

2019年10月3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

EL19-42

本資料は、米国イーライリリーが2019年9月29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、前治療歴のある *RET* 遺伝子異常陽性の甲状腺癌を対象とした Selpercatinib (LOXO-292) の肯定的なデータを発表

- ・ 「LIBRETTO-001」試験は、*RET* 遺伝子異常陽性の癌患者を対象に結果が発表された試験
- ・ カボザンチニブおよび/またはバンデタニブの前治療を受けた*RET* 遺伝子変異陽性の甲状腺髄様癌 (MTC) 患者の解析対象集団( $n=55$ )において、56%の奏効率 (ORR)
- ・ カボザンチニブ/バンデタニブの治療歴のない*RET* 遺伝子変異陽性のMTC患者において、59%のORR
- ・ 複数の前治療歴のある*RET* 融合遺伝子陽性の甲状腺癌患者において、62%のORR
- ・ 奏効期間および無増悪生存期間によって示された効果の持続性
- ・ 安全性プロファイルにおいて、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29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<sup>1</sup> (LOXO-292) について、*RET* 遺伝子異常陽性の甲状腺癌に対する単剤療法として承認申請を目的として実施した「LIBRETTO-001」試験の結果を発表しました。*RET* 遺伝子異常陽性の甲状腺癌には2つの異なる病態、*RET* 遺伝子変異陽性の甲状腺髄様癌 (MTC) と、*RET* 融合遺伝子陽性の甲状腺癌があります。本試験に組み入れられたカボザンチニブおよび/またはバンデタニブ<sup>2</sup>の前治療を受けた *RET* 遺伝子変異陽性の MTC 患者の最初の 55 例において、selpercatinib による治療が 56%の奏効率 (ORR) (95% 信頼区間 (CI): 42-70%) を示しました。この解析集団は複数の前治療 (53%は 2 剤以上のマルチキナーゼ阻害薬の前治療歴あり) を受けていましたが、前治療のマルチキナーゼ阻害薬に関わらず同様の奏効率 (ORR) がみられました。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) の中央値は未達 (95% CI: 11.1-NE)、無増悪生存期間 (PFS) の中央値は未達 (95% CI: 11.3-NE) でした。Selpercatinib による治療は生化学的反応率 (BRR) においてもデータを示し、血清腫瘍マーカーであるカルシトニンに対する BRR は 91%、がん胎児性抗原に対する BRR は 64% でした。「LIBRETTO-001」試験に登録さ

<sup>1</sup> PINN, pending USAN approval

<sup>2</sup> The multikinase inhibitors, cabozantinib and vandetanib, are both FDA-approved for the treatment of progressive and metastatic medullary thyroid cancer regardless of *RET* mutation status.

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は、治療に関連する有害事象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、9 月 29 日にスペインのバルセロナで開催された欧州臨床腫瘍学会学術集会 2019(ESMO 2019)のセッション LBA93 で Lori J. Wirth 医師(Massachusetts General Hospital Cancer Center, Boston)により、“Registrational Results of LOXO-292 in Patients with RET-Altered Thyroid Cancers”として発表されました。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 Wirth 医師は次のように述べています。「RET 遺伝子異常陽性の甲状腺癌患者さんにとって、現状の一次治療の選択肢は厳しいものであり、再発した患者さんの選択肢は限られています。Selpercatinib のデータは、一次治療においても再発においても有効性と安全性を示しました。甲状腺癌の患者さんは、それぞれの疾患の分子レベルでの特徴に応じた個別化治療を長い間待ち望んでおり、私たちは将来、selpercatinib が標準治療として使用されることを期待しています。」

#### **カボザンチニブ、バンデタニブいずれの前治療歴もない RET 遺伝子変異陽性の MTC 患者についての selpercatinib の試験結果**

カボザンチニブ、バンデタニブいずれの前治療歴もない RET 遺伝子変異の MTC 患者における selpercatinib の試験結果も発表しました。これら 76 例の解析によると、selpercatinib による治療は 59%の奏効率(ORR) (95% CI: 47-70%)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。

#### **複数の前治療歴のある RET 融合遺伝子陽性の甲状腺癌患者についての selpercatinib の試験結果**

複数の前治療歴のある RET 融合遺伝子陽性の甲状腺癌患者における selpercatinib の試験結果も発表しました。これら 26 例の解析によると、selpercatinib による治療は 62%の奏効率(ORR) (95% CI: 41-80%)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、この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事業部のプレジデントである Anne White は次のように述べています。「Selpercatinib が RET 遺伝子異常陽性の甲状腺癌患者さんの治療に有意義な進歩をもたらす可能性が示されました。RET 遺伝子がこの疾患のがん遺伝子であることは何十年も前から知られており、selpercatinib の開発プログラムは、当初からこれらの患者さんにフォーカスしていました。今回のデータにより、selpercatinib は一次治療においても再発においても結果を示し、特にこれまで有望な治療選択肢を待ち望んでいた患者さんに対して、私たちのビジョンを実現することができました。」

#### **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MTC承認申請のための主要解析対象集団は、カボザンチニブおよび/またはバンデタニブの前治療を受けたRET遺伝子変異のMTC患者55例です。欧州臨床腫瘍学会(ESMO)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有し、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RET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に対して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%、甲状腺乳頭癌およ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](http://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*-altered thyroid cancers 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.

# # #