サイラムザ点滴静注液 100 mg
サイラムザ点滴静注液 500 mg

2.6.1　緒言

日本イーライリリー株式会社

目次

2.6.1　緒言 2

略語一覧

ED_{50}	50%効果用量
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
Repeated Measures ANOVA	反復測定分散分析
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	血管内皮増殖因子受容体

2.6.1 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、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）］。

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。

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 2.6.1-1 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 2.6.1-1　　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

サイラムザ点滴静注液 100 mg
サイラムザ点滴静注液 500 mg

2.6.2　薬理試験の概要文

日本イーライリリー株式会社

目次

2.6.2 薬理試験の概要文 1
2.6.2.1 まとめ 1
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 3
2.6.2.2.1 ヒト結腸直腸癌のマウス異種移植モデルにおける DC101 の抗腫瘍効果 3
2.6.2.2.1.1 試験方法及びデザインの概要 3
2.6.2.2.1.2 DC101 の単独投与試験 4
2.6.2.2.1.3 DC101 の併用投与試験 6
2.6.2.2.1.3.1 オキサリプラチン／抗 VEGF 化学療法不応性癌に対する抗腫瘍効果（1） 6
2.6.2.2.1.3.2 オキサリプラチン／抗 VEGF 化学療法不応性癌に対する抗腫瘍効果（2） 8
2.6.2.3 副次的薬理試験 10
2.6.2.4 安全性薬理試験 10
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用 10
2.6.2.6 考察及び結論 11
2.6.2.7 図表 11

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

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、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。初回申請時の概要（第 1.13.1 項に添付）において、ラムシルマブ及び DC101（マウス VEGFR-2 に対するラット抗体）を用いた薬効薬理試験の結果を報告しており、以下の知見が得られている（初回申請時の概要第 2.6.2 項参照）。ラムシルマブはマウス VEGFR-2 とは交差反応しないため、in vivo 試験にはマウス VEGFR-2 に阻害作用を示す DC101 をサロゲート抗体として用いた。

ラムシルマブを用いた薬効薬理試験

- ラムシルマブはヒト VEGFR-2 に高い親和性で結合し、VEGF-A（一般的に VEGF と呼称される）の VEGFR-2 への結合を強く阻害した。
- ラムシルマブは VEGFR-1 及び VEGFR-3 とは交差反応せず、評価した他の増殖因子受容体型チロシンキナーゼにも交差反応性を示さなかった。
- In vitro 試験において、ラムシルマブはヒト VEGFR-2 に結合したが、マウス VEGFR-2 には明らかな結合性を示さなかった。ラムシルマブは同程度の親和性でヒト及びサルの VEGFR-2 に結合した。
- ラムシルマブは VEGF-C 及び VEGF-D のヒト VEGFR-2 への結合も阻害した。
- ラムシルマブは VEGF 刺激による VEGFR-2 自己リン酸化を阻害し、VEGF による血管内皮細胞増殖及びヒト白血病細胞遊走を阻害した。

DC101 を用いた薬効薬理試験

- DC101 はマウス VEGFR-2 に結合したが、ヒト VEGFR-2 には結合性を示さなかった。
- DC101 はマウス VEGFR-2 のシグナル伝達を阻害した。
- DC101 の担癌マウスへの投与で腫瘍の微小血管密度の減少及び腫瘍増殖抑制が見られ、ラムシルマブの抗腫瘍効果における血管新生阻害作用の関与が示唆された。
- ヒト膵臓癌マウス異種移植モデルにおいて、DC101 は 18 μg/mL 以上の血清中濃度をもたらす用量で有意な抗腫瘍効果を示した。
- 17 種の胃癌患者由来腫瘍組織片を用いたマウス異種移植モデルのうち 7 種において、DC101 を投与することにより統計学的に有意かつ 50%以上の腫瘍増殖抑制が見られた。
- ヒト胃癌細胞株を用いたマウス異種移植モデルにおいて、DC101 又はパクリタキセルの単独投与で顕著な腫瘍増殖抑制が見られたが、併用投与では明らかな相加作用

は認められなかった。両薬剤の用量を減量したところ、統計学的有意差は認められなかったが、併用投与による相加作用を示唆する結果が得られた。

ラムシルマブの結腸直腸癌に対する有効性を裏付ける薬理試験の成績を以下に示す。

(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）

胸腺欠損マウスの皮下にヒト結腸直腸癌細胞株 HT-29 を移植した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）。

胸腺欠損マウスの皮下にヒト結腸直腸癌細胞株（HCT-8 又は HCT-116）を移植した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、DC101 は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）。

胸腺欠損マウスの皮下にヒト結腸直腸癌細胞株 Colo205 を移植した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 に達した時点から 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、対照群と比較して統計学的に有意（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）

胸腺欠損マウスの皮下にヒト結腸直腸癌細胞株 HT-29 を移植し、腫瘍体積が約 340 mm^3 に達した時点で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）を投与し、試験 37 日に腫瘍体積が 2 倍以上増加したマウスを不応性とした。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 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 投与群で 60%、IFL 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 又は 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、オキサリプラチンと S12 の継続併用投与群、IFL と S12 の併用投与群、並びに DC101（40 mg/kg）

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）。

以上、DC101 はヒト結腸直腸癌細胞を移植したマウス異種移植モデルにおいて、単独投与及び化学療法剤との併用投与により腫瘍増殖抑制作用を有することが示された。これらの成績は、結腸直腸癌患者へのラムシルマブ投与の妥当性を支持するものであった。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

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、マウス担癌モデルにおける DC101 の効果を評価した。

2.6.2.2.1 ヒト結腸直腸癌のマウス異種移植モデルにおける DC101 の抗腫瘍効果

2.6.2.2.1.1 試験方法及びデザインの概要

ラムシルマブの臨床開発の妥当性を支持する目的で、ヒト癌細胞のマウス異種移植モデルを用いて DC101 の抗腫瘍効果を評価した。これらの試験は、以下の試験方法に従い [redacted] 社で実施された。

癌細胞の懸濁液を Matrigel と 1:1 で混合し、雌の免疫不全マウス（胸腺欠損マウス）の左側腹部皮下に移植した。あらかじめ、細胞株ごとに増殖曲線を求め腫瘍接種に関する標準手順書を作成した。腫瘍体積が特定の大きさ（通常 300～400 mm^3）に達したときに担癌マウスを腫瘍体積で無作為化し、各投与群に割り付けた。開発初期に実施した用量反応試験等の結果に基づき、40 mg/kg の週 3 回腹腔内投与を標準的な投与法とした。事前に規定した時点（病理組織学的評価に供するため、など）あるいは評価項目が満たされた時点（腫瘍増殖が統計学的有意に阻害された、など）まで投与を継続した。試験計画書に規定した頻度（通常週 2 回）で腫瘍体積を測径器で測定し、体重を記録した。対照群（C）に対する被験薬群（T）の腫瘍体積の比（T/C%）を求め抗腫瘍効果を評価した。腫瘍増殖及び体重変化の群間比較には反復測定分散分析（Repeated Measures ANOVA）を用いた。

2.6.2.2.1.2 DC101 の単独投与試験

評価資料：2221-03 (4.2.1.1.1), 3730-06 (4.2.1.1.2), 3821-06 (4.2.1.1.3), 5161-11 (4.2.1.1.4)

ヒト結腸直腸癌細胞株 HT-29 に対する DC101 の増殖抑制作用の用量依存性を検討した（評価資料 2221-03）。

胸腺欠損マウス（雌、7～8 週齢）に HT-29 細胞 5×10^6 個を皮下移植した。腫瘍体積が約 300 mm^3 に達したときに坦癌マウスを腫瘍体積で 5 群（溶媒、ヒト IgG、及び DC101 の 3 用量群）に無作為割付した。各群（1 群 12 匹）に溶媒（生理食塩液）、ヒト IgG（40 mg/kg）又は DC101 を試験 27 日まで週 3 回、腹腔内投与した。DC101 の投与量は、初回投与量として 0.6、6 及び 60 mg/kg、その後、維持量として 0.4、4 及び 40 mg/kg とした。

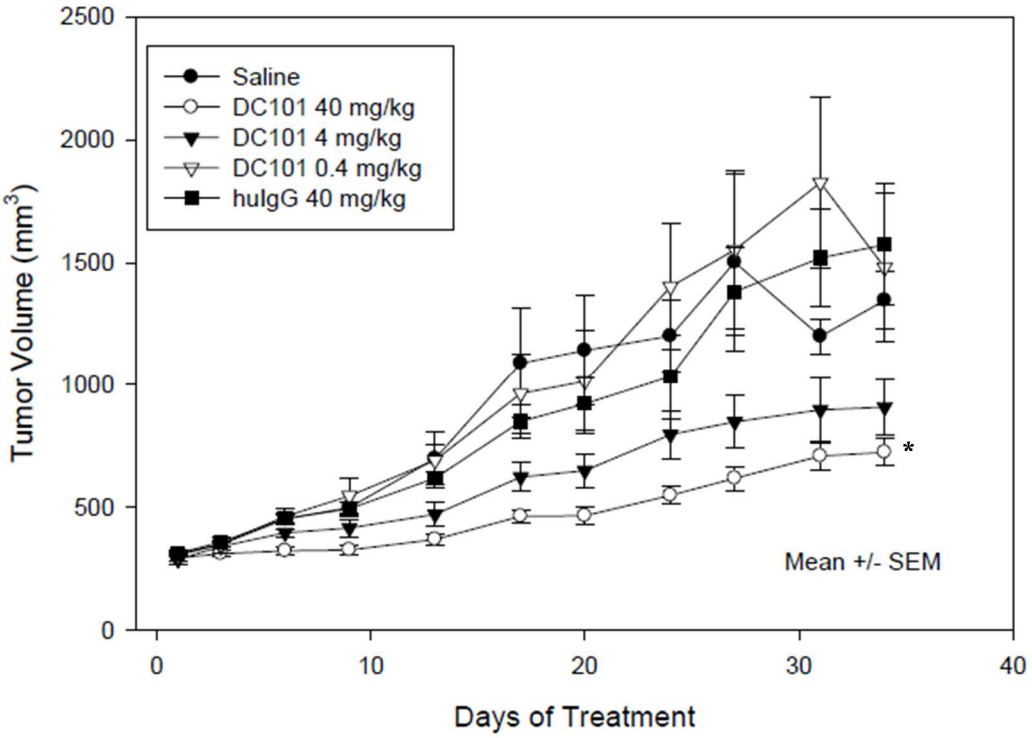
結果を表 2.6.2-1 及び図 2.6.2-1 に示す。DC101 は HT-29 の腫瘍体積を用量依存的に抑制した。DC101 の 4 mg/kg 投与群での T/C%は 60%であり、抑制傾向が認められたが対照群と比較して統計学的に有意ではなかった。40 mg/kg 投与群では、対照群と比較して腫瘍の増殖を統計学的に有意に抑制し（p=0.02）、T/C%は 43%であった。

以上、DC101 は HT-29 の増殖を用量依存的に抑制し、T/C%を指標とした 50%効果用量（ED_{50}）は 4～40 mg/kg の間であった。

表 2.6.2-1 ヒト結腸直腸癌細胞 HT-29 異種移植マウスにおける DC101 の抗腫瘍効果

群	腫瘍体積（mm^3）		T/C%	p 値
	1 日	27 日		
生理食塩液	306	1501	-	-
ヒト IgG	314	1382	90	-
DC101 0.4 mg/kg	311	1552	102	0.83
DC101 4 mg/kg	288	848	60	0.16
DC101 40 mg/kg	295	618	43	0.02

略号：T/C% = 対照群（C）に対する被験薬群（T）の腫瘍体積の比



縦軸は腫瘍体積を示す（平均値±標準誤差、N=12）。* p=0.02（溶媒対照群との比較）。評価資料 2221-03 の図 1 を転載。

図 2.6.2-1　ヒト結腸直腸癌細胞 HT-29 異種移植マウスにおける DC101 の抗腫瘍効果

また、胸腺欠損マウスにヒト結腸直腸癌細胞株［HCT-8（評価資料 3730-06）又は HCT-116（評価資料 3821-06）］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、HCT-8 を用いた試験では試験 41 日の T/C%は 33%、HCT-116 を用いた試験では試験 24 日の T/C%は 44%であり、いずれも対照群と比較して統計学的に有意（$p<0.0001$）な腫瘍増殖抑制作用が認められた。

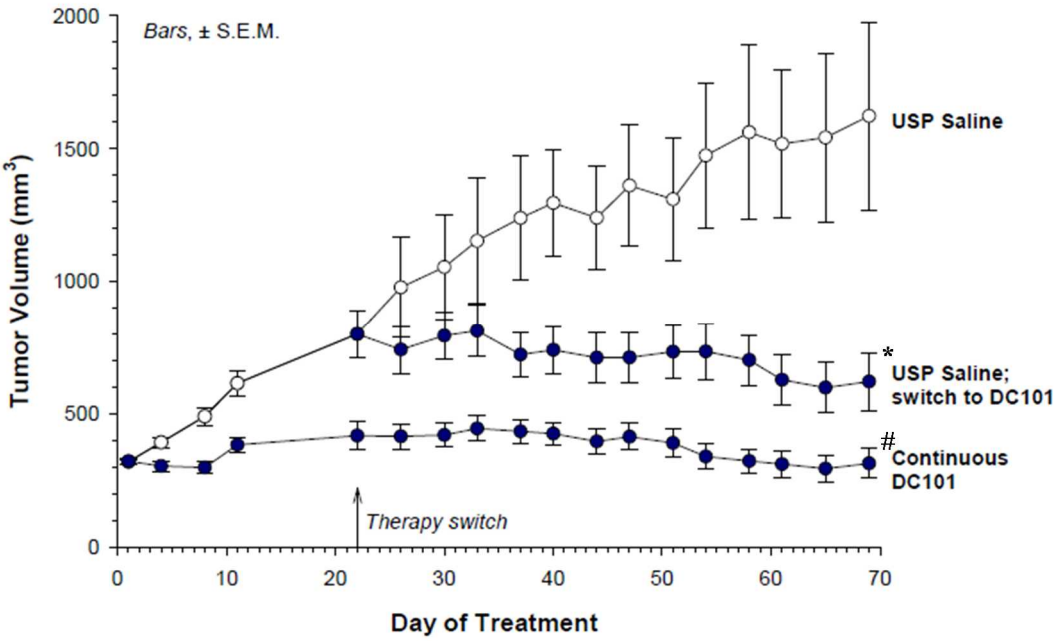
ヒト結腸直腸癌細胞株 Colo205 を移植したマウス異種移植モデルを用いて、DC101 の抗腫瘍効果に及ぼす DC101 投与開始時の腫瘍体積の影響を検討した（評価資料 5161-11）。

50 匹の胸腺欠損マウス（雌、7～8 週齢）に Colo205 細胞 5×10^6 個を皮下移植した。腫瘍体積が約 320 mm^3 に達したときに坦癌マウスを腫瘍体積で 2 群に無作為割付した。一方の群には生理食塩液、他方の群には DC101（40 mg/kg）を週 3 回腹腔内投与した。溶媒投与群の腫瘍体積が約 800 mm^3 に達した時点で溶媒投与群をさらに腫瘍体積で 2 群に無作為割付し、一方の群には引き続き生理食塩液を投与し、他方の群には DC101（40 mg/kg）を投与した。試験 1 日から DC101 を投与した群には DC101 の投与を試験 65 日まで継続した。腫瘍体積についての統計学的な比較は、試験 1 日から DC101 を投与した群に対しては試験 1 日から 69 日まで、生理食塩液投与後に DC101 を投与した群に対しては DC101 投与に切り替えた後の試験 22 日から試験 69 日まで行った。また、試験

69 日の腫瘍体積が DC101 投与開始時の腫瘍体積の 0.7 倍以下のマウスは、部分的な腫瘍退縮例とし、その割合を求め、3 群の χ^2 検定を用いて各群間の比較を行った。

DC101 は、投与開始時の腫瘍体積が約 320 mm^3 及び約 800 mm^3 のいずれの場合にも Colo205 の増殖を対照群と比較して統計学的に有意（それぞれ p=0.0003 及び p=0.001）に抑制した（図 2.6.2-2）。また、腫瘍の部分退縮が、DC101 継続投与群で 12 例中 4 例、生理食塩液投与後 DC101 を投与した群で 10 例中 3 例に見られたが、統計学的な有意差は見られなかった。

DC101 は投与開始時の腫瘍の体積にかかわりなく腫瘍の増殖を抑制した。このことは、本剤が進行した腫瘍に対しても有効であることを示唆している。



縦軸は腫瘍体積を示す（平均値±標準誤差、N=10～12）。* p=0.001（溶媒対照群との比較）、# p=0.0003（溶媒対照群との比較）。評価資料 5161-11 の図 1 を転載。

図 2.6.2-2　ヒト結腸直腸癌細胞 Colo205 異種移植マウスにおける DC101 の抗腫瘍効果

2.6.2.2.1.3　DC101 の併用投与試験

評価資料：4985-10 (4.2.1.1.5), 4850-10 (4.2.1.1.6), 5147-11 (4.2.1.1.7)

2.6.2.2.1.3.1　オキサリプラチン／抗 VEGF 化学療法不応性癌に対する抗腫瘍効果（1）

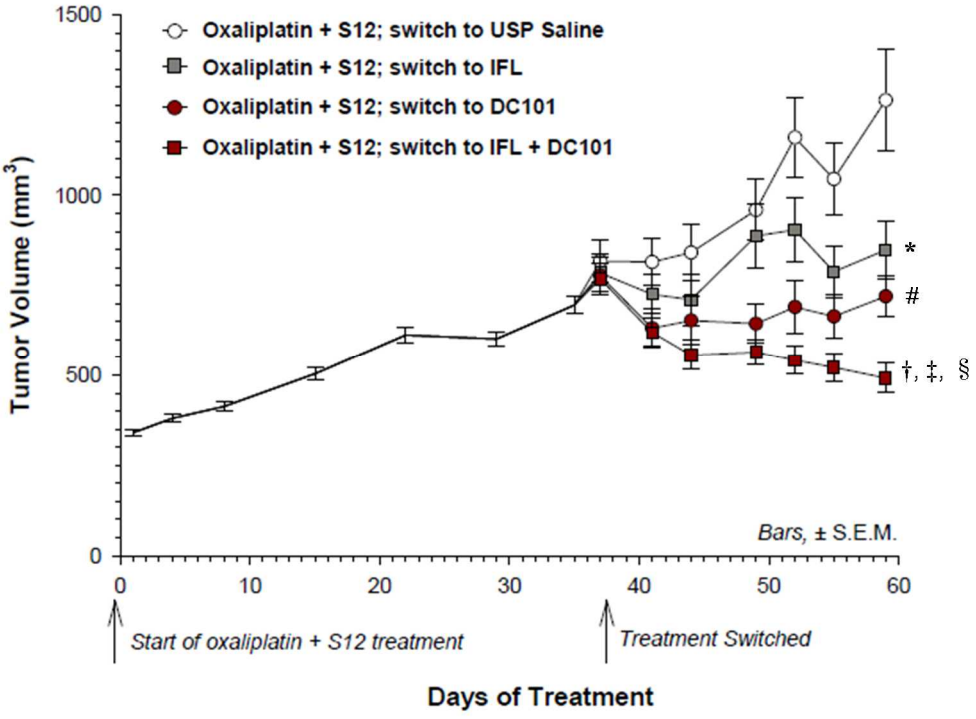
オキサリプラチン／抗 VEGF 化学療法に不応性のヒト結腸直腸癌細胞 HT-29 の増殖に対する DC101 の単独投与及び IFL［イリノテカン 100 mg/kg（イリノテカン塩酸塩水和物として）、5-フルオロウラシル 40 mg/kg、ロイコボリン 20 mg/kg（ホリナートカルシウム塩水和物として）］との併用投与における抗腫瘍効果を検討した（評価資料 4985-10）。

胸腺欠損マウス（雌、7～8 週齢）に HT-29 細胞 5×10^6 個を皮下移植した。腫瘍体積が約 340 mm^3 に達した担癌マウスにオキサリプラチン 10 mg/kg を週 1 回及び S12（ヒト及

びマウス VEGF モノクローナル抗体）40 mg/kg を週 3 回腹腔内投与した。オキサリプラチンは試験 1 日、S12 は試験 2 日から投与を開始した。試験 37 日に腫瘍体積が 2 倍以上に増加したマウスを不応性とし、腫瘍体積で 4 群に無作為割付した。各群（1 群 12 匹）のマウスにそれぞれ生理食塩液（溶媒対照）投与、IFL 又は DC101（40 mg/kg）の単独投与、並びに DC101 と IFL の併用投与を行った。IFL は週 1 回、DC101 は週 3 回腹腔内投与した。試験 59 日に各群の T/C%を計算した。試験 37～59 日の腫瘍体積及び体重変化を反復測定分散分析により統計学的な解析を行った。結果を図 2.6.2-3 に示す。

DC101 又は IFL の単独投与群、並びに DC101 と IFL の併用投与群での T/C%は、それぞれ 60%、71%及び 42%であり、いずれもオキサリプラチン／S12 不応性の HT-29 の増殖を対照群と比較して統計学的に有意に抑制した（それぞれ p=0.0004、p=0.0051 及び p<0.0001）。また、DC101 と IFL の併用投与群ではそれぞれの単独投与群と比較して統計学的に有意（p≤0.004）に腫瘍増殖抑制効果を増強した（図 2.6.2-3）。試験 37 日以降の体重には各群で有意な差は見られなかった。

以上、DC101 の単独投与により、オキサリプラチン／S12 不応性 HT-29 の増殖が統計学的に有意に抑制された。さらに、IFL と DC101 を併用投与した場合では、それぞれの単独投与と比較してより高い抗腫瘍効果が認められた。



IFL = イリノテカン 100 mg/kg、5-フルオロウラシル 40 mg/kg、ロイコボリン 20 mg/kg
縦軸は腫瘍体積を示す（平均値±標準誤差、N=12）。* p=0.0051（溶媒対照群との比較）、# p=0.0004（溶媒対照群との比較）、† p<0.0001（溶媒対照群との比較）、‡ p<0.0001（IFL 単独投与群との比較）、§ p=0.0032（DC101 単独投与群との比較）。評価資料 4985-10 の図 1 を転載。

図 2.6.2-3　オキサリプラチン／S12 不応性ヒト結腸直腸癌細胞 HT-29 に対する DC101 と IFL との併用効果（1）

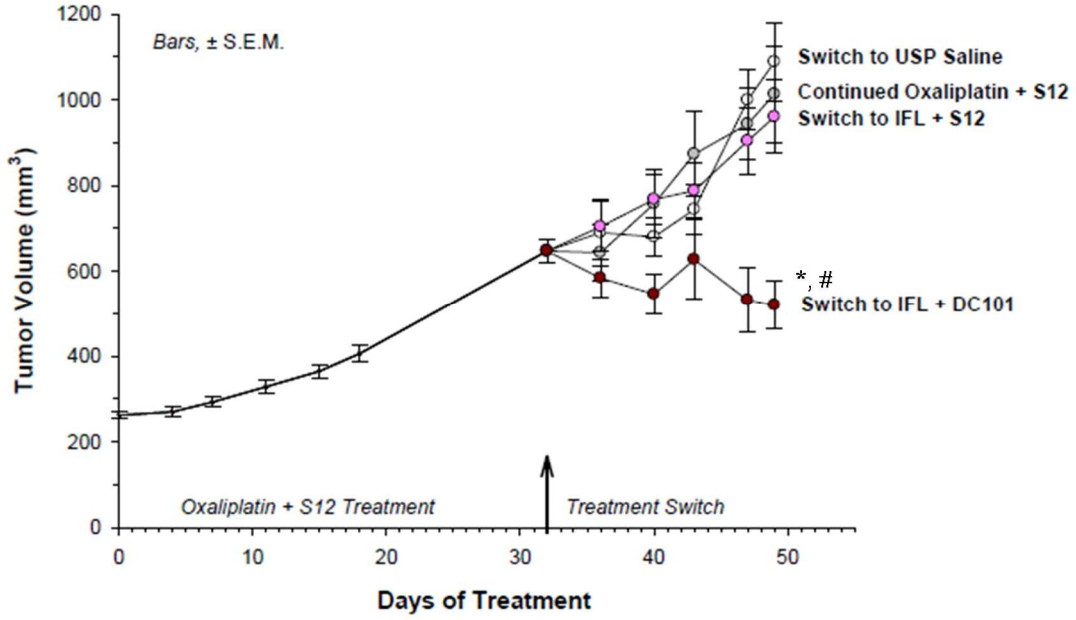
また、上記と同様の試験系を用いて行った別の試験（評価資料 4850-10）においても、DC101（40 mg/kg）と IFL の併用投与において、それぞれの単独投与と比較してより強い腫瘍増殖抑制作用が見られた。

2.6.2.2.1.3.2 オキサリプラチン／抗 VEGF 化学療法不応性癌に対する抗腫瘍効果（2）

オキサリプラチン／抗 VEGF 化学療法不応性の HT-29 に対して DC101 と IFL との併用投与と S12 と IFL との併用投与の効果を比較検討した（評価資料 5147-11）。

胸腺欠損マウス（雌、7～8 週齢）に HT-29 細胞 5×10^6 個を皮下移植した。腫瘍体積が約 250 mm^3 に達した担癌マウスにオキサリプラチン（10 mg/kg）を週 1 回及び S12（40 mg/kg）を週 3 回腹腔内投与した。試験 32 日に腫瘍体積が 2 倍以上に増加したマウスを不応性とし、腫瘍体積で 4 群に無作為割付した。各群（1 群 12 匹）のマウスにそれぞれ生理食塩液（溶媒対照）投与、オキサリプラチンと S12 の継続併用投与、IFL と S12 の併用投与、並びに IFL と DC101（40 mg/kg）の併用投与を行った。IFL は週 1 回、DC101 は週 3 回腹腔内投与した。IFL は試験 32 日に投与を開始し、DC101 及び S12 は試験 33 日に投与を開始した。試験 49 日に各群の T/C%を計算し、試験 32～49 日の腫瘍体積及び体重変化を反復測定分散分析により統計学的な解析を行った。

オキサリプラチン／抗 VEGF 化学療法不応性の HT-29 の増殖に関して、オキサリプラチンと S12 継続併用投与群（T/C%=92%）並びに IFL と S12 の併用投与群（T/C%=86%）、いずれにも溶媒対照群との明らかな差は見られなかった。一方、DC101 と IFL の併用投与群（T/C%=46%）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（図 2.6.2-4）。また、DC101 と IFL 併用投与群の体重は対照群と比較して有意（$p=0.0032$）に低かった。



IFL = イリノテカン 100 mg/kg、5-フルオロウラシル 40 mg/kg、ロイコボリン 20 mg/kg
縦軸は腫瘍体積を示す（平均値±標準誤差、N=12）。* p<0.0001（溶媒対照群との比較）、# p<0.0001（IFL+S12 併用投与群との比較）。評価資料 5147-11 の図 1 を転載。

図 2.6.2-4　オキサリプラチン／S12 不応性ヒト結腸直腸癌細胞 HT-29 に対する DC101 と IFL との併用効果（2）

以上の 3 試験（評価資料 4985-10、4850-10 及び 5147-11）では、不応性評価時点の腫瘍体積が S12／オキサリプラチン投与時の腫瘍体積の 2 倍未満であったマウスを試験から除外することにより、不応性マウスを選択する計画であった。しかしながら、結果として、腫瘍体積の増加倍数が 2 倍未満であったマウスが、少数例、不応性マウスとして試験に組み入れられた。そこで、規定を満たさないマウスが組み入れられたことが試験結果に影響を及ぼしたか否かを検討するため、腫瘍体積の増加倍数が 2 倍未満であったマウスを除外した統計解析を実施し、その試験結果への影響を評価した。その結果、評価資料 5147-11 において IFL と S12 併用投与群に溶媒投与群との有意な差（$p<0.05$）が新たに検出されたものの、他の評価項目に新たな有意差は検出されず、有意差を消失した項目も認められなかった（表 2.6.2-2）。このように、腫瘍体積の増加倍数が 2 倍未満であった少数のマウスを不応性マウスとして試験に組み入れたことによる、試験結果への大きな影響はないと考える。

表 2.6.2-2 不応性評価時点の腫瘍体積が S12/オキサリプラチン投与開始時の腫瘍体積の 2 倍未満であった不応性マウスを除外した場合の統計解析結果

試験報告書	群間比較	腫瘍体積の増加倍数が 2 倍未満であったマウスを除外			除外しなかった場合	
		除外/総マウス数	腫瘍体積		腫瘍体積	
			T/C%	p 値	T/C%	p 値
4985-10	溶媒群	1/12	NA	NA	NA	NA
	溶媒群 vs. IFL 群	—	0.98	0.0009	0.71	0.0051
	溶媒群 vs. DC101 群	—	0.87	<0.0001	0.50	0.0004
	溶媒群 vs. IFL+DC101 群	—	0.51	<0.0001	0.42	<0.0001
	IFL+DC101 群 vs. IFL 群	—	NA	<0.0001	NA	<0.0001
	IFL+DC101 群 vs. DC101 群	—	NA	0.0032	NA	0.0032
4850-10	溶媒群	1/10	NA	NA	NA	NA
	溶媒群 vs. IFL 群	1/10	0.78	0.5176	0.84	0.43
	溶媒群 vs. DC101 群	1/10	0.64	0.007	0.67	0.0035
	溶媒群 vs. DC101+IFL 群	—	0.44	0.0005	0.49	0.0007
	IFL+DC101 群 vs. IFL 群	—	NA	<0.0001	NA	0.002
	IFL+DC101 群 vs. DC101 群	—	NA	0.5976	NA	0.67
5147-11	溶媒群	1/12	NA	NA	NA	NA
	溶媒群 vs.オキサリプラチン+S12 群	3/12	0.98	0.1331	0.92	0.3659
	溶媒群 vs. IFL+S12 群	2/12	0.87	0.0206	0.86	0.1955
	溶媒群 vs. IFL+DC101 群	3/12	0.51	<0.0001	0.46	<0.0001
	IFL+DC101 群 vs. IFL+S12 群	—	NA	<0.0001	NA	<0.0001
	IFL+S12 群 vs. オキサリプラチン+S12 群	—	NA	0.1834	NA	0.6816

略号：NA = 該当せず、T/C% = 溶媒群（C）に対する被験薬群（T）の腫瘍体積比、vs. = versus
IFL：イリノテカン/5-フルオロウラシル/ロイコボリン

以上、これらの結果は、オキサリプラチン／抗 VEGF 化学療法不応性の結腸直腸癌患者を対象とする臨床試験でラムシルマブの有効性を検証することの妥当性を支持するものであった。

2.6.2.3 副次的薬理試験

副次的薬理試験は実施していない。

2.6.2.4 安全性薬理試験

安全性薬理試験は実施していない。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用

DC101 の抗腫瘍効果に及ぼす IFL（イリノテカン、5-フルオロウラシル、ロイコボリン）の影響を評価した試験成績を第 2.6.2.2.1.3 項に示した。

2.6.2.6 考察及び結論

ラムシルマブは VEGFR-2 を標的する血管新生阻害薬である。抗体製剤であるラムシルマブは VEGFR-2 に対する高い特異性を有しており、VEGF 受容体チロシンキナーゼ阻害薬で見られるようなオフターゲット毒性を誘発する可能性は低い。また、標準的な化学療法薬と併用した場合の相加作用も期待される。

血管新生阻害薬は宿主の血管系や腫瘍間質への作用を介して抗腫瘍効果を示すが、ラムシルマブのマウス VEGFR-2 に対する結合能は低いため（初回申請時の概要第 2.6.2 項参照）、ヒト癌のマウス異種移植モデルを用いた試験にはマウスの VEGFR-2 に作用する DC101 を用いた。In vitro 試験で DC101 は VEGF のマウス VEGFR-2 への結合や活性化を阻害し、VEGFR-2 阻害薬に予想される腫瘍微小血管密度を減少させる作用なども報告されている（初回申請時の概要第 2.6.2 項参照）。このような薬理学的特性から、DC101 は VEGFR-2 を標的とするラムシルマブの薬効を評価するのに適したサロゲート抗体と考えられる。

胃癌患者由来腫瘍組織片を用いたマウス異種移植モデル及びヒト胃癌細胞株を用いたマウス異種移植モデルでの検討から、DC101 の胃癌に対する抗腫瘍効果が確認されている（初回申請時の概要第 2.4.2 及び 2.6.2 項参照）。さらに、ヒト膵臓癌、肝臓癌及び非小細胞肺癌に対する DC101 の有効性もマウス異種移植モデルで示唆されている（初回申請時の概要第 2.6.2 項参照）。

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 IFL との併用投与での抗腫瘍効果を検討した。DC101 は単独投与において、投与開始時の腫瘍の体積にかかわりなく腫瘍増殖抑制効果を示し、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。また、DC101 と IFL の併用投与により抗腫瘍効果が増強された。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。本モデルで有効性が認められた DC101 の用量は胃癌に対するマウス異種移植モデルでの有効用量と同等であった。

これらの成績から、ラムシルマブはヒト結腸直腸癌に対し、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。

2.6.2.7 図表

図表は本文中の適切な箇所に記載した。

サイラムザ点滴静注液 100 mg
サイラムザ点滴静注液 500 mg

2.6.3　薬理試験概要表

日本イーライリリー株式会社

目次

2.6.3 薬理試験概要表 1
2.6.3.1 薬理試験：一覧表 1
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 2
2.6.3.3 副次的薬理試験 2
2.6.3.4 安全性薬理試験 2
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 2

2.6.3　薬理試験概要表

2.6.3.1　薬理試験：一覧表

*は評価資料を示す

Type of Study	Test System/Animal/Cell Line	Route	Testing Facility	Document ID	Location in CTD
Primary Pharmacodynamics					
In Vivo					
Studies in Murine Xenograft Models of Human Cancers (DC101)					
The dose response for human colon carcinoma HT-29 xenograft inhibition of DC101	Subcutaneous human colon carcinoma HT-29 xenograft model in athymic mice	IP	[redacted]	2221-03*	4.2.1.1.1
Efficacy of DC101 in human colon carcinoma HCT-8 xenograft model	Subcutaneous human colon carcinoma HCT-8 xenograft model in athymic mice	IP	[redacted]	3730-06*	4.2.1.1.2
Efficacy of DC101 in human colorectal carcinoma HCT-116 xenograft model	Subcutaneous human colorectal carcinoma HCT-116 xenograft model in athymic mice	IP	[redacted]	3821-06*	4.2.1.1.3
Colo205 human colon carcinoma tumor volume response to treatment with DC101	Subcutaneous human colon carcinoma Colo205 xenograft model in athymic mice	IP	[redacted]	5161-11*	4.2.1.1.4
DC101 + IFL efficacy in oxaliplatin + S12 insensitive xenograft model of HT-29 human colon carcinoma	Subcutaneous human colon carcinoma HT-29 xenograft model in athymic mice	IP	[redacted]	4985-10*	4.2.1.1.5
DC101 + IFL efficacy in oxaliplatin + S12 insensitive xenograft model of HT-29 human colon carcinoma	Subcutaneous human colon carcinoma HT-29 xenograft model in athymic mice	IP	[redacted]	4850-10*	4.2.1.1.6
DC101 + IFL efficacy in oxaliplatin + S12 insensitive xenograft model of HT-29 human colon carcinoma	Subcutaneous human colon carcinoma HT-29 xenograft model in athymic mice	IP	[redacted]	5147-11*	4.2.1.1.7

Abbreviations: IFL = irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin; IP = intraperitoneal.

2.6.3.2　効力を裏付ける試験

第 2.6.2 項「薬理試験の概要文」参照。

2.6.3.3　副次的薬理試験

該当せず。

2.6.3.4　安全性薬理試験

該当せず。

2.6.3.5　薬力学的薬物相互作用試験

第 2.6.2 項「薬理試験の概要文」参照。