日本標準商品分類番号	874291

医薬品リスク管理計画
（RMP）

本資材はRMPの一環として位置付けられた資材です

医薬品リスク解説書

抗悪性腫瘍剤 ヒト型抗VEGFR-2注) モノクローナル抗体

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品*

サイラムザ® 点滴静注液 100mg 点滴静注液 500mg

CYRAMZA® Intravenous Injection ラムシルマブ(遺伝子組換え)注射液

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

*注意ー医師等の処方箋により使用すること

薬価基準収載

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]

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]

適正使用のお願い

サイラムザの使用に際しましては、最新の電子添文、インタビューフォーム及び本医薬品リスク解説書等を熟読の上、適正使用をお願いいたします。また、サイラムザと併用する各抗悪性腫瘍剤の電子添文、適正使用ガイド等もご参照ください。

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（Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-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（immunoglobulin G1：IgG1）］です。
サイラムザは、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の活性化を阻害しました。サイラムザは、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したと考えられます。

日本においては、2015年3月に「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」、2016年5月に「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」、2016年6月に「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」、2019年6月に「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」の効能又は効果で承認を取得しました。また、2020年11月に「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の効能又は効果に対する新たな用法及び用量と、本剤の各効能又は効果において投与時間を短縮できる用法及び用量が追加承認されました。

臨床試験において、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、発熱性好中球減少症、白血球減少症等の重大な副作用の発現が認められていることから、サイラムザの適正使用を推進し、安全性の確保を図るために本医薬品リスク解説書を作成しました。
本医薬品リスク解説書では、注意を要する副作用とその対策について解説しています。

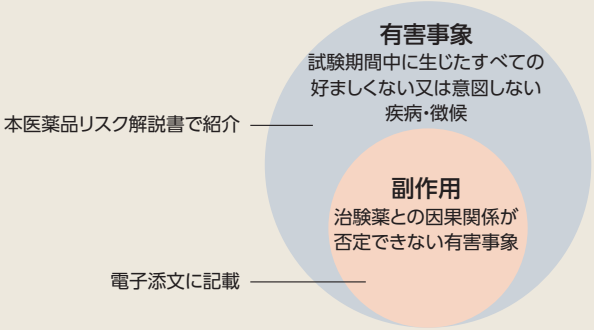
サイラムザの適正使用情報は、下記ウェブサイトでもご確認いただけます。本冊子内容のほか、安全性情報も随時掲載いたします。

医療関係者向け製品情報提供ポータルサイト：www.lillymedical.jp

<参考>本医薬品リスク解説書で紹介する「有害事象」について

本剤の電子添文では「副作用」の集計結果を記載していますが、本医薬品リスク解説書では「有害事象」の集計結果を紹介しています。

「有害事象」は試験期間中に生じたすべての好ましくない又は意図しない疾病・徴候を意味し、かぜや外傷等も含みます。有害事象のうち治験薬との因果関係が否定できないものが「副作用」と定義されます。



適正使用のお願い

略語集

RAM　：サイラムザ［一般名：ラムシルマブ（遺伝子組換え）］
PAC　：パクリタキセル
FOLFIRI　：イリノテカン、ホリナート / レボホリナート及び 5-フルオロウラシル（5-FU）による併用療法
DTX　：ドセタキセル
ERL　：エルロチニブ塩酸塩（以降エルロチニブ）
GEF　：ゲフィチニブ
VEGF　：血管内皮増殖因子（Vascular Endothelial Growth Factor）
VEGFR-2：血管内皮増殖因子受容体 2（Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2）
EGFR　：上皮増殖因子受容体（Epidermal Growth Factor Receptor）

臨床試験名

RAINBOW 試験：第Ⅲ相無作為化比較試験（国際共同試験）
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（日本人症例を含む）を対象とした、サイラムザ＋パクリタキセルとプラセボ＋パクリタキセルとを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験

REGARD 試験：外国第Ⅲ相無作為化比較試験
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、best supportive care（BSC）との併用においてサイラムザとプラセボとを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験

RAISE 試験：第Ⅲ相無作為化比較試験（国際共同試験）
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（日本人症例を含む）を対象とした、サイラムザ＋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）とプラセボ＋FOLFIRI とを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験

JVCG 試験：国内第Ⅱ相無作為化比較試験
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、サイラムザ＋ドセタキセルとプラセボ＋ドセタキセルとを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅱ相試験

REVEL 試験：外国第Ⅲ相無作為化比較試験
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、サイラムザ＋ドセタキセルとプラセボ＋ドセタキセルとを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験

RELAY 試験：第Ⅰb/ Ⅲ相無作為化比較試験（国際共同試験）
パート B：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（日本人症例を含む）を対象とした、サイラムザ＋エルロチニブとプラセボ＋エルロチニブとを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験
パート C：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（日本人症例を含む）を対象とした、サイラムザ＋ゲフィチニブの多施設共同非盲検単群試験

REACH-2 試験：第Ⅲ相無作為化比較試験（国際共同試験）
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 400ng/mL 以上の患者を対象に、二次治療として best supportive care（BSC）の併用下で、サイラムザとプラセボを比較する多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験

目次

1. ご使用にあたって ―― **2**
■投与前の注意事項 ―― 2
■治療中の注意事項 ―― 2

2. 注意を要する副作用とその対策 ―― **3**
【動脈血栓塞栓症】 ―― 4
【静脈血栓塞栓症】 ―― 7
【Infusion reaction】 ―― 10
【消化管穿孔】 ―― 15
【出血】 ―― 18
【好中球減少症／発熱性好中球減少症／白血球減少症】 ―― 23
【うっ血性心不全】 ―― 27
【創傷治癒障害】 ―― 30
【瘻孔】 ―― 32
【可逆性後白質脳症症候群】 ―― 34
【蛋白尿／ネフローゼ症候群】 ―― 36
【間質性肺疾患】 ―― 40
【肝障害／肝不全】 ―― 43
【感染症】 ―― 46
【血栓性微小血管症】 ―― 49
【動脈解離】 ―― 51
【高血圧】 ―― 53

3. 投与スケジュール例 ―― **56**

4. 臨床試験における選択基準・除外基準・投与基準 ―― **60**

5. Q&A ―― **75**

1. ご使用にあたって

投与前の注意事項

・サイラムザ投与時にあらわれる infusion reaction を軽減させるため、臨床試験では、サイラムザ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）の前投与が推奨されていました。
RELAY 試験及び REACH-2 試験においては、サイラムザ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）の前投与が必要とされていました。

・サイラムザ投与中は患者の状態を十分に観察してください。他の薬剤とサイラムザを併用する臨床試験及び REACH-2 試験では、サイラムザによる infusion reaction を確認するため 1 時間の観察期間を設定しており、最初の 2 サイクルは必須、infusion reaction の発現がなければサイクル 3 以降は省略可とされていました。

治療中の注意事項

●定期的な検査の実施

■血圧	高血圧があらわれることがあるので、サイラムザ**投与開始前及び投与期間中**は定期的に血圧を測定してください。	53 ページ参照
■尿検査（尿蛋白）	蛋白尿／ネフローゼ症候群があらわれることがあるので、サイラムザ**投与期間中**は尿蛋白を定期的に検査してください。	36 ページ参照
■血液学的検査	好中球減少症、白血球減少症及び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ってください。	23 ページ参照

2. 注意を要する副作用とその対策

重大な安全性の問題を未然に防ぎ、また適正使用を推進するため、本項では以下の注意を要する副作用とその対策について解説しています。

動脈血栓塞栓症……4ページ
静脈血栓塞栓症……7ページ
Infusion reaction ……10ページ
消化管穿孔……15ページ
出血……18ページ
好中球減少症／発熱性好中球減少症／白血球減少症……23ページ
うっ血性心不全……27ページ
創傷治癒障害……30ページ
瘻孔……32ページ
可逆性後白質脳症症候群……34ページ
蛋白尿／ネフローゼ症候群……36ページ
間質性肺疾患……40ページ
肝障害／肝不全……43ページ
感染症……46ページ
血栓性微小血管症……49ページ
動脈解離……51ページ
高血圧……53ページ

本項における有害事象及び副作用の重症度評価は、有害事象共通用語規準（ver.4.0）のグレード分類に準じています。

2. 注意を要する副作用とその対策

動脈血栓塞栓症

●血栓塞栓症又はその既往歴のある患者へのサイラムザ投与は、心筋梗塞、脳血管障害等があらわれるおそれがあるため注意が必要です。
●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ます。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、適切な処置を行ってください。重度の動脈血栓塞栓症があらわれた患者には、サイラムザを再投与しないでください。

有害事象の発現状況[注)]

●治癒切除不能な進行・再発の胃癌

■ RAINBOW（パクリタキセル併用投与）試験

全体集団

MedDRA/J version 16.0	サイラムザ群（RAM + PAC）（N=327）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ PAC）（N=329）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
動脈血栓塞栓症	6（1.8）	1（0.3）	2（0.6）	0	5（1.5）	2（0.6）	0	1（0.3）*

＊心筋梗塞 1 例

日本人集団

MedDRA/J version 16.0	サイラムザ群（RAM + PAC）（N=68）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ PAC）（N=71）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
動脈血栓塞栓症	1（1.5）	0	0	0	0	0	0	0

■ REGARD（単独投与）試験

MedDRA/J version 15.0	サイラムザ群（RAM 単剤）（N=236）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ）（N=115）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
動脈血栓塞栓症	4（1.7）	0	1（0.4）	2（0.8）*	0	0	0	0

＊心筋梗塞 1 例、心停止 1 例

●治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

■ RAISE（FOLFIRI 併用投与）試験

全体集団

MedDRA/J version 17.0	サイラムザ群（RAM + FOLFIRI）（N=529）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ FOLFIRI）（N=528）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
動脈血栓塞栓症	8（1.5）	2（0.4）	1（0.2）	1（0.2）*	13（2.5）	0	1（0.2）	5（0.9）**

＊脳虚血 1 例　＊＊脳血管発作 1 例、心筋梗塞 2 例、心停止 1 例、心肺停止 1 例

日本人集団

MedDRA/J version 17.0	サイラムザ群（RAM + FOLFIRI）（N=74）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ FOLFIRI）（N=62）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
動脈血栓塞栓症	0	0	0	0	1（1.6）	0	0	0

●切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

■ JVCG（ドセタキセル併用投与）試験

MedDRA/J version 17.1	サイラムザ群（RAM + DTX）（N=94）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ DTX）（N=98）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
動脈血栓塞栓症	0	0	0	0	1（1.0）	1（1.0）	0	0

■ REVEL（ドセタキセル併用投与）試験

MedDRA/J version 16.1	サイラムザ群（RAM + DTX）（N=627）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ DTX）（N=618）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
動脈血栓塞栓症	10（1.6）	2（0.3）	0	4（0.6）*	13（2.1）	2（0.3）	3（0.5）	3（0.5）**

＊心肺停止 2 例、心停止 2 例　＊＊虚血性脳卒中 1 例、心肺停止 1 例、心停止 1 例

■ RELAY（パート B：エルロチニブ併用投与）試験

全体集団

MedDRA/J version 21.1	サイラムザ群（RAM + ERL）（N=221）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ ERL）（N=225）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
動脈血栓塞栓症	2（0.9）	1（0.5）	0	0	0	0	0	0

日本人集団

MedDRA/J version 21.1	サイラムザ群（RAM + ERL）（N=105）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ ERL）（N=105）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
動脈血栓塞栓症	0	0	0	0	0	0	0	0

■ RELAY（パート C：ゲフィチニブ併用投与）試験

全体集団

MedDRA/J version 22.0	サイラムザ群（RAM + GEF）（N=82）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
動脈血栓塞栓症	3（3.7）	3（3.7）	0	0

2. 注意を要する副作用とその対策

●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

■ REACH-2 試験

全体集団

MedDRA/J version 20.1	サイラムザ群（RAM + BSC）（N=197）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ BSC）（N=95）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
動脈血栓塞栓症	5（2.5）	0	1（0.5）	2（1.0）*	1（1.1）	0	0	1（1.1）**

＊心筋梗塞 1 例、脾臓梗塞 1 例　　＊＊心筋梗塞 1 例

日本人集団

MedDRA/J version 20.1	サイラムザ群（RAM + BSC）（N=41）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ BSC）（N=18）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
動脈血栓塞栓症	1（2.4）	0	0	0	0	0	0	0

注）同一症例中、同一カテゴリーの有害事象が複数発現した場合は 1 例として集計

対処方法

異常が認められた場合には、サイラムザの投与を中止し、適切な処置を行ってください。また、患者の状態を十分に考慮し、適宜専門医にご相談ください。
重度の動脈血栓塞栓症があらわれた患者には、サイラムザを再投与しないでください。

静脈血栓塞栓症

●血栓塞栓症又はその既往歴のある患者へのサイラムザ投与は、肺塞栓症等があらわれるおそれがあるため注意が必要です。
●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ます。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、適切な処置を行ってください。

有害事象の発現状況[注)]

●治癒切除不能な進行・再発の胃癌

■ RAINBOW（パクリタキセル併用投与）試験

全体集団

MedDRA/J version 16.0	サイラムザ群（RAM + PAC）（N=327）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ PAC）（N=329）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
静脈血栓塞栓症	13（4.0）	7（2.1）	0	1（0.3）*	18（5.5）	8（2.4）	1（0.3）	2（0.6）**

＊肺塞栓症 1 例　＊＊肺塞栓症 2 例

日本人集団

MedDRA/J version 16.0	サイラムザ群（RAM + PAC）（N=68）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ PAC）（N=71）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
静脈血栓塞栓症	4（5.9）	2（2.9）	0	0	3（4.2）	1（1.4）	0	1（1.4）*

＊肺塞栓症 1 例

■ REGARD（単独投与）試験

MedDRA/J version 15.0	サイラムザ群（RAM 単剤）（N=236）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ）（N=115）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
静脈血栓塞栓症	9（3.8）	3（1.3）	0	0	8（7.0）	3（2.6）	0	2（1.7）*

＊肺塞栓症 2 例

●治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

■ RAISE（FOLFIRI 併用投与）試験

全体集団

MedDRA/J version 17.0	サイラムザ群（RAM + FOLFIRI）（N=529）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ FOLFIRI）（N=528）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
静脈血栓塞栓症	44（8.3）	18（3.4）	4（0.8）	0	34（6.4）	11（2.1）	0	0

日本人集団

MedDRA/J version 17.0	サイラムザ群（RAM + FOLFIRI）（N=74）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ FOLFIRI）（N=62）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
静脈血栓塞栓症	5（6.8）	0	0	0	1（1.6）	0	0	0

2. 注意を要する副作用とその対策

●切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

■ JVCG（ドセタキセル併用投与）試験

MedDRA/J version 17.1	サイラムザ群（RAM + DTX）（N=94）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ DTX）（N=98）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
静脈血栓塞栓症	1（1.1）	0	0	0	2（2.0）	1（1.0）	0	0

■ REVEL（ドセタキセル併用投与）試験

MedDRA/J version 16.1	サイラムザ群（RAM + DTX）（N=627）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ DTX）（N=618）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
静脈血栓塞栓症	16（2.6）	7（1.1）	2（0.3）	2（0.3）*	36（5.8）	16（2.6）	2（0.3）	0

＊肺塞栓症 2 例

■ RELAY（パート B：エルロチニブ併用投与）試験

全体集団

MedDRA/J version 21.1	サイラムザ群（RAM + ERL）（N=221）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ ERL）（N=225）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
静脈血栓塞栓症	7（3.2）	3（1.4）	0	0	9（4.0）	5（2.2）	0	0

日本人集団

MedDRA/J version 21.1	サイラムザ群（RAM + ERL）（N=105）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ ERL）（N=105）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
静脈血栓塞栓症	3（2.9）	1（1.0）	0	0	2（1.9）	1（1.0）	0	0

■ RELAY（パート C：ゲフィチニブ併用投与）試験

全体集団

MedDRA/J version 22.0	サイラムザ群（RAM + GEF）（N=82）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
静脈血栓塞栓症	1（1.2）	0	0	0

●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

■ REACH-2 試験

全体集団

MedDRA/J version 20.1	サイラムザ群（RAM + BSC）（N=197）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ BSC）（N=95）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
静脈血栓塞栓症	2（1.0）	0	0	0	2（2.1）	1（1.1）	0	0

日本人集団

MedDRA/J version 20.1	サイラムザ群（RAM + BSC）（N=41）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ BSC）（N=18）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
静脈血栓塞栓症	1（2.4）	0	0	0	0	0	0	0

注）同一症例中、同一カテゴリーの有害事象が複数発現した場合は 1 例として集計

対処方法

異常が認められた場合には、サイラムザの投与を中止し、適切な処置を行ってください。
急性期の肺血栓塞栓症及び深部静脈血栓症が発現した場合には、「肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン」（日本循環器学会）等を参考に、早期に未分画ヘパリン*の投与を開始するなど適切な処置を行ってください。

＊なお、「肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン（2017 年改訂版）」において、出血性潰瘍、脳出血急性期、出血傾向、悪性腫瘍、動静脈奇形、重症かつコントロール不能の高血圧、慢性腎不全、慢性肝不全、出産直後、大手術・外傷・深部生検後の 2 週間以内等に対して未分画ヘパリンは原則禁忌とされています。

2. 注意を要する副作用とその対策

Infusion reaction

●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ます。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サイラムザの投与を開始してください。また、投与中は、患者の状態を観察し、過敏症状が認められた場合には、適切な処置を行ってください。
● Infusion reaction は、2 回目以降のサイラムザ投与時にもあらわれることがあります。
●サイラムザ投与時にあらわれる infusion reaction を軽減させるため、サイラムザの投与前に抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）の前投与を考慮してください。
●グレード 3 又は 4 の infusion reaction があらわれた場合には、サイラムザの投与を直ちに中止し、再投与しないでください。グレード 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してください。

有害事象の発現状況[注)]

●治癒切除不能な進行・再発の胃癌

■ RAINBOW（パクリタキセル併用投与）試験

全体集団

MedDRA/J version 16.0	サイラムザ群（RAM + PAC）（N=327）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ PAC）（N=329）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
Infusion reaction	19（5.8）	2（0.6）	0	0	12（3.6）	0	0	0

日本人集団

MedDRA/J version 16.0	サイラムザ群（RAM + PAC）（N=68）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ PAC）（N=71）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
Infusion reaction	2（2.9）	0	0	0	3（4.2）	0	0	0

■ REGARD（単独投与）試験

MedDRA/J version 15.0	サイラムザ群（RAM 単剤）（N=236）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ）（N=115）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
Infusion reaction	1（0.4）	0	0	0	2（1.7）	0	0	0

●治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

■ RAISE（FOLFIRI 併用投与）試験

全体集団

MedDRA/J version 17.0	サイラムザ群（RAM + FOLFIRI）（N=529）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ FOLFIRI）（N=528）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
Infusion reaction	31（5.9）	4（0.8）	0	0	16（3.0）	2（0.4）	0	0

日本人集団

MedDRA/J version 17.0	サイラムザ群（RAM + FOLFIRI）（N=74）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ FOLFIRI）（N=62）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
Infusion reaction	7（9.5）	0	0	0	6（9.7）	0	0	0

●切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

■ JVCG（ドセタキセル併用投与）試験

MedDRA/J version 17.1	サイラムザ群（RAM + DTX）（N=94）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ DTX）（N=98）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
Infusion reaction	4（4.3）	0	0	0	7（7.1）	0	0	0

■ REVEL（ドセタキセル併用投与）試験

MedDRA/J version 16.1	サイラムザ群（RAM + DTX）（N=627）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ DTX）（N=618）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
Infusion reaction	23（3.7）	2（0.3）	3（0.5）	0	28（4.5）	2（0.3）	2（0.3）	0

■ RELAY（パート B：エルロチニブ併用投与）試験

全体集団

MedDRA/J version 21.1	サイラムザ群（RAM + ERL）（N=221）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ ERL）（N=225）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
Infusion reaction	6（2.7）	0	0	0	4（1.8）	0	0	0

日本人集団

MedDRA/J version 21.1	サイラムザ群（RAM + ERL）（N=105）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ ERL）（N=105）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
Infusion reaction	1（1.0）	0	0	0	2（1.9）	0	0	0

■ RELAY（パート C：ゲフィチニブ併用投与）試験

全体集団

MedDRA/J version 22.0	サイラムザ群（RAM + GEF）（N=82）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
Infusion reaction	1（1.2）	0	0	0

2. 注意を要する副作用とその対策

●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

■ REACH-2 試験

全体集団

治験薬の投与日に発現した infusion reaction

MedDRA/J version 20.1	サイラムザ群（RAM + BSC）（N=197）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ BSC）（N=95）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
Infusion reaction	17（8.6）	0	0	0	3（3.2）	0	0	0

治験薬の投与の翌日以降に発現した infusion reaction

MedDRA/J version 20.1	サイラムザ群（RAM + BSC）（N=197）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ BSC）（N=95）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
Infusion reaction	19（9.6）	1（0.5）	0	0	9（9.5）	0	0	0

日本人集団

治験薬の投与日に発現した infusion reaction

MedDRA/J version 20.1	サイラムザ群（RAM + BSC）（N=41）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ BSC）（N=18）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
Infusion reaction	5（12.2）	0	0	0	0	0	0	0

治験薬の投与の翌日以降に発現した infusion reaction

MedDRA/J version 20.1	サイラムザ群（RAM + BSC）（N=41）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ BSC）（N=18）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
Infusion reaction	9（22.0）	1（2.4）	0	0	3（16.7）	0	0	0

注）同一症例中、同一カテゴリーの有害事象が複数発現した場合は 1 例として集計

<参考>サイラムザの投与速度と即時型 Infusion reaction 発現割合の関連性について

サイラムザの投与速度と即時型 Infusion reaction 発現割合の関連性を検討した結果、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 発現割合とサイラムザの投与速度に関連がないことが示されています。

なお、即時型 Infusion reaction は、サイラムザ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ました。

対処方法

●前投与

・サイラムザ投与時にあらわれる infusion reaction を軽減させるため、サイラムザの投与前に抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）の前投与を考慮してください。
・グレード 1 又は 2 の infusion reaction があらわれた場合には、次回投与から必ず前投与してください。

グレード	Infusion reaction 発現回数	次回投与以降の前投与
1 又は 2	1 回	抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）
	2 回目以降 (その後も infusion reaction があらわれる場合)	抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等） 解熱鎮痛剤（アセトアミノフェン等） 副腎皮質ホルモン剤（デキサメタゾン等）

＜参考＞臨床試験における前投与について

・サイラムザ投与にあたっての前投与については、「1. ご使用にあたって」の「投与前の注意事項」（2 ページ）参照。
・サイラムザに対してグレード 1 又は 2 の infusion reaction が発現した場合、次回投与以降、下記のように前投与を必ず行いました。

グレード	Infusion reaction 発現回数	次回投与以降の前投与		
		RAINBOW 試験　REGARD 試験 RAISE 試験　JVCG 試験　REVEL 試験	RELAY 試験	REACH-2 試験
1 又は 2	1 回	ジフェンヒドラミン塩酸塩 50mg 又は相当する薬剤を投与し、追加の前投与は治験担当医師の判断で実施	デキサメタゾン（又は同等薬）及びアセトアミノフェンによる前投与を実施（RELAY 試験：パート B：エルロチニブ併用投与、パート C：ゲフィチニブ併用投与）	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）、デキサメタゾン（又は相当する薬剤）、アセトアミノフェンによる前投与を実施（REACH-2 試験：単独投与）
	2 回目以降	ジフェンヒドラミン塩酸塩 50mg 又は相当する薬剤、アセトアミノフェン 650mg、デキサメタゾン 8 ～ 20mg（RAINBOW 試験：パクリタキセル併用投与）、8 ～ 10mg（REGARD 試験：単独投与、RAISE 試験：FOLFIRI 併用投与、JVCG 試験：ドセタキセル併用投与、REVEL 試験：ドセタキセル併用投与）又は相当する薬剤による前投与を実施		

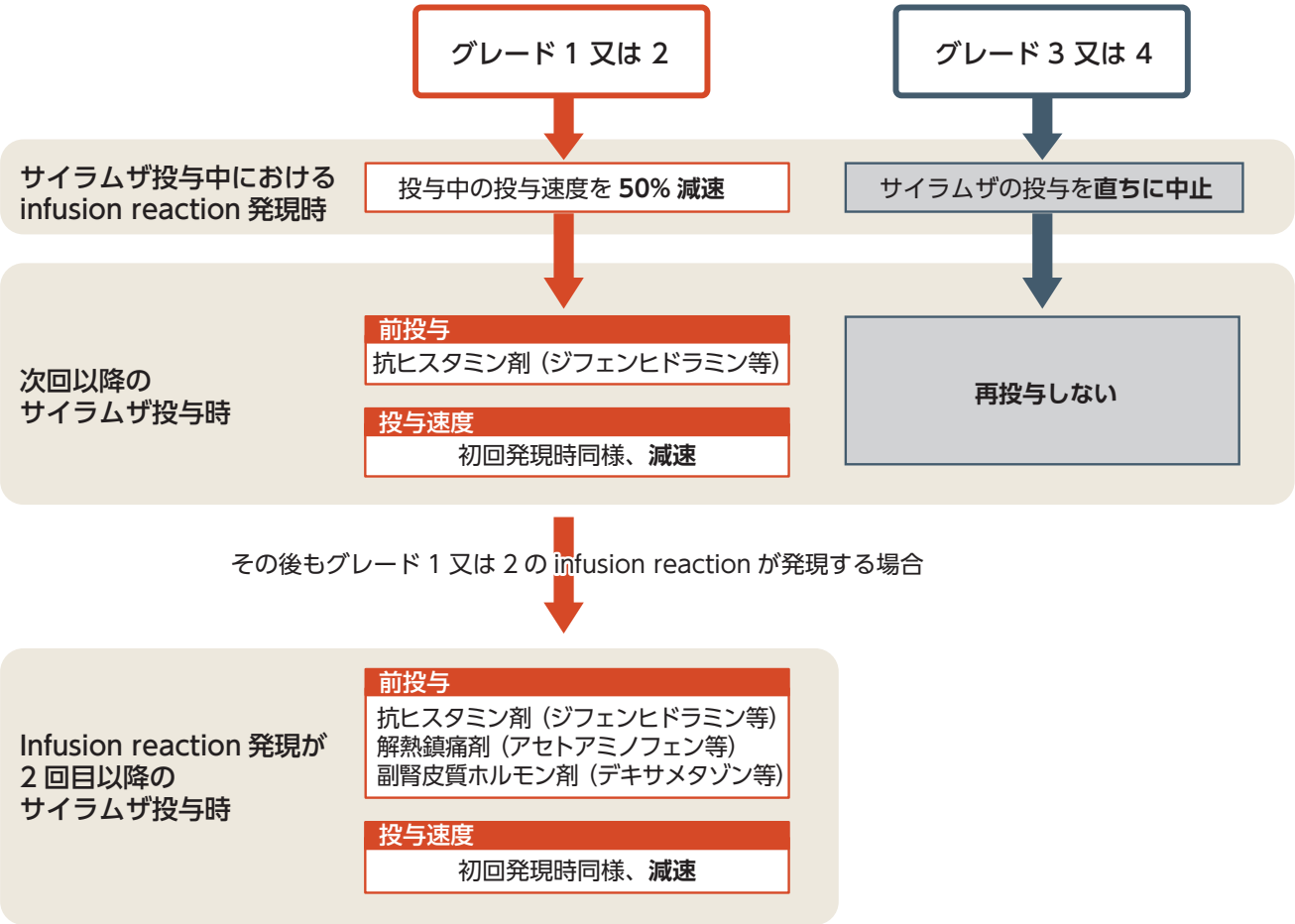
2. 注意を要する副作用とその対策

（【対処方法】つづき）

● Infusion reaction 発現時の対処方法

サイラムザ投与により infusion reaction があらわれた場合には、副作用の症状、程度に応じて以下のように対処してください。

〔Infusion reaction 発現時のサイラムザの対処方法〕



〔参考〕有害事象共通用語規準（ver.4.0）グレード分類：Infusion related reaction（注入に伴う反応）

グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	グレード 5
軽度で一過性の反応；点滴の中断を要さない；治療を要さない	治療または点滴の中断が必要．ただし症状に対する治療（例：抗ヒスタミン薬，NSAIDs，麻薬性薬剤，静脈内輸液）には速やかに反応する；≦ 24 時間の予防的投薬を要する	遷延（例：症状に対する治療又は短時間の点滴中止に対して速やかに反応しない）；一度改善しても再発する；続発症により入院を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡

消化管穿孔

●消化管など腹腔内の炎症を合併している患者へのサイラムザ投与は、消化管穿孔があらわれるおそれがあるため注意が必要です。
●消化管穿孔があらわれ、死亡に至る例が報告されています。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、適切な処置を行ってください。消化管穿孔があらわれた患者には、サイラムザを再投与しないでください。

有害事象の発現状況[注)]

●治癒切除不能な進行・再発の胃癌

■ RAINBOW（パクリタキセル併用投与）試験

全体集団

MedDRA/J version 16.0	サイラムザ群（RAM + PAC）（N=327）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ PAC）（N=329）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
消化管穿孔	4（1.2）	1（0.3）	2（0.6）	1（0.3）*	1（0.3）	0	0	0

＊消化管穿孔 1 例

日本人集団

MedDRA/J version 16.0	サイラムザ群（RAM + PAC）（N=68）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ PAC）（N=71）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
消化管穿孔	1（1.5）	1（1.5）	0	0	0	0	0	0

■ REGARD（単独投与）試験

MedDRA/J version 15.0	サイラムザ群（RAM 単剤）（N=236）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ）（N=115）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
消化管穿孔	2（0.8）	0	0	2（0.8）*	1（0.9）	0	0	1（0.9）**

＊腸管穿孔 1 例、大腸穿孔 1 例　＊＊大腸穿孔 1 例

●治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

■ RAISE（FOLFIRI 併用投与）試験

全体集団

MedDRA/J version 17.0	サイラムザ群（RAM + FOLFIRI）（N=529）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ FOLFIRI）（N=528）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
消化管穿孔	9（1.7）	2（0.4）	3（0.6）	4（0.8）*	3（0.6）	2（0.4）	1（0.2）	0

＊腸管穿孔 2 例、小腸穿孔 1 例、大腸穿孔 1 例

日本人集団

MedDRA/J version 17.0	サイラムザ群（RAM + FOLFIRI）（N=74）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ FOLFIRI）（N=62）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
消化管穿孔	1（1.4）	0	1（1.4）	0	0	0	0	0

2. 注意を要する副作用とその対策

●切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

■ JVCG（ドセタキセル併用投与）試験

MedDRA/J version 17.1	サイラムザ群（RAM + DTX）（N=94）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ DTX）（N=98）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
消化管穿孔	1（1.1）	0	0	0	0	0	0	0

■ REVEL（ドセタキセル併用投与）試験

MedDRA/J version 16.1	サイラムザ群（RAM + DTX）（N=627）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ DTX）（N=618）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
消化管穿孔	6（1.0）	4（0.6）	1（0.2）	0	2（0.3）	0	2（0.3）	0

■ RELAY（パート B：エルロチニブ併用投与）試験

全体集団

MedDRA/J version 21.1	サイラムザ群（RAM + ERL）（N=221）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ ERL）（N=225）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
消化管穿孔	1（0.5）	0	0	0	0	0	0	0

日本人集団

MedDRA/J version 21.1	サイラムザ群（RAM + ERL）（N=105）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ ERL）（N=105）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
消化管穿孔	0	0	0	0	0	0	0	0

■ RELAY（パート C：ゲフィチニブ併用投与）試験

全体集団

消化管穿孔関連事象は認められませんでした。

●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

■ REACH-2 試験

全体集団

MedDRA/J version 20.1	サイラムザ群（RAM + BSC）（N=197）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ BSC）（N=95）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
消化管穿孔	2（1.0）	2（1.0）	0	0	2（2.1）	2（2.1）	0	0

日本人集団

MedDRA/J version 20.1	サイラムザ群（RAM + BSC）（N=41）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ BSC）（N=18）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
消化管穿孔	0	0	0	0	0	0	0	0

注）同一症例中、同一カテゴリーの有害事象が複数発現した場合は 1 例として集計

対処方法

消化管穿孔が認められた場合には、サイラムザの投与を中止し、適切な処置を行ってください。
消化管穿孔があらわれた患者には、サイラムザを再投与しないでください。

2. 注意を要する副作用とその対策

出血

●出血素因や凝固系異常のある患者又は抗凝固剤を投与している患者へのサイラムザ投与は、出血があらわれるおそれがあるため注意が必要です。
●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又は喀血の既往歴のある患者へのサイラムザ投与は、肺出血があらわれるおそれがあるため注意が必要です。
●重度の消化管出血や肺出血があらわれ、死亡に至る例が報告されています。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、適切な処置を行ってください。重度の出血があらわれた患者には、サイラムザを再投与しないでください。

有害事象の発現状況[注)]

●治癒切除不能な進行・再発の胃癌

■ RAINBOW（パクリタキセル併用投与）試験

出血関連事象の発現割合は、サイラムザ群 327 例中 137 例 (41.9%) [日本人集団：68 例中 46 例 (67.6%)]、プラセボ群 329 例中 59 例 (17.9%) [日本人集団：71 例中 19 例 (26.8%)] でした。重度 (グレード 3 以上) の出血関連事象の発現割合は、サイラムザ群で 14 例（4.3%）、プラセボ群 8 例（2.4%）でした。
サイラムザ群で発現した出血関連事象の多くは、グレード 1 又は 2 の鼻出血であり、100 例（30.6%）に認められました。また、重度（グレード 3 以上）の出血関連事象の多くは消化管出血関連事象でした。

消化管出血関連事象

全体集団

MedDRA/J version 16.0	サイラムザ群（RAM + PAC）(N=327) 発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ PAC）(N=329) 発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
消化管出血	33（10.1）	10（3.1）	1（0.3）	1（0.3）*	20（6.1）	3（0.9）	1（0.3）	1（0.3）*

＊胃腸出血 1 例

日本人集団

MedDRA/J version 16.0	サイラムザ群（RAM + PAC）(N=68) 発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ PAC）(N=71) 発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
消化管出血	8（11.8）	2（2.9）	0	0	4（5.6）	1（1.4）	0	0

■ REGARD（単独投与）試験

出血関連事象の発現割合は、サイラムザ群 236 例中 30 例（12.7%）、プラセボ群 115 例中 13 例（11.3%）でした。重度（グレード 3 以上）の出血関連事象の発現割合は、サイラムザ群で 8 例（3.4%）、プラセボ群 3 例（2.6%）でした。

消化管出血関連事象

MedDRA/J version 15.0	サイラムザ群（RAM 単剤）(N=236) 発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ）(N=115) 発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
消化管出血	15（6.4）	4（1.7）	1（0.4）	2（0.8）*	7（6.1）	1（0.9）	1（0.9）	1（0.9）**

＊胃出血 1 例、胃腸出血 1 例　＊＊胃腸出血 1 例

●治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

■ RAISE（FOLFIRI 併用投与）試験

出血関連事象の発現割合は、サイラムザ群 529 例中 232 例 (43.9%) [日本人集団：74 例中 43 例 (58.1%)]、プラセボ群 528 例中 120 例 (22.7%) [日本人集団：62 例中 19 例 (30.6%)] でした。重度 (グレード 3 以上) の出血関連事象の発現割合は、サイラムザ群で 13 例（2.5%）、プラセボ群 9 例（1.7%）でした。
サイラムザ群で発現した出血関連事象の多くは、グレード 1 又は 2 の鼻出血であり、177 例（33.5%）に認められました。

消化管出血関連事象

全体集団

MedDRA/J version 17.0	サイラムザ群（RAM + FOLFIRI）（N=529）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ FOLFIRI）（N=528）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
消化管出血	65（12.3）	6（1.1）	1（0.2）	3（0.6）*	36（6.8）	3（0.6）	2（0.4）	1（0.2）**

＊吐血 1 例、大腸出血 1 例、胃出血 1 例　＊＊大腸出血 1 例

日本人集団

MedDRA/J version 17.0	サイラムザ群（RAM + FOLFIRI）（N=74）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ FOLFIRI）（N=62）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
消化管出血	9（12.2）	1（1.4）	0	0	1（1.6）	0	0	0

2. 注意を要する副作用とその対策

●切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

■ JVCG（ドセタキセル併用投与）試験

出血関連事象の発現割合は、サイラムザ群 94 例中 48 例（51.1%）、プラセボ群 98 例中 30 例（30.6%）でした。重度（グレード 3 以上）の出血関連事象の発現割合は、サイラムザ群の 2 例（2.1%、肺出血及び出血性胃潰瘍、いずれもグレード 3）のみでした。
最もよくみられた出血関連事象は鼻出血であり、その発現割合は、サイラムザ群で 45 例（47.9%）、プラセボ群で 18 例（18.4%）でした。

肺出血関連事象

MedDRA/J version 17.1	サイラムザ群（RAM + DTX）（N=94）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ DTX）（N=98）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
肺出血	9（9.6）	1（1.1）	0	0	6（6.1）	0	0	0

消化管出血関連事象

MedDRA/J version 17.1	サイラムザ群（RAM + DTX）（N=94）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ DTX）（N=98）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
消化管出血	6（6.4）	1（1.1）	0	0	2（2.0）	0	0	0

■ REVEL（ドセタキセル併用投与）試験

出血関連事象の発現割合は、サイラムザ群 627 例中 181 例（28.9%）、プラセボ群 618 例中 94 例（15.2%）でした。重度（グレード 3 以上）の出血関連事象の発現割合は、サイラムザ群で 15 例（2.4%）、プラセボ群 14 例（2.3%）でした。

肺出血関連事象

MedDRA/J version 16.1	サイラムザ群（RAM + DTX）（N=627）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ DTX）（N=618）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
肺出血	49（7.8）	2（0.3）	0	6（1.0）*	46（7.4）	2（0.3）	0	6（1.0）**

＊肺出血 4 例、喀血 2 例　＊＊肺出血 3 例、喀血 2 例、気道出血 1 例

消化管出血関連事象

MedDRA/J version 16.1	サイラムザ群（RAM + DTX）（N=627）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ DTX）（N=618）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
消化管出血	17（2.7）	2（0.3）	0	2（0.3）*	10（1.6）	1（0.2）	0	1（0.2）**

＊食道出血 1 例、胃腸出血 1 例　＊＊上部消化管出血 1 例

■ **RELAY（パート B：エルロチニブ併用投与）試験**

出血関連事象の発現割合は、サイラムザ群 221 例中 121 例（54.8%）［日本人集団：105 例中 66 例（62.9%）］、プラセボ群 225 例中 59 例（26.2%）［日本人集団：105 例中 41 例（39.0%）］でした。重度（グレード 3 以上）の出血関連事象の発現割合は、サイラムザ群で 4 例（1.8%）［日本人集団：1 例（1.0%）］、プラセボ群で 4 例（1.8%）［日本人集団：2 例（1.9%）］でした。
多く認められた出血関連事象はグレード 1 又は 2 の鼻出血であり、その発現割合は、サイラムザ群で 74 例（33.5%）［日本人集団：47 例（44.8%）］、プラセボ群で 27 例（12.0%）［日本人集団：19 例（18.1%）］でした。

肺出血関連事象

全体集団

MedDRA/J version 21.1	サイラムザ群（RAM + ERL）（N=221）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ ERL）（N=225）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
肺出血	15（6.8）	0	0	1（0.5）*	4（1.8）	1（0.4）	0	0

＊血胸 1 例

日本人集団

MedDRA/J version 21.1	サイラムザ群（RAM + ERL）（N=105）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ ERL）（N=105）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
肺出血	2（1.9）	0	0	0	1（1.0）	0	0	0

消化管出血関連事象

全体集団

MedDRA/J version 21.1	サイラムザ群（RAM + ERL）（N=221）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ ERL）（N=225）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
消化管出血	23（10.4）	2（0.9）	1（0.5）	0	6（2.7）	1（0.4）	0	0

日本人集団

MedDRA/J version 21.1	サイラムザ群（RAM + ERL）（N=105）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ ERL）（N=105）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
消化管出血	12（11.4）	0	1（1.0）	0	4（3.8）	0	0	0

■ **RELAY（パート C：ゲフィチニブ併用投与）試験**

出血関連事象の発現割合は、82 例中 42 例（51.2%）でした。重度（グレード 3 以上）の出血関連事象の発現割合は、1 例（1.2% 、グレード 3 の硬膜下血腫 1 例）のみでした。
多く認められた出血関連事象は鼻出血であり、その発現割合は、24 例（29.3%）でした。

肺出血関連事象

全体集団

MedDRA/J version 22.0	サイラムザ群（RAM + GEF）（N=82）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
肺出血	2（2.4）	0	0	0

消化管出血関連事象

全体集団

MedDRA/J version 22.0	サイラムザ群（RAM + GEF）（N=82）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
消化管出血	7（8.5）	0	0	0

2. 注意を要する副作用とその対策

●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

■ REACH-2 試験

出血関連事象の発現割合は、サイラムザ群 197 例中 48 例（24.4%）［日本人集団：41 例中 14 例（34.1%）］、プラセボ群 95 例中 12 例（12.6%）［日本人集団：18 例中 4 例（22.2%）］でした。重度（グレード 3 以上）の出血関連事象の発現割合は、サイラムザ群で 10 例（5.1%）、プラセボ群 3 例（3.2%）でした。
サイラムザ群で発現した出血関連事象の多くは、グレード 1 又は 2 の鼻出血であり、27 例（13.7%）に認められました。

消化管出血関連事象

全体集団

MedDRA/J version 20.1	サイラムザ群（RAM + BSC）（N=197）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ BSC）（N=95）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
消化管出血	12（6.1）	7（3.6）	0	0	5（5.3）	2（2.1）	0	0

日本人集団

MedDRA/J version 20.1	サイラムザ群（RAM + BSC）（N=41）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ BSC）（N=18）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
消化管出血	4（9.8）	2（4.9）	0	0	2（11.1）	1（5.6）	0	0

注）同一症例中、同一カテゴリーの有害事象が複数発現した場合は 1 例として集計

対処方法

重度（グレード 3 又は 4）の出血が認められた場合には、サイラムザの投与を中止し、適切な処置を行ってください。
重度（グレード 3 又は 4）の出血があらわれた患者には、サイラムザを再投与しないでください。

好中球減少症／発熱性好中球減少症／白血球減少症

●好中球減少症、発熱性好中球減少症、白血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い、異常が認められた場合には、適切な処置を行ってください。
●非小細胞肺癌患者にサイラムザ及びドセタキセルを投与する際には、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してください。

有害事象の発現状況[注)]

●治癒切除不能な進行・再発の胃癌

■ RAINBOW（パクリタキセル併用投与）試験

全体集団

MedDRA/J version 16.0	サイラムザ群（RAM + PAC）（N=327）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ PAC）（N=329）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
好中球減少症	178（54.4）	71（21.7）	62（19.0）	0	102（31.0）	51（15.5）	11（3.3）	0
発熱性好中球減少症	10（3.1）	8（2.4）	2（0.6）	0	8（2.4）	4（1.2）	3（0.9）	1（0.3）*
白血球減少症	111（33.9）	52（15.9）	5（1.5）	0	69（21.0）	19（5.8）	3（0.9）	0

＊発熱性好中球減少症 1 例

日本人集団

MedDRA/J version 16.0	サイラムザ群（RAM + PAC）（N=68）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ PAC）（N=71）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
好中球減少症	58（85.3）	18（26.5）	27（39.7）	0	37（52.1）	14（19.7）	4（5.6）	0
発熱性好中球減少症	3（4.4）	3（4.4）	0	0	3（4.2）	2（2.8）	0	1（1.4）*
白血球減少症	49（72.1）	31（45.6）	0	0	33（46.5）	9（12.7）	1（1.4）	0

＊発熱性好中球減少症 1 例

■ REGARD（単独投与）試験

MedDRA/J version 15.0	サイラムザ群（RAM 単剤）（N=236）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ）（N=115）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
好中球減少症	11（4.7）	4（1.7）	1（0.4）	0	1（0.9）	0	0	0
発熱性好中球減少症	1（0.4）	1（0.4）	0	0	0	0	0	0
白血球減少症	1（0.4）	0	0	0	2（1.7）	0	0	0

2. 注意を要する副作用とその対策

●治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

■ RAISE（FOLFIRI 併用投与）試験

全体集団

MedDRA/J version 17.0	サイラムザ群（RAM + FOLFIRI）（N=529）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ FOLFIRI）（N=528）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
好中球減少症	311（58.8）	149（28.2）	54（10.2）	0	241（45.6）	77（14.6）	46（8.7）	0
発熱性好中球減少症	19（3.6）	11（2.1）	7（1.3）	0	14（2.7）	11（2.1）	2（0.4）	0
白血球減少症	69（13.0）	13（2.5）	1（0.2）	0	64（12.1）	13（2.5）	1（0.2）	0

日本人集団

MedDRA/J version 17.0	サイラムザ群（RAM + FOLFIRI）（N=74）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ FOLFIRI）（N=62）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
好中球減少症	61（82.4）	32（43.2）	12（16.2）	0	46（74.2）	21（33.9）	11（17.7）	0
発熱性好中球減少症	2（2.7）	2（2.7）	0	0	2（3.2）	2（3.2）	0	0
白血球減少症	27（36.5）	8（10.8）	0	0	19（30.6）	6（9.7）	0	0

●切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

■ JVCG（ドセタキセル併用投与）試験

MedDRA/J version 17.1	サイラムザ群（RAM + DTX）（N=94）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ DTX）（N=98）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
好中球減少症	90（95.7）	24（25.5）	61（64.9）	0	97（99.0）	26（26.5）	62（63.3）	0
発熱性好中球減少症	32（34.0）	32（34.0）	0	0	18（18.4）	18（18.4）	0	0
白血球減少症	85（90.4）	57（60.6）	12（12.8）	0	90（91.8）	51（52.0）	21（21.4）	0

■ REVEL（ドセタキセル併用投与）試験

MedDRA/J version 16.1	サイラムザ群（RAM + DTX）（N=627）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ DTX）（N=618）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
好中球減少症	345（55.0）	75（12.0）	231（36.8）	0	284（46.0）	75（12.1）	171（27.7）	0
発熱性好中球減少症	100（15.9）	61（9.7）	39（6.2）	0	62（10.0）	40（6.5）	22（3.6）	0
白血球減少症	134（21.4）	61（9.7）	25（4.0）	0	117（18.9）	61（9.9）	16（2.6）	0

■ RELAY（パート B：エルロチニブ併用投与）試験

全体集団

MedDRA/J version 21.1	サイラムザ群（RAM + ERL）（N=221）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ ERL）（N=225）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
好中球減少症	28（12.7）	5（2.3）	1（0.5）	0	18（8.0）	3（1.3）	0	0
発熱性好中球減少症	1（0.5）	1（0.5）	0	0	0	0	0	0
白血球減少症	15（6.8）	3（1.4）	0	0	8（3.6）	1（0.4）	0	0

日本人集団

MedDRA/J version 21.1	サイラムザ群（RAM + ERL）（N=105）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ ERL）（N=105）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
好中球減少症	17（16.2）	5（4.8）	0	0	11（10.5）	1（1.0）	0	0
発熱性好中球減少症	1（1.0）	1（1.0）	0	0	0	0	0	0
白血球減少症	13（12.4）	3（2.9）	0	0	7（6.7）	0	0	0

■ RELAY（パート C：ゲフィチニブ併用投与）試験

全体集団

MedDRA/J version 22.0	サイラムザ群（RAM + GEF）（N=82）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
好中球減少症	14（17.1）	1（1.2）	0	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	0
白血球減少症	5（6.1）	0	0	0

2. 注意を要する副作用とその対策

●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

■ REACH-2 試験

全体集団

MedDRA/J version 20.1	サイラムザ群（RAM + BSC）（N=197）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ BSC）（N=95）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
好中球減少症	17（8.6）	8（4.1）	0	0	0	0	0	0
白血球減少症	7（3.6）	1（0.5）	0	0	0	0	0	0

日本人集団

MedDRA/J version 20.1	サイラムザ群（RAM + BSC）（N=41）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ BSC）（N=18）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
好中球減少症	5（12.2）	3（7.3）	0	0	0	0	0	0
白血球減少症	3（7.3）	1（2.4）	0	0	0	0	0	0

注）同一症例中、同一カテゴリーの有害事象が複数発現した場合は 1 例として集計

REACH-2 試験において発熱性好中球減少症は認められませんでした。

対処方法

異常が認められた場合には、サイラムザ又は併用する抗悪性腫瘍剤の休薬、減量又は投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。また、G-CSF 使用にあたっては、各 G-CSF 製剤の電子添文及び「G-CSF 適正使用ガイドライン　2013 年版」（日本癌治療学会）等を参照してください。

うっ血性心不全

●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、サイラムザの投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。

有害事象の発現状況[注)]

●治癒切除不能な進行・再発の胃癌

■ RAINBOW（パクリタキセル併用投与）試験

全体集団

MedDRA/J version 16.0	サイラムザ群（RAM + PAC）（N=327）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ PAC）（N=329）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
うっ血性心不全	8（2.4）	2（0.6）	0	0	4（1.2）	1（0.3）	0	1（0.3）*

＊心不全 1 例

日本人集団

MedDRA/J version 16.0	サイラムザ群（RAM + PAC）（N=68）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ PAC）（N=71）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
うっ血性心不全	3（4.4）	1（1.5）	0	0	0	0	0	0

■ REGARD（単独投与）試験

MedDRA/J version 15.0	サイラムザ群（RAM 単剤）（N=236）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ）（N=115）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
うっ血性心不全	1（0.4）	0	0	0	0	0	0	0

●治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

■ RAISE（FOLFIRI 併用投与）試験

全体集団

MedDRA/J version 17.0	サイラムザ群（RAM + FOLFIRI）（N=529）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ FOLFIRI）（N=528）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
うっ血性心不全	4（0.8）	3（0.6）	0	1（0.2）*	3（0.6）	1（0.2）	0	2（0.4）**

＊右室不全 1 例　＊＊心不全 2 例

日本人集団

MedDRA/J version 17.0	サイラムザ群（RAM + FOLFIRI）（N=74）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ FOLFIRI）（N=62）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
うっ血性心不全	0	0	0	0	0	0	0	0

2. 注意を要する副作用とその対策

●切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

■ JVCG（ドセタキセル併用投与）試験

うっ血性心不全関連事象は認められませんでした。

■ REVEL（ドセタキセル併用投与）試験

MedDRA/J version 16.1	サイラムザ群（RAM + DTX）（N=627）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ DTX）（N=618）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
うっ血性心不全	6（1.0）	4（0.6）	1（0.2）	0	4（0.6）	1（0.2）	0	0

■ RELAY（パート B：エルロチニブ併用投与）試験

全体集団

MedDRA/J version 21.1	サイラムザ群（RAM + ERL）（N=221）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ ERL）（N=225）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
うっ血性心不全	4（1.8）	2（0.9）	0	0	1（0.4）	0	0	0

日本人集団

MedDRA/J version 21.1	サイラムザ群（RAM + ERL）（N=105）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ ERL）（N=105）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
うっ血性心不全	2（1.9）	1（1.0）	0	0	1（1.0）	0	0	0

■ RELAY（パート C：ゲフィチニブ併用投与）試験

全体集団

MedDRA/J version 22.0	サイラムザ群（RAM + GEF）（N=82）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
うっ血性心不全	5（6.1）	0	0	2（2.4）*

＊うっ血性心不全 1 例、急性心不全 1 例

●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

■ **REACH-2 試験**

全体集団

MedDRA/J version 20.1	サイラムザ群（RAM + BSC）（N=197）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ BSC）（N=95）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
うっ血性心不全	1（0.5）	0	0	1（0.5）*	1（1.1）	1（1.1）	0	0

＊急性心不全 1 例

日本人集団

MedDRA/J version 20.1	サイラムザ群（RAM + BSC）（N=41）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ BSC）（N=18）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
うっ血性心不全	1（2.4）	0	0	1（2.4）*	0	0	0	0

＊急性心不全 1 例

注）同一症例中、同一カテゴリーの有害事象が複数発現した場合は 1 例として集計

対処方法

異常が認められた場合には、サイラムザの投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。

2. 注意を要する副作用とその対策

創傷治癒障害

●大きな手術の術創が治癒していない患者へのサイラムザ投与は、創傷治癒障害による合併症があらわれるおそれがあるため注意が必要です。
●手術を予定している場合には、手術の前にサイラムザの投与を中断してください。
●手術後にサイラムザを投与する際には、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です。

有害事象の発現状況[注)]

●治癒切除不能な進行・再発の胃癌

■ RAINBOW（パクリタキセル併用投与）試験
創傷治癒障害は認められませんでした。

■ REGARD（単独投与）試験
創傷治癒障害は認められませんでした。

●治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

■ RAISE（FOLFIRI 併用投与）試験
全体集団

MedDRA/J version 17.0	サイラムザ群（RAM + FOLFIRI）（N=529）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ FOLFIRI）（N=528）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
創傷治癒障害	6（1.1）	1（0.2）	0	0	1（0.2）	0	0	0

日本人集団

MedDRA/J version 17.0	サイラムザ群（RAM + FOLFIRI）（N=74）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ FOLFIRI）（N=62）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
創傷治癒障害	2（2.7）	0	0	0	0	0	0	0

●切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

■ JVCG（ドセタキセル併用投与）試験
創傷治癒障害は認められませんでした。

■ REVEL（ドセタキセル併用投与）試験

MedDRA/J version 16.1	サイラムザ群（RAM + DTX）（N=627）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ DTX）（N=618）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
創傷治癒障害	0	0	0	0	2（0.3）	0	0	0

■ **RELAY（パート B：エルロチニブ併用投与）試験**

全体集団

MedDRA/J version 21.1	サイラムザ群（RAM + ERL）（N=221）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ ERL）（N=225）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
創傷治癒障害	2（0.9）	0	0	0	1（0.4）	0	0	0

日本人集団

MedDRA/J version 21.1	サイラムザ群（RAM + ERL）（N=105）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ ERL）（N=105）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
創傷治癒障害	1（1.0）	0	0	0	1（1.0）	0	0	0

■ **RELAY（パート C：ゲフィチニブ併用投与）試験**

全体集団

MedDRA/J version 22.0	サイラムザ群（RAM + GEF）（N=82）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
創傷治癒障害	2（2.4）	1（1.2）	0	0

注）同一症例中、同一カテゴリーの有害事象が複数発現した場合は 1 例として集計

●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

■ **REACH-2 試験**

創傷治癒障害は認められませんでした。

対処方法

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サイラムザの投与を中止し、適切な処置を行ってください。

2. 注意を要する副作用とその対策

瘻孔

●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、サイラムザの投与を中止し、適切な処置を行ってください。

有害事象の発現状況[注)]

●治癒切除不能な進行・再発の胃癌

■ RAINBOW（パクリタキセル併用投与）試験

瘻孔は認められませんでした。

■ REGARD（単独投与）試験

MedDRA/J version 15.0	サイラムザ群（RAM 単剤）（N=236）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ）（N=115）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
瘻孔	1（0.4）	1（0.4）	0	0	1（0.9）	1（0.9）	0	0

●治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

■ RAISE（FOLFIRI 併用投与）試験

全体集団

MedDRA/J version 17.0	サイラムザ群（RAM + FOLFIRI）（N=529）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ FOLFIRI）（N=528）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
瘻孔	4（0.8）	0	0	0	2（0.4）	0	0	0

日本人集団

MedDRA/J version 17.0	サイラムザ群（RAM + FOLFIRI）（N=74）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ FOLFIRI）（N=62）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
瘻孔	0	0	0	0	0	0	0	0

●切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

■ JVCG（ドセタキセル併用投与）試験

MedDRA/J version 17.1	サイラムザ群（RAM + DTX）（N=94）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ DTX）（N=98）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
瘻孔	1（1.1）	0	0	0	0	0	0	0

■ REVEL（ドセタキセル併用投与）試験

MedDRA/J version 16.1	サイラムザ群（RAM + DTX）（N=627）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ DTX）（N=618）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
瘻孔	3（0.5）	1（0.2）	1（0.2）	0	3（0.5）	2（0.3）	0	0

■ **RELAY（パート B：エルロチニブ併用投与）試験**

全体集団

MedDRA/J version 21.1	サイラムザ群（RAM + ERL）（N=221）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ ERL）（N=225）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
瘻孔	2（0.9）	1（0.5）	0	0	0	0	0	0

日本人集団

MedDRA/J version 21.1	サイラムザ群（RAM + ERL）（N=105）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ ERL）（N=105）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
瘻孔	0	0	0	0	0	0	0	0

■ **RELAY（パート C：ゲフィチニブ併用投与）試験**

全体集団

瘻孔は認められませんでした。

●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

■ **REACH-2 試験**

全体集団

MedDRA/J version 20.1	サイラムザ群（RAM + BSC）（N=197）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ BSC）（N=95）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
瘻孔	1（0.5）	0	0	0	0	0	0	0

日本人集団

MedDRA/J version 20.1	サイラムザ群（RAM + BSC）（N=41）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ BSC）（N=18）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
瘻孔	0	0	0	0	0	0	0	0

注）同一症例中、同一カテゴリーの有害事象が複数発現した場合は 1 例として集計

対処方法

異常が認められた場合には、サイラムザの投与を中止し、適切な処置を行ってください。

2. 注意を要する副作用とその対策

可逆性後白質脳症症候群

●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もあります。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ってください。

有害事象の発現状況[注)]

●治癒切除不能な進行・再発の胃癌

■ RAINBOW（パクリタキセル併用投与）試験

可逆性後白質脳症症候群は認められませんでした。

■ REGARD（単独投与）試験

可逆性後白質脳症症候群は認められませんでした。

●治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

■ RAISE（FOLFIRI 併用投与）試験

全体集団

MedDRA/J version 17.0	サイラムザ群（RAM + FOLFIRI）（N=529）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ FOLFIRI）（N=528）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
可逆性後白質脳症症候群	1（0.2）	0	0	0	1（0.2）	0	0	0

日本人集団

MedDRA/J version 17.0	サイラムザ群（RAM + FOLFIRI）（N=74）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ FOLFIRI）（N=62）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
可逆性後白質脳症症候群	0	0	0	0	1（1.6）	0	0	0

注）同一症例中、同一カテゴリーの有害事象が複数発現した場合は 1 例として集計

<参考> RAISE 試験における可逆性後白質脳症症候群発現症例

サイラムザとの因果関係が否定されなかった可逆性後白質脳症症候群は、サイラムザ群で 1/529 例（0.2%）に発現しました。

性別	年代	本事象の重症度	サイラムザ投与開始から発現までの日数	本事象に関するサイラムザの処置	転帰	既往歴
女	60 代	グレード 2	50 日	中止	回復（本事象発現の 34 日後）	特記すべき既往歴なし

●切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

■ JVCG（ドセタキセル併用投与）試験
可逆性後白質脳症症候群は認められませんでした。

■ REVEL（ドセタキセル併用投与）試験
可逆性後白質脳症症候群は認められませんでした。

■ RELAY（パート B：エルロチニブ併用投与）試験
可逆性後白質脳症症候群は認められませんでした。

■ RELAY（パート C：ゲフィチニブ併用投与）試験
可逆性後白質脳症症候群は認められませんでした。

●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

■ REACH-2 試験
可逆性後白質脳症症候群は認められませんでした。

対処方法

痙攣、頭痛、錯乱、視覚障害等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ってください。

2. 注意を要する副作用とその対策

蛋白尿／ネフローゼ症候群

●ネフローゼ症候群、蛋白尿があらわれることがあるので、サイラムザ投与期間中は尿蛋白を定期的に検査してください。異常が認められた場合には、サイラムザの休薬、減量又は投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。

有害事象の発現状況[注)]

●治癒切除不能な進行・再発の胃癌

■ RAINBOW（パクリタキセル併用投与）試験

全体集団

MedDRA/J version 16.0	サイラムザ群（RAM + PAC）（N=327）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ PAC）（N=329）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
蛋白尿	55（16.8）	4（1.2）	0	0	20（6.1）	0	0	0

日本人集団

MedDRA/J version 16.0	サイラムザ群（RAM + PAC）（N=68）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ PAC）（N=71）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
蛋白尿	20（29.4）	3（4.4）	0	0	5（7.0）	0	0	0

＜参考＞ RAINBOW 試験におけるネフローゼ症候群の可能性が示唆された症例

サイラムザ群の 55 歳男性（日本人）にグレード 2 の蛋白尿が Day 282 に発現し、Day 296 にグレード 3 に悪化しました。グレード 3 の蛋白尿によりサイラムザの投与は中止され、安全性フォローアップのための来院日時点（サイラムザ中止の 97 日後）では蛋白尿は継続中と報告されました。治験担当医師はサイラムザとの因果関係を否定せず、パクリタキセルとの因果関係は否定しました。24 時間蓄尿による尿蛋白のうち試験中で最も高かった値は、Day 302 に測定した 1 日尿蛋白量 5.45g でした。確認した結果、グレード 3 の蛋白尿はグレード 2 の低アルブミン血症及びグレード 1 の顔面浮腫と時間的に関連があることが判明しました。また、本症例にはグレード 3 の肺血栓症も発現しました。

■ REGARD（単独投与）試験

MedDRA/J version 15.0	サイラムザ群（RAM 単剤）（N=236）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ）（N=115）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
蛋白尿	7（3.0）	1（0.4）	0	0	3（2.6）	0	0	0

●治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

■ RAISE（FOLFIRI 併用投与）試験

全体集団

MedDRA/J version 17.0	サイラムザ群（RAM + FOLFIRI）（N=529）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ FOLFIRI）（N=528）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
蛋白尿	90（17.0）	15（2.8）	1（0.2）	0	24（4.5）	1（0.2）	0	0

日本人集団

MedDRA/J version 17.0	サイラムザ群（RAM + FOLFIRI）（N=74）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ FOLFIRI）（N=62）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
蛋白尿	37（50.0）	6（8.1）	1（1.4）	0	11（17.7）	0	0	0

＜参考＞ RAISE 試験におけるネフローゼ症候群発現症例

治験薬との因果関係が否定されなかったネフローゼ症候群は、すべてサイラムザ群［3/529 例（0.6%）］に発現しました。

性別	年代	発現時期（日）	本事象に関するサイラムザの処置	転帰	主な合併症	併用されていた降圧剤
男*	70 代	42 日	なし**	回復	高血圧	2 剤
男*	50 代	33 日	なし***	回復	高血圧	2 剤
女*	60 代	28 日	投与中止	回復	高血圧	2 剤

＊　：日本人患者
＊＊　：ネフローゼ症候群発現前にグレード 3 の蛋白尿により投与中止
＊＊＊：ネフローゼ症候群発現後に患者の希望により投与中止

●切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

■ JVCG（ドセタキセル併用投与）試験

MedDRA/J version 17.1	サイラムザ群（RAM + DTX）（N=94）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ DTX）（N=98）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
蛋白尿	27（28.7）	4（4.3）	0	0	8（8.2）	0	0	0

■ REVEL（ドセタキセル併用投与）試験

MedDRA/J version 16.1	サイラムザ群（RAM + DTX）（N=627）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ DTX）（N=618）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
蛋白尿	21（3.3）	1（0.2）	0	0	5（0.8）	0	0	0

2. 注意を要する副作用とその対策

■ **RELAY（パート B：エルロチニブ併用投与）試験**

全体集団

MedDRA/J version 21.1	サイラムザ群（RAM + ERL）（N=221）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ ERL）（N=225）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
蛋白尿	76（34.4）	6（2.7）	0	0	19（8.4）	0	0	0

日本人集団

MedDRA/J version 21.1	サイラムザ群（RAM + ERL）（N=105）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ ERL）（N=105）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
蛋白尿	48（45.7）	3（2.9）	0	0	11（10.5）	0	0	0

■ **RELAY（パート C：ゲフィチニブ併用投与）試験**

全体集団

MedDRA/J version 22.0	サイラムザ群（RAM + GEF）（N=82）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
蛋白尿	33（40.2）	0	0	0

●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

■ **REACH-2 試験**

全体集団

MedDRA/J version 20.1	サイラムザ群（RAM + BSC）（N=197）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ BSC）（N=95）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
蛋白尿	40（20.3）	4（2.0）	0	0	4（4.2）	0	0	0

日本人集団

MedDRA/J version 20.1	サイラムザ群（RAM + BSC）（N=41）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ BSC）（N=18）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
蛋白尿	7（17.1）	0	0	0	1（5.6）	0	0	0

注）同一症例中、同一カテゴリーの有害事象が複数発現した場合は 1 例として集計

＜参考＞ REACH-2 試験においてネフローゼ症候群は 1 例の発現が認められました。

対処方法

サイラムザの投与により蛋白尿があらわれた場合には、副作用の症状、程度に応じて以下の対処方法を考慮してください。

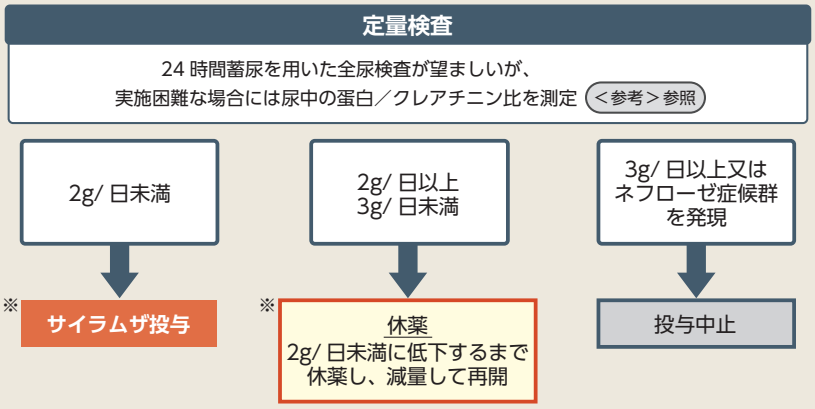
〔尿蛋白検査及び蛋白尿発現時の対処方法〕

※≪サイラムザ初回投与量が 8mg/kg の場合の減量基準≫

2g/ 日以上の蛋白尿発現回数	サイラムザ投与量
0 回	8mg/kg
1 回	6mg/kg へ減量
2 回以降	5mg/kg へ減量

※≪サイラムザ初回投与量が 10mg/kg の場合の減量基準≫

2g/ 日以上の蛋白尿発現回数	サイラムザ投与量
0 回	10mg/kg
1 回	8mg/kg へ減量
2 回以降	6mg/kg へ減量



サイラムザ投与期間中は、定期的に尿蛋白を測定してください。

臨床試験においては、定性検査で尿蛋白が 1 ＋以下の患者、又は、2 ＋以上の尿蛋白が認められた場合は 24 時間の蓄尿を行い、1 日尿蛋白量が 1g 未満であることを確認した患者にサイラムザの投与を実施しました。

＜参考＞尿中の蛋白／クレアチニン比

『尿中の蛋白／クレアチニン比』は、以下により求めることができます。

尿中の蛋白／クレアチニン比＝尿蛋白定量結果（mg/dL）／尿中クレアチニン濃度（mg/dL）

『尿中の蛋白／クレアチニン比』のポイント

1 日尿蛋白排泄量（g/ 日）とほぼ等しい、もしくはよく相関することが知られています。
尿中の蛋白／クレアチニン比が 0.3 ～ 0.5 の場合、尿蛋白排泄量は 0.3 ～ 0.5g/ 日程度と推定できます。

2. 注意を要する副作用とその対策

間質性肺疾患

●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、サイラムザの投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。
●臨床試験では間質性肺疾患の発現頻度はプラセボ群と同程度でしたが、サイラムザとの因果関係が否定されなかった死亡例が報告され、結腸・直腸癌患者において日本人で 1 例死亡例が報告されています。

有害事象の発現状況[注)]

●治癒切除不能な進行・再発の胃癌

■ RAINBOW（パクリタキセル併用投与）試験

全体集団

MedDRA/J version 16.0	サイラムザ群（RAM + PAC）（N=327）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ PAC）（N=329）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
間質性肺疾患	5（1.5）	2（0.6）	0	0	7（2.1）	2（0.6）	0	0

日本人集団

MedDRA/J version 16.0	サイラムザ群（RAM + PAC）（N=68）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ PAC）（N=71）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
間質性肺疾患	1（1.5）	0	0	0	4（5.6）	1（1.4）	0	0

■ REGARD（単独投与）試験

MedDRA/J version 15.0	サイラムザ群（RAM 単剤）（N=236）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ）（N=115）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
間質性肺疾患	1（0.4）	0	0	0	0	0	0	0

●治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

■ RAISE（FOLFIRI 併用投与）試験

全体集団

MedDRA/J version 17.0	サイラムザ群（RAM + FOLFIRI）（N=529）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ FOLFIRI）（N=528）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
間質性肺疾患	4（0.8）	1（0.2）	0	2（0.4）*	4（0.8）	1（0.2）	0	0

＊間質性肺疾患 1 例、肺浸潤 1 例

日本人集団

MedDRA/J version 17.0	サイラムザ群（RAM + FOLFIRI）（N=74）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ FOLFIRI）（N=62）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
間質性肺疾患	1（1.4）	0	0	1（1.4）*	3（4.8）	1（1.6）	0	0

＊間質性肺疾患 1 例

＜参考＞ RAISE 試験における間質性肺疾患発現症例

喫煙歴（30 年間）及び肺転移の病歴があった 50 歳男性（日本人）において、第 11 サイクル Day 15（サイラムザ及び FOLFIRI の投与開始の約 5 ヵ月後）に、グレード 3 の呼吸困難、グレード 3 の間質性肺疾患及びグレード 1 の塞栓症を発現しました。入院後、1 ～ 3L/ 分の酸素吸入及びステロイドパルス療法を開始し、胸部 CT にて間質性肺疾患は軽快と判断されました。サイラムザ及び FOLFIRI との関連性が否定できなかったため、再投与開始は難しいと判断し、第 11 サイクル Day 35 に本治験を中止しました。約 1 ヵ月後、原疾患増悪が確認されたため、三次治療としてパニツムマブの投与を開始しました。パニツムマブ投与開始の約 1 ヵ月後に間質性肺疾患が増悪し、その 5 日後に間質性肺疾患のために死亡しました。治験期間中に初めて発現した間質性肺疾患は治療により回復傾向にあり、KL-6（シアル化糖鎖抗原）も順調に低下していました。なお、外部専門医による間質性肺疾患評価委員会の画像を含む症例評価で、肺左下葉の原発腫瘍が重複癌であった可能性及び癌性リンパ管症が指摘されました。

●切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

■ JVCG（ドセタキセル併用投与）試験

MedDRA/J version 17.1	サイラムザ群（RAM + DTX）（N=94）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ DTX）（N=98）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
間質性肺疾患	7（7.4）	0	1（1.1）	0	7（7.1）	3（3.1）	0	0

■ REVEL（ドセタキセル併用投与）試験

MedDRA/J version 16.1	サイラムザ群（RAM + DTX）（N=627）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ DTX）（N=618）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
間質性肺疾患	13（2.1）	3（0.5）	0	3（0.5）*	10（1.6）	4（0.6）	0	2（0.3）**

＊急性呼吸窮迫症候群 2 例、肺臓炎 1 例　＊＊急性呼吸窮迫症候群 2 例

■ RELAY（パート B：エルロチニブ併用投与）試験

全体集団

MedDRA/J version 21.1	サイラムザ群（RAM + ERL）（N=221）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ ERL）（N=225）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
間質性肺疾患	4（1.8）	1（0.5）	0	0	7（3.1）	2（0.9）	0	1（0.4）*

＊間質性肺疾患 1 例

日本人集団

MedDRA/J version 21.1	サイラムザ群（RAM + ERL）（N=105）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ ERL）（N=105）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
間質性肺疾患	1（1.0）	1（1.0）	0	0	5（4.8）	1（1.0）	0	1（1.0）*

＊間質性肺疾患 1 例

■ RELAY（パート C：ゲフィチニブ併用投与）試験

全体集団

MedDRA/J version 22.0	サイラムザ群（RAM + GEF）（N=82）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
間質性肺疾患	2（2.4）	1（1.2）	1（1.2）	0

注）同一症例中、同一カテゴリーの有害事象が複数発現した場合は 1 例として集計

2. 注意を要する副作用とその対策

●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

■ **REACH-2 試験**

間質性肺疾患は認められませんでした。

対処方法

異常が認められた場合には、サイラムザの投与を中止し、適切な処置を行ってください。

肝障害／肝不全

●肝機能が悪化するおそれがあるため、以下の病態を有する患者への投与は推奨できません。
・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
●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、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には、サイラムザの投与を中止し、適切な処置を行ってください。

有害事象の発現状況[注 1)]

●治癒切除不能な進行・再発の胃癌

■ RAINBOW（パクリタキセル併用投与）試験

全体集団

MedDRA/J version 16.0	サイラムザ群（RAM + PAC）（N=327）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ PAC）（N=329）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
肝障害／肝不全[注 2)]	54（16.5）	12（3.7）	3（0.9）	0	41（12.5）	11（3.3）	2（0.6）	0

日本人集団

MedDRA/J version 16.0	サイラムザ群（RAM + PAC）（N=68）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ PAC）（N=71）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
肝障害／肝不全[注 2)]	16（23.5）	1（1.5）	1（1.5）	0	10（14.1）	1（1.4）	0	0

■ REGARD（単独投与）試験

MedDRA/J version 15.0	サイラムザ群（RAM 単剤）（N=236）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ）（N=115）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
肝障害／肝不全[注 2)]	24（10.2）	9（3.8）	1（0.4）	1（0.4）*	9（7.8）	4（3.5）	1（0.9）	0

*胆汁うっ滞 1 例

2. 注意を要する副作用とその対策

●治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

■ RAISE（FOLFIRI 併用投与）試験

全体集団

MedDRA/J version 17.0	サイラムザ群（RAM + FOLFIRI）（N=529）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ FOLFIRI）（N=528）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
肝障害／肝不全[注 2)]	61（11.5）	20（3.8）	5（0.9）	1（0.2）*	50（9.5）	15（2.8）	5（0.9）	1（0.2）**

＊肝硬変 1 例　＊＊急性肝不全 1 例

日本人集団

MedDRA/J version 17.0	サイラムザ群（RAM + FOLFIRI）（N=74）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ FOLFIRI）（N=62）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
肝障害／肝不全[注 2)]	11（14.9）	7（9.5）	0	0	10（16.1）	8（12.9）	0	0

●切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

■ JVCG（ドセタキセル併用投与）試験

MedDRA/J version 17.1	サイラムザ群（RAM + DTX）（N=94）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ DTX）（N=98）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
肝障害／肝不全[注 2)]	29（30.9）	3（3.2）	0	0	18（18.4）	2（2.0）	2（2.0）	0

■ REVEL（ドセタキセル併用投与）試験

MedDRA/J version 16.1	サイラムザ群（RAM + DTX）（N=627）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ DTX）（N=618）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
肝障害／肝不全[注 2)]	34（5.4）	6（1.0）	3（0.5）	0	17（2.8）	2（0.3）	2（0.3）	1（0.2）*

＊肝不全 1 例

■ RELAY（パート B：エルロチニブ併用投与）試験

全体集団

MedDRA/J version 21.1	サイラムザ群（RAM + ERL）（N=221）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ ERL）（N=225）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
肝障害／肝不全	140（63.3）	27（12.2）	4（1.8）	0	120（53.3）	21（9.3）	7（3.1）	0

日本人集団

MedDRA/J version 21.1	サイラムザ群（RAM + ERL）（N=105）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ ERL）（N=105）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
肝障害／肝不全	86（81.9）	16（15.2）	4（3.8）	0	78（74.3）	15（14.3）	7（6.7）	0

■ RELAY（パート C：ゲフィチニブ併用投与）試験

全体集団

MedDRA/J version 22.0	サイラムザ群（RAM + GEF）（N=82）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
肝障害／肝不全	60（73.2）	20（24.4）	1（1.2）	0

●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

■ **REACH-2 試験**

全体集団

MedDRA/J version 20.1	サイラムザ群（RAM + BSC）（N=197）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ BSC）（N=95）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
肝障害／肝不全[注 2)]	78（39.6）	28（14.2）	4（2.0）	4（2.0）*	28（29.5）	14（14.7）	1（1.1）	0

＊急性肝不全 1 例、腹水 1 例、肝性昏睡 1 例、肝腎症候群 1 例

日本人集団

MedDRA/J version 20.1	サイラムザ群（RAM + BSC）（N=41）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ BSC）（N=18）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
肝障害／肝不全[注 2)]	19（46.3）	9（22.0）	2（4.9）	0	5（27.8）	3（16.7）	0	0

注 1）同一症例中、同一カテゴリーの有害事象が複数発現した場合は 1 例として集計
注 2）臨床検査値関連事象を含む

肝性脳症の発現状況

■ **REACH-2 試験**

全体集団

MedDRA/J version 20.1	サイラムザ群（RAM + BSC）（N=197）発現例数（%）		プラセボ群（プラセボ+ BSC）（N=95）発現例数（%）	
	全グレード	グレード 3 以上	全グレード	グレード 3 以上
肝性脳症	9（4.6）	7（3.6）	0	0

■ **REGARD 試験、RAISE 試験**

REGARD 試験、RAISE 試験のサイラムザ群において肝性脳症はそれぞれ 1 例の発現が認められました。

■ **RAINBOW 試験、JVCG 試験、REVEL 試験、RELAY 試験**

RAINBOW 試験、JVCG 試験、REVEL 試験、RELAY 試験のサイラムザ群において肝性脳症は認められませんでした。

対処方法

異常が認められた場合には、サイラムザの投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。

2. 注意を要する副作用とその対策

感染症

●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するなど、適切な処置を行ってください。

有害事象の発現状況[注)]

●治癒切除不能な進行・再発の胃癌

■ RAINBOW（パクリタキセル併用投与）試験

全体集団

MedDRA/J version 16.0	サイラムザ群（RAM + PAC）（N=327）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ PAC）（N=329）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
感染症	130（39.8）	27（8.3）	6（1.8）	5（1.5）*	96（29.2）	18（5.5）	5（1.5）	2（0.6）**

＊敗血症性ショック 3 例、敗血症 2 例　＊＊下気道感染 1 例、敗血症性ショック 1 例

日本人集団

MedDRA/J version 16.0	サイラムザ群（RAM + PAC）（N=68）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ PAC）（N=71）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
感染症	31（45.6）	4（5.9）	0	0	25（35.2）	3（4.2）	0	1（1.4）*

＊敗血症性ショック 1 例

■ REGARD（単独投与）試験

MedDRA/J version 15.0	サイラムザ群（RAM 単剤）（N=236）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ）（N=115）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
感染症	40（16.9）	4（1.7）	3（1.3）	3（1.3）*	18（15.7）	6（5.2）	2（1.7）	2（1.7）**

＊肺炎 2 例、菌血症 1 例　＊＊大葉性肺炎 1 例、敗血症性ショック 1 例

●治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

■ RAISE（FOLFIRI 併用投与）試験

全体集団

MedDRA/J version 17.0	サイラムザ群（RAM + FOLFIRI）（N=529）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ FOLFIRI）（N=528）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
感染症	198（37.4）	36（6.8）	4（0.8）	4（0.8）*	154（29.2）	28（5.3）	8（1.5）	3（0.6）**

＊敗血症 3 例、敗血症性ショック 1 例　＊＊気管支肺アスペルギルス症 1 例、クレブシエラ性敗血症 1 例、敗血症 1 例

日本人集団

MedDRA/J version 17.0	サイラムザ群（RAM + FOLFIRI）（N=74）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ FOLFIRI）（N=62）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
感染症	32（43.2）	5（6.8）	0	1（1.4）*	23（37.1）	2（3.2）	0	0

＊敗血症性ショック 1 例

●切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

■ JVCG（ドセタキセル併用投与）試験

MedDRA/J version 17.1	サイラムザ群（RAM + DTX）（N=94）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ DTX）（N=98）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
感染症	48（51.1）	5（5.3）	1（1.1）	0	42（42.9）	8（8.2）	0	1（1.0）*

＊敗血症性ショック 1 例

■ REVEL（ドセタキセル併用投与）試験

MedDRA/J version 16.1	サイラムザ群（RAM + DTX）（N=627）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ DTX）（N=618）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
感染症	272（43.4）	72（11.5）	7（1.1）	8（1.3）*	195（31.6）	58（9.4）	13（2.1）	7（1.1）**

＊肺感染 2 例、肺炎 2 例、気管支肺炎 1 例、好中球減少性敗血症 1 例、敗血症 1 例、ステノトロフォモナス性敗血症 1 例
＊＊肺炎 3 例、敗血症性ショック 2 例、大葉性肺炎 1 例、敗血症 1 例

■ RELAY（パート B：エルロチニブ併用投与）試験

全体集団

MedDRA/J version 21.1	サイラムザ群（RAM + ERL）（N=221）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ ERL）（N=225）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
感染症	178（80.5）	33（14.9）	2（0.9）	3（1.4）*	171（76.0）	15（6.7）	0	0

＊インフルエンザ脳炎 1 例、肺炎 1 例、細菌性肺炎 1 例

日本人集団

MedDRA/J version 21.1	サイラムザ群（RAM + ERL）（N=105）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ ERL）（N=105）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
感染症	89（84.8）	15（14.3）	1（1.0）	1（1.0）*	87（82.9）	10（9.5）	0	0

＊細菌性肺炎 1 例

■ RELAY（パート C：ゲフィチニブ併用投与）試験

全体集団

MedDRA/J version 22.0	サイラムザ群（RAM + GEF）（N=82）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
感染症	55（67.1）	2（2.4）	0	0

2. 注意を要する副作用とその対策

●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

■ REACH-2 試験

全体集団

MedDRA/J version 20.1	サイラムザ群（RAM + BSC）（N=197）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ BSC）（N=95）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
感染症	61（31.0）	10（5.1）	2（1.0）	3（1.5）*	18（18.9）	4（4.2）	3（3.2）	2（2.1）**

＊肺炎 2 例、敗血症 1 例　＊＊肺炎 1 例、気道感染 1 例

日本人集団

MedDRA/J version 20.1	サイラムザ群（RAM + BSC）（N=41）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ BSC）（N=18）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
感染症	12（29.3）	1（2.4）	2（4.9）	1（2.4）*	3（16.7）	0	1（5.6）	0

＊肺炎 1 例

注）同一症例中、同一カテゴリーの有害事象が複数発現した場合は 1 例として集計

対処方法

異常が認められた場合には、サイラムザの投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。

血栓性微小血管症

●血栓性微小血管症があらわれることがあるので、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、サイラムザの投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。

有害事象の発現状況[注)]

●治癒切除不能な進行・再発の胃癌

■ RAINBOW（パクリタキセル併用投与）試験

血栓性微小血管症は認められませんでした。

■ REGARD（単独投与）試験

血栓性微小血管症は認められませんでした。

●治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

■ RAISE（FOLFIRI 併用投与）試験

全体集団

MedDRA/J version 17.0	サイラムザ群（RAM + FOLFIRI）（N=529）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ FOLFIRI）（N=528）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
血栓性微小血管症	1（0.2）	0	0	1（0.2）*	0	0	0	0

＊血栓性微小血管症 1 例

日本人集団

血栓性微小血管症は認められませんでした。

●切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

■ JVCG（ドセタキセル併用投与）試験

血栓性微小血管症は認められませんでした。

■ REVEL（ドセタキセル併用投与）試験

MedDRA/J version 16.1	サイラムザ群（RAM + DTX）（N=627）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ DTX）（N=618）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
血栓性微小血管症	1（0.2）	1（0.2）	0	0	0	0	0	0

■ RELAY（パート B：エルロチニブ併用投与）試験

血栓性微小血管症は認められませんでした。

■ RELAY（パート C：ゲフィチニブ併用投与）試験

血栓性微小血管症は認められませんでした。

2. 注意を要する副作用とその対策

●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

■ REACH-2 試験

血栓性微小血管症は認められませんでした。

注）同一症例中、同一カテゴリーの有害事象が複数発現した場合は 1 例として集計

●製造販売後

2021 年 12 月 31 日時点で、国内の製造販売後において、本剤投与後に血栓性微小血管症関連事象が 25 例報告されています（胃癌：4 例、結腸・直腸癌：16 例、非小細胞肺癌：3 例、適応症不明：2 例）。

対処方法

異常が認められた場合には、サイラムザの投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。

動脈解離

●大動脈解離を含む動脈解離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するなど、適切な処置を行ってください。

有害事象の発現状況[注)]

●治癒切除不能な進行・再発の胃癌

■ RAINBOW（パクリタキセル併用投与）試験

動脈解離は認められませんでした。

■ REGARD（単独投与）試験

動脈解離は認められませんでした。

●治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

■ RAISE（FOLFIRI 併用投与）試験

全体集団

MedDRA/J version 17.0	サイラムザ群（RAM + FOLFIRI）（N=529）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ FOLFIRI）（N=528）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
動脈解離	0	0	0	0	2（0.4）	1（0.2）	0	0

日本人集団

MedDRA/J version 17.0	サイラムザ群（RAM + FOLFIRI）（N=74）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ FOLFIRI）（N=62）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
動脈解離	0	0	0	0	1（1.6）	1（1.6）	0	0

注）同一症例中、同一カテゴリーの有害事象が複数発現した場合は 1 例として集計

●切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

■ JVCG（ドセタキセル併用投与）試験

動脈解離は認められませんでした。

■ REVEL（ドセタキセル併用投与）試験

動脈解離は認められませんでした。

■ RELAY（パート B：エルロチニブ併用投与）試験

動脈解離は認められませんでした。

■ RELAY（パート C：ゲフィチニブ併用投与）試験

動脈解離は認められませんでした。

2. 注意を要する副作用とその対策

●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

■ REACH-2 試験

動脈解離は認められませんでした。

●製造販売後

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ました[1)]。当該調査の結果、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ました。

1) 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

対処方法

異常が認められた場合には、サイラムザの投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。

高血圧

●高血圧症の患者へのサイラムザ投与は、高血圧が悪化するおそれがあるため注意が必要です。
●サイラムザ投与開始前及び投与期間中は定期的に血圧を測定し、高血圧があらわれた場合には、降圧剤の投与等、適切な処置を行ってください。

有害事象の発現状況[注)]

●治癒切除不能な進行・再発の胃癌

■ RAINBOW（パクリタキセル併用投与）試験

全体集団

MedDRA/J version 16.0	サイラムザ群（RAM + PAC）（N=327）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ PAC）（N=329）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
高血圧	82（25.1）	48（14.7）	0	0	19（5.8）	9（2.7）	0	0

日本人集団

MedDRA/J version 16.0	サイラムザ群（RAM + PAC）（N=68）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ PAC）（N=71）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
高血圧	16（23.5）	3（4.4）	0	0	1（1.4）	0	0	0

■ REGARD（単独投与）試験

MedDRA/J version 15.0	サイラムザ群（RAM 単剤）（N=236）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ）（N=115）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
高血圧	38（16.1）	18（7.6）	0	0	9（7.8）	3（2.6）	0	0

●治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

■ RAISE（FOLFIRI 併用投与）試験

全体集団

MedDRA/J version 17.0	サイラムザ群（RAM + FOLFIRI）（N=529）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ FOLFIRI）（N=528）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
高血圧	138（26.1）	58（11.0）	1（0.2）	0	45（8.5）	15（2.8）	0	0

日本人集団

MedDRA/J version 17.0	サイラムザ群（RAM + FOLFIRI）（N=74）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ FOLFIRI）（N=62）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
高血圧	34（45.9）	13（17.6）	0	0	9（14.5）	2（3.2）	0	0

2. 注意を要する副作用とその対策

●切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

■ JVCG（ドセタキセル併用投与）試験

MedDRA/J version 17.1	サイラムザ群（RAM + DTX）（N=94）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ DTX）（N=98）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
高血圧	10（10.6）	4（4.3）	0	0	0	0	0	0

■ REVEL（ドセタキセル併用投与）試験

MedDRA/J version 16.1	サイラムザ群（RAM + DTX）（N=627）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ DTX）（N=618）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
高血圧	68（10.8）	34（5.4）	1（0.2）	0	30（4.9）	13（2.1）	0	0

■ RELAY（パート B：エルロチニブ併用投与）試験

全体集団

MedDRA/J version 21.1	サイラムザ群（RAM + ERL）（N=221）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ ERL）（N=225）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
高血圧	100（45.2）	52（23.5）	0	0	27（12.0）	12（5.3）	0	0

日本人集団

MedDRA/J version 21.1	サイラムザ群（RAM + ERL）（N=105）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ ERL）（N=105）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
高血圧	55（52.4）	26（24.8）	0	0	17（16.2）	5（4.8）	0	0

■ RELAY（パート C：ゲフィチニブ併用投与）試験

全体集団

MedDRA/J version 22.0	サイラムザ群（RAM + GEF）（N=82）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
高血圧	37（45.1）	18（22.0）	0	0

●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

■ REACH-2 試験

全体集団

MedDRA/J version 20.1	サイラムザ群（RAM + BSC）（N=197）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ BSC）（N=95）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
高血圧	49（24.9）	25（12.7）	0	0	12（12.6）	5（5.3）	0	0

日本人集団

MedDRA/J version 20.1	サイラムザ群（RAM + BSC）（N=41）発現例数（%）				プラセボ群（プラセボ+ BSC）（N=18）発現例数（%）			
	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
高血圧	11（26.8）	6（14.6）	0	0	2（11.1）	2（11.1）	0	0

注）同一症例中、同一カテゴリーの有害事象が複数発現した場合は 1 例として集計

対処方法

症候性のグレード 2、又はグレード 3 以上の高血圧があらわれた場合には、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してください。
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、投与を中止してください。
「高血圧治療ガイドライン」（日本高血圧学会）等を参考に、適切な処置を行ってください。また、患者の状態を十分に考慮し、適宜専門医にご相談ください。

〔参考〕有害事象共通用語規準（ver.4.0）グレード分類：Hypertension（高血圧）

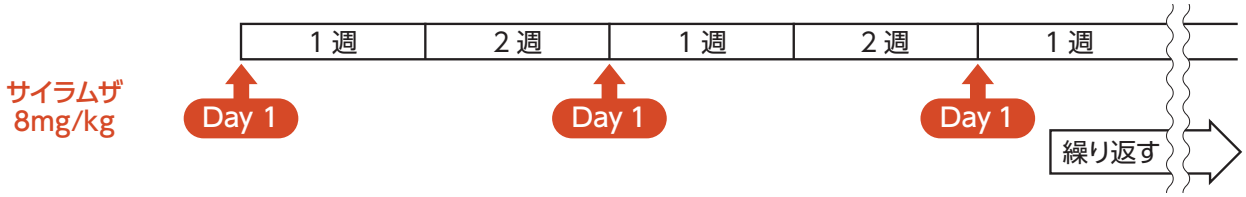
グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	グレード 5
前高血圧状態（収縮期血圧 120-139mmHg または拡張期血圧 80-89mmHg）	ステージ 1 の高血圧（収縮期血圧 140-159mmHg または拡張期血圧 90-99mmHg）；内科的治療を要する；再発性または持続性（≧ 24 時間）；症状を伴う＞ 20mmHg（拡張期血圧）の上昇または以前正常であった場合は＞ 140/90mmHg への上昇；単剤の薬物治療を要する	ステージ 2 の高血圧（収縮期血圧 ≧ 160mmHg または拡張期血圧 ≧ 100mmHg）；内科的治療を要する；2 種類以上の薬物治療または以前よりも強い治療を要する	生命を脅かす（例：悪性高血圧，一過性または恒久的な神経障害，高血圧クリーゼ）；緊急処置を要する	死亡

3. 投与スケジュール例

投与スケジュール例

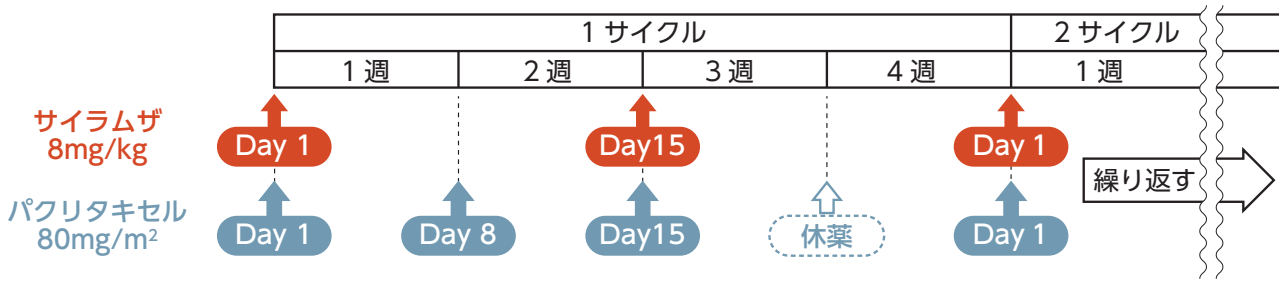
治癒切除不能な進行・再発の胃癌、がん化学療法後に増悪した血清 AFP 値が 400ng/mL 以上の切除不能な肝細胞癌（単剤投与）

● 2 週間に 1 回投与のスケジュール



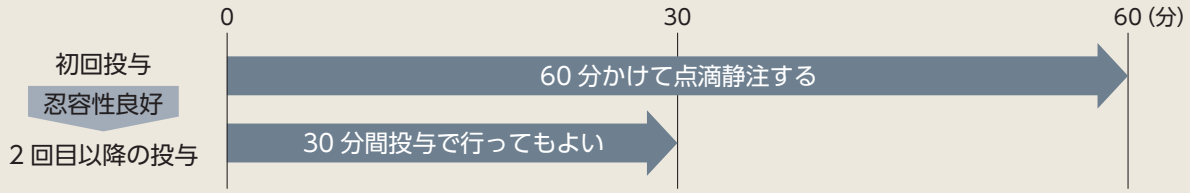
治癒切除不能な進行・再発の胃癌（パクリタキセル併用投与）

● 1 サイクル（28 日間）のスケジュール



●サイラムザ投与日（ Day 1 及び Day15 ）のスケジュール例

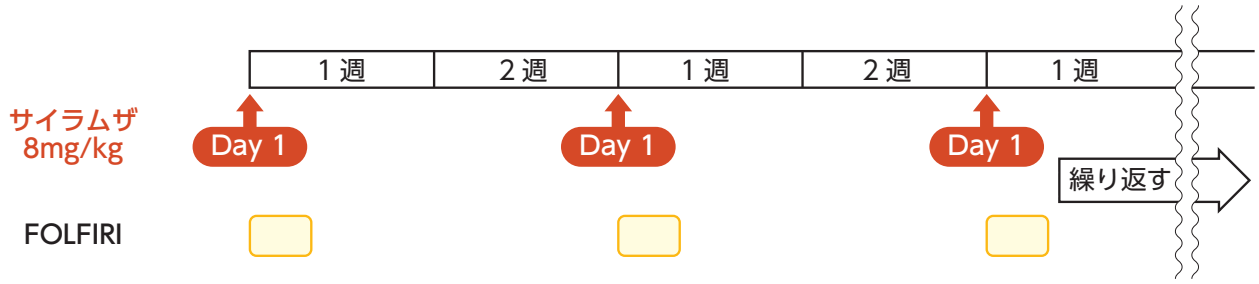
＊サイラムザの点滴時間
初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できます。



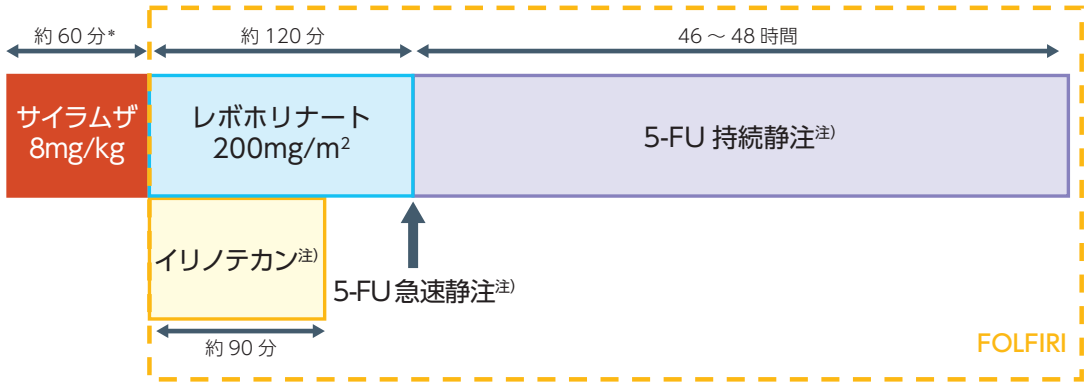
投与スケジュール例

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌（FOLFIRI 併用投与）

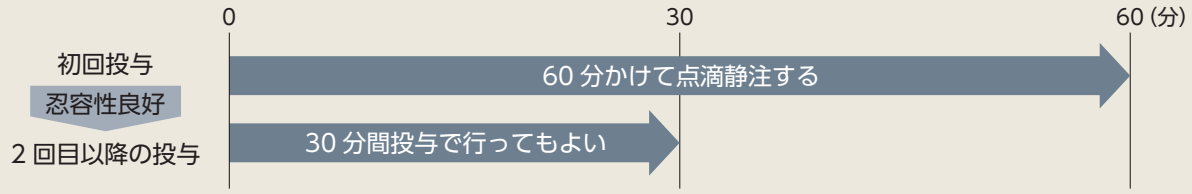
● 2 週間に 1 回投与のスケジュール



●サイラムザ及び FOLFIRI の投与スケジュール例



＊サイラムザの点滴時間
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 分間まで短縮できます。



注）臨床試験におけるイリノテカンの投与開始用量は 180mg/m^2、5-FU 急速静注は 400mg/m^2、5-FU 持続静注は 2,400mg/m^2 でした。なお、臨床試験における日本人集団では、サイラムザ投与群で 62.2%、プラセボ群で 51.6% の症例がイリノテカンの減量を必要としました。

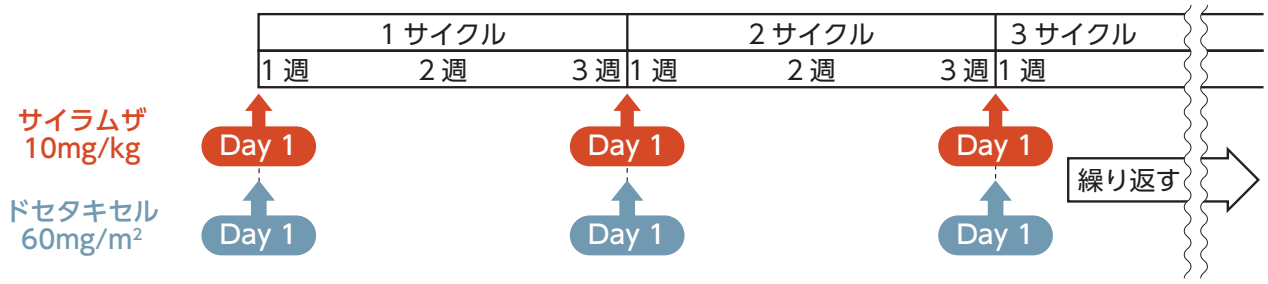
【イリノテカン塩酸塩水和物の結腸・直腸癌（手術不能又は再発）に対する用法及び用量（一部抜粋）】
B 法を使用する。なお、投与量は、年齢、症状により適宜増減する。
B 法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に 1 日 1 回、150mg/m^2 を 2 週間間隔で 2 ～ 3 回点滴静注し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。

3. 投与スケジュール例

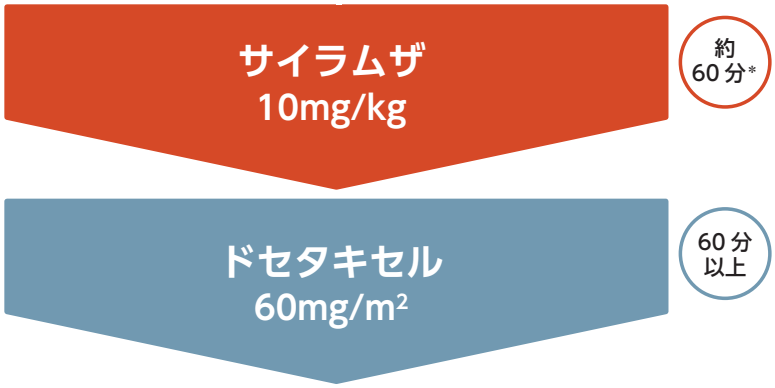
投与スケジュール例

化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（ドセタキセル併用投与）

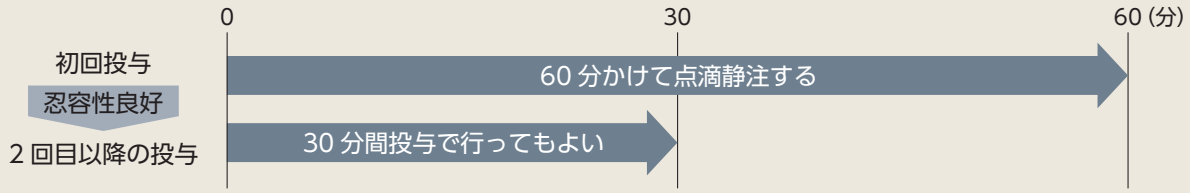
● 3 週間に 1 回投与のスケジュール



●サイラムザ投与日（Day 1）のスケジュール例



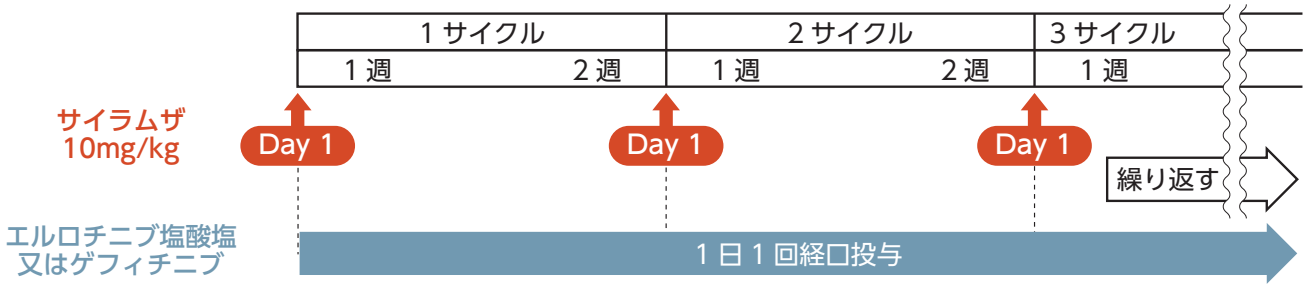
＊サイラムザの点滴時間
初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できます。



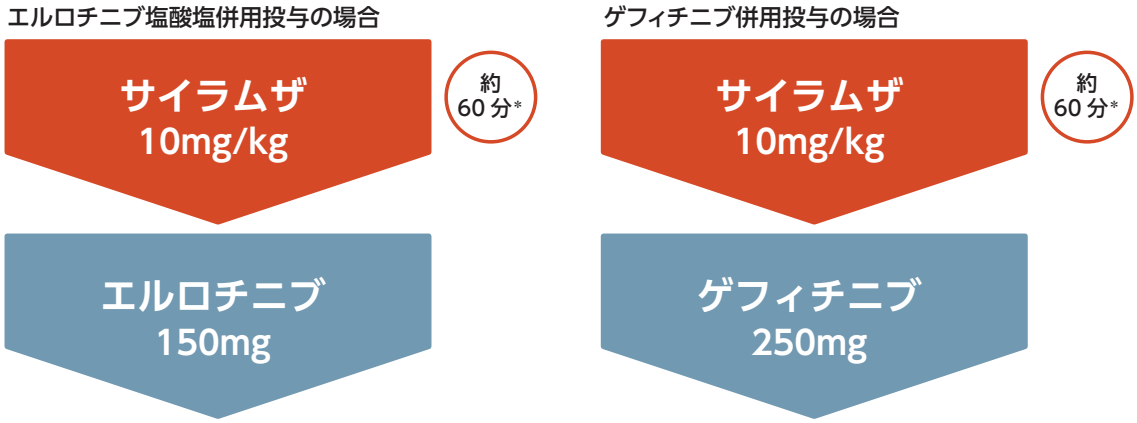
投与スケジュール例

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（エルロチニブ塩酸塩又はゲフィチニブ併用投与）

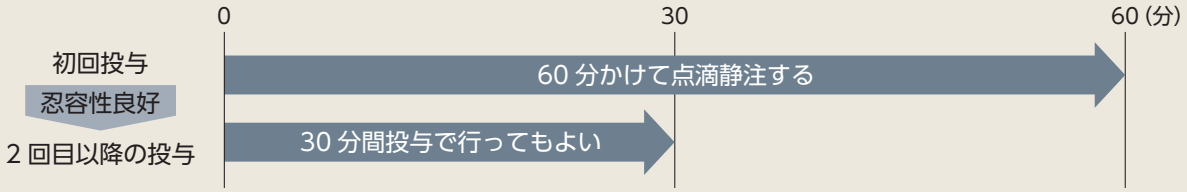
● 2 週間に 1 回投与のスケジュール



●サイラムザ投与日（Day 1）のスケジュール例



＊サイラムザの点滴時間
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 分間まで短縮できます。



4. 臨床試験における選択基準・除外基準・投与基準

RAINBOW（パクリタキセル併用投与）試験の選択基準・除外基準（抜粋）

■選択基準（抜粋）

1. 同意取得時の Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（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
   - 総ビリルビンが実施医療機関の基準値上限（upper limit of normal：ULN）の 1.5 倍以下、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase：AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase：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 50mL/ 分以上
   - 好中球絶対数が 1.5×10^9/L 以上、ヘモグロビンが 9.0g/dL（5.58mmol/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
   - 国際標準比（international normalized ratio：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
   - 部分トロンボプラスチン時間（partial thromboplastin time：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 1000mg 未満であれば参加可能）

■除外基準（抜粋）

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 以下かつ部分トロンボプラスチン時間／活性化部分トロンボプラスチン時間が ULN の 1.5 倍以下、又はプロトロンビン時間及び部分トロンボプラスチン時間／活性化部分トロンボプラスチン時間が ULN の 1.5 倍以下）に合致していれば適格］
4. 非ステロイド性抗炎症薬（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（325mg/ 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 150mmHg 以上、拡張期血圧 90mmHg 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
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. 妊娠中又は授乳中の患者

RAINBOW（パクリタキセル併用投与）試験のパクリタキセルの投与基準・用量調節基準

■ 各サイクル（Day 1,8,15）におけるパクリタキセルの主な投与基準

項目	投与基準
好中球数	各サイクル 1 日目：≧ 1.5 × 10^9/L 各サイクル 8 日目及び 15 日目：≧ 1.0 × 10^9/L
血小板数	各サイクル 1 日目：≧ 100 × 10^9/L 各サイクル 8 日目及び 15 日目：≧ 75 × 10^9/L
血清クレアチニン	各サイクル 1 日目：≦ 実施医療機関の基準値上限の 1.5 倍 又は クレアチニン・クリアランス ≧ 50 mL/ 分
ビリルビン	≦実施医療機関の基準値上限の 1.5 倍
AST/ALT	肝転移がない場合：≦実施医療機関の基準値上限の 3 倍 肝転移がある場合：≦実施医療機関の基準値上限の 5 倍
パクリタキセルに関連する 毒性／有害事象	グレード[注)] ＜ 2 又はベースラインまで回復（脱毛を除く）、 貧血　グレード[注)] ≦ 2

■ パクリタキセルの主な減量基準

有害事象	処置
グレード[注)] 4 の血液毒性 又は グレード[注)] 3 の非血液毒性	初回：次回サイクルより 10mg/m^2 減量 毒性が続く又は再発した場合：次回サイクルよりさらに 10mg/m^2 減量

注）有害事象共通用語規準（ver.4.0）

4. 臨床試験における選択基準・除外基準・投与基準

REGARD（単独投与）試験の選択基準・除外基準（抜粋）

■選択基準（抜粋）

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 1.5mg/dL（25.65μmol/L）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）
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 40mL/ 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 1000mg 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 9.0g/dL（5.58mmol/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）

■除外基準（抜粋）

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、非ステロイド性抗炎症薬（nonsteroidal anti-inflammatory drug：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

RAISE（FOLFIRI 併用投与）試験の選択基準・除外基準（抜粋）

■選択基準（抜粋）

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 9g/dL（5.58mmol/L）以上、血小板 100 × 10^3/mL（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 又は活性化部分トロンボプラスチン時間（activated partial thromboplastin time：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。
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。

■除外基準（抜粋）

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
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。

4. 臨床試験における選択基準・除外基準・投与基準

RAISE（FOLFIRI 併用投与）試験の FOLFIRI の投与基準・用量調節基準（抜粋）

■ FOLFIRI

各サイクルにおける FOLFIRI の投与基準	
好中球絶対数	1.5 × 10^3/μL（1.5 × 10^9/L）以上
血小板数	100 × 10^3/μL（100 × 10^9/L）以上
FOLFIRI に関連する消化管毒性	グレード 1 以下

FOLFIRI におけるイリノテカン及び 5-FU の減量推奨値[注)]				
薬剤	用量段階			
	初回投与量	1 段階減量	2 段階減量	3 段階減量
イリノテカン	180mg/m^2	150mg/m^2	120mg/m^2	100mg/m^2
5-FU 急速静注	400mg/m^2	200mg/m^2	0mg/m^2	0mg/m^2
5-FU 持続点滴	2,400mg/m^2 46 ～ 48 時間かけて	2,000mg/m^2 46 ～ 48 時間かけて	1,600mg/m^2 46 ～ 48 時間かけて	1,200mg/m^2 46 ～ 48 時間かけて

注）ホリナートの減量は行わないが、5-FU の投与を延期又は中止する場合には必ずホリナートの投与も延期又は中止する。

有害事象	用量調節基準
好中球減少症又は血小板減少症	
グレード 2	次サイクル予定日までに、 ・好中球絶対数 1.5 × 10^3/μL（1.5 × 10^9/L）以上、血小板数 100 × 10^3/μL（100 × 10^9/L）以上に回復した場合：次サイクルにおいて両薬剤の投与を前回の用量レベルで再開可 ・血液学的検査の基準を満たさない場合：次サイクルにおいて両薬剤を 1 段階減量
グレード 3	次サイクル予定日までに、 ・好中球絶対数 1.5 × 10^3/μL（1.5 × 10^9/L）以上、血小板数 100 × 10^3/μL（100 × 10^9/L）以上に回復した場合：次サイクルにおいて両薬剤の投与を 1 段階減量して再開可 ・血液学的検査の基準を満たさない場合： ▼グレード 1 以下に回復するまで最長 2 サイクル（約 28 日間*）の間両薬剤の投与を中断 ▼投与を再開する場合は、両薬剤を 1 段階減量
グレード 4	次サイクル予定日までに、 ・好中球絶対数 1.5 × 10^3/μL（1.5 × 10^9/L）以上、血小板数 100 × 10^3/μL（100 × 10^9/L）以上に回復した場合：次サイクルにおいて両薬剤の投与を 2 段階減量して再開可 ・血液学的検査の基準を満たさない場合： ▼グレード 1 以下に回復するまで最長 2 サイクル（約 28 日間*）の間両薬剤の投与を中断 ▼投与を再開する場合は、両薬剤を 2 段階減量
発熱性好中球減少症 ［好中球絶対数（ANC）<1.0 × 10^3/μL（1.0 × 10^9/L）で、かつ 1 回でも 38.3℃を超える、又は 1 時間を超えて持続する 38.0℃以上の発熱］	次サイクル予定日までに発熱が回復し、 ・好中球絶対数 1.5 × 10^3/μL（1.5 × 10^9/L）以上、血小板数 100 × 10^3/μL（100 × 10^9/L）以上に回復した場合：次サイクルにおいて両薬剤の投与を 2 段階減量して継続 ・血液学的検査の基準を満たさない場合： ▼グレード 1 以下に回復するまで最長 2 サイクル（約 28 日間*）の間両薬剤の投与を中断 ▼投与を再開する場合は、両薬剤を 2 段階減量 グレードにかかわらず好中球減少症のために投与延期が必要となった場合には、治験担当医師の判断により、次の FOLFIRI の投与を行う前に顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）／顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）の予防的使用を行ってもよい。

＊約 28 日間とは、試験レジメンの次のサイクルの、毒性のために中断した投与予定日から始まる。

JVCG（ドセタキセル併用投与）試験の選択基準・除外基準（抜粋）

■選択基準（抜粋）

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は *EGFR* 遺伝子変異の状態を無作為割付前に確認）
2. 無作為割付時の ECOG PS が 0 又は 1 である患者
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 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（Cockcroft-Gault 式又は同等の計算式、もしくは 24 時間蓄尿）が 50 mL/ 分以上
   - ・好中球絶対数が 1.5 × 10^3/μL 以上、ヘモグロビンが 10.0g/dL 以上及び血小板数が 100 × 10^3/μL 以上
   - ・INR が 1.5 以下、プロトロンビン時間及び部分トロンボプラスチン時間（部分トロンボプラスチン時間／活性化部分トロンボプラスチン時間）が ULN の 1.5 倍以下
4. 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 1000mg 未満であれば参加可能）
5. 放射線療法歴を有する患者は、以下を満たす場合に治験参加が可能である。
   - ・胸部放射線療法を施行した場合、ランダム割付時点で放射線療法終了から少なくとも 3 ヵ月経過している。
   - ・局所又は緩和的放射線療法を施行した場合、ランダム割付時点で最後の放射線療法から少なくとも 7 日経過している（かつ照射範囲が全骨髄の 25%以下に限られている）。
   - ・中枢神経系への照射を施行した場合、ランダム割付時点で放射線療法終了後から少なくとも 14 日経過している。

■除外基準（抜粋）

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
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、低分子量ヘパリン等の抗凝固療法を受けている患者。[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 以下又はプロトロンビン時間が ULN の 1.5 倍以下、及び部分トロンボプラスチン時間／活性化部分トロンボプラスチン時間が ULN の 1.5 倍以下）に合致していれば適格]
7. 非ステロイド性抗炎症薬（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（非ステロイド性抗炎症薬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は使用可）
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 150mmHg 以上又は拡張期血圧 90mmHg 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. 妊娠中又は授乳中の患者

4. 臨床試験における選択基準・除外基準・投与基準

JVCG（ドセタキセル併用投与）試験のドセタキセルの用量調節基準（抜粋）

■ドセタキセル

警告、注意事項等情報、禁忌及び副作用等についてドセタキセルの電子添文を十分参照し、実施医療機関の手順に従って投与しました。

一般的な用量変更基準

有害事象	用量変更基準
発熱性好中球減少症*、1 週間を超える好中球＜ 500/mm^3	【毒性が認められた場合】 毒性が消失するまで投与を中断し、50mg/m^2 で投与を再開する。 【毒性のいずれかが再度発現した場合】 再減量を行わずにドセタキセル投与を中止する。
その他のグレード 3 又は 4 の非血液学的毒性（末梢性ニューロパチー、悪心又は嘔吐は除く）	

＊：好中球絶対数＜ 1.0 × 10^3/μL かつ、1 回でも 38.3℃を超える、または 1 時間を超えて持続する 38℃以上の発熱。

各有害事象に対する用量変更基準

有害事象	用量変更基準
過敏反応	
軽度の場合	・ドセタキセルの投与を継続し、経過観察する。処置は不要である。
中等度の症状	・ドセタキセルの投与を中断する。 ジフェンヒドラミン塩酸塩 25 ～ 50mg 及びデキサメタゾン 10mg を静注する。 ・症状が消失した場合、ドセタキセルの投与を再開する。 ・症状が再発した場合は、ドセタキセルの投与を中止し投与の再開は行わない。 ・次サイクル以降の投与時は、2 時間かけてドセタキセルを投与する。 注意深く観察する。
重度で生命を脅かす場合	・ドセタキセルの投与を中止する。ドセタキセルの投与再開は行わない。 ・ジフェンヒドラミン塩酸塩 25 ～ 50mg 及びデキサメタゾン 10mg を静注する。 ・必要に応じて、エピネフリン又は気管支拡張剤を追加する。
症状発現後の次サイクル以降の前投与： 次サイクル以降にドセタキセルを投与する場合は、経口のデキサメタゾンに加えて、ドセタキセル投与の 30 分前にジフェンヒドラミン 50mg（静注）及びデキサメタゾン 10mg（静注）による前投与が推奨される。	
末梢性ニューロパチー	
グレード 3 以上	・投与を中止する。ドセタキセルの投与再開は行わない。
悪心又は嘔吐	
グレード 3 又は 4	・制吐療法を実施し、ドセタキセルの用量は変更せず投与を継続する。 ・制吐療法で悪心及び嘔吐が改善されない場合は、ドセタキセルを減量する。
重度又は度重なる皮膚反応	
重度又は度重なる皮膚反応	【毒性が認められた場合】 毒性が消失するまで投与を中断し、50mg/m^2 で投与を再開する。 【毒性のいずれかが再度発現した場合】 再減量を行わずにドセタキセル投与を中止する。

REVEL（ドセタキセル併用投与）試験の選択基準・除外基準（抜粋）

■選択基準（抜粋）

1. 無作為割付時の ECOG PS が 0 又は 1 の患者
2. 組織学的又は細胞学的に NSCLC 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 30mm 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。
3. 無作為割付時にⅣ期 NSCLC であった患者
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 1000mg 未満であれば参加可能）
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（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 50mL/ 分以上
   - ・好中球絶対数が 1.5 × 10^3/μL 以上、ヘモグロビンが 10.0g/dL 以上、血小板数が 100 × 10^3/μL 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、及び部分トロンボプラスチン時間（部分トロンボプラスチン時間／活性化部分トロンボプラスチン時間）が ULN の 1.5 倍以下
6. 放射線療法歴を有する患者は、以下を満たす場合に治験参加が可能である。
   - ・胸部放射線療法を施行した場合、ランダム割付時点で放射線療法終了から少なくとも 28 日経過している。
   - ・局所又は緩和的放射線療法を施行した場合、ランダム割付時点で最後の放射線療法から少なくとも 7 日経過している（かつ照射範囲が全骨髄の 25%以下に限られている）。
   - ・中枢神経系への照射を施行した場合、ランダム割付時点で放射線療法終了後から少なくとも 14 日経過している。

■除外基準（抜粋）

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 以下又はプロトロンビン時間が ULN の 1.5 倍以下、及び部分トロンボプラスチン時間／活性化部分トロンボプラスチン時間が ULN の 1.5 倍以下）に合致していれば適格］
7. 非ステロイド性抗炎症薬（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（325mg/ 日までのアスピリンは使用可）
8. 無作為割付前 2 ヵ月以内に大量の喀血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 150mmHg 以上、拡張期血圧 90mmHg 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

4. 臨床試験における選択基準・除外基準・投与基準

RELAY（パート B：エルロチニブ併用投与）試験の選択基準・除外基準（抜粋）

■選択基準（抜粋）

1. American Joint Committee on Cancer Staging Criteria for Lung Cancer（AJCC）の第 7 版（2009 年版）によってⅣ期に分類される、細胞診又は組織診によって確認された NSCLC を有する。
2. *EGFR* 遺伝子検査で exon 19 の欠失変異又は exon 21 の L858R 変異を有し、エルロチニブによる一次治療に適格である。
3. 治験参加時の Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS）が 0 又は 1 である。
4. 放射線療法歴を有する患者の場合は、以下を満たす場合のみ、治験参加が許容される。
   - 照射範囲が局所であり（全骨髄の 25% 以下）、登録時点で最後の放射線療法から少なくとも 7 日経過している。放射線療法の目的は、症状（疼痛、出血又は閉塞など）の緩和又は予防である。
   - 胸部に緩和目的の放射線照射野が及ぶ場合には、登録の少なくとも 28 日前に完了している。
5. 以下に規定する造血能及び臓器機能を有する。
   - 好中球数（ANC）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。
   - 総ビリルビンが正常上限値（ULN）以下、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)が 2.5 × ULN 以下。トランスフェラーゼ上昇が肝転移に起因している場合は 5 × ULN 以下。
   - Cockcroft-Gault 式による算定クレアチニン・クリアランス(CrCl)が 50mL/ 分以上である。数値がこのパラメータ以下である場合は、24 時間蓄尿を実施し、50mL/ 分以上であることが確認されている。
   - 十分な凝固機能を有する患者：国際標準比（INR）1.5 以下もしくはプロトロンビン時間（PT）及び部分トロンボプラスチン時間（PTT/aPTT）1.5 × ULN 以下。低分子量ヘパリン（LMWH）を投与されている患者は適格とするが、ワルファリンを投与されている患者は適格としない。登録前にワルファリンから LMWH に切り替えて安定していると治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合のみ登録が許容される。登録時に静脈血栓塞栓症を有する患者は除外とするが、治験責任医師又は治験分担医師が治療によってコントロールされ、未症状で臨床的に安定していると判断する時のみ登録が許容される。
   - 尿試験紙又は通常の尿検査で尿蛋白が 1+ 以下である。2+ 以上の場合は、24 時間蓄尿し、24 時間の蛋白量が 1000mg（1g）未満の場合、治験への参加が可能である。

■除外基準（抜粋）

1. T790M *EGFR* 遺伝子変異が判明している。
2. 脳転移、髄膜播種を有する。脊髄圧迫も除外とするが、安定していると判断される場合のみ登録を許容する。
3. 登録までの 28 日間に大手術を受けた、又は皮下静脈アクセス器具の留置のための手技を登録までの 7 日以内に受けた。また、術後出血合併症又は創傷合併症が過去 2 ヵ月間以内に認められている。
4. ドレナージが必要な「胸水、心嚢水、腹水」を有する。ただし、2 週に 1 回の頻度を超えないドレナージにてコントロールできる場合は許容とする。
5. 上大静脈症候群を有する。
6. New York Heart Association（NYHA）2 度～ 4 度のうっ血性心不全、もしくは症状を伴う又は投薬でもコントロール不能な不整脈を有する。
7. 治験責任医師又は治験分担医師が治験に安全性又は試験遂行能力の観点で適さないと判断する場合。以下が含まれるがそれに限定されない。
   - 先天性又は後天性の血栓性障害の既往歴を有する。
   - 登録までの 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。
8. 標準的薬物治療を行ってもコントロールできない高血圧症を有する（収縮期血圧 150mmHg を超える又は拡張期血圧 90mmHg を超えると定義する）。
9. 非ステロイド性抗炎症剤（NSAIDs；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など）、又は他の抗血小板薬（クロピドグレル、チクロピジン、ジピリダモール又はアナグレリドなど）による長期治療を治験薬の初回投与前 7 日以内に受けている。ただし、325mg/ 日までの低用量アスピリンの使用は許容とする。
10. 登録までの 2 ヵ月間に喀血（ティースプーンで 1/2 杯以上）の既往を有する。
11. 登録までの 3 ヵ月間に血管炎又はグレード 3 以上の胃腸出血、又は臨床的に重篤であると判断される出血を有する。
12. 癌による主要血管への浸潤又は主要血管の狭小化を画像上認める。
13. 画像により腫瘍内空洞化が認められる（組織型によらない）。
14. 登録までの 6 ヵ月間に消化管穿孔、消化性潰瘍、憩室症又は瘻孔の既往を有する。
15. 腸閉塞を有する。もしくは炎症性腸障害、広範囲な腸切除（例えば、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。
    ＊慢性下痢などに対する
16. 登録までの 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の既往を有する。登録までの 6 ヵ月間に、その他の事象で動脈血栓塞栓症に起因する病態が確認されている場合も除く。
17. CT スキャン又は X 線検査でベースラインにて急性肺損傷、特発性肺線維症、塵肺症、放射線肺炎又は薬剤誘発性肺炎を現在又は過去に有する等の臨床的に問題となる所見（びまん性陰影など）を有する。
18. SpO_2 が 94 未満（ルームエア）。
19. 妊娠中又は授乳中。

RELAY（パート B：エルロチニブ併用投与）試験のエルロチニブの用量調節基準（抜粋）

■エルロチニブ

警告、注意事項等情報、禁忌及び副作用等についてエルロチニブの電子添文を十分参照し、実施医療機関の手順に従って投与しました。

エルロチニブの減量スケジュール

エルロチニブの 1 日量は、1 日 1 回 50mg の最低用量になるまで 50mg ずつ減量する。治験責任医師又は治験分担医師の判断でエルロチニブの用量を再度増量してもよい。

開始用量	1 回目の減量	2 回目の減量
150mg/ 日	100mg/ 日	50mg/ 日

各有害事象に対する用量変更基準

有害事象及びグレード[注)]	用量変更基準
肺関連の事象	
全グレード（呼吸困難、咳嗽又は発熱などの新規又は進行性肺症状の急性発症）	診断的評価の間、投与を中断する。 【間質性肺疾患と診断された場合】 ・エルロチニブの投与を中止し、適切な治療を開始する。 【間質性肺疾患が否定された場合】 ・同用量でエルロチニブの投与を再開する。
下痢	
グレード 1	用量変更なし ロペラミドの投与を検討する。初回発現時に 4mg を投与し、それ以降は下痢が 12 時間認められなくなるまで 2 ～ 4 時間ごとに 2mg を投与する。
グレード 2	【最適な医学的管理にもかかわらず下痢が 48 ～ 72 時間持続する場合】 ・エルロチニブを減量する。 グレード 1 の場合と同様に管理する。
グレード 3 の下痢又はグレードを問わずロペラミドに反応しない下痢、もしくは脱水を引き起こす下痢	グレード 1 以下に回復するまで投与を中断する。 【グレード 1 以下に回復した場合】 ・1 段階減量した用量でエルロチニブの投与を再開する。再度増量しない。 グレード 1 の場合と同様に管理する。
グレード 4	エルロチニブの投与を中止する。 グレード 1 の場合と同様に管理する。
発疹	
許容できる発疹（グレード 2 又は 3）	用量変更なし 以下のいずれかを投与する：ミノサイクリン、局所用テトラサイクリン、局所用クリンダマイシン、局所用スルファジアジン銀、ジフェンヒドラミン、経口プレドニゾン（短期投与）
許容できない発疹	【対症的管理に反応しない場合】 ・エルロチニブの中断又は減量を検討する。
グレード 4	エルロチニブの投与を中止する。
重度の肝炎、肝不全、肝機能不全	
	エルロチニブの投与を一時的に中止する。 【事象が 3 週間以内に意味のある改善を示さない又は回復しない場合】 ・エルロチニブの投与を中止する。 必要に応じて支持療法を実施する。

（つづき）

肝機能検査異常（肝不全に至っていない肝炎）	
グレード 1（ULN 超、3.0 × ULN 以下）	エルロチニブの投与を同用量で継続してよい。 必要に応じて支持療法を実施する。
グレード 2（3.0 × ULN 超、5.0 × ULN 以下）	エルロチニブの投与を最長 3 週間、一時的に中止する。 【最長 3 週間の期間内にグレード 1 以下に回復した場合】 ・エルロチニブの投与を同用量で再開する。 必要に応じて支持療法を実施する。
グレード 3 (5.0 × ULN 超、20.0 × ULN 以下)	エルロチニブの投与を最長 3 週間、一時的に中止する。 【最長 3 週間の期間内にグレード 1 以下に回復した場合】 ・エルロチニブの投与を 50mg 減量して再開する。 必要に応じて支持療法を実施する。
グレード 4（20.0 × ULN 超）	・エルロチニブの投与を中止する。 必要に応じて支持療法を実施する。

注）有害事象共通用語規準（ver.4.0）

RELAY（パート C:ゲフィチニブ併用投与）試験の選択基準・除外基準（抜粋）

■選択基準（抜粋）

1. American Joint Committee on Cancer Staging Criteria for Lung Cancer（AJCC）の第 7 版（2009 年版）によってⅣ期に分類される、細胞診又は組織診によって確認された NSCLC を有する。
2. 治験参加時の Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS）が 0 又は 1 である。
3. 放射線療法歴を有する患者の場合は、以下を満たす場合のみ、治験参加が許容される。
   ・照射範囲が局所であり（全骨髄の 25% 以下）、登録時点で最後の放射線療法から少なくとも 7 日経過している。放射線療法の目的は、症状（疼痛、出血又は閉塞など）の緩和又は予防である。
   ・胸部に緩和目的の放射線照射野が及ぶ場合には、登録の少なくとも 28 日前に完了している。
4. 以下に規定する造血能及び臓器機能を有する。
   ・好中球数（ANC）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。
   ・総ビリルビンが正常上限値（ULN）以下、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)が 2.5 × ULN 以下。トランスフェラーゼ上昇が肝転移に起因している場合は 5 × ULN 以下。
   ・Cockcroft-Gault 式による算定クレアチニン・クリアランス(CrCl)が 50mL/ 分以上である。数値がこのパラメータ以下である場合は、24 時間蓄尿を実施し、50mL/ 分以上であることが確認されている。
   ・十分な凝固機能を有する患者：抗凝固療法を受けない場合、国際標準比（INR）1.5 以下及び部分トロンボプラスチン時間（PTT）1.5 ×基準値上限（ULN）以下。標準用量の抗凝固療法を受けている患者は、経口抗凝固薬又は低分子量ヘパリンの用量が安定している必要がある。ワルファリンを服用している場合は、INR 3 以下で活動性出血がない（微量の血尿を除く、無作為割付前 14 日以内と定義）、あるいは出血リスクの高い（例えば、大血管への腫瘍浸潤や既知の静脈瘤）病態でない必要がある。
   ・尿試験紙又は通常の尿検査で尿蛋白が 1+ 以下である。2+ 以上の場合は、24 時間蓄尿し、24 時間の蛋白量が 1000mg（1g）未満の場合、治験への参加が可能である。
5. *EGFR* 遺伝子検査で exon 19 の欠失変異又は exon 21 の L858R 変異を有し、ゲフィチニブによる一次治療に適格である。

■除外基準（抜粋）

1. T790M *EGFR* 遺伝子変異が判明している。
2. 脳転移、髄膜播種を有する。脊髄圧迫も除外とするが、安定していると判断される場合のみ登録を許容する。
3. 登録までの 28 日間に大手術を受けた、又は皮下静脈アクセス器具の留置のための手技を登録までの 7 日以内に受けた。また、術後出血合併症又は創傷合併症が過去 2 ヵ月間以内に認められている。
4. ドレナージが必要な「胸水、心嚢水、腹水」を有する。ただし、2 週に 1 回の頻度を超えないドレナージにてコントロールできる場合は許容とする。
5. 上大静脈症候群を有する。
6. New York Heart Association（NYHA）2 度～ 4 度のうっ血性心不全、もしくは症状を伴う又は投薬でもコントロール不能な不整脈を有する。
7. 治験責任医師又は治験分担医師が治験に安全性又は試験遂行能力の観点で適さないと判断する場合。以下が含まれるがそれに限定されない。
   ・先天性又は後天性の血栓性障害の既往歴を有する。
   ・登録までの 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。
8. 標準的薬物治療を行ってもコントロールできない高血圧症を有する（収縮期血圧 150mmHg を超える又は拡張期血圧 90mmHg を超えると定義する）。
9. 非ステロイド性抗炎症剤（NSAIDs；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など）、又は他の抗血小板薬（クロピドグレル、チクロピジン、ジピリダモール又はアナグレリドなど）による長期治療を治験薬の初回投与前 7 日以内に受けている。ただし、325mg/ 日までの低用量アスピリンの使用は許容とする。
10. 登録までの 2 ヵ月間に喀血（ティースプーンで 1/2 杯以上）の既往を有する。
11. 登録までの 3 ヵ月間に血管炎又はグレード 3 以上の胃腸出血、又は臨床的に重篤であると判断される出血を有する。
12. 癌による主要血管への浸潤又は主要血管の狭小化を画像上認める。
13. 画像により腫瘍内空洞化が認められる（組織型によらない）。
14. 登録までの 6 ヵ月間に消化管穿孔、消化性潰瘍、憩室症又は瘻孔の既往を有する。
15. 腸閉塞を有する。もしくは炎症性腸障害、広範囲な腸切除（例えば、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。
    ＊慢性下痢などに対する
16. 登録までの 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の既往を有する。登録までの 6 ヵ月間に、その他の事象で動脈血栓塞栓症に起因する病態が確認されている場合も除く。
17. CT スキャン又は X 線検査でベースラインにて急性肺損傷、特発性肺線維症、塵肺症、放射線肺炎又は薬剤誘発性肺炎を現在又は過去に有する等の臨床的に問題となる所見（びまん性陰影など）を有する。
18. SpO_2 が 94 未満（ルームエア）。
19. 妊娠中又は授乳中。

4. 臨床試験における選択基準・除外基準・投与基準

RELAY（パート C:ゲフィチニブ併用投与）試験のゲフィチニブの用量調節基準（抜粋）

■ゲフィチニブ

警告、注意事項等情報、禁忌及び副作用等についてゲフィチニブの電子添文を十分参照し、実施医療機関の手順に従って投与しました。
サイラムザ＋ゲフィチニブを併用投与されている被験者に対しては、電子添文に基づいて毒性が明らかにゲフィチニブに起因していると治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合に、ゲフィチニブの投与を最長 3 週間延期してもよい。ゲフィチニブの投与を中止する場合も、サイラムザの投与を継続してもよい。

各有害事象に対する用量変更基準

有害事象及びグレード[注)]	用量変更基準
肺関連の事象	
全グレード（呼吸困難、咳嗽又は発熱などの新規又は進行性肺症状の急性発症）	診断的評価の間、投与を中断する。 【間質性肺疾患と診断された場合】 ・ゲフィチニブの投与を中止し、適切な治療を開始する。 【間質性肺疾患が否定された場合】 ・ゲフィチニブの投与を再開する。
消化管穿孔	
全グレード	診断的評価の間、投与を中断する。 【消化管穿孔と診断された場合】 ・ゲフィチニブの投与を中止し、適切な治療を開始する。 【消化管穿孔が否定された場合】 ・ゲフィチニブの投与を再開する。
下痢	
グレード 1 又は 2	用量変更なし ロペラミドの投与を検討する。初回発現時に 4mg を投与し、それ以降は下痢が 12 時間認められなくなるまで 2 ～ 4 時間ごとに 2mg を投与する。
グレード 3 の下痢又はグレードを問わずロペラミドに反応しない下痢、もしくは脱水を引き起こす下痢	グレード 1 以下に回復するまで（最長 3 週間）、又はベースラインの状態に回復するまで投与を中断する。 【グレード 1 以下又はベースラインの状態に回復した場合】 ・ゲフィチニブの投与を再開する。 グレード 1 の場合と同様に管理し、必要に応じて支持療法を実施する。
グレード 4	・ゲフィチニブの投与を中止する。 グレード 1 の場合と同様に管理し、必要に応じて支持療法を実施する。
皮膚反応	
許容できる発疹（グレード 2 又は 3）	用量変更なし 以下のいずれかを投与する：ミノサイクリン、局所用テトラサイクリン、局所用クリンダマイシン、局所用スルファジアジン銀、ジフェンヒドラミン、経口プレドニゾン（短期投与）
許容できない発疹	管理可能となるまでの最長 3 週間投与を中断する。 【管理可能になった場合】 ・ゲフィチニブの投与を再開する。
グレード 4	ゲフィチニブの投与を中止する。
重度の肝炎、肝不全、肝機能不全	
	管理可能となるまでの最長 3 週間投与を中断する。 【管理可能になった場合】 ・ゲフィチニブの投与を再開する。 必要に応じて支持療法を実施する。
肝機能検査異常（肝不全に至っていない肝炎）	
グレード 1（ULN 超、3.0 × ULN 以下）	ゲフィチニブの投与を継続してもよい。 必要に応じて支持療法を実施する。
グレード 2（3.0 × ULN 超、5.0 × ULN 以下）又はグレード 3（5.0 × ULN 超、20.0 × ULN 以下）	グレード 1 以下に回復するまで（最長 3 週間）、又はベースラインの状態に回復するまで投与を中断する。 【グレード 1 以下又はベースラインの状態に回復した場合】 ・ゲフィチニブの投与を再開する。 必要に応じて支持療法を実施する。
グレード 4（20.0 × ULN 超）	ゲフィチニブの投与を中止する。 必要に応じて支持療法を実施する。

（つづき）

眼症状（疼痛など）	
角膜炎などの重度の眼障害又は眼障害の悪化の徴候及び症状	ゲフィチニブの投与を中断する。 【症状及び眼障害が回復した場合】 ・ゲフィチニブの投与を再開するかを判断する。 睫毛に異常が認められる場合は、除去する。
持続性潰瘍性角膜炎	ゲフィチニブの投与を中止する。

注）有害事象共通用語規準（ver.4.0）

4. 臨床試験における選択基準・除外基準・投与基準

REACH-2 試験の選択基準・除外基準（抜粋）

■選択基準（抜粋）

1. 病理組織学的又は細胞学的所見に基づき肝細胞癌と診断された患者。組織学的確認ができない場合、肝硬変が併存し典型的な画像特性から肝細胞癌と診断された患者
2. ソラフェニブ投与中及び投与後に画像検査で増悪（PD）が確認された、又は適切なソラフェニブの用量調整や支持療法にもかかわらず、不耐容のためソラフェニブの投与を中止した患者
3. 進行肝細胞癌に対し、全身療法としてソラフェニブの投与のみを受けた患者
4. Child-Pugh 分類のスコアが 7 未満（Child-Pugh A のみ）の患者
5. ECOG PS が 0 又は 1 の患者
6. ベースライン時の血清 AFP 濃度が 400ng/mL 以上を示す患者
7. 以下に規定する十分な臓器機能を有する患者
   - 総ビリルビンが施設の ULN の 1.5 倍以下並びに AST 及び ALT が ULN の 5 倍以下
   - 算出されたクレアチニンクリアランスが、Cockcroft-Gault 式又は同等の方法（24 時間蓄尿による測定など）により、60mL/ 分以上
   - 尿タンパクが 1+ 以下の患者（試験紙法又は通常の尿検査で 2+ 以上の尿タンパクが認められた場合、24 時間の蓄尿を行い、蓄尿タンパクが 1g 未満であれば適格）
   - 好中球絶対数が 1.0×10^9/L 以上、ヘモグロビンが 9g/dL 以上、及び血小板数が 75×10^9/L 以上
   - INR が 1.5 以下及び活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）が ULN+5 秒以下として定義する適切な凝固能を有する患者（低用量の抗凝固療法を予防用量で受けている患者は INR が 1.5 以下及び APTT が ULN+5 秒以下であれば適格）

■除外基準（抜粋）

1. 肝性脳症を有する又はその既往がある（グレードは問わない）、もしくは臨床的に著明な腹水を現在有する又はその既往を有する患者
   （臨床的に著明な腹水とは、肝硬変が原因であり、CTCAE のグレード 1 を超えるものとし、腹水を管理するために安定した内科的治療法（3 ヵ月以上）を受けている患者は、それ以上の治療が必要とされなければ適格）
2. 肝腎症候群が認められる、又は無作為割付前 6 ヵ月以内に認められた患者
3. 無作為割付前 28 日以内の大手術、重大な外傷、未回復の創傷、消化性潰瘍あるいは骨折、又は治験治療の初回投与前 7 日以内に皮下静脈アクセス装置の留置を実施した患者
4. 治験治療開始前において、降圧剤治療を受けているにもかかわらず、CTCAE v4.0 に定義されるコントロール不良な高血圧を有する患者
   （CTCAE v4.0 ではコントロール不良の高血圧をグレード 2 を超える高血圧と定義し、臨床的には薬剤の使用にかかわらず収縮期血圧が 160mmHg を超える、もしくは拡張期血圧が 100mmHg を超える血圧上昇が持続する患者と定義する）
5. 無作為割付前 6 ヵ月以内に心筋梗塞、不安定狭心症、脳血管障害又は一過性脳虚血発作を含む動脈血栓症の既往のある患者
6. 緊急処置（結紮術又は硬化療法等）が必要、又は治験責任医師又は治験分担医師、あるいは相談を受けた胃腸病専門医又は肝臓専門医により出血の危険性が高いと考えられる食道／胃静脈瘤を有する患者
7. 無作為割付前 6 ヵ月以内に消化管穿孔及び／又は消化管瘻の既往がある患者
8. 症候性うっ血性心不全（New York Heart Association Ⅱ～Ⅳ）、不安定狭心症、あるいは症候性又はコントロール不良の不整脈が認められる患者
9. 妊娠中又は授乳中の患者
10. コントロール不良の遺伝性又は後天性の血栓症又は出血性障害の既往を有する患者
11. 腸閉塞を有する、あるいは炎症性腸障害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）を有する又はその既往、あるいはクローン病、潰瘍性大腸炎、又は慢性下痢を有する患者
12. ワルファリン、低分子ヘパリン等の治療用量での抗凝固療法を受けている患者
13. 非ステロイド性抗炎症薬（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、ジピリダモール又はアナグレリド等）による長期治療を受けている患者（1 日当たり 100mg 以下のアスピリンは可）
14. 本治験中に待機的大手術を予定している患者

5. Q&A

●治癒切除不能な進行・再発の胃癌

Q.1 サイラムザとパクリタキセル併用によって増加する副作用はありますか。

A.1 サイラムザ単剤と、サイラムザとパクリタキセルの併用を直接比較した試験は行っていません。RAINBOW（パクリタキセル併用投与）試験のプラセボ群（プラセボ＋ PAC）における有害事象の発現状況を考慮すると、発現した事象に明らかな差異は認められていませんが、グレード 3 以上の有害事象の発現割合がプラセボ群（プラセボ＋ PAC）と比較してサイラムザ群（RAM ＋ PAC）で高い事象として、高血圧、好中球減少症、白血球減少症等が認められており、注意が必要です。

Q.2 日本人で発現しやすい副作用はありますか。

A.2 RAINBOW（パクリタキセル併用投与）試験のサイラムザ群（RAM ＋ PAC）群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 20% 以上高かった有害事象は、好中球減少症、脱毛症、白血球減少症、末梢性感覚ニューロパチー、鼻出血及び口内炎でした。また、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 5% 以上高かったグレード 3 以上の有害事象は、好中球減少症及び白血球減少症でした。これらの事象については注意が必要です。

●治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

Q.1 サイラムザと FOLFIRI 併用によって増加する副作用はありますか。

A.1 RAISE（FOLFIRI 併用投与）試験において、サイラムザ群（RAM ＋ FOLFIRI）での発現割合が 30% 以上で、プラセボ群（プラセボ＋ FOLFIRI）より 10% 以上高く発現した有害事象は、好中球減少症、食欲減退、鼻出血、口内炎でした。また、グレード 3 以上の有害事象の発現状況を比較すると、発現割合が 5% 以上で、かつサイラムザ群で発現割合が高かった事象として、好中球減少症、下痢、高血圧、疲労が認められており、注意が必要です。

Q.2 日本人で発現しやすい副作用はありますか。

A.2 RAISE（FOLFIRI 併用投与）試験のサイラムザ群（RAM ＋ FOLFIRI）において、全体集団と比較して日本人集団で発現割合が 20% 以上高かった有害事象は、口内炎、好中球数減少、白血球数減少、倦怠感、食欲減退、高血圧、蛋白尿でした。また、全体集団と比較して日本人集団で発現割合が 5% 以上高かったグレード 3 以上の有害事象は、好中球数減少、白血球数減少、高血圧、蛋白尿でした。これらの事象については注意が必要です。

Q.3 RAISE（FOLFIRI 併用投与）試験の後治療ではどのような薬剤が使われていましたか。

A.3 RAISE（FOLFIRI 併用投与）試験において、試験治療中止後に全身性の抗癌剤治療を 1 回以上受けた患者の割合は、全体集団ではサイラムザ群 54.1%、プラセボ群 56.0% でした。なお、日本人部分集団ではサイラムザ群 75.7%、プラセボ群 83.9% でした。RAISE（FOLFIRI 併用投与）試験における全体集団及び日本人部分集団での試験治療中止後の主な抗癌剤治療を以下に示します。

試験治療中止後の主な抗癌剤治療（使用した被験者の割合：1.5% 以上）（全体集団）

試験治療中止後の抗癌剤治療	サイラムザ +FOLFIRI (N=536) n (%)	プラセボ +FOLFIRI (N=536) n (%)
試験治療中止後に抗癌剤治療を 1 回以上受けた患者	306 (57.1)	318 (59.3)
全身性治療 [a]	290 (54.1)	300 (56.0)
放射線治療	40 (7.5)	49 (9.1)
手術	24 (4.5)	29 (5.4)
全身性治療（≧ 1.5%）		
全身性の抗癌剤治療	290 (54.1)	300 (56.0)
生物学的製剤	214 (39.9)	223 (41.6)
抗 EGFR 抗体薬	137 (25.6)	153 (28.5)
セツキシマブ	81 (15.1)	91 (17.0)
パニツムマブ	61 (11.4)	72 (13.4)
血管新生阻害薬	68 (12.7)	70 (13.1)
アフリベルセプト	8 (1.5)	8 (1.5)
ベバシズマブ	62 (11.6)	63 (11.8)
チロシンキナーゼ阻害薬 [b]	57 (10.6)	58 (10.8)
レゴラフェニブ	56 (10.4)	58 (10.8)
化学療法	231 (43.1)	248 (46.3)
葉酸代謝拮抗薬	6 (1.1)	12 (2.2)
Raltitrexed *	6 (1.1)	12 (2.2)
フッ化ピリミジン系薬剤	179 (33.4)	182 (34.0)
5-FU	138 (25.7)	119 (22.2)
カペシタビン	48 (9.0)	64 (11.9)
プラチナ製剤	48 (9.0)	58 (10.8)
オキサリプラチン	45 (8.4)	58 (10.8)
トポイソメラーゼ I 阻害薬	164 (30.6)	154 (28.7)
イリノテカン	164 (30.6)	154 (28.7)
その他	9 (1.7)	21 (3.9)
他の治験薬	17 (3.2)	24 (4.5)
他の全身性の治療薬 [c]	117 (21.8)	96 (17.9)
補助療法	116 (21.6)	94 (17.5)
ホリナート	116 (21.6)	94 (17.5)

a「SIR Spheres」を試験治療中止後の全身性の抗癌剤治療として取り扱った症例を両群ともに 1 例ずつ含みます。　b サイラムザ群の 1 人の患者は dovitinib * による治療を受けました。　c サイラムザ群の 1 人及びプラセボ群の 2 人の患者は支持療法を受けました。
＊：国内未承認薬

試験治療中止後の主な抗癌剤治療（使用した被験者の割合：1.5% 以上）（日本人部分集団）

試験治療中止後の抗癌剤治療	サイラムザ +FOLFIRI N=74 n (%)	プラセボ +FOLFIRI N=62 n (%)
試験治療中止後に抗癌剤治療を 1 回以上受けた患者	60 (81.1)	55 (88.7)
全身性治療	56 (75.7)	52 (83.9)
放射線治療	12 (16.2)	9 (14.5)
手術	7 (9.5)	2 (3.2)
全身性治療（≧ 1.5%）		
全身性の抗癌剤治療	56 (75.7)	52 (83.9)
生物学的製剤	50 (67.6)	48 (77.4)
抗 EGFR 抗体薬	29 (39.2)	30 (48.4)
セツキシマブ	10 (13.5)	12 (19.4)
パニツムマブ	22 (29.7)	21 (33.9)
血管新生阻害薬	22 (29.7)	20 (32.3)
ベバシズマブ	22 (29.7)	20 (32.3)
チロシンキナーゼ阻害薬	23 (31.1)	25 (40.3)
レゴラフェニブ	23 (31.1)	25 (40.3)
化学療法	41 (55.4)	43 (69.4)
フッ化ピリミジン系薬剤	29 (39.2)	28 (45.2)
5-FU	26 (35.1)	15 (24.2)
カペシタビン	0	4 (6.5)
TS-1	4 (5.4)	5 (8.1)
テガフール	2 (2.7)	1 (1.6)
トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合錠	6 (8.1)	5 (8.1)
プラチナ製剤	8 (10.8)	5 (8.1)
シスプラチン	2 (2.7)	0
オキサリプラチン	6 (8.1)	5 (8.1)
トポイソメラーゼ I 阻害薬	35 (47.3)	32 (51.6)
イリノテカン	35 (47.3)	32 (51.6)
他の治験薬	8 (10.8)	14 (22.6)
他の全身性の治療薬	25 (33.8)	18 (29.0)
補助療法	25 (33.8)	17 (27.4)
ホリナート	25 (33.8)	17 (27.4)

●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／ドセタキセル併用投与＞

Q.1 サイラムザとドセタキセル併用によって増加する副作用はありますか。

A.1 JVCG（国内第Ⅱ相試験）試験のサイラムザ群（RAM + DTX）における発現割合が 20% 以上で、かつプラセボ群（プラセボ+ DTX）より 10% 以上高かった有害事象は、口内炎、鼻出血、発熱性好中球減少症、低アルブミン血症、蛋白尿関連事象、血小板減少症、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加でした。グレード 3 以上の有害事象のうち、サイラムザ群での発現割合が 20% 以上で、かつプラセボ群より 5% 以上高かった事象は、発熱性好中球減少症でした。これらの事象については注意が必要です。

Q.2 日本人で発現しやすい副作用はありますか。

A.2 JVCG（国内第Ⅱ相試験）試験のサイラムザ群（RAM + DTX）における発現割合が 20% 以上で、かつプラセボ群（プラセボ+ DTX）より 10% 以上高かった有害事象のうち、サイラムザ群での発現割合が JVCG 試験で REVEL（外国第Ⅲ相試験）試験より 20% 以上高かった事象は、口内炎、低アルブミン血症及び蛋白尿関連事象でした。グレード 3 以上の有害事象では、JVCG 試験のサイラムザ群での発現割合が 20% 以上で、かつプラセボ群より 5% 以上高かった事象は発熱性好中球減少症であり、サイラムザ群での発現割合は JVCG 試験で 34.0%、REVEL 試験で 15.9% でした。これらの事象については注意が必要です。

5. Q&A

<*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／エルロチニブ塩酸塩又はゲフィチニブ併用投与>

Q.1 サイラムザとエルロチニブ塩酸塩又はゲフィチニブ併用によって増加する副作用はありますか。

A.1 RELAY（パートB：エルロチニブ併用投与）試験のサイラムザ群（RAM+ERL）における発現割合が20%以上で、かつプラセボ群（プラセボ+ ERL）より10%以上高かった有害事象は、高血圧、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、脱毛症、蛋白尿、鼻出血、及び末梢性浮腫でした。グレード3以上の有害事象のうち、サイラムザ群での発現割合が5%以上で、かつプラセボ群より2%以上高かった事象は、高血圧、ざ瘡様皮膚炎、及び下痢でした。これらの事象については注意が必要です。
RELAY（パートC：ゲフィチニブ併用投与）試験のサイラムザ群（RAM+GEF）における発現割合が20%以上であった有害事象は、ざ瘡様皮膚炎、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、下痢、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、高血圧、爪囲炎、口内炎、蛋白尿、皮膚乾燥、鼻出血、末梢性浮腫、及び脱毛症でした。グレード3以上の有害事象のうち、サイラムザ群での発現割合が5%以上の事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、高血圧、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加でした。これらの事象については注意が必要です。

Q.2 日本人で発現しやすい副作用はありますか。

A.2 RELAY（パートB：エルロチニブ併用投与）試験のサイラムザ群（RAM+ERL）において、全体集団と比較して日本人集団で発現割合が5%以上高かった有害事象は、ざ瘡様皮膚炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、爪囲炎、口内炎、倦怠感、味覚異常、鼻出血、蛋白尿、脱毛症、体重減少、皮膚乾燥、血中ビリルビン増加、高血圧、胃炎、上咽頭炎、白血球数減少、血小板数減少、咽頭炎、悪心、低アルブミン血症、及び末梢性浮腫でした。全体集団と比較して日本人集団で発現割合が5%以上高かったグレード3以上の有害事象はざ瘡様皮膚炎でした。これらの事象については注意が必要です。
RELAY（パートC：ゲフィチニブ併用投与）試験のサイラムザ群（RAM+GEF）において、日本人集団で発現割合が20%以上であった有害事象は、ざ瘡様皮膚炎、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、下痢、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、高血圧、爪囲炎、口内炎、蛋白尿、皮膚乾燥、鼻出血、末梢性浮腫、脱毛症、食欲減退、及び頭痛でした。日本人集団で発現割合が5%以上のグレード3以上の事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、高血圧、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、及び下痢でした。これらの事象については注意が必要です。

●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

Q.1 ①REACH-2試験において、Child-Pugh分類Aの患者のみを対象としたのはなぜですか。
②REACH試験*において勧告された肝性脳症、腹水等に関するリスク低減措置とはどのようなものでしたか。

A.1 ①REACH試験*では、Child-Pugh分類のスコアが9未満［Child-Pugh分類A又はB（B7又はB8）］の患者を組み入れ可としていましたが、Child-Pugh分類Aに該当する患者に比べてChild-Pugh分類Bに該当する患者で、サイラムザ群において肝障害に関連する重篤な有害事象や肝性脳症が多く認められたことを受け、独立データモニタリング委員会によりリスク低減措置の設定に関する勧告がなされました。これに基づき、REACH試験*では治験実施計画書を変更し、Child-Pugh分類Bに該当する患者を除外し、REACH-2試験ではChild-Pugh分類B以上の患者を治験の対象患者から除外しました。
②肝性脳症、腹水等に関するリスク低減措置として、肝性脳症又は著明な腹水の既往がある患者を対象患者から除外し、治験薬投与中に肝性脳症又は肝腎症候群が認められた場合は治験薬の投与を中止し、再投与しないことと規定されました。

Q.2 REACH 試験*の Child-Pugh 分類 B の患者における主な有害事象の発現状況はどのようになっていましたか。

A.2 REACH 試験*の Child-Pugh 分類 B の患者におけるサイラムザ群での発現割合が 10% 以上の有害事象

基本語 (MedDRA/J version 16.1)	サイラムザ群（N=40） 発現例数（%）		プラセボ群（N=37） 発現例数（%）	
	全グレード	グレード 3 以上	全グレード	グレード 3 以上
全有害事象	**40（100.0）**	**33（82.5）**	**36（97.3）**	**22（59.5）**
食欲減退	18（45.0）	3（7.5）	4（10.8）	0
末梢性浮腫	17（42.5）	0	7（18.9）	0
悪心	16（40.0）	0	8（21.6）	0
腹水	12（30.0）	6（15.0）	9（24.3）	7（18.9）
鼻出血	12（30.0）	0	6（16.2）	0
嘔吐	11（27.5）	0	2（5.4）	0
無力症	10（25.0）	4（10.0）	4（10.8）	2（5.4）
下痢	10（25.0）	0	7（18.9）	2（5.4）
疲労	10（25.0）	3（7.5）	4（10.8）	0
腹痛	8（20.0）	2（5.0）	7（18.9）	1（2.7）
低アルブミン血症	8（20.0）	3（7.5）	1（2.7）	1（2.7）
発熱	8（20.0）	0	7（18.9）	0
血小板減少症	8（20.0）	2（5.0）	2（5.4）	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7（17.5）	2（5.0）	4（10.8）	3（8.1）
血中ビリルビン増加	7（17.5）	5（12.5）	5（13.5）	4（10.8）
悪性新生物進行	7（17.5）	7（17.5）	8（21.6）	8（21.6）
そう痒症	7（17.5）	0	5（13.5）	0
咳嗽	6（15.0）	0	5（13.5）	0
浮動性めまい	6（15.0）	0	2（5.4）	0
全身健康状態低下	6（15.0）	5（12.5）	1（2.7）	1（2.7）
高ビリルビン血症	6（15.0）	4（10.0）	2（5.4）	1（2.7）
上腹部痛	5（12.5）	0	4（10.8）	0
脱水	5（12.5）	0	1（2.7）	0
呼吸困難	5（12.5）	0	4（10.8）	1（2.7）
肝性脳症	5（12.5）	5（12.5）	2（5.4）	0
肝機能異常	5（12.5）	1（2.5）	1（2.7）	0
腹部膨満	4（10.0）	0	5（13.5）	0
貧血	4（10.0）	0	5（13.5）	3（8.1）
背部痛	4（10.0）	1（2.5）	4（10.8）	0
高血圧	4（10.0）	1（2.5）	2（5.4）	1（2.7）
不眠症	4（10.0）	0	2（5.4）	0
黄疸	4（10.0）	0	2（5.4）	1（2.7）
筋痙縮	4（10.0）	0	1（2.7）	0
発疹	4（10.0）	0	1（2.7）	0
口内炎	4（10.0）	0	0	0
尿路感染	4（10.0）	1（2.5）	1（2.7）	0

＊ REACH 試験：第Ⅲ相無作為化比較試験（国際共同試験）
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を対象に、二次治療として best supportive care（BSC）併用下で、サイラムザとプラセボを比較する多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験（※本試験は国内承認対象外の患者を含む：本剤の効能又は効果は「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」）

最新の電子添文情報は、
独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索ページ」
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/
にてご確認ください。

電子添文、適正使用ガイドは下記URLからご覧いただけます。
www.lillymedical.jp
スマートフォンの場合はこちらを読み取ってご覧ください。

Lilly Answers リリーアンサーズ
日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口
0120-360-605※1（医療関係者向け）
受付時間　月曜日～金曜日 8:45～17:30※2
※1 通話料は無料です。携帯電話からでもご利用いただけます。
尚、IP電話からはフリーダイヤルをご利用できない場合があります。
※2 祝祭日及び当社休日を除きます
www.lillymedical.jp

製造販売元〈文献請求先及び問い合わせ先〉
日本イーライリリー株式会社
〒651-0086 神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

RAM-M002(R12)
2024年2月作成