

2020年3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 5-1-28
www.lilly.co.jp

EL20-08

本資料は、米国イーライリリーが2020年2月26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):米国食品医薬品局の抗腫瘍薬諮問委員会の投票の結果、EGFR遺伝子変異陽性を有する進行非小細胞肺癌に対する一次治療として支持された

EGFR遺伝子変異陽性を有する進行非小細胞肺癌患者に対する第3相試験(RELAY試験)の結果に基づくサイラムザ+エルロチニブ併用療法の医薬品承認申請

2020年2月26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(以下リリー)は本日、米国食品医薬品局(FDA)抗腫瘍薬諮問委員会(ODAC)は、第3相試験(RELAY試験)の結果に基づいたEGFR(上皮成長因子受容体)遺伝子変異陽性を有する未治療の進行非小細胞肺癌(NSCLC)患者を対象としたサイラムザ®(一般名 ラムシルマブ[遺伝子組み換え]、以下サイラムザ)+エルロチニブ併用療法の有効性と安全性を検討し、バランスが取れたリスク・ベネフィットが示されたことを支持する投票数が不支持を上回ったこと(支持:6、不支持:5)を発表しました。

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。「EGFR遺伝子変異陽性の進行非小細胞肺癌の治療に対して依然としてアンメットニーズがあり、今回、多くの専門家がサイラムザ+エルロチニブ併用療法について、これらの患者さんの一次治療として、バランスの取れたリスク・ベネフィットを有する治療であることに賛同したことを喜ばしく思います。私たちは、EGFR及びVEGFRの両経路を標的とするRELAY試験から得られたデータの臨床上の価値を信じています。EGFR遺伝子変異陽性の進行非小細胞肺癌患者さんに新たな治療選択肢を提供するために、FDAと引き続き協力し本医薬品承認申請をすすめてまいります。」

ODACは、FDAで審査中のサイラムザの生物学的製剤承認一部変更申請(sBLA)に基づき、第3相RELAY試験から得られた安全性及び有効性データを審査しました。RELAY試験で、サイラムザ+エルロチニブ併用療法は、プラセボ+エルロチニブ療法と比較して、主要評価項目である無増悪生存期間(PFS)を統計学的に有意に延長しました。

サイラムザ+エルロチニブ併用療法のPFSの中央値は19.4ヵ月であり、プラセボ+エルロチニブ療法は12.4ヵ月でした[ハザード比(HR)0.59; 95%信頼区間(CI)0.46-0.79; P<0.0001]。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。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%以上の発現割合で認められたグレード 3 以上の有害事象は、高血圧、座瘡様皮膚炎(座瘡様発疹)、及び下痢でした。

EGFR 遺伝子変異陽性を有する進行非小細胞肺癌患者の治療方法は依然として確立されておらず、癌の耐性化による病勢増悪がまだ課題として残っています。エルロチニブを含むチロシンキナーゼ阻害剤 (TKIs) は、標準治療法として用いられているものの、癌の増悪及び化学療法を開始をさらに遅らせるなどの臨床的意義をもたらす治療法の開発が依然として必要とされています。また、新しい治療法によって、患者さんに医師が提供できる治療選択肢の幅を広げます。

ODAC は FDA の医薬品承認審査において、独立した外部医学専門家の助言及び推奨を行います。FDA は ODAC の推奨に拘束されませんが、多くの場合は推奨を支持します。

また、リリーは、RELAY 試験の結果に基づき米国以外の規制当局へ医薬品承認申請を実施しています。2020 年 1 月、欧州委員会(EC)が、EGFR 遺伝子変異陽性の進行非小細胞肺癌患者の一次治療においてサイラムザ+エルロチニブ併用療法を承認しました。また、国内でも承認事項一部変更承認申請を行っています。

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探索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が含まれています。

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 ヶ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+エルロチニブ併用療法の有効性は、副次評価項目・奏効期間・PFS2・治療継続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-TKI 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。

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¹。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、アジア人に多く認められます^{2,3,4}。こうした変異は女性、非喫煙者、腺癌の組織型を有する人で多く認められます^{5,6}。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^{3,4}。

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15,000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 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 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 metastatic EGFR mutation-positive 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. February 24, 2020.

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.