2024 年 6 月改訂（第 13 版）

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤　ヒト型抗 VEGFR-2 注）モノクローナル抗体

ラムシルマブ（遺伝子組換え）注射液

サイラムザ®点滴静注液 100 mg
サイラムザ®点滴静注液 500 mg

Cyramza® Intravenous Injection

注）VEGFR-2：Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2（血管内皮増殖因子受容体 2）

剤形	注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 注意-医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	サイラムザ点滴静注液 100 mg： 1 バイアル（10 mL）中ラムシルマブ（遺伝子組換え）100 mg 含有 サイラムザ点滴静注液 500 mg： 1 バイアル（50 mL）中ラムシルマブ（遺伝子組換え）500 mg 含有 本剤は、マウスミエローマ細胞を用いて製造される。製造工程の培地成分としてウシ血清由来成分（アルブミン）を使用している。
一般名	和　名：ラムシルマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋　名：Ramucirumab （Genetical Recombination）（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2015 年 3 月 26 日 薬価基準収載年月日：2015 年 5 月 20 日 販売開始年月日：2015 年 6 月 22 日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：日本イーライリリー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本イーライリリー株式会社　Lilly Answers リリーアンサーズ TEL　0120-360-605　FAX　078-242-9849 医療関係者向けホームページ：　medical.lilly.com/jp

本 IF は 2024 年 6 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要
－日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

1．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として，医療用医薬品添付文書（以下，添付文書）がある．医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には，添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり，製薬企業の医薬情報担当者（以下，MR）等に情報の追加請求や質疑により情報を補完して対処してきている．この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下，IFと略す）が誕生した．

1988 年に日本病院薬剤師会（以下，日病薬と略す）学術第２小委員会がIFの位置付け，IF記載様式，IF記載要領を策定し，その後 1998 年に日病薬学術第３小委員会が，2008 年，2013 年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた．

IF記載要領 2008 以降，IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった．これにより，添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった．最新版のIFは，医薬品医療機器総合機構（以下，ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている．日病薬では，2009 年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し，個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している．2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ，新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め，「IF記載要領 2018」が公表され，今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため，その更新版を策定した．

2．IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し，医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な，医薬品の品質管理のための情報，処方設計のための情報，調剤のための情報，医薬品の適正使用のための情報，薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として，日病薬が記載要領を策定し，薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる．IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し，一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される．ただし，製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない．言い換えると，製薬企業から提供されたIFは，利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに，必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている．IFの提供は電子データを基本とし，製薬企業での製本は必須ではない．

3．IFの利用にあたって

電子媒体のIFは，PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている．
製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが，IFの原点を踏まえ，医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ，IFの利用性を高める必要がある．また，随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては，IFが改訂されるまでの間は，製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等，あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに，IFの使用にあたっては，最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある．なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ⅴ.5．臨床成績」や「XII．参考資料」，「XIII．備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり，その取り扱いには十分留意すべきである．

4．利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい．IFは日病薬の要請を受けて，当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する，医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが，記載・表現には医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン，製薬協コード・オブ・プラクティス等の制

約を一定程度受けざるを得ない．販売情報提供活動ガイドラインでは，未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について，製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており，MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより，利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない．製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し，その客観性を見抜き，医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり，IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい．

目　　次

Ⅰ. 概要に関する項目 1
1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 2
3. 製品の製剤学的特性 4
4. 適正使用に関して周知すべき特性 4
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 4
6. RMPの概要 4

Ⅱ. 名称に関する項目 5
1. 販売名 5
2. 一般名 5
3. 構造式又は示性式 5
4. 分子式及び分子量 5
5. 化学名（命名法）又は本質 5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 5

Ⅲ. 有効成分に関する項目 6
1. 物理化学的性質 6
2. 有効成分の各種条件下における安定性 6
3. 有効成分の確認試験法、定量法 6

Ⅳ. 製剤に関する項目 7
1. 剤　形 7
2. 製剤の組成 7
3. 添付溶解液の組成及び容量 7
4. 力価 7
5. 混入する可能性のある夾雑物 7
6. 製剤の各種条件下における安定性 8
7. 調製法及び溶解後の安定性 8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 8
9. 溶出性 8
10. 容器・包装 8
11. 別途提供される資材類 8
12. その他 8

Ⅴ. 治療に関する項目 9
1. 効能又は効果 9
2. 効能又は効果に関連する注意 10
3. 用法及び用量 12
4. 用法及び用量に関連する注意 16
5. 臨床成績 18

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 76
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 76
2. 薬理作用 76

Ⅶ. 薬物動態に関する項目 94
1. 血中濃度の推移 94
2. 薬物速度論的パラメータ 106
3. 母集団（ポピュレーション）解析 106
4. 吸収 106
5. 分布 107
6. 代謝 108
7. 排泄 108
8. トランスポーターに関する情報 108
9. 透析等による除去率 108
10. 特定の背景を有する患者 108
11. その他 108

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 111
1. 警告内容とその理由 111
2. 禁忌内容とその理由 111
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 112
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 112
5. 重要な基本的注意とその理由 112
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 113
7. 相互作用 116
8. 副作用 116
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 134
10. 過量投与 134

11. 適用上の注意 134
12. その他の注意 135

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 136
1. 薬理試験 136
2. 毒性試験 136

Ⅹ. 管理的事項に関する項目 139
1. 規制区分 139
2. 有効期間 139
3. 包装状態での貯法 139
4. 取扱い上の注意 139
5. 患者向け資材 139
6. 同一成分・同効薬 139
7. 国際誕生年月日 139
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 139
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 140
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 140
11. 再審査期間 140
12. 投薬期間制限に関する情報 140
13. 各種コード 140
14. 保険給付上の注意 140

ⅩⅠ. 文献 141
1. 引用文献 141
2. その他の参考文献 142

ⅩⅡ. 参考資料 143
1. 主な外国での発売状況 143
2. 海外における臨床支援情報 146

ⅩⅢ. 備考 149
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 149
2. その他の関連資料 149

略語表

略語	略語内容
5-FU	5-フルオロウラシル
ADCC	抗体依存性細胞障害活性
AFP	α-フェトプロテイン
AJCC	米国癌合同委員会
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
aPTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
BSC	best supportive care
CCDS	企業中核データシート
CL	クリアランス
CR	完全奏効
DLT	用量制限毒性
DTX	ドセタキセル
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EC_{50}	50%効果濃度
EGFR	上皮増殖因子受容体
EGFR-TKI	EGFRチロシンキナーゼ阻害剤
ELISA	酵素免疫測定法
ERL	エルロチニブ
FAS	full analysis set
FOLFIRI	イリノテカン+ホリナート/レボホリナートカルシウム+5-FU
FOLFOX4	オキサリプラチン+フォリン酸+5-FU
IC_{50}	50%阻害濃度
IgG1	免疫グロブリンG1
ILD	間質性肺疾患
INR	国際標準比
ITT	Intent-to-treat
KLH	keyhole limpet hemocyanin
Lu	loomis unit
mFOLFOX-6	オキサリプラチン+ホリナート+5-FU
MTD	最大耐量
NSAID	非ステロイド性抗炎症薬
NSCLC	非小細胞肺癌
OS	全生存期間
PAC	パクリタキセル
PFS	無増悪生存期間
PR	部分奏効
PS	performance status
PTT	部分トロンボプラスチン時間
QTc	補正QT間隔
QTcF	Fridericia法を用いた補正QT間隔
RAM	ラムシルマブ

略語	略語内容
SD	安定
T/C%	溶媒対照群(C)に対する被験薬群(T)の腫瘍体積の比
ULN	基準上限値
VEGF	血管内皮増殖因子
VEGFR-2	血管内皮増殖因子受容体2
Vss	定常状態における分布容積

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

サイラムザ[一般名:ラムシルマブ(遺伝子組換え)]は、血管内皮増殖因子受容体 2(VEGFR-2)に対するヒト型抗 VEGFR-2 モノクローナル抗体[遺伝子組換えヒト免疫グロブリン G1(IgG1)]である。

非臨床試験にて、ラムシルマブはヒト VEGFR-2 に特異的かつ高い親和性で結合し、VEGF リガンド(VEGF-A、VEGF-C 及び VEGF-D)の VEGFR-2 への結合を阻害し、VEGFR-2 の活性化を阻害した[1)]。ラムシルマブは VEGFR-2 の活性化阻害により、ヒト内皮細胞の増殖、遊走及び生存を阻害した[2)]。また、DC101(マウス VEGFR-2 に対するラット抗体)[a] を投与したマウスモデルで、強力な血管新生阻害作用及び抗腫瘍効果が示されたことから、悪性腫瘍を対象に本剤を臨床試験で評価することになった。

臨床開発は、海外にて VEGF リガンド及び VEGFR-2 が過剰発現している腫瘍やアンメット・メディカルニーズの高い腫瘍に重点を置いて進められた。

米国では、既治療の進行胃癌を対象とした本剤の単独投与が fast track[b] に指定された後、胃癌の単独投与に対する適応で 2014 年 4 月に世界で初めて承認され、2014 年 11 月に本剤とパクリタキセル併用投与の適応が追加された。その後、2014 年 12 月に優先審査にて非小細胞肺癌に対する本剤とドセタキセル併用投与の適応で承認を取得し、2015 年 4 月に結腸・直腸癌に対する本剤と FOLFIRI 併用投与の適応で承認を取得し、2019 年 5 月にソラフェニブ既治療で α-フェトプロテイン(AFP)が 400 ng/mL 以上の肝細胞癌の単独投与に対する適応で承認を取得した。また、2019 年 7 月に承認されているすべての適応での用法及び用量に対し、初回投与時の投与時間はおよそ 60 分とし、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できるとする添付文書の改訂が行われた。さらに、2020 年 5 月に非小細胞肺癌に対する本剤とエルロチニブ併用投与の適応で承認を取得した。

EU では、2014 年 12 月に胃癌に対する単独投与及びパクリタキセルとの併用投与の適応で承認を取得し、2016 年 1 月に非小細胞肺癌に対する本剤とドセタキセル併用投与の適応及び結腸・直腸癌に対する本剤と FOLFIRI 併用投与の適応で承認を取得した。また、2019 年 8 月にソラフェニブ既治療で AFP が 400 ng/mL 以上の肝細胞癌の単独投与に対する適応で承認を取得した。さらに、2020 年 1 月に非小細胞肺癌に対する本剤とエルロチニブ併用投与の適応で承認を取得した。

日本では、既治療の進行胃癌患者を対象とした、本剤とパクリタキセルの併用投与による国際共同第 III 相無作為化比較試験(RAINBOW 試験)及び本剤単独投与による外国第 III 相無作為化比較試験(REGARD 試験)の結果に基づき、2014 年 7 月「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」の適応で製造販売承認申請を行い、2015 年 3 月に承認された。また、既治療の転移性結腸・直腸癌患者を対象とした、本剤と FOLFIRI 併用投与による国際共同第 III 相無作為化比較試験(RAISE 試験)の結果に基づき、2015 年 5 月「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の適応で製造販売承認申請を行い、2016 年 5 月に本剤と FOLFIRI 併用投与にて承認された。その後、既治療の進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした、本剤とドセタキセル併用投与による国内第 II 相無作為化比較試験(JVCG 試験)及び外国第 III 相無作為化比較試験(REVEL 試験)の結果に基づき、2015 年 7 月「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の適応で製造販売承認申請を行い、2016 年 6 月に本剤とドセタキセル併用

投与にて承認された。また、既治療で AFP 高値（AFP400 ng/mL 以上）の切除不能な肝細胞癌患者を対象とした、本剤単独投与による国際共同第 III 相無作為化比較試験（REACH-2 試験）の結果に基づき、2018 年 7 月に製造販売承認申請を行い、2019 年 6 月に「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」の適応で承認された。さらに、化学療法歴のない *EGFR* 遺伝子変異陽性の進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした、本剤とエルロチニブ又はゲフィチニブ併用投与による国際共同第 Ib/III 相試験（RELAY 試験）の結果に基づき、2019 年 12 月「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」に対するエルロチニブ塩酸塩又はゲフィチニブとの併用投与の用法及び用量を追加する承認事項一部変更の承認申請を行い、2020 年 11 月に承認を取得した。加えて、これまでに実施された臨床試験データを用いたモデリング&シミュレーション及び安全性併合解析の結果に基づき、すべての効能又は効果において、ラムシルマブの用法及び用量を「およそ 60 分かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。」に変更する承認事項一部変更の承認申請を行い、2020 年 11 月に承認を取得した。

a. ラムシルマブのサロゲート抗体
b. 完治が難しい疾患に対し、高い治療効果が期待できそうな新薬を FDA が優先的に審査する制度

2. 製品の治療学的特性

（1） ラムシルマブは、癌の増殖及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増殖因子受容体 2（VEGFR-2）に対する遺伝子組換えヒト免疫グロブリン G1（IgG1）のヒト型モノクローナル抗体である。（「VI. 2. （1） 作用部位・作用機序」及び「VI. 2. （2） 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

（2） ラムシルマブは、ヒト VEGFR-2 に対する特異的な抗体であり、VEGF リガンド（VEGF-A、VEGF-C、VEGF-D）の VEGFR-2 への結合を阻害することで、VEGFR-2 の活性化を阻害する。ラムシルマブは VEGFR-2 活性化阻害により、内皮細胞の増殖、遊走及び生存を阻害し、腫瘍血管新生を阻害する（*in vitro*）。（「VI. 2. （2） 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

（3） 胃癌患者由来の癌組織片及びヒト胃癌由来細胞株（MKN-45）、結腸・直腸癌細胞株（HT-29）、非小細胞肺癌細胞株（NCI-H460、NCI-H1975）又は肝細胞癌細胞株（HuH-7）を皮下移植したヌードマウスにおいて、DC101（マウス VEGFR-2 に対する抗体）は腫瘍増殖抑制作用を示した（マウス）。（「VI. 2. （2） 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

（4） 胃癌既治療例注）を対象とするラムシルマブとパクリタキセルの併用投与（ラムシルマブ群）をプラセボとパクリタキセルの併用投与（プラセボ群）と比較した国際共同第 III 相無作為化比較試験（RAINBOW 試験）において、主要評価項目である全生存期間の有意な延長が認められた。全生存期間の中央値はラムシルマブ群 9.6 ヵ月、プラセボ群 7.4 ヵ月であった（ハザード比 0.807、95%信頼区間：0.678～0.962、p=0.0169、層別 Log-rank 検定）。（「V. 5. （4） 検証的試験」の項参照）

（5） 胃癌既治療例注）を対象とするラムシルマブ単独投与（ラムシルマブ群）をプラセボ投与（プラセボ群）と比較した外国第 III 相無作為化比較試験（REGARD 試験）において、主要評価項目である全生存期間の有意な延長が認められた。全生存期間の中央値はラムシルマブ群 5.2 ヵ月、プラセボ群 3.8 ヵ月であった（ハザード比 0.776、95%信頼区間：0.603～0.998、p=0.0473、層別 Log-rank 検定）。（「V. 5. （4） 検証的試験」の項参照）

（6） 結腸・直腸癌既治療例注）を対象とするラムシルマブと FOLFIRI の併用投与（ラムシルマブ群）をプラセボと FOLFIRI の併用投与（プラセボ群）と比較した国際共同第 III 相無作為化比較試験（RAISE 試験）において、

主要評価項目である全生存期間の有意な延長が認められた。全生存期間の中央値はラムシルマブ群 13.3 ヵ月、プラセボ群 11.7 ヵ月であった（ハザード比 0.844、95%信頼区間：0.730～0.976、p=0.0219、層別 Log-rank 検定）。（「V. 5. （4） 検証的試験」の項参照）

（7） 非小細胞肺癌既治療例注）を対象とするラムシルマブとドセタキセルの併用投与（ラムシルマブ群）をプラセボとドセタキセルの併用投与（プラセボ群）と比較した外国第 III 相無作為化比較試験（REVEL 試験）において、主要評価項目である全生存期間の有意な延長が認められた。全生存期間の中央値はラムシルマブ群 10.5 ヵ月、プラセボ群 9.1 ヵ月であった（ハザード比 0.857、95%信頼区間：0.751～0.979、p=0.024、層別 Log-rank 検定）。

また、国内第 II 相無作為化比較試験（JVCG 試験）において、主要評価項目である無増悪生存期間の中央値はラムシルマブ群 5.22 ヵ月、プラセボ群 4.21 ヵ月であった（ハザード比 0.83、95%信頼区間：0.59～1.16）。（「V. 5. （4） 検証的試験」の項参照）

（8） 化学療法歴のない *EGFR* 遺伝子変異陽性の進行・再発の非小細胞肺癌注）を対象とするラムシルマブとエルロチニブの併用投与（ラムシルマブ群）をプラセボとエルロチニブの併用投与（プラセボ群）と比較した国際共同第 Ib/III 相試験（RELAY 試験：パート B）において、主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長が認められた。無増悪生存期間の中央値は、ラムシルマブ群 19.35 ヵ月、プラセボ群 12.39 ヵ月であった（ハザード比 0.591、95%信頼区間：0.461～0.760、p<0.0001、層別 Log-rank 検定）。

また、 RELAY 試験において、化学療法歴のない *EGFR* 遺伝子変異陽性の進行・再発の非小細胞肺癌を対象とするラムシルマブとゲフィチニブを併用投与する非盲検非対照試験（RELAY 試験：パート C）において、本剤とゲフィチニブを併用投与したコホートにおいて、主要評価項目である 1 年時点の無増悪生存率は 65.0%（95%信頼区間：52.4～75.1）であった。（「V. 5. （4） 検証的試験」の項参照）

（9） 肝細胞癌既治療例注）のうち、AFP 高値（AFP400 ng/mL 以上）の患者を対象とするラムシルマブ単独投与（ラムシルマブ群）をプラセボ投与（プラセボ群）と比較した国際共同第 III 相無作為化比較試験（REACH-2 試験）において、主要評価項目である全生存期間の有意な延長が認められた。全生存期間の中央値は、ラムシルマブ群 8.5 ヵ月、プラセボ群 7.3 ヵ月であった（ハザード比 0.710、95%信頼区間：0.531～0.949、p=0.0199、層別 Log-rank 検定）。（「V. 5. （4） 検証的試験」の項参照）

（10） 重大な副作用（動脈血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症、Infusion reaction、消化管穿孔、出血、好中球減少症、白血球減少症、発熱性好中球減少症、うっ血性心不全、創傷治癒障害、瘻孔、可逆性後白質脳症症候群、ネフローゼ症候群、蛋白尿、間質性肺疾患、肝不全、肝障害、感染症）があらわれることがある。（「VIII. 8. （1） 重大な副作用と初期症状」の項参照）

注）本邦での効能又は効果は「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」である。なお、「治癒切除不能な進行・再発の胃癌及び治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌：本剤の術後補助療法、及び一次化学療法における有効性及び安全性は確立していない。切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌：本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。 *EGFR* 遺伝子変異陰性の患者に対する本剤の一次化学療法における有効性及び安全性は確立していない。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：本剤の一次化学療法、及び局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。」が効能又は効果に関連する注意（抜粋）として設定されている。

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	（「I. 6. RMPの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正等について（令和元年 6 月 18 日付け保医発 0618 第 6 号）（「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

（1） 承認条件

該当しない

（2） 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

〔参 考〕

本剤の「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 400ng/mL 以上の切除不能な肝細胞癌」の承認時に「承認条件」として医薬品リスク管理計画の策定と実施が付与された。再審査において、本剤の医薬品リスク管理計画に策定された安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動が適切に実施され、承認条件が満たされたと医薬品医療機器総合機構に判断された。そのため、承認時に付与された承認条件は解除され、2024 年 6 月には添付文書（現電子添文）の「21.承認条件」の記載「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。」が削除された。

＜再審査時の RMP＞

承認条件としての RMP の策定・実施が解除された品目一覧 ｜ 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 (pmda.go.jp)

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

（1）和　名
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）洋　名
Cyramza® Intravenous Injection

（3）名称の由来
不明

2. 一般名

（1）和　名（命名法）
ラムシルマブ（遺伝子組換え）（JAN）

（2）洋　名（命名法）
Ramucirumab （Genetical Recombination）（JAN）
ramucirumab（INN）

（3）ス テ ム
ヒト型モノクローナル抗体：-umab

3. 構造式又は示性式

構造式：446 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 2 本からなる糖タンパク質

4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{6376}H_{9886}N_{1702}O_{1996}S_{46}$（タンパク質部分、4 本鎖）
分子量：約 147,000

5. 化学名（命名法）又は本質

本質：ラムシルマブは、ヒト血管内皮増殖因子受容体 2 の細胞外領域に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。ラムシルマブは、マウスミエローマ（NS0）細胞により産生される。ラムシルマブは、446 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 147,000）である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号（治験成分記号）：LY3009806、IMC-1121B

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

（1） 外観・性状
澄明又はわずかに乳白光を呈する、無色～微黄色の液である。

（2） 溶解性
該当しない

（3） 吸湿性
該当しない

（4） 融点（分解点）、沸点、凝固点
該当しない

（5） 酸塩基解離定数
該当しない

（6） 分配係数
該当しない

（7） その他の主な示性値
等電点：等電点電気泳動ゲルは複数のバンドを示した。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	2～8 ゜C	フレキシブルバッグ [a]	24 ヵ月	規格内
加速試験	23～27 ゜C	ポリプロピレン瓶	12 ヵ月	断片体の増加が認められた
苛酷試験	総照度 120 万 lux・hr 以上 総近紫外放射エネルギー 200W・h/m^2 以上	ガラスバイアル	－	凝集体の増加が認められた

a. フレキシブルバッグは、複数の材質層から構成されているが、薬液と接する材質はポリエチレンである。

測定項目：純度試験、力価等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法
　イオン交換クロマトグラフィー、ペプチドマップ法
定量法
　紫外可視吸光度測定法

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤　形

（1） 剤形の区別
注射剤（溶液）

（2） 製剤の外観及び性状
性状：澄明又はわずかに乳白光を呈する、無色～微黄色の液

（3） 識別コード
該当しない

（4） 製剤の物性
pH：5.7～6.3
浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約 1

（5） その他
該当資料なし

2. 製剤の組成

（1） 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名		サイラムザ点滴静注液100 mg	サイラムザ点滴静注液500 mg
容量（1バイアル）		10 mL	50 mL
有効成分		1バイアル中ラムシルマブ（遺伝子組換え）100 mg	1バイアル中ラムシルマブ（遺伝子組換え）500 mg
添加剤	L-ヒスチジン	6.5 mg	32.5 mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	12.2 mg	61.0 mg
	グリシン	99.8 mg	499 mg
	塩化ナトリウム	43.8 mg	219 mg
	ポリソルベート80	1.0 mg	5.0 mg

本剤は、マウスミエローマ細胞を用いて製造される。製造工程の培地成分としてウシ血清由来成分（アルブミン）を使用している。

（2） 電解質等の濃度
サイラムザ点滴静注液 100 mg（10 mL バイアル）中の Na+含有量：0.75 mEq
サイラムザ点滴静注液 500 mg（50 mL バイアル）中の Na+含有量：3.74 mEq

（3） 熱量
該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

凝集体、断片体等

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	2～8 ° C	ガラスバイアル	24 ヵ月	規格内
光安定性試験	25 ° C 総照度 120 万 lux・hr 及び 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m^2	ガラスバイアル （無包装）	－	類縁物質の増加を認めた
		ガラスバイアル （二次包装）		規格内

測定項目：純度試験、力価等

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法：「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照
溶解後の安定性：
本剤を生理食塩液で希釈した投与液の安定性評価を行った結果、2～8 ° C 及び室温で保存したとき物理化学的に本剤は安定であることを確認したが、微生物増殖のリスクを考慮し、冷蔵保存（2～8 ° C）では 24 時間以内、室温保存（30 ° C 以下）では 12 時間以内に投与を開始することとした。

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし（「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照）

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

（1） 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

（2） 包装
サイラムザ点滴静注液 100 mg：10 mL［1 バイアル］
サイラムザ点滴静注液 500 mg：50 mL［1 バイアル］

（3） 予備容量

（4） 容器の材質
バイアル：ガラス
ゴム栓：クロロブチルゴム
シール：アルミニウム
フリップキャップ：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

（設定理由）
◇治癒切除不能な進行・再発の胃癌
プラチナ製剤とフッ化ピリミジン系薬剤の併用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、国際共同第 III 相無作為化比較試験［RAINBOW（JVBE）試験］により本剤とパクリタキセルの併用投与による全生存期間の延長及び安全性が示された。また、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、外国第 III 相無作為化比較試験［REGARD（JVBD）試験］により、本剤の単独投与による全生存期間の延長及び安全性が示された。

◇治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
ベバシズマブ、オキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系薬剤による一次治療中又はその後に増悪した転移性結腸・直腸癌患者を対象とした、国際共同第 III 相無作為化比較試験［RAISE（JVBB）試験］により本剤と FOLFIRI（イリノテカン、ホリナート及びフルオロウラシル）の併用投与による全生存期間の延長及び安全性が示された。

◇切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
プラチナ製剤を含む一次治療の施行中又は施行後に増悪が認められた進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした、外国第 III 相無作為化比較試験［REVEL（JVBA）試験］により本剤とドセタキセルの併用投与による全生存期間の延長及び安全性が示された。また、REVEL 試験との比較可能性を考慮し計画された、国内第 II 相無作為化比較試験（JVCG 試験）において、無増悪生存期間は REVEL 試験と同様の結果が示され、REVEL 試験で特定した副作用（企業判断に基づく）に追加すべき事象は認められなかった。また、化学療法歴のない *EGFR* 遺伝子変異陽性の進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第 Ib/III 相試験［RELAY（JVCY）試験］により本剤とエルロチニブ及びゲフィチニブとの併用投与においても無増悪生存期間の延長及び安全性が示された。

◇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
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 以上の患者を対象とした、国際共同第 III 相無作為化比較試験［REACH-2（JVDE）試験］により本剤の単独投与による全生存期間の延長及び安全性が示された。

2. 効能又は効果に関連する注意

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

5.1 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.2 本剤の一次化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.3 原発部位等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1 参照]

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

5.4 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.5 本剤の一次化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.6 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.3 参照]

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

5.7 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.8 *EGFR*遺伝子変異陰性の患者に対する本剤の一次化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.9 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.4-17.1.6 参照]

〈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〉

5.10 本剤の一次化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.11 局所療法(経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等)の適応となる肝細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.12 本剤の使用にあたっては、初回投与時の血清 AFP 値に基づき、適応患者の選択を行うこと。

5.13 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、肝機能障害の程度等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.7 参照]

AFP: α-フェトプロテイン

(解説)

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

5.1 術後補助化学療法における本剤の有用性は確立していないことから設定した。

5.2 一次化学療法における本剤の有用性は確立していないことから設定した。

5.3 臨床試験での対象患者、用法及び用量、試験成績等について適切に情報提供を行うために設定した。

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

5.4 術後補助化学療法における本剤の有用性は確立していないことから設定した。

5.5 一次化学療法における本剤の有用性は確立していないことから設定した。

5.6 臨床試験で対象とされた患者の一次治療の内容等について、適切に情報提供を行う必要があることから設定した。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

5.7 術後補助化学療法における本剤の有用性は確立していないことから設定した。

5.8 *EGFR* 遺伝子変異陰性の患者に対する本剤の一次化学療法における有効性及び安全性は確立していないことから設定した。

5.9 臨床試験における併用薬剤の用量及び患者選択等について、適切に情報提供を行う必要があることから設定した。

〈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〉

5.10 一次化学療法における本剤の有用性は確立していないことから設定した。

5.11 局所療法の適応となる肝細胞癌患者に対する本剤の有用性は確立していないことから設定した。

5.12 効能又は効果に記載される血清 AFP 値については、ベースライン時の血清 AFP 値として本剤の初回投与時における患者選択の際にのみ用いられる基準であることをより明確にするために設定した。

5.13 臨床試験での対象患者の患者背景等について、適正に情報提供を行う必要があることから設定した。

3. 用法及び用量

（1） 用法及び用量の解説

〈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 8 mg/kg（体重）をおよそ 60 分かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈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。初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合、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。初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。なお、患者の状態により適宜減量する。

*EGFR*遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合、エルロチニブ塩酸塩又はゲフィチニブとの併用において、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 10 mg/kg（体重）をおよそ 60 分かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。なお、患者の状態により適宜減量する。

（解説）

本剤の必要量を計算し、必要量を注射筒で抜き取り、点滴静注用容器にて日局生理食塩液と混和して全量 250 mL として用いる。本剤の投与にあたっては、蛋白質透過型のフィルター（0.2 又は 0.22 ミクロン）を使用し、他の薬剤と同じラインを使用しないこと。なお、本剤投与終了後は、使用したラインを日局生理食塩液にてフラッシュすること。（「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照）

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

臨床推奨用法及び用量の決定の経緯

外国第 I 相臨床試験(JVBM 試験)において、ラムシルマブの用量範囲(2、4、6、8、10、13、16 mg/kg)を検討したところ、ラムシルマブを週 1 回投与する際の最大耐量(maximum tolerated dose:MTD)は 13 mg/kg であった。全用量群で抗腫瘍効果が見られ、2～8 mg/kg の用量範囲でラムシルマブの薬物動態は見かけの非線形を示した。一方、ラムシルマブ 8 mg/kg 以上の用量範囲では線形を示したことから VEGFR-2 を介する消失経路が飽和することが示唆された。また外国第 I 相臨床試験(JVBN 試験)では、2 週間に 1 回投与(6、8、10 mg/kg)及び 3 週間に 1 回投与(15、20 mg/kg)の用法及び用量を評価した。いずれの用法及び用量でも MTD は認められず、忍容性は良好であり、複数の用量群で抗腫瘍活性が認められた。これらの結果を踏まえ、第 II 相及び第 III 相臨床試験では、8 mg/kg の 2 週間に 1 回投与及び 10 mg/kg の 3 週間に 1 回投与の 2 種類の用法及び用量が検討された。

国際共同第 Ib/III 相試験[RELAY(JVCY)試験]では、試験立案時点で得られているラムシルマブの臨床試験データ及び薬物動態シミュレーションの結果を総合的に勘案し、非小細胞肺癌患者の二次治療としてのラムシルマブの承認用法及び用量(10mg/kg の 3 週間に 1 回投与)より高い曝露量が得られる用法及び用量を選ぶことで、安全性を維持したうえで有効性をさらに高められる可能性が示唆されたことから、10mg/kg の 2 週間に 1 回投与を採用した。

投与時間設定の経緯

これまでの臨床試験においてラムシルマブの投与時間は、およそ 60 分かけて点滴静注にて実施されている。また、これまでに実施された臨床試験データに基づき構築した母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーションより、ラムシルマブを 30 分及び 60 分で静脈内投与したときの薬物動態プロファイルを検討した結果、ラムシルマブの薬物動態プロファイルは 30 分及び 60 分の投与時間で大きく変化しないことが示されたことから、投与時間を 60 分から 30 分に短縮したとしても有効性や安全性は大きく異ならないと考えられた。(「VII. 11. その他」の項参照)

また、これまでに実施された臨床試験データを用いて、ラムシルマブの投与速度と即時型 infusion reaction の発現割合の関連を検討した結果、初回の即時型 infusion reaction の発現割合の分布は、初回投与時が最も高く、投与 2 回目以降の発現割合は 1 回目よりも低かった。さらに、これまでに認められた投与速度の範囲内で、即時型 infusion reaction 発現割合と投与速度に関連がないことが示された。(「V. 5. (7) その他」の項参照) したがって、初回投与時に infusion reaction を起こさなかった患者において、2 回目以降の投与時間を 60 分から 30 分に短縮することによる即時型 infusion reaction 発現割合に臨床的に重要な変化がある可能性は低いと考えられた。

◇治癒切除不能な進行・再発の胃癌

胃癌を対象としたラムシルマブの単独投与による外国第 III 相無作為化比較試験（REGARD 試験）では、ラムシルマブ 8 mg/kg の 2 週間に 1 回投与の忍容性は良好であり、臨床的に有効であることが確認された。

また、国際共同第 III 相無作為化比較試験（RAINBOW 試験）においても、ラムシルマブ 8 mg/kg の 2 週間に 1 回投与とパクリタキセルの併用投与による安全性及び有効性が示され、併用による予測不能な毒性は認められなかった。

日本人における推奨用法及び用量の設定

日本人固形癌患者を対象とした第 I 相臨床試験（JVBI 試験）において、ラムシルマブを 2 週間に 1 回（6、8 mg/kg）又は 3 週間に 1 回（10 mg/kg）投与したとき、忍容性は良好であった。DLT、死亡又は有害事象による治験薬の投与中止は認められなかった。

パクリタキセルとの併用の第 Ib 相臨床試験（JVBW 試験）では、ラムシルマブ 8 mg/kg を 2 週間に 1 回投与した結果、日本人の進行胃癌を有する患者においても、DLT は認められず、忍容性も良好であった。

RAINBOW 試験では、日本人集団で得られた安全性及び有効性の結果は、全集団の結果と類似しており、日本人患者に対して、用量を調整する必要はなく、日本人とその他の人種で、推奨用量は同じであると考えられた。

◇治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第 III 相無作為化比較試験（RAISE 試験）では、ラムシルマブ 8 mg/kg の 2 週間に 1 回投与と FOLFIRI の併用投与による有効性が示された。安全性プロファイルは、胃癌患者にラムシルマブ（単独投与又はパクリタキセルとの併用投与）を投与した際と同様であり、FOLFIRI 単独投与時とも類似し、許容可能な忍容性を示した。

日本人における推奨用法及び用量の設定

FOLFIRI との併用の第 Ib 相臨床試験（JVBY 試験）では、ラムシルマブ 8 mg/kg を 2 週間に 1 回投与した結果、日本人の転移性結腸・直腸癌を有する患者において、以降の臨床試験で検討を進めることを許容できる良好な忍容性が認められた。

RAISE 試験では、日本人集団の無増悪生存期間の延長が全集団と同程度であったことなどを総合的に勘案すると、日本人集団でも全集団と同様にラムシルマブの有効性が期待できることが示唆され、安全性は日本人集団と全集団でおおむね同様であった。

◇切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

非小細胞肺癌を対象とした外国第 III 相無作為化比較試験（REVEL 試験）及び国内第 II 相無作為化比較試験（JVCG 試験）では、ラムシルマブとドセタキセルを併用する計画であったことから、ドセタキセルの投与スケジュールを考慮して、ラムシルマブ 10 mg/kg を 3 週間に 1 回投与と設定した。

REVEL 試験において、ラムシルマブ 10 mg/kg の 3 週間に 1 回投与とドセタキセルの併用投与により、良好なベネフィット・リスクプロファイルが示された。

また、化学療法歴のない *EGFR*遺伝子変異陽性の進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第 Ib/III 相試験（RELAY 試験）では、非小細胞肺癌患者の二次治療としてのラムシルマブの承認用法及び用量（10 mg/kg の 3 週間に 1 回投与）より高い曝露量が得られる用法及び用量を選ぶことで、安全性を維持したうえで有効性をさらに高められる可能性が示唆されたことから、10 mg/kg の 2 週間に 1 回投与と設定した。

RELAY 試験において、ラムシルマブ 10 mg/kg の 2 週間に 1 回投与とエルロチニブの併用投与、及びラムシルマブ 10 mg/kg の 2 週間に 1 回投与とゲフィチニブの併用投与により、忍容性が確認された。

<u>日本人における推奨用法及び用量の設定</u>

日本人の非小細胞肺癌患者を対象とした JVCG 試験の主要評価項目である無増悪生存期間は、ドセタキセルの用量が異なるものの（外国 75 mg/m^2、国内 60 mg/m^2）REVEL 試験と同様の結果であり、ラムシルマブの安全性プロファイルもおおむね一致していたことから、日本人患者に対する推奨用法及び用量は、米国及び欧州と同じとすることが妥当であると考えられた。

また、RELAY 試験において、日本人集団で全体集団と同様の有効性が期待できると考えられ、日本人集団で新たに確認された安全性上の懸念は認められなかった。

また、母集団薬物動態解析の結果から、年齢、性別又は人種を含む複数の要因に基づいた用量調整は不要と判断した。

◇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

肝細胞癌患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（REACH-2 試験）でのラムシルマブの用法及び用量は、ラムシルマブの非臨床及び臨床試験データの総合評価から、胃癌での既承認用法及び用量である 8 mg/kg の 2 週間に 1 回単独投与を選択した。

REACH-2 試験において、ラムシルマブの 8 mg/kg の 2 週間に 1 回単独投与により、良好なベネフィット・リスクプロファイルが示された。

<u>日本人における推奨用法及び用量の設定</u>

REACH-2 試験では、日本人集団においても、ラムシルマブ投与による全生存期間の延長が認められ、特筆すべき安全性上の懸念は認められなかった。

また、母集団薬物動態解析の結果から、年齢、性別、人種、腎機能障害又は肝機能障害を含む複数の要因において、用量調整は不要と判断した。

注）上記は本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量と異なる内容を含む。（「V. 1. 効能又は効果」、「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

4. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤投与時にあらわれる infusion reaction を軽減させるため、本剤の投与前に抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）の前投与を考慮すること。グレード注 1)1 又は 2 の infusion reaction があらわれた場合には、次回投与から必ず抗ヒスタミン剤を前投与し、その後もグレード注 1)1 又は 2 の infusion reaction があらわれる場合には、抗ヒスタミン剤に加え、解熱鎮痛剤（アセトアミノフェン等）及び副腎皮質ホルモン剤（デキサメタゾン等）を前投与すること。[8.1、11.1.2 参照]

7.2 グレード注 1)3 又は 4 の infusion reaction があらわれた場合には、本剤の投与を直ちに中止し、再投与しないこと。グレード注 1)1 又は 2 の infusion reaction があらわれた場合には、投与速度を 50%減速し、その後の全ての投与においても減速した投与速度で投与すること。[8.1、11.1.2 参照]

7.3 高血圧又は蛋白尿があらわれた場合には、以下の基準を参考に本剤を休薬、減量又は投与を中止すること。[8.2、8.3、9.1.2、11.1.10 参照]

副作用		処置
高血圧	症候性のグレード注1)2、又はグレード注1)3以上	降圧剤による治療を行い、血圧がコントロールできるようになるまで休薬する。 降圧剤による治療を行ってもコントロールできない場合には、投与を中止する。
蛋白尿	1日尿蛋白量2 g以上注2)	初回発現時：1日尿蛋白量2 g未満注2)に低下するまで休薬し、再開する場合には以下のように減量する。 ・本剤初回投与量が8 mg/kgの場合は、6 mg/kgに減量する。 ・本剤初回投与量が10 mg/kgの場合は、8 mg/kgに減量する。
		2回目以降の発現時：1日尿蛋白量2 g未満注2)に低下するまで休薬し、再開する場合には以下のように減量する。 ・本剤初回投与量が8 mg/kgの場合は、5 mg/kgに減量する。 ・本剤初回投与量が10 mg/kgの場合は、6 mg/kgに減量する。
	1日尿蛋白量3 g以上注2)、又はネフローゼ症候群を発現	投与を中止する。

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

7.4 本剤とパクリタキセル以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

7.5 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤は、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。[17.1.3 参照]

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

7.6 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤は、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。なお、ゲフィチニブと併用する場合は、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。[17.1.4-17.1.6 参照]

〈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〉

7.7 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

注 1) 有害事象共通用語規準（ver. 4.0）
注 2) 24 時間蓄尿を用いた全尿検査が望ましいが、実施困難な場合には尿中の蛋白/クレアチニン比を測定する。

（解説）

〈効能共通〉

7.1、7.2、7.3 臨床試験の実施計画、企業中核データシート［Company Core Data Sheet（CCDS）］及び米国の添付文書の記載を参考に設定した。

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

7.4 治癒切除不能な進行・再発の胃癌の場合、RAINBOW 試験において、本剤とパクリタキセル併用による有効性及び安全性は認められたが、パクリタキセル以外の抗悪性腫瘍剤との併用による有効性及び安全性は確立していないこと、患者の安全性及び本剤の適正使用の観点から設定した。

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

7.5 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤を適切に選択するために設定した。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

7.6 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤を適切に選択するために設定した。

〈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〉

7.7 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法について、十分な有効性及び安全性データは得られていないことから設定した。

5. 臨床成績

（1）臨床データパッケージ

◎：評価資料　○：参考資料

◇治癒切除不能な進行・再発の胃癌承認時

試験名	phase	対象 （日本人/外国人）	被験者数[a]	評価/ 参考	概要/投与方法
JVBI	第I相 （国内）	進行固形癌 （日本人）	15例	◎	用量漸増試験 ・ラムシルマブ6又は8 mg/kgを2週間に1 回投与 ・ラムシルマブ10 mg/kgを3週間に1回投与
JVBW	第Ib相 （国内）	進行胃又は胃食道接合部の腺癌 （日本人）	6例	◎	パクリタキセル併用投与における安全性、忍容性の検討 ラムシルマブ8 mg/kgを2週間に1回投与+パクリタキセル
JVBM	第I相 （外国）	進行固形癌 （外国人）	37例	◎	用量漸増試験 ラムシルマブ2～16 mg/kgを1週間に1 回で4週間投与
JVBN	第I相 （外国）	進行固形癌 （外国人）	25例	◎	用量漸増試験 ・ラムシルマブ6～10 mg/kgを2週間に1 回で4週間投与 ・ラムシルマブ15又は20 mg/kgを3週間に1回で6週間投与
JVCL	第II相 （国内）	転移性又は局所再発の胃又は胃食道接合部の腺癌 （日本人）	6例 （薬物動態解析対象）	◎[b]	日本人患者における薬物動態の検討 ラムシルマブ8 mg/kgを2週間に1回投与
JVBK	第II相 （外国）	進行固形癌 （外国人）	66例	◎	QTc延長に及ぼす影響の検討 ラムシルマブ10 mg/kgを3週間に1回で9週間以上投与
JVBE （RAINBOW試験）	第III相 （国際共同）	進行胃又は胃食道接合部の腺癌 （日本人/外国人）	656例 （うち日本人139例）	◎	パクリタキセル併用投与におけるラムシルマブとプラセボとの比較試験 ・ラムシルマブ8 mg/kgを2週間に1回投与+パクリタキセル ・プラセボを2週間に1回投与+パクリタキセル
JVBD （REGARD試験）	第III相 （外国）	進行胃又は胃食道接合部の腺癌 （外国人）	351例	◎	ラムシルマブ単独投与とプラセボとの比較試験 ・ラムシルマブ8 mg/kgを2週間に1回投与 ・プラセボを2週間に1回投与
JVBX	第Ib相 （国内）	局所進行又は転移性乳癌 （日本人）	7例	○	ドセタキセル併用投与における安全性、忍容性の検討 ラムシルマブ10 mg/kgを3週間に1回投与+ドセタキセル
JVBY	第Ib相 （国内）	転移性結腸・直腸癌 （日本人）	6例	○	FOLFIRI（イリノテカン+レボホリナート+5-FU）併用投与における安全性、忍容性の検討 ラムシルマブ8 mg/kgを2週間に1回投与+FOLFIRI
JVBJ	第II相 （外国）	非小細胞肺癌 （外国人）	40例	○	パクリタキセル+カルボプラチン併用投与における有効性の検討 ラムシルマブ10 mg/kg+パクリタキセル+カルボプラチンを3週間に1回投与

試験名	phase	対象 （日本人/外国人）	被験者数[a]	評価/ 参考	概要/投与方法
JVCA	第II相 （外国）	進行悪性固形癌 （外国人）	パートA：24例 パートB：16例	○	パクリタキセル併用投与又はラムシルマブ、パクリタキセル単独投与における薬物動態の検討 ＜パートA＞ ・第1サイクル：1サイクル2週間として、パクリタキセルを1回単独投与 ・第2サイクル以降：1サイクル4週間として、ラムシルマブ8 mg/kgを2週間に1回+パクリタキセルをDay 1、8、15に投与 ＜パートB＞ ・第1サイクル：1サイクル3週間として、ラムシルマブ8 mg/kgを1回単独投与 ・第2サイクル以降：1サイクル4週間として、ラムシルマブ8 mg/kgを2週間に1回+パクリタキセルをDay 1、8、15に投与
JVCC	第II相 （外国）	進行悪性固形癌 （外国人）	22例	○	ドセタキセル併用投与における薬物動態の検討 ・第1サイクル：1サイクル3週間として、ドセタキセルを1回単独投与 ・第2サイクル以降：1サイクル3週間として、ラムシルマブ10 mg/kg+ドセタキセルを3 週間に1回投与
JVBO	第II相 （外国）	転移性悪性黒色腫 （外国人）	102例 （A群：52例、B群：50例）	○	ダカルバジン併用投与とラムシルマブ単独投与の比較試験 ・A群（併用投与）：ラムシルマブ10 mg/kgを3週間に1回投与+ダカルバジン ・B群（単独投与）：ラムシルマブ10 mg/kgを3週間に1回投与
JVBP	第II相 （外国）	転移性腎細胞癌 （外国人）	39例	○	ラムシルマブ単独投与の有効性の検討 ラムシルマブ8 mg/kgを2週間に1回投与
JVBQ	第II相 （外国）	切除不能な肝細胞癌 （外国人）	42例	○	ラムシルマブ単独投与の有効性の検討 ラムシルマブ8 mg/kgを2週間に1回投与
JVBR	第II相 （外国）	難治性又は再発性の上皮性卵巣癌、卵管癌、原発性腹膜癌 （外国人）	60例	○	ラムシルマブ単独投与の有効性の検討 ラムシルマブ8 mg/kgを2週間に1回投与
JVBS	第II相 （外国）	前立腺癌 （外国人）	132例 （A群：66例、B群：66例）	○	ミトキサントロン+Prednisone併用投与におけるCixutumumabとラムシルマブの比較試験 ・A群：1サイクル3週間として、Cixutumumab+ミトキサントロン+Prednisoneを投与 ・B群：1サイクル3週間として、ラムシルマブ6 mg/kgを1週間に1回+ミトキサントロン+Prednisoneを投与
JVBH	第II相 （外国）	転移性結腸・直腸癌 （外国人）	48例	○	mFOLFOX-6（オキサリプラチン+ホリナート+5-FU）併用投与における有効性の検討

試験名	phase	対象 （日本人/外国人）	被験者数[a]	評価/ 参考	概要/投与方法
JVBH （続き）					ラムシルマブ8 mg/kgを2週間に1回 +mFOLFOX-6を投与
JVBC （ROSE試験）	第Ⅲ相 （外国）	局所再発性又は転移性の乳癌 （外国人）	1134例	○	ドセタキセル併用投与におけるラムシルマブとプラセボの比較試験 ・ラムシルマブ10 mg/kg+ドセタキセルを3 週間に1回投与 ・プラセボ+ドセタキセルを3週間に1回投与

a. 治験薬が投与された被験者数、b. 薬物動態のみ評価対象

注）上記は本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量と異なる内容を含む。（「V. 1. 効能又は効果」、「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

◇治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌承認時

試験名	phase	対象 （日本人/外国人）	被験者数[a]	評価/ 参考	概要/投与方法
JVBY	第Ib相 （国内）	転移性結腸・直腸癌 （日本人）	6例	◎	FOLFIRI（イリノテカン+レボホリナート+5-FU）併用投与における安全性、忍容性の検討 ラムシルマブ8 mg/kgを2週間に1回投与+FOLFIRI
JVBB （RAISE試験）	第III相 （国際共同）	転移性結腸・直腸癌 （日本人/外国人）	1057例 （うち日本人136例）	◎	FOLFIRI（イリノテカン+ホリナート+5-FU）併用投与におけるラムシルマブとプラセボの比較試験 ・ラムシルマブ8 mg/kgを2週間に1回投与+FOLFIRI ・プラセボを2週間に1回投与+FOLFIRI
JVCB	第II相 （外国）	進行悪性固形癌 （外国人）	29例	○	FOLFIRI（イリノテカン+ホリナート/レボホリナート+5-FU）併用投与における薬物動態の検討 ・第1サイクル：1サイクル2週間として、FOLFIRI単独投与 ・第2サイクル以降：1サイクル2週間として、ラムシルマブ8 mg/kg+FOLFIRIを投与
JVBH	第II相 （外国）	転移性結腸・直腸癌 （外国人）	48例	○	mFOLFOX-6（オキサリプラチン+ホリナート+5-FU）併用投与における有効性の検討 ラムシルマブ8 mg/kgを2週間に1回+mFOLFOX-6を投与
JCDB	第II相 （外国）	転移性結腸・直腸癌 （外国人）	153例	○	mFOLFOX-6（オキサリプラチン+ホリナート+5-FU）単独投与、mFOLFOX-6とラムシルマブ併用投与、mFOLFOX-6とicrucumab併用投与の比較試験 ・A群：mFOLFOX-6を2週間に1回投与 ・B群：ラムシルマブ 8 mg/kg+mFOLFOX-6を2週間に1回投与 ・C群：Icrucumab+mFOLFOX-6を2週間に1回投与
JVBF （REACH試験）	第III相 （国際共同）	肝細胞癌 （日本人/外国人）	Child-PughA：553例 Child-PughB：77例 （うち日本人 Child-PughA：91例 Child-PughB：17例）	○	ラムシルマブ単独投与とプラセボの比較試験 ・ラムシルマブ 8 mg/kg を 2 週間に 1 回投与 ・プラセボを2週間に1回投与

a. 治験薬が投与された被験者数

注 1）イリノテカンの用量は、イリノテカン塩酸塩水和物として 180 mg/m^2、ホリナートの用量は 400 mg/m^2 及びレボホリナートの用量は 200 mg/m^2 を用いた。

注 2）上記は本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量と異なる内容を含む。（「V. 1. 効能又は効果」、「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

◇切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌承認時

試験名	phase	対象 （日本人/外国人）	被験者数[a]	評価/ 参考	概要/投与方法
JVBX	第Ib相 （国内）	局所進行又は転移性乳癌 （日本人）	7例	◎	ドセタキセル併用投与における安全性、忍容性の検討 ラムシルマブ10 mg/kgを3週間に1回投与+ドセタキセル
JVCG	第II相 （国内）	進行・再発非小細胞肺癌 （日本人）	192例	◎	ドセタキセル併用投与におけるラムシルマブとプラセボとの比較試験 ・ラムシルマブ10 mg/kgを3週間に1回投与+ドセタキセル ・プラセボを3週間に1回投与+ドセタキセル
JVBA （REVEL試験）	第III相 （外国）	進行・再発非小細胞肺癌 （外国人）	1245例	◎	ドセタキセル併用投与におけるラムシルマブとプラセボとの比較試験 ・ラムシルマブ10 mg/kgを3週間に1回投与+ドセタキセル ・プラセボを3週間に1回投与+ドセタキセル
JVCC	第II相 （外国）	進行悪性固形癌 （外国人）	22例	○	ドセタキセル併用投与における薬物動態の検討 ・第 1 サイクル：1 サイクル 3 週間として、ドセタキセルを 1 回単独投与 ・第2サイクル以降：1サイクル3週間として、ラムシルマブ10 mg/kg+ドセタキセルを3 週間に1回投与
JVBJ	第II相 （外国）	非小細胞肺癌 （外国人：未治療患者）	40例	○	パクリタキセル+カルボプラチン併用投与における有効性の検討 ラムシルマブ10 mg/kg+パクリタキセル+カルボプラチンを3週間に1回投与
JVBL	第II相 （外国）	非小細胞肺癌 （扁平上皮癌以外） （外国人：未治療患者）	136例 （A群：69例、B群：67例）	○	プラチナ製剤+ペメトレキセド併用投与とプラチナ製剤+ペメトレキセド+ラムシルマブ併用投与の比較試験 ・A群：カルボプラチン又はシスプラチン+ペメトレキセドを3週間に1回投与 ・B群：ラムシルマブ10 mg/kg+カルボプラチン又はシスプラチン+ペメトレキセドを3週間に1回投与
JGDE	第II相 （外国）	再発多形性膠芽腫 （外国人）	40例	○	ラムシルマブ単独投与の有効性の検討 ラムシルマブ8 mg/kgを2週間に1回投与
JVBC （ROSE試験）	第III相 （外国）	局所再発性又は転移性の乳癌 （外国人）	1134例	○	ドセタキセル併用投与におけるラムシルマブとプラセボの比較試験 ・ラムシルマブ 10 mg/kg+ドセタキセルを 3 週間に 1 回投与 ・プラセボ+ドセタキセルを3週間に1回投与
JVBE （RAINBOW試験）	第III相 （国際共同）	進行胃又は胃食道接合部の腺癌 （日本人/外国人）	656例 （うち日本人139例）	○	パクリタキセル併用投与におけるラムシルマブとプラセボとの比較試験 ・ラムシルマブ8 mg/kgを2週間に1回投与+パクリタキセル ・プラセボを2週間に1回投与+パクリタキセル

a. 治験薬が投与された被験者数

注）上記は本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量と異なる内容を含む。（「V. 1. 効能又は効果」、「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

◇切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌における用法及び用量の承認事項一部変更時

試験名	phase	対象 （日本人/外国人）	被験者数[a]	評価/ 参考	概要/投与方法
JVCY （RELAY試験）	第Ib/III相 （国際共同）	化学療法歴のない*EGFR*遺伝子変異陽性の進行・再発の非小細胞肺癌 （日本人/外国人）	パートA：14例 パートB：446例 （うち日本人210例） パートC（Period 1）：82例 （うち日本人68例）	◎	＜パートA＞ エルロチニブ併用投与における安全性、忍容性の検討 ラムシルマブ10 mg/kgを2週間に1回投与+エルロチニブ ＜パートB＞ エルロチニブ併用投与におけるラムシルマブとプラセボの比較試験 ・ラムシルマブ10 mg/kgを2週間に1回投与+エルロチニブ ・プラセボを2週間に1回投与+エルロチニブ ＜パートC（Period 1）＞ ゲフィチニブ併用投与における有効性、安全性の検討 ラムシルマブ10 mg/kg を2週間に1回投与+ゲフィチニブ
JVDL	第I相 （外国）	EGFR-TKI 療法による一次治療後に増悪が認められた、*EGFR* T790M変異陽性の進行非小細胞肺癌 （外国人）	25例	○	オシメルチニブ併用投与における安全性、忍容性の検討 ラムシルマブ10 mg/kgを2週間に1回投与+オシメルチニブ

a. 治験薬が投与された被験者数

注）上記は本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量と異なる内容を含む。（「V. 1. 効能又は効果」、「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

◇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承認時

試験名	phase	対象 （日本人/外国人）	被験者数[a]	評価/ 参考	概要/投与方法
JVDE （REACH-2 試験）	第Ⅲ相 （国際共同）	AFP高値（AFP 400 ng/mL以上） を示す切除不能な 肝細胞癌 （日本人/外国人）	292例 （うち日本人 59例）	◎	ラムシルマブ単独投与とプラセボの比較試験 ・ラムシルマブ8 mg/kgを2週間に1回投与+BSC ・プラセボを2週間に1回投与+BSC
JVBF （REACH試験）	第Ⅲ相 （国際共同）	切除不能な肝細胞癌 （日本人/外国人）	Child-Pugh A：553例 Child-Pugh B：77例 （うち日本人 Child-Pugh A：91例、 Child-Pugh B：17例）	◎	ラムシルマブ単独投与とプラセボの比較試験 ・ラムシルマブ8 mg/kgを2週間に1回投与+BSC ・プラセボを2週間に1回投与+BSC
JVCQ	第Ib相 （外国）	進行肝細胞癌 （外国人）	8例	○	FOLFOX4（オキサリプラチン+フォリン酸+5-FU）併用投与における安全性、忍容性の検討 ラムシルマブ8 mg/kg+FOLFOX4を2週間に1 回投与
JVBQ	第Ⅱ相 （外国）	切除不能な肝細胞癌 （外国人）	42例	○	ラムシルマブ単独投与の有効性の検討 ラムシルマブ8 mg/kgを2週間に1回投与

a. 治験薬が投与された被験者数

注）上記は本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量と異なる内容を含む。（「V. 1. 効能又は効果」、「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

（2）臨床薬理試験

1）忍容性試験

① 国内第Ⅰ相臨床試験（JVBI 試験）[3)]

固形癌に対するラムシルマブの第Ⅰ相臨床試験

試験デザイン	非盲検、単群、用量漸増
対象	標準治療が無効又は適切な治療法がない進行固形癌患者 15 例（日本人）
投与方法	［投与量及び投与方法］ 患者を 3 コホートに割付け、用量漸増によりそれぞれラムシルマブ 6 及び 8 mg/kg は 2 週間に 1 回、10 mg/kg は 3 週間に 1 回、約 60 分かけて静脈内投与した。 1 サイクル 6 週間とし、用量漸増前に安全性を確認した後、次コホートに移行した。 ［前投与］ ラムシルマブ投与前の前投薬は必須としなかった。 ［投与期間］ 原疾患の増悪が認められるまで投与を継続した。
結果	・本試験の用量及び投与スケジュールで、ラムシルマブの忍容性は良好であり、DLT の発現、死亡及び有害事象による投与中止はなかった。 ・すべての被験者に 1 件以上の有害事象が発現し、全サイクルで多く見られた（発現割合 25%以上）ラムシルマブとの因果関係を否定できない有害事象（治験担当医師判断に基づく）は、頭痛 10 例（66.7%）、高血圧及び発熱各 6 例（40.0%）、AST 増加 5 例（33.3%）、下痢、疲労、ALT 増加及びざ瘡各 4 例（26.7%）であり、いずれもグレード 1 又は 2 であった。 ・ラムシルマブとの因果関係を否定できないグレード 3 かつ重篤な有害事象は 1 例（失神）であり、試験中止後 30 日を過ぎて発現し、入院となった。

注）上記は本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量と異なる内容を含む。（「V. 1. 効能又は効果」、「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

② 外国第Ⅰ相臨床試験（JVBM 試験）[4)]

標準治療が無効な進行固形癌患者を対象としたラムシルマブの 1 週間に 1 回投与による第Ⅰ相試験

試験デザイン	非盲検、用量漸増
対象	標準治療が無効又は適切な治療法がない進行固形癌患者 37 例（外国人）
投与方法	［投与量及び投与方法］ 患者を 7 コホートに割付け、用量漸増によりそれぞれラムシルマブ 2、4、6、8、10、13 又は 16 mg/kg を 1 週間に 1 回、約 60 分かけて静脈内投与した。 ［前投与］ ラムシルマブの初回投与前は前投薬を実施しないこととした。 ［投与期間］ 6 週間（4 週間の投与期及び 2 週間の観察期）、もしくは原疾患の増悪が認められるまで投与を継続した。
結果	・2 mg/kg 投与の 1 例が 3 回目投与の 21 日後に、原疾患の増悪により死亡した。 ・第 1 サイクルで 2 例に DLT が認められ（10 mg/kg の 4 回目投与後にグレード 3 の高血圧、16 mg/kg の 3 回目投与後にグレード 3 の深部静脈血栓症）、いずれも消失したが、別の 16 mg/kg 投与例でグレード 3 の高血圧が発現していることから、ラムシルマブの 1 週間に 1 回投与における MTD は 13 mg/kg と判断された。 ・安全性解析対象 37 例中全例で有害事象が認められた。 ・ラムシルマブとの因果関係を否定できない有害事象（治験担当医師判断に基づく）は 32 例（86.5%）で、そのうち 6 例 8 件［高血圧 2 件、嘔吐、食欲不振、頭痛、蛋白尿、胸膜痛及び深部静脈血栓症各 1 件］が重篤な事象であった。発現割合が高かった有害事象は、頭痛 17 例（45.9%）、疲労 13 例（35.1%）、蛋白尿 10 例（27.0%）、高血圧 9 例（24.3%）であった。

注）上記は本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量と異なる内容を含む。（「V. 1. 効能又は効果」、「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

③ 外国第Ⅰ相臨床試験（JVBN 試験）[5)]

標準治療が無効な進行固形癌患者を対象としたラムシルマブの 2 週間に 1 回投与による第Ⅰ相試験

試験デザイン	非盲検、用量漸増
対象	標準治療が無効又は適切な治療法がない進行固形癌患者 25 例（外国人）
投与方法	［投与量及び投与方法］ 患者を以下の各コホートに割付け、用量漸増によりそれぞれ投与した。 ＜コホート 1～3＞ ラムシルマブ 6、8 又は 10 mg/kg を 2 週間に 1 回、約 60 分かけて静脈内投与した。 ＜コホート 4 及び 5＞ ラムシルマブ 15 又は 20 mg/kg を 3 週間に 1 回、約 60 分かけて静脈内投与した。 ［前投与］ ラムシルマブの初回投与前は前投薬を実施しないこととした。 ［投与期間］ ＜コホート 1～3＞ 8 週間（2 週間の薬物動態サンプリング期、4 週間の投与期、2 週間の観察期）、もしくは原疾患の増悪が認められるまで投与を継続した。 ＜コホート 4 及び 5＞ 6 週間、もしくは原疾患の増悪が認められるまで投与を継続した。
結果	・忍容性は良好で、DLT は発現しなかったため、MTD は得られなかった。 ・ラムシルマブとの因果関係を否定できない有害事象（治験担当医師判断に基づく）は 18 例（72.0%）に発現し、そのうち発現割合が高かった有害事象は、蛋白尿及び高血圧各 6 例（24.0%）、下痢、疲労及び頭痛各 4 例（16.0%）、嘔吐及び末梢性浮腫各 3 例（12.0%）であった。 ・ラムシルマブとの因果関係を否定できない重篤な有害事象は 3 例（12.0%）に発現し、心房粗動、出血性十二指腸潰瘍、気胸の各 1 例（4.0%）であった。

注）上記は本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量と異なる内容を含む。（「V. 1. 効能又は効果」、「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

④ 国内第 Ib 相臨床試験（JVBW 試験）[6)]

進行胃腺癌に対するパクリタキセル+ラムシルマブ併用療法第 Ib 相臨床試験

試験デザイン	非盲検、単群
対象	進行胃又は胃食道接合部の腺癌患者で、標準治療であるフッ化ピリミジン系薬剤、プラチナ製剤又は両剤の併用による治療が無効であった患者 6 例（日本人）
投与方法	［投与量及び投与方法］ ＜ラムシルマブ＞ 8 mg/kg を各サイクル（1 サイクル 28 日）の Day 1 及び 15 に約 60 分かけて静脈内投与した。 ＜パクリタキセル＞ 80 mg/m^2 を各サイクル（1 サイクル 28 日）の Day 1、8 及び 15 に、約 60 分かけて静脈内投与した。（ラムシルマブの投与終了後 1 時間に、パクリタキセルの投与を開始した。） ［前投与］ ラムシルマブの投与前は前投薬を推奨したが、必須とはしなかった。パクリタキセルの投与前は、パクリタキセルの添付文書及び国内の標準的な方法に従って、前投薬を必須とした。 ［投与期間］ 原疾患の増悪が認められるまで投与を継続した。
結果	・ラムシルマブとパクリタキセルを併用投与したとき、DLT、ラムシルマブとの因果関係を否定できない死亡例は認められず、忍容性は良好であった。 ・すべての被験者に 1 件以上の有害事象が発現し、全サイクルで 2 例以上に発現したラムシルマブとの因果関係を否定できない有害事象（治験担当医師判断に基づく）は、鼻出血 5 例（83.3%）、発疹 4 例（66.7%）、蛋白尿 3 例（50.0%）、貧血、痔出血、悪心、肺炎、食欲減退各 2 例（33.3%）であった。 ・ラムシルマブとの因果関係を否定できないグレード 3 の有害事象は、全サイクルで 2 例（33.3%）に発現し、いずれも肺炎であった。グレード 4 又は 5 のラムシルマブとの因果関係を否定できない有害事象は認められなかった。 ・ラムシルマブとの因果関係を否定できない重篤な有害事象は肺炎 2 例（33.3%）、胃腸出血 1 例（16.7%）であった。

⑤ 国内第 Ib 相臨床試験（JVBY 試験）[7]

転移性結腸・直腸癌に対する FOLFIRI+ラムシルマブ併用療法第 Ib 相臨床試験

試験デザイン	非盲検、単群
対象	ベバシズマブ、オキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系薬剤の併用投与による一次治療中又はその後に増悪した転移性結腸・直腸癌患者 6 例（日本人）
投与方法	［投与量及び投与方法］ ＜ラムシルマブ＞ 8 mg/kg を 2 週間に 1 回、約 60 分かけて静脈内投与した。 ＜FOLFIRI＞ ・イリノテカン（イリノテカン塩酸塩水和物として）180 mg/m^2 を 2 週間に 1 回、90 分かけて静脈内投与した。 ・レボホリナートカルシウム（レボホリナートとして）200 mg/m^2 を 2 週間に 1 回、2 時間かけて静脈内投与した。 ・5-FU 400 mg/m^2 を 2 週間に 1 回、Day 1 に急速静脈内投与した後、5-FU 2400 mg/m^2 を 46～48 時間かけて持続静脈内投与した。 なお、ラムシルマブの投与後に FOLFIRI を投与することとした。 ［前投与］ ラムシルマブの投与前（初回投与前を含む）は前投薬を推奨したが、必須とはしなかった。イリノテカンの投与にあたっては、実施医療機関の指針に従って制吐薬の前投薬を考慮した。 ［投与期間］ 試験中止まで投与を継続した。
結果	・本試験の用量及びスケジュールでラムシルマブと FOLFIRI を併用投与したときの忍容性は良好であり、死亡及びその他重篤な有害事象は報告されなかった。 ・6 例のうち 1 例に DLT が認められた。DLT が認められた被験者には、ラムシルマブとの因果関係を否定できないグレード 2 の蛋白尿、イリノテカン及び 5-FU との因果関係を否定できないグレード 4 の好中球減少症が発現した。蛋白尿及び好中球減少症は DLT 基準に満たなかったが、これらの事象により、あらかじめ定義された期間以降に投与が延期されたため、DLT と判断された。 ・すべての被験者に 1 件以上の有害事象が発現し、2 例以上に発現したラムシルマブとの因果関係を否定できない有害事象（治験担当医師判断に基づく）は、血小板減少症、鼻出血各 3 例（50.0%）、蛋白尿、疲労各 2 例（33.3%）であった。 ・ラムシルマブとの因果関係を否定できないグレード 3 以上の有害事象は、蛋白尿 2 例（33.3%）、貧血、好中球減少症、高血圧、血小板減少症各 1 例（16.7%）であった。グレード 4 又は 5 で、ラムシルマブとの因果関係を否定できない有害事象は認められなかった。 ・ラムシルマブとの因果関係が否定できず、投与中止に至った有害事象は、蛋白尿 2 例（33.3%）であり、いずれも最悪グレードは 3 であった。

⑥ 国内第 Ib 相臨床試験（JVBX 試験）[8)]

局所進行又は転移性乳癌に対するドセタキセル+ラムシルマブ併用療法第 Ib 相臨床試験

試験デザイン	非盲検、単群
対象	局所進行又は転移性乳癌患者 7 例（日本人）
投与方法	［投与量及び投与方法］ ＜ラムシルマブ＞ 10 mg/kg を 3 週間に 1 回、ドセタキセルの投与 1 時間後に約 60 分かけて静脈内投与した。 ＜ドセタキセル＞ 75 mg/m^2 を 3 週間に 1 回、約 60 分かけて静脈内投与した。 ［前投与］ ラムシルマブの投与前は前投薬を推奨したが、必須とはしなかった。ドセタキセルの投与前は、ドセタキセルの添付文書及び国内の標準的な方法に従って、前投薬を必須とした。 ［投与期間］ 原疾患の増悪又は許容できない毒性が認められるまで投与を継続した。
結果	・ラムシルマブとドセタキセルを併用投与したとき、毒性の対処ができる程度に良好な忍容性が認められ、死亡例は認められなかった。 ・DLTは2例に発現し、グレード3の発熱性好中球減少症及びグレード3の歯肉炎が各1例であった。 ・すべての被験者に 1 件以上の有害事象が発現し、全サイクルで 3 例以上に発現した治験薬との因果関係を否定できない有害事象（治験担当医師判断に基づく）は、末梢性浮腫 7 例（100%）、好中球数減少、脱毛症各 6 例（85.7%）、鼻出血、爪の障害各 5 例（71.4%）、発熱性好中球減少症、顔面浮腫、倦怠感、粘膜の炎症、味覚異常各 4 例（57.1%）、末梢性感覚ニューロパチー、蛋白尿、流涙増加、口内炎、食欲不振各 3 例（42.9%）であった。 ・治験薬との因果関係を否定できないグレード 3 の有害事象は、発熱性好中球減少症 3 例（42.9%）、歯肉炎、倦怠感、血小板数減少、白血球数減少、発疹各 1 例（14.3%）、グレード 4 の有害事象は、好中球数減少 6 例（85.7%）、発熱性好中球減少症 1 例（14.3%）であった。 ・治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 3 例（42.9%）、胸水 2 例（28.6%）、心不全、好中球数減少、鼻出血、間質性肺疾患各 1 例（14.3%）であった。 ・治験薬との因果関係を否定できない投与中止に至った有害事象は、顔面浮腫、末梢性浮腫、血小板数減少、間質性肺疾患の各 1 例（14.3%）であった。

注 1）上記は本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量と異なる内容を含む。（「V. 1. 効能又は効果」、「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

注 2）ドセタキセルの非小細胞肺癌における国内承認用法及び用量：通常、成人に 1 日 1 回、ドセタキセルとして 60 mg/m^2（体表面積）を 1 時間以上かけて 3～4 週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。ただし、1 回最高用量は 75 mg/m^2 とする。

⑦ 国際共同第 Ib 相臨床試験［RELAY（JVCY）試験］：パート A[9]

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対するエルロチニブ+ラムシルマブ併用療法第 Ib 相臨床試験

試験デザイン	非盲検、単群
対象	化学療法歴のない *EGFR* 遺伝子変異陽性の進行・再発の非小細胞肺癌患者 14 例（日本人 7 例、外国人 7 例）
投与方法	［投与量及び投与方法］ ＜ラムシルマブ＞ 10 mg/kg を 2 週間に 1 回、14 日サイクルの Day 1 に静脈内投与した。 ＜エルロチニブ＞ 150 mg を 1 日 1 回経口投与した。 ［前投与］ ラムシルマブの投与前に、ヒスタミン H_1 受容体拮抗薬（例：ジフェンヒドラミン 50 mg もしくはその同等薬）による前投薬が必要であり、治験責任医師又は治験分担医師の判断でその他の前投薬も追加できることとした。 エルロチニブの前投与は、添付文書及び各実施医療機関の手順に従って投与を実施することとした。 ［投与期間］ 画像評価又は病状悪化に基づく進行、投与中止を要する毒性、もしくはその他の中止基準に該当するまで投与を継続した。
結果	・ラムシルマブとエルロチニブを併用投与したとき、重篤な有害事象及び治験薬の投与中又は投与中止後 30 日以内の有害事象による死亡は認められなかった。 ・DLTは1例に発現し、グレード3のALT増加であった。 ・すべての被験者に 1 件以上の有害事象が発現し、7 例（50.0%）以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、下痢 13 例（92.9%）、爪囲炎 10 例（71.4%）、ざ瘡様皮膚炎及び皮膚乾燥各 9 例（64.3%）であった。 ・治験薬との因果関係を否定できないグレード 3 以上の有害事象は、高血圧 4 例（28.6%）、下痢、ざ瘡様皮膚炎各 2 例（14.3%）、結膜炎、ALT 増加、AST 増加、発疹、斑状丘疹状皮疹各 1 例（7.1%）であった。 ・すべての治験薬の投与中止に至った有害事象は、間質性肺疾患及び ALT 増加各 1 例（7.1%）であった。

2） QT/QTc 評価試験（JVBK 試験）[10]

進行癌患者を対象としたラムシルマブ投与と補正 QT 間隔（corrected QT interval：QTc）の変化との関連性の評価試験

試験デザイン	非盲検、単群
対象	（固形腫瘍を原発とする）進行癌患者 66 例（外国人）
投与方法	［投与量及び投与方法］ ラムシルマブ 10 mg/kg を 3 週間に 1 回、約 60 分かけて静脈内投与した。 ［前投与］ 第 1 サイクルから第 4 サイクルまでは前投薬を必須とした。 ［投与期間］ 9 週間以上
結果	・心電図を 3 回連続で記録したところ、主要評価項目である第 3 サイクルにおける QTcF（Fridericia 法を用いた補正 QT 間隔）のベースラインからの変化量は、調整済み平均値の両側 90%信頼区間の上限が 10 msec 未満であった。また、ラムシルマブの血清中濃度と QTcF のベースラインからの変化量との間に、弱い負の相関が見られたが、統計学的に有意ではなく、また直線回帰の傾きはほぼ 0 であった。したがって、ラムシルマブは QTc に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。 ・ラムシルマブを投与された 66 例のうち、65 例（98.5%）に有害事象が発現し、そのうち、ラムシルマブとの因果関係を否定できない有害事象（治験担当医師判断に基づく）は 42 例（63.6%）に発現した。発現割合が高かった（発現率 10%以上）ラムシルマブとの因果関係を否定できない有害事象は、頭痛 11 例（16.7%）、悪心 10 例（15.2%）、高血圧及び嘔吐各 7 例（10.6%）であった。 ・ラムシルマブとの因果関係を否定できない重篤な有害事象は 11 例（16.7%）[a] に発現し、深部静脈血栓症は 2 例（3.0%）、腹水、上部消化管出血、注入に伴う反応、肝不全、憩室炎、脱水、代謝性アシドーシス、頭蓋内腫瘍出血、腫瘍壊死、精神状態変化、血尿、呼吸困難、肺塞栓症、呼吸不全、高血圧が各 1 例（1.5%）であった。 a. 同一症例に有害事象が複数発現した場合 1 例として集計 ・治験担当医師によりラムシルマブとの因果関係が否定されなかった死亡例は、2 例（3.0%）に発現し、代謝性アシドーシス、呼吸不全各 1 例（1.5%）であった。

注）上記は本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量と異なる内容を含む。（「V. 1. 効能又は効果」、「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

（3） 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

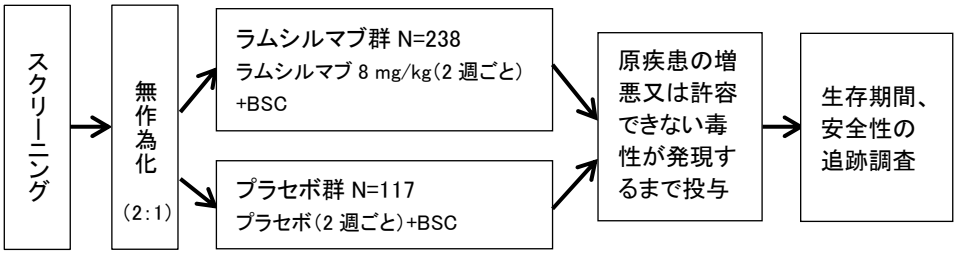
① 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

② 比較試験

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌：外国第 III 相無作為化比較試験［REGARD（JVBD）試験］[11)]〉

一次治療としてのプラチナ製剤又はフッ化ピリミジン系薬剤を含む併用療法において増悪が認められた転移性の胃又は胃食道接合部の腺癌を対象に best supportive care（BSC）との併用におけるラムシルマブとプラセボの比較試験

試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験
主要目的	BSC との併用においてラムシルマブ又はプラセボを投与したときの全生存期間を評価する。
対象	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 ITT（Intent-to-treat）解析対象[a]：355 例（ラムシルマブ群 238 例、プラセボ群 117 例） 安全性解析対象：351 例（ラムシルマブ群 236 例、プラセボ群 115 例） a. 有効性解析対象とした。
投与方法	［投与量及び投与方法］  ラムシルマブ又はプラセボを 2 週間に 1 回約 60 分かけて静脈内投与した。 ［前投与］ ラムシルマブ又はプラセボの投与前は、ヒスタミン H_1 受容体拮抗薬（例：ジフェンヒドラミン塩酸塩 50 mg 相当）等の薬剤による前投薬を推奨し、治験担当医師の判断でその他の前投薬も追加できることとした。 ［投与期間］ 原疾患の増悪又は許容できない毒性が発現するまで投与を継続した。
評価項目	＜有効性＞ 主要評価項目：全生存期間 副次的評価項目：無増悪生存期間（12 週無増悪生存率を含む）、奏効率及び病勢コントロール率 ＜安全性＞ 有害事象、理学的所見、臨床検査値　等
主な選択基準	(1) 同意取得時の Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS）が 0 又は 1 の患者

主な選択基準 （　続　き　）	(2)　転移性又は局所再発性で切除不能な、組織診又は細胞診で胃癌（胃腺癌又は胃食道接合部腺癌）と診断された患者（下部食道腺癌の患者は原発腫瘍が食道胃接合部に到達していれば適格） (3)　以下に規定する十分な肝機能を有する患者 ・総ビリルビン 1.5 mg/dL（25.65 μmol/L）以下 ・AST 及び ALT が実施医療機関の ULN の 3.0 倍以下（肝転移がある場合は ULN の 5.0 倍以下） (4)　血清クレアチニンが ULN の 1.5 倍以下、又はクレアチニン・クリアランス（24 時間の蓄尿で測定した数値）が 40 mL/分以上であり、十分な腎機能を有する患者 (5)　尿試験紙又は通常の尿検査で尿蛋白が 1+以下の患者（尿試験紙又は通常の尿検査で 2+以上の場合は、24 時間の蓄尿を行い、尿蛋白が 1000 mg 未満であれば参加可能） (6)　以下の基準を満たし、十分な血液機能を有する患者 ・好中球絶対数が 1.0×10^9/L 以上 ・ヘモグロビンが 9.0 g/dL（5.58 mmol/L）以上 ・血小板数が 100×10^9/L 以上 (7)　INR が 1.5 以下、PTT が ULN+5 秒以下であり、十分な凝固機能を有する患者（抗凝固療法を受けていない場合）　等
主な除外基準	(1)　無作為割付前 28 日以内に大手術を受けた、又は無作為割付前 7 日以内に皮下静脈アクセス器具の留置を受けた患者 (2)　本試験への参加期間中に大手術の待機中、又は予定が組まれている患者 (3)　アスピリン、NSAID（イブプロフェン、ナプロキセン等）、ジピリダモール、クロピドグレル、又は類似の薬剤等による長期の抗血小板療法を受けている患者（325 mg/日までのアスピリン 1 日 1 回投与は可能） (4)　無作為割付前 3 ヵ月以内にグレード 3 又は 4 の消化管出血を発現した患者 (5)　持続中又は活動性の感染、症候性うっ血性心不全、不安定狭心症、症候性又はコントロール不良の不整脈、コントロールできない血栓塞栓性又は出血性障害、その他治験担当医師が重篤かつコントロールできないと判断する疾患を有する患者 (6)　無作為割付前 6 ヵ月以内に動脈血栓塞栓性事象（心筋梗塞、一過性脳虚血発作、脳血管障害又は不安定狭心症等）を発現した患者 (7)　標準的な医学的管理にもかかわらず、コントロールできない又はコントロール不良の高血圧を有する患者 (8)　無作為割付前 28 日以内に重篤又は非治癒性の創傷、潰瘍、もしくは骨折を発現した患者 (9)　妊娠中又は授乳中の患者　等

結　　果

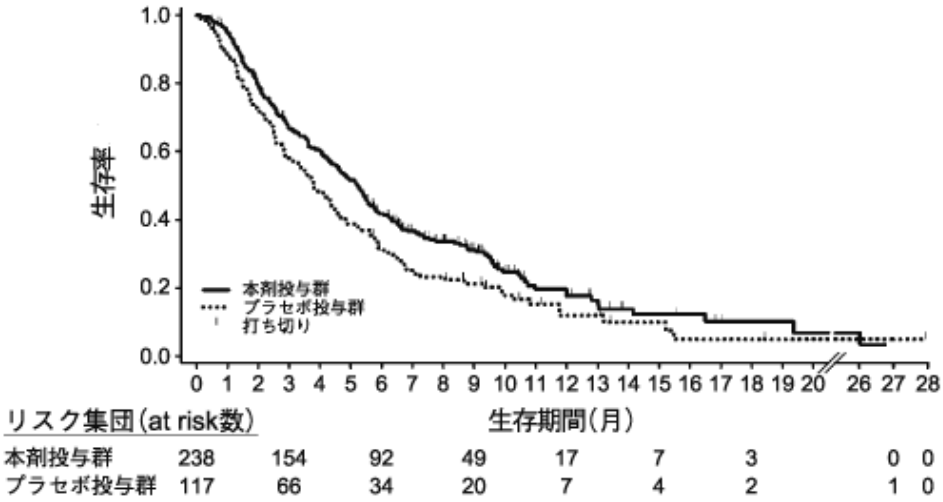
＜有効性＞

主要評価項目：全生存期間（OS）

全生存期間の中央値はラムシルマブ群 5.2 ヵ月、プラセボ群 3.8 ヵ月であり、ラムシルマブの投与により全生存期間の有意な延長が認められた（ハザード比 0.776、95%信頼区間：0.603～0.998、p=0.0473、層別 Log-rank 検定）。

	ラムシルマブ群 N=238	プラセボ群 N=117
イベント発現例数	179	99
全生存期間（OS）		
中央値（月） （95%信頼区間）	5.2 （4.4, 5.7）	3.8 （2.8, 4.7）
ハザード比 （95%信頼区間）	0.776 （0.603, 0.998）	
p値（両側）	0.0473*	

＊ 層別Log-rank検定



全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（REGARD 試験）

副次的評価項目：無増悪生存期間（PFS）

無増悪生存期間の中央値はラムシルマブ群で 2.1 ヵ月、プラセボ群で 1.3 ヵ月であり、ラムシルマブの投与により無増悪生存期間の延長が認められた（ハザード比 0.483、95%信頼区間：0.376～0.620、p<0.0001、層別 Log-rank 検定）。また、12 週無増悪生存率はラムシルマブ群で 40.1%、プラセボ群で 15.8%であり、ラムシルマブの投与により 12 週無増悪生存率の改善が認められた。

結　　果
（　続　き　）

	ラムシルマブ群 N=238	プラセボ群 N=117
無増悪生存期間（PFS）		
中央値（月） （95%信頼区間）	2.1 （1.5, 2.7）	1.3 （1.3, 1.4）
ハザード比 （95%信頼区間）	0.483 （0.376, 0.620）	
p値（両側）	<0.0001*	
12週無増悪生存率		
12週無増悪生存率（%） （95%信頼区間）	40.1 （33.6, 46.4）	15.8 （9.7, 23.3）

＊ 層別Log-rank検定

副次的評価項目：奏効率及び病勢コントロール率

・ラムシルマブ群では CR が 1 例、PR が 7 例に認められた。プラセボ群では CR は認められず、PR が 3 例に認められ、奏効率（CR+PR）はラムシルマブ群で 3.4%（8/238 例）、プラセボ群で 2.6%（3/117 例）であった（p=0.7556、層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。

・病勢コントロール率[CR+PR+SD]はラムシルマブ群で 48.7%（116/238 例）（95%信頼区間：42.2～55.3%）、プラセボ群 23.1%（27/117 例）（95%信頼区間：15.8～31.8%）であり（p<0.0001、層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定）、最良総合効果が SD、PR 又は CR の被験者では、病勢コントロール期間の中央値は、ラムシルマブ群で 4.2 ヵ月、プラセボ群で 2.9 ヵ月であった（p=0.0364、層別 Log-rank 検定）。

		ラムシルマブ群 N=238	プラセボ群 N=117
症例数 n（%）	CR	1（0.4）	0
	PR	7（2.9）	3（2.6）
	SD	108（45.4）	24（20.5）
奏効率（CR+PR）			
n（%） （95%信頼区間）		8（3.4） （1.5, 6.5）	3（2.6） （0.5, 7.3）
p値（両側）		0.7556*	
病勢コントロール率（CR+PR+SD）			
n（%） （95%信頼区間）		116（48.7） （42.2, 55.3）	27（23.1） （15.8, 31.8）
p値（両側）		<0.0001*	

＊ 層別Cochran-Mantel-Haenszel検定

結　　果 （　続　き　）	＜安全性＞ 有害事象の発現状況

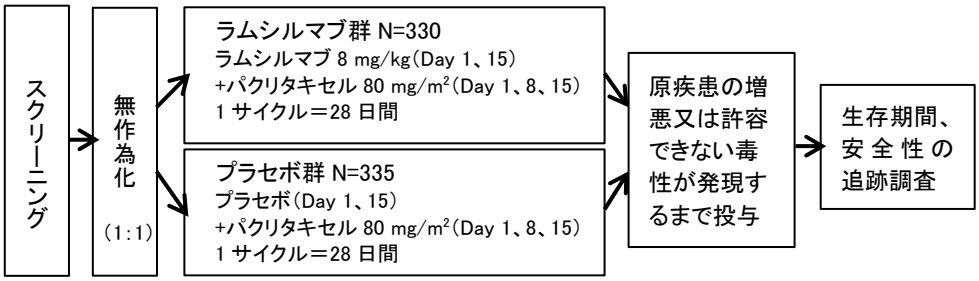
	ラムシルマブ群	プラセボ群
安全性解析対象例数	236	115
有害事象発現例数　n(%)	223(94.5)	101(87.8)
グレード3以上の有害事象発現例数　n(%)	134(56.8)	67(58.3)
有害事象により投与を中止した例数　n(%)	25(10.5)	7(6.0)
死亡に至った有害事象発現例数　n(%)	22(9.3)	15(13.0)

・有害事象のほとんどは、発現割合が両投与群で同様であった。グレード 3 以上の有害事象のうち、発現割合が 10%以上の事象はなかった。グレード 3 以上の有害事象のうち、ラムシルマブ群での発現割合がプラセボ群より高かった事象は、高血圧[17 例(7.2%)、3 例(2.6%)]であった。グレード 4 以上の高血圧は認められなかった。

・治験薬との因果関係を否定できない死亡例は、ラムシルマブ群 6 例(2.5%)[肺炎、胃出血、疾患進行、腸管穿孔、心筋梗塞、大腸穿孔各 1 例(0.4%)]、プラセボ群 2 例(1.7%)[肺塞栓症、大腸穿孔各 1 例(0.9%)]に発現した。

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌：第 Ⅲ 相無作為化比較試験［国際共同試験：RAINBOW（JVBE）試験］[12]〉

プラチナ製剤とフッ化ピリミジンによる一次治療が無効又は実施後に増悪が認められた転移性胃腺癌患者を対象とした、パクリタキセル毎週投与法とパクリタキセル毎週投与法/ラムシルマブ併用療法の比較試験

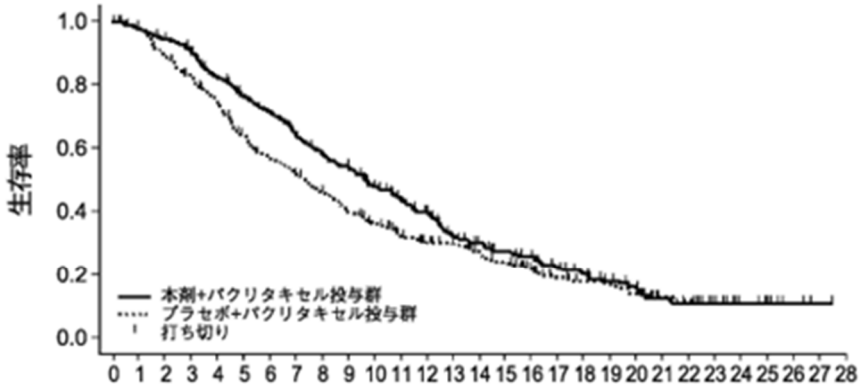
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験
主要目的	二次治療として、パクリタキセルとの併用投与において、ラムシルマブの有効性（全生存期間の延長）をプラセボを対照に検証する。
対象	プラチナ製剤とフッ化ピリミジン系薬剤の併用療法が無効の進行胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者 ITT 解析対象[a]：665 例（ラムシルマブ群 330 例、プラセボ群 335 例）［うち日本人 140 例（ラムシルマブ群 68 例、プラセボ群 72 例）］ 安全性解析対象：656 例（ラムシルマブ群 327 例、プラセボ群 329 例）［うち日本人 139 例（ラムシルマブ群 68 例、プラセボ群 71 例）］ a. 有効性解析対象とした。
投与方法	［投与方法］  ラムシルマブ又はプラセボを 2 週間に 1 回約 60 分かけて静脈内投与した。パクリタキセルを、1 サイクル 28 日として、各サイクルの Day 1、8 及び 15 に約 1 時間かけて静脈内投与した。なお、ラムシルマブ又はプラセボはパクリタキセルの前に投与した。 ［前投与］ ラムシルマブ又はプラセボの投与前は、前投薬を推奨したが、必須とはしなかった。前投薬の薬剤として、ヒスタミン H_1 受容体拮抗薬（例：ジフェンヒドラミン塩酸塩 50 mg 静脈内投与又は相当する薬剤）等を推奨し、治験担当医師の判断でその他の前投薬も追加できることとした。 パクリタキセルの投与にあたっては、添付文書及び国内の標準的な方法に従って、前投薬を必須とした。ラムシルマブとパクリタキセルを同日に投与する場合（各サイクルの 1 日目及び 15 日目）は、ラムシルマブ投与前のみジフェンヒドラミン塩酸塩及びデキサメタゾンの前投与を実施した。 ［投与期間］ 原疾患の増悪や許容できない毒性が認められるまで投与を継続した。
評価項目	＜有効性＞ 主要評価項目：全生存期間 副次的評価項目：無増悪生存期間、奏効率及び病勢コントロール率 ＜安全性＞ 有害事象、理学的所見、臨床検査値　等

主な選択基準	(1) 同意取得時の ECOG PS が 0 又は 1 の患者 (2) 転移性又は局所進行性で切除不能な、病理組織学的又は細胞学的所見に基づき胃腺癌又は胃食道接合部腺癌と診断された患者 (3) 以下に規定する十分な臓器機能を有する患者 ・総ビリルビンが ULN の 1.5 倍以下、AST 及び ALT が ULN の 3.0 倍以下（肝転移がある場合は ULN の 5.0 倍以下） ・血清クレアチニンが ULN の 1.5 倍以下、又はクレアチニン・クリアランス（Cockcroft-Gault 式又は同等の計算式、及び/又は 24 時間蓄尿により算出）が 50 mL/分以上 ・好中球絶対数が 1.5×10^9/L 以上、ヘモグロビンが 9.0 g/dL（5.58 mmol/L）以上（ベースラインの血液学的検査前の 1 週間以内は、濃厚赤血球輸血を行わないこととした）、血小板数が 100×10^9/L 以上 ・INR が 1.5 以下又はプロトロンビン時間が ULN の 1.5 倍以下 ・PTT が ULN の 1.5 倍以下 (4) 試験紙又は通常の尿検査で尿蛋白が 1+以下の患者（試験紙又は通常の尿検査で尿蛋白が 2+以上であった場合は、24 時間蓄尿を行い、尿蛋白が 1000 mg 未満であれば参加可能） 等
主な除外基準	(1) 無作為割付前 28 日以内に大手術を受けた患者、又は無作為割付前 7 日以内に中心静脈アクセス器具の留置を受けた患者 (2) 無作為割付前 3 ヵ月以内に、深部静脈血栓症、肺塞栓症、又はその他の重大な血栓塞栓症（静脈ポート又はカテーテルの血栓症もしくは表在性静脈血栓症は重大とみなさない）の既往がある患者 (3) ワルファリン、低分子ヘパリン等の抗凝固療法を受けている患者[ただし、予防目的で低用量抗凝固療法を受けている場合は、選択基準の血液凝固機能（INR が 1.5 以下かつ PTT/aPTT が ULN の 1.5 倍以下、又はプロトロンビン時間及び PTT/aPTT が ULN の 1.5 倍以下）に合致していれば適格] (4) NSAID（インドメタシン、イブプロフェン、ナプロキセン等）又は他の抗血小板薬（クロピドグレル、チクロピジン、ジピリダモール、アナグレリド等）の長期投与を受けている患者（325 mg/日までのアスピリンは使用可） (5) 重大な出血障害又は血管炎を有する患者、もしくは同意取得前 3 ヵ月以内に重大な消化管出血の既往がある患者 (6) 無作為割付前 6 ヵ月以内に、消化管穿孔及び/又は瘻孔の既往がある患者 (7) 症候性うっ血性心不全（New York Heart Association による心機能分類でクラス II～IV）もしくは症候性又はコントロール不良の不整脈を有する患者 (8) 無作為割付前 6 ヵ月以内に、心筋梗塞、不安定狭心症、脳血管発作、一過性脳虚血発作を含む動脈血栓塞栓性関連事象の既往がある患者 (9) 標準的な医学的管理にもかかわらず、コントロール不能の動脈性高血圧（収縮期血圧 150 mmHg 以上、拡張期血圧 90 mmHg 以上）を有する患者 (10) 無作為割付前 28 日以内に、重篤又は未回復の創傷、消化性潰瘍もしくは骨折の既往がある患者

主な除外基準（続き）	(11) 腸閉塞を有する患者、炎症性腸疾患又は広範囲の腸切除（慢性下痢を伴う半結腸切除又は広範囲の小腸切除）の既往又は合併がある患者、クローン病、潰瘍性大腸炎又は慢性下痢を有する患者 (12) 妊娠又は授乳中の患者　等
結果	＜有効性＞ 主要評価項目：全生存期間（OS） 全生存期間の中央値はラムシルマブ群 9.6 ヵ月、プラセボ群 7.4 ヵ月であり、ラムシルマブとパクリタキセルの併用投与により全生存期間の有意な延長が認められた（ハザード比 0.807、95%信頼区間：0.678～0.962、p=0.0169、層別 Log-rank 検定）。

	ラムシルマブ群 （ラムシルマブ+パクリタキセル） N=330	プラセボ群 （プラセボ+パクリタキセル） N=335
イベント発現例数	256	260
全生存期間（OS）		
中央値（月） （95%信頼区間）	9.6 （8.5, 10.8）	7.4 （6.3, 8.4）
ハザード比 （95%信頼区間）	0.807 （0.678, 0.962）	
p値（両側）	0.0169*	

＊ 層別Log-rank検定



リスク集団（at risk数）

本剤+パクリタキセル投与群	330	308	267	228	185	148	116	78	60	41	24	13	6	1	0
プラセボ+パクリタキセル投与群	335	294	241	180	143	109	81	64	47	30	22	13	5	2	0

全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（RAINBOW 試験）

副次的評価項目：無増悪生存期間（PFS）

無増悪生存期間の中央値はラムシルマブ群で 4.4 ヵ月、プラセボ群 2.9 ヵ月であり、ラムシルマブとパクリタキセルの併用投与により無増悪生存期間の有意な延長が認められた（ハザード比 0.635、95%信頼区間：0.536～0.752、p<0.0001、層別 Log-rank 検定）。

結　　果
（　続　き　）

	ラムシルマブ群 （ラムシルマブ+パクリタキセル） N=330	プラセボ群 （プラセボ+パクリタキセル） N=335
無増悪生存期間（PFS）		
中央値（月） （95%信頼区間）	4.4 （4.2, 5.3）	2.9 （2.8, 3.0）
ハザード比 （95%信頼区間）	0.635 （0.536, 0.752）	
p値（両側）	<0.0001*	

＊ 層別Log-rank検定

副次的評価項目：奏効率及び病勢コントロール率

・奏効率（CR+PR）は、ラムシルマブ群 27.9%（92/330 例）（95%信頼区間：23.3～33.0%）、プラセボ群 16.1%（54/335 例）（95%信頼区間：12.6～20.4%）で、ラムシルマブ群で有意な改善が認められた（オッズ比 2.14、95%信頼区間：1.45～3.16、p=0.0001、層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。

・病勢コントロール率（CR+PR+SD）は、ラムシルマブ群 80.0%（264/330 例）（95%信頼区間：75.4～84.0%）、プラセボ群 63.6%（213/335 例）（95%信頼区間：58.3～68.6%）で、ラムシルマブ群で有意に高い値であった（オッズ比 2.32、95%信頼区間：1.63～3.31、p<0.0001、層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。

		ラムシルマブ群 （ラムシルマブ+パクリタキセル） N=330	プラセボ群 （プラセボ+パクリタキセル） N=335
症例数 n（%）	CR	2（0.6）	1（0.3）
	PR	90（27.3）	53（15.8）
	SD	172（52.1）	159（47.5）
奏効率（CR+PR）			
n（%） （95%信頼区間）		92（27.9） （23.3, 33.0）	54（16.1） （12.6, 20.4）
オッズ比 （95%信頼区間）		2.14 （1.45, 3.16）	
p値（両側）		0.0001*	
病勢コントロール率（CR+PR+SD）			
n（%） （95%信頼区間）		264（80.0） （75.4, 84.0）	213（63.6） （58.3, 68.6）
オッズ比 （95%信頼区間）		2.32 （1.63, 3.31）	
p値（両側）		<0.0001*	

＊ 層別Cochran-Mantel-Haenszel検定

結　　果 （　続　き　）	＜安全性＞ 有害事象発現状況

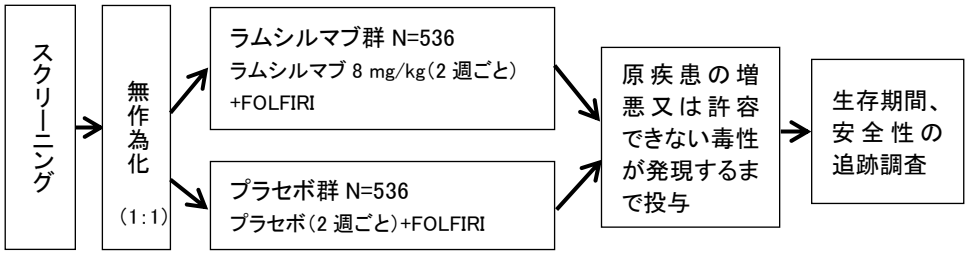
	ラムシルマブ群 （ラムシルマブ+ パクリタキセル）	プラセボ群 （プラセボ+ パクリタキセル）
安全性解析対象例数	327	329
有害事象発現例数　n(%)	324(99.1)	322(97.9)
グレード3以上の有害事象発現例数　n(%)	267(81.7)	206(62.6)
有害事象により投与を中止した例数　n(%)	102(31.2)	80(24.3)
ラムシルマブ/プラセボの投与を中止した例数　n(%)	68(20.8)	68(20.7)
パクリタキセルの投与を中止した例数　n(%)	91(27.8)	76(23.1)
死亡に至った有害事象発現例数　n(%)	39(11.9)	51(15.5)

・ラムシルマブ群での発現割合が 10%以上で、かつプラセボ群より高かったグレード 3 以上の有害事象は、好中球減少症[133 例(40.7%)、62 例(18.8%)]、白血球減少症[57 例(17.4%)、22 例(6.7%)]及び高血圧[46 例(14.1%)、8 例(2.4%)]であった。

・治験薬との因果関係を否定できない死亡例は、ラムシルマブ群 6 例(1.8%)[敗血症性ショック、吸収不良、胃腸出血、死亡、肺塞栓症、敗血症各 1 例(0.3%)]、プラセボ群 5 例(1.5%)[急性腎不全、心不全、肺塞栓症、脳出血各 1 例(0.3%)、敗血症性ショック、肺塞栓症、発熱性好中球減少症 1 例(0.3%)3 件]に発現した。

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌：第 III 相無作為化比較試験［国際共同試験：RAISE（JVBB）試験］[13)]〉

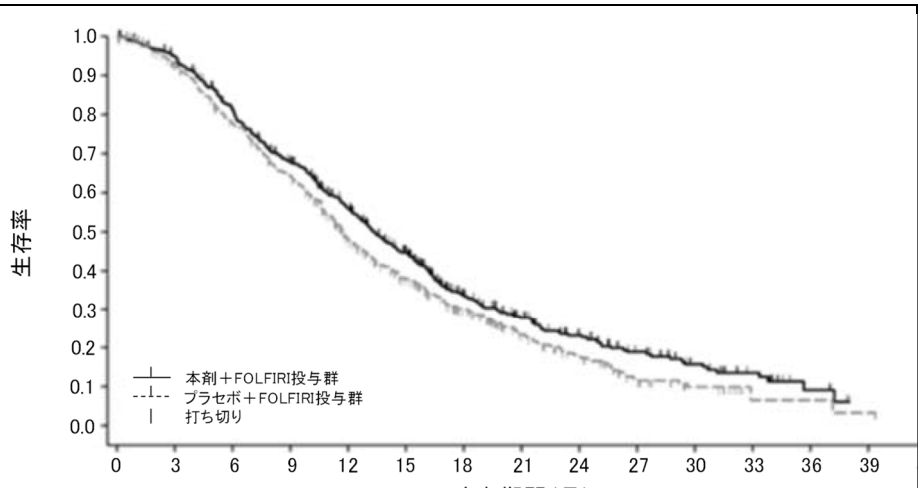
ベバシズマブ、オキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系薬剤の併用投与による一次治療中又はその後に増悪した転移性結腸・直腸癌患者を対象とした、イリノテカン、ホリナート、5-FU（FOLFIRI）併用におけるラムシルマブとプラセボの比較試験

試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験
主要目的	FOLFIRI 施行下、ラムシルマブ又はプラセボを併用投与したときの全生存期間をラムシルマブとプラセボ間で比較する。
対象	ベバシズマブ、オキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系薬剤の併用投与による一次治療中又はその後に増悪した転移性結腸・直腸癌患者 ITT 解析対象 [a]：1072 例（ラムシルマブ群 536 例、プラセボ群 536 例）［うち日本人 136 例（ラムシルマブ群 74 例、プラセボ群 62 例）］ 安全性解析対象：1057 例（ラムシルマブ群 529 例 [b]、プラセボ群 528 例 [b]）［うち日本人 136 例（ラムシルマブ群 74 例、プラセボ群 62 例）］ a. 有効性解析対象とした。 b. プラセボ群に割付けられた 1 例は、初回投与時にラムシルマブが投与されたため、安全性解析対象集団ではラムシルマブ群に含めた。
投与方法	［投与量及び投与方法］  ラムシルマブ又はプラセボを 2 週間に 1 回約 60 分かけて静脈内投与した。 FOLFIRI[c] を 2 週間（1 サイクル）に 1 回投与した。 c. ・イリノテカン（イリノテカン塩酸塩水和物として）180 mg/m^2 を各サイクルの Day 1 に約 90 分かけて静脈内投与。 ・ホリナート 400 mg/m^2 を各サイクルの Day 1 に約 120 分かけて静脈内投与。 ・5-FU 400 mg/m^2 を各サイクルの Day 1 に急速静脈内投与した後、5-FU 2400 mg/m^2 を Day 1～2 に 46～48 時間かけて持続静脈内投与。 なお、ラムシルマブ又はプラセボは FOLFIRI の前に投与した。 ［前投与］ ラムシルマブ又はプラセボの投与前は前投薬を推奨した。前投薬の薬剤としてヒスタミン H_1 受容体拮抗薬（例：ジフェンヒドラミン塩酸塩又は相当する薬剤）等を推奨した。 治験担当医師の判断でその他の前投薬も追加できることとした。 ［投与期間］ 原疾患の増悪、許容できない毒性が認められるまで投与を継続した。
評価項目	＜有効性＞ 主要評価項目：全生存期間 副次的評価項目：無増悪生存期間、奏効率、病勢コントロール率

評　価　項　目 （　続　き　）	＜安全性＞ 有害事象、理学的所見、臨床検査値　　等
主な選択基準	(1)　病理組織学的又は細胞学的に結腸・直腸癌（原発腫瘍部位が虫垂のものを除く）であることが確定診断された患者。KRAS 変異状態は問わない。 (2)　転移性結腸・直腸癌（ステージ IV）であることが確認されている患者 (3)　無作為割付前に KRAS 変異状態（野生型/変異型）が確認されている患者 (4)　ECOG PS が 0 又は 1 である患者 (5)　以下に規定する十分な血液機能を有する患者： 好中球絶対数 1.5 × 10^3/μL（1.5 × 10^9/L）以上、ヘモグロビン 9 g/dL（5.58 mmol/L）以上、血小板 100×10^3/μL（100×10^9/L）以上 (6)　以下に規定する十分な凝固機能を有する患者： 抗凝固療法を受けていない場合は、INR1.5 以下、PTT 又は aPTT が ULN の 1.5 倍以下。標準用量の抗凝固療法を受けている場合は、経口又は非経口（低分子ヘパリン等）抗凝固薬の用量が一定（14 日間以上）であること。経口抗凝固薬を服薬している場合は、INR が 3 以下で臨床的に重要な活動性出血（無作為割付前 14 日以内と定義する）がなく、出血リスクの高い病態（臨床的に重要な出血の既往のある未治療の原発腫瘍、もしくは腫瘍が主要血管又は既知の食道静脈瘤へ浸潤しているなど）もないこと。 (7)　以下に規定する十分な肝機能を有する患者： 総ビリルビンが ULN 以下、AST 及び ALT が ULN の 3.0 倍以下（アミノトランスフェラーゼの上昇が肝転移に起因する場合は、ULN の 5.0 倍以下） (8)　以下に規定する十分な腎機能を有する患者： 24 時間蓄尿による測定又は実施医療機関で規定された計算式（Cockcroft-Gault 式等）によって算出されるクレアチニン・クリアランス値が 50 mL/分（0.835 mL/秒）超 (9)　試験紙による尿検査又は通常の尿検査で蛋白尿が 1+以下である患者。蛋白尿が 2+以上であれば 24 時間蓄尿を行い、24 時間の蛋白が 1000 mg 未満であれば試験に参加可能とした。　　等
主な除外基準	(1)　コントロールされていない遺伝性又は後天性の出血性疾患又は血栓性疾患の既往がある患者 (2)　コントロールされていない合併症（例として、コントロールされていない高血圧、症候性うっ血性心不全、不安定狭心症、症候性又はコントロール不良の不整脈、精神疾患/社会的状況もしくは治験担当医師の判断で重篤でコントロールされていないと考えられるその他の内科的疾患等）を有する患者 (3)　無作為割付前 12 ヵ月以内に心筋梗塞、一過性脳虚血発作又は脳血管発作等の動脈血栓又は動脈血栓塞栓を経験した患者 (4)　無作為割付前 28 日以内に大手術又は無作為割付前 7 日以内に皮下静脈にアクセス器具の留置を受けた患者 (5)　無作為割付前 28 日以内に重篤な非治癒性の創傷、潰瘍又は骨折の既往を有する患者 (6)　試験中に待機手術が予定されている患者

<table>
<tr>
<td>主な除外基準
（　続　き　）</td>
<td>(7)　妊娠中又は授乳中の患者
(8)　無作為割付前 12 ヵ月以内に治療（免疫調整薬、免疫抑制薬又は手術）を要する炎症性腸疾患又はクローン病の既往がある患者
(9)　治験担当医師の判断で臨床的に重要とみなされている急性又は亜急性の腸閉塞を有する、もしくは慢性下痢の既往を有する患者
(10) 無作為割付前 3 ヵ月以内にグレード 3 以上の出血を経験した患者
(11) 出血を伴う消化性潰瘍疾患を有する、又は活動性憩室炎を有することが確認されている患者
(12) ベバシズマブを含むレジメンによる一次治療中に、以下のいずれかを経験した患者：動脈血栓/血栓塞栓、グレード 4 の高血圧、グレード 3 の蛋白尿、グレード 3～4 の出血又は腸穿孔
(13) 以下に該当する患者：
・Child-Pugh 分類で重症度がグレード B（又はより重度）の肝硬変を有する。
・肝硬変（重症度は問わない）、及び肝硬変に起因する肝性脳症又は臨床的に重要な腹水の既往を有する。臨床的に重要な腹水とは、肝硬変により生じた腹水であり、利尿薬及び/又は穿刺による継続的な治療を要すると定義した。　等</td>
</tr>
<tr>
<td>結　　果</td>
<td>＜有効性＞
<u>主要評価項目：全生存期間（OS）</u>
全生存期間の中央値は本剤+FOLFIRI 投与群 13.3 ヵ月、プラセボ+FOLFIRI 投与群 11.7 ヵ月であり、ラムシルマブと FOLFIRI の併用投与により全生存期間の有意な延長を認めた（ハザード比 0.844、95%信頼区間：0.730～0.976、p=0.0219、層別 Log-rank 検定）。なお、日本人集団（サブグループ解析）（本剤+FOLFIRI 投与群 74 例、プラセボ+FOLFIRI 投与群 62 例）におけるハザード比は 1.193（95%信頼区間：0.762～1.868）、全生存期間の中央値（95%信頼区間）は本剤+FOLFIRI 投与群 16.4 ヵ月（13.4～20.9）、プラセボ+FOLFIRI 投与群 19.4 ヵ月（14.2～25.3）であった。
<table>
<tr><td></td><td>ラムシルマブ群
（ラムシルマブ+FOLFIRI）
N=536</td><td>プラセボ群
（プラセボ+FOLFIRI）
N=536</td></tr>
<tr><td>イベント発現例数</td><td>372</td><td>397</td></tr>
<tr><td colspan="3">全生存期間（OS）</td></tr>
<tr><td>中央値（月）
（95%信頼区間）</td><td>13.3
（12.4, 14.5）</td><td>11.7
（10.8, 12.7）</td></tr>
<tr><td>ハザード比
（95%信頼区間）</td><td colspan="2">0.844
（0.730, 0.976）</td></tr>
<tr><td>p値</td><td colspan="2">0.0219*</td></tr>
</table>
＊ 層別Log-rank検定</td>
</tr>
</table>

結　　果
（　続　き　）



リスク集団（at risk 数）

本剤＋FOLFIRI投与群	536	497	421	345	269	195	114	78	53	34	22	12	4	0
プラセボ＋FOLFIRI投与群	536	486	400	329	228	166	108	66	44	22	10	2	2	1

全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（RAISE 試験、全体集団）

副次的評価項目：無増悪生存期間（PFS）

無増悪生存期間の中央値はラムシルマブ群で 5.7 ヵ月、プラセボ群 4.5 ヵ月であり、ラムシルマブと FOLFIRI の併用投与により無増悪生存期間の有意な延長が認められた（ハザード比 0.793、95%信頼区間：0.697～0.903、p=0.0005、層別 Log-rank 検定）。

なお、日本人集団（サブグループ解析）（ラムシルマブ群 74 例、プラセボ群 62 例）におけるハザード比は 0.835（95%信頼区間：0.584～1.192）、無増悪生存期間の中央値（95%信頼区間）はラムシルマブ群で 5.7 ヵ月（4.3～7.1）、プラセボ群 4.3 ヵ月（3.7～6.9）であった。

	ラムシルマブ群 （ラムシルマブ+FOLFIRI） N=536	プラセボ群 （プラセボ+FOLFIRI） N=536
無増悪生存期間（PFS）		
中央値（月） （95%信頼区間）	5.7 （5.5, 6.2）	4.5 （4.2, 5.4）
ハザード比 （95%信頼区間）	0.793 （0.697, 0.903）	
p値	0.0005*	

＊ 層別Log-rank検定

副次的評価項目：奏効率及び病勢コントロール率

・奏効率（CR+PR）は、ラムシルマブ群 13.4%（72/536 例）（95%信頼区間：10.7～16.6%）、プラセボ群 12.5%（67/536 例）（95%信頼区間：9.8～15.6%）であった（p=0.6336、層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。

・病勢コントロール率（CR+PR+SD）は、ラムシルマブ群 74.1%（397/536 例）（95%信頼区間：70.1～77.7%）、プラセボ群 68.8%（369/536 例）（95%信頼区間：64.7～72.7%）であった（p=0.0587、層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。

結　　果
（　続　き　）

		ラムシルマブ群 （ラムシルマブ+FOLFIRI） N=536	プラセボ群 （プラセボ+FOLFIRI） N=536
症例数 n（%）	CR	0	2（0.4）
	PR	72（13.4）	65（12.1）
	SD	325（60.6）	302（56.3）
奏効率（CR+PR）			
n（%） （95%信頼区間）		72（13.4） （10.7, 16.6）	67（12.5） （9.8, 15.6）
p値（両側）		0.6336*	
病勢コントロール率（CR+PR+SD）			
n（%） （95%信頼区間）		397（74.1） （70.1, 77.7）	369（68.8） （64.7, 72.7）
p値		0.0587*	

＊ 層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定

＜安全性＞

有害事象発現状況

	ラムシルマブ群 （ラムシルマブ+ FOLFIRI）	プラセボ群 （プラセボ+ FOLFIRI）
安全性解析対象例数	529	528
有害事象発現例数　n（%）	522（98.7）	519（98.3）
グレード3以上の有害事象発現例数　n（%）	418（79.0）	329（62.3）
有害事象によりいずれかの治験薬の投与を中止した例数[a]　n（%）	154（29.1）	70（13.3）
ラムシルマブ/プラセボの投与を中止した例数　n（%）	19（3.6）	7（1.3）
FOLFIRI（1剤以上）の投与を中止した例数　n（%）	142（26.8）	66（12.5）
死亡に至った有害事象発現例数　n（%）	21（4.0）	19（3.6）

a. 試験中止時を除く

・ラムシルマブ群での発現割合が 10%以上で、かつプラセボ群より 5%以上高かったグレード 3 以上の有害事象は、好中球減少症［115 例（21.7%）、59 例（11.2%）］、好中球数減少［92 例（17.4%）、64 例（12.1%）］、高血圧［57 例（10.8%）、15 例（2.8%）］であった。

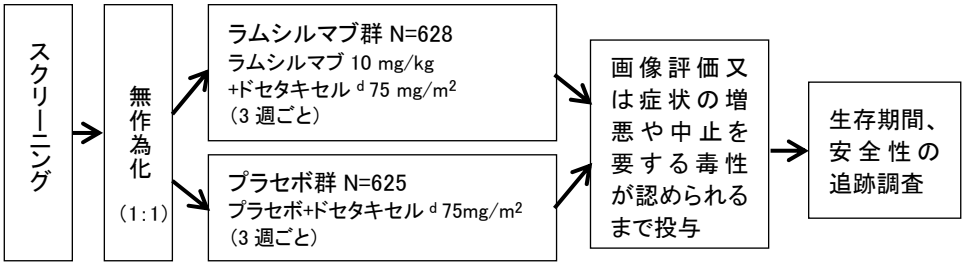
・治験薬との因果関係を否定できない死亡例は、ラムシルマブ群 12 例（2.3%）［腸管穿孔 2 例（0.4%）、吐血、大腸出血、大腸穿孔、小腸穿孔、敗血症性ショック、全身性炎症反応症候群、間質性肺疾患、肺浸潤、血栓性微小血管症、右室不全各 1 例（0.2%）］、プラセボ群 7 例（1.3%）［大腸出血、気管支肺アスペルギルス症、クレブシエラ性敗血症、心不全、心筋梗塞、急性肝不全、自殺企図各 1 例（0.2%）］に発現した。

注）イリノテカン塩酸塩水和物の結腸・直腸癌（手術不能又は再発）に対する用法及び用量（一部抜粋）

B 法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に 1 日 1 回、150 mg/m^2 を 2 週間間隔で 2～3 回点滴静注し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、症状により適宜増減する。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌：外国第 III 相無作為化比較試験［REVEL（JVBA）試験］[14)]〉
プラチナ製剤を含む一次化学療法を施行中又は施行後に進行した IV 期 [a] 非小細胞肺癌患者を対象としたドセタキセルとの併用におけるラムシルマブとプラセボの比較試験

a. 米国癌合同委員会（American Joint Committee on Cancer：AJCC）癌病期分類指針第 7 版に基づく

試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験
主 要 目 的	ドセタキセルとの併用においてラムシルマブを投与したときの有効性をプラセボを対照に全生存期間により比較する。
対 象	プラチナ製剤を含む一次化学療法を施行中又は施行後に進行したⅣ期非小細胞肺癌患者 ITT 解析対象 [b]：1253 例（ラムシルマブ群 628 例、プラセボ群 625 例） 安全性解析対象：1245 例（ラムシルマブ群 627 例 [c]、プラセボ群 618 例 [c]） b. 有効性解析対象とした。 c. プラセボ群に割付けられた 3 例が誤って、ラムシルマブをいずれかのサイクルで 1 回投与された。これらの被験者は、安全性解析対象集団ではラムシルマブ群に含めた。
投 与 方 法	［投与量及び投与方法］  ラムシルマブ又はプラセボを 3 週間に 1 回約 60 分かけて静脈内投与した。ドセタキセルは 3 週間に 1 回約 60 分かけて静脈内投与した。なお、ラムシルマブ又はプラセボはドセタキセルの前に投与した。 d. 試験中に、独立データモニタリング委員会の勧告を受け治験実施計画書が改訂された。改訂以降に東アジア（韓国及び台湾）で試験に登録された被験者のドセタキセルの投与開始量は、60 mg/m2 とした。 ［前投与］ ラムシルマブ又はプラセボの投与前に、ヒスタミン H_1 受容体拮抗薬（例：ジフェンヒドラミン塩酸塩又は相当する薬剤）等の薬剤による前投薬を推奨し、治験担当医師の判断でその他の前投薬も追加できることとした。 ドセタキセルの前投薬は、添付文書及び各実施医療機関の標準的な方法に従った。経口ステロイド（デキサメタゾン 16 mg/日等）による前投薬を、ドセタキセル投与の前日から開始して 3 日間行うこととし、制吐剤による前投薬は治験担当医師の判断で行うこととした。 ［投与期間］ 画像評価又は症状の増悪や中止を要する毒性が認められるまで投与を継続した。

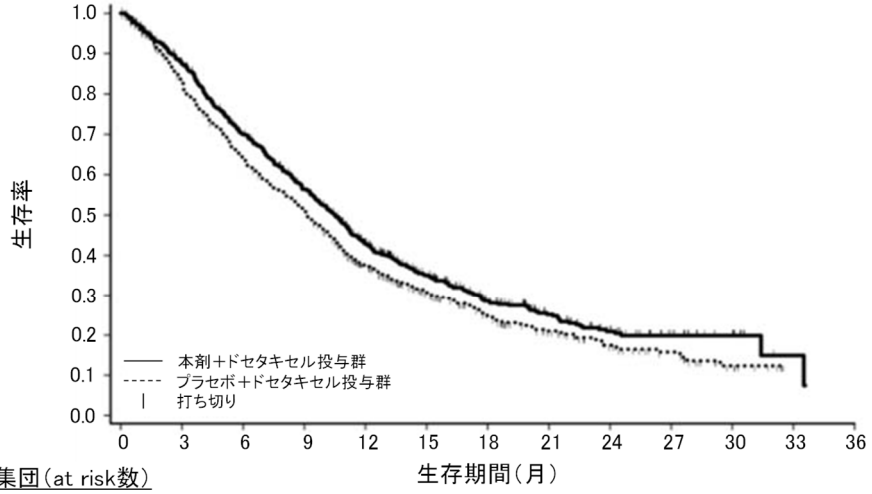
評　価　項　目	＜有効性＞ 主要評価項目：全生存期間 副次的評価項目：無増悪生存期間、奏効率及び病勢コントロール率 ＜安全性＞ 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、理学的所見
主な選択基準	(1)　進行・再発非小細胞肺癌に対してプラチナ製剤を含む一次化学療法（維持療法の有無は問わず）を施行中又は施行後に進行した患者 (2)　無作為割付時の ECOG PS が 0 又は 1 の患者 (3)　組織学的又は細胞学的に非小細胞肺癌と確認された患者 ・組織学的に扁平上皮癌もしくは中心型縦隔腫瘤（気管分岐部から 30 mm 未満）が認められた場合は、主要な気道又は血管に癌の浸潤がないことを確認した。 (4)　無作為割付時に IV 期 NSCLC であった患者 (5)　以下に規定する十分な臓器機能を有する患者 ・総ビリルビンが ULN 以下、AST 及び ALT が ULN の 2.5 倍以下（肝転移がある場合は ULN の 5 倍以下） ・以下のいずれにも該当しない患者 −Child-Pugh 分類が B のスコア（又はより重度）の肝硬変を有する。 −肝硬変（重症度は問わない）を有し、かつ肝性脳症の既往又は肝硬変による臨床的に重要な腹水を有する患者。肝硬変による臨床的に重要な腹水の定義は、利尿薬及び/又は穿刺による継続した治療が必要であることとした。 ・血清クレアチニンが ULN の 1.5 倍以下又はクレアチニン・クリアランスが 50 mL/分以上（Cockcroft-Gault 式又は同等の計算式、及び/又は 24 時間蓄尿により算出） ・好中球絶対数が $1.5\times10^3/\mu L$ 以上、ヘモグロビンが 10.0 g/dL 以上、血小板数が $100\times10^3/\mu L$ 以上 ・INR が 1.5 以下又はプロトロンビン時間が ULN の 1.5 倍以下、及び PTT（PTT/aPTT）が ULN の 1.5 倍以下 (6)　試験紙又は通常の尿検査で尿蛋白が 1+以下の患者。2+以上の場合は、24 時間蓄尿を行い、24 時間の尿蛋白が 1000 mg 未満であれば試験へ参加できることとした。　等
主な除外基準	(1)　無作為割付前 28 日以内に大手術を受けた患者、又は無作為割付前 7 日以内に皮下静脈アクセス器具が留置された患者。また、過去 2 ヵ月以内に受けた外科的治療で術後出血合併症又は創傷合併症が認められた患者 (2)　試験期間中に選択的又は計画的な大手術を受ける予定の患者 (3)　放射線画像で癌による主要血管への浸潤又は狭小化が認められた患者 (4)　放射線画像で腫瘍内空洞化が認められた患者（組織型を問わず） (5)　コントロール不能の先天性又は後天性の血栓性障害の既往を有する患者 (6)　ワルファリン、低分子量ヘパリン又は類似薬による抗凝固療法を受けている患者。ただし、予防的な低用量抗凝固療法を受けている患者は、選択基準で規定する凝固パラメータ（INR が 1.5 以下又はプロトロンビン時間が ULN の 1.5 倍以下、及び PTT が ULN の 1.5 倍以下）を満たしている場合、適格とした。

主な除外基準 （　続　き　）	(7)　NSAID（インドメタシン、イブプロフェン、ナプロキセン又は類似薬等）を用いた長期治療を受けている患者、又は他の抗血小板薬（クロピドグレル、チクロピジン、ジピリダモール、アナグレリド等）を投与されている患者。325 mg/日までのアスピリンの使用は許容とした。 (8)　無作為割付前 2 ヵ月以内に大量の喀血（鮮血又はティースプーン 1/2 杯以上）の既往を有する患者 (9)　臨床的に重要なうっ血性心不全（New York Heart Association による心機能分類でクラス II～IV）もしくは症候性又はコントロール不良の不整脈を有する患者 (10) 無作為割付前 6 ヵ月以内に心筋梗塞、不安定狭心症、脳血管発作又は一過性脳虚血発作等の動脈血栓関連事象が発現した患者 (11) 標準的な医学的管理にもかかわらず、コントロール不能の動脈高血圧症（収縮期血圧 150 mmHg 以上、拡張期血圧 90 mmHg 以上）を有する患者 (12) 無作為割付前 28 日以内に重篤又は未回復の創傷、潰瘍又は骨折が発現した患者 (13) 無作為割付前 3 ヵ月以内に重大な出血障害、血管炎もしくはグレード 3 又は 4 の消化管出血が発現した患者 (14) 無作為割付前 6 ヵ月以内に消化管穿孔及び/又は瘻孔が発現した患者 (15) 腸閉塞を有する患者、もしくは炎症性腸障害、広範囲の腸切除（慢性下痢による半結腸切除又は広範囲の小腸切除）、クローン病、潰瘍性大腸炎又は慢性下痢の既往又は合併がある患者 (16) 妊娠中又は授乳中の患者　等
結　　果	＜有効性＞ <u>主要評価項目：全生存期間（OS）</u> 全生存期間の中央値はラムシルマブ群 10.5 ヵ月、プラセボ群 9.1 ヵ月であり、ラムシルマブとドセタキセルの併用投与により全生存期間の有意な延長が認められた（ハザード比 0.857、95%信頼区間：0.751～0.979、p=0.024、層別 Log-rank 検定）。 注 1）JVCG 試験及び REVEL 試験において、肺出血のリスク因子を有する患者（胸部における腫瘍の主要血管への浸潤や腫瘍内空洞化を認める患者、2 ヵ月以内の喀血の既往歴のある患者等）は組入れ対象から除外した。

	ラムシルマブ群 （ラムシルマブ+ドセタキセル） N=628	プラセボ群 （プラセボ+ドセタキセル） N=625
イベント発現例数	428	456
全生存期間（OS）		
中央値（月） （95%信頼区間）	10.5 （9.5, 11.2）	9.1 （8.4, 10.0）
ハザード比 （95%信頼区間）	0.857 （0.751, 0.979）	
p値（両側）	0.024*	

＊ 層別Log-rank検定

結果（続き）	



リスク集団（at risk数）

本剤＋ドセタキセル投与群	628	527	415	329	231	156	103	70	45	23	11	2	0
プラセボ＋ドセタキセル投与群	625	501	386	306	197	129	86	56	36	23	9	0	0

全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（REVEL 試験）

副次的評価項目：無増悪生存期間（PFS）

無増悪生存期間の中央値はラムシルマブ群で 4.5 ヵ月、プラセボ群で 3.0 ヵ月であり、ラムシルマブとドセタキセルの併用投与により無増悪生存期間の有意な延長が認められた（ハザード比 0.762、95%信頼区間：0.677～0.859、p<0.0001、層別 Log-rank 検定）。

	ラムシルマブ群 （ラムシルマブ+ドセタキセル） N=628	プラセボ群 （プラセボ+ドセタキセル） N=625
無増悪生存期間（PFS）		
中央値（月） （95%信頼区間）	4.5 （4.2, 5.4）	3.0 （2.8, 3.9）
ハザード比 （95%信頼区間）	0.762 （0.677, 0.859）	
p値（両側）	<0.0001*	

＊ 層別 Log-rank 検定

副次的評価項目：奏効率及び病勢コントロール率

・奏効率（CR+PR）は、ラムシルマブ群 22.9%（144/628 例）（95%信頼区間：19.7～26.4%）、プラセボ群 13.6%（85/625 例）（95%信頼区間：11.0～16.5%）で、ラムシルマブ群で有意に高い値であった（p<0.001、層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。

・病勢コントロール率（CR+PR+SD）は、ラムシルマブ群で 64.0%（402/628 例）（95%信頼区間：60.1～67.8%）、プラセボ群 52.6%（329/625 例）（95%信頼区間：48.6～56.6%）でラムシルマブ群で有意に高い値であった（p<0.001、層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。

結　　果
（　続　き　）

		ラムシルマブ群 （ラムシルマブ+ドセタキセル） N=628	プラセボ群 （プラセボ+ドセタキセル） N=625
症例数 n(%)	CR	3(0.5)	2(0.3)
	PR	141(22.5)	83(13.3)
	SD	258(41.1)	244(39.0)
奏効率(CR+PR)			
n(%) (95%信頼区間)		144(22.9) (19.7, 26.4)	85(13.6) (11.0, 16.5)
p値(両側)		<0.001*	
病勢コントロール率(CR+PR+SD)			
n(%) (95%信頼区間)		402(64.0) (60.1, 67.8)	329(52.6) (48.6, 56.6)
p値(両側)		<0.001*	

＊ 層別Cochran-Mantel-Haenszel検定

＜安全性＞

有害事象の発現状況

	ラムシルマブ群 (ラムシルマブ+ ドセタキセル)	プラセボ群 (プラセボ+ ドセタキセル)
安全性解析対象例数	627	618
有害事象発現例数　n(%)	613(97.8)	594(96.1)
グレード3以上の有害事象発現例数　n(%)	495(78.9)	444(71.8)
有害事象によりいずれかの治験薬の投与を中止した例数　n(%)	58(9.3)	32(5.2)
ラムシルマブ/プラセボの投与を中止した例数　n(%)	9(1.4)	6(1.0)
ドセタキセルの投与を中止した例数　n(%)	49(7.8)	26(4.2)
死亡に至った有害事象発現例数　n(%)	34(5.4)	35(5.7)

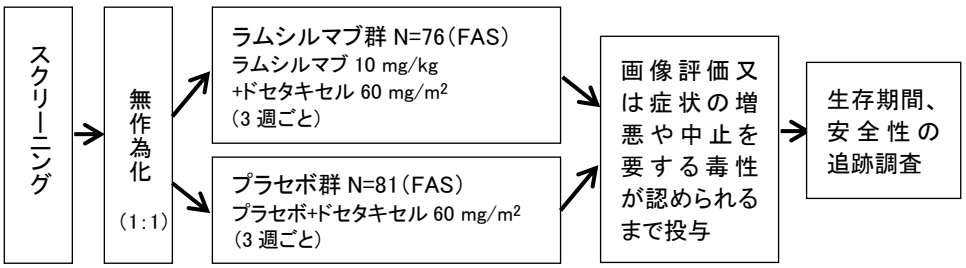
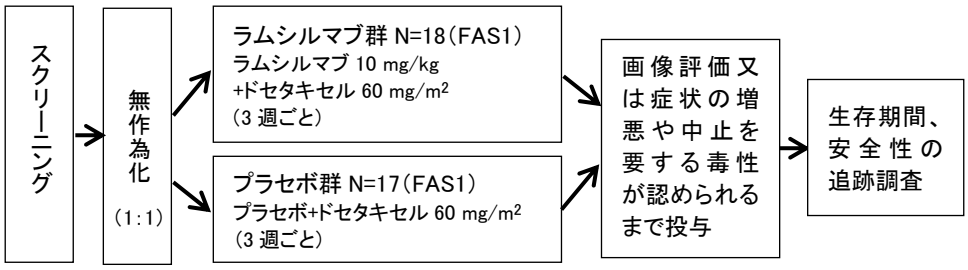
・発現割合が 10%以上でラムシルマブ群でプラセボ群に比べて 5%以上高かったグレード 3 以上の有害事象は好中球減少症[219 例(34.9%)、173 例(28.0%)]、発熱性好中球減少症[100 例(15.9%)、62 例(10.0%)]であった。

・治験薬との因果関係を否定できない死亡例は、ラムシルマブ群 15 例(2.4%)[肺出血、心停止、肺炎各 2 例(0.3%)、急性呼吸窮迫症候群、喀血、肺塞栓症、気管支肺炎、胃腸出血、食道出血、肺臓炎、急性腎不全、敗血症各 1 例(0.2%)]、プラセボ群 9 例(1.5%)[肺出血、心肺停止、肺炎、呼吸不全、敗血症、虚血性脳卒中、気道出血、上室性頻脈、上部消化管出血各 1 例(0.2%)]に発現した。

注)ドセタキセルの非小細胞肺癌における国内承認用法及び用量:通常、成人に 1 日 1 回、ドセタキセルとして 60 mg/m^2(体表面積)を 1 時間以上かけて 3～4 週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。ただし、1 回最高用量は 75 mg/m^2 とする。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌：国内第 II 相無作為化比較試験（JVCG 試験）[15]〉
プラチナ製剤を含む一次化学療法施行中又は施行後に進行した IV 期 [a] 非小細胞肺癌患者を対象としたドセタキセルとの併用におけるラムシルマブとプラセボの比較試験

a. 米国癌合同委員会（American Joint Committee on Cancer：AJCC）癌病期分類指針第 7 版に基づく

試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験
主要目的	ドセタキセルとの併用においてラムシルマブを投与したときの有効性をプラセボを対照に無増悪生存期間により評価する。
対象	プラチナ製剤を含む一次化学療法施行中又は施行後に進行した IV 期非小細胞肺癌患者 有効性解析対象：FAS（full analysis set）[b][157 例（ラムシルマブ群 76 例、プラセボ群 81 例）] 安全性解析対象：FAS2[c]（FAS+FAS1[d]）[192 例（ラムシルマブ群 94 例、プラセボ群 98 例）] b. 過去に EGFR-TKI 単独療法を受けていない被験者（主要集団）で、治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者 c. 過去の EGFR-TKI 単独療法の有無は問わず、治験薬が投与されたすべての被験者 d. 過去に EGFR-TKI 単独療法を受けていた被験者（探索的集団）で、治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者 FAS、FAS1 集団でそれぞれ解析を実施したが、有効性については FAS、安全性については FAS2 の結果を用いた。
投与方法	［投与量及び投与方法］ （主要集団）  （探索的集団）  ラムシルマブ又はプラセボを 3 週間に 1 回約 60 分かけて静脈内投与した。ドセタキセルを 3 週間に 1 回約 60 分かけて静脈内投与した。なお、ラムシルマブ又はプラセボはドセタキセルの前に投与した。

投与方法 （続き）	［前投与］ ラムシルマブ又はプラセボの投与前に、ヒスタミン H_1 受容体拮抗薬（例：ジフェンヒドラミン塩酸塩又は相当する薬剤）等の薬剤による前投薬を推奨し、治験担当医師の判断でその他の前投薬も追加できることとした。 ドセタキセルの前投薬は、添付文書及び各実施医療機関の標準的な方法に従った。経口ステロイド（デキサメタゾン 16 mg/日等）による前投薬を、ドセタキセル投与の前日から開始して 3 日間行うことが推奨される。制吐剤による前投薬は治験担当医師の判断で行うこととした。 ［投与期間］ 画像評価又は症状の増悪や中止を要する毒性が認められるまで投与を継続した。
評価項目	＜有効性＞ 主要評価項目：無増悪生存期間 副次的評価項目：全生存期間、奏効率及び病勢コントロール率 ＜安全性＞ 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、理学的所見
主な選択基準	(1) 組織診又は細胞診によって確認された IV 期非小細胞肺癌を有する患者（扁平上皮癌以外の場合、*EGFR* 遺伝子変異の状態を無作為割付前に確認） (2) 進行・再発非小細胞肺癌のためプラチナ製剤を含む一次化学療法（維持療法の有無は問わず）を施行中又は施行後に進行した患者 (3) 無作為割付時の ECOG PS が 0 又は 1 である患者 (4) 以下に規定する十分な臓器機能を有する患者 ・総ビリルビンが ULN 以下、AST 及び ALT が ULN の 2.5 倍以下 ・以下のいずれにも該当しない患者 −Child-Pugh 分類 B のスコア（又はより重度）の肝硬変を有する。 −肝性脳症の既往もしくは臨床的に重要な腹水を有する肝硬変（重症度は問わない）。肝硬変による臨床的に重要な腹水の定義は、利尿薬又は穿刺による継続した治療が必要であることとした。 ・血清クレアチニンが ULN の 1.5 倍以下又はクレアチニン・クリアランスが 50 mL/分以上（Cockcroft-Gault 式又は相当、もしくは 24 時間蓄尿） ・好中球絶対数が $1.5 \times 10^3/\mu L$ 以上、ヘモグロビンが 10.0 g/dL 以上及び血小板数が $100 \times 10^3/\mu L$ 以上 ・十分な凝固機能を有する：INR が 1.5 以下、プロトロンビン時間及び PTT（PTT/aPTT）が ULN の 1.5 倍以下 (5) 尿蛋白が 1+以下の患者。2+以上の場合は、24 時間蓄尿し、24 時間の蛋白量が 1000 mg 未満の場合、試験への参加を可能とした。 等
主な除外基準	(1) 無作為割付前の 28 日間に大手術を受けた又は無作為割付前の 7 日間に皮下静脈アクセス器具が留置された患者。また、過去 2 ヵ月間に実施した外科的治療で術後出血合併症又は創傷合併症が認められた患者 (2) 試験期間中に大手術が予定されている患者 (3) 画像評価により、癌による主要血管への浸潤又は主要血管の狭小化が認められた患者 (4) 組織型に関係なく、画像により腫瘍内空洞化が認められた患者

<table>
<tr>
<td>主な除外基準
（　続　き　）</td>
<td>(5)　コントロールできない血栓性障害の既往歴を有する患者
(6)　ワルファリン、低分子量ヘパリン又は類似薬による抗凝固療法を受けている患者。予防的な低用量抗凝固療法を受けている患者は、選択基準で規定する凝固パラメータ（INR が 1.5 以下又はプロトロンビン時間が ULN の 1.5 倍以下及び PTT が ULN の 1.5 倍以下）を満たしている場合、参加可能とした。
(7)　NSAID（インドメタシン、イブプロフェン、ナプロキセン又は類似薬等）を用いた長期治療を受けている（NSAID の投薬は無作為割付時の 7 日前までに終了すること、試験期間中は連続 10 日間以内の頓用での使用は許容した）、又は他の抗血小板薬（クロピドグレル、チクロピジン及びジピリダモール等）を投与されている患者。325 mg/日までの低用量アスピリンの使用は許容した。
(8)　無作為割付までの 2 ヵ月間に喀血の既往歴を有する患者
(9)　臨床的に問題となるうっ血性心不全（New York Heart Association による心機能分類で II～IV）又は薬剤でコントロールできない不整脈を有する患者
(10) 無作為割付までの 6 ヵ月間に心筋梗塞、不安定狭心症、脳血管発作又は一過性脳虚血発作等の動脈血栓性関連事象が発現した患者
(11) 標準的な医学的管理にもかかわらず、コントロールできない動脈高血圧症（収縮期血圧 150 mmHg 以上又は拡張期血圧 90 mmHg 以上）を有する患者
(12) 無作為割付までの 28 日間に重篤な又は治癒しない創傷、潰瘍又は骨折が発現した患者
(13) 無作為割付までの 3 ヵ月間に重大な出血障害、血管炎又はグレード 3 以上の胃腸出血が発現した患者
(14) 無作為割付までの 6 ヵ月間に消化管穿孔又は瘻孔が発現した患者
(15) 腸閉塞を有する患者。もしくは炎症性腸障害、広範囲な腸切除（慢性下痢による半結腸切除又は広範囲な小腸切除）、クローン病、潰瘍性大腸炎又は慢性下痢の既往/現病歴を有する患者
(16) 胸部 CT スキャン又は X 線写真でベースライン時に明らかな間質性肺疾患（interstitial lung disease：ILD）を有する患者
(17) 妊娠中又は授乳中の患者　等</td>
</tr>
<tr>
<td>結　　果</td>
<td>＜有効性＞
<u>主要評価項目：無増悪生存期間（PFS）</u>
無増悪生存期間の中央値はラムシルマブ群で 5.22 ヵ月、プラセボ群で 4.21 ヵ月であった（ハザード比 0.83、95%信頼区間：0.59～1.16）。
<table>
<tr><td></td><td>ラムシルマブ群
（ラムシルマブ+ドセタキセル）
N=76</td><td>プラセボ群
（プラセボ+ドセタキセル）
N=81</td></tr>
<tr><td colspan="3">無増悪生存期間（PFS）</td></tr>
<tr><td>中央値（月）
（95%信頼区間）</td><td>5.22
（3.52, 6.97）</td><td>4.21
（2.83, 5.62）</td></tr>
<tr><td>ハザード比
（95%信頼区間）</td><td colspan="2">0.83
（0.59, 1.16）</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
</table>

結　　果
（　続　き　）

副次的評価項目：全生存期間（OS）

全生存期間の中央値はラムシルマブ群で 15.15 ヵ月、プラセボ群で 14.65 ヵ月であった（ハザード比 0.86、95%信頼区間：0.56～1.32）。

	ラムシルマブ群 （ラムシルマブ+ドセタキセル） N=76	プラセボ群 （プラセボ+ドセタキセル） N=81
全生存期間（OS）		
中央値（月） （95%信頼区間）	15.15 （12.45, 26.55）	14.65 （11.93, 24.44）
ハザード比 （95%信頼区間）	0.86 （0.56, 1.32）	

副次的評価項目：奏効率及び病勢コントロール率

・奏効率（CR+PR）は、ラムシルマブ群で 28.9%（22/76 例）（95%信頼区間：19.1～40.5%）、プラセボ群で 18.5%（15/81 例）（95%信頼区間：10.8～28.7%）であった。

・病勢コントロール率（CR+PR+SD）は、ラムシルマブ群で 78.9%（60/76 例）（95%信頼区間：68.1～87.5%）、プラセボ群 70.4%（57/81 例）（95%信頼区間：59.2～80.0%）であった。

		ラムシルマブ群 （ラムシルマブ+ドセタキセル） N=76	プラセボ群 （プラセボ+ドセタキセル） N=81
症例数 n（%）	CR	0	0
	PR	22（28.9）	15（18.5）
	SD	38（50.0）	42（51.9）
奏効率（CR+PR）			
n（%） （95%信頼区間）		22（28.9） （19.1, 40.5）	15（18.5） （10.8, 28.7）
病勢コントロール率（CR+PR+SD）			
n（%） （95%信頼区間）		60（78.9） （68.1, 87.5）	57（70.4） （59.2, 80.0）

＜安全性＞

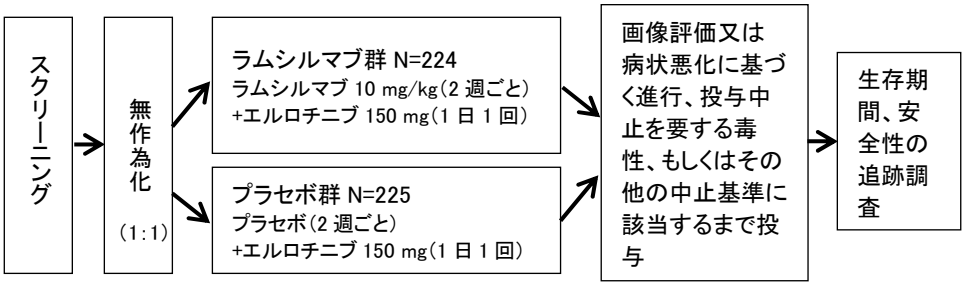
有害事象の発現状況

	ラムシルマブ群 （ラムシルマブ+ ドセタキセル）	プラセボ群 （プラセボ+ ドセタキセル）
安全性解析対象例数	94	98
有害事象発現例数　n（%）	94（100.0）	98（100.0）
グレード3以上の有害事象発現例数　n（%）	89（94.7）	93（94.9）
有害事象により投与を中止した例数　n（%）	38（40.4）	20（20.4）
死亡に至った有害事象発現例数　n（%）	1（1.1）	1（1.0）

・グレード 3 以上の有害事象のうち、ラムシルマブ群で発現割合が 10%超であり、プラセボ群より 5%以上高かった事象は、好中球数減少［69 例（73.4%）、63 例（64.3%）］、白血球数減少［60 例（63.8%）、54 例（55.1%）］及び発熱性好中球減少症［32 例（34.0%）、18 例（18.4%）］であった。

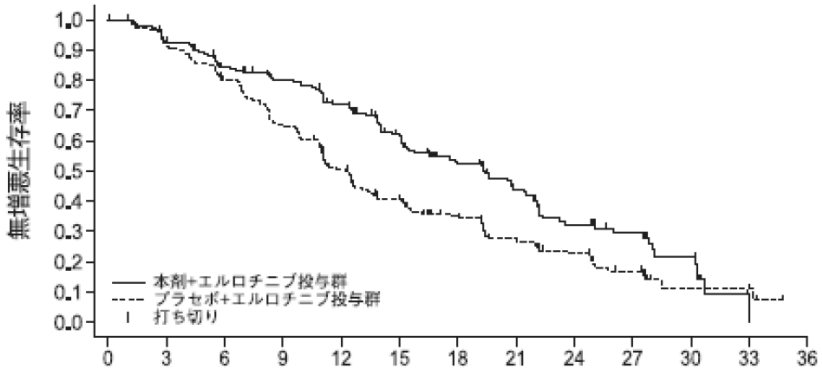
・治験薬との因果関係を否定できない死亡例はプラセボ群 1 例（1.0%）（敗血症性ショック）に発現した。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌：国際共同第 Ib/III 相試験［RELAY（JVCY）試験］[9), 16)]〉
化学療法歴のない *EGFR* 遺伝子変異陽性の進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象としたエルロチニブとの併用におけるラムシルマブとプラセボの比較試験：パート B

試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験
主要目的	エルロチニブとの併用においてラムシルマブを投与したときの有効性をプラセボを対照に無増悪生存期間により評価する。
対象	化学療法歴のない *EGFR* 遺伝子変異陽性の進行・再発の非小細胞肺癌患者 ITT 解析対象 [a]：449 例（ラムシルマブ群 224 例、プラセボ群 225 例） 安全性解析対象：446 例（ラムシルマブ群 221 例、プラセボ群 225 例） a. 有効性解析対象とした。
投与方法	［投与量及び投与方法］  ラムシルマブ又はプラセボを 2 週間に 1 回約 60 分かけて静脈内投与した。エルロチニブを 1 日 1 回経口投与した。 ［前投与］ ラムシルマブ又はプラセボの投与前に、ヒスタミン H_1 受容体拮抗薬（例：ジフェンヒドラミン 50 mg もしくはその同等薬）による前投薬が必要であり、治験責任医師又は治験分担医師の判断でその他の前投薬も追加できることとした。 エルロチニブの前投与は、添付文書及び各実施医療機関の手順に従って投与を実施することとした。 ［投与期間］ 画像評価又は病状悪化に基づく進行、投与中止を要する毒性、もしくはその他の中止基準に該当するまで投与を継続した。
評価項目	＜有効性＞ 主要評価項目：無増悪生存期間 副次的評価項目：全生存期間、奏効率、病勢コントロール率及び奏効期間 ＜安全性＞ 有害事象、バイタルサイン　等
主な選択基準	(1)　18 歳以上（又は各国の規定により許容される年齢）の男性又は女性 (2)　病期が IV 期に分類される非小細胞肺癌を有する患者 (3)　治験実施医療機関による *EGFR* 遺伝子検査でエクソン 19 欠失変異又はエクソン 21（L858R）置換変異を有することが示されており、エルロチニブによる一次治療に適格である患者

<table>
<tr><td>主な選択基準
（　続　き　）</td><td>(4)　治験参加時に、非小細胞肺癌による、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）version 1.1 に基づく測定可能病変を 1 つ以上有する患者。測定可能病変は、コンピュータ断層撮影法又は磁気共鳴画像法によって確認されている必要がある。
(5)　ECOG PS スコアが 0 又は 1 の患者
(6)　以下に規定する造血能及び臓器機能を有する患者
・ 好中球数 1.5×10^9/L 以上、ヘモグロビン 9.0 g/dL 以上及び血小板 100×10^9/L 以上
・ 総ビリルビンが基準範囲上限以下であり、かつ AST 及び ALT がいずれも基準範囲上限の 2.5 倍以下である。
・Cockcroft-Gault 式による算定クレアチニン・クリアランスが 50 mL/分以上である。
・ 適切な凝固機能（INR が 1.5 以下又はプロトロンビン時間及び PTT が基準範囲上限の 1.5 倍以下と定義）を有する。
・ 尿蛋白が 1+以下である。　等</td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td>(1)　T790M 陽性の EGFR 遺伝子変異陽性であることが判明している患者
(2)　CNS 転移が判明している患者
(3)　活動性の間質性肺疾患の所見が認められる患者
(4)　進行・再発の非小細胞肺癌に対する全身化学療法歴［病期を問わない非小細胞肺癌に対するチロシンキナーゼ阻害薬（tyrosine kinase inhibitor：TKI）療法歴を含む］を有する患者　等</td></tr>
<tr><td>結　　果</td><td>＜有効性＞
<u>主要評価項目：無増悪生存期間（PFS）</u>
無増悪生存期間の中央値はラムシルマブ群 19.35 ヵ月、プラセボ群 12.39 ヵ月であり、ラムシルマブとエルロチニブの併用投与により無増悪生存期間の有意な延長が認められた（ハザード比 0.591、95%信頼区間：0.461～0.760、p<0.0001、層別 Log-rank 検定）。
<table>
<tr><td></td><td>ラムシルマブ群
（ラムシルマブ+エルロチニブ）
N=224</td><td>プラセボ群
（プラセボ+エルロチニブ）
N=225</td></tr>
<tr><td colspan="3">無増悪生存期間（PFS）</td></tr>
<tr><td>中央値（月）
（95%信頼区間）</td><td>19.35
（15.38, 21.55）</td><td>12.39
（10.97, 13.50）</td></tr>
<tr><td>ハザード比
（95%信頼区間）</td><td colspan="2">0.591
（0.461, 0.760）</td></tr>
<tr><td>p値（両側）</td><td colspan="2"><0.0001*</td></tr>
</table>
＊ 層別Log-rank検定</td></tr>
</table>

結　　果
（　続　き　）



リスク集団（at risk数）

本剤+エルロチニブ投与群	224	196	170	154	133	103	69	49	32	20	10	1	0
プラセボ+エルロチニブ投与群	225	196	167	136	99	72	52	37	27	15	4	4	0

無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線(RELAY 試験)

副次的評価項目：全生存期間（OS）：中間解析

データ・カットオフ時点で全生存期間のイベント数は十分ではなく、中央値は推定不能であった（層別ハザード比 0.832、95%信頼区間：0.532～1.303、打ち切り率は、ラムシルマブ群 83.5%、プラセボ群 81.3%）。

	ラムシルマブ群 （ラムシルマブ+エルロチニブ） N=224	プラセボ群 （プラセボ+エルロチニブ） N=225
イベント発現例数	37	42
全生存期間（OS）		
中央値（月） （95%信頼区間）	推定不能	
ハザード比 （95%信頼区間）	0.832 （0.532, 1.303）	

副次的評価項目：奏効率及び病勢コントロール率

・奏効率（CR+PR）は、ラムシルマブ群 76.3%（171/224 例）（95%信頼区間：70.8～81.9%）、プラセボ群 74.7%（168/225 例）（95%信頼区間：69.0～80.3%）であった。

・病勢コントロール率（CR+PR+SD）は、ラムシルマブ群で 95.1%（213/224 例）（95%信頼区間：92.3～97.9%）、プラセボ群 95.6%（215/225 例）（95%信頼区間：92.9～98.2%）であった。

結　　果
（　続　き　）

		ラムシルマブ群 （ラムシルマブ+エルロチニブ） N=224	プラセボ群 （プラセボ+エルロチニブ） N=225
症例数 n(%)	CR	3(1.3)	2(0.9)
	PR	168(75.0)	166(73.8)
	SD	42(18.8)	47(20.9)
奏効率(CR+PR)			
n(%) (95%信頼区間)		171(76.3) (70.8, 81.9)	168(74.7) (69.0, 80.3)
病勢コントロール率(CR+PR+SD)			
n(%) (95%信頼区間)		213(95.1) (92.3, 97.9)	215(95.6) (92.9, 98.2)

＜安全性＞

有害事象の発現状況

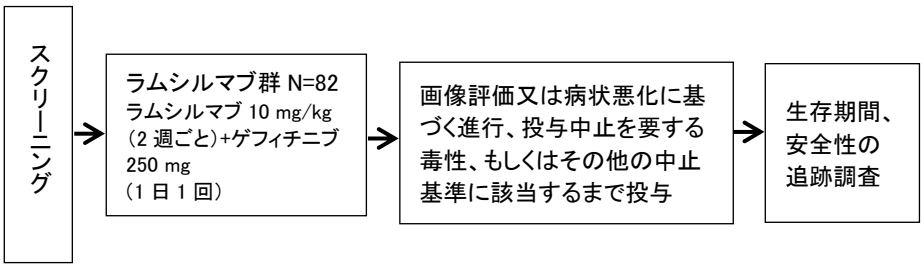
	ラムシルマブ群 （ラムシルマブ+ エルロチニブ）	プラセボ群 （プラセボ+ エルロチニブ）
安全性解析対象例数	221	225
有害事象発現例数　n(%)	221(100.0)	225(100.0)
グレード3以上の有害事象発現例数　n(%)	159(71.9)	121(53.8)
有害事象によりすべての治験薬の投与を中止した例数　n(%)	29(13.1)	24(10.7)
死亡に至った有害事象発現例数＊　n(%)	6(2.7)	0

＊:投与中又は投与中止後 30 日以内に死亡に至った有害事象

・ラムシルマブ群での発現割合が 5%以上でプラセボ群に比べて 2%以上高かったグレード 3 以上の有害事象は高血圧[52 例(23.5%)、12 例(5.3%)]、ざ瘡様皮膚炎[33 例(14.9%)、20 例(8.9%)]及び下痢[16 例(7.2%)、3 例(1.3%)]であった。

・治験薬との因果関係を否定できない死亡例は、ラムシルマブ群 1 例(0.5%)[血胸による死亡]に発現した。

化学療法歴のない *EGFR*遺伝子変異陽性の進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象としたゲフィチニブとの併用におけるラムシルマブの単群試験：パート C（Period 1）

試験デザイン	多施設共同、非盲検、単群試験
探索的目的	ゲフィチニブとの併用においてラムシルマブを投与したときの有効性を 1 年時点の無増悪生存率により評価する。 等
対象	化学療法歴のない *EGFR* 遺伝子変異陽性の進行・再発の非小細胞肺癌患者 ITT 解析対象 [a]：82 例 安全性解析対象：82 例 a. 有効性解析対象とした。
投与方法	［投与量及び投与方法］  ラムシルマブを 2 週間に 1 回約 60 分かけて静脈内投与した。ゲフィチニブを 1 日 1 回経口投与した。 ［前投与］ ラムシルマブの投与前に、ヒスタミン H_1 受容体拮抗薬（例：ジフェンヒドラミン 50 mg もしくはその同等薬）による前投薬が必要であり、治験責任医師又は治験分担医師の判断でその他の前投薬も追加できることとした。 ゲフィチニブの前投与は、添付文書及び各実施医療機関の手順に従って投与を実施することとした。 ［投与期間］ 画像評価又は病状悪化に基づく進行、投与中止を要する毒性、もしくはその他の中止基準に該当するまで投与を継続した。
評価項目	＜有効性＞ 主要評価項目：1 年時点の無増悪生存率 副次的評価項目：奏効率、病勢コントロール率及び奏効期間 ＜安全性＞ 有害事象、バイタルサイン 等
主な選択基準	(1) 18 歳以上（又は各国の規定により許容される年齢）の男性又は女性 (2) 病期が IV 期に分類される非小細胞肺癌を有する患者 (3) 治験実施医療機関による *EGFR* 遺伝子検査でエクソン 19 欠失変異又はエクソン 21（L858R）置換変異を有することが示されており、ゲフィチニブによる一次治療に適格である患者

<table>
<tr><td>主な選択基準
（　続　き　）</td><td>(4)　治験参加時に、非小細胞肺癌による、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）version 1.1 に基づく測定可能病変を 1 つ以上有する患者。測定可能病変は、コンピュータ断層撮影法又は磁気共鳴画像法によって確認されている必要がある。
(5)　ECOG PS スコアが 0 又は 1 の患者
(6)　以下に規定する造血能及び臓器機能を有する患者
・好中球数 1.5×10^9/L 以上、ヘモグロビン 9.0g/dL 以上及び血小板 100×10^9/L 以上
・総ビリルビンが基準範囲上限以下であり、かつ AST 及び ALT がいずれも基準範囲上限の 2.5 倍以下である。
・Cockcroft-Gault 式による算定クレアチニン・クリアランスが 50mL/分以上である。
・適切な凝固機能（INR が 1.5 以下又はプロトロンビン時間及び PTT が基準範囲上限の 1.5 倍以下と定義）を有する。
・尿蛋白が 1+以下である。　等</td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td>(1)　T790M 陽性の EGFR 遺伝子変異陽性であることが判明している患者
(2)　CNS 転移が判明している患者
(3)　活動性の間質性肺疾患の所見が認められる患者
(4)　進行・再発の非小細胞肺癌に対する全身化学療法歴［病期を問わない非小細胞肺癌に対するチロシンキナーゼ阻害薬（tyrosine kinase inhibitor：TKI）療法歴を含む］を有する患者　等</td></tr>
<tr><td>結　　果</td><td>＜有効性＞
<u>主要評価項目：1 年時点の無増悪生存率</u>
ラムシルマブとゲフィチニブの併用による 1 年時点の無増悪生存率は 65.0%（95%信頼区間：52.4%～75.1%）であった。また、無増悪生存期間の中央値は 15.24 ヵ月（95%信頼区間：12.45～19.52 ヵ月）であった。
<table><tr><td></td><td>ラムシルマブ群
（ラムシルマブ+ゲフィチニブ）
N=82</td></tr><tr><td colspan="2">無増悪生存率</td></tr><tr><td>1年無増悪生存率（%）
（95%信頼区間）</td><td>65.0
（52.4, 75.1）</td></tr></table>
<u>副次的評価項目：奏効率及び病勢コントロール率</u>
・ラムシルマブとゲフィチニブの併用投与による奏効率（CR+PR）は、70.7%（95%信頼区間：59.7%～80.3%）であった。
・病勢コントロール率（CR+PR+SD）は、98.8%（95%信頼区間：93.4%～100.0%）であった。</td></tr>
</table>

結　　果
（　続　き　）

		ラムシルマブ群 （ラムシルマブ+ゲフィチニブ） N=82
症例数 n（%）	CR	0
	PR	58（70.7）
	SD	23（28.0）
奏効率（CR+PR）		
n（%） （95%信頼区間）		58（70.7） （59.7, 80.3）
病勢コントロール率（CR+PR+SD）		
n（%） （95%信頼区間）		81（98.8） （93.4, 100.0）

＜安全性＞

有害事象の発現状況

	ラムシルマブ群 （ラムシルマブ+ゲフィチニブ）
安全性解析対象例数	82
有害事象発現例数　n（%）	82（100.0）
グレード3以上の有害事象発現例数　n（%）	53（64.6）
有害事象によりすべての治験薬の投与を中止した例数　n（%）	14（17.1）
死亡に至った有害事象発現例数＊　n（%）	2（2.4）

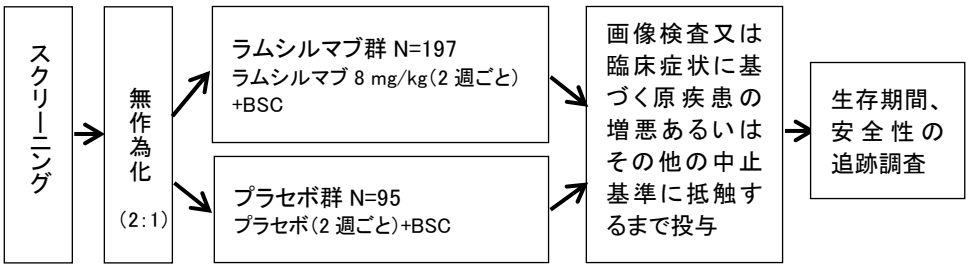
＊：投与中又は投与中止後 30 日以内に死亡に至った有害事象

・発現割合が 5%以上のグレード 3 以上の有害事象は ALT 増加［19 例（23.2%）］、高血圧［18 例（22.0%）］、AST 増加［10 例（12.2%）］であった。

・治験薬との因果関係を否定できない死亡例は、2 例（2.4%）［急性心不全及びうっ血性心不全各 1 例（1.2%）］に発現した。

〈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：国際共同第 III 相無作為化比較試験［REACH-2（JVDE）］試験）[17]〉

ソラフェニブによる一次治療後に AFP 高値を示す肝細胞癌患者を対象とした二次治療としての BSC 併用下におけるラムシルマブとプラセボの比較試験

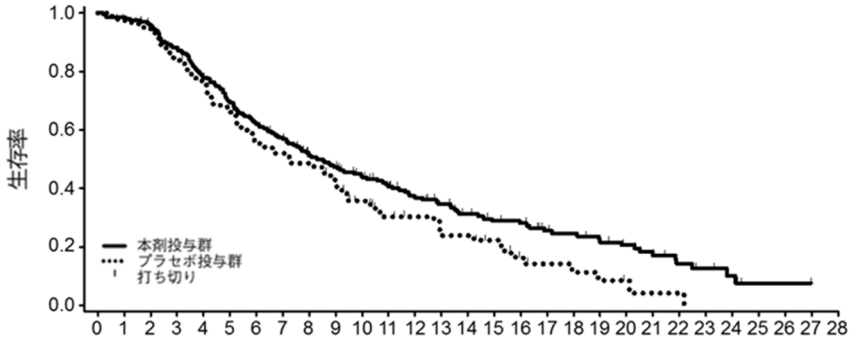
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験
主要目的	BSC 併用下での全生存期間（無作為割付された日から死亡した日までの期間）をラムシルマブ投与群（以下、ラムシルマブ群）とプラセボ投与群（以下、プラセボ群）で比較する。
対象	ソラフェニブに不耐容、又はソラフェニブによる治療中もしくは治療後に増悪した切除不能な肝細胞癌患者のうち、ベースライン時の血清 AFP 値が 400 ng/mL 以上の患者[注)] 有効性解析対象[a]：292 例（ラムシルマブ群 197 例、プラセボ群 95 例）［うち日本人 59 例（ラムシルマブ群 41 例、プラセボ群 18 例）］ 安全性解析対象：292 例（ラムシルマブ群 197 例、プラセボ群 95 例） 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た。 a. ITT 解析対象集団（無作為化された全ての患者からなる集団） 注）本試験に先立って実施された第 III 相臨床試験（REACH 試験）では、主要評価項目である全生存期間において、ラムシルマブ群はプラセボ群に対して統計学的に有意な延長を示さなかった。また、事前に規定したベースライン AFP 値の 400 ng/mL をカットオフ値とした部分集団解析において、AFP 値が 400 ng/mL 以上の集団でラムシルマブ群の有効性が示唆されたが、AFP 値が 400 ng/mL 未満の集団ではラムシルマブ群のプラセボ群に対する全生存期間の延長はみられなかった。なお、AFP 値が 400 ng/mL 以上の部分集団では、無増悪生存期間、奏効率の改善も示唆された。ラムシルマブの忍容性は AFP 値に関わらず良好であった。これら REACH 試験の結果により、AFP 高値（AFP400 ng/mL 以上）の患者に対してラムシルマブが良好な忍容性と有効性を示す可能性が示唆されたことから、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 AFP 高値（AFP400 ng/mL 以上）の切除不能な肝細胞癌患者を対象とした REACH-2 試験が実施された。（＜参考＞切除不能な肝細胞癌：国際共同第 III 相無作為化比較試験（REACH 試験）参照）
投与方法	［投与量及び投与方法］  ラムシルマブ又はプラセボを 2 週間に 1 回、約 60 分かけて静脈内投与した。 ［前投与］ ラムシルマブ又はプラセボ投与前にジフェンヒドラミン塩酸塩などのヒスタミン H_1 受容体拮抗薬を投与する必要がある。治験担当医師の判断でその他の前投薬も追加できることとした。 ［投与期間］ 画像検査又は臨床症状に基づく原疾患の増悪あるいはその他の中止基準に抵触するまで治験薬の投与を継続した。

評　価　項　目	＜有効性＞ 主要評価項目：全生存期間 副次的評価項目：無増悪生存期間、FHSI-8 の悪化までの期間、ECOG PS の悪化までの期間、奏効率及び病勢コントロール率 ＜安全性＞ 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン　等
主な選択基準	(1)　病理組織学的又は細胞学的に確定診断された、もしくは組織学的確認ができない場合は肝硬変が併存し典型的な画像特性から診断された肝細胞癌を有する 18 歳以上の患者 (2)　切除不能な肝細胞癌に対して全身療法としてソラフェニブの投与のみを受けており、当該ソラフェニブの治療期間が 14 日間以上であり、無作為割付の 14 日以上前にソラフェニブの投与が終了している患者 (3)　ソラフェニブ投与中又は投与後に画像検査による増悪が確認された、もしくは適切なソラフェニブの用量調整や支持療法を行ったにもかかわらず、不耐容のためソラフェニブの投与を中止した患者 (4)　Child-Pugh 分類のスコアが 7 未満（Child-Pugh A のみ）である患者 (5)　Barcelona Clinic Liver Cancer（BCLC）ステージ C の病変もしくは局所治療の施行不可能又は無効な BCLC ステージ B の病変が認められる患者 (6)　各実施医療機関の臨床検査で無作為割付前 14 日以内の AFP が 400 ng/mL 以上である患者 (7)　ECOG PS が 0 又は 1 である患者　等
主な除外基準	(1)　肝性脳症を有する又はその既往がある患者 (2)　臨床的に著明な腹水を有する又はその既往がある患者 (3)　肝腎症候群を有する又は 6 ヵ月以内の既往がある患者 (4)　肝移植の既往がある患者 (5)　ソラフェニブ投与後に肝局所治療を受けている患者　等
結　　果	＜有効性＞ <u>主要評価項目：全生存期間（OS）</u> 全生存期間の中央値は、ラムシルマブ群で 8.5 ヵ月、プラセボ群 7.3 ヵ月であり、ラムシルマブの単独投与により全生存期間の有意な延長が認められた（ハザード比 0.710、95%信頼区間：0.531～0.949、p=0.0199、層別 Log-rank 検定） 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た。

結　　果
（　続　き　）

	ラムシルマブ群 （ラムシルマブ+BSC） N=197	プラセボ群 （プラセボ+BSC） N=95
イベント発現例数	147	74
全生存期間（OS）		
中央値（月） （95%信頼区間）	8.5 （7.0, 10.6）	7.3 （5.4, 9.1）
ハザード比 （95%信頼区間）	0.710 （0.531, 0.949）	
p値（両側）	0.0199*	

＊ 層別Log-rank検定



リスク集団（at risk数）　　生存期間（月）

本剤投与群	197	172	121	87	56	37	26	14	4	0
プラセボ投与群	95	76	50	36	19	12	4	1	0	0

全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（REACH-2 試験）

副次的評価項目：無増悪生存期間（PFS）

無増悪生存期間の中央値はラムシルマブ群で 2.8 ヵ月、プラセボ群で 1.6 ヵ月であり、ラムシルマブの単独投与により無増悪生存期間の有意な延長が認められた（ハザード比 0.452、95%信頼区間：0.339～0.603、p＜0.0001、層別 Log-rank 検定）。

	ラムシルマブ群 （ラムシルマブ+BSC） N=197	プラセボ群 （プラセボ+BSC） N=95
無増悪生存期間（PFS）		
中央値（月） （95%信頼区間）	2.8 （2.8, 4.1）	1.6 （1.5, 2.7）
ハザード比 （95%信頼区間）	0.452 （0.339, 0.603）	
p値（両側）	<0.0001*	

＊ 層別 Log-rank 検定

副次的評価項目：奏効率及び病勢コントロール率

・奏効率（CR+PR）は、ラムシルマブ群 4.6%（9/197 例）（95%信頼区間：1.7～7.5%）、プラセボ群で 1.1%（1/95 例）（95%信頼区間：0.0～3.1%）であった。

・病勢コントロール率（CR+PR+SD）は、ラムシルマブ群で 59.9%（118/197 例）（95%信頼区間：53.1～66.7%）、プラセボ群で 38.9%（37/95 例）（95%信頼区間：29.1～48.8%）であった。

結　　果
（　続　き　）

		ラムシルマブ群 （ラムシルマブ+BSC） N=197	プラセボ群 （プラセボ+BSC） N=95
症例数 n(%)	CR	0	0
	PR	9 （4.6）	1 （1.1）
	SD	109 （55.3）	36 （37.9）
奏効率（CR+PR）			
n(%) （95%信頼区間）		9 （4.6） （1.7, 7.5）	1 （1.1） （0.0, 3.1）
p値（両側）		0.1697*	
病勢コントロール率（CR+PR+SD）			
n(%) （95%信頼区間）		118 （59.9） （53.1, 66.7）	37 （38.9） （29.1, 48.8）

＜安全性＞

有害事象の発現状況

	ラムシルマブ群 （ラムシルマブ+ BSC）	プラセボ群 （プラセボ+ BSC）
安全性解析対象例数	197	95
有害事象発現例数　n(%)	191(97.0)	82(86.3)
グレード3以上の有害事象発現例数　n(%)	116(58.9)	42(44.2)
有害事象により投与を中止した例数　n(%)	35(17.8)	10(10.5)
死亡に至った有害事象発現例数*　n(%)	6(3.0)	3(3.2)

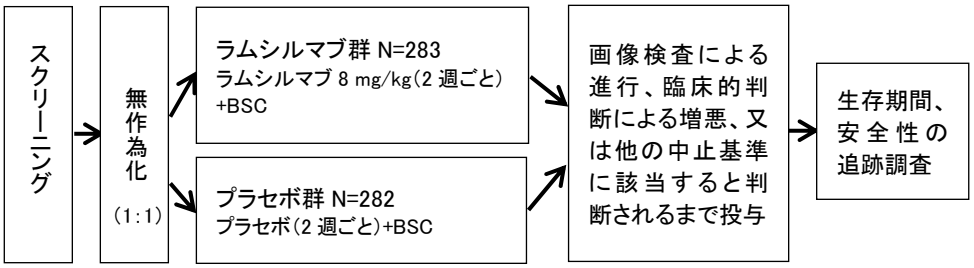
*:投与中に死亡に至った有害事象

・ラムシルマブ群での発現割合が 5%以上で、かつプラセボ群より 2%以上高かったグレード 3 以上の有害事象は、高血圧[24 例(12.2%)、5 例(5.3%)]及び低ナトリウム血症[11 例(5.6%)、0 例(0%)]であった。

・治験薬との因果関係が否定できない有害事象による死亡はラムシルマブ群で 3 例(1.5%)に認められ、その内訳は急性腎障害、肝腎症候群及び腎不全が各 1 例(0.5%)であった。

＜参考＞国際共同第 III 相無作為化比較試験［REACH（JVBF）］試験 [18]

ソラフェニブによる一次治療後の肝細胞癌患者を対象とした二次治療としての BSC 併用下におけるラムシルマブとプラセボの比較試験

試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験
主要目的	BSC 併用下での全生存期間（無作為割付された日から死亡した日までの期間）をラムシルマブ投与群（以下、ラムシルマブ群）とプラセボ投与群（以下、プラセボ群）で比較する。
対象	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 有効性解析対象 [a]：565 例（ラムシルマブ群 283 例、プラセボ群 282 例）［うち日本人 93 例（ラムシルマブ群 45 例、プラセボ群 48 例）］ 安全性解析対象：553 例（ラムシルマブ群 277 例、プラセボ群 276 例） a. ITT 解析対象集団（無作為化された全ての患者からなる集団）
投与方法	［投与量及び投与方法］  ラムシルマブ又はプラセボを 2 週間に 1 回、約 60 分かけて静脈内投与した。 ［前投与］ ラムシルマブ又はプラセボの投与前は、ヒスタミン H_1 受容体拮抗薬（例：ジフェンヒドラミン塩酸塩 50 mg 投与又は相当する薬剤）などの薬剤による前投薬が推奨され、治験担当医師の判断でその他の前投薬も追加できることとした。 ［投与期間］ 画像検査による進行、臨床的判断による増悪、又は他の中止基準に該当すると判断されるまで投与を継続した。
評価項目	＜有効性＞ 主要評価項目：全生存期間 副次的評価項目：無増悪生存期間、奏効率 ＜安全性＞ 有害事象、理学的所見、バイタルサイン、臨床検査値　等
主な選択基準	(1) 病理組織学的又は細胞学的に確定診断された肝細胞癌を有する 18 歳以上の患者 (2) 切除不能な肝細胞癌に対する唯一の全身化学療法であるソラフェニブによる前治療を受け、無作為割付の 14 日以上前に中止しており、ソラフェニブ療法中又はソラフェニブ中止後に画像検査で原疾患の増悪が確認された患者 (3) ソラフェニブを減量してもなお副作用が発現し、その後にソラフェニブ療法を中止した患者

主な選択基準 （　続　き　）	(4)　組入れ時に BCLC の病期分類でステージ C の患者 (5)　組入れ時に Child-Pugh 分類のスコアが 7 未満の患者 (6)　組入れ時に ECOG PS が 0 又は 1 の患者　等
主な除外基準	(1)　無作為割付前 28 日以内に肝臓の局所療法（放射線療法、手術、肝動脈塞栓術、化学塞栓術、高周波アブレーション、冷凍アブレーション又は経皮的エタノール注入法を含む）を受けた患者 (2)　前治療として血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor：VEGF）又は血管内皮増殖因子受容体（vascular endothelial growth factor receptor：VEGFR）のシグナル伝達経路を標的とする、ソラフェニブ以外の全身化学療法を受けた患者　等
結　　果	＜有効性＞ 主要評価項目：全生存期間（OS） 全生存期間の中央値はラムシルマブ群で 9.2 ヵ月、プラセボ群で 7.6 ヵ月であった（ハザード比 0.866、95%信頼区間：0.717～1.046、p=0.1391、層別 Log-rank 検定）。

	ラムシルマブ群 （ラムシルマブ+BSC） N=283	プラセボ群 （プラセボ+BSC） N=282
イベント発現例数	218	224
全生存期間（OS）		
中央値（月） （95%信頼区間）	9.2 （8.1, 10.6）	7.6 （6.0, 9.3）
ハザード比 （95%信頼区間）	0.866 （0.717, 1.046）	
p値（両側）	0.1391*	

＊ 層別 Log-rank 検定

事前に規定したベースライン時の AFP 値が 400 ng/mL 以上の部分集団解析において、全生存期間の中央値はラムシルマブ群で 7.8 ヵ月、プラセボ群で 4.2 ヵ月であり、ラムシルマブの単独投与により全生存期間の有意な延長が認められた（ハザード比 0.674、95%信頼区間：0.508～0.895、p=0.0059、層別 Log-rank 検定）。一方、AFP 値が 400 ng/mL 未満の部分集団解析において、全生存期間の中央値はラムシルマブ群で 10.1 ヵ月、プラセボ群で 11.8 ヵ月であった（ハザード比 1.093、95%信頼区間：0.836～1.428、p=0.5059、層別 Log-rank 検定）。

部分集団解析	AFP値≧400 ng/mL		AFP値<400 ng/mL	
	ラムシルマブ群 （ラムシルマブ+BSC） N=119	プラセボ群 （プラセボ+BSC） N=131	ラムシルマブ群 （ラムシルマブ+BSC） N=160	プラセボ群 （プラセボ+BSC） N=150
イベント発現例数	99	116	116	108
全生存期間（OS）				
中央値（月） （95%信頼区間）	7.8 （5.8, 9.3）	4.2 （3.7, 4.8）	10.1 （8.7, 12.3）	11.8 （9.9, 13.1）
ハザード比 （95%信頼区間）	0.674 （0.508, 0.895）		1.093 （0.836, 1.428）	
p値（両側）	0.0059*		0.5059*	

＊ 層別 Log-rank 検定

結果（続き）	

副次的評価項目：無増悪生存期間（PFS）

無増悪生存期間の中央値はラムシルマブ群で 2.8 ヵ月、プラセボ群で 2.1 ヵ月であった（ハザード比 0.625、95%信頼区間：0.522～0.750）。

	ラムシルマブ群 （ラムシルマブ+BSC） N=283	プラセボ群 （プラセボ+BSC） N=282
無増悪生存期間（PFS）		
中央値（月） （95%信頼区間）	2.8 （2.7, 3.9）	2.1 （1.6, 2.7）
ハザード比 （95%信頼区間）	0.625 （0.522, 0.750）	

事前に規定したベースライン時の AFP 値が 400 ng/mL 以上の部分集団解析において、無増悪生存期間の中央値はラムシルマブ群で 2.7 ヵ月、プラセボ群で 1.5 ヵ月であった（ハザード比 0.699、95%信頼区間：0.531～0.920）。一方、AFP 値が 400 ng/mL 未満の部分集団解析において、無増悪生存期間の中央値はラムシルマブ群で 4.5 ヵ月、プラセボ群で 2.8 ヵ月であった（ハザード比 0.605、95%信頼区間：0.471～0.779）。

部分集団解析	AFP値≥400 ng/mL		AFP値<400 ng/mL	
	ラムシルマブ群 （ラムシルマブ+BSC） N=119	プラセボ群 （プラセボ+BSC） N=131	ラムシルマブ群 （ラムシルマブ+BSC） N=160	プラセボ群 （プラセボ+BSC） N=150
無増悪生存期間（PFS）				
中央値（月） （95%信頼区間）	2.7 （1.5, 2.8）	1.5 （1.4, 2.1）	4.5 （3.0, 5.6）	2.8 （2.2, 3.0）
ハザード比 （95%信頼区間）	0.699 （0.531, 0.920）		0.605 （0.471, 0.779）	

副次的評価項目：奏効率及び病勢コントロール率

・奏効率（CR+PR）は、ラムシルマブ群で 7.1%（20/283 例）（95%信頼区間：4.6%～10.7%）、プラセボ群で 0.7%（2/282 例）（95%信頼区間：0.2%～2.5%）であった。

・病勢コントロール率（CR+PR+SD）は、ラムシルマブ群で 56.2%（159/283 例）（95%信頼区間：50.4% ～ 61.8%）、プラセボ群で 45.7%（129/282 例）（95% 信頼区間：40.0% ～ 51.6%）であった。

		ラムシルマブ群 （ラムシルマブ+BSC） N=283	プラセボ群 （プラセボ+BSC） N=282
症例数 n（%）	CR	1（0.4）	0
	PR	19（6.7）	2（0.7）
	SD	139（49.1）	127（45.0）
奏効率（CR+PR）			
n（%） （95%信頼区間）		20（7.1） （4.6, 10.7）	2（0.7） （0.2, 2.5）
病勢コントロール率（CR+PR+SD）			
n（%） （95%信頼区間）		159（56.2） （50.4, 61.8）	129（45.7） （40.0, 51.6）

・事前に規定したベースライン時の AFP 値が 400 ng/mL 以上の部分集団解析において、奏効率（CR+PR）は、ラムシルマブ群で 6.7%（8/119 例）（95%信頼区間：3.4%～12.7%）、プラセボ群で 0.8%（1/131 例）（95%信頼区間：0.1%～4.2%）であった。一方、AFP

結果（続き）	値が 400 ng/mL 未満の部分集団解析において、奏効率（CR+PR）は、ラムシルマブ群で 6.9%（11/160 例）（95%信頼区間：3.9%～11.9%）、プラセボ群で 0.7%（1/150 例）（95%信頼区間：0.1%～3.7%）であった。 ・事前に規定したベースライン時の AFP 値が 400 ng/mL 以上の部分集団解析において、病勢コントロール率（CR+PR+SD）は、ラムシルマブ群で 50.4%（60/119 例）（95%信頼区間：41.6%～59.2%）、プラセボ群で 35.9%（47/131 例）（95%信頼区間：28.2% ～ 44.4%）であった。一方、AFP 値が 400 ng/mL 未満の部分集団解析において、病勢コントロール率（CR+PR+SD）は、ラムシルマブ群で 60.6%（97/160 例）（95%信頼区間：52.9% ～ 67.9%）、プラセボ群で 54.7%（82/150 例）（95%信頼区間：46.7% ～ 62.4%）であった。

部分集団解析		AFP値≧400 ng/mL		AFP値<400 ng/mL	
		ラムシルマブ群（ラムシルマブ+BSC）N=119	プラセボ群（プラセボ+BSC）N=131	ラムシルマブ群（ラムシルマブ+BSC）N=160	プラセボ群（プラセボ+BSC）N=150
症例数 n（%）	CR	1（0.8）	0	0	0
	PR	7（5.9）	1（0.8）	11（6.9）	1（0.7）
	SD	52（43.7）	46（35.1）	86（53.8）	81（54.0）
奏効率（CR+PR）					
n（%）（95%信頼区間）		8（6.7）（3.4, 12.7）	1（0.8）（0.1, 4.2）	11（6.9）（3.9, 11.9）	1（0.7）（0.1, 3.7）
病勢コントロール率（CR+PR+SD）					
n（%）（95%信頼区間）		60（50.4）（41.6, 59.2）	47（35.9）（28.2, 44.4）	97（60.6）（52.9, 67.9）	82（54.7）（46.7, 62.4）

＜安全性＞

有害事象の発現状況

	ラムシルマブ群（ラムシルマブ+BSC）	プラセボ群（プラセボ+BSC）
安全性解析対象例数	277	276
有害事象発現例数 n（%）	270（97.5）	260（94.2）
グレード3以上の有害事象発現例数 n（%）	172（62.1）	132（47.8）
有害事象により投与を中止した例数 n（%）	59（21.3）	26（9.4）
死亡に至った有害事象発現例数 n（%）	28（10.1）	18（6.5）

・ラムシルマブ群での発現割合が 5%以上で、かつプラセボ群より 5%以上高かったグレード 3 以上の有害事象は、高血圧［34 例（12.3%）、10 例（3.6%）］であった。

・治験薬との因果関係を否定できない死亡例はラムシルマブ群 5 例（1.8%）［肝不全が 2 例（0.7%）、多臓器不全、急性肝不全、敗血症/尿路感染が各 1 例（0.4%）］ 、プラセボ群 3 例（1.1%）［肺塞栓症、食道静脈瘤出血、急性呼吸窮迫症候群が各 1 例（0.4%）］に発現した。

注）上記は本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量と異なる内容を含む。（「V. 1. 効能又は効果」、「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

2） 安全性試験

該当資料なし

（5） 患者・病態別試験

該当資料なし

（6） 治療的使用

1） 使用成績調査（一般使用成績調査，特定使用成績調査，使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2） 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

（7） その他

これまでに実施されたラムシルマブの臨床試験の併合データを用いた、ラムシルマブの投与速度と即時型infusion reactionの発現割合の関連

即時型 infusion reaction と投与速度の関連を評価するために、全体集団及び日本人集団におけるラムシルマブの投与速度の四分位別の即時型 infusion reaction 発現割合を以下に示す[19]。

なお、即時型 infusion reaction は、ラムシルマブ投与日に発現した狭義の MedDRA 標準検索式（アナフィラキシー反応、血管浮腫、過敏症）及び基本語（サイトカイン放出症候群、注入に伴う反応）に該当する事象と定義した。

ラムシルマブの投与速度の四分位別の即時型 infusion reaction の発現割合（全体集団）

		投与速度 Q1[a] (N=900) n (%)	投与速度 Q2[a] (N=897) n (%)	投与速度 Q3[a] (N=897) n (%)	投与速度 Q4[a] (N=896) n (%)	投与速度 不明 (N=23) n (%)	全体 (N=3613) n (%)
ラムシルマブ投与日の即時型 infusion reaction	全グレード	94 (10.4)	66 (7.4)	41 (4.6)	64 (7.1)	2 (8.7)	267 (7.4)
	グレード3以上	5 (0.6)	5 (0.6)	4 (0.4)	3 (0.3)	0	17 (0.5)
アナフィラキシー反応	全グレード	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	3 (0.1)
	グレード3以上	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	2 (0.1)
血管浮腫	全グレード	18 (2.0)	12 (1.3)	5 (0.6)	8 (0.9)	0	43 (1.2)
	グレード3以上	0	0	0	0	0	0
過敏症	全グレード	58 (6.4)	45 (5.0)	31 (3.5)	46 (5.1)	2 (8.7)	182 (5.0)
	グレード3以上	2 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.4)	0	0	7 (0.2)
サイトカイン放出症候群	全グレード	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0	4 (0.1)
	グレード3以上	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (0.0)
注入に伴う反応	全グレード	41 (4.6)	20 (2.2)	10 (1.1)	20 (2.2)	0	91 (2.5)
	グレード3以上	4 (0.4)	4 (0.4)	0	3 (0.3)	0	11 (0.3)

a.各四分位の範囲（mg/min）：Q1（0.50-7.75）、Q2（7.75-9.46）、Q3（9.46-11.58）、Q4（11.58-190.00）

ラムシルマブの投与速度の四分位別の即時型 infusion reaction の発現割合（日本人集団）

		投与速度 Q1[a] (N=140) n (%)	投与速度 Q2[a] (N=141) n (%)	投与速度 Q3[a] (N=139) n (%)	投与速度 Q4[a] (N=139) n (%)	全体 (N=559) n (%)
ラムシルマブ投与日の即時型 infusion reaction	全グレード	15 (10.7)	21 (14.9)	13 (9.4)	6 (4.3)	55 (9.8)
	グレード3以上	0	0	0	0	0
血管浮腫	全グレード	6(4.3)	4 (2.8)	4 (2.9)	2 (1.4)	16 (2.9)
	グレード3以上	0	0	0	0	0
過敏症	全グレード	12 (8.6)	16 (11.3)	12 (8.6)	4 (2.9)	44 (7.9)
	グレード3以上	0	0	0	0	0
注入に伴う反応	全グレード	3 (2.1)	6 (4.3)	1 (0.7)	2 (1.4)	12 (2.1)
	グレード3以上	0	0	0	0	0

a.各四分位の範囲（mg/min）：Q1（3.00-6.75）、Q2（6.75-7.78）、Q3（7.78-9.26）、Q4（9.26-15.28）

全体集団では、投与速度の遅い群（Q1）から投与速度の速い群（Q4）で、全グレード又はグレード3以上の即時型infusion reaction発現割合が上昇する傾向は認められず、投与速度の遅い群（Q1）で全グレードの即時型infusion reaction発現割合が最も高かった（10.4%、94例）。この理由として、即時型infusion reactionを発現した被験者の多くは、注入の中断や投与速度の減速を行ったため総投与時間が長くなり、結果として投与速度の遅い群（Q1）に分類されたと考えられた。
日本人集団では、投与速度の遅い群（Q1）から投与速度の速い群（Q4）で、全グレードの即時型infusion reaction発現割合はほとんど変わらなかった。

また、全体集団及び日本人集団における投与回数別の全グレード及びグレード3以上の即時型infusion reaction（初発）を発現した被験者数の分布を以下に示す[20]。

即時型 infusion reaction（初発）の発現の分布（全体集団）

投与回数	即時型infusion reactionの発現例数(%) （N=3613）	
	全グレード n (%)	グレード3以上 n (%)
1回目	71 (2.0)	8 (0.2)
2回目	57 (1.6)	5 (0.1)
3回目	32 (0.9)	2 (0.1)
4回目	22 (0.6)	0
5回目	17 (0.5)	1 (0.0)
6回目	9 (0.2)	1 (0.0)
7回目	15 (0.4)	0
8回目	8 (0.2)	0
9回目	5 (0.1)	0
10回目以降	31 (0.9)	0
全体	267 (7.4)	17 (0.5)

即時型 infusion reaction（初発）の発現の分布（日本人集団）

投与回数	即時型infusion reactionの発現例数(%) （N=559）	
	全グレード n (%)	グレード3以上 n (%)
1回目	10 (1.8)	0
2回目	10 (1.8)	0
3回目	5 (0.9)	0
4回目	2 (0.4)	0
5回目	3 (0.5)	0
6回目	0	0
7回目	8 (1.4)	0
8回目	2 (0.4)	0
9回目	2 (0.4)	0
10回目以降	13 (2.3)	0
全体	55 (9.8)	0

全体集団では、全試験を通した全グレードの即時型 infusion reaction の発現割合は 7.4%（267 例）であった。初回の即時型 infusion reaction を発現した割合の分布は、1 回目の投与時が最も高かった（2.0%）。投与 2 回目以降の発現割合は 1 回目よりも低かった。全試験を通して、グレード 3 以上の即時型 infusion reaction の発現割合は 0.5%（17 例）であった。初回の即時型 infusion reaction（グレード 3 以上）を発現した割合の分布は、1 回目の投与時が最も高かった（0.2%）。投与 2 回目以降の発現割合は 1 回目よりも低かった。各癌種・各試験で即時型 infusion reaction 発現割合にばらつきはあるものの（2.3～13.8%）、全試験を通して、初発の infusion reaction は初回投与時に最も多く発現していた。
日本人集団では、全試験を通した全グレードの即時型 infusion reaction の発現割合は 9.8%であり、全体集団（7.4%）と同程度であった。初回の即時型 infusion reaction を発現した割合の分布は、1 回目及び 2 回目の投与時が最も高く（1.8%）、この分布の状況は全体集団と同じであった。全試験を通してグレード 3 以上の即時型 infusion reaction の発現割合は 0%（0 例）であった。

ラムシルマブの投与速度と即時型 infusion reaction 発現割合の関連性を検討したこれらの結果より、解析された投与速度の範囲内で、全体集団及び日本人集団で即時型 infusion reaction 発現割合とラムシルマブの投与速度に関連がないことが示された。（「V. 3. （2）用法及び用量」及び「VII. 11. その他」の項参照）

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ヒト型抗 VEGFR-2 モノクローナル抗体

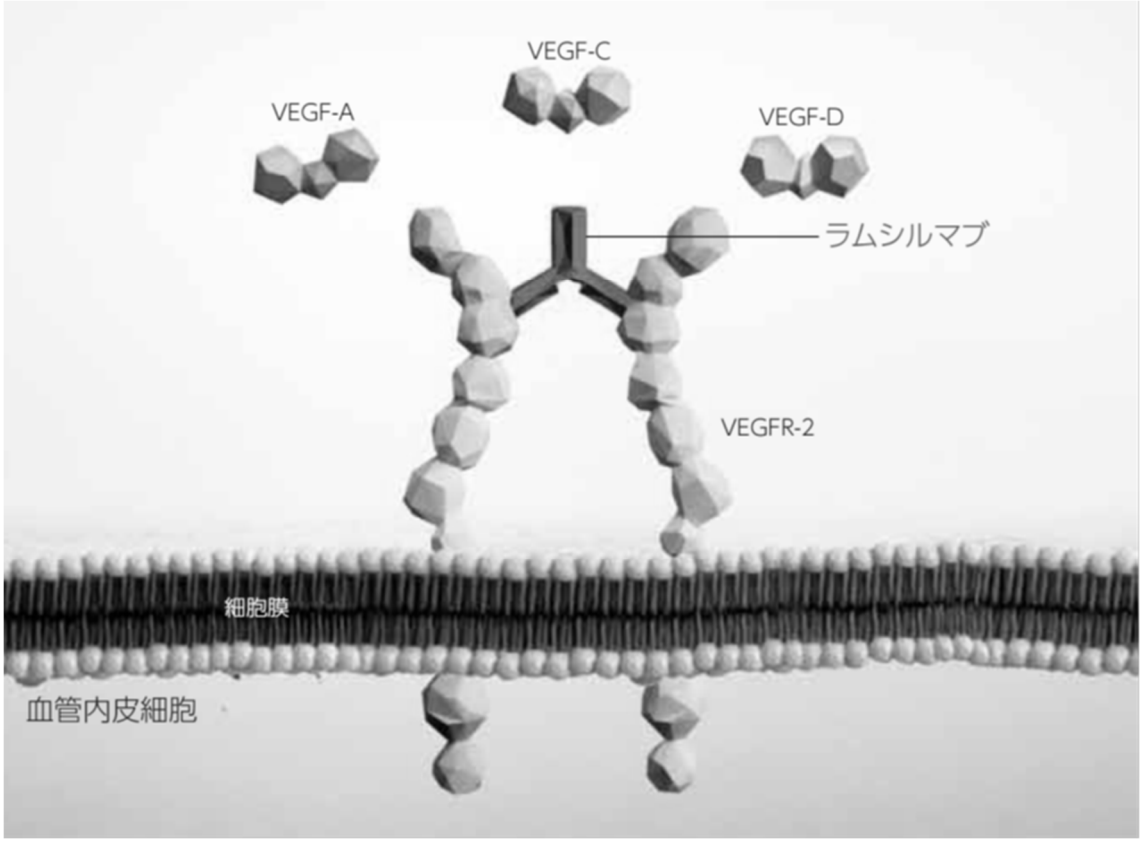
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

（1） 作用部位・作用機序

ラムシルマブはヒト VEGFR-2 に対する抗体であり、VEGF-A、VEGF-C 及び VEGF-D の VEGFR-2 への結合を阻害することにより、VEGFR-2 の活性化を阻害する[1)]。ラムシルマブは、VEGFR-2 の活性化阻害により、内皮細胞の増殖、遊走及び生存を阻害し、腫瘍血管新生を阻害すると考えられる[2)]。

＜ラムシルマブの作用機序＞



（2） 薬効を裏付ける試験成績

＜*in vitro* 試験＞

1） ヒト VEGFR-2 に対するラムシルマブの結合能及び阻害能

・ヒト VEGFR-2 に対するラムシルマブの結合能

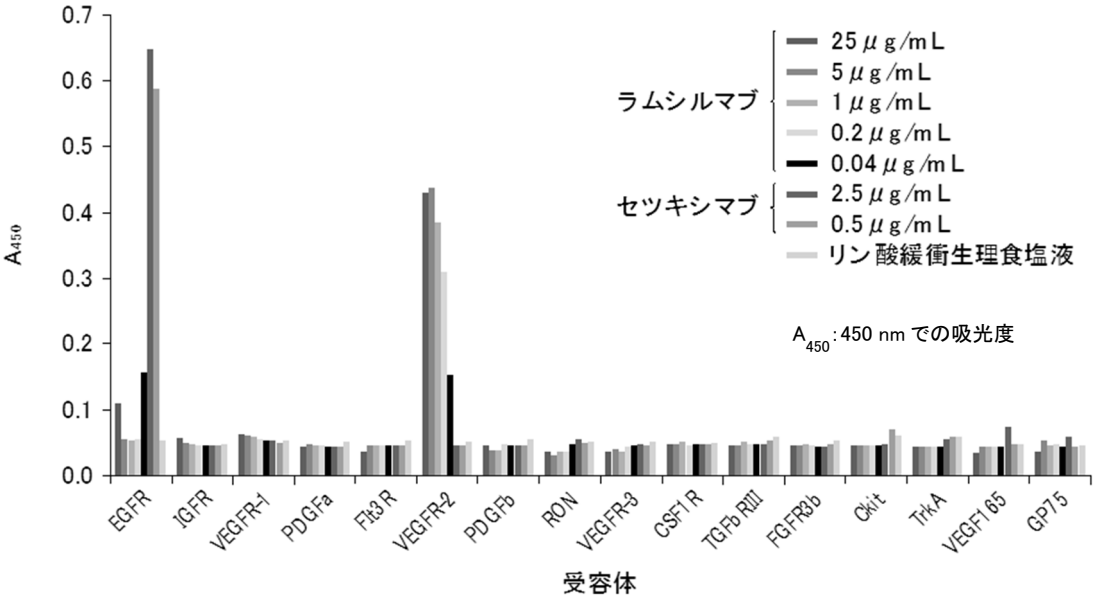
ラムシルマブのヒト VEGFR-2 に対する結合能を表面プラズモン共鳴分析法を用いて検討したところ、ラムシルマブの解離定数（Kd）は約 0.05[21]又は 0.01 nM であった。酵素免疫測定法（ELISA）を用いた検討でもラムシルマブはヒト VEGFR-2 に強く結合し、50%効果濃度（EC_{50}）は 0.16 nM であった。

・ヒト VEGFR-2 に対するラムシルマブの阻害能

VEGF-A のヒト VEGFR-2 への結合に対するラムシルマブの阻害能を ELISA で検討したところ、ラムシルマブの 50%阻害濃度（IC_{50}）は、約 0.8 nM であった[21]。

2） ラムシルマブの VEGFR-2 に対する結合特異性

ヒト VEGFR-2 に対するラムシルマブの結合能について、ヒト VEGFR-1、ヒト VEGFR-3、並びに他の増殖因子受容体型チロシンキナーゼと ELISA を用いて比較した結果、ラムシルマブはヒト VEGFR-2 に特異的に結合した。セツキシマブ（抗ヒト EGFR 抗体）は EGFR に結合したが、VEGFR-2 を含む他の受容体には結合しなかった。

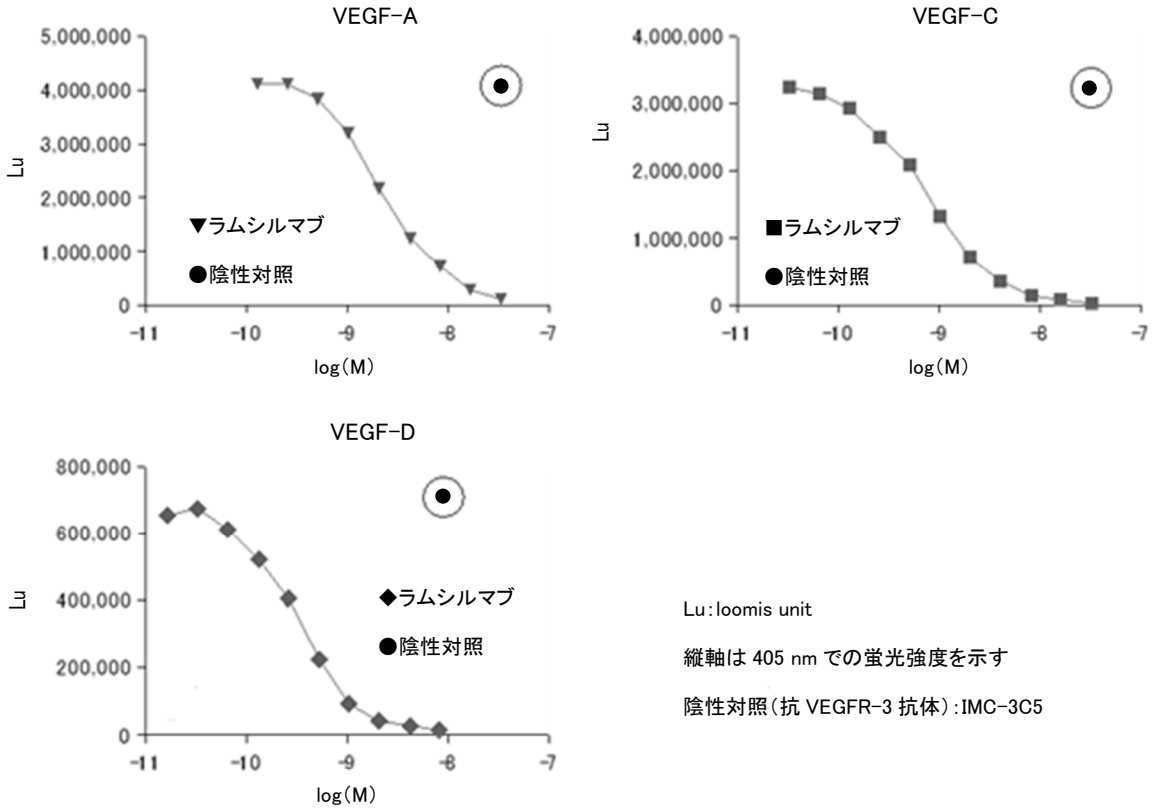


増殖因子受容体パネルを用いたスクリーニングアッセイにおける
ラムシルマブの VEGFR-2 への結合特異性

3） VEGF-A、VEGF-C、VEGF-D の VEGFR-2 への結合に対するラムシルマブの阻害能 [1)]

VEGF ファミリーである VEGF-C 及び VEGF-D も VEGFR-2 を活性化させたことから、各リガンドのヒト VEGFR-2 への結合に対するラムシルマブの阻害能について評価した。

可溶性 VEGFR-2 細胞外ドメイン（VEGFR-2-Fc）をコートしたプレートにラムシルマブとリガンド（VEGF-A、VEGF-C 又は VEGF-D）の混合液を添加し、各リガンドのヒト VEGFR-2 への結合に対するラムシルマブの阻害能を ELISA を用いて検討したところ、ラムシルマブは VEGFR-2-Fc への各リガンドの結合を濃度依存的に阻害した。VEGF-A、VEGF-C 及び VEGF-D の IC_{50} はそれぞれ 2.3、0.7 及び 0.3 nM で、VEGFR-2 の各リガンドに対する親和性の序列（VEGF-A>VEGF-C>VEGF-D）と一致した。



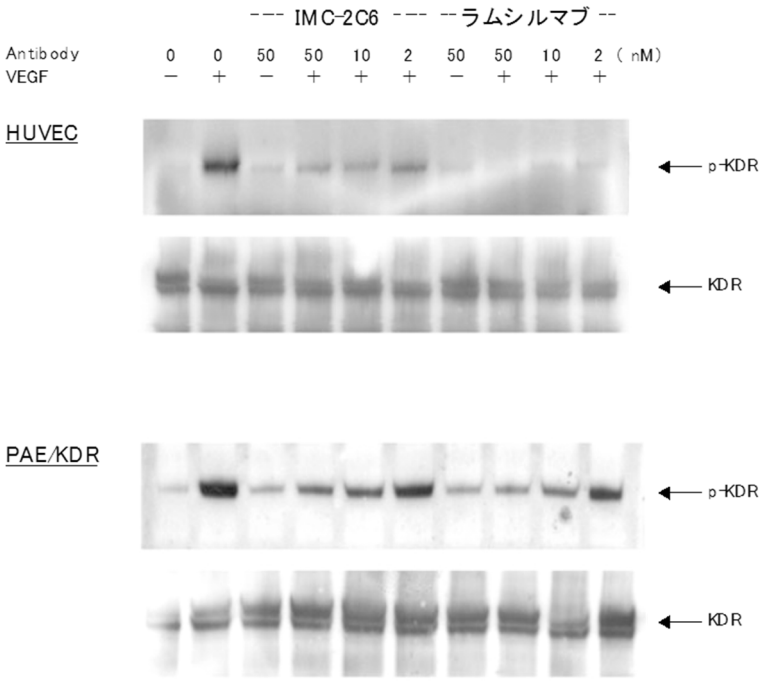
VEGF-A、VEGF-C、VEGF-D のヒト VEGFR-2-Fc への結合に対するラムシルマブの阻害能

4）ラムシルマブの細胞機能に対する作用

① リン酸化阻害作用

ヒト臍帯静脈内皮細胞（HUVEC）及びヒト VEGFR-2 を遺伝子導入したブタ大動脈内皮細胞（PAE-KDR 細胞）にラムシルマブ及び IMC-2C6（ラムシルマブの親抗体）を様々な濃度（2～50 nM）で添加し培養した後、VEGF により刺激した。その後、細胞を溶解させ、ポリクローナル抗 VEGFR-2 抗体とプロテイン A セファロビーズを用いた免疫沈降法により細胞で発現する VEGFR-2 を単離し、抗リン酸化チロシン抗体を用いたウェスタンブロット法により VEGFR-2 のリン酸化シグナルを検出した。

ラムシルマブは VEGF によるリン酸化を用量依存的に阻害した。いずれの細胞を用いた試験においても、ラムシルマブの効力は IMC-2C6 よりも 5～25 倍強力であった[21]。

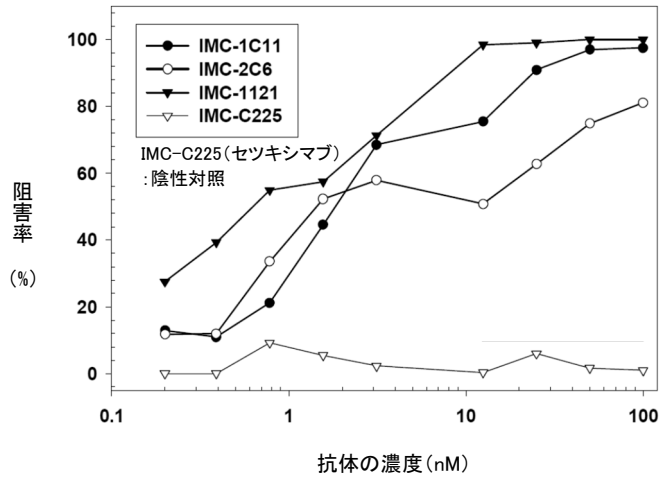


HUVEC 及び PAE-KDR 細胞における VEGF 刺激性 VEGFR-2
自己リン酸化に対するラムシルマブの阻害作用

② 血管内皮細胞増殖阻害作用

ヒト臍帯静脈内皮細胞（HUVEC）を用いて、VEGF 誘発性の内皮細胞増殖に対するラムシルマブの阻害作用を ^{3}H 標識したチミジンを用いて評価した。

評価した抗 VEGFR-2 抗体のうち、ラムシルマブは VEGFR-2 に対し最も高い親和性を有し、これに一致して、ラムシルマブの増殖阻害作用は最も強く EC_{50} は約 0.7 nM であった。それに対し、他の抗体（IMC-1C11 及び IMC-2C6）の EC_{50} は約 1.5 nM であった。陰性対照として用いたセツキシマブ（抗 EGFR 抗体）は明らかな作用を示さなかった[22]。

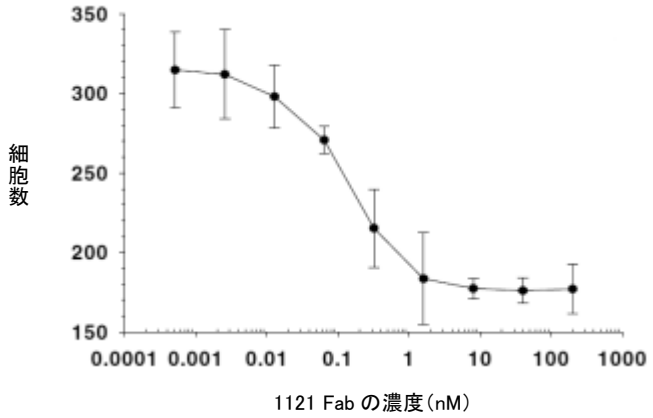


HUVEC における VEGF 誘発性細胞増殖に対するラムシルマブ（IMC-1121）の阻害作用

③ 血管内皮細胞遊走阻害作用

VEGFR-2 を遺伝子導入したブタ大動脈内皮細胞（PAE-KDR 細胞）にラムシルマブの Fab フラグメント（1121 Fab）を様々な濃度で添加し、Boyden チャンバーを用いたアッセイより、内皮細胞遊走に対するラムシルマブの阻害作用を評価した。

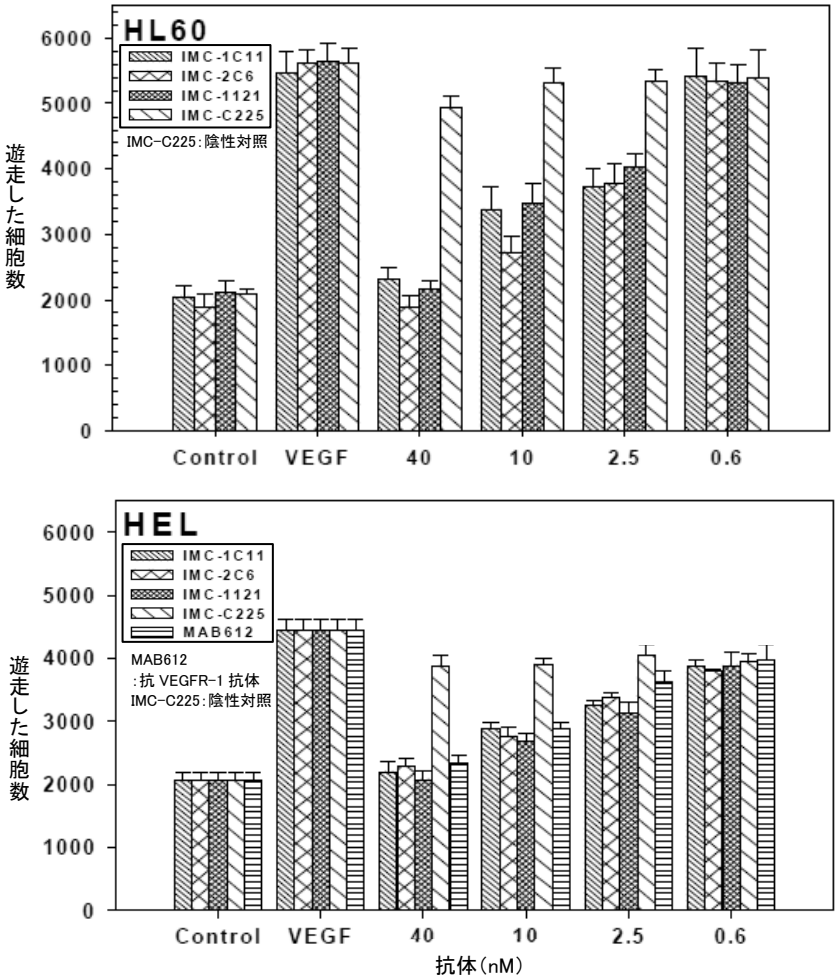
VEGF 刺激による PAE-KDR 細胞の遊走を 1121 Fab は用量依存的に阻害した。



VEGF による PAE-KDR 細胞の遊走に対する 1121 Fab の阻害作用

④ 白血病細胞遊走阻害作用

ヒト白血病細胞（HL60、HEL 及び U937）を VEGF で刺激すると遊走が見られたが、ラムシルマブ及び他の抗 VEGFR-2 抗体（IMC-1C11、IMC-2C6）は、VEGFR-2 を発現する HL60、HEL 細胞に対して VEGF 誘発性の遊走を用量依存的に阻害した。一方、VEGFR-2 を発現しない U937 細胞の遊走は阻害しなかった[22]。以上のように、ラムシルマブは VEGFR-2 を介した作用を選択的に抑制することが示唆された。

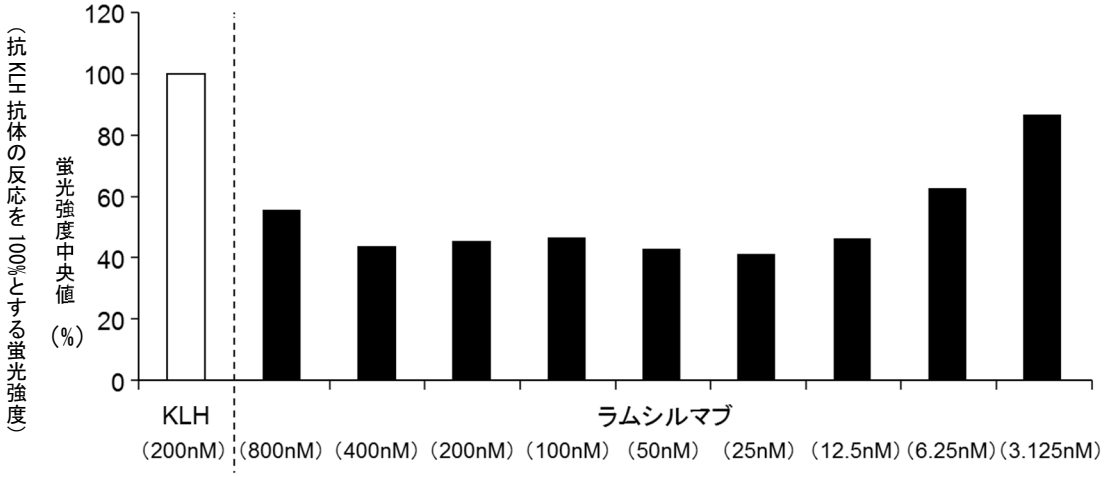


VEGF 刺激性ヒト白血病細胞遊走に対するラムシルマブ（IMC-1121）の阻害作用

5）ラムシルマブによる VEGFR-2 の内在化 [a]

ブタ大動脈内皮細胞（PAE-KDR 細胞）に、抗 keyhole limpet hemocyanin（KLH）抗体を陰性コントロールとし、様々な濃度（3.125～800 nM）のラムシルマブを添加し 24 時間培養したところ、細胞膜に発現した VEGFR-2 の減少がみられた。最高濃度の 800 nM では、中間濃度（25～400 nM）よりラムシルマブの作用は弱い傾向がみられた。ヒト初代培養内皮細胞を用いた検討でも、ラムシルマブ処理により、細胞膜に発現した VEGFR-2 を減少させたが、PAE-KDR 細胞と同様に高濃度では作用の減弱が見られた。以上から、ラムシルマブは VEGF リガンドを介した VEGFR-2 シグナル伝達阻害に加えて、細胞膜受容体の内在化により VEGFR-2 の機能を阻害する可能性があることが示唆された。

a. エンドサイトーシスにより細胞膜受容体を減少させる作用



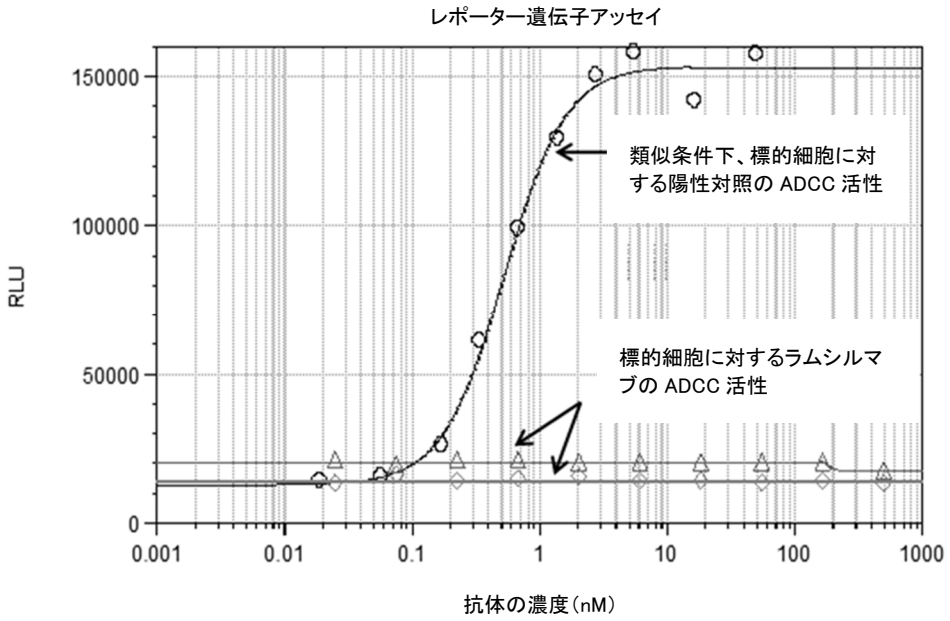
PAE-KDR 細胞におけるラムシルマブによる VEGFR-2 の内在化

6）ラムシルマブのエフェクター活性

ラムシルマブが補体成分 C1q 又は Fcγ受容体（CD64、CD32b 及び CD16a）への作用を介してエフェクター活性を示す可能性を *in vitro* 結合アッセイ及び細胞を用いた抗体依存性細胞障害活性（ADCC）アッセイにより評価した。

CD64 及び C1q への結合能については ELISA により、CD32、CD16 及び FcRn 受容体への結合能は表面プラズモン共鳴分析法で評価した結果、ラムシルマブは C1q 及び Fcγ受容体への結合能を示したが、これは IgG1 抗体に予測される結果であった。

エフェクター細胞として Jurkat-NFAT レポーター細胞、標的細胞として HT-144 細胞及び P/K/G 細胞（VEGFR-2 を遺伝子導入したブタ内皮細胞）を用いて ADCC レポーター遺伝子アッセイによりラムシルマブの ADCC 活性を評価した結果、ラムシルマブは評価した最大濃度においても明らかな ADCC 活性を示さなかった。



ラムシルマブ及び抗 EGFR 抗体の ADCC 活性

結論として、ラムシルマブは *in vitro* 結合アッセイにおいて Fcγ受容体及び C1q に対する結合能を示したが、細胞を用いたアッセイでは明らかな ADCC 活性を示さなかったことから、ラムシルマブがエフェクター活性を示す可能性は低いと考えられた。

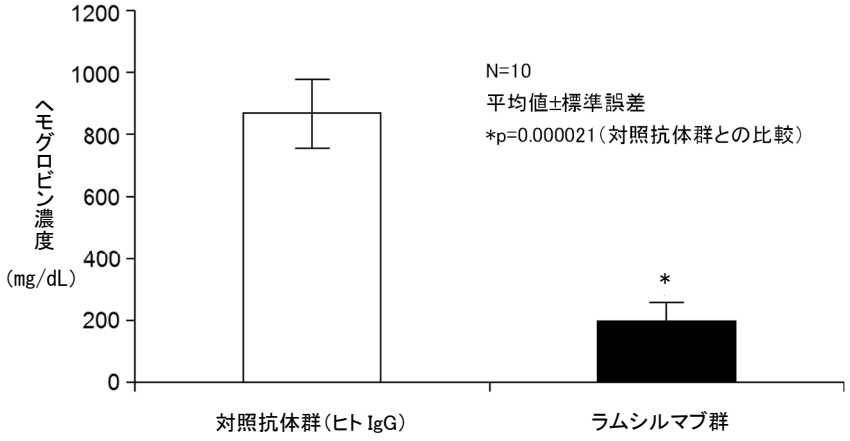
＜*in vivo* 試験＞

ラムシルマブはマウス VEGFR-2 に対する結合能は低いことから、ヒト腫瘍移植マウスを用いて抗腫瘍効果を検討した *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。DC101 は、VEGF のマウス VEGFR-2 への結合を阻害するが、ヒト VEGFR-2 への結合は阻害しないことが示されており、VEGFR-2 を標的とするラムシルマブの薬効をヒト腫瘍移植マウスモデルで評価するのに適したサロゲート抗体である。DC101 のマウス VEGFR-2 に対する結合能の EC_{50} は 0.28 nM（ELISA での検討）、Kd は 0.11 nM（表面プラズモン共鳴分析法での検討）であった。

1）ラムシルマブの血管新生阻害作用

ラムシルマブはげっ歯類の VEGFR-2 には結合せず、標準的なモデルではその血管新生阻害作用を評価できないため、ヒト細胞を用いた *in vivo* 試験を実施した。

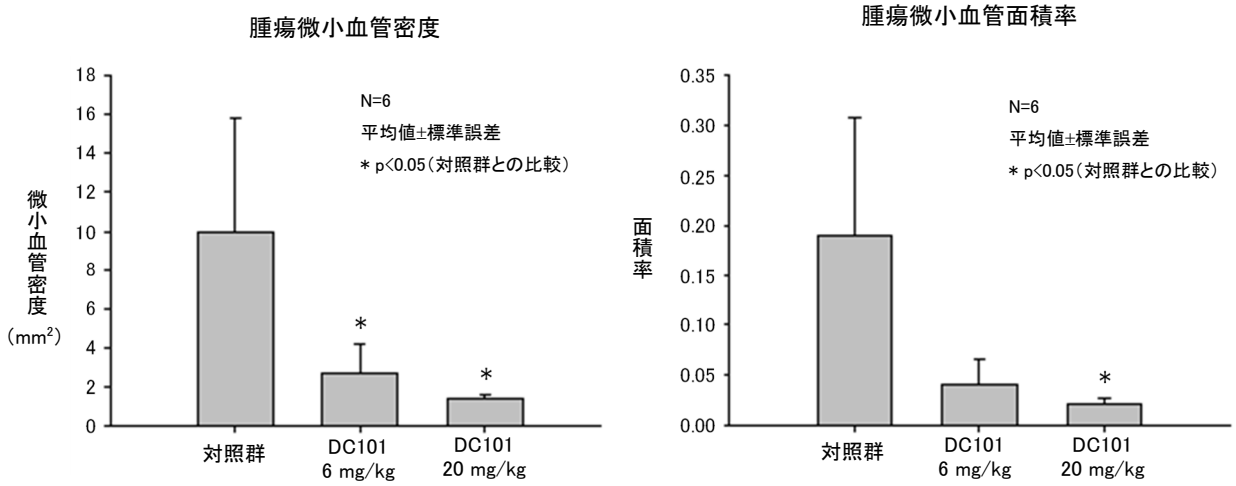
ヒト血管内皮前駆細胞とヒト脂肪由来幹細胞をマトリゲル中で混合し、混合物を雌胸腺欠損ヌードマウスに皮下投与して脈管形成の *in vivo* モデルを作製した。マトリゲル混合物を皮下投与する 5 時間前にラムシルマブ又は対照抗体（ヒト IgG4）を 10 mg/kg の用量でマウスに腹腔内投与し、6 日後にマトリゲルプラグを採取し、ヘモグロビン量を測定した。ラムシルマブは対照抗体と比較して有意にヘモグロビン濃度が低下し（p=0.000021、Student の t 検定）、毛細血管ネットワークの形成を阻害した。



ヒト血管内皮前駆細胞とヒト脂肪由来幹細胞を用いた
マウス血管新生モデルにおけるラムシルマブの作用

2) ヒト非小細胞肺癌のマウス異種移植モデルにおける DC101 の腫瘍血管に対する作用

ヒト非小細胞肺癌細胞株 HCC827 を皮下移植したヌードマウスにおいて、DC101 の腫瘍血管退縮作用を検討した。ヌードマウスに HCC827 細胞を皮下移植し、腫瘍体積が約 620 mm^3 に達したとき、担癌マウスを腫瘍体積でラット IgG 投与群（陰性対照群）又は DC101（6 又は 20 mg/kg）投与群に無作為割付（各群 12 匹）し、週 3 回、10 日間腹腔内投与した。マウス内皮細胞特異抗原（Meca32）陽性細胞の染色を行い、腫瘍微小血管密度及び面積率を測定した。その結果、DC101 は 6 及び 20 mg/kg 投与群において Meca32 陽性の腫瘍微小血管密度を対照群と比較して統計学的に有意に減少させた（いずれも $p<0.05$、1-way ANOVA）。腫瘍微小血管面積率については、DC101 の 20 mg/kg 投与群において、対照群と比較して統計学的に有意な減少がみられた（$p<0.05$、1-way ANOVA）。



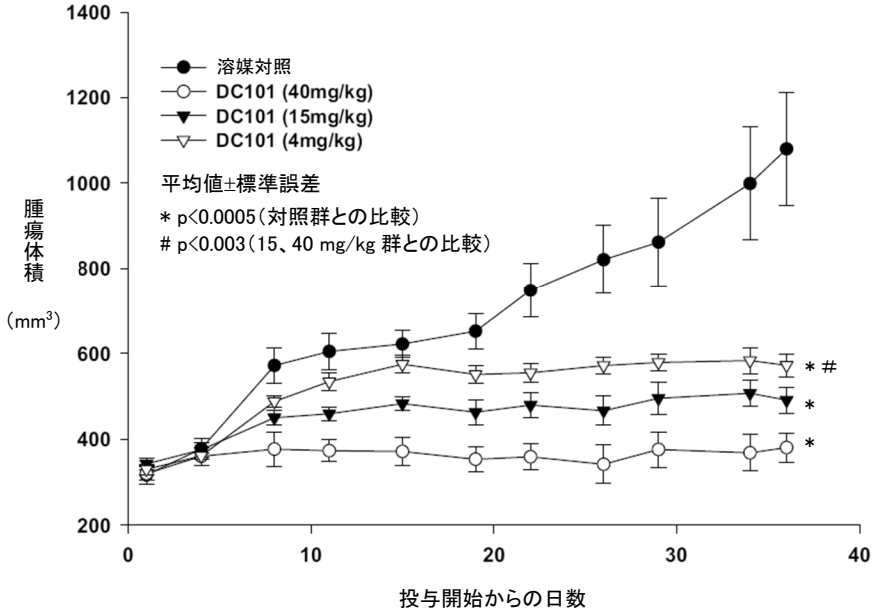
ヒト非小細胞肺癌細胞 HCC827 異種移植マウスにおける DC101 の腫瘍血管退縮作用

3) ヒト膵臓癌マウス異種移植モデルにおける DC101 の抗腫瘍効果と薬物動態

＜抗腫瘍効果＞

ヒト膵臓癌由来 BxPC-3 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、DC101 の抗腫瘍効果及び薬物動態を評価した。腫瘍体積が 300 mm^3 に達したとき、担癌マウスを DC101（4、15、40 mg/kg）又は生理食塩水（溶媒対照）の各投与群に無作為割付（各群 12 匹）し、週 3 回計 17 回腹腔内投与した。腫瘍体積を週 2 回測定した。また、対照群（C）に対する被験薬群（T）の腫瘍体積の比（T/C%）を算出した。

DC101 は溶媒対照群と比較し、すべての用量で腫瘍増殖を有意に阻害した（いずれも $p<0.0005$、RM ANOVA）。4 mg/kg 群の腫瘍体積は 15、40 mg/kg 群と比較し、有意に大きかった（$p<0.003$、RM ANOVA）。最終測定時点（36 日目）での腫瘍体積の T/C%は、4、15 及び 40 mg/kg 群でそれぞれ 51%、42%及び 35%であった。



ヒト膵臓癌移植モデルにおける DC101 の抗腫瘍効果

＜薬物動態＞

最終投与の 0、3、6、24、48 及び 168 時間後に血液を採取し血漿中の DC101 濃度を測定した。

4 mg/kg 群の定常状態における血漿中濃度[$AUC_{(0-48hr)}$/48]は 22 μg/mL であった。最終投与前及び最終投与 48 時間後のトラフ濃度はそれぞれ 4 及び 18 μg/mL であった。DC101 の抗腫瘍効果を考慮すると、本モデルにおいて DC101 が 50%以上の腫瘍増殖阻害を示すには血漿中濃度がおよそ 18 μg/mL 以上に維持される必要があることが示唆された。

4) ヒト胃癌のマウス異種移植モデルにおける DC101 の抗腫瘍効果 [23]

① DC101 の単独投与試験

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(HuPrime モデル)における DC101 単独投与時の抗腫瘍効果を評価した。直径 2～4 mm の腫瘍組織片を雌 BALB/c ヌードマウスの右脇腹に皮下移植し、腫瘍体積が約 150 mm^3 に達したとき、担癌マウスを陰性対照(ヒト IgG)又は DC101 の各投与群に無作為割付(各群 7～8 匹)し、試験 21 日目までそれぞれ 40 mg/kg の用量で週 3 回腹腔内投与した。体重及び腫瘍体積を週 2 回測定し、最終投与の 24 時間後に腫瘍重量を測定した。対照群(C)に対する被験薬群(T)の腫瘍体積又は重量の比(T/C% [a])を算出し抗腫瘍効果の指標とした。DC101 は移植した腫瘍組織片ごとに異なる抗腫瘍効果を示した(T/C:17～94%)が、50%以上の腫瘍増殖抑制効果(T/C:50%以下)を示した組織のうち、7 種において統計学的に有意($p<0.05$、ANOVA)な抑制効果が見られた。また、体重への明らかな影響は認められず、DC101 の忍容性は良好であった。

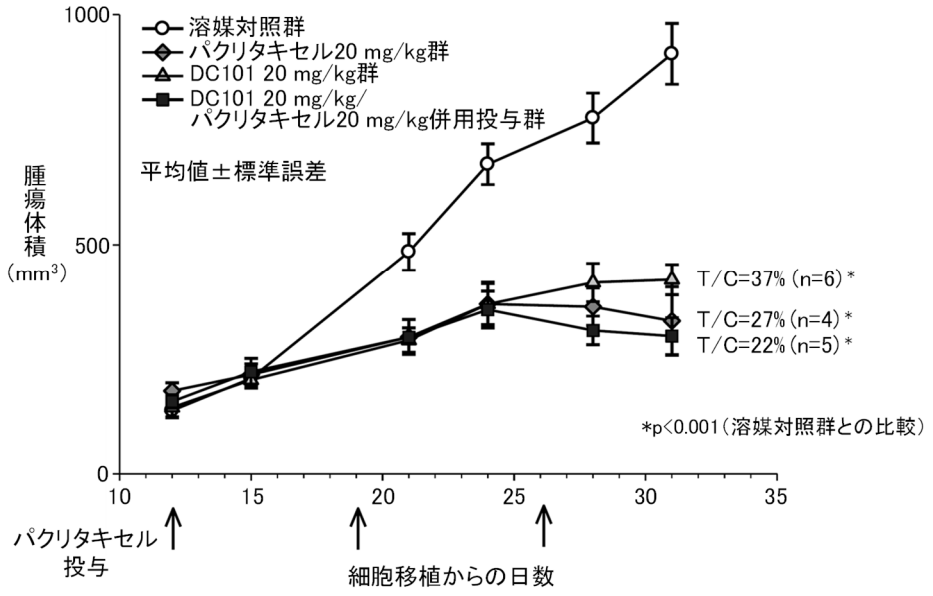
a. T/C%=100×ΔT/ΔC
ΔT=試験最終日での平均値－投与開始日での平均値(DC101 投与群)
ΔC=試験最終日での平均値－投与開始日での平均値(陰性対照群)

② DC101 とパクリタキセルの併用投与試験

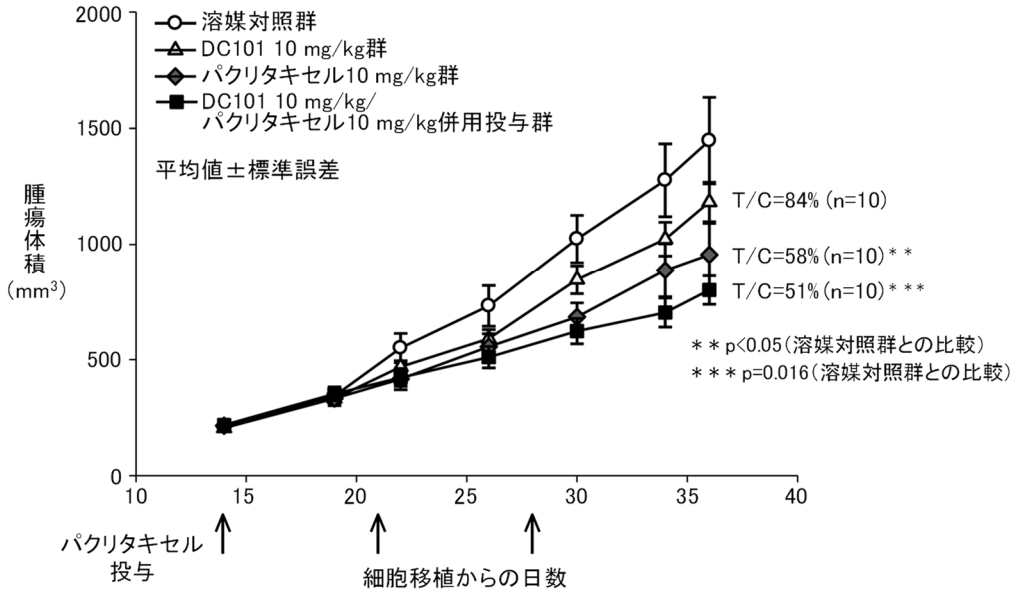
ヒト胃癌由来 MKN-45 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、DC101 をパクリタキセルと併用投与した際の抗腫瘍効果を検討した。20 mg/kg の用量で DC101 を週 2 回、又はパクリタキセルを週 1 回単独投与し、対照群(C、生理食塩水)に対する被験薬群(T)の腫瘍体積の比(T/C%)を算出した結果、DC101 単独投与では 37%、パクリタキセル単独投与では 27%で、対照群と比較して両剤とも MKN-45 の増殖を有意に阻害した($p<0.001$、2-way RM ANOVA)。併用投与時にも有意な増殖抑制(T/C:22%)が見られた($p<0.001$、2-way RM ANOVA)が、単独投与時と同用量の併用投与では明らかな相加作用は認められなかった。

DC101 及びパクリタキセルの用量を 10 mg/kg(それぞれ週 2 回及び週 1 回)に減量したところ、T/C%は DC101 投与群で 84%、パクリタキセル投与群で 58%と、単独投与時の抗腫瘍効果はいずれも 20 mg/kg 単独投与時と比較して低かった。同用量で両剤を併用投与したとき、単独投与との比較でいずれも統計学的有意差は認められなかった(DC101 及びパクリタキセル単独投与群と併用投与群の比較、$p=0.076$ 及び $p=0.066$、2-way RM ANOVA)が、併用投与による相加作用が示唆された。両剤併用時の T/C%は 51%で、対照群と比較して有意な増殖抑制が見られた($p=0.016$、2-way RM ANOVA)。

20 mg/kg投与時



10 mg/kg投与時



胃癌異種移植マウスモデルにおける DC101 単独又はパクリタキセル併用投与時の抗腫瘍効果

5） 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 [24)]

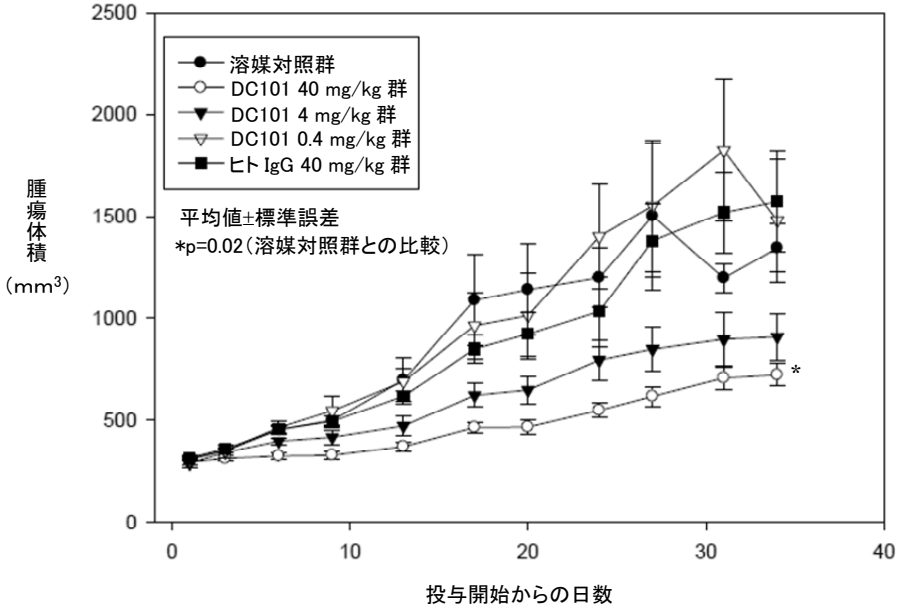
① DC101 の単独投与試験

・抗腫瘍効果

ヒト結腸・直腸癌細胞株 HCT-8 又は HCT-116 に対する DC101 の増殖抑制作用を検討した。ヌードマウスに HCT-8 又は HCT-116 を皮下移植し、DC101 を 40 mg/kg の用量で週 3 回腹腔内投与した。それぞれの試験において、溶媒対照群（C）に対する被験薬群（T）の腫瘍体積の比（T/C%）を算出した結果、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な腫瘍増殖抑制作用が認められた（$p<0.0001$、RM ANOVA）。

・抗腫瘍効果の用量依存性

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。ヌードマウスに HT-29 細胞を皮下移植し、腫瘍体積が約 300 mm^3 に達したとき、担癌マウスを腫瘍体積で生理食塩液投与群（溶媒対照群）、ヒト IgG（40 mg/kg）投与群（陰性対照群）又は DC101（3 用量）投与群に無作為割付（各群 12 匹）し、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。溶媒対照群（C）に対する被験薬群（T）の腫瘍体積の比（T/C%）を算出した結果、DC101 の 4mg/kg 投与群の T/C%は 60%であり、抑制傾向が認められたが、溶媒対照群と比較して統計学的に有意ではなかった（$p=0.16$、RM ANOVA）。40 mg/kg 投与群の T/C%は 43%であり、溶媒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た（$p=0.02$、RM ANOVA）。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。

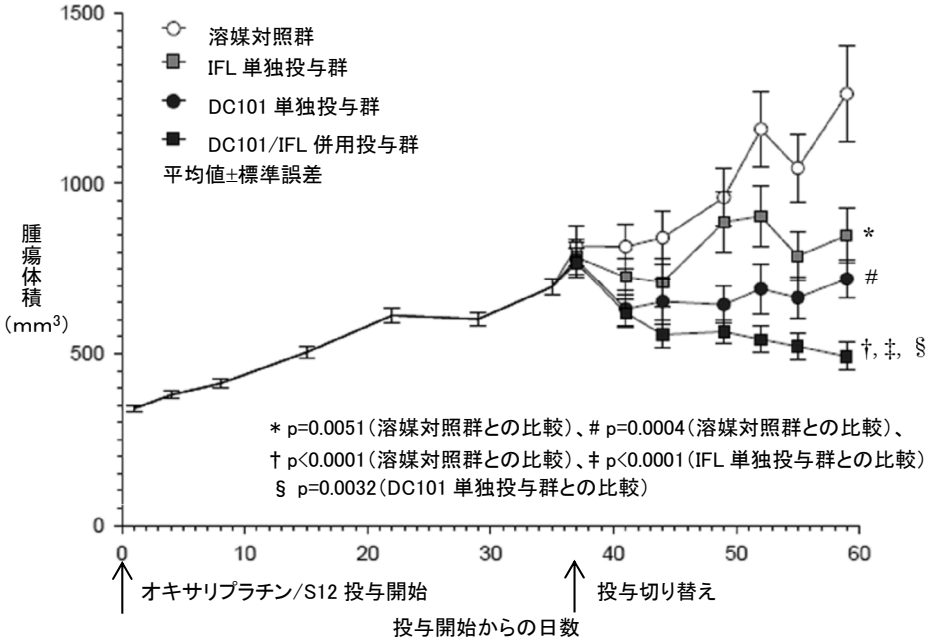


ヒト結腸・直腸癌細胞 HT-29 異種移植マウスにおける DC101 の抗腫瘍効果

② DC101 の併用投与試験

・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)

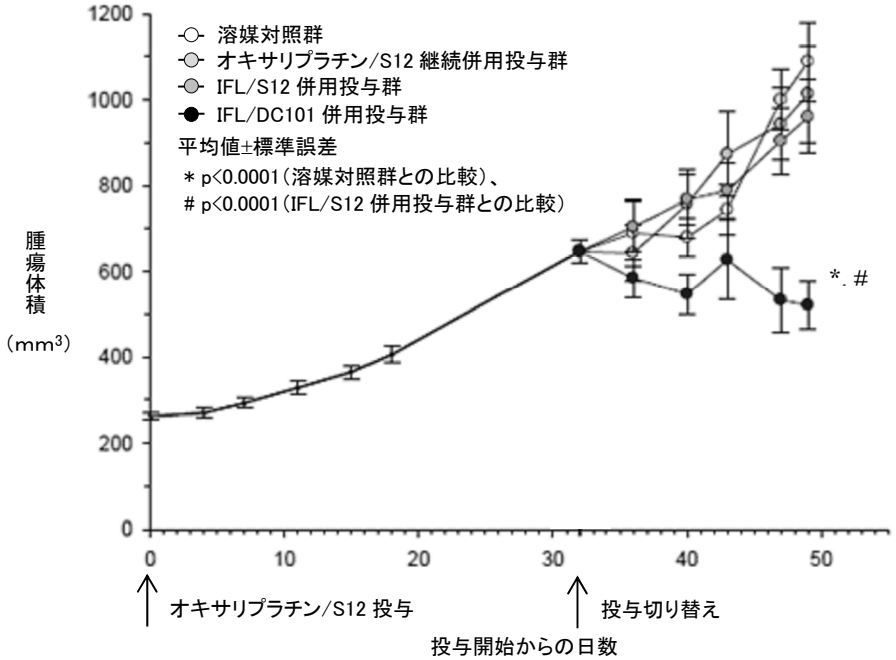
オキサリプラチン/抗 VEGF 化学療法に不応性のヒト結腸・直腸癌細胞 HT-29 に対する DC101 の単独投与及び IFL(イリノテカン塩酸塩水和物 100 mg/kg、フルオロウラシル 40 mg/kg、ホリナートカルシウム塩水和物 20 mg/kg)との併用投与における抗腫瘍効果を検討した。ヌードマウスに HT-29 細胞を皮下移植し、腫瘍体積が約 340 mm^3 に達した担癌マウスにオキサリプラチン 10 mg/kg を試験 1 日から週 1 回、S12(ヒト及びマウス VEGF に対するモノクローナル抗体)40 mg/kg を試験 2 日から週 3 回腹腔内投与した。試験 37 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、腫瘍体積で生理食塩液投与群(溶媒対照群)、IFL 単独投与群、DC101(40 mg/kg)単独投与群及び DC101 と IFL の併用投与群に無作為割付(各群 12 匹)し、IFL は週 1 回、DC101 は週 3 回腹腔内投与した。試験 59 日に各群の溶媒対照群(C)に対する被験薬群(T)の腫瘍体積の比(T/C%)の算出と、試験 37～59 日の腫瘍体積及び体重変化の統計学的な解析を行った。その結果、各群の T/C%は、IFL 単独投与群で 71%、DC101 単独投与群で 60%、DC101 と IFL の併用投与群で 42%であり、いずれも HT-29 の増殖を溶媒対照群と比較して統計学的に有意に抑制した(それぞれ $p=0.0051$、$p=0.0004$、及び $p<0.0001$、RM ANOVA)。また、DC101 と IFL の併用投与群では、IFL 単独投与群及び DC101 単独投与群と比較して、統計学的に有意に腫瘍増殖抑制効果を増強した(それぞれ $p<0.0001$ 及び $p=0.0032$、RM ANOVA)。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($p>0.05$、RM ANOVA)。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。



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)

・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(イリノテカン塩酸塩水和物 100 mg/kg、フルオロウラシル 40 mg/kg、ホリナートカルシウム塩水和物 20 mg/kg)との併用投与と、S12(ヒト及びマウス VEGF に対するモノクローナル抗体)と IFL との併用投与の効果を比較検討した。ヌードマウスに HT-29 細胞を皮下移植し、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、腫瘍体積で生理食塩液投与群(溶媒対照群)、オキサリプラチンと S12 の継続併用投与群、IFL と S12 の併用投与群及び IFL と DC101(40 mg/kg)の併用投与群に無作為割付(各群 12 匹)し、IFL は試験 32 日から週 1 回、DC101 及び S12 は試験 33 日から週 3 回腹腔内投与した。試験 49 日に各群の溶媒対照群(C)に対する被験薬群(T)の腫瘍体積の比(T/C%)の算出と、試験 32～49 日の腫瘍体積及び体重変化の統計学的な解析を行った。各群の T/C%は、オキサリプラチンと S12 継続併用投与群で 92%、IFL と S12 の併用投与群で 86%であり、溶媒対照群との明らかな差は見られなかった。DC101 と IFL の併用投与群の T/C%は 46%であり、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に抑制された(いずれも $p<0.0001$、RM ANOVA)。また、DC101 と IFL 併用投与群の体重は溶媒対照群と比較して統計学的に有意に低かった($p=0.0032$、RM ANOVA)。



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、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。

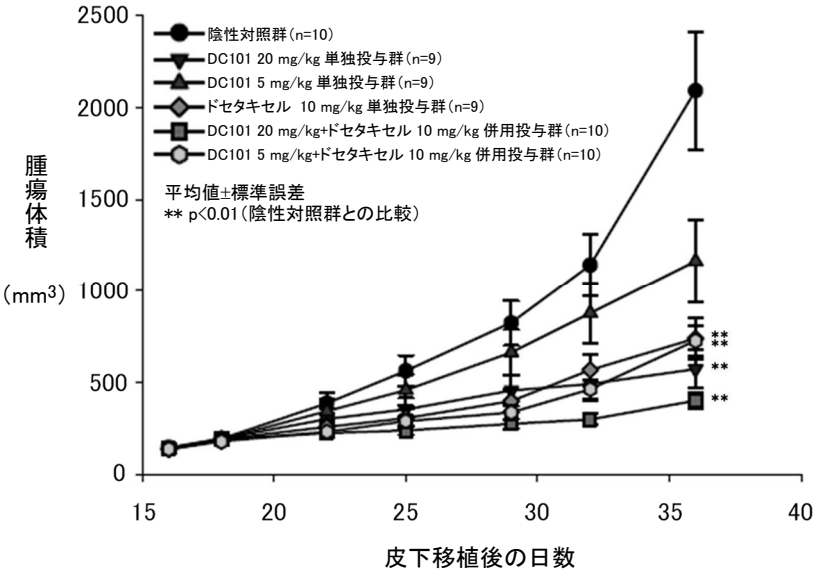
6）ヒト非小細胞肺癌のマウス異種移植モデルにおける DC101 の抗腫瘍効果[25)]

① DC101 の単独投与試験

ヒト非小細胞肺癌細胞株 6 種（HCC827、NCI-H441、NCI-H460、NCI-H292、NCI-H2122 及び NCI-H1975）を皮下移植したヌードマウスにおいて、対照群（C）に対する被験薬群（T）の腫瘍体積の比（T/C%）を指標とし、DC101 の腫瘍増殖抑制効果を検討した。HCC827 細胞及び NCI-H441 細胞を用いて DC101 の抗腫瘍効果の用量依存性を検討した結果、いずれの細胞株に対しても用量依存的な腫瘍増殖抑制作用を示し、HCC827 細胞に対しては 6～60 mg/kg の用量で、NCI-H441 細胞に対しては 10～40 mg/kg の用量で、対照群と比較して統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（それぞれ $p<0.05$ 及び <0.001、RM ANOVA）。また、DC101 は NCI-H1975 細胞に対しては 5 及び 20 mg/kg の用量で対照群と比較して統計学的に有意に腫瘍増殖を抑制し（いずれも $p<0.05$、RM ANOVA）、NCI-H460、NCI-H292 及び NCI-H2122 細胞に対しては、それぞれ 40、40 及び 20 mg/kg の用量で対照群と比較して統計学的に有意に腫瘍増殖を抑制した（いずれも $p<0.001$、RM ANOVA）。

② DC101 とドセタキセルの併用投与試験

ヒト非小細胞肺癌細胞株 NCI-H1975 を皮下移植したヌードマウスにおいて、DC101 をドセタキセルと併用投与した際の抗腫瘍効果を検討した。ヌードマウスに NCI-H1975 細胞を皮下移植し、腫瘍体積が約 230 mm^3 に達したとき、担癌マウスを腫瘍体積でラット IgG（20 mg/kg）投与群（陰性対照群）、DC101（5 又は 20 mg/kg）単独投与群、ドセタキセル（10 mg/kg）単独投与群及び DC101（5 又は 20 mg/kg）とドセタキセル（10 mg/kg）との併用投与群に無作為割付（各群 9～10 匹）し、DC101 は週 2 回、ドセタキセルは週 1 回腹腔内投与を行った。試験 36 日に各群の陰性対照群（C）に対する被験薬群（T）の腫瘍体積の比（T/C%）を計算し、腫瘍体積について統計学的な解析を行った。その結果、DC101 の 5 又は 20 mg/kg 単独投与群の T/C%は、それぞれ 53%及び 22%であり、20 mg/kg 投与群では陰性対照群と比較して統計学的に有意に腫瘍増殖を抑制した（$p<0.01$、RM ANOVA）。ドセタキセル単独投与群の T/C%は 31%で、DC101 の 5 又は 20 mg/kg とドセタキセルとの併用投与群の T/C%は、それぞれ 30%及び 13%であり、DC101 の 20 mg/kg とドセタキセルとの併用投与群では陰性対照群と比較して統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が見られたが、統計学的に有意な相加作用は認められなかった。



ヒト非小細胞肺癌細胞株 NCI-H1975 に対する DC101 とドセタキセルとの併用効果

7) ヒト肝細胞癌のマウス異種移植モデルにおける DC101 の抗腫瘍効果 [26]

① DC101 の単独投与試験

・抗腫瘍効果

ヒト肝細胞癌細胞株 HuH-7 に対する DC101 の増殖抑制作用を検討した。ヌードマウスに HuH-7 を移植したマウス異種移植モデルにおいて、ソラフェニブに不応性の担癌マウスに DC101 を 40 mg/kg の用量で週 3 回腹腔内投与した。対照群(C)に対する被験薬群(T)の腫瘍体積の比(T/C%)を算出した結果、T/C%は 47%であり、対照群と比較して統計学的に有意($p<0.0001$、反復測定分散分析)な腫瘍増殖抑制作用が認められた。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

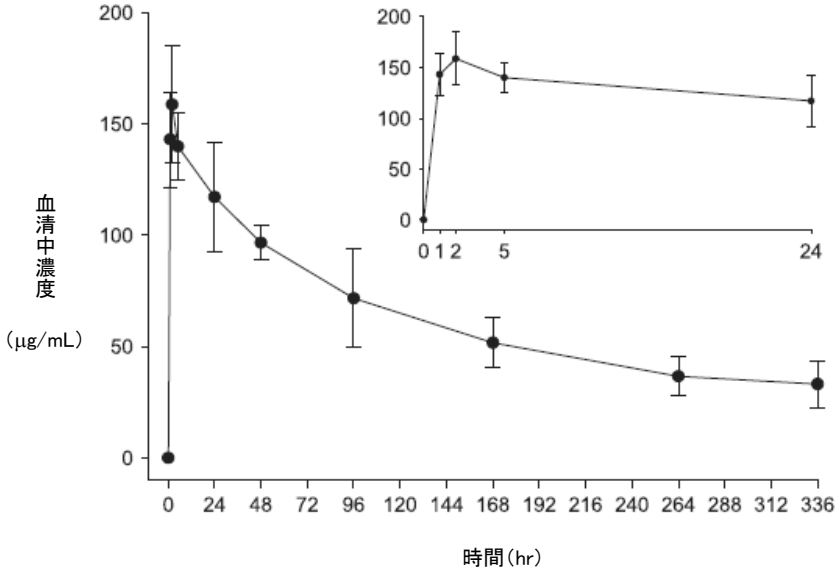
（1） 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

（2） 臨床試験で確認された血中濃度

1） ラムシルマブ単回投与時の薬物動態（日本人）：胃腺癌又は胃食道接合部腺癌

日本人転移性又は局所再発の胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者 6 例にラムシルマブ 8 mg/kg をおよそ 60 分かけて点滴静注したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。平均半減期は、約 8 日（範囲：6～10 日、約 183 時間）であった [27]。



ラムシルマブ単回投与後の血清中ラムシルマブ濃度の推移（N=6、平均値及び標準偏差）

ラムシルマブ単回投与後の薬物動態パラメータ

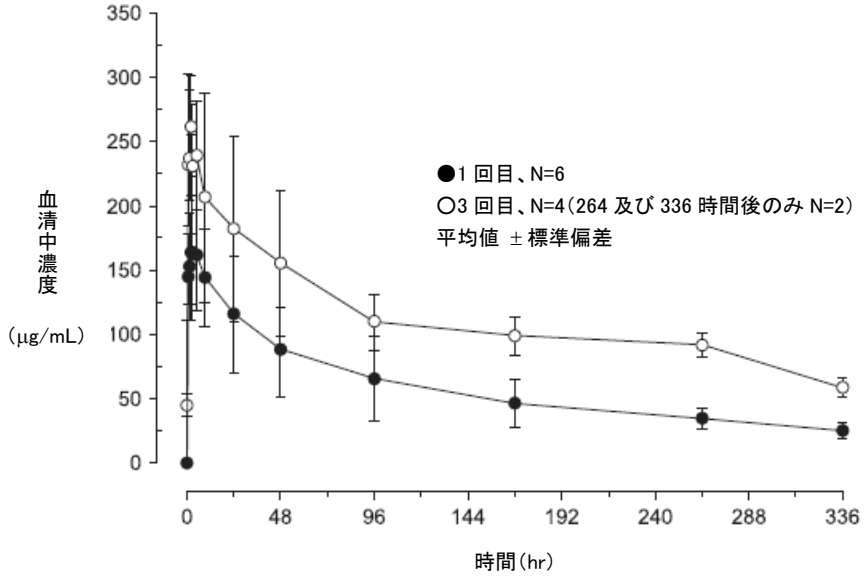
C_{max} （μg/mL）	t_{max} [a] （h）	$AUC_{0-\infty}$ [b] （μg・h/mL）	CL [b] （L/h）	$t_{1/2}$ [c] （h）	V_{ss} [b] （L）
161 （16）	2.05 （1.07 – 2.12）	25600 （34）	0.0150 （20）	183 （138 – 228）	3.29 （27）

N=6、幾何平均値及び変動係数%

a. 中央値及び範囲、b. N=3、c. 幾何平均値及び範囲

2）パクリタキセル併用下でのラムシルマブ単回及び 3 回反復投与時の薬物動態（日本人）：胃腺癌又は胃食道接合部腺癌

日本人進行胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者 6 例に、4 週間を 1 サイクルとして、ラムシルマブ 8 mg/kg を Day 1 及び 15、パクリタキセル 80 mg/m^2 を Day 1、8 及び 15 に静脈内投与した（投与の際は、ラムシルマブの投与終了後 1 時間にパクリタキセルの投与を開始、両剤とも約 60 分かけて投与）。ラムシルマブ 8 mg/kg をパクリタキセル併用下で単回及び反復静脈内投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。ラムシルマブを 3 回反復投与したときほぼ定常状態に達し、AUC は単回投与後の 1.52～1.53 倍であった [6)]。



パクリタキセル併用下でラムシルマブを単回及び 3 回反復静脈内投与したときの
血清中ラムシルマブ濃度の推移

パクリタキセル併用下でラムシルマブを単回及び 3 回反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

	C_{max} (μg/mL)	t_{max} [a] (h)	$AUC_{(0-\tau)}$ (μg·h/mL)	CL (L/h)	$t_{1/2}$ (h)
1回目 (N=6)	171 (26)	4.00 (1.02 – 9.05)	18300 (35)	0.0166 [b]	181 (138 – 225) [c]
3回目 (N=4)	282 (15)	1.82 (1.03 – 2.15)	41300, 42600 [d]	0.0133, 0.0138 [d]	218 [b]

N=6、幾何平均値及び変動係数%

a. 中央値及び範囲、b. 各被験者の値（N=1）、c. 幾何平均値及び範囲（N=4）、d. 各被験者の値（N=2）、τ：投与間隔

3) ラムシルマブを反復投与したときの血清中ラムシルマブのトラフ濃度(外国人):胃腺癌又は胃食道接合部腺癌

進行胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者 236 例を対象に、ラムシルマブ 8 mg/kg を 2 週間に 1 回およそ 60 分かけて静脈内投与し、そのうち 58 例から 3 回目及び 6 回目の投与後の血清中トラフ濃度が得られた。3 回目及び 6 回目投与後の血清中トラフ濃度の幾何平均値は、それぞれ 49.5 μg/mL(変動係数%:80.6%)及び 74.4 μg/mL(変動係数%:58.3%)であった。

4) パクリタキセル併用下でラムシルマブを反復投与したときの血清中ラムシルマブのトラフ及びピーク濃度(日本人を含む):胃腺癌又は胃食道接合部腺癌

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に、パクリタキセル併用下でラムシルマブ 8 mg/kg を 2 週間に 1 回反復投与したとき、4 回目及び 7 回目投与前の血清中トラフ濃度の幾何平均値は、それぞれ、45.0 μg/mL(範囲:12.4～177.0 μg/mL)及び 62.8 μg/mL(範囲:14.5～164.5 μg/mL)、1 回目、4 回目、7 回目投与後 1 時間の血清中濃度の幾何平均値は、それぞれ、146 μg/mL(範囲:66.0～274.0 μg/mL)、193 μg/mL(範囲:58.0～492.0 μg/mL)及び 216 μg/mL(範囲:84.0～382.0 μg/mL)であった[28]。

ラムシルマブを反復投与したときの血清中ラムシルマブ濃度

	投与前濃度(トラフ濃度)(μg/mL)		投与終了後1時間の濃度(ピーク濃度)(μg/mL)	
	解析対象数	幾何平均値(範囲)	解析対象数	幾何平均値(範囲)
1回目投与	―	―	259	146(66.0 – 274.0)
4回目投与	203	45.0(12.4 – 177.0)	200	193(58.0 – 492.0)
7回目投与	142	62.8(14.5 – 164.5)	127	216(84.0 – 382.0)

5） FOLFIRI 併用下でラムシルマブを反復投与したときの血清中ラムシルマブのトラフ濃度（日本人を含む）：結腸・直腸癌

ベバシズマブ、オキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系薬剤の併用投与による一次治療中又はその後に増悪した転移性結腸・直腸癌患者に、フルオロウラシル、ホリナート及びイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法（FOLFIRI）併用下でラムシルマブ 8 mg/kg を 2 週間に 1 回反復投与したとき、3 回目及び 5 回目投与前の血清中トラフ濃度の幾何平均値は、それぞれ、46.3 μg/mL（範囲：7.65～118.75 μg/mL）及び 65.1 μg/mL（範囲：14.50～204.50 μg/mL）であった[29]。

ラムシルマブを反復投与したときの血清中ラムシルマブ濃度

	投与前濃度（トラフ濃度）（μg/mL）	
	解析対象数	幾何平均値（範囲）
3回目投与	248 [a]	46.3（7.65 – 118.75）
5回目投与	154 [a]	65.1（14.50 – 204.50）

a. 3 回目投与前の 3 例、5 回目投与前の 2 例はトラフ濃度が定量下限未満と報告され、濃度集計時には欠測データとして扱った。

6） ドセタキセル併用下でラムシルマブを反復投与したときの血清中ラムシルマブのトラフ濃度（日本人）：非小細胞肺癌

プラチナ製剤を含む一次治療の施行中又は施行後に増悪が認められた進行・再発の非小細胞肺癌の日本人患者を対象とした国内第 II 相無作為化比較試験において、ドセタキセル併用下でラムシルマブ 10 mg/kg を 3 週間に 1 回反復投与したとき、3 回目及び 5 回目投与前の血清中トラフ濃度の幾何平均値は、それぞれ 30.1 μg/mL（範囲：7.35～60.0 μg/mL）及び 39.9 μg/mL（範囲：16.0～121 μg/mL）であった[30]。

ラムシルマブを反復投与したときの血清中ラムシルマブ濃度

	投与前濃度（トラフ濃度）（μg/mL）	
	解析対象数	幾何平均値（範囲）
3回目投与	52	30.1（7.35 – 60.0）
5回目投与	30 [a]	39.9（16.0 – 121）

a. 2 例はトラフ濃度が定量下限未満と報告され、濃度集計時には欠測データとして扱った。

7） エルロチニブ併用下でラムシルマブを反復投与したときの血清中ラムシルマブのトラフ濃度（日本人を含む）：非小細胞肺癌

化学療法歴のない進行・再発の非小細胞肺癌患者に、エルロチニブ併用下でラムシルマブ 10 mg/kg を 2 週間に 1 回反復投与したとき、2 回目及び 4 回目投与前の血清中トラフ濃度の幾何平均値は、それぞれ、39.6 μg/mL（範囲:10.3～82.5 μg/mL）及び 68.5 μg/mL（範囲:20.3～142 μg/mL）であった[9]。

ラムシルマブを反復投与したときの血清中ラムシルマブ濃度

	投与前濃度（トラフ濃度）（μg/mL）	
	解析対象数	幾何平均値 （範囲）
2回目投与	185	39.6（10.3 – 82.5）
4回目投与	145	68.5（20.3 – 142）

8） ゲフィチニブ併用下でラムシルマブを反復投与したときの血清中ラムシルマブのトラフ濃度（日本人を含む）：非小細胞肺癌

化学療法歴のない進行・再発の非小細胞肺癌患者に、ゲフィチニブ併用下でラムシルマブ 10 mg/kg を 2 週間に 1 回反復投与したとき、2 回目及び 4 回目投与前の血清中トラフ濃度の幾何平均値は、それぞれ、44.9 μg/mL（範囲: 13.2～78.9 μg/mL）及び 80.1 μg/mL（範囲: 37.5～156 μg/mL）であった[16]。

ラムシルマブを反復投与したときの血清中ラムシルマブ濃度

	投与前濃度（トラフ濃度）（μg/mL）	
	解析対象数	幾何平均値 （範囲）
2回目投与	76	44.9（13.2 – 78.9）
4回目投与	55	80.1（37.5 – 156）

9）ラムシルマブを反復投与したときの血清中ラムシルマブのトラフ濃度（日本人を含む）：肝細胞癌

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 以上の患者に、ラムシルマブ 8 mg/kg を 2 週間に 1 回反復投与したとき、2 回目、4 回目、7 回目及び 10 回目投与前の血清中ラムシルマブのトラフ濃度の幾何平均値は、それぞれ 23.5 μg/mL（範囲：2.85～76.5 μg/mL）、44.1 μg/mL（範囲：4.20～137 μg/mL）、60.2 μg/mL（範囲：18.3～123 μg/mL）及び 63.2 μg/mL（範囲：25.4～135 μg/mL）であった[31]。

ラムシルマブを反復投与したときの血清中ラムシルマブ濃度

	投与前濃度（トラフ濃度）（μg/mL）	
	解析対象数	幾何平均値 （範囲）
2回目投与	162[a]	23.5（2.85 – 76.5）
4回目投与	120	44.1（4.20 – 137）
7回目投与	69	60.2（18.3 – 123）
10回目投与	45	63.2（25.4 – 135）

a. 1 例はトラフ濃度が定量下限未満と報告され、濃度集計時には欠測データとして扱った。

（3）中毒域

該当資料なし

（4）食事・併用薬の影響

1）パクリタキセルとの併用（外国人）[32]

進行性悪性固形癌患者を対象に、試験を以下の 2 部構成（パート A 及び B）に分け、薬物動態を評価した。

＜方法＞

パート A：ラムシルマブとパクリタキセルの併用投与がパクリタキセルの薬物動態に及ぼす影響を評価する単群の cross-comparison 試験

進行性悪性固形癌患者 24 例を対象に、第 1 サイクルは 2 週間を 1 サイクルとして、パクリタキセル 80 mg/m^2 を Day 1 に投与し、第 2 サイクルは 4 週間を 1 サイクルとして、ラムシルマブ 8 mg/kg を Day 1 及び 15、パクリタキセル 80 mg/m^2 を Day 1、8 及び 15 に静脈内投与した（投与の際は、ラムシルマブの投与終了後 1 時間にパクリタキセルの投与を開始、両剤とも約 60 分かけて投与）。

パート B：ラムシルマブを単独投与したときのラムシルマブの薬物動態を評価する単群試験

進行性悪性固形癌患者 16 例を対象に、第 1 サイクル（3 週間）にラムシルマブ 8 mg/kg をおよそ 60 分かけて Day 1 に単独投与した。

＜結果＞

パクリタキセルの薬物動態パラメータ

ラムシルマブを併用したときとパクリタキセルを単独投与したときのパクリタキセルの薬物動態パラメータは類似していた。パクリタキセルの投与量で標準化した $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比（パート A の第 2 サイクル/第 1 サイクル）はそれぞれ 1.09（90%信頼区間：0.93～1.29）及び 0.97（90%信頼区間：0.83～1.13）であり、パクリタキセルの薬物動態はラムシルマブの併用投与による影響を受けなかった。

パクリタキセルの薬物動態パラメータ（パート A）

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} [b] (h)	$t_{1/2}$ [c] (h)	$AUC_{(0-\infty)}$ (ng·h/mL)
RAM+PAC 第2サイクル Day 1 (N=20) [a]	2662.40 (47)	1.00 (0.00 – 1.63)	11.4 [d] (6.97 – 15.6)	4560 [d] (46)
PAC 第1サイクル Day 1 (N=23) [a]	2742.61 (30)	1.00 (0.97 – 1.08)	11.4 [e] (8.26 – 18.9)	4280 [e] (29)

幾何平均値及び変動係数%

a. 少なくとも 1 つはパラメータを算出できた症例数、b. 中央値及び範囲、c. 幾何平均値及び範囲、d. N=17、e. N=21

ラムシルマブの薬物動態パラメータ

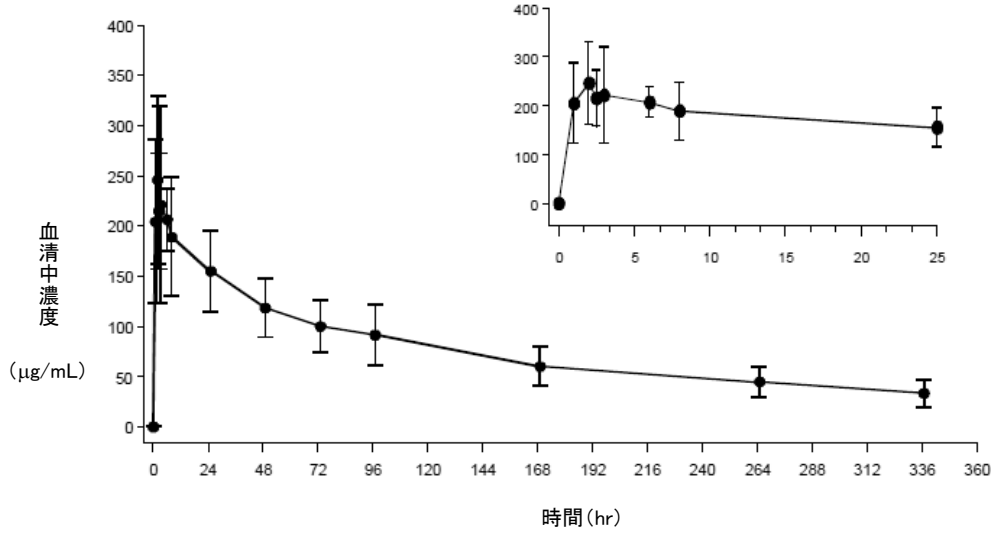
ラムシルマブをパクリタキセルと併用したとき（パート A）及びラムシルマブを単独投与（パート B）したときのラムシルマブの薬物動態パラメータは類似していた。ラムシルマブの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比（パート A/パート B）は、それぞれ 1.00（90%信頼区間：0.84～1.19）及び 1.07（90%信頼区間：0.93～1.24）であり、ラムシルマブの薬物動態はパクリタキセルの併用投与による影響を受けないことが示唆された。

ラムシルマブの薬物動態パラメータ（パート A 及びパート B）

	C_{max} (μg/mL)	t_{max} [a] (h)	$t_{1/2}$ [b] (h)	$AUC_{(0-\infty)}$ (μg·h/mL)
RAM+PAC パートA 第2サイクル Day 1 (N=21)	216.41 (24)	2.37 (1.00 – 23.25)	139 [c] (78.5 – 193)	29100 [c] (28)
RAM パートB 第1サイクル Day 1 (N=16)	205.71 (14)	1.75 (1.00 – 23.53)	157 [d] (77.9 – 241)	32100 [d] (29)

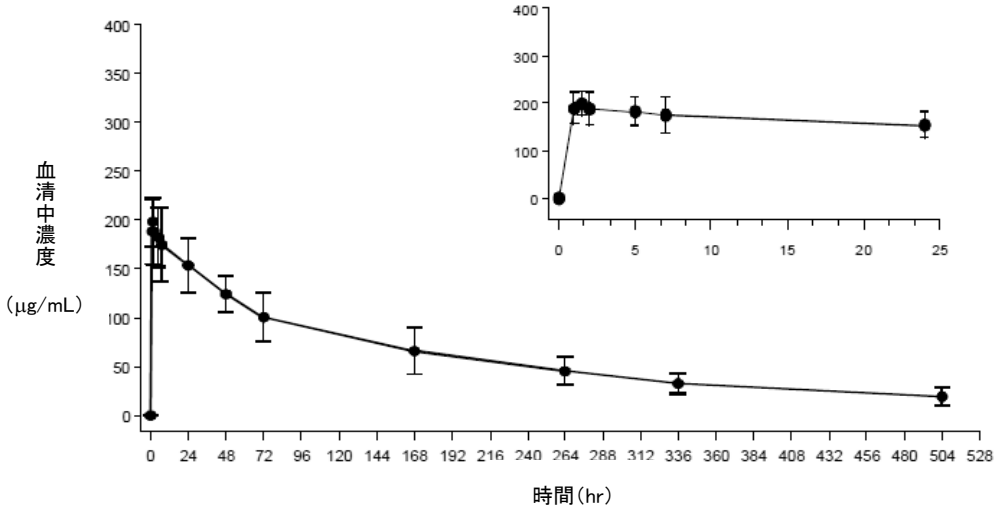
幾何平均値及び変動係数%

a. 中央値及び範囲、b. 幾何平均値及び範囲、c. N=13、d. N=15



ラムシルマブとパクリタキセルを併用投与したときの血清中ラムシルマブ濃度の推移

（パート A：第 2 サイクル、Day 1）（N=21、平均値及び標準偏差）



ラムシルマブを単独投与したときの血清中ラムシルマブ濃度の推移

（パート B：第 1 サイクル、Day 1）（N=16、平均値及び標準偏差）

2）ドセタキセルとの併用（外国人）[33]

＜方法＞

進行性悪性固形癌患者 22 例を対象に、ラムシルマブの併用投与がドセタキセルの薬物動態に及ぼす影響を評価する単群の cross-comparison 試験を実施した。3 週間を 1 サイクルとして、第 1 サイクルは Day 1 にドセタキセル 75 mg/m^2 を投与し、第 2 サイクルでは Day 1 にラムシルマブ 10 mg/kg の投与後にドセタキセル 75 mg/m^2 を投与した（両剤とも約 60 分かけて投与）。

注）ドセタキセルの非小細胞肺癌における国内承認用法及び用量：通常、成人に 1 日 1 回、ドセタキセルとして 60 mg/m^2（体表面積）を 1 時間以上かけて 3～4 週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。ただし、1 回最高用量は 75 mg/m^2 とする。

＜結果＞

ドセタキセルの薬物動態パラメータ

ラムシルマブとドセタキセルを併用投与した第 2 サイクルでのドセタキセルの投与量で標準化した $AUC_{(0-\infty)}$ 及び C_{max} は、ドセタキセルを単独投与した第 1 サイクルと類似しており、最小二乗幾何平均値の比（第 2 サイクル/第 1 サイクル）はそれぞれ 0.97（90%信頼区間：0.84～1.10）及び 1.14（90%信頼区間：0.84～1.55）であり、ラムシルマブの併用による影響を受けなかった。

ドセタキセルの薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} [a] (h)	$t_{1/2}$ [b] (h)	$AUC_{(0-\infty)}$ (ng·h/mL)
RAM+DTX 第2サイクル Day 1 (N=17)	1294.77 (35)	1.00 (0.82 – 2.02)	30.2 [c] (16.5 – 61.8)	1920 [c] (32)
DTX 第1サイクル Day 1 (N=21)	1210.51 (88)	1.02 (1.00 – 1.50)	25.2 [d] (7.62 – 66.9)	1970 [d] (47)

幾何平均値及び変動係数%

a. 中央値及び範囲、b. 幾何平均値及び範囲、c. N=16、d. N=20

＜参考＞

ラムシルマブの薬物動態パラメータ

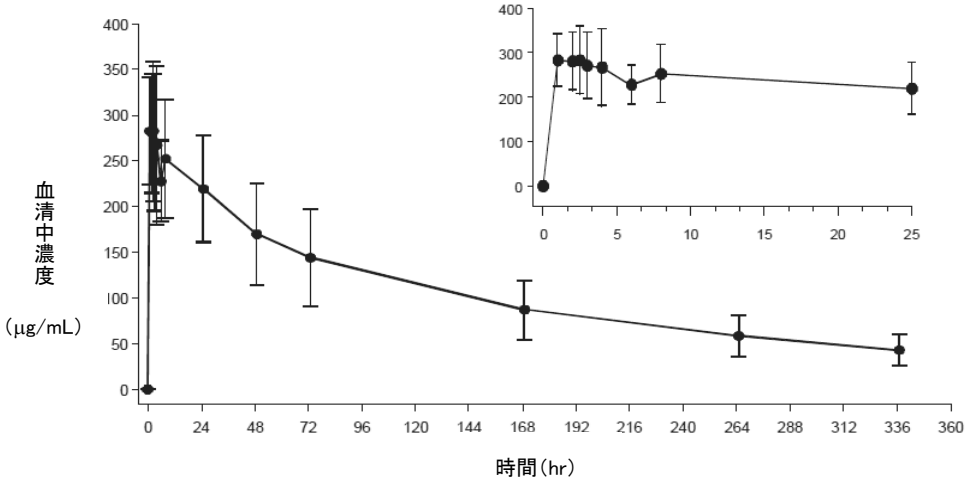
ドセタキセルと併用したときのラムシルマブの薬物動態パラメータを以下に示す。

ラムシルマブの薬物動態パラメータ

	C_{max} (μg/mL)	t_{max} [a] (h)	$t_{1/2}$ [b] (h)	$AUC_{(0-\infty)}$ (μg·h/mL)
RAM+DTX 第2サイクル Day 1 (N=18)	303.6 (28)	2.90 (0.97 – 50.58)	137 [c] (95.2 – 180)	42400 [c] (32)

幾何平均値及び変動係数%

a. 中央値及び範囲、b. 幾何平均値及び範囲、c. N=11



ラムシルマブとドセタキセルを併用投与したときの血清中ラムシルマブ濃度の推移
（第 2 サイクル、Day 1）（N=18、平均値及び標準偏差）

3）エルロチニブとの併用（外国人）[34]

＜方法＞

化学療法歴のない進行・再発の非小細胞肺癌患者 26 例（ラムシルマブ＋エルロチニブ群 11 例、プラセボ+エルロチニブ群 15 例）を対象に、ラムシルマブの併用投与がエルロチニブの薬物動態に及ぼす影響を検討するための薬物相互作用を評価した。2 週間を 1 サイクルとして、Day 1 にラムシルマブ 10 mg/kg 又はプラセボを約 60 分かけて投与し、エルロチニブ 150 mg を 1 日 1 回経口投与した。2 回目投与の Day 1、及び 2 回目投与の 24 時間後（2 回目投与の Day 2）までの経時的な血液試料を採取し、血漿中エルロチニブ濃度を測定した。

＜結果＞

<u>エルロチニブの薬物動態パラメータ</u>

プラセボ＋エルロチニブ群に対するラムシルマブ＋エルロチニブ群のエルロチニブの AUC_{τ} 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ 1.23（1.02～1.50）及び 1.14（0.97～1.34）であり、ラムシルマブの併用によるエルロチニブの薬物動態への明らかな影響は認められなかった。

エルロチニブの薬物動態パラメータ

	AUC_{τ} （ng·h /mL）	C_{max} （ng/mL）
RAM+ERL 第2サイクル Day 1～Day 2 （N=11）	41237.24 （35759.06, 47554.66）	2516.17 （2222.08, 2849.18）
プラセボ+ERL 第2サイクル Day 1～Day 2 （N=15）	33437.78 [a] （29328.82, 38122.41）	2213.59 （1990.08, 2462.19）
最小二乗幾何平均値の比 （RAM+ERL/プラセボ+ERL）	1.23 （1.02, 1.50）	1.14 （0.97, 1.34）

最小二乗幾何平均値及び 90%信頼区間

a. N=13

4） FOLFIRI[a] との併用（外国人）[35]

＜方法＞

進行悪性固形癌患者 29 例を対象に、ラムシルマブの併用投与がイリノテカン及びその代謝物である SN-38 の薬物動態に及ぼす影響を評価する、単群の cross-comparison 試験を実施した。2 週間を 1 サイクルとして第 1 サイクルでは FOLFIRI のみを投与し、第 2 サイクル以降は、ラムシルマブ 8 mg/kg をおよそ 60 分かけて投与した後、FOLFIRI を投与した。

a. ・イリノテカン（イリノテカン塩酸塩水和物 [b] として）180 mg/m^2 を各サイクルの Day 1 に約 90 分かけて静脈内投与。
・ホリナート 400 mg/m^2 又はレボホリナートカルシウム（レボホリナートとして）200 mg/m^2 を各サイクルの Day 1 に約 120 分かけて静脈内投与。
・5-FU400 mg/m^2 を各サイクルの Day 1 に急速静脈内投与した後、5-FU2400 mg/m^2 を Day 1～2 に 46～48 時間かけて持続静脈内投与。

b. イリノテカン塩酸塩水和物の結腸・直腸癌（手術不能又は再発）に対する用法及び用量（一部抜粋）
B 法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に 1 日 1 回、150 mg/m^2 を 2 週間間隔で 2～3 回点滴静注し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、症状により適宜増減する。

＜結果＞

<u>イリノテカンの薬物動態パラメータ</u>

FOLFIRI のみを投与したときとラムシルマブを併用投与したときのイリノテカンの薬物動態パラメータは同様であった。イリノテカンの投与量で標準化した $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比（第 2 サイクル/第 1 サイクル）は、それぞれ 0.93（90%信頼区間：0.83～1.05）、及び 1.04（90%信頼区間：0.97～1.12）であり、ラムシルマブはイリノテカンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

イリノテカンの薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} [a] (h)	$t_{1/2}$ [b] (h)	$AUC_{(0-\infty)}$ (ng·h/mL)
RAM+FOLFIRI 第2サイクル Day 1 (N=25)	1174.859 [c] (24)	2.00 [d] (1.38 － 2.17)	18.6 [d] (8.21 － 30.3)	7000 [d] (27)
FOLFIRI 第1サイクル Day 1 (N=28)	1114.364 [e] (35)	2.00 (1.57 － 9.75)	18.8 (11.3 － 26.9)	7840 (46)

幾何平均値及び変動係数%

a. 中央値及び範囲、b. 幾何平均値及び範囲、c. N=21、d. N=23、e. N=25

<u>SN-38 の薬物動態パラメータ</u>

FOLFIRI のみを投与したときとラムシルマブを併用投与したときの SN-38 の薬物動態パラメータは同様であった。イリノテカンの投与量で標準化した $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比（第 2 サイクル/第 1 サイクル）は、それぞれ 0.95（90%信頼区間：0.88～1.04）、及び 0.97（90%信頼区間：0.85～1.12）であり、ラムシルマブは SN-38 の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

SN-38 の薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} [a] (h)	$t_{1/2}$ [b] (h)	$AUC_{(0-\infty)}$ (ng·h/mL)
RAM+FOLFIRI 第2サイクル Day 1 (N=25)	16.724 [c] (60)	2.00 [d] (1.83 – 5.00)	34.9 [e] (15.2 – 64.0)	257 [e] (49)
FOLFIRI 第1サイクル Day 1 (N=28)	17.739 [f] (56)	2.03 (1.87 – 8.00)	32.2 (13.4 – 62.9)	302 (57)

幾何平均値及び変動係数%

a. 中央値及び範囲、b. 幾何平均値及び範囲、c. N=21、d. N=23、e. N=22、f. N=25

＜参考＞

<u>ラムシルマブの薬物動態パラメータ</u>

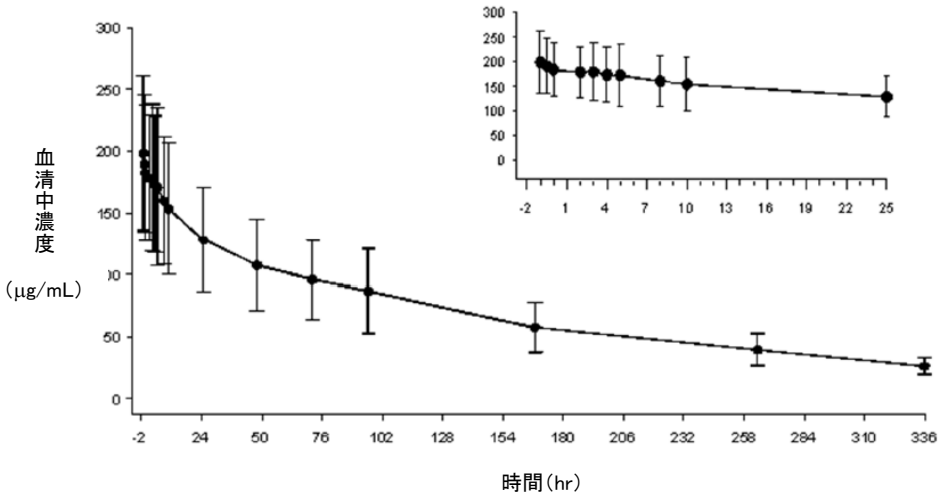
FOLFIRI と併用したときのラムシルマブの薬物動態パラメータを以下に示す。

ラムシルマブの薬物動態パラメータ

	C_{max} (μg/mL)	t_{max} [a] (h)	$t_{1/2}$ [b] (h)	$AUC_{(0-\infty)}$ (μg·h/mL)
RAM+FOLFIRI 第2サイクル Day 1 (N=25)	201.6 (31)	1.98 (1.00 – 7.00)	144 [c] (100 – 212)	28300 [c] (35)

幾何平均値及び変動係数%

a. 中央値及び範囲、b. 幾何平均値及び範囲、c. N=18



FOLFIRI とラムシルマブを併用投与したときの血清中ラムシルマブ濃度の推移

（第 2 サイクル、Day 1）（N=25、平均値及び標準偏差）

2. 薬物速度論的パラメータ

（1） 解析方法

日本人胃癌患者を対象とし、ラムシルマブ 8 mg/kg を単回投与したときの薬物動態パラメータはノンコンパートメント解析により算出した。

（2） 吸収速度定数

該当しない

（3） 消失速度定数

該当資料なし

（4） クリアランス

「VII. 1. （2） 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

（5） 分布容積

「VII. 1. （2） 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

（6） その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

（1） 解析方法

クリアランスの経時変化を組み込んだ 2-コンパートメントモデル

（2） パラメータ変動要因

日本人を含む各種悪性腫瘍患者注）（胃癌、非小細胞肺癌、肝細胞癌、結腸・直腸癌等を含む）2820 例から得られた 12797 検体の血清中ラムシルマブ濃度データを用いて母集団薬物動態解析を行った。薬物動態パラメータの幾何平均値（変動係数%）は CL で 0.0132 L/h（30.3%）、定常状態における分布容積は 4.47 L（19.9%）、半減期は 10.2 日（27.3%）と推定された。また、性別、年齢、人種、癌種、血清アルブミン、AFP、肝機能、腎機能の影響は認められなかったが、体重はラムシルマブの薬物動態に影響を及ぼす共変量であることが確認された[36]。

注）上記は本剤の承認された効能又は効果と異なる内容を含む。（「V. 1. 効能又は効果」の項参照）

4. 吸収

該当しない

5.分布

（1） 血液－脳関門通過性

該当資料なし

（2） 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

（3） 乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考＞

本剤の乳汁中への移行は不明であるが、ヒト IgG はヒト乳汁中に移行するため、本剤は乳児に影響を及ぼす可能性がある。

「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照

（4） 髄液への移行性

該当資料なし

（5） その他の組織への移行性

該当資料なし

＜参考＞

ラムシルマブはモノクローナル抗体であり、静脈内投与後、そのほとんどが細胞外に分布すると推測されることから、組織分布に関する試験は実施していない。この推測はサルにおけるラムシルマブの分布容積が比較的小さいことから裏付けられ、ヒトにおいても分布容積は 2.51～3.95 L と、ヒトの血漿容積（体重 70 kg の場合、約 3 L）[37]とほぼ同等であり、静脈内投与されたラムシルマブが血管外に広範に分布する可能性は低いと考えられる。

（6） 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

（1） 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

（2） 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

該当資料なし

（3） 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

（4） 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーション

母集団薬物動態モデル（最終モデル）を用い、患者データ（500 例）に基づき生成した個別の血清中濃度推定値より算出した、初回投与及び定常状態における C_{max} 及び C_{min} を以下に示す。各投与レジメンでラムシルマブを 30 分又は 60 分の投与時間で投与したときの C_{max} 及び C_{min} はいずれも、30 分及び 60 分の投与時間で同程度であった[36]。

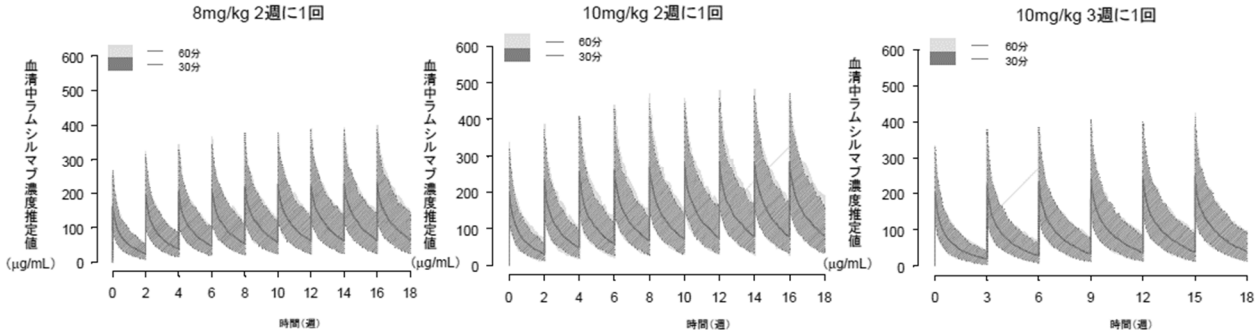
ラムシルマブの薬物動態パラメータ

投与量及び投与時間	パラメータa	ラムシルマブ推定曝露量(μg/mL)
8mg/kg 2週に1回		
60分	C_{min1}	24.9 (9.31 – 53.8)
	C_{max1}	161 (98.6 – 261)
	$C_{min,ss}$	63.6 (28.5 – 143.9)
	$C_{max,ss}$	231 (132 – 399)
30分	C_{min1}	26.0 (9.45 – 54.7)
	C_{max1}	158 (91.0 – 275)
	$C_{min,ss}$	63.4 (24.9 – 145)
	$C_{max,ss}$	231 (129 – 387)
10mg/kg 2週に1回		
60分	C_{min1}	30.6 (11.3 – 69.7)
	C_{max1}	199 (102 – 338)
	$C_{min,ss}$	79.9 (33.5 – 188)
	$C_{max,ss}$	285 (159 – 472)
30分	C_{min1}	31.7 (13.5 – 62.2)
	C_{max1}	200 (119 – 320)
	$C_{min,ss}$	79.1 (33.1 – 160)
	$C_{max,ss}$	280 (159 – 476)
10mg/kg 3週に1回		
60分	C_{min1}	18.9 (4.27 – 43.3)
	C_{max1}	198 (119 – 335)
	$C_{min,ss}$	40.0 (13.8 – 92.6)
	$C_{max,ss}$	248 (140 – 425)
30分	C_{min1}	18.1 (4.21 – 40.4)
	C_{max1}	196 (122 – 332)
	$C_{min,ss}$	39.9 (14.3 – 97.7)
	$C_{max,ss}$	249 (142 – 420)

中央値及び 90%予測区間

a. C_{min1} は、初回投与後の最低血清中濃度(2 週に 1 回の場合は 336 時間、3 週に 1 回の場合は 504 時間)。 $C_{min, ss}$ は、定常状態での最低血清中濃度(投与開始後 18 週[3024 時間]:2 週に 1 回の場合は 9 回目投与、3 週に 1 回の場合は 6 回目投与)。 C_{max1} は、初回投与後の点滴静注終了時の濃度。$C_{max, ss}$ は、定常状態での点滴静注終了時の濃度(2 週に 1 回の場合は 9 回目投与、3 週に 1 回の場合は 6 回目投与)。

また、各投与レジメンでラムシルマブを 30 分又は 60 分の投与時間で投与したときの、投与開始後 18 週間における薬物動態 プロファイルの比較結果を以下に示す。ラムシルマブの薬物動態 プロファイルは 30 分及び 60 分の投与時間でほぼ同程度であった。



母集団薬物動態モデルによる血清中ラムシルマブ濃度推定値

（投与開始後 18 週間）（中央値及び 90%予測区間）

「V. 3. （2）用法及び用量の設定経緯・根拠」及び「V. 5. （7）その他」の項参照

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

1.警告

1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 心筋梗塞、脳血管障害等の重篤な動脈血栓塞栓症があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。重度の動脈血栓塞栓症があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。[9.1.1、11.1.1 参照]

1.3 重度の消化管出血があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。重度の出血があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。[9.1.5、11.1.4 参照]

1.4 消化管穿孔があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。消化管穿孔があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。[9.1.3、11.1.3 参照]

(解説)

1.1 本剤では重篤な副作用による死亡例が報告されており、副作用に対して、適切な処置を講ずるため、副作用発現による緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与することが、適正使用の観点から必要である。また、本剤投与にあたっては、患者又はその家族に対して本剤の治療による有効性のみならず、副作用等の危険性について十分に説明を行い、同意を得てから投与を開始すること。

1.2 心筋梗塞、脳血管障害等の重篤な動脈血栓塞栓症の有害事象が報告されているため設定した。
「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」及び「VIII. 8. 副作用」の項参照

1.3 重度の消化管出血の有害事象が報告されているため設定した。
「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」及び「VIII. 8. 副作用」の項参照

1.4 消化管穿孔の有害事象が報告されているため設定した。
「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」及び「VIII. 8. 副作用」の項参照

2. 禁忌内容とその理由

2.禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]

(解説)

2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、再び過敏症状が発現し、重症化する可能性があるため、このような患者には投与しないこと。

2.2 胚・胎児発生毒性試験は実施していないが、作用機序から、胚・胎児発生及び出生後の発生に影響を及ぼす可能性があることから設定した。

「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤の投与は、重度の infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。[7.1、7.2、11.1.2 参照]

8.2 高血圧があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に血圧を測定すること。[7.3、9.1.2 参照]

8.3 ネフローゼ症候群、蛋白尿があらわれることがあるので、本剤投与期間中は尿蛋白を定期的に検査すること。[7.3、11.1.10 参照]

8.4 好中球減少症、白血球減少症、発熱性好中球減少症があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行うこと。[8.6、11.1.5 参照]

8.5 本剤は、創傷治癒に影響を及ぼす可能性がある。[9.1.7、11.1.7 参照]

8.5.1 手術を予定している場合には、手術の前に本剤の投与を中断すること。

8.5.2 手術後に本剤を投与する際には、創傷が治癒していることを十分に確認し、投与を開始することが望ましい。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

8.6 本剤とドセタキセルを併用投与した非小細胞肺癌患者において、発熱性好中球減少症の発現頻度が高かった。非小細胞肺癌患者に本剤を投与する際には、予防投与（一次予防）を含めた G-CSF 製剤の適切な使用を、最新のガイドライン等を参考に考慮すること。[8.4、11.1.5 参照]

（解説）

8.1 臨床試験において、infusion reaction が認められている。Infusion reaction が認められた場合には、適切な処置を行う必要があるため設定した。

「VIII. 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由」及び「VIII. 8. 副作用」の項参照

8.2 本剤投与によって、高血圧の発現割合が上昇することが報告されており、定期的な血圧測定が重要と考えて設定した。また、ほとんどの場合、標準的な降圧剤による処置で管理が可能である。

「VIII. 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由」及び「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照

8.3 本剤投与によって、蛋白尿の発現割合が上昇することが報告されており、また重度の蛋白尿やネフローゼ症候群も報告されているため、定期的な検査が重要と考えて設定した。

「VIII. 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由」及び「VIII. 8. 副作用」の項参照

8.4 本剤投与によって、好中球減少症、白血球減少症、発熱性好中球減少症の発現が認められているため、定期的な検査が重要と考えて設定した。

「VIII. 8. 副作用」の項参照

8.5 VEGF/VEGF 受容体 2 の阻害による抗血管新生効果により、創傷治癒を遅らせる可能性があると考えられることから設定した。

「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

8.6 REVEL 試験及び JVCG 試験における発現状況等から、発熱性好中球減少症は非小細胞肺癌患者に対する本剤とドセタキセルの併用投与に際し注意すべき事象と考え設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 血栓塞栓症又はその既往歴のある患者
心筋梗塞、脳血管障害、肺塞栓症等があらわれるおそれがある。[1.2、11.1.1 参照]
9.1.2 高血圧症の患者
高血圧が悪化するおそれがある。[7.3、8.2 参照]
9.1.3 消化管等の腹腔内の炎症を合併している患者
消化管穿孔があらわれるおそれがある。[1.4、11.1.3 参照]
9.1.4 出血素因や凝固系異常のある患者
出血があらわれるおそれがある。[10.2、11.1.4 参照]
9.1.5 消化管出血等の出血が認められている患者
出血が増強されるおそれがある。[1.3、11.1.4 参照]
9.1.6 胸部における腫瘍の主要血管への浸潤や腫瘍内空洞化を認める患者、喀血の既往歴のある患者
肺出血があらわれるおそれがある。[11.1.4 参照]
9.1.7 大きな手術の術創が治癒していない患者
創傷治癒障害による合併症があらわれるおそれがある。[8.5、11.1.7 参照]

(解説)

9.1.1 心筋梗塞、脳血管障害、肺塞栓症等の血栓塞栓症があらわれ、死亡に至る例が報告されていることから設定した。

「VIII. 1. 警告内容とその理由」の項参照

9.1.2 重度の高血圧の発現割合の上昇が認められたことから設定した。

「VIII. 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由」及び「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照

9.1.3 本剤は抗血管新生効果を有するため、消化管穿孔のリスクを上昇させると考えられることから設定した。

「VIII. 1. 警告内容とその理由」の項参照

9.1.4 重度のときに致死的な事象を含む出血のリスクを上昇させることから設定した。

「VIII. 1. 警告内容とその理由」の項参照

9.1.5 重度のときに致死的な事象を含む出血のリスクを上昇させることから設定した。

「VIII. 1. 警告内容とその理由」の項参照

9.1.6 血管新生阻害剤の肺癌適応における一般的なリスクと考えられる肺出血について、REVEL 試験及び JVCG 試験では、当該事象のリスク因子を有する患者を除外[a]していることから設定した。

a. REVEL 試験、JVCG 試験、及び RELAY 試験において、肺出血のリスク因子を有する患者（胸部における腫瘍の主要血管への浸潤や腫瘍内空洞化を認める患者、2 ヵ月以内の喀血の既往歴のある患者等）は組入れ対象から除外した。

9.1.7 VEGF/VEGF 受容体 2 の阻害による抗血管新生効果により、創傷治癒を遅らせる可能性があると考えられることから設定した。

「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照

(2)腎機能障害患者

設定されていない

(3)肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者 9.3.1 重度の肝障害［重度の肝硬変（Child-Pugh 分類 B 又は C）、肝性脳症を伴う肝硬変、肝硬変による著明な腹水、肝腎症候群］を有する患者 投与の可否は慎重に判断すること。投与する場合には、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。本剤投与により肝機能が悪化したとの報告がある。

（解説）

重度の肝障害を有する患者において、本剤投与による肝障害/肝不全の発現が報告されており、これらの症例は、臨床試験においても試験対象から除外していることから設定した。

「VIII. 8. 副作用」の項参照

(4)生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者 妊娠可能な女性には、本剤投与中及び本剤投与終了後、一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。本剤の胚・胎児発生毒性試験は実施されていない。また、VEGF 及び VEGFR 阻害により、動物において胚死亡、流産、催奇形性等が起こることが報告されており[38)]、本剤の作用機序から、本剤が胚・胎児発生及び出生後の発生に影響を及ぼす可能性がある。［9.5 参照］

（解説）

ラムシルマブの生殖発生毒性試験は実施しておらず、また、妊婦、産婦、授乳婦への臨床経験がなく、安全性は確立していない。しかしながら、VEGF/VEGFR シグナル伝達及び血管新生の阻害により、動物において胚・胎児発生に必須な組織の発生及び機能が障害を受け、胚・胎児死亡又は催奇形性に至ることが明らかにされており、本剤は妊婦及び胎児に対してのリスクを有すると考えられる。

「IX. 非臨床試験に関する項目 2. 毒性試験」の項参照

そのため、妊娠可能な婦人には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。

(5)妊婦

9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないこと。[2.2、9.4 参照]

（解説）

胚・胎児発生毒性試験は実施していないが、作用機序から、胚・胎児発生及び出生後の発生に影響を及ぼす可能性があるため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、本剤を投与しないこと。

「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」及び「IX. 非臨床試験に関する項目 2. 毒性試験」の項参照

(6)授乳婦

9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト IgG はヒト乳汁中に移行する。

（解説）

本剤の乳汁生成及び乳汁中への移行を検討した試験は実施していないが、ヒト IgG はヒト乳汁中に移行することが報告されており、本剤は乳児に影響を及ぼす可能性があるため、授乳中の患者に投与する場合は、授乳を中止させること。

(7)小児等

9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

本剤の小児等を対象とした試験は実施しておらず、安全性は確立していない。

(8)高齢者

9.8 高齢者 患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。

（解説）

日本人を含む 497 例から得られた 2782 検体の血清中ラムシルマブ濃度を用いた母集団薬物動態解析の結果から、年齢の影響は認められなかった。また、臨床試験の結果から、65 歳以上及び 65 歳未満のいずれの部分集団でも、有害事象のプロファイルに投与群間で臨床的に意義のある違いは見られなかった。しかしながら、高齢者では一般的に生理機能が低下していることが多いため、注意が必要である。

7. 相互作用

（1） 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

設定されていない

（2） 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固剤 ヘパリン ワルファリン等 [9.1.4参照]	出血があらわれるおそれがある。	出血リスクを増大させるおそれがある。

（解説）

出血のリスクを増大させるおそれがあることから設定した。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

（1） 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 **動脈血栓塞栓症**（1.4%注 1)、0.8%注 2)）、**静脈血栓塞栓症**（0.9%注 1)、3.0%注 2)）

心筋梗塞（0.2%注 1)、0.1%注 2)）、脳血管障害（0.7%注 1)、0.3%注 2)）等の動脈血栓塞栓症、肺塞栓症（0.2%注 1)、1.2%注 2)）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。重度の動脈血栓塞栓症があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。[1.2、9.1.1 参照]

11.1.2 **Infusion reaction**（3.0%注 1)、3.5%注 2)）

アナフィラキシー、悪寒、潮紅、低血圧、呼吸困難、気管支痙攣等の infusion reaction があらわれることがあり、2 回目以降の本剤投与時にもあらわれることがある。[7.1、7.2、8.1 参照]

11.1.3 **消化管穿孔**（0.7%注 1)、0.7%注 2)）

死亡に至る例が報告されている。消化管穿孔があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。[1.4、9.1.3 参照]

11.1.4 **出血**(9.5%注1)、31.1%注2))

消化管出血(1.8%注1)、4.8%注2))、肺出血(0.5%注1)、2.1%注2))等の出血があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。重度の出血が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、本剤を再投与しないこと。[1.3、9.1.4-9.1.6 参照]

11.1.5 **好中球減少症**(3.9%注1)、49.7%注2))、**白血球減少症**(1.4%注1)、21.6%注2))、**発熱性好中球減少症**(0.2%注1)、8.4%注2))

[8.4、8.6 参照]

11.1.6 **うっ血性心不全**(0.2%注1)、1.0%注2))

11.1.7 **創傷治癒障害**(頻度不明注1)、0.3%注2))

創傷治癒に影響を及ぼす可能性があり、創傷治癒障害による合併症があらわれることがある。創傷治癒障害による合併症があらわれた場合には、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.5、9.1.7 参照]

11.1.8 **瘻孔**(0.2%注1)、0.3%注2))

11.1.9 **可逆性後白質脳症症候群**(頻度不明注1)、0.1%注2))

痙攣、頭痛、錯乱、視覚障害等が認められた場合には、本剤の投与を中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.10 **ネフローゼ症候群**(0.2%注1)、0.2%注2))、**蛋白尿**(6.9%注1)、14.8%注2))

[7.3、8.3 参照]

11.1.11 **間質性肺疾患**(頻度不明注1)、1.2%注2))

11.1.12 **肝不全**(0.2%注1)、0.1%注2))、**肝障害**(4.4%注1)、15.1%注2))

肝不全、AST、ALT 等の上昇を伴う肝障害、肝性脳症(0.9%注1)、頻度不明注2))があらわれることがある。

11.1.13 **感染症**(2.5%注1)、24.1%注2))

肺炎(0.5%注1)、1.4%注2))、尿路感染(0.2%注1)、1.2%注2))、敗血症(頻度不明注1)、0.3%注2))等の感染症があらわれることがある。

11.1.14 **血栓性微小血管症**(頻度不明注1)、0.1%注2))

破砕赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.15 **動脈解離**(頻度不明注1)、頻度不明注2))

大動脈解離を含む動脈解離があらわれることがある[39]。

注1)胃癌患者を対象とした本剤の単独投与による外国第 III 相無作為化比較試験(REGARD 試験)及び肝細胞癌患者を対象とした本剤の単独投与による国際共同第 III 相無作為化比較試験(REACH-2 試験)における発現頻度の集計に基づき記載した。

注2)胃癌患者を対象とした本剤とパクリタキセル併用投与による国際共同第 III 相無作為化比較試験(RAINBOW 試験)、結腸・直腸癌患者を対象とした本剤と FOLFIRI 併用投与による国際共同第 III 相無作為化比較試験(RAISE 試験)、非小細胞肺癌患者を対象とした本剤とドセタキセル併用投与による国内第 II 相無作為化比較試験(JVCG 試験)及び外国第 III 相無作為化比較試験(REVEL 試験)、本剤とエルロチニブ併用投与又は本剤とゲフィチニブ併用投与による国際共同第 Ib/III 相試験(RELAY 試験)における発現頻度の集計に基づき記載した。

(解説)

11.1.1 「VIII. 1. 警告内容とその理由」の項参照

11.1.2 「VIII. 4.用法及び用量に関連する注意とその理由」及び「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照

11.1.3 「VIII. 1. 警告内容とその理由」の項参照

11.1.4 「VIII. 1. 警告内容とその理由」の項参照

11.1.5 「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照

11.1.6 うっ血性心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1.7 「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照

11.1.8 瘻孔があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.9 可逆性後白質脳症症候群の症状として、痙攣、頭痛、錯乱、視覚障害等があり、局所神経障害が認められることがある。これらの症状が認められた場合には、サイラムザの投与を中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.10 「VIII. 4.用法及び用量に関連する注意とその理由」及び「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照

11.1.11 間質性肺疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.12 肝不全、AST、ALT 等の上昇を伴う肝障害、肝性脳症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、サイラムザの投与を中止し、適切な処置を行うこと。肝機能が悪化するおそれがあるため、重度の肝障害（Child-Pugh 分類 B 又は C の重度の肝硬変、肝性脳症を伴う肝硬変、肝硬変による著明な腹水、肝腎症候群）を有する患者への投与可否は慎重に判断すること。「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照

11.1.13 肺炎、尿路感染、敗血症等の感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、サイラムザの投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.14 血栓性微小血管症の所見として、破砕赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害等が認められることがある。これらの所見が認められた場合には、サイラムザの投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.15 レセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）を用いた調査結果より、VEGF 又は VEGF 受容体の阻害作用を有する薬剤（以下、「VEGF/VEGFR 阻害剤」）では、動脈解離が既知のリスクであるベバシズマブ（遺伝子組換え）と比較して、動脈解離の発現リスクが一貫して同程度以上に高い傾向が認められた。当該調査結果、VEGF/VEGFR 阻害剤の薬理学的機序等を踏まえ、動脈解離は VEGF/VEGFR 阻害剤に共通のリスクであると考えられることから設定した。

（2）その他の副作用

11.2 その他の副作用

11.2.1 単独投与時[注 1)]

副作用分類	5～15%未満	5%未満	頻度不明
血液		血小板減少症	
消化器	下痢	腹痛	腸閉塞
循環器	高血圧		
呼吸器		発声障害	
内分泌		甲状腺機能低下症	
代謝		低ナトリウム血症、低アルブミン血症、低カリウム血症	
皮膚		発疹、皮膚乾燥	
その他	頭痛	末梢性浮腫、粘膜の炎症、血管腫	

11.2.2 併用投与時[注 2)]

副作用分類	20%以上	5～20%未満	5%未満
血液		貧血、血小板減少症	
消化器	下痢、口内炎、食欲減退	腹痛	
循環器		高血圧	心電図QT延長
呼吸器			呼吸困難、咳嗽、上気道感染、咽頭炎、発声障害
内分泌			甲状腺機能低下症
代謝			低アルブミン血症、低ナトリウム血症、低リン酸血症
腎臓			血中クレアチニン増加
皮膚	脱毛症	発疹、皮膚乾燥、手掌・足底発赤知覚不全症候群、ざ瘡様皮膚炎	潮紅
その他	疲労/無力症	末梢性浮腫、頭痛、発熱、体重減少、粘膜の炎症、流涙増加	関節痛、眼瞼浮腫、顔面浮腫、血管腫

注 1）胃癌患者を対象とした本剤の単独投与による外国第 III 相無作為化比較試験（REGARD 試験）及び肝細胞癌患者を対象とした本剤の単独投与による国際共同第 III 相無作為化比較試験（REACH-2 試験）における発現頻度の集計に基づき記載した。

注 2）胃癌患者を対象とした本剤とパクリタキセル併用投与による国際共同第 III 相無作為化比較試験（RAINBOW 試験）、結腸・直腸癌患者を対象とした本剤と FOLFIRI 併用投与による国際共同第 III 相無作為化比較試験（RAISE 試験）、非小細胞肺癌患者を対象とした本剤とドセタキセル併用投与による国内第 II 相無作為化比較試験（JVCG 試験）及び外国第 III 相無作為化比較試験（REVEL 試験）、本剤とエルロチニブ併用投与又は本剤とゲフィチニブ併用投与による国際共同第 Ib/III 相試験（RELAY 試験）における発現頻度の集計に基づき記載した。

◆副作用頻度一覧表等

1. 胃癌患者を対象としたラムシルマブの単独投与による外国第 III 相無作為化比較試験（REGARD 試験）及び肝細胞癌患者を対象としたラムシルマブの単独投与による国際共同第 III 相無作為化比較試験（REACH-2 試験）における副作用

器官別大分類 基本語	(N=433) 副作用発現例数(%)	
	全グレード	グレード 3 以上
血液およびリンパ系障害	**24(5.5)**	**10(2.3)**
貧血	14(3.2)	4(0.9)
好中球減少症	6(1.4)	2(0.5)
血小板減少症	5(1.2)	1(0.2)
播種性血管内凝固	1(0.2)	1(0.2)
発熱性好中球減少症	1(0.2)	1(0.2)
脾臓梗塞	1(0.2)	1(0.2)
大球性貧血	0(0.0)	0(0.0)
骨髄機能不全	0(0.0)	0(0.0)
凝血異常	0(0.0)	0(0.0)
好酸球増加症	0(0.0)	0(0.0)
顆粒球減少症	0(0.0)	0(0.0)
特発性血小板減少性紫斑病	0(0.0)	0(0.0)
鉄欠乏性貧血	0(0.0)	0(0.0)
白血球減少症	0(0.0)	0(0.0)
リンパ球増加症	0(0.0)	0(0.0)
リンパ球減少症	0(0.0)	0(0.0)
血栓性微小血管症	0(0.0)	0(0.0)
心臓障害	**4(0.9)**	**1(0.2)**
狭心症	2(0.5)	0(0.0)
心不全	1(0.2)	0(0.0)
伝導障害	1(0.2)	0(0.0)
心筋梗塞	1(0.2)	1(0.2)
急性冠動脈症候群	0(0.0)	0(0.0)
急性心筋梗塞	0(0.0)	0(0.0)
心房細動	0(0.0)	0(0.0)
心房粗動	0(0.0)	0(0.0)
第二度房室ブロック	0(0.0)	0(0.0)
徐脈	0(0.0)	0(0.0)
左脚ブロック	0(0.0)	0(0.0)
心停止	0(0.0)	0(0.0)
心障害	0(0.0)	0(0.0)
急性心不全	0(0.0)	0(0.0)
うっ血性心不全	0(0.0)	0(0.0)
心タンポナーデ	0(0.0)	0(0.0)
うっ血性心筋症	0(0.0)	0(0.0)
冠動脈疾患	0(0.0)	0(0.0)
チアノーゼ	0(0.0)	0(0.0)
動悸	0(0.0)	0(0.0)
右室不全	0(0.0)	0(0.0)
洞性徐脈	0(0.0)	0(0.0)
洞性頻脈	0(0.0)	0(0.0)
上室性期外収縮	0(0.0)	0(0.0)
上室性頻脈	0(0.0)	0(0.0)
頻脈	0(0.0)	0(0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	**0(0.0)**	**0(0.0)**
表皮融解	0(0.0)	0(0.0)
指節骨形成不全	0(0.0)	0(0.0)
耳および迷路障害	**4(0.9)**	**0(0.0)**
耳鳴	2(0.5)	0(0.0)
聴力低下	1(0.2)	0(0.0)
回転性めまい	1(0.2)	0(0.0)
耳不快感	0(0.0)	0(0.0)
耳痛	0(0.0)	0(0.0)
聴覚障害	0(0.0)	0(0.0)
鼓膜穿孔	0(0.0)	0(0.0)
内分泌障害	**5(1.2)**	**0(0.0)**
甲状腺機能低下症	4(0.9)	0(0.0)
抗利尿ホルモン不適合分泌	1(0.2)	0(0.0)

器官別大分類 基本語	(N=433) 副作用発現例数(%)	
	全グレード	グレード 3 以上
クッシング様症状	0(0.0)	0(0.0)
甲状腺機能亢進症	0(0.0)	0(0.0)
粘液水腫	0(0.0)	0(0.0)
甲状腺炎	0(0.0)	0(0.0)
眼障害	**5(1.2)**	**0(0.0)**
眼乾燥	2(0.5)	0(0.0)
眼瞼浮腫	1(0.2)	0(0.0)
流涙増加	1(0.2)	0(0.0)
眼充血	1(0.2)	0(0.0)
眼瞼炎	0(0.0)	0(0.0)
眼瞼痙攣	0(0.0)	0(0.0)
結膜出血	0(0.0)	0(0.0)
結膜充血	0(0.0)	0(0.0)
結膜炎	0(0.0)	0(0.0)
アレルギー性結膜炎	0(0.0)	0(0.0)
角膜障害	0(0.0)	0(0.0)
後天性涙道狭窄	0(0.0)	0(0.0)
複視	0(0.0)	0(0.0)
眼瞼内反	0(0.0)	0(0.0)
眼脂	0(0.0)	0(0.0)
眼の障害	0(0.0)	0(0.0)
眼出血	0(0.0)	0(0.0)
眼刺激	0(0.0)	0(0.0)
眼球浮腫	0(0.0)	0(0.0)
眼痛	0(0.0)	0(0.0)
眼部腫脹	0(0.0)	0(0.0)
睫毛変化	0(0.0)	0(0.0)
睫毛の成長	0(0.0)	0(0.0)
虹彩炎	0(0.0)	0(0.0)
角膜炎	0(0.0)	0(0.0)
黄斑変性	0(0.0)	0(0.0)
全眼球炎	0(0.0)	0(0.0)
眼窩周囲浮腫	0(0.0)	0(0.0)
羞明	0(0.0)	0(0.0)
光視症	0(0.0)	0(0.0)
網膜出血	0(0.0)	0(0.0)
睫毛乱生	0(0.0)	0(0.0)
長睫毛症	0(0.0)	0(0.0)
ぶどう膜炎	0(0.0)	0(0.0)
霧視	0(0.0)	0(0.0)
視力障害	0(0.0)	0(0.0)
硝子体浮遊物	0(0.0)	0(0.0)
硝子体出血	0(0.0)	0(0.0)
胃腸障害	**111(25.6)**	**16(3.7)**
悪心	41(9.5)	1(0.2)
下痢	32(7.4)	1(0.2)
嘔吐	22(5.1)	3 (0.7)
便秘	13(3.0)	1(0.2)
腹痛	10(2.3)	3(0.7)
上腹部痛	6(1.4)	0(0.0)
歯肉出血	6(1.4)	0(0.0)
腹部膨満	5(1.2)	0(0.0)
消化不良	5(1.2)	0(0.0)
腹水	4(0.9)	1(0.2)
口内乾燥	3(0.7)	0(0.0)
吐血	3(0.7)	1(0.2)
口腔内出血	2(0.5)	0(0.0)
口内炎	2(0.5)	0(0.0)
口唇炎	1(0.2)	0(0.0)

器官別大分類 基本語	(N=433) 副作用発現例数(%)	
	全グレード	グレード 3 以上
大腸炎	1(0.2)	0(0.0)
嚥下障害	1(0.2)	0(0.0)
腸管皮膚瘻	1(0.2)	1(0.2)
胃出血	1(0.2)	1(0.2)
胃穿孔	1(0.2)	1(0.2)
痔出血	1(0.2)	0(0.0)
腸管穿孔	1(0.2)	1(0.2)
大腸穿孔	1(0.2)	1(0.2)
胃閉塞	1(0.2)	0(0.0)
食道出血	1(0.2)	1(0.2)
食道痛	1(0.2)	0(0.0)
口腔障害	1(0.2)	0(0.0)
直腸出血	1(0.2)	0(0.0)
舌水疱形成	1(0.2)	0(0.0)
上部消化管出血	1(0.2)	1(0.2)
腹部不快感	0(0.0)	0(0.0)
腹部硬直	0(0.0)	0(0.0)
腹壁出血	0(0.0)	0(0.0)
裂肛	0(0.0)	0(0.0)
痔瘻	0(0.0)	0(0.0)
肛門出血	0(0.0)	0(0.0)
肛門失禁	0(0.0)	0(0.0)
肛門の炎症	0(0.0)	0(0.0)
肛門そう痒症	0(0.0)	0(0.0)
肛門潰瘍	0(0.0)	0(0.0)
口角口唇炎	0(0.0)	0(0.0)
肛門直腸不快感	0(0.0)	0(0.0)
アフタ性口内炎	0(0.0)	0(0.0)
アフタ性潰瘍	0(0.0)	0(0.0)
根尖肉芽腫	0(0.0)	0(0.0)
盲腸炎	0(0.0)	0(0.0)
口唇のひび割れ	0(0.0)	0(0.0)
結腸瘻	0(0.0)	0(0.0)
齲歯	0(0.0)	0(0.0)
血性下痢	0(0.0)	0(0.0)
憩室穿孔	0(0.0)	0(0.0)
小腸炎	0(0.0)	0(0.0)
腸炎	0(0.0)	0(0.0)
びらん性食道炎	0(0.0)	0(0.0)
おくび	0(0.0)	0(0.0)
便失禁	0(0.0)	0(0.0)
変色便	0(0.0)	0(0.0)
鼓腸	0(0.0)	0(0.0)
排便回数増加	0(0.0)	0(0.0)
胃潰瘍	0(0.0)	0(0.0)
出血性胃潰瘍	0(0.0)	0(0.0)
胃炎	0(0.0)	0(0.0)
びらん性胃炎	0(0.0)	0(0.0)
胃腸障害	0(0.0)	0(0.0)
胃腸出血	0(0.0)	0(0.0)
消化管運動過剰	0(0.0)	0(0.0)
胃腸の炎症	0(0.0)	0(0.0)
消化器痛	0(0.0)	0(0.0)
消化管穿孔	0(0.0)	0(0.0)
胃食道逆流性疾患	0(0.0)	0(0.0)
歯肉痛	0(0.0)	0(0.0)
歯肉腫脹	0(0.0)	0(0.0)
舌炎	0(0.0)	0(0.0)
舌痛	0(0.0)	0(0.0)
血便排泄	0(0.0)	0(0.0)
痔核	0(0.0)	0(0.0)
胃酸過多	0(0.0)	0(0.0)
口の感覚鈍麻	0(0.0)	0(0.0)
イレウス	0(0.0)	0(0.0)
腸閉塞	0(0.0)	0(0.0)
大腸出血	0(0.0)	0(0.0)
大腸ポリープ	0(0.0)	0(0.0)
口唇乾燥	0(0.0)	0(0.0)

器官別大分類 基本語	(N=433) 副作用発現例数(%)	
	全グレード	グレード 3 以上
口唇びらん	0(0.0)	0(0.0)
口唇痛	0(0.0)	0(0.0)
口唇潰瘍	0(0.0)	0(0.0)
弛緩歯	0(0.0)	0(0.0)
下部消化管出血	0(0.0)	0(0.0)
吸収不良	0(0.0)	0(0.0)
メレナ	0(0.0)	0(0.0)
腸間膜静脈血栓症	0(0.0)	0(0.0)
口腔内潰瘍形成	0(0.0)	0(0.0)
嚥下痛	0(0.0)	0(0.0)
食道瘻	0(0.0)	0(0.0)
食道潰瘍	0(0.0)	0(0.0)
食道静脈瘤出血	0(0.0)	0(0.0)
食道炎	0(0.0)	0(0.0)
口腔知覚不全	0(0.0)	0(0.0)
口腔粘膜びらん	0(0.0)	0(0.0)
口腔粘膜疹	0(0.0)	0(0.0)
口腔内痛	0(0.0)	0(0.0)
排便痛	0(0.0)	0(0.0)
膵炎	0(0.0)	0(0.0)
急性膵炎	0(0.0)	0(0.0)
口の錯感覚	0(0.0)	0(0.0)
歯周病	0(0.0)	0(0.0)
腸壁気腫症	0(0.0)	0(0.0)
肛門周囲痛	0(0.0)	0(0.0)
直腸炎	0(0.0)	0(0.0)
直腸しぶり	0(0.0)	0(0.0)
逆流性胃炎	0(0.0)	0(0.0)
吐き戻し	0(0.0)	0(0.0)
唾液管の炎症	0(0.0)	0(0.0)
流涎過多	0(0.0)	0(0.0)
小腸出血	0(0.0)	0(0.0)
小腸穿孔	0(0.0)	0(0.0)
舌腫脹	0(0.0)	0(0.0)
舌苔	0(0.0)	0(0.0)
舌出血	0(0.0)	0(0.0)
舌色素沈着	0(0.0)	0(0.0)
舌潰瘍	0(0.0)	0(0.0)
歯の脱落	0(0.0)	0(0.0)
歯痛	0(0.0)	0(0.0)
臍ヘルニア	0(0.0)	0(0.0)
腸の軸捻転	0(0.0)	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**105(24.2)**	**17(3.9)**
疲労	54(12.5)	7(1.6)
無力症	22(5.1)	4(0.9)
末梢性浮腫	20(4.6)	2(0.5)
粘膜の炎症	5(1.2)	1(0.2)
発熱	5(1.2)	0(0.0)
倦怠感	4(0.9)	0(0.0)
顔面浮腫	3(0.7)	0(0.0)
悪寒	2(0.5)	0(0.0)
疼痛	2(0.5)	0(0.0)
胸痛	1(0.2)	1(0.2)
疾患進行	1(0.2)	1(0.2)
冷感	1(0.2)	0(0.0)
全身健康状態悪化	1(0.2)	1(0.2)
浮腫	1(0.2)	0(0.0)
活動状態低下	1(0.2)	1(0.2)
腫脹	1(0.2)	1(0.2)
全身性炎症反応症候群	1(0.2)	1(0.2)
血管穿刺部位疼痛	1(0.2)	0(0.0)
投与部位反応	0(0.0)	0(0.0)
医薬品副作用	0(0.0)	0(0.0)
カテーテル留置部位紅斑	0(0.0)	0(0.0)
カテーテル留置部位疼痛	0(0.0)	0(0.0)
胸部不快感	0(0.0)	0(0.0)
死亡	0(0.0)	0(0.0)
不快感	0(0.0)	0(0.0)

器官別大分類 基本語	(N=433) 副作用発現例数(%)	
	全グレード	グレード 3 以上
溢出	0(0.0)	0(0.0)
熱感	0(0.0)	0(0.0)
歩行障害	0(0.0)	0(0.0)
全身性浮腫	0(0.0)	0(0.0)
肉芽腫	0(0.0)	0(0.0)
閉塞性ヘルニア	0(0.0)	0(0.0)
治癒不良	0(0.0)	0(0.0)
インフルエンザ様疾患	0(0.0)	0(0.0)
注入部位血管外漏出	0(0.0)	0(0.0)
注入部位疼痛	0(0.0)	0(0.0)
注入部位静脈炎	0(0.0)	0(0.0)
注入部位そう痒感	0(0.0)	0(0.0)
注入部位発疹	0(0.0)	0(0.0)
注射部位乾燥	0(0.0)	0(0.0)
注射部位紅斑	0(0.0)	0(0.0)
注射部位漏出	0(0.0)	0(0.0)
注射部位発疹	0(0.0)	0(0.0)
注射部位反応	0(0.0)	0(0.0)
局所腫脹	0(0.0)	0(0.0)
限局性浮腫	0(0.0)	0(0.0)
足のもつれ	0(0.0)	0(0.0)
粘膜変色	0(0.0)	0(0.0)
粘膜乾燥	0(0.0)	0(0.0)
粘膜障害	0(0.0)	0(0.0)
非心臓性胸痛	0(0.0)	0(0.0)
末梢腫脹	0(0.0)	0(0.0)
内臓痛	0(0.0)	0(0.0)
乾燥症	0(0.0)	0(0.0)
肝胆道系障害	**4(0.9)**	**2(0.5)**
急性肝不全	1(0.2)	1(0.2)
肝臓痛	1(0.2)	0(0.0)
肝腎症候群	1(0.2)	1(0.2)
高ビリルビン血症	1(0.2)	0(0.0)
胆嚢炎	0(0.0)	0(0.0)
急性胆嚢炎	0(0.0)	0(0.0)
胆汁うっ滞	0(0.0)	0(0.0)
薬物性肝障害	0(0.0)	0(0.0)
肝硬変	0(0.0)	0(0.0)
肝不全	0(0.0)	0(0.0)
肝機能異常	0(0.0)	0(0.0)
脂肪肝	0(0.0)	0(0.0)
肝炎	0(0.0)	0(0.0)
急性肝炎	0(0.0)	0(0.0)
高トランスアミナーゼ血症	0(0.0)	0(0.0)
肝障害	0(0.0)	0(0.0)
門脈血栓症	0(0.0)	0(0.0)
免疫系障害	**1(0.2)**	**0(0.0)**
季節性アレルギー	1(0.2)	0(0.0)
アナフィラキシー反応	0(0.0)	0(0.0)
サイトカイン放出症候群	0(0.0)	0(0.0)
薬物過敏症	0(0.0)	0(0.0)
過敏症	0(0.0)	0(0.0)
感染症および寄生虫症	**11(2.5)**	**4(0.9)**
下気道感染	2(0.5)	0(0.0)
肺炎	2(0.5)	1(0.2)
肛門膿瘍	1(0.2)	1(0.2)
胆道性敗血症	1(0.2)	1(0.2)
麦粒腫	1(0.2)	0(0.0)
上咽頭炎	1(0.2)	0(0.0)
口腔カンジダ症	1(0.2)	0(0.0)
腹膜炎	1(0.2)	1(0.2)
尿路感染	1(0.2)	0(0.0)
腹部感染	0(0.0)	0(0.0)
急性副鼻腔炎	0(0.0)	0(0.0)
口角口唇炎	0(0.0)	0(0.0)
肛門直腸感染	0(0.0)	0(0.0)
穿孔性虫垂炎	0(0.0)	0(0.0)
感染性関節炎	0(0.0)	0(0.0)

器官別大分類 基本語	(N=433) 副作用発現例数(%)	
	全グレード	グレード 3 以上
異型肺炎	0(0.0)	0(0.0)
細菌感染	0(0.0)	0(0.0)
胆道感染	0(0.0)	0(0.0)
気管支炎	0(0.0)	0(0.0)
気管支肺炎	0(0.0)	0(0.0)
カンジダ感染	0(0.0)	0(0.0)
よう	0(0.0)	0(0.0)
蜂巣炎	0(0.0)	0(0.0)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0(0.0)	0(0.0)
結膜炎	0(0.0)	0(0.0)
膀胱炎	0(0.0)	0(0.0)
医療機器関連感染	0(0.0)	0(0.0)
憩室炎	0(0.0)	0(0.0)
耳感染	0(0.0)	0(0.0)
感染性小腸結腸炎	0(0.0)	0(0.0)
大腸菌性敗血症	0(0.0)	0(0.0)
眼感染	0(0.0)	0(0.0)
毛包炎	0(0.0)	0(0.0)
真菌感染	0(0.0)	0(0.0)
せつ	0(0.0)	0(0.0)
胃腸炎	0(0.0)	0(0.0)
歯肉炎	0(0.0)	0(0.0)
ヘルペスウイルス感染	0(0.0)	0(0.0)
帯状疱疹	0(0.0)	0(0.0)
感染性皮膚嚢腫	0(0.0)	0(0.0)
感染	0(0.0)	0(0.0)
インフルエンザ	0(0.0)	0(0.0)
喉頭炎	0(0.0)	0(0.0)
口唇感染	0(0.0)	0(0.0)
大葉性肺炎	0(0.0)	0(0.0)
限局性感染	0(0.0)	0(0.0)
肺感染	0(0.0)	0(0.0)
乳様突起炎	0(0.0)	0(0.0)
粘膜感染	0(0.0)	0(0.0)
マイコバクテリア感染	0(0.0)	0(0.0)
爪床感染	0(0.0)	0(0.0)
爪感染	0(0.0)	0(0.0)
鼻前庭炎	0(0.0)	0(0.0)
好中球減少性感染	0(0.0)	0(0.0)
好中球減少性敗血症	0(0.0)	0(0.0)
食道感染	0(0.0)	0(0.0)
爪真菌症	0(0.0)	0(0.0)
口腔真菌感染	0(0.0)	0(0.0)
口腔ヘルペス	0(0.0)	0(0.0)
口腔感染	0(0.0)	0(0.0)
骨髄炎	0(0.0)	0(0.0)
中耳炎	0(0.0)	0(0.0)
爪囲炎	0(0.0)	0(0.0)
骨盤膿瘍	0(0.0)	0(0.0)
骨盤内感染	0(0.0)	0(0.0)
歯周炎	0(0.0)	0(0.0)
直腸周囲膿瘍	0(0.0)	0(0.0)
細菌性腹膜炎	0(0.0)	0(0.0)
咽頭炎	0(0.0)	0(0.0)
術後創感染	0(0.0)	0(0.0)
感染性直腸炎	0(0.0)	0(0.0)
歯髄炎	0(0.0)	0(0.0)
膿皮症	0(0.0)	0(0.0)
膿疱性皮疹	0(0.0)	0(0.0)
気道感染	0(0.0)	0(0.0)
鼻炎	0(0.0)	0(0.0)
敗血症	0(0.0)	0(0.0)
敗血症性ショック	0(0.0)	0(0.0)
副鼻腔炎	0(0.0)	0(0.0)
皮膚カンジダ	0(0.0)	0(0.0)
皮膚感染	0(0.0)	0(0.0)
膿性痰	0(0.0)	0(0.0)
皮下組織膿瘍	0(0.0)	0(0.0)

器官別大分類 基本語	(N=433) 副作用発現例数(%)	
	全グレード	グレード 3 以上
白癬感染	0(0.0)	0(0.0)
扁桃炎	0(0.0)	0(0.0)
歯膿瘍	0(0.0)	0(0.0)
歯感染	0(0.0)	0(0.0)
上気道感染	0(0.0)	0(0.0)
膣感染	0(0.0)	0(0.0)
外陰部炎	0(0.0)	0(0.0)
外陰部膣カンジダ症	0(0.0)	0(0.0)
外陰膣真菌感染	0(0.0)	0(0.0)
創傷感染	0(0.0)	0(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	**17(3.9)**	**0(0.0)**
注入に伴う反応	7(1.6)	0(0.0)
投薬過誤	3(0.7)	0(0.0)
過少量投与	3(0.7)	0(0.0)
偶発的過量投与	1(0.2)	0(0.0)
挫傷	1(0.2)	0(0.0)
過量投与	1(0.2)	0(0.0)
創傷	1(0.2)	0(0.0)
眼部化学的損傷	0(0.0)	0(0.0)
化学的損傷	0(0.0)	0(0.0)
凍瘡	0(0.0)	0(0.0)
圧迫骨折	0(0.0)	0(0.0)
眼挫傷	0(0.0)	0(0.0)
睫毛損傷	0(0.0)	0(0.0)
転倒	0(0.0)	0(0.0)
放射線胃腸炎	0(0.0)	0(0.0)
裂傷	0(0.0)	0(0.0)
口腔内損傷	0(0.0)	0(0.0)
処置による高血圧	0(0.0)	0(0.0)
放射線皮膚損傷	0(0.0)	0(0.0)
ストーマ部出血	0(0.0)	0(0.0)
熱傷	0(0.0)	0(0.0)
外傷性血腫	0(0.0)	0(0.0)
創合併症	0(0.0)	0(0.0)
創離開	0(0.0)	0(0.0)
臨床検査	**49(11.3)**	**12(2.8)**
血小板数減少	14(3.2)	3(0.7)
好中球数減少	11(2.5)	5(1.2)
体重減少	8(1.8)	0(0.0)
白血球数減少	6(1.4)	0(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5(1.2)	0(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4(0.9)	1(0.2)
血中ビリルビン増加	4(0.9)	0(0.0)
血中クロール減少	2(0.5)	0(0.0)
血中クレアチニン増加	2(0.5)	1(0.2)
血圧上昇	2(0.5)	0(0.0)
体温上昇	2(0.5)	0(0.0)
リンパ球数減少	2(0.5)	0(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	1(0.2)	0(0.0)
出血時間延長	1(0.2)	0(0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1(0.2)	1(0.2)
血中クレアチニン	1(0.2)	0(0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1(0.2)	0(0.0)
血中尿酸	1(0.2)	0(0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(0.2)	1(0.2)
尿中ブドウ糖	1(0.2)	0(0.0)
ヘモグロビン減少	1(0.2)	0(0.0)
単球数増加	1(0.2)	0(0.0)
総蛋白減少	1(0.2)	0(0.0)
体重増加	1(0.2)	0(0.0)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0(0.0)	0(0.0)
アミラーゼ増加	0(0.0)	0(0.0)
皮膚生検	0(0.0)	0(0.0)
血中アルブミン減少	0(0.0)	0(0.0)
血中コレステロール増加	0(0.0)	0(0.0)

器官別大分類 基本語	(N=433) 副作用発現例数(%)	
	全グレード	グレード 3 以上
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0(0.0)	0(0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0(0.0)	0(0.0)
血中マグネシウム減少	0(0.0)	0(0.0)
血中リン減少	0(0.0)	0(0.0)
血中カリウム増加	0(0.0)	0(0.0)
血中尿酸増加	0(0.0)	0(0.0)
尿中血陽性	0(0.0)	0(0.0)
C－反応性蛋白増加	0(0.0)	0(0.0)
ECOG パフォーマンスステータス悪化	0(0.0)	0(0.0)
駆出率減少	0(0.0)	0(0.0)
心電図QT延長	0(0.0)	0(0.0)
心電図異常T波	0(0.0)	0(0.0)
好酸球数増加	0(0.0)	0(0.0)
糸球体濾過率減少	0(0.0)	0(0.0)
心拍数増加	0(0.0)	0(0.0)
肝酵素上昇	0(0.0)	0(0.0)
国際標準比増加	0(0.0)	0(0.0)
肝機能検査異常	0(0.0)	0(0.0)
肝機能検査値上昇	0(0.0)	0(0.0)
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント増加	0(0.0)	0(0.0)
尿蛋白	0(0.0)	0(0.0)
尿中蛋白陽性	0(0.0)	0(0.0)
プロトロンビン時間延長	0(0.0)	0(0.0)
呼吸数増加	0(0.0)	0(0.0)
総肺気量減少	0(0.0)	0(0.0)
トランスアミナーゼ上昇	0(0.0)	0(0.0)
ウエスト周囲径増加	0(0.0)	0(0.0)
代謝および栄養障害	**54(12.5)**	**8(1.8)**
食欲減退	42(9.7)	2(0.5)
脱水	5(1.2)	3(0.7)
低アルブミン血症	4(0.9)	1(0.2)
低ナトリウム血症	3(0.7)	3(0.7)
低カリウム血症	2(0.5)	1(0.2)
悪液質	1(0.2)	0(0.0)
高カリウム血症	1(0.2)	0(0.0)
高尿酸血症	1(0.2)	0(0.0)
低カルシウム血症	1(0.2)	0(0.0)
低血糖	1(0.2)	0(0.0)
低マグネシウム血症	1(0.2)	0(0.0)
低リン酸血症	1(0.2)	0(0.0)
鉄欠乏	1(0.2)	0(0.0)
食欲障害	0(0.0)	0(0.0)
発育不全	0(0.0)	0(0.0)
体液貯留	0(0.0)	0(0.0)
高カルシウム血症	0(0.0)	0(0.0)
高コレステロール血症	0(0.0)	0(0.0)
高血糖	0(0.0)	0(0.0)
高ナトリウム血症	0(0.0)	0(0.0)
高トリグリセリド血症	0(0.0)	0(0.0)
低蛋白血症	0(0.0)	0(0.0)
血液量減少症	0(0.0)	0(0.0)
栄養障害	0(0.0)	0(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**17(3.9)**	**2(0.5)**
関節痛	6(1.4)	0(0.0)
背部痛	2(0.5)	0(0.0)
筋力低下	2(0.5)	1(0.2)
筋骨格痛	2(0.5)	0(0.0)
筋肉痛	2(0.5)	0(0.0)
四肢痛	2(0.5)	0(0.0)
関節炎	1(0.2)	0(0.0)
側腹部痛	1(0.2)	0(0.0)
筋骨格系胸痛	1(0.2)	1(0.2)
頚部痛	1(0.2)	0(0.0)
重感	1(0.2)	0(0.0)
骨痛	0(0.0)	0(0.0)
滑液包炎	0(0.0)	0(0.0)
ばち状指	0(0.0)	0(0.0)

器官別大分類 基本語	(N=433) 副作用発現例数(%)	
	全グレード	グレード 3 以上
四肢拘縮	0(0.0)	0(0.0)
鼡径部痛	0(0.0)	0(0.0)
成長痛	0(0.0)	0(0.0)
関節腫脹	0(0.0)	0(0.0)
四肢不快感	0(0.0)	0(0.0)
筋固縮	0(0.0)	0(0.0)
筋痙縮	0(0.0)	0(0.0)
顎骨壊死	0(0.0)	0(0.0)
顎痛	0(0.0)	0(0.0)
脊椎痛	0(0.0)	0(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	**4(0.9)**	**0(0.0)**
化膿性肉芽腫	2(0.5)	0(0.0)
皮膚乳頭腫	1(0.2)	0(0.0)
腫瘍出血	1(0.2)	0(0.0)
癌疼痛	0(0.0)	0(0.0)
血管腫	0(0.0)	0(0.0)
腸間膜新生物	0(0.0)	0(0.0)
腫瘍疼痛	0(0.0)	0(0.0)
神経系障害	**49(11.3)**	**9(2.1)**
頭痛	23(5.3)	0(0.0)
味覚異常	11(2.5)	0(0.0)
浮動性めまい	6(1.4)	2(0.5)
嗜眠	3(0.7)	1(0.2)
脳血管発作	2(0.5)	1(0.2)
肝性脳症	2(0.5)	1(0.2)
末梢性ニューロパチー	2(0.5)	0(0.0)
脳虚血	1(0.2)	1(0.2)
昏睡	1(0.2)	1(0.2)
肝性昏睡	1(0.2)	1(0.2)
異常感覚	1(0.2)	0(0.0)
構語障害	1(0.2)	0(0.0)
てんかん	1(0.2)	1(0.2)
高アンモニア血性脳症	1(0.2)	1(0.2)
記憶障害	1(0.2)	0(0.0)
錯感覚	1(0.2)	0(0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	1(0.2)	0(0.0)
傾眠	1(0.2)	0(0.0)
振戦	1(0.2)	0(0.0)
味覚消失	0(0.0)	0(0.0)
アカシジア	0(0.0)	0(0.0)
健忘	0(0.0)	0(0.0)
失語症	0(0.0)	0(0.0)
反射消失	0(0.0)	0(0.0)
運動失調	0(0.0)	0(0.0)
脱力発作	0(0.0)	0(0.0)
灼熱足症候群	0(0.0)	0(0.0)
脳血腫	0(0.0)	0(0.0)
脳梗塞	0(0.0)	0(0.0)
コリン作動性症候群	0(0.0)	0(0.0)
認知障害	0(0.0)	0(0.0)
意識レベルの低下	0(0.0)	0(0.0)
注意力障害	0(0.0)	0(0.0)
体位性めまい	0(0.0)	0(0.0)
よだれ	0(0.0)	0(0.0)
過眠症	0(0.0)	0(0.0)
筋緊張亢進	0(0.0)	0(0.0)
感覚鈍麻	0(0.0)	0(0.0)
味覚減退	0(0.0)	0(0.0)
意識消失	0(0.0)	0(0.0)
筋痙直	0(0.0)	0(0.0)
神経痛	0(0.0)	0(0.0)
神経毒性	0(0.0)	0(0.0)
視神経炎	0(0.0)	0(0.0)
末梢性運動ニューロパチー	0(0.0)	0(0.0)
多発ニューロパチー	0(0.0)	0(0.0)
可逆性後白質脳症症候群	0(0.0)	0(0.0)
失神寸前の状態	0(0.0)	0(0.0)

器官別大分類 基本語	(N=433) 副作用発現例数(%)	
	全グレード	グレード 3 以上
副鼻腔炎に伴う頭痛	0(0.0)	0(0.0)
失神	0(0.0)	0(0.0)
緊張性頭痛	0(0.0)	0(0.0)
一過性脳虚血発作	0(0.0)	0(0.0)
精神障害	**3(0.7)**	**0(0.0)**
不眠症	3(0.7)	0(0.0)
激越	0(0.0)	0(0.0)
不安	0(0.0)	0(0.0)
錯乱状態	0(0.0)	0(0.0)
譫妄	0(0.0)	0(0.0)
うつ病	0(0.0)	0(0.0)
摂食障害	0(0.0)	0(0.0)
幻覚	0(0.0)	0(0.0)
精神状態変化	0(0.0)	0(0.0)
気分変化	0(0.0)	0(0.0)
悪夢	0(0.0)	0(0.0)
人格変化	0(0.0)	0(0.0)
落ち着きのなさ	0(0.0)	0(0.0)
腎および尿路障害	**34(7.9)**	**8(1.8)**
蛋白尿	30(6.9)	5(1.2)
血尿	2(0.5)	1(0.2)
腎不全	2(0.5)	1(0.2)
急性腎障害	1(0.2)	1(0.2)
ネフローゼ症候群	1(0.2)	1(0.2)
急性腎前性腎不全	0(0.0)	0(0.0)
非感染性膀胱炎	0(0.0)	0(0.0)
排尿困難	0(0.0)	0(0.0)
頻尿	0(0.0)	0(0.0)
腎障害	0(0.0)	0(0.0)
急性腎不全	0(0.0)	0(0.0)
有痛性排尿困難	0(0.0)	0(0.0)
尿道障害	0(0.0)	0(0.0)
尿失禁	0(0.0)	0(0.0)
尿閉	0(0.0)	0(0.0)
尿路痛	0(0.0)	0(0.0)
生殖系および乳房障害	**3(0.7)**	**0(0.0)**
月経困難症	1(0.2)	0(0.0)
陰嚢浮腫	1(0.2)	0(0.0)
精巣浮腫	1(0.2)	0(0.0)
勃起不全	0(0.0)	0(0.0)
性器出血	0(0.0)	0(0.0)
性器発疹	0(0.0)	0(0.0)
生殖器の炎症	0(0.0)	0(0.0)
女性化乳房	0(0.0)	0(0.0)
不規則月経	0(0.0)	0(0.0)
不正子宮出血	0(0.0)	0(0.0)
骨盤痛	0(0.0)	0(0.0)
陰茎浮腫	0(0.0)	0(0.0)
前立腺炎	0(0.0)	0(0.0)
陰部そう痒症	0(0.0)	0(0.0)
性機能不全	0(0.0)	0(0.0)
精巣痛	0(0.0)	0(0.0)
子宮出血	0(0.0)	0(0.0)
膣障害	0(0.0)	0(0.0)
膣出血	0(0.0)	0(0.0)
外陰膣灼熱感	0(0.0)	0(0.0)
外陰膣乾燥	0(0.0)	0(0.0)
外陰膣紅斑	0(0.0)	0(0.0)
外陰膣の炎症	0(0.0)	0(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**42(9.7)**	**3(0.7)**
鼻出血	24(5.5)	0(0.0)
呼吸困難	9(2.1)	2(0.5)
咳嗽	5(1.2)	0(0.0)
発声障害	4(0.9)	0(0.0)
喀血	2(0.5)	0(0.0)
高酸素症	1(0.2)	0(0.0)
喉頭浮腫	1(0.2)	0(0.0)
肺塞栓症	1(0.2)	1(0.2)

器官別大分類 基本語	(N=433) 副作用発現例数(%)	
	全グレード	グレード 3 以上
鼻漏	1(0.2)	0(0.0)
喘鳴	1(0.2)	0(0.0)
急性呼吸窮迫症候群	0(0.0)	0(0.0)
喘息	0(0.0)	0(0.0)
慢性閉塞性肺疾患	0(0.0)	0(0.0)
咽喉乾燥	0(0.0)	0(0.0)
咽頭知覚不全	0(0.0)	0(0.0)
労作性呼吸困難	0(0.0)	0(0.0)
血胸	0(0.0)	0(0.0)
しゃっくり	0(0.0)	0(0.0)
低酸素症	0(0.0)	0(0.0)
間質性肺疾患	0(0.0)	0(0.0)
喉頭の炎症	0(0.0)	0(0.0)
喉頭痛	0(0.0)	0(0.0)
肺浸潤	0(0.0)	0(0.0)
鼻閉	0(0.0)	0(0.0)
鼻部不快感	0(0.0)	0(0.0)
鼻乾燥	0(0.0)	0(0.0)
鼻の炎症	0(0.0)	0(0.0)
鼻粘膜障害	0(0.0)	0(0.0)
鼻粘膜びらん	0(0.0)	0(0.0)
鼻茸	0(0.0)	0(0.0)
口腔咽頭痛	0(0.0)	0(0.0)
起坐呼吸	0(0.0)	0(0.0)
咽頭紅斑	0(0.0)	0(0.0)
咽頭出血	0(0.0)	0(0.0)
咽頭の炎症	0(0.0)	0(0.0)
胸水	0(0.0)	0(0.0)
胸膜炎	0(0.0)	0(0.0)
胸膜痛	0(0.0)	0(0.0)
肺臓炎	0(0.0)	0(0.0)
気胸	0(0.0)	0(0.0)
湿性咳嗽	0(0.0)	0(0.0)
肺動脈血栓症	0(0.0)	0(0.0)
肺うっ血	0(0.0)	0(0.0)
肺線維症	0(0.0)	0(0.0)
肺出血	0(0.0)	0(0.0)
肺水腫	0(0.0)	0(0.0)
肺血栓症	0(0.0)	0(0.0)
呼吸障害	0(0.0)	0(0.0)
呼吸不全	0(0.0)	0(0.0)
気道うっ血	0(0.0)	0(0.0)
アレルギー性鼻炎	0(0.0)	0(0.0)
副鼻腔障害	0(0.0)	0(0.0)
上気道の炎症	0(0.0)	0(0.0)
上気道咳症候群	0(0.0)	0(0.0)
声帯萎縮	0(0.0)	0(0.0)
皮膚および皮下組織障害	**45(10.4)**	**0(0.0)**
発疹	11(2.5)	0(0.0)
そう痒症	8(1.8)	0(0.0)
脱毛症	6(1.4)	0(0.0)
皮膚乾燥	6(1.4)	0(0.0)
紅斑	6(1.4)	0(0.0)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	3(0.7)	0(0.0)
皮膚剥脱	3(0.7)	0(0.0)
蕁麻疹	3(0.7)	0(0.0)
ざ瘡様皮膚炎	2(0.5)	0(0.0)
ざ瘡	1(0.2)	0(0.0)
水疱	1(0.2)	0(0.0)
多汗症	1(0.2)	0(0.0)
爪床出血	1(0.2)	0(0.0)
寝汗	1(0.2)	0(0.0)
乾癬	1(0.2)	0(0.0)
紫斑	1(0.2)	0(0.0)
丘疹性皮疹	1(0.2)	0(0.0)
そう痒性皮疹	1(0.2)	0(0.0)
脂漏性皮膚炎	1(0.2)	0(0.0)
皮膚のべとつき感	1(0.2)	0(0.0)

器官別大分類 基本語	(N=433) 副作用発現例数(%)	
	全グレード	グレード 3 以上
血管浮腫	0(0.0)	0(0.0)
蝶形皮疹	0(0.0)	0(0.0)
褥瘡性潰瘍	0(0.0)	0(0.0)
皮膚嚢腫	0(0.0)	0(0.0)
皮膚炎	0(0.0)	0(0.0)
水疱性皮膚炎	0(0.0)	0(0.0)
接触皮膚炎	0(0.0)	0(0.0)
剥脱性皮膚炎	0(0.0)	0(0.0)
薬疹	0(0.0)	0(0.0)
湿疹	0(0.0)	0(0.0)
皮脂欠乏性湿疹	0(0.0)	0(0.0)
多形紅斑	0(0.0)	0(0.0)
結節性紅斑	0(0.0)	0(0.0)
紅色症	0(0.0)	0(0.0)
剥脱性発疹	0(0.0)	0(0.0)
皮下出血	0(0.0)	0(0.0)
毛髪障害	0(0.0)	0(0.0)
手皮膚炎	0(0.0)	0(0.0)
男性型多毛症	0(0.0)	0(0.0)
過角化	0(0.0)	0(0.0)
多毛症	0(0.0)	0(0.0)
嵌入爪	0(0.0)	0(0.0)
間擦疹	0(0.0)	0(0.0)
睫毛眉毛脱落症	0(0.0)	0(0.0)
爪床障害	0(0.0)	0(0.0)
爪床圧痛	0(0.0)	0(0.0)
爪変色	0(0.0)	0(0.0)
爪の障害	0(0.0)	0(0.0)
爪ジストロフィー	0(0.0)	0(0.0)
爪色素沈着	0(0.0)	0(0.0)
爪線状隆起	0(0.0)	0(0.0)
爪毒性	0(0.0)	0(0.0)
爪痛	0(0.0)	0(0.0)
爪破損	0(0.0)	0(0.0)
爪甲剥離症	0(0.0)	0(0.0)
爪甲脱落症	0(0.0)	0(0.0)
皮膚疼痛	0(0.0)	0(0.0)
掌蹠角皮症	0(0.0)	0(0.0)
脂肪織炎	0(0.0)	0(0.0)
丘疹	0(0.0)	0(0.0)
点状出血	0(0.0)	0(0.0)
全身性そう痒症	0(0.0)	0(0.0)
紅斑性皮疹	0(0.0)	0(0.0)
全身性皮疹	0(0.0)	0(0.0)
斑状丘疹状皮疹	0(0.0)	0(0.0)
酒さ	0(0.0)	0(0.0)
皮膚萎縮	0(0.0)	0(0.0)
皮膚灼熱感	0(0.0)	0(0.0)
皮膚変色	0(0.0)	0(0.0)
皮膚障害	0(0.0)	0(0.0)
皮膚びらん	0(0.0)	0(0.0)
皮膚亀裂	0(0.0)	0(0.0)
皮膚出血	0(0.0)	0(0.0)
皮膚色素過剰	0(0.0)	0(0.0)
皮膚色素減少	0(0.0)	0(0.0)
皮膚刺激	0(0.0)	0(0.0)
皮膚病変	0(0.0)	0(0.0)
皮膚反応	0(0.0)	0(0.0)
皮膚毒性	0(0.0)	0(0.0)
皮膚潰瘍	0(0.0)	0(0.0)
日光黒子	0(0.0)	0(0.0)
顔面腫脹	0(0.0)	0(0.0)
毛細血管拡張症	0(0.0)	0(0.0)
中毒性皮疹	0(0.0)	0(0.0)
丘疹状蕁麻疹	0(0.0)	0(0.0)
黄色板腫	0(0.0)	0(0.0)
乾皮症	0(0.0)	0(0.0)
黄色皮膚	0(0.0)	0(0.0)

器官別大分類 基本語	(N=433) 副作用発現例数(%)	
	全グレード	グレード 3 以上
社会環境	**0(0.0)**	**0(0.0)**
社会的入院	0(0.0)	0(0.0)
外科および内科処置	**0(0.0)**	**0(0.0)**
カテーテル除去	0(0.0)	0(0.0)
血管障害	**67(15.5)**	**31(7.2)**
高血圧	61(14.1)	30(6.9)
深部静脈血栓症	1(0.2)	0(0.0)
潮紅	1(0.2)	0(0.0)
出血	1(0.2)	0(0.0)
ほてり	1(0.2)	0(0.0)
低血圧	1(0.2)	0(0.0)
血液量減少性ショック	1(0.2)	1(0.2)
骨盤静脈血栓症	1(0.2)	0(0.0)
血栓性静脈炎	1(0.2)	0(0.0)
血栓症	1(0.2)	0(0.0)
動脈硬化症	0(0.0)	0(0.0)
動静脈瘻	0(0.0)	0(0.0)
血圧変動	0(0.0)	0(0.0)
毛細血管漏出症候群	0(0.0)	0(0.0)
塞栓症	0(0.0)	0(0.0)
静脈塞栓症	0(0.0)	0(0.0)

器官別大分類 基本語	(N=433) 副作用発現例数(%)	
	全グレード	グレード 3 以上
血腫	0(0.0)	0(0.0)
充血	0(0.0)	0(0.0)
高血圧クリーゼ	0(0.0)	0(0.0)
内出血	0(0.0)	0(0.0)
頚静脈血栓症	0(0.0)	0(0.0)
リンパ浮腫	0(0.0)	0(0.0)
蒼白	0(0.0)	0(0.0)
末梢動脈閉塞性疾患	0(0.0)	0(0.0)
末梢冷感	0(0.0)	0(0.0)
末梢静脈疾患	0(0.0)	0(0.0)
静脈炎	0(0.0)	0(0.0)
表在性静脈炎	0(0.0)	0(0.0)
静脈穿刺不良	0(0.0)	0(0.0)
高血圧前症	0(0.0)	0(0.0)
収縮期高血圧	0(0.0)	0(0.0)
表在性血栓性静脈炎	0(0.0)	0(0.0)
静脈瘤	0(0.0)	0(0.0)
血管炎	0(0.0)	0(0.0)
静脈退色	0(0.0)	0(0.0)
静脈血栓症	0(0.0)	0(0.0)

REGARD 試験：MedDRA/J ver15.0、REACH-2 試験：MedDRA/J ver20.1
本副作用一覧の発現例数・発現割合は、MedDRA PT ごとに記載しているが、添付文書では、同様の事象（MedDRA PT）はまとめて記載しているため、本副作用発現頻度の数値と一致しない場合がある。

2. 胃癌患者を対象としたラムシルマブとパクリタキセル併用投与による国際共同第 III 相無作為化比較試験（RAINBOW 試験）、結腸・直腸癌患者を対象としたラムシルマブと FOLFIRI 併用投与による国際共同第 III 相無作為化比較試験（RAISE 試験）、非小細胞肺癌患者を対象としたラムシルマブとドセタキセル併用投与による国内第 II 相無作為化比較試験（JVCG 試験）及び外国第 III 相無作為化比較試験（REVEL 試験）、ラムシルマブとエルロチニブ併用投与又はラムシルマブとゲフィチニブ併用投与による国際共同第 Ib/III 相試験（RELAY 試験）における副作用（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	(N=1880) 副作用発現例数(%)	
	全グレード	グレード 3 以上
血液およびリンパ系障害	**906(48.2)**	**630(33.5)**
好中球減少症	619(32.9)	476(25.3)
貧血	299(15.9)	47(2.5)
白血球減少症	223(11.9)	122(6.5)
血小板減少症	171(9.1)	23(1.2)
発熱性好中球減少症	158(8.4)	157(8.4)
リンパ球減少症	10(0.5)	5(0.3)
骨髄機能不全	2(0.1)	0(0.0)
鉄欠乏性貧血	2(0.1)	0(0.0)
大球性貧血	1(0.1)	0(0.0)
凝血異常	1(0.1)	0(0.0)
好酸球増加症	1(0.1)	0(0.0)
顆粒球減少症	1(0.1)	1(0.1)
特発性血小板減少性紫斑病	1(0.1)	0(0.0)
リンパ球増加症	1(0.1)	0(0.0)
血栓性微小血管症	1(0.1)	1(0.1)
播種性血管内凝固	0(0.0)	0(0.0)
脾臓梗塞	0(0.0)	0(0.0)
心臓障害	39(2.1)	15(0.8)
心不全	7(0.4)	4(0.2)
狭心症	3(0.2)	1(0.1)
心房細動	2(0.1)	1(0.1)
心房粗動	2(0.1)	0(0.0)
徐脈	2(0.1)	0(0.0)
心停止	2(0.1)	2(0.1)
うっ血性心不全	2(0.1)	2(0.1)
チアノーゼ	2(0.1)	0(0.0)
洞性頻脈	2(0.1)	0(0.0)
上室性期外収縮	2(0.1)	0(0.0)
上室性頻脈	2(0.1)	0(0.0)
急性冠動脈症候群	1(0.1)	0(0.0)
急性心筋梗塞	1(0.1)	0(0.0)
第二度房室ブロック	1(0.1)	0(0.0)
左脚ブロック	1(0.1)	0(0.0)
心障害	1(0.1)	1(0.1)
急性心不全	1(0.1)	1(0.1)
心タンポナーデ	1(0.1)	1(0.1)
うっ血性心筋症	1(0.1)	1(0.1)
冠動脈疾患	1(0.1)	0(0.0)
心筋梗塞	1(0.1)	1(0.1)
動悸	1(0.1)	0(0.0)
右室不全	1(0.1)	1(0.1)
洞性徐脈	1(0.1)	0(0.0)
頻脈	1(0.1)	0(0.0)
伝導障害	0(0.0)	0(0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	**3(0.2)**	**0(0.0)**
表皮融解	2(0.1)	0(0.0)
指節骨形成不全	1(0.1)	0(0.0)
耳および迷路障害	28(1.5)	1(0.1)
回転性めまい	11(0.6)	0(0.0)
耳鳴	6(0.3)	0(0.0)
耳痛	5(0.3)	0(0.0)
耳不快感	2(0.1)	0(0.0)
聴覚障害	2(0.1)	1(0.1)
聴力低下	1(0.1)	0(0.0)
鼓膜穿孔	1(0.1)	0(0.0)
内分泌障害	**14(0.7)**	**0(0.0)**
甲状腺機能低下症	10(0.5)	0(0.0)

器官別大分類 基本語	(N=1880) 副作用発現例数(%)	
	全グレード	グレード 3 以上
クッシング様症状	1(0.1)	0(0.0)
甲状腺機能亢進症	1(0.1)	0(0.0)
粘液水腫	1(0.1)	0(0.0)
甲状腺炎	1(0.1)	0(0.0)
抗利尿ホルモン不適合分泌	0(0.0)	0(0.0)
眼障害	**214(11.4)**	**2(0.1)**
流涙増加	109(5.8)	2(0.1)
眼乾燥	29(1.5)	0(0.0)
眼瞼浮腫	17(0.9)	0(0.0)
結膜炎	14(0.7)	1(0.1)
霧視	11(0.6)	0(0.0)
眼窩周囲浮腫	9(0.5)	0(0.0)
結膜出血	7(0.4)	0(0.0)
眼脂	7(0.4)	0(0.0)
眼痛	6(0.3)	0(0.0)
眼瞼炎	5(0.3)	0(0.0)
眼の障害	5(0.3)	0(0.0)
眼刺激	4(0.2)	0(0.0)
眼充血	4(0.2)	0(0.0)
羞明	3(0.2)	0(0.0)
視力障害	3(0.2)	0(0.0)
硝子体浮遊物	3(0.2)	0(0.0)
眼瞼痙攣	2(0.1)	0(0.0)
後天性涙道狭窄	2(0.1)	0(0.0)
眼瞼内反	2(0.1)	0(0.0)
睫毛の成長	2(0.1)	0(0.0)
角膜炎	2(0.1)	0(0.0)
結膜充血	1(0.1)	0(0.0)
アレルギー性結膜炎	1(0.1)	0(0.0)
角膜障害	1(0.1)	0(0.0)
複視	1(0.1)	0(0.0)
眼出血	1(0.1)	0(0.0)
眼球浮腫	1(0.1)	0(0.0)
眼部腫脹	1(0.1)	0(0.0)
睫毛変化	1(0.1)	0(0.0)
虹彩炎	1(0.1)	0(0.0)
黄斑変性	1(0.1)	0(0.0)
全眼球炎	1(0.1)	0(0.0)
光視症	1(0.1)	0(0.0)
網膜出血	1(0.1)	0(0.0)
睫毛乱生	1(0.1)	0(0.0)
長睫毛症	1(0.1)	0(0.0)
ぶどう膜炎	1(0.1)	0(0.0)
硝子体出血	1(0.1)	0(0.0)
胃腸障害	**1307(69.5)**	**231(12.3)**
下痢	738(39.3)	100(5.3)
悪心	534(28.4)	18(1.0)
口内炎	516(27.4)	58(3.1)
嘔吐	254(13.5)	21(1.1)
便秘	180(9.6)	4(0.2)
腹痛	89(4.7)	7(0.4)
消化不良	54(2.9)	1(0.1)
口内乾燥	48(2.6)	0(0.0)
歯肉出血	46(2.4)	0(0.0)
上腹部痛	36(1.9)	0(0.0)
口腔内痛	36(1.9)	3(0.2)
嚥下障害	31(1.6)	2(0.1)
口腔内出血	25(1.3)	0(0.0)

器官別大分類 基本語	(N=1880) 副作用発現例数(%)	
	全グレード	グレード 3 以上
口唇炎	21(1.1)	0(0.0)
肛門出血	20(1.1)	1(0.1)
腹部膨満	18(1.0)	0(0.0)
胃食道逆流性疾患	18(1.0)	0(0.0)
直腸出血	18(1.0)	0(0.0)
口腔内潰瘍形成	17(0.9)	2(0.1)
歯肉痛	15(0.8)	0(0.0)
痔核	15(0.8)	0(0.0)
歯痛	15(0.8)	0(0.0)
胃炎	14(0.7)	1(0.1)
痔出血	14(0.7)	1(0.1)
歯周病	14(0.7)	1(0.1)
鼓腸	12(0.6)	0(0.0)
肛門周囲痛	11(0.6)	1(0.1)
腹水	10(0.5)	1(0.1)
食道炎	10(0.5)	4(0.2)
口腔知覚不全	8(0.4)	0(0.0)
胃出血	7(0.4)	4(0.2)
直腸炎	7(0.4)	0(0.0)
アフタ性口内炎	6(0.3)	0(0.0)
胃腸出血	6(0.3)	4(0.2)
下部消化管出血	6(0.3)	1(0.1)
嚥下痛	6(0.3)	1(0.1)
肛門の炎症	5(0.3)	1(0.1)
大腸炎	5(0.3)	3(0.2)
メレナ	5(0.3)	1(0.1)
腹部不快感	4(0.2)	0(0.0)
舌炎	4(0.2)	0(0.0)
舌痛	4(0.2)	0(0.0)
大腸穿孔	4(0.2)	2(0.1)
アフタ性潰瘍	3(0.2)	0(0.0)
齲歯	3(0.2)	1(0.1)
おくび	3(0.2)	0(0.0)
便失禁	3(0.2)	0(0.0)
消化器痛	3(0.2)	0(0.0)
吐血	3(0.2)	2(0.1)
血便排泄	3(0.2)	0(0.0)
腸管穿孔	3(0.2)	3(0.2)
大腸出血	3(0.2)	1(0.1)
小腸出血	3(0.2)	2(0.1)
裂肛	2(0.1)	0(0.0)
痔瘻	2(0.1)	0(0.0)
口角口唇炎	2(0.1)	0(0.0)
胃腸障害	2(0.1)	0(0.0)
消化管穿孔	2(0.1)	2(0.1)
口唇潰瘍	2(0.1)	0(0.0)
吸収不良	2(0.1)	1(0.1)
腸間膜静脈血栓症	2(0.1)	1(0.1)
食道出血	2(0.1)	2(0.1)
膵炎	2(0.1)	0(0.0)
直腸しぶり	2(0.1)	0(0.0)
流涎過多	2(0.1)	1(0.1)
舌腫脹	2(0.1)	0(0.0)
腹部硬直	1(0.1)	0(0.0)
腹壁出血	1(0.1)	0(0.0)
肛門失禁	1(0.1)	0(0.0)
肛門そう痒症	1(0.1)	0(0.0)
肛門潰瘍	1(0.1)	1(0.1)
肛門直腸不快感	1(0.1)	0(0.0)
根尖肉芽腫	1(0.1)	0(0.0)
盲腸炎	1(0.1)	1(0.1)
口唇のひび割れ	1(0.1)	0(0.0)
結腸瘻	1(0.1)	0(0.0)
血性下痢	1(0.1)	0(0.0)
憩室穿孔	1(0.1)	1(0.1)
小腸炎	1(0.1)	1(0.1)
腸炎	1(0.1)	0(0.0)
びらん性食道炎	1(0.1)	0(0.0)

器官別大分類 基本語	(N=1880) 副作用発現例数(%)	
	全グレード	グレード 3 以上
変色便	1(0.1)	0(0.0)
排便回数増加	1(0.1)	0(0.0)
胃潰瘍	1(0.1)	0(0.0)
出血性胃潰瘍	1(0.1)	1(0.1)
びらん性胃炎	1(0.1)	0(0.0)
消化管運動過剰	1(0.1)	0(0.0)
胃腸の炎症	1(0.1)	0(0.0)
歯肉腫脹	1(0.1)	0(0.0)
胃酸過多	1(0.1)	0(0.0)
口の感覚鈍麻	1(0.1)	0(0.0)
イレウス	1(0.1)	1(0.1)
腸閉塞	1(0.1)	1(0.1)
大腸ポリープ	1(0.1)	0(0.0)
口唇乾燥	1(0.1)	0(0.0)
口唇びらん	1(0.1)	0(0.0)
口唇痛	1(0.1)	0(0.0)
弛緩歯	1(0.1)	0(0.0)
食道瘻	1(0.1)	1(0.1)
食道潰瘍	1(0.1)	0(0.0)
食道静脈瘤出血	1(0.1)	1(0.1)
口腔障害	1(0.1)	0(0.0)
口腔粘膜びらん	1(0.1)	0(0.0)
口腔粘膜疹	1(0.1)	0(0.0)
排便痛	1(0.1)	1(0.1)
急性膵炎	1(0.1)	1(0.1)
口の錯感覚	1(0.1)	0(0.0)
腸壁気腫症	1(0.1)	1(0.1)
逆流性胃炎	1(0.1)	0(0.0)
吐き戻し	1(0.1)	0(0.0)
唾液管の炎症	1(0.1)	0(0.0)
小腸穿孔	1(0.1)	1(0.1)
舌苔	1(0.1)	0(0.0)
舌出血	1(0.1)	0(0.0)
舌色素沈着	1(0.1)	0(0.0)
舌潰瘍	1(0.1)	0(0.0)
歯の脱落	1(0.1)	0(0.0)
臍ヘルニア	1(0.1)	0(0.0)
腸の軸捻転	1(0.1)	1(0.1)
腸管皮膚瘻	0(0.0)	0(0.0)
胃穿孔	0(0.0)	0(0.0)
胃閉塞	0(0.0)	0(0.0)
食道痛	0(0.0)	0(0.0)
舌水疱形成	0(0.0)	0(0.0)
上部消化管出血	0(0.0)	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1086(57.8)**	**194(10.3)**
疲労	614(32.7)	106(5.6)
末梢性浮腫	240(12.8)	5(0.3)
粘膜の炎症	207(11.0)	33(1.8)
無力症	176(9.4)	40(2.1)
発熱	140(7.4)	3(0.2)
倦怠感	117(6.2)	2(0.1)
顔面浮腫	43(2.3)	0(0.0)
悪寒	33(1.8)	0(0.0)
浮腫	22(1.2)	1(0.1)
疼痛	17(0.9)	3(0.2)
インフルエンザ様疾患	14(0.7)	0(0.0)
限局性浮腫	11(0.6)	2(0.1)
注入部位血管外漏出	10(0.5)	0(0.0)
注射部位反応	10(0.5)	0(0.0)
全身健康状態悪化	8(0.4)	5(0.3)
非心臓性胸痛	7(0.4)	1(0.1)
胸痛	6(0.3)	1(0.1)
歩行障害	6(0.3)	0(0.0)
乾燥症	6(0.3)	0(0.0)
局所腫脹	5(0.3)	0(0.0)
全身性浮腫	3(0.2)	1(0.1)
粘膜乾燥	3(0.2)	0(0.0)

器官別大分類 基本語	(N=1880) 副作用発現例数(%)	
	全グレード	グレード 3 以上
溢出	2(0.1)	0(0.0)
治癒不良	2(0.1)	1(0.1)
活動状態低下	2(0.1)	0(0.0)
末梢腫脹	2(0.1)	0(0.0)
投与部位反応	1(0.1)	0(0.0)
医薬品副作用	1(0.1)	0(0.0)
カテーテル留置部位紅斑	1(0.1)	0(0.0)
カテーテル留置部位疼痛	1(0.1)	0(0.0)
胸部不快感	1(0.1)	0(0.0)
死亡	1(0.1)	1(0.1)
不快感	1(0.1)	0(0.0)
疾患進行	1(0.1)	1(0.1)
冷感	1(0.1)	0(0.0)
熱感	1(0.1)	0(0.0)
肉芽腫	1(0.1)	0(0.0)
閉塞性ヘルニア	1(0.1)	0(0.0)
注入部位疼痛	1(0.1)	0(0.0)
注入部位静脈炎	1(0.1)	0(0.0)
注入部位そう痒感	1(0.1)	0(0.0)
注入部位発疹	1(0.1)	0(0.0)
注射部位乾燥	1(0.1)	0(0.0)
注射部位紅斑	1(0.1)	0(0.0)
注射部位漏出	1(0.1)	0(0.0)
注射部位発疹	1(0.1)	0(0.0)
足のもつれ	1(0.1)	0(0.0)
粘膜変色	1(0.1)	0(0.0)
粘膜障害	1(0.1)	0(0.0)
全身性炎症反応症候群	1(0.1)	1(0.1)
内臓痛	1(0.1)	0(0.0)
腫脹	0(0.0)	0(0.0)
血管穿刺部位疼痛	0(0.0)	0(0.0)
肝胆道系障害	26(1.4)	10(0.5)
肝機能異常	7(0.4)	2(0.1)
高ビリルビン血症	4(0.2)	0(0.0)
肝炎	3(0.2)	2(0.1)
高トランスアミナーゼ血症	3(0.2)	1(0.1)
胆嚢炎	2(0.1)	0(0.0)
肝障害	2(0.1)	0(0.0)
急性胆嚢炎	1(0.1)	1(0.1)
胆汁うっ滞	1(0.1)	0(0.0)
薬物性肝障害	1(0.1)	0(0.0)
肝硬変	1(0.1)	1(0.1)
肝不全	1(0.1)	1(0.1)
脂肪肝	1(0.1)	0(0.0)
急性肝炎	1(0.1)	1(0.1)
門脈血栓症	1(0.1)	1(0.1)
急性肝不全	0(0.0)	0(0.0)
肝臓痛	0(0.0)	0(0.0)
肝腎症候群	0(0.0)	0(0.0)
免疫系障害	**19(1.0)**	**2(0.1)**
過敏症	10(0.5)	0(0.0)
薬物過敏症	7(0.4)	2(0.1)
アナフィラキシー反応	1(0.1)	0(0.0)
サイトカイン放出症候群	1(0.1)	0(0.0)
季節性アレルギー	0(0.0)	0(0.0)
感染症および寄生虫症	**454(24.1)**	**95(5.1)**
爪囲炎	169(9.0)	9(0.5)
結膜炎	30(1.6)	0(0.0)
肺炎	27(1.4)	18(1.0)
尿路感染	22(1.2)	5(0.3)
上気道感染	21(1.1)	1(0.1)
咽頭炎	16(0.9)	3(0.2)
歯肉炎	15(0.8)	2(0.1)
口腔カンジダ症	15(0.8)	1(0.1)
爪感染	13(0.7)	1(0.1)
粘膜感染	12(0.6)	0(0.0)
皮膚感染	12(0.6)	1(0.1)
カンジダ感染	11(0.6)	0(0.0)

器官別大分類 基本語	(N=1880) 副作用発現例数(%)	
	全グレード	グレード 3 以上
肺感染	11(0.6)	3(0.2)
膿疱性皮疹	10(0.5)	2(0.1)
気管支炎	9(0.5)	0(0.0)
膀胱炎	9(0.5)	0(0.0)
鼻炎	9(0.5)	0(0.0)
毛包炎	8(0.4)	2(0.1)
感染	8(0.4)	4(0.2)
蜂巣炎	6(0.3)	2(0.1)
上咽頭炎	6(0.3)	0(0.0)
医療機器関連感染	5(0.3)	2(0.1)
大葉性肺炎	5(0.3)	5(0.3)
気道感染	5(0.3)	1(0.1)
敗血症	5(0.3)	5(0.3)
敗血症性ショック	5(0.3)	5(0.3)
副鼻腔炎	5(0.3)	1(0.1)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	4(0.2)	4(0.2)
ヘルペスウイルス感染	4(0.2)	0(0.0)
帯状疱疹	4(0.2)	0(0.0)
インフルエンザ	4(0.2)	0(0.0)
口唇感染	4(0.2)	0(0.0)
口腔真菌感染	4(0.2)	0(0.0)
口腔ヘルペス	4(0.2)	0(0.0)
肛門膿瘍	3(0.2)	2(0.1)
気管支肺炎	3(0.2)	2(0.1)
眼感染	3(0.2)	0(0.0)
限局性感染	3(0.2)	1(0.1)
爪真菌症	3(0.2)	1(0.1)
口角口唇炎	2(0.1)	0(0.0)
穿孔性虫垂炎	2(0.1)	1(0.1)
憩室炎	2(0.1)	1(0.1)
耳感染	2(0.1)	0(0.0)
感染性小腸結腸炎	2(0.1)	1(0.1)
胃腸炎	2(0.1)	0(0.0)
下気道感染	2(0.1)	0(0.0)
骨髄炎	2(0.1)	1(0.1)
中耳炎	2(0.1)	0(0.0)
骨盤内感染	2(0.1)	1(0.1)
歯周炎	2(0.1)	0(0.0)
腹膜炎	2(0.1)	2(0.1)
術後創感染	2(0.1)	0(0.0)
扁桃炎	2(0.1)	1(0.1)
歯感染	2(0.1)	0(0.0)
腟感染	2(0.1)	0(0.0)
外陰部腟カンジダ症	2(0.1)	0(0.0)
外陰腟真菌感染	2(0.1)	0(0.0)
創傷感染	2(0.1)	1(0.1)
腹部感染	1(0.1)	1(0.1)
急性副鼻腔炎	1(0.1)	0(0.0)
肛門直腸感染	1(0.1)	1(0.1)
感染性関節炎	1(0.1)	0(0.0)
異型肺炎	1(0.1)	1(0.1)
細菌感染	1(0.1)	0(0.0)
胆道感染	1(0.1)	1(0.1)
よう	1(0.1)	0(0.0)
大腸菌性敗血症	1(0.1)	1(0.1)
真菌感染	1(0.1)	0(0.0)
せつ	1(0.1)	0(0.0)
感染性皮膚嚢腫	1(0.1)	0(0.0)
喉頭炎	1(0.1)	0(0.0)
乳様突起炎	1(0.1)	1(0.1)
マイコバクテリア感染	1(0.1)	0(0.0)
爪床感染	1(0.1)	0(0.0)
鼻前庭炎	1(0.1)	0(0.0)
好中球減少性感染	1(0.1)	1(0.1)
好中球減少性敗血症	1(0.1)	1(0.1)
食道感染	1(0.1)	0(0.0)
口腔感染	1(0.1)	0(0.0)

器官別大分類 基本語	(N=1880) 副作用発現例数(%)	
	全グレード	グレード 3 以上
骨盤膿瘍	1(0.1)	1(0.1)
直腸周囲膿瘍	1(0.1)	0(0.0)
細菌性腹膜炎	1(0.1)	1(0.1)
感染性直腸炎	1(0.1)	0(0.0)
歯髄炎	1(0.1)	0(0.0)
膿皮症	1(0.1)	0(0.0)
皮膚カンジダ	1(0.1)	0(0.0)
膿性痰	1(0.1)	0(0.0)
皮下組織膿瘍	1(0.1)	0(0.0)
白癬感染	1(0.1)	0(0.0)
歯膿瘍	1(0.1)	0(0.0)
外陰部炎	1(0.1)	0(0.0)
胆道性敗血症	0(0.0)	0(0.0)
麦粒腫	0(0.0)	0(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	**87(4.6)**	**11(0.6)**
注入に伴う反応	52(2.8)	6(0.3)
転倒	9(0.5)	2(0.1)
ストーマ部出血	6(0.3)	0(0.0)
挫傷	3(0.2)	0(0.0)
創離開	3(0.2)	1(0.1)
熱傷	2(0.1)	0(0.0)
創傷	2(0.1)	0(0.0)
眼部化学的損傷	1(0.1)	0(0.0)
化学的損傷	1(0.1)	0(0.0)
凍瘡	1(0.1)	0(0.0)
圧迫骨折	1(0.1)	0(0.0)
眼挫傷	1(0.1)	0(0.0)
睫毛損傷	1(0.1)	0(0.0)
放射線胃腸炎	1(0.1)	0(0.0)
裂傷	1(0.1)	0(0.0)
口腔内損傷	1(0.1)	0(0.0)
処置による高血圧	1(0.1)	1(0.1)
放射線皮膚損傷	1(0.1)	0(0.0)
外傷性血腫	1(0.1)	0(0.0)
創合併症	1(0.1)	1(0.1)
偶発的過量投与	0(0.0)	0(0.0)
投薬過誤	0(0.0)	0(0.0)
過量投与	0(0.0)	0(0.0)
過少量投与	0(0.0)	0(0.0)
臨床検査	**776(41.3)**	**358(19.0)**
好中球数減少	345(18.4)	259(13.8)
白血球数減少	191(10.2)	109(5.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	189(10.1)	26(1.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	182(9.7)	42(2.2)
血小板数減少	159(8.5)	16(0.9)
体重減少	120(6.4)	4(0.2)
血中ビリルビン増加	79(4.2)	5(0.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	45(2.4)	2(0.1)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	27(1.4)	10(0.5)
リンパ球数減少	26(1.4)	8(0.4)
血中クレアチニン増加	23(1.2)	1(0.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	11(0.6)	0(0.0)
体重増加	10(0.5)	1(0.1)
心電図QT延長	10(0.5)	0(0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9(0.5)	1(0.1)
C－反応性蛋白増加	9(0.5)	0(0.0)
尿中血陽性	7(0.4)	0(0.0)
ヘモグロビン減少	7(0.4)	0(0.0)
総蛋白減少	7(0.4)	0(0.0)
血圧上昇	6(0.3)	2(0.1)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	6(0.3)	1(0.1)
駆出率減少	6(0.3)	3(0.2)
血中アルブミン減少	4(0.2)	0(0.0)

器官別大分類 基本語	(N=1880) 副作用発現例数(%)	
	全グレード	グレード 3 以上
国際標準比増加	4(0.2)	1(0.1)
尿中蛋白陽性	3(0.2)	0(0.0)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	2(0.1)	0(0.0)
アミラーゼ増加	2(0.1)	1(0.1)
血中コレステロール増加	2(0.1)	1(0.1)
血中リン減少	2(0.1)	0(0.0)
体温上昇	2(0.1)	0(0.0)
肝酵素上昇	2(0.1)	2(0.1)
トランスアミナーゼ上昇	2(0.1)	1(0.1)
皮膚生検	1(0.1)	0(0.0)
血中クロール減少	1(0.1)	0(0.0)
血中マグネシウム減少	1(0.1)	0(0.0)
血中カリウム増加	1(0.1)	0(0.0)
血中尿酸増加	1(0.1)	0(0.0)
ECOG パフォーマンスステータス悪化	1(0.1)	0(0.0)
心電図異常T波	1(0.1)	0(0.0)
好酸球数増加	1(0.1)	0(0.0)
糸球体濾過率減少	1(0.1)	0(0.0)
心拍数増加	1(0.1)	0(0.0)
肝機能検査異常	1(0.1)	1(0.1)
肝機能検査値上昇	1(0.1)	1(0.1)
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント増加	1(0.1)	0(0.0)
尿蛋白	1(0.1)	0(0.0)
プロトロンビン時間延長	1(0.1)	0(0.0)
呼吸数増加	1(0.1)	0(0.0)
総肺気量減少	1(0.1)	0(0.0)
ウエスト周囲径増加	1(0.1)	0(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	0(0.0)	0(0.0)
出血時間延長	0(0.0)	0(0.0)
血中クレアチニン	0(0.0)	0(0.0)
血中尿酸	0(0.0)	0(0.0)
尿中ブドウ糖	0(0.0)	0(0.0)
単球数増加	0(0.0)	0(0.0)
代謝および栄養障害	**623(33.1)**	**86(4.6)**
食欲減退	484(25.7)	30(1.6)
低アルブミン血症	74(3.9)	3(0.2)
脱水	69(3.7)	19(1.0)
低カリウム血症	32(1.7)	10(0.5)
低ナトリウム血症	29(1.5)	11(0.6)
低マグネシウム血症	25(1.3)	1(0.1)
低リン酸血症	22(1.2)	13(0.7)
低カルシウム血症	14(0.7)	1(0.1)
高血糖	8(0.4)	1(0.1)
高尿酸血症	8(0.4)	0(0.0)
高カリウム血症	6(0.3)	1(0.1)
低蛋白血症	4(0.2)	0(0.0)
高トリグリセリド血症	3(0.2)	1(0.1)
低血糖	3(0.2)	0(0.0)
体液貯留	2(0.1)	0(0.0)
高カルシウム血症	2(0.1)	0(0.0)
高コレステロール血症	2(0.1)	0(0.0)
高ナトリウム血症	2(0.1)	0(0.0)
栄養障害	2(0.1)	1(0.1)
食欲障害	1(0.1)	0(0.0)
発育不全	1(0.1)	1(0.1)
血液量減少症	1(0.1)	1(0.1)
鉄欠乏	1(0.1)	0(0.0)
悪液質	0(0.0)	0(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**299(15.9)**	**13(0.7)**
筋肉痛	125(6.6)	3(0.2)
関節痛	87(4.6)	4(0.2)
四肢痛	43(2.3)	1(0.1)
筋力低下	29(1.5)	5(0.3)
背部痛	28(1.5)	1(0.1)

器官別大分類 基本語	(N=1880) 副作用発現例数(%)	
	全グレード	グレード 3 以上
骨痛	13(0.7)	0(0.0)
筋痙縮	12(0.6)	0(0.0)
筋骨格痛	11(0.6)	1(0.1)
筋骨格系胸痛	6(0.3)	0(0.0)
側腹部痛	3(0.2)	0(0.0)
頚部痛	3(0.2)	0(0.0)
関節腫脹	2(0.1)	1(0.1)
顎骨壊死	2(0.1)	0(0.0)
関節炎	1(0.1)	1(0.1)
滑液包炎	1(0.1)	0(0.0)
ばち状指	1(0.1)	0(0.0)
四肢拘縮	1(0.1)	1(0.1)
鼡径部痛	1(0.1)	0(0.0)
成長痛	1(0.1)	0(0.0)
四肢不快感	1(0.1)	0(0.0)
筋固縮	1(0.1)	0(0.0)
顎痛	1(0.1)	0(0.0)
脊椎痛	1(0.1)	0(0.0)
重感	0(0.0)	0(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	**20(1.1)**	**1(0.1)**
化膿性肉芽腫	8(0.4)	0(0.0)
血管腫	7(0.4)	0(0.0)
癌疼痛	1(0.1)	1(0.1)
腸間膜新生物	1(0.1)	0(0.0)
皮膚乳頭腫	1(0.1)	0(0.0)
腫瘍出血	1(0.1)	0(0.0)
腫瘍疼痛	1(0.1)	0(0.0)
神経系障害	**617(32.8)**	**71(3.8)**
味覚異常	199(10.6)	0(0.0)
頭痛	111(5.9)	1(0.1)
末梢性感覚ニューロパチー	166(8.8)	21(1.1)
末梢性ニューロパチー	77(4.1)	11(0.6)
錯感覚	60(3.2)	7(0.4)
浮動性めまい	52(2.8)	0(0.0)
多発ニューロパチー	19(1.0)	4(0.2)
感覚鈍麻	17(0.9)	2(0.1)
末梢性運動ニューロパチー	14(0.7)	6(0.3)
コリン作動性症候群	11(0.6)	0(0.0)
神経毒性	11(0.6)	3(0.2)
嗜眠	10(0.5)	1(0.1)
傾眠	6(0.3)	2(0.1)
味覚消失	5(0.3)	0(0.0)
失神	5(0.3)	5(0.3)
神経痛	4(0.2)	2(0.1)
振戦	4(0.2)	0(0.0)
運動失調	3(0.2)	0(0.0)
異常感覚	3(0.2)	0(0.0)
失神寸前の状態	3(0.2)	2(0.1)
健忘	2(0.1)	0(0.0)
失語症	2(0.1)	1(0.1)
脳梗塞	2(0.1)	1(0.1)
認知障害	2(0.1)	1(0.1)
注意力障害	2(0.1)	0(0.0)
記憶障害	2(0.1)	0(0.0)
一過性脳虚血発作	2(0.1)	1(0.1)
アカシジア	1(0.1)	0(0.0)
反射消失	1(0.1)	0(0.0)
脱力発作	1(0.1)	1(0.1)
灼熱足症候群	1(0.1)	0(0.0)
脳血腫	1(0.1)	0(0.0)
脳血管発作	1(0.1)	0(0.0)
意識レベルの低下	1(0.1)	0(0.0)
体位性めまい	1(0.1)	0(0.0)
よだれ	1(0.1)	0(0.0)
てんかん	1(0.1)	0(0.0)
過眠症	1(0.1)	0(0.0)
筋緊張亢進	1(0.1)	0(0.0)

器官別大分類 基本語	(N=1880) 副作用発現例数(%)	
	全グレード	グレード 3 以上
味覚減退	1(0.1)	0(0.0)
意識消失	1(0.1)	1(0.1)
筋痙直	1(0.1)	0(0.0)
視神経炎	1(0.1)	1(0.1)
可逆性後白質脳症症候群	1(0.1)	0(0.0)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1(0.1)	0(0.0)
緊張性頭痛	1(0.1)	0(0.0)
脳虚血	0(0.0)	0(0.0)
昏睡	0(0.0)	0(0.0)
肝性昏睡	0(0.0)	0(0.0)
構語障害	0(0.0)	0(0.0)
肝性脳症	0(0.0)	0(0.0)
高アンモニア血性脳症	0(0.0)	0(0.0)
精神障害	**63(3.4)**	**8(0.4)**
不眠症	38(2.0)	1(0.1)
不安	9(0.5)	3(0.2)
錯乱状態	7(0.4)	3(0.2)
うつ病	2(0.1)	0(0.0)
幻覚	2(0.1)	0(0.0)
人格変化	2(0.1)	0(0.0)
激越	1(0.1)	0(0.0)
譫妄	1(0.1)	0(0.0)
摂食障害	1(0.1)	0(0.0)
精神状態変化	1(0.1)	1(0.1)
気分変化	1(0.1)	0(0.0)
悪夢	1(0.1)	0(0.0)
落ち着きのなさ	1(0.1)	0(0.0)
腎および尿路障害	**301(16.0)**	**35(1.9)**
蛋白尿	273(14.5)	28(1.5)
血尿	31(1.6)	0(0.0)
排尿困難	3(0.2)	0(0.0)
ネフローゼ症候群	3(0.2)	3(0.2)
腎不全	3(0.2)	1(0.1)
急性腎不全	3(0.2)	3(0.2)
尿路痛	3(0.2)	0(0.0)
非感染性膀胱炎	2(0.1)	0(0.0)
尿失禁	2(0.1)	0(0.0)
急性腎前性腎不全	1(0.1)	1(0.1)
頻尿	1(0.1)	0(0.0)
腎障害	1(0.1)	0(0.0)
有痛性排尿困難	1(0.1)	0(0.0)
尿道障害	1(0.1)	1(0.1)
尿閉	1(0.1)	0(0.0)
急性腎障害	0(0.0)	0(0.0)
生殖系および乳房障害	**27(1.4)**	**2(0.1)**
腟出血	5(0.3)	0(0.0)
子宮出血	3(0.2)	0(0.0)
外陰腟乾燥	3(0.2)	1(0.1)
勃起不全	2(0.1)	0(0.0)
陰嚢浮腫	2(0.1)	1(0.1)
精巣痛	2(0.1)	0(0.0)
性器出血	1(0.1)	0(0.0)
性器発疹	1(0.1)	0(0.0)
生殖器の炎症	1(0.1)	0(0.0)
女性化乳房	1(0.1)	0(0.0)
不規則月経	1(0.1)	0(0.0)
不正子宮出血	1(0.1)	0(0.0)
骨盤痛	1(0.1)	0(0.0)
陰茎浮腫	1(0.1)	1(0.1)
前立腺炎	1(0.1)	0(0.0)
陰部そう痒症	1(0.1)	0(0.0)
性機能不全	1(0.1)	0(0.0)
腟障害	1(0.1)	0(0.0)
外陰腟灼熱感	1(0.1)	0(0.0)
外陰腟紅斑	1(0.1)	0(0.0)
外陰腟の炎症	1(0.1)	0(0.0)
月経困難症	0(0.0)	0(0.0)
精巣浮腫	0(0.0)	0(0.0)

器官別大分類 基本語	(N=1880) 副作用発現例数(%)	
	全グレード	グレード 3 以上
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**674(35.9)**	**58(3.1)**
鼻出血	455(24.2)	1(0.1)
呼吸困難	64(3.4)	8(0.4)
口腔咽頭痛	42(2.2)	1(0.1)
発声障害	41(2.2)	3(0.2)
咳嗽	37(2.0)	0(0.0)
しゃっくり	37(2.0)	2(0.1)
胸水	31(1.6)	2(0.1)
喀血	30(1.6)	3(0.2)
鼻漏	24(1.3)	0(0.0)
肺塞栓症	22(1.2)	20(1.1)
肺臓炎	13(0.7)	4(0.2)
肺出血	12(0.6)	3(0.2)
アレルギー性鼻炎	11(0.6)	0(0.0)
鼻閉	10(0.5)	0(0.0)
気胸	9(0.5)	2(0.1)
湿性咳嗽	9(0.5)	1(0.1)
鼻の炎症	7(0.4)	0(0.0)
鼻乾燥	6(0.3)	0(0.0)
労作性呼吸困難	5(0.3)	0(0.0)
低酸素症	5(0.3)	2(0.1)
間質性肺疾患	5(0.3)	2(0.1)
副鼻腔障害	4(0.2)	0(0.0)
上気道咳症候群	4(0.2)	0(0.0)
咽喉乾燥	3(0.2)	0(0.0)
喉頭の炎症	3(0.2)	1(0.1)
肺浸潤	3(0.2)	3(0.2)
鼻部不快感	3(0.2)	0(0.0)
喘鳴	3(0.2)	0(0.0)
慢性閉塞性肺疾患	2(0.1)	2(0.1)
咽頭知覚不全	2(0.1)	0(0.0)
喉頭痛	2(0.1)	0(0.0)
鼻粘膜障害	2(0.1)	0(0.0)
急性呼吸窮迫症候群	1(0.1)	1(0.1)
喘息	1(0.1)	1(0.1)
血胸	1(0.1)	1(0.1)
鼻粘膜びらん	1(0.1)	0(0.0)
鼻茸	1(0.1)	0(0.0)
起坐呼吸	1(0.1)	0(0.0)
咽頭紅斑	1(0.1)	0(0.0)
咽頭出血	1(0.1)	0(0.0)
咽頭の炎症	1(0.1)	0(0.0)
胸膜炎	1(0.1)	1(0.1)
胸膜痛	1(0.1)	0(0.0)
肺動脈血栓症	1(0.1)	1(0.1)
肺うっ血	1(0.1)	0(0.0)
肺線維症	1(0.1)	0(0.0)
肺水腫	1(0.1)	0(0.0)
肺血栓症	1(0.1)	1(0.1)
呼吸障害	1(0.1)	0(0.0)
呼吸不全	1(0.1)	1(0.1)
気道うっ血	1(0.1)	0(0.0)
上気道の炎症	1(0.1)	0(0.0)
声帯萎縮	1(0.1)	0(0.0)
高酸素症	0(0.0)	0(0.0)
喉頭浮腫	0(0.0)	0(0.0)
皮膚および皮下組織障害	**986(52.4)**	**70(3.7)**
脱毛症	558(29.7)	0(0.0)
ざ瘡様皮膚炎	235(12.5)	36(1.9)
皮膚乾燥	177(9.4)	1(0.1)
発疹	126(6.7)	5(0.3)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	97(5.2)	9(0.5)
そう痒症	96(5.1)	2(0.1)
爪変色	73(3.9)	0(0.0)
斑状丘疹状皮疹	54(2.9)	4(0.2)
爪甲脱落症	42(2.2)	0(0.0)
爪の障害	41(2.2)	0(0.0)
皮膚色素過剰	35(1.9)	0(0.0)

器官別大分類 基本語	(N=1880) 副作用発現例数(%)	
	全グレード	グレード 3 以上
紅斑	24(1.3)	3(0.2)
皮膚剥脱	22(1.2)	2(0.1)
爪線状隆起	19(1.0)	0(0.0)
紫斑	17(0.9)	0(0.0)
皮膚潰瘍	16(0.9)	2(0.1)
皮膚亀裂	15(0.8)	0(0.0)
多汗症	13(0.7)	0(0.0)
爪甲剥離症	13(0.7)	2(0.1)
蕁麻疹	12(0.6)	0(0.0)
爪破損	9(0.5)	0(0.0)
湿疹	8(0.4)	0(0.0)
爪痛	8(0.4)	0(0.0)
皮膚疼痛	8(0.4)	1(0.1)
皮下出血	6(0.3)	0(0.0)
水疱性皮膚炎	5(0.3)	0(0.0)
多形紅斑	5(0.3)	0(0.0)
爪ジストロフィー	5(0.3)	1(0.1)
脂漏性皮膚炎	5(0.3)	0(0.0)
顔面腫脹	5(0.3)	1(0.1)
ざ瘡	4(0.2)	0(0.0)
過角化	4(0.2)	0(0.0)
皮膚萎縮	4(0.2)	0(0.0)
皮膚病変	4(0.2)	0(0.0)
皮膚毒性	4(0.2)	2(0.1)
接触皮膚炎	3(0.2)	0(0.0)
多毛症	3(0.2)	0(0.0)
寝汗	3(0.2)	0(0.0)
丘疹	3(0.2)	0(0.0)
紅斑性皮疹	3(0.2)	1(0.1)
毛細血管拡張症	3(0.2)	0(0.0)
褥瘡性潰瘍	2(0.1)	0(0.0)
皮膚炎	2(0.1)	1(0.1)
薬疹	2(0.1)	0(0.0)
毛髪障害	2(0.1)	0(0.0)
嵌入爪	2(0.1)	0(0.0)
爪床圧痛	2(0.1)	0(0.0)
爪色素沈着	2(0.1)	0(0.0)
掌蹠角皮症	2(0.1)	1(0.1)
全身性そう痒症	2(0.1)	0(0.0)
全身性皮疹	2(0.1)	0(0.0)
皮膚障害	2(0.1)	0(0.0)
皮膚出血	2(0.1)	0(0.0)
皮膚色素減少	2(0.1)	0(0.0)
乾皮症	2(0.1)	0(0.0)
血管浮腫	1(0.1)	0(0.0)
水疱	1(0.1)	0(0.0)
蝶形皮疹	1(0.1)	0(0.0)
皮膚嚢腫	1(0.1)	0(0.0)
剥脱性皮膚炎	1(0.1)	0(0.0)
皮脂欠乏性湿疹	1(0.1)	0(0.0)
結節性紅斑	1(0.1)	0(0.0)
紅色症	1(0.1)	0(0.0)
剥脱性発疹	1(0.1)	0(0.0)
手皮膚炎	1(0.1)	0(0.0)
男性型多毛症	1(0.1)	0(0.0)
間擦疹	1(0.1)	0(0.0)
睫毛眉毛脱落症	1(0.1)	0(0.0)
爪床障害	1(0.1)	0(0.0)
爪毒性	1(0.1)	1(0.1)
脂肪織炎	1(0.1)	0(0.0)
点状出血	1(0.1)	0(0.0)
丘疹性皮疹	1(0.1)	0(0.0)
そう痒性皮疹	1(0.1)	0(0.0)
酒さ	1(0.1)	0(0.0)
皮膚灼熱感	1(0.1)	0(0.0)
皮膚変色	1(0.1)	0(0.0)
皮膚びらん	1(0.1)	0(0.0)
皮膚刺激	1(0.1)	0(0.0)

器官別大分類 基本語	(N=1880) 副作用発現例数(%)	
	全グレード	グレード 3 以上
皮膚反応	1(0.1)	0(0.0)
日光黒子	1(0.1)	0(0.0)
中毒性皮疹	1(0.1)	0(0.0)
丘疹状蕁麻疹	1(0.1)	0(0.0)
黄色板腫	1(0.1)	0(0.0)
黄色皮膚	1(0.1)	0(0.0)
爪床出血	0(0.0)	0(0.0)
乾癬	0(0.0)	0(0.0)
皮膚のべとつき感	0(0.0)	0(0.0)
社会環境	**1(0.1)**	**1(0.1)**
社会的入院	1(0.1)	1(0.1)
外科および内科処置	**2(0.1)**	**0(0.0)**
カテーテル除去	2(0.1)	0(0.0)
血管障害	**455(24.2)**	**185(9.8)**
高血圧	356(18.9)	170(9.0)
低血圧	18(1.0)	6(0.3)
潮紅	16(0.9)	0(0.0)
塞栓症	15(0.8)	4(0.2)
静脈炎	11(0.6)	0(0.0)
深部静脈血栓症	10(0.5)	3(0.2)
血管炎	10(0.5)	0(0.0)
ほてり	9(0.5)	0(0.0)
リンパ浮腫	7(0.4)	1(0.1)
出血	5(0.3)	0(0.0)
末梢冷感	4(0.2)	0(0.0)

器官別大分類 基本語	(N=1880) 副作用発現例数(%)	
	全グレード	グレード 3 以上
血腫	3(0.2)	0(0.0)
充血	3(0.2)	0(0.0)
内出血	3(0.2)	0(0.0)
表在性血栓性静脈炎	3(0.2)	0(0.0)
血栓症	3(0.2)	0(0.0)
表在性静脈炎	2(0.1)	0(0.0)
静脈血栓症	2(0.1)	0(0.0)
動脈硬化症	1(0.1)	1(0.1)
動静脈瘻	1(0.1)	0(0.0)
血圧変動	1(0.1)	0(0.0)
毛細血管漏出症候群	1(0.1)	0(0.0)
静脈塞栓症	1(0.1)	0(0.0)
高血圧クリーゼ	1(0.1)	1(0.1)
頚静脈血栓症	1(0.1)	0(0.0)
蒼白	1(0.1)	0(0.0)
末梢動脈閉塞性疾患	1(0.1)	1(0.1)
末梢静脈疾患	1(0.1)	0(0.0)
静脈穿刺不良	1(0.1)	0(0.0)
高血圧前症	1(0.1)	0(0.0)
収縮期高血圧	1(0.1)	1(0.1)
静脈瘤	1(0.1)	0(0.0)
静脈退色	1(0.1)	0(0.0)
血液量減少性ショック	0(0.0)	0(0.0)
骨盤静脈血栓症	0(0.0)	0(0.0)
血栓性静脈炎	0(0.0)	0(0.0)

RAINBOW 試験：MedDRA/J ver16.0、RAISE 試験：MedDRA/J ver17.0、JVCG 試験：MedDRA/J ver17.1、REVEL 試験：MedDRA/J ver16.1、RELAY 試験（エルロチニブ併用投与）：MedDRA/J ver21.1、RELAY 試験（ゲフィチニブ併用投与）：MedDRA/J ver22.0

本副作用一覧の発現例数・発現割合は、MedDRA PT ごとに記載しているが、添付文書では、同様の事象（MedDRA PT）はまとめて記載しているため、本副作用発現頻度の数値と一致しない場合がある。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14.適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は、無菌的に希釈調製を行うこと。

14.1.2 本剤のバイアルは 1 回使い切りである。バイアル中の未使用残液は適切に廃棄すること。

14.1.3 調製前に不溶性異物や変色がないことを目視により確認すること。不溶性異物又は変色が認められる場合は使用しないこと。

14.1.4 本剤の調製には日局生理食塩液のみを使用すること。ブドウ糖溶液との配合を避けること。

14.1.5 本剤の必要量を計算し、必要量を注射筒で抜き取り、点滴静注用容器にて日局生理食塩液と混和して全量 250 mL として用いる。輸液は十分に混和すること。

14.1.6 本剤及び調製した注射液を凍結又は振とうさせないこと。

14.1.7 調製後は、速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合、冷蔵保存(2～8 ° C)では 24 時間以内、室温保存(30 ° C 以下)では 12 時間以内に投与を開始すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与前、調製した注射液に不溶性異物がないことを目視により確認すること。不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。

14.2.2 本剤の投与にあたっては、蛋白質透過型のフィルター(0.2 又は 0.22 ミクロン)を使用し、他の薬剤と同じラインを使用しないこと。なお、本剤投与終了後は、使用したラインを日局生理食塩液にてフラッシュすること。

(解説)

14.1.1 本剤は点滴静注する注射剤であり、希釈調製にあたっては、無菌的に行う必要がある。

14.1.2 本剤は防腐剤を含まないため、バイアルは 1 回使い切りとし、未使用残液は適切に廃棄すること。

14.1.3 調製前にバイアル内の液(澄明又はわずかに乳白光を呈する、無色～微黄色の液)に不溶性異物や変色がないことを目視により確認し、不溶性異物又は変色が認められる場合は使用しないこと。

14.1.4 本剤の調製には日局生理食塩液のみを使用すること。本剤の成分であるラムシルマブの遊離アミンとブドウ糖が反応するため、ブドウ糖溶液との配合を避けること。また、日局生理食塩液の代わりに、他の希釈液を使用しないこと。

14.1.5 本剤の投与時には、本剤の必要量を日局生理食塩液と混和して全量 250 mL として用いること。

「V. 3. 用法及び用量」の項参照

14.1.6 ラムシルマブはタンパク質であり、ラムシルマブの変性や泡立ちを防ぐため、激しく振とうさせないこと。なお、均一性を確保するため、点滴静注用容器にて日局生理食塩液と混和する場合は、静かに行うこと。

14.1.7 本剤は防腐剤を含まないため、調製後は、速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合は、冷蔵保存（2～8 ° C）では 24 時間以内、室温保存（30 ° C 以下）では 12 時間以内に投与を開始すること。

14.2.1 投与前、調製した注射液に不溶性異物がないことを目視により確認し、不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。

14.2.2 本剤の投与にあたっては、蛋白質透過型のフィルター（0.2 又は 0.22 ミクロン）を使用し、他の薬剤と同じラインを使用しないこと。なお、本剤投与終了後は、使用したラインを日局生理食塩液にてフラッシュすること。

12. その他の注意

（1） 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

国内外の臨床試験において、本剤投与による中和抗体の発現頻度は 0.5%（14/2890 例）であった。有害事象発現との関係は不明である。

（解説）

ヒト型のモノクローナル抗体であるラムシルマブは、ヒトに投与すると中和抗体を生成する可能性がある。中和抗体形成の検出は、測定系の感度や特異性に大きく依存しているものの、臨床試験で得られたサンプルを測定した結果、発現割合は低く、有害事象発現との関係も認められなかった。

（2） 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

若齢カニクイザルでは、本剤の反復投与（5～50 g/kg、週 1 回投与）により、骨端成長板において肥厚及び骨端軟骨異形成、並びに糸球体腎炎が認められた。当該試験において、骨及び腎毒性所見の回復性は検討されておらず、当該所見の回復性は不明である[40]。

（解説）

ラムシルマブをカニクイザルに 39 週間反復投与（5～50 mg/kg、週 1 回投与）した結果、すべての用量で骨端成長板に病理組織学的変化（肥厚及び骨端軟骨異形成）が認められた。VEGF シグナル伝達阻害により、骨端成長板における血管浸潤が阻害を受けた結果、肥大軟骨細胞のアポトーシス速度が減少することにより、肥大帯の拡大と骨端成長板の肥厚が生ずると考えられる。一方、このような変化は骨端成長板が閉鎖している場合には発現しないことから、骨端成長板が閉鎖していると考えられる成人患者において同様の事象が発現する可能性は低いと考えられる。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照。

(2) 安全性薬理試験

雌雄カニクイザルにラムシルマブを 50 mg/kg までの用量で週 1 回 39 週間反復静脈内投与した試験では、安全性薬理パラメータ(一般状態、体温、血圧及び心電図)には投与に関連する影響は認められなかった。

「Ⅸ. 2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照。

呼吸系及び中枢神経系機能に関しては、別途、試験を実施しなかったが、一般状態の観察においてこれらに対する影響は見られなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

独立した単回投与毒性試験は実施しなかった。カニクイザルを用いた 5 週間反復投与毒性試験、39 週間反復投与毒性試験の初回投与時及び創傷治癒試験で、ラムシルマブの急性毒性を評価した。

5 週間反復投与毒性試験(0、4、12、40 mg/kg)、39 週間反復投与毒性試験(0、5、16、50 mg/kg)及び創傷治癒試験(0、5、15、50 mg/kg)で、ラムシルマブの静脈内投与後にサルの一般状態を観察した。その結果、ラムシルマブの投与後、いずれの投与量においても、投与に関連する死亡及び一般状態の変化は認められなかった。このことから、ラムシルマブの概略の致死量は 50 mg/kg を超える用量と考えられた。また、5 週間毒性試験では投与 90 分後に、39 週間毒性試験では投与 60 分後に動物の血圧を測定したが、投与に関連する変化は見られなかった。

(2) 反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた 5 週間及び 39 週間反復静脈内投与試験

投与期間	投与量 (mg/kg)	動物数 雄	雌	試験結果
週 1 回 [a] 5 週間 (回復期間:6 週間)[b]	4 12 40	6 6 6	3 3 3	・無毒性量(NOAEL):40 mg/kg ・投与に関連する毒性所見は認められなかった。
週 1 回 39 週間 [40)]	5 16 50	3 3 3	6 [c] 6 [c] 6 [c]	5 mg/kg 以上 骨:大腿骨における骨端成長板の肥厚及び骨端軟骨異形成 16 mg/kg 以上 腎臓:蒼白化、重量の増加、糸球体腎炎、血中尿素窒素の増加及び血清アルブミンの減少並びに蛋白尿 その他:血中コレステロールの増加 50 mg/kg 腎臓:クレアチニンの増加 一般状態、血圧、体温、心電図、眼科学的検査等、その他の評価項目には投与に関連する毒性所見は認められなかった。

a. 1 回目と 2 回目の投与(試験 1 日及び 15 日)の間に 2 週間の間隔を設けた。
b. 各群雄 3 匹を用いた。
c. 各群雌 3 匹は中間解析のため、試験開始 12 週で安楽死させた。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

ラムシルマブの生殖発生毒性試験は実施していない。

＜参考＞

VEGF は雌の性周期、胚・胎児発生及び妊娠時に生じる血管新生に関与することが報告されていることから、文献を用いてラムシルマブの生殖発生に対するリスクを評価した。トランスジェニック動物、VEGF 又はその受容体に対する抗体及び類薬の抗 VEGFR-2 抗体を用いた試験において、VEGF シグナル伝達が遮断され、血管新生が阻害を受けると、生殖及び発生に重要な組織及び器官の機能の発現又は発達が障害を受けることが認められている。そのため、ラムシルマブは胚・胎児発生並びに妊娠の成立及び維持に対するリスクを有する可能性がある。

（6） 局所刺激性試験

雌雄カニクイザルにラムシルマブ（4～50 mg/kg）を静脈内反復投与した試験では、注射部位において投与に関連する毒性所見は認められなかった。

（7） その他の特殊毒性

1） 組織交差反応性試験

毒性試験で用いた動物種の妥当性の確認及び予期しない細胞や組織とラムシルマブとの交差反応性を検討するために、ヒト及びカニクイザル組織の凍結切片を用いた組織交差反応性試験を実施した。一連のヒト及びカニクイザル組織をフルオレセインイソチオシアネート（FITC）で標識したラムシルマブを用いて免疫組織染色し、組織交差反応性を評価した。その結果、FITC 標識ラムシルマブの組織交差反応性の分布パターンはヒト及びサル組織において同様であることが確認された。

2） 創傷治癒試験

カニクイザル線状切開モデルを用いて、ラムシルマブ（5～50 mg/kg）単回静脈内投与の創傷治癒に及ぼす影響を検討した結果、創傷部位の観察及び病理組織学的検査のいずれにおいてもラムシルマブ投与の影響は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤 ： サイラムザ®点滴静注液 100 mg・500 mg　生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注）

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分 ： ラムシルマブ（遺伝子組換え） 劇薬

2. 有効期間

24 ヵ月

3. 包装状態での貯法

2～8 ° C で保存

4. 取扱い上の注意

20.取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり、くすりのしおり：なし

（日本イーライリリー　医療関係者向けウェブサイト：medical.lilly.com/jp へ掲載）

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

2014 年 4 月 21 日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
サイラムザ点滴静注用 100 mg	2015年3月26日	22700AMX00664	2015 年 5 月 20 日	2015 年 6 月 22 日
サイラムザ点滴静注用 500 mg	2015年3月26日	22700AMX00665	2015 年 5 月 20 日	2015 年 6 月 22 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能又は効果追加：治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌　2016 年 5 月 23 日
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌　2016 年 6 月 20 日
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　2019 年 6 月 18 日

用法及び用量変更追加：治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の場合の用法及び用量　2016 年 5 月 23 日
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合の用法及び用量　2016 年 6 月 20 日（ドセタキセル併用）、2020 年 11 月 27 日（エルロチニブ塩酸塩又はゲフィチニブ併用）
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の場合の用法及び用量　2019 年 6 月 18 日
全ての効能又は効果における用法及び用量の追加（一部変更）　2020 年 11 月 27 日

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

胃癌、結腸・直腸癌、非小細胞肺癌、肝細胞癌について、再審査申請を行った結果、2024 年 6 月 26 日、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハのいずれにも該当しない。）との再審査結果を得た。

11. 再審査期間

胃癌＜8 年間：2015 年 3 月 26 日～2023 年 3 月 25 日＞（終了）
結腸・直腸癌＜胃癌の再審査期間の残余期間：2016 年 5 月 23 日～2023 年 3 月 25 日＞（終了）
非小細胞肺癌＜胃癌の再審査期間の残余期間：2016 年 6 月 20 日～2023 年 3 月 25 日＞（終了）
肝細胞癌＜胃癌の再審査期間の残余期間：2019 年 6 月 18 日～2023 年 3 月 25 日＞（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（13 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
サイラムザ点滴静注液 100 mg	4291429A1023	4291429A1023	1241792010101	622417901
サイラムザ点滴静注液 500 mg	4291429A2020	4291429A2020	1241808010101	622418001

14. 保険給付上の注意

本製剤を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用いる場合は、効能又は効果に関連する使用上の注意において、「本剤の使用にあたっては、初回投与時の血清 AFP 値に基づき、適応患者の選択を行うこと。」とされているので、本製剤の投与開始にあたっては、AFP の検査値及び当該検査の実施年月日を診療報酬明細書の摘要欄に記入すること。

（令和元年 6 月 18 日付け保医発 0618 第 6 号）

XI. 文献

1. 引用文献

		PMID	文献請求番号
1)	社内資料:VEGF リガンドの VEGFR-2 への結合に対するラムシルマブの作用(2015 年 3 月 26 日承認、CTD2.6.2.2)		
2)	社内資料:ラムシルマブの細胞機能に対する作用(2015 年 3 月 26 日承認、CTD2. 6. 2. 2)		
3)	社内資料:進行固形癌患者を対象とした国内第 I 相臨床試験(JVBI 試験)(2015 年 3 月 26 日承認、CTD2.7.6.3)		
4)	Spratlin, JL. et al. : J Clin Oncol., 28(5), 780-787(2010)	(20048182)	(ONC50103)
5)	Chiorean, EG. et al. : Ann Oncol., 26(6), 1230-1237(2015)	(25787923)	(ONC50106)
6)	Ueda, S. et al. : Oncologist, 20(5), 493-494(2015)	(22892364)	(ONC50101)
7)	Yoshino, T. et al. : Anticancer Res., 35(7), 4003-4007(2015)	(26124348)	(ONC50143)
8)	社内資料:局所進行又は転移性乳癌患者を対象とした国内第 Ib 相臨床試験(JVBX 試験)(2015 年 3 月 26 日承認、CTD2.7.6.7)		
9)	Nakagawa K, et al.: Lancet Oncol. 20(12), 1655-1669(2019)	(31591063)	(ONC50290)
10)	Olszanski, AJ. et al. : Oncologist, 21(4), 402-403(2016)	(26984445)	(ONC50126)
11)	Fuchs, C. S. et al. : The Lancet, 383(9911), 31-39(2014)	(24094768)	(ONC30842)
12)	Wilke, H. et al. : The Lancet Oncol., 15(11), 1224-1235(2014)	(25240821)	(ONC50000)
13)	Tabernero, J. et al. : The Lancet Oncol., 16(5), 499-508(2015)	(25877855)	(ONC50102)
14)	Garon, E.B. et al. : The Lancet, 384(9944), 665-673(2014)	(24933332)	(ONC50054)
15)	Yoh, K. et al. :Lung Cancer., 99, 186-193(2016)	(27565938)	(ONC50151)
16)	社内資料:非小細胞肺癌を対象とした国際共同第 Ib/III 相試験(RELAY 試験 PartC)(2020 年 11 月 27 日承認、CTD2.7.6.3)		
17)	Zhu, A.X. et al.: The Lancet Oncol., 20(2), 282-296(2019)	(30665869)	(ONC50253)
18)	社内資料:肝細胞癌患者を対象とした第 III 相無作為化比較試験[国際共同試験(REACH 試験)](2019 年 6 月 18 日承認、CTD2.7.6.3)		
19)	社内資料:ラムシルマブの投与速度と即時型 infusion reaction の発現割合の関連性(2020 年 11 月 27 日承認、CTD2.7.4.2.2)		
20)	社内資料:即時型 infusion reaction の発現割合(2020 年 11 月 27 日承認、CTD2.7.4.2.1)		
21)	Lu, D. et al. : J Biol Chem., 278(44), 43496-43507(2003)	(12917408)	(ONC50001)
22)	Zhu, Z. et al. : Leukemia, 17(3), 604-611(2003)	(12646950)	(ONC50034)
23)	社内資料:ヒト胃癌のマウス異種移植モデルにおける DC101 の抗腫瘍効果(2015 年 3 月 26 日承認、CTD2.6.2.2)		
24)	社内資料: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(2015 年 3 月 26 日承認、CTD2.6.2.2)		
25)	社内資料:ヒト非小細胞肺癌のマウス異種移植モデルにおける DC101 の抗腫瘍効果(2015 年 3 月 26 日承認、CTD2.6.2.2)		
26)	社内資料:ヒト肝細胞癌のマウス異種移植モデルにおける DC101 の抗腫瘍効果(2015 年 3 月 26 日承認、CTD2.6.2.2)		
27)	Yamaguchi, K. et al.: Gastric Cancer, 21(6), 1041-1049(2018)	(29508095)	(ONC50190)

28) 社内資料：胃癌患者におけるラムシルマブ反復投与（パクリタキセル併用）後の薬物動態（第 III 相）（2015 年 3 月 26 日承認、CTD2.7.6.12）
29) 社内資料：結腸・直腸癌患者におけるラムシルマブ反復投与（FOLFIRI 併用）後の薬物動態（第 III 相）（2015 年 3 月 26 日承認、CTD2.7.6.4）
30) 社内資料：日本人非小細胞肺癌患者におけるラムシルマブ反復投与（ドセタキセル併用）後の薬物動態（第 II 相）（2016 年 6 月 20 日承認、CTD2.7.2.2.2）
31) 社内資料：肝細胞癌患者におけるラムシルマブ反復投与後の薬物動態（第 III 相）（2019 年 6 月 18 日承認、CTD 2.7.2.2.1.1）
32) Chow, L. Q. M. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol., 78（2）, 433-441（2016） （27379498） （ONC50169）
33) Stein, M. N. et al. : Clin. Pharmacol. Biopharm., 5（4）, 161（2016）
34) 社内資料：非小細胞肺癌を対象とした国際共同第 Ib/III 相試験（RELAY 試験 PartB）（2020 年 11 月 27 日承認、CTD2.7.2.2.1.2）
35) Wang, D. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol., 78（4）, 727-733（2016） （27507037） （ONC50192）
36) 社内資料：母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーション（2020 年 11 月 27 日承認、CTD2.7.2.3.2）
37) Davies, B. et al. : Pharm Res., 10, 1093-1095（1993） （ONC50105）
38) 社内資料：ラムシルマブの生殖発生毒性に関する科学的評価（2015 年 3 月 26 日承認、CTD2.6.6.6）
39) NDB を用いた調査結果の概要(VEGF/VEGFR 阻害作用を有する薬剤の動脈解離に関するリスク評価): https://www.pmda.go.jp/files/000266521.pdf
40) 社内資料：ラムシルマブの反復投与毒性試験（2015 年 3 月 26 日承認、CTD2.6.6.3）

2. その他の参考文献

該当資料なし

XⅡ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

日本における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

【効能又は効果】

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

【用法及び用量】

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 8 mg/kg（体重）をおよそ 60 分かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。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。初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。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

   化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合、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。初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。なお、患者の状態により適宜減量する。

   EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合、エルロチニブ塩酸塩又はゲフィチニブとの併用において、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 10 mg/kg（体重）をおよそ 60 分かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。なお、患者の状態により適宜減量する。

外国における承認状況（2022 年 8 月時点）

国名	米国
販売名	CYRAMZA
会社名	Eli Lilly and Company
承認年月	胃癌（単独投与）：2014年4月、胃癌（パクリタキセル併用投与）：2014年11月、非小細胞肺癌（ドセタキセル併用投与）：2014年12月、結腸・直腸癌：2015年4月、肝細胞癌：2019年5月、非小細胞肺癌（エルロチニブ併用投与）：2020年5月
剤形	注射剤
含量	100 mg/10 mL：1バイアル 500 mg/50 mL：1バイアル
効能又は効果	胃癌 フルオロピリミジン又はプラチナ製剤による化学療法施行中又は施行後に疾患の増悪が認められた進行又は転移性の胃又は胃食道接合部腺癌患者 非小細胞肺癌 ドセタキセル併用投与 プラチナ製剤ベースの化学療法施行中又は施行後に疾患の増悪が認められた転移性の非小細胞肺癌患者（NSCLC） エルロチニブ併用投与（一次治療） エクソン19欠失変異又はエクソン21（L858R）置換変異の*EGFR*遺伝子変異を有する転移性の非小細胞肺癌患者（NSCLC） 結腸・直腸癌 ベバシズマブ、オキサリプラチン、フルオロピリミジンによる治療施行中又は施行後に疾患の増悪が認められた転移性の結腸・直腸癌患者 肝細胞癌 ソラフェニブ治療歴のあるAFP400 ng/mL以上の肝細胞癌患者
用法及び用量	胃癌 ・単剤又はweeklyパクリタキセルとの併用のいずれにおいても、2週間に1回8 mg/kgであり、60分かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。疾患の増悪が認められるか、許容できない毒性が見られるまで投与を続ける。 ・併用に際して、サイラムザの投与は、パクリタキセルの投与前に行うこと。 非小細胞肺癌 ・ドセタキセル併用においては、21日サイクルの1日目に1回10 mg/kgであり、ドセタキセル投与前におよそ60分かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。疾患の増悪が認められるか、許容できない毒性が見られるまで投与を続ける。 ・エルロチニブ併用においては、2週間に1回10 mg/kgであり、60分かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。疾患の増悪が認められるか、許容できない毒性が見られるまで投与を続ける。 結腸・直腸癌 ・2週間に1回8mg/kgであり、FOLFIRI療法の前におよそ60分かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。疾患の増悪が認められるか、許容できない毒性が見られるまで投与を続ける。 肝細胞癌 ・2週間に1回8 mg/kgであり、およそ60分かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。疾患の増悪が認められるか、許容できない毒性が見られるまで投与を続ける。

国名	欧州[a]
販売名	Cyramza
会社名	Eli Lilly and Company
承認年月	胃癌（単独投与）：2014年12月、胃癌（パクリタキセル併用投与）：2014年12月、結腸・直腸癌及び非小細胞肺癌（ドセタキセル併用投与）：2016年1月、肝細胞癌：2019年8月、非小細胞肺癌（エルロチニブ併用投与）：2020年1月
剤形	注射剤
含量	100 mg/10 mL：1バイアル 500 mg/50 mL：1バイアル
効能又は効果	胃癌 パクリタキセルとの併用投与 プラチナ製剤及びフルオロピリミジンによる化学療法施行後に疾患の増悪が認められた進行性の胃又は胃食道接合部腺癌の成人患者 単剤投与 プラチナ製剤又はフッ化ピリミジン系薬剤による化学療法施行後に疾患の増悪が認められた進行性の胃又は胃食道接合部腺癌の成人患者で、パクリタキセルとの併用療法が不適切な患者に対する治療を適応症とする。 結腸・直腸癌 FOLFIRI（イリノテカン、フォリン酸及び5-FU）との併用投与 ベバシズマブ、オキサリプラチン、フルオロピリミジンによる治療施行中又は施行後に疾患の増悪が認められた転移性の結腸・直腸癌の成人患者 非小細胞肺癌 ドセタキセルとの併用投与 プラチナ製剤ベースの化学療法施行後に疾患の増悪が認められた局所進行性又は転移性の非小細胞肺癌の成人患者 エルロチニブ併用投与（一次治療） *EGFR*遺伝子変異を有する転移性の非小細胞肺癌の成人患者 肝細胞癌 ソラフェニブ治療歴のあるAFP400 ng/mL以上の肝細胞癌患者
用法及び用量	胃癌 パクリタキセルとの併用投与 ・ラムシルマブの推奨用量は1回8 mg/kgであり、28日サイクルの1及び15日目にパクリタキセル投与前に点滴静注する。 ・パクリタキセルの推奨用量は80 mg/m^{2}であり、28日サイクルの1,8及び15日目におよそ60分かけて点滴静注する。 単剤投与 ・推奨用量は、2週間に1回8 mg/kgを点滴静注する。 結腸・直腸癌 ・ラムシルマブの推奨用量は1回8 mg/kgであり、2週間ごとにFOLFIRI投与前に点滴静注する。 非小細胞肺癌 ドセタキセルとの併用 ・ラムシルマブの推奨用量は1回10 mg/kgであり、21日サイクルの1日目にドセタキセル投与前に点滴静注する。 ・ドセタキセルの推奨用量は75 mg/m^{2}であり、21日サイクルの1日目に約60分かけて点滴静注する。東アジアの患者の初回投与量は60 mg/m^{2}への減量を考慮する。ドセタキセルの添付文書を参照する。 エルロチニブとの併用 ・ラムシルマブの推奨用量は1回10 mg/kgであり、2週間ごとに点滴静注する。 ・エルロチニブの用法・用量は、エルロチニブの添付文書を参照する。 肝細胞癌 ・推奨用量は、2週間に1回8 mg/kgを点滴静注する。

a. 中央審査方式により承認

2. 海外における臨床支援情報

＜妊婦等への投与に関する情報＞

本邦の添付文書の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書）、オーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与中及び本剤投与終了後、一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。本剤の胚・胎児発生毒性試験は実施されていない。また、VEGF 及び VEGFR 阻害により、動物において胚死亡、流産、催奇形性等が起こることが報告されており [38]、本剤の作用機序から、本剤が胚・胎児発生及び出生後の発生に影響を及ぼす可能性がある。[9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないこと。[2.2、9.4 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト IgG はヒト乳汁中に移行する。

また、オーストラリア分類は以下のとおりである。なお、FDA では、2015 年 6 月 30 日をもって、これまで使用してきた FDA 胎児危険度分類(A/B/C/D/×の表記:旧カテゴリー)の表記を終了した。

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	D(2023年9月)

なお、FDA(米国添付文書)における妊娠・授乳の記載は以下のとおりである。

	記載内容
米国の添付文書 (2022年3月)	8.1 Pregnancy Risk Summary Based on its mechanism of action *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*, CYRAMZA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on CYRAMZA use in pregnant women. Animal models link angiogenesis, VEGF and VEGFR2 to critical aspects of female reproduction, embryo-fetal development, and postnatal development. No animal studies have been conducted to evaluate the effect of ramucirumab on reproduction and fetal development. Advise a pregnant woman of the potential risk to a fetus. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively. Data *Animal Data* No animal studies have been specifically conducted to evaluate the effect of ramucirumab on reproduction and fetal development. In mice, loss of the VEGFR2 gene resulted in embryo-fetal death and these fetuses lacked organized blood vessels and blood islands in the yolk sac. In other models, VEGFR2 signaling was associated with development and maintenance of endometrial and placental vascular function, successful blastocyst implantation, maternal and fetoplacental vascular differentiation, and development during early pregnancy in rodents and non-human primates. Disruption of VEGF signaling has also been associated with developmental anomalies including poor development of the cranial region, forelimbs, forebrain, heart, and blood vessels. 8.2 Lactation Risk Summary There is no information on the presence of ramucirumab in human milk or its effects on the breastfed child or on milk production. Human IgG is present in human milk, but published data suggest that breast milk antibodies do not enter the neonatal and infant circulation in substantial amounts. Because of the potential risk for serious adverse reactions in breastfed children from ramucirumab, advise women not to breastfeed during treatment with CYRAMZA and for 2 months after the last dose.

＜小児等への投与に関する情報＞

本邦における小児等への投与に関する記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び欧州の SPC とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 （2022年3月）	8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of CYRAMZA in pediatric patients have not been established. Juvenile Animal Toxicity Data In animal studies, effects on epiphyseal growth plates were identified. In cynomolgus monkeys, anatomical pathology revealed adverse effects on the epiphyseal growth plate（thickening and osteochondropathy）at all doses tested（5-50 mg/kg）. Ramucirumab exposure at the lowest weekly dose tested in the cynomolgus monkey was 0.2 times the exposure in humans at the recommended dose of ramucirumab as a single agent.
欧州のSPC （2024年3月）	*Paediatric population* The safety and efficacy of Cyramza in children and adolescents（<18 years）has not been established. Currently available data are described in section 4.8, 5.1 and 5.2. Due to limited data no recommendation on posology can be made. There is no relevant use of ramucirumab in the paediatric population for the indications of advanced gastric cancer or gastro-oesophageal adenocarcinoma, adenocarcinoma of the colon and rectum, lung carcinoma, and hepatocellular carcinoma.

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

（1） 粉砕

該当しない

（2） 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

最新の製品情報は以下のウェブサイトを参照

日本イーライリリー　医療関係者向けウェブサイト：medical.lilly.com/jp

最新の添付文書、インタビューフォームの他、添付文書改訂のお知らせ、製剤写真、患者用注意文書や製品Q&A などを掲載