

2019年6月18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

EL19-20

## 抗悪性腫瘍剤「サイラムザ<sup>®</sup>点滴静注液 100mg、同点滴静注液 500mg」 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18日、抗悪性腫瘍剤「サイラムザ<sup>®</sup>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、「がん化学療法後に増悪した血清 AFP 値が 400 ng/mL 以上の切除不能な肝細胞癌」に対する治療薬として適応追加の承認を取得しました。

今回の承認取得は国際共同、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第3相試験(REACH-2 試験)の結果に基づいています。本試験は、ソラフェニブに不耐容、又はソラフェニブによる治療中もしくは治療後に増悪した切除不能な肝細胞癌患者のうち、ベースライン時の血清 AFP 値が 400 ng/mL 以上の患者 292 例(日本人症例 59 例を含む)を対象に、best supportive care (BSC)との併用において本剤とプラセボとを比較しています<sup>1</sup>。

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(VEGF)受容体 2 に対するヒト型モノクローナル抗体です。

日本イーライリリーの研究開発本部 本部長 吉川 彰一は、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に胃癌、結腸・直腸癌、肺癌の治療薬として承認を受け、患者さんに届けられてきました。このたび、肝細胞癌の患者さんにもサイラムザという新たな治療選択肢を提供できる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、がん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。」

### 肝臓がん(肝がん)について

日本における 2014 年の肝臓がんの罹患全国推計値は 40,666 例です。また、2017 年度の肝臓がんはがんによる死亡推定数は 27,114 例で、がん全体の中で第 5 位(肝臓がん、男女計)です<sup>※</sup>。

肝細胞癌は、肝臓がん全体の 85~90%を占めており、肝細胞癌と診断された患者さんの予後は不良です。特に、AFP 高値の患者さんの場合一次治療実施後の生存期間は 3~5 か月と予想されます<sup>2</sup>。

※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](https://ganjoho.jp/reg_stat/index.html)

### 第 3 相無作為化比較試験(国際共同試験: REACH-2 試験)

ソラフェニブに不耐容、又はソラフェニブによる治療中もしくは治療後に増悪した切除不能な肝細胞癌患者のうち、ベースライン時の血清 AFP 値が 400 ng/mL 以上の患者<sup>注</sup> 292 例(日本人症例 59 例を含む)を対象に、best supportive care (BSC)との併用において本剤とプラセボとを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照 3

相試験を実施した。本剤 8 mg/kg 又はプラセボを 2 週間に 1 回投与し、病態の悪化等が認められるまで継続した。主要評価項目である全生存期間において有意な延長を認めました<sup>1</sup>。

注)局所療法の適応とならない、肝機能の状態が Child-Pugh 分類 A の患者が組み入れられました。

本剤が投与された 197 例中(日本人症例 41 例を含む)、主な副作用は、末梢性浮腫(25.4%)、高血圧(24.9%)、蛋白尿(20.3%)、血小板減少症(14.7%)、頭痛(14.2%)等でした<sup>1</sup>。(承認時)

### 血管新生阻害と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形成され、腫瘍の増殖および転移が起こります。

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、VEGF受容体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。

### アルファフェトプロテインについて

アルファフェトプロテイン(AFP)は肝臓によって胎児期に産生される糖タンパク質で、肝細胞癌、肝芽腫、そして卵巣と精巣の非セミノーマ胚細胞腫瘍など様々な腫瘍によっても産生されます。ヒトのAFPは血液検査で1ミリリットル当たりナノグラム(ng/mL)で測定されます<sup>2,3</sup>。AFPレベルが10 ng/mL以下が、成人の一般的な数値と考えられています。AFP高値(≥400 ng/mL)を示す患者群は一般的な肝細胞癌の患者群と比較して予後が不良と考えられています。

### 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。VEGF受容体 2(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 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 VEGFR2 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<sup>3,4,5,6</sup>。

## [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 400 ng/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 400 ng/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。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  
イリノテカン塩酸塩水和物、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>

### 1 サイラムザ添付文書

- 2 Zhu, AP, Park, JO, Ryoo, BK et al. Ramucirumab Versus Placebo as Second-Line Treatment in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma Following First-Line Therapy with Sorafenib (REACH): A Randomised, Double-Blind, Multicentre, Phase 3 Trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(7): 859-870.
- 3 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.
- 4 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.
- 5 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.
- 6 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.