サイラムザ点滴静注液 100 mg
サイラムザ点滴静注液 500 mg

2.5　臨床に関する概括評価

日本イーライリリー株式会社

目次

2.5 臨床に関する概括評価 1
2.5.1 製品開発の根拠 2
2.5.1.1 がんに対する血管新生阻害剤の影響 4
2.5.1.2 結腸・直腸癌での新たな治療選択肢の必要性 4
2.5.1.2.1 疫学 4
2.5.1.2.1.1 海外での疫学 4
2.5.1.2.1.2 国内での疫学 5
2.5.1.2.2 転移性結腸・直腸癌の治療法 5
2.5.1.2.2.1 化学療法 7
2.5.1.2.2.2 分子標的薬 7
2.5.1.2.2.2.1 血管新生阻害剤 7
2.5.1.2.2.2.2 上皮増殖因子受容体阻害剤 8
2.5.1.3 結腸・直腸癌に対するラムシルマブ投与の根拠 8
2.5.1.4 結腸・直腸癌を対象としたラムシルマブの臨床開発 9
2.5.1.5 規制当局からの助言の経緯 10
2.5.1.6 臨床データパッケージ 10
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 14
2.5.2.1 背景 14
2.5.2.2 製剤開発 14
2.5.2.3 血清中ラムシルマブ濃度分析法 14
2.5.2.4 免疫原性分析法 14
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 15
2.5.3.1 背景 15
2.5.3.2 薬物動態 15
2.5.3.3 薬物相互作用 15
2.5.3.4 曝露量－反応解析 15
2.5.3.5 用量設定根拠 16
2.5.3.6 免疫原性 17
2.5.3.7 結論 17
2.5.4 有効性の概括評価 19
2.5.4.1 概要 19
2.5.4.2 JVBB 試験の試験デザイン 19
2.5.4.2.1 有効性の評価 20
2.5.4.3 JVBB 試験の結果 21
2.5.4.3.1 全生存期間 21
2.5.4.3.2 無増悪生存期間 23
2.5.4.3.3 事前に規定した部分集団解析 25
2.5.4.3.4 奏効率及び病勢コントロール率 27
2.5.4.3.5 Patient-Reported Outcome 28
2.5.4.3.6 日本人集団の有効性の結果（JVBB 試験） 29
2.5.4.4 結腸・直腸癌を対象とした第 II 相臨床試験の結果 31
2.5.4.5 第 I 相臨床試験の結果 32
2.5.4.6 有効性の結論 32
2.5.5 安全性の概括評価 34
2.5.5.1 背景及び概観 34
2.5.5.1.1 安全性評価に用いた試験 34
2.5.5.1.2 安全性の評価：安全性データの収集及び集計・解析方法 35
2.5.5.2 FOLFIRI 療法併用下の国際共同第 III 相臨床試験（JVBB 試験）の安全性成績 36

2.5.5.2.1 全集団での安全性成績（JVBB 試験） 36
2.5.5.2.1.1 曝露状況 36
2.5.5.2.1.2 安全性成績の概要 37
2.5.5.2.1.3 比較的よくみられる有害事象 37
2.5.5.2.1.4 統合語による評価 38
2.5.5.2.1.5 特記すべき有害事象 40
2.5.5.2.1.6 死亡 42
2.5.5.2.1.7 重篤な有害事象 44
2.5.5.2.1.8 重要な有害事象 44
2.5.5.2.1.9 部分集団での有害事象 45
2.5.5.2.1.10 その他の成績 47
2.5.5.2.2 日本人集団での安全性成績（JVBB 試験） 48
2.5.5.2.2.1 曝露状況 48
2.5.5.2.2.2 安全性成績の概要 48
2.5.5.2.2.3 比較的よくみられる有害事象 49
2.5.5.2.2.4 統合語による評価 52
2.5.5.2.2.5 特記すべき有害事象 53
2.5.5.2.2.6 死亡 54
2.5.5.2.2.7 重篤な有害事象 54
2.5.5.2.2.8 重要な有害事象 55
2.5.5.2.3 特に注目すべき有害事象（JVBB 試験） 56
2.5.5.2.4 安全性成績のまとめ（JVBB 試験） 59
2.5.5.3 ラムシルマブを化学療法と併用投与したその他の試験（JVCB、JVBY、JVBH 及び JCDB 試験）での安全性成績 62
2.5.5.3.1 FOLFIRI 療法併用下でのラムシルマブのその他試験の安全性成績（JVCB 及び JVBY 試験） 62
2.5.5.3.2 mFOLFOX-6 療法併用下でのラムシルマブのその他試験の安全性成績（JVBH 及び JCDB 試験） 62
2.5.5.4 肝臓癌患者を対象とした第 III 相臨床試験（JVBF 試験）での肝不全／肝損傷に関する安全性成績 62
2.5.5.5 副作用（企業判断に基づく） 63
2.5.5.6 市販後データ 66
2.5.5.6.1 定期的安全性最新報告（Periodic Safety Update Report：PSUR）／定期的ベネフィット・リスク評価報告（Periodic Benefit-Risk Evaluation Report：PBRER） 66
2.5.5.6.2 日本における市販後データ 67
2.5.5.6.2.1 安全性定期報告 67
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 72
2.5.6.1 効能・効果 72
2.5.6.2 転移性結腸・直腸癌における主な治療方法及びアンメット・メディカル・ニーズ 72
2.5.6.3 推奨用法及び用量 73
2.5.6.4 重要なベネフィット 73
2.5.6.5 ベネフィットに関する根拠及び限界（不確実性） 74
2.5.6.6 重要なリスク 75
2.5.6.7 リスクに関する根拠及び限界（不確実性） 77
2.5.6.8 リスク管理 78
2.5.6.9 ベネフィットとリスクの結論 79
2.5.7 参考文献 81

2.5　臨床に関する概括評価

略語一覧

略語	定義
ACS	American Cancer Society
ADA	抗薬物抗体（anti-drug antibody）
$AUC_{0-\infty}$	0 時間から無限時間までの血清中濃度－時間曲線下面積（area under the serum concentration time curve from time zero to infinity）
BSC	best supportive care
CL	クリアランス（total body clearance）
C_{max}	最高血清中濃度（maximum serum concentration）
$C_{min,ss}$	定常状態における最低血清中濃度（minimum serum concentration at steady state）
CR	完全奏効（complete response）
CTCAE	有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events）
CV	変動係数（coefficient of variation）
DLT	用量制限毒性（dose-limiting toxicity）
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	上皮増殖因子受容体（epidermal growth factor receptor）
ELISA	酵素免疫測定法（enzyme-linked immunosorbent assay）
EMA	欧州医薬品庁（European Medicines Agency）
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EQ-5D	EuroQol 5-dimensional Scale
FOLFIRI	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-フルオロウラシル
FOLFOX	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-フルオロウラシル
folinic acid	ホリナートカルシウム、又はホリナートカルシウム／レボホリナートカルシウム
FU	フルオロウラシル（fluorouracil）
GCP	Good Clinical Practice
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor
GM-CSF	granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
IDMC	独立データモニタリング委員会（Independent Data Monitoring Committee）
IFL	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-フルオロウラシル
IRR	infusion-related reaction
ITT	intent-to-treat
mFOLFOX-6	modified FOLFOX-6
NCI	National Cancer Institute
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PBRER	定期的ベネフィット・リスク評価報告（Periodic Benefit-Risk Evaluation Report）
PD	進行（progressive disease）
PlGF	胎盤増殖因子（placental growth factor）
PMDA	独立行政法人医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency）

PopPK	母集団薬物動態（population pharmacokinetics）
PR	部分奏効（partial response）
PS	performance status
PSUR	定期的安全性最新報告（Periodic Safety Update Report）
PT	基本語（preferred term）
QOL	クオリティ・オブ・ライフ（quality of life）
RECIST	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors）
SD	安定（stable disease）
SOC	器官別大分類（system organ class）
$t_{1/2}$	消失半減期（half-life）
TE-ADA	treatment emergent anti-drug antibody
VEGF	血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor）
VEGFR	血管内皮増殖因子受容体（vascular endothelial growth factor receptor）
V_{ss}	定常状態における分布容積（volume of distribution at steady state）
XELIRI	カペシタビン+イリノテカン
XELOX	カペシタビン+オキサリプラチン
イリノテカン	用量はイリノテカン塩酸塩水和物として 180 mg/m^2 を用いた
ホリナートカルシウム	用量はホリナートとして 400 mg/m^2 を用いた
レボホリナートカルシウム	用量はレボホリナートとして 200 mg/m^2 を用いた

2.5.1　製品開発の根拠

結腸・直腸癌を対象とした効能・効果、用法・用量の変更に係る承認事項一部変更承認申請（以下、本申請）では、主要な第 III 相臨床試験である I4T-MC-JVBB（IMCL CP12-0920、RAISE）試験（以下、JVBB 試験）の試験成績を中心に評価した。

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の併用投与による一次治療中又はその後に増悪した転移性結腸・直腸癌患者を対象に、FOLFIRI 療法［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（5-fluorouracil：5-FU）］併用下で、ラムシルマブ（IMC-1121B；LY3009806）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 試験では、ラムシルマブと FOLFIRI 療法の併用投与（以下、ラムシルマブ群）によりプラセボと FOLFIRI 療法の併用投与（以下、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全生存期間の延長が認められ（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が 1.6 ヵ月延長）、主要目的を達成した。同様に、副次的目的である無増悪生存期間でも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（表 2.5.4-2）。事前に規定した複数の感度分析により、全生存期間及び無増悪生存期間の結果の頑健性が支持された。全生存期間の延長は、検討した 33 部分集団のうち 32 部分集団で一貫して認められ、無増悪生存期間の延長は、33 部分集団すべてで一貫して認められた。奏効率は投与群間で同様であり、病勢コントロール率はラムシルマブ群でプラセボ群に比べて数値的に高かった。クオリティ・オブ・ラ

イフ（quality of life：QOL）は、多くのスケールについて投与群間で統計学的に有意な差は認められなかったが、ラムシルマブ群では、初回及び 2 回目の評価時点で約 3 分の 2 の QOL スケールに一過性の低下が認められた。

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、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）及び FOLFIRI 療法の安全性プロファイルと同様であった。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。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、有害事象（全グレード）、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、両投与群で同様であった。予測できない安全性の知見は得られなかった。

以上の有効性及び安全性データから、ラムシルマブと FOLFIRI 療法の併用投与について全般的に良好なベネフィット・リスクが示された。したがって、ラムシルマブと FOLFIRI 療法の併用投与は、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・直腸癌患者に対して有用性の高い新規の治療法であると考えたことから、本申請を行うこととした。

なお、ラムシルマブの他の適応症における申請及び承認状況は、以下のとおりである。

- ラムシルマブは、無作為化第 III 相臨床試験である I4T-IE-JVBD（IMCL CP12-0715、REGARD）試験（以下、JVBD 試験）及び I4T-IE-JVBE（IMCL CP12-0922、RAINBOW）試験（以下、JVBE 試験）の 2 試験で、胃癌患者に対する有効性を示した。Best supportive care（BSC）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 JVBD 試験及びパクリタキセ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 JVBE 試験では、主要評価項目である全生存期間の延長が認められ、胃癌の適応が 2014 年に米国及び欧州、2015 年 3 月に日本で承認された。
- ラムシルマブは、第 III 相臨床試験である I4T-MC-JVBA（IMCL CP12-1027、REVEL）試験（以下、JVBA 試験）で転移性非小細胞肺癌患者に対する有効性を示した。JVBA 試験では、主要評価項目である全生存期間の延長が認められ、胃癌での単独投与及び併用療法での承認に続き、プラチナ製剤をベースにした前治療施行後の非小細胞肺癌に対するドセタキセルとの併用療法として、2014 年に米国、2016 年に EU で適応追加された。

また、その他の第 III 相臨床試験として、以下の試験を実施した。

- 第 III 相臨床試験である I4T-IE-JVBC（IMCL CP12-0606、ROSE）試験（以下、JVBC 試験）及び I4T-IE-JVBF（IMCL CP12-0919、REACH）試験（以下、JVBF 試験）の 2 試験では、主要目的は達成されなかった。JVBC 試験は、転移性乳癌患者を対象とした、ラムシルマブとドセタキセルとの併用投与による試験であり、主要評価項目は無増悪生存期間であった。JVBF 試験は、肝細胞癌患者を対象とした、ラムシルマブの単独投与試験であり、主要評価項目は全生存期間であった。

2.5.1.1 がんに対する血管新生阻害剤の影響

血管新生は、がんの増殖及び転移に重要な生物学的過程であり、血管新生を介する経路は抗癌剤の開発で重要な標的と考えられている。血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor：VEGF）（VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D など）及び胎盤増殖因子（placental growth factor：PlGF）は、血管新生の主要な制御因子とされており、結腸・直腸癌を含む複数の固形癌で VEGF の発現が予後に悪影響を及ぼすと報告されている（Klagsbrun and D'Amore 1996; Rosen 2002）。VEGF-A は、血管新生において主に内皮細胞特異的マイトジェンとして作用する点で、VEGF ファミリーで特異的である（Leung et al. 1989; Ferrara 1993; Brown et al. 1997）。血管内皮増殖因子受容体（vascular endothelial growth factor receptor：VEGFR）-2 は、VEGF-A の血管新生促進効果の主要なメディエーターであり、VEGF-A と VEGFR-2 との相互作用が腫瘍血管新生において重要な役割をしていることが実験的証拠から示唆されている（Sullivan and Brekken 2010; Tugues et al. 2011; Amini et al. 2012）。したがって、VEGF-A と VEGFR-2 との相互作用の阻害は、がん治療の治療的適応となり得る（Fuchs et al. 2014; Wilke et al. 2014; Garon et al. 2014）。

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）。

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）。これらの開発計画に基づくラムシルマブの他の適応症での申請及び承認状況、並びに第 III 相臨床試験の実施状況は、第 2.5.1 項に示したとおりである。

2.5.1.2 結腸・直腸癌での新たな治療選択肢の必要性

2.5.1.2.1 疫学

2.5.1.2.1.1 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（Howlader 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）。

2.5.1.2.1.2　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第 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%）と比べて良好である。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）。

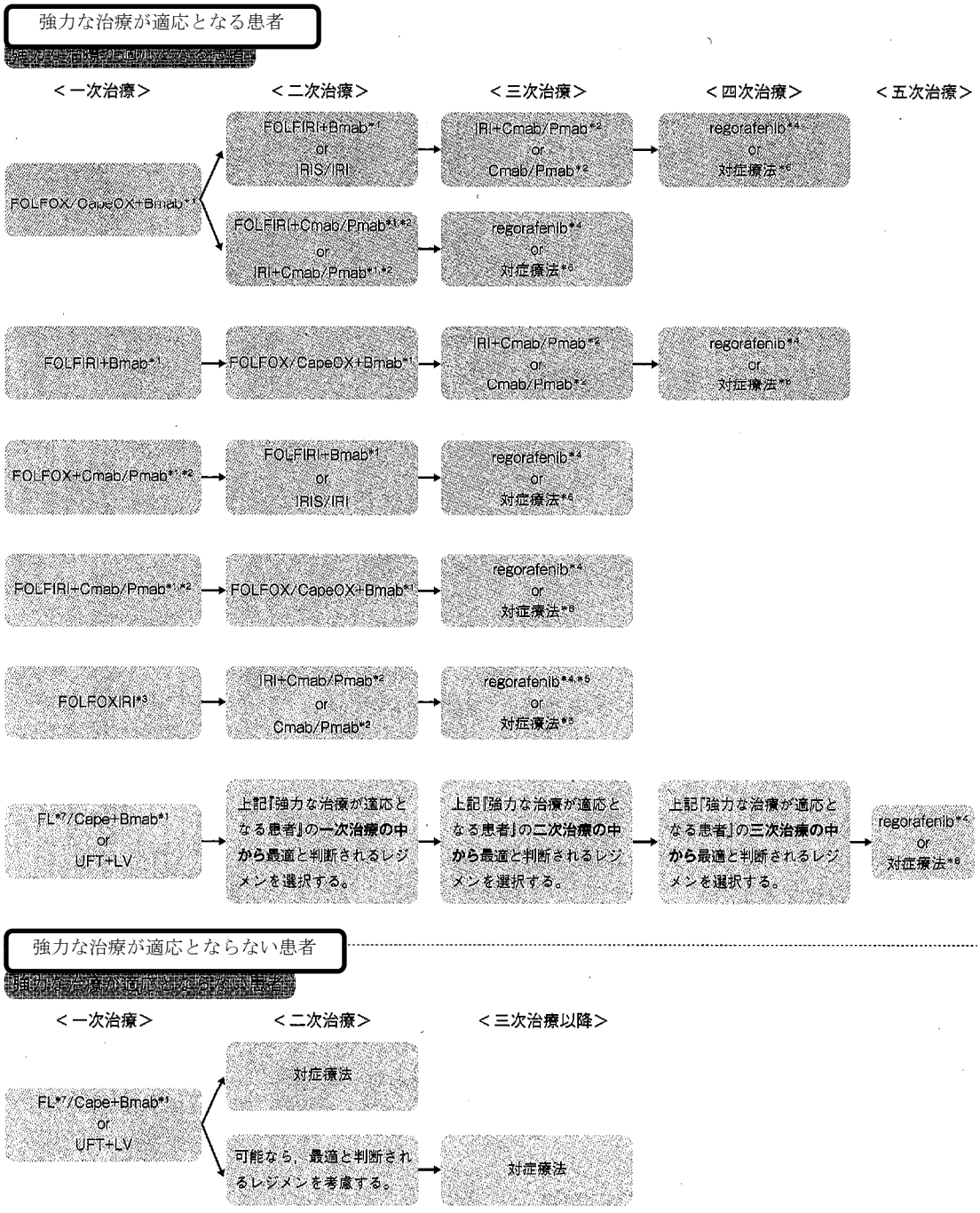
1991～1996 年の治癒切除結腸・直腸癌症例を対象とした調査（追跡期間 6～11 年）によると、再発の約 80%以上は術後 3 年以内、95%以上は術後 5 年以内に出現した。Stage が進むに従って、再発率は上昇した（Stage I：3.7%、Stage II：13.3%、Stage III：30.8%）（大腸癌研究会 2014）。

2.5.1.2.2　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）（図 2.5.1-1）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：Bmab または抗EGFR 抗体などの分子標的治療薬の併用が推奨されるが，適応とならない場合は化学療法単独を行う。
*2：*KRAS* 野生型のみに適応。
*3：コメント⑦および注４を参照。
*4：コメント⑨および注６を参照。
*5：regorafenib の添付文書に一次治療および二次治療における有効性および安全性は確立していないとの記載がある。
*6：PS2 以上に適応される。
*7：Infusional 5-FU+LV
注："/（スラッシュ）" は列記したレジメンのいずれかを選択するという意味である。

図 2.5.1-1 切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に関する化学療法のアルゴリズム

（大腸癌研究会 2014）

2.5.1.2.2.1　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-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）。

2.5.1.2.2.2　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）。

2.5.1.2.2.2.1　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、化学療法のみ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。

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）。

2.5.1.2.2.2.2　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 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）。

2.5.1.3　結腸・直腸癌に対するラムシルマブ投与の根拠

ヒト結腸癌マウス異種移植モデルを用いた非臨床試験において、DC101（マウス VEGFR-2 に対するラット抗体）が化学療法併用下で、血中 VEGF-A に対するモノクローナル抗体及び化学療法が無効な結腸癌の増殖を有意に低下させることが示唆された（Surguladze et al. 2012）。これらの結果から、VEGFR-2 を阻害することにより、前治療の血管新生阻害剤が無効な結腸・直腸癌細胞株の腫瘍増殖を抑制するという仮説が支持され、非臨床試験の成績からも JVBB 試験を実施することの適切性が裏付けられた。

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。

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 ヵ月間認められた。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 ヵ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 ヵ月時点でも増悪が認められなかった。

上述の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。

2.5.1.4　結腸・直腸癌を対象としたラムシルマブの臨床開発

第 2.5.1.3 項に示したように十分な科学的根拠が得られたことから、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計画を開始し、以下の試験を実施した。

- JVBB 試験：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 相臨床試験であり、ベバシズマブ、オキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系薬剤の併用投与による一次治療中又はその後に増悪した転移性結腸・直腸癌患者を対象に、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。日本は、I4T-IE-JVBY（IMCL CP12-1029）試験（以下、JVBY 試験）で日本人患者を対象に FOLFIRI 療法併用下でのラムシルマブ（8 mg/kg を 2 週間に 1 回投与）の忍容性及び安全性を確認した後に、本試験に参加した。
- JVBY 試験：国内、多施設共同、非盲検、非無作為化、第 Ib 相臨床試験であり、ベバシズマブ、オキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系薬剤の併用投与による一次治療中又はその後に増悪した日本人の転移性結腸・直腸癌患者を対象に、FOLFIRI 療法併用下でラムシルマブを投与した。本試験の目的は、日本人患者を対象として FOLFIRI 療法併用下でのラムシルマブの推奨用法・用量［JVBB 試験の予定レジメン：ラムシルマブ 8 mg/kg を 2 週間に 1 回投与、イリノテカン 180 mg/m^2 を Day 1 に静脈内投与、ホリナートカルシウム 400 mg/m^2 を Day 1 に静脈内投与（JVBY 試験ではレボホリナートカルシウム 200 mg/m^2 を使用）、5-FU 400 mg/m^2 を Day 1 に急速静脈内投与、5-FU 2400 mg/m^2 を Day 1～2 に持続静脈内投与］の安全性及び忍容性を確認することであった。
- I4T-IE-JVBH（IMCL CP12-0709）試験（以下、JVBH 試験）：海外、多施設共同、非盲検、非無作為化、第 II 相臨床試験であり、未治療の局所進行又は転移性の結腸・直腸癌患者を対象に、modified FOLFOX-6（mFOLFOX-6）療法併用下でラムシルマブを 2 週間に 1 回投与した。
- I4T-IE-JVCB（IMCL CP12-1033）試験（以下、JVCB 試験）：海外、多施設共同、非盲検、第 II 相臨床試験であり、進行悪性固形癌患者を対象に、5-FU 及びホリナートカルシウムを含む FOLFIRI 療法併用下でラムシルマブ（8 mg/kg）の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を評価した。

上述の試験以外に、別の治験薬［icrucumab（IMC-18F1；LY3012212）］の臨床開発の一環として、転移性結腸・直腸癌患者を対象にラムシルマブの投与群を含む試験［I4Y-IE-JCDB（IMCL CP20-0801）試験（以下、JCDB 試験）］を実施した。JCDB 試験は、海外、多施設共同、非盲検、無作為化、第 II 相臨床試験であり、イリノテカンを含む一次治療中に増悪した転移性結腸・直腸癌患者を対象に、mFOLFOX-6 療法のみを投与した群と、ラムシルマブ又は icrucumab と mFOLFOX-6 療法を併用投与した群の有効性及び安全性を比較した。このうち、ラムシルマブと mFOLFOX-6 療法を併用投与した群及び mFOLFOX-6 療法のみを投与した群の有効性及び安全性データを本申請に含めた。

2.5.1.5 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。

2.5.1.6 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づけた。試験デザインの詳細は第 2.5.4.2 項に記載した。

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 2.5.1-1 に示す。

本申請では、以下の試験を評価資料とした。

- 結腸・直腸癌患者を対象とした試験（FOLFIRI 療法併用）：JVBB 及び JVBY 試験

また、以下の試験を参考資料とした。

- 結腸・直腸癌患者を対象とした試験（mFOLFOX-6 療法併用）：JVBH 及び JCDB 試験
- イリノテカンとの薬物相互作用試験：JVCB 試験
- 日本人 111 例が参加した肝細胞癌患者を対象とした第 III 相臨床試験（データベースロック：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）：JVBF 試験

有効性の評価には、結腸・直腸癌患者を対象とした評価資料 2 試験（JVBB 及び JVBY 試験）に加え、結腸・直腸癌患者を対象とした参考資料 2 試験（JVBH 及び JCDB 試験）を含めた。

安全性の評価には、結腸・直腸癌患者を対象とした JVBB、JVBH、JCDB 及び JVBY 試験、固形癌患者を対象に FOLFIRI 療法を併用した JVCB 試験、肝細胞癌患者を対象とした JVBF 試験の計 6 試験を含めた。

薬物動態の評価には、結腸・直腸癌患者を対象とした JVBB 及び JCDB 試験、固形癌患者を対象に FOLFIRI 療法を併用した JVCB 試験、肝細胞癌患者を対象とした JVBF 試験の計 4 試験を含めた。薬物相互作用の評価には、1 試験（JVCB 試験）を含めた。

母集団薬物動態解析は、本申請の臨床データパッケージに含まれる 3 試験（JVBB、JVBF 及び JVBY 試験）を含む計 11 試験［JVBB、JVBF、JVBA、JVBD、I4T-IE-JVBJ（IMCL CP12-0708）、I4T-IE-JVBW（IMCL CP12-1026）、I4T-IE-JVBX（IMCL CP12-

1028）、JVBY、I4T-IE-JVCA（IMCL CP12-1032）、I4T-IE-JVCC（IMCL CP12-0713）及び JVBE 試験］の薬物動態データを統合して実施した。また、JVBB 試験では、全生存期間、無増悪生存期間及び一部の安全性の評価項目について、曝露量－反応関係を解析した。

免疫原性の評価には、本申請の臨床データパッケージに含まれる 5 試験（JVBB、JVBF、JCDB、JVBH 及び JVBY 試験）を含む計 23 試験の結果を含めた。

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 2.5.1-1 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
結腸・直腸癌を対象とした試験、又は FOLFIRI 療法併用の試験							
RAISE I4T-MC-JVBB (IMCL CP12-0920)	評価資料	転移性結腸・直腸癌 二次治療	III	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）	**主要：**全生存期間 **副次：**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 **その他：**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	Ib	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）	**主要：**安全性及び忍容性 **副次：**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）	II	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 [a]（安全性解析対象集団） （うちラムシルマブ投与：25 例）	**主要：**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 **副次：**安全性、免疫原性、ラムシルマブの薬物動態 **探索：**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	II	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）	**主要：**無増悪生存期間 **副次：**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

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	II	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）	**主要：**無増悪生存期間 **副次：**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
その他の試験							
REACH I4T-IE-JVBF (IMCL CP12-0919)	参考資料	肝細胞癌 二次治療	III	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）	**主要：**全生存期間 **副次：**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

Note: イリノテカンの用量は、イリノテカン塩酸塩水和物として 180 mg/m^2 を用いた。ホリナートカルシウムの用量は、ホリナートとして 400 mg/m^2 を用いた。レボホリナートカルシウムの用量は、レボホリナートとして 200 mg/m^2 を用いた。

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^2、JVBY 試験ではレボホリナートカルシウム 200 mg/m^2 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^2 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^2 を使用した。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1　背景

ラムシルマブは、VEGFR-2 に特異的に結合し、VEGFR-2 と活性化リガンドとの相互作用を阻害する完全ヒト型抗 VEGFR-2 モノクローナル抗体である。

2.5.2.2　製剤開発

2015 年 3 月時点で、承認された市販用製剤に胃癌を対象とした初回の製造販売承認申請（以下、初回申請）時からの変更はない。詳細は、初回申請時の概要（第 2.7.1.1.1 項、第 2.7.1.1.2 項、第 2.7.1.1.3 項、及び第 2.7.1.1.4 項）に示した。

市販用製剤の製造に用いられるプロセス C2 で製造した原薬及び製剤の組成は、本申請に含まれる臨床試験で使用したプロセス C0 で製造した原薬及び製剤の組成と同じである。

2.5.2.3　血清中ラムシルマブ濃度分析法

血清中ラムシルマブ濃度分析法に初回申請時からの変更はない。血清中ラムシルマブ濃度は、[redacted]社（米国）で開発及びバリデートされた酵素免疫測定法（enzyme-linked immunosorbent assay：ELISA）を使用して測定した（第 2.7.1.1.3.1 項参照）。ヒト血清中ラムシルマブ分析法（Modified assay）及びヒト血清中ラムシルマブ分析法のバリデーション結果をそれぞれ表 2.7.1.4-2 及び表 2.7.1.4-3 に示した。詳細は、初回申請時の概要（第 2.7.1.1.5.1 項）に示した。

2.5.2.4　免疫原性分析法

免疫原性分析法に初回申請時からの変更はない。血清中の抗薬物抗体（anti-drug antibody：ADA）の濃度は、4 段階のアプローチによる改良型 ELISA で測定した。詳細は、初回申請時の概要（第 2.7.1.1.5.2 項）に示した。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1　背景

本申請では、第 III 相臨床試験の 2 試験（JVBB 及び JVBF 試験）及び第 II 相臨床試験 2 試験（JVCB 及び JCDB 試験）の薬物動態データを新たに提出する。また、JVBB 及び JVBF 試験で得られたラムシルマブの薬物動態データは、他の試験のラムシルマブの薬物動態データと併合して、母集団薬物動態（population pharmacokinetics：PopPK）解析を行った。

2.5.3.2　薬物動態

PopPK 解析結果により推定したラムシルマブの薬物動態パラメータの幾何平均値［変動係数（Coefficient of variation：CV）%］は、クリアランス（total body clearance：CL）が 0.015 L/h（30%）、定常状態における分布容積（volume of distribution at steady state：V_{ss}）が 5.4 L（15%）、消失半減期（half-life：$t_{1/2}$）が 14 日（20%）であった。ラムシルマブの薬物動態に有意な影響を及ぼす共変量（年齢、性別、人種、がん種、肝機能、腎機能及び体重を含む）は見いだされなかった。

2.5.3.3　薬物相互作用

JVCB 試験では、ラムシルマブの併用投与がイリノテカン及びその代謝物 SN-38 の薬物動態に及ぼす影響を評価した。その結果、用量補正したイリノテカン及び SN-38 の area under the serum concentration time curve from time zero to infinity（$AUC_{0-\infty}$）及び最高血清中濃度（maximum serum concentration：C_{max}）は、FOLFIRI 療法とラムシルマブを併用投与したときと FOLFIRI 療法のみを投与したときで同様であった。本結果から、ラムシルマブと FOLFIRI 療法を併用投与したとき、ラムシルマブはイリノテカン及びその代謝物 SN-38 の薬物動態に影響を及ぼさないことが示唆された。

2.5.3.4　曝露量－反応解析

ラムシルマブの曝露量と一部の有効性評価指標及び安全性評価指標との関連性を検討するため、JVBB 試験で得られたデータを用いて曝露量－反応解析を実施した。有効性評価指標には全生存期間及び無増悪生存期間を用いた。安全性評価指標にはグレード 3 以上の好中球減少症（統合語）、高血圧関連事象、疲労（統合語）及び下痢［基本語（preferred term：PT）］を用いた。

さらに、JVBB 試験でのラムシルマブ及び FOLFIRI 療法の各薬剤の投与変更（投与延期、減量又は休薬）及び／又は投与中止についても安全性評価指標とし、曝露量の四分位群別に要約した。

曝露量－反応（有効性）解析では、ラムシルマブの有効性と曝露量に関連性が認められた。ラムシルマブ 8 mg/kg 投与では、ラムシルマブの曝露量の増加に伴い有効性（全生存期間及び無増悪生存期間）も改善した。また、ラムシルマブの曝露量と全生存期間及び無増悪生存期間との関連性は、全生存期間及び無増悪生存期間と統計学的に有意な関係が認められた複数のベースライン因子を調整した後も、統計学的に有意であった。

グレード 3 以上の好中球減少症（統合語）の発現割合は、ラムシルマブの曝露量の増加に伴い増加した。しかし、グレード 3 以上の高血圧関連事象、グレード 3 の疲労（統合語）及びグレード 3 以上の下痢（PT）の発現割合とラムシルマブの曝露量に関連性は認められなかった。

ラムシルマブ高曝露量を示す患者では、低曝露量を示す患者と比べて、FOLFIRI 療法の各薬剤の投与変更（投与延期、減量又は休薬）の割合が高かった。ラムシルマブ高曝露量を示す患者では、5-FU の投与中止の割合が高かった。ラムシルマブの曝露量とイリノテカン及びホリナートカルシウムの投与中止との間に明らかな関連性は認められなかった。

ラムシルマブ高曝露量を示す患者では、低曝露量を示す患者と比べてラムシルマブ投与延期の割合が高かった。ラムシルマブ曝露量とラムシルマブ減量、休薬又は投与中止との間に明らかな関連性は認められなかった。

JVBB 試験の日本人集団では全生存期間又は無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線は minimum serum concentration at steady state（$C_{min,ss}$）の二分位群（日本人集団での $C_{min,ss}$ を中央値で分けた 2 群）間で明確に分離し、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ことが示唆され、日本人集団の曝露量－反応（有効性）解析については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、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。

2.5.3.5　用量設定根拠

JVBB 試験では、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。JVBB 試験と同一のラムシルマブの用法・用量による良好なベネフィット・リスクプロファイルは、進行胃癌患者（2014 年に米国及び欧州、2015 年 3 月に国内で承認）を対象とした無作為化第 III 相臨床試験 2 試験でも既に示されている。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、「ラムシルマブ 8 mg/kg を 2 週間に 1 回投与する」と設定した。

なお、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。

- 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（試験間比較及び PopPK 解析）。
- JVBB 試験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。

2.5.3.6　免疫原性

本申請におけるラムシルマブの免疫原性は、JVBB 試験を含む 23 試験のデータで検討した。これらの 23 試験でラムシルマブを投与された患者 3448 例のうち、3263 例を対象に免疫原性を評価し、このうち 2890 例でラムシルマブ投与後のデータが 1 時点以上で得られた。全試験を通して評価した結果、抗ラムシルマブ抗体（ADA）が検出された患者、ラムシルマブに対する抗体（treatment emergent ADA：TE-ADA）が陽性であった患者［詳細は、初回申請時の概要（第 2.7.1.1.5.2.2 項）を参照］及び中和抗体が検出された患者の割合は低く、JVBB 試験の結果も同様であった。これは、胃癌、乳癌、肝細胞癌及び非小細胞肺癌患者を対象とした他の第 III 相臨床試験の結果とも同様であった。

ADA が検出された患者の割合が低かったため、ADA が薬物動態に及ぼす影響については結論付けられなかった（JVBB 及び JVBF 試験）。ラムシルマブの免疫原性と安全性の関連性は認められなかった（JVBB 試験）。ADA が検出された割合が低かったため、ラムシルマブの免疫原性が有効性に及ぼす影響に関する解析はいずれの試験でも実施していない。

2.5.3.7　結論

- PopPK 解析の結果、ラムシルマブの薬物動態パラメータの幾何平均値（CV%）は、CL が 0.015 L/h（30%）、V_{ss} が 5.4 L（15%）、$t_{1/2}$ が 14 日（20%）であった。
- PopPK 解析の結果、ラムシルマブの薬物動態に有意な影響を及ぼす共変量（年齢、性別、人種、がん種、肝機能、腎機能及び体重を含む）は見いだされなかった。
- 結腸・直腸癌患者に対して FOLFIRI 療法併用下でラムシルマブ 8 mg/kg を 2 週間に 1 回投与したとき、ラムシルマブの曝露量の増加に伴って全生存期間及び無増悪生存期間の延長が認められた。ラムシルマブの曝露量と全生存期間及び無増悪生存期間との関連性は、全生存期間及び無増悪生存期間と統計学的に有意な関係が認められた複数のベースライン因子を調整した後も、統計学的に有意であった。
- ラムシルマブ 8 mg/kg を 2 週間に 1 回投与したとき、グレード 3 以上の好中球減少症（統合語）の発現割合は、ラムシルマブの曝露量の増加と関連性が認められた。グレード 3 以上の高血圧関連事象、グレード 3 の疲労（統合語）及びグレード 3 以上の下痢（PT）の発現割合については、ラムシルマブの曝露量と関連性が認められなかった。
- ラムシルマブでは、投与延期とラムシルマブの曝露量に関連性が認められた。FOLFIRI 療法では、投与延期、減量及び休薬とラムシルマブの曝露量に関連性が認

められ、投与中止とラムシルマブの曝露量の関連性は 5-FU にのみ認められた。

- ラムシルマブと FOLFIRI 療法を併用投与したとき、ラムシルマブの併用投与はイリノテカン及びその代謝物 SN-38 の薬物動態に影響を及ぼさないことが示唆された。
- 転移性結腸・直腸癌患者に対して FOLFIRI 療法併用下でラムシルマブ 8 mg/kg を 2 週間に 1 回静脈内投与する用法・用量は、薬理学的及び臨床的に有効かつ安全であり、良好なベネフィット・リスクプロファイルを示した。
- 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。曝露量－反応の関係も日本人集団と全集団で同様の傾向が認められた。また、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。したがって、日本人患者に対する推奨用法・用量は、米国及び欧州と同じとすることが妥当であると考えられた。
- 免疫原性の評価対象 23 試験全体において、中和抗体が検出された患者の割合は 1%未満であった。また、JVBB 試験で ADA が検出された患者の割合は、胃癌、乳癌、肝細胞癌及び非小細胞肺癌患者を対象とした他の第 III 相臨床試験の結果と同様に低かった。なお、ADA が検出された患者の割合が低かったため、ADA がラムシルマブの薬物動態に及ぼす影響については結論付けることができなかった（JVBB 及び JVBF 試験）。ラムシルマブの免疫原性と安全性の関連性は認められなかった（JVBB 試験）。

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　概要

第 2.5.4 項では、主要な第 III 相臨床試験である JVBB 試験の有効性を詳細に検討した結果を示す。JVBB 試験の有効性の結果から、ベバシズマブ、オキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系薬剤の併用投与による一次治療中又はその後に増悪した転移性結腸・直腸癌患者を対象にラムシルマブを FOLFIRI 療法と併用投与したときの良好なベネフィット・リスクプロファイルが示された。有効性評価に用いた試験の一覧を表 2.5.4-1 に示す。

表 2.5.4-1 有効性評価に用いた試験の一覧

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 vs 対照群）
RAISE I4T-MC-JVBB (IMCL CP12-0920)	評価資料	転移性結腸・直腸癌二次治療	III	ラムシルマブ+FOLFIRI 療法 vs プラセボ+FOLFIRI 療法	8 mg/kg を 2 週間に 1 回	1072 例（ITT 解析対象集団）（536 例 vs 536 例）うち日本人 136 例（74 例 vs 62 例）
I4T-IE-JVBY (IMCL CP12-1029)	評価資料	転移性結腸・直腸癌二次治療	Ib	ラムシルマブ+FOLFIRI 療法	8 mg/kg を 2 週間に 1 回	日本人 6 例（治験薬を投与されたすべての被験者）（6 例 vs 0 例）
I4T-IE-JVBH (IMCL CP12-0709)	参考資料	転移性結腸・直腸癌一次治療	II	ラムシルマブ+mFOLFOX-6 療法	8 mg/kg を 2 週間に 1 回	48 例（治験薬を投与されたすべての被験者）（48 例 vs 0 例）
I4Y-IE-JCDB (IMCL CP20-0801)	参考資料	転移性結腸・直腸癌二次治療	II	ラムシルマブ+mFOLFOX-6 療法 vs icrucumab+mFOLFOX-6 療法 vs mFOLFOX-6 療法	8 mg/kg を 2 週間に 1 回	153 例（modified ITT 解析対象集団）（52 例 vs 52 例 vs 49 例）

Abbreviations: 5-FU = 5-fluorouracil; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil (5-FU); ITT = intent to treat; mFOLFOX-6 = oxaliplatin, folinic acid, and 5-fluorouracil (5-FU).

2.5.4.2　JVBB 試験の試験デザイン

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の併用投与による一次治療中又はその後に増悪した転移性結腸・直腸癌患者を対象とした二重盲検試験であった。二次治療としてのラムシルマブと FOLFIRI 療法の併用投与により全生存期間が延長するかを検討した。

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との併用投与は、標準的な一次治療として確立しており、よく使用されていることから、本試験の前治療として適切と考えた。

FOLFIRI 療法はオキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系薬剤を用いた一次治療中に原疾患が増悪した後の標準的治療レジメンとして確立しており、二次治療としてよく使

用されているため（第 2.5.1.2.2.1 項）、本試験の両投与群で基本となる化学療法レジメンとして選択した。また、被験者又は治験担当医師が投与される薬剤を知ることによって生じる可能性のあるバイアスを軽減するため、対照群でプラセボを使用し、被験者及び治験担当医師を盲検化した。

本試験では、地域（北米／欧州／その他の地域）、KRAS 変異状態（変異型／野生型）及び一次治療の化学療法開始からの無増悪期間（6 ヵ月未満／6 ヵ月以上）を層別因子とした層別無作為割付を実施した。地域は、各地域の医療環境が結果に及ぼす影響、又は原疾患の増悪後に使用する抗癌剤治療の違いが及ぼす影響を軽減するために層別因子として選択した。腫瘍の KRAS 変異状態に関しては、原疾患の増悪後、抗 EGFR 抗体の投与状況が投与群間で均衡するよう配慮し、層別因子とした。また、一次治療の化学療法開始からの無増悪期間が 6 ヵ月未満の患者では、無増悪期間がより長い患者に比べて予後が悪いことが示されているため（Shitara et al. 2011）、一次治療の化学療法開始からの無増悪期間（6 ヵ月未満／6 ヵ月以上）を層別因子として選択した。

2.5.4.2.1　有効性の評価

以下の項目を評価した。

- 全生存期間

無作為割付された日から理由を問わず死亡した日までの期間と定義した。追跡期間終了時に生存していた場合（又は追跡不能の場合）は、被験者の生存が最後に確認された日でデータを打ち切りとした。

- 無増悪生存期間

無作為割付された日から固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors：RECIST）改訂版（Version 1.1）（Eisenhauer et al. 2009）に基づき、治験担当医師の評価により客観的に進行（progressive disease：PD）が確認された日又は理由を問わず死亡した日のいずれか早い方までの期間と定義した。PD が確認されず死亡した場合は、被験者が死亡した日を PD が確認された日とした。PD が確認されなかった場合又は追跡不能の場合は、放射線画像で腫瘍が最後に評価された日で打ち切りとした。

- 奏効率

奏効率は、RECIST（Version 1.1）に基づき、最良総合効果で部分奏効（partial response：PR）又は完全奏効（complete response：CR）を達成した被験者の割合と定義した。

- Patient-Reported Outcome

European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30（EORTC QLQ-C30）は、自己記入方式で、がんに特化した多次元スケールの質問票である。EuroQol 5-dimensional Scale（EQ-5D）は、健康状態を測定する標準化された質問票である。EORTC QLQ-C30 及び EQ-5D は、ベースライン時、第 13 サイクルまでは 2 サイクルごとの投与前、その後は 4 サイクルごとの投与前、投与終了時の来院日及び最終投与後 30 日の追跡調査の来院日に実施した。

主要目的の全生存期間並びに副次的目的の無増悪生存期間及び奏効率の解析では、全体の第一種の過誤を 0.05（両側）に維持するため、gate-keeping 法を適用した。

2.5.4.3　JVBB 試験の結果

JVBB 試験は、国際共同試験であり、日本を含む 24 ヵ国 224 施設で実施された。JVBB 試験では、1072 例（ラムシルマブ群 536 例、プラセボ群 536 例）が無作為割付され、すべての被験者が intent-to-treat（ITT）解析対象集団に採用された（図 2.7.3.2-1）。

被験者の内訳の詳細は、第 2.7.3.2.1.1 項に記載した。

無作為割付時の層別因子［KRAS 変異状態（変異型／野生型）及び一次治療の化学療法開始からの無増悪期間（6 ヵ月未満／6 ヵ月以上）］並びに事前に規定した部分集団［年齢、性別、人種、ECOG performance status（PS）、転移部位数、肝臓のみへの転移、原発部位及び癌胎児性抗原］は投与群間で均衡がとれていた。ITT 解析対象集団の年齢の中央値は 62.0 歳（範囲：21～87 歳）であり、被験者の 76.0%が白人、60.2%が 65 歳未満であった。ITT 解析対象集団のうち、65 歳以上の被験者の割合は、65～74 歳が 31.1%、75～84 歳が 8.6%、85 歳以上は 0.2%（2 例）であった。

層別無作為化により、層別因子以外の主な因子に関して投与群間で均衡をとることができた。本試験対象集団の特性は、前治療歴がある進行／転移性結腸・直腸癌患者の一般的な集団をおおむね反映していた。

人口統計学的及び他の疾患特性の詳細は、第 2.7.3.2.1.2 項に記載した。

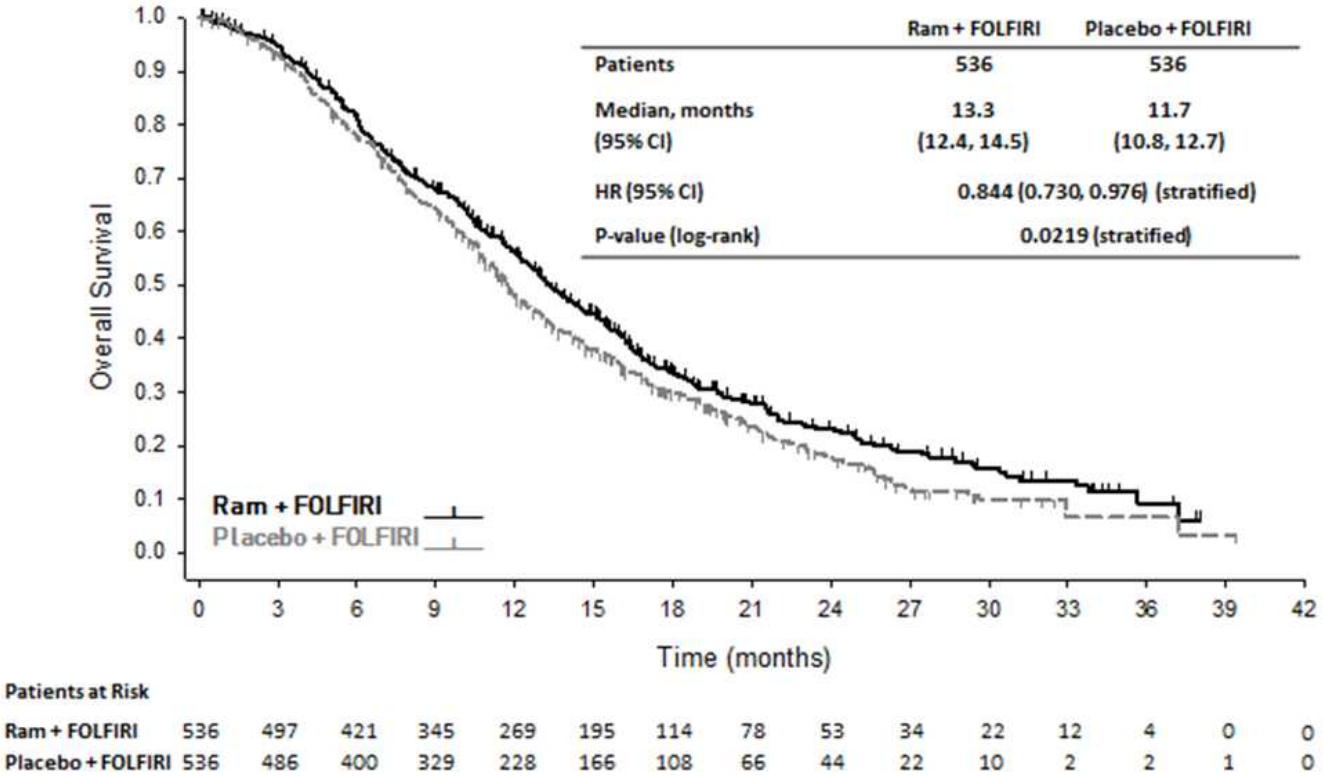
2.5.4.3.1　全生存期間

ラムシルマブと FOLFIRI 療法の併用投与により、プラセボと FOLFIRI 療法の併用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、主要目的を達成した（図 2.5.4-1）。ラムシルマブと FOLFIRI 療法の併用投与により、死亡のリスクは 15.6%減少した（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（13.3 ヵ月）でプラセボ群（11.7 ヵ月）に比べて 1.6 ヵ月長かった。Kaplan-Meier 曲線では、2 曲線の分離が投与開始後約 3 ヵ月の早期から認められ、ラムシルマブの治療効果が約 37 ヵ月まで維持された。

全生存期間について、事前に規定した複数の感度分析を行った結果、ハザード比が 0.844～0.854 と一貫しており、いずれも p=0.0233～0.0324 であった（第 2.7.3.2.1.3.1.1 項参照）。これらの感度分析の結果は全生存期間の主要解析の結果と一貫しており、主要解析の結果の頑健性が支持された。

試験治療中止後に全身性の抗癌剤治療を受けた被験者の割合は、投与群間で同様であった（ラムシルマブ群 54.1%、プラセボ群 56.0%）。また、使用された薬剤の種類も投与群間で同様であった。このことから、ラムシルマブの全生存期間に対する効果に、試験治療中止後の抗癌剤治療の実施が影響している可能性は低いと考えられた（第 2.7.3.2.1.3.2 項参照）。

全生存期間の詳細は、第 2.7.3.2.1.3.1 項に記載した。



Abbreviations: CI = confidence interval; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; Ram = ramucirumab.
Source: s106surv.r1, g106km1.

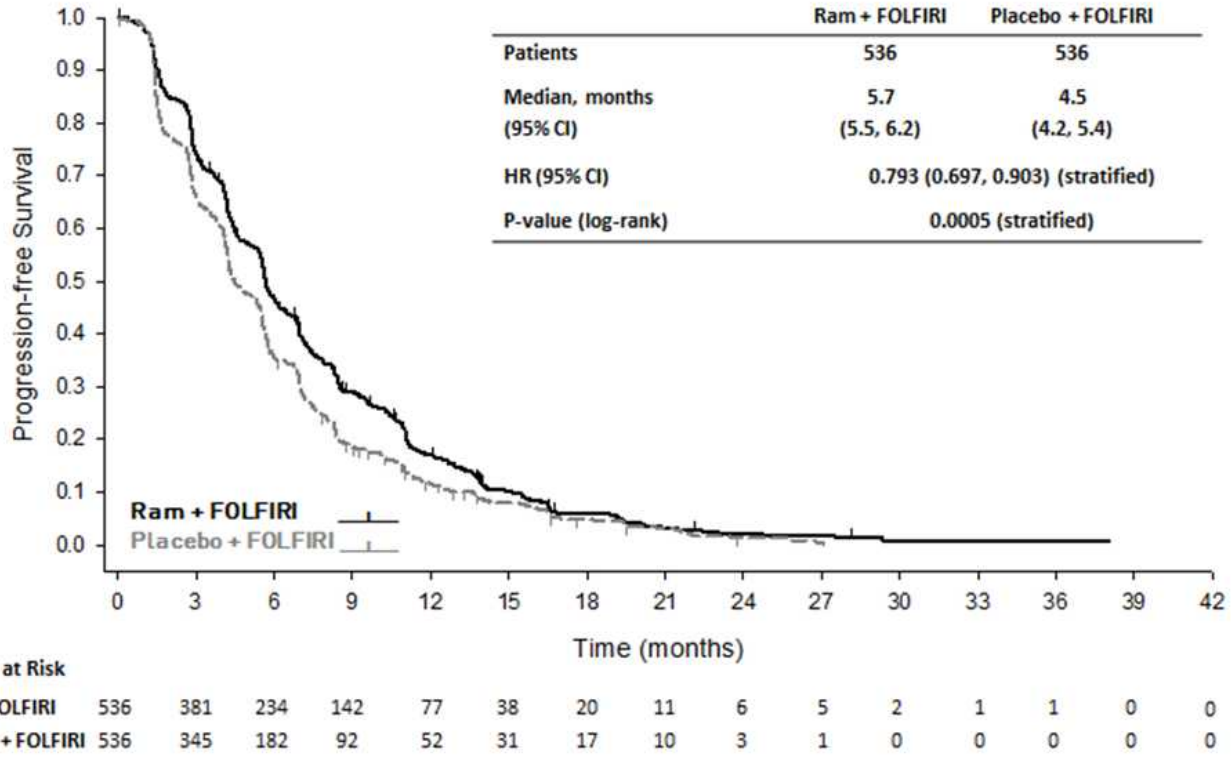
図 2.5.4-1 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 解析対象集団）（JVBB 試験）

2.5.4.3.2　無増悪生存期間

無増悪生存期間の結果は全生存期間の結果と同様であり、ラムシルマブと FOLFIRI 療法の併用投与により、プラセボと FOLFIRI 療法の併用投与に比べて統計学的に有意かつ臨床的に意義のある無増悪生存期間の延長が認められ、副次的目的を達成した（図 2.5.4-2）。ラムシルマブと FOLFIRI 療法の併用投与により、PD 又は死亡のリスクは 20.7%減少した（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（5.7 ヵ月）でプラセボ群（4.5 ヵ月）に比べて 1.2 ヵ月長かった。Kaplan-Meier 曲線では、2 曲線の分離が投与開始 3 ヵ月未満の早期から認められ、ラムシルマブの治療効果が約 16 ヵ月まで維持された。

無増悪生存期間について、事前に規定した複数の感度分析を行った結果、ハザード比が 0.750～0.821 と一貫しており、いずれも p<0.0001～p=0.0025 であった。これらの感度分析の結果は無増悪生存期間の主たる解析の結果と一貫しており、無増悪生存期間の主たる解析の結果の頑健性が支持された。

無増悪生存期間の詳細は、第 2.7.3.2.1.3.3 項に記載した。



Abbreviations: CI = confidence interval; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; Ram = ramucirumab.
Source: s106surv.r2, g106km2.

図 2.5.4-2 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 解析対象集団）（JVBB 試験）

2.5.4.3.3　事前に規定した部分集団解析

全集団で認められた全生存期間及び無増悪生存期間に対するラムシルマブの効果は、事前に規定した部分集団で一貫して認められた。

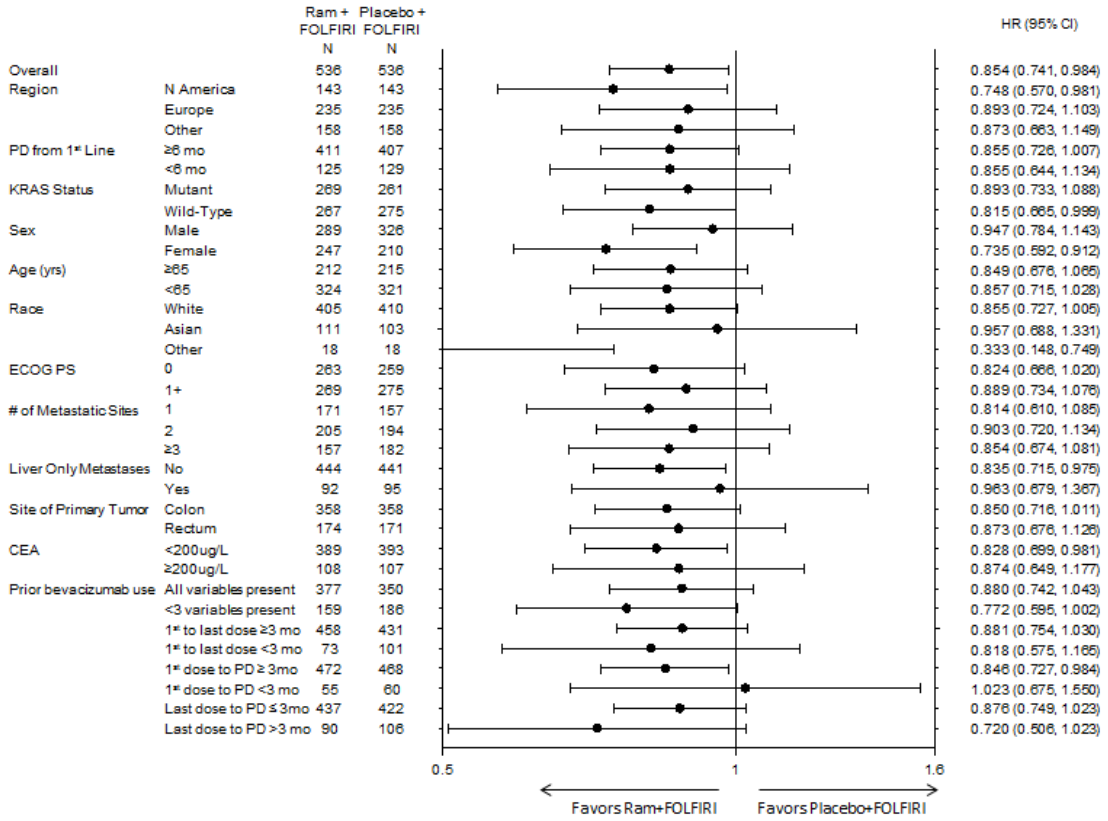
全生存期間に対するラムシルマブの効果は、検討した 33 部分集団のうち、32 部分集団で一貫して認められた（図 2.5.4-3）。各部分集団でのラムシルマブの効果の程度は、全生存期間の主要解析の結果と一貫していた。

全生存期間の部分集団解析の結果と同様に、無増悪生存期間に対するラムシルマブの効果は、33 部分集団すべてで一貫して認められた（図 2.5.4-4）。各部分集団でのラムシルマブの効果の程度は、無増悪生存期間の主たる解析の結果と一貫していた。

投与群と部分集団の交互作用の解析では、全集団での全生存期間及び無増悪生存期間の結果の解釈を変えるような部分集団の結果は特定されなかった（第 2.7.3.2.1.3.4 項参照）。

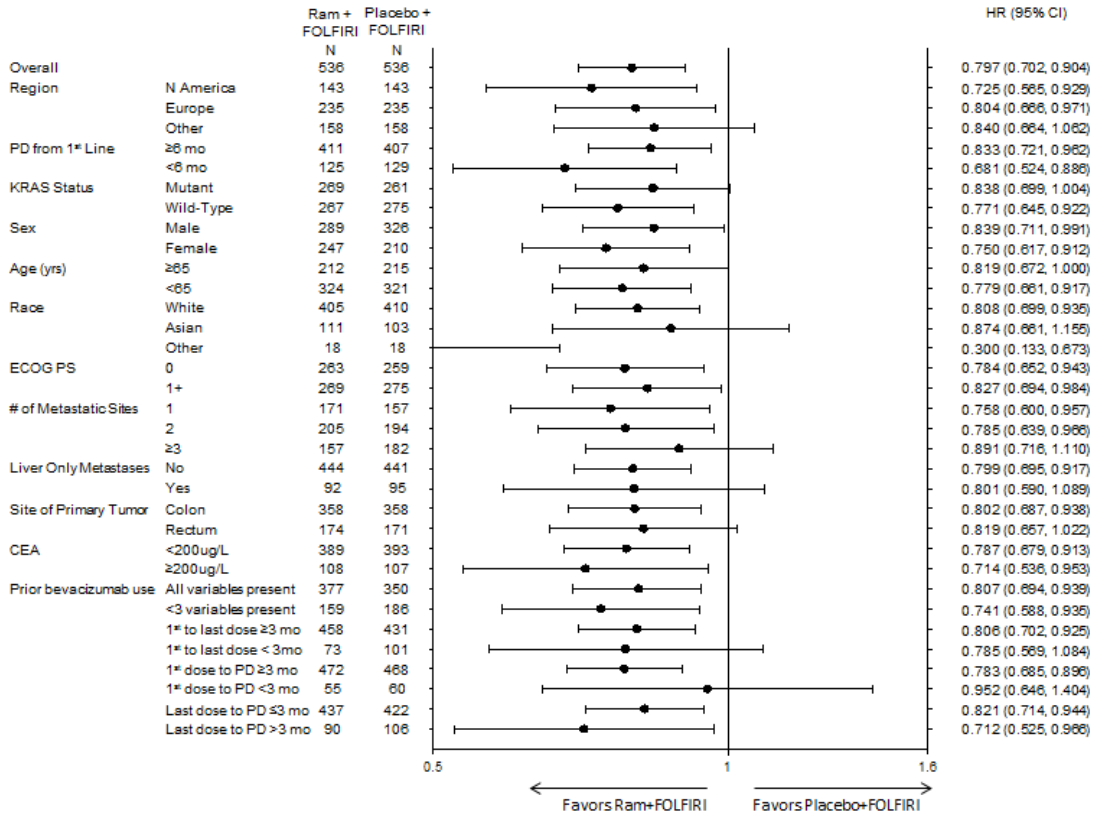
部分集団解析の結果から、二次治療の対象となる転移性結腸・直腸癌の患者集団全体について幅広くラムシルマブと FOLFIRI 療法の併用投与の有効性が期待できると考えられた。

全生存期間及び無増悪生存期間の事前に規定した部分集団解析の詳細は、第 2.7.3.2.1.3.4 項に記載した。



Abbreviations: CEA = carcinoembryonic antigen; CI = confidence interval; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; N = total population size; PD = progressive disease, Ram = ramucirumab.
Note: For the characteristics of prior bevacizumab use, “All variables present” includes the combination of all 3 variables (time from first bevacizumab dose to last bevacizumab dose ≥3 months; time from first bevacizumab dose to progression ≥3 months; and time from last bevacizumab dose to progression ≤3 months).
“<3 variables present” includes at least 1 of these variables present (time from first bevacizumab dose to last bevacizumab dose <3 months; or time from first bevacizumab dose to progression <3 months; or time from last bevacizumab dose to progression >3 months).
Note: The HR and lower CI are not depicted in the Forest plot for the Race/Other subgroup. The HR (95% CI) is 0.333 (0.148, 0.749).
Source: s106su3.r1, s106su3n.r1.

図 2.5.4-3 全生存期間の部分集団解析のフォレストプロット（非層別解析）（ITT 解析対象集団）（JVBB 試験）



Abbreviations: CEA = carcinoembryonic antigen; CI = confidence interval; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; N = total population size; PD = progressive disease, Ram = ramucirumab.
Note: For the characteristics of prior bevacizumab use, "All variables present" consolidates all 3 variables (time from first bevacizumab dose to last bevacizumab dose ≥3 months; time from first bevacizumab dose to progression ≥3 months; and time from last bevacizumab dose to progression ≤3 months).
"<3 variables present" includes at least 1 of these variables present (time from first bevacizumab dose to last bevacizumab dose <3 months; or time from first bevacizumab dose to progression <3 months; or time from last bevacizumab dose to progression >3 months).
Note: The HR and lower CI are not depicted in the Forest plot for the Race/Other subgroup. The HR (95% CI) is 0.300 (0.133, 0.673).
Source: s106su3.r2, s106su3n.r2.

図 2.5.4-4 無増悪生存期間の部分集団解析のフォレストプロット（非層別解析）（ITT 解析対象集団）（JVBB 試験）

2.5.4.3.4　奏効率及び病勢コントロール率

奏効率（CR+PR）は両投与群で同様であった（ラムシルマブ群 13.4%、プラセボ群 12.5%、以下同順、p=0.6336）。病勢コントロール率（CR+PR+SD）はラムシルマブ群でプラセボ群に比べて数値的に高かった（74.1%、68.8%）。

奏効率及び病勢コントロール率の詳細は、第 2.7.3.2.1.3.5 項に記載した。

2.5.4.3.5　Patient-Reported Outcome

QLQ-C30 及び EQ-5D のいずれでも、投与期間中の評価時点の多くで 80%以上とコンプライアンスは高く、投与群間で同様であった。

(1) EORTC QLQ-C30 の結果の要約

Patient-Reported Outcome のデータ解析に単一の基準がないことから、事前に規定した解析には複数の評価を含めた。解析はすべて ITT 解析対象集団を対象に実施し、臨床的転帰及びクオリティ・オブ・ライフ（quality of life：QOL）が悪化して早期に投与中止した被験者も適切に QOL の解析に含まれるよう配慮した。各評価期間でベースラインからのスコアの変化を検討した結果、15 スケールのうち 10 スケールでプラセボ群に比べてラムシルマブ群で初期に QOL が悪化していることが示唆された（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.2.16、第 5.3.5.1.1 項）。投与開始後の 3 回目以降の評価時点においてスコアの変化に投与群間で差が認められなかったことから、QOL の悪化が一過性であることが明らかとなった。これらの結果は、EORTC QLQ-C30 の悪化までの期間の解析で認められた結果と同様であった。悪化までの期間の解析において悪化の定義を「最初の悪化」（事前に規定した解析）とした場合には、「最初に持続して悪化するまでの期間」（事後解析）とした場合に比べて投与群間で統計学的に有意な差が認められたスケール数が多かった。

追加の検討を実施した結果、投与開始後の 2 回目の評価時点で QOL データが得られなかった被験者（主な理由：試験中止）では、投与開始後の初回評価時点で QOL の悪化及び安定又は改善が同程度認められた。したがって、被験者の判断又は同意撤回により試験を中止した被験者では、投与開始後の初回評価時点での QOL 変化に一定の傾向は認められなかった。投与開始後の初回評価時点で悪化が報告され、かつ 2 回目の評価時点で QOL データが得られた被験者では、ラムシルマブ群の 3 分の 1 の被験者が 2 回目の評価時点でベースラインからの安定又は改善が報告された。

すべての解析で同様に投与群間で統計学的に有意な差が認められた QOL スケールは appetite loss（食欲不振）及び fatigue（疲労）のみであった。ラムシルマブ群では、投与開始後の初回評価時点で QOL の悪化が報告された被験者で、2 回目の評価時点までに発現割合が高かった有害事象は疲労及び好中球減少症であった。

(2) EQ-5D の結果の要約

EQ-5D のベースライン時のインデックス及び visual analogue scale のスコアは投与群間で同様であった。ベースラインからの変化量の平均値が最も大きかったのは、投与終了時の来院日及び最終投与後 30 日の追跡調査の来院日であり、両投与群で健康状態の悪化が確認された。投与期間中のスコアは比較的変化がなかったものの、治験実施計画書に規定した最初の評価時点では、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べてスコアの減少が大きかった。

2.5.4.3.6　日本人集団の有効性の結果（JVBB 試験）

JVBB 試験の重要な有効性の結果の要約を ITT 解析対象集団の全集団及び日本人集団に分けて表 2.5.4-2 に示す。

(1) 日本人集団と全集団との比較

JVBB 試験には、136 例の日本人が無作為割付され（ラムシルマブ群 74 例、プラセボ群 62 例）、すべての被験者が ITT 解析対象集団に採用された。すべての被験者が割り付けられた治験薬を投与された。日本人集団における試験中止理由は、全集団と同様に原疾患の増悪が最も多かった。

人口統計学的及び他の疾患特性は、日本人集団と全集団の間に大きな違いは認められなかった。

日本人集団では、全生存期間のプラセボ群に対するラムシルマブ群のハザード比は 1.193（95%信頼区間：0.762～1.868、p=0.4391）であった。全生存期間の中央値はラムシルマブ群で 16.4 ヵ月、プラセボ群で 19.4 ヵ月であった。

試験治療中止後に全身性の抗癌剤治療を受けた被験者の割合は、日本人集団で全集団に比べて高かった（日本人集団 79.4%、全集団 55.0%、以下同順）。また、使用された薬剤のうち、抗 EGFR 抗体（43.4%、27.1%）及びレゴラフェニブ（35.3%、10.7%）などの生物学的製剤を使用した被験者の割合も日本人集団で全集団に比べて高かった。

無増悪生存期間の中央値は、いずれの投与群でも日本人集団と全集団とで同程度であり、いずれの集団の Kaplan-Meier 曲線も早期からの分離が認められることから、無増悪生存期間の結果は、日本人集団と全集団で同程度であった。

全集団と同様、日本人集団の奏効率及び病勢コントロール率に投与群間差は認められなかった。

JVBB 試験における日本人の結果については、詳細を第 2.7.3.3.3.1 項に示した。

(2) 日本人集団の有効性の結果の解釈

JVBB 試験の日本人集団では、全生存期間の中央値はラムシルマブ群に比べてプラセボ群で数値的に長かった。また、いずれの投与群でも無増悪生存期間が全集団と数値的に同じであるにもかかわらず全生存期間の中央値が全集団と比べて長かった。日本人集団では、試験治療中止後に全身性の抗癌剤治療及び生物学的製剤を受けた被験者の割合がプラセボ群でラムシルマブ群に比べて高かった。以上のことより、試験治療中止後の抗癌剤治療の不均衡が、日本人の全生存期間の結果に影響を与えている可能性が否定できない。しかしながら、日本人集団が比較的小規模であった状況を併せて考慮すると、全生存期間について日本人集団単独で確定的な結論を導き出すことは困難であると考えられた。

一方、無増悪生存期間は、試験治療中止後の抗癌剤治療の影響を受けにくいことから治療効果の指標として感度が高いとされており（Yothers 2007）、本試験の日本人集

団で認められた全集団と同程度の無増悪生存期間の延長は、日本人集団におけるラムシルマブの治療効果を示唆するものと考えられる。

これらのことを総合的に勘案し、日本人集団でも全集団と同様の有効性を期待できると考えられる。

表 2.5.4-2 有効性の要約—全生存期間、無増悪生存期間及び総合効果（ITT 解析対象集団：全集団及び日本人集団）（JVBB 試験）

	Japanese		Overall	
	Ramucirumab + FOLFIRI N = 74	**Placebo + FOLFIRI N = 62**	**Ramucirumab + FOLFIRI N = 536**	**Placebo + FOLFIRI N = 536**
Overall Survival				
Number of deaths n (%)	46 (62.2)	39 (62.9)	372 (69.4)	397 (74.1)
Number censored n (%)	28 (37.8)	23 (37.1)	164 (30.6)	139 (25.9)
Median, months (95% CI)	16.4 (13.4, 20.9)	19.4 (14.2, 25.3)	13.3 (12.4, 14.5)	11.7 (10.8, 12.7)
Stratified log-rank p-value (2-sided)[a, b]	0.4391		0.0219	
Stratified hazard ratio (95% CI)[a, b]	1.193 (0.762, 1.868)		0.844 (0.730, 0.976)	
Progression-Free Survival				
Number of Events n (%)	70 (94.6)	62 (100.0)	476 (88.8)	494 (92.2)
Number censored n (%)	4 (5.4)	0	60 (11.2)	42 (7.8)
Median, months (95% CI)	5.7 (4.3, 7.1)	4.3 (3.7, 6.9)	5.7 (5.5, 6.2)	4.5 (4.2, 5.4)
Stratified log-rank p-value (2-sided)[b]	0.3212		0.0005	
Stratified hazard ratio (95% CI) [b]	0.835 (0.584, 1.192)		0.793 (0.697, 0.903)	
Objective Response[c]				
Objective Response Rate (CR+PR), %	8.1	11.3	13.4	12.5
95% CI[d]	(3.0, 16.8)	(4.7, 21.9)	(10.7, 16.6)	(9.8, 15.6)
p-value[e]	0.5800		0.6336	
Disease Control Rate (CR+PR+SD), %	82.4	85.5	74.1	68.8
95% CI[d]	(71.8, 90.3)	(74.2, 93.1)	(70.1, 77.7)	(64.7, 72.7)

Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete response; ITT = intent-to-treat; N = number of randomized patients; n = number of patients in category; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease.
Note: Overall survival is the duration from randomization to death. For patients who were alive at data cut-off, overall survival is censored at the last contact.
Note: Progression-free survival is the duration from randomization to objective progressive disease or death, whichever is first. Patients without PD are censored at last adequate postbaseline radiological assessment or randomization date (whichever is latest).
a Primary analysis.
b Stratified by the randomization strata (geographic region; time to progression after beginning first-line therapy; *KRAS* status).
c Response criteria used was Response Evaluation Criteria In Solid Tumors Version 1.1.
d Confidence intervals are based on the exact method.
e The p-value is based on the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for the stratification variables.
Source: s106surv.r1, s106surv.r2, s106bots.r1, sjpnsurv.r3, sjpnsurv.r13, sjpnbots.r2.

2.5.4.4 結腸・直腸癌を対象とした第 II 相臨床試験の結果

第 II 相臨床試験である JVBH 試験では、転移性結腸・直腸癌患者を対象に、一次治療としてのラムシルマブと mFOLFOX-6 療法の併用投与により臨床活性が認められた。

また、他の第 II 相臨床試験である JCDB 試験では、転移性結腸・直腸癌患者を対象に、二次治療としてのラムシルマブと mFOLFOX-6 療法の併用投与により mFOLFOX-6 療法に比べて臨床的有効性が示されなかった。

JVBH 及び JCDB 試験の有効性の結果の詳細は、第 2.7.3.2.2 項に示す。

2.5.4.5　第 I 相臨床試験の結果

第 Ib 相臨床試験である JVBY 試験では、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・直腸癌の日本人患者 6 例を対象に、二次治療としてラムシルマブと FOLFIRI 療法を併用投与した。その結果、最良総合効果は、6 例のうち 4 例が SD、1 例が PR、1 例が PD、無増悪生存期間の中央値は 7.3 ヵ月（範囲：1.25～10.91 ヵ月、95%信頼区間：1.2～10.9 ヵ月）であった。

JVBY 試験の有効性の結果の詳細は、第 2.7.3.2.2 項に示す。

2.5.4.6　有効性の結論

JVBB 試験は、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 相臨床試験であり、ベバシズマブ、オキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系薬剤の併用投与による一次治療中又はその後に増悪した転移性結腸・直腸癌患者を対象にラムシルマブと FOLFIRI 療法の併用投与における有効性及び安全性を評価した。治験実施計画書に従って、原疾患の増悪又は中止の際に開鍵は行われなかった。無作為割付は、層別因子以外の主な因子に関して投与群間で均衡がとれるように配慮して層別化した。したがって、有効性評価に及ぼす可能性のある不均衡の影響が軽減されたと考えられた。

人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は、臨床試験に登録される転移性結腸・直腸癌患者に典型的なものであり、おおむね対象患者集団を代表するものであった。

JVBB 試験では、ラムシルマブと FOLFIRI 療法の併用投与により、プラセボと FOLFIRI 療法の併用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、主要目的を達成した。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 ヵ月長かった（ハザード比 0.844、95%信頼区間：0.730～0.976、p=0.0219）。事前に規定したすべての感度分析により、主要解析で得られた統計学的有意性及び効果の大きさが支持された。年齢、性別、人種、腫瘍の KRAS 変異状態及び一次治療の化学療法開始からの無増悪期間（6 ヵ月未満／6 ヵ月以上）を含めて、事前に規定した部分集団の一つを除くすべてで、ハザード比は 1 未満であった。

試験治療中止後に抗癌剤治療を受けた被験者の割合及び使用された薬剤の種類は投与群間で同様であった。そのため、ラムシルマブの全生存期間に対する効果に試験治療中止後の抗癌剤治療の実施が寄与している可能性は低いと考えられる。

無増悪生存期間の結果は全生存期間の結果と同様であり、ラムシルマブと FOLFIRI 療法の併用投与により、プラセボと FOLFIRI 療法の併用投与に比べて統計学的に有意かつ臨床的に意義のある無増悪生存期間の延長が認められた。無増悪生存期間の中央値は、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて 1.2 ヵ月長かった（ハザード比 0.793、95%信頼区間：0.697～0.903、p=0.0005）。事前に規定したすべての感度分析により、無増悪生存期

間の主たる解析で得られた統計学的有意性及び効果の大きさが支持された。年齢、性別、人種、腫瘍の KRAS 変異状態及び一次治療の化学療法開始からの無増悪期間（6 ヵ月未満／6 ヵ月以上）を含めて、事前に規定した部分集団のすべてで、ハザード比は 1 未満であった。

QOL については、投与群間に認められた統計学的な有意差は、多くの QOL スケールで持続しなかった。ラムシルマブ群では、初回及び 2 回目の評価時点で約 3 分の 2 の QOL スケールに一過性の低下が認められた。

JVBB 試験では、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・直腸癌患者において、ラムシルマブと FOLFIRI 療法の併用投与により、プラセボと FOLFIRI 療法の併用投与に比べて全生存期間が延長することが示された。

JVBB 試験には、136 例（ラムシルマブ群 74 例、プラセボ群 62 例）の日本人が参加した。

人口統計学的及び他の疾患特性は、日本人集団及び全集団の間で大きな違いは認められなかった。

JVBB 試験の日本人集団では、全生存期間の中央値はラムシルマブ群に比べてプラセボ群で数値的に長かった。また、いずれの投与群でも無増悪生存期間が全集団と同程度であるにもかかわらず全生存期間の中央値が全集団と比べて長かった。日本人集団では、試験治療中止後の抗癌剤治療を受けた被験者の割合について投与群間で不均衡が認められたことから、この不均衡が日本人集団の全生存期間の結果に影響を与えている可能性が否定できない。しかしながら、日本人集団が比較的小規模であった状況を併せて考慮すると、全生存期間について日本人集団単独で確定的な結論を導き出すことは困難であると考えられた。

一方、無増悪生存期間は、試験治療中止後の抗癌剤治療の影響を受けにくいことから、治療効果の指標として感度が高いとされており（Yothers 2007）、本試験の日本人集団で認められた全集団と同程度の無増悪生存期間の延長は、日本人集団におけるラムシルマブの治療効果を示唆するものと考えられる。

これらのことを総合的に勘案し、日本人集団でも全集団と同様の有効性を期待できると考えられる。

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　背景及び概観

第 2.5.5 項は、切除不能な転移・進行性結腸・直腸癌患者を対象としたラムシルマブの安全性を評価するため、国際共同第 III 相臨床試験の JVBB 試験及び国内第 Ib 相臨床試験の JVBY 試験を評価資料、海外第 II 相臨床試験の JVBH、JCDB 及び JVCB 試験、並びに国際共同第 III 相臨床試験の JVBF 試験を参考資料とした。本概括評価で安全性を評価した試験の一覧を表 2.5.5-1 に示す。

表 2.5.5-1 安全性評価に用いた試験の一覧

試験名	資料区分	対象疾患／被験者集団	相	投与群	ラムシルマブの投与方法	安全性解析対象集団の例数
RAISE I4T-MC-JVBB (IMCL CP12-0920)	評価資料	mCRC 二次治療	III	実薬群：Ram +FOL 対照群：Pla+FOL	8 mg/kg 2 週間に 1 回	全被験者 1057 例 Ram+FOL 群：529 例 Pla+FOL 群：528 例 日本人被験者：136 例 Ram+FOL 群：74 例 Pla+FOL 群：62 例
I4T-IE-JVBY (IMCL CP12-1029)	評価資料	mCRC 二次治療	Ib	Ram +FOL	8 mg/kg 2 週間に 1 回	日本人被験者 6 例
I4T-IE-JVCB (IMCL CP12-1033)	参考資料	進行悪性固形癌（DDI）	II	第 1 サイクル：FOL 第 2 サイクル以降： Ram + FOL	8 mg/kg 2 週間に 1 回	29 例 （第 1 及び第 2 サイクルを完了した被験者：25 例）
I4T-IE-JVBH (IMCL CP12-0709)	参考資料	mCRC 一次治療	II	Ram + mFOL6	8 mg/kg 2 週間に 1 回	48 例
I4Y-IE-JCDB (IMCL CP20-0801)	参考資料	mCRC 二次治療	II	A 群：mFOL6 B 群：Ram + mFOL6 C 群：Icr + mFOL6	8 mg/kg 2 週間に 1 回	153 例 A 群：49 例 B 群：52 例 C 群：52 例
REACH I4T-IE-JVBF (IMCL CP12-0919)	参考資料	肝細胞癌 二次治療	III	実薬群：Ram +BSC 対照群：Pla +BSC	8 mg/kg 2 週間に 1 回	553 例 Ram+BSC 群：277 例 Pla+BSC 群：276 例

注：mCRC= 転移性結腸・直腸癌、Ram=ラムシルマブ、Pla=プラセボ、 FOL=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及び 5-FU の併用療法、mFOL6= mFOLFOX-6 療法：オキサリプラチン、ホリナートカルシウム及び 5-FU の併用療法、Icr=icrucumab、BSC= best supportive care、DDI = 薬物相互作用

2.5.5.1.1　安全性評価に用いた試験

本申請では、主に、第 III 相臨床試験である JVBB 試験（評価資料）の成績から、ベバシズマブ、オキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系薬剤の併用投与による一次治療を実施中又は実施後に増悪した転移性結腸・直腸癌患者に対する 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）併用下のラムシルマブの安全性及び忍容性を評価した（第 2.5.5.2 項）。JVBB 試験は、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する、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。同試験の安全性解析対象集団 1057 例には 136 例の日本人被験者が含まれる。

その他、JVBB 試験と同一のレジメン（FOLFIRI 療法併用下、ラムシルマブ 8 mg/kg の 2 週間に 1 回投与）を用いた JVBY 及び JVCB 試験の安全性成績を示した。評価資料である第 Ib 相 JVBY 試験では、日本人患者を対象に FOLFIRI 療法併用下のラムシルマブの用量制限毒性（dose-limiting toxicity：DLT）、安全性及び忍容性を評価した（第 2.5.5.3.1 項）。また、ラムシルマブの安全性及び忍容性の参考資料として、切除不能な転移性結腸・直腸癌患者を対象とした、mFOLFOX-6 療法（オキサリプラチン+ホリナートカルシウム+5-FU）併用下の JVBH 及び JCDB 試験の安全性成績も示した。

さらに、肝細胞癌患者 553 例を対象とした第 III 相 JVBF 試験の安全性成績も示した（第 2.5.5.4 項）。JVBF 試験は、ソラフェニブによる一次治療を実施中又は実施後に増悪した、もしくはソラフェニブに忍容性が認められなかった肝細胞癌患者を対象に、BSC 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試験であった。試験実施中の 20[redacted]年[redacted]月に実施した中間解析で、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて肝損傷の発現割合が高かったことを受け、独立データモニタリング委員会（Independent Data Monitoring Committee：IDMC）により、Child-Pugh 分類で重症度がグレード B に該当する患者の組み入れ制限を勧告された。また、この勧告と同様のタイミングでイーライリリー・アンド・カンパニーは、肝不全／肝損傷をラムシルマブの重要な潜在的リスクに指定している。日本人患者を含み、かつ、ラムシルマブ 8 mg/kg を 2 週間に 1 回単独投与した試験である。本申請では参考資料として、肝障害患者の安全性成績を示した。第 2.5.5 項では、JVBF 試験の肝不全／肝損傷に関する安全性成績を要約する（第 2.5.5.4 項）。

その他、安全性評価に用いた試験の詳細は第 2.7.4.1.1.1 項及び各試験の第 2.7.6 項に示す。

2.5.5.1.2　安全性の評価：安全性データの収集及び集計・解析方法

各試験の安全性は、有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び心電図などに基づき評価した。治験担当医師は各有害事象と治験薬との因果関係を評価した。また、National Cancer Institute（NCI）-有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE, Version 4.03 又は 4.0）に基づき、各有害事象のグレードを 5 段階で評価した。治験担当医師が報告した有害事象はイーライリリー・アンド・カンパニーが MedDRA を用いてコーディングし、器官別大分類（system organ class：SOC）及び PT を用いて集計した。第 2.5.5 項及び第 2.7.4 項では、JVBY 及び JVBF 試験を除き、MedDRA Version 17.0 に統一した。ただし、JVBY 試験では MedDRA Version 13.1、JVBF 試験では MedDRA Version 16.1 を用いた。

なお、JVBB 試験では有害事象を以下のとおり定義した。

- 治験薬（ラムシルマブ、プラセボ又は FOLFIRI 療法）の初回投与以降、最終投与後 30 日まで（治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 30 日に限定しなかった）に発現した事象
- 初回投与前に発現し投与中又は最終投与後 30 日まで（治験薬との因果関係が否定で

きない重篤な有害事象は 30 日に限定しなかった）に悪化した事象

2.5.5.2　FOLFIRI 療法併用下の国際共同第 III 相臨床試験（JVBB 試験）の安全性成績

JVBB 試験の安全性解析対象集団（いずれかの治験薬が 1 回以上投与された被験者、以下、全集団）は、1057 例（ラムシルマブ群 529 例、プラセボ群 528 例、以下同順）であった。JVBB 試験の安全性解析対象集団のうち、日本人は 136 例であった（74 例、62 例、以下、日本人集団）。全集団で報告された安全性成績の概要を第 2.5.5.2.1 項に、日本人集団で報告された安全性成績の概要を第 2.5.5.2.2 項に、全集団及び日本人集団で認められた特に注目すべき有害事象を第 2.5.5.2.3 項に示す。

2.5.5.2.1　全集団での安全性成績（JVBB 試験）

2.5.5.2.1.1　曝露状況

JVBB 試験では、原疾患の増悪、許容できない毒性又はその他の中止基準に該当するまで、被験者は治験実施計画書に従って治験薬の投与を継続した。

JVBB 試験で無作為割付された被験者 1072 例のうち 1057 例（98.6%）に治験薬が 1 回以上投与され、安全性解析対象集団に採用された（ラムシルマブ群 529 例、プラセボ群 528 例）。

ラムシルマブ／プラセボ、及び FOLFIRI 療法の投与期間（投与回数）中央値は両投与群で同様であった（表 2.5.5-2）。ラムシルマブ／プラセボの relative dose intensity 中央値は、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて低かった。5-FU 及びイリノテカンの relative dose intensity 中央値は、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて低かった。このことは、投与変更（投与延期、減量又は休薬）した被験者の割合が、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて高かったことを反映していた。曝露状況の詳細は第 2.7.4.1.2.1.1 項に示す。

表 2.5.5-2 治験薬の曝露状況（JVBB 試験：全集団）

Parameter	Ramucirumab + FOLFIRI N = 529	Placebo + FOLFIRI N = 528
Median Duration of Treatment (weeks)		
All components of study treatment	20.4	18.3
Ramucirumab/Placebo	19.0	18.0
5-Fluorouracil	19.3	18.3
Irinotecan	19.1	18.0
Median Number of Infusions Received		
All components of study treatment	9.0	8.0
Ramucirumab/Placebo	8.0	8.0
5-Fluorouracil	8.0	8.0
Irinotecan	8.0	8.0
Median Relative Dose Intensity (%)		
Ramucirumab/Placebo	88.2	93.8
5-Fluorouracil	70.8	82.4
Irinotecan	77.0	85.9

Abbreviation: FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; N = total population size.
プラセボ群に無作為割付された 1 例は、初回投与時に誤ってプラセボではなくラムシルマブが投与されたため、安全性解析対象集団ではラムシルマブ群に含められた。
Sources: s106expn.r1, s106exp.r1, s106dint.r1.

2.5.5.2.1.2　安全性成績の概要

全グレードの因果関係を問わない有害事象及び因果関係を否定できない有害事象の発現割合は、両投与群で同様であった（表 2.5.5-3）。グレード 3 以上の因果関係を問わない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、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、両投与群で同様であった。

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象［JVBB 試験では、試験期間中にいずれかの治験薬（ラムシルマブ/プラセボ又は FOLFIRI 療法）のうち一剤以上の投与中止の原因となった有害事象で、試験中止時の有害事象を含まない］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。両投与群とも、投与中止に至った有害事象の多くは FOLFIRI 療法（1 剤以上）の中止であり、ラムシルマブ又はプラセボの中止に至った有害事象の発現割合は低かった。

表 2.5.5-3 安全性成績の概要（JVBB 試験：全集団）

Adverse Event[a]	Ramucirumab + FOLFIRI N = 529 n (%)	Placebo + FOLFIRI N = 528 n (%)
Patients with ≥1 TEAE	522 (98.7)	519 (98.3)
Possibly Related to Any Study Drug [b]	505 (95.5)	501 (94.9)
Possibly Related to Ramucirumab/Placebo	406 (76.7)	340 (64.4)
Possibly Related to FOLFIRI [c]	497 (94.0)	483 (91.5)
Patients with ≥1 TE-SAE	189 (35.7)	164 (31.1)
Patients with ≥1 TEAE Grade ≥3	418 (79.0)	329 (62.3)
Patients with ≥1 TEAE leading to discontinuation of any study drug [b]	154 (29.1)	70 (13.3)
Ramucirumab/Placebo discontinuation	19 (3.6)	7 (1.3)
FOLFIRI discontinuation [c]	142 (26.8)	66 (12.5)
Patients with ≥1 TEAE leading to any study drug dose modification [b]	409 (77.3)	338 (64.0)
Ramucirumab/Placebo dose modification	345 (65.2)	265 (50.2)
FOLFIRI dose modification [c]	405 (76.6)	330 (62.5)
Patients with a TEAE leading to death [d]	21 (4.0)	19 (3.6)
Patients with TEAEs with outcome of death up to 30 days after last dose of study drug	14 (2.6)	18 (3.4)

Abbreviations: FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; N = total population size; n = number of patients; TEAE = treatment-emergent adverse event; TE-SAE = treatment-emergent serious adverse event.

a Patients may be counted in more than one category.
b Any study drug = ramucirumab/placebo or any component of FOLFIRI.
c Any component of FOLFIRI.
d Includes events that occurred more than 30 days after last dose of study drug.
Sources: s106sae.r1.

2.5.5.2.1.3　比較的よくみられる有害事象

JVBB 試験の因果関係を問わない有害事象の発現例数及び割合を表 2.5.5-4 に示す。また、因果関係を否定できない有害事象を表 2.5.5-5 に示す。

全グレード

全グレードの因果関係を問わない有害事象の発現割合は、両投与群で同様であった（ラムシルマブ群 98.7%、プラセボ群 98.3%、以下同順）。因果関係を否定できない有害事象の発現割合についても、両投与群で同様であった（95.5%、94.9%）。

全グレードの因果関係を問わない有害事象のうち、ラムシルマブ群での発現割合が20%以上で、かつプラセボ群より 5%以上高かった事象は、下痢（59.7%、51.3%）、疲労（46.7%、41.5%）、食欲減退（37.4%、27.3%）、好中球減少症（35.5%、24.8%）、鼻出血（33.5%、15.0%）、口内炎（30.8%、20.8%）、便秘（28.5%、22.7%）、高血圧（25.7%、8.5%）及び末梢性浮腫（20.4%、9.1%）であった。

また、因果関係を問わない有害事象のうち、ラムシルマブ群での発現割合が 10%以上で、かつプラセボ群の 2 倍以上であった事象は、鼻出血（33.5%、15.0%）、高血圧（25.7%、8.5%）、末梢性浮腫（20.4%、9.1%）、蛋白尿（16.8%、4.5%）、血小板数減少（14.7%、6.6%）及び手掌・足底発赤知覚不全症候群（12.9%、5.5%）であった。

因果関係を否定できない有害事象のうち、ラムシルマブ群での発現割合が 20%以上で、かつプラセボ群より 5%以上高かった事象は、下痢（53.7%、48.1%）、疲労（41.2%、33.9%）、好中球減少症（35.3%、23.7%）、食欲減退（31.6%、23.3%）、口内炎（29.7%、19.3%）、鼻出血（30.4%、13.3%）及び高血圧（22.5%、5.9%）であった。

グレード 3 以上

グレード 3 以上の因果関係を問わない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（79.0%、62.3%）。因果関係を否定できない有害事象の発現割合についても、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて高かった（69.4%、48.3%）。

グレード 3 以上の因果関係を問わない有害事象のうち、いずれかの投与群で発現割合が 10%以上であった事象は、好中球減少症、好中球数減少、下痢及び高血圧であった。

2.5.5.2.1.4　統合語による評価

PT 別での有害事象の集計に加え、臨床的に同義である複数の PT をまとめて一つにした用語（統合語）を用いて、関連事象を評価した。JVBB 試験の有害事象（統合語）の発現例数及び割合を表 2.5.5-4 に示す。

全グレード

全グレードの因果関係を問わない有害事象（統合語）のうち、ラムシルマブ群での発現割合が 20%以上で、かつプラセボ群より 5%以上高かった事象は、好中球減少症（ラムシルマブ群 58.8%、プラセボ群 45.6%、以下同順）、疲労（57.7%、52.1%）及び血小板減少症（28.4%、13.6%）であった。また、因果関係を問わない有害事象（統合語）のうち、ラムシルマブ群での発現割合が 10%以上で、かつプラセボ群の 2 倍以上であった事象（統合語）は、血小板減少症（28.4%、13.6%）であった。

グレード 3 以上

グレード 3 以上の因果関係を問わない有害事象（統合語）のうち、いずれかの投与群で発現割合が 10%以上であった事象は、好中球減少症（38.4%、23.3%）及び疲労（11.5%、7.8%）であった。

表 2.5.5-4 因果関係を問わない有害事象の発現例数及び割合（JVBB 試験：全集団）

		Ramucirumab + FOLFIRI (N = 529) n (%)		Placebo + FOLFIRI (N = 528) n (%)	
基本語	**Preferred Term**	**Any Grade**	**≥ Grade 3**	**Any Grade**	**≥ Grade 3**
	Patients with ≥1 TEAE	522 (98.7)	418 (79.0)	519 (98.3)	329 (62.3)
下痢	Diarrhoea	316 (59.7)	57 (10.8)	271 (51.3)	51 (9.7)
悪心	Nausea	262 (49.5)	13 (2.5)	271 (51.3)	14 (2.7)
疲労	Fatigue	247 (46.7)	42 (7.9)	219 (41.5)	27 (5.1)
食欲減退	Decreased appetite	198 (37.4)	13 (2.5)	144 (27.3)	10 (1.9)
好中球減少症	Neutropenia	188 (35.5)	115 (21.7)	131 (24.8)	59 (11.2)
鼻出血	Epistaxis	177 (33.5)	0	79 (15.0)	0
口内炎	Stomatitis	163 (30.8)	20 (3.8)	110 (20.8)	12 (2.3)
脱毛症	Alopecia	155 (29.3)	0	165 (31.3)	0
嘔吐	Vomiting	154 (29.1)	15 (2.8)	144 (27.3)	13 (2.5)
便秘	Constipation	151 (28.5)	5 (0.9)	120 (22.7)	8 (1.5)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	137 (25.9)	92 (17.4)	115 (21.8)	64 (12.1)
高血圧	Hypertension	136 (25.7)	57 (10.8)	45 (8.5)	15 (2.8)
腹痛	Abdominal pain	118 (22.3)	16 (3.0)	112 (21.2)	18 (3.4)
末梢性浮腫	Oedema peripheral	108 (20.4)	1 (0.2)	48 (9.1)	0
粘膜の炎症	Mucosal inflammation	92 (17.4)	14 (2.6)	52 (9.8)	9 (1.7)
蛋白尿	Proteinuria	89 (16.8)	15 (2.8)	24 (4.5)	1 (0.2)
貧血	Anaemia	84 (15.9)	8 (1.5)	109 (20.6)	18 (3.4)
発熱	Pyrexia	80 (15.1)	2 (0.4)	56 (10.6)	1 (0.2)
頭痛	Headache	78 (14.7)	3 (0.6)	41 (7.8)	0
血小板数減少	Platelet count decreased	78 (14.7)	10 (1.9)	35 (6.6)	2 (0.4)
無力症	Asthenia	77 (14.6)	20 (3.8)	63 (11.9)	14 (2.7)
血小板減少症	Thrombocytopenia	77 (14.6)	7 (1.3)	39 (7.4)	2 (0.4)
体重減少	Weight decreased	69 (13.0)	2 (0.4)	40 (7.6)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	Palmar-plantar-erythrodysaesthesia syndrome	68 (12.9)	6 (1.1)	29 (5.5)	2 (0.4)
咳嗽	Cough	66 (12.5)	0	42 (8.0)	2 (0.4)
呼吸困難	Dyspnoea	53 (10.0)	4 (0.8)	48 (9.1)	6 (1.1)
統合語	**Consolidated Term**				
好中球減少症（統合語）	*Neutropenia*	311 (58.8)	203 (38.4)	241 (45.6)	123 (23.3)
疲労（統合語）	*Fatigue*	305 (57.7)	61 (11.5)	275 (52.1)	41 (7.8)
血小板減少症（統合語）	*Thrombocytopenia*	150 (28.4)	16 (3.0)	72 (13.6)	4 (0.8)
腹痛（統合語）	*Abdominal pain*	140 (26.5)	18 (3.4)	139 (26.3)	19 (3.6)
貧血（統合語）	*Anemia*	86 (16.3)	8 (1.5)	110 (20.8)	19 (3.6)
白血球減少症（統合語）	*Leukopenia*	69 (13.0)	14 (2.6)	64 (12.1)	14 (2.7)
ニューロパチー（統合語）	*Neuropathy*	59 (11.2)	5 (0.9)	61 (11.6)	2 (0.4)
発疹（統合語）	*Rash*	57 (10.8)	0	53 (10.0)	3 (0.6)

Abbreviations: FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total population; n = number of patients in category; PT = Preferred Term; TEAE = treatment-emergent adverse event. MedDRA Version 17.0. Sources: s106teae.r1, s106ctcn.r1, s106ae.r4.
注 1：Consolidated Terms are *italicized.*
注 2：ラムシルマブ群での発現割合が 10%以上の事象（MedDRA PT 及び統合語）を示した。

表 2.5.5-5 因果関係を否定できない有害事象の発現例数及び割合（JVBB 試験：全集団）

		Ramucirumab + FOLFIRI (N = 529) n (%)		Placebo + FOLFIRI (N = 528) n (%)	
基本語	Preferred Term	Any Grade	≥ Grade 3	Any Grade	≥ Grade 3
	Patients with ≥1 TEAE	505 (95.5)	367 (69.4)	501 (94.9)	255 (48.3)
下痢	Diarrhoea	284 (53.7)	52 (9.8)	254 (48.1)	47 (8.9)
悪心	Nausea	242 (45.7)	9 (1.7)	244 (46.2)	10 (1.9)
疲労	Fatigue	218 (41.2)	32 (6.0)	179 (33.9)	22 (4.2)
好中球減少症	Neutropenia	187 (35.3)	114 (21.6)	125 (23.7)	54 (10.2)
食欲減退	Decreased appetite	167 (31.6)	7 (1.3)	123 (23.3)	7 (1.3)
鼻出血	Epistaxis	161 (30.4)	0	70 (13.3)	0
口内炎	Stomatitis	157 (29.7)	20 (3.8)	102 (19.3)	11 (2.1)
脱毛症	Alopecia	152 (28.7)	0	159 (30.1)	0
好中球数減少	Neutrophil count decreased	134 (25.3)	90 (17.0)	115 (21.8)	64 (12.1)
嘔吐	Vomiting	123 (23.3)	12 (2.3)	120 (22.7)	11 (2.1)
高血圧	Hypertension	119 (22.5)	48 (9.1)	31 (5.9)	11 (2.1)
粘膜の炎症	Mucosal inflammation	88 (16.6)	14 (2.6)	51 (9.7)	8 (1.5)
蛋白尿	Proteinuria	80 (15.1)	13 (2.5)	22 (4.2)	1 (0.2)
便秘	Constipation	77 (14.6)	3 (0.6)	62 (11.7)	1 (0.2)
血小板数減少	Platelet count decreased	76 (14.4)	9 (1.7)	34 (6.4)	2 (0.4)
血小板減少症	Thrombocytopenia	73 (13.8)	7 (1.3)	38 (7.2)	2 (0.4)
貧血	Anaemia	67 (12.7)	6 (1.1)	74 (14.0)	8 (1.5)
無力症	Asthenia	64 (12.1)	17 (3.2)	54 (10.2)	10 (1.9)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	61 (11.5)	6 (1.1)	27 (5.1)	2 (0.4)

Abbreviations: FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total population; n = number of patients in category; PT = Preferred Term; TEAE = treatment-emergent adverse event.
注 1：ラムシルマブ群での発現割合が 10%以上の事象（MedDRA PT）を示した。
注 2：治験担当医師により、治験薬（ラムシルマブ／プラセボ又は FOLFIRI 療法のいずれか、もしくは両方）との因果関係を否定できないと判断された事象
MedDRA Version 17.0.
Source: s106teae.r1.

2.5.5.2.1.5　特記すべき有害事象

悪心、下痢、好中球減少症、貧血、粘膜炎及び疲労は、FOLFIRI 療法による毒性として、比較的よく認められる事象である（Tournigand et al. 2004; Colucci et al. 2005）。無顆粒球症を含む骨髄機能抑制は重大な副作用、下痢及び口内炎は比較的よく認められる副作用とされている（フルオロウラシルの国内添付文書）。また、手掌・足底発赤知覚不全症候群も、欧州の添付文書では 5-FU の副作用とされている（5-FU の SmPC）が、国内の添付文書でも手足症候群がその他の副作用として報告されている（フルオロウラシルの国内添付文書）。イリノテカンの重大な副作用にも白血球減少、血小板減少症などの骨髄機能抑制及び高度な下痢があり、比較的よく認められる副作用には悪心及び嘔吐などがある（イリノテカン塩酸塩水和物の国内添付文書）。すなわち、比較的よくみられた事象、統合語による評価で発現割合が高かった事象は、5-FU やイリノテカンによる毒性の影響とも考えられた。そこで、5-FU やイリノテカンの毒性による影響も考慮したうえで、本申請では、好中球減少症、疲労、血小板減少症及び手掌・足底発赤知覚不全

症候群を、FOLFIRI 療法併用下でのラムシルマブの特記すべき有害事象とした。本項ではこれら事象の概要を示す。

好中球減少症

好中球減少症（統合語）は、両投与群で発現割合が高い事象であった。全グレード、グレード 3 以上のいずれも、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（表 2.5.5-4）。一方、好中球減少症の発現割合は、ラムシルマブ群で高かったものの、発熱性好中球減少症の発現割合は、両投与群で同様に低かった（ラムシルマブ群 3.6%、プラセボ群 2.7%、以下同順）。

好中球減少症（統合語）によりいずれかの治験薬を中止又は投与変更（投与延期、減量又は休薬）した被験者の割合は、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて高かった（47.8%、36.6%）。好中球減少症（統合語）によりいずれかの治験薬を中止した被験者の割合は、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて高かった（12.5%、5.3%）。これらの被験者が中止した薬剤は、いずれも FOLFIRI 療法（1 剤以上）の薬剤であり、好中球減少症（統合語）によりラムシルマブ又はプラセボを中止した被験者はいなかった。

Granulocyte colony-stimulating factor （ G-CSF ） ／ granulocyte-macrophage colony-stimulating factor（GM-CSF）の使用割合は、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて高かった（20.4%、15.7%）。G-CSF/GM-CSF の使用割合は、好中球減少症の発現割合がラムシルマブ群でプラセボ群に比べて高かったことと一貫していた。グレード 3 以上の好中球減少症（統合語）が発現した被験者では、抗生物質を使用した割合は、両投与群ともに低かった（3.2%、0.9%）。

好中球減少症（統合語）の発現割合及び重症度には、白人とアジア人の間で差がみられた（第 2.5.5.2.1.9 項参照）。

疲労

疲労（統合語、全グレード）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（表 2.5.5-4）。両投与群ともに、疲労（統合語）の多くはグレード 1 又は 2 の事象であった。グレード 3 以上の疲労（統合語）の発現割合は、両投与群で同様であった（11.5%、7.8%）。疲労（統合語）によりいずれかの治験薬を中止又は投与変更した被験者の割合は、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて高かった（10.8%、5.1%）。疲労（統合語）によりいずれかの治験薬を中止した被験者の割合は、両投与群ともに低かった（0.9%、0.6%）。

血小板減少症

血小板減少症（統合語、全グレード）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（表 2.5.5-4）。両投与群ともに、血小板減少症（統合語）の多くはグレード 1 又は 2 の事象であった。グレード 3 以上の血小板減少症（統合語）の発現割合は、両投与群ともに低かった。血小板減少症（統合語）を発現した被験者では、発現しなかった被験者に比べて、両投与群とも出血関連事象の発現割合が高かったため、血小板減

少症（統合語）と出血関連事象の発現リスクとの間に関連性が示唆された。血小板減少症（統合語）によりいずれかの治験薬を中止又は投与変更した被験者の割合は、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて高かった（15.1%、4.9%）が、血小板減少症（統合語）によりいずれかの治験薬を中止した被験者の割合は、両投与群ともに低かった（4.2%、0.8%）。

手掌・足底発赤知覚不全症候群

手掌・足底発赤知覚不全症候群（全グレード）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（表 2.5.5-4）。両投与群ともに、手掌・足底発赤知覚不全症候群の多くはグレード 1 又は 2 の事象であった。グレード 3 の手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現割合は、両投与群ともに低かった。ラムシルマブ群の 11 例（2.1%）及びプラセボ群の 2 例（0.4%）が、手掌・足底発赤知覚不全症候群によりいずれかの治験薬を中止又は投与変更した。手掌・足底発赤知覚不全症候群により被験者が中止した薬剤は、いずれも FOLFIRI 療法（1 剤以上）の薬剤であり（0.8%、0.2%）、ラムシルマブ又はプラセボを中止した被験者はいなかった。

2.5.5.2.1.6　死亡

データ・カットオフ日の時点までに、安全性解析対象集団のうち 763 例が死亡した［ラムシルマブ群 369 例（69.8%）、プラセボ群 394 例（74.6%）、以下同順］（表 2.5.5-6）。治験担当医師が報告した死亡理由の多くは、原疾患の増悪であった。死亡に至った有害事象（治験薬最終投与後 30 日より後に発現した事象を含む）の発現割合は、両投与群ともに低かった。また、死亡に至った有害事象に特定の傾向は認められなかった。

治験薬初回投与以降、最終投与後 30 日までに死亡した被験者の割合も、両投与群で同様であった。

表 2.5.5-6 死亡の要約（JVBB 試験：全集団）

	Ramucirumab + FOLFIRI N = 529 n (%)	Placebo + FOLFIRI N = 528 n (%)
全死亡例（治験薬初回投与以降、データ・カットオフ日まで）	369 (69.8)	394 (74.6)
Disease Progression	342 (64.7)	369 (69.9)
Adverse Event[a]	27 (5.1)	25 (4.7)
死亡例（治験薬初回投与以降、治験薬最終投与後 30 日まで）	23 (4.3)	29 (5.5)
Disease Progression	10 (1.9)	11 (2.1)
Adverse Event	13 (2.5)[b]	18 (3.4)

Abbreviations: AE = adverse event; CRF = case report form; FOLFIRI = folinic acid, 5-fluorouracil, and irinotecan; N = total population; n = number of patients in category.

a Derived from the death CRF page and hence includes both treatment-emergent and non-treatment-emergent adverse events. Non-treatment-emergent adverse events are those occurring more than 30 days after the last dose of study drug.

b One patient in the ramucirumab plus FOLFIRI arm developed thrombotic microangiopathy and intestinal obstruction, and the outcome of these 2 events was death on the AE CRF page. However, 'study disease' was reported as the cause of death on the death CRF page, thus this patient was not included in this death table. As a result, N=13 under 'Deaths Up to 30 Days after Last Dose of Study Drug' due to AE compared to N=14 under "Deaths Up to 30 Days after Last Dose of Study Drug" due to AE.

注：治験担当医師は、症例報告書の死亡に関するページの死亡理由に、原疾患の増悪、有害事象、試験手順又はその他の原因のいずれかを記録した。すなわち、死亡理由は死亡に関するページの情報に基づき集計した（表 2.5.5-6）。また、治験担当医師は、症例報告書の有害事象ページに、各事象のグレード及び転帰を記録した。死亡（グレード 5）に至った有害事象は、有害事象ページにグレード 5 と記録された有害事象情報に基づき、集計した（表 2.5.5-3）。死亡に至った有害事象（表 2.5.5-3）で報告された被験者 40 例のうち 3 例は、治験担当医師が死亡の原因を原疾患の増悪と分類し、かつ、死亡に至った有害事象も報告した症例であった（表 2.5.5-3）。死亡の要約（表 2.5.5-6）では原疾患の増悪による死亡と集計された。なお、死亡した被験者に発現した各有害事象が、死亡に至った事象であったか否かを、別途、医学的に評価した。その結果、新たに死亡の原因として特定された「死亡に至った有害事象」はなかった。

Source: s106ds.r1.

<u>死亡（グレード 5）に至った有害事象</u>

死亡（グレード 5）に至った有害事象の発現割合（4.0%、3.6%）は、両投与群で同様に低かった。ラムシルマブ群で 2 例以上に発現した死亡（グレード 5）に至った有害事象は、敗血症［3 例（0.6%）、1 例（0.2%）］、腸閉塞［2 例（0.4%）、1 例（0.2%）］及び腸管穿孔［2 例（0.4%）、0 例］であった。

死亡（グレード 5）に至った有害事象を発現した 40 例（21 例、19 例）の内訳は、ラムシルマブ群では、消化管穿孔が計 4 例（腸管穿孔 2 例、大腸穿孔 1 例、小腸穿孔 1 例）、消化管閉塞又はイレウスが計 3 例（腸閉塞 2 例及び小腸閉塞 1 例）、出血関連事象が計 3 例（胃出血、大腸出血及び吐血各 1 例）、感染症関連事象が計 4 例（敗血症 3 例及び敗血症性ショック 1 例）、心臓障害が 1 例（右室不全）であった。また、その他にラムシルマブ群で認められたグレード 5 の事象は、全身健康状態低下、多臓器不全、全身性炎症反応症候群、間質性肺疾患、肺浸潤、血栓性微小血管症、肝硬変及び脳虚血（各 1 例）であった。これらのうち、ラムシルマブのみとの因果関係を否定されなかった事象は、腸管穿孔、吐血、大腸出血、大腸穿孔、小腸穿孔、肺浸潤及び血栓性微小血管症の各 1 例であった。ラムシルマブ及び FOLFIRI 療法（1 剤以上）との因果関係が否

定されなかった事象は、腸管穿孔、敗血症性ショック及び間質性肺疾患の各 1 例であった。FOLFIRI 療法（1 剤以上）のみとの因果関係を否定されなかった事象は、全身性炎症反応症候群及び右室不全の各 1 例であった。

2.5.5.2.1.7　重篤な有害事象

因果関係を問わない重篤な有害事象の発現割合は、全グレード（ラムシルマブ群 35.7%、プラセボ群 31.1%、以下同順）及びグレード 3 以上（30.6%、26.7%）のいずれも、両投与群で同様であった。因果関係を否定できない重篤な有害事象の発現割合は、全グレード（20.2%、14.6%）及びグレード 3 以上（17.8%、11.9%）のいずれも、両投与群で同様であった。ラムシルマブ群で発現割合が高かった因果関係を問わない重篤な有害事象は、下痢（3.6%、3.2%）、腸閉塞（統合語）（3.0%、2.5%）及び発熱性好中球減少症（2.8%、1.5%）であった。これら事象の発現割合は、両投与群ともに低かった。

2.5.5.2.1.8　重要な有害事象

<u>いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象</u>

ラムシルマブ又はプラセボの中止に至った有害事象の発現割合は、両投与群ともに低かった（ラムシルマブ群 3.6%、プラセボ群 1.3%、以下同順、表 2.5.5-7）。FOLFIRI 療法（1 剤以上）の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く（26.8%、12.5%）、発現割合が最も高かった事象は、好中球減少症（統合語）（12.5%、5.3%）であった。FOLFIRI 療法（1 剤以上）の中止に至った有害事象（ラムシルマブ群で 1%以上）は、好中球減少症（統合語）、血小板減少症（統合語）、下痢、口内炎及び粘膜の炎症であった。一方、ラムシルマブ又はプラセボの中止に至った有害事象（ラムシルマブ群で 1%以上）は蛋白尿のみであった［8 例（1.5%）、1 例（0.2%）］。

<u>投与変更（投与延期、減量又は休薬）に至った有害事象</u>

JVBB 試験では、FOLFIRI 療法の各薬剤に由来する毒性が疑われた場合、各薬剤の投与変更（投与延期、減量又は休薬）を可能とした。また、生命を脅かさない可逆的なグレード 3 の有害事象、並びにグレード 4 の発熱及び臨床検査値異常発現時には、ラムシルマブ／プラセボの投与変更を可能とした。ラムシルマブ／プラセボの減量は、ラムシルマブで注目すべき有害事象［infusion-related reaction（IRR）関連事象、高血圧関連事象、蛋白尿関連事象］が発現した場合に実施することとした（第 2.7.6.4.2.5.5.2 項参照）。

いずれかの治験薬の投与変更（投与延期、減量又は休薬）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（77.3%、64.0%）。両投与群ともに、投与変更の主な理由は有害事象であり、投与変更の中では投与延期が多かった。5-FU 又はイリノテカンとラムシルマブの投与延期の割合は同様であった。減量及び休薬した被験者の割合は、5-FU 又はイリノテカンでは高かったが、ラムシルマブでは低かった。

ラムシルマブ又はプラセボの投与変更に至った有害事象（ラムシルマブ群で 5%以上）は、好中球減少症（統合語）（33.5%、24.8%）、血小板減少症（統合語）（9.6%、

4.0%）、疲労（統合語）（8.3%、3.4%）及び下痢（5.5%、5.3%）であった。FOLFIRI 療法（1 剤以上）の投与変更に至った有害事象（ラムシルマブ群で 5%以上）は、好中球減少症（統合語）（47.8%、36.6%）、血小板減少症（統合語）（15.1%、4.7%）、下痢（12.5%、11.2%）、疲労（統合語）（9.8%、4.5%）、口内炎（7.2%、3.8%）及び粘膜の炎症（5.3%、1.9%）であった。

表 2.5.5-7 いずれかの治験薬の投与中止（試験中止時を除く）に至った有害事象の発現例数及び割合（JVBB 試験：全集団）

		Ramucirumab + FOLFIRI N = 529 n (%)	Placebo + FOLFIRI N = 528 n (%)
Patients with any TEAE leading to discontinuation of:			
Any study drug		154 (29.1)	70 (13.3)
Ramucirumab/placebo		19 (3.6)	7 (1.3)
FOLFIRI		142 (26.8)	66 (12.5)
TEAEs leading to any study drug discontinuation			
好中球減少症（統合語）	*Neutropenia*	66 (12.5)	28 (5.3)
血小板減少症（統合語）	*Thrombocytopenia*	22 (4.2)	4 (0.8)
下痢	Diarrhoea	12 (2.3)	7 (1.3)
口内炎	Stomatitis	12 (2.3)	6 (1.1)
粘膜の炎症	Mucosal inflammation	10 (1.9)	3 (0.6)
蛋白尿	Proteinuria	8 (1.5)	2 (0.4)
TEAEs leading to ramucirumab/placebo discontinuation			
蛋白尿	Proteinuria	8 (1.5)	1 (0.2)
TEAEs leading to FOLFIRI discontinuation			
好中球減少症（統合語）	*Neutropenia*	66 (12.5)	28 (5.3)
血小板減少症（統合語）	*Thrombocytopenia*	22 (4.2)	4 (0.8)
下痢	Diarrhoea	12 (2.3)	7 (1.3)
口内炎	Stomatitis	12 (2.3)	6 (1.1)
粘膜の炎症	Mucosal inflammation	10 (1.9)	3 (0.6)

Abbreviations: FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; TEAE = Treatment emergent adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total population; n = number of patients in category; PT = Preferred Term..
MedDRA Version 17.0.
注 1：Consolidated Terms are *italicized*.
注 2：各統合語に含まれるラムシルマブ群での発現割合が 1%以上の PT は示さなかった。
注 3：ラムシルマブ群での発現割合が 1%以上の事象（MedDRA PT 及び統合語）を示した。
Sources: s106ae2.r1, s106ae.r2, s106ae2.r2.

2.5.5.2.1.9　部分集団での有害事象

部分集団［年齢区分（65 歳未満／65 歳以上）、性、人種（白人／アジア人／その他の人種）、地域（北米／欧州／その他の地域）及び KRAS 変異状態（変異型／野生型）］別に、有害事象をラムシルマブ群とプラセボ群とで比較したところ、年齢区分、性、地域及び KRAS 変異状態別の部分集団間で、明らかな違いは認められなかった。

人種別の有害事象の要約

JVBB 試験に組み入れられた各人種の内訳は、白人 802 例（75.9%）（ラムシルマブ群 400 例、プラセボ群 402 例、以下同順）、アジア人 213 例（20.2%）（110 例、103 例）及びその他の人種 35 例（3.3%）（17 例、18 例）であった。人種別の各部分集団のうち「その他の人種」は被験者数が少なかった。そのため、白人及びアジア人に限定し、有害事象の発現割合及び重症度を、白人とアジア人の部分集団間、また、投与群間で、それぞれ比較した（第 2.7.4.5.1.3 項）。

有害事象（全グレード）の発現割合は、白人及びアジア人のいずれも、両投与群で同様であった。グレード 3 以上の有害事象の発現割合は、アジア人で白人に比べて高かったが、アジア人ではプラセボ群でも発現割合が高かったため、発現割合の投与群間差は、アジア人と白人で同程度と考えられた。治験薬の初回投与日以降、治験薬最終投与後 30 日以内に発現した死亡（グレード 5）に至った有害事象の発現割合は、白人及びアジア人のいずれも、両投与群で同様に低かった。

白人とアジア人の部分集団間で発現割合に差が認められた事象のうち、臨床的に重要と考えられたものは、高血圧、好中球減少症（統合語）及び蛋白尿であった。

高血圧（全グレード及びグレード 3）の発現割合は、プラセボ群ではアジア人と白人で同様であった（全グレード：アジア人 10.7%、白人 8.0%、以下同順、グレード 3：2.9%、3.0%）。一方、ラムシルマブ群の高血圧（全グレード）の発現割合は、アジア人で白人に比べて高かった（39.1%、22.5%）。しかし、アジア人及び白人のいずれも、ラムシルマブ群で認められた高血圧の多くはグレード 1 又は 2 であり、グレード 3 の高血圧の発現割合は、アジア人と白人で同様であった（14.5%、9.8%）。グレード 1 又は 2 の高血圧は一般的に、標準的な降圧薬での治療により管理可能である。したがって、高血圧の発現割合にアジア人と白人の部分集団間で差が認められたものの、臨床上問題となる可能性は小さいと考えられた。

好中球減少症（統合語、全グレード及びグレード 3）の発現割合は、両投与群ともに、アジア人で白人に比べて高かった。アジア人及び白人のいずれも、好中球減少症（統合語、全グレード及びグレード 3）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。グレード 4 の好中球減少症（統合語）の発現割合についても、アジア人（ラムシルマブ群 17.3%、プラセボ群 14.6%、以下同順）で白人（8.3%、7.2%）に比べて高かったが、アジア人ではプラセボ群でも発現割合が高かったため、発現割合の投与群間差は、アジア人と白人で同程度と考えられた。グレード 3 以上の好中球減少症（統合語）が、臨床的に重要な続発症状を伴ったか否かを確認するため、発熱性好中球減少症（MedDRA PT）及び「感染症および寄生虫症」（MedDRA SOC）に該当する有害事象の発現割合を評価した。発熱性好中球減少症の発現割合は、白人及びアジア人のいずれも、両投与群で同様に低かった（ラムシルマブ群：アジア人 4.5%、白人 3.3%、以下同順、プラセボ群 6.8%、1.7%）。また、「感染症および寄生虫症」（SOC、全グレード）の発現割合は、白人及びアジア人で同様であった（ラムシルマブ群：38.2%、37.0%、プラセボ群： 31.1%、29.4%）。すなわち、白人及びアジア人で、好中球減少症の発現割合に差が認められたものの、臨床上問題となるような発熱性好中球減少症及び「感染症および寄生虫症」の発現割合には差がなかった。そのため、好中球減少症（統合語、全グレー

ド及びグレード 3）自体は、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて発現割合が高かったものの、臨床上、管理可能と考えられた。

蛋白尿（全グレード）の発現割合についても、両投与群とも、アジア人で白人に比べて高かった（ラムシルマブ群：アジア人 38.2%、白人 11.3%、以下同順、プラセボ群：10.7%、2.7%）。白人に比べてアジア人で蛋白尿の発現割合が高かった現象は、主にアジア人でグレード 1 又は 2 の事象の発現割合が高かったことに起因していた。グレード 3 の蛋白尿の発現割合は、プラセボ群ではアジア人及び白人のいずれでも低かったが、ラムシルマブ群ではアジア人で白人に比べてわずかに高かった（ラムシルマブ群：6.4%、2.0%、プラセボ群：0%、0.2%）。アジア人では、ネフローゼ症候群がラムシルマブ群の 3 例に認められ、このうち 1 例はグレード 4（CTCAE Version 4.0 では、ネフローゼ症候群のグレードは定義されていない）の事象であった。白人のラムシルマブ群では、ネフローゼ症候群は認められなかった。アジア人でグレード 3 の蛋白尿の発現割合が高かった原因は明らかになっていない。

2.5.5.2.1.10　その他の成績

入院

治験薬との因果関係を否定できない有害事象により入院した被験者の割合は、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて高かった（ラムシルマブ群 19.7%、プラセボ群 13.6%、以下同順）。入院期間の平均値及び中央値は両投与群で同様であった。入院に至った有害事象のうち、比較的よく認められた事象は、両投与群ともに、下痢（3.2%、3.2%）、腸閉塞（統合語）（3.0%、2.5%）、腹痛（統合語）（1.7%、2.5%）、発熱性好中球減少症（2.3%、1.5%）及び嘔吐（2.3%、1.1%）と、両投与群で同様であった。

併用薬

治験薬の投与期間中又は最終投与後 30 日までの併用薬の使用割合は、両投与群ともに高かった。

好中球減少症（統合語）の発現割合がラムシルマブ群でプラセボ群に比べて高く（ラムシルマブ群 58.8%、プラセボ群 45.6%、以下同順）、G-CSF/GM-CSF の使用割合も、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて高かった（20.4%、15.7%）。また、SOC の「感染症および寄生虫症」に該当する有害事象の発現割合は、全グレードの事象ではラムシルマブ群でプラセボ群に比べて高かった（37.4%、29.2%）が、グレード 3 以上の事象では両投与群で同様であった（8.3%、7.4%）。なお、抗生物質及び抗真菌薬の使用割合は、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて高かった（抗生物質：31.4%、23.1%、抗真菌薬：6.8%、4.0%）。

高血圧関連事象（全グレード）の発現割合は、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて高く（26.1%、8.5%）、降圧薬の使用割合も、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて高かった（62.2%、54.2%）。

下痢（全グレード）の発現割合は、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて高く（59.7%、51.3%）、止瀉薬の使用割合も、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて高かった（56.3%、50.9%）。

輸血（主に赤血球濃厚液）の実施割合は、両投与群ともに低かった（6.6%、8.0%）。

2.5.5.2.2　日本人集団での安全性成績（JVBB 試験）

JVBB 試験では、全集団 1057 例のうち、日本人集団は 136 例（ラムシルマブ群 74 例、プラセボ群 62 例）であった。日本人集団の安全性を評価するために、探索的部分集団解析を行った。

2.5.5.2.2.1　曝露状況

日本人集団では、全集団と同様に、ラムシルマブ／プラセボ、及び FOLFIRI 療法の投与期間（投与回数）中央値は、両投与群で同様であった（表 2.5.5-2 及び表 2.5.5-8）。ラムシルマブ／プラセボの relative dose intensity 中央値は、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて低かった。5-FU 及びイリノテカンの relative dose intensity 中央値は、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて低かった。このことは、投与変更（投与延期、減量及び休薬）した被験者の割合が、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて高かったことを反映していた。

表 2.5.5-8 治験薬の曝露状況（JVBB 試験：日本人集団）

Parameter	Ramucirumab + FOLFIRI N = 74	Placebo + FOLFIRI N = 62
Median Duration of Treatment (weeks)		
All components of study treatment	23.8	19.1
Ramucirumab/Placebo	20.5	18.8
5-Fluorouracil	22.9	18.3
Irinotecan	22.6	18.0
Infusions Received		
All components of study treatment	9.0	9.0
Ramucirumab/Placebo	9.0	9.0
5-Fluorouracil	8.5	8.0
Irinotecan	8.5	8.0
Relative Dose Intensity (%)		
Ramucirumab/Placebo	82.9	93.0
5-Fluorouracil	56.8	75.1
Irinotecan	63.8	79.6

Abbreviations: FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; N = total population size.
Sources: sjpnexpn.r11, sjpnexp.r11, sjpndint.r11.

2.5.5.2.2.2　安全性成績の概要

日本人集団での因果関係を問わない有害事象の発現割合は、両投与群とも 100%であった。因果関係を否定できない有害事象の発現割合は、両投与群で同様であった（ラムシルマブ群 98.6%、プラセボ群 100.0%、表 2.5.5-9）。

日本人集団では、グレード 3 以上の因果関係を問わない有害事象、重篤な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、死亡に至った有害事象の発現割合は、両投与群で同様であった。全集団と同様、ラムシルマブ／プラセボ、及び FOLFIRI 療法の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が、両投与群とも、投与中止に至った有害事象の多くは FOLFIRI 療法（1 剤以上）の中止であり、ラムシルマブ又はプラセボの中止に至った有害事象の発現割合は低かった（表 2.5.5-3 及び表 2.5.5-9）。グレード 3 以上の因果関係を問わない有害事象、ラムシルマブ又はプラセボとの因果関係を否定できない有害事象、全グレードにおけるいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象及び全グレードの投与変更に至った有害事象の発現割合は、全集団と比べて日本人集団で高かった。しかし、日本人集団ではプラセボ群でも発現割合が高かったため、発現割合の投与群間差は、日本人集団と全集団で同程度と考えられた。

表 2.5.5-9 安全性成績の概要（JVBB 試験：日本人集団）

Adverse Events [a]	Ramucirumab + FOLFIRI N = 74 n (%)	Placebo + FOLFIRI N = 62 n (%)
Patients with ≥1 TEAE	74 (100.0)	62 (100.0)
Possibly Related to Any Study Drug [b]	73 (98.6)	62 (100.0)
Possibly Related to Ramucirumab/Placebo	69 (93.2)	54 (87.1)
Possibly Related to FOLFIRI [c]	73 (98.6)	62 (100.0)
Patients with ≥1 TE-SAE	23 (31.1)	14 (22.6)
Patients with ≥1 TEAE Grade ≥3	64 (86.5)	48 (77.4)
Patients with ≥1 TEAE leading to discontinuation of any study drug [b]	38 (51.4)	17 (27.4)
Ramucirumab/Placebo discontinuation	4 (5.4)	1 (1.6)
FOLFIRI discontinuation [c]	36 (48.6)	16 (25.8)
Patients with ≥1 TEAE leading to any study drug dose modification [b]	65 (87.8)	51 (82.3)
Ramucirumab/Placebo dose modification	55 (74.3)	34 (54.8)
FOLFIRI dose modification [c]	64 (86.5)	51 (82.3)
Patients with TEAEs leading to death [d]	2 (2.7)	1 (1.6)
Patients with TEAEs with outcome of death up to 30 days after last dose of study drug	1 (1.4)	1 (1.6)

Abbreviations: FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; N = total population size; n = number of patients; TEAE = treatment-emergent adverse event; TE-SAE = treatment-emergent serious adverse event.
a Patients may be counted in more than one category.
b Any study drug = ramucirumab/placebo or any component of FOLFIRI.
c Any component of FOLFIRI.
d Includes events that occurred more than 30 days after last dose of study drug.
Source: sjpnsae.r11.

2.5.5.2.2.3　比較的よくみられる有害事象

JVBB 試験の日本人集団で、因果関係を問わない有害事象の発現例数及び割合を表 2.5.5-10 に、因果関係を否定できない有害事象の発現例数及び割合を表 2.5.5-11 に示す。

全グレード

日本人集団での全グレードの因果関係を問わない有害事象のうち、ラムシルマブ群での発現割合が 20%以上で、かつプラセボ群より 5%以上高かった事象は、好中球数減少

（ラムシルマブ群 74.3%、プラセボ群 64.5%、以下同順）、下痢（64.9%、51.6%）、口内炎（59.5%、43.5%）、鼻出血（50.0%、24.2%）、蛋白尿（48.6%、17.7%）、疲労（45.9%、37.1%）、高血圧（45.9%、14.5%）、白血球数減少（33.8%、27.4%）、末梢性浮腫（29.7%、9.7%）、便秘（28.4%、12.9%）、血小板数減少（27.0%、16.1%）、発熱（27.0%、12.9%）及び手掌・足底発赤知覚不全症候群（24.3%、8.1%）であった。全グレードの因果関係を問わない有害事象のうち、ラムシルマブ群での発現割合が 10%以上で、かつプラセボ群の 2 倍以上であった事象は、鼻出血（50.0%、24.2%）、蛋白尿（48.6%、17.7%）、高血圧（45.9%、14.5%）、末梢性浮腫（29.7%、9.7%）、便秘（28.4%、12.9%）、発熱（27.0%、12.9%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（24.3%、8.1%）、顔面浮腫（18.9%、1.6%）、皮膚色素過剰（17.6%、0%）、鼻咽頭炎（14.9%、4.8%）、頭痛（13.5%、6.5%）、咳嗽（12.2%、3.2%）、背部痛（10.8%、4.8%）、腫瘍疼痛（10.8%、3.2%）及び低アルブミン血症（10.8%、0%）であった。

日本人集団でも、全集団と類似した有害事象（全グレード）が報告された。全集団でラムシルマブ群での発現割合が 10%以上で、かつ、プラセボ群の 2 倍以上であった事象は、日本人集団でも血小板数減少以外同一であった。全集団で特定された有害事象以外に日本人集団では、発熱、便秘、顔面浮腫、皮膚色素過剰、鼻咽頭炎、頭痛、咳嗽、背部痛、腫瘍疼痛及び低アルブミン血症も認められた。これらのほとんどは、グレード 1 又は 2 の事象であった。

<u>グレード 3 以上</u>

日本人集団のグレード 3 以上の因果関係を問わない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（86.5%、77.4%）。因果関係を否定できない有害事象の発現割合についても、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて高かった（85.1%、72.6%）。グレード 3 以上の因果関係を問わない有害事象のうち、いずれかの投与群で発現割合が 10%以上であった事象は、好中球数減少、高血圧及び白血球数減少であった。

表 2.5.5-10 因果関係を問わない有害事象の発現例数及び割合（JVBB 試験：日本人集団）

		Ramucirumab + FOLFIRI (N = 74) n (%)		Placebo + FOLFIRI (N = 62) n (%)	
基本語	**Preferred Term**	**Any Grade**	**≥ Grade 3**	**Any Grade**	**≥ Grade 3**
	Patients with ≥1 TEAE	74 (100.0)	64 (86.5)	62 (100.0)	48 (77.4)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	55 (74.3)	41 (55.4)	40 (64.5)	29 (46.8)
下痢	Diarrhoea	48 (64.9)	5 (6.8)	32 (51.6)	3 (4.8)
悪心	Nausea	45 (60.8)	0	43 (69.4)	3 (4.8)
口内炎	Stomatitis	44 (59.5)	2 (2.7)	27 (43.5)	2 (3.2)
食欲減退	Decreased appetite	43 (58.1)	3 (4.1)	43 (69.4)	2 (3.2)
鼻出血	Epistaxis	37 (50.0)	0	15 (24.2)	0
蛋白尿	Proteinuria	36 (48.6)	6 (8.1)	11 (17.7)	0
脱毛症	Alopecia	35 (47.3)	0	36 (58.1)	0
疲労	Fatigue	34 (45.9)	5 (6.8)	23 (37.1)	2 (3.2)
高血圧	Hypertension	34 (45.9)	13 (17.6)	9 (14.5)	2 (3.2)
白血球数減少	White blood cell count decreased	25 (33.8)	8 (10.8)	17 (27.4)	6 (9.7)
倦怠感	Malaise	23 (31.1)	0	26 (41.9)	1 (1.6)
末梢性浮腫	Oedema peripheral	22 (29.7)	0	6 (9.7)	0
便秘	Constipation	21 (28.4)	1 (1.4)	8 (12.9)	0
血小板数減少	Platelet count decreased	20 (27.0)	3 (4.1)	10 (16.1)	0
発熱	Pyrexia	20 (27.0)	0	8 (12.9)	1 (1.6)
嘔吐	Vomiting	18 (24.3)	0	23 (37.1)	2 (3.2)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	Palmar-plantar-erythrodysaesthesia syndrome	18 (24.3)	0	5 (8.1)	0
顔面浮腫	Face oedema	14 (18.9)	0	1 (1.6)	0
皮膚色素過剰	Skin hyperpigmentation	13 (17.6)	0	0	0
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	11 (14.9)	0	3 (4.8)	0
味覚異常	Dysgeusia	10 (13.5)	0	9 (14.5)	0
体重減少	Weight decreased	10 (13.5)	0	7 (11.3)	0
頭痛	Headache	10 (13.5)	0	4 (6.5)	0
貧血	Anaemia	9 (12.2)	1 (1.4)	8 (12.9)	3 (4.8)
コリン作動性症候群	Cholinergic syndrome	9 (12.2)	0	6 (9.7)	0
咳嗽	Cough	9 (12.2)	0	2 (3.2)	0
ざ瘡様皮膚炎	Dermatitis acneiform	8 (10.8)	0	7 (11.3)	0
末梢性感覚ニューロパチー	Peripheral sensory neuropathy	8 (10.8)	2 (2.7)	4 (6.5)	1 (1.6)
背部痛	Back pain	8 (10.8)	0	3 (4.8)	0
腫瘍疼痛	Tumour pain	8 (10.8)	0	2 (3.2)	0
低アルブミン血症	Hypoalbuminaemia	8 (10.8)	0	0	0
統合語	**Consolidated Term**				
好中球減少症（統合語）	*Neutropenia*	61 (82.4)	44 (59.5)	46 (74.2)	32 (51.6)
疲労（統合語）	*Fatigue*	34 (45.9)	5 (6.8)	23 (37.1)	2 (3.2)
白血球減少症（統合語）	*Leukopenia*	27 (36.5)	8 (10.8)	19 (30.6)	6 (9.7)
血小板減少症（統合語）	*Thrombocytopenia*	21 (28.4)	3 (4.1)	10 (16.1)	0
発疹（統合語）	*Rash*	13 (17.6)	0	10 (16.1)	0
腹痛（統合語）	*Abdominal pain*	11 (14.9)	0	12 (19.4)	0
貧血（統合語）	*Anemia*	10 (13.5)	1 (1.4)	9 (14.5)	4 (6.5)
ニューロパチー（統合語）	*Neuropathy*	9 (12.2)	2 (2.7)	4 (6.5)	1 (1.6)
低アルブミン血症（統合語）	*Hypoalbuminaemia*	8 (10.8)	0	0	0

Abbreviations: FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total population; n = number of patients in category; PT = Preferred Term; TEAE = treatment-emergent adverse event. MedDRA Version 17.0.

注 1：Consolidated Terms are *italicized*.

注 2：ラムシルマブ群での発現割合が 10%以上の事象（MedDRA PT 及び統合語）を示した。

Sources: sjpnteae.r11, sjpnae.r41.

表 2.5.5-11 因果関係を否定できない有害事象の発現例数及び割合（JVBB 試験：日本人集団）

基本語	Preferred Term	Ramucirumab + FOLFIRI (N = 74) n (%)		Placebo + FOLFIRI (N = 62) n (%)	
		Any Grade	≥ Grade 3	Any Grade	≥ Grade 3
	Patients with ≥1 TEAE	73 (98.6)	63 (85.1)	62 (100.0)	45 (72.6)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	55 (74.3)	41 (55.4)	40 (64.5)	29 (46.8)
悪心	Nausea	44 (59.5)	0	39 (62.9)	1 (1.6)
口内炎	Stomatitis	43 (58.1)	2 (2.7)	26 (41.9)	2 (3.2)
下痢	Diarrhoea	42 (56.8)	5 (6.8)	30 (48.4)	2 (3.2)
食欲減退	Decreased appetite	40 (54.1)	2 (2.7)	40 (64.5)	2 (3.2)
鼻出血	Epistaxis	37 (50.0)	0	14 (22.6)	0
脱毛症	Alopecia	35 (47.3)	0	36 (58.1)	0
蛋白尿	Proteinuria	35 (47.3)	6 (8.1)	10 (16.1)	0
高血圧	Hypertension	32 (43.2)	13 (17.6)	8 (12.9)	2 (3.2)
疲労	Fatigue	32 (43.2)	4 (5.4)	21 (33.9)	2 (3.2)
白血球数減少	White blood cell count decreased	25 (33.8)	8 (10.8)	17 (27.4)	6 (9.7)
倦怠感	Malaise	22 (29.7)	0	23 (37.1)	1 (1.6)
血小板数減少	Platelet count decreased	20 (27.0)	3 (4.1)	10 (16.1)	0
末梢性浮腫	Oedema peripheral	19 (25.7)	0	5 (8.1)	0
嘔吐	Vomiting	18 (24.3)	0	20 (32.3)	1 (1.6)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	16 (21.6)	0	5 (8.1)	0
便秘	Constipation	15 (20.3)	1 (1.4)	5 (8.1)	0
顔面浮腫	Face oedema	13 (17.6)	0	1 (1.6)	0
発熱	Pyrexia	12 (16.2)	0	4 (6.5)	1 (1.6)
皮膚色素過剰	Skin hyperpigmentation	12 (16.2)	0	0	0
味覚異常	Dysgeusia	10 (13.5)	0	8 (12.9)	0
体重減少	Weight decreased	10 (13.5)	0	6 (9.7)	0
コリン作動性症候群	Cholinergic syndrome	9 (12.2)	0	5 (8.1)	0
貧血	Anaemia	8 (10.8)	1 (1.4)	8 (12.9)	3 (4.8)
頭痛	Headache	8 (10.8)	0	4 (6.5)	0
低アルブミン血症	Hypoalbuminaemia	8 (10.8)	0	0	0

Abbreviations: FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total population; n = number of patients in category; PT = Preferred Term; TEAE = treatment-emergent adverse event.
注 1：ラムシルマブ群での発現割合が 10%以上の事象（MedDRA PT 及び統合語）を示した。
注 2：治験担当医師により、治験薬（ラムシルマブ／プラセボ又は FOLFIRI 療法のいずれか、もしくは両方）との因果関係を否定できないと判断された事象
MedDRA Version 17.0.
Source: sjpnae.r41.

2.5.5.2.2.4　統合語による評価

全グレード

日本人集団では、全グレードの因果関係を問わない有害事象（統合語）のうち、ラムシルマブ群での発現割合が 20%以上で、かつプラセボ群より 5%以上高かった事象は、好中球減少症（ラムシルマブ群 82.4%、プラセボ群 74.2%、以下同順）、疲労（45.9%、37.1%）、白血球減少症（36.5%、30.6%）及び血小板減少症（28.4%、16.1%）であった。好中球減少症、疲労及び血小板減少症は全集団と同一であったが、この他に日本人集団では、白血球減少症が報告された（表 2.5.5-10）。また、ラムシルマブ群での発現割合

が 10%以上で、かつプラセボ群の 2 倍以上であった因果関係を問わない有害事象（統合語）は、低アルブミン血症（10.8%、0%）であった。

グレード 3 以上

グレード 3 以上の因果関係を問わない有害事象（統合語）のうち、いずれかの投与群で発現割合が 10%以上であった事象は、好中球減少症（59.5%、51.6%）及び白血球減少症（10.8%、9.7%）であった。

2.5.5.2.2.5　特記すべき有害事象

第 2.5.5.2.1.5 項に示したとおり、5-FU やイリノテカンの毒性による影響も考慮したうえで、好中球減少症、疲労、血小板減少症及び手掌・足底発赤知覚不全症候群を FOLFIRI 療法併用下でのラムシルマブの特記すべき有害事象とした。本項では、これらの 4 事象に関して、日本人集団での成績を詳述した。

好中球減少症

日本人集団では、両投与群とも最も発現割合の高かった事象は、好中球減少症（統合語）であった。好中球減少症（統合語、全グレード及びグレード 3 以上）は、ラムシルマブ群での発現割合がプラセボ群より高かった（表 2.5.5-10）。しかし、好中球減少症（統合語）の発現割合はラムシルマブ群で高かったものの、発熱性好中球減少症の発現割合は両投与群で同様に低かった（ラムシルマブ群 2.7%、プラセボ群 3.2%、以下同順）。好中球減少症（統合語）の発現割合及び重症度に、白人とアジア人の間で違いがみられた（第 2.5.5.2.1.9 項）ように、好中球減少症（統合語）の発現割合は、日本人集団で全集団に比べて高かった（表 2.5.5-4 及び表 2.5.5-10）。好中球減少症（統合語）により、いずれかの治験薬を中止した被験者の割合は両投与群で高く、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて高かった（32.4%、21.0%）。好中球減少症（統合語）によるいずれかの治験薬の中止は、いずれも FOLFIRI 療法（1 剤以上）の中止であり、ラムシルマブ又はプラセボを中止した被験者はいなかった。好中球減少症（統合語）によりラムシルマブ又はプラセボを投与変更した被験者は、ラムシルマブ群で 38 例（51.4%）、プラセボ群で 20 例（32.3%）に認められた。好中球減少症（統合語）のため FOLFIRI 療法（1 剤以上）を投与変更した被験者は、ラムシルマブ群で 57 例（77.0%）、プラセボ群で 41 例（66.1%）に認められた。日本人集団で G-CSF/GM-CSF の使用割合は両投与群で同様に低かった［6 例（8.1%）、6 例（9.7%）］。一方、全集団で G-CSF/GM-CSF の使用割合は高かった［108 例（20.4%）、83 例（15.7%）］。

疲労、血小板減少症及び手掌・足底発赤知覚不全症候群

日本人集団でも、疲労（統合語、全グレード）、血小板減少症（統合語、全グレード）及び手掌・足底発赤知覚不全症候群（全グレード）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（表 2.5.5-10）が、これらの多くはグレード 1 又は 2 の事象であった。疲労（統合語）及び血小板減少症（統合語）により、いずれかの治験薬を中

止した被験者の割合は、両投与群とも低かった。いずれも FOLFIRI 療法（1 剤以上）の中止であり、疲労（統合語）、血小板減少症（統合語）によるラムシルマブ又はプラセボの中止は認められなかった。日本人集団では、手掌・足底発赤知覚不全症候群によりいずれかの治験薬を中止した被験者はいなかった。

2.5.5.2.2.6　死亡

日本人集団でデータ・カットオフ日の時点までに死亡した被験者のうち、有害事象（治験薬最終投与後 30 日より後に発現した事象を含む）により死亡した被験者は 3 例であった（ラムシルマブ群 2 例、プラセボ群 1 例）。全集団と同様、日本人集団での死亡理由の多くは原疾患の増悪であった（表 2.5.5-12）。

表 2.5.5-12 死亡の要約（JVBB 試験：日本人集団）

	Ramucirumab + FOLFIRI N = 74 n (%)	**Placebo + FOLFIRI N = 62 n (%)**
全死亡例（治験薬初回投与以降、データ・カットオフ日まで）	46 (62.2)	39 (62.9)
Disease Progression	44 (59.5)	38 (61.3)
Adverse Event[a]	2 (2.7)	1 (1.6)
死亡例（治験薬初回投与以降、治験薬最終投与後 30 日まで）	1 (1.4)	1 (1.6)
Disease Progression	0	0
Adverse Event	1 (1.4)	1 (1.6)

Abbreviations: AE = adverse event; CRF = case report form; FOLFIRI = folinic acid, 5-fluorouracil; and irinotecan; N = total population; n = number of patients in category.
a Derived from the death CRF page and hence includes both treatment-emergent and non-treatment-emergent adverse events. Non-treatment-emergent adverse events are those occurring more than 30 days after the last dose of study drug.
Source: sjpnds.r11.

死亡（グレード 5）に至った有害事象

日本人集団での死亡（グレード 5）に至った有害事象は、ラムシルマブ群で 2 例（敗血症性ショック及び間質性肺疾患各 1 例）、プラセボ群で 1 例（自殺企図）に認められた。日本人集団でも、全集団と同様、死亡（グレード 5）に至った有害事象の発現割合は、両投与群ともに低かった。敗血症性ショック及び間質性肺疾患は、ラムシルマブ及び FOLFIRI 療法（1 剤以上）との因果関係が否定されなかった。自殺企図は、いずれの治験薬（プラセボ及び FOLFIRI 療法）とも因果関係は判断できないと報告された。

2.5.5.2.2.7　重篤な有害事象

日本人集団での因果関係を問わない重篤な有害事象の発現割合（全グレード：ラムシルマブ群 31.1%、プラセボ群 22.6%、以下同順、グレード 3 以上： 27.0%、17.7%）及び因果関係を否定できない重篤な有害事象（全グレード：20.3%、16.1%、グレード 3 以上： 18.9%、11.3%）は、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて高かった。しかし、全集団と同様、いずれの事象も、発現割合は両投与群とも低く、日本人集団のラムシルマブ

群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、ネフローゼ症候群（3 例、0 例）のみであった。

2.5.5.2.2.8　重要な有害事象

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象

日本人集団では、全集団と同様に、ラムシルマブ又はプラセボの中止に至った有害事象の発現割合は、両投与群ともに低かった（ラムシルマブ群 5.4%、プラセボ群 1.6%、以下同順、表 2.5.5-7 及び表 2.5.5-13）。FOLFIRI 療法（1 剤以上）の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く（48.6%、25.8%、表 2.5.5-7 及び表 2.5.5-13）、発現割合が最も高かった事象は好中球減少症（統合語）（32.4%、21.0%）であった。FOLFIRI 療法（1 剤以上）の中止に至った有害事象（ラムシルマブ群で 2%以上）は、好中球減少症（統合語）、口内炎、血小板減少症（統合語）及び下痢であった。ラムシルマブ又はプラセボの中止に至った有害事象は蛋白尿のみであった（5.4%、1.6%）。

投与変更（投与延期、減量又は休薬）に至った有害事象

日本人集団では、全集団と同様に、いずれかの治験薬の投与変更（投与延期、減量又は休薬）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わずかに高かった（87.8%、82.3%）。両投与群とも、治験薬の投与変更の主な理由は有害事象であり、投与変更の中では投与延期が多かった。5-FU 又はイリノテカンとラムシルマブの投与延期の割合は同様であった。減量及び休薬した被験者の割合は、5-FU 又はイリノテカンでは高かったが、ラムシルマブでは低かった。

ラムシルマブ又はプラセボの投与変更に至った有害事象（ラムシルマブ群で 5%以上）は、好中球減少症（統合語）（51.4%、32.3%）、疲労（統合語）（10.8%、4.8%）、血小板減少症（統合語）（6.8%、1.6%）、高血圧（6.8%、1.6%）及び蛋白尿（6.8%、1.6%）であった。FOLFIRI 療法（1 剤以上）の投与変更に至った有害事象（ラムシルマブ群で 5%以上）は、好中球減少症（統合語）（77.0%、66.1%）、口内炎（9.5%、3.2%）、疲労（統合語）（8.1%、4.8%）、血小板減少症（統合語）（8.1%、1.6%）、下痢（6.8%、11.3%）及び倦怠感（5.4%、3.2%）であった。

表 2.5.5-13 いずれかの治験薬の投与中止（試験中止時を除く）に至った有害事象の発現例数及び割合（JVBB 試験：日本人集団）

		Ramucirumab + FOLFIRI N = 74 n (%)	Placebo + FOLFIRI N = 62 n (%)
Patients with any TEAE leading to discontinuation of:			
Any study drug		38 (51.4)	17 (27.4)
Ramucirumab/placebo		4 (5.4)	1 (1.6)
FOLFIRI		36 (48.6)	16 (25.8)
TEAEs leading to any study drug discontinuation			
好中球減少症（統合語）	*Neutropenia*	24 (32.4)	13 (21.0)
口内炎	Stomatitis	3 (4.1)	0
蛋白尿	Proteinuria	4 (5.4)	1 (1.6)
血小板減少症（統合語）	*Thrombocytopenia*	2 (2.7)	0
下痢	Diarrhoea	2 (2.7)	0
疲労（統合語）	*Fatigue*	1 (1.4)	0
腸閉塞（統合語）	*Intestinal obstruction*	1 (1.4)	0
ニューロパチー（統合語）	*Neuropathy*	1 (1.4)	0
肺炎	Pneumonia	1 (1.4)	0
皮膚潰瘍	Skin ulcer	1 (1.4)	0
TEAEs leading to ramucirumab/placebo discontinuation			
蛋白尿	Proteinuria	4 (5.4)	1 (1.6)
TEAEs leading to FOLFIRI discontinuation			
好中球減少症（統合語）	*Neutropenia*	24 (32.4)	13 (21.0)
口内炎	Stomatitis	3 (4.1)	0
血小板減少症（統合語）	*Thrombocytopenia*	2 (2.7)	0
下痢	Diarrhoea	2 (2.7)	0
疲労（統合語）	*Fatigue*	1 (1.4)	0
腸閉塞（統合語）	*Intestinal obstruction*	1 (1.4)	0
ニューロパチー（統合語）	*Neuropathy*	1 (1.4)	0
肺炎	Pneumonia	1 (1.4)	0
皮膚潰瘍	Skin ulcer	1 (1.4)	0

Abbreviations: FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total population; n = number of patients in category; PT = Preferred Term; TEAE = treatment-emergent adverse event.
MedDRA Version 17.0.
Sources: sjpnae.r21, sjpnae2.r11, sjpnae2.r21.
注 1：Consolidated Terms are *italicized*.
注 2：各統合語に含まれるラムシルマブ群での発現割合が 1%以上の PT は示さなかった。
注 3：ラムシルマブ群での発現割合が 1%以上の事象（MedDRA PT 及び統合語）を示した。

2.5.5.2.3　特に注目すべき有害事象（JVBB 試験）

VEGF 又は VEGFR-2 を介する血管新生を阻害する他の薬剤に関連する事象、もしくはラムシルマブの非臨床評価又は先行する臨床試験で認められた事象をラムシルマブで注目すべき有害事象とした。ラムシルマブで注目すべき有害事象のうち、IRR 関連事象、高血圧関連事象、蛋白尿関連事象、動脈血栓塞栓関連事象、静脈血栓塞栓関連事象、出血関連事象、消化管穿孔関連事象、うっ血性心不全関連事象、創傷治癒障害、瘻孔及び可逆性後白質脳症症候群は、ラムシルマブの重要な特定されたリスク、肝不全／肝損傷は、ラムシルマブの重要な潜在的リスクと位置づけている。ラムシルマブで注目すべき有害事象ではないが、その他に注目すべき有害事象として、間質性肺疾患も評価した。

<u>高血圧関連事象</u>

高血圧関連事象（全グレード及びグレード 3）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（全グレード：ラムシルマブ群 26.1%、プラセボ群 8.5%、以下

同順、グレード 3： 11.0%、2.8%）。ラムシルマブ群では、1 例にグレード 4 の事象（高血圧クリーゼ、重篤な有害事象）が発現した。グレード 5 の事象は、両投与群で認められなかった。日本人集団の高血圧関連事象（全グレード及びグレード 3）の発現割合も、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて高かった（全グレード：45.9%、14.5%、グレード 3： 17.6%、3.2%）。また、アジア人と白人の部分集団間で高血圧の発現割合に差が認められた（第 2.5.5.2.1.9 項）ように、ラムシルマブ群の高血圧関連事象（全グレード）の発現割合は、全集団に比べて日本人集団で高かった。しかし、日本人集団及び全集団とも、ラムシルマブ群で認められた高血圧の多くはグレード 1 又は 2 であり、グレード 3 の高血圧の発現割合は、日本人集団、全集団とも低かった。日本人集団ではグレード 4 以上の事象は、両投与群ともに認められなかった。

全集団で高血圧関連事象によりいずれかの治験薬の中止又は投与変更に至った被験者は、ラムシルマブ群の 22 例（4.2%）、プラセボ群の 1 例（0.2%）であった。高血圧関連事象によりラムシルマブを中止した被験者は 1 例（0.2%）（日本人集団以外の被験者）のみであり、プラセボ群では高血圧関連事象によりいずれかの治験薬を中止した被験者はいなかった。全集団では、高血圧関連事象を発現した被験者のうち、降圧薬を 1 回以上使用した被験者の割合は、ラムシルマブ群で 89.9%、プラセボ群で 80.0%であった。降圧薬を使用した被験者の割合は、両投与群ともに高かったが、上述のように、高血圧関連事象によりラムシルマブを中止した被験者は 1 例のみであった。高血圧関連事象の発現割合は日本人集団で全集団に比べて高かったものの、高血圧関連事象は標準的な降圧薬で治療することにより管理可能であり、臨床上問題となる可能性は小さいと考えられた。

蛋白尿関連事象

蛋白尿関連事象（全グレード及びグレード 3）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（全グレード：ラムシルマブ群 17.0%、プラセボ群 4.5%、以下同順、グレード 3： 2.8%、0.2%）。日本人集団でも蛋白尿関連事象（全グレード及びグレード 3）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（全グレード：50.0%、17.7%、グレード 3： 8.1%、0%）。また、アジア人と白人の部分集団間で差が認められた（第 2.5.5.2.1.9 項）ように、両投与群ともに蛋白尿関連事象（全グレード）の発現割合は、全集団に比べて日本人集団で高かった。全集団に比べて日本人集団で蛋白尿関連事象の発現割合が高かった現象は、主にグレード 1 又は 2 の事象の発現割合が高かったことに起因していた。グレード 3 の蛋白尿の発現割合については、プラセボ群では日本人集団及び全集団のいずれでも低かったが、ラムシルマブ群では日本人集団でグレード 3 の蛋白尿関連事象の発現がわずかに多かった。また、日本人では、ネフローゼ症候群がラムシルマブ群の 3 例に認められ、このうち 1 例はラムシルマブ群で発現したグレード 4（CTCAE Version 4.0 では、ネフローゼ症候群のグレードは定義されていない）の事象であった。

全集団で、蛋白尿関連事象によりいずれかの治験薬の中止又は投与変更に至った被験者は、ラムシルマブ群の 19 例（3.6%）、プラセボ群の 6 例（1.1%）であった。ラムシ

ルマブを中止したが、FOLFIRI 療法の投与を継続した被験者は 8 例（このうち日本人は 4 例）と少なかった。上述のような、重症度が高い事象については、ラムシルマブを中止することで蛋白尿関連事象の回復又は軽快が確認された。

以上のように、稀に認められる重症度が高い蛋白尿関連事象については、ラムシルマブを中止することとし、その他の事象は、適切にラムシルマブを延期・減量・休薬することで管理可能と考えられた。

出血関連事象

出血関連事象（全グレード）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（ラムシルマブ群 43.9%、プラセボ群 22.7%、以下同順）。これらの多くはグレード 1 又は 2 の鼻出血（33.5%、15.0%）であり、グレード 3 以上の鼻出血は、両投与群ともになかった。グレード 3 以上の出血関連事象の発現割合は、両投与群とも低く（2.5%、1.7%）、その中でもほとんどが胃腸出血関連事象であった（1.9%、1.1%）。グレード 5 の胃腸出血関連事象はラムシルマブ群で 3 例、プラセボ群で 1 例に認められた。日本人集団でも、出血関連事象（全グレード）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（58.1%、30.6%）。これらの多くはグレード 1 又は 2 の鼻出血（50.0%、24.2%）であった。グレード 3 以上の出血関連事象は両投与群とも 1 例（そのうち、胃腸出血関連事象はラムシルマブ群の 1 例）に認められた。グレード 4 又は 5 の胃腸出血関連事象は、日本人集団では両投与群ともに認められなかった。

ラムシルマブ群では、グレード 3 の出血関連事象により、ラムシルマブを中止した被験者は 2 例（0.4%）であった。プラセボ群では、出血関連事象により、いずれかの治験薬を中止した被験者はいなかった。出血関連事象により試験中止に至った被験者は少なかった。

消化管穿孔関連事象

消化管穿孔関連事象の発現割合は、両投与群で低かった（1.7%、0.6%）ものの、ラムシルマブ群ではグレード 5 の事象が 4 例（0.8%）に発現した。プラセボ群では、グレード 5 の事象は認められなかった。日本人集団での消化管穿孔関連事象は、ラムシルマブ群の 1 例のみに認められ、グレード 4（重篤）と判断された。

消化管穿孔関連事象により、試験中止に至った被験者は、ラムシルマブ群では 5 例、プラセボ群では 1 例であった。

その他のラムシルマブで注目すべき有害事象

IRR 関連事象、動脈血栓塞栓関連事象、静脈血栓塞栓関連事象、うっ血性心不全関連事象、創傷治癒障害、瘻孔及び肝不全／肝損傷の発現割合は、両投与群で同様に低かった。可逆性後白質脳症症候群（グレード 2）が、各投与群でそれぞれ 1 例に発現した。全集団と同様、日本人集団でも、これらの事象の発現割合は、両投与群ともに低かった。

間質性肺疾患

間質性肺疾患は、生命を脅かす可能性を有する合併症状であり、日本では諸外国に比べて薬剤性の肺障害が多いとされている（Cohen et al. 2003）。JVBB 試験では確定診断のため、間質性肺疾患の国内症例を、間質性肺疾患評価委員会の外部[redacted]専門医が別途、評価した。間質性肺疾患の発現割合は、全集団及び日本人集団のいずれでも、両投与群で同様に低かった（全集団：ラムシルマブ群 0.8%、プラセボ群 0.8%、以下同順、日本人集団：1.4%、4.8%）。ラムシルマブ群ではグレード 5 の間質性肺疾患が計 2 例（このうち 1 例は日本人）に発現し、2 例ともラムシルマブとの因果関係は否定されなかった。1 例（日本人）では、本治験中止後、加療により間質性肺疾患は軽快傾向を示したが、パニツムマブによる三次治療開始後に状態が急速に悪化した。間質性肺疾患評価委員会の外部専門医は、同被験者の経過が肺癌のものと類似していたことから、肺左下葉の原発腫瘍が重複癌であった可能性及び癌性リンパ管症を指摘した（なお、パニツムマブの添付文書には間質性肺疾患が死亡に至る重大なリスク因子として警告欄に記載されている）。もう 1 例（日本人以外の被験者）は、喫煙歴及び肺転移を有する被験者であった。死亡後の剖検報告で、原発性大腸癌の特徴と一致した粟粒型の転移性腺癌が、肺両葉で認められた。治験担当医師は、剖検報告で死因が間質性肺炎とされているものの、間質性浸潤により免疫不全の被験者が肺炎を発現しやすい状況となったために、肺炎が発現したと判断した。以上のように、ラムシルマブ群 2 例で認められたグレード 5 の間質性肺疾患については、ラムシルマブとの因果関係は否定されなかったものの、各被験者の原疾患や全身状態に起因した可能性が大きいと考えられた。

2.5.5.2.4　安全性成績のまとめ（JVBB 試験）

治験薬の投与期間（投与回数）中央値は、両投与群で同様であった。5-FU 及びイリノテカンの relative dose intensity 中央値は、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて低かった。この結果は、ラムシルマブ／プラセボ又は FOLFIRI 療法を投与変更（投与延期、減量又は休薬）した被験者の割合が、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて高かったことを反映していた。なお、主な投与変更は、投与延期であった。

全グレードの因果関係を問わない有害事象の発現割合は、両投与群で同様であった。グレード 3 以上の因果関係を問わない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、全グレードの因果関係を問わない有害事象、因果関係を問わない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、両投与群で同様であった。日本人集団では、グレード 3 以上の因果関係を問わない有害事象及び重篤な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、全グレードの因果関係を問わない有害事象及び死亡に至った有害事象の発現割合は、両投与群で同様であった。日本人集団のグレード 3 以上の因果関係を問わない有害事象、全グレードの投与中止に至った有害事象及び全グレードの投与変更に至った有害事象の発現割合は、両投与群とも全集団に比べて高かったが、好中球減少症を除き、日本人集団ではプラセボ群での発現割合も高かったため、発現割合の投与群間差は、日本人集団人と全集団で同程度と考

えられた。また、グレード 4 又は 5 の有害事象の発現割合は、全集団と日本人集団で同様であった。

全集団で認められた全グレードの因果関係を問わない有害事象のうち、ラムシルマブ群での発現割合が 20%以上で、かつプラセボ群より 5%以上高かった事象は、下痢、好中球減少症（統合語）、疲労（統合語）、食欲減退、鼻出血、口内炎、便秘、血小板減少症（統合語）、高血圧及び末梢性浮腫であった。また、ラムシルマブ群での発現割合が 10%以上で、かつプラセボ群の 2 倍以上であった有害事象は、鼻出血、血小板減少症（統合語）、高血圧、末梢性浮腫、蛋白尿及び手掌・足底発赤知覚不全症候群であった。

日本人集団で認められた全グレードの因果関係を問わない有害事象のうち、ラムシルマブ群での発現割合が 20%以上で、かつプラセボ群より 5%以上高かった事象は、好中球減少症（統合語）、下痢、口内炎、鼻出血、蛋白尿、疲労（統合語）、高血圧、白血球減少症（統合語）、末梢性浮腫、血小板減少症（統合語）、便秘、発熱及び手掌・足底発赤知覚不全症候群であった。また、ラムシルマブ群での発現割合が 10%以上で、かつプラセボ群の 2 倍以上であった有害事象は、鼻出血、蛋白尿、高血圧、発熱、末梢性浮腫、手掌・足底発赤知覚不全症候群、便秘、顔面浮腫、皮膚色素過剰、鼻咽頭炎、頭痛、咳嗽、背部痛、腫瘍疼痛及び低アルブミン血症（統合語）であった。比較的よくみられる有害事象は、全集団と日本人集団でおおむね同一であった。

好中球減少症（統合語、全グレード及びグレード 3 以上）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、発熱性好中球減少症の発現割合は、両投与群ともに低かった。

疲労（統合語、全グレード）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。これらの多くはグレード 1 又は 2 の事象であった。疲労（統合語）によりいずれかの治験薬を中止した被験者の割合は、両投与群ともに低かった。

血小板減少症（統合語、全グレード）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。グレード 3 以上の事象の発現割合は、両投与群ともに低かった。血小板減少症（統合語）を発現した被験者では、発現しなかった被験者に比べて、両投与群とも出血関連事象の発現割合が高かったため、血小板減少症（統合語）と出血関連事象発現リスクとの間に関連性が示唆された。

手掌・足底発赤知覚不全症候群（全グレード）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。これらの多くはグレード 1 又は 2 の事象であった。

このように、全集団及び日本人集団で認められた好中球減少症（統合語）、疲労（統合語）、血小板減少症（統合語）及び手掌・足底発赤知覚不全症候群の多くは、グレード 1 又は 2 の事象であった。

全集団及び日本人集団のいずれも、好中球減少症（統合語）により、いずれかの治験薬の中止に至った被験者は両投与群ともに多かったが、好中球減少症（統合語）による治験薬の中止は、いずれも FOLFIRI 療法（1 剤以上）の中止であり、好中球減少症（統合語）によりラムシルマブ又はプラセボを中止した被験者はいなかった。その他の特記すべき有害事象では、いずれかの治験薬を中止した被験者の割合は低かった。

好中球減少症、疲労、血小板減少症及び手掌・足底発赤知覚不全症候群は、適切にモニタリングを行うことで、管理可能であると考えられた。

全集団及び日本人集団とも、重篤な有害事象に、これまでに得られた安全性プロファイルと異なるような重要な情報は得られなかった。いずれかの治験薬の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が、治験薬中止の多くが FOLFIRI 療法（1 剤以上）の中止であった。

特に注目すべき有害事象である高血圧関連事象及び蛋白尿関連事象の発現割合は、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて高かった。また、高血圧関連事象及び蛋白尿関連事象の発現割合は、日本人集団で全集団に比べて高かったが、多くはグレード 1 又は 2 の事象であった。したがって、高血圧関連事象は標準的な降圧薬による治療、蛋白尿関連事象はラムシルマブを投与延期・減量・休薬することで管理可能と考えられた。ラムシルマブ群の 3 例（すべて日本人集団）に、ネフローゼ症候群が発現した。プラセボ群では、ネフローゼ症候群は認められなかった。

全集団及び日本人集団ともに出血関連事象の発現割合は、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて高かった。その現象は、主にグレード 1 又は 2 の鼻出血の発現割合が高かったことに起因しており、グレード 3 以上の出血関連事象の発現割合は、両投与群ともに低かった。全集団で消化管穿孔関連事象の発現割合は、両投与群ともに低かった。日本人集団でも同様に低く、ラムシルマブ群の 1 例のみに消化管穿孔関連事象が認められた。

全集団及び日本人集団ともに IRR 関連事象、動脈血栓塞栓関連事象、静脈血栓塞栓関連事象、うっ血性心不全関連事象、創傷治癒障害、瘻孔及び肝不全／肝損傷の発現割合は、両投与群ともに低かった。JVBB 試験では、可逆性後白質脳症症候群（グレード 2）が各投与群でそれぞれ 1 例に発現した。間質性肺疾患の発現割合も、両投与群とも低かった。

このように JVBB 試験で認められた特に注目すべき有害事象のプロファイルは、全集団と日本人集団で同様であり、これまでにラムシルマブで報告されている既知の安全性プロファイルと同様であった。

以上の第 III 相 JVBB 試験の結果から、転移性結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFIRI 療法併用下のラムシルマブの忍容性は良好であると考えられた。個々の薬剤であるラムシルマブ（単独投与時及びパクリタキセルとの併用投与時）、5-FU 及びイリノテカンの毒性プロファイルとおおむね同様であった。有害事象が認められた場合には、FOLFIRI 療法又はラムシルマブを延期・減量・休薬し、必要に応じて支持療法を投与することで適切に管理可能と考えられた。

2.5.5.3　ラムシルマブを化学療法と併用投与したその他の試験（JVCB、JVBY、JVBH 及び JCDB 試験）での安全性成績

2.5.5.3.1　FOLFIRI 療法併用下でのラムシルマブのその他試験の安全性成績（JVCB 及び JVBY 試験）

第 II 相 JVCB 試験及び第 Ib 相 JVBY 試験では、FOLFIRI 療法併用下でのラムシルマブの安全性成績を評価した。これら 2 試験からは、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なかった。

DLT を評価した国内第 Ib 相臨床試験：JVBY 試験

6 例が組み入れられ、全例に治験薬との因果関係を問わない有害事象及び治験薬との因果関係を否定できない有害事象が発現した。試験期間中に 1 例で DLT が認められた。当該被験者は、グレード 4 の好中球減少症及びグレード 2 の蛋白尿が発現したことにより、DLT 評価期間中に治験薬の投与が 2 週間を超えて延期されたため、DLT と判断された。試験期間中に死亡例はなく、その他の重篤な有害事象も認められなかった。発現割合が高かった（50%以上）有害事象は、好中球減少症、下痢及び口内炎（各 5/6 例）、血小板減少症、食欲減退及び嘔吐（各 4/6 例）、悪心、疲労及び鼻出血（各 3/6 例）。全体として、本試験で認められた有害事象の多くは、進行／転移性結腸・直腸癌患者にそれぞれの薬剤を投与した場合に予想されるものであり、既知の安全性プロファイルと同様であった。

2.5.5.3.2　mFOLFOX-6 療法併用下でのラムシルマブのその他試験の安全性成績（JVBH 及び JCDB 試験）

第 II 相 JVBH 及び JCDB 試験では、mFOLFOX-6 療法併用下でのラムシルマブ投与時の安全性成績を評価した。これら 2 試験からは、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なかった。

2.5.5.4　肝臓癌患者を対象とした第 III 相臨床試験（JVBF 試験）での肝不全／肝損傷に関する安全性成績

JVBF 試験の Child-Pugh A に該当する安全性解析対象集団（ラムシルマブ群 277 例、プラセボ群 276 例）を対象とした肝不全／肝損傷に関する安全性成績を以下に要約する。

肝不全／肝損傷（臨床症状関連及び臨床検査値関連の事象、全グレード）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 50.5%、プラセボ群 37.3%、以下同順）、曝露期間で調整した肝不全／肝損傷の 100 人年あたりの発現率は、両投与群で同様であった（131.9、129.3）。グレード 3 又は 4 の事象の発現割合は、両投与群で同様であった（19.1%、22.5%）。グレード 5 の事象は、ラムシルマブ群で 5 例（1.8%）、プラセボ群で 3 例（1.1%）に発現した。

臨床症状関連（臨床検査値関連以外）の肝不全／肝損傷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（36.8%、24.3%）。グレード 3 又は 4 の事象の発現割合は、両投与群で同様であった（10.8%、11.2%）。グレード 5 の事象は、ラムシルマブ群

で 5 例（1.8%）、プラセボ群で 3 例（1.1%）に発現した。ラムシルマブ群での発現割合がプラセボ群より 5%以上高かった臨床症状関連の事象（全グレード）は、肝性脳症及び腹水であった。グレード 5 の肝性脳症又は腹水は認められなかった。

臨床検査値関連（臨床症状を伴わない）の肝不全／肝損傷（全グレード）の発現割合は、両投与群で同様であった（13.7%、13.0%）。低グレード（グレード 1 又は 2）の低アルブミン血症の発現割合は、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて高かった（11.9%、4.7%）。グレード 3 又は 4 の事象の発現割合は、両投与群で同様であった（4.7%、6.9%）。グレード 5 の事象は、両投与群ともに認められなかった。

2.5.5.5　副作用（企業判断に基づく）

JVBB 試験のラムシルマブ群での発現割合が 5%以上の副作用（企業判断に基づく）を表 2.5.5-14 に示す。

また、JVBB 試験で特定した副作用（企業判断に基づく）のほかに、FOLFIRI 療法併用下での第 Ib 相臨床試験（JVBY 試験）及び第 II 相臨床試験（JVCB 試験）、並びに mFOLFOX-6 療法併用下での第 II 相臨床試験（JVBH 及び JCDB 試験）を評価し、副作用（企業判断に基づく）項目追加の要否を検討した。その結果、これら 4 試験からは、JVBB 試験で特定した副作用（企業判断に基づく）への追加項目はなかった。

その他、本申請で提示した試験で認められたラムシルマブの安全性プロファイルは、初回申請時での切除不能な進行・再発の胃癌患者で認められた安全性プロファイルとおおむね同様であった。

表 2.5.5-14 ラムシルマブ群での発現割合が 5%以上の副作用（企業判断に基づく）（JVBB 試験）

器官別大分類	System Organ Class	Frequency[a]	基本語	Event[b]	Ramucirumab plus FOLFIRI (N=529)		Placebo plus FOLFIRI (N=528)	
					All Grades Toxicity (%)	Grade ≥3 Toxicity (%)	All Grades Toxicity (%)	Grade ≥3 Toxicity (%)
血液およびリンパ系障害	Blood and Lymphatic System Disorders	Very Common	好中球減少症（統合語）	Neutropenia[c]	58.8	38.4	45.6	23.3
		Very Common	血小板減少症（統合語）	Thrombocytopenia[d]	28.4	3.0	13.6	0.8
胃腸障害	Gastrointestinal Disorders	Very Common	胃腸出血関連事象	Gastrointestinal Haemorrhage Events[e]	12.3	1.9	6.8	1.1
		Very Common	口内炎	Stomatitis	30.8	3.8	20.8	2.3
一般・全身障害および投与部位の状態	General Disorders and Administration Site Disorders	Very Common	末梢性浮腫	Peripheral Edema	20.4	0.2	9.1	0
代謝および栄養障害	Metabolism and Nutrition Disorders	Common	低アルブミン血症（統合語）	Hypoalbuminemia[f]	5.9	1.1	1.9	0
		Very Common	蛋白尿関連事象	Proteinuria[g, h]	17.0	3.0	4.5	0.2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders	Very Common	鼻出血	Epistaxis	33.5	0	15.0	0
皮膚および皮下組織障害	Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	Very Common	手掌・足底発赤知覚不全症候群	Palmar-plantar Erythrodysaesthesia Syndrome	12.9	1.1	5.5	0.4
血管障害	Vascular Disorders	Very Common	高血圧関連事象	Hypertension[i]	26.1	11.2	8.5	2.8

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients.

a Very common ≥10%. Refer to National Cancer Institute CTCAE (Version 4.0) for each grade of toxicity.

b MedDRA preferred term (Version 17.0).

c MedDRA preferred terms included neutropenia and neutrophil count decreased.

d MedDRA preferred terms included platelet count decreased and thrombocytopenia.

e MedDRA preferred terms included anal hemorrhage, anal ulcer hemorrhage, diarrhea hemorrhage, gastric hemorrhage, gastrointestinal hemorrhage, hematemesis, hematochezia, hemorrhoidal hemorrhage, esophageal varices hemorrhage, large intestinal hemorrhage, lower gastrointestinal hemorrhage, rectal hemorrhage, small intestinal hemorrhage, and ulcer hemorrhage.

f MedDRA preferred terms included blood albumin decreased and hypoalbuminemia.

g MedDRA preferred terms included proteinuria and protein urine.

h Includes 3 cases of nephrotic syndrome (ramucirumab plus FOLFIRI arm).

i MedDRA preferred terms included blood pressure increased, hypertension, hypertensive crisis, and prehypertension.

Source: tae_csi.rtf.

2.5.5.6　市販後データ

ラムシルマブは、進行又は転移性胃癌に対する単独投与時の治療薬として、2014 年 4 月 21 日（国際誕生日）に米国で初めて承認を取得した。続いて、進行又は転移性胃癌に対するパクリタキセルとの併用投与、進行又は転移性非小細胞肺癌に対するドセタキセルとの併用投与の適応で、承認を取得している。日本でも、2015 年 3 月 26 日に「切除不能な進行・再発の胃癌」の適応で承認を取得した。転移性結腸・直腸癌の適応について、米国、EU をはじめとする 5 つの国又は地域で承認を取得している（第 1.6.1 項参照）。なお、2016 年 1 月 31 日現在、すべての適応を合わせて、日本を含む 12 の国又は地域で承認を取得している。

2.5.5.6.1　定期的安全性最新報告（Periodic Safety Update Report：PSUR）／定期的ベネフィット・リスク評価報告（Periodic Benefit-Risk Evaluation Report：PBRER）

イーライリリー・アンド・カンパニーは、ICH E2C 様式に則り、定期的安全性最新報告（Periodic Safety Update Report：PSUR）／定期的ベネフィット・リスク評価報告（Periodic Benefit-Risk Evaluation Report：PBRER）として集積した安全性及びその他関連データを要約している。

ラムシルマブの第一回の PSUR/PBRER は、国際誕生日である 2014 年 4 月 21 日から 2014 年 10 月 21 日の調査期間に得られた、米国での初回承認時の適応である、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原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を対象に、単剤で治療した際の臨床情報を要約した。2014 年 10 月 31 日までに米国でラムシルマブは 5,724 g 販売されたが、市販後の期間が間もなく、販売量が少ないことから患者数を推定することはできなかった。これら対象患者への適正使用時には、良好なベネフィット・リスクプロファイルが得られ、リスク最小化策の追加勧告は受けていなかった。なお、第一回の PSUR/PBRER の調査対象期間中に、安全性の理由から設定した措置はなかった。

ラムシルマブの第二回の PSUR/PBRER（第 5.3.6.2 項）では、国際誕生日である 2014 年 4 月 21 日から 2015 年 4 月 21 日の間及び 2014 年 10 月 22 日から 2015 年 4 月 21 日までの調査期間に得られた臨床情報を要約している。ラムシルマブの販売量は月ごとに集計しているため、本調査では 2014 年 11 月 1 日から 2015 年 4 月 30 日を集計対象期間とした。2015 年 4 月 30 日時点で、ラムシルマブは累計 18,958 g（米国 16,849 g、欧州 2,109 g）が販売された。2014 年 11 月 1 日から 2015 年 4 月 30 日の間では、ラムシルマブは 13,234 g（米国 11,125 g、欧州 2,109 g）が販売された。なお、市販後の期間が間もなく、販売量が少ないことから、患者数を推定することはできなかった。

第二回 PSUR/PBRER の調査対象期間中に安全性の理由から設定した措置はなかった。

以上より、進行又は転移性胃癌に対する単独投与時又はパクリタキセルとの併用投与時、及び進行又は転移性非小細胞肺癌に対するドセタキセルとの併用投与時におけるラムシルマブに対して、良好なベネフィット・リスクプロファイルが得られ、リスク最小

化策の追加勧告はなかった。また、本調査対象期間中に認められたラムシルマブ投与におけるリスクは、本申請時から変更はなく同様であった。

ラムシルマブの第三回の PSUR/PBRER（第 5.3.6.3 項）では、2015 年 4 月 22 日から 2015 年 10 月 21 日までの調査期間及び国際誕生日である 2014 年 4 月 21 日から 2015 年 10 月 21 日の間に得られた臨床情報を要約した。ラムシルマブの販売量は月ごとに集計しているため、本調査では 2015 年 5 月 1 日から 2015 年 10 月 31 日を集計対象期間とした。2015 年 5 月 1 日から 2015 年 10 月 31 日の間では、ラムシルマブは 31,983 g が販売され、約 7100 人の患者に投与された。2015 年 10 月 31 日時点で、ラムシルマブは累計 50,941 g が販売された。2015 年 10 月 31 日までの累積販売数及び患者数を表 2.5.5-15 及び表 2.5.5-16 に示す。

表 2.5.5-15 2015 年 10 月 31 日までの地域ごとの累積販売数及び患者数

Region	Sales Ex-Factory (milligrams)	Estimated Patient Exposure (Patients)
Europe	10,923,900	2500
Japan	6,675,100	1100
United States	33,342,400	7800
Global Totals[a]	50,941,400	11,600

[a] Totals may not sum due to independent rounding.

表 2.5.5-16 2015 年 10 月 31 日までの効能・効果ごとの累積販売数及び患者数

Indication	Indication Estimated Patient Exposure (Patients)
Digestive Tract (Non-colorectal) Cancers	7900
Non-small Cell Lung Cancers	3000
Colorectal Cancers	600
Totals[a]	11,600

[a] Totals may not sum due to independent rounding.

第三回 PSUR/PBRER の報告結果から、進行又は転移性胃癌に対する単独投与時又はパクリタキセルとの併用投与時、進行又は転移性非小細胞肺癌に対するドセタキセルとの併用投与時、及び進行又は転移性結腸直腸癌に対する FOLFIRI との併用投与時におけるラムシルマブに対して、良好なベネフィット・リスクプロファイルが得られ、リスク最小化策の追加勧告はなかった。また、本調査対象期間中に認められたラムシルマブ投与におけるリスクは、本申請時から変更はなく同様であった。

2.5.5.6.2　日本における市販後データ

2.5.5.6.2.1　安全性定期報告

日本における市販後データは、安全性定期報告書（調査対象期間：第一回 2015 年 3 月 26 日～2015 年 4 月 21 日、第二回 2015 年 4 月 22 日～2015 年 10 月 21 日）として、集積した安全性及びその他関連データを要約している（第 5.3.6.4 項及び第 5.3.6.5 項）。

なお、第一回調査対象期間では日本においてラムシルマブは販売されていなかったため、特記すべき報告はなかった（第 5.3.6.4 項）。

第二回調査対象期間中に収集したすべての有害事象（外国症例は除き、非重篤症例を含む）について、医薬品リスク管理計画書（2015 年 4 月 30 日提出版）に基づき、集積状況を表 2.5.5-17 のとおりまとめた。

表 2.5.5-17 安全性検討事項別の集積状況

安全性検討事項	基本語	重篤*	非重篤
重要な特定されたリスク			
動脈血栓塞栓症 （1 例/1 件）	急性心筋梗塞	1(1)	0
静脈血栓塞栓症 （4 例/4 件）	血栓症	2	1
	肺動脈血栓症	1	0
Infusion Reaction （27 例/28 例）	注入に伴う反応	4	24
消化管穿孔 （10 例/12 件）	消化管穿孔	4(1)	0
	腹膜炎	3(1)	0
	胃穿孔	2(1)	0
	ダグラス窩膿瘍	1	0
	腸管穿孔	1	0
	大腸穿孔	1	0
出血 （39 例/46 件）	腫瘍出血	6(1)	1
	脳出血	5(1)	1
	メレナ	1	4
	胃腸出血	4	0
	尿中血陽性	0	3
	播種性血管内凝固	3(2)	0
	吐血	2(1)	1
	血尿	0	3
	鼻出血	0	2
	血便排泄	0	2
	出血性腸憩室	1	0
	硬膜外血腫	1(1)	0
	眼出血	0	1
	胃出血	1	0
	喀血	1	0
	出血	1	0
	皮下出血	0	1
	紫斑	0	1
好中球減少症／白血球減少症 （111 例/125 件）	好中球数減少	26	29
	好中球減少症	16	23
	発熱性好中球減少症	14	0
	白血球数減少	3	6
	白血球減少症	2	6
うっ血性心不全 （4 例/4 件）	心不全	2(1)	0
	浮腫	0	2
創傷治癒障害 （1 例/1 件）	治癒不良	0	1
瘻孔 （1 例/1 件）	腸膀胱瘻	1	0
可逆性後白質脳症症候群 （0 例/0 件）	—	0	0
高血圧 （49 例/51 件）	高血圧	3	38
	血圧上昇	1	9

安全性検討事項	基本語	重篤*	非重篤
蛋白尿 （29 例/29 件）	蛋白尿	1	25
	尿中蛋白陽性	0	2
	ネフローゼ症候群	1	0
重要な潜在的リスク			
肝障害／肝不全 （13 例/16 件）	腹水	1	2
	肝不全	2(1)	0
	肝障害	0	2
	肝機能検査異常	0	2
	肝性昏睡	1	0
	薬物性肝障害	1	0
	肝萎縮	1	0
	肝機能異常	0	1
	高ビリルビン血症	1	0
	黄疸	1	0
	胆汁うっ滞性黄疸	1	0
重要な不足情報			
該当なし	—	—	—

「ICH 国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J)」Version18.1 に基づく。Lilly Safety Database からのデータ抽出により作表した。
*：括弧内は死亡の件数を示す。

第二回調査対象期間中に収集した未知・重篤な副作用を表 2.5.5-18 に示す。

表 2.5.5-18 未知・重篤副作用一覧

副作用等の種類		当該調査単位期間報告件数
器官別大分類	基本語	
感染症および寄生虫症	腹膜炎	1
	肺炎	3
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性新生物進行	2
血液およびリンパ系障害	貧血	4
	播種性血管内凝固	3
免疫系障害	アナフィラキシー反応	1
代謝および栄養障害	食欲減退	1
神経系障害	意識変容状態	1
	肝性昏睡	1
	意識消失	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	間質性肺疾患	4
	胸水	1
	気胸	1
肝胆道系障害	肝萎縮	1
	肝不全	1
	黄疸	2
	胆汁うっ滞性黄疸	1
	薬物性肝障害	1
皮膚および皮下組織障害	多形紅斑	1
腎および尿路障害	ネフローゼ症候群	1

副作用等の種類		当該調査単位期間報告件数
器官別大分類	基本語	
一般・全身障害および投与部位の状態	胸痛	1
	状態悪化	1
	死亡	3
傷害、中毒および処置合併症	処置後胆汁漏出	1

「ICH 国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J)」Version18.1 に基づく。

第二回調査対象期間での副作用・感染症報告及び第三回 PSUR/PBRER に基づいて総合的に検討した結果、直ちに安全確保措置を必要とするような安全性プロファイルの変更はなかった。また、本調査対象期間中に認められたラムシルマブ投与におけるリスクは、本申請時から変更はなく同様であった。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　効能・効果

本申請における効能・効果は「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」である。

2.5.6.2　転移性結腸・直腸癌における主な治療方法及びアンメット・メディカル・ニーズ

JVBB 試験の開始後に、転移性結腸・直腸癌患者を対象とした、VEGF を標的とした 2 種類の血管新生阻害薬（ベバシズマブ及びアフリベルセプト）による二次治療の第 III 相臨床試験データが報告された（Van Cutsem et al. 2012; Bennouna et al. 2013）。いずれの薬剤もラムシルマブとは明確に異なる作用機序を有し、転移性結腸・直腸癌患者に対する二次治療（一次治療での血管新生阻害薬の使用の有無を問わない）での効能・効果が米国及び欧州で承認されている。一方、日本では、ベバシズマブは上述の効能・効果が米国及び欧州と同様に承認されているが、アフリベルセプトは未承認である。

ベバシズマブは抗 VEGF ヒト化モノクローナル抗体であり、VEGF を選択的に阻害することによって VEGFR-1 及び VEGFR-2 の活性化を阻害する。ベバシズマブを用いた上述の第 III 相臨床試験（Bennouna et al. 2013）では、イリノテカン又はオキサリプラチンのいずれかを含む化学療法とベバシズマブの併用投与による一次治療の中止後 3 ヵ月以内に増悪した転移性結腸・直腸癌患者を対象とした。被験者は、ベバシズマブ併用下又は非併用下でフッ化ピリミジン系薬剤をベースにした化学療法を投与する二次治療に無作為割付された。本試験では統計学的に有意な全生存期間の延長が認められた（全生存期間の中央値：ベバシズマブと化学療法の併用投与群 11.2 ヵ月、化学療法単独投与群 9.8 ヵ月、ハザード比 0.81、非層別ログランク検定 p=0.0062）。

アフリベルセプトは循環血中の増殖因子である VEGF-A、VEGF-B 並びに PlGF-1 及び 2 と高親和性で結合する組換え融合タンパク質である。アフリベルセプトと FOLFIRI 療法の併用投与は、オキサリプラチンを含むレジメンが無効又は実施後に増悪した転移性結腸・直腸癌患者の適応が米国及び欧州で近年承認された（Van Cutsem et al. 2012）。アフリベルセプトの主要な第 III 相臨床試験では、オキサリプラチンを含む一次治療による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。被験者は、二次治療として FOLFIRI 療法併用下でアフリベルセプト又はプラセボに無作為割付された。本試験から、アフリベルセプトと FOLFIRI 療法の併用投与ではプラセボと FOLFIRI 療法の併用投与に比べて臨床的アウトカムが改善することが示された（全生存期間：アフリベルセプト群 13.5 ヵ月、プラセボ群 12.1 ヵ月、ハザード比 0.817、層別ログランク検定 p=0.0032）。本試験対象集団の約 30%がベバシズマブとオキサリプラチンを含む一次治療を受けており、本対象集団では、全生存期間のハザード比が 0.862（95%信頼区間：0.673～1.104）であった。

遺伝子が安定な血管内皮細胞にとって適した環境を作るために血管新生阻害剤を用いることは、遺伝子の不安定性を有するがん細胞を直接攻撃するような治療法に比べ、一般的に薬剤耐性が起きにくい（Bennouna et al. 2013）。JVBB 試験開始時点では、血管新生阻害剤を一次治療のみ、もしくは二次治療のみで用いることの有効性は確立していた

ものの、血管新生阻害剤を二次治療でも継続することの有効性は明らかでなかった。しかし、化学療法との相補的な作用機序を考えると、血管新生阻害剤の継続投与は化学療法に対する耐性が確立していても、蓄積毒性なしに臨床的有用性を期待できる（Bennouna et al. 2013）。

これらの医学的背景から、血管新生阻害剤を継続して用いることの臨床的有用性を評価することは、JVBB 試験立案時、非常に医学的意義があった。

ベバシズマブ及びアフリベルセプトの第 III 相臨床試験では、血管新生阻害剤を二次治療でも継続することの臨床的有用性を、それぞれ JVBB 試験とは異なる対象集団で評価していた。ベバシズマブの試験では、ベバシズマブの治療効果が継続中の被験者（ベバシズマブを用いた一次治療の無増悪期間が 3 ヵ月以上）及びベバシズマブの投与中止後 3 ヵ月以内に増悪した患者集団を対象としていた。これらの患者集団は、転移性結腸・直腸癌の二次治療に適した患者のうち一部のみを反映していた。また、アフリベルセプトの試験はベバシズマブの使用経験のない患者を含む患者集団を対象としていた。したがって、二次治療で血管新生阻害薬を継続して投与したときの有効性及び安全性は、試験集団の一部のみでしか評価できなかった。一方、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の併用投与（ベバシズマブは 2 回以上投与）による一次治療中又はその後に増悪した転移性結腸・直腸癌患者が対象であり、一次治療の血管新生阻害薬とは異なる薬剤であるラムシルマブを二次治療として用いていることから、血管新生阻害薬を継続して投与した際の有効性及び安全性を明確に評価できる試験である。さらに、上述のベバシズマブ及びアフリベルセプトの第 III 相臨床試験には日本人の結腸・直腸癌患者は含まれていなかったが、JVBB 試験では 136 例の日本人結腸・直腸癌患者が含まれていた。JVBB 試験の対象集団は、腫瘍が急激に増悪（ベバシズマブ、オキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系薬剤の併用投与による一次治療の開始後 3 ヵ月未満に原疾患が増悪）した被験者を含む、実地診療での患者集団を反映していた。そのため、JVBB 試験では試験全体として、二次治療で血管新生阻害薬を継続したときの有効性及び安全性を評価することが可能であった。

2.5.6.3　推奨用法及び用量

ラムシルマブ 8 mg/kg を 2 週間に 1 回投与した JVBB 試験データにより、良好なベネフィット・リスクを示すことができたことから、当該用法及び用量を転移性結腸・直腸癌患者での推奨用法及び用量と設定した。すなわち、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・直腸癌患者に対してラムシルマブを投与するときは、イリノテカン、レボホリナートカルシウム及び 5-FU との併用下で 2 週間に 1 回、ラムシルマブ 8 mg/kg を投与する用法及び用量を推奨する。

2.5.6.4　重要なベネフィット

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。

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 ヵ月延長した（ラムシルマブ群 13.3 ヵ月、プラセボ群 11.7 ヵ月）。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 ヵ月、プラセボ群では 4.5 ヵ月であった。

全生存期間及び無増悪生存期間の結果の頑健性が、事前に規定した複数の感度分析により確認できた。

全生存期間及び無増悪生存期間の延長は、全生存期間では 33 部分集団のうち 32 部分集団に、無増悪生存期間では 33 部分集団のすべてに一貫して見られた。これらの部分集団には、年齢、性別及び人種に基づく部分集団のほか、腫瘍の KRAS 変異状態［変異型（全生存期間のハザード比 0.893、95%信頼区間：0.733～1.088）、野生型（全生存期間のハザード比 0.815、95%信頼区間：0.665～0.999）］、一次治療開始後の無増悪期間［6 ヵ月未満（全生存期間のハザード比 0.855、95%信頼区間 0.644～1.134）、6 ヵ月以上（全生存期間のハザード比 0.855、95%信頼区間：0.726～1.007）］によって定義された重要な部分集団も含めた。

奏効率は両投与群で同様であり、病勢コントロール率はラムシルマブ群でプラセボ群に比べて数値的に高かった。

QOL については、投与群間に認められた統計学的な有意差は、多くの QOL スケールで持続しなかった。ラムシルマブ群では投与開始後の 2 回の評価時点に約 3 分の 2 の QOL スケールで一時的な QOL の悪化が認められた。

2.5.6.5　ベネフィットに関する根拠及び限界（不確実性）

JVBB 試験は、がん患者で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示された、ラムシルマブの 4 番目の第 III 相臨床試験である。ラムシルマブは、パクリタキセルとの併用投与又は単独投与による進行胃癌の二次治療、及びドセタキセルとの併用投与による進行性又は転移性の非小細胞肺癌の二次治療を検討した第 III 相臨床試験で有効性及び安全性が示されている。

JVBB 試験は治療歴のある転移性結腸・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 相臨床試験であり、適切にデザイン

され実施された。JVBB 試験では、典型的な転移性結腸・直腸癌の試験集団を対象とし、実地診療の患者集団を適切に反映していた。JVBB 試験には、KRAS 変異状態（野生型及び変異型）や一次治療中の急激な増悪の有無（すなわち、一次治療開始後の無増悪期間が 6 ヵ月未満及び 6 ヵ月以上）を問わず、血管新生阻害薬投与の継続に適した幅広い患者集団を含めた。

本申請での検証試験である JVBB 試験では、適切な有意水準 $p<0.05$ を用いて、評価項目である全生存期間と無増悪生存期間で共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な延長が示され、いずれの評価項目でも、事前に規定したすべての感度分析の結果から、それぞれの主たる解析の頑健性が示された。また、全生存期間及び無増悪生存期間のいずれでも、多くの部分集団で主たる解析と一貫した結果が認められた。

JVBB 試験で認められた全生存期間の延長の程度は、転移性結腸・直腸癌の二次治療で他の血管新生阻害薬を化学療法と併用投与した場合と同様であった。また、JVBB 試験は、民族的背景及び地域が異なる被験者を含む国際共同試験であり、全体の約 40%が 65 歳を超えていた。部分集団解析の結果、民族差及び地域差に大きな違いは認められず、全集団と同様の傾向であったこと、本試験の対象集団は、実地診療の患者集団を反映していることから、実地診療で治療対象となる患者でも有効性が認められることが示唆された。

奏効率は、両投与群で同様であった（ラムシルマブ群 13.4%、プラセボ群 12.1%、以下同順、$p=0.6336$）。最近報告された試験結果では、ベバシズマブを含む一次治療後に増悪した転移性結腸・直腸癌患者を対象に化学療法併用下でベバシズマブの投与を継続したとき、奏効率に投与群間で統計学的に有意な差は見られなかった（Bennouna et al. 2013）。病勢コントロール率は、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて数値的に高かった（74.1%、68.8%）。

JVBB 試験では、QOL の効果解析で、ラムシルマブ群では治療開始から 2 ヵ月間に 15 スケール中 10 スケールで一時的な悪化が認められた。その後は、スコアの変化に投与群間で差は見られなかった。悪化の定義を「最初の悪化」（事前に規定した解析）とした場合の解析結果はこれらの結果と一致していた。悪化の定義を「最初に持続して悪化するまでの期間」（事後解析）とした場合では、ラムシルマブ群で多くの QOL スケールに最初の悪化が認められたが、これらの QOL スケールの多くでプラセボ群と比べて統計学的に有意な差は見られなかった。

2.5.6.6　重要なリスク

FOLFIRI 療法との併用投与時のラムシルマブの副作用（企業判断に基づく）及び特に注意喚起が必要な事象の評価には、主に JVBB 試験（ラムシルマブ群 529 例、プラセボ群 528 例）の安全性の結果を用いた。また、FOLFIRI 療法との併用投与による第 Ib 相臨床試験（JVBY 試験）及び第 II 相臨床試験（JVCB 試験）並びに FOLFOX 療法との併用投与による第 II 相臨床試験（JVBH 及び JCDB 試験）（第 2.5.5.3.1 項及び第 2.5.5.3.2 項）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。

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。

JVBB 試験では、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。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（29.1%、13.3%）。投与中止の多くは、FOLFIRI 療法（1 剤以上）の中止であり（26.8%、12.5%）、最も多い投与中止の理由は好中球減少症（統合語）であった（12.5%、5.3%）。

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。これらの有害事象のうち、好中球減少症（統合語）及び高血圧が、JVBB 試験で FOLFIRI 療法との併用投与時のラムシルマブの副作用（企業判断に基づく）として特定された。これらのグレード 3 以上の有害事象は、ラムシルマブと FOLFIRI 療法の併用投与のベネフィット・リスクのバランスに大きな影響を及ぼすような臨床上問題となる転帰には至らなかったことから、重要なリスクではないと考えられた。

消化管穿孔関連事象及び高度の出血関連事象（高度の胃腸出血関連事象を含む）は、重篤な有害事象や死亡に至る可能性があり、血管新生阻害薬で典型的に見られる事象であることから、本申請でも重要なリスクと考えられた。

消化管穿孔関連事象の発現割合は両投与群で低かった（1.7%、0.6%）。グレード 5 の消化管穿孔関連事象は、ラムシルマブ群で 4 例（0.8%）に認められ、プラセボ群では認められなかった。

グレード 3 以上の出血関連事象の発現割合は低く、ラムシルマブ群とプラセボ群で同様であった（2.5%、1.7%）。高度な有害事象の多くは胃腸出血関連事象であった（1.9%、1.1%）。グレード 5 の胃腸出血関連事象はラムシルマブ群では 3 件、プラセボ群では 1 件発現した。

消化管穿孔関連事象及び高度の出血関連事象（高度の胃腸出血関連事象を含む）は、胃癌に対する初回申請時に提出したデータの検討の結果、特に注意喚起が必要な事象として既に特定されている。高度の出血関連事象（高度の胃腸出血関連事象を含む）又は消化管穿孔関連事象が発現した場合は、ラムシルマブの投与を中止すべきである。

以上より、ラムシルマブを FOLFIRI 療法と併用投与したときに認められる毒性は、用量調整及び適切な処置でおおむね管理可能であり、忍容性は良好であった。

2.5.6.7　リスクに関する根拠及び限界（不確実性）

JVBB 試験で得られたラムシルマブの安全性プロファイルは、その他のがん種を含め、これまでに実施してきた第 III 相臨床試験 5 試験（JVBD、JVBE、JVBC、JVBA 及び JVBF 試験）で得られたラムシルマブの安全性プロファイルとも類似していた。

JVBB 試験では、転移性結腸・直腸癌の患者集団 1057 例を対象にラムシルマブの安全性を評価している。JVBB 試験は、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 相臨床試験であり、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て、ラムシルマブと FOLFIRI 療法との併用投与を評価した。本申請における安全性評価には、転移性結腸・直腸癌患者又は固形癌患者を対象としたその他の第 I/II 相臨床試験（JVBY、JVBH、JCDB 及び JVCB 試験）及び肝細胞癌患者を対象とした試験（JVBF 試験）の結果を含めた。転移性結腸・直腸癌患者又は固形癌患者を対象としたその他の第 I/II 相臨床試験では、ラムシルマブと FOLFIRI 療法の併用投与、又はラムシルマブと FOLFOX 療法の併用投与の安全性データが得られた。また、JVBF 試験から、ラムシルマブを単独投与した Child-Pugh 分類で重症度がグレード A に該当する（肝障害を有する）肝細胞癌患者における肝障害／肝不全に関する安全性データが得られた。

JVBB 試験では、ラムシルマブ群の全投与期間の中央値は 20.4 週（投与回数の中央値：9.0 回）であった。ラムシルマブ投与期間の中央値は 19.0 週（投与回数の中央値：8.0 回）であり、ラムシルマブの relative dose intensity の中央値は約 88%であった。5-FU 及びイリノテカンの relative dose intensity の中央値は、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて低く（5-FU：ラムシルマブ群 約 71%、プラセボ群 約 82%、以下同順、イリノテカン：約 77%、約 86%）、ラムシルマブ群で 5-FU 及びイリノテカンの投与延期、減量及び休薬が多かったことと一貫していた。

初回申請時に既提出の JVBD 試験（ラムシルマブ単独投与）及び JVBE 試験（ラムシルマブとパクリタキセルの併用投与）では特定されず、JVBB 試験で新たに特定された副作用（企業判断に基づく）は、手掌・足底発赤知覚不全症候群であったが、これらの事象の多くはグレード 1 又は 2 であった。

JVBB 試験は国際共同試験であることから、アジア人と白人との安全性プロファイルを比較することが可能であった。アジア人と白人とで発現割合に差が認められた有害事象のうち、臨床的に重要と考えられたものは、高血圧、好中球減少症（統合語）及び蛋白尿であった（第 2.5.5.2.1.9 項）。好中球減少症（統合語）及び蛋白尿の発現割合は、いずれの投与群でも、アジア人で白人に比べて高かった。さらに、全グレードの好中球減少症（統合語）及び蛋白尿の発現割合は、ラムシルマブ群では、アジア人で白人に比べて高かった。全グレードの高血圧の発現割合は、プラセボ群では、アジア人と白人で同様であり、ラムシルマブ群ではアジア人で白人に比べて高かった。このようにアジア

人と白人との間で発現割合に差が見られた有害事象があったものの、臨床上問題となる可能性は小さいと考えられた。

JVBB 試験では 65 歳以上（全体の 39.8%）の被験者も含まれていたが、年齢による部分集団（65 歳未満／65 歳以上）の間では、発現した有害事象に臨床上問題となる違いは見られなかったことから、安全性に年齢による違いはないと考えられた。また、性別（男性及び女性）、又は地域別（北米、欧州及びその他の地域）の部分集団間でも、発現した有害事象に臨床上問題となる違いは見られなかった。

特別な患者集団に対するリスクの根拠と限界

JVBB 試験では、ECOG PS が 2 以上の患者及び妊娠中の女性を除外したため、これらの患者を対象としたラムシルマブと FOLFIRI 療法の併用投与の安全性は評価できなかった。

JVBB 試験では、ラムシルマブの曝露期間は比較的短く［投与期間の中央値：19.0 週（範囲：2～167 週）］、長期投与、累積の影響及び長い潜伏期間による副作用（企業判断に基づく）の発現を特定するには限界があった。また、本疾患の対象となる患者（治療歴のある転移性結腸・直腸癌患者）の余命を考慮すると、長期投与による副作用（企業判断に基づく）の特定は困難であった。

ベバシズマブを含むレジメンでの一次治療中に動脈血栓／血栓塞栓、グレード 4 の高血圧、グレード 3 の蛋白尿、グレード 3～4 の出血又は腸穿孔を含む高度の事象を発現した患者は JVBB 試験から除外した。したがって、これらの患者でのラムシルマブと FOLFIRI 療法の併用投与の忍容性は不明である。

JVBB 試験では、十分な臓器機能を有する患者のみを選択したため、高度の腎機能障害又は肝機能障害を有する患者でのラムシルマブと FOLFIRI 療法の併用投与の安全性は評価できなかった。

ラムシルマブの薬物動態に対する腎機能障害又は肝機能障害の影響を評価する試験は実施しなかった。ラムシルマブの薬物動態に対する肝機能又は腎機能の影響は、PopPK 解析により評価した（JVBF 試験の薬物動態データも含む）。その結果、腎機能障害又は肝機能障害はラムシルマブの薬物動態に影響を及ぼさなかった（ポピュレーション PK 及び曝露反応試験報告書、第 5.3.3.5.1 項）。

2.5.6.8　リスク管理

以上のとおり、JVBB 試験及び本申請に含めたその他の試験の安全性の結果から、既承認の添付文書に重要な変更はなかった。重要なリスクと考えられる出血関連事象（高度の胃腸出血関連事象を含む）及び消化管穿孔については、既承認の添付文書には、重度の出血関連事象及び消化管穿孔関連事象が発現した場合は、ラムシルマブの投与を完全に中止することと記載されている。

ラムシルマブと FOLFIRI 療法の併用投与で特定された副作用（企業判断に基づく）は、添付文書の適切な項に記載し、注意喚起する予定である。

2.5.6.9　ベネフィットとリスクの結論

JVBB 試験の結果から、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・直腸癌患者において、ラムシルマブ群とプラセボ群を比較したとき、ラムシルマブ群では有効性の評価項目である全生存期間及び無増悪生存期間で、臨床的に意義のある、十分な効果が見られ、許容又は管理可能な安全性プロファイルが示された。

JVBB 試験の結果に基づき、プラセボ群と比較したときのラムシルマブ群のベネフィットとリスクの要約を表 2.5.6-1 に示す。

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。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。全生存期間及び無増悪生存期間のラムシルマブ群での延長（ハザード比 1 未満）は、全生存期間では 33 部分集団のうち 32 部分集団に、無増悪生存期間では 33 部分集団すべてに一貫して見られた。これらの部分集団には、年齢、性別、人種、腫瘍の KRAS 変異状態（変異型／野生型）及び一次治療開始後の無増悪期間（6 ヵ月未満／6 ヵ月以上）が含まれていた。QOL については、投与群間に認められた統計学的な有意差は、多くの QOL スケールで持続しなかった。ラムシルマブ群では投与開始後の 2 回の評価時点に約 3 分の 2 の QOL スケールで一時的な QOL の悪化が認められた。

グレード 3 以上の有害事象の発現割合は、プラセボ群に比べラムシルマブ群で高かった。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）の中止であり、最も多い投与中止の理由は好中球減少症（統合語）であった。高度の出血関連事象（グレード 3 以上、高度の胃腸出血関連事象を含む）及び消化管穿孔関連事象は、ベネフィット・リスクに影響を及ぼす重要なリスクであると考えられたが、発現割合は JVBB 試験のいずれの投与群でも低かった。

ラムシルマブは FOLFIRI 療法と関連する毒性を幾分増加させるが、最終的に臨床的に意義のある全生存期間の延長が認められた。したがって、治療歴がある転移性結腸・直腸癌患者に対し、ラムシルマブのベネフィットはリスクを上回ると考える。このことから、治療歴がある転移性結腸・直腸癌患者に対して、ラムシルマブと FOLFIRI 療法の併用投与は有用な治療法であると考える。

表 2.5.6-1 JVBB 試験の結果に基づくプラセボ群と比較したラムシルマブ群のリスクとベネフィットの要約

Benefit-Risk Attributes	Ramucirumab plus FOLFIRI	Placebo plus FOLFIRI	Strengths/Uncertainties of Evidence
Benefits			・ 本試験の対象集団は、高齢者、男性及び女性、異なる人種、予後不良因子を有する被験者を含み、転移性結腸・直腸癌の臨床試験の対象集団では典型的であり、また対象とする患者集団をおおむね反映していた。 ・ 全生存期間及び無増悪生存期間でラムシルマブの効果が認められた。 ・ 感度分析及び部分集団解析により、全生存期間及び無増悪生存期間の結果の頑健性が確認できた。部分集団には、年齢（65 歳未満／65 歳以上）、性別、人種（白人／アジア人／その他）、腫瘍の KRAS 変異状態（変異型／野生型）及び一次治療の化学療法開始からの無増悪期間（6 ヵ月未満／6 ヵ月以上）を含めた。
Overall Survival (median, months)	13.3	11.7	
Overall Survival (HR, 95% CI)	0.844 (0.730, 0.976)		
Progression-Free Survival (median, months)	5.7	4.5	
Progression-Free Survival (HR, 95% CI)	0.793 (0.697, 0.903)		
Objective Response Rate	13.4%	12.5%	
Disease Control Rate	74.1%	68.8%	
Risks			・ 安全性の対象集団が大きかったため、高齢者、男性及び女性、異なる人種など、関連する部分集団で意義のある評価をすることができた。 ・ 年齢、性別及び地域によって安全性に違いは認められなかった。 ・ グレード 3 以上の有害事象の発現割合が高かったが、それらは管理可能な有害事象［好中球減少症（統合語）、高血圧、下痢］又は許容できる有害事象［疲労（統合語）］であった。 ・ 本試験では、十分な腎及び肝機能を有する患者を選択したため、肝機能障害又は高度の腎機能障害を有する患者にラムシルマブと FOLFIRI 療法を併用したときの安全性は評価することができなかった。
TEAEs Leading to Death	4.0%	3.6%	
TE-SAE	35.7%	31.1%	
TEAE Grade ≥3	79.0%	62.3%	
Bleeding (Grade ≥3) including GI Hemorrhage	2.5%	1.7%	
GI Perforation	1.7%	0.6%	

Abbreviations: CI = confidence interval; FOLFIRI = folinic acid, 5-fluorouracil, and irinotecan; GI = gastrointestinal; HR = hazard ratio; KRAS = Kirsten rat sarcoma; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; TEAE = treatment-emergent adverse event; TE-SAE = treatment-emergent serious adverse event; TTP = time to progression.
Source: s106surv.r1, s106surv.r2, s106bots.r1, s106sae.r1, s106siae.r1.

2.5.7 参考文献

参考文献	文献添付の有無
[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.	無
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.	有
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.	有
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.	有
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.	有
Brown LF, Detmar M, Claffey K, Nagy JA, Feng D, Dvorak AM, Dvorak HF. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a multifunctional angiogenic cytokine. *EXS*. 1997;79:233-269.	有
Buyru N, Tezol A, Dalay N. Coexistence of K-ras mutations and HPV infection in colon cancer. *BMC Cancer*. 2006;6:115.	有
Cohen MH, Williams GA, Sridhara R, Chen G, Pazdur R. FDA drug approval summary: gefitinib (ZD1839) (Iressa®) tablets. *The Oncologist*. 2003;8(4):303-306.	有
Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, Giuliani F, Caruso M, Gebbia N, Cartenì 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.	有
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.	有
Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45;228-247.	有
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.	有

参考文献	文献添付の有無
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.	無
Ferrara N. Vascular endothelial growth factor. *Trends Cardiovasc Med*. 1993;3(6):244-250.	有
Fluorouracil SmPC. Available at: https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/636. Accessed April 16, 2015.	無
Friday BB, Adjei AA. K-ras as a target for cancer therapy. *Biochim. Biophys. Acta*. 2005;1756(2):127-144.	有
Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, Safran H, dos Santos LV, Aprile G, Ferry DR, Milichar B, Tehfe M, Topuzov E, Zalcberg JR, Chau I, Campbell W, Sivanandan C, Pikiel J, Koshiji M, Hsu Y, Liepa AM, Gao L, Schwartz JD, Tabenero J; for the REGARD Trial Investigators. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2014;383:31–39.	有
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.	有
Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhash K, Syrigos KN, Goksel T, Park K, Gorbunova V, Kowalyszyn RD, Pikiel J, Czyzewicz G, Orlov SV, Lewanski CR, Thomas M, Bidoli P, Dakhil S, Gans S, Kim JH, Grigorescu A, Karaseva N, Reck M, Cappuzzo F, Alexandris E, Sashegyi A, Yurasov S, Pérol M. 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. *Lancet.* 2014;384(9944):665–673.	有
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.	有
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.	有
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.	有
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.	有
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/, based on November 2013 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2014.	無

参考文献	文献添付の有無
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.	有
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.	有
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, Zalcberg JR. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2008;359(17):1757-1765.	有
Karapetis CS, Snell LE. The laboratory assessment of KRAS mutation status in colorectal cancer. *Asia Pac J Oncol Hematol*. 2010;2(1):75-80.	有
Klagsbrun M, D'Amore PA. Vascular endothelial growth factor and its receptors. *Cytokine Growth Factor Rev*. 1996;7:259-270.	有
Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science*. 1989;246(4935):1306-1309.	有
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.	有
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.	有
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.	有
[NCCN] National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines. 2014. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. Accessed April 3, 2015.	無
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.	有
Rosen LS. Clinical experience with angiogenesis signaling inhibitors: focus on vascular endothelial growth factor (VEGF) blockers. *Cancer Control*. 2002;9:36-44.	有
Roy H, Bhardwaj S, Ylä-Herttuala S. Biology of vascular endothelial growth factors. *FEBS Lett*. 2006;580(12):2879-2887.	有
Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, Maroun JA, Ackland SP, Locker PK, Pirotta 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.	有
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.	有

参考文献	文献添付の有無
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.	有
Shitara K, Matsuo K, Yokota T, Takahari D, Shibata T, Ura T, Inaba Y, Yamaura H, Sato Y, Najima M, Muro K. Prognostic factors for metastatic colorectal cancer patients undergoing irinotecan-based second-line chemotherapy. *Gastrointest Cancer Res*. 2011;4(5-6):168-172.	有
Sullivan LA, Brekken RA. The VEGF family in cancer and antibody-based strategies for their inhibition. *mAbs*. 2010;2(2):165-175.	有
Surguladze D, Malaby J, Prewett M, Duignan I, Rutstein M, Yao YM, Schwartz JD, Pytowski B. Efficacy of VEGFR2 targeted mAb therapy in preclinical colorectal cancer model resistant to anti-VEGF mAb therapy. *Eur J Cancer*. 2012;48(suppl 6):13. Abstract 34.	有
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.	有
Tugues S, Koch S, Gualandi L, Li X, Claesson-Welsh L. Vascular endothelial growth factors and receptors: anti-angiogenic therapy in the treatment of cancer. *Mol Aspects Med*. 2011;32(2):88-111.	有
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.	有
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.	有
Van Cutsem E, Nordlinger B, Cervantes A. Advanced colorectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for treatment. *Ann Oncol.* 2010;21(suppl 5):v93-v97.	有
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.	有
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.	有
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.	有

参考文献	文献添付の有無
Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh S-C, Bodoky G, Shimada Y, Hironaka S, Sugimoto N, Lipatov O, Kim T-Y, Cunningham D, Rougier P, Komatsu Y, Ajani J, Emig M, Carlesi R, Ferry D, Chandrawansa K, Schwartz JD, Ohtsu A, for the RAINBOW Study Group. 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. *Lancet Oncol.* 2014;15:1224–35.	有
Yothers G. Toward progression-free survival as a primary end point in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(33):5153-5154.	有
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.	有
イリノテカン塩酸塩水和物点滴静注［添付文書］. 東京: 株式会社ヤクルト本社; 2015.	無
「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. Accessed April 3, 2015.	無
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.	無
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.	無
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.	有
フルオロウラシル注射液［添付文書］. 東京: 協和発酵キリン株式会社; 2014.	無