

貯 法:室温保存
有効期間:36ヵ月

抗悪性腫瘍剤 RET^{注2)} 受容体型チロシンキナーゼ阻害剤
セルベルカチニブ錠

日本標準商品分類番号
87 4291

レットヴィモ錠[®] 40mg

レットヴィモ錠[®] 80mg

Retevmo[®] Tablets

劇薬

処方箋医薬品^{注1)}

注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること

注2) RET : rearranged during transfection

	40mg	80mg
承認番号	30700AMX00210	30700AMX00211
販売開始	-	-

1. 警告

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対しアナフィラキシー等の重篤な過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	レットヴィモ錠40mg	レットヴィモ錠80mg
有効成分	1錠中 セルベルカチニブ40mg	1錠中 セルベルカチニブ80mg
添加剤	結晶セルロース、D-マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黒酸化鉄、三二酸化鉄(80mgのみ含有)	

3.2 製剤の性状

販売名		レットヴィモ錠40mg	レットヴィモ錠80mg
性状・剤形		明るい灰色の フィルムコーティング錠	暗赤紫色の フィルムコーティング錠
外形	表面		
	裏面		
	側面		
寸法・重量		直径:約6mm 厚さ:約3.47mm 重量:約104.7mg	直径:約7.3mm 厚さ:約4.61mm 重量:約207.4mg
識別コード		Ret 40 5340	Ret 80 6082

4. 効能又は効果

○RET 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍

○RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈RET 融合遺伝子陽性の進行・再発の非小細胞肺癌〉

5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、RET 融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査に

あたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器^{注)}を用いること。

5.2 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1参照]

5.3 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈RET 融合遺伝子陽性の進行・再発の甲状腺癌〉

5.4 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、RET 融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器^{注)}を用いること。

5.5 放射性ヨウ素による治療の適応となる患者においては、当該治療を優先すること。

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

5.6 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、RET 融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器^{注)}を用いること。

5.7 組織球症患者は本剤の投与対象となり得る。

5.8 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1参照]

5.9 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌〉

5.10 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、RET 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。生殖細胞系列のRET 遺伝子変異が陰性又は不明の場合は、承認された体外診断用医薬品又は医療機器^{注)}を用いて検査を行うこと。

5.11 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1参照]

注) 承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である:

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

6. 用法及び用量

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

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

小児の用量

体表面積	1回投与量
1.2m ² 未満	80mg
1.2m ² 以上 1.6m ² 未満	120mg
1.6m ² 以上	160mg

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

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

成人の場合 本剤の減量の目安

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

小児の場合 本剤の減量の目安

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

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

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度 ^{a)}	処置
ALT又はAST増加	グレード3又は4	グレード1以下に回復するまで休薬し、回復後は2段階減量して投与再開できる。再開後に2週間以上再発しない場合には、1段階増量することができる。更に4週間以上再発しない場合には、もう1段階増量することができる。減量した用量で投与中に再発した場合には、中止する。

副作用	程度 ^{a)}	処置
QT間隔延長	QTc間隔>500msec	QTc間隔<470msecに回復するまで休薬し、回復後は1段階減量して投与再開できる。2段階減量した用量で投与中に再発した場合には、中止する。
	重篤な不整脈を疑う所見や症状が認められた場合	中止する。
高血圧	グレード3又は4	回復するまで休薬し、回復後は1段階減量して投与再開できる。
過敏症(アナフィラキシー等の重篤な過敏症を除く) [11.1.3参照]	グレード1～4	回復するまで休薬し、副腎皮質ステロイドの全身投与を考慮する。回復後は副腎皮質ステロイドを併用しながら3段階減量して投与再開できる。再開後に7日以上再発しない場合には、1段階ずつ発現時の用量まで増量できる。増量後に7日以上再発しない場合には、副腎皮質ステロイドを漸減する。
間質性肺疾患	グレード2	回復するまで休薬し、回復後は1段階減量して投与再開できる。
	グレード3又は4	中止する。
上記以外の副作用	グレード3又は4	回復するまで休薬し、回復後は1段階減量して投与再開できる。

a) グレードはNCI-CTCAE ver. 4.03に準じる。

8. 重要な基本的注意

8.1 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。[11.1.1参照]

8.2 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470msec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。[11.1.2、17.3.1参照]

8.3 高血圧があらわれることがあるので、本剤の投与開始前に血圧が適切に管理されていることを確認すること。本剤投与中は定期的に血圧を測定すること。

8.4 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部画像検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、患者に副作用について説明するとともに、間質性肺疾患の初期症状が発現した場合には、速やかに医療機関を受診するよう説明すること。[9.1.3、11.1.5参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者

QT間隔延長が発現するおそれがある。先天性/後天性QT延長症候群又はその他不整脈の要因になる病態を有する患者には慎重に投与すること。[11.1.2、17.3.1参照]

9.1.2 高血圧症の患者

高血圧が悪化するおそれがある。[11.1.4参照]

9.1.3 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。[8.4、11.1.5参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh 分類C）

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。[16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後1ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]

9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後1週間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。[15.2.1参照]

9.4.3 成長期にある若年男性又は男児に投与する場合には、造精機能の低下があらわれる可能性があることを考慮すること。幼若ラットにおいて、精巣の精上皮変性、精巣上体の精子枯渇、精子運動率低値、異常形態精子比率高値及び受胎能の低下が認められ、精巣及び精巣上体の所見に回復性は認められていない¹⁾。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験において、臨床曝露量（AUC）と同程度の曝露量で胎児死亡及び奇形が認められている¹⁾。[9.4.1参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。乳汁移行に関するデータはないが、本剤はBCRPの基質であるため、乳汁移行の可能性がある。

9.7 小児等

9.7.1 成長期にある若年者においては、骨成長について以下の点に注意すること。

- ・骨端線に異常がないか十分に観察すること。骨端線に異常が認められた場合には、投与継続の可否を慎重に判断すること。
 - ・関節痛及び歩行障害について十分に観察すること。大腿骨頭すべり症等の骨端離開があらわれることがある。
- [15.2.2参照]

9.7.2 12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は、主にCYP3A4によって代謝され、CYP2C8及び3Aの阻害作用を示す。また、本剤の溶解度はpHの上昇により低下する。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2C8の基質となる薬剤 レパグリニド ビオグリタゾン モンテルカスト等 [16.7.6参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がCYP2C8を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3Aの基質となる薬剤 ミダゾラム トリアゾラム ロミタビド等 [16.7.5参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がCYP3Aを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3A阻害剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン エリスロマイシン等 [16.7.1、16.7.2参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤がCYP3Aを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A誘導剤 リファンピシン フェニトイン ボセンタン等 [16.7.3、16.7.4参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、CYP3A誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等がCYP3Aを誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有製品	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、摂取しないよう注意すること。	
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール ランソプラゾール エソメプラゾール等 [16.7.7参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤とともに食後に投与すること。	これらの薬剤による胃内pHの上昇により、本剤の吸収が低下し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
H ₂ 受容体拮抗剤 ラニチジン ファモチジン シメチジン等 [16.7.8参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤と服用時間をずらすこと(ラニチジンを本剤投与10時間前及び2時間後に投与したときの本剤の血中濃度への影響は限定的であった)。	
制酸剤 炭酸カルシウム 水酸化マグネシウム 水酸化アルミニウム等	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤と服用時間をずらすこと(制酸剤を本剤投与2時間前又は2時間後に投与したときの本剤の血中濃度への影響は限定的であった)。	

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害（36.4%）

[8.1参照]

11.1.2 QT間隔延長（13.9%）

[8.2、9.1.1、17.3.1参照]

11.1.3 過敏症（5.1%）

発疹、発熱等の症状を伴う遅発性の過敏症があらわれることがある。[7.2参照]

11.1.4 高血圧（30.0%）

[9.1.2参照]

11.1.5 間質性肺疾患（0.7%）

[8.4、9.1.3参照]

11.2 その他の副作用

副作用分類	20%以上	5～20%未満	5%未満	頻度不明
消化器	口内乾燥 (34.2%)、下痢	便秘、悪心、 口内炎、腹痛	嘔吐	
一般・全身 及び投与部位 反応	疲労	浮腫、発熱		
呼吸器			鼻出血、肺炎	

副作用分類	20%以上	5～20%未満	5%未満	頻度不明
感染症			尿路感染	
内分泌			甲状腺機能低下症	
代謝・栄養障害		食欲減退		
精神神経系		頭痛	浮動性めまい	
皮膚		発疹		
生殖器		勃起不全		
血液		血小板減少、白血球減少、好中球減少	リンパ球減少、貧血	
臨床検査値異常		血中クレアチニン増加	低マグネシウム血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、低アルブミン血症	
その他				乳び胸、乳び腹水

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

- 15.2.1 セルベルカチニブは、ラット小核試験において、臨床用量160mg1日2回で得られるC_{max}の5.2倍に相当する用量で遺伝毒性が陽性であった¹⁾。[9.4.2参照]
- 15.2.2 動物試験（成長板が閉鎖していない幼若ラット、若齢ラット及び若齢ミニプタ）において、本剤の反復投与により骨端成長板の異常（骨端軟骨の肥大、過形成及び異形成）が、ヒトに160mg1日2回の用量で投与したときの臨床曝露量よりも低い曝露量で認められている。また、幼若ラットにおいて、骨端成長板の変化に関連して、骨密度及び大腿骨長の低値が、ヒトに160mg1日2回の用量で投与したときの臨床曝露量のそれぞれ0.8倍及び1.9倍で認められている¹⁾。[9.7.1参照]
- 15.2.3 ラットを用いた2年間がん原性試験において、ヒトに160mg1日2回の用量で投与したときの臨床曝露量に相当する用量で雌に腔腫瘍が認められている²⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

進行固形腫瘍患者94例にセルベルカチニブカプセル160mgを単回経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった³⁾（外国人データ）。

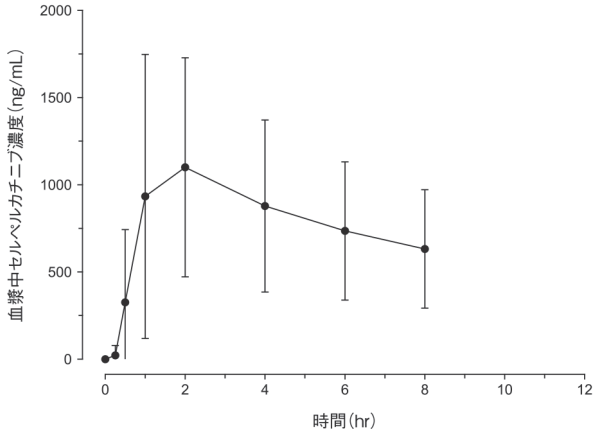


図1) セルベルカチニブカプセル160mgを単回経口投与後（第1サイクル第1日目）の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

表1) セルベルカチニブカプセル160mgを単回経口投与後（第1サイクル第1日目）の薬物動態パラメータ（幾何平均値及び変動係数%）

例数	94
C _{max} (ng/mL)	1120 (85.7)
t _{max} ^{a)} (hr)	1.96 (0.50-7.83)
AUC _τ (ng・hr/mL)	7430 ^{b)} (67.5)

a) 中央値（最小値-最大値）
b) 例数=71
τ:投与間隔（12時間）

日本人の進行固形腫瘍患者58例にセルベルカチニブカプセル160mgを1日2回反復経口投与したときの定常状態における血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった³⁾。

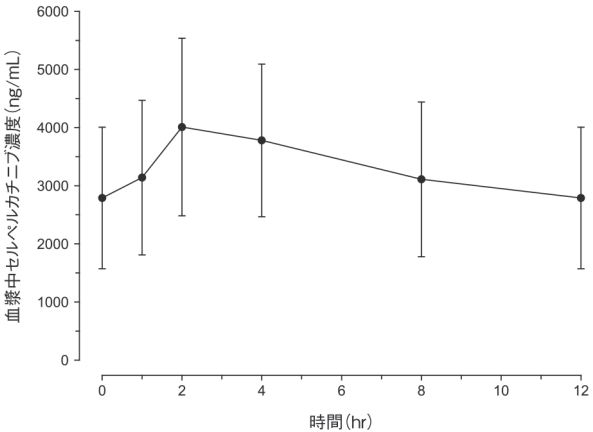


図2) セルベルカチニブカプセル160mgを1日2回反復経口投与後（第1サイクル第8日目）の定常状態における血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

表2) セルベルカチニブカプセル160mgを1日2回反復経口投与後（第1サイクル第8日目）の定常状態における薬物動態パラメータ（幾何平均値及び変動係数%）

例数	58
C _{max,ss} (ng/mL)	4060 (34.4)
t _{max,ss} ^{a)} (hr)	2.08 (0.00-8.10)
AUC _{τ,ss} (ng・hr/mL)	37100 (39.3)
CL _{ss} /F (L/hr)	4.31 (39.3)

a) 中央値（最小値-最大値）
τ:投与間隔（12時間）

血漿中濃度は反復投与後8日までに定常状態に到達した。また、セルベルカチニブカプセル160mgを1日2回反復経口投与した際の投与8日目におけるセルベルカチニブの蓄積率は3.40であった。

16.1.2 生物学的同等性

健康成人224例にセルベルカチニブ160mg錠（国内未承認）を1錠又はセルベルカチニブ80mgカプセルを2カプセル空腹時単回経口投与したとき、錠剤はカプセルと生物学的に同等であることが確認された⁴⁾（外国人データ）。

表3) セルベルカチニブ160mgを錠剤又はカプセルで空腹時単回経口投与したときの薬物動態パラメータ（幾何平均値及び変動係数%）

投与	t _{max} ^{a)} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng・hr/mL)
160mg錠	1.50 ^{b)} (0.75-36.0)	1350 ^{b)} (91)	18100 ^{c)} (65)
80mgカプセルx2	1.50 ^{d)} (0.75-36.0)	1520 ^{d)} (61)	20200 ^{b)} (47)

a) 中央値（最小値-最大値）
b) 例数=206
c) 例数=204
d) 例数=209

16.2 吸収

16.2.1 絶対的バイオアベイラビリティ

健康成人6例にセルベルカチニブカプセル160mgを単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティの幾何平均値は73.2%であった⁵⁾（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

健康成人46例にセルベルカチニブ錠160mg（国内未承認）を高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時投与に対する食後投与におけるセルベルカチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比はそれぞれ0.829及び0.952であった⁶⁾（外国人データ）。

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

セルベルカチニブのヒト血漿タンパク結合率は約96%であり、濃度依存性は認められなかった (*in vitro*) ⁷⁾。

16.3.2 血液/血漿中濃度比

セルベルカチニブの血液/血漿中濃度比は約0.7であった (*in vitro*) ⁸⁾。

16.4 代謝

セルベルカチニブは主としてCYP3A4により代謝される (*in vitro*) ⁹⁾。健康成人6例に [¹⁴C] -セルベルカチニブ160mgを単回経口投与したとき、投与168時間後までの血漿中には主に未変化体が検出された (血漿中総放射能に対する割合は、86.2%) ⁵⁾ (外国人データ)。

16.5 排泄

健康成人6例に [¹⁴C] -セルベルカチニブ160mgを単回経口投与したとき、投与432時間後までに投与した放射能の約69% (未変化体は約14%) が糞便中に排泄され、約24% (未変化体は約11.5%) が尿中に排泄された⁵⁾ (外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

セルベルカチニブカプセル160mgを単回経口投与したとき、腎機能正常被験者 (10例) に対する軽度の腎機能障害患者 (8例) の非結合形セルベルカチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ1.30及び1.07であった。腎機能正常被験者 (10例) に対する中等度の腎機能障害患者 (8例) の非結合形セルベルカチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ1.67及び1.89であった。腎機能正常被験者 (10例) に対する重度の腎機能障害患者 (7例) の非結合形セルベルカチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ1.04及び1.54であった¹⁰⁾ (外国人データ)。血液透析の有無によらず、末期腎不全患者に関するデータはない。

16.6.2 肝機能障害患者

セルベルカチニブカプセル160mgを単回経口投与したとき、肝機能正常被験者 (12例) に対する軽度の肝機能障害患者 (8例) の非結合形セルベルカチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ1.78及び1.33であった。肝機能正常被験者 (12例) に対する中等度の肝機能障害患者 (8例) の非結合形セルベルカチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ0.989及び0.991であった。肝機能正常被験者 (12例) に対する重度の肝機能障害患者 (8例) の非結合形セルベルカチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ2.32及び3.28であった¹¹⁾ (外国人データ)。^[9.3.1参照]

16.6.3 小児

国際共同第I/II相試験 (LIBRETT0-001試験及びLIBRETT0-121試験) に組み入れられた830例 (小児患者24例を含む) のデータを用いて母集団薬物動態モデルが構築された。構築された母集団薬物動態モデルを用いて、仮想患者の体表面積及び体重情報に基づく薬物動態シミュレーションを実施した結果、①体表面積1.2m²未満の患者に80mg、②体表面積1.2m²以上1.6m²未満の患者に120mg、③体表面積1.6m²以上の患者に160mgをそれぞれ1日2回反復経口投与した際の、定常状態におけるセルベルカチニブのC_{max} (ng/mL) 及びAUC_{24h} (ng・hr/mL) の中央値は、①2860及び47700、②3100及び54900並びに③3670及び66900と推定された¹²⁾。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 イトラコナゾール

健康成人12例にイトラコナゾール (強いCYP3A阻害剤) 200mgを1日1回反復経口投与し、セルベルカチニブカプセル160mgを単回経口投与したとき、セルベルカチニブカプセル単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時のセルベルカチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、1.30及び2.33であった¹³⁾ (外国人データ)。^[10.2参照]

16.7.2 フルコナゾール、ジルチアゼム

生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて、セルベルカチニブカプセル (160mgを単回経口投与) 単独投与時に対するフルコナゾール (中程度のCYP3A阻害剤) (200mgを1日1回反復経口投与) 併用投与時のセルベルカチニブのC_{max}及びAUCの幾何平均値の比は、それぞれ1.20及び2.48と推定された。セルベルカチニブカプセル (160mgを単回経口投与) 単独投与時に対するジルチアゼム (中程度のCYP3A阻害剤) (60mgを1日3回反復経口投与) 併用投与時のセルベルカチニブのC_{max}及びAUCの幾何平均値の比は、それぞれ1.17及び2.18と推定された¹⁴⁾。^[10.2参照]

16.7.3 リファンピシン

健康成人12例にリファンピシン (強いCYP3A誘導剤) 600mgを1日1回反復経口投与し、セルベルカチニブカプセル160mgを単回経口投与したとき、セルベルカチニブカプセル単独投与時に対するリファンピシン併用投与時のセルベルカチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、0.301及び0.133であった¹³⁾ (外国人データ)。^[10.2参照]

16.7.4 ボセンタン、モダフィニル

生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて、セルベルカチニブカプセル (160mgを単回経口投与) 単独投与時に対するボセンタン (中程度のCYP3A誘導剤) (125mgを1日2回反復経口投与) 併用投与時のセルベルカチニブのC_{max}及びAUCの幾何平均値の比は、それぞれ0.71及び0.53と推定された。セルベルカチニブカプセル (160mgを単回経口投与) 単独投与時に対するモダフィニル (中程度のCYP3A誘導剤) (200mgを1日1回7日間経口投与後に400mgを1日1回反復経口投与) 併用投与時のセルベルカチニブのC_{max}及びAUCの幾何平均値の比は、それぞれ0.86及び0.64と推定された¹⁴⁾。^[10.2参照]

16.7.5 ミダゾラム

健康成人16例にセルベルカチニブカプセル160mgを1日2回反復経口投与し、ミダゾラム (CYP3Aの基質) 2mgを単回経口投与したとき、ミダゾラム単独投与時に対するセルベルカチニブカプセル併用投与時のミダゾラムのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、1.39及び1.54であった¹⁵⁾ (外国人データ)。^[10.2参照]

16.7.6 レバグリニド

健康成人16例にセルベルカチニブカプセル160mgを1日2回反復経口投与し、レバグリニド (CYP2C8の基質) 0.5mgを単回経口投与したとき、レバグリニド単独投与時に対するセルベルカチニブカプセル併用投与時のレバグリニドのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、1.91及び2.88であった¹⁶⁾ (外国人データ)。^[10.2参照]

16.7.7 オメプラゾール

健康成人20例にオメプラゾール (プロトンポンプ阻害剤) 40mgを1日1回反復経口投与し、セルベルカチニブカプセル160mgを空腹時に単回経口投与したとき、セルベルカチニブカプセル単独投与時に対するオメプラゾール併用投与時のセルベルカチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、0.123及び0.313であった。また、オメプラゾールを反復経口投与し、セルベルカチニブカプセル160mgを高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、セルベルカチニブカプセル単独投与時に対するオメプラゾール併用投与時のセルベルカチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、0.586及び0.938であった。オメプラゾールを反復経口投与し、セルベルカチニブカプセル160mgを低脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、セルベルカチニブカプセル単独投与時に対するオメプラゾール併用投与時のセルベルカチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、0.782及び1.00であった^{17),18)} (外国人データ)。^[10.2参照]

16.7.8 ラニチジン

健康成人20例にラニチジン (H₂受容体拮抗剤) 150mgを1日2回反復経口投与し、セルベルカチニブカプセル160mgをラニチジン投与10時間後及び2時間前に空腹時に単回経口投与したとき、セルベルカチニブカプセル単独投与時に対するラニチジン併用投与時のセルベルカチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、0.818及び0.932であった¹⁸⁾ (外国人データ)。^[10.2参照]

16.7.9 その他

- (1) セルベルカチニブはMATE1を阻害する (*in vitro*) ¹⁹⁾。
- (2) 健康成人12例にリファンピシン (P-gp阻害剤) 600mgを単回経口投与し、セルベルカチニブカプセル160mgを単回経口投与したとき、セルベルカチニブカプセル単独投与時に対するリファンピシン併用投与時のセルベルカチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ1.19及び1.06であった¹³⁾ (外国人データ)。

16.8 その他

本剤40mg及び80mgは、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン (令和2年3月19日薬生薬審発0319第1号)」に基づき、本剤160mg (国内未承認) を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第I/II相試験 (LIBRETT0-001試験)

〈*RET* 融合遺伝子陽性の進行・再発の非小細胞肺癌及び甲状腺癌、*RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌〉

①化学療法歴のある*RET* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者134例 (日本人患者25例を含む) 及び②化学療法歴のない*RET* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者35例 (日本人患者1例を含む) にセルベルカチニブカプセル1回160mgを1日2回経口投与した。主要評価項目であるRECIST ver. 1.1に基づく独立評価委員会判定による奏効率率は、それぞれ①55.2% (95%信頼区間:46.4-63.8) 及び②71.4% (95%信頼区間:53.7-85.4) であった。12歳以上の③化学療法歴のある*RET* 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌患者10例^{注1)} (日本人患者1例を含む)、④化学療法歴のない*RET* 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌患者12例^{注2)}、⑤化学療法歴のある*RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌患者97例 (日本人患者1例を含む) 及び⑥化学療法歴のない*RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌患者90例にセルベルカチニブカプセル1回160mg^{注3)}を1日2回経口投与した。主要評価項目であるRECIST ver. 1.1に基づく独立評価委員会判定による奏効率率は、それぞれ③50.0% (95%信頼区間:18.7-81.3)、④100% (95%信頼区間:73.5-100)、⑤68.0% (95%信頼区間:57.8-77.1) 及び⑥63.3% (95%信頼区間:52.5-73.2) であった³⁾。(2020年3月30日データカットオフ) ^[5.2, 5.11参照]

注1) 未分化癌2例、低分化癌2例を含む。

注2) 低分化癌1例を含む。

注3) 12歳以上の小児に対する本剤の承認用法・用量は、(1) 体表面積1.2m²未満の患者に80mg、(2) 体表面積1.2m²以上1.6m²未満の患者に120mg、(3) 体表面積1.6m²以上の患者に160mgをそれぞれ1日2回経口投与である。

安全性評価対象400例に認められた主な副作用は、口内乾燥 (35.3%)、高血圧 (31.8%)、ALT増加 (28.0%)、AST増加 (26.8%)、疲労 (25.3%) 等であった。(2020年3月30日データカットオフ)

〈*RET* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍 (非小細胞肺癌及び甲状腺癌を除く)〉
RET 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍 (非小細胞肺癌及び甲状腺癌を除く) 患者として、セルベルカチニブカプセルの忍容性の評価を目的とした⑦第1相パート (セルベルカチニブカプセル20mgを1日1回又はセルベルカチニブカプセル1回20、40、60、80、120、160、200若しくは240mgを1日2回経口投与) ^{注4)} の5例、セルベルカチニブカプセルの有効性及び安全性を検討することを目的とした第II相パート (セルベルカチニブカプセル1回160mgを1日2回経口投与) のうち、⑧化学療法歴のある患者を対象としたコホートの33例 (日本人患者8例を含む)、⑨化学療法歴のない患者を対象としたコホートの2例、⑩腫瘍組織検体以外で*RET* 融合遺伝子陽性が確認された患者等を対象としたコホートの12例 (日本人患者3例を含む) が有効性の評価対象とされた。第II相パートの主要評価項目であるRECIST ver. 1.1に基づく独立評価委員会判定による奏効率率は、それぞれ⑧57.6% (95%信頼区間:39.2-74.5)、⑨0%及び⑩16.7%であった³⁾。(2023年1月13日データカットオフ) ^[5.8参照]

注4) 承認された用法・用量は本剤1回160mgを1日2回経口投与である。

表) 有効性の評価対象におけるがん種別の有効性

がん種	奏効例数/評価例数	奏効率
大腸癌	4/13	30.8%
膵癌 ^{a)}	7/13	53.8%
唾液腺癌 ^{b)}	2/4	50.0%
肉腫 ^{c)}	1/3	33.3%
胆道癌 ^{b)}	1/3	33.3%
原発不明癌	1/3	33.3%

がん種	奏効例数/評価例数	奏効率
黄色肉芽腫 ^{d)}	0/2	0%
乳癌 ^{b)}	2/2	100%
皮膚癌 ^{e)}	1/2	50.0%
カルチノイド	1/1	100%
小腸癌	1/1	100%
直腸神経内分泌腫瘍 ^{f)}	0/1	0%
卵巣癌	1/1	100%
肺癌肉腫	0/1	0%
神経内分泌癌	1/1	100%
小細胞肺癌	0/1	0%

- a) セルベルカチニブカプセル80mgを1日2回で投与が開始された患者1例を含む。
b) 測定可能病変のない患者1例を含む。
c) 紡錘形細胞肉腫、多形肉腫及び高悪性度胸部肉腫が組入れられ、紡錘形細胞肉腫において奏効が認められた。
d) いずれも測定可能病変のない患者
e) 悪性黒色腫以外の皮膚癌（詳細不明）及び腺扁平上皮癌が組入れられ、悪性黒色腫以外の皮膚癌（詳細不明）において奏効が認められた。
f) セルベルカチニブカプセル120mgを1日2回で投与が開始された患者

安全性評価対象53例に認められた主な副作用は、ALT増加（35.8%）、AST増加（28.3%）、口内乾燥（26.4%）、下痢（17.0%）、高血圧（17.0%）等であった。（2023年1月13日データカットオフ）

17.3 その他

17.3.1 QT間隔に対する影響

健康成人32例にセルベルカチニブカプセル320又は640mg^{注5)}を単回経口投与したとき、QTc間隔のベースラインからの変化量のプラセボとの差における90%信頼区間の上限値は、それぞれ11.87及び12.47msecであった²⁰⁾（外国人データ）。[8.2、9.1.1、11.1.2参照]

注5) 成人に対する本剤の承認用法・用量は160mgの1日2回経口投与である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

セルベルカチニブは、RET、血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）、線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）等のキナーゼ活性を阻害する。セルベルカチニブは、RET融合タンパク等のリン酸化を阻害し、下流のシグナル伝達分子のリン酸化を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている²¹⁾。

18.2 抗腫瘍効果

セルベルカチニブは、*in vitro*において、RET融合タンパクを発現するヒト非小細胞肺癌由来LC-2/ad細胞株及びヒト甲状腺乳頭癌由来TPC-1細胞株並びに変異型RET（C634W及びM918T）をそれぞれ発現するヒト甲状腺髄様癌由来TT及びMZ-CRC1細胞株に対して増殖抑制作用を示した。また、セルベルカチニブは、*in vivo*において、LC-2/ad細胞株、RET融合タンパクを発現する非小細胞肺癌患者由来CTG-0838腫瘍組織片及びTT細胞株をそれぞれ皮下移植した重症複合型免疫不全-バージュマウス又はヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した²¹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:セルベルカチニブ（Selpercatinib）[JAN]

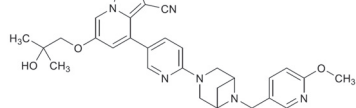
化 学 名:6-(2-Hydroxy-2-methylpropoxy)-4-(6-{6-[(6-methoxypyridin-3-yl)methyl]-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl}pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-3-carbonitrile

分 子 式:C₂₉H₃₁N₇O₃

分 子 量:525.60

性 状:白色～淡黄色の粉末である。0.1mol/L塩酸にやや溶けにくく、アセトン及びエタノールに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式:



融 点:約216℃

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈RET融合遺伝子陽性の進行・再発の非小細胞肺癌及び甲状腺癌、RET遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌〉

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

〈レットヴィモ錠40mg〉

56錠【8錠（PTP）×7】

〈レットヴィモ錠80mg〉

56錠【8錠（PTP）×7】

23. 主要文献

- 1) 社内資料: セルベルカチニブの毒性試験(2022年2月25日承認、CTD2.6.6)
2) 社内資料: セルベルカチニブのがん原性試験

- 3) 社内資料: 進行癌患者を対象としたセルベルカチニブの第I/II相試験(LOXO-RET-17001試験)(2021年9月27日承認、CTD2.7.2.4.2、2.7.6.12、審査報告書)(2022年2月25日承認、審査報告書)
4) 社内資料: セルベルカチニブの生物学的同等性試験(J2G-MC-JZJZ試験)
5) 社内資料: セルベルカチニブの絶対的バイオアベイラビリティ及びマスバランス試験(LOXO-RET-18016試験)(2021年9月27日承認、CTD2.7.6.3)
6) 社内資料: セルベルカチニブの薬物動態に及ぼす食事の影響(J2G-MC-JZPA試験)
7) 社内資料: セルベルカチニブのヒト血漿蛋白結合率(LOXO-292-DMPK-060試験)(2021年9月27日承認、CTD2.7.2.3.2)
8) 社内資料: セルベルカチニブのヒト血液中/血漿中濃度比(LOXO-292-DMPK-013試験)(2021年9月27日承認、CTD2.7.2.3.3)
9) 社内資料: セルベルカチニブのCYP代謝(LOXO-292-DMPK-017試験)(2021年9月27日承認、CTD2.7.2.3.5)
10) 社内資料: 様々な重症度の腎機能障害を有する被験者におけるセルベルカチニブの薬物動態(LOXO-RET-18023試験)(2021年9月27日承認、CTD2.7.6.6)
11) 社内資料: 様々な重症度の肝機能障害を有する被験者におけるセルベルカチニブの薬物動態(LOXO-RET-18022試験)(2021年9月27日承認、CTD2.7.6.5)
12) 社内資料: セルベルカチニブの母集団薬物動態解析(2022年2月25日承認、審査報告書)
13) 社内資料: セルベルカチニブとイトラコナゾール及びリファンピシンの相互作用(LOXO-RET-18014試験)(2021年9月27日承認、CTD2.7.6.7)
14) 社内資料: セルベルカチニブの生理学的薬物動態モデル解析(LOXO-292-DMPK-052試験)(2021年9月27日承認、CTD2.7.2.2.12)
15) 社内資料: セルベルカチニブとミダゾラムの相互作用(LOXO-RET-18017試験)(2021年9月27日承認、CTD2.7.6.8)
16) 社内資料: セルベルカチニブとレバグリニドの相互作用(LOXO-RET-18026試験)(2021年9月27日承認、CTD2.7.6.9)
17) 社内資料: セルベルカチニブの薬物動態に及ぼす食事の影響及びオメプラゾールとの相互作用(LOXO-RET-18015試験)(2021年9月27日承認、CTD2.7.6.2)
18) 社内資料: セルベルカチニブとラニチジン及びオメプラゾールの相互作用(LOXO-RET-19075試験)(2021年9月27日承認、CTD2.7.6.10)
19) 社内資料: セルベルカチニブによるトランスポート阻害(LOXO-292-DMPK-035試験)(2021年9月27日承認、CTD2.7.2.3.8)
20) 社内資料: セルベルカチニブのQT/QTc評価(LOXO-RET-18032試験)(2021年9月27日承認、CTD2.7.2.2.8)
21) 社内資料: セルベルカチニブの薬理試験(2021年9月27日承認、CTD2.6.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本イーライリリー株式会社 医薬情報問合せ窓口
〒651-0086 神戸市中央区磯上通5丁目1番28号
TEL:0120-360-605（医療関係者向け）
medical.lilly.com/jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本イーライリリー株式会社

神戸市中央区磯上通5丁目1番28号