

# Press Release

## 当プレスリリースについて

この資料は、ドイツのベーリンガーインゲルハイム (Boehringer Ingelheim GmbH) が 9 月 28 日に発表したプレスリリースを日本語に翻訳したものです。なお、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。この資料の内容および解釈についてはオリジナルが優先することをご了承ください。

欧州臨床腫瘍学会 (ESMO2012) で発表された LUX-Lung 3 の新たなデータから、不可逆的 ErbB ファミリー阻害薬 アファチニブ\* が日常生活を制限する肺がん関連症状と健康関連の生活の質 (QOL) を有意に改善することが示される

## 2012 年 9 月 28 日 オーストリア/ウィーン

上皮成長因子受容体 (EGFR、別名 ErbB1) 遺伝子変異を有する非小細胞肺癌患者を対象に実施された試験として、最大規模かつ最も頑健性の高い臨床試験である LUX-Lung 3 試験の新たなデータから、不可逆的 ErbB ファミリー阻害薬である新規化合物 アファチニブ\* が、非扁平上皮非小細胞肺癌において標準化学療法の一つであるペメトレキセド/シスプラチン (以下、標準化学療法群) と比較して、肺がん関連症状 (咳嗽、呼吸困難、胸痛) をより良好に、より長期にわたってコントロールするだけでなく、健康関連の QOL も改善することが示されました<sup>1,2</sup>。この新たな知見は EGFR 遺伝子変異を有する非小細胞肺癌患者における一次治療薬としての アファチニブ\* の有効性をさらに裏付けるものです。

事前に特定した 3 つの肺がん関連症状 (咳嗽、呼吸困難、胸痛) に関する患者の質問票を解析したところ、アファチニブ\* 投与群では、呼吸困難の有意な改善 (64% vs. 50%,  $p=0.0103$ )、胸痛の改善傾向 (59% vs. 48%,  $p=0.0513$ )、咳嗽の数値としての改善 (67% vs. 60%,  $p=0.2444$ ) がみられました<sup>1</sup>。

またアファチニブ\* 投与群では、標準化学療法群と比較して、咳嗽 (HR=0.60,  $p=0.007$ ) および呼吸困難 (HR=0.68,  $p=0.0145$ ) 症状が増悪するまでの期間も有意に延長されました<sup>1</sup>。さらにアファチニブ\* 投与群では、身体機能、日常役割機能、認知機能、そして全般的な QOL の改善がみられました<sup>1</sup>。

The Global Lung Cancer Coalition の議長マシュー・ピーターズ博士 (Dr Matthew Peters) は「疲労、息切れ、胸痛といった肺がん関連症状は非常に



2011年10月5日

ベーリンガーインゲルハイム ジャパン株式会社  
広報部

東京都品川区大崎2-1-1

ThinkPark Tower

Tel: 03-6417-2145

Fax: 03-5435-2926



当プレスリリースは、弊社HPからも  
ご覧になれます。

[www.boehringer-ingelheim.co.jp](http://www.boehringer-ingelheim.co.jp)

\*アファチニブ、nintedanib は開発中の新規化合物です。その有効性と安全性はまだ十分に確立していません。

つらいものであり、患者さんの QOL に大きな影響を与えます。進行非小細胞肺癌患者さんの約 90% は、精神的苦痛を伴う 2 つ以上の肺がん関連症状を経験しています<sup>3</sup>。そのため治療薬のベネフィットを評価する際には、こうした関連症状や QOL などとも考慮することが重要です」と述べています。

マギル大学(カナダ、モントリオール州)ロイヤルビクトリア病院内科的腫瘍学部門准教授のベラ・ヒルシュ博士(Dr Vera Hirsh) は「今年初めに発表された有望なデータに続き、今回発表された新たなデータでは、アファチニブ\*投与によって無増悪生存期間が延長されることで、QOL や肺がん関連症状のコントロールの点で患者さんに追加的なベネフィットをもたらすことが示されています。このデータは、転移性非小細胞肺癌の一次治療においてアファチニブ\*が EGFR 遺伝子変異を有する患者さんを効果的に手助けできる可能性をさらに裏付けるものです」と述べています。

ErbB ファミリー阻害薬アファチニブ\*は、腫瘍の増殖、転移、代謝を促進する主要な経路を遮断して ErbB 受容体シグナル伝達を不可逆的に完全に阻害するという点で、現在上市されている分子標的薬と異なります<sup>5</sup>。このような新規の作用機序が独自の治療効果をもたらすと考えられ、それが LUX-Lung 臨床試験プログラム開始のきっかけとなりました<sup>4</sup>。

### ベーリンガーインゲルハイムの腫瘍領域について

ベーリンガーインゲルハイムは、呼吸器系疾患、循環器系疾患、代謝系疾患、中枢神経系疾患、ウイルス性疾患、免疫系疾患の分野での卓越した科学的知識を基盤に、革新的な抗がん剤を開発するため大規模な研究プログラムに着手しました。国際的な科学団体や世界的に権威ある複数のがん研究所と密接に連携しながら、ベーリンガーインゲルハイムは新規抗がん剤の研究開発に取り組んでいます。科学の進歩に支えられながら、様々な固形がんや血液がんの標的治療法の開発を目標に掲げています。

ベーリンガーインゲルハイムの腫瘍領域パイプラインは現在も進展を遂げており、このパイプラインには、腫瘍領域に対するベーリンガーインゲルハイムの継続的なコミットメントが示されています。

### ベーリンガーインゲルハイムについて

ベーリンガーインゲルハイムグループは、世界でトップ 20 の製薬企業の 1 つです。ドイツのインゲルハイムを本拠とし、世界で 145 の関連会社と 44,000 人以上の社員が、事業を展開しています。1885 年の設立以来、株式公開を

\*アファチニブ、nintedanib は開発中の新規化合物です。その有効性と安全性はまだ十分に確立していません。

しない企業形態の特色を生かしながら、臨床的価値の高いヒト用医薬品および動物薬の研究開発、製造、販売に注力してきました。

ベーリンガーインゲルハイムにとって、社会的責任を果たすことは、企業文化の最も重要な柱の1つです。事業を展開する世界の国々において、社会問題に取り組み、社員とその家族を思いやり、全社員に平等な機会を提供することが、ベーリンガーインゲルハイムの基盤です。そして、尊重と誠実を重んじ、環境保護と持続可能な社会の実現に向けて貢献することが、ベーリンガーインゲルハイムの本質であり使命です。

2011年度は132億ユーロ(約1兆4,624億円)の売上を示しました。革新的な医薬品を世に送り出すべく、医療用医薬品事業の売上の23.5%相当額を研究開発に投資しました。

日本ではベーリンガーインゲルハイム ジャパン株式会社が持ち株会社として、その傘下にある完全子会社の日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社(医療用医薬品)、エスエス製薬株式会社(一般用医薬品)、ベーリンガーインゲルハイム ベトメディカ ジャパン株式会社(動物用医薬品)、ベーリンガーインゲルハイム製薬株式会社(医薬品製造)の4つの事業会社を統括しています。日本のグループ全体で約2,700人の社員が、革新的な医薬品の研究、開発、製造、販売に従事しています。

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社は、呼吸器、循環器、中枢神経などの疾患領域で革新的な医療用医薬品を提供しています。また、グローバルな研究・開発の一翼を担う医薬研究所を神戸に擁しています。

詳細は下記をご参照ください。

<http://www.boehringer-ingenlheim.co.jp>

\*アファチニブ、nintedanib は開発中の新規化合物です。その有効性と安全性はまだ十分に確立していません。

## 参考情報

本年度の ESMO 2012 では、がん治療を目的としたベーリンガーインゲルハイムの新規化合物であるアファチニブ\*と nintedanib\*の有効性と安全を評価した 13 のアブストラクトが発表されました。

### Presentations of Boehringer Ingelheim Investigational Oncology Compounds at ESMO 2012 Congress

Title	First Author	Details
アファチニブ*		
LUX-Lung 3: EGFR 遺伝子変異を有する肺がん患者においてアファチニブとシスプラチン／ペメトレキセドを検討する第 3 相試験 LUX-Lung 3 における一般的でない上皮成長因子受容体(EGFR)遺伝子変異に対するアファチニブの有効性	J.C.-H. Yang	1252P Date: Saturday, 29 September Time: 13:00 – 14:00 PM CEST
野生型上皮成長因子受容体 (wtEGFR)を有するステージ 3B/4 肺腺がん韓国人患者に対する三次治療としてのアファチニブを検討する第 2 相試験	M.-J.A. Ahn	1292P Date: Saturday, 29 September Time: 13:00 – 14:00 PM CEST
LUX-Lung 3:EGFR 遺伝子変異を有する進行非小細胞肺癌一次治療患者を対象としたランダム化第 3 相試験から得られた症状および健康関連の QOL に関する結果	L.V. Sequist	1229PD Date: Sunday, 30 September Time: 12:45 – 14:45 PM CEST
進行固形がん患者を対象に不可逆的 ErbB ファミリー阻害薬アファチニブ連日投与とパクリタキセル毎週投与およびベバシズマブ隔週投与の併用を検討する第 1 相試験	D. Enting	464P Date: Monday, 1 October Time: 13:00 – 14:00 PM CEST

\*アファチニブ、nintedanib は開発中の新規化合物です。その有効性と安全性はまだ十分に確立していません。

経口不可逆的 ErbB ファミリー阻害薬アファチニブの安全性および薬物動態を、肝障害を有する非がん被験者と条件が同等の健常被験者で比較する第 1 相試験	D. Schnell	468P Date: Monday, 1 October Time: 13:00 – 14:00 PM CEST
進行固形腫瘍患者を対象にゲムシタビンと併用した 1 日 1 回投与の経口アファチニブ (BIBW 2992) の安全性および忍容性を検討する第 1 相試験	S. Zanetta	478P Date: Monday, 1 October Time: 13:00 – 14:00 PM CEST
再発性／難治性の進行固形腫瘍患者を対象にドセタキセルと併用した 1 日 1 回投与の経口アファチニブの安全性および忍容性を検討する第 1 相試験	H. Senellart	494P Date: Monday, 1 October Time: 13:00 – 14:00 PM CEST
LUX-Lung 8: 進行扁平上皮がん患者を対象に一次治療としてプラチナベースの化学療法後の二次治療としてアファチニブとエルロチニブを比較するランダム化、非盲検、第 3 相試験	G. Goss	509TiP Date: Monday, 1 October Time: 13:00 – 14:00 PM CEST
LUX-Lung 5: 化学療法およびエルロチニブ／ゲフィニチニブによる治療後に進行をみた進行非小細胞肺癌患者における BIBW 2992 の臨床的ベネフィットに対する EGFR 遺伝子変異の有無の影響－1 施設での知見	J. Köhler	1339 Abstract Only
EGFR 遺伝子変異を有する非小細胞肺癌患者におけるアファチニブ／セツキシマブの活性および EGFR 阻害薬に対する獲得耐性	Y.Y. Janjigian	1227O Date: Sunday, 30 September Time: 9:00 – 11:00 AM CEST

---

#### アファチニブ\*および Nintedanib\*の併用

進行固形がん患者を対象に ErbB ファミリー阻害薬アファチニブ (BIBW 2992) + トリプルアンジオキナーゼ阻害薬 nintedanib (BIBF 1120) を検討する第 1 相試験	J.-C. Soria	446PD Date: Sunday, 30 September Time: 13:00 – 14:00 PM CEST
--	-------------	--

---

\*アファチニブ、nintedanib は開発中の新規化合物です。その有効性と安全性はまだ十分に確立していません。

---

**Nintedanib\***

---

進行肝細胞がんのヨーロッパ人患者を対象に nintedanib (BIBF 1120) を検討する第 1 相試験	D. Palmer	740P Date: Sunday, 30 September Time: 13:00 – 14:00 PM CEST
進行肝細胞がんのアジア人患者を対象に nintedanib (BIBF 1120) を検討した第 1 相試験の初期データ	C.-J. Yen	744P Date: Sunday, 30 September Time: 13:00 – 14:00 PM CEST

---

\*アファチニブ、nintedanib は開発中の新規化合物です。その有効性と安全性はまだ十分に確立していません。

## アファチニブ\*について

アファチニブ\*は、高転移性のがんおよび死亡率の高いがん(肺がん、乳がん、頭頸部がん)の増殖・転移に重要な役割を担うことが知られている ErbB ファミリー<sup>4</sup>のすべてのキナーゼ受容体のシグナル伝達を阻害する初めての不可逆的 ErbB ファミリー阻害薬です。アファチニブ\*は肺がんのみならず、乳がんおよび頭頸部がんでも、現在、第3相開発段階にあります。

## LUX-Lung 3 臨床試験について

LUX-Lung 3 は、EGFR 遺伝子変異を有する進行肺がん患者を対象に実施された試験としてはこれまでで最大規模かつ最も頑健性の高い臨床試験です。LUX-Lung 3 はランダム化非盲検、国際共同第3相臨床試験であり、チロシンキナーゼ阻害剤(アファチニブ\*)と標準的な化学療法薬を直接比較した初めての試験です。この試験には、EGFR 遺伝子変異を有する化学療法未治療の非小細胞肺がん患者 345 人が登録されました<sup>3</sup>。

アファチニブ\*群における主な有害事象は、下痢(95%)、皮疹/座瘡(89%)、口内炎/粘膜炎(72%)でした。化学療法群(ペトレキセド/シスプラチン)における主な有害事象は、悪心(66%)、食欲減退(53%)、嘔吐(42%)でした。アファチニブ\*または化学療法と因果関係があると判断された有害事象のために投与を中止した患者の割合は低く、アファチニブ\*群で8%、化学療法群で12%でした。アファチニブ\*群でみられた、下痢による投与中止は1%でした。

## 肺がんについて

肺がんは世界でもっとも多くみられるがんの一つであり、様々ながんの中で死亡数のもっとも多いがんです<sup>6</sup>。欧州では年間約 391,000 人が新たに肺がんと診断され、年間 342,000 人が肺がんで死亡しています<sup>7</sup>。また欧州におけるがん全体の死亡原因の 19.9%が肺がんによるものとされています<sup>1</sup>。新たにがんと診断された症例全体の 13%が肺がんであり<sup>8</sup>、喫煙が主な原因とされています<sup>9</sup>。

肺がん患者では、EGFR 遺伝子変異の有無を早期に検査することが、患者の予後改善のためにきわめて重要です。非小細胞肺癌患者のうち白人の 10~15%、アジア人の 40%が EGFR 遺伝子変異を有しており、そのうち 90%が del19 または L858R 変異です<sup>10</sup>。

\*アファチニブ、nintedanib は開発中の新規化合物です。その有効性と安全性はまだ十分に確立していません。

### Nintedanib\*について

Nintedanib\*は、血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR 1-3)、血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR  $\alpha$  および  $\beta$ )、線維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR 1-3) の3つの受容体を同時に阻害するトリプルアンジオキナーゼ阻害薬です<sup>11</sup>。これら3つの受容体はすべて、新しい血管の形成および維持(血管新生)に重要な役割を果たしています。これらの受容体を阻害することによって血管新生を阻害し、最終的に腫瘍の増殖および転移を止められると考えられています<sup>12,13</sup>。

Nintedanib\*は、現在、進行非小細胞肺癌、卵巣がん、肝細胞がん、腎がん、結腸直腸がんなどの、様々な固形がんの治療選択肢として開発が行われています。

### References

1 Abstract no: 1229PD. Sequist L. V. et al. LUX-Lung 3: Symptom and health-related quality of life results from a randomized phase III study in 1st-line advanced NSCLC patients harbouring EGFR mutations. ESMO 2012 Congress. Available at: <http://abstracts.webges.com/myitinerary/session-148.html?congress=esmo2012#.UFdGtBr1LSY.gmai>

2 Scagliotti GV, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3543–51

3 Tanaka K. et al. Impact of Dyspnea, Pain, and Fatigue on Daily Life Activities in Ambulatory Patients with Advanced Lung Cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*. *Journal of Pain and Symptom Management* 2002, Vol. 23 No. 5.

4 Abstract no: LBA7500. Yang et al. LUX-Lung 3: A randomized, open-label, phase III study of afatinib versus pemetrexed and cisplatin as first-line treatment for patients with advanced adenocarcinoma of the lung harboring EGFR-activating mutations. Oral Presentation at 48th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2012.

5 Solca, F. et al. Target Binding Properties and Cellular Activity of Afatinib (BIBW 2992), an Irreversible ErbB Family Blocker (Fast Forward 10 August 2012). *J Pharmacol Exp Ther* 2012 343 (2).

\*アファチニブ、nintedanib は開発中の新規化合物です。その有効性と安全性はまだ十分に確立していません。



6 Ferlay J et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127 2893-2917.

7 Ferlay J et al. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *EJC* 2010; 46 765-781.

8 Cancer Research UK. UK lung cancer incidence. *CancerStats – Key Facts 2009*. [Online] Available at: <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/lung/incidence/> [Last Accessed July 2012].

9 Allen J et al. *J Natl Compr Canc Netw* 2008;6(3): 285-293.

10 Quest Diagnostics – Lung Cancer Mutation Panel. [Online] Available at: [http://www.questdiagnostics.com/hcp/intguide/jsp/showintguidepage.jsp?fn=TS\\_LungCancerMutation\\_Panel.htm](http://www.questdiagnostics.com/hcp/intguide/jsp/showintguidepage.jsp?fn=TS_LungCancerMutation_Panel.htm) [Last Accessed July 2012].

11 Hilberg F et al. BIBF1120: Triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good anti-tumor efficacy. *Cancer Research* 2008;68(12): 4774-4782.

12 Folkman N. Clinical Applications of Research on Angiogenesis. *New England Journal of Medicine* 1995;333: 1757-1763

13 Ellis, L.M. and Hicklin, D.J. VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity. *Nature Reviews Cancer* 2008;8: 579-591.