レットヴィモカプセル 40mg
レットヴィモカプセル 80mg

2.4　非臨床試験の概括評価

日本イーライリリー株式会社

目次

2.4　非臨床試験の概括評価 1
2.4.1　発がん性の遺伝子異常としての *RET* 融合遺伝子 1
2.4.2　非臨床試験計画概略 1
2.4.2.1　薬理試験 2
2.4.2.2　薬物動態試験 2
2.4.2.3　毒性試験 2
2.4.3　総括及び結論 2
2.4.4　参考文献 2

2.4 非臨床試験の概括評価

セルペルカチニブは、RET（rearranged during transfection）受容体チロシンキナーゼ（receptor tyrosine kinase：RTK）を選択的かつ強力に阻害する低分子薬である。本邦において、セルペルカチニブは 2021 年 9 月 27 日に「*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」、2022 年 2 月 25 日に「*RET* 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌」及び「*RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌」を効能又は効果として承認されている。

今般、セルペルカチニブが *RET* 融合遺伝子陽性の固形がん［既承認の非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer：NSCLC）及び甲状腺癌（thyroid cancer：TC）を除く］に対して良好なベネフィット・リスクプロファイルを示したこと、及び *RET* 融合遺伝子が発がん性の遺伝子異常としての役割を果たしていることから、申請者はセルペルカチニブをがん種横断的な *RET* 融合遺伝子陽性の固形がん患者に対する有効な治療選択肢として、承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

2.4.1 発がん性の遺伝子異常としての *RET* 融合遺伝子

RET は、腎臓及び腸管神経系の正常な発達や、成人の神経組織、神経内分泌組織、造血細胞、及び雄性生殖組織等の組織の維持に重要な役割を果たす RTK であり（Mulligan 2014）、RET をコードする *RET* 遺伝子の変化は一部のがんの発症に関与している。発がん性の RET の活性化は、主に以下の 2 つの機序によって起こると考えられる（Drilon et al. 2018）。

- 染色体再構成（*RET* 融合遺伝子）：RET キナーゼドメインをコードする遺伝子が二量体化ドメインをコードするパートナー遺伝子と融合し、そこから発がん性ハイブリッドタンパク質が産生され、リガンド非依存性の恒常的な活性化をもたらす
- *RET* 遺伝子変異：キナーゼを直接的又は間接的に活性化する点突然変異及び挿入と欠失

融合遺伝子は腫瘍形成の主要な原因の一つであり、*RET* 融合遺伝子も、がん種に関わらず、発がんやがん細胞の増殖に寄与すると考えられる。様々な *RET* 融合遺伝子を発現させたトランスジェニックマウスを用いた非臨床研究から、各種のがんにおいて *RET* 融合遺伝子が発がん及びその進展に関与することが示唆されている（Iwamoto et al. 1991; Iwamoto et al. 1993; Ohshima et al. 2010; Portella et al. 1996; Powell et al. 1998; Cho et al. 1999; Saito et al. 2014; Huang et al. 2016; Liu W et al. 2022）。また、ヒト細胞株を用いた in vitro の実験から、*RET* 融合遺伝子を有する場合、組織由来に関わらず増殖及び生存のためのシグナル伝達経路の異常な活性化が起きることが示され、RET 阻害剤の添加によりそのシグナル伝達経路が阻害され生存が低下することが示されている（Matsubara et al. 2012; Paratala et al. 2018）。さらに *RET* 融合遺伝子陽性の肺癌や大腸癌の複数の PDX モデルから RET の活性化を伴った腫瘍の増殖と RET 阻害剤による腫瘍の増殖抑制や縮小が認められている（Gozgit et al. 2018; Subbiah et al. 2018）（CTD 第 2.5.1 項）。

2.4.2 非臨床試験計画概略

セルペルカチニブの薬理作用、薬物動態、安全性については、既提出申請資料（非小細胞肺癌）及び既提出申請資料（甲状腺癌・甲状腺髄様癌）で報告済みである。本申請にあたり、新たな非臨床試験を実施していないことから、2.6 非臨床試験の概要文及び概要表は作成しなかった。

2.4.2.1 薬理試験

セルペルカチニブによる RET 阻害活性及び *RET* 融合遺伝子陽性の癌細胞株に対する腫瘍増殖抑制活性については、初回承認申請時に資料を提出しており、セルペルカチニブが複数の *RET* 融合パートナーによる *RET* 融合遺伝子陽性の細胞に対して有効であることを示している。In vitro では、*KIF5B-RET* 融合遺伝子を導入したヒト胎児腎臓細胞（HEK-293 細胞）において、セルペルカチニブは RET の自己リン酸化活性を阻害し、また *RET* 融合遺伝子陽性の 2 種類の細胞株（*CCDC6-RET* 融合遺伝子を発現する NSCLC 患者由来 LC-2 細胞及び PTC 患者由来 TPC-1 細胞）に対し細胞増殖阻害活性を示した。セルペルカチニブの抗腫瘍活性は、異種移植された患者由来の *RET* 融合遺伝子陽性及び *RET* 遺伝子変異マウスの腫瘍モデルを用いて in vivo で評価した。これらの腫瘍モデルには、*RET* 融合遺伝子陽性の NSCLC（KIF5B-RET 及び CCDC6-RET）及び *RET* 融合遺伝子陽性の結腸・直腸癌（CCDC6-RET 及び CCDC6-RET-V804M）を各 2 種類含んだ。セルペルカチニブ投与によりこれら 4 つのモデルすべてで用量依存的な抗腫瘍効果を示した。また、セルペルカチニブは *RET* 遺伝子異常が確認されていない 80 以上の細胞株では同様の増殖阻害を引き起こさなかった（Subbiah et al. 2018）。以上、セルペルカチニブの *RET* 融合遺伝子陽性のがん細胞に対する薬理作用は評価済みであり、新たな試験は実施していない。

2.4.2.2 薬物動態試験

本申請にあたり、新たな非臨床薬物動態試験は実施していない。

2.4.2.3 毒性試験

本薬の毒性は、初回承認時及び一部変更申請時に既提出の毒性試験等で評価済みである（既提出申請資料［非小細胞肺癌］、既提出申請資料［甲状腺癌、甲状腺髄様癌］）。これらの毒性試験により、進行癌患者を対象とする承認申請は支持されるものと考える。なお、[redacted]への投与を考慮し、[redacted]及び[redacted]を用いた[redacted]試験の実施が計画された。これまでに[redacted]を用いた[redacted]試験が完了し、がん原性は示されなかった。[redacted]は現在実施中である。これらの試験の情報は、進行癌患者を対象とする本申請資料中には含めなかった。

2.4.3 総括及び結論

RET 融合遺伝子は、がん種に関わらず、発がんやがん細胞の増殖及びその生存のためのシグナル伝達経路の異常な活性化をもたらすことが示唆されている。セルペルカチニブは、RET を阻害することで *RET* 融合遺伝子陽性のがん細胞株の増殖を抑制すること、*RET* 融合遺伝子陽性の腫瘍細胞を移植した腫瘍モデルマウスにおいて腫瘍増殖抑制活性を示すことから、*RET* 融合遺伝子陽性の固形がんに対する有効性が示唆される。また、既提出の毒性試験により、本承認申請は支持されるものと考える。

2.4.4 参考文献

Cho JY, Sagartz JE, Capen CC, et al. Early cellular abnormalities induced by RET/PTC1 oncogene in thyroid-targeted transgenic mice. *Oncogene*. 1999;18(24):3659-65.

Drilon A, Hu ZI, Lai GGY, Tan DSW. Targeting RET-driven cancers: lessons from evolving preclinical and clinical landscapes. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(3):151-67.

Gozgit JM, Chen TH, Song Y, et al. RET fusions observed in lung and colorectal cancers are sensitive to ponatinib. *Oncotarget*. 2018;9(51):29654-64.

Huang Q, Schneeberger VE, Luetteke N, et al. Preclinical Modeling of KIF5B-RET Fusion Lung Adenocarcinoma. *Mol Cancer Ther*. 2016;15(10):2521-9.

Iwamoto T, Takahashi M, Ito M, et al. Aberrant melanogenesis and melanocytic tumour development in transgenic mice that carry a metallothionein/ret fusion gene. *EMBO J*. 1991;10(11):3167-75.

Iwamoto T, Taniguchi M, Wajjwalku W, et al. Neuroblastoma in a transgenic mouse carrying a metallothionein/ret fusion gene. *Br J Cancer*. 1993;67(3):504-7.

Liu W, Li H, Aerbajinai W, et al. OLFM4-RET fusion is an oncogenic driver in small intestine adenocarcinoma. *Oncogene*. 2022;41(1):72-82.

Matsubara D, Kanai Y, Ishikawa S, et al. Identification of CCDC6-RET fusion in the human lung adenocarcinoma cell line, LC-2/ad. *J Thorac Oncol*. 2012;7(12):1872-6.

Mulligan LM. RET revisited: expanding the oncogenic portfolio. *Nat Rev Cancer*. 2014;14:173-86.

Ohshima Y, Yajima I, Takeda K, et al. c-RET molecule in malignant melanoma from oncogenic RET-carrying transgenic mice and human cell lines. *PLoS ONE*. 2010;5(4):e10279.

Paratala BS, Chung JH, Williams CB, et al. RET rearrangements are actionable alterations in breast cancer. *Nat Commun.* 2018;9(1):4821.

Portella G, Salvatore D, Botti G, et al. Development of mammary and cutaneous gland tumors in transgenic mice carrying the RET/PTC1 oncogene. *Oncogene*. 1996;13(9):2021-6.

Powell DJ Jr, Russell J, Nibu K, et al. The RET/PTC3 oncogene: metastatic solid-type papillary carcinomas in murine thyroids. *Cancer Res*. 1998;58(23):5523-8.

Saito M, Ishigame T, Tsuta K, et al. A mouse model of KIF5B-RET fusion-dependent lung tumorigenesis. *Carcinogenesis.* 2014;35(11):2452-6.

Subbiah V, Velcheti V, Tuch BB, et al. Selective RET kinase inhibition for patients with RET-altered cancers. *Ann Oncol*. 2018;29(8):1869-76.