

## 審議結果報告書

平成 28 年 5 月 16 日  
医薬・生活衛生局審査管理課

[販 売 名] サイラムザ点滴静注液100 mg、同点滴静注液500 mg  
[一 般 名] ラムシルマブ（遺伝子組換え）  
[申 請 者 名] 日本イーライリリー株式会社  
[申 請 年 月 日] 平成 27 年 5 月 26 日

### [審 議 結 果]

平成 28 年 4 月 25 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品の再審査期間は残余期間（平成 35 年 3 月 25 日まで）とされた。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

平成 28 年 4 月 11 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販 売 名] サイラムザ点滴静注液 100 mg、同点滴静注液 500 mg  
[一 般 名] ラムシルマブ（遺伝子組換え）  
[申 請 者] 日本イーライリリー株式会社  
[申請年月日] 平成 27 年 5 月 26 日  
[剤形・含量] 1 バイアル（10 又は 50 mL）中にラムシルマブ（遺伝子組換え）100 mg 又は 500 mg を含有する注射剤  
[申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品  
[特記事項] なし  
[審査担当部] 新薬審査第五部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。なお、高血圧、タンパク尿/ネフローゼ症候群、出血、infusion-related reaction、血栓塞栓症、消化管穿孔、うっ血性心不全、好中球減少症/白血球減少症、可逆性後白質脳症症候群、瘻孔、創傷治癒障害、肝障害及び間質性肺疾患については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

### [効能・効果]

治癒切除不能な進行・再発の胃癌

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

（下線部追加）

### [用法・用量]

#### 1. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌

通常、成人には 2 週間に 1 回、ラムシルマブ（遺伝子組換え）として 1 回 8 mg/kg（体重）をおよそ 60 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

#### 2. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

イリノテカン塩酸塩水和物、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用において、通常、成人には2週間に1回、ラムシルマブ（遺伝子組換え）として1回8 mg/kg（体重）をおよそ60分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

（下線部追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告 (1)

平成 28 年 2 月 26 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

[販売名]	サイラムザ点滴静注液 100 mg、同点滴静注液 500 mg
[一般名]	ラムシルマブ (遺伝子組換え)
[申請者]	日本イーライリリー株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 5 月 26 日
[剤形・含量]	1 パイアル (10 又は 50 mL) 中にラムシルマブ (遺伝子組換え) 100 mg 又は 500 mg を含有する注射剤
[申請時の効能・効果]	治癒切除不能な進行・再発の胃癌 <u>治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌</u>

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]	<p><u>1. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌</u> 通常、成人には 2 週間に 1 回、ラムシルマブ (遺伝子組換え) として 1 回 8 mg/kg (体重) をおよそ 60 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p><u>2. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌</u> <u>イリノテカン塩酸塩水和物、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用において、通常、成人には 2 週間に 1 回、ラムシルマブ (遺伝子組換え) として 1 回 8 mg/kg (体重) をおよそ 60 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。</u></p>
-------------	---

(下線部追加)

[目次]	
1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	6
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	6
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	6
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	10
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	32
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....	32

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BQL	Below the quantification limit	定量下限未満
BV	Bevacizumab (Genetical Recombination)	ベバシズマブ (遺伝子組換え)
C <sub>ave,ss</sub>	Average serum concentration at steady state	定常状態における平均血清中濃度
CI	Confidence interval	信頼区間
CL <sub>cr</sub>	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
C <sub>max,ss</sub>	Maximum serum concentration at steady state	定常状態における最高血清中濃度
C <sub>min</sub>	Minimum serum concentration	最低血清中濃度
C <sub>min,1</sub>	Minimum serum concentration following first dose	初回投与時最低血清中濃度
C <sub>min,ss</sub>	Minimum serum concentration at steady state	定常状態における最低血清中濃度
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
CPT-11	Irinotecan hydrochloride hydrate	イリノテカン塩酸塩水和物
CRC	Colorectal cancer	結腸・直腸癌
DLT	Dose limiting toxicity	用量制限毒性
dl-LV	Folate	ホリナート
EGFR	Epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
FOLFIRI		5-FU、dl-LV (又は l-LV) 及び CPT-11 の併用
FOLFOX		5-FU、dl-LV (又は l-LV) 及び L-OHP の併用
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
icrucumab/mFOLFOX6		icrucumab (本邦未承認) 及び mFOLFOX6 の併用
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
ILD	Interstitial lung disease	間質性肺疾患
ITT	intent-to-treat	
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog	Kirsten ラット肉腫ウイルス癌遺伝子ホモログ
l-LV	Levofolinate	レボホリナート
L-OHP	Oxaliplatin	オキサリプラチン
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
mFOLFOX6	modified FOLFOX6	FOLFOX の変法
NCCN ガイドライン (結腸癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Colon Cancer	
NRAS	Neuroblastoma RAS viral (V-Ras) oncogene homolog	神経芽細胞腫ラット肉腫ウイルス癌遺伝子ホモログ

OS	Overall survival	全生存期間
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Preferred term	基本語
PTX	Paclitaxel	パクリタキセル
RAINBOW 試験		I4T-IE-JVBE 試験
RAISE 試験		I4T-MC-JVBB 試験
REACH 試験		I4T-IE-JVBF 試験
REGARD 試験		I4T-IE-JVBD 試験
REVEL 試験		I4T-MC-JVBA 試験
TE-ADA 陽性	Treatment emergent anti-drug antibody positive	治験薬投与下で発現した抗ラムシルマブ抗体陽性
ULN	Upper limit of normal	正常値上限
VEGF	Vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor	血管内皮増殖因子受容体
V <sub>1</sub>	Central volume of distribution	中央コンパートメント分布容積
V <sub>2</sub>	Peripheral volume of distribution	末梢コンパートメント分布容積
5-FU	Fluorouracil	フルオロウラシル
ヌードマウス		胸腺欠損マウス
プラセボ/FOLFIRI		プラセボ及び FOLFIRI の併用
後治療		試験治療中止後に実施された全身性の抗悪性腫瘍剤による治療
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本薬		ラムシルマブ（遺伝子組換え）
本薬/FOLFIRI		本薬及び FOLFIRI の併用
本薬/mFOLFOX6		本薬及び mFOLFOX6 の併用
本薬/PTX		本薬及び PTX の併用

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

### 1.1 申請品目の概要

本薬は、ImClone Systems 社により創製された、ヒト VEGFR-2 に対する IgG1 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体である。本薬は、VEGFR-2 と結合し、VEGF の VEGFR-2 への結合を阻害することにより、VEGFR-2 シグナル経路を介した血管新生を阻害し、その結果、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦において、本薬は、2015 年 3 月に「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」を効能・効果として承認されている。

### 1.2 開発の経緯等

治癒切除不能な進行・再発のCRCに対する本薬の臨床開発として、海外において、ImClone Systems 社により、治癒切除不能な進行・再発CRC患者を対象とした第Ⅱ相試験（I4T-IE-JVBH試験）が2009年4月から実施された。その後、米国Eli Lilly社により、CPT-11を含む化学療法後に増悪が認められた治癒切除不能な進行・再発CRC患者を対象とした第Ⅱ相試験（I4Y-IE-JCDB試験）、並びにBV、L-OHP及びフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤の投与後に増悪が認められた治癒切除不能な進行・再発のCRC患者を対象とした第Ⅲ相試験（RAISE試験）が、それぞれ2010年8月及び2010年12月から実施された。

米国及びEUでは、RAISE試験を主要な試験成績として、2015年2月に本薬のCRCに関する承認申請が行われ、米国では2015年4月に「CYRAMZA, in combination with FOLFIRI (irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil), is indicated for the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with disease progression on or after prior therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine.」、EUでは2016年1月に「Cyrnzma, in combination with FOLFIRI (irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil), is indicated for the treatment of adult patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with disease progression on or after prior therapy with bevacizumab, oxaliplatin and a fluoropyrimidine.」を効能・効果として承認された。

なお、2016年1月時点において、本薬は、CRCに関する効能・効果にて、5つの国又は地域で承認されている。

本邦においては、申請者により、BV、L-OHP及びフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤の投与後に増悪が認められた治癒切除不能な進行・再発のCRC患者を対象とした国内第Ⅰ相試験（I4T-IE-JVBY試験）が2011年2月から実施された。また、上記のRAISE試験への患者登録が2011年11月から開始された。

今般、RAISE試験を主要な試験成績として、CRCに係る効能・効果及び用法・用量を追加する本薬の製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

本薬は、マウス VEGFR-2 とは結合しないこと（「平成 27 年 2 月 16 日付け審査報告書 サイラムザ点滴静注液 100 mg、同点滴静注液 500 mg」参照）から、マウスを用いた腫瘍増殖抑制作用に関する検討

には、ラット抗マウス VEGFR-2 抗体である DC101 が使用された。本項では、*dl*-LV の投与量はカルシウム塩水和物量で記載する。

### 3.1.1.1 ヒト CRC 由来細胞株 (CTD 4.2.1.1.1、4.2.1.1.2、4.2.1.1.3、4.2.1.1.4)

ヒト CRC 由来 HT-29 細胞株を皮下移植したヌードマウスを用いて、DC101 の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が約 300 mm<sup>3</sup>に達した日 (移植後 8 日目) を試験開始日 (Day 1) とし、DC101 (初回投与 0.6、6 及び 60 mg/kg、それ以降はそれぞれ 0.4、4 及び 40 mg/kg) が Day 27 まで、週 3 回、腹腔内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、Day 1~27 において、対照 (生理食塩液) 群と比較して DC101 40 mg/kg 群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制が認められた (表 1)。

表 1 HT-29 細胞株に対する DC101 の腫瘍増殖抑制作用

投与群	腫瘍体積 (mm <sup>3</sup> )	T/C%	p 値 <sup>*1</sup>
対照 (生理食塩液)	1,501±358	—	—
ヒト IgG 40 mg/kg (60 mg/kg <sup>*2</sup> )	1,382±193	90	—
DC101 0.4 mg/kg (0.6 mg/kg <sup>*2</sup> )	1,552±334	102	0.83
DC101 4 mg/kg (6 mg/kg <sup>*2</sup> )	848±108	60	0.16
DC101 40 mg/kg (60 mg/kg <sup>*2</sup> )	618±48	43	0.02

平均値±標準誤差、n=12、T/C% : 対照群 (C) に対する DC101 又はヒト IgG 群 (T) の腫瘍体積比、— : 該当せず、\*1 : 反復測定分散分析、\*2 : 初回投与量

ヒト CRC 由来 HCT-8 又は HCT-116 細胞株を皮下移植したヌードマウスを用いて、DC101 の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が約 300 mm<sup>3</sup>に達した日 (移植後 13 又は 15 日目) を試験開始日 (Day 1) とし、DC101 (40 mg/kg) が Day 44 又は Day 22 まで、週 3 回、腹腔内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、いずれの細胞株においても、対照 (生理食塩液) 群と比較して DC101 群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制が認められた (p<0.0001、(HCT-8、Day 1~41) 及び (HCT-116、Day 1~24)、反復測定分散分析)。

ヒト CRC 由来 Colo205 細胞株を皮下移植したヌードマウスを用いて、DC101 の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が約 320 mm<sup>3</sup>に達した日 (移植後 22 日目) を試験開始日 (Day 1) とし、DC101 (40 mg/kg) が Day 65 まで、週 3 回、腹腔内投与され、腫瘍体積が算出された。また、腫瘍体積が約 800 mm<sup>3</sup>に達した日 (移植後 43 日目、Day 22) から、DC101 (40 mg/kg) が Day 65 まで、週 3 回、腹腔内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、いずれの腫瘍体積においても、対照 (生理食塩液) 群と比較して DC101 群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制が認められた (p=0.0003 (投与開始時の腫瘍体積約 320 mm<sup>3</sup>、Day 1~69) 及び 0.0010 (投与開始時の腫瘍体積約 800 mm<sup>3</sup>、Day 22~69)、反復測定分散分析)。

### 3.1.1.2 L-OHP 及び抗 VEGF 抗体に非感受性のヒト CRC 由来細胞株 (CTD 4.2.1.1.5、4.2.1.1.6、4.2.1.1.7)

HT-29 細胞株を皮下移植したヌードマウスを用いて、L-OHP 及び抗 VEGF 抗体に非感受性の腫瘍に対する DC101 の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が約 340 mm<sup>3</sup>に達した日 (移植後 13 日目) を試験開始日 (Day 1) とし、L-OHP (10 mg/kg) が週 1 回並びにヒト型抗ヒト及びマウス VEGF モノクローナル抗体である S12 (40 mg/kg) が Day 2 から週 3 回、それぞれ腹腔内投与され、腫瘍体積が 2 倍以上に増加したマウスを用いて、DC101 の腫瘍増殖抑制作用が検討された。Day 37 に、①DC101 (40 mg/kg 週 3 回投与、Day 55 まで) 単独、②5-FU (40 mg/kg 週 1 回投与)、*dl*-LV (20 mg/kg 週 1 回投与) 及び CPT-11 (100 mg/kg 週 1 回投与) の併用、並びに③DC101、5-FU、*dl*-LV 及び CPT-11 の併用で腹腔内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、Day 37~59 において、対照 (生理食塩液) 群と比較して DC101

単独群、5-FU、*dl*-LV 及び CPT-11 併用群、並びに DC101、5-FU、*dl*-LV 及び CPT-11 併用群で、それぞれ統計学的に有意な腫瘍増殖抑制が認められた ( $p < 0.0001$ 、 $0.0009$  及び  $< 0.0001$ 、反復測定分散分析)。また、DC101 単独群並びに 5-FU、*dl*-LV 及び CPT-11 併用群と比較して DC101、5-FU、*dl*-LV 及び CPT-11 併用群で、それぞれ統計学的に有意な腫瘍増殖抑制が認められた ( $p = 0.0032$  及び  $< 0.0001$ 、反復測定分散分析)。

上記の試験と同様の方法で作成した L-OHP 及び S12 に非感受性のマウスを用いて、DC101 の腫瘍増殖抑制作用が検討された。L-OHP の投与開始日を試験開始日 (Day 0) とし、Day 33 に、①DC101 (40 mg/kg 週 3 回投与、Day 47 まで)、5-FU、*dl*-LV 及び CPT-11 の併用、②S12 (40 mg/kg 週 3 回投与)、5-FU、*dl*-LV 及び CPT-11 の併用、並びに③L-OHP 及び S12 の併用で腹腔内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、Day 32~49 において、対照 (生理食塩液) 群並びに S12、5-FU、*dl*-LV 及び CPT-11 併用群と比較して DC101、5-FU、*dl*-LV 及び CPT-11 併用群で、それぞれ統計学的に有意な腫瘍増殖抑制が認められた (いずれも  $p < 0.0001$ 、反復測定分散分析)。また、対照群と比較して S12、5-FU、*dl*-LV 及び CPT-11 併用群で、統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた ( $p = 0.0206$ 、反復測定分散分析)。

### 3.R 機構における審査の概略

機構は、初回承認時に悪性腫瘍に対する本薬の腫瘍増殖抑制作用等が確認されていること (「平成 27 年 2 月 16 日付け審査報告書 サイラムザ点滴静注液 100 mg、同点滴静注液 500 mg」参照) に加えて、本申請において提出された資料から、CRC に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、新たな試験成績は提出されていない。

### 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」については初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

#### 6.1 臨床薬理試験

悪性腫瘍患者における本薬の PK は、本薬単独投与時、並びに本薬/FOLFIRI 及び本薬/mFOLFOX6 投与時について検討された。

各臨床試験における FOLFIRI 及び mFOLFOX6 の用法・用量は表 2 のとおりであった。RAISE 試験及び I4T-IE-JVBH 試験では *dl*-LV、I4T-IE-JVBY 試験では *l*-LV が使用された。また、I4T-IE-JVCB 試験及び I4Y-IE-JCDB 試験では、*dl*-LV を使用することとされたが、入手不可能な場合は *l*-LV が使用された。

表 2 各臨床試験における FOLFIRI 及び mFOLFOX6 の用法・用量

	用法・用量
FOLFIRI	2 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に①CPT-11 180 mg/m <sup>2</sup> を 90 分かけて静脈内投与、② dl-LV 400 mg/m <sup>2</sup> 又は l-LV 200 mg/m <sup>2</sup> を 2 時間かけて静脈内投与（①の投与終了直後又は同時に投与）、③5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> を急速静脈内投与する。その後、④5-FU 2,400 mg/m <sup>2</sup> を第 1 日目から 46～48 時間かけて持続静脈内投与する。
mFOLFOX6	2 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に①L-OHP 85 mg/m <sup>2</sup> を 2 時間かけて静脈内投与、② dl-LV 400 mg/m <sup>2</sup> 又は l-LV 200 mg/m <sup>2</sup> を 2 時間かけて静脈内投与（①の投与終了直後又は同時に投与）、③5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> を急速静脈内投与する。その後、④5-FU 2,400 mg/m <sup>2</sup> を第 1 日目から 46 時間かけて持続静脈内投与する。

### 6.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：RAISE 試験＜2010 年 12 月～実施中 [データカットオフ：2014 年 7 月 17 日]＞）

BV、L-OHP 及びフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤の投与後に増悪が認められた治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者 1,057 例（本薬/FOLFIRI 群 529 例、プラセボ/FOLFIRI 群 528 例）（PK 解析対象は 512 例）を対象に、FOLFIRI との併用下における本薬の有効性、安全性等を検討することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が実施された。用法・用量は、FOLFIRI との併用で、本薬 8 mg/kg 又はプラセボを 2 週間間隔で静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。

その結果、第 2 及び 4 サイクル目における本薬の血清中トラフ濃度（幾何平均値（変動係数%））は、それぞれ 46.3 (45) 及び 65.1 (43) µg/mL であった。本薬/FOLFIRI 群において、投与開始後に抗ラムシルマブ抗体の測定が実施された 477 例のうち、15 例 (3.1%) で抗ラムシルマブ抗体が検出された。このうち、6 例 (1.3%) で TE-ADA 陽性<sup>1)</sup>と判断された。また、1 例 (0.2%) で中和抗体陽性と判断された。

### 6.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.4.2：REACH 試験＜2010 年 11 月～2015 年 3 月＞）

ソラフェニブトシル酸塩に対して抵抗性又は不耐容の進行性肝細胞癌患者 630 例（本薬群 317 例、プラセボ群 313 例）（PK 解析対象は 315 例（Child-Pugh A 及び B の患者がそれぞれ 276 及び 39 例））を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が実施された。用法・用量は、本薬 8 mg/kg 又はプラセボを 2 週間間隔で静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。

その結果、第 3 及び 6 サイクル目における本薬の血清中トラフ濃度（幾何平均値（変動係数%））は、①Child-Pugh A の患者でそれぞれ 42.5 (60.9) 及び 55.5 (63.5) µg/mL、②Child-Pugh B の患者でそれぞれ 45.4 (71.6) 及び 53.3 (67.2) µg/mL であり、上記①及び②の患者間で明確な差異は認められなかった。本薬群において、投与開始後に抗ラムシルマブ抗体の測定が実施された 241 例のうち、23 例 (9.5%) で抗ラムシルマブ抗体が検出された。このうち、10 例 (4.1%) で TE-ADA 陽性であった。また、1 例 (0.4%) で中和抗体陽性と判断された。

### 6.1.3 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.4.1：I4Y-IE-JCDB 試験＜2010 年 8 月～2013 年 12 月＞）

CPT-11 を含む化学療法後に増悪が認められた治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者 153 例（mFOLFOX6 群 49 例、本薬/mFOLFOX6 群 52 例、icrucumab/mFOLFOX6 群 52 例）（PK 解析対象は 9 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験が実施された。用法・

<sup>1)</sup> 抗体価がベースライン値の 4 倍超、又はベースラインで抗ラムシルマブ抗体が検出されなかった、若しくはベースラインが欠測の場合は、抗体価が 1：20 超（「平成 27 年 2 月 16 日付け審査報告書 サイラムザ点滴静注液 100 mg、同点滴静注液 500 mg」参照）。

用量は、①mFOLFOX6 を投与、②mFOLFOX6 との併用で本薬 8 mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与、又は③mFOLFOX6 との併用で icrucumab (本邦未承認) 1 回 15 mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。

その結果、第 1、4 及び 5 サイクル目における本薬の血清中トラフ濃度 (幾何平均値 (変動係数%)) はそれぞれ 29.7 (66)、53.6 (123) 及び 73.3 (45) µg/mL であった。本薬投与開始後に抗ラムシルマブ抗体の測定が実施された 36 例において、抗ラムシルマブ抗体は検出されなかった。

#### 6.1.4 CPT-11 との薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4.1 : I4T-IE-JVCB 試験<2012 年 10 月~実施中 [データカットオフ : 2013 年 8 月 ■ 日] >)

進行固形癌患者 29 例 (PK 解析対象は 28 例) を対象に、FOLFIRI との併用下における本薬の安全性及び PK、並びに CPT-11 及び CPT-11 の活性代謝物である SN-38 の PK に及ぼす本薬の影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は、第 1 日目は FOLFIRI を投与、第 15 日目以降は FOLFIRI との併用で本薬 8 mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与することとされ、本薬、CPT-11 及び SN-38 の血清中濃度が検討された。

その結果、FOLFIRI 投与時 (第 1 日目) に対する本薬/FOLFIRI 投与時 (第 15 日目) における、CPT-11 の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.04 [0.97, 1.12] 及び 0.93 [0.83, 1.05] であり、SN-38 の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.97 [0.85, 1.12] 及び 0.95 [0.88, 1.04] であった。また、本薬/FOLFIRI 投与時 (第 15 日目) における、本薬の PK パラメータは表 3 のとおりであり、進行固形癌患者を対象に、本薬と PTX との薬物動態学的相互作用を検討することを目的とした海外第 II 相試験 (I4T-IE-JVCA 試験) において得られた本薬単独投与時における本薬の PK パラメータの値 (「平成 27 年 2 月 16 日付け審査報告書 サイラムザ点滴静注液 100 mg、同点滴静注液 500 mg」参照) と概ね同程度であった。

表 3 FOLFIRI との併用投与時 (第 15 日目) における本薬の PK パラメータ

C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> <sup>*1</sup> (h)	AUC <sub>0-168h</sub> (µg·h/mL)	AUC <sub>inf</sub> (µg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> <sup>*2</sup> (h)	CL (L/h)	V <sub>z</sub> (L)
201.6 (31)	2.0 (1.0, 7.0)	15,500 (34)	28,300 (35) <sup>*3</sup>	144 (100, 212) <sup>*3</sup>	0.0226 (29) <sup>*3</sup>	4.68 (28) <sup>*3</sup>

n=25、幾何平均値 (変動係数%)、\*1: 中央値 (範囲)、\*2: 幾何平均値 (範囲)、\*3: n=18

以上より、本薬は CPT-11 及び SN-38 の PK に影響を及ぼさないこと、並びに FOLFIRI は本薬の PK に影響を及ぼさないことが示唆された。また、本薬が dl-LV 又は l-LV 及び 5-FU の PK に及ぼす影響は検討されていないものの、各薬物の消失経路が異なること (「平成 27 年 2 月 16 日付け審査報告書 サイラムザ点滴静注液 100 mg、同点滴静注液 500 mg」及び「5-FU 注 250 mg、同注 1000 mg 添付文書」参照、Semin Oncol 1992; 19: 16-25) を考慮すると、本薬が dl-LV 又は l-LV 及び 5-FU の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

#### 6.1.5 PPK 解析

国内第 I 相試験 (I4T-IE-JVBW 試験、I4T-IE-JVBX 試験及び I4T-IE-JVBY 試験)、国際共同第 III 相試験 (RAINBOW 試験、RAISE 試験及び REACH 試験)、海外第 II 相試験 (I4T-IE-JVBJ 試験、I4T-IE-JVCA 試験及び I4T-IE-JVCC 試験) 及び海外第 III 相試験 (REGARD 試験及び REVEL 試験<sup>2)</sup>) の 11 試験で得ら

<sup>2)</sup> 白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次治療後に増悪した進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、本薬とドセタキセル水和物との併用投与の有効性及び安全性を検討する海外第 III 相試験。

れた PK データ (1,639 例、6,427 測定時点) に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された (使用ソフトウェア: NONMEM ver.7.3)。なお、本薬の PK は、0 次吸収過程及び 1 次消失過程を含む 2-コンパートメントモデルにより記述された。本薬の PK パラメータ (CL、 $V_1$  及び  $V_2$ ) に対する共変量として、年齢、体重、性別、人種、民族、CLcr、腎機能<sup>3)</sup>、血清アルブミン、AST、ALT、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、 $\alpha$ -フェトプロテイン、肝機能<sup>4)</sup>、Child-Pugh 分類、癌種、絶対投与量及び体重当たりの投与量が検討された。

その結果、検討されたいずれの共変量についても、本薬の PK パラメータ (CL、 $V_1$  及び  $V_2$ ) に対する有意な共変量として選択されなかった。

#### 6.1.6 本薬の PK の国内外差について

申請者は、以下の点から、本薬の PK に明確な国内外差は認められていないと考える旨を説明している。

- 国内第 I 相試験 (I4T-IE-JVBY 試験) 及び海外第 II 相試験 (I4T-IE-JVCB 試験) で得られた FOLFIRI との併用下において本薬 8 mg/kg を単回投与した際の PK データ (「平成 27 年 2 月 16 日付け審査報告書 サイラムザ点滴静注液 100 mg、同点滴静注液 500 mg」及び 6.1.4 参照) を比較した結果、本薬の PK は概ね同程度であったこと。
- PPK 解析において、人種は本薬の PK パラメータの有意な共変量として選択されなかったこと (6.1.5 参照)。

#### 6.1.7 曝露量と有効性及び安全性との関連

##### 6.1.7.1 曝露量と有効性との関連

RAISE 試験の成績に基づき、本薬の曝露量<sup>5)</sup> ( $C_{min,1}$ 、 $C_{min,ss}$ 、 $C_{max,ss}$  及び  $C_{ave,ss}$ ) と OS 及び PFS との関連について検討された。その結果、曝露量 ( $C_{min,1}$ 、 $C_{min,ss}$ 、 $C_{max,ss}$  及び  $C_{ave,ss}$ ) の増加と OS 及び PFS の延長との間に関連が認められた。

##### 6.1.7.2 曝露量と安全性との関連

RAISE 試験の成績に基づき、本薬の曝露量<sup>5)</sup> ( $C_{min,1}$ 、 $C_{min,ss}$ 、 $C_{max,ss}$  及び  $C_{ave,ss}$ ) と、①本薬/FOLFIRI 群で発現率が 5%以上、かつプラセボ/FOLFIRI 群と比較して本薬/FOLFIRI 群で発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の好中球減少症、高血圧及び疲労、並びに②FOLFIRI 投与時における主な有害事象である Grade 3 以上の下痢 (J Clin Oncol 2005; 23: 4866-75) の発現率との関連について検討された。その結果、曝露量 ( $C_{min,1}$ 、 $C_{min,ss}$ 、 $C_{max,ss}$  及び  $C_{ave,ss}$ ) の増加と Grade 3 以上の好中球減少症の発現率の増加との間に関連が認められた。

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 本薬の PK に対する抗ラムシルマブ抗体の影響について

申請者は、抗ラムシルマブ抗体の発現状況及び抗ラムシルマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について

<sup>3)</sup> 腎機能が正常 ( $CLcr \geq 90$  mL/min)、並びに軽度 ( $60$  mL/min  $\leq$   $CLcr < 90$  mL/min)、中等度 ( $30$  mL/min  $\leq$   $CLcr < 60$  mL/min) 及び重度 ( $15$  mL/min  $\leq$   $CLcr < 30$  mL/min) の腎機能障害。

<sup>4)</sup> 肝機能が正常 (総ビリルビン  $\leq$  ULN) かつ  $AST \leq$  ULN)、並びに軽度 (総ビリルビン  $\leq 1.5 \times$  ULN かつ  $AST >$  ULN、又は  $ULN <$  総ビリルビン  $\leq 1.5 \times$  ULN) 及び中等度 ( $1.5 \times$  ULN  $<$  総ビリルビン  $\leq 3 \times$  ULN) の肝機能障害。

<sup>5)</sup> 個別値は PPK 解析 (6.1.5 参照) を用いて推定された。

て、以下のように説明している。

国内第 I 相試験 4 試験 (I4T-IE-JVBI 試験、I4T-IE-JVBW 試験、I4T-IE-JVBX 試験及び I4T-IE-JVBY 試験)、海外第 I 相試験 2 試験 (I4T-IE-JVBM 試験及び I4T-IE-JVBN 試験)、海外第 II 相試験 11 試験 (I4T-IE-JVBK 試験、I4T-IE-JVBP 試験、I4T-IE-JVBQ 試験、I4T-IE-JVBR 試験、I4T-IE-JVBH 試験、I4T-IE-JVBJ 試験、I4T-IE-JVBO 試験、I4T-IE-JVBS 試験、I4Y-IE-JCDB 試験、I4T-IE-JVBL 試験及び I4T-IE-JVCC 試験)、海外第 III 相試験 3 試験 (REGARD 試験、REVEL 試験及び I4T-IE-JVBC 試験 (ROSE 試験)) 及び国際共同第 III 相試験 3 試験 (RAINBOW 試験、RAISE 試験及び REACH 試験) の成績に基づき、抗ラムシルマブ抗体の発現状況が検討された。その結果、本薬投与開始後に 1 回以上検体を採取された患者 (2,890 例) のうち、143 例 (4.9%) で抗ラムシルマブ抗体が検出され、このうち 86 例 (3.0%) で TE-ADA 陽性と判定された。また、14 例 (0.5%) で中和抗体陽性と判定された。

抗ラムシルマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響については、投与期間中に抗ラムシルマブ抗体が検出された RAISE 試験及び REACH 試験において検討された。その結果、抗ラムシルマブ抗体測定時点での血清中本薬濃度の範囲は、表 4 のとおりであり、抗ラムシルマブ抗体検出例における抗ラムシルマブ抗体測定時点での血清中本薬濃度の範囲は、いずれの試験においても、非検出例における抗体測定時点での血清中本薬濃度の範囲内であった。

表 4 本薬 8 mg/kg 反復投与時の血清中本薬濃度範囲 (µg/mL)

試験名	サイクル	抗ラムシルマブ抗体検出例		抗ラムシルマブ抗体非検出例	
		n	C <sub>min</sub>	n	C <sub>min</sub>
RAISE 試験	2	4	18.3~96.0	247	BQL*~118.8
	4	3	35.4~104.3	153	BQL*~204.5
REACH 試験	3	10	14.8~61.3	164	BQL*~163.5
	6	5	30.5~85.9	93	9.2~173.0

最小値~最大値、\* : 1.9 又は 2.5 µg/mL 未満 (「平成 27 年 2 月 16 日付け審査報告書 サイラムザ点滴静注液 100 mg、同点滴静注液 500 mg」参照)

以上より、検討された例数が少数であったことから、抗ラムシルマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について結論付けることには限界があるものの、本薬の PK に抗ラムシルマブ抗体の明確な影響は認められていないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された資料からは、本薬の PK に対する抗ラムシルマブ抗体の明確な影響は認められていないと考える。しかしながら、本薬の PK に対する抗ラムシルマブ抗体の影響を検討するための試験成績は限られていることから、本薬の PK に対する抗ラムシルマブ抗体の影響については、引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 5 に示す国内第 I 相試験 1 試験及び国際共同第 III 相試験 1 試験の計 2 試験が提出された。また、参考資料として、国際共同第 III 相試験 1 試験及び海外第 II 相試験 3 試験の計 4 試験が提出された。

表5 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	I4T-IE-JVBY	I	BV、L-OHP 及びフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤の投与後に増悪が認められた治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者	6	FOLFIRI との併用で、本薬 8 mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与	安全性 PK
	国際共同	I4T-MC-JVBB (RAISE)	III	BV、L-OHP 及びフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤の投与後に増悪が認められた治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者	1,072 ①536 ②536	FOLFIRI との併用で、①本薬 8 mg/kg 又は②プラセボを 2 週間間隔で静脈内投与	有効性 安全性
参考	国際共同	I4T-IE-JVBF (REACH)	III	ソラフェニブトシル酸塩に対して抵抗性又は不耐容の進行性肝細胞癌患者	Child-Pugh A : 565 ①283 ②282  Child-Pugh B : 79 ①41 ②38	①本薬 8 mg/kg 又は②プラセボを 2 週間間隔で静脈内投与	安全性
	海外	I4T-IE-JVCB	II	進行固形癌患者	29	FOLFIRI との併用で、第 2 サイクル以降に本薬 8 mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与	安全性 PK
		I4T-IE-JVBH	II	化学療法未治療の治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者	48	mFOLFOX6 との併用で、本薬 8 mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与	有効性 安全性
		I4Y-IE-JCDB	II	CPT-11 を含む化学療法後に増悪が認められた治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者	158 ①54 ②52 ③52	①mFOLFOX6、②本薬 (8 mg/kg) /mFOLFOX6 又は③icrucumab (本邦未承認、15 mg/kg) /mFOLFOX6 を 2 週間間隔で静脈内投与	有効性 安全性

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する試験成績は「6.1 臨床薬理試験」の項に記載した。

## 7.1 評価資料

### 7.1.1 国内臨床試験

#### 7.1.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2.1 : I4T-IE-JVBY 試験<2011 年 2 月~2012 年 3 月>)

BV、L-OHP 及びフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤の投与後に増悪が認められた治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者 (目標症例数 : 6~9 例) を対象に、本薬/FOLFIRI の安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 3 施設で実施された。

用法・用量は、FOLFIRI との併用で、本薬 8 mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与し、投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 6 例全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

第 1 サイクルから第 3 サイクルの第 1 日目までが DLT 評価期間とされ、忍容性が評価された。その結果、1/6 例に DLT (治験薬との因果関係が否定できない Grade 2 のタンパク尿及び Grade 4 の好中球減少症により、第 3 サイクルの治験薬投与が治験薬投与開始後第 44 日目以降に延期された) が認められたが、本薬 1 回 8 mg/kg と FOLFIRI との併用投与は忍容性があると判断された。

安全性について、投与期間中又は治験薬最終投与後 30 日以内の死亡は認められなかった。

## 7.1.2 国際共同試験

### 7.1.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：RAISE 試験<2010年12月～実施中〔データカットオフ日：2014年7月17日〕>）

BV、L-OHP 及びフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤の投与後に増悪が認められた治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者（目標症例数：1,050 例）を対象に、本薬/FOLFIRI 及びプラセボ/FOLFIRI の有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 24 カ国又は地域の 224 施設で実施された。

用法・用量は、FOLFIRI との併用で、本薬 8 mg/kg 又はプラセボを 2 週間間隔で静脈内投与し、投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 1,072 例（本薬/FOLFIRI 群 536 例、プラセボ/FOLFIRI 群 536 例）全例が ITT 集団として有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与された 1,057 例（本薬/FOLFIRI 群 529 例、プラセボ/FOLFIRI 群 528 例<sup>6)</sup>）が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は OS と設定された。また、本試験では、約 122 件の PFS イベントが観察された時点及び 227 件（目標イベント数の約 30%）の OS イベントが認められた時点で、それぞれ PFS 及び OS に基づく無益性の評価を目的とした中間解析を 2 回実施する計画とされた。なお、有効性の評価を目的とした中間解析は計画されなかったものの、無益性の評価を目的とした中間解析を考慮して、OS の最終解析時点における有意水準は両側 4.998% と設定された。

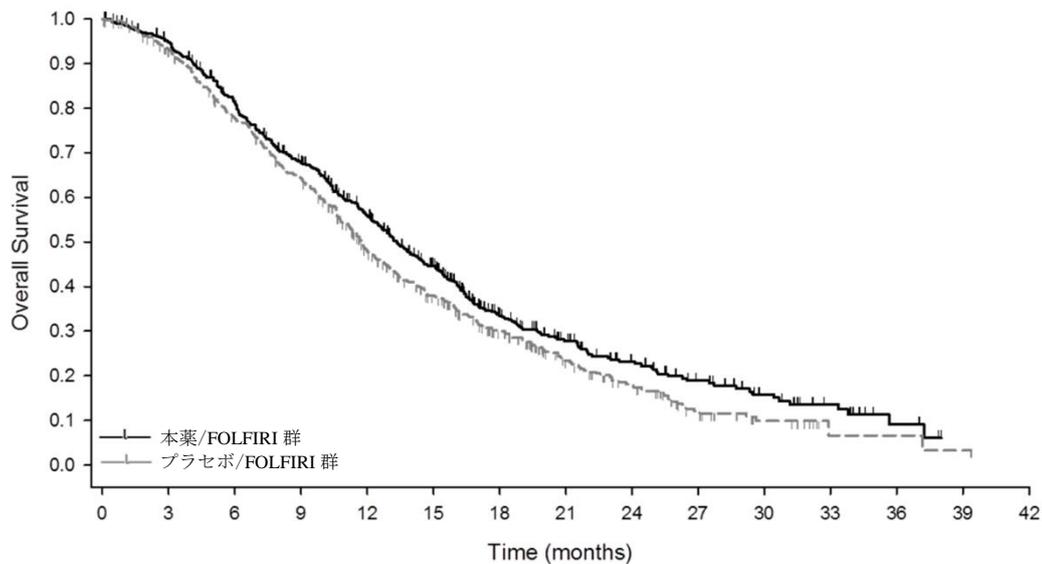
有効性について、OS の解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 6 及び図 1 のとおりであった。

表 6 OS の最終解析結果（ITT 集団、2014 年 7 月 17 日データカットオフ）

	本薬/FOLFIRI 群	プラセボ/FOLFIRI 群
例数	536	536
死亡数 (%)	372 (69.4)	397 (74.1)
中央値 [95%CI] (カ月)	13.3 [12.4, 14.5]	11.7 [10.8, 12.7]
ハザード比 [95%CI] *1	0.844 [0.730, 0.976]	
p 値 (両側) *2	0.0219	

\*1：層別因子（地域、KRAS 遺伝子変異状態、一次治療の無増悪期間（6 カ月未満/6 カ月以上））により調整した Cox 比例ハザードモデル、\*2：層別 log-rank 検定（地域、KRAS 遺伝子変異状態、一次治療の無増悪期間（6 カ月未満/6 カ月以上）により層別）、有意水準両側 0.04998

<sup>6)</sup> プラセボ/FOLFIRI 群に割り付けられた患者 1 例では、初回投与時に誤って本薬が投与されたことから、当該患者は安全性の解析では本薬/FOLFIRI 群として扱われた。



Patients at Risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
本薬/FOLFIRI 群	536	497	421	345	269	195	114	78	53	34	22	12	4	0	0	
プラセボ/FOLFIRI 群	536	486	400	329	228	166	108	66	44	22	10	2	2	1	0	

図1 OSの最終解析のKaplan-Meier曲線 (ITT集団、2014年7月17日データカットオフ)

安全性について、投与期間中又は治験薬最終投与後30日以内の死亡は、本薬/FOLFIRI群23例、プラセボ/FOLFIRI群29例に認められた。病勢進行（本薬/FOLFIRI群10例、プラセボ/FOLFIRI群11例）以外の死因は、本薬/FOLFIRI群で敗血症2例、腸管穿孔、大腸穿孔、小腸穿孔、胃出血、大腸出血、吐血、敗血症性ショック、右室不全、多臓器不全、肺浸潤及び脳虚血各1例、プラセボ/FOLFIRI群で心筋梗塞2例、イレウス、脳血管発作/心不全、大腸出血、呼吸停止、気管支肺アスペルギルス症、敗血症、クレブシエラ性敗血症、心不全、腸閉塞、アルコール乱用、心停止、急性肝不全、悪液質、自殺企図、多臓器不全及び心肺停止各1例であり、本薬/FOLFIRI群の腸管穿孔、大腸穿孔、小腸穿孔、大腸出血、吐血、敗血症性ショック、右室不全及び肺浸潤各1例、プラセボ/FOLFIRI群の心筋梗塞、大腸出血、気管支肺アスペルギルス症、クレブシエラ性敗血症、心不全、急性肝不全及び自殺企図各1例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

## 7.2 参考資料

### 7.2.1 国際共同試験

#### 7.2.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.4.2 : REACH 試験<2010年11月~2015年3月>)

ソラフェニブトシル酸塩に対して抵抗性又は不耐容の進行性肝細胞癌患者（目標症例数：Child-Pugh分類Aに該当する患者として544例）を対象に、本薬及びプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、本邦を含む27カ国又は地域の154施設で実施された。

本試験に登録され無作為化された644例（Child-Pugh分類Aに該当する患者565例、Child-Pugh分類Bに該当する患者79例、以下、同順）のうち、治験薬が投与された630例（553例（本薬群277例、プラセボ群276例）、77例（本薬群40例、プラセボ群37例））が安全性の解析対象とされた。

安全性について、Child-Pugh分類Aに該当する患者における投与期間中又は治験薬最終投与後30日以内の死亡は、本薬群26例、プラセボ群17例に認められた。病勢進行（本薬群12例、プラセボ群10例）以外の死因は、本薬群で肝不全3例、肝不全/食道静脈瘤出血、敗血症/尿路感染、敗血症、急性腎不全、多臓器不全、出血性ショック、急性肝不全、突然死、悪液質、無力症及び肝癌破裂各1例、プラ

セボ群で肝不全2例、肺塞栓症、食道静脈瘤出血、悪液質、急性呼吸窮迫症候群及び肺炎各1例であり、本薬群の肝不全2例、敗血症/尿路感染、多臓器不全及び急性肝不全各1例、プラセボ群の肺塞栓症、食道静脈瘤出血及び急性呼吸窮迫症候群各1例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。また、Child-Pugh分類Bに該当する患者における投与期間中又は治験薬最終投与後30日以内の死亡は、本薬群6例、プラセボ群7例に認められた。病勢進行（本薬群4例、プラセボ群7例）以外の死因は、本薬群で全身健康状態低下及び急性肝不全各1例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

## 7.2.2 海外臨床試験

### 7.2.2.1 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.3.4.1：I4T-IE-JVCB 試験<2012年10月～実施中〔データカットオフ日：2013年8月■日〕>）

進行固形癌患者（目標症例数：15例）を対象に、本薬/FOLFIRIの安全性、PK等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外6施設で実施された。

本試験に登録され、治験薬が投与された29例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、投与期間中又は治験薬最終投与後30日以内の死亡は認められなかった。

### 7.2.2.2 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2.1：I4T-IE-JVBH 試験<2009年4月～2011年8月>）

化学療法未治療の治癒切除不能な進行・再発のCRC患者（目標症例数：45例）を対象に、本薬/mFOLFOX6の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外8施設で実施された。

本試験に登録され、治験薬が投与された48例全例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、投与期間中又は治験薬最終投与後30日以内の死亡は、2例に認められた。死因は、急性心筋梗塞及び心肺停止各1例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

### 7.2.2.3 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.4.1：I4Y-IE-JCDB 試験<2010年8月～2013年12月>）

CPT-11を含む化学療法後に増悪が認められた治癒切除不能な進行・再発のCRC患者（目標症例数：150例）を対象に、mFOLFOX6、本薬/mFOLFOX6及びicrucumab/mFOLFOX6の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外19施設で実施された。

本試験に登録され無作為化された158例（mFOLFOX6群54例、本薬/mFOLFOX6群52例、icrucumab/mFOLFOX6群52例）のうち、治験薬が投与された153例（mFOLFOX6群49例、本薬/mFOLFOX6群52例、icrucumab/mFOLFOX6群52例）が安全性の解析対象とされた。

安全性について、投与期間中又は治験薬最終投与後30日以内の死亡は、本薬/mFOLFOX6群3例に認められた。病勢進行（1例）以外の死因は、新生物進行及び脳血管発作各1例であり、うち、脳血管発作1例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、BV、L-OHP及びフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤の投与後に増悪が認められた治癒切除不能な進行・再発のCRC患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

### 7.R.1.1 対照群の設定について

申請者は、RAISE 試験の対照群としてプラセボ/FOLFIRI 群を設定した理由について、以下のように説明している。

RAISE 試験の対象は二次治療の治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者であり、RAISE 試験の計画時点（2010 年）において、米国 NCCN ガイドライン（結腸癌）（J Natl Compre Canc Netw 2009; 7: 778-831）及び国内の大腸癌治療ガイドライン 医師用 2010 年版 大腸癌研究会編（金原出版株式会社、2010 年）では、当該患者に対する二次治療として、一次治療で用いられなかった FOLFOX 又は FOLFIRI が推奨されていたこと、及び一次治療では、FOLFIRI よりも FOLFOX が投与される場合が多いことが想定されたことから、RAISE 試験の対照群として、プラセボ/FOLFIRI 群を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 7.R.1.2 有効性の評価項目及び評価結果について

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対する治療は、延命を期待して施行されるものであり、RAISE 試験の主要評価項目として OS を設定したことは適切であったと考える。

また、RAISE 試験において、プラセボ/FOLFIRI 群と比較して本薬/FOLFIRI 群で、OS の優越性が検証されたこと（7.1.2 参照）から、RAISE 試験の対象患者に対する本薬/FOLFIRI 投与の有効性は示されたと判断した。

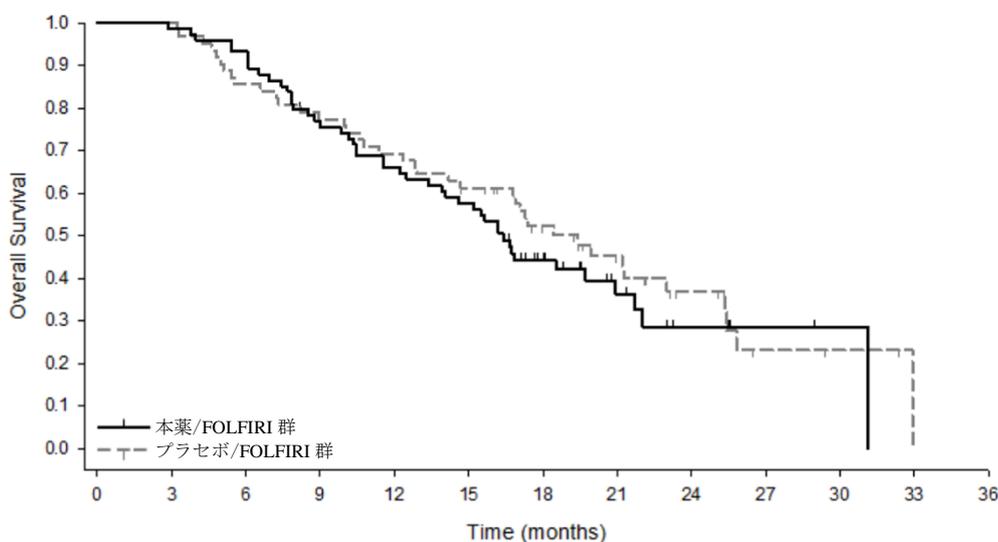
### 7.R.1.3 日本人患者における有効性について

RAISE 試験における日本人集団の OS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 7 及び図 2 のとおりであった。

表 7 日本人集団における OS の解析結果（2014 年 7 月 17 日データカットオフ）

	本薬/FOLFIRI 群	プラセボ/FOLFIRI 群
例数	74	62
死亡数 (%)	46 (62.2)	39 (62.9)
中央値 [95%CI] (カ月)	16.4 [13.4, 20.9]	19.4 [14.2, 25.3]
ハザード比 [95%CI] *1		1.193 [0.762, 1.868]
p 値 (両側) *2		0.4391

\*1：層別因子（KRAS 遺伝子変異状態、一次治療の無増悪期間（6 カ月未満/6 カ月以上）により調整した Cox 比例ハザードモデル、\*2：層別 log-rank 検定（KRAS 遺伝子変異状態、一次治療の無増悪期間（6 カ月未満/6 カ月以上）により層別）



Patients at Risk		74	73	69	56	48	42	23	12	5	2	1	0	0
本薬/FOLFIRI 群		74	73	69	56	48	42	23	12	5	2	1	0	0
プラセボ/FOLFIRI 群		62	62	53	48	43	37	25	17	10	4	3	0	0

図2 日本人集団における OS の Kaplan-Meier 曲線 (2014年7月17日データカットオフ)

機構は、RAISE 試験の日本人集団における OS の解析結果からは全体集団との一貫性を確認できなかったことから、日本人患者における本薬の有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

RAISE 試験の全体集団における OS の結果から予後因子を特定し、多変量解析等によって、それらの因子が日本人集団における OS の結果に影響を及ぼした可能性を検討した結果、特定された予後因子は日本人集団の OS の結果に明確な影響を及ぼさなかった。

また、後治療の不均衡が日本人集団の OS の解析結果に影響を与えている可能性について検討した結果、全体集団と比較して日本人集団で、また、本薬/FOLFIRI 群と比較してプラセボ/FOLFIRI 群で、それぞれ後治療を受けた患者の割合が高かった (表 8)。

表 8 後治療の概要

後治療数	例数 (%)			
	全体集団		日本人集団	
	本薬/FOLFIRI 群 536 例	プラセボ/FOLFIRI 群 536 例	本薬/FOLFIRI 群 74 例	プラセボ/FOLFIRI 群 62 例
なし	247 (46.1)	237 (44.2)	18 (24.3)	10 (16.1)
1 レジメン以上	289 (53.9)	299 (55.8)	56 (75.7)	52 (83.9)
2 レジメン以上	108 (20.1)	99 (18.5)	34 (45.9)	28 (45.2)
3 レジメン以上	33 (6.2)	37 (6.9)	14 (18.9)	21 (33.9)

後治療の影響を考慮した解析を実施した結果、3 レジメン以上の後治療が実施された患者を除外した日本人集団での OS のハザード比 [95%CI] は 0.807 [0.488, 1.333] であった (OS 中央値: 本薬/FOLFIRI 群 15.5 カ月、プラセボ/FOLFIRI 群 12.8 カ月)。また、3 レジメン目及び 2 レジメン目の後治療 (五次治療及び四次治療) の開始日でそれぞれ打ち切りとして取り扱った場合における、全体集団及び日本人集団の OS に対するハザード比は表 9 のとおりであり、後治療の開始日で打ち切りとして取り扱わない場合と比較してハザード比が低値を示した。

表9 後治療の開始日で打ち切りとして取り扱った場合のOSに対するハザード比

打ち切り日	全体集団		日本人集団	
	(%) *	ハザード比 [95%CI]	(%) *	ハザード比 [95%CI]
後治療の開始日での打ち切りなし	28	0.844 [0.730, 0.976]	38	1.193 [0.762, 1.868]
3レジメン目の後治療の開始日	32	0.829 [0.714, 0.961]	51	1.152 [0.701, 1.893]
2レジメン目の後治療の開始日	42	0.809 [0.689, 0.950]	61	0.900 [0.519, 1.559]

\*: 打ち切り例数の全例数に対する割合

PFS は試験治療中止後の後治療の影響を受けにくいこと等から、治療効果の指標として感度が高いとされている (J Clin Oncol 2007; 25: 5153-4)。RAISE 試験において、全体集団及び日本人集団における治療責任医師判定による PFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 10 及び図 3 のとおりであり、全体集団と日本人集団との間で PFS の解析結果に一貫性が認められた。

表 10 PFS の解析結果 (ITT 集団、治療責任医師判定、2014 年 7 月 17 日データカットオフ)

	全体集団		日本人集団	
	本薬/FOLFIRI 群	プラセボ/FOLFIRI 群	本薬/FOLFIRI 群	プラセボ/FOLFIRI 群
例数	536	536	74	62
死亡又は増悪数 (%)	476 (88.8)	494 (92.2)	70 (94.6)	62 (100)
中央値 [95%CI] (カ月)	5.7 [5.5, 6.2]	4.5 [4.2, 5.4]	5.7 [4.3, 7.1]	4.3 [3.7, 6.9]
ハザード比 [95%CI] *1	0.793 [0.697, 0.903]		0.835 [0.584, 1.192]	
p 値 (両側) *2	0.0005		0.3212	

\*1: 層別因子 (地域、KRAS 遺伝子変異状態、一次治療の無増悪期間 (6 カ月未満/6 カ月以上)) (日本人集団の解析においては地域を除く) により調整した Cox 比例ハザードモデル、\*2: 層別 log-rank 検定 (地域、KRAS 遺伝子変異状態、一次治療の無増悪期間 (6 カ月未満/6 カ月以上) により層別) (日本人集団の解析においては地域を除く)

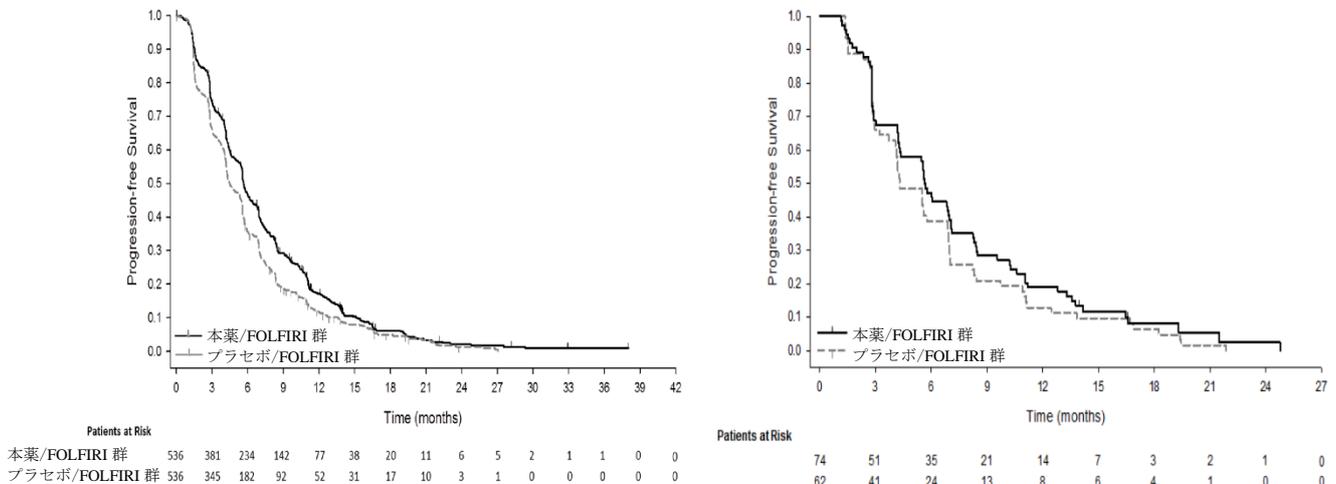


図 3 全体集団 (左図) 及び日本人集団 (右図) における PFS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、治療責任医師判定、2014 年 7 月 17 日データカットオフ)

以上より、全体集団と日本人集団、及び本薬/FOLFIRI 群とプラセボ/FOLFIRI 群との間における後治療の不均衡が RAISE 試験の日本人集団における OS の解析結果に影響を及ぼしており、後治療の影響を考慮した解析の結果、日本人集団におけるプラセボ/FOLFIRI 群に対する本薬/FOLFIRI 群のハザード比が減少したこと、及び PFS の解析結果は全体集団と日本人集団で一貫していたことから、全体集団と同様に、日本人集団に対しても本薬の有効性は期待できると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

RAISE 試験の日本人集団における OS の解析結果について、後治療の不均衡が影響した可能性がある

旨の申請者の説明は理解できるものの、後治療の影響を考慮した解析結果について、無作為化の後に特定の患者集団を除外すること及び後治療を打切りとして取り扱うことによりバイアスが生じることが懸念されることから、当該結果に基づいて日本人患者における本薬の有効性が期待できると判断することは困難と考える。しかしながら、下記の点等を考慮すると、日本人患者においても本薬の有効性が期待できる旨の申請者の説明は、一定の理解が可能であると判断した。ただし、RAISE 試験の日本人集団における OS の解析結果については、本薬の適用を判断する上で重要な情報であると考えことから、添付文書等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

- RAISE 試験の副次評価項目とされた治験責任医師判定による PFS の解析結果は全体集団と日本人集団で一貫しており、日本人患者においても本薬の薬効が認められていると考えること。
- 既承認効能・効果である胃癌において、本薬の有効性に明確な国内外差は認められていないこと。
- がんは遺伝子変異の蓄積によって進展する疾患であり、CRC の進展に関与する遺伝子に明確な国内外差は認められていないこと。

## 7.R.2 安全性について（有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、初回承認時に注意が必要と判断された事象（高血圧、タンパク尿、出血、infusion-related reaction、血栓塞栓症、消化管穿孔、うっ血性心不全、好中球減少症/白血球減少症、可逆性後白質脳症症候群、瘻孔、創傷治癒障害及び肝障害）（「平成 27 年 2 月 16 日付け審査報告書 サイラムザ点滴静注液 100 mg、同点滴静注液 500 mg」参照）、並びにネフローゼ症候群及び ILD であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと考える。

また、機構は、本薬の使用にあたっては上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

### 7.R.2.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、RAISE 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。なお、本項では、MedDRA PT の①「好中球減少症」及び「好中球数減少」、②「血小板減少症」及び「血小板数減少」、並びに③「白血球減少症」及び「白血球数減少」に該当する事象が、それぞれ①好中球減少症、②血小板減少症及び③白血球減少症として集計された。

RAISE 試験における安全性の概要は、表 11 のとおりであった。

表 11 安全性の概要（RAISE 試験）

	例数 (%)	
	本薬/FOLFIRI 群 529 例	プラセボ/FOLFIRI 群 528 例
全有害事象	522 (98.7)	519 (98.3)
Grade 3 以上の有害事象	418 (79.0)	329 (62.3)
死亡に至った有害事象	21 (4.0)	19 (3.6)
重篤な有害事象	189 (35.7)	164 (31.1)
投与中止に至った有害事象	197 (37.2)	89 (16.9)
休薬に至った有害事象	182 (34.4)	123 (23.3)
減量に至った有害事象	309 (58.4)	213 (40.3)

RAISE 試験において、プラセボ/FOLFIRI 群と比較して本薬/FOLFIRI 群で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象（本薬/FOLFIRI 群、プラセボ/FOLFIRI 群、以下、同順）は、好中球減少症（311/529 例（58.8%）、241/528 例（45.6%））、食欲減退（198/529 例（37.4%）、144/528 例（27.3%））、鼻出血（177/529 例（33.5%）、79/528 例（15.0%））、口内炎（163/529 例（30.8%）、110/528 例（20.8%））、血小板減少症（150/529 例（28.4%）、72/528 例（13.6%））、高血圧（136/529 例（25.7%）、45/528 例（8.5%））、末梢性浮腫（108/529 例（20.4%）、48/528 例（9.1%））及びタンパク尿（89/529 例（16.8%）、24/528 例（4.5%））、5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症（203/529 例（38.4%）、123/528 例（23.3%））及び高血圧（57/529 例（10.8%）、15/528 例（2.8%））であり、2%以上高かった死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

プラセボ/FOLFIRI 群と比較して本薬/FOLFIRI 群で発現率が 2%以上高かった投与中止に至った有害事象は、好中球減少症（67/529 例（12.7%）、29/528 例（5.5%））及び血小板減少症（29/529 例（5.5%）、4/528 例（0.8%））、2%以上高かった休薬に至った有害事象は、好中球減少症（96/529 例（18.1%）、61/528 例（11.6%））及び血小板減少症（33/529 例（6.2%）、6/528 例（1.1%））、2%以上高かった減量に至った有害事象は、好中球減少症（173/529 例（32.7%）、109/528 例（20.6%））、口内炎（35/529 例（6.6%）、20/528 例（3.8%））、粘膜の炎症（25/529 例（4.7%）、8/528 例（1.5%））、血小板減少症（23/529 例（4.3%）、7/528 例（1.3%））及び高血圧（13/529 例（2.5%）、0 例）であった。

また、申請者は、治癒切除不能な進行・再発のCRC（RAISE試験）と既承認の効能・効果である治癒切除不能な進行・再発の胃癌（RAINBOW試験）との間での本薬の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

RAISE試験及びRAINBOW試験における安全性の概要は表12のとおりであった。

表 12 安全性の概要（RAISE 試験及び RAINBOW 試験）

	例数 (%)			
	RAISE 試験		RAINBOW 試験	
	本薬/FOLFIRI 群 529 例	プラセボ /FOLFIRI 群 528 例	本薬/PTX 群 327 例	プラセボ /PTX 群 329 例
全有害事象	522 (98.7)	519 (98.3)	324 (99.1)	322 (97.9)
Grade 3 以上の有害事象	418 (79.0)	329 (62.3)	267 (81.7)	206 (62.6)
死亡に至った有害事象	21 (4.0)	19 (3.6)	39 (11.9)	51 (15.5)
重篤な有害事象	189 (35.7)	164 (31.1)	153 (46.8)	139 (42.2)
投与中止に至った有害事象	197 (37.2)	89 (16.9)	102 (31.2)	80 (24.3)
休薬又は減量に至った有害事象*	409 (77.3)	338 (64.0)	240 (73.4)	182 (55.3)

\*：治験薬の投与延期、休薬又は減量に至った有害事象

RAINBOW試験の本薬/PTX群と比較してRAISE試験の本薬/FOLFIRI群で発現率が10%以上高かった全Gradeの有害事象（RAISE試験の本薬/FOLFIRI群、RAINBOW試験の本薬/PTX群、以下、同順）は、下痢（316/529例（59.7%）、106/327例（32.4%））、悪心（262/529例（49.5%）、115/327例（35.2%））、口内炎（163/529例（30.8%）、64/327例（19.6%））、血小板減少症（150/529例（28.4%）、43/327例（13.1%））、粘膜の炎症（92/529例（17.4%）、10/327例（3.1%））、手掌・足底発赤知覚不全症候群（68/529例（12.9%）、4/327例（1.2%））、5%以上高かったGrade 3以上の有害事象は、下痢（57/529例（10.8%）、12/327例（3.7%））であった。

CRC患者と胃癌患者との間で、発現率に一定の差異がある有害事象が認められたものの、当該事象はいずれも併用する個々の薬剤において既知の有害事象であり、有害事象の種類及び発現率の差異は併用

薬の差異等によるものと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

RAISE 試験において、プラセボ/FOLFIRI 群と比較して本薬/FOLFIRI 群で発現率が高かった有害事象が認められたものの、発現した有害事象は併用する個々の薬剤で既知の有害事象の範囲内であったこと、当該差異が認められた事象の大部分は Grade 2 以下の事象であったこと等を考慮すると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の管理や観察、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、CRC に対する本薬/FOLFIRI 投与は忍容可能と判断した。ただし、RAISE 試験における上記の有害事象の発現状況については、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

### 7.R.2.2 安全性の国内外差について

申請者は、RAISE 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

RAISE 試験における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は、表 13 のとおりであった。

表 13 安全性の国内外差の概要 (RAISE 試験)

	例数 (%)			
	日本人患者		外国人患者	
	本薬 /FOLFIRI 群 74 例	プラセボ /FOLFIRI 群 62 例	本薬 /FOLFIRI 群 455 例	プラセボ /FOLFIRI 群 466 例
全有害事象	74 (100)	62 (100)	448 (98.5)	457 (98.1)
Grade 3 以上の有害事象	64 (86.5)	48 (77.4)	354 (77.8)	281 (60.3)
死亡に至った有害事象	2 (2.7)	1 (1.6)	19 (4.2)	18 (3.9)
重篤な有害事象	23 (31.1)	14 (22.6)	166 (36.5)	150 (32.2)
投与中止に至った有害事象	45 (60.8)	21 (33.9)	152 (33.4)	68 (14.6)
休薬に至った有害事象	27 (36.5)	20 (32.3)	155 (34.1)	103 (22.1)
減量に至った有害事象	52 (70.3)	35 (56.5)	257 (56.5)	178 (38.2)

RAISE 試験の本薬/FOLFIRI 群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 20%以上高かった全 Grade の有害事象 (日本人患者、外国人患者、以下、同順) は、好中球減少症 (61/74 例 (82.4%)、250/455 例 (54.9%))、口内炎 (44/74 例 (59.5%)、119/455 例 (26.2%))、食欲減退 (43/74 例 (58.1%)、155/455 例 (34.1%))、タンパク尿 (36/74 例 (48.6%)、53/455 例 (11.6%))、脱毛症 (35/74 例 (47.3%)、120/455 例 (26.4%))、高血圧 (34/74 例 (45.9%)、102/455 例 (22.4%))、白血球減少症 (27/74 例 (36.5%)、42/455 例 (9.2%))、倦怠感 (23/74 例 (31.1%)、16/455 例 (3.5%))、5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症 (44/74 例 (59.5%)、159/455 例 (34.9%))、高血圧 (13/74 例 (17.6%)、44/455 (9.7%))、白血球減少症 8/74 例 (10.8%)、6/455 例 (1.3%) 及びタンパク尿 (6/74 例 (8.1%)、9/455 例 (2.0%)) であった。

日本人患者のみに認められた死亡に至った有害事象は、敗血症性ショック及びILD各1例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。日本人患者のみに認められた重篤な有害事象は、ネフローゼ症候群 3/74 例 (4.1%)、腹水、胆嚢炎、医療機器関連感染、消化管穿孔、高血糖、ILD、胆汁うっ滞性黄疸、肺感染、食道静脈瘤出血、視神経炎、骨盤内感染、気胸、腎盂腎炎、敗血症性ショック及び創傷感染各 1/74 例 (1.4%) であり、ネフローゼ症候群 3 例、胆嚢炎、医療機器関連感染、消化管穿孔、ILD、肺感染、食道静脈瘤出血、視神経炎、骨盤内感染、敗血症性ショック及び創傷感染各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

RAISE 試験の本薬/FOLFIRI 群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 2%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は、好中球減少症 (24/74 例 (32.4%)、43/455 例 (9.5%))、タンパク尿 (5/74 例 (6.8%)、6/455 例 (1.3%))、口内炎 (3/74 例 (4.1%)、9/455 例 (2.0%)) 及び皮膚潰瘍 (2/74 例 (2.7%)、0 例)、2%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、好中球減少症 (22/74 例 (29.7%)、74/455 例 (16.3%)) 及び高血圧 (3/74 例 (4.1%)、6/455 例 (1.3%))、2%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は、好中球減少症 (42/74 例 (56.8%)、131/455 例 (28.8%))、口内炎 (7/74 例 (9.5%)、28/455 例 (6.2%)) 及び高血圧 (5/74 例 (6.8%)、8/455 例 (1.8%)) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人の CRC 患者における本薬の投与経験は限られており、安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率が高い傾向は認められなかったことから、休薬、減量又は投与中止等の適切な対応により、日本人患者に対しても本薬/FOLFIRI 投与は忍容可能と判断した。ただし、日本人患者のみで複数例に発現した重篤な有害事象であるネフローゼ症候群は、本薬投与に際して注意すべき事象であると考ええる。また、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象については、本薬又は併用する個々の薬剤における既知の有害事象の範囲内であったものの、その発現状況については、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

機構は、以下の項では、RAISE 試験において、日本人患者のみで複数例に重篤なネフローゼ症候群が認められたことから、本薬の初回承認時に特に注意が必要と判断された有害事象であるタンパク尿のうち、ネフローゼ症候群に着目して検討を行った。また、RAISE 試験の本薬/FOLFIRI 群において認められた死亡に至った有害事象のうち、本薬の初回承認時に特に注意が必要と判断された有害事象(「平成 27 年 2 月 16 日付け審査報告書 サイラムザ点滴静注液 100 mg、同点滴静注液 500 mg」参照)以外の有害事象で、胃癌に対する国内製造販売後の副作用報告件数も踏まえ、ILD について検討を行った。

### 7.R.2.3 タンパク尿、ネフローゼ症候群について

申請者は、本薬投与によるタンパク尿関連事象について、以下のように説明している。

タンパク尿関連有害事象として、MedDRA PT (MedDRA/J ver.17.0) の「アルブミン尿」、「ネフローゼ症候群」、「尿タンパク」、「尿中タンパク陽性」、「タンパク尿」及び「尿中タンパク定量法」に該当する事象を集計した。

RAISE 試験において、タンパク尿関連事象は本薬/FOLFIRI 群 90/529 例 (17.0%)、プラセボ/FOLFIRI 群 24/528 例 (4.5%) に認められ、Grade 3 以上のタンパク尿関連事象は本薬/FOLFIRI 群 15/529 例 (2.8%)、プラセボ/FOLFIRI 群 1/528 例 (0.2%) に認められた。死亡に至ったタンパク尿関連事象は認められなかった。重篤なタンパク尿関連事象は本薬/FOLFIRI 群 3/529 例 (0.6%) に認められた。当該事象は、ネフローゼ症候群 3 例 (Grade 3 : 2 例、Grade 4 : 1 例) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至ったタンパク尿関連事象は、本薬/FOLFIRI 群 12/529 例 (2.3%)、プラセボ/FOLFIRI 群 2/528 例 (0.4%)、休薬に至ったタンパク尿関連事象は本薬/FOLFIRI 群 12/529 例 (2.3%)、プラセボ/FOLFIRI 群 5/528 例 (0.9%)、減量に至ったタンパク尿関連事象は本薬/FOLFIRI 群 2/529 例 (0.4%)、プラセボ/FOLFIRI 群 1/528 例 (0.2%) に認められた。

本申請で提出されたすべての臨床試験において、ネフローゼ症候群を発現した患者の詳細は表 14 の

とおりであった。

表 14 臨床試験において、ネフローゼ症候群を発現した患者一覧（本薬投与群）

試験名	レジメン	年齢	性別	合併症	Grade	重篤性	発現時期 (日)	投与回数 (回)	持続期間 (日)	本薬との 因果関係	本薬に対する 処置	転帰
RAISE	本薬/ FOLFIRI	70 <sup>*1</sup>	男	高血圧	3	重篤	42	2	6	あり	なし <sup>*2</sup>	回復
					2	非重篤	48	2	51	あり		
		52 <sup>*1</sup>	男	高血圧	3	重篤	33	1	11	あり	なし <sup>*3</sup>	回復
					62 <sup>*1</sup>	女	高血圧	3	重篤	28	2	16
		4	重篤	44	2			4	あり			
		3	重篤	48	2			11	あり			
							1	重篤	59	2	—	あり
I4T-IE- JVBH	本薬/ mFOLFOX6	68	男	動脈硬化症 COPD 水腎症	4	重篤	28	2	—	あり	投与中止	回復
I4Y-IE- JCDB	本薬/ mFOLFOX6	50	男	痔核 不安	4	重篤	36	2	28	あり	投与中止	軽快
					3	非重篤	63	2	14	あり		
					1	非重篤	76	2	—	あり		

\*1：日本人患者、\*2：ネフローゼ症候群発現前に Grade 3 のタンパク尿により投与中止、\*3：ネフローゼ症候群発現後、患者希望により投与中止

また、国内の製造販売後（20■■年■■月■■日データカットオフ）において、重篤なタンパク尿関連事象が4例（タンパク尿3例及びネフローゼ症候群1例）報告されており、転帰は本薬の中止により軽快又は回復3例（タンパク尿2例及びネフローゼ症候群1例）、未回復1例（タンパク尿1例）であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

RAISE試験の結果、プラセボ/FOLFIRI群と比較して本薬/FOLFIRI群で全Grade及びGrade 3以上のタンパク尿関連有害事象の発現率が高かったこと、本薬/FOLFIRI群で因果関係の否定できない重篤なネフローゼ症候群が認められたこと等から、当該事象は本薬投与に際して注意すべき事象と考える。したがって、臨床試験におけるネフローゼ症候群の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

#### 7.R.2.4 ILD について

申請者は、本薬投与によるILD関連事象について、以下のように説明している。

ILD関連事象として、MedDRA標準検索式（MedDRA/J ver.17.0）の「間質性肺疾患」に該当するPTを集計した。

RAISE試験において、ILD関連事象は本薬/FOLFIRI群4/529例（0.8%）、プラセボ/FOLFIRI群4/528例（0.8%）に認められ、Grade 3以上のILD関連事象は本薬/FOLFIRI群3/529例（0.6%）、プラセボ/FOLFIRI群1/528例（0.2%）に認められた。治験薬投与中止に至ったILD関連事象は本薬/FOLFIRI群2/529例（0.4%）、プラセボ/FOLFIRI群2/529例（0.4%）に認められた。休薬又は減量に至ったILD関連事象は認められなかった。

本申請で提出されたすべての臨床試験において、ILD関連事象を発現した患者の詳細は表15のとおりであった。

表 15 臨床試験において、ILD 関連事象を発現した患者一覧（本薬投与群）

試験名	レジメン	年齢	性別	喫煙歴の有無	PT (MedDRA/J ver.17.0)	Grade	重篤性	発現時期 (日)	投与回数 (回)	持続期間 (日)	本薬との因果関係	本薬に対する処置	転帰	
RAISE	本薬/ FOLFIRI	83	男	あり	肺臓炎	2	非重篤	22	1	—	あり	なし	未回復	
		50*	男	あり	ILD	3	重篤	164	11	8	あり	投与中止	死亡	
						1	非重篤	172	11	27	あり			
						2	非重篤	199	11	32	あり			
						3	重篤	231	11	5	あり			
					5	重篤	236	11	1	あり				
			52	男	あり	肺臓炎	3	非重篤	121	8	23	なし	なし	回復
			59	男	あり	肺浸潤	5	重篤	15	1	17	あり	投与中止	死亡
	REACH	本薬	63	男	不明	肺浸潤	1	非重篤	42	3	—	なし	なし	未回復
			59	男	不明	ILD	3	非重篤	86	6	—	なし	投与中止	未回復

\*：日本人患者

また、既承認の胃癌に対する国内の製造販売後（20■年■月■日データカットオフ）において、重篤なILD関連事象が9例（いずれもILD）報告されており、転帰は回復5例、死亡3例及び不明1例であった。なお、いずれの患者も本薬とPTXが併用投与されていた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ILD関連事象は本薬と併用する薬剤の既知の有害事象として知られていること、及びRAISE試験の結果、プラセボ/FOLFIRI群と比較して本薬/FOLFIRI群でILD関連事象の発現率に明確な差異が認められなかったことを考慮すると、現時点において、本薬投与とILDとの関連について、明確に結論付けることは困難であると考え。しかしながら、RAISE試験の本薬/FOLFIRI群で本薬との因果関係が否定されないILD関連事象による死亡例が日本人患者も含めて認められたこと等も考慮すると、当該事象の発現状況については、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起するとともに、ILDの発現に関しては引き続き情報収集する必要があると考える。

### 7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 本薬の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- 原発部位等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項並びに以下に示す検討の結果、本薬の効能・効果を申請どおり「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」と設定することが適切であると判断した。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項について、以下のように設定することが適切であると判断した。

- 本薬の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

### 7.R.3.1 本薬の臨床的位置付け、投与対象及び効能・効果について

国内外の診療ガイドライン及び国際的な臨床腫瘍学の代表的な教科書における、治癒切除不能な進行・再発のCRCに対する本薬の記載内容については、以下のとおりであった。

#### <診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン（結腸癌）(v.2.2016)：一次治療における BV、L-OHP 及びフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤の投与後に増悪が認められた、治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対して、二次治療として本薬と FOLFIRI 又は CPT-11 との併用投与が推奨される。なお、BV と FOLFIRI との併用投与後に増悪が認められた患者に対して、本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていない。また、本薬は、術後補助化学療法において投与すべきではない。

機構は、治癒切除不能な進行・再発のCRCにおける本薬の臨床的位置付け、投与対象及び効能・効果について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本邦における治癒切除不能な進行・再発のCRC患者に対する治療として、一次治療において FOLFOX 等の FOLFIRI 以外の化学療法が実施された場合、二次治療として FOLFIRI が選択可能であり、FOLFIRI を用いる場合には、BV 又は抗 EGFR 抗体医薬品（セツキシマブ（遺伝子組換え）及びパニツムマブ（遺伝子組換え））との併用投与が推奨されている。本薬は、BV、L-OHP 及びフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤の投与後に増悪が認められた治癒切除不能な進行・再発のCRC患者を対象とした RAISE 試験において、FOLFIRI への上乗せにより OS の延長が検証されたこと等（7.R.1 及び 7.R.2 参照）から、当該患者に対しては、BV 及び抗 EGFR 抗体医薬品と同様に治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

以上より、申請効能・効果を「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」と設定した。なお、RAISE 試験では一次治療後に増悪が認められた患者を対象としていたことから、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、本薬の一次治療としての有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起する予定である。また、RAISE 試験において、結腸・直腸の原発部位による本薬の有効性及び安全性に明確な差異は認められていないものの、RAISE 試験の対象患者の原発部位が結腸・直腸であったことを情報提供することが適切であると考え、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、原発部位に関する注意喚起を行う予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬の投与対象の原発部位に関しては効能・効果において明確に設定していることから、効能・効果に関連する使用上の注意の項における注意喚起は不要であると考え。一方、RAISE 試験において対象とされた患者の一次治療の内容等については、医療現場に適切に注意喚起する必要があると考え、添付文書の臨床成績の項に当該内容を記載した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項を下記のように設定することが適切であると判断した。

- 本薬の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

### 7.R.3.2 術後補助化学療法としての有効性及び安全性について

申請者は、現時点では、本薬の術後補助化学療法としての有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないことから、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、当該内容を注意喚起する旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 7.R.4 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「イリノテカン塩酸塩水和物、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用において、通常、成人には2週間に1回、ラムシルマブ（遺伝子組換え）として1回8 mg/kg（体重）をおよそ60分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 本薬と併用する抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。
- 併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。
- 前投薬について。
- 投与速度の減速、本薬の休薬・減量・中止及び減量方法の目安について。
- 注射液の調製法について。

機構は、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項並びに以下に示す検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を申請どおり「イリノテカン塩酸塩水和物、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用において、通常、成人には2週間に1回、ラムシルマブ（遺伝子組換え）として1回8 mg/kg（体重）をおよそ60分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することは可能であると判断した。

- 本薬と併用する抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。
- 併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。
- 前投薬について。
- 投与速度の減速、本薬の休薬・減量・中止及び減量方法の目安について。
- 注射液の調製法について。

#### 7.R.4.1 本薬の用法・用量について

申請者は、治癒切除不能な進行・再発のCRCに対する本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

下記の臨床試験成績等を基に用法・用量を設定しRAISE試験が実施され、治癒切除不能な進行・再発のCRC患者に対する本薬の臨床的有用性が認められたことから、当該試験における設定に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

- 固形癌患者を対象とした海外第I相試験（I4T-IE-JVBM試験）において、本薬2～16 mg/kgを2週間間隔で投与する用法・用量が検討され、最大耐用量と判断された13 mg/kg未満のいずれの用法・用量においても忍容可能であったこと。
- I4T-IE-JVBM試験において、本薬の曝露量は2～6 mg/kgの用量範囲では用量比を上回って増加し、8 mg/kg以上の用量では用量に比例して増加する傾向が認められたことから、本薬8 mg/kg以上の用

量では VEGFR-2 介在性の消失経路が飽和することが示唆されたこと。また、固形癌患者を対象とした国内第 I 相試験 (I4T-IE-JVBI 試験) 及び海外第 I 相試験 (I4T-IE-JVBN 試験) の予備的な PK の検討結果から、本薬 8 mg/kg を 2 週間間隔で投与した際の本薬の血清中トラフ濃度は、目標血清中トラフ濃度である 20 µg/mL を超えることが推測されたこと。

- CRC 患者を対象とした第 II 相試験及び第 III 相試験において、本薬と併用する FOLFIRI の投与間隔が 2 週間間隔であったこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の用法・用量の設定については、既承認の胃癌での用法・用量（「平成 27 年 2 月 16 日付け審査報告書 サイラムザ点滴静注液 100 mg、同点滴静注液 500 mg」参照）と同様に、更なる検討の余地はあったと考えるものの、RAISE 試験において当該用法・用量が設定され、本薬の臨床的有用性が認められたことから、申請どおり設定することは受入れ可能であると判断した。

#### 7.R.4.2 用量調節等について

申請者は、本薬の投与速度及び用量調節の目安について、以下のように説明している。

RAISE 試験において、既承認の胃癌患者を対象とした RAINBOW 試験と同様の投与速度及び用量調節基準が設定され、当該基準等に従うことにより本薬の臨床的有用性が認められたことから、CRC に対しても既承認の胃癌と同一の投与速度及び用量調節基準を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.4.3 FOLFIRI 以外の他の抗悪性腫瘍剤との併用について

申請者は、本薬と FOLFIRI 以外の他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について、以下のように説明している。

治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者において、本薬と FOLFIRI 以外の他の抗悪性腫瘍剤との併用投与時の有効性及び安全性は確立していないことから、本薬と FOLFIRI 以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与は推奨されないと考える。以上より、用法・用量において、本薬は FOLFIRI と併用投与する旨を設定するとともに、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、本薬と併用する抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択する必要がある旨、及び併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読する必要がある旨を注意喚起する予定である。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の重点調査項目については、本薬の初回承認時に重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクとして設定された高血圧、タンパク尿、出血、infusion reaction、動脈血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症、

消化管穿孔、うっ血性心不全、可逆性後白質脳症症候群、瘻孔、創傷治癒障害及び肝障害/肝不全を設定した。

調査予定症例数については、上記の重点調査項目のうち、本調査の対象である CRC 患者における重要な合併症の一つである消化管穿孔に着目し、RAISE 試験での消化管穿孔の発現率等を考慮し、350 例と設定した。なお、RAISE 試験における全体集団での上記の重点調査項目の発現率を考慮した場合、当該例数を収集することで消化管穿孔以外の重点調査項目についても概ね収集可能と考えている。

観察期間については、RAISE 試験において、①上記の重点調査項目とした有害事象の多くは本薬投与開始後 1 年未満に認められていること、及び②日本人集団における投与期間の中央値（範囲）が 20.5（2～106）週間であったことから、1 年間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

①日本人の CRC 患者に本薬を投与した際の安全性情報は限られていること、②既承認の効能・効果である治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした製造販売後調査が現在実施中であり、安全性等の調査結果が現時点で得られていないこと、及び③本薬投与時において特に注意を要する有害事象として、ネフローゼ症候群及びILDの発現が認められていることを踏まえると、本邦での使用実態下における治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者での本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を実施し、得られた安全性等の調査結果を医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

本調査の重点調査項目については、申請者が設定した項目に加え、ネフローゼ症候群及びILDを追加することが適切であると考え。また、目標症例数及び観察期間については、追加する重点調査項目の発現状況等も考慮して、再検討する必要があると考える。

### 7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。なお、I4T-IE-JVBY 試験及び I4T-IE-JVBH 試験については、初回承認申請時に提出され、評価されていること（「平成 27 年 2 月 16 日付け審査報告書 サイラムザ点滴静注液 100 mg、同点滴静注液 500 mg」参照）から、本項での記載は省略する。

#### 7.3.1 国際共同第Ⅲ相試験（RAISE 試験）

有害事象は本薬/FOLFIRI 群で 522/529 例（98.7%）、プラセボ/FOLFIRI 群で 519/528 例（98.3%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬/FOLFIRI 群で 505/529 例（95.5%）、プラセボ/FOLFIRI 群で 501/528 例（94.9%）に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は表 16 のとおりであった。

表 16 いずれかの群で 20%以上に認められた有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.17.0)	例数 (%)			
	本薬/FOLFIRI 群 529 例		プラセボ/FOLFIRI 群 528 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	522 (98.7)	418 (79.0)	519 (98.3)	329 (62.3)
胃腸障害				
下痢	316 (59.7)	57 (10.8)	271 (51.3)	51 (9.7)
悪心	262 (49.5)	13 (2.5)	271 (51.3)	14 (2.7)
口内炎	163 (30.8)	20 (3.8)	110 (20.8)	12 (2.3)
嘔吐	154 (29.1)	15 (2.8)	144 (27.3)	13 (2.5)
便秘	151 (28.5)	5 (0.9)	120 (22.7)	8 (1.5)
腹痛	118 (22.3)	16 (3.0)	112 (21.2)	18 (3.4)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	247 (46.7)	42 (7.9)	219 (41.5)	27 (5.1)
末梢性浮腫	108 (20.4)	1 (0.2)	48 (9.1)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
鼻出血	177 (33.5)	0	79 (15.0)	0
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	155 (29.3)	0	165 (31.3)	0
臨床検査				
好中球数減少	137 (25.9)	92 (17.4)	115 (21.8)	64 (12.1)
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	188 (35.5)	115 (21.7)	131 (24.8)	59 (11.2)
貧血	84 (15.9)	8 (1.5)	109 (20.6)	18 (3.4)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	198 (37.4)	13 (2.5)	144 (27.3)	10 (1.9)
血管障害				
高血圧	136 (25.7)	57 (10.8)	45 (8.5)	15 (2.8)

重篤な有害事象は、本薬/FOLFIRI 群で 189/529 例(35.7%)、プラセボ/FOLFIRI 群で 164/528 例(31.1%)に認められた。各群で発現率が 1%以上の重篤な有害事象は、本薬/FOLFIRI 群で下痢 19 例 (3.6%)、発熱性好中球減少症 15 例 (2.8%)、嘔吐 12 例 (2.3%)、肺塞栓症 10 例 (1.9%)、腹痛、食欲減退及び腸閉塞各 7 例 (1.3%)、悪心、好中球減少症、肺炎及び小腸閉塞各 6 例 (1.1%)、プラセボ/FOLFIRI 群で下痢 17 例 (3.2%)、腹痛 12 例 (2.3%)、腸閉塞 9 例 (1.7%)、発熱性好中球減少症 8 例 (1.5%)、敗血症 7 例 (1.3%)、嘔吐、肺塞栓症、肺炎、発熱及び脱水各 6 例 (1.1%)であった。このうち、本薬/FOLFIRI 群の下痢 16 例、発熱性好中球減少症 13 例、嘔吐 9 例、肺塞栓症 7 例、好中球減少症 6 例、食欲減退及び悪心各 4 例、肺炎 3 例、腸閉塞 1 例、プラセボ/FOLFIRI 群の下痢 16 例、発熱性好中球減少症 7 例、嘔吐 5 例、肺塞栓症及び敗血症各 4 例、発熱 3 例、肺炎及び脱水各 2 例、腹痛 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/FOLFIRI 群で 197/529 例 (37.2%)、プラセボ/FOLFIRI 群で 89/528 例 (16.9%)に認められた。各群で発現率が 1%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/FOLFIRI 群で好中球数減少 37 例 (7.0%)、好中球減少症 30 例 (5.7%)、血小板減少症 16 例 (3.0%)、下痢及び血小板数減少各 13 例 (2.5%)、口内炎 12 例 (2.3%)、タンパク尿 11 例 (2.1%)、粘膜の炎症 10 例 (1.9%)、疲労 8 例 (1.5%)、プラセボ/FOLFIRI 群で好中球数減少 18 例 (3.4%)、好中球減少症 11 例 (2.1%)、下痢 9 例 (1.7%)、口内炎 6 例 (1.1%)であった。このうち、本薬/FOLFIRI 群の好中球数減少及びタンパク尿各 1 例を除き、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

## 7.3.2 国際共同第Ⅲ相試験 (REACH 試験)

### 7.3.2.1 Child-Pugh 分類 A に該当する患者

有害事象は本薬群で 270/277 例 (97.5%)、プラセボ群で 260/276 例 (94.2%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 238/277 例 (85.9%)、プラセボ群で 209/276 例 (75.7%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は表 17 のとおりであった。

表 17 いずれかの群で 20%以上に認められた有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.16.1)	例数 (%)			
	本薬群 277 例		プラセボ群 276 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	270 (97.5)	172 (62.1)	260 (94.2)	132 (47.8)
胃腸障害				
腹痛	47 (17.0)	5 (1.8)	62 (22.5)	12 (4.3)
腹水	74 (26.7)	13 (4.7)	40 (14.5)	11 (4.0)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	64 (23.1)	6 (2.2)	58 (21.0)	8 (2.9)
末梢性浮腫	101 (36.5)	1 (0.4)	50 (18.1)	1 (0.4)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	61 (22.0)	5 (1.8)	50 (18.1)	2 (0.7)

重篤な有害事象は本薬群で 122/277 例 (44.0%)、プラセボ群で 89/276 例 (32.2%) に認められた。各群で発現率が 1%以上の重篤な有害事象は、本薬群で悪性新生物進行 19 例 (6.9%)、肝性脳症 12 例 (4.3%)、全身健康状態低下 8 例 (2.9%)、胃腸出血及び発熱各 7 例 (2.5%)、腹水 6 例 (2.2%)、胆管炎及び肝不全各 5 例 (1.8%)、腹痛及び無力症各 4 例 (1.4%)、食欲減退、肝腎症候群、食道静脈瘤出血、肺炎、急性腎不全、敗血症及び尿路感染各 3 例 (1.1%)、プラセボ群で悪性新生物進行 12 例 (4.3%)、食道静脈瘤出血 10 例 (3.6%)、腹痛 9 例 (3.3%)、肝不全 5 例 (1.8%)、腫瘍疼痛 4 例 (1.4%)、全身健康状態低下、発熱、腹水、肺炎、胸水及び背部痛各 3 例 (1.1%) であった。このうち、本薬群の肝性脳症 7 例、胃腸出血 5 例、肝不全 4 例、全身健康状態低下及び発熱各 3 例、腹痛、無力症、食道静脈瘤出血、急性腎不全及び尿路感染各 2 例、悪性新生物進行、腹水、胆管炎、食欲減退、肝腎症候群、肺炎及び敗血症各 1 例、プラセボ群の食道静脈瘤出血 5 例、肺炎 3 例、悪性新生物進行、腹痛及び腹水各 2 例、肝不全、全身健康状態低下、発熱及び胸水各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 59/277 例 (21.3%)、プラセボ群で 26/276 例 (9.4%) に認められた。各群で発現率が 1%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群でタンパク尿 7 例 (2.5%)、肝性脳症 6 例 (2.2%)、悪性新生物進行 5 例 (1.8%)、無力症 3 例 (1.1%)、プラセボ群で食道静脈瘤出血 7 例 (2.5%)、疲労 3 例 (1.1%) であった。このうち、本薬群のタンパク尿 7 例、肝性脳症 6 例、無力症 2 例、プラセボ群の食道静脈瘤出血 4 例、疲労 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.2.2 Child-Pugh 分類 B に該当する患者

有害事象は本薬群で 40/40 例 (100%)、プラセボ群で 36/37 例 (97.3%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 35/40 例 (87.5%)、プラセボ群で 26/37 例 (70.3%) に認められた。

各群で発現率が 20%以上であった有害事象は、本薬群で食欲減退 18 例 (45.0%)、末梢性浮腫 17 例 (42.5%)、悪心 16 例 (40.0%)、腹水及び鼻出血各 12 例 (30.0%)、嘔吐 11 例 (27.5%)、下痢、無

力症及び疲労各 10 例 (25.0%)、血小板減少症、腹痛、発熱及び低アルブミン血症各 8 例 (20.0%)、プラセボ群で腹水 9 例 (24.3%)、悪心及び悪性新生物進行各 8 例 (21.6%) であった。このうち、本薬群の腹水 6 例、無力症 4 例、食欲減退、疲労及び低アルブミン血症各 3 例、血小板減少症及び腹痛各 2 例、プラセボ群の悪性新生物進行 8 例、腹水 7 例は Grade 3 以上であった。

重篤な有害事象は本薬群で 27/40 例 (67.5%)、プラセボ群で 16/37 例 (43.2%) に認められた。各群で 2 例以上に発現が認められた重篤な有害事象は、本薬群で悪性新生物進行 7 例 (17.5%)、全身健康状態低下 4 例 (10.0%)、肝性脳症 3 例 (7.5%)、腹水、無力症及び食道静脈瘤出血各 2 例 (5.0%)、プラセボ群で悪性新生物進行 8 例 (21.6%)、敗血症 3 例 (8.1%) であった。このうち、本薬群の悪性新生物進行 2 例、全身健康状態低下、肝性脳症及び食道静脈瘤出血各 1 例、プラセボ群の悪性新生物進行及び敗血症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 10/40 例 (25.0%)、プラセボ群で 9/37 例 (24.3%) に認められた。各群で 2 例以上に発現が認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で全身健康状態低下、肝性脳症、悪性新生物進行及び食道静脈瘤出血各 2 例 (5.0%) であった。このうち、本薬群の全身健康状態低下及び食道静脈瘤出血各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.3 海外第Ⅱ相試験 (I4T-IE-JVCB 試験)

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 28/29 例 (96.6%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は表 18 のとおりであった。

表 18 発現率が 20%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.15.0)	例数 (%) 29 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	29 (100)	13 (44.8)
血液及びリンパ系障害		
貧血	13 (44.8)	1 (3.4)
好中球減少症	13 (44.8)	5 (17.2)
胃腸障害		
腹痛	9 (31.0)	0
便秘	9 (31.0)	0
下痢	16 (55.2)	1 (3.4)
悪心	14 (48.3)	0
嘔吐	7 (24.1)	0
全身障害及び投与部位の状態		
疲労	19 (65.5)	0
粘膜の炎症	7 (24.1)	0
臨床検査		
血中アルカリホスファターゼ増加	7 (24.1)	0
代謝及び栄養障害		
食欲減退	13 (44.8)	0
高血糖	6 (20.7)	1 (3.4)
低アルブミン血症	10 (34.5)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽	7 (24.1)	0
鼻出血	6 (20.7)	0

重篤な有害事象は、4/29 例 (13.8%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、下痢、大腸閉塞、肺炎、脱水、中枢神経系転移、幻覚、呼吸困難及び呼吸不全各 1 例 (3.4%) であった。このうち、下痢、肺炎、脱水及び呼吸不全各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、6/29例（20.7%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、血小板数減少、注入に伴う反応、呼吸不全、手掌・足底発赤知覚不全症候群、大腸閉塞及び下痢各1例（3.4%）であった。このうち、注入に伴う反応、呼吸不全、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び下痢各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.4 海外第Ⅱ相試験（I4Y-IE-JCDB 試験）

有害事象は mFOLFOX6 群及び本薬/mFOLFOX6 群で全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は mFOLFOX6 群で 48/49 例（98.0%）、本薬/mFOLFOX6 群で全例に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は表 19 のとおりであった。

表 19 いずれかの群で 20%以上に認められた有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.12.0)	例数 (%)			
	mFOLFOX6 群 49 例		本薬/mFOLFOX6 群 52 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	49 (100)	30 (61.2)	52 (100)	37 (71.2)
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	16 (32.7)	9 (18.4)	16 (30.8)	9 (17.3)
血小板減少症	12 (24.5)	0	9 (17.3)	3 (5.8)
胃腸障害				
悪心	31 (63.3)	2 (4.1)	24 (46.2)	0
嘔吐	18 (36.7)	3 (6.1)	13 (25.0)	0
下痢	19 (38.8)	0	30 (57.7)	4 (7.7)
腹痛	14 (28.6)	3 (6.1)	16 (30.8)	1 (1.9)
便秘	12 (24.5)	0	18 (34.6)	0
口内炎	12 (24.5)	0	19 (36.5)	0
全身障害及び投与局所様態				
疲労	35 (71.4)	6 (12.2)	45 (86.5)	12 (23.1)
末梢性浮腫	5 (10.2)	0	15 (28.8)	1 (1.9)
温度変化不耐症	21 (42.9)	0	13 (25.0)	0
発熱	11 (22.4)	0	9 (17.3)	0
臨床検査				
体重減少	7 (14.3)	0	14 (26.9)	0
代謝及び栄養障害				
食欲不振	16 (32.7)	2 (4.1)	20 (38.5)	0
神経系障害				
末梢性感覚ニューロパチー	27 (55.1)	3 (6.1)	25 (48.1)	4 (7.7)
末梢性ニューロパチー	12 (24.5)	1 (2.0)	12 (23.1)	2 (3.8)
頭痛	8 (16.3)	0	16 (30.8)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
呼吸困難	4 (8.2)	0	11 (21.2)	2 (3.8)
咳嗽	9 (18.4)	0	16 (30.8)	0
鼻出血	5 (10.2)	0	14 (26.9)	0
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	3 (6.1)	0	15 (28.8)	0
血管障害				
高血圧	1 (2.0)	1 (2.0)	15 (28.8)	7 (13.5)

重篤な有害事象は mFOLFOX6 群で 11/49 例（22.4%）、本薬/mFOLFOX6 群で 17/52 例（32.7%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、mFOLFOX6 群で嘔吐及び敗血症各 2 例（4.1%）、発熱性好中球減少症、白内障、悪心、腹痛、大腸穿孔、小腸閉塞、注入に伴う反応、胆管狭窄、好中球減少性感感染、水腎症及び尿管閉塞各 1 例（2.0%）、本薬/mFOLFOX6 群で疲労及び胆管閉塞各 2 例（3.8%）、発熱性好中球減少症、急性心筋梗塞、腹痛、便秘、下痢、肝不全、膀胱炎、医療機器関連感染、感染性小腸結

腸炎、尿路感染、投薬過誤、低ナトリウム血症、新生物進行、脳血管発作、ネフローゼ症候群、急性腎不全、尿閉、胸水、肺塞栓症、呼吸困難及び塞栓症各 1 例（1.9%）であった。このうち、mFOLFOX6 群の嘔吐及び敗血症各 2 例、発熱性好中球減少症、悪心、注入に伴う反応及び好中球減少性感感染各 1 例、本薬/mFOLFOX6 群の疲労 2 例、胆管閉塞、発熱性好中球減少症、急性心筋梗塞、腹痛、便秘、下痢、膀胱炎、感染性小腸結腸炎、尿路感染、低ナトリウム血症、脳血管発作、ネフローゼ症候群、尿閉、胸水、肺塞栓症及び塞栓症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、mFOLFOX6 群で 6/49 例（12.2%）、本薬/mFOLFOX6 群で 18/52 例（34.6%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、mFOLFOX6 群では疲労、注入に伴う反応、血中ビリルビン増加、血小板数減少、末梢性ニューロパチー及び神経毒性各 1 例（2.0%）、本薬/mFOLFOX6 群で好中球減少症及び疲労各 2 例（3.8%）、貧血、血小板減少症、急性心筋梗塞、硝子体出血、下痢、無力症、非心臓性胸痛、医療機器関連感染、眼感染、脳血管発作、末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、ネフローゼ症候群、タンパク尿、呼吸困難、胸水、皮膚潰瘍及び高血圧各 1 例（1.9%）であった。このうち、mFOLFOX6 群の疲労、注入に伴う反応、血中ビリルビン増加、血小板数減少、末梢性ニューロパチー及び神経毒性各 1 例、本薬/mFOLFOX6 群の好中球減少症及び疲労各 2 例、貧血、血小板減少症、急性心筋梗塞、硝子体出血、下痢、無力症、非心臓性胸痛、脳血管発作、末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、ネフローゼ症候群、タンパク尿及び高血圧各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、全体としては治験がGCPに従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

#### 実施医療機関

- 治験実施計画書からの逸脱（重篤な有害事象の報告に係る規定の不遵守）

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の治癒切除不能な進行・再発の CRC に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、治癒切除不能な進行・再発の CRC に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考えられる。また機構は、有効性、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

平成 28 年 4 月 8 日

### 申請品目

[販 売 名]	サイラムザ点滴静注液 100 mg、同点滴静注液 500 mg
[一 般 名]	ラムシルマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者]	日本イーライリリー株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 5 月 26 日

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.1 有効性について」の項における検討の結果、ベバシズマブ（遺伝子組換え）、オキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤の投与後に増悪が認められた治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌（以下、「CRC」）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（I4T-MC-JVBB 試験、以下、「RAISE 試験」）の結果、対照群として設定されたプラセボとイリノテカン塩酸塩水和物、ホリナート及びフルオロウラシルの併用（以下、「FOLFIRI」）との併用投与（以下、「プラセボ/FOLFIRI」）群と比較して、ラムシルマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）と FOLFIRI との併用投与（以下、「本薬/FOLFIRI」）群で、主要評価項目とされた全生存期間（以下、「OS」）の延長が検証されたことから、当該患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。また、日本人の治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者においても本薬の有効性が期待できる旨の申請者の説明は、一定の理解が可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- RAISE 試験において実施された国内外における後治療の内容について確認し、医療現場に適切に情報提供することが望ましい。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

RAISE 試験において実施された国内外における後治療の内容については、資材等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

以上より、機構は、上記について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

## 1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、初回承認の審査時において注意が必要と判断された事象（高血圧、タンパク尿、出血、infusion-related reaction、血栓塞栓症、消化管穿孔、うっ血性心不全、好中球減少症/白血球減少症、可逆性後白質脳症候群、瘻孔、創傷治癒障害及び肝障害）に加えて、ネフローゼ症候群及び間質性肺疾患（以下、「ILD」）であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

## 1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、RAISE試験の対象患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられることから、添付文書の臨床成績の項において、RAISE試験に組み入れられた患者の一次治療の内容等を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」と設定することが適切であると判断した。

- 本薬の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

## 1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を以下のように、申請どおり設定することは可能であると判断した。

### <用法・用量>

イリノテカン塩酸塩水和物、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用において、通常、成人には2週間に1回、ラムシルマブ（遺伝子組換え）として1回8 mg/kg（体重）をおよそ60分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

### <用法・用量に関連する使用上の注意>

- 本薬と併用する抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。

- 併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。
- 前投薬について。
- 投与速度の減速、本薬の休薬・減量・中止及び減量方法の目安について。
- 注射液の調製法について。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

### 1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性を検討することを目的として、本薬が投与された CRC 患者を対象とした製造販売後調査を実施することを計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を実施し、得られた安全性等の調査結果を医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

また、機構は、本調査の実実施計画について、以下のように判断した。

- 重点調査項目については、申請者が設定した項目に加え、ネフローゼ症候群及びILDを追加することが適切である。
- 目標症例数及び観察期間については、追加する重点調査項目の発現状況等も考慮して、再検討する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、以上の検討を踏まえ、本調査計画を再検討するよう指示し、申請者は以下のように回答した。

- 重点調査項目として、ネフローゼ症候群及びILDを追加する。
- 目標症例数及び観察期間については、重点調査項目に設定する有害事象の発現率等及び発現時期をそれぞれ考慮し、350例及び1年間と設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論等を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表20のとおり、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表21のとおり追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切であると判断した。

表 20 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>高血圧</li> <li>タンパク尿/ネフローゼ症候群</li> <li>出血</li> <li>infusion reaction</li> <li>動脈血栓塞栓症</li> <li>静脈血栓塞栓症</li> <li>消化管穿孔</li> <li>うっ血性心不全</li> <li>好中球減少症/白血球減少症</li> <li>可逆性後白質脳症症候群</li> <li>瘻孔</li> <li>創傷治癒障害</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝障害/肝不全</li> <li>ILD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>該当なし</li> </ul>
有効性に関する検討事項（今般の一変申請に係る事項）		
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用実態下での治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者における有効性</li> </ul>		

表 21 追加の医薬品安全性監視計画及びリスク最小化計画の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者を対象とした特定使用成績調査</li> <li>治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした特定使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>医療従事者向け資料の作成及び配布</li> </ul>

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

表 22 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	連続登録方式
対象患者	治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者
観察期間	投与開始から 1 年間
予定症例数	350 例
主な調査項目	重点調査項目：高血圧、タンパク尿/ネフローゼ症候群、出血、infusion reaction、動脈血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症、消化管穿孔、うっ血性心不全、可逆性後白質脳症症候群、瘻孔、創傷治癒障害、肝障害/肝不全及び ILD 上記以外の主な調査項目：患者背景（体重、既往歴、合併症、原発巣の有無及び原発腫瘍部位、臨床病期、転移巣・再発巣の有無及び部位等）、前治療歴、本薬の投与状況、併用薬及び併用療法、後治療、生存状況、有害事象等

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、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適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（平成 35 年 3 月 25 日まで）と設定する。

[効能・効果]（下線部追加）

治癒切除不能な進行・再発の胃癌

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

[用法・用量]（下線部追加）

1. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌

通常、成人には2週間に1回、ラムシルマブ（遺伝子組換え）として1回8 mg/kg（体重）をおよそ60分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

## 2. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

イリノテカン塩酸塩水和物、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用において、通常、成人には2週間に1回、ラムシルマブ（遺伝子組換え）として1回8 mg/kg（体重）をおよそ60分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

### [警告]（変更なし）

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。
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。
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。
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。

### [禁忌]（変更なし）

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. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

### [効能・効果に関連する使用上の注意]（下線部追加）

1. 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤の一次化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
3. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌の場合、原発部位等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
4. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の場合、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

### [用法・用量に関連する使用上の注意]（下線部追加、取消線部削除）

1. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌の場合、本剤とパクリタキセル以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。

2. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の場合、本剤と併用する抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。
3. 併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。
24. 本剤投与時にあらわれる infusion reaction を軽減させるため、本剤の投与前に抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）の前投与を考慮すること。グレード<sup>注1)</sup> 1 又は 2 の infusion reaction があらわれた場合には、次回投与から必ず抗ヒスタミン剤を前投与し、その後もグレード<sup>注1)</sup> 1 又は 2 の infusion reaction があらわれる場合には、抗ヒスタミン剤に加え、解熱鎮痛剤（アセトアミノフェン等）及び副腎皮質ホルモン剤（デキサメタゾン等）を前投与すること。
35. グレード<sup>注1)</sup> 3 又は 4 の infusion reaction があらわれた場合には、本剤の投与を直ちに中止し、再投与しないこと。グレード<sup>注1)</sup> 1 又は 2 の infusion reaction があらわれた場合には、投与速度を 50% 減速し、その後の全ての投与においても減速した投与速度で投与すること。
46. 高血圧又は蛋白尿があらわれた場合には、以下の基準を参考に本剤を休薬、減量又は投与を中止すること。

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

注 1) 有害事象共通用語規準 (ver.4.0)

注 2) 24 時間蓄尿を用いた全尿検査が望ましいが、実施困難な場合には尿中の蛋白/クレアチニン比を測定する。

## 57. 注射液の調製法

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

以上