

2020年11月27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

EL20-60

抗悪性腫瘍剤「サイラムザ®点滴静注液 100mg、同点滴静注液 500mg」 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する用法及び用量の追加、 また、すべての適応に対する投与時間短縮に係る承認事項一部変更承認を取得

- ・ EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者に対して、エルロチニブ塩酸塩またはゲフィチニブとの併用療法が可能
- ・ 全ての適応に対して、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮が可能

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:シモーネ・トムセン、以下、日本イーライリリー)は11月27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用法及び用量の追加(以下、用法及び用量の追加)、また、すべての適応に対する投与時間短縮(以下、投与時間短縮)に係る承認事項一部変更承認を取得しました。

用法及び用量の追加の承認は、国際共同第1b/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。本試験は、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及びサイラムザ+ゲフィチニブ併用療法の有効性及び安全性を検討したものです。

投与時間短縮の承認は、サイラムザにおける既承認の癌種等を対象に実施された国内外の臨床試験で得られたサイラムザの薬物動態及び母集団薬物動態モデルを用いたモデリング&シミュレーションに基づいています。

サイラムザは、血管新生阻害剤で、癌の増殖及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(VEGF)受容体2に対するヒト型モノクローナル抗体です。

近畿大学 医学部 内科学教室 腫瘍内科部門 主任教授 中川和彦先生は、次のように述べています。「EGFRの阻害に加え、血管内皮細胞増殖因子受容体(VEGFR)のダブルブロックを可能とする新しい治療法の開発は、非小細胞肺癌の患者さんに長い間望まれていました。このたび、サイラムザがEGFR-TKI(エルロチニブまたはゲフィチニブ)と併用できる薬剤として承認されたと同時に、投与時間の短縮が可能になったことを大変うれしく思います。」

日本イーライリリーの研究開発・メディカルアフェアーズ統括本部 オンコロジー領域 本部長 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。「サイラムザはこれまで切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の治療薬として承認を受け、肺癌の患者さんに届けられてきました。このたび、非小細胞肺癌への適応拡大の承認

を受け、より多くの非小細胞肺癌とともに生きる患者さんに、サイラムザを新たに提供できるようになったことを大変誇りに思います。日本イーライリリーは引き続き、癌と共に生きる患者さんのお役に立てるよう適正使用の推進に注力してまいります。」

肺がんについて

日本における 2017 年の肺がんの罹患全国推定値は、124,510 例です。また、2018 年度の肺がんによる死亡推定数は、74,328 例で、がん全体の中で、1 位(肺がん、男女計)です。*

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

国際共同第 1b/3 相試験(RELAY 試験)

化学療法歴のない *EGFR* 遺伝子変異陽性の進行・再発の非小細胞肺癌患者 449 例(日本人症例 211 例を含む)を対象に、サイラムザ+エルロチニブとプラセボ+エルロチニブとを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照試験(第 3 相パート)を実施しました。本剤 10mg/kg 又はプラセボ(2 週間に 1 回)とエルロチニブ 150mg(1 日 1 回)を病態の悪化等が認められるまで投与を継続したところ、主要評価項目である無増悪生存期間において有意な延長を認めました。***

また、RELAY 試験において、化学療法歴のない *EGFR* 遺伝子変異陽性の進行・再発の非小細胞肺癌患者 82 例(日本人症例 68 例を含む)を対象に、サイラムザとゲフィチニブを併用投与する非盲検非対照試験(パート C)を実施しました。本剤 10mg/kg(2 週間に 1 回)とゲフィチニブ 250mg(1 日 1 回)を病態の悪化等が認められるまで投与を継続しました。1 年無増悪生存率は 65.0%(95%信頼区間 52.4~75.1)でした。***

本剤とエルロチニブが併用投与された 221 例(日本人症例 105 例を含む)において発現した主な有害事象は、感染症(80.5%)、下痢(70.1%)、高血圧(45.2%)、口内炎(41.6%)、蛋白尿(34.4%)等でした。また、本剤とゲフィチニブが併用投与された 82 例(日本人症例 68 例を含む)において発現した主な有害事象は、感染症(67.1%)、下痢(62.2%)、高血圧(45.1%)、口内炎(42.7%)、蛋白尿(40.2%)等でした。***

国際共同第 1b/3 相試験(RELAY 試験)における成績***

	サイラムザ+エルロチニブ 投与群	プラセボ+エルロチニブ 投与群
症例数	224	225
イベント発現例数	122	158
無増悪生存期間中央値 (月) (95%信頼区間)	19.35 (15.38-21.55)	12.39 (10.97-13.50)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.591(0.461-0.760) P<0.0001	
1 年無増悪生存率 (%) (95%信頼区間)	71.9 (65.1~77.6)	50.7 (43.7~57.3)

***サイラムザ添付文書

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。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。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。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。進行非小細胞肺癌においてこれらの EGFR 遺伝子変異の有無は、EGFR-TKIs の感受性に関与します。

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。

[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
がん化学療法後に増悪した血清 AFP 値が 400ng/mL 以上の切除不能な肝細胞癌

- 用法・用量:
1. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌、
がん化学療法後に増悪した血清 AFP 値が 400ng/mL 以上の切除不能な肝細胞癌
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。初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。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。初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。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
化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合、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。初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。なお、患者の状態により適宜減量する。
EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合、エルロチニブ塩酸塩又はゲフィチニブとの併用において、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 10mg/kg(体重)をおよそ 60 分かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。なお、患者の状態により適宜減量する。

薬価: 100mg バイアル 76,659 円、500mg バイアル 362,032 円 (2020 年 11 月 1 日時点)
製造販売承認取得日: 2015 年 3 月 26 日
薬価基準記載日: 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・カンパニー及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。

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>