



日本イーライリリー株式会社

## サイラムザの資料提供について

謹啓

時下、ますますご盛栄のこととお慶び申し上げます。

先般ご依頼いただきましたサイラムザについて、別途の通り回答いたします。  
今回提供致します情報は医療関係者のご要望に応じてご提供しておりますので、貴院での参考資料としてのみご使用いただき、貴院の外部への持ち出しはお控えいただきますようお願い申し上げます。

なお、本邦でのサイラムザの【効能・効果】、【用法・用量】は下記の通りでございますのでご留意の程お願い申し上げます。

今後とも、弊社製品をご愛顧賜りますようよろしくお願い申し上げます。

謹白

記

### 【効能・効果】、【用法・用量】

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。
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10 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。

以上

※本剤の使用に際し、最新の添付文書をご参照ください。

Lilly Answers リリーアンサーズ  
日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口  
0120-360-605(医療関係者向け)  
受付時間:月~金 8:45~17:30  
www.lillyanswers.jp

## サイラムザ(ラムシルマブ)

### REGARD 試験

#### 要約

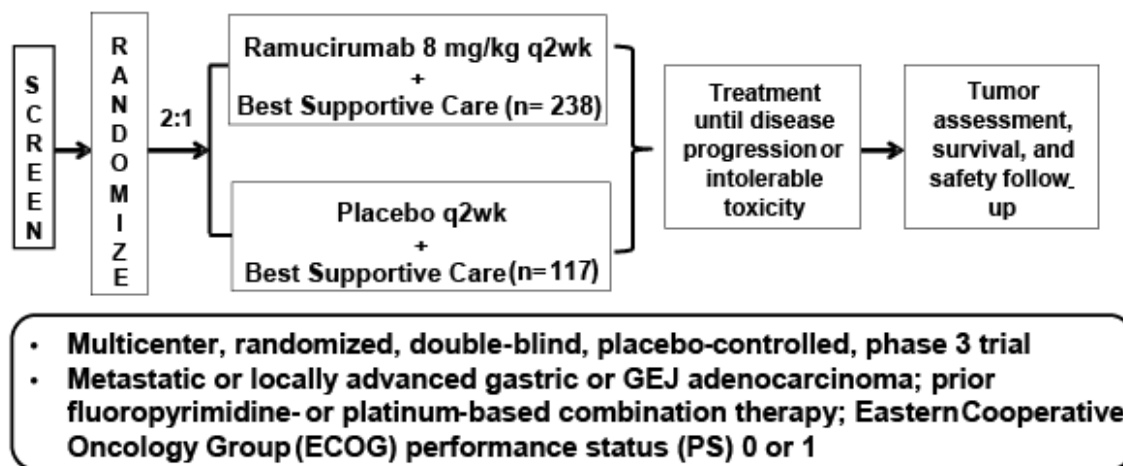
- REGARD 試験は、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、外国第 III 相試験であり、プラチナ製剤又はフッ化ピリミジン系薬剤を含む化学療法が無効の進行胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者を対象とした。患者は無作為に割り付けられ、ラムシルマブ+best supportive care 又はプラセボ+best supportive care のいずれかの治療を受けた(Fuchs, 2014a)。
- 全生存期間(OS)の中央値は、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて有意に延長した[5.2 カ月 vs 3.8 カ月、ハザード比(HR)0.776、95%信頼区間(CI)0.603~0.998、 $p=0.047$ ](Fuchs, 2014a)。
- ラムシルマブによる OS の有意な改善は、予後因子について多変量調整をした後(HR0.774、95%CI 0.605~0.991、 $p=0.042$ )、及び事前に規定した層別因子を含めて多変量解析をした後(HR0.767、95%CI 0.598~0.984、 $p=0.037$ )も維持された(Fuchs, 2014a)。
- 無増悪生存期間(PFS)の中央値は、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて有意に延長した(2.1 カ月 vs 1.3 カ月、HR0.483、95%CI 0.376~0.620、 $p<0.0001$ )(Fuchs, 2014a)。
- OS 及び PFS の改善は、65 歳未満の患者と 65 歳以上の患者で同様に認められた(Fuchs, 2014b; Safran, 2014)。
- 有害事象はラムシルマブ群 223 例(94%)、プラセボ群 101 例(88%)に発現した。グレード 3 以上の有害事象はラムシルマブ群 134 例(57%)、プラセボ群 67 例(58%)に発現した(Fuchs, 2014a)。
- ラムシルマブ群では、高血圧がプラセボ群に比べて多く発現した(全グレード:16% vs 8%、グレード 3 以上:8% vs 3%)(Fuchs, 2014a)。
- 死亡はラムシルマブ群 5 例(2%)(心筋梗塞、胃出血、腸管穿孔 2 例、肺炎)、プラセボ群 2 例(2%)(腸管穿孔、肺塞栓症)で報告され、治験薬との関連があると判断された(Fuchs, 2014a)。
- グレード 3 以上の有害事象の発現割合は、65 歳未満(ラムシルマブ群 55%、プラセボ群 57%)及び 65 歳以上(両投与群 60%)のいずれの集団も投与群間で同様に、同じ投与群内では部分集団間で同様であった(ラムシルマブ群:65 歳未満 55%、65 歳以上 60%、プラセボ群:65 歳未満 57%、65 歳以上 60%)(Fuchs, 2014b; Safran, 2014)。
- ラムシルマブ群で 4 サイクル以上投与された患者では、プラセボ群に比べて多くの患者で QOL が維持された(Chau, 2013)。ECOG PS が 2 以上に悪化するまでの期間の中央値は、ラムシルマブ群 5.1 カ月(95%CI 3.5~

8.7カ月)、プラセボ群 2.4カ月 (95%CI 1.9~3.7カ月)であった(HR0.59、95%CI 0.41~0.83、p=0.002) (Chau, 2013; Fuchs, 2014a)。

## 臨床試験

REGARD 試験は、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、外国第 III 相試験であり、プラチナ製剤又はフッ化ピリミジン系薬剤を含む化学療法が無効の進行胃腺癌又は胃食道接合部(GEJ)腺癌を有し、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) が 0 又は 1 の患者を対象としました (Fuchs, 2014a)。患者は 2:1 で無作為に割り付けられ、ラムシルマブ (8 mg/kg を 2 週間に 1 回投与) + best supportive care (238 例) 又はプラセボ (2 週間に 1 回投与) + best supportive care (117 例) のいずれかの治療を受けました。治療は、疾患の増悪又は許容できない毒性が認められるまで継続されました。本試験は 2009 年 10 月 6 日から 2012 年 1 月 26 日まで実施しました。解析は、カットオフ日を 2012 年 7 月 25 日として得られたデータを用いて実施しました (Fuchs, 2014a)。REGARD 試験のデザインを Figure 1 に示します (Chau, 2013)。

Figure 1. The REGARD Study Design (Chau, 2013)



Abbreviations: GEJ = gastroesophageal junction; n = number of patients; q = every; wk = week(s).

### 1. 評価項目

REGARD 試験の主要評価項目は、全生存期間(OS)でした (Fuchs, 2014a)。副次的評価項目は、無増悪生存期間 (PFS)、12 週無増悪生存率、奏効率、奏効期間、安全性、Quality of life (QOL) 及び免疫原性でした (Fuchs, 2014a)。

### 2. 患者特性

患者特性及びベースライン時の疾患特性を Table 1 に示します (Fuchs, 2014a)。腹膜転移がプラセボ群で多かったことを除いて、ベースライン時の特性はラムシルマブ群とプラセボ群で同様でした (Fuchs, 2014a)。

Table 1. Patient and Disease Baseline Characteristics (Fuchs, 2014a)

Characteristic	Ramucirumab (n=238)	Placebo (n=117)
Median age (Range), yrs	60 (52-67)	60 (51-71)
Males, %	71	68
Race, %		
White	76	78
Asian	16	15
Black	2	2
Other	6	6
ECOG PS, %		
0	28	26
1	72	73
2	0	1
Weight loss past 3 mo, %		
≥10%	17	17
<10%	83	83
Geographic Region, %		
North America, Europe, Australia, New Zealand	69	68
Asia	8	7
South & Central America, India, South Africa, Middle East	23	25
Primary tumor location, %		
Gastric	75	74
GEJ	25	26
Histological subtype, %		
Intestinal	22	30
Diffuse	40	38
Unknown or NA	38	32
Primary tumor present, %	73	74
Metastatic sites, %		
0-2	68	61
≥3	32	39
Peritoneal metastases, %	27	38
Measurable disease, %	92	91
Progression-free interval after past therapy, %		
<6 mo	65	71
≥6 mo	34	29

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; GEJ = gastroesophageal junction; mo = month(s); n = number of patients; NA = not applicable; PS = performance status; yrs = years.

### 3. 有効性の結果

OSの中央値は、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて有意に延長しました[5.2カ月 vs 3.8カ月、ハザード比(HR) 0.776、95%信頼区間(CI) 0.603~0.998、p=0.047] (Fuchs, 2014a)。ラムシルマブによるOSの有意な改善は、予後因子[ECOG PS(1以上/0)、原発腫瘍の部位(胃/胃食道接合部)、腹膜転移の有無]について多変量調整をした後(HR 0.774、95%CI 0.605~0.991、p=0.042)、及び事前に規定した層別因子[体重減少(10%以上/10%未満)、地域、原発腫瘍の部位(胃/胃食道接合部)]を含めて多変量解析をした後(HR 0.767、95%CI 0.598~0.984、p=0.037)も維持されました(Fuchs, 2014a)。

PFSの中央値は、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて有意に延長しました(2.1ヵ月 vs 1.3ヵ月、HR0.483、95%CI 0.376~0.620、 $p<0.0001$ ) (Fuchs, 2014a)。ラムシルマブによるPFSの有意な改善は、予後因子[ECOG PS(1以上/0)、原発腫瘍の部位(胃/胃食道接合部)、腹膜転移の有無]について多変量調整をした後、及びほとんど全ての部分集団を通して、維持されました(Fuchs, 2014a)。

以下の有効性の結果について各 Table、Figure に示します (Fuchs, 2014a)。

Table 2 : 有効性の評価項目の結果

Figure 2 : OS の Kaplan Meier 推定値

Figure 3 : PFS の Kaplan Meier 推定値

**Table 2. Efficacy Endpoint Results (Fuchs, 2014a)**

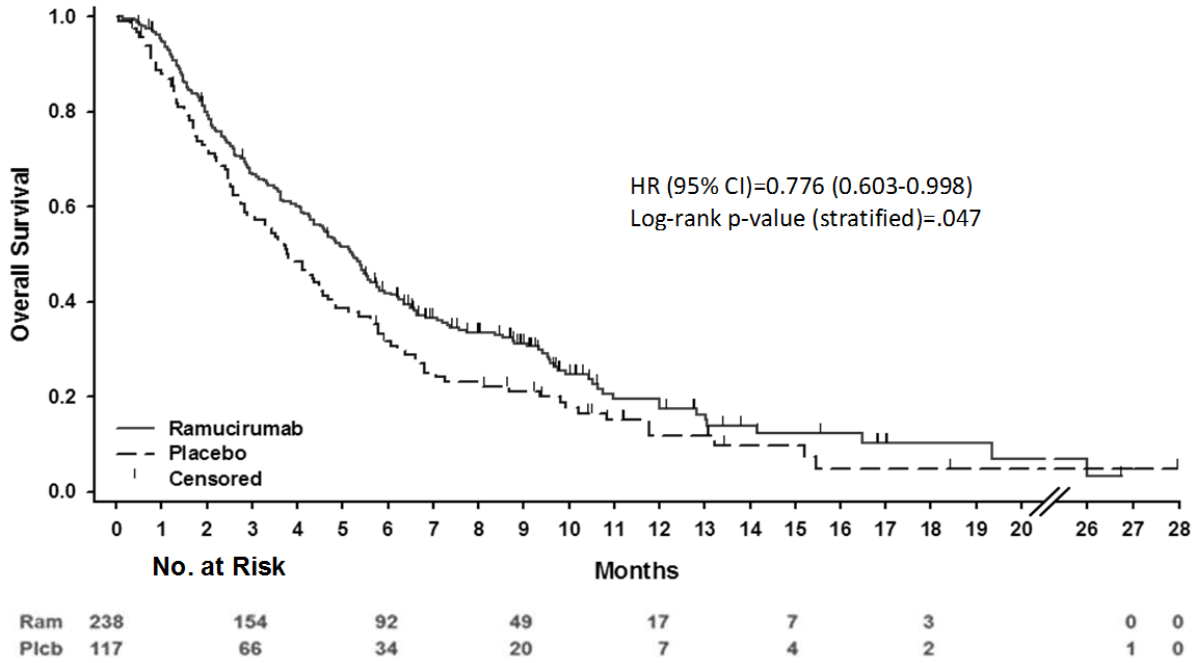
Endpoint	Ramucirumab (n=238)	Placebo (n=117)	HR (95% CI) p-value
Median OS <sup>a</sup> , mo	5.2	3.8	0.776 (0.603-0.998) .047
Estimated 6-mo OS, %	41.8	31.6	
Estimated 12-mo OS, %	17.6	11.8	
Median PFS, mo	2.1	1.3	0.483 (0.376-0.620) <.0001
12-wk PFS, %	40.1	15.8	<.0001
CR, n (%)	1 (<1)	0	
PR, n (%)	7 (3)	3 (3)	
SD, n (%)	108 (45)	24 (21)	
Not Evaluable, n (%)	44 (18)	27 (23)	
DCR <sup>b</sup> , %	49	23	<.0001
Median DC duration, mo	4.2	2.9	.036

Abbreviations: CI = confidence interval; CR = completed response; DC = disease control; DCR = disease control rate; HR = hazard ratio; mo = month(s); n = number of patients; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; PR = partial response; SD = stable disease.

<sup>a</sup> Primary endpoint was OS.

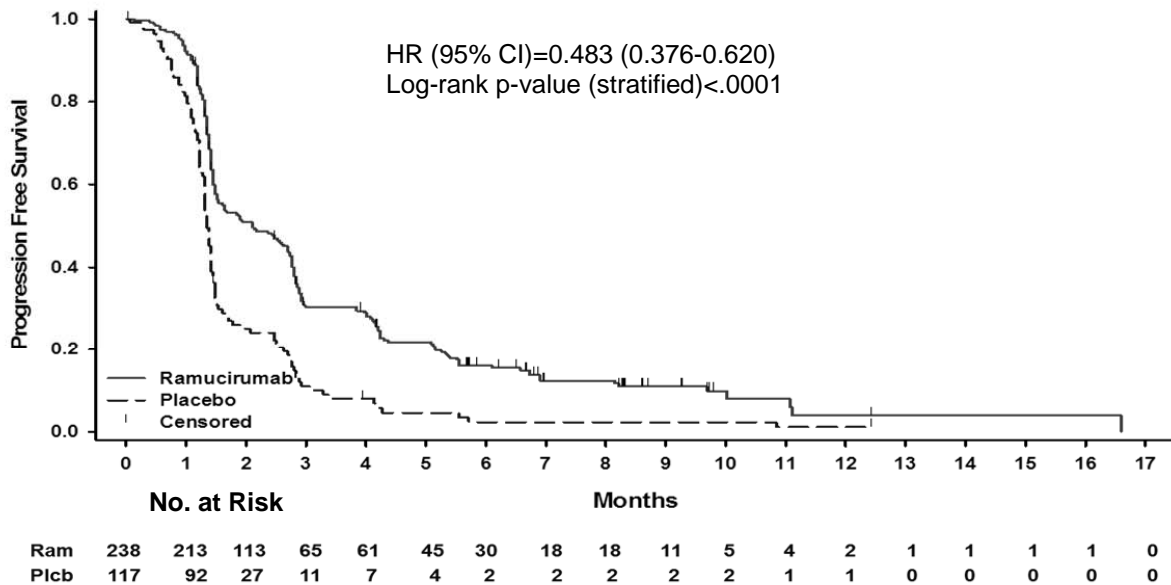
<sup>b</sup> DCR is defined as best response for CR, PR, and SD.

**Figure 2. Kaplan-Meier Estimates of Overall Survival (Fuchs, 2014a)**



Abbreviations: CI = confidence interval; HR = hazard ratio; no = number of patients; Plcb = placebo; Ram = ramucirumab.

**Figure 3. Kaplan-Meier Estimates of Progression-Free Survival (Fuchs, 2014a)**



Abbreviations: CI = confidence interval; HR = hazard ratio; no = number of patients; Plcb = placebo; Ram = ramucirumab.

### 年齢による部分集団解析(有効性)

REGARD 試験では、ラムシルマブの有効性及び安全性を 65 歳未満の患者と 65 歳以上の患者で比較するために、部分集団解析を実施しました(Fuchs, 2014b; Safran, 2014)。OS と PFS の改善は、65 歳未満の患者と 65 歳以上の患者で同様に認められました。Intent-to-treat 解析対象集団及び年齢の部分集団における OS 及び PFS を Table 3 に示します(Safran, 2014)。

**Table 3. Overall Survival and Progression-Free Survival in the Intent-to-Treat Population and Treatment-by-Age Subgroups (Safran, 2014)**

	Ramucirumab		Placebo		HR (95% CI) <sup>b</sup>	p-values	
	n	Median OS <sup>a</sup> (95% CI)	n	Median OS <sup>a</sup> (95% CI)		Log-rank <sup>c</sup>	Inter-action <sup>d</sup>
<b>ITT population</b>	238	5.2 (4.4-5.7)	117	3.8 (2.8-4.7)	0.776 (0.603-0.998)	.0473	
<b>Age Subgroups</b>							.5569
<65 yrs	156	5.3 (4.3-5.8)	71	4.1 (2.6-4.9)	0.846 (0.611-1.171)	.3101	
≥65 yrs	82	5.2 (3.6-6.5)	46	3.8 (2.5-5.6)	0.722 (0.471-1.106)	.1329	
	Ramucirumab		Placebo		HR (95% CI) <sup>b</sup>	p-values	
	n	Median PFS <sup>a</sup> (95% CI)	n	Median PFS <sup>a</sup> (95% CI)		Log-rank <sup>c</sup>	Inter-action <sup>d</sup>
<b>ITT population</b>	238	2.1 (1.5-2.7)	117	1.3 (1.3-1.4)	0.483 (0.376-0.620)	<.0001	
<b>Age Subgroups</b>							.9445
<65 yrs	156	1.9 (1.5-2.6)	71	1.3 (1.2-1.4)	0.450 (0.327-0.620)	<.0001	
≥65 yrs	82	2.8 (1.4-3.0)	46	1.4 (1.3-1.5)	0.490 (0.319-0.752)	.0010	

Abbreviations: CI = confidence interval; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; n = number of patients; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; yrs = years.

<sup>a</sup>Median OS and PFS estimated by Kaplan-Meier method.

<sup>b</sup>HR and 95% CI (Wald) estimated by Cox model stratified by randomization strata.

<sup>c</sup>Stratified by randomization strata (weight loss over prior 3 months, location of primary tumor, geographical region).

<sup>d</sup>Wald test of treatment-by-subgroup interaction from Cox model stratified by randomization strata.

### 4. 安全性の結果

有害事象はラムシルマブ群 223 例(94%)、プラセボ群 101 例(88%)に発現しました(Fuchs, 2014a)。グレード 3 以上の有害事象はラムシルマブ群 134 例(57%)、プラセボ群 67 例(58%)に発現しました。ラムシルマブ群では、高血圧がプラセボ群に比べて多く発現しました(全グレード: 16% vs 8%、グレード 3 以上 : 8% vs 3%)。死亡はラムシルマブ群の 5 例(2%) (心筋梗塞、胃出血、腸管穿孔 2 例、肺炎)、プラセボ群の 2 例(2%) (腸管穿孔、肺塞栓症)で報告され、治験薬との関連があると判断されました。REGARD 試験で発現した有害事象を Table 4 に示します(Fuchs, 2014a)。

Table 4. Adverse Events in the REGARD Study (Fuchs, 2014a)

Adverse Event	Ramucirumab (n=236)		Placebo (n=115)	
	Any Event n (%)	Grade ≥3 n (%)	Any Event n (%)	Grade ≥3 n (%)
Hypertension	38 (16)	18 (8) <sup>a</sup>	9 (8)	3 (3) <sup>a</sup>
Bleeding/hemorrhage	30 (13)	8 (3)	13 (11)	3 (3)
Arterial thromboembolism	4 (2)	3 (1)	0	0
Venous thromboembolism	9 (4)	3 (1)	8 (7)	5 (4)
Proteinuria	7 (3)	1 (<1)	3 (3)	0
GI perforation	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Fistula formation	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Infusion-related reaction	1 (<1)	0	2 (2%)	0
Cardiac failure	1 (<1)	0	0	0
Fatigue	84 (36)	15 (6)	46 (40)	11 (10)
Abdominal pain	68 (29)	14 (6)	32 (28)	3 (3)
Decreased appetite	57 (24)	8 (3)	26 (23)	4 (3)
Vomiting	47 (20)	6 (3)	29 (25)	5 (4)
Constipation	36 (15)	1 (<1)	26 (23)	3 (3)
Anemia	35 (15)	15 (6)	17 (15)	9 (8)
Dysphagia	25 (11)	5 (2)	12 (10)	5 (4)
Dyspnea	22 (9)	4 (2)	15 (13)	7 (6)

Abbreviations: GI = gastrointestinal; n = number of patients.

<sup>a</sup>No Grade 4 hypertension was reported.

年齢の部分集団解析(安全性)

グレード3以上の有害事象の発現割合は、65歳未満(ラムシルマブ群 55%、プラセボ群 57%)及び65歳以上(両投与群 60%)のいずれの集団も投与群間で同様で、同じ投与群内では部分集団間で同様でした(ラムシルマブ群:65歳未満 55%、65歳以上 60%、プラセボ群:65歳未満 57%、65歳以上 60%) (Fuchs, 2014b; Safran, 2014)。ラムシルマブ群で5%以上の患者に発現したグレード3以上の有害事象は、高血圧、疲労及び腹痛でした(Safran, 2014)。ラムシルマブ群の65歳未満及び65歳以上の部分集団で5%以上の患者に発現した有害事象をTable 5に示します(Safran, 2014)。

Table 5. Treatment-Emergent Adverse Events in ≥5% Ramucirumab Patients <65 Years and ≥65 Years (Safran, 2014)

TEAE	Age subgroup <65 yrs				Age subgroup ≥65 yrs			
	Ramucirumab (n=154)		Placebo (n=70)		Ramucirumab (n=82)		Placebo (n=45)	
	Any Gr (%)	Gr ≥3 (%)	Any Gr (%)	Gr ≥3 (%)	Any Gr (%)	Gr ≥3 (%)	Any Gr (%)	Gr ≥3 (%)
Fatigue	31.8	5.8	35.7	11.4	42.7	7.3	46.7	6.7
Abdominal pain	27.3	7.1	28.6	4.3	31.7	3.7	26.7	0
Hypertension <sup>a</sup>	16.2	7.8	7.1	1.4	15.9	7.3	8.9	4.4
Bleeding/hemorrhage <sup>a</sup>	12.3	1.9	5.7	0	13.4	6.1 <sup>b</sup>	20.0	6.7 <sup>b</sup>
Hypoalbuminaemia	3.9	0.6	5.7	0	7.3	0	4.4	2.2
Hyperkalemia	6.5	3.2	4.3	1.4	4.9	0	6.7	0
Hyponatremia	5.8	3.2	2.9	1.4	4.9	3.7	0	0



Abbreviations: Gr = Grade; n = number of patients; TEAEs = treatment-emergent adverse events.

<sup>a</sup>TEAEs of special interest.

<sup>b</sup>Bleeding/hemorrhage included single instances of Grade 5 events for age group <65 years (n=1 [0.6%] for ramucirumab and 0% for placebo) and ≥65 years (n=1 [1.2%] for ramucirumab and n=1 [2.2%] for placebo).

## 5. QoL

ラムシルマブ群で4サイクル以上投与された患者では、プラセボ群に比べて多くの患者でQOLが維持されました (Chau, 2013)。ECOG PSが2以上に悪化するまでの期間の中央値は、ラムシルマブ群 5.1 ヵ月 (95%CI 3.5~8.7 ヵ月)、プラセボ群 2.4 ヵ月 (95%CI 1.9~3.7 ヵ月) でした (HR0.59、95%CI 0.41~0.83、p=0.002) (Chau, 2013; Fuchs, 2014)。疾患の増悪が認められた患者では、早期[6週以下:オッズ比(OR)4.30、95%CI 2.56~7.21]、中期(6~12週:OR2.66、95%CI 1.44~4.91)、後期(12週超:OR3.55、95%CI 1.11~11.30)と、評価されたすべての期間を通して、PSが悪化する可能性が高いことが示されました。PSが悪化するまでの期間のHRの範囲は0.52~0.63(p<0.011)でした(Chau, 2013)。

## 6. 免疫原性

抗ラムシルマブ抗体の評価用の血清サンプルは、ラムシルマブ群 207 例(88%)、プラセボ群 106 例(92%)から得られました (Fuchs, 2014a)。ラムシルマブ群 6 例(3%)、プラセボ群 1 例(1%未満)で抗ラムシルマブ抗体が検出されました。これらの患者では infusion reactions は発現せず、ラムシルマブに対する中和抗体も産生されませんでした (Fuchs, 2014a)。

最終更新日:2015年2月25日(GML\_RAM450\_v8.0)

## 引用文献

Chau I, Passalacqua R, Zalberg JR, et al. Tolerability and quality-of-life (QoL) results from the Phase 3 REGARD study: ramucirumab versus placebo in patients with previously treated gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma. Presented as a poster at the European Cancer Congress: September 27-October 1, 2013. Amsterdam, The Netherlands. Poster #416.

[Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma \(REGARD\): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. \*Lancet\*. 2014a;383\(9911\):31-39.](#)

[Fuchs CS, Tomasek J, Cho JY, et al. REGARD: A phase 3, randomized, double-blind trial of ramucirumab \(RAM\) and best supportive care \(BSC\) versus placebo \(PL\) and BSC in the treatment of metastatic gastric or gastroesophageal junction \(GEJ\) adenocarcinoma following disease progression \(PD\) on first-line platinum- and/or fluoropyrimidine-containing combination therapy: age subgroup analysis. Presented as an abstract at the 50th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncologists \(ASCO\): May 30-June 3, 2014b. Chicago, IL. Abstract #4057.](#)

Safran H, Tomasek J, Yong CJ, et al. REGARD: a phase 3, randomized, double-blind trial of ramucirumab and best supportive care versus placebo and BSC in the treatment of metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum- and/or fluoropyrimidine-containing combination therapy: age subgroup analysis. Presented as a poster at the 50th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncologists (ASCO): May 30-June 3, 2014. Chicago, IL. Poster #4057.



日本イーライリリー株式会社

このメディカルレターは参考になりましたか？  
(ここをクリックして下さい)

## メディカルレター アンケートご協力をお願い

日本イーライリリー株式会社  
研究開発／医学科学本部長  
ベルクラ、ピエール イヴ

謹啓

時下、ますますご盛栄のこととお慶び申し上げます。

この度は、弊社製品についてお問い合わせいただきありがとうございました。  
弊社では、先生方に安心して弊社製品をお使いいただくために、より良い学術情報を提供していきたいと考えております。つきましては、今回先生に提供させていただきました弊社メディカルレターに関するアンケートにご協力いただけますよう、何卒よろしくお願い申し上げます。

アンケートは上記の赤いボタンからアンケートフォームにアクセス頂き、ご回答頂けますようお願い申し上げます。

なお、ご回答いただきました内容は、メディカルレターの改善のために利用するとともに、弊社社内で慎重に扱い、安全に管理いたします。  
お忙しいところお手数をお掛けして大変恐縮ではございますが、ご理解とご協力のほど、何卒よろしくお願い申し上げます。

謹白