

2019年3月18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 5-1-28  
www.lilly.co.jp

EL19-12

本資料は、米国イーライリリーが2019年3月12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、改変又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):EGFR遺伝子変異陽性の転移性非小細胞肺癌患者を対象にした一次治療の第3相試験(RELAY)で、主要評価項目である無増悪生存期間を有意に延長

・治療歴のないEGFR遺伝子変異陽性の転移性非小細胞肺癌患者を対象とした無作為化プラセボ対照国際共同試験で、サイラムザ+エルロチニブの併用療法は、プラセボ+エルロチニブの併用と比較して、  
主要評価項目である無増悪生存期間を有意に延長した。

・各国の規制当局に対し承認申請の準備を開始

・転移性非小細胞肺癌を対象としたサイラムザの第3相試験で主要評価項目を達成した2つ目の試験

インディアナポリス、[2019年3月12日]ーイーライリリー・アンド・カンパニー(以下リリー)は、本日、サイラムザ®(ラムシルマブ)の第3相試験(RELAY)のサイラムザ+エルロチニブの併用療法は主要評価項目である無増悪生存期間(PFS)においてプラセボ+エルロチニブの併用に比べて統計学的に有意に延長したことを発表しました。本試験は、活性型EGFR(上皮成長因子受容体)遺伝子変異陽性の転移性非小細胞肺癌(NSCLC)患者を対象とした第3相無作為化二重盲検試験であり、一次治療として、サイラムザ+エルロチニブの併用療法をプラセボ+エルロチニブの併用と比較しています。

RELAY試験で認められたサイラムザ+エルロチニブの併用療法の安全性のプロファイルは、これまでサイラムザ及びエルロチニブにおいて報告されている安全性のプロファイルと同様でした。プラセボと比較してサイラムザ群で5%以上高く発現し、5%以上の発現割合がみられたグレード3以上の主な副作用は、高血圧、座瘡様皮膚炎(座瘡様発疹)、下痢でした。有効性及び安全性の結果の詳細は、2019年の医学学会で発表予定です。

リリー・オンコロジーの後期開発バイスプレジデント Maura Dickler, M.D.は次のように述べています。「EGFR遺伝子変異陽性の転移性非小細胞肺癌の治療は、近年進歩している一方、いまだ予後不良であり、癌の進行を遅らせる1次治療の選択肢は今も求められています。」

転移性肺癌患者を治癒する治療法はいまだ確立されていません。この疾患は生存率が低く、癌の耐性化による病勢増悪が依然として課題として残っています。多くの患者さんは複数の薬物での治療を受けることになり、一次治療は後治療の選択肢に影響を及ぼします。EGFR遺伝子変異を有する転移性非小細胞肺癌の現在の標準治療は、チロシンキナーゼ阻害薬(TKI)です。RELAY試験で用いたエルロチニブは、肺癌の標準療法として認識されているTKIです。

「私達は、非小細胞肺癌患者でサイラムザ+エルロチニブの併用療法が癌の増悪までの期間を統計学的に有意に遅らせた本試験の結果をうれしく感じています。RELAY 試験は、肺癌の患者さんに新たな治療選択肢を提供しようとするリリーの取組みの一つです。私達は、この試験に参加された患者さんと研究者並びに試験施設の皆さんに感謝申し上げます。私達は、承認申請を各国の規制当局と協働していることをうれしく感じています。」

リリーは 2019 年半ばより各国の規制当局に向け、承認申請を開始する意向です。

RELAY 試験は転移性非小細胞肺癌を対象に、主要評価項目を達成した 2 つ目のサイラムザの第 3 相試験です。主要評価項目を達成したもう一つの第 3 相試験 (REVEL) 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又は転移性非小細胞肺癌患者を対象に、サイラムザ+ドセタキセルの併用療法とプラセボ+ドセタキセルの併用を比較した。その中で、主要評価項目である全生存期間並びに、主要な副次評価項目である無増悪生存期間及び奏効率を有意に改善した。REVEL 試験は、サイラムザが非小細胞肺癌の二次治療に対する適応を取得した主要な臨床試験の結果です。

また、すでに完了している第 3 相試験の結果を用いて、サイラムザは胃癌と大腸癌の二次療法として承認を取得しています。REACH-2 の結果に基づいて、リリーはサイラムザを肝細胞癌の二次療法として、米国、欧州そして日本で承認申請をしています。

## RELAY 試験について

RELAY 試験は、EGFR エクソン 19 欠失又はエクソン 21 (L858R) 置換変異が認められる転移性非小細胞肺癌患者を対象とし、一次治療においてエルロチニブ+サイラムザの併用療法とエルロチニブ+プラセボの併用療法を比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第 3 相国際共同試験です。2015 年に開始され、北米、欧州、アジアで 449 名を組入れました。RELAY 試験の主要評価項目は無増悪生存期間、副次的評価項目は安全性、奏効率、全生存期間、患者報告アウトカムです。

## 肺癌と EGFR 遺伝子変異について

肺癌は、米国や他のほとんどの国々において最も死亡数が多い腫瘍であり、世界中で毎年 170 万人近くの患者が死亡しています<sup>1</sup>。米国では、全癌死亡の約 25%は肺癌が原因で、乳癌、大腸癌、前立腺癌による死亡の合計よりも多くなっています<sup>2</sup>。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、肺癌全体の約 85%を占めています<sup>3</sup>。ステージ IV の非小細胞肺癌は非常に治療が困難であり、予後は不良です<sup>4</sup>。

EGFR は細胞の成長や分裂を助けるタンパク質です。EGFR 遺伝子に変異が生じると、タンパク質が過剰に活性化され、癌細胞が形成されます。EGFR 遺伝子変異は世界的には、非小細胞肺癌の 10~35%に発現しています<sup>5</sup>。活性型 EGFR 遺伝子変異は肺腺癌白人患者の約 10~20%、アジア人患者では最大 40~60%程度認められます<sup>6,7,8</sup>。こうした変異は人種とは無関係に、女性、非喫煙者、腺癌の組織型を有する人で多

く認められます<sup>9,10</sup>。最も一般的な EGFR 遺伝子変異は活性型エクソン 19 欠失及びエクソン 21 (L858R) 置換変異で、EGFR 遺伝子変異型腫瘍の 90%以上で認められます<sup>7,8</sup>。

### 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が行われており、世界中で100以上の試験に 14,000人以上の患者が参加しています。その中には、様々な癌種でラムシルマブと他の抗がん剤との併用療法を評価する複数の試験があります。

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 受容体リガンドである 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。

### 血管新生と 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異常に形成され、腫瘍の増殖及び転移に関与します。

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誘導し、腫瘍を増殖させます。VEGF と血管内皮との結合を阻害することは、血管新生及び腫瘍に栄養を与える血液供給を遅らせ、その結果、腫瘍増殖を抑制することに寄与します。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](http://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 USA, LLC 2019. ALL RIGHTS RESERVED.

CYRAMZA is a trademark owned by or licensed to Eli Lilly and Company, its subsidiaries, or affiliates.

### 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 RELAY trial and CYRAMZA as a potential treatment for patients with EGFR mutation-positive metastatic non-small cell lung 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 regulatory approval for EGFR mutation-positive metastatic non-small cell lung cancer 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 International Agency for Research on Cancer. 2018 Lung Cancer Fact Sheet. Available at: <http://gco.iarc.fr/today/data/fact-sheets/cancers/15-Lungfact-sheet.pdf>. Accessed March 11, 2019.

2 American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2018. Available at: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2018/cancer-facts-and-figures-2018.pdf>. Accessed March 11, 2019.

3 American Cancer Society. What is non-small cell lung cancer? Available at: <http://www.cancer.org/cancer/lungcancer-non-smallcell/detailedguide/non-small-cell-lung-cancer-what-is-non-small-cell-lung-cancer>. Accessed March 11, 2019.

4 American Cancer Society. Non-Small Cell Lung Cancer Survival Rates, by Stage. Available at: <http://www.cancer.org/cancer/lungcancer-non-smallcell/detailedguide/non-small-cell-lung-cancer-survival-rates>. Accessed March 11, 2019.

5 Dong L, Lei D, Zhang H. Clinical strategies for acquired epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor resistance in non-small-cell lung cancer patients. *Oncotarget*. 2017 Sep 8; 8(38): 64600-64606.

6 Girard N. Optimizing outcomes in EGFR mutation-positive NSCLC: which tyrosine kinase inhibitor and when? *Future Oncol*. 2018 May;14(11):1117-1132. doi: 10.2217/fon-2017-0636.

7 Hirsh V. Turning EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer into a chronic disease: optimal sequential therapy with EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Ther Adv Med Oncol*. 2018 Jan 22;10:1758834017753338. doi: 10.1177/1758834017753338.

8 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2019: Non-Small Cell Lung Cancer (Version 3). [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf). Accessed March 11, 2019.

9 Midha A, Dearden S, McCormack R. EGFR mutation incidence in non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a systematic review and global map by ethnicity (mutMapII). *Am J Cancer Res*. 2015 Aug 15;5(9):2892-911.

10 Ladanyi M, Pao W. Lung adenocarcinoma: guiding EGFR-targeted therapy and beyond. *Mod Pathol*. 2008 May;21 Suppl 2:S16-22. doi: 10.1038/modpathol.3801018.