

2020年6月3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

EL20-23

本資料は、米国イーライリリーが2020年5月29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。

リリー、サイラムザ®(ラムシルマブ)がEGFR遺伝子変異陽性の 進行非小細胞肺癌に対する一次治療として 米国食品医薬品局(FDA)による承認を取得

- ・ サイラムザについて、国際共同第3相試験(RELAY試験)の結果に基づき、未治療の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エルロチニブとの併用療法をFDAが承認
- ・ 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増悪もしくは死亡のリスクを41%減少

2020年5月29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、米国イーライリリー)は米国食品医薬品局(FDA)が上皮成長因子受容体(EGFR)遺伝子エクソン 19 欠失またはエクソン 21(L858R)点突然変異を有する進行非小細胞肺癌(NSCLC)患者への一次治療に対して、サイラムザ®(ラムシルマブ)をエルロチニブとの併用療法として承認したことを発表しました。

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NSCLCにおいて、FDAが承認をした初めてで唯一の抗VEGFR/EGFRチロシンキナーゼ阻害剤(TKI)併用療法です。今回の承認は、無作為化二重盲検プラセボ対照国際共同第3相試験であるRELAY試験から得られた有効性及び安全性に基づいています。RELAY試験において、VEGFR2を標的とするサイラムザとEGFRを標的とするTKIであるエルロチニブとの併用療法を、プラセボ+エルロチニブ療法と比較した結果、サイラムザ+エルロチニブ併用療法で統計学的に有意で臨床的に意義のある無増悪生存期間(PFS)の改善が示されました。サイラムザ+エルロチニブ併用療法のPFSの中央値は、19.4ヵ月に対しプラセボ+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, 0.76、 $P < 0.0001$]。PFSは、エクソン19とエクソン21のサブグループでも一貫していました。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。RELAY試験は進行NSCLC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つ目の試験です。1つ目のREVEL試験の結果に基づき、プラチナ製剤を含む化学療法施行後に増悪した進行NSCLC患者を対象とする治療として、サイラムザ+ドセタキセル併用療法が承認されました。

RELAY 試験の北米リード治験責任医師である、David Geffen School of Medicine, University of California の Edward Garon, M.D.は次のように述べています。「VEGFR 経路と EGFR 経路を二重に阻害するこのレジメンが EGFR 遺伝子変異陽性進行 NSCLC の新たな一次治療として承認されたことは、この疾患の治療において重要なことです。従来の治療法より増悪を遅らせることができる初回治療の選択肢が複数あることは素晴らしいことです。サイラムザ+エルロチニブ併用療法は、EGFR 遺伝子変異陽性進行 NSCLC 患者の一次治療の選択肢として待ち望まれていた治療です。」

リリー・オンコロジーのプレジデントである Anne White は次のように述べています。「このサイラムザの併用療法は、EGFR 遺伝子変異陽性進行 NSCLC の患者さんに新たな、そして意義のある治療方法を提示します。この疾患の患者さんと、その患者さんと共に治療にあたる医師のために、FDA がこの治療法を承認したことを大変うれしく思います。この承認は、肺癌と共に生きる患者さんに対するリリーのコミットメントであり、進行または転移癌の治療においてサイラムザが提供できる価値を一層確かなものになりました。」

NSCLC 患者の 50%は診断時に進行性または転移性です¹。また NSCLC と診断された患者のうち、高い割合で EGFR 遺伝子変異が認められます。そして、進行 NSCLC の 5 年生存率は 6%です²。

EGFR Resisters の創設者の 1 人である Ivy Elkins 氏は次のように述べています。「サイラムザの今回の承認は、EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC を治療可能な疾患にするという我々の目標にさらなる一步を踏み出したことを示し、勇気づけられます。新しい治療法が、疾患と共に生きる患者さんに希望を与え、癌の広がりを遅らせるための選択肢を癌専門医に提供します。これは、多くの患者さんにとって重要なことです。」

サイラムザ+エルロチニブ併用治療の患者で、30%以上の割合で認められ、プラセボ+エルロチニブ療法を受けた患者より 2%以上高い割合で発現した有害事象(グレードを問わない)は、感染症、高血圧、口内炎、蛋白尿、脱毛症及び鼻出血でした。また、30%以上の割合で認められ、プラセボより 2%以上高い割合で発現した臨床検査異常は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、貧血、血小板減少症及び好中球減少症でした。

RELAY 試験の結果に基づき、欧州連合で最近サイラムザが承認されたことに加え、リリーは日本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)点突然変異が認められる未治療の進行 NSCLC 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+エルロチニブ療法を比較する無作為化二重盲検プラセボ対照国際共同第 3 相試験です。EGFR を標的とする TKI は、現在、EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC の標準的な治療選択肢です。RELAY 試験のレジメンに含まれる TKI であるエルロチニブは、この種類の肺癌の治療選択肢として世界で承認されています。

本試験は 2015 年に開始され、北米、欧州、アジアで 449 例を組み入れました。RELAY 試験の主要評価項目は PFS、主な副次評価項目には安全性、奏効率(ORR)、奏効期間(DOR)、全生存期間(OS)が含まれています。主要評価項目である治験責任医師の評価による PFS では、サイラムザ+エルロチニブ併用療法 (N=224)において、PFS 中央値が統計的に有意かつ臨床的意義のある改善を示し、サイラムザ+エルロチニブ併用療法の 19.4 カ月に対しプラセボ+エルロチニブ療法は 12.4 カ月でした[ハザード比 (HR)0.59、95%信頼区間 (CI)0.46, 0.76、P=<0.0001]。PFS は、エクソン 19 とエクソン 21 のサブグループでも一貫していました。今回の PFS の最終解析時においては、OS データ解析に必要なイベントが 26%のみの発現であったため、OS は十分なイベントが観察されていませんでした[ハザード比 (HR)0.83、95%信頼区間 (CI)0.53, 1.30]。OS の最終解析は 300 イベントに到達した後に実施する計画です。

承認の裏付けとなった RELAY 試験の有効性の結果

評価項目	サイラムザ+エルロチニブ N=224	プラセボ+エルロチニブ N=225
無増悪生存期間(主要評価項目)		
イベント数 (%) ^a	122 (55%)	158 (70%)
中央値 - 月 (95% CI)	19.4 (15.4, 21.6)	12.4 (11.0, 13.5)
ハザード比 (95% CI)	0.59 (0.46, 0.76)	
層別 Log-rank p 値	<0.0001	
奏効率(完全奏効+部分奏効)(副次的評価項目)		
率 - パーセント (95% CI)	76% (71, 82)	75% (69, 80)
奏効期間(DOR)(副次的評価項目)		
	N=171	N=168
中央値 - 月 (95% CI)	18.0 (13.9, 19.8)	11.1 (9.7, 12.3)
略語: CI = 信頼区間		
^a サイラムザ投与患者の事象 122 件中 4 件、プラセボ投与患者の事象 158 件中 1 件は死亡。		

副作用によるあらゆる治験薬の投与中止は、サイラムザ+エルロチニブ併用療法を投与した患者の 13%で認められ、最も頻度の高いものはアラニンアミノトランスフェラーゼ増加(1.4%)及び爪囲炎(1.4%)でした。サイラムザの投与中止に至った最も頻度の高い副作用は、蛋白尿(8.6%)及び高ビリルビン血症(6%)でした。

RELAY 試験の有効性及び安全性の結果の詳細は *The Lancet Oncology*、で発表しています。

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(細胞の成長と分裂が通常より早く行われる)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³。活性型 EGFR 遺伝子変異は肺腺癌白人患者の約 10~20%、アジア人患者では約 40~60%程度認められ、アジア人に多く認められます^{4,5,6}。人種にかかわらず、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^{7,8}。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) 点突然変異で、EGFR 遺伝子変異型腫瘍の 90%以上で認められます。進行 NSCLC においてこれらの EGFR 遺伝子変異の有無は、EGFR TKIs の感受性に関与します^{5,6}。

サイラムザ®(ラムシルマブ)について

サイラムザ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、様々な癌種でサイラムザ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。現在までに、125,000人以上の患者さんがサイラムザで治療されています。

サイラムザは血管新生阻害薬です。VEGFR2 を標的とする薬剤で、VEGFR2 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。<https://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 Lilly's CYRAMZA (ramucirumab), in combination with erlotinib, for the first-line treatment of people with metastatic non-small cell lung cancer with EGFR exon 19 deletions or exon 21 (L858R) mutations 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 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 Riess, J. Shifting Paradigms in Non-Small Cell Lung Cancer: An Evolving Therapeutic Landscape Supplement. *Am J Manag Care*. 2013;19:S390-S397.

2 Cancer.Net. Lung Cancer – Non Small Cell: Statistics. Available at: <https://www.cancer.net/cancer-types/lung-cancer-non-small-cell/statistics>. Accessed May 13, 2020.

3 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.

4 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.

5 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.

6 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. Accessed May 13, 2020.

7 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.

8 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.