サイラムザ点滴静注液 100 mg
サイラムザ点滴静注液 500 mg

2.4　非臨床試験の概括評価

日本イーライリリー株式会社

目次

2.4 非臨床試験の概括評価 2
2.4.1 非臨床試験計画概略 2
2.4.2 薬理試験 2
2.4.3 総括及び結論 3

略語一覧

IFL	イリノテカン、5-フルオロウラシル、ロイコボリン
Ig	免疫グロブリン
T/C%	対照群（C）に対する被験薬群（T）の腫瘍体積の比
VEGF	血管内皮増殖因子
VEGFR-2	血管内皮増殖因子受容体 2

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概略

ラムシルマブはヒト血管内皮増殖因子受容体 2（vascular endothelial growth factor receptor 2：VEGFR-2）に対する遺伝子組換えヒト免疫グロブリン G1（immunoglobulin G1：IgG1）モノクローナル抗体である。ラムシルマブは 4 本のポリペプチド鎖［各々2 本の同一重鎖（446 アミノ酸）及び軽鎖（214 アミノ酸）］から構成され、Fc 領域に 1 ヵ所、*N*-結合型グリコシル化部位を有する。ラムシルマブは、血管新生に重要な VEGF（VEGF-A、VEGF-C 及び VEGF-D）の VEGFR-2 への結合を阻害する。その結果、ラムシルマブは VEGFR-2 及びその下流の細胞内シグナル伝達の活性化を阻害し、ヒト内皮細胞の増殖及び遊走を阻害する［初回申請時の概要第 2.6.2 項参照（第 1.13.1 項に添付）］。

ラムシルマブは、日本において、2015 年 3 月に「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・用量にて承認された。今回、「結腸・直腸癌」に対する新たな効能を追加するため、その妥当性を示す薬理試験の成績を本概要に示した。今回の申請にあたり、副次的薬理試験、安全性薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験については新たな試験を実施していない。

2.4.2 薬理試験

ラムシルマブの結腸直腸癌に対する有効性を裏付ける目的で、ヒト結腸直腸癌細胞株を免疫不全マウス（胸腺欠損マウス）に移植した異種移植モデルを用いて、単独投与時及び化学療法剤との併用投与時の抗腫瘍効果を評価した。ラムシルマブのマウス VEGFR-2 に対する結合能は低いため、試験には DC101（マウス VEGFR-2 に対するラット抗体）をサロゲート抗体として用いた。DC101 はヒト胃癌患者由来腫瘍組織片又はヒト胃癌細胞株を用いたマウス異種移植モデルで腫瘍増殖抑制作用が確認されており、また、強力な血管新生阻害作用及び抗腫瘍効果が報告されている（初回申請時の概要第 2.6.2 項参照）。DC101 のマウス VEGFR-2 への親和性はラムシルマブのヒト VEGFR-2 への親和性の 1/10 から 1/2 であるため、ラムシルマブの薬効を過小評価している可能性がある。得られた成績を以下に示す。

(1) DC101 単独投与における抗腫瘍効果（評価資料 2221-03、3730-06、3821-06、5161-11）

胸腺欠損マウスにヒト結腸直腸癌細胞株 HT-29 を移植したマウス異種移植モデルにおいて、DC101 を 0.4、4 又は 40 mg/kg の用量で週 3 回、27 日間腹腔内投与した。その結果、DC101 は用量依存的に腫瘍の増殖を抑制し、40 mg/kg 投与群では、対照群（C）に対する被験薬群（T）の腫瘍体積の比（T/C%）は 43%であり、対照群と比較して統計学的に有意（p=0.02）に腫瘍の増殖を抑制した（評価資料 2221-03）。

胸腺欠損マウスにヒト結腸直腸癌細胞株（HCT-8 又は HCT-116）を移植したマウス異種移植モデルにおいて、DC101 を 40 mg/kg の用量で週 3 回腹腔内投与した結果、T/C%は HCT-8 に対しては 33%、HCT-116 に対しては 44%であり、いずれも対照群と比較して

統計学的に有意（いずれも p<0.0001）に腫瘍の増殖を抑制した（評価資料 3730-06、3821-06）。

胸腺欠損マウスにヒト結腸直腸癌細胞株 Colo205 を移植したマウス異種移植モデルにおいて、腫瘍体積が約 320 mm^3 又は約 800 mm^3 に達したときから DC101 を 40 mg/kg の用量で週 3 回腹腔内投与した。その結果、DC101 は投与開始時の腫瘍の体積にかかわらず、統計学的に有意（p<0.001）に腫瘍の増殖を抑制した（評価資料 5161-11）。

(2) 化学療法剤との併用による抗腫瘍効果（評価資料 4985-10、4850-10、5147-11）

胸腺欠損マウスにヒト結腸直腸癌細胞株 HT-29 を移植したマウス異種移植モデルにおいて、オキサリプラチン及び S12（ヒト及びマウス VEGF モノクローナル抗体）の併用投与に対して不応性のマウスに生理食塩液、IFL［イリノテカン 100 mg/kg（イリノテカン塩酸塩水和物として）、5-フルオロウラシル 40 mg/kg、ロイコボリン 20 mg/kg（ホリナートカルシウム塩水和物として）］又は DC101（40 mg/kg）の単独投与、並びに DC101 と IFL との併用投与を行った。DC101 は週 3 回、IFL は週 1 回腹腔内投与した。その結果、各投与群の T/C%は、DC101 単独投与群で 60%、IFL 単独投与群で 71%、DC101 と IFL の併用投与群では 42%であり、DC101 と IFL の併用投与群は IFL 及び DC101 の各単独投与群に比較して腫瘍の増殖を統計学的に有意（それぞれ p<0.0001 及び p=0.0032）に抑制した（評価資料 4985-10）。同様の試験系を用いた別の試験（評価資料 4850-10）においても、DC101（40 mg/kg）と IFL の併用投与において、それぞれの単独投与と比較してより強い腫瘍増殖抑制作用が見られた。

上記と同様の試験系を用いて不応性のマウスを溶媒（生理食塩液）対照群、オキサリプラチン及び S12 の継続併用投与群、IFL と S12 の併用投与群、並びに DC101 と IFL の併用投与群とし、IFL 及びオキサリプラチンは週 1 回、S12 及び DC101 は週 3 回腹腔内投与を行った。その結果、IFL と S12 併用投与群では腫瘍増殖抑制作用は認められなかったが、DC101 と IFL 併用投与群では溶媒対照群及び IFL と S12 併用投与群と比較して腫瘍の増殖が統計学的に有意（いずれも p<0.0001）に抑制された（評価資料 5147-11）。

2.4.3 総括及び結論

ラムシルマブのサロゲート抗体である DC101 を用いて、抗 VEGFR-2 抗体（ラムシルマブ）の抗腫瘍効果をヒト結腸直腸癌マウス異種移植モデルで評価した。本モデルにおいて DC101 単独投与及び化学療法剤との併用投与での抗腫瘍効果を検討した。単独投与において、DC101 は 40 mg/kg の用量において腫瘍の増殖を抑制した。また、投与開始時の腫瘍の体積にかかわりなく抗腫瘍効果を示し、本剤は進行した結腸直腸癌に対しても有効である可能性が示唆された。DC101 の抗腫瘍効果は化学療法剤との併用投与により増強され、さらに DC101 はオキサリプラチン／抗 VEGF 化学療法不応性の腫瘍に対しても単独投与及び IFL との併用投与で腫瘍増殖抑制作用を示した。

これらの成績から、抗 VEGFR-2 抗体（ラムシルマブ）は結腸直腸癌に対し、単独投与及び化学療法剤との併用において有効な治療薬と成り得ることが示唆された。