 mg/m^2 BID	120 mg BID
1[a]	92 mg/m^2 BID	160 mg BID
2[a]	116 mg/m^2 BID	200 mg BID
3[a,b]	140 mg/m^2 BID	240 mg BID

Abbreviation: BID = twice daily..

a　記載した用量レベル 1、2、及び 3 は、それぞれ用量コホート 1、2、及び 3 に対応する。

b　追加の用量漸増については、累積データ（PK、安全性、及び有効性）、Safety review committee が前回の用量の約 50%を超えないと判断し、カプセルの用量及びカプセルの負荷を考慮して検討することができる。

第 2 相パート

MTD 又は RP2D が決定された後に開始し、以下の 4 つのコホートのいずれかに被験者を登録した。

コホート	疾患基準
コホート 1	測定可能病変を有する *RET* 融合遺伝子陽性の固形腫瘍（CNS 原発腫瘍を除く）
コホート 2	測定可能病変を有する *RET* 遺伝子変異陽性の MTC
コホート 3	測定可能病変を有する *RET* 融合遺伝子陽性の CNS 原発腫瘍
コホート 4	*RET* 遺伝子の変異／異常を有し、コホート 1～3 の基準に該当しないすべての被験者（例、血漿中 cfDNA 又は非 CLIA 認定検査で *RET* 遺伝子の異常が認められる、測定可能又は測定不能病変）

Abbreviations: cfDNA = 血中循環 DNA、CNS = 中枢神経系、CLIA = 臨床検査室改善法、MTC = 甲状腺髄様癌.

全般的な手順

被験者は、第 1/2 相コホートの割り付けに従い、セルペルカチニブの BID 投与後に安全性追跡調査来院を実施した。

被験者数

計画例数：38 例

投与例数：36 例

有効性及び安全性解析対象集団：36 例

主な選択基準

- Cycle 1 Day 1（C1D1）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。

治験薬の用量及び投与方法

セルペルカチニブは経口懸濁液用粉末（ powder for oral suspension：PFOS）、カプセル又は錠剤として提供し、経口、経鼻胃管、又は胃瘻により投与し、すべてのコホートで体表面積に基づいた用量を用いることとした。

第 1 相パート

用量レベル 1（92 mg/m2）のみが評価され、RP2D は 92 mg/m2 に決定した。

第 2 相パート

RP2D である 92 mg/m2 で BID 投与した。最大投与量は 160 mg BID であった。

いずれのパートも 92 mg/m2 での投与であったため、薬物動態（pharmacokinetics：PK）、安全性、及び有効性は第 1 相及び第 2 相パートのすべての被験者をあわせて解析した。

投与期間

進行（progressive disease：PD）、重度の毒性、又は治験実施計画書第 6 項に記載したその他の中止理由が生じるまで、セルペルカチニブの投与を継続した。

PD が認められた被験者は、治験薬の投与継続により臨床的ベネフィットを得ていると治験担当医師が判断しており、かつ投与の継続を治験依頼者が承認した場合に、投与を継続できることとした。

解析方法

解析対象集団

セルペルカチニブを 1 回以上投与された被験者を安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とし、以降 Overall Population と表記した。

症例数の設定根拠

第 1 相及び第 2 相パートにわたって、2 歳超 12 歳未満の被験者 5 例以上、12 歳以上 18 歳未満の被験者 5 例以上を登録することとした。

活性化 *RET* 遺伝子異常を有する進行がんの小児患者が極めて稀であることから、被験者数は主に実現可能性に基づいて決定した。計画された症例数は限られているが、各コホートの奏効率（objective response rate：ORR）は高い（50%以上）と予想された。ORR 推定値の両側 95%信頼区間の下限が 20%超となり、約 75%の検出力を得るためには、被験者数が少なくとも 20 例と推定される。

信頼区間の下限が 20%超となることは、進行した病態に対する治療選択肢が限られている患者にとって臨床的に意味があると判断される。

＜安全性＞

Safety Review Committee を設置し、本試験の安全性を評価するとともに、用量漸増パートでの用量漸増及び RP2D 又は MTD に関する意思決定を行った。

安全性解析には、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者で構成される安全性解析対象集団を用いた。

Treatment-emergent adverse event（TEAE）は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）第 22.0 版の器官別大分類（system organ class：SOC）及び基本語（preferred term：PT）に分類し、事象を発現し

た被験者の例数及び割合を要約した。用量漸増パートでは、各用量コホートで観察された用量制限毒性（dose-limiting toxicity：DLT）の割合を、DLT が発現した被験者の割合として算出し、両側 95%信頼区間（confidence interval：CI）とともに示した。

＜有効性＞

有効性解析は別段の規定がない限り安全性解析対象集団を用いて実施した。

ORR は、疾患固有の治療効果判定基準を用いて推定した。ORR の推定値は、最尤推定量（すなわち、最良総合効果として完全奏功（complete response：CR）又は部分奏効（partial response：PR）が確認された被験者の単純計算による割合）に基づき算出した。すべての奏効は、初回の奏効後 28 日以上経過してから実施する 2 回目の画像検査によって確認した。ORR の推定値とともに両側 95%CI を示した。ORR の主要解析は、独立評価委員会（independent review committee：IRC）が判定した奏効に基づいて実施し、副次的解析は、治験担当医師による奏効評価に基づいて実施した。

イベント発現までの時間の評価（奏効期間［duration of response：DOR］、無増悪生存期間［progression-free survival：PFS］及び全生存期間［overall survival;：OS］）は、Kaplan-Meier 法を用いて記述的に要約した。中央値は、Kaplan-Meier 推定値を Brookmeyer and Crowley の方法により算出した 95% CI とともに示した。選択した時点の DOR 率、PFS 率及び OS 率は、Greenwood 式を用いて算出した 95% CI とともに示した。各評価項目に関する中央値は、潜在的な Kaplan-Meier 推定値を用いて推定した。

＜薬物動態＞

最初の 3 サイクルで収集した PK データを使用し、Cmax 及び AUC などの PK パラメータを算出した。

2.7.6.5.2　試験成績

データカットオフ時点で、Overall Population に 36 例が組み入れられた。本項では、Overall Population での結果を示した。

2.7.6.5.2.1　被験者背景

安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びベースライン特性は、組入れ基準を反映しており、*RET* 遺伝子異常を有する進行性の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。

被験者の年齢の中央値は 13.0 歳（最小～最大：2～20 歳）であり、年齢別の内訳は以下の通りであった。

- 2 歳以上 12 歳未満：11 例（30.6%）
- 12 歳以上 18 歳未満：20 例（55.6%）
- 18 歳以上：5 例（13.9%）

また、男性の割合は 19 例（52.8%）であった。

疾患特性

Overall population に組み入れられた 36 例の被験者のがん種は以下の通りであり、甲状腺髄様癌及び甲状腺乳頭癌が最も多かった。

- 甲状腺髄様癌：15 例
- 甲状腺乳頭癌：15 例
- 非甲状腺癌：6 例

組入れ時点で、36 例すべての被験者は局所進行又は転移性疾患の病歴があり、初診時及び、進行又は転移時から組み入れまでの期間の中央値はそれぞれ 17.35 ヵ月及び 8.7 ヵ月であった。

ベースラインの Lansky 又は Karnofsky パフォーマンススコアの中央値は 100（最小～最大：50～100）であった。

前治療

36 例中、全身性の前治療歴のない被験者は 24 例（66.7%）であった。全身性の前治療を受けた被験者は 12 例（33.3%）であり、そのライン数は以下の通りであった。

- 1～2 ラインの前治療：9 例（25.0%）
- 3 ライン以上の前治療：3 例（8.3%）

2.7.6.5.2.2 有効性

ORR、及び DOR

ORR は IRC 判定で 52.8%（19 例）であった（95%CI：35.5、69.6）。36 ヵ月時点で、IRC 判定で 82.5%（95%CI：46.1、95.3）の被験者で奏効が続いていた。

無増悪生存期間

PFS の中央値は未到達であった。追跡期間の中央値は IRC 判定で 29.2 ヵ月、治験医師判定で 29.7 ヵ月であった。データカットオフ時点で PFS のイベント数は十分ではなく、36 例で 5 件のイベントが報告された。治験責任医師と IRC の評価はおおむね一貫していた。

全生存期間

データカットオフ時点で OS のイベント数は十分ではなかった。打ち切り率は 88.9%であった。12 ヶ月及び 24 ヶ月時点での生存率は 88.2%であった。

2.7.6.5.2.3 安全性

2.7.6.5.2.3.1 治験薬の曝露状況

セルペルカチニブの曝露期間の平均は 29.44 ヵ月（最小～最大：0.4 ヵ月～62.4 ヵ月）であった。相対用量強度の中央値は 96.11%であった

2.7.6.5.2.3.2　有害事象

本試験のすべてのがん種でセルペルカチニブの良好な忍容性が認められた。TEAE による投与中止が 1 例で認められたが、主な有害事象は容易に検出可能であり、ほとんどが低グレードで、管理可能であった。

Treatment-emergent adverse events

治験薬との因果関係を問わない TEAE の発現例数及び発現割合を付録表 2.7.6.5-1 に、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び発現割合を付録表 2.7.6.5-2 に示す。

- 治験薬との因果関係を問わない TEAE を 1 件以上発現した被験者は 35 例（97.2%）であった。発現割合の高い TEAE（全グレード）は、下痢（47.2%）、悪心（41.7%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（38.9%）、及び発熱（38.9%）であった。
- 少なくとも 2 例で発現したグレード 3 以上の TEAE は、体重増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加、嘔吐、貧血、便秘、高血圧、低カリウム血症、及び好中球数減少であった。
- 治験薬との因果関係が否定できない TEAE を 1 件以上発現した被験者は 33 例（91.7%）であった。発現割合が 20%以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、AST 増加（36.1%）、ALT 増加（33.3%）、下痢（27.8%）、及び血中ビリルビン増加（22.2%）であった。

2.7.6.5.2.3.3　死亡

セルペルカチニブの最終投与から 28 日以内に 1 例が死亡し、最終投与から 28 日以上経過した後に 3 例が死亡した。すべての死亡は PD によるものと判断され、有害事象による死亡はなかった。

2.7.6.5.2.3.4　重篤な有害事象

Treatment-emergent serious adverse event（TE-SAE）は 15 例（41.7%）で認められた。2 例以上の被験者で報告された TE-SAE は嘔吐のみであった（2 例）（治験総括報告書 5.2.3.5 項）。

2.7.6.5.2.3.5　その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止又は投与変更に至った TEAE

- 治験薬の休薬に至った TEAE は 15 例（41.7%）で認められ、最も発現割合が高かったのは ALT 増加及び AST 増加であった（いずれも 8.3%）。
- 治験薬の減量に至った TEAE は 8 例（22.2%）に認められ、3 例以上で認められたのは ALT 増加（3 例、8.3%）であった。
- 治験薬の投与中止に至った TEAE は 1 例で認められた（妊娠反応陽性）。

特に注目すべき有害事象

＜肝損傷関連事象＞

MedDRA PT の「AST 増加」及び「AST 異常」を『AST 増加』として、MedDRA PT の「ALT 増加」及び「ALT 異常」を『ALT 増加』として評価した。『AST 増加』が 14 例（38.9%）、『ALT 増加』が 12 例（33.3%）で報告された。事象の多くはグレード 1 又は 2 であった。グレード 3 以上の事象として、『AST 増加』が 1 例、『ALT 増加』が 3 例認められ、いずれもグレード 3 であった。グレード 4 又は 5 の事象は認められなかった。3 例が『AST 増加』及び『ALT 増加』により治験薬を投与中断し、『ALT 増加』により 3 例が治験薬の減量に至った。『AST 増加』及び『ALT 増加』による投与中止はなかった。

＜高血圧関連事象＞

高血圧関連事象は 3 例（8.3%）で認められた。このうち 2 例（5.6%）がグレード 3 であった。TE-SAE は認められず、また高血圧関連事象による治験薬の投与中断、減量、中止はなかった。

＜過敏症関連事象＞

過敏症関連事象は 4 例（11.1%）で認められ、いずれもグレード 1 から 3 であった。TE-SAE が 1 例で認められ、治験薬との因果関係は否定できないと判断された。過敏症関連事象による治験薬の投与中止、減量はなかった。

＜QT 間隔延長関連事象＞

QT 間隔延長関連事象は、5 例（13.9%）で認められ、その多くはグレード 1 であった。グレード 3 の事象が 1 例で認められた。TE-SAE は見られなかった。また QT 延長関連事象による治験薬の投与中断に至った TEAE が 1 例で認められたが、減量、中止はなかった。

2.7.6.5.2.3.6　臨床検査値

治療開始後に生じた臨床検査値異常で発現割合が高かったのは、血液学的検査項目では白血球数減少（41.7%）及び好中球数減少（40.0%）であり、その他の検査項目ではカルシウム減少（61.1%）、ALT 増加（58.3%）、アルブミン減少（52.8%）、アルカリホスファターゼ増加（50.0%）、及び AST 増加（50.0%）であった。

2.7.6.5.2.3.7　心電図

心電図の QT 延長による TE-SAE、治験薬の減量、中止は認められなかった。また、投与中断に至った TEAE が 1 件認められた。

2.7.6.5.2.3.8　その他の安全性評価項目

以下の評価を行ったが、顕著な変化は認められなかった。

- 成人身長に達していない被験者に対する成長板の評価
- 永久歯が完全に生えそろっていない 5 歳以上の被験者に対する歯科的評価

・ 7 歳以上で登録時に Tanner スケール上、第 5 期に達していない被験者に対する思春期の成熟の評価

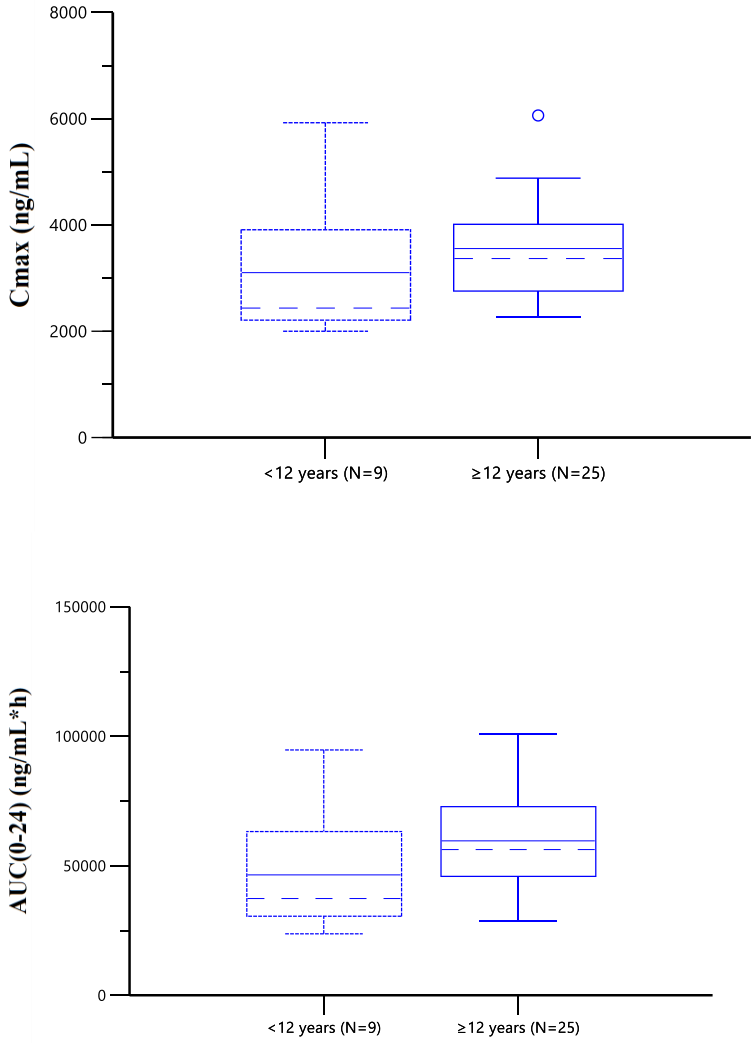
2.7.6.5.2.4　薬物動態

92 mg/m^2 を 1 日 2 回（BID）（最高 160 mg BID まで）投与したところ、小児患者におけるセルペルカチニブの定常状態における曝露量は、160 mg BID を投与した成人がん患者で観察されたものと同程度であった。

92 mg/m^2 BID（最高 160 mg BID）投与後のサイクル 1、Day 8 の定常状態での曝露量は、2 歳以上 12 歳未満の小児患者、及び 12 歳以上の小児患者で同程度であった（図 2.7.6.5-1）。

セルペルカチニブを 92 mg/m^2 BID で小児患者に投与したときのサイクル 1、Day 8 の定常状態での曝露量は、カプセル製剤と PFOS で同程度であった（表 2.7.6.5-1）。

セルペルカチニブの C_{max} 及び AUC(0-24)はがん種別で重複しており、小児患者の薬物動態にがん種による明らかな影響はなかった（図 2.7.6.5-2）。



Abbreviations: AUC(0-24) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours, calculated as 2 x AUC(0-12); BID = twice daily; C_{max} = maximum plasma concentration; IQR = interquartile range; N = number of patients.
Note: Dashed line shows the median and solid line the arithmetic mean. The lower and upper limits of the box plot represent 25th and 75th percentiles, respectively. The whiskers show the lowest data value still within 1.5 IQR of the lower quartile and the highest value still within 1.5 IQR of the upper quartile, where IQR is the interquartile range (the difference between the third and first quartiles, the middle 50%).

図 2.7.6.5-1　小児患者に 92 mg/m^2 BID 投与したときの、サイクル 1、Day 8 の定常状態での C_{max} 及び AUC(0-24)のボックスプロット

表 2.7.6.5-1　サイクル 1、Day 8 の定常状態での小児患者の薬物動態

	Geometric Mean (%CV)	
Dose	**92 mg/m^2 BID**	
Formulation	**Capsule**	**Suspension**
N	27	7
Age[a] (y)	14.0 (5.00-20.0)	6.00 (2.00-15.0)
C_{max} (ng/mL)	3270 (26)	3360 (46)
t_{max}[a] (h)	2.00 (0.92-7.75)	1.03 (0.73-4.05)
AUC(0-24) (ng/mL*h)	54100[b] (35)	45800 (57)

Abbreviations: AUC(0-24) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours, calculated as 2 x AUC(0-12); BID = twice daily; C_{max} = maximum plasma concentration; %CV = percent coefficient of variation; N = number of participants; t_{max} = time to reach maximum plasma concentration.

[a] Median (minimum-maximum)

[b] N=26

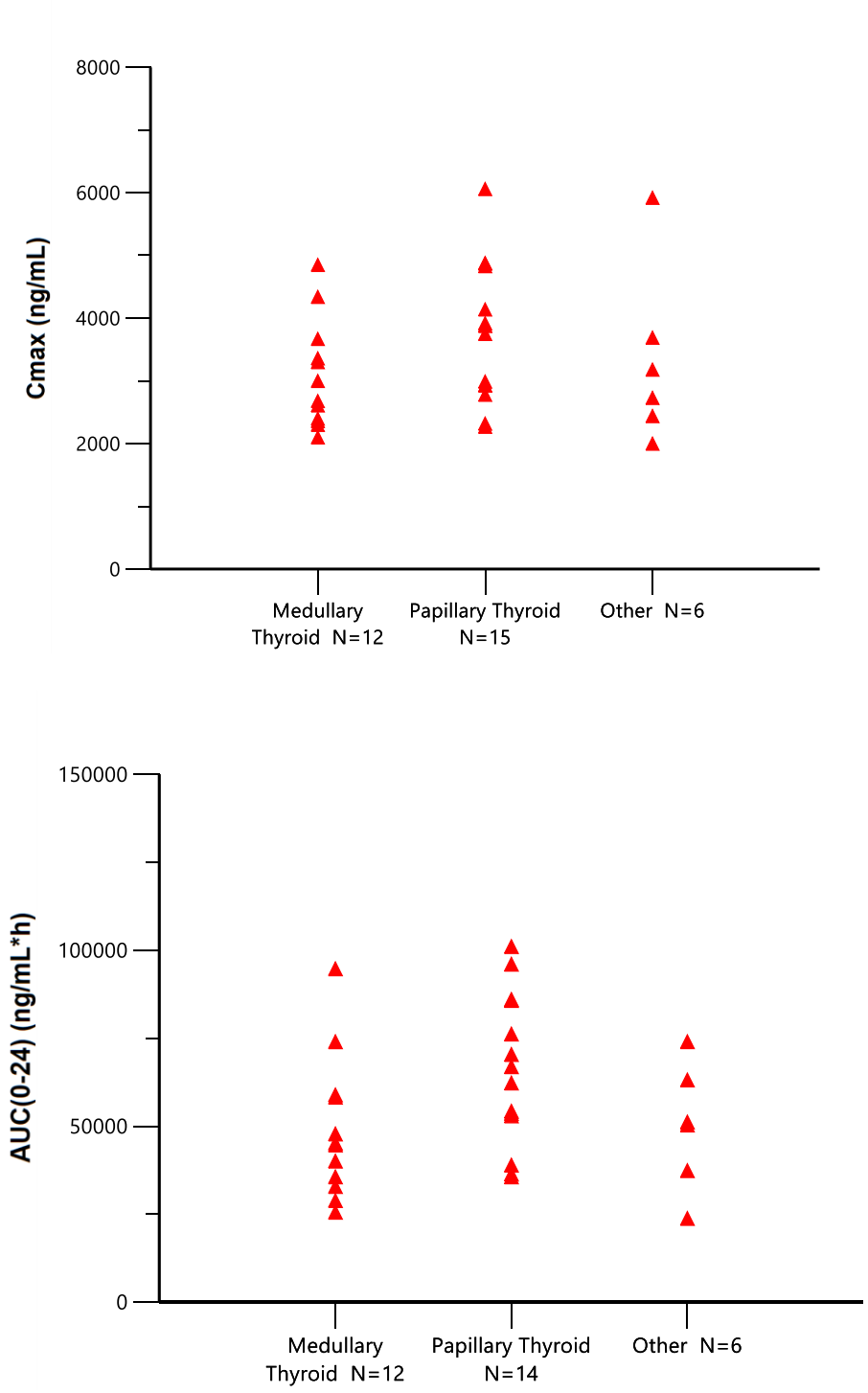


図 2.7.6.5-2　小児患者に 92 mg/m^2 BID 投与したときの、サイクル 1、Day 8 の定常状態での C_{max}（上図）及び AUC(0-24)（下図）

2.7.6.5.3　結論

セルペルカチニブによる治療は、小児患者に臨床的に意味のあるベネフィットをもたらした。

活性化 *RET* 遺伝子異常を有する進行性の固形腫瘍を有する小児患者に対するセルペルカチニブの投与は、忍容性が良好であり、安全性プロファイルが管理可能であることが裏付けられた。小児患者集団に固有の潜在的なリスクのひとつとして成長板の早期閉鎖を含む骨成長の異常が挙げられるが、入念なモニタリングを行ったうえでも成長板の早期閉鎖に関する有害事象の報告はなかった。

全体として、本試験のデータは、活性化 *RET* 遺伝子異常を有する固形腫瘍を有する小児患者において良好なベネフィット-リスクプロファイルを維持しており、活性化 *RET* 遺伝子異常を有する固形腫瘍を有する成人患者で確立されたプロファイルと一貫している。

2.7.6.5.4　付録