

2019年9月12日

日本イーライリリー株式会社

〒651-0086
神戸市中央区磯上通 5-1-28
www.lilly.co.jp

EL19-39

本資料は、米国イーライリリーが2019年9月9日(米国現地時間)に発表したニュースリリースを日本語に翻訳したもので、内容および解釈については原本である英語が優先されます。なお、適応症と安全性重要情報など一部情報は米国のもので、日本の情報ではありません。また、日本の法規制などの観点から一部、削除、改変又は追記している部分があります。

リリー、Selpercatinib (LOXO-292)の肯定的な試験結果を発表 (前治療歴のある *RET* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌において、 68%の奏効率と効果の持続性を示す)

- ・ 「LIBRETTO-001」試験は、*RET* 遺伝子異常の癌患者を対象に結果が発表された試験
- ・ 化学療法の前治療を受けた*RET* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者の解析対象集団 ($n=105$) において、68%の奏効率 (ORR)
- ・ 前治療歴のない*RET* 融合遺伝子陽性のNSCLC患者において、85%のORR
- ・ 脳転移症例において、91%のCNS(中枢神経系)ORRというデータを示した*RET* 阻害薬
- ・ 奏効期間及び無増悪生存期間によって示された効果の持続性
- ・ 忍容性を示した安全性プロファイル; 治療に関連した有害事象による治療中止率は1.7%
- ・ 米国において年内の新薬承認申請を予定

2019年9月9日インディアナポリス-イーライリリー・アンド・カンパニー(以下リリー)は、経口分子標的薬 selpercatinib (LOXO-292) について、*RET* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌 (NSCLC) に対する単剤療法について承認申請を行うことを目的で実施した「LIBRETTO-001」試験のデータを発表しました。本試験に組み入れられたプラチナ製剤ベースの化学療法治療歴のある *RET* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者の最初の105例において、selpercatinib による治療が68%の奏効率 (ORR) (95%信頼区間 (CI): 58-76%) を示しました。この解析集団は複数の前治療(前治療として、中央値で3つの全身療法のレジメン; 55%は抗 PD-1/PD-L1抗体による前治療、48%は少なくとも1つのマルチキナーゼ阻害薬の前治療)を受けていましたが、奏効率 (ORR) は前治療に関わらず同様の奏効率 (ORR) がみられました。*RET* 融合遺伝子陽性 NSCLC のうち、約50%で脳転移を認めますが、105例のうち脳転移を有する患者集団において、selpercatinib による治療は91%(95% CI: 59-100%)のCNS(中枢神経系)ORRを示しました。データカットオフ日である2019年6月17日の時点で、奏効持続期間 (DOR) の中央値は20.3ヵ月 (95% CI: 13.8-24.0) で、無増悪生存期間 (PFS) の中央値は18.4ヵ月 (95% CI: 12.9-24.9) でした。データカットオフ日の時点で、奏効あるいは無増悪を持続していた患者がいるので、これらの中央値は今後、時の経過と共にさらに延長すると予想されます。「LIBRETTO-001」試験に登録された531例全例を含む安全性解析では、selpercatinib は安全性プロファイルで忍容性を示し、治療に関連する毒性により治療中止に至った患者は9例(1.7%)でした。治療との関連

性にかかわらず最も多く観察された有害事象は、口渇、下痢、高血圧症、肝酵素の上昇、倦怠感、便秘、頭痛でした。これらの結果は、スペインのバルセロナで開催された国際肺癌学会 (IASLC) 主催の 2019 年世界肺癌学会議 (WCLC) の会長主催シンポジウム セッションで発表されました。selpercatinib は、米国食品医薬品局 (FDA) からブレイクスルーセラピー (画期的新薬) に指定されています。

治験統括医師である Alexander Drilon 医師 (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York City) は次のように述べています。「このように症例数の多い試験で示された selpercatinib の奏効率、効果の持続性、CNS への効果、そして安全性は大きな期待につながります。さらに、今回の結果は、RET 融合遺伝子の異常が、EGFR/ALK/ROS1 遺伝子の異常と同じく臨床的に標的治療のターゲットとなり得るドライバー遺伝子異常であることをさらに裏付けることとなります。現在、RET 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対するドライバー遺伝子異常を標的とした治療はアンメットニーズですので、私たちは今回のデータに勇気づけられました。」

前治療歴のない RET 融合遺伝子異常の NSCLC 患者についての追加データ

前治療歴のない RET 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者における selpercatinib の結果も発表しました。これら 34 例の患者の解析によると、selpercatinib による治療は 85% の奏効率 (ORR) (95% CI: 69–95%) を示しました。奏効あるいは無増悪を維持している患者がいるため、前治療歴のない患者群での奏効持続期間 (DOR) と無増悪生存期間 (PFS) の中央値は未達でした。

リリーオンコロジーのプレジデントである Anne White は次のように述べています。「オンコロジー領域において、個別の患者さんに合わせたプレジジョンメディシンの重要性が増しています。Selpercatinib (LOXO-292) は、リリーオンコロジーがこれから世に送り出したいと願う新たな革新の象徴であり、「LIBRETTO-001」試験において RET 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者さんに対して、重要な進歩を示すことができました。私たちは Loxo Oncology を核に、この重要な医薬品の開発をこれからも大いに加速させていく所存です。Loxo Oncology は、2 年半でこの化合物をヒトへの最初の投与 (FHD) から申請可能なデータを集積するまでに進めました。これは、科学的な発見を患者さんの治療へと迅速に変換するプレジジョンオンコロジーの力を示しています。」

リリーの完全所有子会社である Loxo Oncology CEO、リリーオンコロジーリサーチおよび早期開発バイスプレジデント、Josh Bilenker 医師は次のように述べています。「私たちが初めて selpercatinib の創薬プログラムを開始した頃、私たちは RET 阻害薬が RET 遺伝子異常の癌患者さんに、オシメルチニブやアレクチニブが、それぞれ EGFR 遺伝子変異、ALK 融合遺伝子の患者さんに果たしたのと同じような役割を果たすことを期待していました。世界肺癌学会議 (WCLC) で発表した selpercatinib のデータがこのような取り組みを裏付けるものだと思っています。今年末までに米国において新薬承認申請 (NDA) を提出する予定です。Selpercatinib が承認を取得すれば、RET 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者さんが、ようやくこの遺伝子を標的とした最初の医薬品を手にすることになるのです。」

試験の背景

「LIBRETTO-001」試験は、*RET* 遺伝子異常の癌患者を対象に、*RET* 阻害薬による治療を評価した最大規模の第1相/第2相臨床試験です。本試験には、用量漸増相(第1相)と用量拡大相(第2相)が含まれています。本試験の第2相パートでは、主要評価項目が奏効率(ORR)で、副次的評価項目は奏効持続期間(DOR)および無増悪生存期間(PFS)と安全性でした。米国食品医薬品局(FDA)との合意により設定されたNSCLC承認申請のための主要解析対象集団は、本試験に最初に組み入れられた105例の、プラチナ製剤による化学療法治療歴のある*RET*融合遺伝子陽性NSCLC患者です。世界肺癌学会議(WCLC)で発表された全てのデータのカットオフ日は2019年6月17日で、全ての有効性の指標は治験担当医師による評価を採用しました。

Selpercatinib (LOXO-292)

Selpercatinib(LOXO-292)は、高い選択性と有効性を持ち、*RET* キナーゼに異常を有する癌患者の治療として開発中の経口の新薬です。*RET*融合遺伝子と遺伝子変異は、発生頻度は異なるものの複数の癌種で認められます。Selpercatinibは、本来の*RET*遺伝子のシグナル伝達とともに、予想される獲得耐性のメカニズムも阻害するように設計されています。

Selpercatinibは、米国食品医薬品局(FDA)によりブレイクスルーセラピー(画期的新薬)に指定されています。

RET 遺伝子異常の癌について

融合遺伝子と活性化変異を含む*RET* キナーゼの遺伝子異常は、過剰な*RET*シグナル伝達と制御不能な細胞増殖につながります。*RET*融合遺伝子は、非小細胞肺癌の約2%、甲状腺乳頭癌及びその他の甲状腺癌の10~20%、またその他の癌の一部に認められています。*RET*の活性化変異は、MTCの約60%に認められます。*RET*融合遺伝子陽性の癌と*RET*遺伝子変異のMTCでは、癌細胞の増殖と生存が*RET*分子内に存在する活性化キナーゼに依存します。これは「がん遺伝子依存」と呼ばれ、*RET*遺伝子を標的とする低分子阻害薬は、これらの癌に高い感受性を示します。

リリーオンコロジーについて

リリーは50年以上にわたり、がんと共に生きる患者及びそのケアにあたる人々に対し、人生を変えるような医薬品及びサポートを提供するため尽力しています。リリーはこの伝統を礎として、世界中のすべてのがん患者の生活を改善するために尽力し続けていきます。リリーのがん患者に対するコミットメントについては、www.LillyOncology.com をご覧ください。

イーライリリー・アンド・カンパニーについて

イーライリリー社は、世界中の人々の生活をより良いものにするためにケアと創薬を結び付けるヘルスケアにおける世界的なリーダーです。イーライリリー社は、1世紀以上前に、真のニーズを満たす高品質の医薬品を創造することに全力を尽くした1人の男性によって設立され、今日でもすべての業務においてその使命に忠実であり続けています。世界中で、イーライリリー社の従業員は、それを必要とする人々の人生を変え

るような医薬品を開発し届けるため、病気についての理解と管理を向上させるため、そして慈善活動とボランティア活動を通じて地域社会に利益を還元するために働いています。

日本イーライリリーについて

日本イーライリリー株式会社は、米国イーライリリー・アンド・カンパニーの日本法人です。人々がより長く、より健康で、充実した生活を実現できるよう、革新的な医薬品の開発・製造・輸入・販売を通じ、がん、糖尿病、筋骨格系疾患、中枢神経系疾患、自己免疫疾患、成長障害、疼痛、などの領域で日本の医療に貢献しています。詳細はウェブサイトをご覧ください。 <http://www.lilly.co.jp>

Lilly Forward-Looking Statement

This press release contains forward-looking statements (as that term is defined in the Private Securities Litigation Reform Act of 1995) about Lilly's oral selpercatinib monotherapy (LOXO-292) for the potential treatment of RET fusion-positive non-small cell lung cancer and reflects Lilly's current belief. However, as with any pharmaceutical product, there are substantial risks and uncertainties in the process of development and commercialization. Among other things, there can be no guarantee that future study results will be consistent with the results to date or that selpercatinib will receive regulatory approvals or be commercially successful. For further discussion of these and other risks and uncertainties, see Lilly's most recent Form 10-K and Form 10-Q filings with the United States Securities and Exchange Commission. Except as required by law, Lilly undertakes no duty to update forward-looking statements to reflect events after the date of this release.

#