

2016年1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 7-1-5
www.lilly.co.jp

EL16-02

本資料は、米国イーライリリーが2015年12月18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海外のもので、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。

ラムシルマブ(サイラムザ®)、 欧州の医薬品委員会(CHMP)が2つの適応で承認を勧告

2015年12月18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、欧州医薬品庁(EMA)の医薬品委員会(CHMP)から以下の2つの適応でのラムシルマブ(サイラムザ®)の使用について承認を推奨する勧告を得たことを発表しました。

- ・ プラチナ製剤を含む化学療法後に増悪した局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者に対する、ドセタキセルとの併用療法
- ・ ベバシズマブ、オキサリプラチン及びフツ化ピリミジン併用による一次療法中又は施行後に増悪した転移性結腸・直腸癌患者に対する FOLFIRI(イリノテカン、フォリン酸及び5-フルオロウラシル)との併用療法

リリー・オンコロジーの開発・メディカル部門担当シニア・バイスプレジデントのリチャード・ゲイナー医学博士は次のように述べています。「肺癌及び結腸・直腸癌は、いずれも欧州のがんによる死亡の2大原因であるとともに、がん死亡全体の3分の1を占めており、欧州では毎年40万人を超える患者がこれらのがんで死亡しています。現在二次治療で利用できる治療法があるにもかかわらず、非小細胞肺癌患者及び転移性結腸・直腸癌患者へのさらなる治療選択肢が求められ続けています。今回のラムシルマブについての適応拡大は、肺及び消化管系の癌とともに生きる患者に治療選択肢を提供することに対するリリーの決意を示すものです。」

承認されればラムシルマブは、組織型とは関係なく、非小細胞肺癌に対してドセタキセルと併用して投与できる欧州初の治療薬となります。

ラムシルマブに関するCHMPの見解は、REVEL試験及びRAISE試験という2つの国際共同無作為化二重盲検プラセボ対照比較第III相試験の結果に基づいています。REVEL試験では、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または転移性非小細胞肺癌患者を対象として、プラセボ+ドセタキセルとラムシルマブ+ドセタキセルを比較しました。このREVEL試験には、非扁平上皮型及び扁平上皮型の非小細胞肺癌患者も組み入れました。RAISE試験では、ベバシズマブ、オキサリプラチン及びフツ化ピリミジンによる一次療法中又は施行後に増悪した転移性結腸・直腸癌患者を対象に、ラムシルマブ+FOLFIRI(イリノテカン、フォリン酸及び5-フルオロウラシル)をプラセボ+FOLFIRIと比較しました。

リリーは、necitumumab (Portrazza™)についてもCHMPから承認推奨の勧告を得ました。これは、ゲムシタピンとシスプラチンによる化学療法と併用し、局所進行性又は転移性で上皮成長因子受容体(EGFR)発現がみられる扁平上皮性非小細胞肺癌を有し、化学療法を受けていない患者が対象となります。

CHMP から承認推奨の勧告が示された場合、通常、欧州委員会はこの推奨に従って、2～3 ヶ月以内に適応を承認します。

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または転移性非小細胞肺癌患者を対象として、プラセボ+ドセタキセルとラムシルマブ+ドセタキセルを比較した国際共同無作為化二重盲検第III相試験です。非扁平上皮型(73%)及び扁平上皮型(26%)の非小細胞肺癌患者を6大陸26ヶ国で1,253例を組み入れ、無作為に各治療群に振り分けました。有効性の主要評価項目は全生存期間で、副次的評価項目は無増悪生存期間と奏効率です¹。REVEL 試験は、化学療法と併用する生物学的製剤の効果を示した初めての第III相試験であり、組織型とは無関係に二次治療の転移性非小細胞肺癌の全生存期間を、化学療法単独よりも改善することを明らかにしました。

RAISE 試験について

RAISE 試験は、ペバシズマブ、オキサリプラチン及びフツ化ピリミジン併用による一次療法中又は施行後に増悪した転移性結腸・直腸癌患者を対象に、FOLFIRI(イリノテカン、フォリン酸及び5-フルオロウラシル)とラムシルマブの併用を検討する国際共同無作為化二重盲検プラセボ対照第III相試験でした。北米、南米、欧州、オーストラリア及びアジアの24ヶ国で1,072例の患者が無作為に各群に振り分けられました。主要評価項目は全生存期間で、副次的評価項目は無増悪生存期間と奏効率です²。

肺癌について

肺癌は、全世界のがん死亡のトップであり、世界中で毎年160万人近くの患者が死亡しています³。欧州でも肺癌はがん死亡のトップであり、がん死亡全体の約21%を占め、このがんによって毎年約26万8千人の患者が死亡しています³。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。

非小細胞肺癌は肺癌の主要なタイプであり、肺癌症例全体の約85%を占めています⁴。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⁴。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⁵。現在利用できる治療法があるにもかかわらず、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。

結腸・直腸癌について

結腸・直腸癌は、消化器系の結腸又は直腸に発現するがんです。転移部位は主に肝臓、肺、腹膜です。

近年、結腸・直腸癌の治療は進歩していますが、その死亡率は改善していません。全世界において、結腸・直腸癌はがんによる死因の第4位を占め、2012年には70万人近い患者が死亡しました^{6,7}。EUでは、結腸・直腸癌はがんによる死因の第2位であり、がん死亡全体の12%を占め、毎年約15万2千人の患者が死亡しています⁸。

ラムシルマブ(サイラムザ®)について

ラムシルマブは、2014年12月19日に欧州委員会においてフツ化ピリミジン系薬剤またはプラチナ製剤を含む化学療法施行後に増悪がみられた進行または転移性胃癌もしくは胃食道接合部(GEJ)腺癌患者に対してパクリタキセルとの併用療法として、またはパクリタキセルとの併用ができない患者さんに対して単剤療法として承認されています。

また、米国では、進行又は転移性胃癌、非小細胞肺癌、結腸・直腸癌で承認され、日本と、その他の国では進行胃癌で承認をされています。

ラムシルマブは血管新生阻害薬です。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。VEGF 受容体2(VEGFR-2)に特異的に結合することによりVEGFR-2のリガンドであるVEGF-A、VEGF-CおよびVEGF-Dの結合に競合し、VEGFR-2の活性化を阻害するVEGFR-2抗体です。VEGF受容体2は血管新生を引き起こすVEGFの主要な受容体です。胃癌、肺癌、大腸癌を含むいくつかのがん種において、VEGFに関連した腫瘍血管新生が生じると言われています。

ラムシルマブの単剤療法又は他の抗がん剤との併用療法による複数の試験が実施され、あるいは計画されています。この大規模な国際共同開発プログラムにおいて、全世界で 8,000 人以上の患者が 50 件以上のラムシルマブの関連試験に参加しています。

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、がんとともに生きる患者さんおよ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およ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さんの生活を改善するために尽力し続けていきます。

イーライリリー・アンド・カンパニーについて

リリーは、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。リリーは、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、リリーの従業員は、必要とする人々の生活を改善す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。リリーについての詳細は次のウェブサイトをご覧ください。www.lilly.com および <http://newsroom.lilly.com/social-channels>。

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・カンパニーの子会社で、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・販売を通じて日本の医療に貢献しています。統合失調症、うつ、双極性障害、注意欠如・多動症(AD/HD)、がん(非小細胞肺癌、膵がん、胆道がん、悪性胸膜中皮腫、尿路上皮がん、乳がん、卵巣がん、悪性リンパ腫、胃がん)、糖尿病、成長障害、骨粗鬆症などの治療薬を提供しています。また、アルツハイマー型認知症、関節リウマチ、乾癬などの診断薬・治療薬の開発を行っています。詳細はウェブサイトをご覧ください。 <http://www.lilly.co.jp>

リリーによる将来予想の記述

このプレスリリースには、非小細胞肺癌と結腸直腸癌の治療薬としてのラムシルマブ(サイラムザ®)の潜在性に関する(1995年米国私的証券訴訟改革法に定義する)将来予想の記述が含まれています。イーライリリー・アンド・カンパニーの現時点での見解が含まれていますが、あらゆる医薬品の場合と同様に、開発および商業化の過程には大きなリスクと不確実性が伴います。特に、将来得られる研究結果がこれまでに得られた試験結果と一致したり、ラムシルマブが試験の主要評価項目を達成したり規制当局の承認を得られる保証はありません。現実の結果がリリーの予想と異なることとなりえる前記およびその他のリスク並びに不確実性に関する詳細な見解については、米国証券取引委員会に提出されたリリーの最新のフォーム 10-K および 10-Q をご覧ください。なお、法律で定められている場合を除いて、リリーは将来予想に関する記述を更新する義務を負いません。

###

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 Josep Tabernero, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with secondline FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study, Lancet. Published online April 13, 2015.

3 Globocan: Lung: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx Accessed: December 1, 2015.

4 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 March 4, 2015. Accessed December 1, 2015.

- 5 Carrato A, et al. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. *Curr Med Res Opin.* 2014;30:447-461.
- 6 Globocan: Colorectal: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx Accessed: December 1, 2015.
- 7 Globocan: Estimated Incidence, Mortality and 5-Year Prevalence: Both Sexes Worldwide, 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx Accessed: December 1, 2015.
- 8 Globocan: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence: Both Sexes European Union, 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx Accessed: December 1, 2015.
- 9 Tanigawa N, Amaya H, Matsumura M, et al. Correlation between expression of vascular endothelial growth factor and tumor vascularity, and patient outcome in human gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 1997;15:826-32
- 10 Yoshikawa T, Tsuburaya A, Kobayashi O, et al. Plasma concentrations of VEGF and bFGF in patients with gastric carcinoma. *Cancer Lett* 2000; 153: 7-12.
- 11 Seto T, Higashiyama M, Funai H, Imamura F, Uematsu K, Seki N, Eguchi K, Yamanaka T, Ichinose Y. Prognostic value of expression of vascular endothelial growth factor and its flt-1 and KDR receptors in stage I non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2006;53(1):91-96.
- 12 Bruns CJ, Liu W, Davis DW, et al. Vascular endothelial growth factor is an in vivo survival factor for tumor endothelium in a murine model of colorectal carcinoma liver metastases. *Cancer* 2000; 89: 488-99.