

レットヴィモ[®] カプセル40mg

レットヴィモ[®] カプセル80mg

Retevmo[®] Capsules

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 | 30300AMX00448 | 30300AMX00449 |
| 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 | レットヴィモカプセル 40mg | レットヴィモカプセル 80mg |
|------|--|------------------------|
| 有効成分 | 1カプセル中 セルペルカチニブ40mg | 1カプセル中 セルペルカチニブ80mg |
| 添加剤 | 内容物:軽質無水ケイ酸、結晶セルロース カプセル本体:ゼラチン、酸化チタン、黒酸化鉄(40mgのみ含有)、青色1号(80mgのみ含有) | |

3.2 製剤の性状

| 販売名 | レットヴィモカプセル 40mg | レットヴィモカプセル 80mg |
|-------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| 性状・剤形 | 灰色不透明の 硬カプセル剤 | 青色不透明の 硬カプセル剤 |
| 外形 | | |
| 寸法・重量 | 長径:約18.0mm 短径:約6.4mm 重量:約194mg | 長径:約21.7mm 短径:約7.6mm 重量:約363mg |
| 識別コード | Lilly 3977 | Lilly 2980 |

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関する注意

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

5.2 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。

5.3 「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。[17.1.1参考]

6. 用法及び用量

通常、成人にはセルペルカチニブとして1回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。

7. 用法及び用量に関する注意

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。

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 |

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

| 副作用 | 程度 ^{注3)} | 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段階增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段階增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 ^{注)} | 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40mg1日2回に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。 |
| 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。 |

注) 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。

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]

9.3 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 妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。
[15.2.1参照]

9.5 妊婦

妊娠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

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 レバグリニド ピオグリタゾン 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 ミダグラム トリアゾラム ロミタピド等 [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。 |
| CYP3A誘導剤 リファンビシン 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。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|--|---|
| 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)。 | 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。 |
| 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 (39.4%)

[8.1参照]

11.1.2 QT間隔延長 (14.4%)

[8.2、9.1.1、17.3.1参照]

11.1.3 過敏症 (10.6%)

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 (29.4%)

[9.1.2参照]

11.2 その他の副作用

| 副作用分類 | 20%以上 | 5~20%未満 | 5%未満 |
|-----------------------|--------------------|----------------|-----------------------|
| 消化器 | 口内乾燥 (42.8%)、下痢 | 悪心、腹痛、便秘 | 嘔吐 |
| 一般・全身 及び投与部位 反応 | 浮腫、疲労 | 発熱 | |
| 呼吸器 | | | 鼻出血、肺臓炎 |
| 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 | | |
| 血液 | | 好中球減少、血小板減少 | 貧血 |
| 臨床検査値 異常 | | 血中クレアチニン 増加 | リンパ球減少症、 低マグネシウム血症 |

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縫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 セルペルカチニブは、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 反復投与毒性試験（ラット及びミニブタ）において、骨端成長板の異常（骨端軟骨異形成）がヒトに160mg1日2回の用量で投与したときの臨床曝露量の2倍以上（ラット）あるいはヒトよりも低い曝露量（ミニブタ）で認められた¹⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

進行固形癌患者94例に本剤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²⁾（外国人データ）。

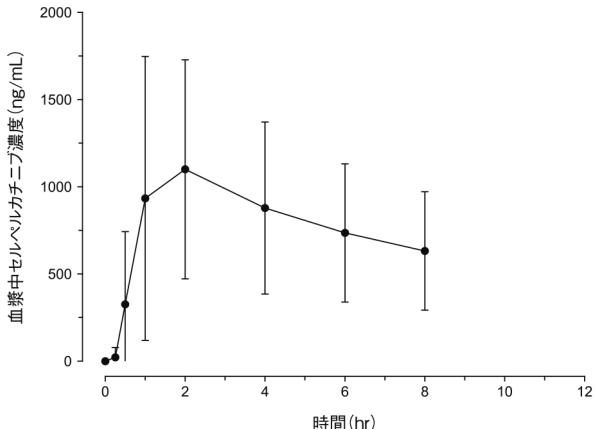


図1) 本剤160mgを単回経口投与後（第1サイクル第1日目）の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

表1) 本剤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} ^{注1)} (hr) | 1.96 (0.50-7.83) |
| AUC _τ (ng · hr/mL) | 7430 ^{注2)} (67.5) |

注1) 中央値（最小値-最大値）

注2) 例数=71

τ:投与間隔（12時間）

日本人の進行固形癌患者58例に本剤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²⁾。

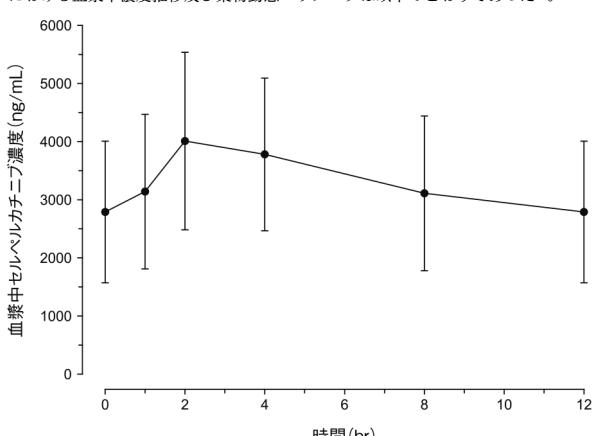


図2) 本剤160mgを1日2回反復経口投与後（第1サイクル第8日目）の定常状態における血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

表2) 本剤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^{注3)}} | 2.08 (0.00-8.10) |
| AUC _{T,ss} (ng · hr/mL) | 37100 (39.3) |
| CL _{ss/F} (L/hr) | 4.31 (39.3) |

注3) 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、本剤160mgを1日2回反復経口投与した際の投与8日目におけるセルペルカチニブの蓄積率は3.40であった。

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例に本剤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³⁾（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

健康成人20例に本剤160mg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ペルカチニブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比はそれぞれ0.862及び1.09であった⁴⁾（外国人データ）。

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

セルペ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）⁵⁾。

16.3.2 血液/血漿中濃度比

セルペルカチニブの血液/血漿中濃度比は約0.7であった（in vitro）⁶⁾。

16.4 代謝

セルペルカチニブは主としてCYP3A4により代謝される（in vitro）⁷⁾。健康成人6例に [¹⁴C] -セルペルカチニブ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%）³⁾（外国人データ）。

16.5 排泄

健康成人6例に [¹⁴C] -セルペルカチニブ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³⁾（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

本剤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）の非結合形セルペルカチニブの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）の非結合形セルペルカチニブの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）の非結合形セルペルカチニブの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⁸⁾（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

本剤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）の非結合形セルペルカチニブの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）の非結合形セルペルカチニブの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）の非結合形セルペルカチニブの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⁹⁾（外国人データ）。[9.3.1参照]

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、本剤160mgを単回経口投与したとき、本剤単独投与に対するイトラコナゾール併用投与時のセルペルカチニブの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¹⁰⁾（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、本剤（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）併用投与時のセルペルカチニブの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。本剤（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）併用投与時のセルペルカチニブの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¹¹⁾。[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、本剤160mgを単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するリファンピシン併用投与時のセルペルカチニブの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¹⁰⁾（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.4 ポセンタン、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、本剤（160mgを単回経口投与）単独投与時に対するポセンタン（中程度のCYP3A誘導剤）（125mgを1日2回反復経口投与）併用投与時のセルペルカチニブの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。本剤（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）併用投与時のセルペルカチニブの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¹¹⁾。[10.2参照]

16.7.5 ミダゾラム

健康成人16例に本剤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本剤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¹²⁾（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.6 レバグリニド

健康成人16例に本剤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本剤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¹³⁾（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、本剤160mgを空腹時に単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するオメプラゾール併用投与時のセルペルカチニブの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、本剤160mgを高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するオメプラゾール併用投与時のセルペルカチニブの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、本剤160mgを低脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するオメプラゾール併用投与時のセルペルカチニブの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^{4),14)}（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、本剤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、本剤単独投与時に対するラニチジン併用投与時のセルペルカチニブの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¹⁴⁾（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.9 その他

(1) セルペルカチニブはMATE1を阻害する（in vitro）¹⁵⁾。

(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、本剤160mgを単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するリファンピシン併用投与時のセルペルカチニブの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¹⁰⁾（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 國際共同第I/II相試験（LIBRETTO-001試験）

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）に本剤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²⁾。[5.3参照]

安全性評価対象180例に認められた主な副作用は、口内乾燥（42.8%）、ALT増加（37.2%）、AST増加（35.0%）、高血圧（29.4%）、浮腫（26.1%）等であった。

17.3 その他

17.3.1 QT間隔に対する影響

健康成人32例に本剤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（外国人データ）。[8.2、9.1.1、11.1.2参照]

注) 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

セルペルカチニブは、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。セルペルカチニブは、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¹⁶⁾。

18.2 抗腫瘍効果

セルペルカチニブは、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細胞株に対して増殖抑制作用を示した。また、セルペルカチニブは、in vivoにおいて、LC-2/ad細胞株及びRET融合タンパクを発現する非小細胞肺癌患者由来CTG-0838腫瘍組織片をそれぞれ皮下移植した重症複合型免疫不全-ベ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¹⁶⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:セルペルカチニブ (Selpercatinib) [JAN]

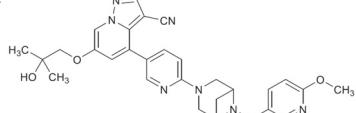
化 学 名:6-(2-Hydroxy-2-methylpropoxy)-4-(6-[(6-methoxypyridin-3-yl)methyl]-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carbonitrile

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、水にはほとんど溶けない。

化学構造式:



融 点:約208°C

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。

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、一定数の症例によ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

〈レットヴィモカプセル40mg〉

56カプセル [8カプセル (PTP) × 7]

〈レットヴィモカプセル80mg〉

56カプセル [8カプセル (PTP) × 7]

23. 主要文献

- 1) 社内資料: セルペルカチニブの毒性試験
- 2) 社内資料: 進行癌患者を対象としたセルペルカチニブの第I/II相試験(LOXO-RET-17001試験)
- 3) 社内資料: セルペ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)
- 4) 社内資料: セルペ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)
- 5) 社内資料: セルペルカチニブのヒト血漿蛋白結合率(LOXO-292-DMPK-060試験)
- 6) 社内資料: セルペルカチニブのヒト血液中/血漿中濃度比(LOXO-292-DMPK-013試験)
- 7) 社内資料: セルペルカチニブのCYP代謝(LOXO-292-DMPK-017試験)
- 8) 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ペルカチニブの薬物動態(LOXO-RET-18023試験)
- 9) 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ペルカチニブの薬物動態(LOXO-RET-18022試験)
- 10) 社内資料: セルペ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)
- 11) 社内資料: セルペ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)
- 12) 社内資料: セルペルカチニブとミダゾラムの相互作用(LOXO-RET-18017試験)
- 13) 社内資料: セルペルカチニブとレバグリニドの相互作用(LOXO-RET-18026試験)
- 14) 社内資料: セルペ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)
- 15) 社内資料: セルペルカチニブによるトランスポータ阻害(LOXO-292-DMPK-035試験)
- 16) 社内資料: セルペルカチニブの薬理試験

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)

www.lillymedical.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

