

2016年6月20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 7-1-5
www.lilly.co.jp

EL16-35

抗悪性腫瘍剤「サイラムザ[®]点滴静注液 100 mg、同点滴静注液 500 mg」 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する適応追加の承認を取得

日本イーライリリー株式会社(本社:兵庫県神戸市、代表取締役社長:パトリック・ジョンソン、以下、日本イーライリリー)は、6月20日、抗悪性腫瘍剤「サイラムザ[®]点滴静注液 100mg、同点滴静注液 500mg」(一般名ラムシルマブ[遺伝子組み換え] 以下、「サイラムザ」)について、「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」に対する治療薬として適応追加の承認を取得しました。

今回の承認取得は海外、多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、無作為化、第 III 相試験(REVEL 試験)と国内多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、無作為化第 II 相試験(JVCG 試験)の結果に基づいています。REVEL 試験では、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進行・再発非小細胞肺癌患者を対象として、プラセボ+ドセタキセルとラムシルマブ+ドセタキセルを比較しました。非扁平上皮型(73%)及び扁平上皮型(26%)の非小細胞肺癌患者を 6 大陸 26 ヶ国で 1,253 例を組み入れ、無作為に各治療群に振り分けました。有効性の主要評価項目は全生存期間で、副次的評価項目は無増悪生存期間と奏効率等でした¹。REVEL 試験は、進行・再発非小細胞肺癌の二次治療において化学療法と併用する生物学的製剤の効果を示した初めての第 III 相試験であり、組織型に関わらず全生存期間を化学療法単独よりも改善することを明らかにしました。また JVCG 試験は、進行・再発の非小細胞肺癌に対するプラチナ製剤を含む 1 次化学療法(維持療法の有無は問わず)施行中又は施行後に進行した IV 期非小細胞肺癌患者を対象として、プラセボ+ドセタキセルとラムシルマブ+ドセタキセルを比較し、日本人のみで実施しました。有効性の主要評価項目は無増悪生存期間で、副次的評価項目は全生存期間、奏効率等でした。結果は、REVEL 試験と同様の傾向でした。

サイラムザは、血管新生阻害剤で、がんの増殖および転移に関わる血管新生において重要な働きを示す血管内皮細胞増殖因子受容体 2(VEGFR-2)に対するヒト型モノクローナル抗体です。

サイラムザは、2015年3月に治癒切除不能な進行・再発の胃癌で、本年5月に治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の治療薬として日本では承認されています。また、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の治療薬としては、2014年12月に米国で最初に承認され、また、本年1月欧州でも承認されています。

日本イーライリリー株式会社研究開発本部オンコロジー領域医学部長 江夏 総太郎は、今回の承認について次のように述べています。「サイラムザは血管新生において重要な役割をもつ VEGFR-2 を選択的に阻害することを可能にした新薬として非小細胞肺癌に対し承認されました。これは、海外第 III 相 REVEL 試験にてこれまで示すことが難しいとされてきた再発非小細胞肺癌患者さんの全生存期間を延長することに成功したからです。再発された患者さんにとって、そして長年、選択肢が限られていた臨床に携わっている方には、サイラムザは希望の光です。我々は患者さんの声に応えることのできる新薬であるサイラムザを上市できることに大きな喜びを感じています。我々は、肺癌と闘う患者さんのために新薬の創出にコミットし今後も研究開発に邁進します。」

非小細胞肺癌について

日本における 2011 年の非小細胞肺癌の罹患全国推計値は 111,858 例で、年齢分布の影響を除去した罹患率では、がん全体の中で第 3 位(男女計)を占め、発症頻度の高いがんと言えます。また、非小細胞肺癌はがんによる死亡の第 1 位(男女計)であり、毎年約 75,000 人が非小細胞肺癌によって亡くなっています*。

※国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」 http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html

血管新生について

がん患者さんでは、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形成され、腫瘍の増殖および転移につながります。一部の腫瘍は血管内皮細胞増殖因子(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内皮細胞の VEGF 受容体に結合して腫瘍周辺に新たな血管を形成し、腫瘍を増殖させます。VEGF タンパク質が血管と結び付くのを阻害することは、血管新生および腫瘍に栄養を与える血液供給を遅らせることによって腫瘍増殖を抑制するのに役立ちます。3 つの既知の VEGF 受容体のうち、VEGFR-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。

ラムシルマブ(サイラムザ®)について

ラムシルマブは血管新生阻害薬です。ラムシルマブは、in vivo 動物モデルで血管新生を阻害しました。VEGFR-2 に特異的に結合することにより、VEGFR-2 のリガンドである VEGF-A、VEGF-C、および VEGF-D の結合に競合し、VEGFR-2 の活性化を阻害する抗 VEGFR-2 抗体です。VEGF 受容体 2 は血管新生を引き起こす VEGF の主要な受容体です。胃がん、肺がん、大腸がんを含むいくつかのがん種において、これらのリガンドと VEGFR-2 の相互作用に関連した腫瘍血管新生が生じるといわれています^{2,3,4,5}。

【ご参考】



販売名:	サイラムザ点滴静注液 100mg、同点滴静注液 500mg
一般名:	ラムシルマブ(遺伝子組換え)
効能・効果:	治癒切除不能な進行・再発の胃癌 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
用法・用量	1. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌 通常、成人には 2 週間に 1 回、ラムシルマブ(遺伝子組換え)として 1 回 8mg/kg(体重)をおよそ 60 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

2. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

irinotecan塩酸塩水和物、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用において、通常、成人には2週間に1回、ラムシルマブ（遺伝子組換え）として1回8mg/kg（体重）をおよそ60分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

3. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

ドセタキセルとの併用において、通常、成人には3週間に1回、ラムシルマブ（遺伝子組換え）として1回10mg/kg（体重）をおよそ60分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

薬価： 100mg バイアル 75,265 円、500mg バイアル 355,450 円
製造販売承認取得日： 2015 年 3 月 26 日
薬価基準収載日： 2015 年 5 月 20 日
発売日： 2015 年 6 月 22 日

サイラムザ®はイーライリリー・アンド・カンパニーおよびその子会社または関連会社が所有するかまたはライセンスを受けた登録商標です。

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、がんとともに生きる患者さんおよ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およ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さんの生活を改善するために尽力し続けていきます。

日本イーライリリー株式会社について

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・カンパニーの子会社で、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・販売を通じて日本の医療に貢献しています。統合失調症、うつ、双極性障害、注意欠如・多動症（AD/HD）、疼痛、がん（非小細胞肺癌、膵がん、胆道がん、悪性胸膜中皮腫、尿路上皮がん、乳がん、卵巣がん、悪性リンパ腫、胃がん、結腸・直腸がん）、糖尿病、成長障害、骨粗鬆症などの治療薬を提供しています。また、アルツハイマー型認知症、関節リウマチ、乾癬などの診断薬・治療薬の開発を行っています。詳細はウェブサイトをご覧ください。<http://www.lilly.co.jp>

- 1 Garon EB, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multi-centre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2014;384:665-73.
- 2 Tanigawa N, Amaya H, Matsumura M, et al. Correlation between expression of vascular endothelial growth factor and tumor vascularity, and patient outcome in human gastric carcinoma. *J Clin Oncol*. 1997;15:826-32.
- 3 Yoshikawa T, Tsuburaya A, Kobayashi O, et al. Plasma concentrations of VEGF and bFGF in patients with gastric carcinoma. *Cancer Lett*. 2000;153:7-12.
- 4 Seto T, Higashiyama M, Funai H, Imamura F, Uematsu K, Seki N, Eguchi K, Yamanaka T, Ichinose Y. Prognostic value of expression of vascular endothelial growth factor and its flt-1 and KDR receptors in stage I non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2006;53(1):91-96.
- 5 Bruns CJ, Liu W, Davis DW, et al. Vascular endothelial growth factor is an in vivo survival factor for tumor endothelium in a murine model of colorectal carcinoma liver metastases. *Cancer*. 2000;89:488-99.