

2015年1月7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

EL15-01

本プレスリリースは、米イーライリリー社が2014年12月16日(米国現地時間)に発表したプレスリリースを日本語に翻訳し、編集したものです。なお、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。この資料の内容および解釈についてはオリジナルが優先することをご了承ください。

リリーの CYRAMZA[®]、FDA より 3 つ目の適応症の承認を取得 -- ドセタキセルとの併用療法で進行非小細胞肺癌に対するセカンドライン治療として--

インディアナポリス、2014年12月16日ー イーライリリー・アンド・カンパニー(NYSE: LLY、以下「リリー」)は、米国食品医薬品局(FDA)より、CYRAMZA[®](一般名:ラムシルマブ)の 3 つ目の適応症の承認を取得しました。

CYRAMZA の米国での適応症として、ドセタキセルとの併用療法で、白金製剤を含む化学療法施行中または施行後に増悪が認められた進行非小細胞肺癌の患者さんに対する治療も今回追加されました。CYRAMZA は2014年12月12日に本適応症に対し承認を取得しました。

今回の承認により、CYRAMZA(ラムシルマブ 10 mg/mL 注射液)はドセタキセルとの併用療法で、進行非小細胞肺癌のセカンドライン治療として FDA による承認を取得しました。

シニアバイスプレジデントであり、リリーオンコロジーのプレジデントであるスー・マホニー博士は次のように述べています。「リリーは、非小細胞肺癌などの、治療が困難ながんの患者さんに新たな治療薬を届けるという課題に取り組む決意をしています。今回の承認をうれしく思いますし、ドセタキセルとの併用療法でセカンドライン治療を受ける進行非小細胞肺癌の患者さんにもたらすことができる治療上の利点に胸を躍らせています。このことは真に、肺癌と闘う患者さんのために治療選択肢を見出すというリリーの継続的なコミットメントを深めるものです。」

REVEL 試験(第III相)では、非小細胞肺癌を対象として、CYRAMZA+ドセタキセルをプラセボ+ドセタキセルと比較しました。この試験の有効性に関して主要評価項目は全生存期間、副次的評価項目は無増悪生存期間と奏効率としましたⁱ。本薬剤の米国添付文書には、重度、致命的な出血イベントを含む出血リスク増大に関する警告が含まれています。重度の出血が認められた患者さんは、CYRAMZA を中止しなければなりません。

肺癌は、米国やその他のほとんどの国におけるがんによる死亡原因の第1位で、非小細胞肺癌は、肺癌全症例の85%を占めています^{ii, iii, iv}。ファーストライン治療を始めた進行非小細胞肺癌の患者さんの約半数は、セカンドライン治療へと進みます^v。現在、セカンドライン治療で用いることのできる治療法はありますが、非小細胞肺癌の患者さんは新しい治療選択肢を必要としていますⁱ。

CYRAMZA®(一般名:ラムシルマブ)について

米国において、CYRAMZA は、白金製剤を含む化学療法施行中または施行後に増悪が認められた進行非小細胞肺癌に対するドセタキセル(化学療法剤の一種)との併用療法剤として承認され、またフツ化ピリミジン系薬剤または白金製剤を含む化学療法施行中または施行後に増悪が認められた進行または転移性胃癌もしくは胃食道接合部(GEJ)腺がん患者に対する単剤として、またはパクリタキセルとの併用療法剤としての使用が承認されています。

CYRAMZA は、血管新生阻害薬です。VEGF 受容体 2 に特異的に結合してその活性化を阻害し、VEGF 受容体リガンドである VEGF-A、VEGF-C および VEGF-D の結合をブロックする、VEGF 受容体 2 拮抗薬です。CYRAMZA は、*in vivo* 動物モデルで血管新生を阻害しました。

血管新生について

血管新生は、新しい血管を形成する過程です。がん患者さんでは、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、腫瘍の増殖およ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、増殖が可能となります。VEGF タンパク質が血管と結び付くのを阻害することは、血管新生およ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。

REVEL 試験について

REVEL 試験は、白金製剤を含む化学療法施行中または施行後に増悪が認められた進行非小細胞肺癌の患者さんを対象に、ラムシルマブとドセタキセルの併用療法群とプラセボとドセタキセルの対照群とを比較する国際無作為化二重盲検プラセボ対照第 III 相試験でした。6 大陸 26 カ国で計 1,253 名の患者さん(非扁平上皮型(73%)および扁平上皮型(26%)の非小細胞肺癌の患者さんを含む)を無作為に割り付けて実施されました¹。REVEL 試験は、進行非小細胞肺癌のセカンドライン治療において、化学療法剤と生物学的製剤を併用した第 III 相試験として、化学療法剤のみと比較して全生存期間の改善を示した初めての試験です。

この試験で、ラムシルマブ+ドセタキセルの併用療法群は、全生存期間(主要評価項目)、無増悪生存期間、奏効率(副次的評価項目)を統計学的に有意に改善しました。併用療法群は、対照群(プラセボ+ドセタキセル)と比べ、全生存期間の中央値を延長したことが統計学的に有意に示されました(10.5 ヶ月[95%信頼区間(CI) 9.5~11.2]対 9.1 ヶ月[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、併用療法群は、対照群と比べて病勢進行を遅らせたことが統計学的に有意に示されました(無増悪生存期間 4.5 ヶ月[95%CI 4.2~5.4](併用療法群)対 3.0 ヶ月[95%CI 2.8~3.9](対照群)、ハザード比 0.76[95%CI 0.68~0.86]、 $p<0.001$)。解析時点での死亡率は、それぞれ 68%(428 例)(併用療法群)および 73%(456 例)(対照群)でした。無増悪生存期間に関するイベント数は、それぞれ 558(89%)(併用療法群)および 583(93%)(対照群)でした。併用療法群では対照群と比較して、高い奏効率が統計学的に有意に示されました(23%[95% CI 20~26](併用療法群)対 14%[95% CI 11~17](対照群)、 $p<0.001$)。

CYRAMZA の米国添付文書には、出血に関する警告と動脈血栓塞栓イベント、高血圧、注射関連反応、消化管穿孔、創傷治癒障害、B型またはC型肝硬変患者の Child- Pugh スコアの臨床的悪化、可逆性後白質脳症

症候群に関する追加警告および注意が含まれています。REVEL 試験で、併用療法群の患者さんに 30%以上且つ、対照群より 2%以上高い率で認められた高頻度だった有害事象(全グレード)は、好中球減少症(白血球数低値)(55% 対 46%)、疲労／無力症(脱力)(55% 対 50%)、口内炎／粘膜の炎症(37% 対 19%)でした。ラムシルマブにおける高頻度だった重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症(発熱と白血球数低値をともなう潜在的なその他の感染症)(14%)、肺炎(6%)、好中球減少症(5%)でした。併用療法群の 42%および対照群の 37%が顆粒球コロニー刺激因子の投与(白血球数低値に対する治療)を受けました。

肺がんについて

肺がんは、米国やその他のほとんどの国におけるがんによる死亡原因の第 1 位で、毎年、世界でほぼ 160 万人が亡くなっていますⁱⁱ。米国では、すべてのがんによる死亡の約 27%は肺がんが原因で、乳がん、大腸がん、前立腺がんを合わせたよりも多いのです^{iv}。IV 期の非小細胞肺がんは非常に治療が困難であり、進行非小細胞肺がんの予後は不良です^{vi}。非小細胞肺がんは、肺がんの中でも特に多く、肺がん全症例の 85%を占めています。非小細胞肺がんの患者さんのうち約 70%が非扁平上皮がん、約 30%が扁平上皮がんですⁱⁱⁱ。ファーストライン治療を始める進行非小細胞肺がんの患者さんの約半数は、セカンドライン治療へと進みます^v。現在、セカンドライン治療で用いることのできる治療法はありますが、患者さんは新しい治療選択肢を必要としていますⁱ。

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。リリーのがん患者さん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

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、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以下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>。

CYRAMZA®はリリーの登録商標です。

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、イーライリリー・アンド・カンパニーの子会社で、本年設立 40 周年を迎えます。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(非小細胞肺がん、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)、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、高コ

レステロール血症などの診断薬・治療薬の開発を行っています。詳細はホームページをご覧ください。
<http://www.lilly.co.jp>

###

このプレスリリースには、進行非小細胞肺がんの治療薬としての CYRAMZA（一般名：ラムシルマブ）の潜在性に関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。将来得られる研究結果および患者の経験がこれまでに得られた研究結果と一致するという保証はありません。また、CYRAMZA が将来の適応症に対して規制当局の承認を取得できる、あるいは商業的に成功をおさめるという保証もありません。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。

ⁱ 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 multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2014;384:665-73.

ⁱⁱ International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012. Lung Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. <http://globocan.iarc.fr>. Accessed December 2, 2014.

ⁱⁱⁱ 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 November 10, 2014. Accessed December 2, 2014.

^{iv} 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 November 10, 2014. Accessed December 2, 2014.

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

^{vi} 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 November 10, 2014. Accessed December 2, 2014.