

**サイラムザ点滴静注液 100 mg**

**サイラムザ点滴静注液 500 mg**

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は  
日本イーライリリー株式会社にあります。  
当該製品の適正使用の利用目的以外の営利目的に本資  
料を利用することは出来ません。

**日本イーライリリー株式会社**

**サイラムザ点滴静注液 100 mg**

**サイラムザ点滴静注液 500 mg**

## **1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯**

**日本イーライリリー株式会社**

## 目次

1.5	起原又は発見の経緯及び開発の経緯 .....	1
1.5.1	起原又は発見の経緯 .....	1
1.5.2	結腸・直腸癌の現状と問題点 .....	1
1.5.2.1	疫学 .....	1
1.5.2.1.1	海外での疫学 .....	1
1.5.2.1.2	国内での疫学 .....	1
1.5.2.2	転移性結腸・直腸癌の治療法 .....	2
1.5.2.2.1	化学療法 .....	2
1.5.2.2.2	分子標的薬 .....	3
1.5.2.2.2.1	血管新生阻害剤 .....	3
1.5.2.2.2.2	上皮増殖因子受容体阻害剤 .....	3
1.5.3	結腸・直腸癌に関する開発の経緯 .....	4
1.5.3.1	非臨床試験の概略 .....	4
1.5.3.2	臨床試験の概略 .....	4
1.5.3.2.1	結腸・直腸癌を対象としたラムシルマブの臨床開発 .....	4
1.5.3.3	規制当局からの助言の経緯 .....	5
1.5.3.4	臨床データパッケージ .....	5
1.5.4	参考文献 .....	9

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

### 1.5.1 起原又は発見の経緯

ラムシルマブは、VEGFR-2 に特異的に結合する完全ヒト型抗 VEGFR-2 モノクローナル抗体である。ラムシルマブが VEGFR-2 に結合すると、VEGFR-2 と活性化リガンド（VEGF-A、VEGF-C 及び VEGF-D）との相互作用が阻害される（Lu et al. 2003; Zhu et al. 2003; 報告書 IMC04）。その結果、ラムシルマブは VEGFR-2 のリガンド刺激による活性化を阻害し、リガンド誘導性の細胞内シグナル伝達分子の活性化、細胞増殖及びヒト内皮細胞の遊走を阻害する（Lu et al. 2003; Zhu et al. 2003; Miao et al. 2006; Goldman et al. 2007; Tvorogov et al. 2010）。

### 1.5.2 結腸・直腸癌の現状と問題点

#### 1.5.2.1 疫学

##### 1.5.2.1.1 海外での疫学

結腸・直腸癌は世界で 3 番目に多いがん種で、年間の罹患数は 140 万人近くに達している（男性は 746,000 人で第 3 位、女性は 614,000 人で第 2 位）（Ferlay et al. 2013）。結腸・直腸癌患者のうち、約 25%は同時性、約 50%は異時性に転移性病変が認められる（Van Cutsem et al. 2014）。転移性結腸・直腸癌は予後不良であり、5 年生存率は 13%である（Howlander et al. 2014）。

北米、日本、欧州、ニュージーランド及びオーストラリアは結腸・直腸癌の罹患率が高い地域である（Garcia et al. 2007）。米国では、2014 年の罹患数予測は、結腸癌が推定 96,830 人、直腸癌が推定 40,000 人であり、結腸・直腸癌による死亡数予測は約 50,310 人であった〔（American Cancer Society : ACS）2014〕。欧州では、2012 年の結腸・直腸癌の罹患数は推定 345,000 人であり、結腸・直腸癌による死亡数予測は約 152,000 人であった（Ferlay et al. 2013）。

##### 1.5.2.1.2 国内での疫学

国内では、結腸・直腸癌は有病率の高いがん種の一つであり、2011 年の罹患数は 124,921 人であった。男性の罹患数は 72,101 人で胃癌、前立腺癌、肺癌に次いで第 4 位、女性の罹患数は 52,820 人で乳癌に次いで第 2 位であった（国立がん研究センターがん対策情報センター 2015）。2020 年には 128,346 人、2030 年には 137,933 人が新たに結腸・直腸癌になると予測されている（Ferlay et al. 2013）。結腸・直腸癌は男女共に高齢になるほど罹患率が高くなる（Matsuda et al. 2014）。

2013 年には、結腸・直腸癌はがん死亡原因の第 3 位であり、47,654 人が結腸・直腸癌により死亡した（第 1 位：肺癌、第 2 位：胃癌）（国立がん研究センターがん対策情報センター 2014）。男女別では、結腸・直腸癌は女性のがん死亡原因の 1 位（21,846 人）、男性では肺癌、胃癌に次いで第 3 位（25,808 人）となっている（国立がん研究センターがん対策情報センター 2014）。

全国がん（成人病）センター協議会加盟施設における 5 年生存率（2001～2005 年診断症例）は、結腸癌で 66.5%、直腸癌で 67.6%と、全がん（60.2%）と比較して良好である。

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

しかし病期ごとに見ると、結腸癌で Stage I : 89.2%、Stage II : 77.9%、Stage III : 71.7%、Stage IV : 14.0%、直腸癌で Stage I : 89.6%、Stage II : 78.4%、Stage III : 67.7%、Stage IV : 15.7%であり、いずれも Stage III までと比べて Stage IV で著しく低下する（「がんの統計」編集委員会 2013）。

1991～1996 年の治癒切除結腸・直腸癌症例を対象とした調査（追跡期間 6～11 年）によると、再発の約 80%以上は術後 3 年以内、95%以上は術後 5 年以内に出現した。Stage が進むに従って、再発率は上昇した（Stage I : 3.7%、Stage II : 13.3%、Stage III : 30.8%）（大腸癌研究会 2014）。

#### 1.5.2.2 転移性結腸・直腸癌の治療法

転移性結腸・直腸癌患者に対する現在の標準治療は、強力な治療が適している患者を対象とした併用化学療法（オキサリプラチン又はイリノテカンとフッ化ピリミジン系薬剤との併用）及び分子標的薬（ベバシズマブ、アフリベルセプト、パニツムマブ、セツキシマブなど）である（NCCN 2014）。

国内においても、海外と同様に結腸・直腸癌患者に対する治療は標準化されており、主に大腸癌研究会が発行している大腸癌治療ガイドライン（大腸癌研究会 2014）が参照されている。

アフリベルセプトが抗癌剤として日本で承認されていないことを除き、国内と海外とで進行・再発の結腸・直腸癌患者に対する治療環境に大きな差は認められない。

##### 1.5.2.2.1 化学療法

転移性結腸・直腸癌患者に対する一次治療では、オキサリプラチンをベースにした化学療法レジメン及びイリノテカンをベースにした化学療法レジメンがいずれも標準的な殺細胞性化学療法レジメンとして確立されている（NCCN 2014; Van Cutsem et al. 2014）。転移性結腸・直腸癌患者に対する一次治療として、フッ化ピリミジン系薬剤をオキサリプラチン又はイリノテカンと併用するレジメンの有効性は同様であるが、それぞれの毒性プロファイルは異なっている（Douillard et al. 2000; Saltz et al. 2000; Goldberg et al. 2004; Tournigand et al. 2004; Colucci et al. 2005）。フッ化ピリミジン系薬剤には 5-フルオロウラシル（5-FU）やカペシタビンなどがある。また、オキサリプラチンをベースにした化学療法には、FOLFOX 療法（オキサリプラチン+ホリナートカルシウム／レボホリナートカルシウム+5-FU）や XELOX 療法（カペシタビン+オキサリプラチン）などがあり、イリノテカンをベースにした化学療法には、FOLFIRI 療法（イリノテカン+ホリナートカルシウム／レボホリナートカルシウム+5-FU）や XELIRI 療法（カペシタビン+イリノテカン）などがある。

オキサリプラチンやイリノテカンをベースにした化学療法レジメンは、二次治療でも同様に広く使われており、標準治療レジメンとして確立されている（NCCN 2014; Van Cutsem et al. 2014）。初めにオキサリプラチンをベースにした化学療法レジメンを実施し、その後にイリノテカンをベースにした化学療法レジメンに切り替えた場合と、その逆の

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

順に実施した場合とでは、有効性の結果が同様であることが示されている（Tournigand et al. 2004）。

#### 1.5.2.2.2 分子標的薬

さらなる有効性を期待して、分子標的薬を用いた併用化学療法が転移性結腸・直腸癌患者に対する標準的な治療の選択肢となっている（Watanabe et al. 2012; NCCN 2014; Van Cutsem et al. 2014）。転移性結腸・直腸癌患者に対する一次治療及び／又は二次治療として承認され、世界的によく使用されている分子標的薬として、VEGF を標的とした血管新生阻害剤（ベバシズマブ及びアフリベルセプト）及び抗上皮増殖因子受容体（epidermal growth factor receptor : EGFR）モノクローナル抗体（セツキシマブ及びパニツムマブ）がある（本申請時、日本ではアフリベルセプトは抗癌剤として未承認）。

##### 1.5.2.2.2.1 血管新生阻害剤

血中 VEGF に対するヒト化モノクローナル抗体であるベバシズマブと化学療法の併用投与を検討した無作為化第 III 相臨床試験で、転移性結腸・直腸癌患者に対する一次治療及び二次治療のいずれでも、生存期間に対する血管新生阻害剤と化学療法の併用投与の効果が示された。一次治療では、ベバシズマブと IFL 療法（イリノテカン+ホリナートカルシウム／レボホリナートカルシウム+5-FU）（Hurwitz et al. 2004）又はオキサリプラチンをベースにした化学療法（XELOX 療法又は FOLFOX-4 療法）（Saltz et al. 2008; Hochster et al. 2008）の併用投与により、化学療法のための投与に比べて全生存期間が延長することが示された。二次治療では、無作為化第 III 相臨床試験である Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 3200 試験で、血管新生阻害剤であるベバシズマブと FOLFOX-4 療法の併用投与により、全生存期間を延長することが示された（Giantonio et al. 2007）。なお、ECOG 3200 試験では、一次治療で血管新生阻害剤を投与された患者は含まれなかった。

本申請の主要な臨床試験である I4T-MC-JVBB（IMCL CP12-0920、RAISE）試験（以下、JVBB 試験）の計画時には、血管新生阻害剤による一次治療後に実施した二次治療において、化学療法併用下で全生存期間を延長することが示された血管新生阻害剤はなく、一次治療に引き続き二次治療で血管新生阻害剤を投与することの適切性については検討中であった（Van Cutsem et al. 2012; Bennouna et al. 2013）。

##### 1.5.2.2.2.2 上皮増殖因子受容体阻害剤

抗 EGFR モノクローナル抗体は、転移性結腸・直腸癌患者に対する単剤療法、及びオキサリプラチン又はイリノテカンをベースにした治療との併用療法として研究されている。JVBB 試験計画時（2010 年）の最新の臨床診療及び治療ガイドラインでは、抗 EGFR モノクローナル抗体と化学療法の併用は KRAS 野生型の転移性結腸・直腸癌に対する治療の選択肢として認められていた（Engstrom et al. 2009; Van Cutsem et al. 2010; Watanabe et al. 2012）。KRAS 遺伝子の活性化突然変異は結腸・直腸癌に多く（Buyru et al. 2006）、結腸・直腸癌の約 40～50%が KRAS 遺伝子変異を有しており（Friday and

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

Adjei 2005; Karapetis and Snell 2010）、抗 EGFR モノクローナル抗体による治療はこれらの KRAS 遺伝子変異を有する患者集団に対して有効ではない（Amado et al. 2008; Karapetis et al. 2008; Van Cutsem et al. 2009）。

### 1.5.3 結腸・直腸癌に関する開発の経緯

開発の経緯図を図 1.5-1 に示し、非臨床試験及び臨床試験の概略、臨床データパッケージ等について記載する。

#### 1.5.3.1 非臨床試験の概略

ラムシルマブのサロゲート抗体である DC101（マウス VEGFR-2 に対するラット抗体）を用いて、抗 VEGFR-2 抗体（ラムシルマブ）の抗腫瘍効果をヒト結腸・直腸癌マウス異種移植モデルで評価した。本モデルにおいて DC101 単独投与及び化学療法剤との併用投与での抗腫瘍効果を検討した。単独投与において、DC101 は 40 mg/kg の用量において腫瘍の増殖を抑制した。また、投与開始時の腫瘍の体積にかかわらず抗腫瘍効果を示し、本剤は進行した結腸・直腸癌に対しても有効である可能性が示唆された。DC101 の抗腫瘍効果は化学療法剤との併用投与により増強され、さらに DC101 はオキサリプラチン／抗 VEGF 化学療法不応性の腫瘍に対しても単独投与及び IFL との併用投与で腫瘍増殖抑制作用を示した。

これらの成績から、抗 VEGFR-2 抗体（ラムシルマブ）は結腸・直腸癌に対し、単独投与及び化学療法剤との併用において有効な治療薬と成り得ることが示唆された。なお、今回の申請に当たり、副次的薬理試験、安全性薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験については新たな試験を実施していない。

#### 1.5.3.2 臨床試験の概略

##### 1.5.3.2.1 結腸・直腸癌を対象としたラムシルマブの臨床開発

固形癌に対するラムシルマブの効果を評価する包括的な臨床開発計画は、第 I 相臨床試験でラムシルマブの用量、投与スケジュール及び毒性が評価された後に開始された。臨床開発では、VEGF リガンド（VEGF-A を含む）及び VEGFR-2 を過剰発現している腫瘍で、かつメディカル・ニーズの高い腫瘍（進行胃癌、肺癌、乳癌、肝細胞癌及び結腸・直腸癌など）を重点的に対象とした（Seto et al. 2006; Andersen et al. 2009; Jantus-Lewintre et al. 2011; Roy et al. 2006; Amini et al. 2012; Oh et al. 2012）。

開発早期に、結腸・直腸癌に対するラムシルマブの臨床活性が見られた。第 I 相臨床試験 [I4T-IE-JVBM (IMCL CP12-0401) 試験] では、ラムシルマブの週 1 回投与による評価を行い、標準治療が無効又は適切な治療法がない進行固形癌患者 37 例（結腸・直腸癌患者 6 例を含む）にラムシルマブが投与された。その結果、最良総合効果で安定（stable disease : SD）が 20 例（54.1%）に認められた。このうち 1 例はラムシルマブ 4 mg/kg を週 1 回投与された結腸・直腸癌患者であり、SD 確認後の無増悪期間は約 7 週間であった。

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

別の第 I 相臨床試験 [I4T-IE-JVBN (IMCL CP12-0402) 試験] では、ラムシルマブの 2 週間又は 3 週間に 1 回投与による評価を行い、標準治療が無効又は適切な治療法がない進行固形癌患者 25 例（結腸・直腸癌患者 5 例を含む）にラムシルマブが投与された。その結果、25 例のうち 15 例（60.0%）で病勢コントロールが認められ（いずれも最良総合効果は SD）、このうち 3 例は結腸・直腸癌患者であった。結腸・直腸癌患者の 1 例はラムシルマブ 10 mg/kg を 2 週間に 1 回投与され、病勢コントロールが 12.7 ヶ月間認められた。結腸・直腸癌患者の別の 1 例はラムシルマブ 15 mg/kg を 3 週間に 1 回投与され、18 ヶ月時点でも増悪が認められなかった。結腸・直腸癌患者の残る 1 例はラムシルマブ 20 mg/kg を 3 週間に 1 回投与され、2.6 ヶ月時点でも増悪が認められなかった。

非臨床及び臨床試験のデータより、転移性結腸・直腸癌の治療における血管新生阻害作用の十分な臨床活性が確認できたことから、ラムシルマブを転移性結腸・直腸癌患者に対する治療薬として評価することとした。

JVBB 試験は、ベバシズマブ、オキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系薬剤による一次治療中又はその後に増悪した転移性結腸・直腸癌患者を対象に、FOLFIRI 療法併用下でラムシルマブ投与時とプラセボ投与時の有効性及び安全性を比較した、国際共同、多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、無作為化、第 III 相臨床試験であった。JVBB 試験には 1072 例が登録され、そのうち日本人は 136 例であった。ラムシルマブと FOLFIRI 療法の併用投与で FOLFIRI 療法の単独投与に比べて統計学的に有意かつ臨床的に意義のある全生存期間の延長が認められた。また、ラムシルマブの全生存期間に対する治療効果に加え、無増悪生存期間でも統計学的に有意かつ臨床的に意義のある治療効果が認められた。

全グレードの有害事象、重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象の発現割合は投与群間で同様であった。いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合はラムシルマブ群でプラセボ群に比べて高かった。投与中止の多くは FOLFIRI 療法（1 剤以上）の中止であった。

### 1.5.3.3 規制当局からの助言の経緯

本申請に関する独立行政法人医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency : PMDA）との対面助言は実施しなかった。

### 1.5.3.4 臨床データパッケージ

本申請では、国際共同第 III 相臨床試験の JVBB 試験を有効性及び安全性を評価する上で主要な臨床試験と位置付けた。本申請の臨床データパッケージに含めた 6 試験（評価資料 2 試験、参考資料 4 試験）を表 1.5-1 に示す。

本申請に含めた臨床試験は、いずれも Good Clinical Practice (GCP) の原則に従って実施した。



表 1.5-1 臨床データパッケージに含めた試験の一覧

試験名	資料 区分	対象 疾患	相	投与群	ラムシルマブ の投与方法	被験者数 (ラムシルマブ群及び対照群)	評価項目
<b>結腸・直腸癌を対象とした試験、又は FOLFIRI 療法併用の試験</b>							
RAISE I4T-MC-JVBB (IMCL CP12-0920)	評価 資料	転移性 結腸・ 直腸癌  二次治療	国際 共同 第 III 相	ラムシルマブ+ FOLFIRI 療法 対照群：プラセボ+ FOLFIRI 療法	8 mg/kg を 2 週 間に 1 回投与	1072 例 (ITT 解析対象集団) (536 例及び 536 例) うち日本人：136 例 (74 例及び 62 例)	<b>主要：</b> 全生存期間  <b>副次：</b> 無増悪生存期間、奏効率、 patient reported outcome、安全性、免疫 原性、ラムシルマブの血清中濃度  <b>その他：</b> バイオマーカーと臨床的アウ トカムとの関連性
I4T-IE-JVBY (IMCL CP12-1029)	評価 資料	転移性 結腸・ 直腸癌  二次治療	国内 第 Ib 相	ラムシルマブ+ FOLFIRI 療法	8 mg/kg を 2 週 間に 1 回投与	日本人 6 例 (安全性解析対象集団) (うちラムシルマブ投与：6 例)	<b>主要：</b> 安全性及び忍容性  <b>副次：</b> ラムシルマブの薬物動態、免疫 原性、抗腫瘍活性、ラムシルマブが薬 力学的バイオマーカーに及ぼす影響
I4T-IE-JVCB (IMCL CP12-1033)	参考 資料	進行悪性 固形癌 (DDI)	海外 第 II 相	第 1 サイクル： FOLFIRI 療法 第 2 サイクル以降： ラムシルマブ+ FOLFIRI 療法	8 mg/kg を 2 週 間に 1 回投与	29 例 <sup>a</sup> (安全性解析対象集団) (うちラムシルマブ投与：25 例)	<b>主要：</b> FOLFIRI 療法時のラムシルマブ 投与がイリノテカン及びその代謝物 SN-38 の薬物動態に及ぼす影響  <b>副次：</b> 安全性、免疫原性、ラムシルマ ブの薬物動態  <b>探索：</b> 遺伝学的解析とアウトカムとの 間の関連性
I4T-IE-JVBH (IMCL CP12-0709)	参考 資料	転移性 結腸・ 直腸癌  一次治療	海外 第 II 相	ラムシルマブ+ mFOLFOX-6 療法	8 mg/kg を 2 週 間に 1 回投与	48 例 (治験薬を投与されたすべての被験者) (うちラムシルマブ投与：48 例)	<b>主要：</b> 無増悪生存期間  <b>副次：</b> 奏効率、全生存期間、奏効期 間、安全性、ラムシルマブの薬物動態 及び免疫原性

表 1.5-1 臨床データパッケージに含めた試験の一覧（続き）

試験名	資料 区分	対象 疾患	相	投与群	ラムシルマブ の 投与方法	被験者数 (ラムシルマブ群及び対照群)	評価項目
I4Y-IE-JCDB (IMCL CP20-0801)	参考 資料	転移性 結腸・ 直腸癌  二次治療	海外 第 II 相	A 群：mFOLFOX-6 療法 B 群：ラムシルマブ +mFOLFOX-6 療法 C 群：icrucumab+ mFOLFOX-6 療法	8 mg/kg を 2 週 間に 1 回投与	158 例（無作為割付された被験者） (A 群：54 例、B 群：52 例、C 群：52 例)  153 例（mITT 解析対象集団） (A 群：49 例、B 群：52 例、C 群：52 例)	<b>主要：</b> 無増悪生存期間  <b>副次：</b> 奏効率、全生存期間、奏効期 間、安全性、ラムシルマブ及び icrucumab の薬物動態及び免疫原性
<b>その他の試験</b>							
REACH I4T-IE-JVBF (IMCL CP12-0919)	参考 資料	肝細胞癌  二次治療	国際 共同 第 III 相	ラムシルマブ+BSC 対照群：プラセボ+ BSC	8 mg/kg を 2 週 間に 1 回投与	Child-Pugh A：565 例（ITT 解析対象集団） (283 例及び 282 例) うち日本人：93 例 (45 例及び 48 例)  Child-Pugh B：79 例（探索的な有効性解析対象 集団） (41 例及び 38 例) うち日本人：18 例 (10 例及び 8 例)	<b>主要：</b> 全生存期間  <b>副次：</b> 無増悪生存期間、奏効率、無増 悪期間、patient reported outcome、安全 性、免疫原性、ラムシルマブの薬物動 態

Abbreviations: BSC = best supportive care; DDI = drug-drug interaction; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; ITT = intent-to-treat; mFOLFOX 6 = folinic acid, 5 fluorouracil, oxaliplatin; mITT = modified intent-to treat

a JVCB 試験では、29 例に治験薬が投与され、このうち 25 例が第 1 及び第 2 サイクルの両方を完了した。ラムシルマブは、第 2 サイクル以降に投与された。

注) Folinic acid として、JVBB 及び JVBH 試験ではホリナートカルシウム 400 mg/m<sup>2</sup>、JVBY 試験ではレボホリナートカルシウム 200 mg/m<sup>2</sup>をそれぞれ使用した。JVCB 及び JCDB 試験では、ホリナートカルシウム 400 mg/m<sup>2</sup>を使用することとしたが、ホリナートカルシウムが入手不可能な場合はレボホリナートカルシウム 200 mg/m<sup>2</sup>を使用した。

図 1.5-1 本申請に関する開発の経緯図



#### 1.5.4 参考文献

- [ACS] American Cancer Society. Cancer Facts & Figures. 2014. Available at: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/webcontent/acspc-042151.pdf>. Accessed April 3, 2015.
- Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, Juan T, Sikorski R, Suggs S, Radinsky R, Patterson SD, Change DD. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(10):1626-1634.
- Amini A, Moghaddam SM, Morris DL, Pourgholami MH. The critical role of vascular endothelial growth factor in tumor angiogenesis. *Curr Cancer Drug Targets*. 2012;12(1):23-43.
- Andersen S, Donnem T, Al-Saad S, Al-Shibli K, Busund LT, Bremnes RM. Angiogenic markers show high prognostic impact on survival in marginally operable non-small cell lung cancer patients treated with adjuvant radiotherapy. *J Thorac Oncol*. 2009;4(4):463-471.
- Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Österlund P, Greil R, Van Cutsem E, von Moos R, Viéitez JM, Bouché O, Borg C, Steffens CC, Alonso-Orduña V, Schlichting C, Reyes-Rivera I, Bendahmane B, André T, Kubicka S; ML18147 Study Investigators. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(1):29-37.
- Buyru N, Tezol A, Dalay N. Coexistence of K-ras mutations and HPV infection in colon cancer. *BMC Cancer*. 2006;6:115.
- Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, Giuliani F, Caruso M, Gebbia N, Carteni G, Agostara B, Pezzella G, Manzione L, Borsellino N, Misino A, Romito S, Durini E, Cardio S, Di Seri M, Lopez M, Maiello E. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol*. 2005;23(22):4866-4875.
- Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, Jandik P, Iveson T, Carmichael J, Alakl M, Gruia G, Awad L, Rougier P. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2000;355(9209):1041-1047.
- Engstrom PF, Arnoletti JP, Benson AB, Chen YJ, Choti MA, Cooper HS, Covey A, Dilawari RA, Early DS, Enzinger PC, Fakih MG, Fleshman J, Fuchs C, Grem JL, Kiel K, Knol JA, Leong LA, Lin E, Mulcahy MF, Rao S, Ryan DP, Saltz L, Shibata D, Skibber JM, Sofocleous C, Thomas J, Venook AP, Willett C. NCCN clinical practice guidelines in oncology: colon cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009;7(8):778-831.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available at: <http://globocan.iarc.fr>. Accessed April 16, 2015.

- Friday BB, Adjei AA. K-ras as a target for cancer therapy. *Biochim Biophys Acta*. 2005;1756(2):127-144.
- Garcia M, Jemal A, Ward EM, Center MM, Hao Y, Siegel RL, Thun MJ. Global Cancer Facts & Figures 2007. Atlanta GA: American Cancer Society; 2007.
- Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, Schwartz MA, Benson AB 3rd. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol*. 2007;25(12):1539-1544.
- Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, Findlay BP, Pitot HC, Alberts SR. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(1):23-30.
- Goldman J, Rutkowski JM, Shields JD, Pasquier MC, Cui Y, Schmökel HG, Willey S, Hicklin DJ, Pytowski B, Swartz MA. Cooperative and redundant roles of VEGFR-2 and VEGFR-3 signaling in adult lymphangiogenesis. *FASEB J*. 2007;21(4):1003-1012.
- Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, Childs BH, Hainsworth JD, Cohn AL, Wong L, Fehrenbacher L, Abubakr Y, Saif MW, Schwartzberg L, Hedrick E. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE study. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3523-3529.
- Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975\\_2011/](http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2011/), based on November 2013 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2014.
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2335-2342.
- Jantus-Lewintre E, Sanmartín E, Sirera R, Blasco A, Sanchez JJ, Tarón M, Rosell R, Camps C. Combined VEGF-A and VEGFR-2 concentrations in plasma: diagnostic and prognostic implications in patients with advanced NSCLC. *Lung Cancer*. 2011;74(2):326-331.
- Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, Simes RJ, Chalchal H, Shapiro JD, Robitaille S, Price TJ, Shepherd L, Au H-J, Langer C, Moore MJ, Zalberg JR. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2008;359(17):1757-1765.
- Karapetis CS, Snell LE. The laboratory assessment of KRAS mutation status in colorectal cancer. *Asia Pac J Oncol Hematol*. 2010;2(1):75-80.

- Lu D, Shen J, Vil MD, Zhang H, Jimenez X, Bohlen P, Witte L, Zhu Z. Tailoring in vitro selection for a picomolar affinity human antibody directed against vascular endothelial growth factor receptor 2 for enhanced neutralizing activity. *J Biol Chem*. 2003;278(44):43496-43507.
- Matsuda A, Matsuda T, Shibata A, Katanoda K, Sobue T, Nishimoto H; The Japan Cancer Surveillance Research Group. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2008: a study of 25 population-based cancer registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) Project. *Jpn J Clin Oncol*. 2014;44(4):388-396.
- Miao HQ, Hu K, Jimenez X, Navarro E, Zhang H, Lu D, Ludwig DL, Balderes P, Zhu Z. Potent neutralization of VEGF biological activities with a fully human antibody Fab fragment directed against VEGF receptor 2. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;345(1):438-445.
- [NCCN] National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines. 2014. Available at: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp). Accessed April 3, 2015.
- Oh SY, Kwon HC, Kim SH, Lee S, Lee JH, Graves CA, Camphausen K, Kim HJ. Prognostic significance of serum levels of vascular endothelial growth factor and insulin-like growth factor-1 in advanced gastric cancer patients treated with FOLFOX chemotherapy. *Chemotherapy*. 2012;58(6):426-434.
- Roy H, Bhardwaj S, Ylä-Herttuala S. Biology of vascular endothelial growth factors. *FEBS Lett*. 2006;580(12):2879-2887.
- Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, Maroun JA, Ackland SP, Locker PK, Pirota N, Elfring GL, Miller LL, for the Irinotecan Study Group. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2000;343(13):905-914.
- Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang T-S, Rivera F, Couture F, Sirzén F, Cassidy J. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol*. 2008;26(12):2013-2019.
- Seto T, Higashiyama M, Funai H, Imamura F, Uematsu K, Seki N, Eguchi K, Yamanaka T, Ichinose Y. Prognostic value of expression of vascular endothelial growth factor and its flt-1 and KDR receptors in stage I non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2006;53(1):91-96.
- Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, Quinaux E, Couteau C, Buyse M, Ganem G, Landi B, Colin P, Louvet C, de Gramont A. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol*. 2004;22(2):229-237.
- Tvorogov D, Anisimov A, Zheng W, Leppänen VM, Tammela T, Laurinavicius S, Holnthoner W, Heloterä H, Holopainen T, Jeltsch M, Kalkkinen N, Lankinen H, Ojala PM, Alitalo K. Effective suppression of vascular network formation by combination of antibodies blocking VEGFR ligand binding and receptor dimerization. *Cancer Cell*. 2010;18(6):630-640.

## サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

- Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien C-R, Makhson A, D'Haens G, Pintér T, Lim R, Bodoky G, Roh JK, Folprecht G, Ruff P, Stroh C, Tejpar S, Schlichting M, Nippgen J, Rougier P. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009;360(14):1408-1417.
- Van Cutsem E, Nordlinger B, Cervantes A. Advanced colorectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for treatment. *Ann Oncol*. 2010;21(suppl 5):v93-v97.
- Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, Ruff P, van Hazel GA, Moiseyenko V, Ferry D, McKendrick J, Polikoff J, Tellier A, Castan R, Allegra C. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol*. 2012;30(28):3499-3506.
- Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D; on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25(suppl 3):iii1-iii9.
- Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y, Tanaka S, Ito Y, Ajioka Y, Hamaguchi T, Hyodo I, Igarashi M, Ishida H, Ishiguro M, Kanemitsu Y, Kokudo N, Muro K, Ochiai A, Oguchi M, Ohkura Y, Saito Y, Sakai Y, Ueno H, Yoshino T, Fujimori T, Koinuma N, Morita T, Nishimura G, Sakata Y, Takahashi K, Takiuchi H, Tsuruta O, Yamaguchi T, Yoshida M, Yamaguchi N, Kotake K, Sugihara K. Japanese society for cancer of the colon and rectum (JSCCR) guidelines 2010 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2012;17(1):1-29.
- Zhu Z, Hattori K, Zhang H, Jimenez X, Ludwig DL, Dias S, Kussie P, Koo H, Kim HJ, Lu D, Liu M, Tejada R, Friedrich M, Bohlen P, Witte L, Rafii S. Inhibition of human leukemia in an animal model with human antibodies directed against vascular endothelial growth factor receptor 2. Correlation between antibody affinity and biological activity. *Leukemia*. 2003;17(3):604-611.
- 「がんの統計」編集委員会編. がんの統計'13. 東京: 公益財団法人がん研究振興財団; 2013. Available at: [http://ganjoho.jp/data/professional/statistics/backnumber/2013/cancer\\_statistics\\_2013.pdf](http://ganjoho.jp/data/professional/statistics/backnumber/2013/cancer_statistics_2013.pdf). Accessed April 3, 2015.
- 国立がん研究センターがん対策情報センター. 人口動態統計によるがん死亡データ（1958年～2013年）. 2014. Available at: <http://ganjoho.jp/professional/statistics/statistics.html>. Accessed April 3, 2015.
- 国立がん研究センターがん対策情報センター. 地域がん登録全国推計によるがん罹患データ（1975年～2011年）. 2015. Available at: <http://ganjoho.jp/professional/statistics/statistics.html>. Accessed April 3, 2015.
- 大腸癌研究会編. 大腸癌治療ガイドライン 医師用 2014年版. 東京: 金原出版; 2014.

**サイラムザ点滴静注液 100 mg**

**サイラムザ点滴静注液 500 mg**

## **1.6 外国における使用状況等に関する資料**

**日本イーライリリー株式会社**



## 目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料 .....	1
1.6.1 外国における申請・承認状況 .....	1
1.6.2 外国における添付文書 .....	2



サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

表 1.6-2 外国におけるラムシルマブの承認状況（結腸・直腸癌以外）

国名又は地域	各効能・効果における承認日		
	胃癌（単独投与）	胃癌（パクリタキセル併用投与）	非小細胞肺癌
米国	2014 年 4 月 21 日	2014 年 11 月 5 日	2014 年 12 月 12 日
EU	2014 年 12 月 19 日	2014 年 12 月 19 日	2016 年 1 月 25 日
韓国	2015 年 4 月 15 日	2015 年 4 月 15 日	-
カナダ	2015 年 7 月 16 日	2015 年 7 月 16 日	-
スイス	2015 年 10 月 29 日	2015 年 10 月 29 日	-
オーストラリア	2015 年 7 月 9 日	2015 年 7 月 9 日	-
台湾	2016 年 1 月 19 日	2016 年 1 月 19 日	-
チリ	2015 年 11 月 4 日	2015 年 11 月 4 日	2015 年 11 月 4 日
メキシコ	2015 年 8 月 3 日	2015 年 8 月 3 日	-
クウェート	2015 年 11 月 2 日	2015 年 11 月 2 日	2015 年 11 月 2 日
アラブ首長国連邦	2016 年 1 月 6 日	2016 年 1 月 6 日	2016 年 1 月 6 日

## 1.6.2 外国における添付文書

米国添付文書（2014 年 12 月 12 日版）の効能・効果、用法・用量等を表 1.6-3 に示す。また、最新の米国の添付文書、EU の添付文書及び企業中核データシートの原文を添付する。

表 1.6-3 米国における効能・効果、用法・用量等

	米国
承認日	胃癌（単独投与）：2014 年 4 月 21 日（優先審査） 胃癌（パクリタキセル併用投与）：2014 年 11 月 5 日 非小細胞肺癌：2014 年 12 月 12 日（優先審査）
販売名	サイラムザ
警告	出血 サイラムザは、重度及び時に致死的な事象を含む出血のリスクを増大させた。重度の出血を発現した患者にはサイラムザを再投与しないこと〔用量調整及び警告・使用上の注意の項参照〕。
効能・効果	胃癌 サイラムザは、フッ化ピリミジン系薬剤又はプラチナ製剤による化学療法施行中又は施行後に疾患の増悪が認められた進行又は転移性の胃又は胃食道接合部腺癌患者に対する単剤又はパクリタキセルとの併用での治療を適応症とする。 非小細胞肺癌 サイラムザは、プラチナ製剤ベースの化学療法施行中又は施行後に疾患の増悪が認められた転移性の非小細胞肺癌患者（NSCLC）に対するドセタキセルとの併用での治療を適応症とする。 EGFR 又は ALK ゲノム異常を有する患者は、サイラムザを投与する前に、これらの異常に対して FDA が承認した治療で疾患の増悪が認められるべきである。
用法・用量	<p>静脈内大量投与又は急速静注をしない。</p> <p>推奨用量及びスケジュール</p> <p>胃癌</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>推奨用量は、単剤又は weekly パクリタキセルとの併用のいずれにおいても、2 週間に 1 回 8 mg/kg であり、60 分かけて点滴静注する。疾患の増悪が認められるか、許容できない毒性が見られるまで投与を続ける。</li> <li>併用に際して、サイラムザの投与は、パクリタキセルの投与前に行うこと。</li> </ul> <p>非小細胞肺癌</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>推奨用量は、21 日サイクルの 1 日目に 1 回 10 mg/kg であり、ドセタキセル投与前におよそ 60 分かけて点滴静注する。疾患の増悪が認められるか、許容できない毒性が見られるまで投与を続ける。</li> </ul> <p>前投与</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>投与時、すべての患者に対し、静注用ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体拮抗薬（例、塩酸ジフェンヒドラミン）の前投与を考慮する。</li> <li>グレード 1 又は 2 の infusion-related reaction が発現した場合は、サイラムザの投与ごとにデキサメタゾン（又は同等の薬剤）及びアセトアミノフェンも前投与する〔用量調整の項参照〕。</li> </ul> <p>用量調整</p> <p><u>Infusion Related Reactions (IRR)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>グレード 1 又は 2 の IRR が生じた場合は、点滴速度を 50% 低減する。</li> <li>グレード 3 又は 4 の IRR が生じた場合は、投与を中止し、再投与しない〔用法・用量及び警告・使用上の注意の項参照〕。</li> </ul> <p><u>高血圧</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>重度の高血圧が生じた場合は、降圧薬によりコントロールできるようになるまで投与を中断する。</li> <li>降圧薬によりコントロールできない重度の高血圧が生じた場合は、投与を中止し、再投与しない〔警告・使用上の注意の項参照〕。</li> </ul> <p><u>蛋白尿</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>24 時間当たりの尿蛋白量が 2 g 以上の場合は、投与を中断する。24 時間当たりの尿蛋白量が 2 g 未満に回復後、減量して治療を再開する（表 1 参照）。24 時間当たり 2 g 以上の尿蛋白量が再発した場合は、投与を中断し、24 時間当たりの尿蛋白量が 2 g 未満に回復後、減量して再開する（表</li> </ul>

## サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

	<p>1 参照)。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>24 時間当たりの尿蛋白量が 3 g を超える場合又はネフローゼ症候群が発現した場合は、投与を中止し、再投与しない〔副作用の項参照〕。</li></ul> <p>表 1：蛋白尿発現時のサイラムザの減量法</p> <table><tr><th>サイラムザ初期用量</th><th>初回減量：</th><th>2 回目減量：</th></tr><tr><td>8 mg/kg</td><td>6 mg/kg</td><td>5 mg/kg</td></tr><tr><td>10 mg/kg</td><td>8 mg/kg</td><td>6 mg/kg</td></tr></table> <p><u>創傷治癒障害による合併症</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>外科的手術に際しては、投与を中断する。創傷が治癒していることを十分に確認できるまで投与を中断する〔警告・使用上の注意の項参照〕。</li></ul> <p><u>動脈血栓塞栓症、消化管穿孔又はグレード 3 又は 4 の出血</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>投与を中止し、再投与しない〔警告・使用上の注意の項参照〕。</li></ul> <p>パクリタキセル又はドセタキセルに関連した毒性については、それらの最新の処方情報を参照すること。</p> <p><u>調製法</u></p> <p>希釈する前に、バイアル中に不溶性異物及び変色がないことを目視により確認する〔製品説明の項参照〕。不溶性異物又は変色が認められた場合は、バイアルを廃棄する。バイアルは使用時まで冷蔵庫内に 2℃～8℃（華氏 36 度～46 度）で保管する。遮光のためバイアルは外箱に入れたまま保管する。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>投与量及び調製に必要な液量を計算する。バイアルは、100 mg/10 mL 又は 500 mg/50 mL であり、濃度 10 mg/mL の注射液である。</li><li>必要となる液量を抜き取り、点滴静注用容器にて 0.9%塩化ナトリウム注射液で全量 250 mL に希釈する。ブドウ糖溶液は使用しない。</li><li>点滴静注用容器をゆっくり転倒させて、十分に混和する。</li><li>調製した注射液を凍結又は振とうしない。他の溶液で希釈せず、他の電解液又は薬剤と一緒に投与しない。</li><li>調製した注射液は、2℃～8℃（華氏 36 度～46 度）では 24 時間まで、室温〔25℃（華氏 77 度）未満〕では 4 時間まで保管できる。</li><li>残液の入ったバイアルは廃棄する。</li></ul> <p><u>投与法</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>投与する前に、調製した注射液に不溶性異物及び変色がないことを目視により確認する。不溶性異物又は変色が認められた場合は廃棄する。</li><li>投与は、輸液ポンプを用いて個別のラインで 60 分かけて行う。0.22 ミクロンの蛋白質透過型フィルターの使用を推奨する。投与終了後は使用したラインを塩化ナトリウム（0.9%）注射液でフラッシュする。</li></ul>	サイラムザ初期用量	初回減量：	2 回目減量：	8 mg/kg	6 mg/kg	5 mg/kg	10 mg/kg	8 mg/kg	6 mg/kg
サイラムザ初期用量	初回減量：	2 回目減量：								
8 mg/kg	6 mg/kg	5 mg/kg								
10 mg/kg	8 mg/kg	6 mg/kg								
剤型・含量	注射剤 100 mg/10 mL（1 mL 当たり 10 mg）溶液、単回投与バイアル 500 mg/50 mL（1 mL 当たり 10 mg）溶液、単回投与バイアル									
禁忌	なし									
警告・使用上の注意	<p><u>出血</u></p> <p>サイラムザは、重度及び時に致死的な事象を含む出血及び消化管出血のリスクを増大させた。試験 1 において、重度の出血の発現割合はサイラムザ 3.4% 及びプラセボ 2.6%であった。試験 2 において、重度の出血の発現割合はサイラムザ+パクリタキセル 4.3%及びプラセボ+パクリタキセル 2.4%であった。試験 1 及び 2 では、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）を服用している胃癌患者は、登録から除外した。それゆえ、NSAIDs を服用している胃癌患者にサイラムザを投与した際の胃出血のリスクは不明である。重度の出血を発現した患者にはサイラムザを再投与しないこと〔用量調整の項参照〕。</p> <p>試験 3 において、重度の出血の発現割合はサイラムザ+ドセタキセル 2.4%及びプラセボ+ドセタキセル 2.3%であった。試験 3 では、治療的抗凝固療法を受けている患者、NSAIDs 又は 1 日 1 回のアスピリン以外の抗血小板薬の長期投与を受けている患者、主たる気道又は血管への浸潤もしくは腫瘍内に空洞性病変の X 線像を有する患者を除外した。それゆえ、これらの患者集団における肺出血のリスクは不明である。</p> <p><u>動脈血栓塞栓性関連事象</u></p>									

## サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

	<p>臨床試験において、心筋梗塞、心停止、脳血管発作及び脳虚血を含む重篤、時に致死的な動脈血栓塞栓性関連事象（ATEs）が発現した。臨床試験のうち、胃癌患者 236 例にサイラムザを単独投与した試験 1 では、ATEs の発現割合は 1.7%であった。重度の ATE を発現した患者にはサイラムザを再投与しないこと [用量調整の項参照]。</p> <p><b>高血圧</b>          重度の高血圧の発現割合の増加が認められており、プラセボ投与時が 3%であったのに対して、サイラムザ単独投与時は 8%であった。また、プラセボ+パクリタキセル併用が 3%であったのに対して、サイラムザ+パクリタキセル併用は 15%並びにプラセボ+ドセタキセル併用が 2%であったのに対して、サイラムザ+ドセタキセル併用は 6%であった。          サイラムザによる治療開始に先立ち、高血圧をコントロールすること。治療期間中は、2 週間ごと又はより頻繁に血圧を測定すること。          重度の高血圧に対しては、医学的にコントロールできるようになるまでサイラムザを一時休薬すること。降圧治療でコントロールできない医学的に問題のある高血圧を有する場合もしくは高血圧クリーゼ又は高血圧性脳症を有する患者にはサイラムザを再投与しないこと [用量調整の項参照]。</p> <p><b>Infusion Related Reactions</b>          前投薬を推奨する以前の臨床試験においては、37 例のうち重度の事象 2 件を含む 6 例（16%）に IRRs が発現した。臨床試験を通して、IRRs の大部分は、サイラムザの 1 回目又は 2 回目の投与中又は投与後に発現した。症状には、硬直/振戦、背部痛/攣縮、胸痛/胸部絞扼感、悪寒、紅潮、呼吸困難、喘鳴、低酸素症及び感覚異常が含まれる。重度の場合、気管支痙攣、上室性頻拍及び低血圧の症状が現れることがある。          投与中は、蘇生用機器を準備した上で、IRRs の徴候及び症状を観察すること。グレード 3 又は 4 の IRRs を発現した場合は、直ちにサイラムザの投与を中止し、再投与しないこと [用量調整の項参照]。</p> <p><b>消化管穿孔</b>          サイラムザは抗血管新生効果を有するため、消化管穿孔のリスクを増大させ、死に至るおそれがある。臨床試験において、サイラムザを単独投与した患者 570 例のうち 4 例（0.7%）に消化管穿孔が発現した。試験 2 において、消化管穿孔の発現割合は、プラセボ+パクリタキセル併用が 0.3%であったのに対して、サイラムザ+パクリタキセル併用は 1.2%であった。          試験 3 では、消化管穿孔の発現割合は、サイラムザ+ドセタキセル併用が 1%及びプラセボ+ドセタキセル併用が 0.3%であった。消化管穿孔を発現した患者にはサイラムザを再投与しないこと [用量調整の項参照]。</p> <p><b>創傷治癒障害</b>          重篤な又は非治癒性の創傷を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない。サイラムザは抗血管新生効果を有するため、創傷治癒に有害な影響を及ぼす可能性がある。          手術前はサイラムザの投与を控えること。外科的介入後は、創傷が治癒していることを十分に確認し治療を再開すること。治療中、創傷治癒に関連した合併症を発現した場合、創傷が治癒するまでサイラムザの投与を中止すること [用量調整の項参照]。</p> <p><b>Child-Pugh 分類 B 又は C の肝硬変患者における臨床的増悪</b>          脳症、腹水又は肝腎症候群の新たな発現又は増悪を呈する臨床的増悪が、サイラムザを単独投与した Child-Pugh 分類 B 又は C の肝硬変患者において報告されている。Child-Pugh 分類 B 又は C の肝硬変患者には、治療によって得られる潜在的なベネフィットが臨床的増悪のリスクを上回ると判断される場合に限りサイラムザを使用すること。</p> <p><b>可逆性後白質脳症症候群</b>          臨床試験では、可逆性後白質脳症症候群（RPLS）が&lt;0.1%の発現割合で報告されている。RPLS の診断は MRI を用いて行うこと。RPLS を発現した患者にはサイラムザの投与を中止すること。症状は数日以内に消失又は改善するが、RPLS を有する患者では、持続性の神経学的後遺症又は死亡に至ること</p>
--	---

## サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

	もある。																																																	
副作用	<p>下記の副作用については、その他の項より詳細に説明する。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 出血 [用量調整及び警告・使用上の注意の項参照]</li><li>• ATEs [用量調整及び警告・使用上の注意の項参照]</li><li>• 高血圧 [用量調整及び警告・使用上の注意の項参照]</li><li>• IRRs [用量調整及び警告・使用上の注意の項参照]</li><li>• 消化管穿孔 [用量調整及び警告・使用上の注意の項参照]</li><li>• 創傷治癒障害 [用量調整及び警告・使用上の注意の項参照]</li><li>• Child-Pugh 分類 B 又は C の肝硬変患者 [警告・使用上の注意の項参照]</li><li>• 可逆性後白質脳症症候群 [警告・使用上の注意の項参照]</li></ul> <p>臨床試験結果：</p> <p>臨床試験は多種多様な状況下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験と他の薬剤の臨床試験の副作用発現割合を直接比較することは困難であり、また、臨床使用下における発現割合を反映しないことがある。</p> <p>胃癌</p> <p>サイラムザの安全性データは、2つの無作為化プラセボ対照試験から得られている: 試験 1 は、無作為化（2:1）二重盲検試験であり、351 例の患者にサイラムザ 8 mg/kg 又はプラセボを 2 週間ごとに点滴静注した。試験 2 は、無作為化（1:1）二重盲検試験であり、656 例の患者に 28 日サイクルのうち、1 日目、8 日目及び 15 日目にパクリタキセル 80 mg/m<sup>2</sup>を投与し、サイラムザ 8 mg/kg 又はプラセボを 2 週間ごとに点滴静注した。両試験共に、対象から除外したのは、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS）がグレード 2 以上の患者、コントロールできない高血圧を有する患者、28 日以内に大きな手術を受けた患者又は 1 日 1 回のアスピリン服用以外に抗血小板薬の長期投与を受けている患者であった。試験 1 では、ビリルビン値が 1.5 mg/dL 以上の患者、試験 2 では、ビリルビン値が正常値上限の 1.5 倍を超える患者も除外した。</p> <p>サイラムザ単独投与</p> <p>試験 1 において、サイラムザの投与を受けた患者 236 例（安全性評価対象集団）のうち、年齢の中央値は 60 歳であり、女性 28%、白人 76%及びアジア人 16%であった。試験 1 の患者では、サイラムザの投与回数の中央値は 4 回、治療期間の中央値は 8 週間であり、236 例のうち 32 例（14%）が、少なくとも 6 ヶ月間にわたりサイラムザの投与を受けた。</p> <p>試験 1 において、サイラムザ投与患者での発現割合が 10%以上で、かつプラセボ投与患者より 2%以上発現割合の高かった最も一般的な副作用（全グレード）は、高血圧及び下痢であった。また、最も発現割合の高かった重篤な有害事象は、貧血（3.8%）及び腸閉塞（2.1%）であった。赤血球輸血は、サイラムザ投与患者の 11%、プラセボ投与患者の 8.7%に行われた。</p> <p>試験 1 における副作用の発現割合及び重篤度を表 2 に示す。</p> <p>表 2：試験 1 において、サイラムザ投与患者での発現割合が 5%以上で、かつプラセボ投与患者より 2%以上発現割合の高かった副作用</p> <table><tr><th rowspan="2">副作用（MedDRA） 器官別大分類</th><th colspan="2">サイラムザ（8 mg/kg） N=236</th><th colspan="2">プラセボ N=115</th></tr><tr><th>全グレード （頻度%）</th><th>グレード 3~4 （頻度%）</th><th>全グレード （頻度%）</th><th>グレード 3~4 （頻度%）</th></tr><tr><td>胃腸障害</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>下痢</td><td>14</td><td>1</td><td>9</td><td>2</td></tr><tr><td>代謝及び栄養障害</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>低ナトリウム血症</td><td>6</td><td>3</td><td>2</td><td>1</td></tr><tr><td>神経系障害</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>頭痛</td><td>9</td><td>0</td><td>3</td><td>0</td></tr><tr><td>血管障害</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>高血圧</td><td>16</td><td>8</td><td>8</td><td>3</td></tr></table> <p>試験 1 において、サイラムザ投与患者の 1%以上、5%未満で報告された臨床的に関連のある副作用は、好中球減少（サイラムザ 4.7%、プラセボ 0.9%）、鼻出血（サイラムザ 4.7%、プラセボ 0.9%）、発疹（サイラムザ</p>	副作用（MedDRA） 器官別大分類	サイラムザ（8 mg/kg） N=236		プラセボ N=115		全グレード （頻度%）	グレード 3~4 （頻度%）	全グレード （頻度%）	グレード 3~4 （頻度%）	胃腸障害					下痢	14	1	9	2	代謝及び栄養障害					低ナトリウム血症	6	3	2	1	神経系障害					頭痛	9	0	3	0	血管障害					高血圧	16	8	8	3
副作用（MedDRA） 器官別大分類	サイラムザ（8 mg/kg） N=236		プラセボ N=115																																															
	全グレード （頻度%）	グレード 3~4 （頻度%）	全グレード （頻度%）	グレード 3~4 （頻度%）																																														
胃腸障害																																																		
下痢	14	1	9	2																																														
代謝及び栄養障害																																																		
低ナトリウム血症	6	3	2	1																																														
神経系障害																																																		
頭痛	9	0	3	0																																														
血管障害																																																		
高血圧	16	8	8	3																																														

## サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

4.2%、プラセボ 1.7%）、腸閉塞（サイラムザ 2.1%、プラセボ 0%）及び ATEs（サイラムザ 1.7%、プラセボ 0%）であった〔用量調整及び警告・使用上の注意の項参照〕。

サイラムザの単独投与に関する臨床試験において、臨床的に関連のある副作用（グレード 3 以上を含む）は、蛋白尿、消化管穿孔及び IRRs であった。試験 1 において、臨床検査の結果、蛋白尿の発現割合は、プラセボ投与患者で 3%、サイラムザ投与患者で 8% であり、2 例が蛋白尿によりサイラムザの投与を中止した。同試験において、消化管穿孔の発現割合は 0.8% であり、IRRs の発現割合は 0.4% であった〔用法・用量及び警告・使用上の注意の項参照〕。

## サイラムザのパクリタキセル併用投与

試験 2 において、サイラムザの投与を受けた患者 327 例（安全性評価対象集団）のうち、年齢の中央値は 60 歳であり、女性 31%、白人 63% 及びアジア人 33% であった。試験 2 の患者では、サイラムザの投与回数の中央値は 9 回、治療期間の中央値は 18 週間であり、327 例のうち 93 例（28%）が、少なくとも 6 カ月間にわたりサイラムザの投与を受けた。

試験 2 において、サイラムザ+パクリタキセル投与患者での発現割合が 30% 以上で、かつプラセボ+パクリタキセル投与患者より 2% 以上発現割合の高かった最も一般的な副作用（全グレード）は、疲労、好中球減少症、下痢及び鼻出血であった。また、サイラムザ+パクリタキセル投与患者で最も発現割合の高かった重篤な有害事象は、好中球減少症（3.7%）及び発熱性好中球減少症（2.4%）であった。サイラムザ+パクリタキセル投与患者の 19% が顆粒球コロニー刺激因子を使用した。試験 2 において、ラムシルマブ+パクリタキセル併用時にいずれかの薬剤の投与中止に至った 2% 以上の有害事象は、好中球減少症（4%）及び血小板減少症（3%）であった。

試験 2 における副作用の発現割合及び重篤度を表 3 に示す。

表 3：試験 2 において、サイラムザ+パクリタキセル投与患者での発現割合が 5% 以上で、かつプラセボ+パクリタキセル投与患者より 2% 以上発現割合の高かった副作用

副作用（MedDRA） 器官別大分類	サイラムザ+パクリタキセル (N=327)		プラセボ+パクリタキセル (N=329)	
	全グレード (頻度%)	グレード 3 以上 (頻度%)	全グレード (頻度%)	グレード 3 以上 (頻度%)
血球及びリンパ系障害				
好中球減少症	54	41	31	19
血小板減少症	13	2	6	2
胃腸障害				
下痢	32	4	23	2
消化管出血事象	10	4	6	2
口内炎	20	1	7	1
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労/無力症	57	12	44	6
末梢性浮腫	25	2	14	1
代謝及び栄養障害				
低アルブミン血症	11	1	5	1
腎及び尿路障害				
蛋白尿	17	1	6	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
鼻出血	31	0	7	0
血管障害				
高血圧	25	15	6	3

試験 2 において、サイラムザ+パクリタキセル投与患者の 1% 以上、5% 未満で報告された臨床的に関連のある副作用は、敗血症（サイラムザ+パクリタキセル 3.1%、プラセボ+パクリタキセル 1.8%）及び消化管穿孔（サイラムザ+パクリタキセル 1.2%、プラセボ+パクリタキセル 0.3%）であった。

## 非小細胞肺癌

## サイラムザのドセタキセル併用投与

試験 3 は、国際共同無作為化二重盲検試験であり、局所進行又は転移性疾患



## サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

に対し、1つのプラチナ製剤ベースの化学療法施行中又は施行後に疾患の増悪が認められた非小細胞肺癌患者を対象に実施した。患者には、サイラムザ 10 mg/kg + ドセタキセル 75 mg/m<sup>2</sup> 又は プラセボ + ドセタキセル 75 mg/m<sup>2</sup> を 3 週間ごとに静脈内投与した。試験 3 では、東アジアの治験実施施設で組み入れた患者において、好中球減少症及び発熱性好中球減少症の発現割合が増加したため、試験計画を変更し、東アジアの治験実施施設の 24 例（サイラムザ + ドセタキセル 11 例、プラセボ + ドセタキセル 13 例）には、開始用量としてドセタキセル 60 mg/m<sup>2</sup> を 3 週間ごとに投与した。

試験 3 では、ECOG PS がグレード 2 以上の患者、ビリルビン値が正常値上限（ULN）を超える患者、コントロールできない高血圧を有する患者、28 日以内に大きな手術を受けた患者、主たる気道又は血管への癌の浸潤の X 線像を有する患者、腫瘍内に空洞性病変の X 線像を有する患者、この 2 ヶ月以内に大量の咯血のあった患者及び治療的抗凝固療法又は 1 日 1 回のアスピリン以外に抗血小板薬の長期投与を受けている患者を除外した。この試験では、進行非小細胞肺癌に対する前治療がチロシンキナーゼ（epidermal growth factor receptor [EGFR]）又は anaplastic lymphoma kinase [ALK] 阻害剤のみである患者も除外した。

以下に示したデータは、試験 3 でサイラムザ + ドセタキセルを投与した 627 例の結果を反映している。人口統計学的及びベースライン時の疾患特性は、投与群間で同様であった。年齢の中央値は 62 歳であり、男性 67%、白人 84% 及びアジア人 12% であった。ECOG PS 0 が 33%、非扁平上皮組織像を有する患者が 74% 及び扁平上皮組織像を有する患者が 25% であった。サイラムザの投与回数の中央値は 4.5 回、治療期間の中央値は 3.5 ヶ月であり、627 例のうち 195 例（31%）が、少なくとも 6 ヶ月間にわたりサイラムザの投与を受けた。

試験 3 において、サイラムザ + ドセタキセル投与患者での発現割合が 30% 以上で、かつプラセボ + ドセタキセル投与患者より 2% 以上発現割合の高かった最も一般的な副作用（全グレード）は、好中球減少症、疲労/無力症及び口内炎/粘膜の炎症であった。副作用のために投与中止に至った症例は、サイラムザ + ドセタキセル投与患者（9%）の方がプラセボ + ドセタキセル投与患者（5%）より多かった。サイラムザの投与中止に至った最も一般的な有害事象は、infusion-related reaction（0.5%）及び鼻出血（0.3%）であった。非扁平上皮組織像を有する患者において、プラセボ + ドセタキセル投与時の全グレードの肺出血の発現割合は 6% 及びグレード 3 以上の肺出血の発現割合は 1% であったのに対して、サイラムザ + ドセタキセル投与時の全グレードの肺出血の発現割合は 7% 及びグレード 3 以上の肺出血の発現割合は 1% であった。扁平上皮組織像を有する患者において、プラセボ + ドセタキセル投与時の全グレードの肺出血の発現割合は 12% 及びグレード 3 以上の肺出血の発現割合は 2% であったのに対して、サイラムザ + ドセタキセル投与時の全グレードの肺出血の発現割合は 10% 及びグレード 3 以上の肺出血の発現割合は 2% であった。

サイラムザ + ドセタキセル投与による最も発現割合の高かった重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症（14%）、肺炎（6%）及び好中球減少症（5%）であった。顆粒球コロニー刺激因子の使用は、サイラムザ + ドセタキセル投与患者 42%、プラセボ + ドセタキセル投与患者 37% であった。65 歳以上の患者において、サイラムザ + ドセタキセルの治療中又は中止後 30 日以内に 18 例（8%）の死亡が認められ、プラセボ + ドセタキセルでは 9 例（4%）の死亡が認められた。65 歳未満の患者において、サイラムザ + ドセタキセルの治療中又は中止後 30 日以内に 13 例（3%）の死亡が認められ、プラセボ + ドセタキセルでは 26 例（6%）の死亡が認められた。

試験 3 における副作用の発現割合及び重篤度を表 4 に示す。

表 4：試験 3 において、サイラムザ投与患者での発現割合が 5% 以上で、かつプラセボ投与患者より 2% 以上発現割合の高かった副作用

副作用（MedDRA） 器官別大分類	サイラムザ + ドセタキセル (N=627)		プラセボ + ドセタキセル (N=618)	
	全グレード (頻度%)	グレード 3~4 (頻度%)	全グレード (頻度%)	グレード 3~4 (頻度%)
血球及びリンパ系障害				
発熱性好中球減少症	16	16	10	10

## サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

	好中球減少症	55	49	46	40
	血小板減少症	13	3	5	<1
	胃腸障害				
	口内炎/粘膜の炎症	37	7	19	2
	眼障害				
	流涙増加	13	<1	5	0
	一般・全身障害及び投与部位の状態				
	疲労/無力症	55	14	50	11
	末梢性浮腫	16	0	9	<1
	呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
	鼻出血	19	<1	7	<1
	血管障害				
	高血圧	11	6	5	2
	試験3において、サイラムザ+ドセタキセル投与患者の1%以上、5%未満で報告された臨床的に関連のある副作用は、低ナトリウム血症（サイラムザ+ドセタキセル 4.8%、プラセボ+ドセタキセル 2.4%）及び蛋白尿（サイラムザ+ドセタキセル 3.3%、プラセボ+ドセタキセル 0.8%）であった。				
	免疫原性 他の治療用蛋白製剤と同様に、免疫原性を有する可能性がある。19の臨床試験において、ベースライン後の血清検体を有するサイラムザ投与患者2131例のうち70例（3.3%）に治療中に発現した抗ラムシルマブ抗体に対する陽性反応が酵素免疫測定法（ELISA）で認められた。中和抗体は、治療中に発現した抗ラムシルマブ抗体が陽性であった患者70例のうち12例に検出された。 抗体の検出は、測定法の感度及び特異性に大きく左右される。また、抗体（中和抗体を含む）陽性率は、分析手順、検体処理、検体回収時期、併用薬及び基礎疾患を含むいくつかの因子により影響を受ける可能性がある。これらを踏まえ、サイラムザに対する抗体の発現割合とその他の薬剤の抗体の発現割合の比較は、不適確な判断結果を引き起こしかねない。				
薬物相互作用	ラムシルマブとパクリタキセル又はラムシルマブとドセタキセルとの間に薬物動態学的相互作用は認められなかった〔臨床薬理の項参照〕。				
特別な集団への使用	<p>妊娠 妊娠カテゴリーC リスクのまとめ サイラムザは、その作用機序から、胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある。血管新生、VEGF及びVEGFR2が、女性の生殖、胚胎発生及び出生後の発生に関連していることが動物モデルにより示されている。妊娠中の女性を対象としたラムシルマブの試験は実施していない。サイラムザを妊娠中に使用する患者又はサイラムザによる治療中に妊娠する可能性のある患者には、サイラムザが胎児に及ぼすと考えられる有害な影響について説明すること。</p> <p>動物でのデータ ラムシルマブの生殖及び胎児発生への影響を評価することを目的とした動物実験は実施していない。マウスにおいて、VEGFR2遺伝子欠損により胚・胎児の死亡が起こり、これらの胎児では、卵黄嚢において組織化された血管及び血島が見られなかった。また、他のモデルでは、VEGFR2を介したシグナル伝達が、げっ歯類及びヒト以外の霊長類の妊娠初期における子宮内膜及び胎盤の血管機能の発達と維持、胚盤胞の着床、母体及び胎児胎盤の血管の分化と発達に関連していることが示されている。VEGFのシグナル伝達の阻害により、頭蓋及び前肢、前脳、心臓、血管などの発達異常が見られた。</p> <p>授乳婦 サイラムザがヒトの乳汁に移行するかは明らかではない。また、サイラムザの母乳産生に及ぼす影響及び母乳中の存在を検討することを目的とした試験は実施していない。ヒトIgGは乳汁に移行するが、既報のデータから乳汁中の抗体は、新生児及び乳幼児の循環には多量に移行しないことが示されている。多くの薬剤が乳汁に移行することやラムシルマブが授乳中の乳幼児に対し重篤な有害事象を引き起こす潜在的なリスクが存在することから、ラムシルマブ投与の必要性を検討した上で、授乳又は投与を中止するか判断すること。</p>				

## サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

	<p>小児への使用</p> <p>小児患者におけるサイラムザの安全性及び有効性は確立していない。動物試験において、サイラムザの骨端成長板への影響が認められている。カニクイザルにおいて、解剖学的病理所見から、用いた全用量（5～50 mg/kg）で骨端成長板に有害な影響（肥厚及び骨端軟骨異形成）が認められた。カニクイザルにラムシルマブを週1回、最小用量を投与した時の曝露量は、ヒトにおいてラムシルマブ単剤を推奨用量で投与した時に得られた曝露量の0.2倍であった。</p> <p>高齢者への使用</p> <p>胃癌に関する2つの無作為化試験でサイラムザを投与した563例のうち、65歳以上は36%、75歳以上は7%であった。安全性又は有効性の全般的な相違は、これら高齢者とより若年の患者との間には認められなかった〔臨床試験の項参照〕。</p> <p>試験3において、1253例のうち、65歳以上は455例（36%）、75歳以上は84例（7%）であった。試験3においてサイラムザ及びドセタキセルを投与した627例のうち、65歳以上は237例（38%）、75歳以上は45例（7%）であった〔臨床試験の項参照〕。試験3の予備的なサブグループ解析において、65歳未満の患者の全生存期間のハザード比は0.74（95%信頼区間: 0.62, 0.87）及び65歳以上の患者では1.10（95%信頼区間: 0.89, 1.36）であった〔臨床試験の項参照〕。</p> <p>腎機能障害</p> <p>母集団薬物動態解析の結果から、腎機能障害を有する患者に対して用量調整は必要ない〔臨床薬理の項参照〕。</p> <p>肝機能障害</p> <p>母集団薬物動態解析の結果から、軽度の肝機能障害（総ビリルビンが正常値上限 [ULN] 以下かつアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [AST] がULNを超える、又は総ビリルビンがULNの1.0倍を超え1.5倍まで、かつAST規定なし）を有する患者に対して用量調整は必要ない。臨床的増悪が、サイラムザを単独投与したChild-Pugh分類B又はCの肝硬変患者において報告されている〔警告・使用上の注意及び臨床薬理の項参照〕。</p> <p>女性及び男性の生殖機能</p> <p><u>受胎能</u></p> <p>妊娠する可能性のある女性に対しては、サイラムザが受胎に影響を及ぼす可能性があることを十分に説明すること〔非臨床毒性の項参照〕。</p> <p><u>避妊</u></p> <p>サイラムザは、その作用機序から、胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある〔特別な集団への使用の項参照〕。妊娠する可能性のある女性に対しては、サイラムザの投与中及び投与終了後最低3ヵ月間は避妊法を用いるよう指導すること。</p>
過量投与	ヒトへの過量投与に関するデータはない。サイラムザを1回最大10 mg/kgを2週間ごとに投与したが、最大耐量に達しなかった。
製品説明	<p>サイラムザ（ラムシルマブ）は、ヒトVEGFR2に特異的に結合する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体で、その質量は約147 kDaである。サイラムザは、遺伝子組換え技術を用いてマウスミエローマ細胞（NS0）により産生される。</p> <p>サイラムザは、保存剤を配合しない澄明又はわずかに乳白光を呈する、無色～微黄色の無菌溶液で、希釈調製後に点滴静注する。</p> <p>サイラムザは濃度10 mg/mLの液として、含量が100 mg（10 mL）又は500 mg（50 mL）の単回投与バイアルで供給される。サイラムザは、グリシン（9.98 mg/mL）、L-ヒスチジン（0.65 mg/mL）、L-ヒスチジン塩酸塩水和物（1.22 mg/mL）、ポリソルベート80（0.1 mg/mL）、塩化ナトリウム（4.383 mg/mL）及び注射用水（USP）を配合した液（pH 6.0）である。</p>
臨床薬理	<p>作用機序</p> <p>ラムシルマブはVEGFR2に対する拮抗薬である。ラムシルマブはVEGFR2に特異的に結合し、VEGFリガンド（VEGF-A、VEGF-C及びVEGF-D）の結合を阻害する。ラムシルマブはリガンド刺激によるVEGFR2の活性化を阻害することにより、ヒト内皮細胞の増殖及び遊走を阻害する。In vivo 動物モデル</p>

## サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

	<p>ルにおいて、ラムシルマブは血管新生を阻害した。</p> <p><b>薬物動態</b>  進行胃又は胃食道接合部癌患者に 8 mg/kg を 2 週ごとに投与したとき、3 回目投与後及び 6 回目投与後のラムシルマブ最低血清中濃度 (<math>C_{min}</math>) の幾何平均値 (範囲) はそれぞれ、50 µg/mL (6-228 µg/mL)、74 µg/mL (14-234 µg/mL) であった。ラムシルマブの <math>C_{min}</math> 値は、パクリタキセル併用下においても同様であった。母集団薬物動態解析に基づき、定常状態における分布容積の平均値 (%変動係数 [CV%]) は 5.5 L (14%)、クリアランスの平均値は 0.014 L/hr (30%) 及び消失半減期の平均値は 15 日 (24%) であった。</p> <p>非小細胞肺癌患者に 10 mg/kg を 21 日ごとに投与したとき、2 回目投与後及び 4 回目投与後の <math>C_{min}</math> の幾何平均値 (範囲) はそれぞれ 28 µg/mL (3-108 µg/mL)、38 µg/mL (3-128 µg/mL) であった。非小細胞肺癌患者における母集団薬物動態解析に基づき、クリアランスの平均値 (%変動係数 [CV%]) は 0.015 L/hr (27%)、定常状態における分布容積の平均値 (<math>V_{ss}</math>) は 7.1 L (13%) 及び消失半減期の平均値は 23 日 (24%) であった。</p> <p><b>特別な集団</b>  母集団薬物動態解析において、年齢、性別及び人種は、ラムシルマブの薬物動態に対する臨床的に意味のある影響を示さなかった。</p> <p><b>腎障害</b>：定常状態におけるラムシルマブの平均血清中濃度 (<math>C_{ss}</math>) への腎障害の影響を評価するために、軽度 (クレアチニンクリアランス [<math>CL_{cr}</math>] 60-89 mL/min, n=368)、中等度 (<math>CL_{cr}</math> 30-59 mL/min, n=160) 又は重度 (<math>CL_{cr}</math> 15-29 mL/min, n=4) の腎障害を有する患者と正常な腎機能 (<math>CL_{cr}</math> 90 mL/min 以上, n=360) を有する患者を母集団薬物動態解析で比較した。その結果、腎障害を有する患者と正常な腎機能を有する患者のラムシルマブの平均 <math>C_{ss}</math> に臨床的に意義のある相違は認められなかった。</p> <p><b>肝障害</b>：ラムシルマブの平均 <math>C_{ss}</math> への肝障害の影響を評価するために、軽度の肝機能障害 (総ビリルビンが正常値上限 [ULN] 以下かつ AST が ULN を超える、又は総ビリルビンが ULN の 1.0 倍を超え 1.5 倍まで、かつ AST 規定なし, n=143) を有する患者と正常な肝機能 (総ビリルビン及び AST が ULN 以下, n=735) を有する患者を母集団薬物動態解析で比較した。その結果、軽度の肝障害を有する患者と正常な肝機能を有する患者のラムシルマブの平均 <math>C_{ss}</math> に臨床的に意義のある相違は認められなかった。中等度 (総ビリルビンが ULN の 1.5 倍を超え 3.0 倍まで、かつ AST 規定なし) 及び重度 (総ビリルビンが ULN の 3.0 倍を超え、かつ AST 規定なし) の肝機能障害を有する患者から利用可能な PK データは得られていない。</p> <p><b>薬物相互作用試験</b>  サイラムザ 8 mg/kg とパクリタキセル 80 mg/m<sup>2</sup> を固形癌を有する患者に併用投与したとき、パクリタキセルの曝露量又はラムシルマブの曝露量に臨床的に意義のある変化は認められなかった。  サイラムザ 10 mg/kg とドセタキセル 75 mg/m<sup>2</sup> を固形癌を有する患者に併用投与したとき、ドセタキセルの曝露量に臨床的に意義のある変化は認められなかった。固形癌を有する患者での試験間比較に基づき、ラムシルマブの曝露量は、ドセタキセルの併用の有無にかかわらず同様であった。</p>
非臨床毒性	<p>がん原性、変異原性、受胎能障害  ラムシルマブのがん原性及び遺伝毒性に関する動物実験は実施していない。VEGFR2 シグナル伝達の阻害により、動物モデルにおいて妊娠に重要なホルモンレベルに変動が生じ、サルにおいては卵胞期の延長が引き起こされた。39 週間の動物実験で、ラムシルマブを投与した雌サルの卵巣において卵胞の鉍質沈着が用量に依存して増加した。</p> <p><b>動物における毒性及び薬理</b>  腎臓において有害な影響 (糸球体腎炎) が、16~50 mg/kg (ヒトにおいてラムシルマブ単剤を推奨用量で投与した時に得られた曝露量の 0.7~5.5 倍) で認められた。</p>

## サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

	ヒトにおけるラムシルマブ単独投与時と比較して約 10 倍の曝露量が得られたサル全層切開モデルにおいて、ラムシルマブの単回投与は有意な創傷治癒障害を引き起こさなかった。																																																																																																												
臨床試験	<p>胃癌</p> <p>試験 1 は、前治療として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を受けた局所進行又は転移性の胃癌（胃食道接合部の腺癌を含む）患者に対し、サイラムザ+至適支持療法（best supportive care：BSC）とプラセボ+BSC に無作為に割り付けられた（2：1）355 例による無作為化、二重盲検、多施設国際共同試験である。有効性に関する主な結果の指標は全生存期間であり、補助的な結果の指標は無増悪生存期間であった。局所進行又は転移性の胃癌に対する一次化学療法の最終投与後 4 ヶ月以内に増悪又はアジュバント療法の最終投与後 6 ヶ月以内の患者であることとした。また、ECOG PS は、0 又は 1 であることとした。患者は、サイラムザ 8 mg/kg（n=238）又はプラセボ（n=117）の点滴静注を 2 週間ごとに受けた。無作為割付の層別因子は、過去 3 ヶ月における体重減少（10%以上と 10%未満）、地域、原発腫瘍の部位（胃と胃食道接合部）であった。</p> <p>両群間において、人口統計学的特性及びベースライン時の患者特性は同様であった。年齢の中央値は 60 歳、男性 70%、白人 77%、アジア人 16%、ECOG の PS は、0 が 28%、1 が 72%、測定可能病変を有する患者は 91%であり、胃癌が 75%、胃食道接合部の腺癌が 25%であった。大部分の患者（85%）は、転移性の癌に対する一次治療の施行中又は施行後に増悪していた。胃癌に対する前治療は、白金製剤／フッ化ピリミジン系薬剤の併用療法（81%）、白金製剤を含まずにフッ化ピリミジン系薬剤を含む治療（15%）、白金製剤を含みフッ化ピリミジン系薬剤を含まない治療（4%）であった。試験 1 の患者が受けた投与回数は、サイラムザの中央値が 4 回（範囲 1－34）、プラセボの中央値が 3 回（範囲 1－30）であった。</p> <p>全生存期間及び無増悪生存期間は、サイラムザに割り付けられた患者において、プラセボに割り付けられた患者に比べ、統計学的に有意に改善した。有効性の結果を表 5 及び図 1 に示す。</p> <p>表 5：胃癌に関するサイラムザ+ BSC とプラセボ+ BSC の無作為化比較試験</p> <table><tr><th></th><th>サイラムザ N=238</th><th>プラセボ N=117</th></tr><tr><td>全生存期間</td><td></td><td></td></tr><tr><td>死亡数（%）</td><td>179 (75%)</td><td>99 (85%)</td></tr><tr><td>中央値 - 月（95%信頼区間）</td><td>5.2 (4.4, 5.7)</td><td>3.8 (2.8, 4.7)</td></tr><tr><td>ハザード比（95%信頼区間）</td><td colspan="2">0.78 (0.60, 0.998)</td></tr><tr><td>層別 Log-rank p 値</td><td colspan="2">0.047</td></tr><tr><td>無増悪生存期間</td><td></td><td></td></tr><tr><td>イベント数（%）</td><td>199 (84%)</td><td>108 (92%)</td></tr><tr><td>中央値 - 月（95%信頼区間）</td><td>2.1 (1.5, 2.7)</td><td>1.3 (1.3, 1.4)</td></tr><tr><td>ハザード比（95%信頼区間）</td><td colspan="2">0.48 (0.38, 0.62)</td></tr><tr><td>層別 Log-rank p 値</td><td colspan="2">&lt;0.001</td></tr></table> <p>略語：CI = confidence interval</p> <table><tr><td></td><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td><td>13</td><td>14</td><td>15</td><td>16</td><td>17</td><td>18</td><td>19</td><td>20</td><td>26</td><td>27</td><td>28</td></tr><tr><td>CYRAMZA</td><td>238</td><td>154</td><td>92</td><td>49</td><td>17</td><td>7</td><td>3</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Placebo</td><td>117</td><td>66</td><td>34</td><td>20</td><td>7</td><td>4</td><td>2</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr></table> <p>図 1：胃癌に関するサイラムザ+ BSC とプラセボ+ BSC の全生存期間のカプラン - マイヤー曲線</p>		サイラムザ N=238	プラセボ N=117	全生存期間			死亡数（%）	179 (75%)	99 (85%)	中央値 - 月（95%信頼区間）	5.2 (4.4, 5.7)	3.8 (2.8, 4.7)	ハザード比（95%信頼区間）	0.78 (0.60, 0.998)		層別 Log-rank p 値	0.047		無増悪生存期間			イベント数（%）	199 (84%)	108 (92%)	中央値 - 月（95%信頼区間）	2.1 (1.5, 2.7)	1.3 (1.3, 1.4)	ハザード比（95%信頼区間）	0.48 (0.38, 0.62)		層別 Log-rank p 値	<0.001			0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	26	27	28	CYRAMZA	238	154	92	49	17	7	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Placebo	117	66	34	20	7	4	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	サイラムザ N=238	プラセボ N=117																																																																																																											
全生存期間																																																																																																													
死亡数（%）	179 (75%)	99 (85%)																																																																																																											
中央値 - 月（95%信頼区間）	5.2 (4.4, 5.7)	3.8 (2.8, 4.7)																																																																																																											
ハザード比（95%信頼区間）	0.78 (0.60, 0.998)																																																																																																												
層別 Log-rank p 値	0.047																																																																																																												
無増悪生存期間																																																																																																													
イベント数（%）	199 (84%)	108 (92%)																																																																																																											
中央値 - 月（95%信頼区間）	2.1 (1.5, 2.7)	1.3 (1.3, 1.4)																																																																																																											
ハザード比（95%信頼区間）	0.48 (0.38, 0.62)																																																																																																												
層別 Log-rank p 値	<0.001																																																																																																												
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	26	27	28																																																																																					
CYRAMZA	238	154	92	49	17	7	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0																																																																																					
Placebo	117	66	34	20	7	4	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0																																																																																					

## サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

試験 2 は、前治療としてプラチナ製剤及びフッ化ピリミジン系薬剤を含む化学療法を受けた局所進行又は転移性の胃癌（胃食道接合部の腺癌を含む）患者に対し、サイラムザ+パクリタキセルとプラセボ+パクリタキセルに無作為に割り付けられた（1：1）665 例による無作為化、二重盲検、国際共同試験である。対象は、一次化学療法施行中又は最終投与後 4 ヶ月以内に増悪の認められた患者であることとした。また、ECOG PS は、0 又は 1 であることとした。無作為割付の層別因子は、地域、一次化学療法開始からの無増悪期間（6 ヶ月未満と 6 ヶ月以上）及び病変の測定可能性であった。

患者は、サイラムザ 8 mg/kg（n=330）又はプラセボ（n=335）の点滴静注を 28 日サイクルの 2 週間ごと（1 日目及び 15 日目）に受けた。両群の患者共に、パクリタキセル 80 mg/m<sup>2</sup> の点滴静注を 28 日サイクルの 1 日目、8 日目及び 15 日目に受けた。患者は、パクリタキセルの投与に際して、十分な造血機能及び肝機能を有していることとした。パクリタキセルの用量は、グレード 4 の血液毒性又はパクリタキセルに関連するグレード 3 の非血液毒性に対し、10 mg/m<sup>2</sup> 単位で最大 2 回まで恒久的に減量することとした。有効性に関する主な結果の指標は全生存期間であり、補助的な結果の指標は無増悪生存期間及び奏効率であった。

両群間において、人口統計学的特性及びベースライン時の患者特性は同様であった。年齢の中央値は 61 歳、男性 71%、白人 61%、アジア人 35%、ECOG の PS は、0 が 39%、1 が 61%、測定可能病変を有する患者は 78%であり、胃癌が 79%、胃食道接合部の腺癌が 21%であった。2/3 の患者（67%）は、一次治療の施行中に増悪していた。また、25%の患者は、前治療として白金製剤/フッ化ピリミジン系薬剤の併用療法に加えて、アントラサイクリンを投与していた。

全生存期間、無増悪生存期間及び奏効率は、サイラムザ+パクリタキセルに割り付けられた患者において、プラセボ+パクリタキセルに割り付けられた患者に比べ、統計学的に有意に改善した。有効性の結果を表 6 及び図 2 に示す。

表 6：胃癌に関するサイラムザ+パクリタキセルとプラセボ+パクリタキセルの無作為化比較試験

	サイラムザ+パクリタキセル N=330	プラセボ+パクリタキセル N=335
全生存期間		
死亡数 (%)	256 (78%)	260 (78%)
中央値 - 月 (95%信頼区間)	9.6 (8.5, 10.8)	7.4 (6.3, 8.4)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.81 (0.68, 0.96)	
層別 Log-rank p 値	0.017	
無増悪生存期間		
イベント数 (%)	279 (85%)	296 (88%)
中央値 - 月 (95%信頼区間)	4.4 (4.2, 5.3)	2.9 (2.8, 3.0)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.64 (0.54, 0.75)	
層別 Log-rank p 値	<0.001	
奏効率 (CR + PR)		
率 - % (95%信頼区間)	28 (23, 33)	16 (13, 20)
層別 CMH p 値	<0.001	

略語：CI = confidence interval, CR = complete response, PR = partial response, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

## サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

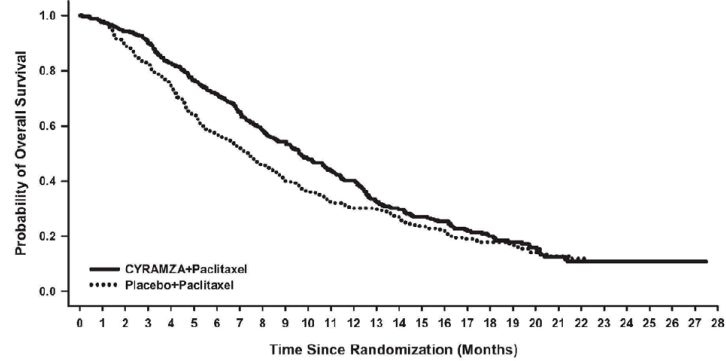


図2：胃癌に関するサイラムザ+パクリタキセルとプラセボ+パクリタキセルの全生存期間のカプラン-マイヤー曲線

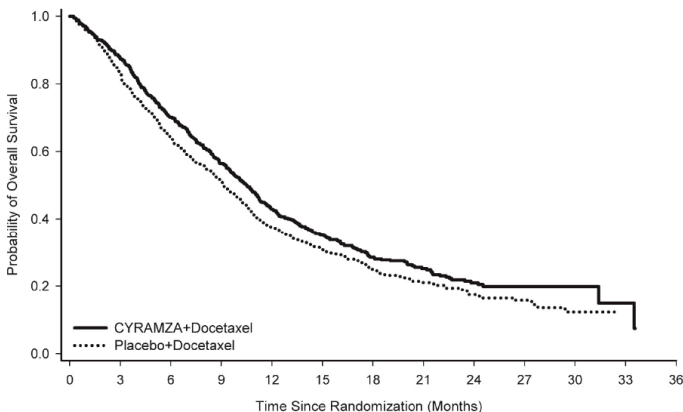
## 非小細胞肺癌

試験3は、局所進行又は転移性疾患への1つのプラチナ製剤ベースの化学療法施行中又は施行後に疾患の増悪が認められた非小細胞肺癌患者に対し、サイラムザ+ドセタキセルとプラセボ+ドセタキセルに無作為に割り付けられた（1：1）1253例による無作為化、二重盲検、国際共同試験である。有効性に関する主な結果の指標は全生存期間であり、補助的な結果の指標は無増悪生存期間及び奏効率であった。対象は、ECOG PS 0又は1であることとした。患者は、サイラムザ 10 mg/kg 又はプラセボに無作為に割り付けられ、ドセタキセル 75 mg/m<sup>2</sup>の併用下で21日ごとに点滴静注した。東アジアの治験実施施設では、ドセタキセルを 60 mg/m<sup>2</sup>に減量して21日ごとに投与した。サイラムザ/プラセボ又はドセタキセルのいずれかに起因する有害事象により併用療法を中止した患者は、有害事象の原因ではない薬剤による単独投与を疾患の増悪が認められるか、許容できない毒性が見られるまで継続可能とした。無作為割付の層別因子は、地域、前維持療法及びECOG PSであった。両群間において、人口統計学的特性及びベースライン時の患者特性は同様であった。年齢の中央値は62歳、男性67%、白人82%、アジア人13%、ECOGのPS 0が32%、非扁平上皮組織像を有する患者が73%及び扁平上皮組織像を有する患者が26%であった。プラチナ製剤の化学療法（99%）に加えて、最も一般的な前治療薬は、ペメトレキセド（38%）、ゲムシタビン（25%）、タキサン（24%）及びベバシズマブ（14%）であった。22%の患者が維持療法を受けていた。腫瘍のEGFR statusは多くの患者（65%）で不明であった。腫瘍のEGFR statusが既知の患者（n=445）のうち、7.5%がEGFR変異陽性であった（n=33）。腫瘍のALK再構成のstatusに関するデータは得られていない。全生存期間及び無増悪生存期間は、サイラムザ+ドセタキセルに割り付けられた患者において、プラセボ+ドセタキセルに割り付けられた患者に比べ、統計学的に有意に改善した。奏効率（complete response + partial response）は、プラセボ+ドセタキセル23%（95%信頼区間: 20, 26）及びプラセボ+ドセタキセル14%（95%信頼区間: 11, 17）、p値<0.001であった。有効性の結果を表7及び図3に示す。

表7：非小細胞肺癌に関するサイラムザ+ドセタキセルとプラセボ+ドセタキセルの無作為化比較試験

	サイラムザ+ドセタキセル N=628	プラセボ+ドセタキセル N=625
全生存期間		
死亡数 (%)	428 (68%)	456 (73%)
中央値 - 月 (95%信頼区間)	10.5 (9.5, 11.2)	9.1 (8.4, 10.0)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.86 (0.75, 0.98)	
層別 Log-rank p 値	0.024	
無増悪生存期間		
イベント数 (%)	558 (89%)	583 (93%)
中央値 - 月 (95%信頼区間)	4.5 (4.2, 5.4)	3.0 (2.8, 3.9)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.76 (0.68, 0.86)	

## サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

	<div>層別 Log-rank p 値</div> <div>&lt;0.001</div>																																										
	<div>略語：CI = confidence interval</div> <div><table><thead><tr><th>Number at Risk</th><th>0</th><th>3</th><th>6</th><th>9</th><th>12</th><th>15</th><th>18</th><th>21</th><th>24</th><th>27</th><th>30</th><th>33</th><th>36</th></tr></thead><tbody><tr><td>CYRAMZA+Docetaxel</td><td>628</td><td>527</td><td>415</td><td>329</td><td>231</td><td>156</td><td>103</td><td>70</td><td>45</td><td>23</td><td>11</td><td>2</td><td>0</td></tr><tr><td>Placebo+Docetaxel</td><td>625</td><td>501</td><td>386</td><td>306</td><td>197</td><td>129</td><td>86</td><td>56</td><td>36</td><td>23</td><td>9</td><td>0</td><td>0</td></tr></tbody></table></div> <div>図 3：非小細胞肺癌に関するサイラムザ+ドセタキセルとプラセボ+ドセタキセルの全生存期間のカプラン - マイヤー曲線</div>	Number at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	CYRAMZA+Docetaxel	628	527	415	329	231	156	103	70	45	23	11	2	0	Placebo+Docetaxel	625	501	386	306	197	129	86	56	36	23	9	0	0
Number at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36																														
CYRAMZA+Docetaxel	628	527	415	329	231	156	103	70	45	23	11	2	0																														
Placebo+Docetaxel	625	501	386	306	197	129	86	56	36	23	9	0	0																														
供給形態／保存及び取扱い	<div>供給形態</div> <div>サイラムザは、保存剤を配合しない無菌溶液として、単回投与バイアルで供給される。</div> <div><ul style="list-style-type: none"><li>米国医薬品コード（NDC）0002-7669-01 100 mg/10 mL（10 mg/mL）個装箱</li><li>米国医薬品コード（NDC）0002-7678-01 500 mg/50 mL（10 mg/mL）個装箱</li></ul></div> <div>保存及び取扱い</div> <div>バイアルは使用時まで冷蔵庫内に2～8℃（華氏36度～46度）で保管する。遮光のためバイアルは外箱に入れたまま保管する。バイアルを凍結又は振とうしない。</div>																																										
患者相談情報	<div>患者へのアドバイス</div> <div><ul style="list-style-type: none"><li>サイラムザは重度の出血を引き起こすことがある。出血又は立ちくらみを含む出血の徴候が見られた場合は、医療機関に連絡を取る〔警告・使用上の注意の項参照〕。</li><li>ATE の発現リスクが増大する〔警告・使用上の注意の項参照〕。</li><li>定期的に血圧を測定すること。血圧が上昇した場合もしくは重度の頭痛、立ちくらみ又は神経症状を含む高血圧の徴候が見られた場合は、医療機関に連絡を取る〔警告・使用上の注意の項参照〕。</li><li>重度の下痢、嘔吐又は重度の腹痛が見られた場合は、医療機関に知らせる〔警告・使用上の注意の項参照〕。</li><li>サイラムザは創傷治癒を遅延させるおそれがある。創傷治癒遅延の潜在的なリスクについて医療機関と相談することなしに手術を受けない〔警告・使用上の注意の項参照〕。</li><li>サイラムザの投与中及び投与後、妊娠の継続、胎児又は出生後の発生に影響を及ぼす可能性がある。また、サイラムザの最終投与後、最低 3 ヶ月間は、適切な避妊法を用いて妊娠を避ける必要がある〔特別な集団への使用の項参照〕。</li><li>サイラムザによる治療中は授乳を中止する〔特別な集団への使用の項参照〕。</li></ul></div>																																										



**HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION**

These highlights do not include all the information needed to use CYRAMZA safely and effectively. See full prescribing information for CYRAMZA.

CYRAMZA (ramucirumab) injection, for intravenous use  
Initial U.S. Approval: 2014

**WARNING: HEMORRHAGE, GASTROINTESTINAL PERFORATION, AND IMPAIRED WOUND HEALING**

See full prescribing information for complete boxed warning.

- Hemorrhage: CYRAMZA increased the risk of hemorrhage, and gastrointestinal hemorrhage, including severe and sometimes fatal hemorrhagic events. Permanently discontinue CYRAMZA in patients who experience severe bleeding. (2.3, 5.1)
- Gastrointestinal Perforation: Permanently discontinue CYRAMZA in patients who experience a gastrointestinal perforation. (2.3, 5.5)
- Impaired Wound Healing: Withhold CYRAMZA prior to surgery and discontinue CYRAMZA if a patient develops wound healing complications (2.3, 5.6)

**RECENT MAJOR CHANGES****Indications and Usage**

Gastric Cancer (1.1)	11/2014
Non-Small Cell Lung Cancer (1.2)	12/2014
Colorectal Cancer (1.3)	04/2015

**Dosage and Administration:**

Recommended Dose and Schedule (2.1)	04/2015
Dose Modifications (2.3)	12/2014

**Warnings and Precautions:**

Hemorrhage (5.1)	04/2015
Hypertension (5.3)	12/2014
Gastrointestinal Perforations (5.5)	04/2015
Impaired Wound Healing (5.6)	04/2015
Proteinuria Including Nephrotic Syndrome (5.9)	04/2015
Thyroid Dysfunction (5.10)	04/2015
Embryofetal Toxicity (5.11)	04/2015

**INDICATIONS AND USAGE**

CYRAMZA® is a human vascular endothelial growth factor receptor 2 antagonist indicated

- as a single agent or in combination with paclitaxel, for treatment of advanced gastric or gastro-esophageal junction adenocarcinoma, with disease progression on or after prior fluoropyrimidine- or platinum-containing chemotherapy. (1.1)
- in combination with docetaxel, for treatment of metastatic non-small cell lung cancer with disease progression on or after platinum-based chemotherapy. Patients with EGFR or ALK genomic tumor aberrations should have disease progression on FDA-approved therapy for these aberrations prior to receiving CYRAMZA. (1.2)
- in combination with FOLFIRI, for the treatment of metastatic colorectal cancer with disease progression on or after prior therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine. (1.3)

**DOSAGE AND ADMINISTRATION**

For intravenous infusion only. Do not administer as an intravenous push or bolus. (2)

**Gastric Cancer**

- The recommended dose of CYRAMZA either as a single agent or in combination with weekly paclitaxel is 8 mg/kg every 2 weeks. (2.1, 2.2, 2.3)

**Non-Small Cell Lung Cancer**

- Administer CYRAMZA at 10 mg/kg intravenously on day 1 of a 21-day cycle prior to docetaxel infusion. (2.1, 2.2, 2.3)

**Colorectal Cancer**

- Administer CYRAMZA at 8 mg/kg intravenously every 2 weeks, prior to FOLFIRI administration. (2.1, 2.2, 2.3)

**DOSAGE FORMS AND STRENGTHS****Injection:**

- 100 mg/10 mL (10 mg per mL) solution, single-dose vial (3)
- 500 mg/50 mL (10 mg per mL) solution, single-dose vial (3)

**CONTRAINDICATIONS**

None (4)

**WARNINGS AND PRECAUTIONS**

- Arterial Thromboembolic Events (ATEs): Serious, sometimes fatal ATEs have been reported in clinical trials. Discontinue CYRAMZA for severe ATEs. (5.2)
- Hypertension: Monitor blood pressure and treat hypertension. Temporarily suspend CYRAMZA for severe hypertension. Discontinue CYRAMZA for hypertension that cannot be medically controlled. (5.3)
- Infusion-Related Reactions: Monitor for signs and symptoms during infusion. (5.4)
- Impaired Wound Healing: Withhold CYRAMZA prior to surgery. (5.6)
- Clinical Deterioration in Patients with Cirrhosis: New onset or worsening encephalopathy, ascites, or hepatorenal syndrome can occur in patients with Child-Pugh B or C cirrhosis. (5.7)
- Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome: Discontinue CYRAMZA. (5.8)
- Proteinuria Including Nephrotic Syndrome: Monitor proteinuria. Interrupt CYRAMZA for urine protein levels  $\geq 2$  g/24 hours. Permanently discontinue CYRAMZA for urine protein levels  $> 3$  g/24 hours or for nephrotic syndrome. (5.9)
- Thyroid Dysfunction: Monitor thyroid function during treatment with CYRAMZA. (5.10)
- Embryofetal Risk: Can cause fetal harm. (5.11)

**ADVERSE REACTIONS**

- The most common adverse reactions observed in single-agent CYRAMZA-treated patients at a rate of  $\geq 10\%$  and  $\geq 2\%$  higher than placebo were hypertension and diarrhea. (6.1)
- The most common adverse reactions observed in patients treated with CYRAMZA plus paclitaxel at a rate of  $\geq 30\%$  and  $\geq 2\%$  higher than placebo plus paclitaxel were fatigue, neutropenia, diarrhea, and epistaxis. (6.1)
- The most common adverse reactions observed in patients treated with CYRAMZA plus docetaxel at a rate of  $\geq 30\%$  and  $\geq 2\%$  higher than placebo plus docetaxel were neutropenia, fatigue/asthenia, and stomatitis/mucosal inflammation. (6.1)
- The most common adverse reactions observed in patients treated with CYRAMZA plus FOLFIRI at a rate of  $\geq 30\%$  and  $\geq 2\%$  higher than placebo plus FOLFIRI were diarrhea, neutropenia, decreased appetite, epistaxis, and stomatitis. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Eli Lilly and Company at 1-800-LillyRx (1-800-545-5979) or FDA at 1-800-FDA-1088 or [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

**USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

- Lactation: Breastfeeding is not advised. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 04/2015

**FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS\*****WARNING: HEMORRHAGE, GASTROINTESTINAL PERFORATION, AND IMPAIRED WOUND HEALING****1 INDICATIONS AND USAGE**

- 1.1 Gastric Cancer
- 1.2 Non-Small Cell Lung Cancer
- 1.3 Colorectal Cancer

**2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**

- 2.1 Recommended Dose and Schedule
- 2.2 Premedication
- 2.3 Dose Modifications
- 2.4 Preparation for Administration
- 2.5 Administration

**3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS****4 CONTRAINDICATIONS****5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**

- 5.1 Hemorrhage
- 5.2 Arterial Thromboembolic Events
- 5.3 Hypertension
- 5.4 Infusion-Related Reactions
- 5.5 Gastrointestinal Perforations
- 5.6 Impaired Wound Healing
- 5.7 Clinical Deterioration in Patients with Child-Pugh B or C Cirrhosis
- 5.8 Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome
- 5.9 Proteinuria Including Nephrotic Syndrome
- 5.10 Thyroid Dysfunction
- 5.11 Embryofetal Toxicity

**6 ADVERSE REACTIONS**

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Immunogenicity

**7 DRUG INTERACTIONS****8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential

- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment
- 8.7 Hepatic Impairment

**10 OVERDOSAGE****11 DESCRIPTION****12 CLINICAL PHARMACOLOGY**

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.3 Pharmacokinetics

**13 NONCLINICAL TOXICOLOGY**

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

**14 CLINICAL STUDIES**

- 14.1 Gastric Cancer
- 14.2 Non-Small Cell Lung Cancer
- 14.3 Colorectal Cancer

**16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**

- 16.1 How Supplied
- 16.2 Storage and Handling

**17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**

\* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

## FULL PRESCRIBING INFORMATION

### WARNING: HEMORRHAGE, GASTROINTESTINAL PERFORATION, AND IMPAIRED WOUND HEALING

**Hemorrhage:** CYRAMZA increased the risk of hemorrhage and gastrointestinal hemorrhage, including severe and sometimes fatal hemorrhagic events. Permanently discontinue CYRAMZA in patients who experience severe bleeding [see *Dosage and Administration* (2.3), *Warnings and Precautions* (5.1)].

**Gastrointestinal Perforation:** CYRAMZA can increase the risk of gastrointestinal perforation, a potentially fatal event. Permanently discontinue CYRAMZA in patients who experience a gastrointestinal perforation [see *Dosage and Administration* (2.3), *Warnings and Precautions* (5.5)].

**Impaired Wound Healing:** Impaired wound healing can occur with antibodies inhibiting the VEGF pathway. Discontinue CYRAMZA therapy in patients with impaired wound healing. Withhold CYRAMZA prior to surgery and discontinue CYRAMZA if a patient develops wound healing complications [see *Dosage and Administration* (2.3), *Warnings and Precautions* (5.6)].

## 1 INDICATIONS AND USAGE

### 1.1 Gastric Cancer

CYRAMZA® as a single agent, or in combination with paclitaxel, is indicated for the treatment of patients with advanced or metastatic, gastric or gastro-esophageal junction adenocarcinoma with disease progression on or after prior fluoropyrimidine- or platinum-containing chemotherapy.

### 1.2 Non-Small Cell Lung Cancer

CYRAMZA, in combination with docetaxel, is indicated for the treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with disease progression on or after platinum-based chemotherapy.

Patients with EGFR or ALK genomic tumor aberrations should have disease progression on FDA-approved therapy for these aberrations prior to receiving CYRAMZA.

### 1.3 Colorectal Cancer

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.

## 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

Do not administer CYRAMZA as an intravenous push or bolus.

### 2.1 Recommended Dose and Schedule

#### Gastric Cancer

- The recommended dose of CYRAMZA either as a single agent or in combination with weekly paclitaxel is 8 mg/kg every 2 weeks administered as an intravenous infusion over 60 minutes. Continue CYRAMZA until disease progression or unacceptable toxicity.
- When given in combination, administer CYRAMZA prior to administration of paclitaxel.

#### Non-Small Cell Lung Cancer

- The recommended dose of CYRAMZA is 10 mg/kg administered by intravenous infusion over 60 minutes on day 1 of a 21-day cycle prior to docetaxel infusion. Continue CYRAMZA until disease progression or unacceptable toxicity.

#### Colorectal Cancer

- The recommended dose of CYRAMZA is 8 mg/kg every 2 weeks administered by intravenous infusion over 60 minutes prior to FOLFIRI administration. Continue CYRAMZA until disease progression or unacceptable toxicity.

### 2.2 Premedication

- Prior to each CYRAMZA infusion, premedicate all patients with an intravenous histamine H<sub>1</sub> antagonist (e.g., diphenhydramine hydrochloride).

- For patients who have experienced a Grade 1 or 2 infusion-related reaction, also premedicate with dexamethasone (or equivalent) and acetaminophen prior to each CYRAMZA infusion [see *Dosage and Administration* (2.3)].

## 2.3 Dose Modifications

### Infusion-Related Reactions (IRR)

- Reduce the infusion rate of CYRAMZA by 50% for Grade 1 or 2 IRRs.
- Permanently discontinue CYRAMZA for Grade 3 or 4 IRRs [see *Dosage and Administration* (2.2) and *Warnings and Precautions* (5.4)].

### Hypertension

- Interrupt CYRAMZA for severe hypertension until controlled with medical management.
- Permanently discontinue CYRAMZA for severe hypertension that cannot be controlled with antihypertensive therapy [see *Warnings and Precautions* (5.3)].

### Proteinuria

- Interrupt CYRAMZA for urine protein levels  $\geq 2$  g/24 hours. Reinitiate treatment at a reduced dose (see Table 1) once the urine protein level returns to  $< 2$  g/24 hours. If the protein level  $\geq 2$  g/24 hours reoccurs, interrupt CYRAMZA and reduce the dose (see Table 1) once the urine protein level returns to  $< 2$  g/24 hours.
- Permanently discontinue CYRAMZA for urine protein level  $> 3$  g/24 hours or in the setting of nephrotic syndrome [see *Warnings and Precautions* (5.9) and *Adverse Reactions* (6.1)].

**Table 1: CYRAMZA Dose Reductions for Proteinuria**

Initial CYRAMZA Dose	First Dose Reduction to:	Second Dose Reduction to:
8 mg/kg	6 mg/kg	5 mg/kg
10 mg/kg	8 mg/kg	6 mg/kg

### Wound Healing Complications

- Interrupt CYRAMZA prior to scheduled surgery until the wound is fully healed [see *Warnings and Precautions* (5.6)].

### Arterial Thromboembolic Events, Gastrointestinal Perforation, or Grade 3 or 4 Bleeding

- Permanently discontinue CYRAMZA [see *Warnings and Precautions* (5.1, 5.2, 5.5)].

For toxicities related to paclitaxel, docetaxel, or the components of FOLFIRI, refer to the current prescribing information.

## 2.4 Preparation for Administration

Inspect vial contents for particulate matter and discoloration prior to dilution [see *Description* (11)]. Discard the vial, if particulate matter or discolorations are identified. Store vials in a refrigerator at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) until time of use. Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

- Calculate the dose and the required volume of CYRAMZA needed to prepare the infusion solution. Vials contain either 100 mg/10 mL or 500 mg/50 mL at a concentration of 10 mg/mL solution of CYRAMZA.
- Withdraw the required volume of CYRAMZA and further dilute with only 0.9% Sodium Chloride Injection in an intravenous infusion container to a final volume of 250 mL. Do not use dextrose containing solutions.
- Gently invert the container to ensure adequate mixing.
- DO NOT FREEZE OR SHAKE** the infusion solution. DO NOT dilute with other solutions or co-infuse with other electrolytes or medications.
- Store diluted infusion for no more than 24 hours at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) or 4 hours at room temperature (below 25°C [77°F]).
- Discard vial with any unused portion of CYRAMZA.

## 2.5 Administration

- Visually inspect the diluted solution for particulate matter and discoloration prior to administration. If particulate matter or discolorations are identified, discard the solution.
- Administer diluted CYRAMZA infusion via infusion pump over 60 minutes through a separate infusion line. Use of a protein sparing 0.22 micron filter is recommended. Flush the line with sterile sodium chloride (0.9%) solution for injection at the end of the infusion.

### 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection:

- 100 mg/10 mL (10 mg per mL) solution, single-dose vial
- 500 mg/50 mL (10 mg per mL) solution, single-dose vial

### 4 CONTRAINDICATIONS

None

### 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

#### 5.1 Hemorrhage

CYRAMZA increased the risk of hemorrhage and gastrointestinal hemorrhage, including severe and sometimes fatal hemorrhagic events. In Study 1, the incidence of severe bleeding was 3.4% for CYRAMZA and 2.6% for placebo. In Study 2, the incidence of severe bleeding was 4.3% for CYRAMZA plus paclitaxel and 2.4% for placebo plus paclitaxel.

Patients with gastric cancer receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) were excluded from enrollment in Studies 1 and 2; therefore, the risk of gastric hemorrhage in CYRAMZA-treated patients with gastric tumors receiving NSAIDs is unknown.

In Study 3, the incidence of severe bleeding was 2.4% for CYRAMZA plus docetaxel and 2.3% for placebo plus docetaxel. Patients with NSCLC receiving therapeutic anticoagulation or chronic therapy with NSAIDs or other anti-platelet therapy other than once daily aspirin or with radiographic evidence of major airway or blood vessel invasion or intratumor cavitation were excluded from Study 3; therefore the risk of pulmonary hemorrhage in these groups of patients is unknown.

In Study 4, the incidence of severe bleeding was 2.5% for CYRAMZA plus FOLFIRI and 1.7% for placebo plus FOLFIRI.

Permanently discontinue CYRAMZA in patients who experience severe bleeding [see *Dosage and Administration* (2.3)].

#### 5.2 Arterial Thromboembolic Events

Serious, sometimes fatal, arterial thromboembolic events (ATEs) including myocardial infarction, cardiac arrest, cerebrovascular accident, and cerebral ischemia occurred in clinical trials including 1.7% of 236 patients who received CYRAMZA as a single agent for gastric cancer in Study 1. Permanently discontinue CYRAMZA in patients who experience a severe ATE [see *Dosage and Administration* (2.3)].

#### 5.3 Hypertension

An increased incidence of severe hypertension occurred in patients receiving CYRAMZA as a single agent (8%) as compared to placebo (3%), in patients receiving CYRAMZA plus paclitaxel (15%) as compared to placebo plus paclitaxel (3%), in patients receiving CYRAMZA plus docetaxel (6%) as compared to placebo plus docetaxel (2%), and in patients receiving CYRAMZA plus FOLFIRI (11%) as compared to placebo plus FOLFIRI (3%).

Control hypertension prior to initiating treatment with CYRAMZA. Monitor blood pressure every two weeks or more frequently as indicated during treatment.

Temporarily suspend CYRAMZA for severe hypertension until medically controlled. Permanently discontinue CYRAMZA if medically significant hypertension cannot be controlled with antihypertensive therapy or in patients with hypertensive crisis or hypertensive encephalopathy [see *Dosage and Administration* (2.3)].

#### 5.4 Infusion-Related Reactions

Prior to the institution of premedication recommendations across clinical trials of CYRAMZA, IRRs occurred in 6 out of 37 patients (16%), including two severe events. The majority of IRRs across trials occurred during or following a first or second CYRAMZA infusion. Symptoms of IRRs included rigors/tremors, back pain/spasms, chest pain and/or tightness, chills, flushing, dyspnea, wheezing, hypoxia, and paresthesia. In severe cases, symptoms included bronchospasm, supraventricular tachycardia, and hypotension.

Monitor patients during the infusion for signs and symptoms of IRRs in a setting with available resuscitation equipment. Immediately and permanently discontinue CYRAMZA for Grade 3 or 4 IRRs [see *Dosage and Administration* (2.3)].

## 5.5 Gastrointestinal Perforations

CYRAMZA is an antiangiogenic therapy that can increase the risk of gastrointestinal perforation, a potentially fatal event. Four of 570 patients (0.7%) who received CYRAMZA as a single agent in clinical trials experienced gastrointestinal perforation. In Study 2, the incidence of gastrointestinal perforation was also increased in patients that received CYRAMZA plus paclitaxel (1.2%) as compared to patients receiving placebo plus paclitaxel (0.3%). In Study 3, the incidence of gastrointestinal perforation was 1% for CYRAMZA plus docetaxel and 0.3% for placebo plus docetaxel. In Study 4, the incidence of gastrointestinal perforation was 1.7% for CYRAMZA plus FOLFIRI and 0.6% for placebo plus FOLFIRI. Permanently discontinue CYRAMZA in patients who experience a gastrointestinal perforation [see *Dosage and Administration* (2.3)].

## 5.6 Impaired Wound Healing

Impaired wound healing can occur with antibodies inhibiting the VEGF pathway. CYRAMZA has not been studied in patients with serious or non-healing wounds. CYRAMZA, an antiangiogenic therapy, has the potential to adversely affect wound healing. Discontinue CYRAMZA therapy in patients with impaired wound healing.

Withhold CYRAMZA prior to surgery. Resume following the surgical intervention based on clinical judgment of adequate wound healing. If a patient develops wound healing complications during therapy, discontinue CYRAMZA until the wound is fully healed [see *Dosage and Administration* (2.3)].

## 5.7 Clinical Deterioration in Patients with Child-Pugh B or C Cirrhosis

Clinical deterioration, manifested by new onset or worsening encephalopathy, ascites, or hepatorenal syndrome was reported in patients with Child-Pugh B or C cirrhosis who received single-agent CYRAMZA. Use CYRAMZA in patients with Child-Pugh B or C cirrhosis only if the potential benefits of treatment are judged to outweigh the risks of clinical deterioration.

## 5.8 Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome

Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome (RPLS) has been reported with a rate of <0.1% in clinical studies with CYRAMZA. Confirm the diagnosis of RPLS with MRI and discontinue CYRAMZA in patients who develop RPLS. Symptoms may resolve or improve within days, although some patients with RPLS can experience ongoing neurologic sequelae or death.

## 5.9 Proteinuria Including Nephrotic Syndrome

In Study 4, severe proteinuria occurred more frequently in patients treated with CYRAMZA plus FOLFIRI compared to patients receiving placebo plus FOLFIRI. Severe proteinuria was reported in 3% of patients treated with CYRAMZA plus FOLFIRI (including 3 cases [0.6%] of nephrotic syndrome) compared to 0.2% of patients treated with placebo plus FOLFIRI.

Monitor proteinuria by urine dipstick and/or urinary protein creatinine ratio for the development of worsening of proteinuria during CYRAMZA therapy.

Withhold CYRAMZA for urine protein levels that are 2 or more grams over 24 hours. Reinitiate CYRAMZA at a reduced dose once the urine protein level returns to less than 2 grams over 24 hours. Permanently discontinue CYRAMZA for urine protein levels greater than 3 grams over 24 hours or in the setting of nephrotic syndrome [see *Dosage and Administration* (2.3)].

## 5.10 Thyroid Dysfunction

Monitor thyroid function during treatment with CYRAMZA. In Study 4, the incidence of hypothyroidism reported as an adverse event was 2.6% in the CYRAMZA plus FOLFIRI treated patients and 0.9% in the placebo plus FOLFIRI treated patients.

## 5.11 Embryofetal Toxicity

Based on its mechanism of action, CYRAMZA can cause fetal harm when administered to pregnant women. Animal models link angiogenesis, VEGF and VEGF Receptor 2 (VEGFR2) to critical aspects of female reproduction, embryofetal development, and postnatal development. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with CYRAMZA and for at least 3 months after the last dose of CYRAMZA [see *Use in Specific Populations* (8.1, 8.3)].

## 6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse drug reactions are discussed in greater detail in other sections of the label:

- Hemorrhage [see *Dosage and Administration* (2.3) and *Warnings and Precautions* (5.1)].
- Arterial Thromboembolic Events [see *Dosage and Administration* (2.3) and *Warnings and Precautions* (5.2)].
- Hypertension [see *Dosage and Administration* (2.3) and *Warnings and Precautions* (5.3)].
- Infusion-Related Reactions [see *Dosage and Administration* (2.3) and *Warnings and Precautions* (5.4)].
- Gastrointestinal Perforation [see *Dosage and Administration* (2.3) and *Warnings and Precautions* (5.5)].
- Impaired Wound Healing [see *Dosage and Administration* (2.3) and *Warnings and Precautions* (5.6)].
- Patients with Child-Pugh B or C Cirrhosis [see *Warnings and Precautions* (5.7)].
- Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome [see *Warnings and Precautions* (5.8)].
- Proteinuria Including Nephrotic Syndrome [see *Warnings and Precautions* (5.9)].
- Thyroid Dysfunction [see *Warnings and Precautions* (5.10)].

### 6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

#### Gastric Cancer

Safety data are presented from two randomized, placebo controlled clinical trials in which patients received CYRAMZA: Study 1, a randomized (2:1), double-blind, clinical trial in which 351 patients received either CYRAMZA 8 mg/kg intravenously every two weeks or placebo every two weeks and Study 2, a double-blind, randomized (1:1) clinical trial in which 656 patients received paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> on days 1, 8, and 15 of each 28-day cycle plus either CYRAMZA 8 mg/kg intravenously every two weeks or placebo every two weeks. Both trials excluded patients with Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) of 2 or greater, uncontrolled hypertension, major surgery within 28 days, or patients receiving chronic anti-platelet therapy other than once daily aspirin. Study 1 excluded patients with bilirubin  $\geq 1.5$  mg/dL and Study 2 excluded patients with bilirubin  $> 1.5$  times the upper limit of normal.

#### CYRAMZA Administered as a Single Agent

Among 236 patients who received CYRAMZA (safety population) in Study 1, median age was 60 years, 28% were women, 76% were White, and 16% were Asian. Patients in Study 1 received a median of 4 doses of CYRAMZA; the median duration of exposure was 8 weeks, and 32 (14% of 236) patients received CYRAMZA for at least six months.

In Study 1, the most common adverse reactions (all grades) observed in CYRAMZA-treated patients at a rate of  $\geq 10\%$  and  $\geq 2\%$  higher than placebo were hypertension and diarrhea. The most common serious adverse events with CYRAMZA were anemia (3.8%) and intestinal obstruction (2.1%). Red blood cell transfusions were given to 11% of CYRAMZA-treated patients versus 8.7% of patients who received placebo.

Table 2 provides the frequency and severity of adverse reactions in Study 1.

**Table 2: Adverse Reactions Occurring at Incidence Rate  $\geq 5\%$  and a  $\geq 2\%$  Difference Between Arms in Patients Receiving CYRAMZA in Study 1**

Adverse Reactions (MedDRA) System Organ Class	CYRAMZA (8 mg/kg) N=236		Placebo N=115	
	All Grades (Frequency %)	Grade 3-4 (Frequency %)	All Grades (Frequency %)	Grade 3-4 (Frequency %)
<b>Gastrointestinal Disorders</b>				
Diarrhea	14	1	9	2
<b>Metabolism and Nutrition Disorders</b>				
Hyponatremia	6	3	2	1
<b>Nervous System Disorders</b>				
Headache	9	0	3	0
<b>Vascular Disorders</b>				
Hypertension	16	8	8	3

Clinically relevant adverse reactions reported in  $\geq 1\%$  and  $< 5\%$  of CYRAMZA-treated patients in Study 1 were: neutropenia (4.7% CYRAMZA versus 0.9% placebo), epistaxis (4.7% CYRAMZA versus 0.9% placebo), rash (4.2% CYRAMZA versus 1.7% placebo), intestinal obstruction (2.1% CYRAMZA versus 0% placebo), and arterial

thromboembolic events (1.7% CYRAMZA versus 0% placebo) [see *Dosage and Administration (2.3) and Warnings and Precautions (5.1, 5.2)*].

Across clinical trials of CYRAMZA administered as a single agent, clinically relevant adverse reactions (including Grade  $\geq 3$ ) reported in CYRAMZA-treated patients included proteinuria, gastrointestinal perforation, and infusion-related reactions.

In Study 1, according to laboratory assessment, 8% of CYRAMZA-treated patients developed proteinuria versus 3% of placebo-treated patients. Two patients discontinued CYRAMZA due to proteinuria. The rate of gastrointestinal perforation in Study 1 was 0.8% and the rate of infusion-related reactions was 0.4% [see *Dosage and Administration (2.2, 2.3) and Warnings and Precautions (5.4, 5.5)*].

#### *CYRAMZA Administered in Combination with Paclitaxel*

Among 327 patients who received CYRAMZA (safety population) in Study 2, median age was 61 years, 31% were women, 63% were White, and 33% were Asian. Patients in Study 2 received a median of 9 doses of CYRAMZA; the median duration of exposure was 18 weeks, and 93 (28% of 327) patients received CYRAMZA for at least six months.

In Study 2, the most common adverse reactions (all grades) observed in patients treated with CYRAMZA plus paclitaxel at a rate of  $\geq 30\%$  and  $\geq 2\%$  higher than placebo plus paclitaxel were fatigue, neutropenia, diarrhea, and epistaxis. The most common serious adverse events with CYRAMZA plus paclitaxel were neutropenia (3.7%) and febrile neutropenia (2.4%); 19% of patients treated with CYRAMZA plus paclitaxel received granulocyte colony-stimulating factors. Adverse reactions resulting in discontinuation of any component of the CYRAMZA plus paclitaxel combination in 2% or more patients in Study 2 were neutropenia (4%) and thrombocytopenia (3%).

Table 3 provides the frequency and severity of adverse reactions in Study 2.

**Table 3: Adverse Reactions Occurring at Incidence Rate  $\geq 5\%$  and a  $\geq 2\%$  Difference Between Arms in Patients Receiving CYRAMZA plus Paclitaxel in Study 2**

Adverse Reactions (MedDRA) System Organ Class	CYRAMZA plus Paclitaxel (N=327)		Placebo plus Paclitaxel (N=329)	
	All Grades (Frequency %)	Grade $\geq 3$ (Frequency %)	All Grades (Frequency %)	Grade $\geq 3$ (Frequency %)
<b>Blood and Lymphatic System Disorders</b>				
Neutropenia	54	41	31	19
Thrombocytopenia	13	2	6	2
<b>Gastrointestinal Disorders</b>				
Diarrhea	32	4	23	2
Gastrointestinal hemorrhage events	10	4	6	2
Stomatitis	20	1	7	1
<b>General Disorders and Administration Site Disorders</b>				
Fatigue/Asthenia	57	12	44	6
Peripheral edema	25	2	14	1
<b>Metabolism and Nutrition Disorders</b>				
Hypoalbuminemia	11	1	5	1
<b>Renal and Urinary Disorders</b>				
Proteinuria	17	1	6	0
<b>Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders</b>				
Epistaxis	31	0	7	0
<b>Vascular Disorder</b>				
Hypertension	25	15	6	3

Clinically relevant adverse reactions reported in  $\geq 1\%$  and  $< 5\%$  of the CYRAMZA plus paclitaxel treated patients in Study 2 were sepsis (3.1% CYRAMZA plus paclitaxel versus 1.8% placebo plus paclitaxel) and gastrointestinal perforations (1.2% CYRAMZA plus paclitaxel versus 0.3% for placebo plus paclitaxel).

#### Non-Small Cell Lung Cancer

##### *CYRAMZA Administered in Combination with Docetaxel*

Study 3 was a multinational, randomized, double-blind study conducted in patients with NSCLC with disease progression on or after one platinum-based therapy for locally advanced or metastatic disease. Patients received either CYRAMZA 10 mg/kg intravenously plus docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> intravenously every 3 weeks or placebo plus docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> intravenously every 3 weeks. Due to an increased incidence of neutropenia and febrile neutropenia in patients



enrolled in East Asian sites, Study 3 was amended and 24 patients (11 CYRAMZA plus docetaxel, 13 placebo plus docetaxel) at East Asian sites received a starting dose of docetaxel at 60 mg/m<sup>2</sup> every 3 weeks.

Study 3 excluded patients with an ECOG PS of 2 or greater, bilirubin greater than the upper limit of normal (ULN), uncontrolled hypertension, major surgery within 28 days, radiographic evidence of major airway or blood vessel invasion by cancer, radiographic evidence of intra-tumor cavitation, or gross hemoptysis within the preceding 2 months, and patients receiving therapeutic anticoagulation or chronic anti-platelet therapy other than once daily aspirin. The study also excluded patients whose only prior treatment for advanced NSCLC was a tyrosine kinase (epidermal growth factor receptor [EGFR] or anaplastic lymphoma kinase [ALK]) inhibitor.

The data described below reflect exposure to CYRAMZA plus docetaxel in 627 patients in Study 3. Demographics and baseline characteristics were similar between treatment arms. Median age was 62 years; 67% of patients were men; 84% were White and 12% were Asian; 33% had ECOG PS 0; 74% had non-squamous histology and 25% had squamous histology. Patients received a median of 4.5 doses of CYRAMZA; the median duration of exposure was 3.5 months, and 195 (31% of 627) patients received CYRAMZA for at least six months.

In Study 3, the most common adverse reactions (all grades) observed in CYRAMZA plus docetaxel-treated patients at a rate of ≥30% and ≥2% higher than placebo plus docetaxel were neutropenia, fatigue/asthenia, and stomatitis/mucosal inflammation. Treatment discontinuation due to adverse reactions occurred more frequently in CYRAMZA plus docetaxel-treated patients (9%) than in placebo plus docetaxel-treated patients (5%). The most common adverse events leading to treatment discontinuation of CYRAMZA were infusion-related reaction (0.5%) and epistaxis (0.3%). For patients with non-squamous histology, the overall incidence of pulmonary hemorrhage was 7% and the incidence of ≥Grade 3 pulmonary hemorrhage was 1% for CYRAMZA plus docetaxel compared to 6% overall incidence and 1% for ≥Grade 3 pulmonary hemorrhage for placebo plus docetaxel. For patients with squamous histology, the overall incidence of pulmonary hemorrhage was 10% and the incidence of ≥Grade 3 pulmonary hemorrhage was 2% for CYRAMZA plus docetaxel compared to 12% overall incidence and 2% for ≥Grade 3 pulmonary hemorrhage for placebo plus docetaxel.

The most common serious adverse events with CYRAMZA plus docetaxel were febrile neutropenia (14%), pneumonia (6%), and neutropenia (5%). The use of granulocyte colony-stimulating factors was 42% in CYRAMZA plus docetaxel-treated patients versus 37% in patients who received placebo plus docetaxel. In patients ≥65 years, there were 18 (8%) deaths on treatment or within 30 days of discontinuation for CYRAMZA plus docetaxel and 9 (4%) deaths for placebo plus docetaxel. In patients <65 years, there were 13 (3%) deaths on treatment or within 30 days of discontinuation for CYRAMZA plus docetaxel and 26 (6%) deaths for placebo plus docetaxel.

Table 4 provides the frequency and severity of adverse reactions in Study 3.

**Table 4: Adverse Reactions Occurring at Incidence Rate ≥5% and a ≥2% Difference Between Arms in Patients Receiving CYRAMZA in Study 3**

Adverse Reactions (MedDRA) System Organ Class	CYRAMZA plus docetaxel (N=627)		Placebo plus docetaxel (N=618)	
	All Grades (Frequency %)	Grade 3-4 (Frequency %)	All Grades (Frequency %)	Grade 3-4 (Frequency %)
<b>Blood and Lymphatic System Disorders</b>				
Febrile neutropenia	16	16	10	10
Neutropenia	55	49	46	40
Thrombocytopenia	13	3	5	<1
<b>Gastrointestinal Disorders</b>				
Stomatitis/Mucosal inflammation	37	7	19	2
<b>Eye Disorders</b>				
Lacrimation increased	13	<1	5	0
<b>General Disorders and Administration Site Disorders</b>				
Fatigue/Asthenia	55	14	50	11
Peripheral edema	16	0	9	<1
<b>Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders</b>				
Epistaxis	19	<1	7	<1
<b>Vascular Disorders</b>				
Hypertension	11	6	5	2

Clinically relevant adverse drug reactions reported in ≥1% and <5% of the CYRAMZA plus docetaxel-treated patients in Study 3 were hyponatremia (4.8% CYRAMZA plus docetaxel versus 2.4% for placebo plus docetaxel) and proteinuria (3.3% CYRAMZA plus docetaxel versus 0.8% placebo plus docetaxel).

## Colorectal Cancer

### *CYRAMZA Administered in Combination with FOLFIRI*

Study 4 was a multinational, randomized, double-blind study conducted in patients with metastatic colorectal cancer with disease progression on or after therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine. Patients received either CYRAMZA 8 mg/kg intravenously plus FOLFIRI intravenously every 2 weeks or placebo plus FOLFIRI intravenously every 2 weeks.

Study 4 excluded patients with an ECOG PS of 2 or greater, uncontrolled hypertension, major surgery within 28 days, and those who experienced any of the following during first-line therapy with a bevacizumab-containing regimen: an arterial thrombotic/thromboembolic event; Grade 4 hypertension; Grade 3 proteinuria; a Grade 3-4 bleeding event; or bowel perforation.

Demographics and baseline characteristics for the treated population were similar between treatment arms (n=1057). Median age was 62 years; 57% of patients were men; 76% were White and 20% were Asian; 48% had ECOG PS 0.

The data described in this section reflect exposure to CYRAMZA plus FOLFIRI in 529 patients in Study 4. Patients received a median of 8 doses (range 1-68) of CYRAMZA; the median duration of exposure was 4.4 months, and 169 (32% of 529) patients received CYRAMZA for at least six months. The most common adverse reactions (all grades) observed in CYRAMZA plus FOLFIRI-treated patients at a rate of  $\geq 30\%$  and  $\geq 2\%$  higher than placebo plus FOLFIRI were diarrhea, neutropenia, decreased appetite, epistaxis, and stomatitis. Twenty percent of patients treated with CYRAMZA plus FOLFIRI received granulocyte colony-stimulating factors. Treatment discontinuation of any study drug due to adverse reactions occurred more frequently in CYRAMZA plus FOLFIRI-treated patients (29%) than in placebo plus FOLFIRI-treated patients (13%).

The most common adverse reactions leading to discontinuation of any component of CYRAMZA plus FOLFIRI as compared to placebo plus FOLFIRI, were neutropenia (12.5% versus 5.3%) and thrombocytopenia (4.2% versus 0.8%). The most common adverse reactions leading to treatment discontinuation of CYRAMZA were proteinuria (1.5%) and gastrointestinal perforation (1.7%).

The most common serious adverse events with CYRAMZA plus FOLFIRI were diarrhea (3.6%), intestinal obstruction (3.0%), and febrile neutropenia (2.8%).

Table 5 provides the frequency and severity of adverse reactions in Study 4.

**Table 5: Adverse Reactions Occurring at Incidence Rate  $\geq 5\%$  and a  $\geq 2\%$  Difference Between Arms in Patients Receiving CYRAMZA in Study 4**

Adverse Reactions (MedDRA) System Organ Class	CYRAMZA plus FOLFIRI N=529		Placebo plus FOLFIRI N=528	
	All Grades (Frequency %)	Grade $\geq 3$ (Frequency %)	All Grades (Frequency %)	Grade $\geq 3$ (Frequency %)
<b>Blood and Lymphatic System Disorders</b>				
Neutropenia	59	38	46	23
Thrombocytopenia	28	3	14	<1
<b>Gastrointestinal Disorders</b>				
Decreased appetite	37	2	27	2
Diarrhea	60	11	51	10
Gastrointestinal hemorrhage events	12	2	7	1
Stomatitis	31	4	21	2
<b>General Disorders and Administration Site Disorders</b>				
Peripheral edema	20	<1	9	0
<b>Metabolism and Nutrition Disorders</b>				
Hypoalbuminemia	6	1	2	0
<b>Renal and Urinary Disorders</b>				
Proteinuria <sup>a</sup>	17	3	5	<1
<b>Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders</b>				
Epistaxis	33	0	15	0
<b>Skin and Subcutaneous Tissue Disorders</b>				
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	13	1	5	<1
<b>Vascular Disorders</b>				
Hypertension	26	11	9	3

<sup>a</sup> Includes 3 patients with nephrotic syndrome in the CYRAMZA plus FOLFIRI treatment group.

Clinically relevant adverse reactions reported in  $\geq 1\%$  and  $< 5\%$  of CYRAMZA plus FOLFIRI-treated patients in Study 4 consisted of gastrointestinal perforation (1.7% CYRAMZA plus FOLFIRI versus 0.6% for placebo plus FOLFIRI).

Thyroid stimulating hormone (TSH) levels were evaluated in 224 patients (115 CYRAMZA plus FOLFIRI-treated patients and 109 placebo plus FOLFIRI-treated patients) with normal baseline TSH levels. Patients underwent periodic TSH laboratory assessments until 30 days after the last dose of study treatment. Increased TSH levels were observed in 53 (46%) patients treated with CYRAMZA plus FOLFIRI compared with 4 (4%) patients treated with placebo plus FOLFIRI.

## 6.2 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is the potential for immunogenicity. In 23 clinical trials, 86/2890 (3.0%) of CYRAMZA-treated patients tested positive for treatment-emergent anti-ramucirumab antibodies by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Neutralizing antibodies were detected in 14 of the 86 patients who tested positive for treatment-emergent anti-ramucirumab antibodies.

The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of incidence of antibodies to CYRAMZA with the incidences of antibodies to other products may be misleading.

## 7 DRUG INTERACTIONS

No pharmacokinetic interactions were observed between ramucirumab and paclitaxel, between ramucirumab and docetaxel, or between ramucirumab and irinotecan or its active metabolite, SN-38 [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

## 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

### 8.1 Pregnancy

#### Risk Summary

Based on its mechanism of action [see *Clinical Pharmacology* (12.1)], CYRAMZA can cause fetal harm. Animal models link angiogenesis, VEGF and VEGF Receptor 2 (VEGFR2) to critical aspects of female reproduction, embryofetal development, and postnatal development. There are no available data on CYRAMZA use in pregnant women to inform any drug-associated risks. No animal studies have been conducted to evaluate the effect of ramucirumab on reproduction and fetal development. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations are unknown. In the U.S. general population the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

#### Data

##### Animal Data

No animal studies have been specifically conducted to evaluate the effect of ramucirumab on reproduction and fetal development. In mice, loss of the VEGFR2 gene resulted in embryofetal death and these fetuses lacked organized blood vessels and blood islands in the yolk sac. In other models, VEGFR2 signaling was associated with development and maintenance of endometrial and placental vascular function, successful blastocyst implantation, maternal and fetoplacental vascular differentiation, and development during early pregnancy in rodents and non-human primates. Disruption of VEGF signaling has also been associated with developmental anomalies including poor development of the cranial region, forelimbs, forebrain, heart, and blood vessels.

### 8.2 Lactation

#### Risk Summary

There is no information on the presence of ramucirumab in human milk, the effects on the breast-fed infant, or the effects on milk production. Human IgG is present in human milk, but published data suggest that breast milk antibodies do not enter the neonatal and infant circulation in substantial amounts. Because of the potential risk for serious adverse reactions in nursing infants from ramucirumab, advise women that breastfeeding is not recommended during treatment with CYRAMZA.

### 8.3 Females and Males of Reproductive Potential

#### Contraception

##### Females

Based on its mechanism of action, CYRAMZA can cause fetal harm [see *Use in Specific Populations* (8.1)]. Advise females of reproductive potential to use effective contraception while receiving CYRAMZA and for at least 3 months after the last dose of CYRAMZA.

#### Infertility

##### Females

Advise females of reproductive potential that based on animal data CYRAMZA may impair fertility [see *Nonclinical Toxicology* (13.1)].

### 8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of CYRAMZA in pediatric patients have not been established. In animal studies, effects on epiphyseal growth plates were identified. In cynomolgus monkeys, anatomical pathology revealed adverse effects on the epiphyseal growth plate (thickening and osteochondropathy) at all doses tested (5-50 mg/kg). Ramucirumab exposure at the lowest weekly dose tested in the cynomolgus monkey was 0.2 times the exposure in humans at the recommended dose of ramucirumab as a single agent.

### 8.5 Geriatric Use

Of the 563 CYRAMZA-treated patients in two randomized gastric cancer clinical studies, 36% were 65 and over, while 7% were 75 and over. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these subjects and younger subjects. [see *Clinical Studies* (14.1)]

Of the 1253 patients in Study 3, 455 (36%) were 65 and over and 84 (7%) were 75 and over. Of the 627 patients who received CYRAMZA plus docetaxel in Study 3, 237 (38%) were 65 and over, while 45 (7%) were 75 and over [see *Clinical Studies* (14.2)]. In an exploratory subgroup analysis of Study 3, the hazard ratio for overall survival in patients less than 65 years old was 0.74 (95% CI: 0.62, 0.87) and in patients 65 years or older was 1.10 (95% CI: 0.89, 1.36). [see *Clinical Studies* (14.2)]

Of the 529 patients who received CYRAMZA plus FOLFIRI in Study 4, 209 (40%) were 65 and over, while 51 (10%) were 75 and over. Overall, no differences in safety or effectiveness were observed between these subjects and younger subjects. [see *Clinical Studies* (14.3)]

## 8.6 Renal Impairment

No dose adjustment is recommended for patients with renal impairment based on population pharmacokinetic analysis [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

## 8.7 Hepatic Impairment

No dose adjustment is recommended for patients with mild (total bilirubin within upper limit of normal [ULN] and aspartate aminotransferase [AST] >ULN, or total bilirubin >1.0-1.5 times ULN and any AST) or moderate (total bilirubin >1.5-3.0 times ULN and any AST) hepatic impairment based on population pharmacokinetic analysis. Clinical deterioration was reported in patients with Child-Pugh B or C cirrhosis who received single-agent CYRAMZA [see *Warnings and Precautions* (5.7) and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

## 10 OVERDOSAGE

There are no data on overdose in humans. CYRAMZA was administered at doses up to 10 mg/kg every two weeks without reaching a maximum tolerated dose.

## 11 DESCRIPTION

CYRAMZA (ramucirumab) is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody that specifically binds to vascular endothelial growth factor receptor 2. CYRAMZA has an approximate molecular weight of 147 kDa. CYRAMZA is produced in genetically engineered mammalian NS0 cells.

CYRAMZA is a sterile, preservative-free, clear to slightly opalescent and colorless to slightly yellow solution for intravenous infusion following dilution and preparation. CYRAMZA is supplied at a concentration of 10 mg/mL in either 100 mg (10 mL) or 500 mg (50 mL) single-dose vials. CYRAMZA is formulated in glycine (9.98 mg/mL), histidine (0.65 mg/mL), histidine monohydrochloride (1.22 mg/mL), polysorbate 80 (0.1 mg/mL), sodium chloride (4.383 mg/mL), and Water for Injection, USP, pH 6.0.

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1 Mechanism of Action

Ramucirumab is a vascular endothelial growth factor receptor 2 antagonist that specifically binds VEGF Receptor 2 and blocks binding of VEGFR ligands, VEGF-A, VEGF-C, and VEGF-D. As a result, ramucirumab inhibits ligand-stimulated activation of VEGF Receptor 2, thereby inhibiting ligand-induced proliferation, and migration of human endothelial cells. Ramucirumab inhibited angiogenesis in an in vivo animal model.

### 12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetic (PK) characteristics of ramucirumab are similar for patients with gastric cancer, NSCLC, and mCRC based on a population PK analysis. The mean (% coefficient of variation [CV%]) clearance for ramucirumab was 0.015 L/hour (30%) and the mean terminal half-life was 14 days (20%).

#### Specific Populations

Age, sex, and race had no clinically meaningful effect on the PK of ramucirumab based on a population PK analysis.

**Renal Impairment:** Based on a population PK analysis, no clinically meaningful differences in the average concentration of ramucirumab at steady state ( $C_{ss}$ ) were observed in patients with mild (calculated creatinine clearance [CL<sub>Cr</sub>] 60-89 mL/min, n=687), moderate (CL<sub>Cr</sub> 30-59 mL/min, n=244) or severe (CL<sub>Cr</sub> 15-29 mL/min, n=6) renal impairment compared to patients with normal renal function (CL<sub>Cr</sub> ≥90 mL/min, n=697).

**Hepatic Impairment:** Based on a population PK analysis, no clinically meaningful differences in the average  $C_{ss}$  of ramucirumab were observed in patients with mild (total bilirubin within upper limit of normal [ULN] and AST>ULN, or total bilirubin >1.0-1.5 times ULN and any AST, n=525), or moderate (total bilirubin >1.5-3.0 times ULN n=23) hepatic impairment compared to patients with normal hepatic function (total bilirubin and AST ≤ULN, n=1055). No PK data are available from patients with severe hepatic dysfunction (total bilirubin >3.0 times ULN and any AST).

### Drug Interaction Studies

No clinically meaningful changes in the exposure of either ramucirumab or its concomitant drugs in the approved combinations, including paclitaxel, docetaxel, and irinotecan (or its active metabolite, SN-38), were observed in patients with solid tumors.

## **13 NONCLINICAL TOXICOLOGY**

### **13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility**

No animal studies have been performed to test ramucirumab for potential carcinogenicity or genotoxicity.

Inhibition of VEGFR2 signaling in animal models was shown to result in changes to hormone levels critical for pregnancy, and, in monkeys, an increased duration of the follicular cycle. In a 39 week animal study, female monkeys treated with ramucirumab showed dose dependent increases in follicular mineralization of the ovary.

### **13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology**

Adverse effects in the kidney (glomerulonephritis) occurred in monkeys at doses of 16-50 mg/kg (0.7-5.5 times the exposure in humans at the recommended dose of ramucirumab as a single agent).

A single dose of ramucirumab resulting in an exposure approximately 10 times the exposure in humans at the recommended dose of ramucirumab as a single agent did not significantly impair wound healing in monkeys using a full-thickness incisional model.

## **14 CLINICAL STUDIES**

### **14.1 Gastric Cancer**

Study 1 was a multinational, randomized, double-blind, multicenter study of CYRAMZA plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC that randomized (2:1) 355 patients with locally advanced or metastatic gastric cancer (including adenocarcinoma of the gastro-esophageal junction [GEJ]) who previously received platinum- or fluoropyrimidine-containing chemotherapy. The major efficacy outcome measure was overall survival and the supportive efficacy outcome measure was progression-free survival. Patients were required to have experienced disease progression either within 4 months after the last dose of first-line therapy for locally advanced or metastatic disease or within 6 months after the last dose of adjuvant therapy. Patients were also required to have ECOG PS of 0 or 1. Patients received either an intravenous infusion of CYRAMZA 8 mg/kg (n=238) or placebo solution (n=117) every 2 weeks. Randomization was stratified by weight loss over the prior 3 months ( $\geq 10\%$  versus  $< 10\%$ ), geographic region, and location of the primary tumor (gastric versus GEJ).

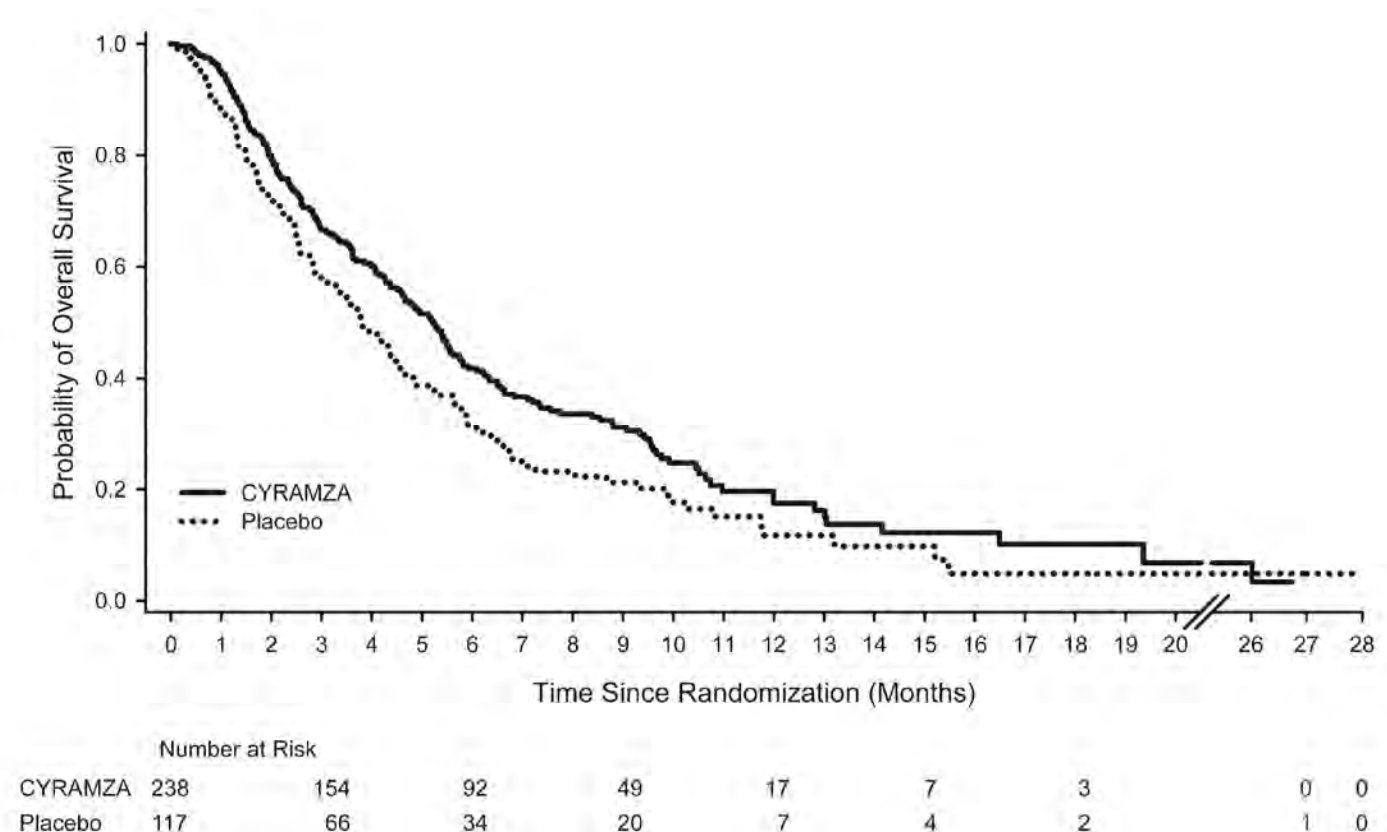
Demographic and baseline characteristics were similar between treatment arms. Median age was 60 years; 70% of patients were men; 77% were White, 16% Asian; the ECOG PS was 0 for 28% of patients and 1 for 72% of patients; 91% of patients had measurable disease; 75% of patients had gastric cancer; and 25% had adenocarcinoma of the GEJ. The majority of patients (85%) experienced disease progression during or following first-line therapy for metastatic disease. Prior chemotherapy for gastric cancer consisted of platinum/fluoropyrimidine combination therapy (81%), fluoropyrimidine-containing regimens without platinum (15%), and platinum-containing regimens without fluoropyrimidine (4%). In Study 1, patients received a median of 4 doses (range 1-34) of CYRAMZA or a median of 3 doses (range 1-30) of placebo.

Overall survival and progression-free survival were statistically significantly improved in patients randomized to receive CYRAMZA as compared to patients randomized to receive placebo. Efficacy results are shown in Table 6 and Figure 1.

**Table 6: Randomized Trial of CYRAMZA plus BSC versus Placebo plus BSC in Gastric Cancer**

	CYRAMZA N=238	Placebo N=117
Overall Survival		
Number of deaths (%)	179 (75%)	99 (85%)
Median – months (95% CI)	5.2 (4.4, 5.7)	3.8 (2.8, 4.7)
Hazard Ratio (95% CI)	0.78 (0.60, 0.998)	
Stratified Log-rank p-value	0.047	
Progression-free Survival		
Number of events (%)	199 (84%)	108 (92%)
Median – months (95% CI)	2.1 (1.5, 2.7)	1.3 (1.3, 1.4)
Hazard Ratio (95% CI)	0.48 (0.38, 0.62)	
Stratified Log-rank p-value	<0.001	

Abbreviations: CI = confidence interval

**Figure 1: Kaplan-Meier Curves of Overall Survival - CYRAMZA plus BSC versus Placebo plus BSC in Gastric Cancer**

Study 2 was a multinational, randomized, double-blind study of CYRAMZA plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel that randomized (1:1) 665 patients with locally advanced or metastatic gastric cancer (including adenocarcinoma of the gastro-esophageal junction) who previously received platinum- and fluoropyrimidine-containing chemotherapy. Patients were required to have experienced disease progression during, or within 4 months after the last dose of first-line therapy. Patients were also required to have ECOG PS of 0 or 1. Randomization was stratified by geographic region, time to progression from the start of first-line therapy (<6 months versus ≥6 months) and disease measurability.

Patients were randomized to receive either CYRAMZA 8 mg/kg (n=330) or placebo (n=335) as an intravenous infusion every 2 weeks (on days 1 and 15) of each 28-day cycle. Patients in both arms received paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> by intravenous infusion on days 1, 8, and 15 of each 28-day cycle. Prior to administration of each dose of paclitaxel, patients were required to have adequate hematopoietic and hepatic function. The paclitaxel dose was permanently reduced in increments of 10 mg/m<sup>2</sup> for a maximum of two dose reductions for Grade 4 hematologic toxicity or Grade 3 paclitaxel-

related non-hematologic toxicity. The major efficacy outcome measure was overall survival and the supportive efficacy outcome measures were progression-free survival and objective response rate.

Demographics and baseline characteristics were similar between treatment arms including the following: Median age was 61 years; 71% of patients were men; 61% were White, 35% Asian; the ECOG PS was 0 for 39% of patients, 1 for 61% of patients; 78% of patients had measurable disease; 79% of patients had gastric cancer; and 21% had adenocarcinoma of the GEJ. Two-thirds of the patients experienced disease progression while on first-line therapy (67%) and 25% of patients received an anthracycline in combination with platinum/fluoropyrimidine combination therapy.

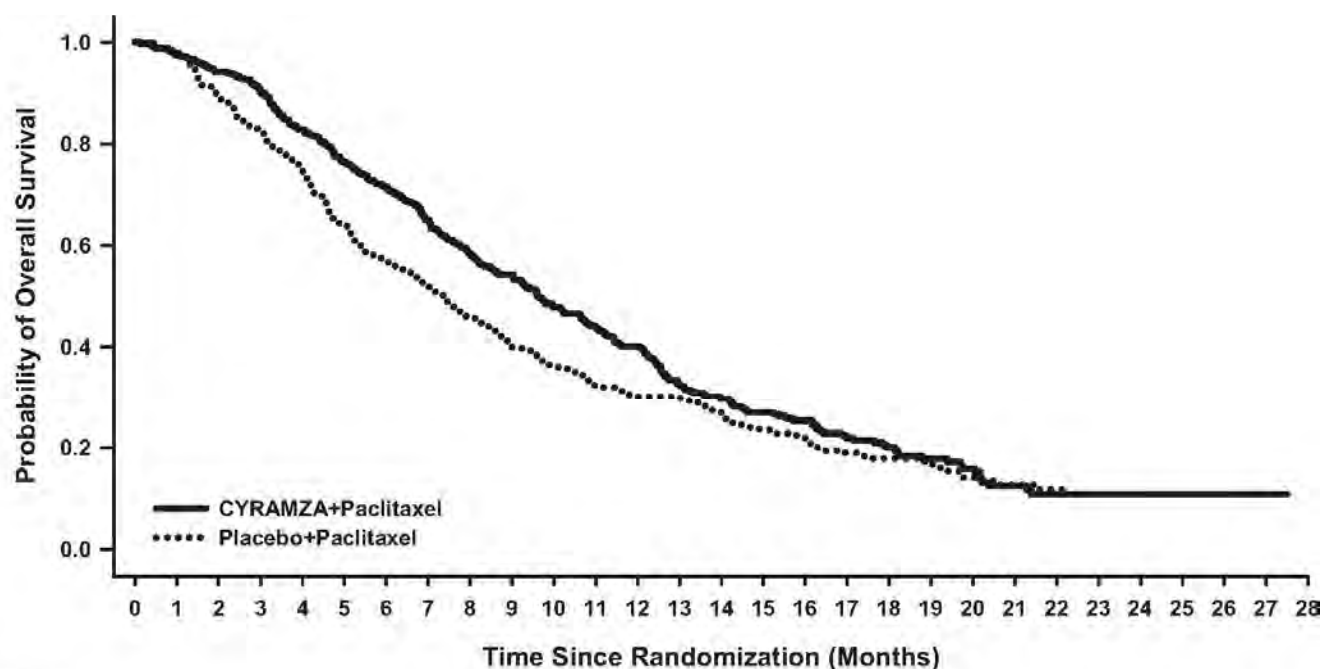
Overall survival, progression-free survival, and objective response rate were statistically significantly improved in patients randomized to receive CYRAMZA plus paclitaxel compared to patients randomized to receive placebo plus paclitaxel. Efficacy results are shown in Table 7 and Figure 2.

**Table 7: Randomized Trial of CYRAMZA plus Paclitaxel versus Placebo plus Paclitaxel in Gastric Cancer**

	CYRAMZA + paclitaxel N=330	Placebo + paclitaxel N=335
Overall Survival		
Number of deaths (%)	256 (78%)	260 (78%)
Median – months (95% CI)	9.6 (8.5, 10.8)	7.4 (6.3, 8.4)
Hazard Ratio (95% CI)	0.81 (0.68, 0.96)	
Stratified Log-rank p-value	0.017	
Progression-free Survival		
Number of events (%)	279 (85%)	296 (88%)
Median – months (95% CI)	4.4 (4.2, 5.3)	2.9 (2.8, 3.0)
Hazard Ratio (95% CI)	0.64 (0.54, 0.75)	
Stratified Log-rank p-value	<0.001	
Objective Response Rate (CR + PR)		
Rate – percent (95% CI)	28 (23, 33)	16 (13, 20)
Stratified CMH p-value	<0.001	

Abbreviations: CI = confidence interval, CR = complete response, PR = partial response, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

**Figure 2: Kaplan-Meier Curves of Overall Survival - CYRAMZA plus Paclitaxel versus Placebo plus Paclitaxel in Gastric Cancer**



**Number at Risk**

CYRAMZA+Paclitaxel	330	308	267	228	185	148	116	78	60	41	24	13	6	1	0
Placebo+Paclitaxel	335	294	241	180	143	109	81	64	47	30	22	13	5	2	0



## 14.2 Non-Small Cell Lung Cancer

Study 3 was a multinational, randomized, double-blind, study of CYRAMZA plus docetaxel versus placebo plus docetaxel, that randomized (1:1) 1253 patients with NSCLC with disease progression on or after one platinum-based therapy for locally advanced or metastatic disease. The major efficacy outcome measure was overall survival and the supportive efficacy outcome measures were progression-free survival and objective response rate. Patients were also required to have ECOG PS 0 or 1. Patients were randomized to receive either CYRAMZA at 10 mg/kg or placebo by intravenous infusion, in combination with docetaxel at 75 mg/m<sup>2</sup> every 21 days. Sites in East Asia administered a reduced dose of docetaxel at 60 mg/m<sup>2</sup> every 21 days. Patients who discontinued combination therapy because of an adverse event attributed to either CYRAMZA/placebo or docetaxel were permitted to continue monotherapy with the other treatment component until disease progression or intolerable toxicity. Randomization was stratified by geographic region, gender, prior maintenance therapy, and ECOG PS.

Demographics and baseline characteristics were similar between treatment arms. Median age was 62 years; 67% of patients were men; 82% were White and 13% were Asian; 32% had ECOG PS 0; 73% had nonsquamous histology and 26% had squamous histology. In addition to platinum chemotherapy (99%), the most common prior therapies were pemetrexed (38%), gemcitabine (25%), taxane (24%), and bevacizumab (14%). Twenty-two percent of patients received prior maintenance therapy. Tumor EGFR status was unknown for the majority of patients (65%). Where tumor EGFR status was known (n=445), 7.5% were positive for EGFR mutation (n=33). No data were collected regarding tumor ALK rearrangement status.

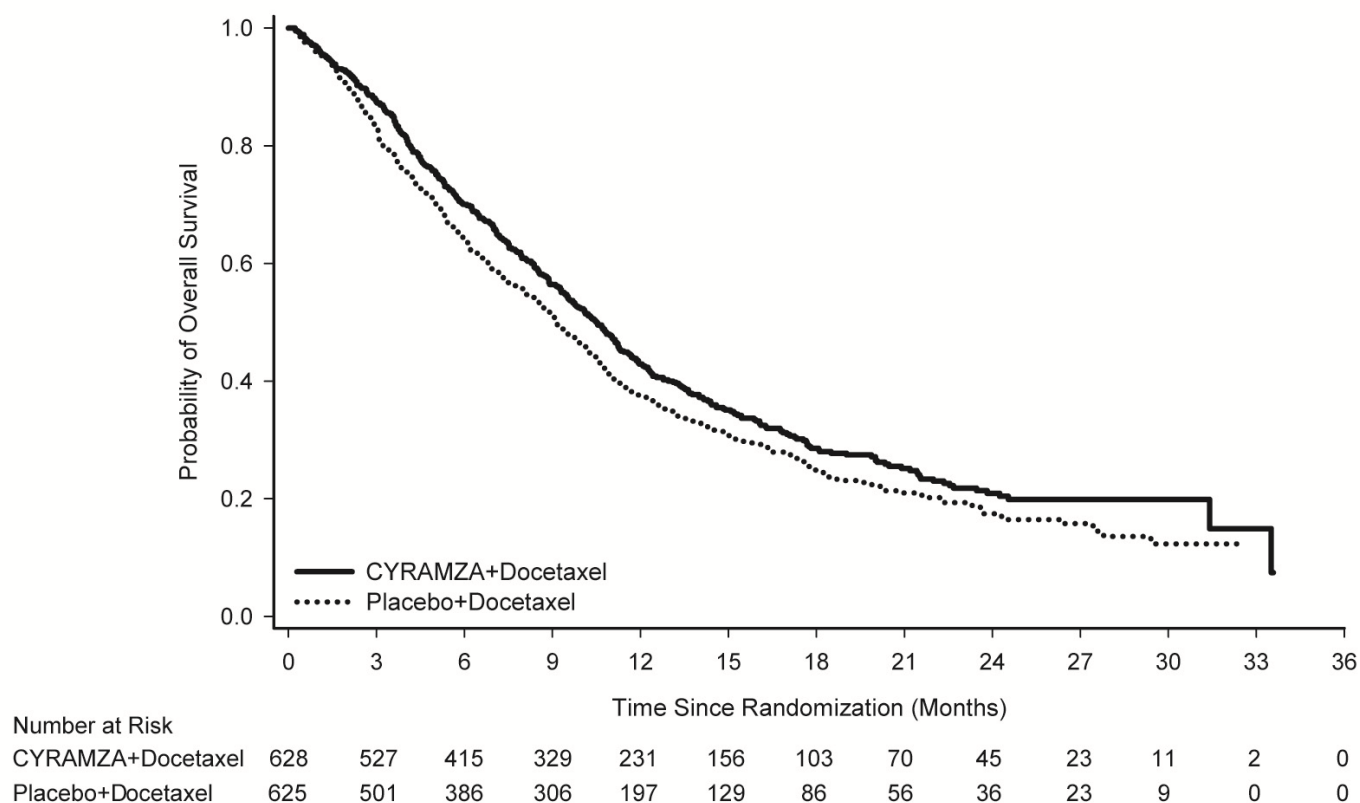
Overall survival and progression-free survival were statistically significantly improved in patients randomized to receive CYRAMZA plus docetaxel compared to patients randomized to receive placebo plus docetaxel. Objective response rate (complete response + partial response) was 23% (95% CI: 20, 26) for CYRAMZA plus docetaxel and 14% (95% CI: 11, 17) for placebo plus docetaxel, p-value of <0.001. Efficacy results are shown in Table 8 and Figure 3.

**Table 8: Randomized Trial of CYRAMZA plus Docetaxel versus Placebo plus Docetaxel in NSCLC**

	CYRAMZA + docetaxel N=628	Placebo + docetaxel N=625
Overall Survival		
Number of deaths (%)	428 (68%)	456 (73%)
Median – months (95% CI)	10.5 (9.5, 11.2)	9.1 (8.4, 10.0)
Hazard Ratio (95% CI)	0.86 (0.75, 0.98)	
Stratified Log-rank p-value	0.024	
Progression-free Survival		
Number of events (%)	558 (89%)	583 (93%)
Median – months (95% CI)	4.5 (4.2, 5.4)	3.0 (2.8, 3.9)
Hazard Ratio (95% CI)	0.76 (0.68, 0.86)	
Stratified Log-rank p-value	<0.001	

Abbreviations: CI = confidence interval

**Figure 3: Kaplan-Meier Curves of Overall Survival - CYRAMZA plus Docetaxel versus Placebo plus Docetaxel in NSCLC**



### 14.3 Colorectal Cancer

Study 4 was a multinational, randomized, double-blind, study of CYRAMZA plus FOLFIRI versus placebo plus FOLFIRI, in patients with mCRC, who had disease progression on or after prior therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine. Patients were required to have ECOG PS 0 or 1 and to have disease progression within 6 months of the last dose of first-line therapy. A total of 1072 patients were randomized (1:1) to receive either CYRAMZA (n=536) at 8 mg/kg as an intravenous infusion or placebo (n=536), in combination with FOLFIRI: irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup> administered intravenously over 90 minutes and folinic acid 400 mg/m<sup>2</sup> administered intravenously simultaneously over 120 minutes; followed by 5-fluorouracil 400 mg/m<sup>2</sup> intravenous bolus over 2 to 4 minutes; followed by 5-fluorouracil 2400 mg/m<sup>2</sup> administered intravenously by continuous infusion over 46 to 48 hours. Treatment cycles on both arms were repeated every 2 weeks. Patients who discontinued one or more components of treatment because of an adverse event were permitted to continue therapy with the other treatment component(s) until disease progression or unacceptable toxicity. The major efficacy outcome measure was overall survival and the supportive efficacy outcome measure was progression-free survival. Randomization was stratified by geographic region, tumor KRAS status, and time to disease progression after beginning first-line treatment (<6 months versus ≥6 months).

Demographic and baseline characteristics were similar between treatment arms. Median age was 62 years; 57% of patients were men; 76% were White and 20% Asian; 49% had ECOG PS 0; 49% of patients had KRAS mutant tumors; and 24% of patients had <6 months from time to disease progression after beginning first-line treatment.

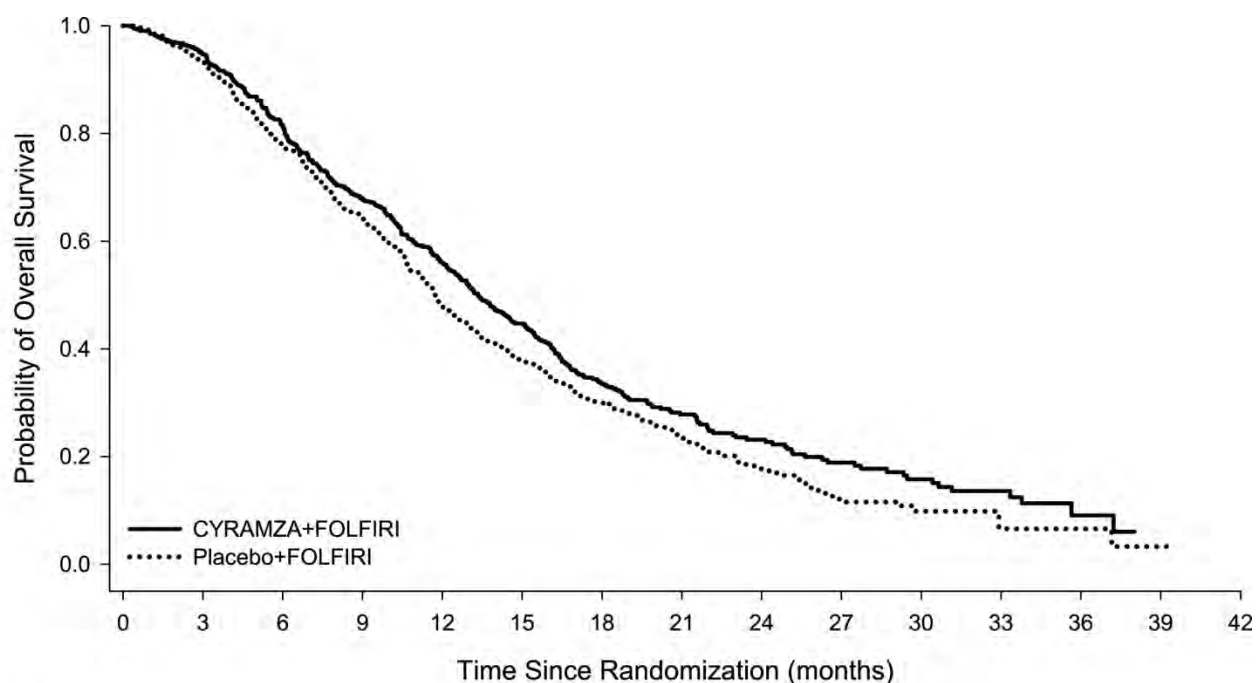
Overall survival and progression-free survival were statistically significantly improved in patients randomized to receive CYRAMZA plus FOLFIRI compared to patients randomized to receive placebo plus FOLFIRI. The treatment effect was consistent across the pre-specified stratification factors. Efficacy results are shown in Table 9 and Figure 4.

Table 9: Randomized Trial of CYRAMZA plus FOLFIRI versus Placebo plus FOLFIRI in mCRC

	CYRAMZA + FOLFIRI N=536	Placebo + FOLFIRI N=536
Overall Survival		
Number of deaths (%)	372 (69%)	397 (74%)
Median – months (95% CI)	13.3 (12.4, 14.5)	11.7 (10.8, 12.7)
Hazard Ratio (95% CI)	0.85 (0.73, 0.98)	
Stratified Log-rank p-value	0.023	
Progression-free Survival		
Number of events (%)	476 (89%)	494 (92%)
Median – months (95% CI)	5.7 (5.5, 6.2)	4.5 (4.2, 5.4)
Hazard Ratio (95% CI)	0.79 (0.70, 0.90)	
Stratified Log-rank p-value	<0.001	

Abbreviations: CI = confidence interval.

Figure 4: Kaplan-Meier Curve of Overall Survival - CYRAMZA plus FOLFIRI versus Placebo plus FOLFIRI in mCRC



Number at Risk

CYRAMZA+FOLFIRI	536	497	421	345	269	195	114	78	53	34	22	12	4	0	0
Placebo+FOLFIRI	536	486	400	329	228	166	108	66	44	22	10	2	2	1	0

## 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

### 16.1 How Supplied

CYRAMZA is supplied in single-dose vials as a sterile, preservative-free solution.

- NDC 0002-7669-01  
100 mg/10 mL (10 mg/mL), individually packaged in a carton
- NDC 0002-7678-01  
500 mg/50 mL (10 mg/mL), individually packaged in a carton

### 16.2 Storage and Handling

Store vials in a refrigerator at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) until time of use. Keep the vial in the outer carton in order to protect from light. **DO NOT FREEZE OR SHAKE** the vial.

**17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**

- **Hemorrhage:**  
Advise patients that CYRAMZA can cause severe bleeding. Advise patients to contact their health care provider for bleeding or symptoms of bleeding including lightheadedness [see *Warnings and Precautions* (5.1)].
- **Arterial thromboembolic events:**  
Advise patients of an increased risk of an arterial thromboembolic event [see *Warnings and Precautions* (5.2)].
- **Hypertension:**  
Advise patients to undergo routine blood pressure monitoring and to contact their health care provider if blood pressure is elevated or if symptoms from hypertension occur including severe headache, lightheadedness, or neurologic symptoms [see *Warnings and Precautions* (5.3)].
- **Gastrointestinal perforations:**  
Advise patients to notify their health care provider for severe diarrhea, vomiting, or severe abdominal pain [see *Warnings and Precautions* (5.5)].
- **Impaired wound healing:**  
Advise patients that CYRAMZA has the potential to impair wound healing. Instruct patients not to undergo surgery without first discussing this potential risk with their health care provider [see *Warnings and Precautions* (5.6)].
- **Pregnancy and fetal harm:**  
Advise females of reproductive potential of the potential risk for maintaining pregnancy, risk to the fetus, and risk to newborn and infant development and to use effective contraception during CYRAMZA therapy and for at least 3 months following the last dose of CYRAMZA [see *Warnings and Precautions* (5.11) and *Use in Specific Populations* (8.1, 8.3)].
- **Lactation:**  
Advise patients not to breastfeed during CYRAMZA treatment [see *Use in Specific Populations* (8.2)].
- **Infertility:**  
Advise females of reproductive potential regarding potential infertility effects of CYRAMZA [see *Use in Specific Populations* (8.3)].

Revised: April 2015

**Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN 46285, USA**

**US License No. 1891**

Copyright © 2014, 2015, Eli Lilly and Company. All rights reserved.

CYR-0003-USPI-20150424

**ANNEX I**

**SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS**

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

## **1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Cyamza 10 mg/ml concentrate for solution for infusion

## **2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION**

One ml of concentrate for solution for infusion contains 10 mg ramucirumab.

Each 10 ml vial contains 100 mg of ramucirumab.

Each 50 ml vial contains 500 mg of ramucirumab.

Ramucirumab is a human IgG1 monoclonal antibody produced in murine (NS0) cells by recombinant DNA technology.

### Excipient with known effect:

Each 10 ml vial contains approximately 17 mg sodium.

Each 50 ml vial contains approximately 85 mg sodium.

For the full list of excipients, see section 6.1.

## **3. PHARMACEUTICAL FORM**

Concentrate for solution for infusion (sterile concentrate).

The concentrate is a clear to slightly opalescent and colourless to slightly yellow solution, pH 6.0.

## **4. CLINICAL PARTICULARS**

### **4.1 Therapeutic indications**

Cyamza in combination with paclitaxel is indicated for the treatment of adult patients with advanced gastric cancer or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma with disease progression after prior platinum and fluoropyrimidine chemotherapy (see section 5.1).

Cyamza monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with advanced gastric cancer or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma with disease progression after prior platinum or fluoropyrimidine chemotherapy, for whom treatment in combination with paclitaxel is not appropriate (see section 5.1).

Cyamza, 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.

Cyamza in combination with docetaxel is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer with disease progression after platinum-based chemotherapy.

## 4.2 Posology and method of administration

Ramucirumab therapy must be initiated and supervised by physicians experienced in oncology.

### Posology

#### Gastric cancer and gastro-oesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma

##### *Cyramza in combination with paclitaxel*

The recommended dose of ramucirumab is 8 mg/kg on days 1 and 15 of a 28 day cycle, prior to paclitaxel infusion. The recommended dose of paclitaxel is 80 mg/m<sup>2</sup> administered by intravenous infusion over approximately 60 minutes on days 1, 8 and 15 of a 28 day cycle. Prior to each paclitaxel infusion, patients should have a complete blood count and blood chemistry performed to evaluate hepatic function. Criteria to be met prior to each paclitaxel infusion are provided in Table 1.

**Table 1: Criteria to be met prior to each paclitaxel administration**

	Criteria
Neutrophils	<b>Day 1:</b> $\geq 1.5 \times 10^9/L$ <b>Days 8 and 15:</b> $\geq 1.0 \times 10^9/L$
Platelets	<b>Day 1:</b> $\geq 100 \times 10^9/L$ <b>Days 8 and 15:</b> $\geq 75 \times 10^9/L$
Bilirubin	$\leq 1.5 \times$ upper limit of normal value (ULN)
Aspartate aminotransferase (AST) /Alanine aminotransferase (ALT)	<b>No liver metastases:</b> ALT/AST $\leq 3 \times$ ULN <b>Liver metastases:</b> ALT/AST $\leq 5 \times$ ULN

##### *Cyramza as a single agent*

The recommended dose of ramucirumab as a single agent is 8 mg/kg every 2 weeks.

#### Colorectal cancer

The recommended dose of ramucirumab is 8 mg/kg every 2 weeks administered by intravenous infusion, prior to FOLFIRI administration. Prior to chemotherapy, patients should have a complete blood count. Criteria to be met prior to FOLFIRI are provided in Table 2.

**Table 2: Criteria to be met prior to FOLFIRI administration**

	Criteria
Neutrophils	$\geq 1.5 \times 10^9/L$
Platelets	$\geq 100 \times 10^9/L$
Chemotherapy-related gastro-intestinal toxicity	$\leq$ Grade 1 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI CTCAE])

#### Non-small cell lung cancer (NSCLC)

The recommended dose of ramucirumab is 10 mg/kg on day 1 of a 21 day cycle, prior to docetaxel infusion. The recommended dose of docetaxel is 75 mg/m<sup>2</sup> administered by intravenous infusion over approximately 60 minutes on day 1 of a 21 day cycle. For East Asian patients, a reduced docetaxel

starting dose of 60 mg/m<sup>2</sup> on day 1 of a 21 day cycle should be considered. See docetaxel prescribing information for specific dosing advice.

### Duration of treatment

It is recommended that treatment be continued until disease progression or until unacceptable toxicity has occurred.

### Premedication

Premedication is recommended with a histamine H1 antagonist (for example diphenhydramine) prior to infusion of ramucirumab. If a patient experiences a Grade 1 or 2 infusion-related reaction premedication must be given for all subsequent infusions. If a patient experiences a second Grade 1 or 2 infusion-related reaction (IRR) administer dexamethasone (or equivalent); then, for subsequent infusions, premedicate with the following or equivalent medicinal products: an intravenous histamine H1 antagonist (for example diphenhydramine hydrochloride), paracetamol and dexamethasone.

See prescribing information for paclitaxel, for components of FOLFIRI and for docetaxel, as applicable, for premedication requirements and additional information.

### Posology adjustments for ramucirumab

#### *Infusion-related reactions*

The infusion rate of ramucirumab should be reduced by 50% for the duration of the infusion and all subsequent infusions if the patient experiences a grade 1 or 2 IRR. Ramucirumab should be immediately and permanently discontinued in the event of a grade 3 or 4 IRR (see section 4.4).

#### *Hypertension*

The blood pressure of patients should be monitored prior to each ramucirumab administration and treated as clinically indicated. Ramucirumab therapy should be temporarily discontinued in the event of severe hypertension, until controlled with medical management. If there is medically significant hypertension that cannot be controlled safely with antihypertensive therapy, ramucirumab therapy should be permanently discontinued (see section 4.4).

#### *Proteinuria*

Patients should be monitored for the development or worsening of proteinuria during ramucirumab therapy. If the urine protein is  $\geq 2+$  on a dipstick, a 24 hour urine collection should be performed. Ramucirumab therapy should be temporarily discontinued if the urine protein level is  $\geq 2$  g/24 hours. Once the urine protein level returns to  $< 2$  g/24 hours, treatment should be resumed at a reduced dose level (see Table 3). A second dose reduction (see Table 3) is recommended if a urine protein level  $\geq 2$  g/24 hours reoccurs.

Ramucirumab therapy should be permanently discontinued if the urine protein level is  $> 3$  g/24 hours or in the event of nephrotic syndrome.

**Table 3: Ramucirumab dose reductions for proteinuria**

Initial ramucirumab dose:	First dose reduction to:	Second dose reduction to:
8 mg/kg	6 mg/kg	5 mg/kg
10 mg/kg	8 mg/kg	6 mg/kg



#### *Elective surgery or impaired wound healing*

Ramucirumab therapy should be temporarily discontinued for at least 4 weeks prior to elective surgery. Ramucirumab therapy should be temporarily discontinued if there are wound healing complications, until the wound is fully healed (see section 4.4).

#### *Ramucirumab therapy should be permanently discontinued in the event of:*

Severe arterial thromboembolic events (see section 4.4).

Gastrointestinal perforations (see section 4.4).

Severe bleeding: NCI CTCAE Grade 3 or 4 bleeding (see section 4.4).

Spontaneous development of fistula (see section 4.4).

#### *Paclitaxel dose adjustments*

Paclitaxel dose reductions may be applied based upon the grade of toxicity experienced by the patient. For NCI CTCAE Grade 4 haematological toxicity or Grade 3 paclitaxel-related non-haematological toxicity, it is recommended to reduce the paclitaxel dose by 10 mg/m<sup>2</sup> for all following cycles. A second reduction of 10 mg/m<sup>2</sup> is recommended if these toxicities persist or reoccur.

#### *FOLFIRI dose adjustments*

Dose reductions for individual components of FOLFIRI may be made for specific toxicities. Dose modifications of each component of FOLFIRI should be made independently and are provided in Table 4. Table 5 provides details of dose delays or dose reductions of components of FOLFIRI at the next cycle based on maximum grade of specific adverse events.

**Table 4: FOLFIRI dose reductions**

<b>FOLFIRI component<sup>a</sup></b>	<b>Dose level</b>			
	<b>Initial dose</b>	<b>-1</b>	<b>-2</b>	<b>-3</b>
Irinotecan	180 mg/m <sup>2</sup>	150 mg/m <sup>2</sup>	120 mg/m <sup>2</sup>	100 mg/m <sup>2</sup>
5-FU bolus	400 mg/m <sup>2</sup>	200 mg/m <sup>2</sup>	0 mg/m <sup>2</sup>	0 mg/m <sup>2</sup>
5-FU infusion	2,400 mg/m <sup>2</sup> over 46-48 hours	2,000 mg/m <sup>2</sup> over 46-48 hours	1,600 mg/m <sup>2</sup> over 46-48 hours	1,200 mg/m <sup>2</sup> over 46-48 hours

<sup>a</sup> 5-FU = 5-fluorouracil.

**Table 5: Dose modification of FOLFIRI components due to specific AEs**

AE	NCI CTCAE grade	Dose modification at day 1 of cycle subsequent to AE	
Diarrhoea	2	If diarrhoea has recovered to Grade $\leq 1$ , reduce by 1 dose level for 5-FU. For recurrent Grade 2 diarrhoea, reduce by 1 dose level for 5-FU <b>and</b> irinotecan.	
	3	If diarrhoea has recovered to Grade $\leq 1$ , reduce by 1 dose level for 5-FU <b>and</b> irinotecan.	
	4	If diarrhoea has recovered to Grade $\leq 1$ , reduce by 2 dose levels for 5-FU <b>and</b> irinotecan. If Grade 4 diarrhoea does not resolve to Grade $\leq 1$ , withhold 5-FU <b>and</b> irinotecan for a maximum of 28* days until resolution to Grade $\leq 1$ .	
Neutropenia or Thrombocytopenia		<u>Haematological criteria in Table 2 are met</u>	<u>Haematological criteria in Table 2 are <b>not</b> met</u>
	2	No dose modification.	Reduce by 1 dose level for 5-FU <b>and</b> irinotecan.
	3	Reduce by 1 dose level for 5-FU <b>and</b> irinotecan.	Delay 5-FU <b>and</b> irinotecan for a maximum of 28* days until resolution to Grade $\leq 1$ , then dose reduce by 1 level for 5-FU <b>and</b> irinotecan.
	4	Reduce by 2 dose levels for 5-FU <b>and</b> irinotecan.	Delay 5-FU <b>and</b> irinotecan for a maximum of 28* days until resolution to Grade $\leq 1$ , then dose reduce by 2 levels for 5-FU <b>and</b> irinotecan.
Stomatitis/Mucositis	2	If stomatitis/mucositis has recovered to Grade $\leq 1$ , reduce by 1 dose level for 5-FU. For recurrent Grade 2 stomatitis, reduce by 2 dose levels for 5-FU.	
	3	If stomatitis/mucositis has recovered to Grade $\leq 1$ , reduce by 1 dose level for 5-FU. If Grade 3 mucositis/stomatitis does not resolve to Grade $\leq 1$ , delay 5-FU for a maximum of 28* days until resolution to Grade $\leq 1$ , then dose reduce by 2 levels for 5-FU.	
	4	Withhold 5-FU for a maximum of 28* days until resolution to Grade $\leq 1$ , then dose reduce by 2 dose levels for 5-FU.	
Febrile neutropenia		<u>Haematological criteria in Table 2 are met and fever resolved</u>	<u>Haematological criteria in Table 2 are <b>not</b> met and fever resolved</u>
		Reduce by 2 dose levels for 5-FU <b>and</b> irinotecan.	Delay 5-FU <b>and</b> irinotecan for a maximum of 28* days until resolution to Grade $\leq 1$ , then dose reduce by 2 levels for 5-FU <b>and</b> irinotecan. Consider use of colony-stimulating factor prior to next cycle.

\*The 28 day time period begins on day 1 of the cycle subsequent to the AE.

#### Docetaxel dose adjustments

Docetaxel dose reductions may be applied based upon the grade of toxicity experienced by the patient. Patients who experience either febrile neutropenia, neutrophils  $<500$  cells/mm<sup>3</sup> for more than 1 week, severe or cumulative cutaneous reactions, or other Grade 3 or 4 non-haematological toxicities during docetaxel treatment should have treatment withheld until resolution of the toxicity. It is recommended to reduce the docetaxel dose by 10 mg/m<sup>2</sup> for all following cycles. A second reduction of 15 mg/m<sup>2</sup> is recommended if these toxicities persist or reoccur. In this case, East Asian patients with a starting dose of 60 mg/m<sup>2</sup> should have docetaxel treatment discontinued (see Posology).

#### Special populations

##### *Elderly patients*

In the pivotal studies there is limited evidence that patients 65 years of age or older are at increased risk of adverse events compared to patients younger than 65 years old. No dose reductions are recommended (see sections 4.4 and 5.1).

##### *Patients with renal impairment*

There have been no formal studies with Cyramza in patients with renal impairment. Clinical data suggest that no dose adjustments are required in patients with mild, moderate or severe renal impairment (see sections 4.4 and 5.2). No dose reductions are recommended.

##### *Patients with hepatic impairment*

There have been no formal studies with Cyramza in patients with hepatic impairment. Clinical data suggest that no dose adjustments are required in patients with mild or moderate hepatic impairment. There are no data regarding ramucirumab administration in patients with severe hepatic impairment (see sections 4.4 and 5.2). No dose reductions are recommended.

##### *Paediatric population*

The safety and efficacy of Cyramza in children and adolescents (<18 years) has not been established. No data are available.

There is no relevant use of ramucirumab in the paediatric population for the indications of advanced gastric cancer or gastro-oesophageal adenocarcinoma, adenocarcinoma of the colon and rectum and lung carcinoma.

#### Method of administration

After dilution, Cyramza is administered as an intravenous infusion over approximately 60 minutes. It should not be administered as an intravenous bolus or push. To achieve the required infusion duration of approximately 60 minutes, the maximum infusion rate of 25 mg/minute should not be exceeded, instead the infusion duration should be increased. The patient should be monitored during infusion for signs of infusion-related reactions (see section 4.4) and the availability of appropriate resuscitation equipment should be ensured.

For instructions on dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

### **4.3 Contraindications**

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

For patients with NSCLC, ramucirumab is contraindicated where there is tumour cavitation or tumour involvement of major vessels (see section 4.4).

## 4.4 Special warnings and precautions for use

### Arterial thromboembolic events

Serious, sometimes fatal, arterial thromboembolic events (ATEs) including myocardial infarction, cardiac arrest, cerebrovascular accident, and cerebral ischemia have been reported in clinical studies. Ramucirumab should be permanently discontinued in patients who experience a severe ATE (see section 4.2).

### Gastrointestinal perforations

Ramucirumab is an antiangiogenic therapy and may increase the risk of gastrointestinal perforations. Cases of gastrointestinal perforation have been reported in patients treated with ramucirumab. Ramucirumab should be permanently discontinued in patients who experience gastrointestinal perforations (see section 4.2).

### Severe bleeding

Ramucirumab is an antiangiogenic therapy and may increase the risk of severe bleeding. Ramucirumab should be permanently discontinued in patients who experience Grade 3 or 4 bleeding (see section 4.2). Blood counts and coagulation parameters should be monitored in patients with conditions predisposing to bleeding, and in those treated with anticoagulants or other concomitant medicinal products that increase the risk of bleeding.

Severe gastrointestinal haemorrhage, including fatal events, were reported in patients with gastric cancer treated with ramucirumab in combination with paclitaxel, and in patients with mCRC treated with ramucirumab in combination with FOLFIRI.

### Pulmonary haemorrhage in NSCLC

Patients with squamous histology are at higher risk of developing serious pulmonary bleeding, however, no excess of Grade 5 pulmonary haemorrhage was observed in ramucirumab treated patients with squamous histology in REVEL. NSCLC patients with recent pulmonary bleeding (>2.5 ml or bright red blood) as well as patients with evidence of baseline tumour cavitation, regardless of histology, or those with any evidence of tumour invasion or encasement of major blood vessels have been excluded from clinical trials (see section 4.3). Patients receiving any kind of therapeutic anticoagulation and/or chronic therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs or anti-platelet agents were excluded from the REVEL NSCLC clinical trial. Aspirin use at doses up to 325 mg/day was permitted (see section 5.1).

### Infusion-related reactions

Infusion-related reactions were reported in clinical studies with ramucirumab. The majority of events occurred during or following a first or second ramucirumab infusion. Patients should be monitored during the infusion for signs of hypersensitivity. Symptoms included rigors/tremors, back-pain/spasms, chest pain and/or tightness, chills, flushing, dyspnoea, wheezing, hypoxia, and paraesthesia. In severe cases symptoms included bronchospasm, supraventricular tachycardia, and hypotension. Ramucirumab should be immediately and permanently discontinued in patients who experience a Grade 3 or 4 IRR (see section 4.2).

### Hypertension

An increased incidence of severe hypertension was reported in patients receiving ramucirumab as compared to placebo. In most cases hypertension was managed using standard antihypertensive treatment. Patients with uncontrolled hypertension were excluded from the trials: ramucirumab treatment should not be initiated in such patients until and unless their pre-existing hypertension is controlled. Patients who are treated with ramucirumab should have their blood pressure monitored. Ramucirumab should be temporarily discontinued for severe hypertension until controlled with medical management. Ramucirumab should be permanently discontinued if medically significant hypertension cannot be controlled with antihypertensive therapy (see section 4.2).

### Impaired wound healing

The impact of ramucirumab has not been evaluated in patients with serious or non-healing wounds. In a study conducted in animals, ramucirumab did not impair wound healing. However, since ramucirumab is an antiangiogenic therapy and may have the potential to adversely affect wound healing, ramucirumab treatment should be withheld for at least 4 weeks prior to scheduled surgery. The decision to resume ramucirumab following surgical intervention should be based on clinical judgment of adequate wound healing.

If a patient develops wound healing complications during therapy, ramucirumab should be discontinued until the wound is fully healed (see section 4.2).

### Hepatic impairment

Ramucirumab should be used with caution in patients with severe liver cirrhosis (Child-Pugh B or C), cirrhosis with hepatic encephalopathy, clinically significant ascites due to cirrhosis, or hepatorenal syndrome. In these patients, ramucirumab should only be used if the potential benefits of treatment are judged to outweigh the potential risk of progressive hepatic failure.

### Fistula

Patients may be at increased risk for the development of fistula when treated with Cyramza. Ramucirumab treatment should be discontinued in patients who develop fistula (see section 4.2).

### Proteinuria

An increased incidence of proteinuria was reported in patients receiving ramucirumab as compared to placebo. Patients should be monitored for the development, or worsening of proteinuria during ramucirumab therapy. If the urine protein is  $\geq 2+$  on a dipstick, a 24 hour urine collection should be performed. Ramucirumab therapy should be temporarily discontinued if the urine protein level is  $\geq 2$  g/24 hours. Once the urine protein level returns to  $< 2$  g/24 hours, treatment should be resumed at a reduced dose level. A second dose reduction is recommended if a urine protein level  $\geq 2$  g/24 hours reoccurs. Ramucirumab therapy should be permanently discontinued if the urine protein level is  $> 3$  g/24 hours or in the event of nephrotic syndrome (see section 4.2).

### Stomatitis

An increased incidence of stomatitis was reported in patients receiving ramucirumab in combination with chemotherapy as compared to patients treated with placebo plus chemotherapy. Symptomatic treatment should be instituted promptly if stomatitis occurs.

### Renal impairment

There are limited safety data available for patients with severe renal impairment (creatinine clearance 15 to 29 ml/min) treated with ramucirumab (see sections 4.2 and 5.2).

### Sodium restricted diet

Each 10 ml vial contains approximately 17 mg sodium and each 50 ml vial contains approximately 85 mg sodium. To be taken into account for patients on a sodium restricted diet.

### Elderly patients with NSCLC

A trend towards less efficacy with increasing age has been observed in patients receiving ramucirumab plus docetaxel for the treatment of advanced NSCLC with disease progression after platinum-based chemotherapy (see section 5.1). Comorbidities associated with advanced age, performance status and the likely tolerability to chemotherapy should therefore be thoroughly evaluated prior to the initiation of treatment in the elderly (see sections 4.2 and 5.1).

## **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

No drug-drug interactions were observed between ramucirumab and paclitaxel. The pharmacokinetics of paclitaxel were not affected when co-administered with ramucirumab and the pharmacokinetics of ramucirumab were not affected when co-administered with paclitaxel. The pharmacokinetics of irinotecan and its active metabolite, SN-38, were not affected when co-administered with

ramucirumab. The pharmacokinetics of docetaxel were not affected when co-administered with ramucirumab.

## **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

### Women of childbearing potential/Contraception in females

Women of childbearing potential should be advised to avoid becoming pregnant while on Cyramza and should be informed of the potential hazard to the pregnancy and foetus. Women of childbearing potential should use effective contraception during and up to 3 months after the last dose of ramucirumab treatment.

### Pregnancy

There are no data from the use of ramucirumab in pregnant women. Animal studies are insufficient with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). As angiogenesis is critical to maintenance of pregnancy and to foetal development, the inhibition of angiogenesis following ramucirumab administration may result in adverse effects on pregnancy, including the foetus. Cyramza should only be used if the potential benefit to the mother justifies the potential risk during pregnancy. If the patient becomes pregnant while being treated with ramucirumab, she should be informed of the potential risk to the maintenance of pregnancy and the risk to the foetus. Cyramza is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception.

### Breast-feeding

It is unknown whether ramucirumab is excreted in human milk. Excretion in milk and oral absorption is expected to be low. As a risk to newborns/infants cannot be excluded, breast-feeding should be discontinued during treatment with Cyramza and for at least 3 months after the last dose.

### Fertility

There are no data on the effect of ramucirumab on human fertility. Female fertility is likely to be compromised during treatment with ramucirumab based on studies in animals (see section 5.3).

## **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

Cyramza has no known influence on the ability to drive and use machines. If patients experience symptoms affecting their ability to concentrate and react, it is recommended that they do not drive or use machines until the effect subsides.

## **4.8 Undesirable effects**

### Summary of the safety profile

The most serious adverse reactions associated with ramucirumab treatment (as a single agent or in combination with cytotoxic chemotherapy) were:

- Gastrointestinal perforation (see section 4.4)
- Severe gastrointestinal haemorrhage (see section 4.4)
- Arterial thromboembolic events (see section 4.4)

The most common adverse reactions observed in ramucirumab-treated patients are: neutropenia, fatigue/asthenia, leukopenia, epistaxis, diarrhoea and stomatitis.

### Tabulated list of adverse reactions

Adverse Drug Reactions (ADRs) which were reported in patients with advanced gastric cancer, mCRC or NSCLC are listed below by MedDRA body system organ class, frequency and grade of severity.

The following convention has been used for classification of frequency:

Very common ( $\geq 1/10$ )

Common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ )

Uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ )

Rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ )

Very rare (<1/10,000)

Within each frequency grouping, ADRs are presented in order of decreasing seriousness.

#### Gastric cancer

#### *Ramucirumab in combination with paclitaxel*

The following table provides the frequency and severity of ADRs based on results from RAINBOW, a phase 3 study in adult patients with advanced gastric cancer randomised to treatment with ramucirumab in combination with paclitaxel or placebo plus paclitaxel.

**Table 6: ADRs reported in ≥5% of ramucirumab treated patients in RAINBOW**

System organ class	Frequency	ADR	Cyramza plus paclitaxel (N=327)		Placebo plus paclitaxel (N=329)	
			All grades toxicity (%)	Grade ≥3 toxicity (%)	All grades toxicity (%)	Grade ≥3 toxicity (%)
Blood and lymphatic system disorders	Very common	Neutropenia	54.4	40.7	31.0	18.8
	Very common	Leukopenia	33.9	17.4	21.0	6.7
	Very common	Thrombocytopenia	13.1	1.5	6.1	1.8
Metabolism and nutrition disorders	Very common	Hypoalbuminaemia	11.0	1.2	4.9	0.9
Vascular disorder	Very common	Hypertension <sup>a</sup>	25.1	14.7	5.8	2.7
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	Very common	Epistaxis	30.6	0.0	7.0	0.0
Gastrointestinal disorders	Very common	Gastrointestinal haemorrhage events <sup>b</sup>	10.1	3.7	6.1	1.5
	Very common	Stomatitis	19.6	0.6	7.3	0.6
	Very common	Diarrhoea	32.4	3.7	23.1	1.5
Renal and urinary disorders	Very common	Proteinuria	16.8	1.2	6.1	0.0
General disorders and administration site disorders	Very common	Fatigue/Asthenia	56.9	11.9	43.8	5.5
	Very common	Peripheral oedema	25.1	1.5	13.7	0.6

<sup>a</sup> Includes hypertensive cardiomyopathy.

<sup>b</sup> MedDRA preferred terms included anal haemorrhage, diarrhoea haemorrhage, gastric haemorrhage, gastrointestinal haemorrhage, haematemesis, haematochezia, haemorrhoidal haemorrhage, Mallory-Weiss syndrome, melaena, oesophageal haemorrhage, rectal haemorrhage, and upper gastrointestinal haemorrhage.

Clinically relevant ADRs reported in  $\geq 1\%$  and  $< 5\%$  of the ramucirumab plus paclitaxel-treated patients in RAINBOW were gastrointestinal perforation (1.2% ramucirumab plus paclitaxel versus 0.3% for placebo plus paclitaxel) and sepsis (3.1% ramucirumab plus paclitaxel versus 1.8% placebo plus paclitaxel).

#### Ramucirumab as a single agent

The following table provides the frequency and severity of the ADRs based on results from REGARD, a phase 3 study in adult patients with advanced gastric cancer randomised to treatment with single-agent ramucirumab plus Best Supportive Care (BSC) or placebo plus BSC.

**Table 7: ADRs reported in  $\geq 5\%$  of ramucirumab treated patients in REGARD**

System organ class	Frequency	ADR <sup>a,b</sup>	Cyramza (N=236)		Placebo (N=115)	
			All grades <sup>c</sup> toxicity (%)	Grade 3-4 toxicity (%)	All grades toxicity (%)	Grade 3-4 toxicity (%)
Metabolism and nutrition disorders	Common	Hypokalaemia <sup>d</sup>	5.9	2.1	5.2	0.9
	Common	Hyponatraemia	5.5	3.4	1.7	0.9
Nervous system disorders	Common	Headache	9.3	0	3.5	0
Vascular disorders	Very common	Hypertension <sup>e</sup>	16.1	7.6	7.8	2.6
Gastrointestinal disorders	Very common	Abdominal pain <sup>f</sup>	28.8	5.9	27.8	2.6
	Very common	Diarrhoea	14.4	0.8	8.7	1.7

<sup>a</sup> MedDRA preferred term (Version 15.0)

<sup>b</sup> There were no Grade 5 ADRs for Cyramza. There was one Grade 4 ADR of hypokalaemia and one of hyponatraemia.

<sup>c</sup> Refer to NCI CTCAE Criteria (Version 4.0) for each Grade of toxicity.

<sup>d</sup> MedDRA preferred terms included are: blood potassium decreased and hypokalaemia.

<sup>e</sup> MedDRA preferred terms included are: blood pressure increased and hypertension.

<sup>f</sup> MedDRA preferred terms included are: abdominal pain, abdominal pain lower, abdominal pain upper, and hepatic pain.

Clinically relevant ADRs reported in  $\geq 1\%$  and  $< 5\%$  of the ramucirumab treated patients in REGARD were: neutropenia, arterial thromboembolic events (see sections 4.2 and 4.4), intestinal obstruction, epistaxis, and rash.

Clinically relevant reactions (including Grade  $\geq 3$ ) associated with antiangiogenic therapy observed in ramucirumab-treated patients across clinical studies were: gastrointestinal perforations, infusion-related reactions and proteinuria (see sections 4.2 and 4.4).

#### Colorectal cancer

##### Ramucirumab in combination with FOLFIRI

The following table provides the frequency and severity of the ADRs based on results from RAISE, a phase 3 study in adult patients with mCRC randomised to treatment with ramucirumab plus FOLFIRI or placebo plus FOLFIRI.



**Table 8: ADRs reported in  $\geq 5\%$  of ramucirumab treated patients in RAISE**

System organ class	Frequency	ADR	Cyramza plus FOLFIRI (N=529)		Placebo plus FOLFIRI (N=528)	
			All grades toxicity (%)	Grade $\geq 3$ toxicity (%)	All grades toxicity (%)	Grade $\geq 3$ toxicity (%)
Blood and lymphatic system disorders	Very common	Neutropenia	58.8	38.4	45.6	23.3
	Very common	Thrombocytopenia	28.4	3.0	13.6	0.8
Metabolism and nutrition disorders	Common	Hypoalbuminaemia	5.9	1.1	1.9	0.0
Vascular disorder	Very common	Hypertension	26.1	11.2	8.5	2.8
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	Very common	Epistaxis	33.5	0.0	15.0	0.0
Gastrointestinal disorders	Very common	Gastrointestinal haemorrhage events	12.3	1.9	6.8	1.1
	Very common	Stomatitis	30.8	3.8	20.8	2.3
Renal and urinary disorders	Very common	Proteinuria <sup>a</sup>	17.0	3.0	4.5	0.2
Skin and subcutaneous tissue disorders	Very common	Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	12.9	1.1	5.5	0.4
General disorders and administration site disorders	Very common	Peripheral oedema	20.4	0.2	9.1	0.0

<sup>a</sup> Includes cases of nephrotic syndrome.

Clinically relevant ADRs reported in  $\geq 1\%$  and  $< 5\%$  of the ramucirumab plus FOLFIRI-treated patients in RAISE: gastrointestinal perforation (1.7% ramucirumab plus FOLFIRI versus 0.6% for placebo plus FOLFIRI).

In the RAISE study, in mCRC patients treated with ramucirumab plus FOLFIRI, the most frequent ( $\geq 1\%$ ) ADR that led to the discontinuation of ramucirumab was proteinuria (1.5%). The most frequent ( $\geq 1\%$ ) ADRs leading to discontinuation of one or more components of FOLFIRI were: neutropenia (12.5%), thrombocytopenia (4.2%), diarrhoea (2.3%) and stomatitis (2.3%). The most frequent component of FOLFIRI to be discontinued was the 5-FU bolus.

## NSCLC

### *Ramucirumab in combination with docetaxel*

The following table provides the frequency and severity of the ADRs based on results from REVEL, a phase 3 study in adult patients with NSCLC randomised to treatment with ramucirumab in combination with docetaxel or placebo plus docetaxel.

**Table 9: ADRs reported in  $\geq 5\%$  of ramucirumab treated patients in REVEL**

System Organ Class	Frequency	ADR	Cynamza plus docetaxel (N=627)		Placebo plus docetaxel (N=618)	
			All grades toxicity (%)	Grade 3-4 toxicity (%)	All grades toxicity (%)	Grade 3-4 toxicity (%)
Blood and lymphatic system disorders	Very common	Febrile neutropenia	15.9	15.9	10.0	10.0
	Very common	Neutropenia	55.0	48.8	46.0	39.8
	Very common	Thrombocytopenia	13.4	2.9	5.2	0.6
Vascular disorders	Very common	Hypertension	10.8	5.6	4.9	2.1
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	Very common	Epistaxis	18.5	0.3	6.5	0.2
Gastrointestinal disorders	Very common	Stomatitis	23.3	4.3	12.9	1.6
General disorders and administration site disorders	Very common	Fatigue/Asthenia	54.7	14.0	50.0	10.5
	Very common	Mucosal inflammation	16.1	2.9	7.0	0.5
	Very common	Peripheral oedema	16.3	0	8.6	0.3

Clinically relevant ADRs reported in  $\geq 1\%$  and  $< 5\%$  of the ramucirumab plus docetaxel-treated patients in REVEL were hyponatraemia (4.8% ramucirumab plus docetaxel versus 2.4% for placebo plus docetaxel), proteinuria (3.3% ramucirumab plus docetaxel versus 0.8% placebo plus docetaxel) and gastrointestinal perforation (1% ramucirumab plus docetaxel versus 0.3% placebo plus docetaxel).

#### Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

## **4.9 Overdose**

There is no data on overdose in humans. Cynamza has been administered in a Phase 1 study up to 10 mg/kg every two weeks without reaching a maximum tolerated dose. In case of overdose, supportive therapy should be used.

## **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

### **5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agents, monoclonal antibodies ATC code: L01XC21.

### Mechanism of action

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Receptor 2 is the key mediator of VEGF induced angiogenesis. Ramucirumab is a human receptor-targeted antibody that specifically binds VEGF Receptor 2 and blocks binding of VEGF-A, VEGF-C, and VEGF-D. As a result, ramucirumab inhibits ligand stimulated activation of VEGF Receptor 2 and its downstream signalling components, including p44/p42 mitogen-activated protein kinases, neutralising ligand-induced proliferation and migration of human endothelial cells.

### Clinical efficacy and safety

#### Gastric cancer:

##### *RAINBOW*

RAINBOW, a global, randomised, double-blind, study of Cyramza plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel, was conducted in 665 patients with locally recurrent and unresectable or metastatic gastric cancer (including GEJ adenocarcinoma) following platinum- and fluoropyrimidine-containing chemotherapy, with or without anthracycline. The primary endpoint was overall survival (OS) and the secondary endpoints included progression free survival (PFS) and overall response rate (ORR). Patients were required to have experienced disease progression during, or within 4 months after the last dose of first-line therapy and with ECOG PS 0-1. Patients were randomised in a 1:1 ratio to receive Cyramza plus paclitaxel (n=330) or placebo plus paclitaxel (n=335). Randomisation was stratified by geographic region, time to progression from the start of first-line therapy (<6 months versus ≥6 months) and disease measurability. Cyramza at 8 mg/kg or placebo was administered by intravenous infusion every 2 weeks (on days 1 and 15) of a 28-day cycle. Paclitaxel at 80 mg/m<sup>2</sup> was administered by intravenous infusion on days 1, 8, and 15 of each 28-day cycle.

A majority (75%) of patients randomised in the study received prior platinum and fluoropyrimidine combination therapy without anthracycline. The remainder (25%) received prior platinum and fluoropyrimidine combination therapy with anthracycline. Two-thirds of the patients experienced disease progression while still on first-line therapy (66.8%). Baseline patient demographics and disease characteristics were generally balanced between arms: the median age was 61 years; 71% of patients were male; 61% were Caucasian, 35% Asian; the ECOG PS was 0 for 39% of patients, 1 for 61% of patients; 81% of patients had measurable disease and 79% had gastric cancer; 21% had GEJ adenocarcinoma. The majority of patients (76%) had experienced disease progression within 6 months from the start of first-line therapy. For patients treated with Cyramza plus paclitaxel the median duration of therapy was 19 weeks, and for patients treated with placebo plus paclitaxel the median duration of therapy was 12 weeks. The median relative dose intensity of Cyramza was 98.6% and of placebo was 99.6%. The median relative dose intensity of paclitaxel was 87.7% for the Cyramza plus paclitaxel arm and 93.2% for the placebo plus paclitaxel arm. A similar percentage of patients discontinued treatment due to adverse events: 12% of patients treated with Cyramza plus paclitaxel compared with 11% of patients treated with placebo plus paclitaxel. Post discontinuation systemic anti-cancer therapy was given to 47.9% of patients receiving Cyramza plus paclitaxel and 46.0% of patients receiving placebo plus paclitaxel.

Overall survival was statistically significantly improved in patients receiving Cyramza plus paclitaxel compared with those receiving placebo plus paclitaxel (HR 0.807; 95% CI: 0.678 to 0.962; p=0.0169). There was an increase in median survival of 2.3 months in favour of the Cyramza plus paclitaxel arm: 9.63 months in the Cyramza plus paclitaxel arm and 7.36 months in the placebo plus paclitaxel arm. Progression-free survival was statistically significantly improved in patients receiving Cyramza plus paclitaxel compared with those receiving placebo plus paclitaxel (HR 0.635; 95% CI: 0.536 to 0.752; p<0.0001). There was an increase in median PFS of 1.5 months in favour of the Cyramza plus paclitaxel arm: 4.4 months in the Cyramza plus paclitaxel arm and 2.9 months in the placebo plus paclitaxel arm. Objective response rate [ORR(complete response [CR] + partial response [PR])] was significantly improved in patients receiving Cyramza plus paclitaxel compared with those receiving placebo plus paclitaxel (Odds ratio 2.140; 95% CI: 1.499 to 3.160; p=0.0001). The ORR in the Cyramza plus paclitaxel arm was 27.9% and in the placebo plus paclitaxel arm was 16.1%.

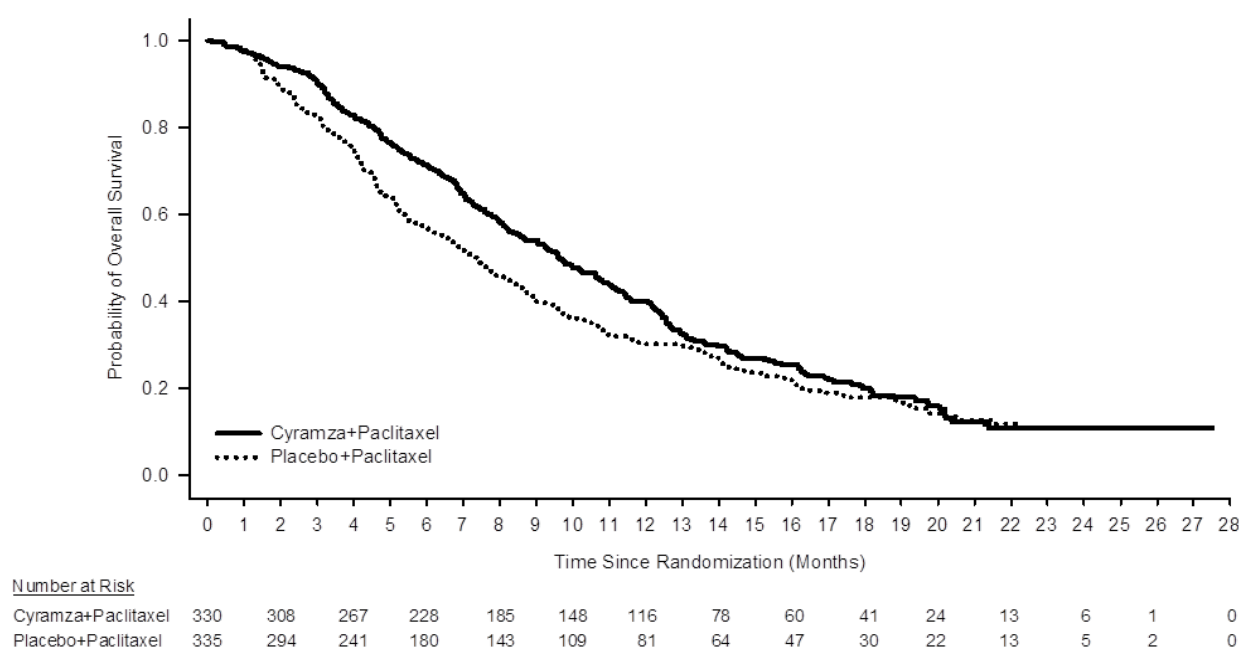
Improvements in OS and PFS were consistently observed in pre-specified subgroups based on age, sex, race and in most other pre-specified subgroups. Efficacy results are shown in Table 10.

**Table 10: Summary of efficacy data – Intent to treat (ITT) population**

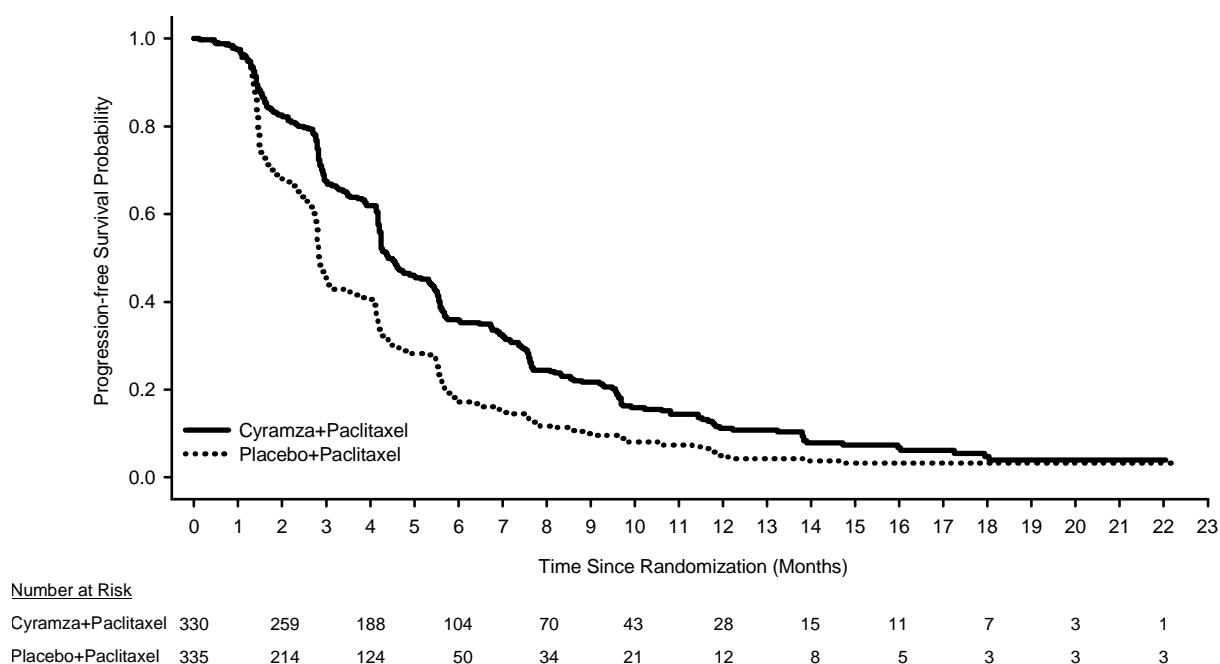
	<b>Cyramza plus paclitaxel N=330</b>	<b>Placebo plus paclitaxel N=335</b>
Overall survival, months		
Median (95% CI)	9.6 (8.5, 10.8)	7.4 (6.3, 8.4)
Hazard ratio (95% CI)	0.807 (0.678, 0.962)	
Stratified log-rank p-value	0.0169	
Progression free survival, months		
Median (95% CI)	4.4 (4.2, 5.3)	2.9 (2.8, 3.0)
Hazard ratio (95% CI)	0.635 (0.536, 0.752)	
Stratified log-rank p-value	<0.0001	
Objective response rate (CR +PR)		
Rate- percent (95% CI)	27.9 (23.3, 33.0)	16.1 (12.6, 20.4)
Odd ratio	2.140 (1.449, 3.160)	
Stratified CMH p-value	0.0001	

Abbreviations: CI = confidence interval, CR= complete response, PR= partial response, CMH= Cochran-Mantel-Haenszel

**Figure 1: Kaplan-Meier curves of overall survival for Cyramza plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in RAINBOW**



**Figure 2: Kaplan-Meier curves of progression-free survival for Cyramza plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in RAINBOW**



### REGARD

REGARD, a multinational, randomised, double-blind study of Cyramza plus BSC versus placebo plus BSC, was conducted in 355 patients with locally recurrent and unresectable, or metastatic gastric cancer (including GEJ adenocarcinoma) following platinum- or fluoropyrimidine-containing chemotherapy. The primary endpoint was OS and secondary endpoints included PFS. Patients were required to have experienced disease progression during, or within 4 months after the last dose of, first-line therapy for metastatic disease, or during adjuvant treatment or within 6 months after the last dose of adjuvant therapy, and had ECOG PS 0-1. To be included in the study, patients were required to have total bilirubin of  $\leq 1.5$  mg/dl and AST and ALT  $\leq 3$  times ULN, or  $\leq 5$  times ULN if liver metastases were present.

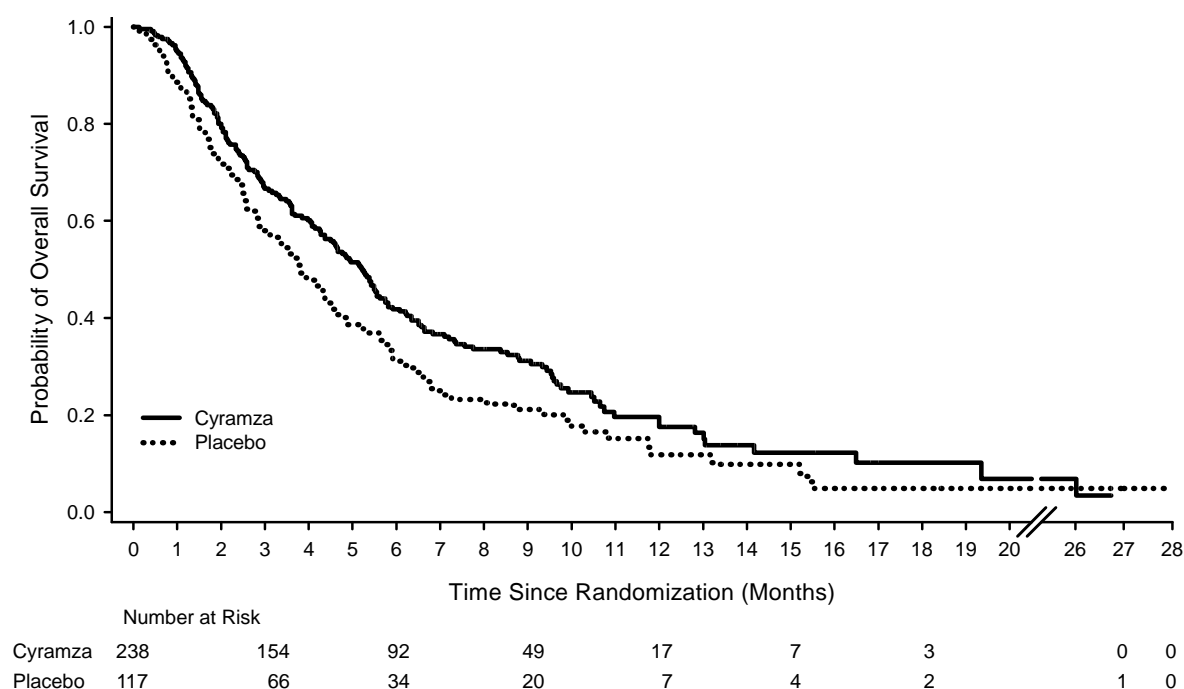
Patients were randomised in a 2:1 ratio to receive an intravenous infusion of Cyramza 8 mg/kg (n= 238) or placebo (n= 117) every 2 weeks. Randomisation was stratified by weight loss over the prior 3 months ( $\geq 10\%$  versus  $< 10\%$ ), geographic region, and location of the primary tumour (gastric versus GEJ). Baseline demographics and disease characteristics were balanced. The ECOG PS was 1 for 72% of patients. There were no patients with Child-Pugh B or C liver cirrhosis enrolled in REGARD. 11% of patients treated with Cyramza and 6% of patients on placebo discontinued therapy due to adverse events. Overall survival was statistically significantly improved in patients receiving Cyramza as compared with patients receiving placebo (hazard ratio [HR] 0.776; 95% CI: 0.603 to 0.998;  $p= 0.0473$ ), corresponding to a 22% reduction in the risk of death and an increase in median survival to 5.2 months for Cyramza from 3.8 months for placebo. Progression-free survival was statistically significantly improved in patients receiving Cyramza as compared with patients receiving placebo (HR 0.483; 95% CI: 0.376 to 0.620;  $p<0.0001$ ), corresponding to a 52% reduction in the risk of progression or death and an increase in median PFS to 2.1 months for Cyramza from 1.3 months for placebo. Efficacy results are shown in Table 11.

**Table 11: Summary of efficacy data – ITT population**

	<b>Cyramza N=238</b>	<b>Placebo N=117</b>
Overall survival, months		
Median (95% CI)	5.2 (4.4, 5.7)	3.8 (2.8, 4.7)
Hazard ratio (95% CI)	0.776 (0.603, 0.998)	
Stratified log-rank p-value	0.0473	
Progression free survival, months		
Median (95% CI)	2.1 (1.5, 2.7)	1.3 (1.3, 1.4)
Hazard ratio (95% CI)	0.483 (0.376, 0.620)	
Stratified log-rank p-value	<0.0001	
12-week PFS rate% (95% CI)	40.1 (33.6, 46.4)	15.8 (9.7, 23.3)

Abbreviations: CI = confidence interval

**Figure 3: Kaplan-Meier curves of overall survival for Cyramza versus placebo in REGARD**



Based on limited data from REGARD patients with HER2-positive gastric or GEJ adenocarcinoma and patients previously treated with trastuzumab (in RAINBOW), it is considered unlikely that Cyramza has a detrimental effect or that it has no effect in patients with HER2-positive gastric cancer. *Post hoc* unstratified subgroup analyses from RAINBOW patients previously treated with trastuzumab (n= 39) suggested a survival benefit in such patients (HR 0.679, 95% CI 0.327, 1.419) and demonstrated a benefit for progression free survival (PFS) (HR 0.399, 95% CI 0.194, 0.822).

### Colorectal cancer

#### *RAISE*

RAISE was a global, randomised, double-blind, study of Cyramza plus FOLFIRI versus placebo plus FOLFIRI, in patients with mCRC, who had disease progression on or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine. Patients were required to have ECOG PS 0 or 1 and to have disease progression within 6 months of the last dose of first-line therapy. Patients were required to have adequate hepatic, renal and coagulation function. Patients with a history of uncontrolled hereditary or acquired bleeding or thrombotic disorders, a recent history of severe (Grade  $\geq 3$ ) bleeding or who had experienced an arterial thrombotic event (ATE) in the 12 months prior to randomisation were excluded. Patients were also excluded if they had experienced any of: an ATE, Grade 4 hypertension, Grade 3 proteinuria, a grade 3-4 bleeding event, or bowel perforation during first-line bevacizumab therapy.

A total of 1072 patients were randomised (1:1) to receive either Cyramza (n=536) at 8 mg/kg or placebo (n=536), in combination with FOLFIRI. All medicinal products were administered intravenously. The FOLFIRI regimen was: irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup> administered over 90 minutes and folinic acid 400 mg/m<sup>2</sup> administered, simultaneously over 120 minutes; followed by bolus 5-fluorouracil(5-FU) 400 mg/m<sup>2</sup> over 2 to 4 minutes; followed by 5-FU 2400 mg/m<sup>2</sup> administered by continuous infusion over 46 to 48 hours. Treatment cycles on both arms were repeated every 2 weeks. Patients who discontinued one or more components of treatment because of an adverse event were permitted to continue therapy with the other treatment component(s) until disease progression or unacceptable toxicity. The primary endpoint was OS and the secondary endpoints included PFS, objective response rate (ORR) and quality of life (QoL) using the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30. Randomisation was stratified by geographic region, tumour KRAS status (mutant or wild-type), and time to disease progression (TTP) after commencing first-line treatment (<6 months versus  $\geq 6$  months).

Demographic and baseline characteristics for the ITT population were similar between treatment arms. Median age was 62 years and 40% of patients were  $\geq 65$  years; 57% of patients were male; 76% were White and 20% Asian; 49% had ECOG PS 0; 49% of patients had KRAS mutant tumours; and 24% of patients had TTP <6 months after commencing first-line treatment. Post discontinuation systemic anti-cancer therapy was given to 54% of patients receiving Cyramza plus FOLFIRI and 56% of patients receiving placebo plus FOLFIRI.

Overall survival was statistically significantly improved in patients receiving Cyramza plus FOLFIRI compared with those receiving placebo plus FOLFIRI (HR 0.844; 95% CI: 0.730 to 0.976; p=0.0219). There was an increase in median survival of 1.6 months in favour of the Cyramza plus FOLFIRI arm: 13.3 months in the Cyramza plus FOLFIRI arm and 11.7 months in the placebo plus FOLFIRI arm. Progression-free survival was statistically significantly improved in patients receiving Cyramza plus FOLFIRI compared with those receiving placebo plus FOLFIRI (HR 0.793; 95% CI: 0.697 to 0.903; p=0.0005). There was an increase in median PFS of 1.2 months in favour of the Cyramza plus FOLFIRI arm: 5.7 months in the Cyramza plus FOLFIRI arm and 4.5 months in the placebo plus FOLFIRI arm. Efficacy results are shown in Table 12 and Figures 4 and 5.

Pre-specified analyses for OS and PFS by stratification factors were performed. The HR of OS was 0.82 (95% CI: 0.67 to 1.0) in patients with a KRAS wild type tumour, and 0.89 (95% CI: 0.73 to 1.09) in patients with a KRAS mutant tumour. For patients with TTP  $\geq 6$  months after commencing first-line treatment the HR of OS was 0.86 (95% CI: 0.73 to 1.01), and 0.86 (95% CI: 0.64 to 1.13) in patients with TTP <6 months after commencing first-line treatment. Pre-specified subgroup analyses for both PFS and OS according to age (<65 and  $\geq 65$  years), gender, race, ECOG PS (0 or  $\geq 1$ ), number of organs involved, liver metastases only, site of primary tumour (colon or rectum), carcinoembryonic antigen levels (<200  $\mu\text{g/L}$ ,  $\geq 200 \mu\text{g/L}$ ), all showed a treatment effect favouring Cyramza plus FOLFIRI treatment over placebo plus FOLFIRI. In 32 of the 33 pre-specified sub-group analyses for OS, the HR was < 1.0. The one sub-group with HR > 1 was for patients with disease progression from start of first-line bevacizumab treatment of <3 months (HR 1.02 [95% CI: 0.68 to 1.55]). This one sub-group is a group which can be considered to have aggressive disease that is relatively refractory to first-line treatment. In both treatment arms, patients who experienced neutropenia had a longer median OS compared to patients who did not experience neutropenia. The median OS in patients with any grade neutropenia was greater in the ramucirumab arm (16.1 months) than in the placebo arm (12.6 months). Median OS in patients who did not experience neutropenia was 10.7 months in both arms.

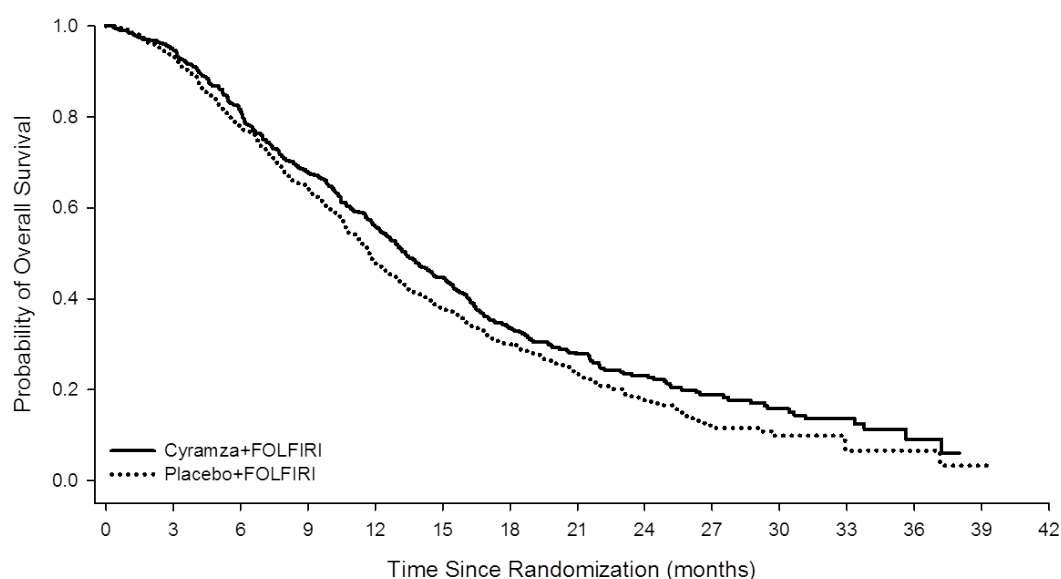
**Table 12: Summary of efficacy data – ITT population**

	<b>Cyramza plus FOLFIRI N=536</b>	<b>Placebo plus FOLFIRI N=536</b>
Overall survival, months		
Median (95% CI)	13.3 (12.4, 14.5)	11.7 (10.8, 12.7)
Hazard ratio (95% CI)	0.84 (0.73, 0.98)	
Stratified log-rank p-value	0.022	
Progression free survival, months		
Median (95% CI)	5.7 (5.5, 6.2)	4.5 (4.2, 5.4)
Hazard ratio (95% CI)	0.79 (0.70, 0.90)	
Stratified log-rank p-value	<0.001	

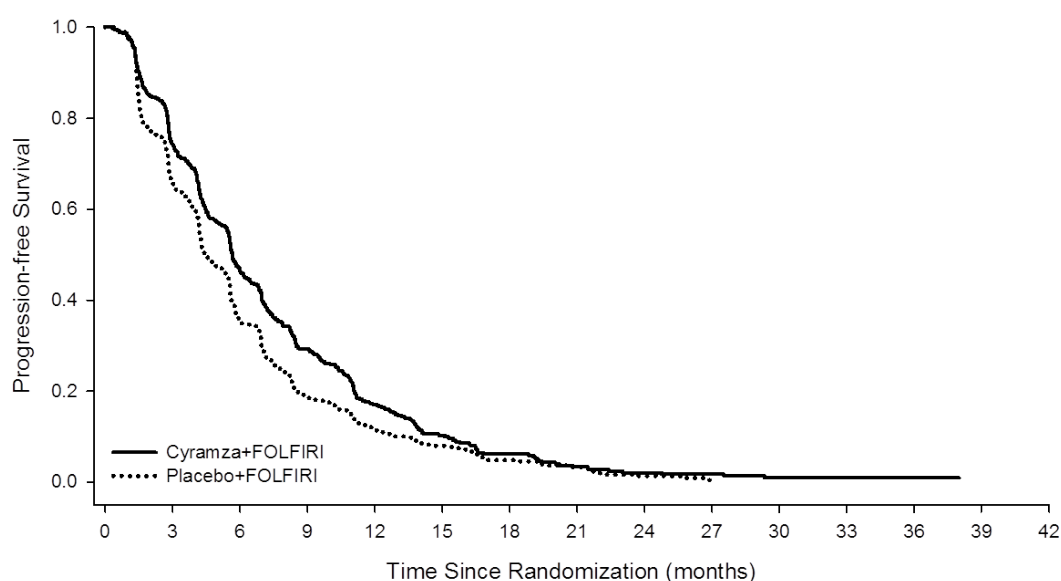
Abbreviations: CI = confidence interval



**Figure 4: Kaplan-Meier curves of overall survival for Cyramza plus FOLFIRI versus placebo plus FOLFIRI in RAISE**



**Figure 5: Kaplan-Meier curves of progression-free survival for Cyramza plus FOLFIRI versus placebo plus FOLFIRI in RAISE**



The ORR was similar for both treatment arms (13.4% versus 12.5%, ramucirumab plus FOLFIRI versus placebo plus FOLFIRI, respectively). The disease control rate (complete response plus partial response plus stable disease) was numerically higher in patients on the ramucirumab plus FOLFIRI arm as compared to the placebo plus FOLFIRI arm (74.1% versus 68.8%, respectively). For the EORTC QLQ-C30, patients in the ramucirumab plus FOLFIRI treatment arm reported a transient decrease in QoL compared to the patients in the placebo plus FOLFIRI treatment arm in most of the scales. Few between-arm differences were reported after the first month of treatment.

## NSCLC

### *REVEL*

REVEL, a randomised, double-blind study of Cyramza plus docetaxel versus placebo plus docetaxel, was conducted in 1253 patients with locally advanced or metastatic squamous or non-squamous NSCLC with disease progression on or after one platinum-based therapy. The primary endpoint was OS. Patients were randomised in a 1:1 ratio to receive Cyramza plus docetaxel (n=628) or placebo plus docetaxel (n=625). Randomisation was stratified by geographic region, gender, prior maintenance, and ECOG PS. Cyramza at 10 mg/kg or placebo and docetaxel at 75 mg/m<sup>2</sup> were each administered by intravenous infusion on day 1 of a 21-day cycle. Sites in East Asia administered a reduced dose of docetaxel at 60 mg/m<sup>2</sup> every 21 days. Patients with recent serious pulmonary, gastrointestinal, or postoperative bleeding, evidence of CNS haemorrhage, tumour involvement of major airway or blood vessel, intra-tumour cavitation, and history of significant bleeding or uncontrolled thrombotic disorders were excluded. Also, patients receiving any kind of therapeutic anticoagulation and/or chronic therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs or other anti-platelets agents or those with untreated, clinically unstable brain/CNS metastases were excluded. Aspirin use at doses up to 325 mg/day was permitted. (see section 4.4). A limited number of non-Caucasian, especially Black patients (2.6%) were included. Therefore there is limited experience with the combination of ramucirumab and docetaxel in these patients with advanced NSCLC as well as in patients with renal impairment, cardiovascular disease and obesity.

Baseline patient demographics and disease characteristics were generally balanced between arms: the median age was 62 years; 67% of patients were male; 82% were Caucasian, 13% Asian; the ECOG PS was 0 for 32% of patients, 1 for 67% of patients; 73% of patients had non-squamous histology and 26% had squamous histology. The most common prior therapies included pemetrexed (38%), gemcitabine (25%), taxane (24%), and bevacizumab (14%); 22% of patients received prior maintenance therapy. The median duration of docetaxel therapy was 14.1 weeks for the ramucirumab plus docetaxel arm (with a median of 4.0 infusions received) and 12.0 weeks for the placebo plus docetaxel arm (with a median of 4.0 infusions received).

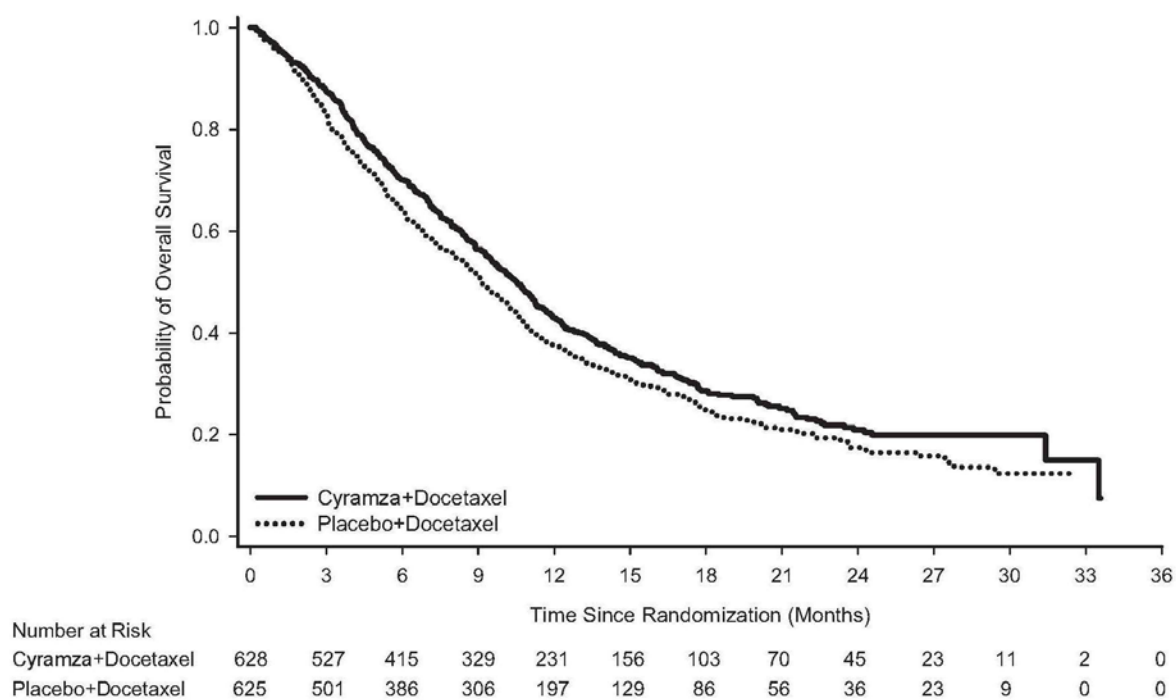
OS was statistically significantly improved in patients receiving Cyramza plus docetaxel compared with those receiving placebo plus docetaxel (HR 0.857; 95% CI: 0.751 to 0.979; p=0.024). There was an increase in median survival of 1.4 months in favour of the Cyramza plus docetaxel arm: 10.5 months in the Cyramza plus docetaxel arm and 9.1 months in the placebo plus docetaxel arm. PFS was statistically significantly improved in patients receiving Cyramza plus docetaxel compared with those receiving placebo plus docetaxel (HR 0.762; 95% CI: 0.677 to 0.859; p<0.001). There was an increase in median PFS of 1.5 months in favour of the Cyramza plus docetaxel arm: 4.5 months in the Cyramza plus docetaxel arm and 3 months in the placebo plus docetaxel arm. ORR was significantly improved in patients receiving Cyramza plus docetaxel compared with those receiving placebo plus docetaxel (22.9% vs. 13.6%, p<0.001). The primary QoL analysis showed similar time to deterioration for all Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) scores between treatment arms. A consistent improvement (ramucirumab plus docetaxel vs placebo plus docetaxel) was observed in important subgroups for PFS and OS. OS subgroup results included the following: non-squamous histology (HR 0.83; 95% CI: 0.71 to 0.97; median OS [mOS]: 11.1 vs 9.7 months) and squamous histology (HR 0.88; 95% CI: 0.69 to 1.13; mOS: 9.5 vs 8.2 months); patients with prior maintenance (HR 0.69; 95% CI: 0.51 to 0.93; mOS: 14.4 vs 10.4 months); time since start of prior therapy <9 months (HR 0.75; 95% CI: 0.64 to 0.88; mOS: 9.3 vs 7.0 months); patients <65 years old (HR 0.74, 95% CI: 0.62, 0.87; mOS: 11.3 vs 8.9 months). A trend towards less efficacy with increasing age has been observed in patients receiving ramucirumab plus docetaxel for the treatment of advanced NSCLC with disease progression after platinum-based chemotherapy (see section 5.1). No differences in efficacy between treatment arms have been observed in the subgroups of patients ≥65 years old (OS HR 1.10, 95% CI: 0.89, 1.36; median OS [mOS]: 9.2 vs 9.3 months, see section 4.4), patients pre-treated with taxanes (HR 0.81; 95% CI: 0.62 to 1.07; mOS 10.8 vs 10.4 months) and those with time since start of prior therapy ≥9 months (HR 0.95; 95% CI: 0.75 to 1.2; mOS: 13.7 vs 13.3 months). Efficacy results are shown in Table 13.

**Table 13: Summary of efficacy data – ITT population**

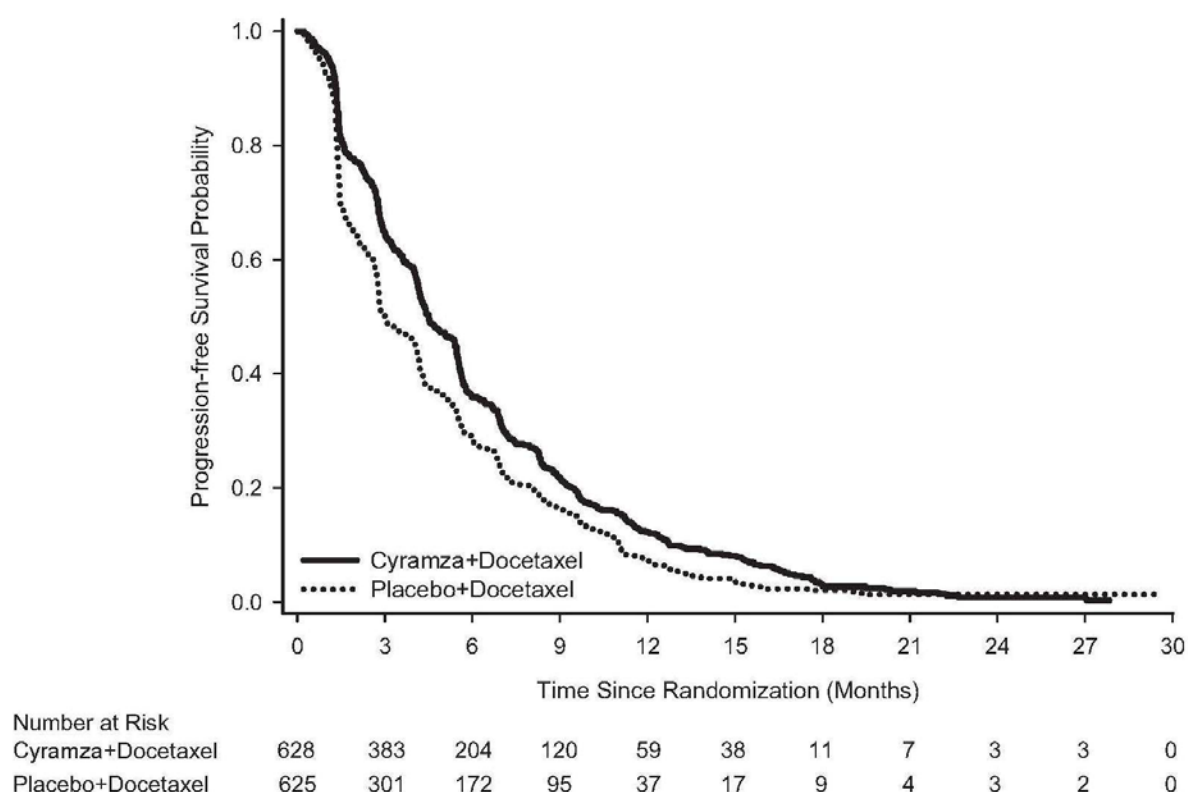
	Cyramza plus docetaxel N=628	Placebo plus docetaxel N=625
Overall survival, months		
Median – months (95% CI)	10.5 (9.5, 11.2)	9.1 (8.4, 10.0)
Hazard ratio (95% CI)	0.857 (0.751, 0.979)	
Stratified log-rank p-value	0.024	
Progression free survival, months		
Median (95% CI)	4.5 (4.2, 5.4)	3.0 (2.8, 3.9)
Hazard Ratio (95% CI)	0.762 (0.677, 0.859)	
Stratified log-rank p-value	<0.001	
Objective response rate (CR + PR)		
Rate – percent (95% CI)	22.9 (19.7, 26.4)	13.6 (11.0, 16.5)
Stratified CMH p-value	<0.001	

Abbreviations: CI = confidence interval, CR= complete response, PR= partial response, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

**Figure 6: Kaplan-Meier curves of overall survival for Cyramza plus docetaxel versus placebo plus docetaxel in REVEL**



**Figure 7: Kaplan-Meier curves of progression-free survival for Cynamza plus docetaxel versus placebo plus docetaxel in REVEL**



*Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS)  $\geq 2$  patients*

Patients with ECOG score  $\geq 2$  were excluded from the pivotal studies in all indications, therefore the safety and efficacy of Cynamza in this patient population is unknown.

#### Immunogenicity

Patients in two Phase 3 studies, RAINBOW and REGARD were tested at multiple time-points for anti-drug antibodies (ADAs). Samples were tested from 956 patients: 527 ramucirumab treated patients and 429 control treated patients. Eleven (2.2%) of ramucirumab treated patients and two (0.5%) of control treated patients developed ADAs. None of the patients with ADAs experienced an IRR. No patients had neutralising antibodies to ramucirumab. There is insufficient data to evaluate the effects of ADAs on the efficacy or safety of ramucirumab.

#### Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Cynamza in all subsets of the paediatric population in gastric adenocarcinoma, in adenocarcinoma of the colon and rectum and in lung carcinoma (see section 4.2 for information on paediatric use).

## **5.2 Pharmacokinetic properties**

Following the dose regimen of 8 mg/kg every 2 weeks, the geometric means of ramucirumab  $C_{\min}$  were 49.5  $\mu\text{g/ml}$  (range of 6.3-228  $\mu\text{g/ml}$ ) and 74.4  $\mu\text{g/ml}$  (range of 13.8-234  $\mu\text{g/ml}$ ) prior to administration of the fourth and seventh dose, respectively of ramucirumab given as a single agent, in serum from patients with advanced gastric cancer.

Following the dose regimen of 8 mg/kg ramucirumab every 2 weeks in combination with FOLFIRI, the geometric means of ramucirumab  $C_{\min}$  were 46.3  $\mu\text{g/ml}$  (range of 7.7-119  $\mu\text{g/ml}$ ) and 65.1  $\mu\text{g/ml}$  (range of 14.5-205  $\mu\text{g/ml}$ ) prior to administration of the third and fifth dose, respectively, in serum from patients with mCRC.

Following the dose regimen of 10 mg/kg ramucirumab every 3 weeks, the geometric means of ramucirumab  $C_{min}$  were 28.3 µg/ml (range of 2.5-108 µg/ml) and 38.4 µg/ml (range of 3.1-128 µg/ml) prior to administration of the third and fifth dose, respectively of ramucirumab given in combination with docetaxel, in serum from patients with NSCLC.

#### Absorption

Cyramza is administered as an intravenous infusion. There have been no studies performed with other routes of administration.

#### Distribution

Based on population pharmacokinetic approach (PopPK), the mean (% coefficient of variation [CV%]) volume of distribution at steady state for ramucirumab was 5.4L (15%).

#### Biotransformation

The metabolism of ramucirumab has not been studied. Antibodies are principally cleared by catabolism.

#### Elimination

Based on PopPK, the mean (CV%) clearance of ramucirumab was 0.015 L/hour (30%) and the mean half-life was 14 days (20%).

#### Time and dose dependency

There was no clear deviation from dose proportionality in pharmacokinetics of ramucirumab from 6 mg/kg to 20 mg/kg. An accumulation ratio of 1.5 was observed for ramucirumab when dosed every 2 weeks. Based on simulations using the PopPK model, steady state would be attained by the sixth dose.

#### Elderly patients

Based on PopPK, there was no difference in ramucirumab exposure in patients  $\geq 65$  years of age compared to patients  $< 65$  years old.

#### Renal impairment

No formal studies have been conducted to evaluate the effect of renal impairment on the pharmacokinetics of ramucirumab. Based on PopPK, ramucirumab exposure was similar in patients with mild renal impairment (creatinine clearance [CrCl]  $\geq 60$  to  $< 90$  ml/min), moderate renal impairment (CrCl  $\geq 30$  to  $< 60$  ml/min) or severe renal impairment (CrCl 15 to 29 ml/min) as compared to patients with normal renal function (CrCl  $\geq 90$  ml/min).

#### Hepatic impairment

No formal studies have been conducted to evaluate the effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of ramucirumab. Based on PopPK, ramucirumab exposure in patients with mild hepatic impairment (total bilirubin  $> 1.0$ - $1.5$  upper limit of normal (ULN) and any AST or total bilirubin  $\leq 1.0$  ULN and AST  $> ULN$ ) or moderate hepatic impairment (total bilirubin  $> 1.5$ - $3.0$  ULN and any AST) was similar to patients with normal hepatic function (total bilirubin and AST  $\leq ULN$ ). Ramucirumab has not been studied in patients with severe hepatic impairment (total bilirubin  $> 3.0$  ULN and any AST).

#### Other special populations

Based on PopPK, the following covariates were found to have no impact on ramucirumab disposition: age, sex, race, body weight, albumin levels.

## Exposure response relationships

### Efficacy

Exposure-response analyses indicated that efficacy was correlated with ramucirumab exposure across pivotal studies. Efficacy, as measured by improvements in OS and PFS, was associated with increasing ramucirumab exposure range produced by 8 mg/kg ramucirumab given every 2 weeks and by 10 mg/kg ramucirumab given every 3 weeks.

### Safety

In RAINBOW, the incidences of Grade  $\geq 3$  hypertension, neutropenia, and leukopenia were increased with higher ramucirumab exposure.

In RAISE, the incidence of Grade  $\geq 3$  neutropenia was increased with higher ramucirumab exposure.

In REVEL, the incidences of Grade  $\geq 3$  febrile neutropenia and hypertension were increased with higher ramucirumab exposure.

## **5.3 Preclinical safety data**

No animal studies have been performed to test ramucirumab for potential of carcinogenicity or genotoxicity.

The target organs identified in repeated dose cynomolgus monkey toxicity studies were kidney (glomerulonephritis), bone (thickening and abnormal endochondral ossification of the epiphyseal growth plate) and female reproductive organs (decreased weight of ovaries and uterus). A minimal grade of inflammation and/or mononuclear cell infiltration was seen in several organs.

Reproductive toxicity studies with ramucirumab have not been performed, however, animal models link angiogenesis, VEGF and VEGF Receptor 2 to critical aspects of female reproduction, embryo-foetal development, and postnatal development. Based on ramucirumab's mechanism of action, it is likely that in animals, ramucirumab will inhibit angiogenesis and result in adverse effects on fertility (ovulation), placental development, developing foetuses and postnatal development.

A single dose of ramucirumab did not impair wound healing in monkeys using a full-thickness incisional model.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

Histidine  
Histidine monohydrochloride  
Sodium chloride  
Glycine (E640)  
Polysorbate 80 (E433)  
Water for injections

### **6.2 Incompatibilities**

Cyamza should not be administered or mixed with dextrose solutions.

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

### **6.3 Shelf life**

#### Unopened vial

3 years.

#### After dilution

When prepared as directed, infusion solutions of Cynamza contain no antimicrobial preservatives.

Chemical and physical in-use stability of Cynamza in sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection has been demonstrated for 24 hours at 2 °C to 8 °C or for 4 hours at 25 °C. From a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2 °C to 8 °C, unless dilution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

### **6.4 Special precautions for storage**

Store in a refrigerator (2 °C to 8 °C ).

Do not freeze.

Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

For storage conditions after dilution of the medicinal product, see section 6.3.

### **6.5 Nature and contents of container**

10 ml solution in a vial (Type I glass) with a chlorobutyl rubber stopper, an aluminium seal and a polypropylene cap.

50 ml solution in a vial (Type I glass) with a chlorobutyl rubber stopper, an aluminium seal and a polypropylene cap.

Pack of 1 vial of 10 ml.

Pack of 2 vials of 10 ml.

Pack of 1 vial of 50 ml.

Not all pack sizes may be marketed.

### **6.6 Special precautions for disposal and other handling**

Do not shake the vial.

Prepare the infusion solution using aseptic technique to ensure the sterility of the prepared solution.

Each vial is intended for single use only. Inspect the content of the vials for particulate matter and discolouration (the concentrate for solution for infusion should be clear to slightly opalescent and colourless to slightly yellow without visible particles) prior to dilution. If particulate matter or discolouration is identified, discard the vial.

Calculate the dose and volume of ramucirumab needed to prepare the infusion solution. Vials contain either 100 mg or 500 mg as a 10 mg/ml solution of ramucirumab. Only use sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection as a diluent.

#### In case of prefilled intravenous infusion container usage

Based on the calculated volume of ramucirumab, remove the corresponding volume of sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection from the prefilled 250 ml intravenous container.

Aseptically transfer the calculated volume of ramucirumab to the intravenous container. The final total volume in the container should be 250 ml. The container should be gently inverted to ensure adequate

mixing. DO NOT FREEZE OR SHAKE the infusion solution. DO NOT dilute with other solutions or co-infuse with other electrolytes or medicinal products.

In case of empty intravenous infusion container usage

Aseptically transfer the calculated volume of ramucirumab into an empty intravenous infusion container. Add a sufficient quantity of sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection to the container to make the total volume 250 ml. The container should be gently inverted to ensure adequate mixing. DO NOT FREEZE OR SHAKE the infusion solution. DO NOT dilute with other solutions or co-infuse with other electrolytes or medicinal products.

Parenteral medicinal products should be inspected visually for particulate matter prior to administration. If particulate matter is identified, discard the infusion solution.

Discard any unused portion of ramucirumab left in a vial, as the product contains no antimicrobial preservatives.

Administer via infusion pump. A separate infusion line with a protein sparing 0.22 micron filter must be used for the infusion and the line must be flushed with sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection at the end of the infusion.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

## **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Grootslag 1-5  
NL-3991 RA, Houten  
The Netherlands

## **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/14/957/001-003

## **9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

Date of first authorisation: 19 December 2014

## **10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.



## **ANNEX II**

- A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE  
SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR  
BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY  
AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE  
MARKETING AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO  
THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL  
PRODUCT**

**A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND  
MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**

Name and address of the manufacturers of the biological active substance

ImClone Systems LLC  
33 ImClone Drive,  
Branchburg  
New Jersey  
NJ 08876  
UNITED STATES

Eli Lilly S.A.  
Dunderrow  
Kinsale  
County Cork  
Ireland

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Lilly, S.A.  
Avda de la Industria, 30  
Alcobendas  
28108 Madrid  
Spain

**B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

**C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING  
AUTHORISATION**

- **Periodic Safety Update Reports**

The requirements for submission of periodic safety update reports for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

**D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND  
EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

- **Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;

- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.
- **Obligation to conduct post-authorisation measures**

The MAH shall complete, within the stated timeframe, the below measures:

<b>Description</b>	<b>Due date</b>
The MAH shall submit results from the randomised dose ranging pharmacokinetics (PK) and safety study of ramucirumab monotherapy (14T-MC-JVDB). This phase 2 study will evaluate the PK and safety of various schedules of ramucirumab, including higher doses than the approved dose of 8 mg/kg every 2 weeks in second line gastric adenocarcinoma.	01/04/2017 (PK results)  01/04/2018 (Final CSR and safety results)
Post-authorisation efficacy study (PAES): In order to investigate the potential correlation between biomarker measures (VEGF-C, VEGF-D, sVEGFR1, sVEGFR2 and sVEGFR3 from plasma, VEGFR2 IHC, additional KRAS, NRAS and BRAF mutations) and efficacy outcome (PFS, OS), the MAH should submit the results of a biomarker assay from the RAISE translational research population. - Correlation with VEGF-C, VEGF-D, sVEGFR1, sVEGFR2 and sVEGFR3 from plasma, VEGFR2 IHC will be submitted by - Correlation with additional KRAS, NRAS and BRAF mutations will be submitted by	         30 June 2016 30 Sept 2016

**ANNEX III**  
**LABELLING AND PACKAGE LEAFLET**

## **A. LABELLING**

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING****CARTON - 10 ml vial****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Cyramza 10 mg/ml concentrate for solution for infusion  
ramucirumab

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

One ml of concentrate contains 10 mg ramucirumab.

**3. LIST OF EXCIPIENTS**

Excipients: histidine, histidine monohydrochloride, sodium chloride, glycine, polysorbate 80, water for injections.

**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Concentrate for solution for infusion

100 mg/10 ml

1 vial

2 vials

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

For intravenous use after dilution.

For single use only.

Read the package leaflet before use.

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children.

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**

Do not shake.

**8. EXPIRY DATE**

EXP

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**

Store in a refrigerator.

Do not freeze.

Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

**10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE****11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Grootslag 1-5  
NL-3991 RA, Houten  
The Netherlands

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/14/957/001 - 1 vial of 10 ml.  
EU/1/14/957/002 - 2 vials of 10 ml.

**13. BATCH NUMBER**

Lot

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY****15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

Justification for not including Braille accepted

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING****CARTON – 50 ml vial****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Cyramza 10 mg/ml concentrate for solution for infusion  
ramucirumab

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

One ml of concentrate contains 10 mg ramucirumab.

**3. LIST OF EXCIPIENTS**

Excipients: histidine, histidine monohydrochloride, sodium chloride, glycine, polysorbate 80, water for injections.

**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Concentrate for solution for infusion

500 mg/50 ml  
1 vial

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

For intravenous use after dilution.  
For single use only.  
Read the package leaflet before use.

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children.

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**

Do not shake.

**8. EXPIRY DATE**

EXP



**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**

Store in a refrigerator.

Do not freeze.

Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

**10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE****11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Grootslag 1-5  
NL-3991 RA, Houten  
The Netherlands

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/14/957/003

**13. BATCH NUMBER**

Lot

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY****15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

Justification for not including Braille accepted

**MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS****VIAL LABEL – 10 ml vial****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Cyramza 10 mg/ml sterile concentrate  
ramucirumab  
For IV use after dilution.

**2. METHOD OF ADMINISTRATION**

Read the package leaflet before use.

**3. EXPIRY DATE**

EXP

**4. BATCH NUMBER**

Lot

**5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT**

100 mg/10 ml

**6. OTHER**

**MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS****VIAL LABEL – 50 ml vial****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Cyramza 10 mg/ml sterile concentrate  
ramucirumab  
For IV use after dilution.

**2. METHOD OF ADMINISTRATION**

Read the package leaflet before use.

**3. EXPIRY DATE**

EXP

**4. BATCH NUMBER**

Lot

**5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT**

500 mg/50 ml

**6. OTHER**

## **B. PACKAGE LEAFLET**

## **Package leaflet: Information for the user**

### **Cyamza 10 mg/ml concentrate for solution for infusion** ramucirumab

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

**Read all of this leaflet carefully before you are given this medicine because it contains important information for you.**

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor.
- If you get any side effects, talk to your doctor. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

#### **What is in this leaflet**

1. What Cyamza is and what it is used for
2. What you need to know before you are given Cyamza
3. How you are given Cyamza
4. Possible side effects
5. How to store Cyamza
6. Contents of the pack and other information

#### **1. What Cyamza is and what it is used for**

Cyamza is a cancer medicine that contains the active substance ramucirumab, which is a monoclonal antibody. This is a specialised protein that can recognise and attach to another protein found on blood vessels called 'VEGF receptor 2'. This receptor is needed in the development of new blood vessels. To grow, cancer needs new blood vessels to develop. By attaching to 'VEGF receptor 2' and blocking it the medicine cuts off the blood supply to the cancer cells.

Cyamza is given in combination with paclitaxel, another anti-cancer medicine, for the treatment of advanced stomach cancer (or cancer of the junction between the oesophagus and the stomach) in adults whose disease has worsened after treatment with medicines to treat cancer.

Cyamza is used for the treatment of advanced stomach cancer (or cancer of the junction between the oesophagus and the stomach) in adults whose disease has worsened after treatment with medicines to treat cancer and for whom treatment of Cyamza in combination with paclitaxel is not suitable.

Cyamza is used to treat advanced cancers of the colon or rectum (parts of the large intestine) in adults. It is given with other medicines called 'FOLFIRI chemotherapy', including '5-fluorouracil', 'folinic acid', and 'irinotecan'.

Cyamza is given in combination with docetaxel, another anti-cancer medicine, for the treatment of adult patients with advanced stage of lung cancer whose disease has worsened after treatment with medicines to treat cancer.

#### **2. What you need to know before you are given Cyamza**

##### **You must not be given Cyamza**

- if you are allergic to ramucirumab or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

- if there is X-ray evidence that the lung cancer has a cavity or hole in it or if the lung cancer is close to major blood vessels.

### **Warnings and precautions**

Talk to your doctor or nurse **before** you are given Cyramza if you:

- have any condition which increases the risk of bleeding. Also tell your doctor if you are taking any medicines which may increase the risk of bleeding or which affect blood clotting ability. In such cases, your doctor will perform regular blood tests to monitor the risk of bleeding.
- have lung cancer and have had recent bleeding in the lung (coughing up bright red blood) or you are regularly taking non-steroidal anti-inflammatory medicines, or medicines which affect blood clotting ability.
- have high blood pressure. Cyramza can increase the incidence of high blood pressure. Your doctor will make sure that if you already have high blood pressure, it is brought under control before starting Cyramza. Your doctor will monitor your blood pressure and adjust your blood pressure medicine as needed during treatment with Cyramza. Treatment with Cyramza may need to be stopped temporarily until high blood pressure is controlled with medicines, or stopped permanently if it cannot be adequately controlled.
- are going to have planned surgery, if you had recent surgery or if you have poor wound healing after surgery. Cyramza may increase the risk of problems with wound healing. You should not receive Cyramza for at least 4 weeks before you undergo planned surgery and your doctor will decide when to re-start treatment. If you have a wound that heals poorly during treatment, dosing of Cyramza will be stopped until the wound is fully healed.
- have severe liver disease ('cirrhosis') and associated conditions, such as excessive accumulation of fluid in your abdomen ('ascites'). Your doctor will discuss with you if the potential benefits of treatment are judged to outweigh the potential risks for you.
- have severe kidney problems. There are limited data available about the use of Cyramza in patients with severely impaired kidney function.

Talk to your doctor or nurse **immediately** if any of the following applies to you (or you are not sure) **during treatment** with Cyramza **or anytime thereafter**:

- **Blocking of the arteries by a blood clot** ('arterial thromboembolic events'): Cyramza can cause blood clots in your arteries. Arterial blood clots can lead to serious conditions, including heart attack or stroke. Symptoms of a heart attack may include chest pain or heaviness in the chest. Symptoms of a stroke may include sudden numbness or weakness of the arm, leg and face, feeling confused, difficulty speaking or understanding others, sudden difficulty in walking or loss of balance or coordination or sudden dizziness. Cyramza will be permanently stopped if you develop a blood clot in your arteries.
- **A hole in the wall of your gut** ('gastrointestinal perforation'): Cyramza may increase the risk of developing a hole in the wall of your gut. Symptoms include severe abdominal pain, being sick (vomiting), fever or chills. Cyramza will be permanently stopped if you develop a hole in the wall of your gut.
- **Severe bleeding**: Cyramza may increase the risk of severe bleeding. Symptoms may include: extreme tiredness, weakness, dizziness or changes in the colour of your stools. Cyramza will be permanently stopped if you experience severe bleeding.
- **Infusion-related reaction**: Infusion-related reactions may happen during treatment because Cyramza is given as an intravenous infusion via a drip (see section 3). Your doctor or nurse will check for side effects during your infusion. Symptoms may include: increased muscle tension,

back pain, chest pain and/or tightness, chills, flushing, difficulty in breathing, wheezing, and feeling of tingling or numbness in hands or feet. In severe cases, symptoms may include breathing distress caused by narrowing of the airways, faster heartbeat, and feeling faint. Cyramza will be permanently stopped if you experience a severe infusion-related reaction.

- **Abnormal tube-like connections or passageways inside the body** ('fistula'): Cyramza may increase the risk of abnormal tube-like connections or passageways inside the body between internal organs and skin or other tissues. Cyramza will be permanently stopped if you develop a fistula.
- **Abnormal urine test** ('proteinuria'): Cyramza may increase the risk of developing or worsening of abnormal levels of protein in the urine. Treatment with Cyramza may need to be stopped temporarily until the levels of protein in the urine decrease and then treatment resumed at a lower dose, or stopped permanently if the urine protein level does not reduce sufficiently.
- **Inflammation of the mouth** ('stomatitis'): Cyramza, when given in combination with chemotherapy may increase the risk of developing inflammation of the mouth. Symptoms may include a burning sensation in the mouth, ulceration, blisters or swelling. Your doctor may prescribe treatment to help with the symptoms.
- **Fever or infection**: You may develop a temperature of 38 °C or greater during treatment (since you might have fewer white blood cells than normal which is very common). Symptoms may include sweating or other signs of infection, such as headache, pain in the limbs or decreased appetite. Infection (sepsis) may be severe and could lead to death.
- **Elderly people with lung cancer**: Your doctor will carefully evaluate the most appropriate treatment for you.

### **Children and adolescents**

Cyramza should not be given to patients under the age of 18 years because there is no information about how it works in this age group.

### **Other medicines and Cyramza**

Tell your doctor if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. This includes medicines obtained without a prescription and herbal medicines.

### **Pregnancy, breast-feeding and fertility**

Before starting treatment you must tell your doctor if you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or you are planning to have a baby. You should avoid getting pregnant while receiving this medicine and for at least 3 months after the last dose of Cyramza. Talk to your doctor about the best contraception for you.

As Cyramza inhibits the development of new blood vessels, it may decrease the likelihood of you becoming pregnant or maintaining a pregnancy. It may also cause damage to your unborn baby. You should not use this medicine during pregnancy. If you become pregnant during treatment with Cyramza, your doctor will discuss with you if the benefit of treatment for you is greater than any possible risk to you or your unborn baby.

It is not known if the medicine passes into breast milk and could affect a breastfed baby. Therefore, you should not breast-feed your baby during treatment with Cyramza and for at least 3 months after you receive the last dose.

### **Driving and using machines**

It is not known whether Cyramza can affect your ability to drive or to use machines. If you experience any symptoms affecting your ability to concentrate and react, do not drive or use machines until the effect goes away.

**Cyramza contains sodium**

This medicine contains sodium chloride.

Each 10 ml vial contains approximately 17 mg sodium (less than 1 mmol).

Each 50 ml vial contains approximately 85 mg sodium (3.7 mmol).

To be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet.

**3. How you are given Cyramza**

This cancer treatment will be given to you by a doctor or nurse.

**Dosage and frequency of administration**

The correct amount of Cyramza needed to treat your disease will be calculated by your doctor or hospital pharmacist depending on your body weight.

The recommended dose of Cyramza for the treatment of gastric cancer and for the treatment of advanced cancer of the colon or rectum is 8 mg per kilogram of your body weight once every 2 weeks.

The recommended dose of Cyramza for the treatment of lung cancer is 10 mg per kilogram of your body weight once every 3 weeks.

The number of infusions you will receive depends on how you are responding to treatment. Your doctor will discuss this with you.

**Route and method of administration**

Cyramza is a concentrate for solution for infusion (also called “sterile concentrate”). A hospital pharmacist, nurse or doctor will have diluted the contents of the vial with sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution before use. This medicine is given by infusion via a drip over a period of approximately 60 minutes.

**Premedication**

You may be given another medicine to reduce the risk of an infusion-related reaction before you receive Cyramza. If you experience an infusion-related reaction during Cyramza therapy, you will be given premedication for all future infusions.

**Dose adjustments**

During each infusion, your doctor or nurse will check for side effects.

If you experience an infusion-related reaction during treatment, the time taken to give your infusion will be increased for the rest of that infusion and for all future infusions.

The amount of protein in your urine will be checked regularly during treatment. Depending on the protein level measured, Cyramza may be temporarily discontinued. Once the urine protein level has decreased to a certain level, treatment may be restarted with a lower dose.

**Cyramza treatment will be temporarily stopped if you:**

- develop high blood pressure, until it is controlled with anti-hypertensive medicine
- develop wound healing problems, until the wound is healed
- will undergo planned surgery, four weeks prior to surgery

**Cyramza treatment will be permanently stopped if you:**

- develop a blood clot in your arteries
- develop a hole in the wall of your gut
- experience severe bleeding
- experience a severe infusion-related reaction
- develop high blood pressure that cannot be controlled with medicine



- are passing more than a certain amount of protein with your urine or if you develop a severe kidney disease (nephrotic syndrome)
- develop abnormal tube-like connections or passageways inside the body between internal organs and skin or other tissues (fistula)

#### **When receiving Cyramza in combination with paclitaxel or docetaxel**

Paclitaxel and docetaxel are also given by a drip into a vein (intravenous infusion) over a period of approximately 60 minutes. If you are receiving Cyramza in combination with either paclitaxel or docetaxel on the same day, Cyramza will be given first.

The amount of paclitaxel or docetaxel needed depends on the surface area of your body. Your doctor or hospital pharmacist will calculate your body surface area by measuring your height and weight and will work out the right dose for you.

The recommended dose of paclitaxel is 80 mg for every square metre (m<sup>2</sup>) of your body's surface area once every week for 3 weeks followed by 1 week without treatment.

The recommended dose of docetaxel is 75 mg for every square metre (m<sup>2</sup>) of your body's surface area once every 3 weeks. If you are of East Asian origin, you may receive a reduced docetaxel starting dose of 60 mg per every m<sup>2</sup> of your body's surface area once every 3 weeks.

Prior to being given any paclitaxel infusion, you will have blood tests to check that your blood counts are high enough and that your liver is functioning well.

Read the paclitaxel or docetaxel package leaflet for further information.

#### **When receiving Cyramza in combination with FOLFIRI**

FOLFIRI chemotherapy is given by intravenous infusion, after the Cyramza infusion has finished.

Please read the package leaflets for the other medicines that are part of your treatment, to see if they are suitable for you. If you are unsure, ask your doctor, pharmacist or nurse if there are any reasons why you can't use these medicines.

### **4. Possible side effects**

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Tell your doctor **immediately** if you experience any of the following serious side effects that have been observed during Cyramza treatment (see also **What you need to know before you are given Cyramza**):

**Common side effects** (may affect up to 1 in 10 people):

- **hole in the wall of your gut:** this is a hole that develops in the stomach, gut or bowel. Symptoms include severe abdominal pain, being sick (vomiting), fever or chills.
- **severe bleeding in your gut:** symptoms may include extreme tiredness, weakness, dizziness or changes in the colour of your stools.
- **blood clots in the arteries:** arterial blood clots can lead to a heart attack or stroke. Symptoms of a heart attack may include chest pain or heaviness in the chest. Symptoms of a stroke may include sudden numbness or weakness of the arm, leg and face, feeling confused, difficulty speaking or understanding others, sudden difficulty in walking or loss of balance or coordination or sudden dizziness.

**Tell your doctor if you experience any of the following other side effects:**

**Very common side effects** (may affect more than 1 in 10 people):

- low white blood cell counts (may increase the risk of infection)
- feeling tired or weak
- nose bleed
- diarrhoea

- inflammation of the lining of the mouth
- abdominal pain
- low platelet count (blood cells that help the blood to clot)
- high blood pressure
- swelling of hands, feet and legs due to fluid retention
- protein in the urine (abnormal urine test)
- inflammation of mucous membranes, such as digestive and respiratory tracts
- fever accompanied by low white blood cell counts
- redness, swelling, numbness/tingling, or pain and/or skin peeling in hands and/or feet (called hand-foot syndrome)
- low blood levels of a protein called albumin

**Common side effects** (may affect up to 1 in 10 people):

- headache
- low blood levels of potassium (hypokalaemia) which can cause muscle weakness, twitching or abnormal heart rhythm
- low blood levels of sodium (hyponatraemia) which can cause tiredness and confusion or muscle twitching
- rash
- serious infection (sepsis)
- intestinal blockage; symptoms may include constipation and abdominal pain

Cyramza has been associated with infusion-related reactions.

Cyramza may cause changes in laboratory tests. From the side effects listed above, these are: low white blood cell counts; low platelet count in the blood; low blood levels of albumin, potassium or sodium; presence of protein in the urine.

### **Reporting of side effects**

If you get any side effects, talk to your doctor. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via [the national reporting system listed in Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

## **5. How to store Cyramza**

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the outer carton and vial label after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2 °C – 8 °C).

Do not freeze.

Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

Do not freeze or shake the infusion solution. Do not administer the solution if you notice any particulate matter or discolouration.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

## **6. Contents of the pack and other information**

### **What Cyramza contains**

- The active substance is ramucirumab. One ml of concentrate for solution for infusion contains 10 mg of ramucirumab.
- Each 10 ml vial contains 100 mg of ramucirumab.
- Each 50 ml vial contains 500 mg of ramucirumab.
- The other ingredients are histidine, histidine monohydrochloride, sodium chloride, glycine (E640), polysorbate 80 (E433) and water for injections (see section 2 “Cyramza contains sodium”).

### **What Cyramza looks like and contents of the pack**

The concentrate for solution for infusion (or sterile concentrate) is a clear to slightly opalescent and colourless to slightly yellow solution in a glass vial with a rubber stopper.

Cyramza is available in packs of:

- 1 vial of 10 ml
- 2 vials of 10 ml
- 1 vial of 50 ml

Not all pack sizes may be marketed.

### **Marketing Authorisation Holder**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Grootslag 1-5  
NL-3991 RA, Houten  
The Netherlands

### **Manufacturer**

Lilly, S.A.  
Avda de la Industria, 30  
Alcobendas  
28108 Madrid  
Spain

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

**Belgique/België/Belgien**

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**България**

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България  
тел. + 359 2 491 41 40

**Česká republika**

ELI LILLY ČR, s.r.o.  
Tel: + 420 234 664 111

**Danmark**

Eli Lilly Danmark A/S  
Tlf: +45 45 26 60 00

**Deutschland**

Lilly Deutschland GmbH  
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

**Eesti**

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal  
Tel: +372 6 817 280

**Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 629 4600

**España**

Lilly S.A.  
Tel: + 34-91 663 50 00

**France**

Lilly France SAS  
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

**Hrvatska**

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 2350 999

**Ireland**

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited  
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími + 354 540 8000

**Italia**

Eli Lilly Italia S.p.A.  
Tel: + 39- 055 42571

**Lietuva**

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė  
Tel. +370 (5) 2649600

**Luxembourg/Luxemburg**

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Nederland**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

**Norge**

Eli Lilly Norge A.S.  
Tlf: + 47 22 88 18 00

**Österreich**

Eli Lilly Ges.m.b.H.  
Tel: + 43-(0) 1 711 780

**Polska**

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 440 33 00

**Portugal**

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: + 351-21-4126600

**România**

Eli Lilly România S.R.L.  
Tel: + 40 21 4023000

**Slovenija**

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.  
Tel: +386 (0)1 580 00 10

**Slovenská republika**

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.  
Tel: + 421 220 663 111

**Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab  
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Sverige**

Eli Lilly Sweden AB  
Tel: + 46-(0) 8 7378800

**Latvija**

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 67364000

**United Kingdom**

Eli Lilly and Company Limited  
Tel: + 44-(0) 1256 315000

**This leaflet was last revised in .**

**Other sources of information**

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:  
<http://www.ema.europa.eu>.

---

The following information is intended for healthcare professionals only:

Do not shake the vial.

Prepare the infusion solution using aseptic technique to ensure the sterility of the prepared solution.

Each vial is intended for single use only. Inspect the content of the vials for particulate matter and discolouration (the concentrate for solution for infusion should be clear to slightly opalescent and colourless to slightly yellow without visible particles) prior to dilution. If particulate matter or discolouration is identified, discard the vial.

Calculate the dose and volume of ramucirumab needed to prepare the infusion solution. Vials contain either 100 mg or 500 mg as a 10 mg/ml solution of ramucirumab. Only use sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection as a diluent.

In case of prefilled intravenous infusion container usage

Based on the calculated volume of ramucirumab, remove the corresponding volume of sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection from the prefilled 250 ml intravenous container.

Aseptically transfer the calculated volume of ramucirumab to the intravenous container. The final total volume in the container should be 250 ml. The container should be gently inverted to ensure adequate mixing. DO NOT FREEZE OR SHAKE the infusion solution. DO NOT dilute with other solutions or co-infuse with other electrolytes or medicinal products.

In case of empty intravenous infusion container usage

Aseptically transfer the calculated volume of ramucirumab into an empty intravenous infusion container. Add a sufficient quantity of sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection to the container to make the total volume 250 ml. The container should be gently inverted to ensure adequate mixing. DO NOT FREEZE OR SHAKE the infusion solution. DO NOT dilute with other solutions or co-infuse with other electrolytes or medicinal products.

After dilution and preparation, the medicine must be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2 °C to 8 °C.

Parenteral medicinal products should be inspected visually for particulate matter prior to administration. If particulate matter is identified, discard the infusion solution.

Discard any unused portion of ramucirumab left in a vial, as the product contains no antimicrobial preservatives.

Administer via infusion pump. A separate infusion line with a protein sparing 0.22 micron filter must be used for the infusion and the line must be flushed with sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection at the end of the infusion.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

[REDACTED]

© 2006 The Authors  
Journal compilation © 2006 Blackwell Publishing Ltd

\_\_\_\_\_

© 2006 The Authors

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

[REDACTED]

\_\_\_\_\_

[REDACTED]

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

[REDACTED]

**サイラムザ点滴静注液 100 mg**

**サイラムザ点滴静注液 500 mg**

## **1.7 同種同効品一覧表**

**日本イーライリリー株式会社**



目次

1.7 同種同効品一覧表 ..... 1

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

1.7 同種同効品一覧表

## 1.7 同種同効品一覧表

日本において、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の効能・効果を有するモノクローナル抗体製剤である「パニツムマブ（遺伝子組換え）」、「セツキシマブ（遺伝子組換え）」及び「ベバシズマブ（遺伝子組換え）」並びに分子標的薬である「レゴラフェニブ水和物」の効能・効果、用法・用量、使用上の注意などを、本剤の案と共に表 1.7-1、表 1.7-2 及び表 1.7-3 に示す。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

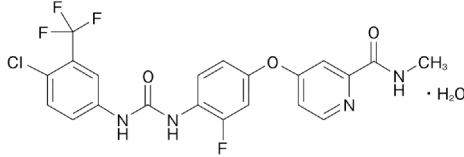
一般的名称	ラムシルマブ（遺伝子組換え）	レゴラフェニブ水和物
販売名	サイラムザ点滴静注液 100 mg サイラムザ点滴静注液 500 mg	スチバーガ錠 40 mg
会社名	日本イーライリリー株式会社	バイエル薬品株式会社
承認年月日	2015 年 3 月 26 日	2013 年 3 月 25 日
再評価年月日 再審査年月日	—	—
規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 （注意－医師等の処方箋により使用すること）	劇薬、処方箋医薬品注） 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
化学構造式	アミノ酸 214 個の軽鎖 2 本とアミノ酸 446 個の重鎖 2 本からなる糖タンパク質	
剤型・含量	注射剤 1 バイアル（10 mL）中： ラムシルマブ（遺伝子組換え）100 mg 含有 1 バイアル（50 mL）中： ラムシルマブ（遺伝子組換え）500 mg 含有	錠剤 1 錠中： レゴラフェニブ 40 mg（レゴラフェニブ水和物として 41.49 mg）含有
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	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌，がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	ラムシルマブ（遺伝子組換え）	レゴラフェニブ水和物
効能・効果 に関連する 使用上の注意	<ol style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。〔「臨床成績」の項参照〕</li> <li>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。〔「臨床成績」の項参照〕</li> </ol>	<p>臨床試験の対象となった患者の前治療歴等について、「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理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 本剤の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>(2) 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。</li> </ol> </li> <li>2. がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍 <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) イマチニブ及びスニチニブによる治療後の患者を対象とすること。</li> <li>(2) 本剤の手術の補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。</li> </ol> </li> </ol>
用法・用量	<ol style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> </ol>	通常、成人にはレゴラフェニブとして1日1回160 mgを食後に3週間連日経口投与し、その後1週間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。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	<ol style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。〔「臨床成績」の項参照〕</li> <li>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。</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>(2) 空腹時に本剤を投与した場合、食後投与と比較して未変化体の<math>C_{max}</math>及びAUCの低下が認められることから、空腹時投与を避けること。また、高脂肪食摂取後に本剤を投与した場合、低脂肪食摂取後の投与と比較して活性代謝物の<math>C_{max}</math>及びAUCの低下が認められることから、本剤は高脂肪食後の投与を避けることが望ましい。〔「薬物動態」の項参照〕</li> </ol>

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	ラムシルマブ（遺伝子組換え）	レゴラフェニブ水和物	
用法・用量 に関連する 使用上の注 意	4. 本剤投与時にあらわれる infusion reaction を軽減させるため、本剤の投与前に抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）の前投与を考慮すること。グレード注 1） 1 又は 2 の infusion reaction があらわれた場合には、次回投与から必ず抗ヒスタミン剤を前投与し、その後もグレード注 1） 1 又は 2 の infusion reaction があらわれる場合には、抗ヒスタミン剤に加え、解熱鎮痛剤（アセトアミノフェン等）及び副腎皮質ホルモン剤（デキサメタゾン等）を前投与すること。[「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照]	(3) 副作用があらわれた場合は、症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮して、本剤を減量、休薬又は中止すること。減量して投与を継続する場合には、40 mg（1錠）ずつ減量すること（1日1回 80 mg を下限とすること）。	
	5. グレード注 1） 3 又は 4 の infusion reaction があらわれた場合には、本剤の投与を直ちに中止し、再投与しないこと。グレード注 1） 1 又は 2 の infusion reaction があらわれた場合には、投与速度を 50%減速し、その後の全ての投与においても減速した投与速度で投与すること。[「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照]	手足症候群	
	6. 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。[「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照]	皮膚毒性のグレード	発現回数/用量調節及び処置
		グレード 1	本剤の投与を継続し、対症療法を直ちに行う。
		グレード 2	1回目： 本剤の投与量を 40 mg（1錠）減量し、対症療法を直ちに行う。改善がみられない場合は、7日間休薬する。休薬によりグレード 0～1に軽快した場合、投与を再開する。7日以内に改善がみられない場合は下記参照。
			7日以内に改善がみられない場合又は 2回目若しくは 3回目： グレード 0～1に軽快するまで休薬する。本剤の投与を再開する場合、投与量を 40 mg（1錠）減量する。
			4回目： 本剤の投与を中止する。
	グレード 3	1回目又は 2回目： 対症療法を直ちに行い、グレード 0～1に軽快するまで少なくとも 7日間は休薬する。本剤の投与を再開する場合、投与量を 40 mg（1錠）減量する。	
	3回目： 本剤の投与を中止する。		
	副作用	処置	
高血圧	症候性のグレード注 1） 2、又はグレード注 1） 3以上 降圧剤による治療を行い、血圧がコントロールできるようになるまで休薬する。降圧剤による治療を行ってもコントロールできない場合には、投与を中止する。		
蛋白尿	1日尿蛋白量 2 g 以上注 2)	初回発現時：1日尿蛋白量 2 g 未満注 2) に低下するまで休薬し、再開する場合には 6 mg/kg に減量する。	
		2回目以降の発現時：1日尿蛋白量 2 g 未満注 2) に低下するまで休薬し、再開する場合には 5 mg/kg に減量する。	
	1日尿蛋白量 3 g 以上注 2)、又はネフローゼ症候群を発現	投与を中止する。	
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。			

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	ラムシルマブ（遺伝子組換え）	レゴラフェニブ水和物										
用法・用量 に関連する 使用上の注 意	7. 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。〔「適用上の注意」の項参照〕	肝機能検査値異常 <table><tr><th>肝機能検査値異常の程度</th><th>発現回数/ 用量調節及び処置</th></tr><tr><td>ALT（GPT）又は AST（GOT）が正常基準値上限の 5 倍以下</td><td>本剤の投与を継続し、検査値が正常基準値上限の 3 倍未満又は投与前値に回復するまで肝機能検査を頻回に行う。</td></tr><tr><td>ALT（GPT）又は AST（GOT）が正常基準値上限の 5 倍を超過、かつ 20 倍以下</td><td>1 回目： 検査値が正常基準値上限の 3 倍未満又は投与前値に回復するまで休薬する。投与を再開する場合、投与量を 40 mg（1 錠）減量し、少なくとも 4 週間は肝機能検査を頻回に行う。 2 回目： 本剤の投与を中止する。 注 1)</td></tr><tr><td>ALT（GPT）又は AST（GOT）が正常基準値上限の 20 倍を超過</td><td>本剤の投与を中止する。 注 1)</td></tr><tr><td>ALT（GPT）又は AST（GOT）が正常基準値上限の 3 倍を超過、かつビリルビン値が正常基準値上限の 2 倍を超過</td><td>本剤の投与を中止する。 注 1) ジルベール症候群注 2) の患者において ALT（GPT）又は AST（GOT）の上昇が発現した場合は、本欄のビリルビン値の基準によらず、上欄で規定する ALT（GPT）又は AST（GOT）の基準に従う。</td></tr></table>	肝機能検査値異常の程度	発現回数/ 用量調節及び処置	ALT（GPT）又は AST（GOT）が正常基準値上限の 5 倍以下	本剤の投与を継続し、検査値が正常基準値上限の 3 倍未満又は投与前値に回復するまで肝機能検査を頻回に行う。	ALT（GPT）又は AST（GOT）が正常基準値上限の 5 倍を超過、かつ 20 倍以下	1 回目： 検査値が正常基準値上限の 3 倍未満又は投与前値に回復するまで休薬する。投与を再開する場合、投与量を 40 mg（1 錠）減量し、少なくとも 4 週間は肝機能検査を頻回に行う。 2 回目： 本剤の投与を中止する。 注 1)	ALT（GPT）又は AST（GOT）が正常基準値上限の 20 倍を超過	本剤の投与を中止する。 注 1)	ALT（GPT）又は AST（GOT）が正常基準値上限の 3 倍を超過、かつビリルビン値が正常基準値上限の 2 倍を超過	本剤の投与を中止する。 注 1) ジルベール症候群注 2) の患者において ALT（GPT）又は AST（GOT）の上昇が発現した場合は、本欄のビリルビン値の基準によらず、上欄で規定する ALT（GPT）又は AST（GOT）の基準に従う。
	肝機能検査値異常の程度	発現回数/ 用量調節及び処置										
	ALT（GPT）又は AST（GOT）が正常基準値上限の 5 倍以下	本剤の投与を継続し、検査値が正常基準値上限の 3 倍未満又は投与前値に回復するまで肝機能検査を頻回に行う。										
	ALT（GPT）又は AST（GOT）が正常基準値上限の 5 倍を超過、かつ 20 倍以下	1 回目： 検査値が正常基準値上限の 3 倍未満又は投与前値に回復するまで休薬する。投与を再開する場合、投与量を 40 mg（1 錠）減量し、少なくとも 4 週間は肝機能検査を頻回に行う。 2 回目： 本剤の投与を中止する。 注 1)										
	ALT（GPT）又は AST（GOT）が正常基準値上限の 20 倍を超過	本剤の投与を中止する。 注 1)										
	ALT（GPT）又は AST（GOT）が正常基準値上限の 3 倍を超過、かつビリルビン値が正常基準値上限の 2 倍を超過	本剤の投与を中止する。 注 1) ジルベール症候群注 2) の患者において ALT（GPT）又は AST（GOT）の上昇が発現した場合は、本欄のビリルビン値の基準によらず、上欄で規定する ALT（GPT）又は AST（GOT）の基準に従う。										
		注 1) 肝機能検査値が正常範囲又は投与前値に回復するまで、肝機能検査を頻回に行う。										
		注 2) 本剤は UGT1A1 によるグルクロン酸抱合を阻害するため、ジルベール症候群の患者においては間接型ビリルビンが上昇する可能性がある。										
		高血圧										
		<table><tr><th>高血圧のグレード</th><th>用量調節及び処置</th></tr><tr><td>グレード 2（無症候性）</td><td>本剤の投与を継続し、降圧剤投与を行う。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、本剤の投与量を 40 mg（1 錠）減量する。</td></tr><tr><td>グレード 2（症候性）</td><td>症状が消失し、血圧がコントロールできるまで休薬し、降圧剤による治療を行う。 投与再開後、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、本剤の投与量を 40 mg（1 錠）減量する。</td></tr><tr><td>グレード 3</td><td>症状が消失し、血圧がコントロールできるまで休薬し、降圧剤による治療を行う。本剤の投与を再開する場合、投与量を 40 mg（1 錠）減量する。 投与再開後、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、本剤の投与量をさらに 40 mg（1 錠）減量する。</td></tr><tr><td>グレード 4</td><td>本剤の投与を中止する。</td></tr></table>	高血圧のグレード	用量調節及び処置	グレード 2（無症候性）	本剤の投与を継続し、降圧剤投与を行う。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、本剤の投与量を 40 mg（1 錠）減量する。	グレード 2（症候性）	症状が消失し、血圧がコントロールできるまで休薬し、降圧剤による治療を行う。 投与再開後、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、本剤の投与量を 40 mg（1 錠）減量する。	グレード 3	症状が消失し、血圧がコントロールできるまで休薬し、降圧剤による治療を行う。本剤の投与を再開する場合、投与量を 40 mg（1 錠）減量する。 投与再開後、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、本剤の投与量をさらに 40 mg（1 錠）減量する。	グレード 4	本剤の投与を中止する。
高血圧のグレード	用量調節及び処置											
グレード 2（無症候性）	本剤の投与を継続し、降圧剤投与を行う。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、本剤の投与量を 40 mg（1 錠）減量する。											
グレード 2（症候性）	症状が消失し、血圧がコントロールできるまで休薬し、降圧剤による治療を行う。 投与再開後、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、本剤の投与量を 40 mg（1 錠）減量する。											
グレード 3	症状が消失し、血圧がコントロールできるまで休薬し、降圧剤による治療を行う。本剤の投与を再開する場合、投与量を 40 mg（1 錠）減量する。 投与再開後、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、本剤の投与量をさらに 40 mg（1 錠）減量する。											
グレード 4	本剤の投与を中止する。											

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	ラムシルマブ（遺伝子組換え）	レゴラフェニブ水和物
用法・用量 に関連する 使用上の注 意		<p>その他の副作用 グレード3以上の副作用発現時は、グレード2以下に軽快するまで休薬し、投与量を40 mg（1錠）減量し再開する、又は投与の中止を考慮すること。</p> <p>グレードは Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）に準じる。</p>
警告及び禁忌	<p><b>【警告】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。[「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照]</li> <li>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。[「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照]</li> <li>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。[「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照]</li> </ol>	<p><b>【警告】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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本剤の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。</li> <li>重篤な肝機能障害があらわれることがあり、劇症肝炎、肝不全により死亡に至る例も報告されているので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]</li> </ol>
	<p><b>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者</li> <li>妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]</li> </ol>	<p><b>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li> <li>妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]</li> </ol>

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	ラムシルマブ（遺伝子組換え）	レゴラフェニブ水和物
使用上の注意	<p><b>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</b></p> <p>(1) 血栓塞栓症又はその既往歴のある患者〔心筋梗塞、脳血管障害、肺塞栓症等があらわれるおそれがある。〕</p> <p>(2) 高血圧症の患者〔高血圧が悪化するおそれがある。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>(3) 消化管など腹腔内の炎症を合併している患者〔消化管穿孔があらわれるおそれがある。〕</p> <p>(4) 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〔出血があらわれるおそれがある。〕</p> <p>(5) 消化管出血等の出血が認められている患者〔出血が増強されるおそれがある。〕</p> <p>(6) 大きな手術の術創が治癒していない患者〔創傷治癒障害による合併症があらわれるおそれがある。（「重要な基本的注意」の項参照）〕</p> <p>(7) 重度の肝障害（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〔肝機能が悪化するおそれがある。（「重要な基本的注意」の項参照）〕</p>	<p><b>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</b></p> <p>(1) 重度の肝機能障害のある患者〔使用経験がない。（「薬物動態」の項参照）</p> <p>(2) 高血圧症の患者〔高血圧が悪化するおそれがある。（「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(3) 脳転移のある患者〔脳出血があらわれるおそれがある。〕</p> <p>(4) 血栓塞栓症又はその既往歴のある患者〔心筋虚血，心筋梗塞等があらわれるおそれがある。〕</p> <p>(5) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</p>
	<p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(1) Infusion reaction があらわれることがあり、2 回目以降の本剤投与時にもあらわれることがある。本剤の投与は、重度の infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、本剤投与中は、患者の状態を観察し、過敏症状が認められた場合には、適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>(2) 高血圧があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に血圧を測定すること。高血圧があらわれた場合には、降圧剤の投与等、適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「慎重投与」の項参照〕</p>	<p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(1) 手足症候群，中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群），多形紅斑等の皮膚障害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適切な処置を行うこと。必要に応じて皮膚科を受診するよう、患者に指導すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」，「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>(2) AST（GOT），ALT（GPT）の著しい上昇を伴う肝機能障害，黄疸があらわれ，劇症肝炎，肝不全により死亡に至る例も報告されているので，本剤投与開始前及び投与中は，定期的に肝機能検査を行うなど，患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には，減量，休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」，「重大な副作用」の項参照〕</p>

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	ラムシルマブ（遺伝子組換え）	レゴラフェニブ水和物
使用上の注意	<p>(3) ネフローゼ症候群、蛋白尿があらわれることがあるので、本剤投与期間中は尿蛋白を定期的に検査すること。異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>(4) 本剤は、創傷治癒に影響を及ぼす可能性がある。</p> <p>1) 手術を予定している場合には、手術の前に本剤の投与を中断すること。</p> <p>2) 手術後に本剤を投与する際には、創傷が治癒していることを十分に確認し、投与を開始することが望ましい。</p> <p>3) 創傷治癒による合併症があらわれた場合には、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(5) 重度の肝障害（重度の肝硬変（Child-Pugh 分類 B 又は C）、肝性脳症を伴う肝硬変、肝硬変による著明な腹水、肝腎症候群）を有する患者において、本剤投与により肝機能が悪化したとの報告がある。重度の肝障害を有する患者に対する投与の可否は慎重に判断すること。投与する場合には、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p>	<p>(3) 血圧の上昇が認められることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血圧測定を行い、必要に応じて降圧剤の投与を行うなど、適切な処置を行うこと。重症、持続性あるいは通常の降圧治療でコントロールできない高血圧があらわれた場合には、減量、休薬又は投与を中止すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」, 「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>(4) 創傷治癒を遅らせる可能性があるもので、手術が予定されている場合には、手術の前に本剤の投与を中断すること。手術後の投与再開は、患者の状態に応じて判断すること。</p> <p>(5) 蛋白尿があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に尿蛋白を観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>(6) 甲状腺機能低下があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に甲状腺機能の検査を実施すること。甲状腺機能低下があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。</p>
	—	<p><b>3. 相互作用</b></p> <p>本剤は主にチトクローム P450（CYP）3A4 及びグルクロン酸転移酵素（UGT）1A9 により代謝される。本剤の活性代謝物（N-オキサイド体である M-2 及び N-オキサイドアミド体である M-5）は、乳癌耐性蛋白（BCRP）及び P-糖蛋白（P-gp）の基質であることが示されている。また、定常状態における未変化体、M-2 及び M-5 の血漿中濃度は、UGT1A1, UGT1A9, BCRP, P-gp, CYP2C9, CYP2B6, CYP2D6 及び CYP3A4 を阻害する濃度に達する可能性がある。〔「薬物動態」の項参照〕</p>



表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	ラムシルマブ（遺伝子組換え）	レゴラフェニブ水和物												
使用上の注意	—	併用注意（併用に注意すること）												
		<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>CYP3A4 誘導薬（リファンピシン等）</td><td>本剤単回投与とリファンピシンとの併用により、未変化体の AUC 及び C<sub>max</sub> がそれぞれ 50%及び 20% 減少した。M-2 の C<sub>max</sub> は 1.6 倍に増加し、M-5 の AUC 及び C<sub>max</sub> はそれぞれ 3.6 倍及び 4.2 倍増加したが、M-2 の AUC は変化しなかった。 CYP3A4 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用が避けられない場合には、患者の状態を慎重に観察すること。</td><td>In vitro 試験において、本剤は CYP3A4 によって代謝され、また、M-2 及び M-5 の生成に CYP3A4 が関与していることが示されている。</td></tr><tr><td>CYP3A4 阻害薬（ケトコナゾール等）</td><td>本剤単回投与とケトコナゾールとの併用により、未変化体の AUC 及び C<sub>max</sub> はそれぞれ 33%及び 40% 増加した。M-2 及び M-5 の AUC はそれぞれ 94%及び 93%減少し、C<sub>max</sub> はそれぞれ 97%及び 94%減少した。 CYP3A4 阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用が避けられない場合には、患者の状態を慎重に観察すること。</td><td>In vitro 試験において、本剤は CYP3A4 によって代謝され、また、M-2 及び M-5 の生成に CYP3A4 が関与していることが示されている。</td></tr><tr><td>イリノテカン</td><td>イリノテカンとの併用により、イリノテカン及びその活性代謝物である SN-38 の AUC がそれぞれ 28%及び 44%増加し、C<sub>max</sub> はそれぞれ 22%増加及び 9% 減少した。</td><td>In vitro 試験において、本剤は UGT1A1 によるグルクロン酸抱合を阻害することが示されている。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP3A4 誘導薬（リファンピシン等）	本剤単回投与とリファンピシンとの併用により、未変化体の AUC 及び C <sub>max</sub> がそれぞれ 50%及び 20% 減少した。M-2 の C <sub>max</sub> は 1.6 倍に増加し、M-5 の AUC 及び C <sub>max</sub> はそれぞれ 3.6 倍及び 4.2 倍増加したが、M-2 の AUC は変化しなかった。 CYP3A4 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用が避けられない場合には、患者の状態を慎重に観察すること。	In vitro 試験において、本剤は CYP3A4 によって代謝され、また、M-2 及び M-5 の生成に CYP3A4 が関与していることが示されている。	CYP3A4 阻害薬（ケトコナゾール等）	本剤単回投与とケトコナゾールとの併用により、未変化体の AUC 及び C <sub>max</sub> はそれぞれ 33%及び 40% 増加した。M-2 及び M-5 の AUC はそれぞれ 94%及び 93%減少し、C <sub>max</sub> はそれぞれ 97%及び 94%減少した。 CYP3A4 阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用が避けられない場合には、患者の状態を慎重に観察すること。	In vitro 試験において、本剤は CYP3A4 によって代謝され、また、M-2 及び M-5 の生成に CYP3A4 が関与していることが示されている。	イリノテカン	イリノテカンとの併用により、イリノテカン及びその活性代謝物である SN-38 の AUC がそれぞれ 28%及び 44%増加し、C <sub>max</sub> はそれぞれ 22%増加及び 9% 減少した。	In vitro 試験において、本剤は UGT1A1 によるグルクロン酸抱合を阻害することが示されている。
		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子										
		CYP3A4 誘導薬（リファンピシン等）	本剤単回投与とリファンピシンとの併用により、未変化体の AUC 及び C <sub>max</sub> がそれぞれ 50%及び 20% 減少した。M-2 の C <sub>max</sub> は 1.6 倍に増加し、M-5 の AUC 及び C <sub>max</sub> はそれぞれ 3.6 倍及び 4.2 倍増加したが、M-2 の AUC は変化しなかった。 CYP3A4 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用が避けられない場合には、患者の状態を慎重に観察すること。	In vitro 試験において、本剤は CYP3A4 によって代謝され、また、M-2 及び M-5 の生成に CYP3A4 が関与していることが示されている。										
CYP3A4 阻害薬（ケトコナゾール等）	本剤単回投与とケトコナゾールとの併用により、未変化体の AUC 及び C <sub>max</sub> はそれぞれ 33%及び 40% 増加した。M-2 及び M-5 の AUC はそれぞれ 94%及び 93%減少し、C <sub>max</sub> はそれぞれ 97%及び 94%減少した。 CYP3A4 阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用が避けられない場合には、患者の状態を慎重に観察すること。	In vitro 試験において、本剤は CYP3A4 によって代謝され、また、M-2 及び M-5 の生成に CYP3A4 が関与していることが示されている。												
イリノテカン	イリノテカンとの併用により、イリノテカン及びその活性代謝物である SN-38 の AUC がそれぞれ 28%及び 44%増加し、C <sub>max</sub> はそれぞれ 22%増加及び 9% 減少した。	In vitro 試験において、本剤は UGT1A1 によるグルクロン酸抱合を阻害することが示されている。												

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	ラムシルマブ（遺伝子組換え）	レゴラフェニブ水和物
使用上の注意	<p><b>3. 副作用</b>  <b>治癒切除不能な進行・再発の胃癌：</b>  <b>&lt;単独投与での成績&gt;</b>            胃癌患者を対象とした本剤単独投与による外国第 III 相無作為化比較試験において、本剤が投与された 236 例中、主な副作用は腹痛（28.8%）、高血圧（16.1%）、下痢（14.4%）等であった。（承認時）</p> <p><b>&lt;パクリタキセル併用投与での成績&gt;</b>            胃癌患者を対象とした本剤とパクリタキセルの併用投与による国際共同第 III 相無作為化比較試験において、本剤が投与された 327 例中（日本人症例 68 例を含む）、主な副作用は疲労／無力症（56.9%）、好中球減少症（54.4%）、白血球減少症（33.9%）、下痢（32.4%）、鼻出血（30.6%）等であった。（承認時）</p> <p><b>治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌：</b>  <b>&lt;FOLFIRI 併用投与での成績&gt;</b>            結腸・直腸癌患者を対象とした本剤と FOLFIRI 併用による国際共同第 III 相無作為化比較試験において、本剤が投与された 529 例中（日本人症例 74 例を含む）、主な副作用は好中球減少症（58.8%）、鼻出血（33.5%）、口内炎（30.8%）、血小板減少症（28.4%）、高血圧（26.1%）等であった。（承認時）</p>	<p><b>4. 副作用</b>  <b>治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌</b>            結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験において、500 例中（日本人 65 例を含む）465 例（93.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用の発現例数（発現率）は、手足症候群 225 例（45.0%）、下痢 169 例（33.8%）、食欲減退 152 例（30.4%）、疲労 145 例（29.0%）、発声障害 142 例（28.4%）、高血圧 139 例（27.8%）、発疹 113 例（22.6%）等であった。（承認時）</p> <p><b>がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍</b>            消化管間質腫瘍患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験において、132 例中（日本人 12 例を含む）130 例（98.5%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用の発現例数（発現率）は、手足症候群 87 例（65.9%）、高血圧 64 例（48.5%）、下痢 53 例（40.2%）、発声障害 44 例（33.3%）、疲労 39 例（29.5%）、発疹 38 例（28.8%）、脱毛 31 例（23.5%）、口内炎 30 例（22.7%）、疼痛 29 例（22.0%）、食欲減退 28 例（21.2%）等であった。（効能追加承認時）</p> <p>副作用の頻度は、結腸・直腸癌患者及び消化管間質腫瘍患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験の集計に基づき記載した。これらの臨床試験以外からの報告は頻度不明とした。</p>

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	ラムシルマブ（遺伝子組換え）	レゴラフェニブ水和物
使用上の注意	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 動脈血栓塞栓症（1.7%注1）、1.6%注2）、静脈血栓塞栓症（3.8%注1）、6.7%注2）：心筋梗塞（0.4%注1）、0.2%注2）、脳血管障害（0.8%注1）、0.6%注2）等の動脈血栓塞栓症、肺塞栓症（1.7%注1）、2.6%注2）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、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。</p> <p>2) Infusion reaction（0.4%注1）、5.8%注2）：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るので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、グレード注3）3又は4の infusion reaction が認められた場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うとともに、以降、本剤を再投与しないこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕</p> <p>3) 消化管穿孔（0.8%注1）、1.5%注2）：消化管穿孔があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。消化管穿孔が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、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。</p> <p>4) 出血（12.7%注1）、43.1%注2）：消化管出血（6.4%注1）、11.4%注2）等の出血があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、重度の出血が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、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。</p> <p>5) 好中球減少症（4.7%注1）、57.1%注2）、白血球減少症（0.4%注1）、21.0%注2）：好中球減少症、白血球減少症及び発熱性好中球減少症（0.4%注1）、3.4%注2）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、適切な処置を行うこと。</p>	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 手足症候群（49.4%）：手足症候群があらわれることがあるので、皮膚症状があらわれた場合には対症療法、減量、休薬又は投与の中止を考慮すること。</p> <p>2) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（0.2%）、多形紅斑（0.6%）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑があらわれることがあるので、本剤投与中は観察を十分に行い、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。</p> <p>3) 劇症肝炎（頻度不明）、肝不全（0.5%）、肝機能障害（2.7%）、黄疸（0.5%）：AST（GOT）、ALT（GPT）の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれ、劇症肝炎、肝不全により死亡に至る例が報告されている。本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 出血（9.8%）：消化管出血（1.1%）、喀血（0.3%）、肺出血（0.3%）、腹腔内出血（0.2%）、腔出血（0.2%）、脳出血（頻度不明）、鼻出血（6.2%）、血尿（0.9%）等の出血があらわれることがある。重篤な出血においては、死亡に至る例が報告されているので、本剤投与中は観察を十分に行い、重篤な出血があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 間質性肺疾患（頻度不明）：間質性肺疾患があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、胸部 X 線、胸部 CT 等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p>

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	ラムシルマブ（遺伝子組換え）	レゴラフェニブ水和物
使用上の注意	<p>6) うっ血性心不全（0.4%<sup>注1)</sup>、1.4%<sup>注2)</sup>）：うっ血性心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 創傷治癒障害（0.7%<sup>注2)</sup>）：創傷治癒に影響を及ぼす可能性があり、創傷治癒障害による合併症があらわれることがある。創傷治癒障害による合併症があらわれた場合には、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>8) 瘻孔（0.4%<sup>注1)</sup>、0.5%<sup>注2)</sup>）：瘻孔があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>9) 可逆性後白質脳症症候群（0.1%<sup>注2)</sup>）：可逆性後白質脳症症候群があらわれることがあるので、痙攣、頭痛、錯乱、視覚障害等が認められた場合には、本剤の投与を中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>10) ネフローゼ症候群（0.4%<sup>注2)</sup>）、蛋白尿（3.0%<sup>注1)</sup>、16.9%<sup>注2)</sup>）：ネフローゼ症候群、蛋白尿があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕</p> <p>11) 間質性肺疾患（0.4%<sup>注1)</sup>、1.1%<sup>注2)</sup>）：間質性肺疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>注1) 胃癌患者を対象とした本剤の単独投与による外国臨床試験における発現頻度に基づき記載した。</p> <p>注2) 胃癌患者を対象とした本剤とバクリタキセル併用投与による国際共同試験（日本人症例 68 例を含む）及び結腸・直腸癌患者を対象とした本剤と FOLFIRI 併用投与による国際共同試験（日本人症例 74 例を含む）における発現頻度の集計に基づき記載した。</p> <p>注3) 有害事象共通用語規準（ver. 4.0）</p>	<p>6) 血栓塞栓症：心筋虚血（0.2%）、心筋梗塞（0.2%）等の血栓塞栓症があらわれることがあるので、本剤投与中は観察を十分に行い、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。</p> <p>7) 高血圧（32.1%）、高血圧クリーゼ（0.2%）：高血圧があらわれることがあるので、本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。なお、コントロールできない重症の高血圧が認められた場合には休薬すること。また、高血圧クリーゼがあらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>8) 可逆性後白質脳症（0.2%）：可逆性後白質脳症があらわれることがあるので、痙攣、頭痛、錯乱、視覚障害、皮質盲等が認められた場合には投与を中止し、血圧のコントロールを含め、適切な処置を行うこと。</p> <p>9) 消化管穿孔（頻度不明）、消化管瘻（0.2%）：消化管穿孔、消化管瘻があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。本剤投与中は観察を十分に行い、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。</p> <p>10) 血小板減少（11.2%）：血小板減少があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	ラムシルマブ（遺伝子組換え）	レゴラフェニブ水和物																																																																																																																																				
使用上の注意	<div>(2) その他の副作用 以下のような副作用が認められた場合には、症状に合わせて適切な処置を行うこと。</div> <div>1) 単独投与時注)</div> <table><tr><td>副作用分類</td><td>20%以上</td><td>5～20%未満</td><td>5%未満</td></tr><tr><td>血液</td><td></td><td></td><td>血小板減少症</td></tr><tr><td>消化器</td><td>腹痛</td><td>下痢</td><td>腸閉塞</td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>高血圧</td><td></td></tr><tr><td>代謝</td><td></td><td>低カリウム血症、低ナトリウム血症</td><td></td></tr><tr><td>皮膚</td><td></td><td></td><td>発疹、皮膚乾燥</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>頭痛</td><td>粘膜の炎症</td></tr></table> <div>注) 胃癌患者を対象とした本剤の単独投与による外国臨床試験における発現頻度に基づき記載した。</div> <div>2) 併用投与時注)</div> <table><tr><td>副作用分類</td><td>20%以上</td><td>5～20%未満</td><td>5%未満</td></tr><tr><td>血液</td><td>血小板減少症</td><td></td><td></td></tr><tr><td>消化器</td><td>下痢、腹痛、口内炎、食欲減退</td><td></td><td></td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td>AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加</td><td></td></tr><tr><td>循環器</td><td>高血圧</td><td></td><td>心電図 QT 延長</td></tr><tr><td>呼吸器</td><td></td><td>呼吸困難、咳嗽、上気道感染</td><td></td></tr><tr><td>代謝</td><td></td><td>低アルブミン血症</td><td>低ナトリウム血症、低リン酸血症</td></tr><tr><td>腎臓</td><td></td><td></td><td>血中クレアチニン増加</td></tr><tr><td>感染症</td><td></td><td></td><td>敗血症</td></tr><tr><td>皮膚</td><td></td><td>発疹、皮膚乾燥、手掌・足底発赤知覚不全症候群</td><td>潮紅、ざ瘡様皮膚炎</td></tr><tr><td>その他</td><td>疲労／無力症、末梢性浮腫</td><td>頭痛、発熱、体重減少、粘膜の炎症</td><td>眼瞼浮腫、顔面浮腫</td></tr></table> <div>注) 胃癌患者を対象とした本剤とパクリタキセル併用投与による国際共同試験及び結腸・直腸癌患者を対象とした本剤と FOLFIRI 併用投与による国際共同試験における発現頻度の集計に基づき記載した。</div>	副作用分類	20%以上	5～20%未満	5%未満	血液			血小板減少症	消化器	腹痛	下痢	腸閉塞	循環器		高血圧		代謝		低カリウム血症、低ナトリウム血症		皮膚			発疹、皮膚乾燥	その他		頭痛	粘膜の炎症	副作用分類	20%以上	5～20%未満	5%未満	血液	血小板減少症			消化器	下痢、腹痛、口内炎、食欲減退			肝臓		AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加		循環器	高血圧		心電図 QT 延長	呼吸器		呼吸困難、咳嗽、上気道感染		代謝		低アルブミン血症	低ナトリウム血症、低リン酸血症	腎臓			血中クレアチニン増加	感染症			敗血症	皮膚		発疹、皮膚乾燥、手掌・足底発赤知覚不全症候群	潮紅、ざ瘡様皮膚炎	その他	疲労／無力症、末梢性浮腫	頭痛、発熱、体重減少、粘膜の炎症	眼瞼浮腫、顔面浮腫	<div>(2) その他の副作用 以下のような副作用があらわれた場合には、必要に応じて投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</div> <table><tr><td></td><td>10%以上</td><td>1～10%未満</td><td>1%未満</td><td>頻度不明</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td>頭痛、末梢性ニューロパチー、浮動性めまい、錯感覚、不眠、失声症</td><td>回転性めまい、傾眠、知覚過敏、振戦</td><td></td></tr><tr><td>感覚器</td><td></td><td>味覚異常</td><td>耳鳴</td><td></td></tr><tr><td>消化器</td><td>下痢、食欲減退、口内炎、悪心</td><td>便秘、嘔吐、腹痛、口内乾燥、リパーゼ上昇、アミラーゼ上昇、肛門の炎症、口唇炎、歯周病、消化不良、鼓脹</td><td>痔核、胃腸炎、胃食道逆流</td><td></td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>頻脈</td><td>QT 延長、動悸</td><td></td></tr><tr><td>呼吸器</td><td>発声障害</td><td>呼吸困難、咳嗽</td><td>鼻炎、鼻漏</td><td></td></tr><tr><td>血液</td><td></td><td>貧血、好中球減少、ヘモグロビン減少、INR 上昇、白血球減少</td><td>リンパ球減少</td><td></td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td>高ビリルビン血症、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、ALP 上昇、LDH 上昇</td><td>肝機能異常、γ-GTP 上昇</td><td></td></tr><tr><td>腎臓</td><td></td><td>蛋白尿、血中クレアチニン上昇</td><td>高尿酸血症、BUN 上昇、総蛋白減少</td><td></td></tr><tr><td>筋・骨格系</td><td></td><td>筋骨格硬直、関節痛</td><td>筋力低下</td><td></td></tr><tr><td>皮膚</td><td>発疹、脱毛</td><td>皮膚乾燥、紅斑、痒疹、瘡瘡、爪の障害、多汗症</td><td>皮膚剥脱、剥脱性発疹、蕁麻疹、皮膚肥厚、皮膚亀裂、皮膚毒性</td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td>疲労、無力症、粘膜炎、疼痛、体重減少、発熱</td><td>感染、低リン酸血症、甲状腺機能低下症、浮腫、低カリウム血症、低カルシウム血症、低ナトリウム血症、脱水、低マグネシウム血症</td><td>低アルブミン血症、ほてり、悪寒、甲状腺機能亢進症、高トリグリセリド血症、尿潜血</td><td>CK（CPK）上昇</td></tr></table>		10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明	精神神経系		頭痛、末梢性ニューロパチー、浮動性めまい、錯感覚、不眠、失声症	回転性めまい、傾眠、知覚過敏、振戦		感覚器		味覚異常	耳鳴		消化器	下痢、食欲減退、口内炎、悪心	便秘、嘔吐、腹痛、口内乾燥、リパーゼ上昇、アミラーゼ上昇、肛門の炎症、口唇炎、歯周病、消化不良、鼓脹	痔核、胃腸炎、胃食道逆流		循環器		頻脈	QT 延長、動悸		呼吸器	発声障害	呼吸困難、咳嗽	鼻炎、鼻漏		血液		貧血、好中球減少、ヘモグロビン減少、INR 上昇、白血球減少	リンパ球減少		肝臓		高ビリルビン血症、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、ALP 上昇、LDH 上昇	肝機能異常、γ-GTP 上昇		腎臓		蛋白尿、血中クレアチニン上昇	高尿酸血症、BUN 上昇、総蛋白減少		筋・骨格系		筋骨格硬直、関節痛	筋力低下		皮膚	発疹、脱毛	皮膚乾燥、紅斑、痒疹、瘡瘡、爪の障害、多汗症	皮膚剥脱、剥脱性発疹、蕁麻疹、皮膚肥厚、皮膚亀裂、皮膚毒性		その他	疲労、無力症、粘膜炎、疼痛、体重減少、発熱	感染、低リン酸血症、甲状腺機能低下症、浮腫、低カリウム血症、低カルシウム血症、低ナトリウム血症、脱水、低マグネシウム血症	低アルブミン血症、ほてり、悪寒、甲状腺機能亢進症、高トリグリセリド血症、尿潜血	CK（CPK）上昇
	副作用分類	20%以上	5～20%未満	5%未満																																																																																																																																		
	血液			血小板減少症																																																																																																																																		
	消化器	腹痛	下痢	腸閉塞																																																																																																																																		
	循環器		高血圧																																																																																																																																			
	代謝		低カリウム血症、低ナトリウム血症																																																																																																																																			
	皮膚			発疹、皮膚乾燥																																																																																																																																		
	その他		頭痛	粘膜の炎症																																																																																																																																		
	副作用分類	20%以上	5～20%未満	5%未満																																																																																																																																		
	血液	血小板減少症																																																																																																																																				
消化器	下痢、腹痛、口内炎、食欲減退																																																																																																																																					
肝臓		AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加																																																																																																																																				
循環器	高血圧		心電図 QT 延長																																																																																																																																			
呼吸器		呼吸困難、咳嗽、上気道感染																																																																																																																																				
代謝		低アルブミン血症	低ナトリウム血症、低リン酸血症																																																																																																																																			
腎臓			血中クレアチニン増加																																																																																																																																			
感染症			敗血症																																																																																																																																			
皮膚		発疹、皮膚乾燥、手掌・足底発赤知覚不全症候群	潮紅、ざ瘡様皮膚炎																																																																																																																																			
その他	疲労／無力症、末梢性浮腫	頭痛、発熱、体重減少、粘膜の炎症	眼瞼浮腫、顔面浮腫																																																																																																																																			
	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明																																																																																																																																		
精神神経系		頭痛、末梢性ニューロパチー、浮動性めまい、錯感覚、不眠、失声症	回転性めまい、傾眠、知覚過敏、振戦																																																																																																																																			
感覚器		味覚異常	耳鳴																																																																																																																																			
消化器	下痢、食欲減退、口内炎、悪心	便秘、嘔吐、腹痛、口内乾燥、リパーゼ上昇、アミラーゼ上昇、肛門の炎症、口唇炎、歯周病、消化不良、鼓脹	痔核、胃腸炎、胃食道逆流																																																																																																																																			
循環器		頻脈	QT 延長、動悸																																																																																																																																			
呼吸器	発声障害	呼吸困難、咳嗽	鼻炎、鼻漏																																																																																																																																			
血液		貧血、好中球減少、ヘモグロビン減少、INR 上昇、白血球減少	リンパ球減少																																																																																																																																			
肝臓		高ビリルビン血症、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、ALP 上昇、LDH 上昇	肝機能異常、γ-GTP 上昇																																																																																																																																			
腎臓		蛋白尿、血中クレアチニン上昇	高尿酸血症、BUN 上昇、総蛋白減少																																																																																																																																			
筋・骨格系		筋骨格硬直、関節痛	筋力低下																																																																																																																																			
皮膚	発疹、脱毛	皮膚乾燥、紅斑、痒疹、瘡瘡、爪の障害、多汗症	皮膚剥脱、剥脱性発疹、蕁麻疹、皮膚肥厚、皮膚亀裂、皮膚毒性																																																																																																																																			
その他	疲労、無力症、粘膜炎、疼痛、体重減少、発熱	感染、低リン酸血症、甲状腺機能低下症、浮腫、低カリウム血症、低カルシウム血症、低ナトリウム血症、脱水、低マグネシウム血症	低アルブミン血症、ほてり、悪寒、甲状腺機能亢進症、高トリグリセリド血症、尿潜血	CK（CPK）上昇																																																																																																																																		

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	ラムシルマブ（遺伝子組換え）	レゴラフェニブ水和物
使用上の注意	<b>4. 高齢者への投与</b> 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。	<b>5. 高齢者への投与</b> 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
	<b>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b> (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、本剤を投与しないこと。妊娠可能な婦人には、本剤投与中及び本剤投与終了後、一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。 [本剤の胚・胎児発生毒性試験は実施されていない。また、VEGF 及び VEGFR 阻害により、動物において胚死亡、流産、催奇形性等が起こることが報告されており、本剤の作用機序から、本剤が胚・胎児発生及び出生後の発生に影響を及ぼす可能性がある。] (2) 授乳中の患者に投与する場合は、授乳を中止させること。[ヒト IgG はヒト乳汁中に移行するため、本剤は乳児に影響を及ぼす可能性がある。]	<b>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b> (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。また妊娠可能な女性に対しては、適切な避妊を行うよう指導すること。[妊婦における使用経験はない。ウサギの胚・胎児毒性試験（0.4 mg/kg ～ 1.6 mg/kg を器官形成期に経口投与）において、着床後胚死亡及び胎児奇形（内臓及び骨格奇形）の増加が報告されている。] (2) 授乳中の女性への投与は避けること。やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験（ラット、経口）で乳汁中へ移行することが報告されている。]
	<b>6. 小児等への投与</b> 小児等に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]	<b>7. 小児等への投与</b> 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験はない。動物実験で成長段階の若齢ラットに骨及び歯への影響が報告されている。]
	—	<b>8. 過量投与</b> 国外臨床試験において投与された最高用量は、220 mg 1 日 1 回である。この際に観察された副作用は主として皮膚障害、発声障害、下痢、粘膜炎、口内乾燥、食欲減退、高血圧及び疲労であった。過量投与が疑われた場合には、投与を中止し、症状に応じ適切な処置を行うこと。

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	ラムシルマブ（遺伝子組換え）	レゴラフェニブ水和物
使用上の注意	<p><b>7. 適用上の注意</b></p> <p><b>(1) 調製時</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 本剤は、無菌的に希釈調製を行うこと。</li> <li>2) 本剤のバイアルは 1 回使い切りである。バイアル中の未使用残液は適切に廃棄すること。</li> <li>3) 調製前に不溶性異物や変色がないことを目視により確認すること。不溶性異物又は変色が認められる場合は使用しないこと。</li> <li>4) 本剤の調製には日局生理食塩液のみを使用すること。ブドウ糖溶液との配合を避けること。</li> <li>5) 本剤及び調製した注射液を凍結又は振とうさせないこと。</li> <li>6) 調製後は、速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合、室温保存（30℃以下）では 4 時間以内、冷蔵保存（2～8℃）では 24 時間以内に投与を開始すること。</li> </ol> <p><b>(2) 投与時</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 投与前、調製した注射液に不溶性異物がないことを目視により確認すること。不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。</li> <li>2) 本剤は点滴静注用としてのみ用い、急速静注は行わないこと。[「用法・用量」の項参照]</li> <li>3) 本剤の投与速度は 25 mg/分を超えないこと。</li> <li>4) 本剤の投与にあたっては、蛋白質透過型のフィルター（0.2 又は 0.22 ミクロン）を使用し、他の薬剤と同じラインを使用しないこと。なお、本剤投与終了後は、使用したラインを日局生理食塩液にてフラッシュすること。</li> </ol>	<p><b>9. 適用上の注意</b></p> <p><b>薬剤交付時：</b>PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]</p>

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	ラムシルマブ（遺伝子組換え）	レゴラフェニブ水和物
使用上の注意	<p><b>8. その他の注意</b></p> <p>(1) 若齢カニクイザルでは、本剤の反復投与（5～50 mg/kg、週 1 回投与）により、骨端成長板において肥厚及び骨端軟骨異形成、並びに糸球体腎炎が認められた。当該試験において、骨及び腎毒性所見の回復性は検討されておらず、当該所見の回復性は不明である。</p> <p>(2) 免疫原性：国内外の臨床試験において、本剤投与による中和抗体の発現頻度は 0.5%（14/2890 例）であった。有害事象発現との関係は不明である。</p>	<p><b>10. その他の注意</b></p> <p>(1) 本剤投与後にケラトアkantoma、皮膚扁平上皮癌が発生したとの報告がある。</p> <p>(2) 反復投与毒性試験（ラット及びイヌ）の病理組織学的検査において、精巣（精細管萎縮、成熟遅延、巨細胞）、卵巣（萎縮、嚢胞状黄体）、子宮（萎縮）の形態学的変化が認められており、生殖機能及び受胎能に障害を及ぼす可能性が示唆されている。</p>
添付文書の作成年月	2015 年 6 月	2014 年 2 月改訂（第 4 版）



表 1.7-2 同種同効品一覧表

一般の名称	パニツムマブ（遺伝子組換え）	セツキシマブ（遺伝子組換え）
販売名	ベクティビックス点滴静注 100 mg ベクティビックス点滴静注 400 mg	アービタックス注射液 100 mg
会社名	武田薬品工業株式会社	メルクセローノ株式会社
承認年月日	ベクティビックス点滴静注 100 mg 承認年月日：2010 年 4 月 16 日 ベクティビックス点滴静注 400 mg 承認年月日：2011 年 6 月 27 日	2008 年 7 月 16 日
再評価年月日 再審査年月日	—	—
規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注 2) 注 2) 処方箋医薬品：注意-医師等の処方箋により使用すること	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注 1) 注 1) 注意-医師等の処方箋により使用すること
化学構造式	パニツムマブは 214 個のアミノ酸残基 ( $C_{1028}H_{1588}N_{274}O_{336}S_6$ ，分子量： 23,353.63) からなる軽鎖 2 分子及び 445 個のアミノ酸残基 ( $C_{2171}H_{3355}N_{573}O_{672}S_{18}$ ，分子量： 48,811.47) からなる重鎖 2 分子から構成 される糖タンパク質（分子量：約 147,000）であり，重鎖サブユニットの 主成分は C 末端のリジンを欠く。	セツキシマブは 449 個のアミノ酸残基から なる重鎖 2 分子と、214 個のアミノ 酸残基からなる軽鎖 2 分子の計 4 分子のポリ ペプチド鎖からなる糖たん白質
剤型・含量	注射剤 1 バイアル（5 mL）中： パニツムマブ（遺伝子組換え）100 mg 含有 1 バイアル（20 mL）中： パニツムマブ（遺伝子組換え）400 mg 含有	注射液 アービタックス注射液 100 mg： 1 バイアル（20 mL）中セツキシマブ（遺 伝子組換え）として 100 mg 含有
効能・効果	KRAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌	EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌、頭頸部癌
効能・効果 に関連する 使用上の注意	(1) 術後補助化学療法として本剤を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。 (2) RAS (KRAS 及び NRAS) 遺伝子変異の有無を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと。（【臨床成績】の項参照） (3) 【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。	(1) 術後補助化学療法としての本剤の有効性及び安全性は確立していない。 (2) EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する本剤の使用に際しては RAS (KRAS 及び NRAS) 遺伝子変異の有無を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと（「臨床成績」の項参照）。 (3) 「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。

表 1.7-2 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	パニツムマブ（遺伝子組換え）	セツキシマブ（遺伝子組換え）																
用法・用量	通常、成人には2週間に1回、パニツムマブ（遺伝子組換え）として1回6 mg/kg（体重）を60分以上かけて点滴静注する。 なお、患者の状態に応じて適宜減量する。	通常、成人には週1回、セツキシマブ（遺伝子組換え）として、初回は400 mg/m <sup>2</sup> （体表面積）を2時間かけて、2回目以降は250 mg/m <sup>2</sup> （体表面積）を1時間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	<p>(1) 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、【臨床成績】及び「その他の注意」の項の内容を熟知し、選択すること。</p> <p>(2) 重度（Grade 3以上）の皮膚障害があらわれた場合は、下表を目安に本剤の用量を調節すること。 （「重大な副作用」の項参照）</p> <p>＜重度（Grade 3以上）の皮膚障害発現時の用量調節の目安＞</p> <table><tr><th>皮膚障害発現時の本剤の投与量</th><th>本剤の投与</th><th>投与延期後の状態</th><th>本剤の用量調節</th></tr><tr><td>6 mg/kg</td><td>投与延期</td><td>6週間以内にGrade 2以下に回復<sup>注4)</sup></td><td>6 mg/kg又は4.8 mg/kg</td></tr><tr><td>4.8 mg/kg</td><td>投与延期</td><td>6週間以内にGrade 2以下に回復<sup>注4)</sup></td><td>3.6 mg/kg</td></tr><tr><td>3.6 mg/kg</td><td>投与中止</td><td></td><td></td></tr></table> <p>注4) 6週間以内にGrade 2以下に回復しなかった場合は、本剤の投与を中止する。</p> <p>(3) 重度（Grade 3以上）の Infusion reaction があらわれた場合、本剤の投与を中止し、以降、本剤を再投与しないこと。また、Grade 2以下の Infusion reaction があらわれた場合は、投与速度を減じて慎重に投与すること。（「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(4) 本剤の投与にあたっては、インラインフィルター（0.2又は0.22ミクロン）を使用すること。</p>	皮膚障害発現時の本剤の投与量	本剤の投与	投与延期後の状態	本剤の用量調節	6 mg/kg	投与延期	6週間以内にGrade 2以下に回復 <sup>注4)</sup>	6 mg/kg又は4.8 mg/kg	4.8 mg/kg	投与延期	6週間以内にGrade 2以下に回復 <sup>注4)</sup>	3.6 mg/kg	3.6 mg/kg	投与中止			<p>(1) EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌では、オキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系薬剤を含む化学療法が無効となった患者に対するイリノテカン塩酸塩水和物との併用において、本剤の上乗せによる延命効果は検証されていない（「臨床成績」の項参照）。</p> <p>(2) EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌では、本剤と放射線療法との併用における有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>(3) 頭頸部癌では、本剤は放射線療法又は他の抗悪性腫瘍剤と併用すること（「臨床成績」の項参照）。</p> <p>(4) 本剤投与時にあらわれることがある infusion reaction を軽減させるため、本剤の投与前に抗ヒスタミン剤の前投薬を行うこと。さらに、本剤投与前に副腎皮質ホルモン剤を投与すると、infusion reaction が軽減されることがある。</p> <p>(5) 重度（Grade 3以上<sup>注4)</sup>）の infusion reaction が発現した場合には、本剤の投与を直ちに中止し、再投与しないこと。軽度～中等度（Grade 1-2<sup>注4)</sup>）の infusion reaction が発現した場合には、投与速度を減速し、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。投与速度を減速した後に再度 infusion reaction が発現した場合には、直ちに投与を中止し、再投与しないこと。</p> <p>(6) 重度（Grade 3以上<sup>注4)</sup>）の皮膚症状が発現した場合には、次表に従い本剤の用量を調節すること。</p>
皮膚障害発現時の本剤の投与量	本剤の投与	投与延期後の状態	本剤の用量調節															
6 mg/kg	投与延期	6週間以内にGrade 2以下に回復 <sup>注4)</sup>	6 mg/kg又は4.8 mg/kg															
4.8 mg/kg	投与延期	6週間以内にGrade 2以下に回復 <sup>注4)</sup>	3.6 mg/kg															
3.6 mg/kg	投与中止																	

表 1.7-2 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	パニツムマブ（遺伝子組換え）	セツキシマブ（遺伝子組換え）																														
用法・用量 に関連する 使用上の注 意	(5) 注射液の調製法及び点滴時間 （「適用上の注意」の項参照） 1) 本剤の投与時には1回投与量とし て6 mg/kg となるように必要量を抜 き取り、日局生理食塩液に添加し て全量を約 100 mL とする。なお、 日局生理食塩液で希釈後の点滴溶 液中の本剤の最終濃度は 10 mg/mL を超えないこと。 2) 本剤は、60 分以上かけて点滴静注 すること。ただし、1 回投与量とし て 1,000 mg を超える場合は、日局 生理食塩液で希釈し約 150 mL と し、90 分以上かけて点滴静注する こと。	<table><tr><th colspan="4">〈用量調節の目安〉</th></tr><tr><th>Grade 3 以上注 4) の皮 膚症状の 発現回数</th><th>本剤の 投与</th><th>投与延期 後の状態</th><th>本剤の 用量調節</th></tr><tr><td rowspan="2">初回発現 時</td><td rowspan="2">投与延期</td><td>Grade 2 注 4) 以 下に回復</td><td>A： 200 mg/ m<sup>2</sup>で投 与継続 B： 250 mg/ m<sup>2</sup>で投 与継続</td></tr><tr><td>回復せず</td><td>投与中止</td></tr><tr><td rowspan="2">2 回目の 発現時</td><td rowspan="2">投与延期</td><td>Grade 2 注 4) 以 下に回復</td><td>A： 150 mg/ m<sup>2</sup>で投 与継続 B： 200 mg/ m<sup>2</sup>で投 与継続</td></tr><tr><td>回復せず</td><td>投与中止</td></tr><tr><td rowspan="2">3 回目の 発現時</td><td rowspan="2">投与延期</td><td>Grade 2 注 4) 以 下に回復</td><td>A：投与 中止 B： 150 mg/ m<sup>2</sup>で投 与継続</td></tr><tr><td>回復せず</td><td>投与中止</td></tr><tr><td>4 回目の 発現時</td><td colspan="3">投与中止</td></tr></table> <p>A：放射線療法との併用の場合、B：放射線療法との併 用以外の場合 注 4) Grade は NCI-CTC に準じる。</p>	〈用量調節の目安〉				Grade 3 以上注 4) の皮 膚症状の 発現回数	本剤の 投与	投与延期 後の状態	本剤の 用量調節	初回発現 時	投与延期	Grade 2 注 4) 以 下に回復	A： 200 mg/ m <sup>2</sup> で投 与継続 B： 250 mg/ m <sup>2</sup> で投 与継続	回復せず	投与中止	2 回目の 発現時	投与延期	Grade 2 注 4) 以 下に回復	A： 150 mg/ m <sup>2</sup> で投 与継続 B： 200 mg/ m <sup>2</sup> で投 与継続	回復せず	投与中止	3 回目の 発現時	投与延期	Grade 2 注 4) 以 下に回復	A：投与 中止 B： 150 mg/ m <sup>2</sup> で投 与継続	回復せず	投与中止	4 回目の 発現時	投与中止		
	〈用量調節の目安〉																															
	Grade 3 以上注 4) の皮 膚症状の 発現回数	本剤の 投与	投与延期 後の状態	本剤の 用量調節																												
	初回発現 時	投与延期	Grade 2 注 4) 以 下に回復	A： 200 mg/ m <sup>2</sup> で投 与継続 B： 250 mg/ m <sup>2</sup> で投 与継続																												
			回復せず	投与中止																												
	2 回目の 発現時	投与延期	Grade 2 注 4) 以 下に回復	A： 150 mg/ m <sup>2</sup> で投 与継続 B： 200 mg/ m <sup>2</sup> で投 与継続																												
			回復せず	投与中止																												
	3 回目の 発現時	投与延期	Grade 2 注 4) 以 下に回復	A：投与 中止 B： 150 mg/ m <sup>2</sup> で投 与継続																												
			回復せず	投与中止																												
	4 回目の 発現時	投与中止																														
(7) 注射液の調製方法及び投与速度 本剤の投与時には必要量を注射筒で 抜き取り、点滴バッグ等を用い日局 生理食塩液で希釈してあるいは希釈 せずに、10 mg/分以下の投与速度 で、初回投与時は2時間、2回目以降 は1時間かけて静脈内注射するこ と。投与終了後は本剤投与時と同じ 投与速度でラインを日局生理食塩液 にてフラッシュすること。																																

表 1.7-2 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	パニツムマブ（遺伝子組換え）	セツキシマブ（遺伝子組換え）
警告及び禁忌	<p><b>【警告】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤を投与する場合は、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と経験を持つ医師のもとで、本剤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。</li> <li>2. 間質性肺疾患があらわれることがあり、死亡に至った症例も報告されている。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。（「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）</li> <li>3. 重度の Infusion reaction が発現し、死亡に至る例が報告されている。症状としては、アナフィラキシー様症状、血管浮腫、気管支痙攣、発熱、悪寒、呼吸困難、低血圧等があらわれることがある。重度の Infusion reaction があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、以降、本剤を再投与しないこと。（【禁忌】、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）</li> </ol>	<p><b>【警告】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(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。</li> <li>(2) 重度の infusion reaction が発現し、死亡に至る例が報告されている。症状としては、気管支痙攣、蕁麻疹、低血圧、意識消失、ショックがあらわれ、心筋梗塞、心停止も報告されている。これらの症状は本剤の初回投与中又は投与終了後1時間以内に観察されているが、投与数時間後又は2回目以降の本剤投与でも発現することがあるので、患者の状態を十分に確認しながら慎重に投与すること。また、重度の infusion reaction が発現した場合は、本剤の投与を直ちに中止し、再投与しないこと（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）。</li> </ol> <p>なお、本剤使用にあたっては添付文書を熟読すること。</p>
	<p><b>【禁忌】（次の患者には投与しないこと）</b> 本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者（【警告】、「重大な副作用」の項参照）</p>	<p><b>【禁忌】（次の患者には投与しないこと）</b> 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者</p>
使用上の注意	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 間質性肺炎、肺線維症の患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患を増悪するおそれがある。（【警告】、「重大な副作用」の項参照）〕</li> <li>(2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</li> </ol> </li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 間質性肺疾患の既往歴のある患者〔間質性肺疾患を増悪させるおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。〕</li> <li>(2) 心疾患のある患者又はその既往歴のある患者〔心疾患を増悪させるおそれがあるため、本剤による治療を開始するにあたっては、患者の冠動脈疾患、うっ血性心不全及び不整脈等の既往歴に注意すること（「重要な基本的注意」の項参照）。〕</li> </ol> </li> </ol>

表 1.7-2 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	パニツムマブ（遺伝子組換え）	セツキシマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意	<p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(1) Infusion reaction として、アナフィラキシー様症状、血管浮腫、気管支痙攣、発熱、悪寒、呼吸困難、低血圧等があらわれることがあるので、本剤の投与は重度の Infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。2回目以降の本剤投与時に初めて重度の Infusion reaction を発現することもあるので、本剤投与中は毎回患者の状態に十分に注意すること。本剤投与中及び本剤投与終了後少なくとも1時間は観察期間（バイタルサインをモニターするなど）を設けること。Infusion reaction を発現した場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分に観察すること。  <b>（【警告】、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、「重大な副作用」の項参照）</b></p> <p>(2) 低マグネシウム血症、低カリウム血症及び低カルシウム血症があらわれることがあるので、本剤投与開始前、また、本剤投与中及び投与終了後も血清中電解質（マグネシウム、カリウム及びカルシウム）をモニタリングすること。電解質異常が認められた場合には、必要に応じ電解質の補給等の適切な処置を行うこと。</p>	<p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(1) 本剤の投与は、重度の infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。2回目以降の本剤投与時に初めて重度の infusion reaction を発現することもあるので、本剤投与中は毎回患者の状態に十分に注意すること。本剤投与中及び本剤投与終了後少なくとも1時間は観察期間（バイタルサインをモニターするなど）を設けること。infusion reaction を発現した場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分に観察すること（「警告」及び「重大な副作用」の項参照）。          なお、本剤によるアナフィラキシーの発生機序の一つとして、本剤に含まれる Galactose-<math>\alpha</math>-1,3-galactose (<math>\alpha</math>-gal) に対する IgE 抗体を介した機序が報告されている。赤肉（牛肉等）に対するアレルギー歴やマダニ咬傷歴のある患者では、<math>\alpha</math>-gal に対する IgE 抗体が検出されることが報告されている。そのうち、牛肉に対するアレルギー歴のある患者で、本剤によるアナフィラキシーが認められたとの報告がある。</p> <p>(2) 抗ヒスタミン剤の前投薬を行った患者においても、重度の infusion reaction が発現したとの報告があるので、患者の状態を十分に観察すること（「警告」、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞及び「重大な副作用」の項参照）。</p> <p>(3) 低マグネシウム血症、低カリウム血症、低カルシウム血症が発現することが報告されている。また、心不全等の心臓障害の発現も報告されているので、治療開始前、治療中及び治療終了後は血清中電解質（マグネシウム、カリウム及びカルシウム）をモニタリングすること。電解質異常が認められた場合には、必要に応じ電解質補充を行うこと。</p> <p>(4) 本剤と放射線療法を併用した頭頸部扁平上皮癌患者に対する海外臨床試験において、心肺停止及び突然死が報告されている。本剤による治療を開始するにあたっては、患者の冠動脈疾患、うっ血性心不全及び不整脈等の既往歴に注意すること。</p>

表 1.7-2 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	パニツムマブ（遺伝子組換え）	セツキシマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意		<p>(5) 本剤は、セルバンク調製工程においてウシ血清由来のリポたん白質を使用している。このウシ血清由来成分は、厳重な食餌管理下で飼育され、米国農務省により健康であると確認された米国産ウシ由来であり、伝達性海綿状脳症（TSE）回避のための欧州連合（EU）基準に適合している。ただし、本剤にはリポたん白質は含まれていない。他の医薬品と同様に、本剤の投与により TSE がヒトに伝播したとの報告はない。このことから、本剤による TSE 伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、理論的リスクは完全には否定し得ないため、その旨を患者に説明することを考慮すること。</p>
	<p><b>3. 副作用</b>          ＜国内使用成績調査（全例調査）＞          製造販売後の一定期間に投与症例の全例を登録して実施した調査において、安全性評価対象 3,085 例中 2,595 例（84%）に副作用が認められ、その主なものは、          ざ瘡様皮膚炎 1,591 例（52%）、爪囲炎 731 例（24%）、皮膚乾燥 605 例（20%）、低マグネシウム血症 520 例（17%）、口内炎 506 例（16%）等であった（2012 年 12 月集計）。</p> <p>＜臨床試験単独投与時＞          国内の臨床試験（第 1 相臨床試験 13 例、第 2 相臨床試験 52 例）において、本剤が単独投与された転移性結腸・直腸癌患者 65 例中 64 例（98%）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、          ざ瘡 42 例（65%）、皮膚乾燥 39 例（60%）、発疹 36 例（55%）、痒痒 27 例（42%）、爪囲炎 23 例（35%）、低マグネシウム血症 18 例（28%）、疲労 17 例（26%）、口内炎 16 例（25%）及び食欲不振 13 例（20%）であった。海外臨床試験では、本剤が単独投与された転移性結腸・直腸癌患者 987 例中 925 例（94%）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、          ざ瘡様皮膚炎 526 例（53%）、痒痒 521 例（53%）、紅斑 519 例（53%）及び発疹 359 例（36%）であった（承認時）。</p>	<p><b>3. 副作用</b>          副作用の概要  <b>＜国内臨床試験＞</b>          国内の EGFR 発現が確認された結腸・直腸癌を対象としたイリノテカン塩酸塩水和物との併用第 II 相試験の安全性評価症例 39 例中、副作用の主なものは、          ざ瘡（87.2%）、発疹（61.5%）、食欲不振（56.4%）、皮膚乾燥（51.3%）、爪囲炎（51.3%）、下痢（51.3%）、口内炎（51.3%）、低マグネシウム血症（51.3%）、そう痒症（43.6%）、悪心（43.6%）、疲労（43.6%）、リンパ球数減少（30.8%）であった（承認時）。局所進行性の頭頸部扁平上皮癌を対象とした、本剤及び同時追加照射法による放射線療法との併用の第 II 相試験の安全性評価症例 22 例中、副作用の主なものは、          皮膚乾燥（68.2%）、ざ瘡（63.6%）、粘膜の炎症（50.0%）、そう痒症（40.9%）、ざ瘡様皮膚炎（36.4%）であった（承認時）。再発又は転移性の頭頸部扁平上皮癌を対象とした本剤と化学療法との併用による第 II 相臨床試験の安全性評価症例 33 例中、副作用の主なものは、          低マグネシウム血症（75.8%）、皮膚乾燥（66.7%）、ざ瘡（63.6%）、爪囲炎（57.6%）、口内炎（42.4%）、そう痒症（30.3%）であった（承認時）。</p>

表 1.7-2 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	パニツムマブ（遺伝子組換え）	セツキシマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意	<p>＜臨床試験併用投与時＞（FOLFIRI 又は FOLFOX4 との併用）  本剤と化学療法との併用による国際共同試験（FOLFIRI 併用 302 例，日本を含む）及び海外臨床試験（FOLFOX4 併用 322 例）において，本剤が併用投与された <i>KRAS</i> 遺伝子野生型の転移性結腸・直腸癌患者 624 例中 620 例（99%）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は，下痢 371 例（59%），発疹 332 例（53%），好中球減少症 301 例（48%），悪心 274 例（44%），疲労 196 例（31%），ざ瘡様皮膚炎 186 例（30%），食欲不振 160 例（26%），低マグネシウム血症 156 例（25%），口内炎 152 例（24%），嘔吐 146 例（23%），粘膜の炎症 141 例（23%），皮膚乾燥 122 例（20%）及び痒痒 122 例（20%）であった（承認時）。</p>	<p>＜国内使用成績調査（全例調査）＞  市販後の一定期間に投与症例の全例を登録して実施した調査において，安全性評価対象 2006 例中 1797 例（89.6%）に副作用が認められ，その主なものは，ざ瘡 1091 例（54.4%），皮膚乾燥 421 例（21.0%），発疹 405 例（20.2%），爪囲炎 338 例（16.9%），下痢 302 例（15.1%），そう痒症 201 例（10.0%）等であった。（2011 年 2 月集計時）</p>
	<p>(1) 重大な副作用<sup>注 5)</sup>  1) 重度の皮膚障害  重度のざ瘡様皮膚炎・発疹（10%），爪囲炎（4%），皮膚乾燥・皮膚剥脱・皮膚亀裂（2%），痒痒症（1%未満）及び紅斑（1%未満）があらわれることがあるので，重度の皮膚障害があらわれた場合は，投与を一時中止し，適切な処置を行うこと。なお，続発する炎症性又は感染性の症状（蜂巣炎，壊死性筋膜炎，敗血症等）の発現に十分注意し，これらの症状に対する適切な処置を行うこと。また，必要に応じて皮膚科を受診するよう患者に指導すること。  （＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照）  2) 間質性肺疾患（間質性肺炎，肺線維症，肺臓炎，肺浸潤）（1.3%）  間質性肺疾患があらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合は，本剤の投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。（【警告】，「慎重投与」の項参照）</p>	<p>(1) 重大な副作用<sup>注 5)</sup>  1) 重度の infusion reaction（0.5～10%未満）：重度の infusion reaction として，気管支痙攣，蕁麻疹，低血圧，意識消失又はショックを症状としたアナフィラキシー様症状があらわれることがあるので，投与中及び投与後も観察を十分に行い，重度の infusion reaction が認められた場合は，本剤の投与を直ちに中止し，それ以降，本剤を再投与しないこと（「警告」及び「重要な基本的注意」の項参照）。  2) 重度の皮膚症状（0.5～10%未満）：皮膚症状〔主にざ瘡様皮疹，皮膚の乾燥及び亀裂，続発する炎症性及び感染性の症状（眼瞼炎，口唇炎，蜂巣炎，膿疱等）〕があらわれることがあり，重度の皮膚症状（主にざ瘡様皮疹）発現後に，切開排膿を要する膿瘍，壊死性筋膜炎や黄色ブドウ球菌敗血症等を合併した例が報告されているので，重度の皮膚症状が認められた場合には，本剤の投与量を調節するとともに，続発する炎症性又は感染性の症状の発現に十分注意し，これらの症状に対する適切な治療を行うこと。また，必要に応じて皮膚科を受診するよう患者に指導すること（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照）。</p>

表 1.7-2 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	パニツムマブ（遺伝子組換え）	セツキシマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意	<p>3) <b>重度の Infusion reaction（1%未満）</b>            重度の Infusion reaction として、アナフィラキシー様症状、血管浮腫、気管支痙攣、発熱、悪寒、呼吸困難、低血圧等があらわれることがあるので、重度の Infusion reaction を認めた場合、本剤の投与を中止し、薬物治療（アドレナリン、副腎皮質ステロイド剤、抗ヒスタミン剤等）等の適切な処置を行うとともに、以降、本剤を再投与しないこと。（【警告】、【禁忌】、「重要な基本的注意」、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照）</p> <p>4) <b>重度の下痢（1%未満）</b>            重度の下痢及び脱水があらわれることがある。重度の下痢及び脱水により急性腎不全に至った症例も報告されていることから、患者の状態を十分に観察し、このような症状があらわれた場合には、止しゃ薬（ロペラミド等）の投与、補液等の適切な処置を行うこと。</p> <p>5) <b>低マグネシウム血症（17%）</b>            QT 延長、痙攣、しびれ、全身倦怠感等を伴う低マグネシウム血症があらわれることがあるので、血清中電解質をモニタリングするとともに、症状の発現に十分注意すること。異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、低マグネシウム血症に起因した、低カルシウム血症、低カリウム血症等の電解質異常を伴う場合には、特に症状が重篤化することがあるので注意すること。</p> <p>6) <b>中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis:TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）</b>            中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>注5) 国内使用成績調査結果（全例調査）に基づき発現頻度を記載した。            なお、国内臨床試験及び全例調査では報告のなかった副作用を頻度不明とした。</p>	<p>3) <b>間質性肺疾患（0.5～10%未満）</b>：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、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状が急激にあらわれた場合には投与を中止し、胸部 X 線等の検査を実施するとともに、副腎皮質ホルモン剤投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>4) <b>心不全（0.5%未満）</b>：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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>5) <b>重度の下痢（0.5～10%未満）</b>：重度の下痢及び脱水があらわれることがあり、腎不全に至った症例も報告されている。観察を十分に行い、これらの症状があらわれた場合には、止瀉薬（ロペラミド等）の投与、補液等の適切な処置を行うこと。</p> <p>6) <b>血栓塞栓症（0.5%未満）</b>：深部静脈血栓症、肺塞栓症等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>7) <b>感染症（0.5～10%未満）</b>：肺炎、敗血症等の重度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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>



表 1.7-2 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	パニツムマブ（遺伝子組換え）				セツキシマブ（遺伝子組換え）					
使用上の注意	(2) その他の副作用 以下のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。				(2) その他の副作用注5) 次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。					
	＜単独投与時＞注7)				種類\頻度	10%以上	0.5～10%未満	0.5%未満	頻度不明	
		10%以上	0.5%以上10%未満	0.5%未満	頻度不明	全身症状		倦怠感、疲労、発熱、体重減少、粘膜の炎症、浮腫、悪寒	疼痛（皮膚・筋肉等）、無力症、PO <sub>2</sub> 低下	
	1) 精神・神経系		味覚異常	頭痛		消化器	下痢	口内炎、食欲不振、悪心、嘔吐、便秘、腹痛	消化不良、歯槽出血、吐血	
	2) 消化器	口内炎（11%）	下痢、悪心、嘔吐、口唇炎、便秘	口内乾燥	口唇のひび割れ	血液／リンパ系		白血球減少症、好中球減少症、ヘモグロビン減少、血小板減少症、リンパ球減少症	白血球増加症、好中球増加症	
	3) 呼吸器			鼻出血、呼吸困難	咳嗽、鼻乾燥、肺塞栓症	心・血管系			心筋梗塞	
	4) 皮膚	ざ瘡様皮膚炎（48%）、皮膚乾燥（23%）、爪囲炎（22%）、発疹（10%）	痒痒症、皮膚炎、皮膚亀裂、紅斑、皮膚剥脱、爪の障害、手掌・足底発赤知覚不全症候群、湿疹、多毛症	脱毛症、爪破損	爪甲離床症	代謝／栄養	低マグネシウム血症	低カルシウム血症、低アルブミン血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症	脱水、低リン酸血症、総蛋白減少、血中アミラーゼ増加	
	5) 眼注6)		結膜炎	睫毛の成長、眼乾燥、眼充血、流涙増加、眼痒痒症	眼の炎症、眼瞼炎、眼感染、眼瞼感染、角膜炎、潰瘍性角膜炎	肝臓		ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇、ALP上昇	血中ビリルビン増加	
	6) 血液／リンパ系		血小板減少症、白血球減少症			精神・神経系		末梢神経障害	不眠症、頭痛	
	7) 代謝異常		低カルシウム血症、食欲減退、低カリウム血症、高カリウム血症		脱水	呼吸器		呼吸困難、鼻出血	喀血、咳嗽	
	8) その他		疲労、倦怠感、注入に伴う反応、発熱	悪寒	粘膜の炎症	皮膚／皮膚付属器	ざ瘡／ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥、発疹、爪囲炎、そう痒症	皮膚亀裂、脱毛症、皮膚反応、口唇炎、爪の障害、手足症候群、蕁麻疹、皮膚障害、剥脱性皮膚炎、毛髪障害		皮膚毒性、多毛症
	注6）眼の異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行い、必要な処置を行うこと。				注6)					
	注7）発現頻度は、承認時までの国内臨床試験及び全例調査の結果に基づき算出した。なお、国内臨床試験及び全例調査では報告のなかった副作用を頻度不明とした。				その他					
					放射線性皮膚炎注7)	過敏症	尿蛋白、C-反応性蛋白増加、血尿、尿中ウロビリノ陽性、尿中血陽性、卵巣嚢胞破裂	遅発性放射線障害注7)		

表 1.7-2 同種同効品一覧表（続き）

一般の名称	パニツムマブ（遺伝子組換え）					セツキシマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意	<併用投与時>注7)					注5) 発現頻度は承認時までの国内臨床試験及び全例調査の結果に基づき算出した。なお、国内臨床試験及び全例調査では報告のなかった副作用を頻度不明とした。 注6) 眼の異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行い、必要な処置を行うこと。 注7) 放射線療法との併用時における発現頻度
		10%以上	0.5%以上 10%未満	0.5%未満	頻度不明	
	1) 精神・神経系		味覚異常，感覚鈍麻，末梢性ニューロパチー	浮動性めまい，頭痛	錯感覚，末梢性感覚ニューロパチー，嗜眠，異常感覚，神経毒性，不眠症，多発ニューロパチー	
	2) 消化器	口内炎（21%）	下痢，悪心，口唇炎，嘔吐	便秘，口内乾燥，腹痛，上腹部痛，胃食道逆流性疾患，口腔内潰瘍形成	消化不良，口腔内痛，口唇のひび割れ，口唇乾燥	
	3) 呼吸器			鼻出血，呼吸困難，肺塞栓症，口腔咽頭痛	咳嗽，発声障害，鼻漏	
	4) 皮膚	ざ瘡様皮膚炎（53%），爪囲炎（25%），皮膚乾燥（19%）	発疹，痒症，皮膚炎，皮膚亀裂，湿疹，手掌・足底発赤知覚不全症候群，脱毛症，紅斑	皮膚潰瘍，皮膚剥脱，皮膚色素沈着，多毛症，爪の障害，多汗症	皮膚毒性，皮膚病変	
	5) 眼 <sup>注6)</sup>		結膜炎	眼瞼炎，角膜炎，眼乾燥，流涙増加，潰瘍性角膜炎，霧視，睫毛の成長	眼痛	
	6) 血液／リンパ系		好中球減少症，白血球減少症，血小板減少症	貧血，発熱性好中球減少症		
	7) 心血管系				静脈炎，潮紅，低血圧，高血圧	
	8) 代謝異常		低カルシウム血症，食欲減退，低カリウム血症	脱水	低リン酸血症	

表 1.7-2 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	パニツムマブ（遺伝子組換え）					セツキシマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意		10%以上 10%未満	0.5%以上 10%未満	0.5%未満	頻度不明	
	9) 肝臓		肝機能異常（AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、LDH、 $\gamma$ -GTPの上昇、高ビリルビン血症等）			
	10) その他		倦怠感、注入に伴う反応、疲労	発熱、体重減少、毛包炎、蜂巣炎、口腔カンジダ症、皮膚感染	粘膜の炎症、無力症、限局性感染、爪感染、潰瘍、乾燥症、カテーテル関連感染、尿路感染、鼻炎、上気道感染、悪寒、過敏症、末梢性浮腫、四肢痛、疼痛、温度変化不耐症	
	注 6) 眼の異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行い、必要な処置を行うこと。 注 7) 発現頻度は、承認時までの国内臨床試験及び全例調査の結果に基づき算出した。なお、国内臨床試験及び全例調査では報告のなかった副作用を頻度不明とした。					
	<b>4. 高齢者への投与</b> 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら投与すること。					<b>4. 高齢者への投与</b> 一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

表 1.7-2 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	パニツムマブ（遺伝子組換え）	セツキシマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意	<p><b>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b></p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合は、本剤投与による胎児への危険性（流産又は胎児毒性）について患者に十分説明すること。〔本剤 30 mg/kg を妊娠カンクイザル（器官形成期）に投与したところ、流産及び胎児死亡の増加が認められた。〕</p> <p>(2) 妊娠する可能性のある婦人には、本剤投与中、又は本剤投与終了後も最低 6 ヶ月間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔カンクイザルにおいて、本剤投与により月経周期の延長、妊娠率の低下が認められた。〕</p> <p>(3) 授乳婦に投与する場合は、授乳を中止させること。また、本剤投与終了後も最低 8 週間は授乳しないよう指導すること。〔本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒト IgG は乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。〕</p>	<p><b>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b></p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤を投与すること。妊娠する可能性のある患者には、本剤投与中、適切な避妊法を用いるように指導すること。〔サル胚・胎児発生への影響に関する試験において、流産及び胎児死亡の発現頻度の上昇がみられた。〕</p> <p>(2) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。〔ヒト IgG<sub>1</sub> はヒト乳汁中に排出される。セツキシマブの消失半減期を考慮し、本剤の投与期間中及び最終投与後 60 日間は授乳を中止するように指導すること（「薬物動態」の項参照）。〕</p>
	<p><b>6. 小児等への投与</b></p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。</p>	<p><b>6. 小児等への投与</b></p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p>
	<p><b>7. 過量投与</b></p> <p>臨床試験では、本剤 9 mg/kg までの用量が投与されている。また、承認用量（1 回 6 mg/kg）の 2 倍相当（1 回 12 mg/kg）の過量投与例も報告されている。本剤の過量投与時にみられる主な症状は、皮膚障害、下痢、脱水、疲労等であったが、これらは本剤の承認用量で認められたものと同様であった。</p>	<p><b>7. 過量投与</b></p> <p>本剤の最大投与量として 1 例で 1000 mg/m<sup>2</sup> が投与された。この症例で副作用は報告されていない。また臨床試験において、最大 700 mg/m<sup>2</sup> を 2 週間間隔で投与した時に認められた副作用は、「3. 副作用」に記載されているものと同様であった。</p>
	<p><b>8. 適用上の注意</b></p> <p>(1) <b>調製時</b></p> <p>1) バイアルを振盪せず、激しく攪拌しないこと。</p> <p>2) 本剤は日局生理食塩液に希釈し使用すること。</p> <p>3) 本剤は無色の溶液で、半透明～白色の微粒子をわずかに認めることがある。微粒子はインラインフィルターにより除去されるが、バイアルに変色がみられた場合は使用しないこと。</p>	<p><b>8. 適用上の注意</b></p> <p>(1) <b>調製時</b></p> <p>本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、点滴バッグ等を用い日局生理食塩液で希釈してあるいは希釈せずに投与する。</p> <p>1) 他の薬剤との混注はしないこと。</p> <p>2) 本剤は、振とうしないこと。</p> <p>3) 開封後は速やかに使用すること。</p>

表 1.7-2 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	パニツムマブ（遺伝子組換え）	セツキシマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意	<p>4) 本剤の投与時には1回投与量として6 mg/kg となるように、次式に従い算出した必要量を抜き取り、日局生理食塩液に添加して全量を約100 mL とする。最終濃度として10 mg/mL を超えないこと。</p> $\text{必要量(mL)} = \text{体重(kg)} \times \frac{6(\text{mg/kg})}{20(\text{mg/mL})}$ <p>5) 1回投与量として1,000 mg を超える場合は、日局生理食塩液で希釈し約150 mL とすること。</p> <p>6) 希釈後溶液は静かに混和し、急激な振盪は避けること。</p> <p>7) 本剤は保存剤を含有していないため、希釈後は6時間以内に使用すること。やむを得ず希釈後すぐに投与開始しない場合は溶液を冷蔵保存（2～8℃）し、24時間以内に投与開始することが望ましい。</p> <p>8) 本剤の投与前後には日局生理食塩液を用いて点滴ラインを洗浄し、本剤と他の注射剤又は輸液との混合を避けること。</p> <p>9) 未使用の調製後溶液及び使用後の残液は廃棄すること。</p> <p>(2) 投与時</p> <p>1) 本剤は、インラインフィルター（0.2又は0.22ミクロン）を用いて投与すること。</p> <p>2) 本剤は点滴静注用としてのみ用い、急速静注は行わないこと。（【用法・用量】の項参照）</p> <p>3) 本剤は、60分以上かけて点滴静注すること。ただし、1回投与量として1,000 mg を超える場合は、90分以上かけて点滴静注すること。</p>	<p>(2) 投与経路 必ず静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。</p> <p>(3) 投与時 本剤の投与速度は10 mg/分以下とし、急速静注により投与しないこと。また、投与終了後は、本剤と同じ投与速度でラインを日局生理食塩液にてフラッシュすること（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照）。</p>

表 1.7-2 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	パニツムマブ（遺伝子組換え）	セツキシマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意	<p><b>9. その他の注意</b></p> <p>(1) 海外において、化学療法未治療の転移性結腸・直腸癌患者を対象に、多施設共同無作為化非盲検試験が実施され、オキサリプラチン又はイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法とベパシズマブの併用療法に本剤を併用投与したとき、本剤併用群で無増悪生存期間の短縮及び死亡率の増加が認められ、また、本剤併用群で肺塞栓、感染症（大部分は皮膚障害の合併症）、下痢及び脱水の発現頻度が高く認められたとの報告がある。</p> <p>(2) 海外において本剤に対する中和抗体の産生が報告されている。</p>	—
添付文書の作成年月	2015 年 8 月改訂（第 13 版）	2015 年 7 月改訂（第 9 版）

表 1.7-3 同種同効品一覧表

一般的名称	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
販売名	アバスチン点滴静注用 100 mg/4 mL アバスチン点滴静注用 400 mg/16 mL
会社名	中外製薬株式会社
承認年月日	2007 年 4 月 18 日
再評価年月日 再審査年月日	—
規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注 2) 注 2) 注意－医師等の処方箋により使用すること
化学構造式	アミノ酸 214 個の軽鎖 2 分子とアミノ酸 453 個の重鎖 2 分子からなる糖たん白質
剤型・含量	注射剤（バイアル） アバスチン点滴静注用 100 mg/4 mL 4 mL 中：ベバシズマブ（遺伝子組換え）100 mg を含有 アバスチン点滴静注用 400 mg/16 mL 16 mL 中：ベバシズマブ（遺伝子組換え）400 mg を含有
効能・効果	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 卵巣癌 手術不能又は再発乳癌 悪性神経膠腫
効能・効果 に関連する 使用上の注 意	(1) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合 1) 術後補助化学療法において、本剤の有効性及び安全性は確認されていない。 2) 【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。 (2) 手術不能又は再発乳癌の場合 1) 術後補助化学療法において、本剤の有効性及び安全性は確認されていない。 2) 延命効果は示されていない（【臨床成績】の項参照）。 3) 【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、HER2 及びホルモン受容体の発現状況等を踏まえて本剤投与の必要性を検討し、適応患者の選択を行うこと。 (3) 悪性神経膠腫の場合 【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、治療歴、病理組織型等を踏まえて適応患者の選択を行うこと。 (4) 卵巣癌の場合 1) FIGO Stage III 以上の卵巣癌患者に投与すること。 2) 【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。

表 1.7-3 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
用法・用量	<p>治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 5 mg/kg（体重）又は 10 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。</p> <p>他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 7.5 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。</p> <p>扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 15 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。</p> <p>卵巣癌 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 15 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。</p> <p>手術不能又は再発乳癌 パクリタキセルとの併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 10 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。</p> <p>悪性神経膠腫 通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 10 mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回 15 mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。</p>
用法・用量 に関連する 使用上の注意	<p>(1) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の場合、本剤は、フッ化ピリミジン系薬剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により投与すること（【臨床成績】の項参照）。</p> <p>扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、本剤は白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により、手術不能又は再発乳癌の場合、本剤はパクリタキセルとの併用により、初発悪性神経膠腫の場合、本剤は放射線照射及びテモゾロミドとの併用により、卵巣癌の場合、本剤はカルボプラチン及びパクリタキセルとの併用により開始すること（【臨床成績】の項参照）。</p> <p>本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、選択すること。</p> <p>(2) 併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。</p> <p>(3) 再発悪性神経膠腫以外における本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>(4) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の場合、本剤の用法・用量は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤及び患者のがん化学療法歴に応じて選択すること。</p> <p>(5) 悪性神経膠腫の場合、本剤の用法・用量は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、患者の治療歴に応じて選択すること。</p> <p>(6) 卵巣癌の場合、他の抗悪性腫瘍剤との併用投与終了後も本剤単独投与を継続すること（本剤を継続投与しない場合の有効性は確認されていない。【臨床成績】の項参照）。</p> <p>(7) 注射液の調製法及び点滴時間</p> <p>1) 本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、日局生理食塩液に添加して約 100 mL とする。初回投与時は 90 分かけて点滴静注する（「適用上の注意」の項参照）。</p> <p>2) 初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目の投与は 60 分間で行っても良い。2 回目の投与においても忍容性が良好であれば、それ以降の投与は 30 分間投与とすることができる。</p>



表 1.7-3 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
警告及び禁忌	<p><b>【警告】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤を含むがん化学療法は、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、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、本剤及び各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。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。</li> <li>2. 消化管穿孔があらわれ、死亡に至る例が報告されている。本剤の投与中に、消化管穿孔と診断された場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと（「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）。</li> <li>3. 創傷治癒遅延による合併症（創し開、術後出血等）があらわれることがある。 <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 手術後の患者に本剤を投与する場合は、術創の状態を確認し、投与の可否を検討すること。大きな手術の術創が治癒していない場合は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合を除き、本剤を投与しないこと（「慎重投与」の項参照）。</li> <li>(2) 本剤の投与中に創傷治癒遅延による合併症があらわれた場合は、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。</li> <li>(3) 本剤の投与終了後に手術を行う場合は、本剤の投与終了からその後の手術まで十分な期間をおくこと（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。</li> </ol> </li> <li>4. 本剤の投与により腫瘍関連出血のリスクが高まる可能性がある。脳腫瘍（脳転移を含む）を有する患者に本剤を投与した場合、脳出血があらわれるおそれがある。本剤の投与中に重度の出血があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。</li> <li>5. 本剤の投与により、肺出血（喀血）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、肺出血（喀血）があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと（【禁忌】、「重大な副作用」の項参照）。</li> <li>6. 脳血管発作、一過性脳虚血発作、心筋梗塞、狭心症、脳虚血、脳梗塞等の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、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。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（「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）。</li> <li>7. 高血圧性脳症又は高血圧性クリーゼがあらわれ、死亡に至る例が報告されている。これらの事象があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。このような患者には、以降、本剤を再投与しないこと。また、本剤の投与期間中は血圧を定期的に測定すること（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。</li> <li>8. 可逆性後白質脳症症候群があらわれることがある。可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。</li> </ol>
	<p><b>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li> <li>2. 喀血（2.5 mL 以上の鮮血の喀出）の既往のある患者〔肺出血（喀血）があらわれ、死亡に至るおそれがある（【警告】、「重大な副作用」の項参照）。〕</li> </ol>

表 1.7-3 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意	<p><b>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</b></p> <p>(1) 消化管など腹腔内の炎症を合併している患者〔消化管穿孔があらわれるおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。〕</p> <p>(2) 大きな手術の術創が治癒していない患者〔創傷治癒遅延による合併症があらわれるおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。〕</p> <p>(3) 脳転移を有する患者〔脳出血があらわれるおそれがある。〕</p> <p>(4) 先天性出血素因、凝固系異常のある患者〔出血があらわれるおそれがある。〕</p> <p>(5) 抗凝固剤を投与している患者〔出血があらわれるおそれがある。〕</p> <p>(6) 血栓塞栓症の既往のある患者〔心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症などがあらわれるおそれがある。〕</p> <p>(7) 高血圧症の患者〔高血圧が悪化するおそれがある。〕</p> <p>(8) うっ血性心不全又は冠動脈疾患などの重篤な心疾患のある患者〔うっ血性心不全が悪化又はあらわれるおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。〕</p> <p>(9) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）</p> <p>(10) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」、「その他の注意」の項参照）</p> <p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(1) ショック、アナフィラキシー、infusion reaction があらわれることがあるので、観察を十分に行い、過敏症状が認められた場合は、本剤の投与を中止し、薬物治療（アドレナリン、副腎皮質ステロイド剤、抗ヒスタミン剤等）等の適切な処置をすること。</p> <p>(2) 創傷治癒遅延による合併症があらわれることがある。臨床試験において大きな手術後 28 日間経過していない患者に本剤を投与した経験はない。本剤の投与終了後に手術を行う場合は、本剤の投与終了からその後の手術まで十分な期間をおくこと。本剤の最終投与から手術までの適切な間隔は明らかになっていないが、投与開始時期については、本剤の半減期を考慮すること（「重大な副作用」、「薬物動態」の項参照）。</p> <p>(3) 高血圧があらわれることがあるので、投与期間中は血圧を定期的に測定し、適切な処置を行うこと。なお、高血圧の発現率は本剤の用量に相関して上昇する傾向が示唆されている（「重大な副作用」の項参照）。</p> <p>(4) 蛋白尿があらわれることがあるので、投与期間中は尿蛋白を定期的に検査することが望ましい。なお、高血圧症の患者に本剤を投与すると、蛋白尿の発現率が上昇することがある。また、蛋白尿の発現率は本剤の用量に相関して上昇する傾向が示唆されている（「重大な副作用」の項参照）。</p> <p>(5) 脳転移を有する患者で脳出血を認めた例が報告され、また、初発膠芽腫患者を対象とした国際共同臨床試験において、本剤の投与により脳出血の発現率が高くなる傾向が認められている。脳腫瘍（脳転移を含む）を有する患者に本剤を投与する場合は、観察を十分に行い、脳出血が疑われるような症状が認められた場合は、本剤の投与中止を含めて適切な対応を行うこと。また、脳転移を疑う症状がなく、本剤を含むがん化学療法が開始された患者においても、慎重に患者を観察し、神経学的異常が疑われた場合には脳転移及び脳出血の可能性を考慮して、本剤の投与中止を含めて適切な対応を行うこと。</p>

表 1.7-3 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意	<p><b>3. 副作用</b>          治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する国内臨床試験の安全性評価対象例 140 例及び製造販売後の特定使用成績調査の安全性評価対象例 2,696 例、未治療の扁平上皮癌を除く進行・再発の非小細胞肺癌に対する国内臨床試験の安全性評価対象例 125 例、手術不能又は再発乳癌に対する国内臨床試験の安全性評価対象例 120 例、初発の膠芽腫に対する国際共同臨床試験の安全性評価対象例（国内症例）19 例、再発悪性神経膠腫に対する国内臨床試験の安全性評価対象例 31 例、卵巣癌に対する国際共同臨床試験の安全性評価対象例（国内症例）24 例の計 3,133 例<sup>注 4</sup> 中 2,107 例（67.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少 775 例（24.7%）、白血球減少 769 例（24.5%）、出血 609 例（19.4%）、高血圧 561 例（17.9%）、神経毒性 500 例（16.0%）、疲労・倦怠感 484 例（15.4%）、食欲減退 464 例（14.8%）、悪心 446 例（14.2%）、口内炎 368 例（11.7%）、脱毛症 340 例（10.9%）、血小板減少 328 例（10.5%）、尿蛋白陽性 328 例（10.5%）等であった（卵巣癌効能追加時）。</p>
	<p><b>(1) 重大な副作用</b></p> <p>1) <b>ショック、アナフィラキシー（1.9%）</b>：ショック、アナフィラキシー・infusion reaction（蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、咽頭浮腫等）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は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) <b>消化管穿孔（0.9%）</b>：消化管穿孔があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。消化管穿孔と診断された場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。重篤な消化管穿孔が再発するおそれがあるので、本剤を再投与しないこと。</p> <p>3) <b>瘻孔（0.3%）</b>：消化管瘻（腸管皮膚瘻、腸管瘻、気管食道瘻等）又は消化管以外の瘻孔（気管支胸膜瘻、泌尿生殖器瘻、胆管瘻等）があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。瘻孔が認められた場合は本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、気管食道瘻又は重度の瘻孔があらわれた患者では、本剤を再投与しないこと。</p> <p>4) <b>創傷治癒遅延</b>：創傷治癒に影響を及ぼす可能性が考えられ、創傷治癒遅延による創し開（0.5%）及び術後出血（0.4%）等の合併症があらわれることがある。創傷治癒遅延による合併症があらわれた場合は、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>5) <b>出血（19.4%）</b>：腫瘍関連出血を含む、消化管出血（吐血、下血）（2.0%）、肺出血（血痰・喀血）（1.2%）、脳出血（0.1%）等があらわれることがある。また、鼻出血（15.3%）、歯肉出血（1.4%）、腔出血（0.1%未満）等の粘膜出血があらわれることがある。重度の出血においては死亡に至る例が報告されているため、肺出血（喀血）又は重度の出血があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、このような出血があらわれた患者では、重度の出血が再発するおそれがあるので、本剤を再投与しないこと。</p> <p>6) <b>血栓塞栓症</b>：脳血管発作（頻度不明<sup>注 5</sup>）、一過性脳虚血発作（0.1%）、心筋梗塞（0.1%未満）、狭心症（0.1%）、脳虚血（頻度不明<sup>注 5</sup>）、脳梗塞（0.2%）等の動脈血栓塞栓症、及び深部静脈血栓症（0.2%）、肺塞栓症（0.1%）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、動脈血栓塞栓症があらわれた患者では、再発時に死亡に至る可能性もあるので、本剤を再投与しないこと。</p> <p>7) <b>高血圧性脳症（頻度不明<sup>注 5</sup>）、高血圧性クリーゼ（頻度不明<sup>注 5</sup>）</b>：コントロール不能の高血圧、高血圧性脳症、高血圧性クリーゼがあらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、高血圧性脳症、高血圧性クリーゼが再発するおそれがあるので、このような患者には本剤を再投与しないこと。</p>

表 1.7-3 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	ベバシズマブ（遺伝子組換え）																											
使用上の注意	8) <b>可逆性後白質脳症症候群（0.1%未満）</b> ： <b>可逆性後白質脳症症候群（症状：痙攣発作、頭痛、精神状態変化、視覚障害、皮質盲等）</b> があらわれることがあり、高血圧を伴う例と伴わない例が報告されている。観察を十分に行い、可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行うこと。																											
	9) <b>ネフローゼ症候群（0.1%未満）</b> ： <b>ネフローゼ症候群</b> があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の蛋白尿等の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。																											
	10) <b>骨髓抑制</b> ：他の抗悪性腫瘍剤との併用において <b>汎血球減少症（0.1%未満）、好中球減少（24.7%）、白血球減少（24.5%）、貧血（8.7%）、血小板減少（10.5%）</b> 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うこと。なお、臨床試験で他の抗悪性腫瘍剤に本剤を併用した群において、併用していない群と比較して、 <b>高度の好中球減少症、発熱性好中球減少症</b> の発現頻度が高まることが報告されている。																											
	11) <b>感染症（8.4%）</b> ： <b>好中球減少の有無にかかわらず肺炎（0.6%）、敗血症（0.2%）、壊死性筋膜炎（頻度不明注 5）等の感染症</b> があらわれ、死亡に至る例が報告されている。なお、壊死性筋膜炎については、創傷治癒遅延、消化管穿孔、瘻孔に続発した例が報告されている。本剤投与後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。																											
	12) <b>うっ血性心不全（0.1%未満）</b> ： <b>うっ血性心不全</b> 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適切な処置を行うこと。乳癌を対象とした海外臨床試験では、グレード 3 以上の左室機能不全が 2.2%の頻度で認められており、また発現例の多くは、アントラサイクリン系薬剤の投与歴、左胸壁への放射線治療歴等のある患者であったことが報告されている。																											
	13) <b>間質性肺炎（0.4%）</b> ： <b>間質性肺炎</b> があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。																											
	14) <b>血栓性微小血管症（頻度不明注 5）</b> ： <b>血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群等の血栓性微小血管症</b> があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、破碎赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。																											
	注 4) 国内臨床試験から製造販売後の特定使用成績調査に移行した 22 例の重複を除いた例数の合計。 注 5) 海外臨床試験の有害事象及び自発報告にて報告された頻度を算出できない副作用については頻度不明とした。																											
	(2) <b>その他の副作用</b> 以下のような副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。																											
	<table><tr><td></td><td>5%以上又は頻度不明</td><td>1～5%未満</td><td>1%未満</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>神経毒性（末梢性感覚ニューロパシー、末梢性運動ニューロパシー、感覚神経障害等）（16.0%）</td><td>味覚異常、頭痛、不眠症、浮動性めまい</td><td>神経痛、体位性めまい、不安、嗅覚錯誤、失神、構語障害、傾眠、痙攣</td></tr><tr><td>消化器</td><td>食欲減退（14.8%）、悪心（14.2%）、口内炎（11.7%）、下痢、嘔吐、便秘、胃腸障害注 6)</td><td>腹痛、歯肉炎、口唇炎、胃不快感</td><td>歯周病、胃炎、消化不良、消化管潰瘍、歯痛、痔核、歯肉痛、齦歯、腸炎、腸閉塞、逆流性食道炎、胃腸炎、舌炎、肛門周囲痛、歯の脱落</td></tr><tr><td>泌尿器</td><td>尿蛋白陽性（10.5%）</td><td>尿中血陽性</td><td>BUN 増加、血中クレアチニン増加</td></tr><tr><td>肝臓</td><td>肝機能異常（AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、γ-GTP 増加、LDH 増加等）</td><td>血中ビリルビン増加</td><td></td></tr><tr><td>血液・凝固</td><td></td><td>リンパ球数減少、フィブリン D ダイマー増加</td><td>INR 増加、フィブリンゲン増加、白血球数増加、APTT 延長、好中球数増加、プロトロンビン時間延長</td></tr><tr><td>心・血管系</td><td>高血圧（17.9%）、上室性頻脈注 6)</td><td></td><td>動悸、洞性頻脈</td></tr></table>		5%以上又は頻度不明	1～5%未満	1%未満	精神神経系	神経毒性（末梢性感覚ニューロパシー、末梢性運動ニューロパシー、感覚神経障害等）（16.0%）	味覚異常、頭痛、不眠症、浮動性めまい	神経痛、体位性めまい、不安、嗅覚錯誤、失神、構語障害、傾眠、痙攣	消化器	食欲減退（14.8%）、悪心（14.2%）、口内炎（11.7%）、下痢、嘔吐、便秘、胃腸障害注 6)	腹痛、歯肉炎、口唇炎、胃不快感	歯周病、胃炎、消化不良、消化管潰瘍、歯痛、痔核、歯肉痛、齦歯、腸炎、腸閉塞、逆流性食道炎、胃腸炎、舌炎、肛門周囲痛、歯の脱落	泌尿器	尿蛋白陽性（10.5%）	尿中血陽性	BUN 増加、血中クレアチニン増加	肝臓	肝機能異常（AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、γ-GTP 増加、LDH 増加等）	血中ビリルビン増加		血液・凝固		リンパ球数減少、フィブリン D ダイマー増加	INR 増加、フィブリンゲン増加、白血球数増加、APTT 延長、好中球数増加、プロトロンビン時間延長	心・血管系	高血圧（17.9%）、上室性頻脈注 6)	
	5%以上又は頻度不明	1～5%未満	1%未満																									
精神神経系	神経毒性（末梢性感覚ニューロパシー、末梢性運動ニューロパシー、感覚神経障害等）（16.0%）	味覚異常、頭痛、不眠症、浮動性めまい	神経痛、体位性めまい、不安、嗅覚錯誤、失神、構語障害、傾眠、痙攣																									
消化器	食欲減退（14.8%）、悪心（14.2%）、口内炎（11.7%）、下痢、嘔吐、便秘、胃腸障害注 6)	腹痛、歯肉炎、口唇炎、胃不快感	歯周病、胃炎、消化不良、消化管潰瘍、歯痛、痔核、歯肉痛、齦歯、腸炎、腸閉塞、逆流性食道炎、胃腸炎、舌炎、肛門周囲痛、歯の脱落																									
泌尿器	尿蛋白陽性（10.5%）	尿中血陽性	BUN 増加、血中クレアチニン増加																									
肝臓	肝機能異常（AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、γ-GTP 増加、LDH 増加等）	血中ビリルビン増加																										
血液・凝固		リンパ球数減少、フィブリン D ダイマー増加	INR 増加、フィブリンゲン増加、白血球数増加、APTT 延長、好中球数増加、プロトロンビン時間延長																									
心・血管系	高血圧（17.9%）、上室性頻脈注 6)		動悸、洞性頻脈																									

表 1.7-3 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	ベバシズマブ（遺伝子組換え）			
		5%以上又は頻度不明	1～5%未満	1%未満
皮膚	皮膚	脱毛症（10.9%）、発疹、皮膚変色 <sup>注6）</sup> 、剥脱性皮膚炎 <sup>注6）</sup>	色素沈着、手足症候群、爪の障害、痒痒症	紅斑、蕁麻疹、皮膚乾燥、皮膚剥脱、皮膚炎、爪囲炎、爪色素沈着、過角化
	筋・骨格	関節痛	筋痛、背部痛	四肢痛、筋骨格硬直、筋骨格痛（肩部痛、殿部痛等）、筋力低下、側腹部痛
	呼吸器	肺高血圧症 <sup>注6）</sup>	しゃっくり、発声障害、咽頭痛、鼻漏	咳嗽、呼吸困難、鼻炎、気管支炎、低酸素症
	眼	眼障害 <sup>注6）</sup>		結膜炎、流涙増加、霧視
	代謝		血中コレステロール増加、血中アルブミン減少	血中リン減少、血中ナトリウム減少、血中尿酸増加、高カリウム血症、総蛋白減少、高脂血症、血中カルシウム減少、尿中ブドウ糖陽性、高カルシウム血症、高血糖、血中クロール減少、高マグネシウム血症、低マグネシウム血症、血中ナトリウム増加、低カリウム血症
	その他	疲労・倦怠感（15.4%）、発熱、鼻中隔穿孔 <sup>注6）</sup> 、卵巣機能不全（無月経等） <sup>注6）</sup>	上気道感染（鼻咽頭炎等）、体重減少、Al - P 上昇、末梢性浮腫、潮紅、CRP 上昇、注射部位反応（疼痛等）	膀胱炎、無力症、ほてり、体重増加、胸痛、胸部不快感、カテーテル関連合併症（感染、炎症等）、膿瘍、口腔ヘルペス、脱水、耳鳴、回転性めまい、毛包炎、顔面浮腫、熱感、静脈炎、带状疱疹、感染性腸炎、耳不快感、不規則月経、疼痛、尿路感染
使用上の注意	注6） 海外臨床試験の有害事象及び自発報告にて報告された頻度を算出できない副作用については頻度不明とした。			
	<b>4. 高齢者への投与</b> 海外臨床試験において、65歳未満の患者と比較し、65歳以上の患者で本剤投与による脳血管発作、一過性脳虚血発作、心筋梗塞等の動脈血栓塞栓症の発現率の上昇が認められた。高齢者では、重大な副作用があらわれやすいため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること（「重大な副作用」の項参照）。			
	<b>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b> (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。妊娠する可能性がある患者には、本剤投与中、適切な避妊法を用いるよう指導すること。また、本剤投与終了後も最低6ヵ月間は避妊法を用いるよう指導すること〔本剤を投与された患者で奇形を有する児の出産が報告されている。また、本剤をウサギ（器官形成期）に投与したところ、胚・胎児毒性及び催奇形性が認められた〕（「その他の注意」の項参照）。 (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。また、本剤投与終了後も最低6ヵ月間は授乳しないことが望ましい〔ヒトIgGは乳汁中に移行するので、本剤は乳児の成長に影響を及ぼす可能性がある〕（「その他の注意」の項参照）。			
	<b>6. 小児等への投与</b> (1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（「その他の注意」の項参照）。 (2) 小児等で骨壊死（顎以外の部位）があらわれるとの報告がある。			
	<b>7. 過量投与</b> ヒトで検討された最高用量である20 mg/kg（静脈内投与）において、重度の片頭痛が認められた。			

表 1.7-3 同種同効品一覧表（続き）

一般的名称	ベバシズマブ（遺伝子組換え）										
使用上の注意	<p><b>8. 適用上の注意</b></p> <p>(1) <b>調製時</b></p> <p>1) 本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、日局生理食塩液に添加して約 100 mL とする。</p> <p>《必要抜き取り量計算式》</p> $\text{抜き取り量(mL)} = \text{体重(kg)} \times \frac{\text{1回投与量(mg/kg)}}{25(\text{mg/mL})}$ <table border="1"> <thead> <tr> <th>1回投与量</th><th>必要抜き取り量(mL)計算式</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5 mg/kg</td><td>抜き取り量(mL) = 体重(kg) × 0.2(mL/kg)</td></tr> <tr> <td>7.5 mg/kg</td><td>抜き取り量(mL) = 体重(kg) × 0.3(mL/kg)</td></tr> <tr> <td>10 mg/kg</td><td>抜き取り量(mL) = 体重(kg) × 0.4(mL/kg)</td></tr> <tr> <td>15 mg/kg</td><td>抜き取り量(mL) = 体重(kg) × 0.6(mL/kg)</td></tr> </tbody> </table> <p>2) 日局生理食塩液以外は使用しないこと。</p> <p>3) 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。</p> <p>(2) <b>投与時</b></p> <p>1) 本剤とブドウ糖溶液を混合した場合、ベバシズマブの力価の減弱が生じるおそれがあるため、ブドウ糖溶液との混合を避け、本剤とブドウ糖溶液の同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。</p> <p>2) 本剤は点滴静注用としてのみ用い、急速静注は行わないこと（【用法・用量】の項参照）。</p> <p><b>9. その他の注意</b></p> <p>(1) ウサギの胚・胎児試験（10～100 mg/kg を器官形成期投与）において、胎児体重の減少、吸収胚の増加、外形・骨格異常を有する胎児の増加が認められた。</p> <p>(2) 若齢カニクイザルでは本剤の反復投与（2～50 mg/kg、週 1 回又は週 2 回投与）により、長骨成長板で骨端軟骨異形成が認められた。</p> <p>(3) 海外臨床試験において本剤と化学療法を併用した閉経前女性患者は、化学療法のみを実施した患者と比較して、卵巣機能不全（β-HCG 妊娠検査陰性で 3 ヶ月以上継続する無月経かつ FSH ≥ 30 MIU/mL）の発現率が高いとの報告があり、妊孕性低下の可能性が示唆された。なお、本剤中止後にほとんどの患者で卵巣機能の回復が認められているが、本剤の妊孕性への長期的な影響は不明である。</p> <p>(4) 本剤投与後に顎骨壊死が発現したとの報告があり、多くはビスホスホネート系製剤を投与中あるいは投与経験がある患者であった。また、本剤を含む血管新生阻害薬とビスホスホネート系製剤を併用時に顎骨壊死の発現が増加する可能性が示唆されたとの報告がある。</p> <p>(5) 適応外疾患に対する硝子体内（用法・用量外）投与例において、網膜剥離、眼内炎、硝子体出血、網膜出血等の眼障害があらわれることが報告されている。本剤を硝子体内投与するにあたって、本剤の不適切な無菌操作下での小分けにより、重篤な眼感染症があらわれ、失明に至った例が海外で報告されている。また、海外において、心筋梗塞、脳卒中等があらわれることが報告されている。</p>	1回投与量	必要抜き取り量(mL)計算式	5 mg/kg	抜き取り量(mL) = 体重(kg) × 0.2(mL/kg)	7.5 mg/kg	抜き取り量(mL) = 体重(kg) × 0.3(mL/kg)	10 mg/kg	抜き取り量(mL) = 体重(kg) × 0.4(mL/kg)	15 mg/kg	抜き取り量(mL) = 体重(kg) × 0.6(mL/kg)
1回投与量	必要抜き取り量(mL)計算式										
5 mg/kg	抜き取り量(mL) = 体重(kg) × 0.2(mL/kg)										
7.5 mg/kg	抜き取り量(mL) = 体重(kg) × 0.3(mL/kg)										
10 mg/kg	抜き取り量(mL) = 体重(kg) × 0.4(mL/kg)										
15 mg/kg	抜き取り量(mL) = 体重(kg) × 0.6(mL/kg)										
添付文書の作成年月	2015 年 12 月改訂（第 16 版）										

**サイラムザ点滴静注液 100 mg**

**サイラムザ点滴静注液 500 mg**

## **1.8 添付文書（案）**

**日本イーライリリー株式会社**

## 目次

1.8 添付文書（案） .....	1
1.8.1 添付文書（案） .....	1
1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠 .....	7
1.8.2.1 効能・効果（案） .....	7
1.8.2.2 設定根拠 .....	7
1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠 .....	8
1.8.3.1 用法・用量（案） .....	8
1.8.3.2 設定根拠 .....	9
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠 .....	11



## **1.8 添付文書（案）**

### **1.8.1 添付文書（案）**

2015 年 3 月の日本における初回承認取得時の添付文書に、今回の承認事項一部変更承認申請による追加・変更を加えた。追加・変更箇所を下線を付し、以下に示す。

※※20xx 年 xx 月改訂（第 xx 版）  
※2015 年 6 月改訂

日本標準商品分類番号  
87 4291

抗悪性腫瘍剤 ヒト型抗 VEGFR-2<sup>※</sup> モノクローナル抗体

生物由来製品  
劇薬  
処方箋医薬品  
（注意－医師等の処方箋  
により使用すること）

# サイラムザ<sup>®</sup>点滴静注液 100mg<sup>①</sup> サイラムザ<sup>®</sup>点滴静注液 500mg<sup>②</sup>

Cyramza<sup>®</sup> Injection

貯 法：遮光、2～8℃で保存  
使用期限：外箱等に表示

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）

	①	②
承認番号	22700AMX00664	22700AMX00665
薬価収載	2015 年 5 月	2015 年 5 月
販売開始	2015 年 6 月	2015 年 6 月
効能追加		
国際誕生	2014 年 4 月	2014 年 4 月

## 【警告】

- 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。
- 心筋梗塞、脳血管障害等の重篤な動脈血栓塞症があらわれ、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。重度の動脈血栓塞症があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。〔「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照〕
- 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。〔「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照〕
- 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。〔「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照〕

## 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

## 【組成・性状】

販売名	サイラムザ点滴静注液 100 mg	サイラムザ点滴静注液 500 mg
容量（1 バイアル）	10 mL	50 mL
成分・含量（1 バイアル中）	ラムシルマブ（遺伝子組換え） <sup>※</sup> 100 mg	ラムシルマブ（遺伝子組換え） <sup>※</sup> 500 mg
添加物	L-ヒスチジン	6.5 mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	12.2 mg
	グリシン	99.8 mg
	塩化ナトリウム	43.8 mg
	ポリソルベート 80	1.0 mg
性状・剤形	澄明又はわずかに乳白光を呈する、無色～微黄色の液（注射剤）	
pH	5.7～6.3	
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約 1	

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

## 【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

### ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- 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。
- 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。
- 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。〔「臨床成績」の項参照〕
- 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。〔「臨床成績」の項参照〕

## 【用法・用量】※※

- 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。
- 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。

### ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- 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。
- 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。〔「臨床成績」の項参照〕
- 併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。
- 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。〔「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照〕
- 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。〔「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照〕
- 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。〔「慎重投

与」，「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照]

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。 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。
	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	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。

## 7. 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水と混和して全量 250 mL として用いる。輸液は十分に混和すること。

〔「適用上の注意」の項参照〕

## 【使用上の注意】※※

### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 血栓塞栓症又はその既往歴のある患者〔心筋梗塞、脳血管障害、肺塞栓症等があらわれるおそれがある。〕
- 高血圧症の患者〔高血圧が悪化するおそれがある。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照）〕
- 消化管など腹腔内の炎症を合併している患者〔消化管穿孔があらわれるおそれがある。〕
- 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〔出血があらわれるおそれがある。〕
- 消化管出血等の出血が認められている患者〔出血が増強されるおそれがある。〕
- 大きな手術の術創が治癒していない患者〔創傷治癒障害による合併症があらわれるおそれがある。（「重要な基本的注意」の項参照）〕
- 重度の肝障害（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〔肝機能が悪化するおそれがある。（「重要な基本的注意」の項参照）〕

### 2. 重要な基本的注意

- Infusion reaction があらわれることがあり、2 回目以降の本剤投与時にもあらわれることがある。本剤の投与は、重度の infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、本剤投与中は、患者の状態を観察し、過敏症状が認められた場合には、適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重大な副作用」の項参照〕
- 高血圧があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に血圧を測定すること。高血圧があらわれた場合には、降圧剤の投与等、適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「慎重投与」の項参照〕
- ネフローゼ症候群、蛋白尿があらわれることがあるので、本剤投与期間中は尿蛋白を定期的に検査すること。異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重大な副作用」の項参照〕
- 本剤は、創傷治癒に影響を及ぼす可能性がある。
  - 手術を予定している場合には、手術の前に本剤の投与を中断すること。
  - 手術後に本剤を投与する際には、創傷が治癒していることを十分に確認し、投与を開始することが望ましい。
- 創傷治癒による合併症があらわれた場合には、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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

## 3. 副作用

### 治癒切除不能な進行・再発の胃癌：

#### <単独投与での成績>

胃癌患者を対象とした本剤単独投与による外国第Ⅲ相無作為化比較試験において、本剤が投与された 236 例中、主な副作用は腹痛（28.8%）、高血圧（16.1%）、下痢（14.4%）等であった。（承認時）

#### <パクリタキセル併用投与での成績>

胃癌患者を対象とした本剤とパクリタキセルの併用投与による国際共同第Ⅲ相無作為化比較試験において、本剤が投与された 327 例中（日本人症例 68 例を含む）、主な副作用は疲労／無力症（56.9%）、好中球減少症（54.4%）、白血球減少症（33.9%）、下痢（32.4%）、鼻出血（30.6%）等であった。（承認時）

### 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌：

#### <FOLFIRI 併用投与での成績>

結腸・直腸癌患者を対象とした本剤と FOLFIRI 併用による国際共同第Ⅲ相無作為化比較試験において、本剤が投与された 529 例中（日本人症例 74 例を含む）、主な副作用は好中球減少症（58.8%）、鼻出血（33.5%）、口内炎（30.8%）、血小板減少症（28.4%）、高血圧（26.1%）等であった。（承認時）

## (1) 重大な副作用

- 動脈血栓塞症（1.7%<sup>注1)</sup>、1.6%<sup>注2)</sup>）、静脈血栓塞症（3.8%<sup>注1)</sup>、6.7%<sup>注2)</sup>）：心筋梗塞（0.4%<sup>注1)</sup>、0.2%<sup>注2)</sup>）、脳血管障害（0.8%<sup>注1)</sup>、0.6%<sup>注2)</sup>）等の動脈血栓塞症、肺塞栓症（1.7%<sup>注1)</sup>、2.6%<sup>注2)</sup>）等の静脈血栓塞症があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、重度の動脈血栓塞症があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。
- Infusion reaction（0.4%<sup>注1)</sup>、5.8%<sup>注2)</sup>）：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るので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、グレード<sup>注3)</sup>3 又は 4 の infusion reaction が認められた場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うとともに、以降、本剤を再投与しないこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕
- 消化管穿孔（0.8%<sup>注1)</sup>、1.5%<sup>注2)</sup>）：消化管穿孔があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。消化管穿孔が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、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。
- 出血（12.7%<sup>注1)</sup>、43.1%<sup>注2)</sup>）：消化管出血（6.4%<sup>注1)</sup>、11.4%<sup>注2)</sup>）等の出血があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、重度の出血が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、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。
- 好中球減少症（4.7%<sup>注1)</sup>、57.1%<sup>注2)</sup>）、白血球減少症（0.4%<sup>注1)</sup>、21.0%<sup>注2)</sup>）：好中球減少症、白血球減少症及び発熱性好中球減少症（0.4%<sup>注1)</sup>、3.4%<sup>注2)</sup>）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、適切な処置を行うこと。
- うつ血性心不全（0.4%<sup>注1)</sup>、1.4%<sup>注2)</sup>）：うつ血性心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 創傷治癒障害（0.7%<sup>注2)</sup>）：創傷治癒に影響を及ぼす可能性があり、創傷治癒障害による合併症があらわれることがある。創傷治癒障害による合併症があらわれた場合には、

創傷が治癒するまで本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 8) **瘻孔（0.4%<sup>注1)</sup>、0.5%<sup>注2)</sup>**：瘻孔があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 9) **可逆性後白質脳症症候群（0.1%<sup>注2)</sup>**：可逆性後白質脳症症候群があらわれることがあるので、痙攣、頭痛、錯乱、視覚障害等が認められた場合には、本剤の投与を中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行うこと。
- 10) **ネフローゼ症候群（0.4%<sup>注2)</sup>）、蛋白尿（3.0%<sup>注1)</sup>、16.9%<sup>注2)</sup>**：ネフローゼ症候群、蛋白尿があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕
- 11) **間質性肺疾患（0.4%<sup>注1)</sup>、1.1%<sup>注2)</sup>**：間質性肺疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注1) 胃癌患者を対象とした本剤の単独投与による外国臨床試験における発現頻度に基づき記載した。

注2) 胃癌患者を対象とした本剤とパクリタキセル併用投与による国際共同試験（日本人症例 68 例を含む）及び結腸・直腸癌患者を対象とした本剤と FOLFIRI 併用投与による国際共同試験（日本人症例 74 例を含む）における発現頻度の集計に基づき記載した。

注3) 有害事象共通用語規準（ver. 4.0）

## (2) その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には、症状に合わせて適切な処置を行うこと。

### 1) 単独投与時<sup>注)</sup>

副作用分類	20%以上	5～20%未満	5%未満
血液			血小板減少症
消化器	腹痛	下痢	腸閉塞
循環器		高血圧	
代謝		低カリウム血症、低ナトリウム血症	
皮膚			発疹、皮膚乾燥
その他		頭痛	粘膜の炎症

注) 胃癌患者を対象とした本剤の単独投与による外国臨床試験における発現頻度に基づき記載した。

### 2) 併用投与時<sup>注)</sup>

副作用分類	20%以上	5～20%未満	5%未満
血液	血小板減少症		
消化器	下痢、腹痛、口内炎、食欲減退		
肝臓		AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加	
循環器	高血圧		心電図QT延長
呼吸器		呼吸困難、咳嗽、上気道感染	
代謝		低アルブミン血症	低ナトリウム血症、低リン酸血症
腎臓			血中クレアチニン増加
感染症			敗血症
皮膚		発疹、皮膚乾燥、手掌・足底発赤知覚不全症候群	潮紅、ざ瘡様皮膚炎
その他	疲労／無力症、末梢性浮腫	頭痛、発熱、体重減少、粘膜の炎症	眼瞼浮腫、顔面浮腫

注) 胃癌患者を対象とした本剤とパクリタキセル併用投与による国際共同試験及び結腸・直腸癌患者を対象とした本剤と FOLFIRI 併用投与による国際共同試験における発現頻度の集計に基づき記載した。

## 4. 高齢者への投与

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

## 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、本剤を投与しないこと。妊娠可能な婦人には、本剤投与中及び本剤投与終了後、一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。〔本剤の胚・胎児発生毒性試験は実施されていない。また、VEGF 及び VEGFR 阻害により、動物において胚死亡、流産、催奇形性等が起こることが報告されており<sup>1)</sup>、本剤の作用機序から、本剤が胚・胎児発生及び出生後の発生に影響を及ぼす可能性がある。〕
- (2) 授乳中の患者に投与する場合は、授乳を中止させること。〔ヒト IgG はヒト乳汁中に移行するため、本剤は乳児に影響を及ぼす可能性がある。〕

## 6. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

## 7. 適用上の注意

### (1) 調製時

- 本剤は、無菌的に希釈調製を行うこと。
- 本剤のバイアルは 1 回使い切りである。バイアル中の未使用残液は適切に廃棄すること。
- 調製前に不溶性異物や変色がないことを目視により確認すること。不溶性異物又は変色が認められる場合は使用しないこと。
- 本剤の調製には日局生理食塩液のみを使用すること。ブドウ糖溶液との配合を避けること。
- 本剤及び調製した注射液を凍結又は振とうさせないこと。
- 調製後は、速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合、室温保存（30℃ 以下）では 4 時間以内、冷蔵保存（2～8℃）では 24 時間以内に投与を開始すること。

### (2) 投与時

- 投与前、調製した注射液に不溶性異物がないことを目視により確認すること。不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。
- 本剤は点滴静注用としてのみ用い、急速静注は行わないこと。〔「用法・用量」の項参照〕
- 本剤の投与速度は 25 mg/分を超えないこと。
- 本剤の投与にあたっては、蛋白質透過型のフィルター（0.2 又は 0.22 ミクロン）を使用し、他の薬剤と同じラインを使用しないこと。なお、本剤投与終了後は、使用したラインを日局生理食塩液にてフラッシュすること。

## 8. その他の注意

- (1) 若齢カニクイザルでは、本剤の反復投与（5～50 mg/kg、週 1 回投与）により、骨端成長板において肥厚及び骨端軟骨異形成、並びに糸球体腎炎が認められた。当該試験において、骨及び腎毒性所見の回復性は検討されておらず、当該所見の回復性は不明である<sup>2)</sup>。
- (2) 免疫原性：国内外の臨床試験において、本剤投与による中和抗体の発現頻度は 0.5%（14/2890 例）であった。有害事象発現との関係は不明である。

## 【薬物動態】\*\*

### 1. 血中濃度

#### (1) 単回投与時

日本人胃癌患者 6 例にラムシルマブ 8 mg/kg をおよそ 60 分かけて点滴静注したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。平均半減期は、約 8 日（範囲：6～10 日）であった<sup>3)</sup>。

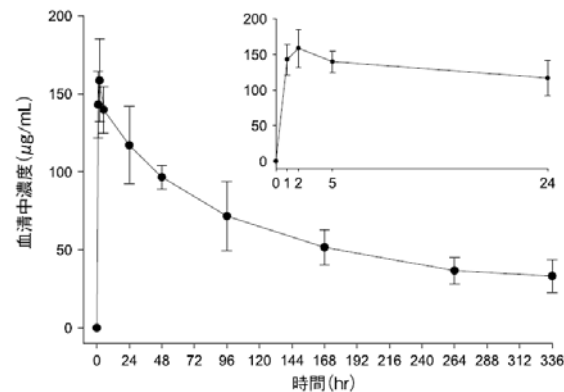


図1) ラムシルマブ8mg/kg単回投与後の血中濃度 (N=6、平均及び標準偏差)

表1) ラムシルマブ 8 mg/kg単回投与後の薬物動態パラメータ (N=6、幾何平均値及び変動係数%)

C <sub>max</sub> (μg/mL)	t <sub>max</sub> <sup>注1)</sup> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> <sup>注2)</sup> (μg・h/mL)	CL <sup>注2)</sup> (L/h)	t <sub>1/2</sub> <sup>注3)</sup> (h)	V <sub>ss</sub> <sup>注2)</sup> (L)
161 (16)	2.05 (1.07-2.12)	25600 (34)	0.0150 (20)	183 (138-228)	3.29 (27)

注1) 中央値及び範囲

注2) N=3

注3) 幾何平均値及び範囲

## (2) 反復投与時

日本人胃癌患者 6 例にパクリタキセル併用下でラムシルマブ 8 mg/kg を 2 週間に 1 回およそ 60 分かけて点滴静注で反復投与したとき、1 回目及び 3 回目投与後の血中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。3 回目投与後の AUC は単回投与後の 1.52～1.53 倍であった<sup>4)</sup>。

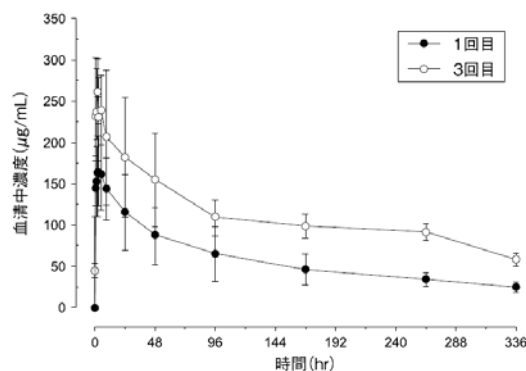


図2) ラムシルマブ8mg/kg単回及び反復投与後（パクリタキセル併用）の血中濃度（単回投与：N=6、反復投与：N=4（264及び336時間後のみ N=2、平均及び標準偏差）

表2) ラムシルマブ 8 mg/kg単回及び反復投与後（パクリタキセル併用）の薬物動態パラメータ（幾何平均値及び変動係数%）

	C <sub>max</sub> (μg/mL)	t <sub>max</sub> <sup>注1)</sup> (h)	AUC <sub>0-τ</sub> (μg・h/mL)	CL (L/h)	t <sub>1/2</sub> (h)
1 回目 (N=6)	171 (26)	4.00 (1.02-9.05)	18300 (35)	0.0166 <sup>注2)</sup>	181 (138-225) <sup>注3)</sup>
3 回目 (N=4)	282 (15)	1.82 (1.03-2.15)	41300, 42600 <sup>注4)</sup>	0.0133, 0.0138 <sup>注4)</sup>	218 <sup>注2)</sup>

注1) 中央値及び範囲

注2) 各被験者の値、N=1

注3) N=4、幾何平均値及び範囲

注4) 各被験者の値、N=2

τ：投与間隔

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癌又は胃食道接合部腺癌患者に、パクリタキセル併用下でラムシルマブ 8 mg/kg を 2 週間に 1 回反復投与したとき、3 回目及び 6 回目投与後の血中トラフ濃度の幾何平均値は、それぞれ、45.0 μg/mL（範囲：12.4～177.0 μg/mL）及び 62.8 μg/mL（範囲：14.5～164.5 μg/mL）、1 回目、4 回目、7 回目投与後 1 時間の血中濃度の幾何平均値は、それぞれ、146 μg/mL（範囲：66.0～274.0 μg/mL）、193 μg/mL（範囲：58.0～492.0 μg/mL）及び 216 μg/mL（範囲：84.0～382.0 μg/mL）であった。（日本人及び外国人における成績）<sup>5)</sup>

ペバシズマブ、オキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系薬剤の併用投与による一次治療中又はその後に増悪した転移性結腸・直腸癌患者に、フルオロウラシル、ホリナート及びイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法（FOLFIRI）併用下でラムシルマブ 8 mg/kg を 2 週間に 1 回反復投与したとき、2 回目及び 4 回目投与後の血中トラフ濃度の幾何平均値は、それぞれ、46.3 μg/mL（範囲：7.65～118.75 μg/mL）及び 65.1 μg/mL（範囲：14.50～204.50 μg/mL）であった。（日本人及び外国人における成績）<sup>6)</sup>

## (3) 相互作用（外国人における成績）

ラムシルマブとパクリタキセルとの相互作用試験の結果、両者の間に薬物動態学的相互作用は認められなかった<sup>2)</sup>。

ラムシルマブとイリノテカンとの相互作用試験の結果、ラムシルマブ併用によるイリノテカン及び活性代謝物 SN-38 の薬物動態への影響は認められなかった<sup>8)</sup>。

## 【臨床成績】 ※※

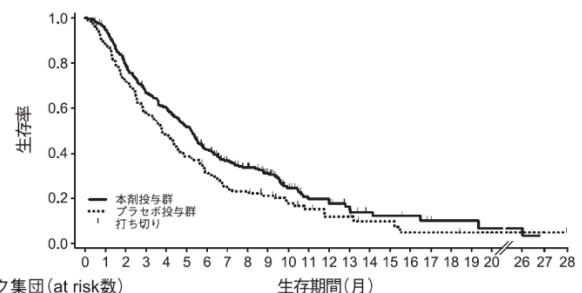
### ◇治癒切除不能な進行・再発の胃癌

#### 1. 外国第Ⅲ相無作為化比較試験（REGARD 試験）<sup>9)</sup>

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癌又は胃食道接合部腺癌患者 355 例を対象に、best supportive care（BSC）との併用において本剤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相試験を実施した。本剤 8 mg/kg 又はプラセボを 2 週間に 1 回投与し、病態の悪化等が認められるまで継続した。主要評価項目である全生存期間において有意な延長を認めた。

表 1) 外国臨床試験（REGARD 試験）における成績

	本剤投与群	プラセボ投与群
症例数	238	117
イベント発現例数	179	99
全生存期間中央値（月） (95%信頼区間)	5.2 (4.4-5.7)	3.8 (2.8-4.7)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.776 (0.603-0.998) P=0.0473	



リスク集団 (at risk 数)	生存期間(月)															
本剤投与群	238	154	92	49	17	7	3	0	0							
プラセボ投与群	117	66	34	20	7	4	2	1	0							

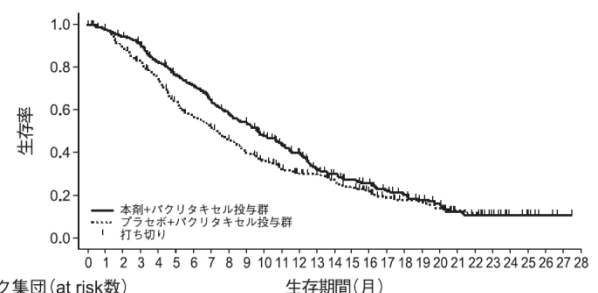
図1) 全生存期間のKaplan-Meier曲線（REGARD試験）

#### 2. 第Ⅲ相無作為化比較試験（国際共同試験：RAINBOW 試験）<sup>10)</sup>

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癌又は胃食道接合部腺癌患者 665 例（日本人症例 140 例を含む）を対象に、本剤+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相試験を実施した。本剤 8 mg/kg 又はプラセボ（2 週間に 1 回）とパクリタキセル 80 mg/m<sup>2</sup>（週 1 回投与を 3 週連続し、4 週目を休薬）とを 4 週間に 1 サイクルとして、病態の悪化等が認められるまで投与を継続した（投与の際は、本剤の投与後にパクリタキセルを投与）。主要評価項目である全生存期間において有意な延長を認めた。

表 2) 国際共同試験（RAINBOW 試験）における成績

	本剤+パクリタキセル 投与群	プラセボ+パクリタキセル 投与群
症例数	330	335
イベント発現例数	256	260
全生存期間中央値（月） (95%信頼区間)	9.6 (8.5-10.8)	7.4 (6.3-8.4)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.807 (0.678-0.962) P=0.0169	



リスク集団 (at risk 数)	生存期間(月)																									
本剤+ パクリタキセル投与群	330	308	267	228	185	148	116	78	60	41	24	13	6	1	0											
プラセボ+ パクリタキセル投与群	335	294	241	180	143	109	81	64	47	30	22	13	5	2	0											

図2) 全生存期間のKaplan-Meier曲線（RAINBOW試験）

### ◇治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

#### 1. 第Ⅲ相無作為化比較試験（国際共同試験：RAISE 試験）<sup>11)</sup>

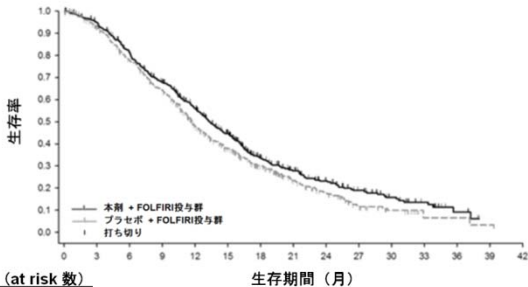
ペバシズマブ、オキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系薬剤の併用投与による一次治療中又はその後に増悪した転移性結腸・直腸癌患者 1072 例（日本人症例 136 例を含む）を対象に、本剤+フルオロウラシル、ホリナート及びイリノテカン塩酸塩水和物（180 mg/m<sup>2</sup> を 2 週間間隔で投与<sup>※</sup>）を含む化学療法（FOLFIRI）とプラセボ+FOLFIRI とを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験を実施した。本剤 8 mg/kg 又はプラセボと FOLFIRI を 2 週間に 1 回投与し、病態の悪化等が認められ



るまで投与を継続した（投与の際は、本剤の投与後に FOLFIRI を投与）。  
主要評価項目である全生存期間において有意な延長を認めた。  
注）イリノテカン塩酸塩水和物の結腸・直腸癌（手術不能又は再発）における  
国内承認用法・用量 B 法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に 1  
日 1 回、150 mg/m<sup>2</sup> を 2 週間間隔で 2～3 回点滴静注し、少なくとも 3 週間休薬  
する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。なお、年齢、症状により適宜  
増減する。

表 3) 国際共同試験（RAISE 試験）における成績

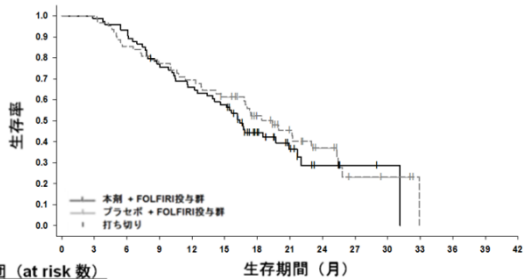
全体集団		
	本剤+FOLFIRI 投与群	プラセボ+FOLFIRI 投与群
症例数	536	536
<u>イベント発現例数</u> (発現割合、%)	372 (69.4)	397 (74.1)
<u>全生存期間中央値 (月)</u> (95%信頼区間)	13.3 (12.4-14.5)	11.7 (10.8-12.7)
<u>ハザード比</u> (95%信頼区間)	0.844 (0.730-0.976) P=0.0219	
日本人部分集団		
症例数	74	62
<u>イベント発現例数</u> (発現割合、%)	46 (62.2)	39 (62.9)
<u>全生存期間中央値 (月)</u> (95%信頼区間)	16.4 (13.4-20.9)	19.4 (14.2-25.3)
<u>ハザード比</u> (95%信頼区間)	1.193 (0.762-1.868)	



リスク集団 (at risk 数)

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

図 3) 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（RAISE 試験、全体集団）



リスク集団 (at risk 数)

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
本剤+ FOLFIRI 投与群	74	73	69	56	48	42	23	12	5	2	1	0	0	0	0
プラセボ+ FOLFIRI 投与群	62	62	53	48	43	37	25	17	10	4	3	0	0	0	0

図 4) 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（RAISE 試験、日本人部分集団）

【薬効薬理】 ※※

1. 作用機序

ラムシルマブはヒト VEGFR-2 に対する抗体であり、VEGF-A、VEGF-C 及び VEGF-D の VEGFR-2 への結合を阻害することにより、VEGFR-2 の活性化を阻害する<sup>12)</sup>。ラムシルマブは、VEGFR-2 の活性化阻害により、内皮細胞の増殖、遊走及び生存を阻害し、腫瘍血管新生を阻害すると考えられる<sup>13)</sup>。

2. 抗腫瘍効果<sup>14)、15)</sup>

胃癌患者由来の癌組織片、ヒト胃癌由来 MKN-45 細胞株並びに結腸・直腸癌由来 HT-29、HCT-8、HCT-116 及び Colo205 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、DC101（マウス VEGFR-2 に対する抗体）は腫瘍増殖抑制作用を示した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名： ラムシルマブ（遺伝子組換え）（JAN）  
Ramucirumab（Genetical Recombination）

本 質： ラムシルマブは、ヒト血管内皮増殖因子受容体 2 の細胞外領域に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。ラムシルマブは、マウスミエローマ細胞（NS0）により産生される。ラムシルマブは、446 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ $\gamma$ 1 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ $\kappa$  鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 147,000）である。

【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。

【包装】

注射剤 100 mg：1 バイアル（10 mL）

注射剤 500 mg：1 バイアル（50 mL）

【主要文献及び文献請求先】 ※※

- 社内資料：ラムシルマブの生殖発生毒性に関する科学的評価
- 社内資料：ラムシルマブの反復投与毒性試験
- 社内資料：日本人胃癌患者におけるラムシルマブ単回投与後の薬物動態（第 II 相）
- 社内資料：日本人胃癌患者におけるラムシルマブ反復投与（パクリタキセル併用）後の薬物動態（第 IIb 相）
- 社内資料：胃癌患者におけるラムシルマブ反復投与（パクリタキセル併用）後の薬物動態（第 III 相）
- 社内資料：結腸・直腸癌患者におけるラムシルマブ反復投与（FOLFIRI 併用）後の薬物動態（第 III 相）
- 社内資料：ラムシルマブとパクリタキセルの相互作用試験
- 社内資料：ラムシルマブとイリノテカンの相互作用試験
- Fuchs, C. S. et al.: The Lancet, 383 (9911), 31 (2014)
- Wilke, H. et al.: The Lancet Oncol., 15 (11), 1224 (2014)
- Tabernero, J. et al.: The Lancet Oncol., 16 (5), 499 (2015)
- 社内資料：VEGF リガンドの VEGFR-2 への結合に対するラムシルマブの作用
- 社内資料：ラムシルマブの細胞機能に対する作用
- 社内資料：ヒト胃癌のマウス異種移植モデルにおける DC101 の抗腫瘍効果
- 社内資料：ヒト結腸・直腸癌のマウス異種移植モデルにおける DC101 の抗腫瘍効果

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

日本イーライリリー株式会社  
〒651-0086 神戸市中央区磯上通 7 丁目 1 番 5 号

Lilly Answers リリーアンサーズ

日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口

0120-360-605 (医療関係者向け)

受付時間：月～金 8:45～17:30

www.lillyanswers.jp

®：登録商標

## 1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠

### 1.8.2.1 効能・効果（案）

#### 【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

#### <効能・効果に関連する使用上の注意>

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。〔「臨床成績」の項参照〕
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。〔「臨床成績」の項参照〕

下線部：追加

### 1.8.2.2 設定根拠

本申請効能・効果は、ベバシズマブ、オキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系薬剤による一次治療中又はその後に増悪した転移性結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験である I4T-MC-JVBB 試験（IMCL CP12-0920、RAISE）（以下、JVBB 試験）の結果等に基づき設定した。

JVBB 試験は、ベバシズマブ、オキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系薬剤による一次治療中又はその後に増悪した転移性結腸・直腸癌患者を対象に、FOLFIRI 療法（イリノテカン、ホリナートカルシウム、5-フルオロウラシル）併用下でラムシルマブ投与時とプラセボ投与時の有効性及び安全性を比較した、国際共同、多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、無作為化、第 III 相臨床試験であった。JVBB 試験には 1072 例が登録され、そのうち日本人は 136 例であった。

全生存期間では、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて統計学的に有意かつ臨床的に意義のある延長が認められた。ラムシルマブと FOLFIRI 療法を併用投与することにより、死亡リスクが 15.6%減少し（ハザード比 0.844、95%信頼区間：0.730～0.976、 $p=0.0219$ ）、全生存期間の中央値はラムシルマブ群でプラセボ群に比べて 1.6 ヶ月延長した（ラムシルマブ群 13.3 ヶ月、プラセボ群 11.7 ヶ月）。この全生存期間の延長は、転移性結腸・直腸癌の二次治療において他の血管新生阻害薬と化学療法を併用投与した場合と同様であった。

無増悪生存期間においても全生存期間と同様に、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて統計学的に有意かつ臨床的に意義のある延長が認められた（ハザード比 0.793、95%信頼区間：0.697～0.903、 $p=0.0005$ ）。無増悪生存期間の中央値は、ラムシルマブ群では 5.7 ヶ月、プラセボ群では 4.5 ヶ月であった。

ラムシルマブと FOLFIRI 療法の併用投与の安全性プロファイルは、切除不能な進行・再発の胃癌患者にラムシルマブ（単独投与又はパクリタキセルとの併用投与）を投与した際の安全性プロファイルと同様であった。また、FOLFIRI 療法単独投与時の安全性プロファイルとも類似していた。毒性の多くは用量調整及び適切な処置で管理可能であることから許容可能であり、忍容性は良好であった。予測できない安全性の知見は得られなかった。

グレード 3 以上の有害事象の発現割合は、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて高かったが（ラムシルマブ群 79.0%、プラセボ群 62.3%、以下同順）、重篤な有害事象の発現割合（35.7%、31.1%）及び死亡に至った有害事象の発現割合（4.0%、3.6%）は両投与群で同様であった。

ラムシルマブ群での発現割合が 10%以上で、かつプラセボ群より高かったグレード 3 以上の有害事象の多くは、臨床的に管理可能な事象〔好中球減少症（統合語）（38.4%、23.3%）、高血圧（10.8%、2.8%）及び下痢（10.8%、9.7%）〕又は許容できると考えられる事象〔疲労（統合語）（11.5%、7.8%）〕のみであった。また、FOLFIRI 療法との併用投与による第 1b 相臨床試験〔I4T-IE-JVBY（IMCL CP12-1029）（以下、JVBY 試験）〕及び第 II 相臨床試験〔I4T-IE-JVCB（IMCL CP12-1033）〕並びに FOLFOX 療法との併用投与による第 II 相臨床試験〔I4T-IE-JVBH（IMCL CP12-0709）及び I4Y-IE-JCDB（IMCL CP20-0801）〕の安全性の結果についても評価した。これらの試験結果からは、JVBB 試験で得られた知見へ追加すべき新たな情報は得られず、特定された副作用（企業判断に基づく）へ追加するものもなかった。

以上の JVBB 試験の結果等を踏まえ、本剤は、転移性結腸・直腸癌患者に対する有用性が期待できると判断し、JVBB 試験に組み入れられた患者背景等を考慮して本申請効能・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、＜効能・効果に関連する使用上の注意＞については、JVBB 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、医療現場に適切に注意喚起することから、臨床成績の項を参照することとした。

### 1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠

#### 1.8.3.1 用法・用量（案）

##### 【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



### ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

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。〔「臨床成績」の項参照〕
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。
4. 本剤投与時にあらわれる infusion reaction を軽減させるため、本剤の投与前に抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）の前投与を考慮すること。グレード注1) 1 又は 2 の infusion reaction があらわれた場合には、次回投与から必ず抗ヒスタミン剤を前投与し、その後もグレード注1) 1 又は 2 の infusion reaction があらわれる場合には、抗ヒスタミン剤に加え、解熱鎮痛剤（アセトアミノフェン等）及び副腎皮質ホルモン剤（デキサメタゾン等）を前投与すること。〔「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照〕
5. グレード注1) 3 又は 4 の infusion reaction があらわれた場合には、本剤の投与を直ちに中止し、再投与しないこと。グレード注1) 1 又は 2 の infusion reaction があらわれた場合には、投与速度を 50%減速し、その後の全ての投与においても減速した投与速度で投与すること。〔「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照〕
6. 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。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照〕

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

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。

### 7. 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。〔「適用上の注意」の項参照〕

下線部：追加又は変更

### 1.8.3.2 設定根拠

本申請用法・用量は、ベバシズマブ、オキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系薬剤による一次治療中又はその後に増悪した転移性結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験である JVBB 試験の結果等に基づき設定した。

JVBB 試験では、第 1.8.2.2 項に示したとおり、転移性結腸・直腸癌患者にラムシルマブ 8 mg/kg を 2 週間に 1 回投与し、良好なベネフィット・リスクプロファイルが示された。したがって、前治療としてベバシズマブ、オキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系薬剤による一次治療後に増悪した転移性結腸・直腸癌患者に対する、FOLFIRI 療法併用投与時のラムシルマブの推奨用法・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。」と設定した。

日本人患者に対する推奨用法・用量は、以下の点から米国及び欧州と同じとすることが妥当であると考えられた。

- JVBY 試験の結果から、FOLFIRI 療法併用時のラムシルマブの薬物動態は、日本人と外国人で同様であった。
- PopPK 解析結果に基づいて推定したラムシルマブの曝露量は、日本人と外国人で同様であった。
- JVBB 試験での日本人集団の曝露量－反応（有効性）解析結果では、ラムシルマブの曝露量が高い集団で低い集団に比べて全生存期間又は無増悪生存期間が延長するという、全集団と同様の傾向が認められた。曝露量－反応（安全性）解析については、日本人の症例数は限られており確定的に結論付けることはできなかったものの、ラムシルマブの曝露量と安全性評価指標とした各有害事象の発現に明らかな関連性は認められず、日本人集団で安全性に対する懸念が増大する可能性は低いと考えられた。
- JVBB 試験での日本人集団の無増悪生存期間の延長が全集団と同程度であったことなどを総合的に勘案すると、日本人集団でも全集団と同様にラムシルマブの有効性が期待できることが示唆された。また、安全性は日本人集団と全集団でおおむね同様であった（第 2.7.3 項及び第 2.7.4 項参照）。

なお、主治医が治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌において、本剤と併用する化学療法を適切に選択できるように、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞に「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。[「臨床成績」の項参照]」及び「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。」を新たに設定した。

## 1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）は、本剤の国内（国際共同試験を含む）及び外国の臨床試験成績並びに企業中核データシート〔Company Core Data Sheet（CCDS）〕を参考にして設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
<p><b>【警告】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。〔「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照〕</li> <li>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。〔「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照〕</li> <li>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。〔「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照〕</li> </ol>	変更なし
<p><b>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者</li> <li>2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕</li> </ol>	変更なし

使用上の注意（案）	設定根拠
<p><b>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</b></p> <p>(1) 血栓塞栓症又はその既往歴のある患者〔心筋梗塞、脳血管障害、肺塞栓症等があらわれるおそれがある。〕</p> <p>(2) 高血圧症の患者〔高血圧が悪化するおそれがある。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照）〕</p> <p>(3) 消化管など腹腔内の炎症を合併している患者〔消化管穿孔があらわれるおそれがある。〕</p> <p>(4) 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〔出血があらわれるおそれがある。〕</p> <p>(5) 消化管出血等の出血が認められている患者〔出血が増強されるおそれがある。〕</p> <p>(6) 大きな手術の術創が治癒していない患者〔創傷治癒障害による合併症があらわれるおそれがある。（「重要な基本的注意」の項参照）〕</p> <p>(7) 重度の肝障害（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〔肝機能が悪化するおそれがある。（「重要な基本的注意」の項参照）〕</p>	<p>変更なし</p>
<p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(1) Infusion reaction があらわれることがあり、2回目以降の本剤投与時にもあらわれることがある。本剤の投与は、重度の infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、本剤投与中は、患者の状態を観察し、過敏症状が認められた場合には、適切な処置を行うこと。 〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>(2) 高血圧があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に血圧を測定すること。高血圧があらわれた場合には、降圧剤の投与等、適切な処置を行うこと。 〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「慎重投与」の項参照〕</p> <p>(3) <u>ネフローゼ症候群</u>、<u>蛋白尿</u>があらわれることがあるので、本剤投与期間中は尿蛋白を定期的に検査すること。異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「<u>重大な副作用</u>」の項参照〕</p> <p>(4) 本剤は、創傷治癒に影響を及ぼす可能性がある。</p> <p>1) 手術を予定している場合には、手術の前に本剤の投与を中断すること。</p> <p>2) 手術後に本剤を投与する際には、創傷が治癒していることを十分に確認し、投与を開始することが望ましい。</p> <p>3) 創傷治癒による合併症があらわれた場合には、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(5) 重度の肝障害（重度の肝硬変（Child-Pugh 分類 B 又は C）、肝性脳症を伴う肝硬変、肝硬</p>	<p>結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験（JVBB 試験）の成績に基づいて下線部を追加した。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>変による著明な腹水、肝腎症候群）を有する患者において、本剤投与により肝機能が悪化したとの報告がある。重度の肝障害を有する患者に対する投与の可否は慎重に判断すること。投与する場合には、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p>	
<p>3. 副作用</p> <p><u>治癒切除不能な進行・再発の胃癌：</u>  <u>&lt;単独投与での成績&gt;</u>          胃癌患者を対象とした本剤単独投与による外国第Ⅲ相無作為化比較試験において、本剤が投与された 236 例中、主な副作用は腹痛（28.8%）、高血圧（16.1%）、下痢（14.4%）等であった。（承認時）</p> <p><u>&lt;パクリタキセル併用投与での成績&gt;</u>          胃癌患者を対象とした本剤とパクリタキセルの併用投与による国際共同第Ⅲ相無作為化比較試験において、本剤が投与された 327 例中（日本人症例 68 例を含む）、主な副作用は疲労／無力症（56.9%）、好中球減少症（54.4%）、白血球減少症（33.9%）、下痢（32.4%）、鼻出血（30.6%）等であった。（承認時）</p> <p><u>治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌：</u>  <u>&lt;FOLFIRI 併用投与での成績&gt;</u>  <u>結腸・直腸癌患者を対象とした本剤と FOLFIRI 併用による国際共同第Ⅲ相無作為化比較試験において、本剤が投与された 529 例中（日本人症例 74 例を含む）、主な副作用は好中球減少症（58.8%）、鼻出血（33.5%）、口内炎（30.8%）、血小板減少症（28.4%）、高血圧（26.1%）等であった。（承認時）</u></p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 動脈血栓塞栓症（1.7%<sup>注1）</sup>、1.6%<sup>注2）</sup>）、静脈血栓塞栓症（3.8%<sup>注1）</sup>、6.7%<sup>注2）</sup>）：心筋梗塞（0.4%<sup>注1）</sup>、0.2%<sup>注2）</sup>）、脳血管障害（0.8%<sup>注1）</sup>、0.6%<sup>注2）</sup>）等の動脈血栓塞栓症、肺塞栓症（1.7%<sup>注1）</sup>、2.6%<sup>注2）</sup>）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、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。</p> <p>2) Infusion reaction（0.4%<sup>注1）</sup>、5.8%<sup>注2）</sup>）：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るので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、グレード<sup>注3）</sup> 3 又は 4 の infusion reaction</p>	<p>治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌：  <u>&lt;FOLFIRI 併用投与での成績&gt;</u>は、国際共同第Ⅲ相試験（JVBB 試験）の成績に基づいて下線部を追加した。</p> <p>「(1)重大な副作用」及び「(2)その他の副作用」については、胃癌患者を対象とした本剤とパクリタキセルの併用投与による国際共同第Ⅲ相無作為化比較試験（JVBE 試験）及び JVBB 試験成績を合算し併用投与時の副作用発現割合を示した。下線部にて追加又は変更を示す。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>が認められた場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うとともに、以降、本剤を再投与しないこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕</p> <p>3) <b>消化管穿孔（0.8%<sup>注1）</sup>、1.5%<sup>注2）</sup>）</b>：消化管穿孔があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。消化管穿孔が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、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。</p> <p>4) <b>出血（12.7%<sup>注1）</sup>、43.1%<sup>注2）</sup>）</b>：消化管出血（6.4%<sup>注1）</sup>、11.4%<sup>注2）</sup>）等の出血があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、重度の出血が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、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。</p> <p>5) <b>好中球減少症（4.7%<sup>注1）</sup>、57.1%<sup>注2）</sup>）、白血球減少症（0.4%<sup>注1）</sup>、21.0%<sup>注2）</sup>）</b>：好中球減少症、白血球減少症及び発熱性好中球減少症（0.4%<sup>注1）</sup>、3.4%<sup>注2）</sup>）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、適切な処置を行うこと。</p> <p>6) <b>うっ血性心不全（0.4%<sup>注1）</sup>、1.4%<sup>注2）</sup>）</b>：うっ血性心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>7) <b>創傷治癒障害（0.7%<sup>注2）</sup>）</b>：創傷治癒に影響を及ぼす可能性があり、創傷治癒障害による合併症があらわれることがある。創傷治癒障害による合併症があらわれた場合には、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>8) <b>瘻孔（0.4%<sup>注1）</sup>、0.5%<sup>注2）</sup>）</b>：瘻孔があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>9) <b>可逆性後白質脳症症候群（0.1%<sup>注2）</sup>）</b>：可逆性後白質脳症症候群があらわれることがあるので、痙攣、頭痛、錯乱、視覚障害等が認められた場合には、本剤の投与を中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>10) <b>ネフローゼ症候群（0.4%<sup>注2）</sup>）、蛋白尿（3.0%<sup>注1）</sup>、16.9%<sup>注2）</sup>）</b>：ネフローゼ症候群、蛋白尿があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕</p> <p>11) <b>間質性肺疾患（0.4%<sup>注1）</sup>、1.1%<sup>注2）</sup>）</b>：間質性肺疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>	

## サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

使用上の注意（案）	設定根拠																																																																								
<p>と。</p> <p>注 1) <u>胃癌患者を対象とした本剤の単独投与による外国臨床試験における発現頻度に基づき記載した。</u></p> <p>注 2) <u>胃癌患者を対象とした本剤とパクリタキセル併用投与による国際共同試験（日本人症例 68 例を含む）及び結腸・直腸癌患者を対象とした本剤と FOLFIRI 併用投与による国際共同試験（日本人症例 74 例を含む）における発現頻度の集計に基づき記載した。</u></p> <p>注 3) 有害事象共通用語規準（ver. 4.0）</p> <p>(2) <b>その他の副作用</b></p> <p>以下のような副作用が認められた場合には、症状に合わせて適切な処置を行うこと。</p> <p>1) <b>単独投与時<sup>注)</sup></b></p> <table><tr><th>副作用分類</th><th>20%以上</th><th>5～20%未満</th><th>5%未満</th></tr><tr><td>血液</td><td></td><td></td><td>血小板減少症</td></tr><tr><td>消化器</td><td>腹痛</td><td>下痢</td><td>腸閉塞</td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>高血圧</td><td></td></tr><tr><td>代謝</td><td></td><td>低カリウム血症、低ナトリウム血症</td><td></td></tr><tr><td>皮膚</td><td></td><td></td><td>発疹、皮膚乾燥</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>頭痛</td><td>粘膜の炎症</td></tr></table> <p>注) <u>胃癌患者を対象とした本剤の単独投与による外国臨床試験における発現頻度に基づき記載した。</u></p> <p>2) <b>併用投与時<sup>注)</sup></b></p> <table><tr><th>副作用分類</th><th>20%以上</th><th>5～20%未満</th><th>5%未満</th></tr><tr><td>血液</td><td><u>血小板減少症</u></td><td></td><td></td></tr><tr><td>消化器</td><td>下痢、腹痛、<u>口内炎</u>、<u>食欲減退</u></td><td></td><td></td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td>AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加</td><td></td></tr><tr><td>循環器</td><td>高血圧</td><td></td><td>心電図 QT 延長</td></tr><tr><td>呼吸器</td><td></td><td>呼吸困難、咳嗽、上気道感染</td><td></td></tr><tr><td>代謝</td><td></td><td>低アルブミン血症</td><td><u>低ナトリウム血症</u>、<u>低リン酸血症</u></td></tr><tr><td>腎臓</td><td></td><td></td><td>血中クレアチニン増加</td></tr><tr><td>感染症</td><td></td><td></td><td>敗血症</td></tr><tr><td>皮膚</td><td></td><td>発疹、皮膚乾燥、<u>手掌・足底発赤知覚不全症候群</u></td><td>潮紅、ざ瘡様皮膚炎</td></tr><tr><td>その他</td><td>疲労／無力症、末梢性浮腫</td><td>頭痛、発熱、<u>体重減少</u>、<u>粘膜の炎症</u></td><td>眼瞼浮腫、顔面浮腫</td></tr></table> <p>注) <u>胃癌患者を対象とした本剤とパクリタキセル併用投与による国際共同試験及び結腸・直腸癌患者を対象とした本剤と FOLFIRI 併用投与による国際共同試験における発現頻度の集計に基づき記載した。</u></p>	副作用分類	20%以上	5～20%未満	5%未満	血液			血小板減少症	消化器	腹痛	下痢	腸閉塞	循環器		高血圧		代謝		低カリウム血症、低ナトリウム血症		皮膚			発疹、皮膚乾燥	その他		頭痛	粘膜の炎症	副作用分類	20%以上	5～20%未満	5%未満	血液	<u>血小板減少症</u>			消化器	下痢、腹痛、 <u>口内炎</u> 、 <u>食欲減退</u>			肝臓		AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加		循環器	高血圧		心電図 QT 延長	呼吸器		呼吸困難、咳嗽、上気道感染		代謝		低アルブミン血症	<u>低ナトリウム血症</u> 、 <u>低リン酸血症</u>	腎臓			血中クレアチニン増加	感染症			敗血症	皮膚		発疹、皮膚乾燥、 <u>手掌・足底発赤知覚不全症候群</u>	潮紅、ざ瘡様皮膚炎	その他	疲労／無力症、末梢性浮腫	頭痛、発熱、 <u>体重減少</u> 、 <u>粘膜の炎症</u>	眼瞼浮腫、顔面浮腫	
副作用分類	20%以上	5～20%未満	5%未満																																																																						
血液			血小板減少症																																																																						
消化器	腹痛	下痢	腸閉塞																																																																						
循環器		高血圧																																																																							
代謝		低カリウム血症、低ナトリウム血症																																																																							
皮膚			発疹、皮膚乾燥																																																																						
その他		頭痛	粘膜の炎症																																																																						
副作用分類	20%以上	5～20%未満	5%未満																																																																						
血液	<u>血小板減少症</u>																																																																								
消化器	下痢、腹痛、 <u>口内炎</u> 、 <u>食欲減退</u>																																																																								
肝臓		AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加																																																																							
循環器	高血圧		心電図 QT 延長																																																																						
呼吸器		呼吸困難、咳嗽、上気道感染																																																																							
代謝		低アルブミン血症	<u>低ナトリウム血症</u> 、 <u>低リン酸血症</u>																																																																						
腎臓			血中クレアチニン増加																																																																						
感染症			敗血症																																																																						
皮膚		発疹、皮膚乾燥、 <u>手掌・足底発赤知覚不全症候群</u>	潮紅、ざ瘡様皮膚炎																																																																						
その他	疲労／無力症、末梢性浮腫	頭痛、発熱、 <u>体重減少</u> 、 <u>粘膜の炎症</u>	眼瞼浮腫、顔面浮腫																																																																						
<p>4. <b>高齢者への投与</b></p> <p>一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p>	変更なし																																																																								

使用上の注意（案）	設定根拠
<p><b>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b></p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、本剤を投与しないこと。妊娠可能な婦人には、本剤投与中及び本剤投与終了後、一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。          [本剤の胚・胎児発生毒性試験は実施されていない。また、VEGF 及び VEGFR 阻害により、動物において胚死亡、流産、催奇形性等が起こることが報告されており、本剤の作用機序から、本剤が胚・胎児発生及び出生後の発生に影響を及ぼす可能性がある。]</p> <p>(2) 授乳中の患者に投与する場合は、授乳を中止させること。[ヒト IgG はヒト乳汁中に移行するため、本剤は乳児に影響を及ぼす可能性がある。]</p>	下線部記載整備
<p><b>6. 小児等への投与</b></p> <p>小児等に対する安全性は確立していない。          [使用経験がない。]</p>	変更なし
<p><b>7. 適用上の注意</b></p> <p><b>(1) 調製時</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 本剤は、無菌的に希釈調製を行うこと。</li> <li>2) 本剤のバイアルは 1 回使い切りである。バイアル中の未使用残液は適切に廃棄すること。</li> <li>3) 調製前に不溶性異物や変色がないことを目視により確認すること。不溶性異物又は変色が認められる場合は使用しないこと。</li> <li>4) 本剤の調製には日局生理食塩液のみを使用すること。ブドウ糖溶液との配合を避けること。</li> <li>5) 本剤及び調製した注射液を凍結又は振とうさせないこと。</li> <li>6) 調製後は、速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合、室温保存（30℃ 以下）では 4 時間以内、冷蔵保存（2～8℃）では 24 時間以内に<u>投与を開始</u>すること。</li> </ol> <p><b>(2) 投与時</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 投与前、調製した注射液に不溶性異物がないことを目視により確認すること。不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。</li> <li>2) 本剤は点滴静注用としてのみ用い、急速静注は行わないこと。[「用法・用量」の項参照]</li> <li>3) 本剤の投与速度は 25 mg/分を超えないこと。</li> <li>4) 本剤の投与にあたっては、蛋白質透過型のフィルター（0.2 又は 0.22 ミクロン）を使用し、他の薬剤と同じ<u>ライン</u>を使用しないこと。なお、本剤投与終了後は、使用したラインを日局生理食塩液にてフラッシュすること。</li> </ol>	保存時間の定義の明確化、及び用語の統一のため変更（「2015 年 6 月改訂（第 2 版）」による改訂）



使用上の注意（案）	設定根拠
<p><b>8. その他の注意</b></p> <p>(1) 若齢カニクイザルでは、本剤の反復投与（5～50 mg/kg、週 1 回投与）により、骨端成長板において肥厚及び骨端軟骨異形成、並びに糸球体腎炎が認められた。当該試験において、骨及び腎毒性所見の回復性は検討されておらず、当該所見の回復性は不明である。</p> <p>(2) 免疫原性：国内外の臨床試験において、本剤投与による中和抗体の発現頻度は <u>0.5%</u>（<u>14/2890</u> 例）であった。有害事象発現との<u>関係</u>は不明である。</p>	<p>最新の情報に従って更新した。</p>

**サイラムザ点滴静注液 100 mg**

**サイラムザ点滴静注液 500 mg**

## **1.9 一般的名称に係る文書**

**日本イーライリリー株式会社**

目次

1.9 一般的名称に係る文書 ..... 1

1.9.1 JAN..... 1

1.9.2 INN..... 1

## 1.9 一般的名称に係る文書

### 1.9.1 JAN

平成 ■ 年 ■ 月 ■ 日の医薬品名称専門協議で以下のように決定され、平成 26 年 10 月 21 日付薬食審査発 1021 第 1 号により通知された。

J A N : (日本名) ラムシルマブ (遺伝子組換え)

(英 名) Ramucirumab (Genetical Recombination)

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

(英 名) Ramucirumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against the extracellular domain of the human vascular endothelial growth factor receptor-2. Ramucirumab is produced in mouse myeloma (NS0) cells. Ramucirumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 147,000) composed of 2 H-chains (γ1-chain) consisting of 446 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chain) consisting of 214 amino acid residues each.

### 1.9.2 INN

INN : ramucirumab

(r-INN List 71, WHO Drug Information Vol.28, No.1, 2014)

**サイラムザ点滴静注液 100 mg**

**サイラムザ点滴静注液 500 mg**

## **1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ**

**日本イーライリリー株式会社**

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

## 目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ .....	1
------------------------------	---

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

## 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（現行）

化学名・別名	ラムシルマブ（遺伝子組換え）及びその製剤
構造式	<p><b>L 鎖</b></p> <p>DIQMTQSPSS VSASIGDRVT ITCRASQGID NWLGWYQQKP GKAPKLLIYD  ASNLDTGVPV RFSGSGSGTY FTLTISLQA EDFAVYFCQQ AKAFPPTFGG  GTKVDIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV  DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG  LSSPVTKSFN RGEK</p> <p><b>H 鎖</b></p> <p>EVQLVQSGGG LVKPGGSLRL SCAASGFTFS SYSMNWVRQA PGKGLEWVSS  ISSSSSYIYY ADSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCARVT  DAFDIWQGGT MVTVSSASTK GPSVLPLAPS SKSTSGGTAA LGCLVKDYFP  EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS SLGTQTYICN  VNHKPSNTKV DKRVEPKSCD KTHTCPPCPA PELLGGPSVF LFPPKPKDTL  MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR  VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNAKALPAP IEKTISKAKG QPREPQVYTL  PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTTPVLDSD  GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMEHA LHNHYTQKSL SLSPGK</p> <p>鎖間ジスルフィド結合  L 鎖 C214－H 鎖 C219, H 鎖 C225－H 鎖 C225, H 鎖 C228－H 鎖 C228</p> <p>H 鎖 K446：部分的プロセシング  * 糖鎖結合部位（H 鎖 N296）</p>
効能・効果	治癒切除不能な進行・再発の胃癌
用法・用量	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。
劇薬等の指定	生物由来製品*、劇薬、処方箋医薬品
市販名及び有効成分・分量	<p>原体：ラムシルマブ（遺伝子組換え）</p> <p>製剤：サイラムザ点滴静注液 100 mg（1 バイアル中、ラムシルマブとして 100 mg 含有）  サイラムザ点滴静注液 500 mg（1 バイアル中、ラムシルマブとして 500 mg 含有）</p>

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

毒性	単回投与毒性					
	動物種		投与経路		概略の致死量 (mg/kg)	
	サル		静脈内		♂♀：>50	
	概略の致死量は単回投与毒性試験を実施していないため、39週間静脈内投与毒性試験の初回投与時の結果から求めた。					
	反復投与毒性					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/週)	無毒性量 (mg/kg/週)	主な所見
	サル	5週間*	静脈内	4、12、40	40	なし
	サル	39週間	静脈内	5、16、50	なし	骨：大腿骨における骨端成長板の肥厚及び骨端軟骨異形成 腎臓：蒼白化、重量の増加、糸球体腎炎、血中尿素窒素及びクレアチニンの増加、血清アルブミンの減少並びに蛋白尿 その他：血中コレステロールの増加
	*：計4回投与					
副作用	バクリタキセルとの併用における第Ⅲ相無作為化比較試験（国際共同試験） 本剤8 mg/kgを投与した安全性評価対象327例（日本人症例68例を含む）中308例（94.2%）に因果関係を否定できない有害事象が認められた。					
	副作用発現率		308例/327例＝94.2%			
	副作用の種類	例数（発現率）	臨床検査値異常の種類		例数（発現率）	
	好中球減少症	175（53.5%）	AST（GOT）増加		22（6.7%）	
	白血球減少症	108（33.0%）	ALT（GPT）増加		14（4.3%）	
	脱毛症	105（32.1%）	体重減少		12（3.7%）	
	疲労	98（30.0%）	血中ビリルビン増加		9（2.8%）	
	悪心	82（25.1%）	血中クレアチニン増加		8（2.4%）	
	等		等			
	ラムシルマブの単独投与における第Ⅲ相無作為化比較試験（海外試験） 本剤8 mg/kgを投与した安全性評価対象236例中125例（53.0%）に因果関係を否定できない有害事象が認められた。					
	副作用発現率		125例/236例＝53.0%			
	副作用の種類	例数（発現率）	臨床検査値異常の種類		例数（発現率）	
	高血圧	29（12.3%）	体重減少		4（1.7%）	
	疲労	26（11.0%）	AST（GOT）増加		2（0.8%）	
	食欲減退	21（8.9%）	ALT（GPT）増加		2（0.8%）	
	下痢	19（8.1%）	血中クロール減少		2（0.8%）	
	悪心	18（7.6%）	血中クレアチニン増加		2（0.8%）	
	等		血圧上昇		2（0.8%）	
			体温上昇		2（0.8%）	
			好中球数減少		2（0.8%）	
			血小板数減少		2（0.8%）	
	等		等			
会社	日本イーライリリー株式会社		製剤：輸入			

\* 平成27年3月26日付厚生労働省告示第141号により指定された。



表 1.10-2 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（追加）

化学名・別名				
構造式				
効能・効果	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌			
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。			
劇薬等の指定				
市販名及び有効成分・分量				
毒性				
副作用	FOLFIRI（イリノテカン、ホリナートカルシウム及び 5-フルオロウラシル）との併用における第 III 相無作為化比較試験（国際共同試験） 本剤8 mg/kgを投与した安全性評価対象529例（日本人症例74例を含む）中505例（95.5%）に因果関係を否定できない有害事象が認められた。			
	副作用発現率	505 例/529 例＝95.5%		
	副作用の種類	例数（発現率）	臨床検査値異常の種類	例数（発現率）
	下痢	284（53.7%）	好中球数減少	134（25.3%）
	悪心	242（45.7%）	血小板数減少	76（14.4%）
	疲労	218（41.2%）	体重減少	50（9.5%）
	好中球減少症	187（35.3%）	白血球数減少	46（8.7%）
	食欲減退	167（31.6%）	AST（GOT）増加	15（2.8%）
会社	等			

**サイラムザ点滴静注液 100 mg**

**サイラムザ点滴静注液 500 mg**

## **1.12 添付資料一覧**

**日本イーライリリー株式会社**

## 1.12 添付資料一覧

## 第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

## 4.2 試験報告書

## 4.2.1 薬理試験

## 4.2.1.1 効力を裏付ける試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.1.1.1	2221-03 : HT-29 #5EC DC101 Dose Response with HT-29 Xenografts		(20 年 月)		国外	社内報	評価資料
4.2.1.1.2	3730-06 : HCT-8 #1CD Anti-PDGFR-β mAb 2C5 and DC101 Combination in the HCT-8 Colon Carcinoma Xenograft Model; Efficacy of RON mAb 41A10 (IV-620)		(20 年 月)		国外	社内報	評価資料
4.2.1.1.3	3821-06 : HCT-116 #1CD Antibody Combination 2C5+DC101 Therapy in HCT-116 Colorectal Carcinoma Xenografts (IV- 711)		(20 年 月)		国外	社内報	評価資料
4.2.1.1.4	5161-11 : Colo205 #1JM Colo205 human colon carcinoma tumor volume response to treatment with VEGFR2 mAb DC101 (IV- 2064)		(20 年 月)		国外	社内報	評価資料
4.2.1.1.5	4985-10 : HT-29 #2JM VEGFR2 mAb DC101±IFL efficacy in an Anti-VEGF mAb+Oxaliplatin Insensitive HT-29 Colon Cancer Xenograft Model (IV-1888)		(20 年 月)		国外	社内報	評価資料
4.2.1.1.6	4850-10 : HT-29 #1JM [VEGFR1 or VEGFR2] mAb+IFL efficacy in an anti VEGF+Oxaliplatin Refractory HT-29 Colon Cancer Xenograft Model (IV-1753)		(20 年 月)		国外	社内報	評価資料
4.2.1.1.7	5147-11 : HT-29 #4JM VEGFR2 mAb DC101+IFL efficacy in an anti-VEGF mAb+oxaliplatin insensitive xenograft model of HT-29 human colon carcinoma (IV- 2050)		(20 年 月)		国外	社内報	評価資料

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

## 第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

## 5.2 全臨床試験一覧表

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
5.2	全臨床試験一覧表	-	-	-	-	-	-

## 5.3 臨床試験報告書

## 5.3.1 生物薬剤学試験報告書

## 5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
5.3.1.4.1	バリデーション報告書 3555 : Quantitative Determination of IMC-1121B (LY3009806) in Human Serum Using an Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)		(20 年 月 [Original], 20 年 月 [Addendum 1], 20 年 月 [Addendum 2])		国外	社内報	参考資料
	バリデーション報告書 3555-2 : Quantitative Determination of IMC-1121B (LY3009806) in Human Serum Using an Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)		(20 年 月 [Addendum 3], 20 年 月 [Addendum 4])		国外	社内報	参考資料
	バリデーション報告書 3555-3 : Quantitative Determination of IMC-1121B (LY3009806) in Human Serum Using an Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)		(20 年 月)		国外	社内報	参考資料
	バリデーション報告書 3555-4 : Quantitative Determination of IMC-1121B (LY3009806) in Human Serum Using an Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)		(20 年 月)		国外	社内報	参考資料
5.3.1.4.2	バリデーション報告書 120047VRLC_EII_R1 : Method Validation for the Quantitation of Irinotecan and SN-38 in Human Plasma by APCI LC/MS/MS		(20 年 月)	Lilly Research Laboratories	国外	社内報	参考資料

## 5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書

## 5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
5.3.3.2.1	治験総括報告書 I4T-IE-JVBY (IMCL CP12-1029)試験: A Phase 1b Study of Irinotecan, Levofolinate, and 5-Fluorouracil (FOLFIRI) Plus Ramucirumab (IMC-1121B) Drug Product in Japanese Subjects With Metastatic Colorectal Carcinoma Progressive During or Following First-Line Combination Therapy With Bevacizumab, Oxaliplatin, and a Fluoropyrimidine		2011年2月 ～ 2012年3月		国内	社内報	評価資料

## 5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
5.3.3.4.1	治験総括報告書I4T-IE-JVCB (IMCL CP12-1033)試験: A Study to Evaluate the Potential of Concomitant Ramucirumab to Affect the Pharmacokinetics of Irinotecan and its Metabolite SN-38 when Coadministered with Folinic Acid and 5-Fluorouracil in Patients with Advanced Malignant Solid Tumors		2012年10月 ～ 2013年8月		国外	社内報	参考資料

## 5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
5.3.3.5.1	ポピュレーションPK及び曝露反応試験報告書: Population Pharmacokinetic Meta-Analysis of Studies JVBB, JVBF, JVBA, JVBD, JVBJ, JV BW, JV BX, JVBY, JVCA, JVCC and JVBE and Exposure-Response Analysis of Study JVBB		(20 年 月)	-	国外	社内報	評価資料
	ポピュレーションPK及び曝露反応試験報告書補遺		(20 年 月)	-	国外	社内報	評価資料

## 5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

## 5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
5.3.5.1.1	治験総括報告書 I4T-MC-JVBB (IMCL CP12-0920)試験： A Randomized, Double-Blind, Multicenter Phase 3 Study of Irinotecan, Folinic Acid, and 5-Fluorouracil (FOLFIRI) Plus Ramucirumab or Placebo in Patients With Metastatic Colorectal Carcinoma Progressive During or Following First-Line Combination Therapy With Bevacizumab, Oxaliplatin, and a Fluoropyrimidine		2010年12月 ～ 2014年7月 (データ・カット オフ)		国内外	社内報	評価資料

## 5.3.5.2 非対照試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
5.3.5.2.1	治験総括報告書 I4T-IE-JVBH (IMCL CP12-0709)試験： An Open Label, Multicenter, Phase 2 Study Evaluating the Safety and Efficacy of IMC-1121B in Combination with 5-FU/FA and Oxaliplatin (Modified FOLFOX-6) as First-Line Therapy in Patients with Metastatic Colorectal Cancer		2009年4月 ～ 2011年8月		国外	社内報	参考資料

## 5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
5.3.5.3.1	解析結果報告書： Safety Statistical Reports for CTD		(20 年 月)	-	国内	社内報	参考資料

## 5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
5.3.5.4.1	治験総括報告書 I4Y-IE-JCDB (IMCL CP20-0801)試験： An Open-Label, Multicenter, Randomized Phase 2 Study Evaluating the Safety and Efficacy of 5-FU/FA and Oxaliplatin (Modified FOLFOX-6) in Combination with IMC-1121B or IMC-18F1 or without Investigational Therapy as Second-Line Therapy in Patients with Metastatic Colorectal Cancer Following Disease Progression on First-Line Irinotecan-Based Therapy		2010年8月 ～ 20 年 月 (データ・カット オフ)		国外	社内報	参考資料
5.3.5.4.2	治験総括報告書 I4T-IE-JVBF (IMCL CP12-0919)試験： A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Ramucirumab (IMC-1121B) Drug Product and Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo and BSC as Second-Line Treatment in Patients With Hepatocellular Carcinoma Following First-Line Therapy With Sorafenib		2010年11月 ～ 2014年3月 (データ・カット オフ)		国内外	社内報	参考資料
5.3.5.4.3	米国申請資料CTD 2.7.2 臨床薬理試験： 2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies for Ramucirumab (IMC-1121B; LY3009806), Non-Small Cell Lung Cancer		20 年 月	-	国外	社内報	参考資料

## 5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
5.3.6.1	Periodic Safety Update Report (PSUR) in the Format of ICH E2C (R2) Reporting Period: 21 April 2014 through 21 October 2014		(20 年 月)	-	国外	社内報	参考資料
5.3.6.2	Periodic Safety Update Report (PSUR) in the Format of ICH E2C (R2) Reporting Period: 22 October 2014 through 21 April 2015		(20 年 月)	-	国外	社内報	参考資料
5.3.6.3	Periodic Safety Update Report (PSUR) in the Format of ICH E2C (R2) Reporting Period: 22 April 2015 through 21 October 2015		(20 年 月)	-	国外	社内報	参考資料
5.3.6.4	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書 調査単位期間:平成27年3月26日～平成27年4月21日	日本イーライリリー株式会社	(20 年 月)	-	国内	社内報	参考資料
5.3.6.5	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書 調査単位期間:平成27年4月22日～平成27年10月21日	日本イーライリリー株式会社	(20 年 月)	-	国内	社内報	参考資料

## 5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

## 5.3.7.1 症例一覧表

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
5.3.7.1.1	症例一覧表 I4T-IE-JVBY (IMCL CP12-1029)試験	-	-	-	国内	社内報	評価資料
5.3.7.1.2	症例一覧表 I4T-MC-JVBB (IMCL CP12-0920)試験	-	-	-	国内外	社内報	評価資料

## 5.3.7.2 有害事象発現症例一覧表

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
5.3.7.2.1	有害事象発現症例一覧表 I4T-IE-JVBY (IMCL CP12-1029)試験	-	-	-	国内	社内報	評価資料
5.3.7.2.2	有害事象発現症例一覧表 I4T-MC-JVBB (IMCL CP12-0920)試験	-	-	-	国内外	社内報	評価資料



サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

## 5.3.7.3 重篤な有害事象発現症例一覧表

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
5.3.7.3.1	重篤な有害事象発現症例一 覧表 I4T-MC-JVBB (IMCL CP12- 0920)試験	-	-	-	国内外	社内報	評価資料

## 5.3.7.4 臨床検査値異常症例一覧表

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
5.3.7.4.1	臨床検査値異常症例一覧表 I4T-IE-JVBY (IMCL CP12- 1029)試験	-	-	-	国内	社内報	評価資料
5.3.7.4.2	臨床検査値異常症例一覧表 I4T-MC-JVBB (IMCL CP12- 0920)試験	-	-	-	国内外	社内報	評価資料

## 5.3.7.5 臨床検査値変動図

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
5.3.7.5.1	臨床検査値変動図 I4T-MC-JVBB (IMCL CP12- 0920)試験	-	-	-	国内外	社内報	評価資料

## 5.4 参考文献

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	参考文献
5.4.1	Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer.	R. G. Amado, et al.	-	-	-	J Clin Oncol. 2008;26 (10):1626-1634.	参考文献
5.4.2	The critical role of vascular endothelial growth factor in tumor angiogenesis.	A. Amini, et al.	-	-	-	Curr Cancer Drug Targets. 2012;12 (1):23-43.	参考文献
5.4.3	Angiogenic markers show high prognostic impact on survival in marginally operable non-small cell lung cancer patients treated with adjuvant radiotherapy.	S. Andersen, et al.	-	-	-	J Thorac Oncol. 2009;4(4):463-471.	参考文献
5.4.4	Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial.	J. Bennouna, et al.	-	-	-	Lancet Oncol. 2013;14 (1):29-37.	参考文献
5.4.5	Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a multifunctional angiogenic cytokine.	L. F. Brown, et al.	-	-	-	EXS. 1997;79: 233-269.	参考文献
5.4.6	Coexistence of K-ras mutations and HPV infection in colon cancer.	N. Buyru, et al.	-	-	-	BMC Cancer. 2006;6: 115.	参考文献
5.4.7	FDA drug approval summary: gefitinib (ZD1839) (Iressa) tablets.	M. H. Cohen, et al.	-	-	-	The Oncologist. 2003;8(4):303-306.	参考文献
5.4.8	Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale.	G. Colucci, et al.	-	-	-	J Clin Oncol. 2005;23 (22):4866-4875.	参考文献
5.4.9	Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial.	J. Y. Douillard, et al.	-	-	-	Lancet. 2000;355 (9209):1041-1047.	参考文献

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
5.4.10	New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1).	E. A. Eisenhauer, et al.	-	-	-	Eur J Cancer. 2009;45; 228-247.	参考文献
5.4.11	NCCN clinical practice guidelines in oncology: colon cancer.	P. F. Engstrom, et al.	-	-	-	J Natl Compr Canc Netw. 2009;7(8):778-831.	参考文献
5.4.12	Vascular endothelial growth factor.	N. Ferrara.	-	-	-	Trends Cardiovasc Med. 1993;3(6):244-250.	参考文献
5.4.13	K-ras as a target for cancer therapy.	B. B. Friday and A. A. Adjei.	-	-	-	Biochim Biophys Acta. 2005;1756(2):127-144.	参考文献
5.4.14	Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial.	C. S. Fuchs, et al.	-	-	-	Lancet. 2014;383(9911):31-39.	参考文献
5.4.15	Global Cancer Facts & Figures 2007.	M. Garcia, et al.	-	-	-	Atlanta: American Cancer Society; 2007.	参考文献
5.4.16	Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial.	E. B. Garon, et al.	-	-	-	Lancet. 2014;384(9944):665-673.	参考文献
5.4.17	Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200.	B. J. Giantonio, et al.	-	-	-	J Clin Oncol. 2007;25(12):1539-1544.	参考文献

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
5.4.18	A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer.	R. M. Goldberg, et al.	-	-	-	J Clin Oncol. 2004;22 (1):23-30.	参考文献
5.4.19	Cooperative and redundant roles of VEGFR-2 and VEGFR-3 signaling in adult lymphangiogenesis.	J. Goldman, et al.	-	-	-	FASEB J. 2007;21 (4):1003-1012.	参考文献
5.4.20	Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE study.	H. S. Hochster, et al.	-	-	-	J Clin Oncol. 2008;26 (21):3523-3529.	参考文献
5.4.21	Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer.	H. Hurwitz, et al.	-	-	-	N Engl J Med. 2004;350 (23):2335-2342.	参考文献
5.4.22	Combined VEGF-A and VEGFR-2 concentrations in plasma: diagnostic and prognostic implications in patients with advanced NSCLC.	E. Jantus-Lewintre, et al.	-	-	-	Lung Cancer. 2011;74 (2):326-331.	参考文献
5.4.23	K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer.	C. S. Karapetis, et al.	-	-	-	N Engl J Med. 2008;359 (17):1757-1765.	参考文献
5.4.24	The laboratory assessment of KRAS mutation status in colorectal cancer.	C. S. Karapetis and L. E. Snell.	-	-	-	APJOH. 2010;2(1):75-80.	参考文献
5.4.25	Vascular endothelial growth factor and its receptors.	M. Klagsbrun and P. A. D'Amore.	-	-	-	Cytokine Growth Factor Rev. 1996;7:259-270.	参考文献
5.4.26	Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen.	D. W. Leung, et al.	-	-	-	Science. 1989;246 (4935):1306-1309.	参考文献
5.4.27	Tailoring in vitro selection for a picomolar affinity human antibody directed against vascular endothelial growth factor receptor 2 for enhanced neutralizing activity.	D. Lu, et al.	-	-	-	J Biol Chem. 2003;278 (44):4349-43507.	参考文献

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
5.4.28	Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2008: a study of 25 population-based cancer registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) Project.	A. Matsuda, et al.	-	-	-	Jpn J Clin Oncol. 2014;44 (4):388-396.	参考文献
5.4.29	Potent neutralization of VEGF biological activities with a fully human antibody Fab fragment directed against VEGF receptor 2.	H. Q. Miao, et al.	-	-	-	Biochem Biophys Res Commun. 2006;345 (1):438-445.	参考文献
5.4.30	Prognostic significance of serum levels of vascular endothelial growth factor and insulin-like growth factor-1 in advanced gastric cancer patients treated with FOLFOX chemotherapy.	S. Y. Oh, et al.	-	-	-	Chemotherapy. 2012;58 (6):426-434.	参考文献
5.4.31	Clinical experience with angiogenesis signaling inhibitors: focus on vascular endothelial growth factor (VEGF) blockers.	L. S. Rosen.	-	-	-	Cancer Control. 2002;9:36-44.	参考文献
5.4.32	Biology of vascular endothelial growth factors.	H. Roy, et al.	-	-	-	FEBS Lett. 2006;580 (12):2879-2887.	参考文献
5.4.33	Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer.	L. B. Saltz, et al.	-	-	-	N Engl J Med. 2000;343 (13):905-914.	参考文献
5.4.34	Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study.	L. B. Saltz, et al.	-	-	-	J Clin Oncol. 2008;26 (12):2013-2019.	参考文献
5.4.35	Prognostic value of expression of vascular endothelial growth factor and its flt-1 and KDR receptors in stage I non-small-cell lung cancer.	T. Seto, et al.	-	-	-	Lung Cancer. 2006;53 (1):91-96.	参考文献
5.4.36	Prognostic factors for metastatic colorectal cancer patients undergoing irinotecan-based second-line chemotherapy.	K. Shitara, et al.	-	-	-	Gastrointest Cancer Res. 2011;4(5-6):168-172.	参考文献

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
5.4.37	The VEGF family in cancer and antibody-based strategies for their inhibition.	L. A. Sullivan and R. A. Brekken.	-	-	-	mAbs. 2010;2(2):165-175.	参考文献
5.4.38	Efficacy of VEGFR2 targeted mAb therapy in preclinical colorectal cancer model resistant to anti-VEGF mAb therapy.	D. Surguladze, et al.	-	-	-	Eur J Cancer. 2012;48 (suppl 6):13. Abstract 34.	参考文献
5.4.39	FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study.	C. Tournigand, et al.	-	-	-	J Clin Oncol. 2004;22 (2):229-237.	参考文献
5.4.40	Vascular endothelial growth factors and receptors: anti-angiogenic therapy in the treatment of cancer.	S. Tugues, et al.	-	-	-	Mol Aspects Med. 2011;32 (2):88-111.	参考文献
5.4.41	Effective suppression of vascular network formation by combination of antibodies blocking VEGFR ligand binding and receptor dimerization.	D. Tvorogov, et al.	-	-	-	Cancer Cell. 2010;18 (6):630-640.	参考文献
5.4.42	Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer.	E. Van Cutsem, et al.	-	-	-	N Engl J Med. 2009;360 (14):1408-1417.	参考文献
5.4.43	Advanced colorectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for treatment.	E. Van Cutsem, et al.	-	-	-	Ann Oncol. 2010;21 (suppl 5):v93-v97.	参考文献
5.4.44	Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen.	E. Van Cutsem, et al.	-	-	-	J Clin Oncol. 2012;30 (28):3499-3506.	参考文献
5.4.45	Metastatic colorectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.	E. Van Cutsem, et al.	-	-	-	Ann Oncol. 2014;25 (suppl 3):iii1-iii9.	参考文献

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料
5.4.46	Japanese society for cancer of the colon and rectum (JSCCR) guidelines 2010 for the treatment of colorectal cancer.	T. Watanabe, et al.	-	-	-	Int J Clin Oncol. 2012;17(1):1-29.	参考文献
5.4.47	Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial.	H. Wilke, et al.	-	-	-	Lancet Oncol. 2014;15:1224-1235.	参考文献
5.4.48	Toward progression-free survival as a primary end point in advanced colorectal cancer.	G. Yothers.	-	-	-	J Clin Oncol. 2007;25(33):5153-5154.	参考文献
5.4.49	Inhibition of human leukemia in an animal model with human antibodies directed against vascular endothelial growth factor receptor 2. Correlation between antibody affinity and biological activity.	Z. Zhu, et al.	-	-	-	Leukemia . 2003;17(3):604-611.	参考文献
5.4.50	大腸癌治療ガイドライン 医師用2014年版.	大腸癌研究会.	-	-	-	東京: 金原出版; 2014.	参考文献

## 提出すべき資料がない項目リスト

[illegible]