

2019年10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

EL19-46

本資料は、米国イーライリリーが2019年10月7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、内容及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。

## サイラムザ® (ラムシルマブ) : RELAY 試験の結果が The Lancet Oncology に掲載

–サイラムザ+エルロチニブ併用療法は、EGFR遺伝子変異陽性の  
進行非小細胞肺癌患者の無増悪生存期間を有意に延長

インディアナポリス、[2019年10月7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)について、治療歴のないEGFR(上皮成長因子受容体)遺伝子変異を有する進行非小細胞肺癌患者を対象にした第3相RELAY試験の結果がThe Lancet Oncologyに掲載されたことを発表しました。

RELAY試験において、サイラムザ+エルロチニブ併用療法は、プラセボ+エルロチニブ併用療法に比べて、無増悪生存期間(PFS)が統計学的に有意な延長を示しました。PFSの中央値はサイラムザ+エルロチニブ併用療法で19.4ヵ月であり、プラセボ+エルロチニブ併用療法で12.4ヵ月でした。本試験で認められた安全性プロファイルは、サイラムザやエルロチニブに関してこれまで得られている安全性プロファイルと一貫していました。

グローバルのプリンシパルインベスティゲーター(試験を主導する責任医師)の中川和彦先生(近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門主任教授)は次のように述べています。「本結果は、これまでの研究で得られていたVEGFR(血管内皮増殖因子受容体)遺伝子及びEGFR遺伝子の両方の経路を標的とすることの有用性を立証するものであり、サイラムザ+エルロチニブ併用療法がEGFR遺伝子変異を有する進行非小細胞肺癌の患者の重要な治療選択肢となることを示唆しています。」

RELAY試験で北米地域のプリンシパルインベスティゲーターを務めるカリフォルニア大学医学部のEdward Garon, M.D.は次のように述べています。「EGFR遺伝子変異を有する進行非小細胞肺癌の治療は近年進歩していますが、新たな治療戦略については今もアンメットニーズがあります。本併用療法は病勢増悪と癌の耐性化を遅らせる可能性のある治療戦略の一つです。」

主要評価項目であるPFSは、サイラムザ+エルロチニブ併用療法(N=224)で、プラセボ+エルロチニブ併用療法(N=225)と比較して、統計学的に有意に延長しました[サイラムザ群の19.4ヵ月に対してプラセボ群

は 12.4 ヶ月 [ハザード比 (HR) 0.59; 95%信頼区間 (CI) 0.46-0.79;  $P < 0.0001$ ]。サイラムザ+エルロチニブ療法の有効性は、副次評価項目・奏効期間・PFS2・標的療法の期間で認められました。本試験では EGFR 遺伝子エクソン 19 欠失またはエクソン 21 置換変異が認められたいずれの患者でも同様に PFS のベネフィットが認められました。

非小細胞肺癌の治療選択肢を決定する上で標的となる変異が重要です。第 1 世代及び第 2 世代の EGFR-TKIs による一次治療に対する癌の耐性化で最も多くみられるメカニズムは T790M 変異です。病勢が増悪した患者さんの約 30~60%がこの突然変異を有しています。RELAY 試験において病勢増悪における T790M 変異の割合は両治療群で同様でした。

サイラムザ群で 5%以上の発現割合がみられたグレード 3 以上の主な有害事象は、高血圧 (N=52 [24%、グレード 3 のみ])、座瘡様皮膚炎 (座瘡様発疹) (N=33 [15%、グレード 3 のみ])、下痢 (N=16 [7%、グレード 3 のみ]) でした。

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。「RELAY 試験の結果は、このタイプの癌を治療するために EGFR 及び VEGFR の両方の経路を標的とする臨床上のエビデンスです。私たちはこれらの結果と、それが EGFR 遺伝子変異を有する進行非小細胞肺癌の患者さんに希望をもたらすことをうれしく感じています。」

RELAY 試験は進行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 つめの試験です。もう一つの第 3 相試験 (REVEL) は、プラチナ製剤を含む化学療法を施行後に増悪した進行非小細胞肺癌患者を対象に、サイラムザ+ドセタキセル併用療法とプラセボ+ドセタキセル併用療法を比較し、主要評価項目である全生存期間 (OS) 並びに主要な副次評価項目である無増悪生存期間 (PFS) 及び奏効率を有意に延長しました。REVEL 試験は、サイラムザが非小細胞肺癌の二次治療の適応症を取得した主要な臨床試験です。

### RELAY 試験について

RELAY 試験は、EGFR 遺伝子エクソン 19 欠失またはエクソン 21 (L858R) 置換変異が認められる進行非小細胞肺癌患者を対象とし、サイラムザ+エルロチニブ併用療法とプラセボ+エルロチニブ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。本試験は 2015 年に開始され、北米、欧州、アジアで 449 例を組入れました。RELAY 試験の主要評価項目は無増悪生存期間、主な副次評価項目及び予備的評価項目には安全性、奏効率、奏効期間、PFS2、全生存期間、患者報告アウトカム、バイオマーカー解析が含まれています。

### EGFR 遺伝子変異について

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>1</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>2,3,4</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>5,6</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>3,4</sup>。

### 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 VEGFR 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 VEGFR のうち、VEGFR2 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延長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 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. 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.
2. 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/fo-2017-0636.
3. 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.
4. 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 September 30, 2019.
5. 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.
6. 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.