サイラムザ点滴静注液 100 mg
サイラムザ点滴静注液 500 mg

2.2　緒言

日本イーライリリー株式会社

目次

2.2　緒言 1

2.2 緒言

サイラムザ点滴静注液 100 mg、同点滴静注液 500 mg は、2014 年 4 月、米国にて胃癌の二次治療の適応で初めて承認を取得した抗悪性腫瘍剤である。日本では、2015 年 3 月、治癒切除不能な進行・再発の胃癌を効能・効果とし、8 mg/kg の 2 週間隔投与の用法・用量にて承認を取得した。

有効成分であるラムシルマブは、VEGFR-2 に特異的に結合する完全ヒト型抗 VEGFR-2 モノクローナル抗体である。ラムシルマブが VEGFR-2 に結合すると、VEGFR-2 と活性化リガンド（VEGF-A、VEGF-C 及び VEGF-D）との相互作用が阻害される（Lu et al. 2003; Zhu et al. 2003; 報告書 IMC04）。その結果、ラムシルマブは VEGFR-2 のリガンド刺激による活性化を阻害し、リガンド誘導性の細胞内シグナル伝達分子の活性化、細胞増殖及びヒト内皮細胞の遊走を阻害する（Lu et al. 2003; Zhu et al. 2003; Miao et al. 2006; Goldman et al. 2007; Tvorogov et al. 2010）。

固形癌に対するラムシルマブの効果を評価する包括的な臨床開発計画は、第 I 相臨床試験でラムシルマブの用量、投与スケジュール及び毒性が評価された後に開始された。臨床開発では、VEGF リガンド（VEGF-A を含む）及び VEGFR-2 を過剰発現している腫瘍で、かつメディカル・ニーズの高い腫瘍（進行胃癌、肺癌、乳癌、肝細胞癌及び結腸・直腸癌など）を重点的に対象とした（Seto et al. 2006; Andersen et al. 2009; Jantus-Lewintre et al. 2011; Roy et al. 2006; Amini et al. 2012; Oh et al. 2012）。

ラムシルマブの結腸・直腸癌患者における有効性及び安全性については、国際共同、多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、無作為化、第 III 相臨床試験である I4T-MC-JVBB（IMCL CP12-0920、RAISE）試験（以下、JVBB 試験）にて、ラムシルマブとプラセボを FOLFIRI 療法［イリノテカン、ホリナートカルシウム及び 5-フルオロウラシル（5-FU）］併用下で比較した。ラムシルマブと FOLFIRI 療法の併用投与（以下、ラムシルマブ群）によりプラセボと FOLFIRI 療法の併用投与（以下、プラセボ群）に比べて統計学的に有意かつ臨床的に意義のある全生存期間の延長が認められた（ハザード比 0.844、95%信頼区間：0.730～0.976、p=0.0219、全生存期間の中央値が 1.6 ヵ月延長）。また、副次的目的である無増悪生存期間でもラムシルマブ群でプラセボ群に比べて統計学的に有意かつ臨床的に意義のある延長が認められた。

JVBB 試験の結果から、結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 療法併用下のラムシルマブの忍容性は良好であると考えられた。個々の薬剤であるラムシルマブ（単独投与時及びパクリタキセルとの併用投与時）、5-FU 及びイリノテカンの毒性プロファイルとおおむね同様であった。有害事象が認められた場合には、FOLFIRI 療法又はラムシルマブを延期・減量・休薬し、必要に応じて支持療法を投与することで適切に管理可能と考えられた。

本申請は、米国及び EU における承認申請（いずれも 2015 年 2 月、米国 2015 年 4 月、EU2016 年 1 月承認）と同様に JVBB 試験を主な臨床試験成績とするものであり、表 2.2-1 に示す効能・効果及び用法・用量を追加するための承認事項一部変更承認申請である。

表 2.2-1 効能・効果及び用法・用量（案）

効能・効果	用法・用量
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	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 8 mg/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 8 mg/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。

下線部：追加