

2015年12月8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

EL15-66

本資料は、米国イーライリリーが2015年11月24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。

FDA が necitumumab (Portrazza™) を 扁平上皮非小細胞肺癌に承認

necitumumab はゲムシタビン及びシスプラチンとの併用療法で、転移性扁平上皮非小細胞肺癌患者の一次治療として最初に承認された生物学的製剤です。

2015年11月24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 (NYSE: LLY) は本日、米国食品医薬品局 (FDA) が necitumumab 静注用、800 mg/50 mL (Portrazza™) をゲムシタビン及びシスプラチンとの併用として、転移性扁平上皮非小細胞肺癌患者の一次治療に用いる初の生物学的製剤として承認したと発表いたしました。ただし、necitumumab に非扁平上皮非小細胞肺癌の治療に対する適応はありません。

転移性扁平上皮非小細胞肺癌は、治療選択肢が少なく治療の難しい肺癌の一つです^{1,2,3,4}。転移性扁平上皮非小細胞肺癌患者の5年生存率は5%に達していません⁵。

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 Richard Gaynor 医師は「私たちは、ここ20年間、肺癌領域の進歩は見られたものの、転移性扁平上皮非小細胞肺癌患者の一次治療には進歩が見られていませんでした。有効な一次治療が直ちに必要とされています。necitumumab の承認は重要な前進であり、個々の患者さんのニーズにお応えするために新しい治療薬の研究開発をお約束するという当社の責任を再確認するものです」と述べています。

また、necitumumab は FDA からオーファンドラッグの認定を受けました。オーファンドラッグとは、まれな疾患又は病態の診断や治療にとって有望であることが実証されたとして、米国 FDA の希少疾病医薬品開発事務局により認定された医薬品です。

necitumumab は、SQUIRE 試験 (非盲検、無作為化、多施設共同第 III 相試験) の成績に基づいて承認されました。この試験では、転移性扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象として、necitumumab とゲムシタビン及びシスプラチンを併用する一次治療と、ゲムシタビンとシスプラチンのみを用いる一次治療とを比較しました。主要評価項目は、全生存期間でした。

Bonnie J. Addario Lung Cancer Foundation の創設者及び会長であり、自らも肺癌からの生存者である Bonnie J. Addario 氏は「肺癌は、医師が各患者の状況に合わせて、多様な治療選択肢が必要とされる極めて複雑な疾患です。本日の承認は、転移性扁平上皮非小細胞肺癌患者にとって選択肢が増えたことを意味します。新しい治療法は癌化学療法の実験を増やし、患者さんの予後改善に希望をもたらす」と述べています。

necitumumab (Portrazza™) について

necitumumab (Portrazza™) は、ゲムシタビン及びシスプラチンとの併用下で、転移性扁平上皮非小細胞肺癌患者に対する一次治療として承認されています。ただし、necitumumab に非扁平上皮非小細胞肺癌の治療に対する適応はありません。necitumumab は、遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体で、ヒト上皮増殖因子受容体 1 (EGFR) のリガンド結合部位を遮断するようデザインされています。EGFR の活性化は、悪性化の進行や、血管新生の誘導、アポトーシス又は細胞死の抑制に相関しています。非臨床試験で示されたとおり、EGFR は腫瘍形成(腫瘍化)やその拡散(転移)に役割を担っています。

SQUIRE 試験について

SQUIRE 試験は、非盲検、無作為化、多施設共同第 III 相試験です。この試験では、転移性扁平上皮非小細胞肺癌の患者を対象として、necitumumab とゲムシタビン及びシスプラチンを併用する一次治療と、ゲムシタビンとシスプラチンのみを用いる一次治療とを比較しました。両群共に化学療法の実行を 6 サイクルまで認めました。necitumumab 群の患者に病勢の進行が認められない、あるいは改善が認められた場合、病勢の進行又は許容できない毒性の発現まで necitumumab のサイクルを継続しました。本試験ではステージ IV の扁平上皮非小細胞肺癌患者 1,093 名を組み入れましたが、そのうち 91% はベースラインのパフォーマンスステータス (PS) が 0~1、9% が PS 2 でした。組み入れられた患者のうち、91% の患者は遠隔転移が 2 箇所以上ありました。SQUIRE 試験に参加した国は 26 カ国、参加した施設は 184 施設にのぼります⁷。

SQUIRE 試験は、特に転移性扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした。一次治療を評価する目的として実施され、全生存期間の改善についてゲムシタビンとシスプラチンのみを用いる治療法と比較して、統計学的有意差を示した最初の無作為化第 III 相試験です。necitumumab の併用療法では、主要評価項目である全生存期間に統計学的に有意な改善が認められ (HR: 0.84, 95% CI: 0.74~0.96, p=0.01)、全生存期間の中央値は、necitumumab 群が 11.5 カ月 (95% CI: 10.4~12.6)、対するゲムシタビンとシスプラチンのみの群が 9.9 カ月 (95% CI: 8.9~11.1) でした。これは死亡リスクが 16% 低下したことを意味します。解析実施時点における死亡例の割合は、necitumumab 群が 77% (418 例)、対照群が 81% (442 例) でした。SQUIRE 試験では生存期間に有意な改善がみられましたが、無増悪生存期間 (PFS) についても統計学的に有意な改善がみられたこと (HR: 0.85; 95% CI: 0.74~0.98, p=0.02) 及び無増悪生存期間中央値が necitumumab 群では 5.7 カ月 (95% CI: 5.6~6.0) であったのに対しゲムシタビンとシスプラチンのみの群では 5.5 カ月 (95% CI: 4.8~5.6) でした。解析実施時点におけるイベントの発現率は、necitumumab 群が 79% (431 例)、対照群が 76% (417 例) でした。また、奏効率 (ORR) の検討も行ないましたが、2 群間に差はみられず、necitumumab + ゲムシタビン + シスプラチン群が 31% (95% CI: 27~35)、ゲムシタビン + シスプラチン群が 29% (95% CI: 25~33) でした (p=0.40)。

SQUIRE 試験において心肺停止又は突然死が発生した割合は、necitumumab + ゲムシタビン + シスプラチン群では 538 例中 15 例 (3%)、ゲムシタビン + シスプラチンのみの群では 541 例中 3 例 (0.6%) でした。15 例のうち 12 例は necitumumab の最終投与から 30 日以内の死亡例で、冠動脈疾患の関連事象 (n=3) や、低マグネシウム血症 (n=4)、慢性閉塞性肺疾患 (n=7)、高血圧 (n=5) といった合併症が認められました。12 例のうち 11 例は不明死でした。SQUIRE 試験では、顕著な冠動脈疾患、心筋梗塞 (6 カ月以内)、コントロール不良の高血圧、及びコントロール不良のうっ血性心不全を有する患者は組み入れませんでした。心肺停止又は突然死のリスクについて、冠動脈疾患の既往歴、うっ血性心不全、又は不整脈を有する患者がこれらの合併症を有さない患者と比較して、どの程度リスクが増大するかわかっていません。低マグネシウム血症の発現した患者の割合は、necitumumab + ゲムシタビン + シスプラチン群が 83%、ゲムシタビン + シスプラチンのみの群が 70% でした。重度の低マグネシウム血症 (グレード 3 又は 4) がみられた患者の割合は、necitumumab + ゲムシタビン + シスプラチン群が 20%、ゲムシタビン + シスプラチンのみの群が 7% でした。このようなリスクが認められたため、necitumumab の添付文書には、電解質不均衡の有無のモニタリング及び電解質異常に対する治療に関する指示記載されています。necitumumab の添付文書には、非扁平上皮非小細胞肺癌患者における、静脈及び動脈性の血栓塞栓事象 (一部は致命的)、皮膚毒性、注入関連反応、毒性の増強、及び死亡率の上昇、並びに胚胎児毒性に関する警告および使用上の注意が追記されています。

necitumumab の投与を受けた患者の 15% 以上に発現した最も頻度の高い副作用 (全グレード) は、発疹 (necitumumab + ゲムシタビン + シスプラチン群 44% 対ゲムシタビンとシスプラチンのみの群 6%)、嘔吐 (29% 対 25%)、下痢 (16% 対 11%)、及びざ瘡様皮膚炎 (15% 対 0.6%) であり、ゲムシタビンとシスプラチンのみの群での発

現率を 2%以上上回りました。necitumumab の投与を受けた患者での最も頻度の高い重度の(グレード 3 以上)有害事象は、静脈性血栓塞栓事象(5%、肺塞栓症を含む)、発疹(4%)、及び嘔吐(3%)であり、ゲムシタビンとシスプラチンのみの群での発現率を 2%以上上回りました。

扁平上皮非小細胞肺癌について

非小細胞肺癌は、肺癌の中で罹患率の高い癌種であり、全ての肺癌症例の約 85%を占めます⁸。扁平上皮非小細胞肺癌は全ての肺癌症例の約 30%を占め、最も深刻で治療の難しい癌種であり^{1,2,3,8} その予後はきわめて不良です。転移性扁平上皮非小細胞肺癌患者の 5 年生存率は 5%に達していません⁵。特に一次治療については過去 20 年の間、進歩がほとんどみられず、主要な医療ニーズは未だに満たされておりません⁴。

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。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、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。詳細はホームページをご覧ください。<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、転移性扁平上皮非小細胞肺癌の治療薬としての necitumumab (Portrazza™) 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。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、necitumumab 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。

###

1 Nichols, L., Saunders, R., & Knollmann, F. (2012). Causes of Death of Patients With Lung Cancer. Archives of Pathology & Laboratory Medicine, 1552–1557. doi:10.5858/arpa.2011-0521-OA.

2 Rosado-De-Christenson, M., Templeton, P., & Moran, C. (1994). Bronchogenic carcinoma: Radiologic-pathologic correlation. Radiographics, 14(2), 429–446.

3 Rubin, E., & Reisner, H. (Eds.). (2009). Essentials of Rubin's Pathology, 5th Edition (5th ed., p. 1042). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.

- 4 Oliver, T., Patel, J., & Akerley, W. (2015). Squamous Non-small Cell Lung Cancer as a Distinct Clinical Entity. *American Journal of Clinical Oncology*, 38(2), 220–226. doi:10.1097/COC.0b013e3182a0e850.
- 5 Cetin, K., Ettinger, D., & O'Malley, C. (2011). Survival by histologic subtype in stage IV nonsmall cell lung cancer based on data from the Surveillance, Epidemiology and End Results Program. *Clinical Epidemiology CLEP*, 3. doi:10.2147/CLEP.S17191.
- 6 Baselga J. (2002) Why the epidermal growth factor receptor? The rationale for cancer therapy. *Oncologist*, 7(suppl 4):2–8.
- 7 Thatcher, Nick et al. (2015). Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, Volume 16, Issue 7, 763 – 774.
- 8 American Cancer Society. What is non-small cell lung cancer? Revised March 4, 2015. <http://www.cancer.org/cancer/lungcancer-non-smallcell/detailedguide/non-small-cell-lung-cancer-what-is-non-small-cell-lung-cancer>. Accessed November 13, 2015. 10