

2017年10月27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 7-1-5
www.lilly.co.jp

EL17-55

本資料は、米国イーライリリーが2017年10月16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、改変または追記している部分があります。

サイラムザ®（ラムシルマブ）の第III相臨床試験のサブグループ解析で 急速に進行する進行非小細胞肺癌患者へのベネフィットが示される 第18回世界肺癌学会で発表されたデータ

2017年10月16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）（NYSE: LLY）による進行非小細胞肺癌患者を対象としたサイラムザ®（ラムシルマブ）の第III相 REVEL 試験の新たなサブグループ解析が、日本の横浜で開催された第18回世界肺癌学会（WCLC）で発表されました。具体的には、これらの新たなデータは一次治療中に癌が急速に進行した患者に焦点を当てた探索的事後解析です。無増悪期間（TTP）は、一次治療の開始から進行まで、特に、癌が増殖、転移、進行するまでの期間と定義しています。本解析では、一次治療中に癌が急速に進行したものを Aggressive Disease と定義しています。

「最近の治療の進歩にもかかわらず、9~12週で実施される初回画像診断の前、又は画像診断時に急速に進行、増悪するような進行非小細胞肺癌の患者さんは、通常二次治療に対する反応が不良です。これらの患者さんは、予後が不良で、治療選択肢が限られており、差し迫ったアンメットメディカルニーズを有する方々です。」と、Grosshansdorf 肺クリニック胸部腫瘍科の Martin Reck M.D., Ph.D. は述べています。

さらに Dr. Reck は、「この REVEL 試験の探索的解析は、一次治療中に急速に進行するような Aggressive Disease を有し、ラムシルマブとドセタキセルの併用療法を受けている患者さんの有効性、安全性、QoL（生活の質）の結果が、intent-to-treat 集団の結果と一致することを示しました。これらの結果は、このような患者さんが、二次治療においてラムシルマブとドセタキセルの併用療法により臨床的意義のあるベネフィットが得られる可能性があることを示唆しています。」と述べています。

海外、多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、無作為化、第III相 REVEL 試験は、プラチナ製剤を含む化学療法を施行中又は施行後に増悪した局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者を対象として、ドセタキセルと併用したラムシルマブを評価しました。REVEL 試験は、非扁平上皮型及び扁平上皮型非小細胞肺癌の患者を対象として、組織型とは無関係に、全生存期間（OS）、無増悪生存期間（PFS）、奏効率（ORR）の改善を明らかにしました¹。本試験の intent-to-treat（ITT）患者集団の詳細な有効性及び安全性結果については、下記の「REVEL 試験について」のセクションを参照してください。REVEL ITT 試験結果は、2014年の米国臨床腫瘍学会年次総会で発表されました。

この新しいサブグループ解析は、一次治療中の TTP に基づいた患者の結果に焦点を当てています。REVEL 試験に登録した 1,253 名の患者のうち、一次治療中の TTP が 9 週以下の患者は 11%（133 名）、TTP が 12 週以下の患者は 17%（209 名）、TTP が 18 週以下の患者は 28%（354 名）でした。各サブグループのベースラインの特徴は治療群間でバランスが取れていました。

結果は、OS 及び PFS において、ラムシルマブ+ドセタキセル群はプラセボ+ドセタキセル群よりも有効性が示されており、ハザード比は ITT 集団のハザード比と類似していることを示しています。また 3 つのグループ全てで ORR においてもラムシルマブ+ドセタキセル群で一貫した有効性が示されました。

	9週以下		12週以下		18週以下		REVEL ITT集団	
	ラムシル マブ+ド セタキセ ル n=71	プラセ ボ+ド セタキ セル n=62	ラムシル マブ+ド セタキセ ル n=111	プラセ ボ+ド セタキ セル n=98	ラムシル マブ+ド セタキセ ル n=182	プラセ ボ+ド セタキ セル n=172	ラムシル マブ+ド セタキセ ル n=628	プラセ ボ+ド セタキ セル n=625
OS中央値、 月数 (95% CI)	8.28 (5.19– 10.84)	4.83 (3.09– 6.90)	9.10 (6.70– 10.84)	5.78 (4.30– 7.49)	8.51 (6.97– 9.95)	5.95 (4.44– 6.97)	10.51 (9.53– 11.24)	9.13 (8.44– 10.02)
非層別HR (95% CI)	0.69 (0.47–1.01)		0.74 (0.54–1.00)		0.80 (0.63–1.01)		0.86 (0.75–0.98)	
PFS中央値、 月数 (95% CI)	3.01 (2.66– 4.07)	1.48 (1.41– 1.87)	3.61 (2.76– 4.21)	1.61 (1.45– 2.60)	3.22 (2.79– 4.14)	1.61 (1.48– 2.60)	4.50 (4.21– 5.36)	3.02 (2.79– 3.94)
非層別HR (95% CI)	0.69 (0.48– 0.98)		0.73 (0.55– 0.97)		0.72 (0.58– 0.89)		0.78 (0.69– 0.87)	
奏効率、% (95% CI)	18.3 (10.1– 29.3)	3.2 (0.4– 11.2)	18.9 (12.1– 27.5)	9.2 (4.3– 16.7)	19.2 (13.8– 25.7)	10.5 (6.3– 16.0)	22.9 (19.7– 26.4)	13.6 (11.0– 16.5)

一次治療中の TTP が 18 週以下の患者の安全性概要の結果は、一次治療中の TTP が 9 週以下と 12 週以下の患者、及び ITT 集団で観察された結果と同様でした。これらの集団で観察された新たな安全性シグナルはありませんでした。

「一次治療中に急速な進行を経験する癌患者さんは、癌の増殖や転移を止めるあるいは遅らせるのに役立つ付加的な治療選択肢を緊急に必要としているため、私たちはこの REVEL 試験のサブグループ解析に勇気づけられています。」と、リリー・オンコロジーの国際開発・メディカル部門担当シニア・バイスプレジデントの Levi Garraway, M. D., Ph. D. は述べています。「進行型肺癌についての私たちの知識は増えつつありますが、この REVEL 試験の解析結果は私たちの知識をさらに深め、肺癌治療の科学を進歩させ、肺癌患者さんのケアを改善するためにリリーが長年にわたって貢献していることを示しています。」

REVEL試験について

REVEL 試験は、プラチナ製剤を含む化学療法を施行中又は施行後に増悪した局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者を対象として、プラセボ+ドセタキセルとサイラムザ+ドセタキセルと比較した海外、多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、無作為化、第 III 相試験です。非扁平上皮型 (73%) 及び扁平上皮型 (26%) の NSCLC 患者を 6 大陸 26 カ国で 1,253 名を組み入れ、無作為に各治療群に振り分けました¹。

本試験において、サイラムザ+ドセタキセルは、全生存期間 (主要評価項目) と無増悪生存期間及び奏効率 (副次評価項目) について統計学的に有意な改善を達成しました。サイラムザ+ドセタキセルは、プラセボ+ドセタキセルと比較して、全生存期間の中央値を有意に延長しました [それぞれ 10.5 カ月 (95%信頼区間 [CI] : 9.5~11.2) vs 9.1 カ月 (95% CI : 8.4~10.0)、ハザード比 0.86 (95% CI : 0.75~0.98)、 $P=0.024$]。さらに、サイラムザ+ドセタキセルは、進行を有意に遅らせました

[サイラムザ+ドセタキセルの無増悪生存期間 4.5 ヶ月 (95% CI : 4.2~5.4) vs プラセボ+ドセタキセル 3.0 ヶ月 (95% CI : 2.8~3.9)、ハザード比 0.76 (95% CI : 0.68~0.86)、 $P<0.001$]。サイラムザ+ドセタキセル群とプラセボ+ドセタキセル群の解析実施時の死亡の割合は、それぞれ 68% (428 名) と 73% (456 名) でした。サイラムザ+ドセタキセル群とプラセボ+ドセタキセル群の無増悪生存事象数は、それぞれ 558 (89%) と 583 (93%) でした。有意に多くの患者が、プラセボ+ドセタキセルよりもサイラムザとドセタキセルの併用に対して奏効を示しました [サイラムザ+ドセタキセルは 23% (95% CI : 20~26) vs プラセボ+ドセタキセルは 14% (95% CI : 11~17)、 $P<0.001$]。

肺癌について

肺癌は、米国や他のほとんどの国々の癌死亡の主要原因で、世界中で毎年 160 万人近くの患者が死亡しています²。ステージ IV 期の非小細胞肺癌は非常に治療が困難であり、転移性非小細胞肺癌の場合、予後は不良です⁴。非小細胞肺癌は他のタイプの肺癌よりもはるかに多くみられ、肺癌症例全体の約 85% を占めています⁵。非小細胞肺癌患者のうち、約 70% は非扁平上皮癌であり、約 30% は扁平上皮癌です⁵。一次治療を施行した転移性非小細胞肺癌患者の約半数は、二次治療に移行します⁶。現在利用できる治療法があるものの、非小細胞肺癌患者のための新たな二次治療の選択肢が引き続き求められています¹。

サイラムザ® (ラムシルマブ) について

ラムシルマブは大規模な国際共同開発プログラムで研究されており、世界中で 1 万人以上の患者が 70 件以上の試験に参加しています。様々な癌腫の治療に、ラムシルマブを単剤療法として、及びほかの抗がん剤との併用療法として検討する複数の試験が、現在実施あるいは計画されています。既に完了しているラムシルマブの第 III 相試験は、進行性で、全世界のがんによる死亡の 3 大原因である胃癌、非小細胞肺癌、結腸直腸癌におけるラムシルマブのベネフィットを実証しております。

ラムシルマブは血管新生阻害薬です。血管内皮増殖因子 (VEGF) 受容体 2 拮抗薬で、VEGF 受容体 2 に特異的に結合することにより VEGF 受容体リガンドの VEGF-A、VEGF-C 及び VEGF-D の結合に競合し、VEGF 受容体 2 の活性化を阻害します。ラムシルマブは、in vivo 動物モデルで血管新生を阻害しました。

血管新生と VEGF タンパク質について

血管新生は、新しい血管を作り出すプロセスです。癌患者では、血管新生により腫瘍自体に血液を供給する新たな血管が形成され、腫瘍の増殖及び転移につながります。

一部の腫瘍は VEGF と呼ばれるタンパク質を生成します。これらのタンパク質は血管細胞の VEGF 受容体に結合して腫瘍周辺に新たな血管を形成し、腫瘍を増殖させます。VEGF タンパク質が血管と結び付くのを阻害することは、血管新生及び腫瘍に栄養を与える血液供給を遅らせることによって腫瘍増殖を抑制するのに役立ちます。3 つの既知の VEGF 受容体のうち、VEGF 受容体 2 は VEGF 誘発性の腫瘍血管新生と最も密接に関係しています。

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 Cyramza as a potential treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer, gastric cancer, and colorectal cancer, and reflects Lilly's current beliefs. 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 Cyramza will receive additional 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.

1 Garon EB, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multi-centre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2014;384:665-73.

2 International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012. Lung Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. <http://globocan.iarc.fr>. Accessed October 12, 2017.

3 American Cancer Society. What are the key statistics about lung cancer? <http://www.cancer.org/cancer/lungcancer-non-smallcell/detailedguide/non-small-cell-lung-cancer-key-statistics>. Updated January 5, 2017. Accessed October 12, 2017.

4 American Cancer Society. Learn about cancer: Non-small cell lung cancer survival rates by stage <http://www.cancer.org/cancer/lungcancer-non-smallcell/detailedguide/non-small-cell-lung-cancer-survival-rates>. Updated May 16, 2016. Accessed October 12, 2017.

5 American Cancer Society. What is non-small cell lung cancer? <http://www.cancer.org/cancer/lungcancer-non-smallcell/detailedguide/non-small-cell-lung-cancer-what-is-non-small-cell-lung-cancer>. Updated May 16, 2016. Accessed October 12, 2017.

6 Stinchcombe TE, Socinski MA. Considerations for Second-Line Therapy of Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncologist*. 2008;13:28-36.