

2018年4月5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

EL18-13

本資料は、米国イーライリリーが2018年4月4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。

リリー、サイラムザ®(ラムシルマブ)の肝細胞癌に対する二次治療の有効性を評価した 第3相試験 REACH-2 試験で全生存期間の評価項目を達成したことを発表

- ・腫瘍マーカーを用いて患者選択をした集団で初めて有効性を示した肝細胞癌の第3相 REACH-2 試験
- ・切除不能な肝細胞癌の患者の約半数が腫瘍マーカーの一つであるアルファフェトプロテイン(AFP)高値を示す。

インディアナポリス、[2018年4月4日]-イーライリリー・アンド・カンパニー(以下リリー)は、原発性肝癌の大多数を占める肝細胞癌の患者に対する二次治療として、サイラムザ単剤療法の有効性を検証した第3相試験 REACH-2試験のトップライン結果を発表しました。本試験において、主要評価項目の全生存期間(OS)と副次的評価項目である無増悪生存期間(PFS)の両方で延長が認められました。サイラムザは現在、胃癌および肝細胞癌における単剤療法のほかに併用療法を用いた4癌種の第3相試験で生存期間の延長に貢献しています。

REACH-2試験において認められた安全性プロファイルは、過去のラムシルマブ単剤治療において認められたものと同様でした。プラセボ群と比較してラムシルマブ群において5%以上高く発現したグレード3以上の有害事象は、高血圧、および低ナトリウム血症でした。本試験の結果については、今後の医学学会で発表予定です。

REACH-2試験は腫瘍マーカーを用いて患者選択をした集団で初めて有効性を示した肝細胞癌の第3相試験です。REACH-2試験ではソラフェニブに不耐、ソラフェニブ治療中もしくは治療後に増悪し、AFP高値($\geq 400\text{ng/mL}$ と定義)を示した肝細胞癌患者におけるラムシルマブの有効性を評価しました。切除不能な肝細胞癌患者のほぼ半数がAFP高値を示し、AFP高値を示す患者群は一般的な肝細胞癌の患者群と比較して、予後が不良です。肝細胞癌の治療はここ最近進歩していますが、まだAFP高値の患者群でのアンメットニーズはとて高い状況です。

“切除不能な肝癌は、急速に進行し、予後不良な疾患です。そしてAFP高値の患者さんの予後は、更に不良です。もし二次治療に進めない場合、これらの患者さんの期待される生存期間は一次治療後から僅か数か月となります。このような現況でREACH-2試験の結果が肝細胞癌患者さんの予後に貢献できることを大変嬉しく思っています。”と、リリー・オンコロジーのグローバル開発・メディカル部門担当シニアバイスプレジデントLevi Garraway, M.D. Ph.D.は述べています。

REACH-2試験は、全生存期間の延長を示したことに加え、切除不能な肝細胞癌患者のうちAFP高値の患者を選択した集団においてソラフェニブの一次治療後に、ラムシルマブ治療を行うことによって予後の改善がもたらされると言うREACH試験結果に基づく仮説を検証することができました¹。REACH-2試験の結果は、肝細胞癌や胃癌・大腸癌と共に生きる患者さんに新たな治療選択肢を提供しようというリリーの取り組みとコミットメントに基づいています。リリーは、肝細胞癌の領域でREACH試験とREACH-2試験の第3相試験に加えて、免疫

療法とサイラムザの効果を評価する第1b試験を実施しており、そのコホートの一つで肝細胞癌についても評価しています。更に、消化器癌領域では胃癌・大腸癌・胆道癌と幅広く試験を実施しています。

Dr. Garrawayは加えて次のようにコメントしています。“私たちは、REACH-2試験にご参加・ご支援頂いた患者さん、ご家族の皆さん、そして、治験参加医師の皆さんに感謝を申し上げます。皆さんのご協力なしには、本日のマイルストーンを達成することはできませんでした。REACH-2試験の結果により、肝細胞癌のみならずより広い消化器癌の患者さんに対し我々の取り組みが大きな進展を示すことができたことを心より光栄に思います。”

リリーは、2018年中に承認申請を実施する予定です。

世界の癌関連死の3大主因である切除不能進行・再発胃癌、非小細胞肺癌及び大腸癌において、ラムシルマブはこれまでに行われた第3相試験で予後の改善をもたらしました。現在進行中の尿路上皮癌を対象とした第3相試験においても、主要評価項目である無増悪生存期間(PFS)が達成されており、全生存期間(OS)のデータは2018年の前半に明らかになる予定です。現在進行中のEGFR(+)非小細胞肺癌のラムシルマブの第3相試験のPFSの速報が2018年後半に結果が出る予定です。

REACH-2試験について

REACH-2は、ソラフェニブに不耐、または、ソラフェニブ治療中もしくは治療後に増悪し、AFP高値(\geq AFP 400ng/mLと定義)を示した肝細胞癌患者を対象としたラムシルマブ群とプラセボ群を比較した二重盲検プラセボ対照第3相国際共同試験です。

本試験は2015年から始まり、20か国(北米、アジア(日本)、欧州、南米)で292名の患者が登録されました。REACH-2試験の主要評価項目は、全生存期間(OS)で、主な副次的評価項目は、無増悪生存期間(PFS)、奏効率(ORR)、QOLそして安全性です。

REACH-2の試験デザインは、ソラフェニブによる一次治療後の二次治療として、ラムシルマブ単剤療法の有効性を評価した第3相試験REACHの結果を基に計画されました¹。REACH試験の主要評価項目はラムシルマブの全生存期間の延長を示すことでしたが、統計学的有意差を示すことはできませんでした。しかし、事前に規定したAFP高値患者のサブグループでは、全生存期間の臨床的な意義のある顕著な改善が示されました。また、安全性プロファイルは他のラムシルマブ単剤治療と同様の結果でした。

アルファフェトプロテインについて

アルファフェトプロテイン(AFP)は肝臓によって胎児期に産生される糖タンパク質で、肝細胞癌、肝芽腫、そして卵巣と精巣の非セミノーマ胚細胞腫瘍など様々な腫瘍によっても産生されます。ヒトのAFPは血液検査で1ミリリットル当たりナノグラム(ng/mL)で測定されます^{2,3}。AFPレベルが10 ng/mL以下が、成人の一般的な数値と考えられています。AFP高値(\geq 400 ng/mL)を示す患者群は一般的な肝細胞癌の患者群と比較して予後が不良と考えられています。

肝細胞癌について

肝癌は全世界で6番目に罹患率の高い癌で、癌関連死の2番目に多い原因になっています。世界中で、毎年約780,000人が新規の肝癌として診断され740,000人以上が亡くなっています。世界保健機関によると、米国では毎年約30,000人が肝癌として診断され、24,000人が亡くなっています。欧州は約63,000人が診断され、36,000人が亡くなり、日本では、約62,000人が診断され、33,000人が亡くなっています。原発性肝癌の80%以上を肝細胞癌が占めます⁴。

肝細胞癌と診断された患者さんの予後は不良です。切除不能な肝細胞癌は、全身療法を必要とする疾患で、その選択肢は限られており、多くの患者は、その治療選択肢が制限されてしまうほどのダメージを肝臓に負っています。AFP高値の患者さんの場合一次治療実施後の生存期間は3-5か月と予想されます¹。

血管新生阻害とVEGFタンパクについて

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が起こります。

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。

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、がんと共に生きる患者及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及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

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 the REACH-2 trial and ramucirumab as a potential treatment for patients with hepatocellular carcinoma 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 ramucirumab will receive regulatory approvals or continue to 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 Zhu, AP, Park, JO, Ryoo, BK et al. Ramucirumab Versus Placebo as Second-Line Treatment in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma Following First-Line Therapy with Sorafenib (REACH): A Randomised, Double-Blind, Multicentre, Phase 3 Trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(7): 859-870.

2 Mayo Medical Laboratories. Test ID: AFP Clinical and Interpretive. Available at <http://www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog/Clinical+and+interpretive/8162>. Accessed on April 3, 2018.

3 University of Rochester Medical Center. Health Encyclopedia: Alpha-Fetoprotein Tumor Marker (Blood). Available at https://www.urmc.rochester.edu/encyclopedia/content.aspx?contenttypeid=167&contentid=alpha_fetoprotein_tumor_marker. Accessed April 3, 2018.

4 Ferlay J, Shin HR, Bray F et al. GLOBOCAN 2012 Fact Sheet, Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available at http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx. Accessed on April 3, 2018.