

2020年5月13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

EL20-19

本資料は、米国イーライリリーが2020年5月8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、*RET* 遺伝子に起因する進行性の肺癌及び甲状腺癌の患者を対象とする治療薬、Selpercatinib (Retevmo™) において 米国食品医薬品局 (FDA) の承認を取得

- ・ 転移性*RET*融合遺伝子陽性のNSCLC、進行性または転移性*RET*遺伝子変異陽性の甲状腺髄様癌 (MTC) 及び進行性*RET*融合遺伝子陽性の甲状腺癌について承認を取得
- ・ *RET*遺伝子に起因する癌患者を対象としたこれまでの試験であるLIBRETTO-001試験(第1/2相試験)のデータに基づいて、迅速承認を取得
- ・ 承認データから、持続的な有効性が示され、また、脳転移が認められた非小細胞肺癌患者における頭蓋内での有効性が示されました

2020年5月8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、米国イーライリリー)は、米国食品医薬品局(FDA)が、転移性 Rearranged During Transfection(*RET*)融合遺伝子陽性非小細胞肺癌(NSCLC)の成人患者の治療、及び全身療法を必要とする進行性または転移性 *RET* 遺伝子変異陽性甲状腺髄様癌(MTC)、または全身療法を必要とし放射性ヨウ素治療抵抗性(放射性ヨウ素が適応となった場合)の進行性または転移性 *RET* 融合遺伝子陽性甲状腺癌の成人患者及び12歳以上の小児患者に対して治療を適応とする治療薬、Selpercatinib (Retevmo™ 40 mg 及び 80 mg カプセル)を、承認したことを発表しました。Selpercatinib は、LIBRETTO-001 試験(第1/2相試験)の評価項目である奏効率(以下、ORR)及び奏効期間(以下、DOR)に基づき、FDA の迅速承認制度に則って承認されました。検証的試験において臨床的有益性の検証と説明を条件として、この適応に対する承認は継続されます。

Selpercatinib は、高い選択性を有する *RET* キナーゼ阻害薬です。Selpercatinib は腫瘍細胞及び正常細胞のいずれにも影響するため副作用を生じさせる可能性があります。

Memorial Sloan Kettering Cancer Center 早期薬剤開発の主任及び LIBRETTO-001 試験の治験統括医師である Alexander Drilon 医師は次のように述べています。「臨床試験において、Selpercatinib を投与すると、治療困難な脳転移に対する奏効も含めて、進行性肺癌患者の大多数で臨床的に意味のある奏効が認められました。Selpercatinib の承認は、EGFR 及び ALK の活性型遺伝子異常を認める癌に対する治療薬と同

様に、RETに起因する癌も治療標的にできるようになりました。本薬剤の承認は、NSCLC 治療のすべての治療体系にとって重要な出来事です。」

Selpercatinib は、RET 遺伝子に起因する癌を有する患者を対象として単群、多施設共同で行った LIBRETTO-001 試験(第 1/2 相試験、N=702)で評価されました。試験には前治療歴のない及び複数の前治療歴のある RET 融合遺伝子陽性 NSCLC 及び甲状腺癌、RET 遺伝子変異陽性 MTC、RET 遺伝子異常を認めるその他の固形癌の患者が登録されました。主要な有効性評価項目は、盲検化された独立審査委員会が評価する ORR 及び DOR でした。副次的評価項目は、中枢神経系(CNS)における ORR、CNS における DOR でした。

	RET 融合遺伝子陽性の NSCLC		RET 遺伝子変異陽性の MTC		RET 融合遺伝子陽性の 甲状腺癌	
	全身療法歴なし	前治療歴あり	カボザンチニブ/バンデタニブ投与歴なし	前治療歴あり	全身療法歴なし	前治療歴あり
患者数	39	105	88	55	8	19
ORR (95% CI)	85 (70, 94)	64 (54, 73)	73 (62, 82)	69 (55, 81)	100 (63, 100)	79 (54, 94)
DOR の中央値 (月) (95% CI)	NR (12, NR)	17.5 (12, NR)	22 (NR, NR)	NR (19.1, NR)	NR (NR, NR)	18.4 (7.6, NR)

NR=未到達

甲状腺癌は、乳頭様癌、Hurthle 細胞癌、未分化癌、及び低分化癌を含む。

RET 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者の 50%程度の患者で、腫瘍は脳に転移する可能性があります¹。測定可能な脳転移を認める前治療歴のある NSCLC 患者において、11 症例中 10 症例で頭蓋内奏効率(CNS ORR)が認められ、CNS における DOR は 10 症例中いずれも 6 カ月以上でした。

LIBRETTO-001 試験では、副作用(AR)による中止率は 5%でした。臨床検査値異常を含む 25%以上の頻度で発現した AR は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)の増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ(ALT)の増加、グルコースの増加、白血球の減少、アルブミンの減少、カルシウムの減少、口内乾燥、下痢、クレアチニンの増加、アルカリフォスファターゼの増加、高血圧、疲労、末梢性浮腫(腕または脚部の腫脹)、血小板の減少、総コレステロールの増加、発疹、ナトリウムの減少、便秘でした。さらに、最もよく見られた重篤な AR(2%以上)は肺炎でした。

¹ Drilon A, Lin JJ, Filleron T, et al. Frequency of brain metastases and multikinase inhibitor outcomes in patients with RET-rearranged lung cancers. *J Thorac Oncol*. 2018;13(10):1595-1601.

Massachusetts General Hospital Cancer Center の頭頸部癌部門長である Lori J. Wirth 医師は次のように述べています。「*RET* 遺伝子異常は、甲状腺髄様癌の大半を占めており、その他の甲状腺癌でも意義のある割合で見られます。Selpercatinib の承認により、このような癌患者さんは、*RET* 遺伝子の特異的かつ強力に阻害する治療選択肢を得ることができました。私自身の治療経験とともに、この新しい医薬品の公表データから、この医薬品は優れた治療選択肢になるであろうと考えています。」

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。「Loxo Oncology とリリーオンコロジーの連合チームが、このように迅速に Selpercatinib を患者さんに届けることができたこと、そして癌と共に生きる患者さんの人生を変えるような医薬品を届けるという私たちの使命を示せたことを非常に誇らしく思います。Selpercatinib は 2017 年 5 月に臨床試験を開始し、3 年を経ずに承認されました。それは、複数の適応症を有する抗がん剤の開発スケジュールとしては早いスピードです。*RET* 遺伝子に起因する進行性または転移性の肺癌及び甲状腺癌の患者さんに新しい治療薬を提供することの重要性を認識し、そのリーダーシップの発揮と、協力をしてくださった FDA に感謝申し上げます。」

Selpercatinib の処方対象は、*RET* 融合遺伝子を有する NSCLC または甲状腺癌、あるいは *RET* 遺伝子変異陽性の MTC の進行性または転移性の患者に限られます。このような *RET* 遺伝子異常は遺伝子検査で判定することができます。

LUNgevity の社長兼最高経営責任者である Andrea Ferris 氏は次のように述べています。「進行癌の患者さんは、包括的な遺伝子検査を利用することにより、患者さんの癌に固有の遺伝子特性に合わせた治療法を受ける機会を持つようになってきています。Selpercatinib は、特に *RET* 遺伝子に起因する癌患者さんに対して承認された治療薬であり、この成長分野における重要で新たな進歩を象徴するものです。私たちは、患者さんに対して、*RET* 遺伝子の異常を含む幅広い遺伝子検査について、担当医に尋ねるように勧めています。」

Selpercatinib は、FDA から、*RET* 融合遺伝子陽性の NSCLC の治療、並びに *RET* 融合遺伝子陽性及び *RET* 遺伝子変異陽性の甲状腺癌（低分化甲状腺癌、未分化甲状腺癌、MTC、及び局所進行性／転移性の濾胞性または乳頭様甲状腺癌を含む）の治療について希少疾病用医薬品の指定を受けました。現在 2 つの検証的 3 相試験（LIBRETTO-431 試験及び LIBRETTO-531 試験）を実施しており、患者を登録中です。

Selpercatinib (Retevmo™) について

Selpercatinib (商品名: Retevmo™、旧称: LOXO-292) は、*RET* キナーゼの選択的阻害剤です。Selpercatinib は腫瘍細胞及び正常細胞のいずれにも影響するため副作用を生じさせる可能性があります。

***RET* 遺伝子に起因する癌について**

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%、乳頭様、Hurthle 細胞、未分化、及び低分化甲状腺癌の 10~20% に認められています。*RET* の活性化変異は、散発性の MTC の約 60% 及び

生殖細胞系の MTC の約 90%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。*RET* 遺伝子のドライバー変異は基本的には、他の発癌ドライバーとは相互排他的です。

LIBRETTO-001 試験について

LIBRETTO-001 試験は、*RET*遺伝子に起因する癌患者を対象に、*RET*阻害薬による治療を評価した第 1/2 相臨床試験でした。本試験には、用量漸増相(第 1 相)と用量拡大相(第 2 相)が含まれていました。本試験の第 2 相パートの主要評価項目は ORR と DOR、そして副次的評価項目は、固形がんの治療効果判定のためのガイドライン(RECIST)バージョン 1.1 に基づく独立評価委員会により判定される中枢神経系(CNS)における ORR、CNS における DOR でした。NSCLC 患者の結果は、直近では 2019 年の IASLC 世界肺癌学会議(WCLC)で発表されており、甲状腺癌患者の結果は、直近では欧州臨床腫瘍学会(ESMO)の 2019 年会議で発表されています。

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。<https://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 Retevmo (selpercatinib) for the treatment of metastatic RET fusion-positive NSCLC, advanced or metastatic RET mutation-positive MTC, and advanced or metastatic RET fusion-positive thyroid 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 Retevmo will be commercially successful or receive additional regulatory approvals. 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.

#