

サイラムザ点滴静注液 100 mg

サイラムザ点滴静注液 500 mg

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.1	生物薬剤学試験及び関連する分析法	2
2.7.1.1	背景及び概観	2
2.7.1.1.1	製剤開発過程概観	2
2.7.1.1.1.1	臨床試験で使用した製剤	2
2.7.1.1.2	生物薬剤学試験の方法と根拠	3
2.7.1.1.3	分析法の概観	3
2.7.1.1.3.1	血清中ラムシルマブ濃度分析法（Modified assay）	3
2.7.1.1.4	抗ラムシルマブ抗体（抗薬物抗体）分析法.....	4
2.7.1.1.4.1	スクリーニング及び検証法	4
2.7.1.1.4.2	中和抗体分析法	4
2.7.1.2	個々の試験結果の要約	4
2.7.1.3	全試験を通しての結果の比較と解析.....	4
2.7.1.4	付録	4

略語一覧

略語	定義
ADA	抗薬物抗体（anti-drug antibody）
CTD	common technical document
ELISA	酵素免疫測定法（enzyme-linked immunosorbent assay）
FDA	米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）
VEGFR-2	血管内皮増殖因子受容体 2（vascular endothelial growth factor receptor 2）

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

ラムシルマブ（IMC-1121B；LY3009806）は、血管内皮増殖因子受容体 2（vascular endothelial growth factor receptor 2：VEGFR-2）に対する完全ヒト型モノクローナル抗体であり、VEGFR-2 の細胞外ドメインと結合することにより、腫瘍微小環境における血管新生を阻害する。ラムシルマブは、4 本のポリペプチド鎖からなり、それぞれ 446 個のアミノ酸残基からなる重鎖（ γ 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる軽鎖（ κ 鎖）2 本で構成される。分子量は約 147 kDa である。

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）には、評価資料 2 試験 [I4T-MC-JVBB（IMCL CP12-0920、RAISE）（以下、JVBB）及び I4T-IE-JVBY（IMCL CP12-1029）（以下、JVBY）試験]、参考資料 4 試験 [I4T-IE-JVBF（IMCL CP12-0919、REACH）（以下、JVBF）、I4T-IE-JVCB（IMCL CP12-1033）（以下、JVCB）、I4Y-IE-JCDB（IMCL CP20-0801）（以下、JCDB）及び I4T-IE-JVBH（IMCL CP12-0709）（以下、JVBH）試験] を用いた。JVBY 及び JVBH 試験は、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）の資料として既に提出している。初回申請時の概要を第 1.13.1 項に添付する。

2.7.1.1.1 製剤開発過程概観

2015 年 3 月時点で、承認された市販用製剤に初回申請時からの変更はない。

2.7.1.1.1.1 臨床試験で使用した製剤

臨床試験で使用したラムシルマブ原薬は、同等／同質な原薬及び製剤が得られる 3 つの異なる製法 [プロセス A、B 及び C（C0 及び C1）] で製造した。JVBB、JVBF、JVCB、JCDB、JVBH 及び JVBY 試験ではプロセス C0 で製造した原薬を使用した（表 2.7.1.1-1 及び表 2.7.1.4-1）。JVBH 試験では、プロセス B で製造した原薬も使用した。本申請に含まれる臨床試験で使用したラムシルマブ製剤の製造履歴を表 2.7.1.1-1 に示す。

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、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。プロセス C0 及び C2 の同等／同質性については、初回申請時の概要（第 2.7.1.1.1 項及び第 2.7.1.1.4 項）に示した。

その他の臨床試験で使用した製剤の製造履歴及び市販用製剤については、初回申請時の概要（第 2.7.1.1.2 項）に示した。

表 2.7.1.1-1 本申請に含まれる臨床試験で使用したラムシルマブ製剤の製造履歴

Process	Manufacturing History	Clinical Use	Clinical Studies
B	Jun 2005 to Feb 2006	Phases 1, 2, and 3	I4T-IE-JVBH (IMCL CP12-0709)
C0	Aug 2007 to Jul 2012	Phases 1, 2, and 3	I4T-MC-JVBB (IMCL CP12-0920; RAISE) I4T-MC-JVBF (IMCL CP12-0919; REACH) I4T-IE-JVCB (IMCL CP12-1033) I4Y-IE-JCDB (IMCL CP20-0801) I4T-IE-JVBH (IMCL CP12-0709) I4T-IE-JVBY (IMCL CP12-1029)

Abbreviation: IMCL = ImClone.

2.7.1.1.2 生物薬剤学試験の方法と根拠

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 2.7.1.1.4 項）に示した。

2.7.1.1.3 分析法の概観

血清中ラムシルマブ濃度は、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（表 2.7.1.1-2）。分析法は、XXXXXXXXXX 社（以下 XXXXXX 社、米国）で開発及びバリデートされた。詳細は、初回申請時の概要（第 2.7.1.1.5 項）に示した。なお、本項では、第 2.7.2 項で結果を示す試験を対象に記載する。

また、イリノテカン及びその代謝物 SN-38 濃度の分析法バリデーション結果を表 2.7.1.4-4 に示す。

表 2.7.1.1-2 本申請で薬物動態検討結果を示した臨床試験で使用した血清中ラムシルマブ濃度分析法

Assay (Analytical Laboratory)	Study Identifier
Modified bioanalytical assay (XXXXXXXXXX)	JVBB (RAISE) JCDB
Method Validation Report Project 3555 Method Validation Report Project 3555-2b, Method Validation Report Project 3555-3c, and Method Validation Report Project 3555-4d	JVCB JVBF (REACH)

a Project 3555 contains the original method validation, Addendum 1, and Addendum 2.

b Project 3555-2 contains Addendum 3, Addendum 4, and Addendum 1 Note to file.

c Project 3555-3 contains Addendum 5.

d Project 3555-4 contains Addendum 6.

2.7.1.1.3.1 血清中ラムシルマブ濃度分析法（Modified assay）

JVBB、JCDB、JVCB 及び JVBF 試験では、XXXXXX 社でバリデーションを実施した ELISA（Modified assay）で血清中ラムシルマブ濃度を測定した。本法のバリデーション及び安定性に関する情報の詳細は第 5.3.1.4.1 項 [報告書：3555（初版、補遺 1 及び 2）]、

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

3555-2（補遺 3、4 及び補遺 1 の覚書）、3555-3（補遺 5）及び 3555-4（補遺 6）] に示した。なお、このうち報告書 3555、3555-2 及び 3555-3 は初回申請時 common technical document（CTD）のそれぞれ第 5.3.1.4.2 項、第 5.3.1.4.3 項及び第 5.3.1.4.4 項に添付済みであるが、本申請時点で補遺 6 である 3555-4 を追加したため、再添付した。

第 2.7.1.4 項に血清中ラムシルマブ濃度の各分析法及び使用した臨床試験一覧（表 2.7.1.4-2）並びに各分析法のバリデーション結果要約（表 2.7.1.4-3）を示す。

2.7.1.1.4 抗ラムシルマブ抗体（抗薬物抗体）分析法

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。

2.7.1.1.4.1 スクリーニング及び検証法

血清中 ADA 濃度は、改良型 ELISA で測定した（報告書：BAL-12-061-099.02-REP、初回申請時 CTD の第 5.3.1.4.6 項に添付）。治療用タンパク質の免疫原性に関しては、米国食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）のガイドライン [Assay Development for Immunogenicity Testing of Therapeutic Proteins（FDA 2009）] に準じてバリデートした。詳細は、初回申請時の概要（第 2.7.1.1.5.2.1 項）に示した。

2.7.1.1.4.2 中和抗体分析法

第 4 段階評価では、ラムシルマブの活性化部位における薬剤標的（すなわち VEGFR-2）とラムシルマブの結合をリガンドバインディング競合アッセイにて測定し、中和抗体を検出した（報告書：BAL-12-061-125.01-REP、初回申請時 CTD の第 5.3.1.4.7 項に添付）。治療用タンパク質の免疫原性に関しては、FDA のガイドライン [Assay Development for Immunogenicity Testing of Therapeutic Proteins（FDA 2009）] に準じてバリデートした。詳細は、初回申請時の概要（第 2.7.1.1.5.2.2 項）に示した。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

ラムシルマブの生物薬剤学試験は実施していない。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

ラムシルマブの生物薬剤学試験は実施していない。

2.7.1.4 付録

表 2.7.1.4-1 臨床試験用製剤ロット一覧

Study ID	Drug Product Lot Number	Drug Product Date of Manufacture	Drug Substance Batch Number(s)	Drug Substance Place of Manufacture
Formulation B				
I4T-IE-JVBH (IMCL CP12-0709)	07C00016	Feb-07	05E00455	██████████
	07C00017	Feb-07	05E00455	██████████
Process C0				
RAISE; I4T-MC-JVBB (IMCL CP12-0920)	09T00562	Nov-09	505360	██████████
	10T00599	Feb-11	506203	██████████
	10C00616	Jan-11	506189	██████████
	11C00005	Feb-11	506204	██████████
	C1300129	Mar-13	601906	██████████
REACH; I4T-MC-JVBF (IMCL CP12-0919)	09T00562	Nov-09	505360	██████████
	09C00563	Dec-09	505376	██████████
	10C00209	Jul-10	506015	██████████
	10C00616	Jan-11	506189	██████████
	C1300129	Mar-13	601906	██████████

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

Study ID	Drug Product Lot Number	Drug Product Date of Manufacture	Drug Substance Batch Number(s)	Drug Substance Place of Manufacture
I4T-IE-JVCB (IMCL CP12-1033)	10C00616	Jan-11	506189	
I4Y-IE-JCDB (IMCL CP20-0801)	08T00300	Sep-08	100234	
	10T00390	Aug-10	506007	
	11C00005	Feb-11	506204	
I4T-IE-JVBH (IMCL CP12-0709)	08T00300	Sep-08	100234	
I4T-IE-JVBY (IMCL CP12-1029)	09C00563	Dec-09	505376	

表 2.7.1.4-2 ヒト血清中ラムシルマブ分析法（Modified assay）要約

Assay	Analytical Laboratory	Study Identifiers	Assay Principle	Method Version	Calibration Curve Range (µg/mL)	Quantitative Range (µg/mL)	Inter-assay Accuracy (% RE)	Inter-assay Precision (%CV)
Modified Bioanalytical Assay (Project 3555 ^a , Project 3555-2 ^b , Project 3555-3 ^c and Project 3555-4 ^d)		I4T-IE-JVBB (RAISE) (ImClone Report CP12-0920)	ELISA	Original	0.8 to 100	1.9 to 54	-24.9 to 3.9	4.9 to 17.4
				Addend 1	0.8 to 100	2.5 to 54	-18.1 to -6.6	4.9 to 11.2
				Addend 2	1.25 to 37.5	2.5 to 27.5	-9.3 to -3.6	2.7 to 8.5
		I4T-IE-JVCB (ImClone Report CP12-1033)	ELISA	Addend 2	1.25 to 37.5	2.5 to 27.5	-9.3 to -3.6	2.7 to 8.5
				Addend 2	1.25 to 37.5	2.5 to 27.5	-9.3 to -3.6	2.7 to 8.5
		I4T-IE-JVBF (ImClone Report CP12-0919)	ELISA	Original	0.8 to 100	1.9 to 54	-24.9 to 3.9	4.9 to 17.4
				Addend 1	0.8 to 100	2.5 to 54	-18.1 to -6.6	4.9 to 11.2
				Addend 2	1.25 to 37.5	2.5 to 27.5	-9.3 to -3.6	2.7 to 8.5
		I4Y-IE-JCDB (ImClone Report CP20-0801)	ELISA	Addend 2	1.25 to 37.5	2.5 to 27.5	-9.3 to -3.6	2.7 to 8.5

Abbreviations: Addend = Addendum; CV = coefficient of variation; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; LLOQ = lower limit of quantitation; RE = relative error; ULOQ = upper limit of quantitation.

a Project 3555 contains the original method validation, Addendum 1 (LLOQ revised), and Addendum 2 (ULOQ revised).

b Project 3555-2 contains Addendum 3 (long-term storage stability data), Addendum 4 (drug interference check), and Addendum 1 Note to file.

c Project 3555-3 contains Addendum 5 (additional long-term storage stability).

d Project 3555-4 contains Addendum 6 (additional long-term storage stability).

e Formerly known as 

Note: The calibration curve range included anchor points beyond the quantitation range.

表 2.7.1.4-3 ヒト血清中ラムシルマブ分析法のバリデーション結果要約

Method/Validation Method Date		Validation Range (µg/mL)	Inter-Assay Precision (%CV)	Inter-Assay Accuracy (%RE)	Stability Data
Modified Bioanalytical Assay, [REDACTED] Method/ Dec, 2010 (Project 3555 ^b , Project 3555-2 ^c , Project 3555-3 ^d and Project 3555-4 ^e)	Original issue 20 Dec 2010	1.9 to 54	4.9 to 17.4	-24.9 to 3.9	5 freeze-thaw cycles at approximately -70°C; 24 hours at room temperature; 21 months at approximately -20°C and for at least 42 months at approximately -70°C
	Addendum 1 06 Jun 2012	2.5 to 54	4.9 to 11.2	-18.1 to -6.6	
	Addendum 2 03 Jan 2013	2.5 to 27.5	2.7 to 8.5	-9.3 to -3.6	

Abbreviations: CV = coefficient of variation; RE = relative error.

- a Formerly known as [REDACTED]
- b Project 3555 contains the original method validation, Addendum 1, and Addendum 2.
- c Project 3555-2 contains Addendum 3, Addendum 4, and Addendum 1 Note to file.
- d Project 3555-3 contains Addendum 5.
- e Project 3555-4 contains Addendum 6.

表 2.7.1.4-4 イリノテカン及び SN-38 濃度分析法のバリデーション結果要約

Method ID/Validation Date	Compound	Analytical Laboratory	Study Identifiers	Assay Principle	Quantitative Range (ng/mL)	Inter-assay Accuracy (%RE)	Inter-assay Precision (%CV)	Stability
120047VRLC_EII_R1	Irinotecan and SN-38		JVCB	LC/MS/MS	Irinotecan 1 to 500 SN-38 0.1 to 20	Irinotecan -8.35 to -3.70 SN-38 -8.00 to -2.30	Irinotecan ≤3.74 SN-38 ≤6.52	Irinotecan 4 hours benchtop stability (ice bath); 5 freeze/thaw cycles at approximately -20°C and approximately -70°C; up to 5 days at approximately -20°C and up to 206 days at approximately -70°C long-term storage stability SN-38 8 hours benchtop stability (ice bath); 5 freeze/thaw cycles at approximately -20°C and at approximately -70°C; up to 26 days at approximately -20°C and up to 206 days at approximately -70°C long-term storage stability

Abbreviations: CV = coefficient of variation; LC/MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; RE = relative error.

サイラムザ点滴静注液 100 mg

サイラムザ点滴静注液 500 mg

2.7.2 臨床薬理試験

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.2	臨床薬理試験	2
2.7.2.1	背景及び概観	2
2.7.2.1.1	薬物動態試験の概観	2
2.7.2.1.1.1	データの収集及び分析	4
2.7.2.1.1.2	ラムシルマブの薬物動態	4
2.7.2.1.2	薬物相互作用	4
2.7.2.1.3	曝露量－反応解析の概観	4
2.7.2.1.4	用量設定の概観	5
2.7.2.1.5	免疫原性の概観	6
2.7.2.1.6	結論	6
2.7.2.2	個々の試験結果の要約	7
2.7.2.2.1	頻回採血による試験	7
2.7.2.2.1.1	JVCB 試験（IMCL-CP12-1033）	7
2.7.2.2.2	少数点採血による試験	8
2.7.2.2.2.1	JVBB 試験（IMCL-CP12-0920）	8
2.7.2.2.2.2	JVBF 試験（IMCL-CP12-0919）	9
2.7.2.2.2.3	JCDB 試験（IMCL-CP20-0801）	11
2.7.2.2.3	臨床薬理試験	12
2.7.2.2.3.1	薬物相互作用試験	12
2.7.2.3	全試験を通しての結果の比較と解析	13
2.7.2.3.1	ノンコンパートメント解析によるラムシルマブの薬物動態パラ メータの要約	13
2.7.2.3.2	母集団薬物動態解析	14
2.7.2.3.2.1	母集団薬物動態特性	15
2.7.2.3.2.2	共変量	16
2.7.2.3.2.2.1	体重	16
2.7.2.3.2.2.2	肝機能	17
2.7.2.3.2.2.3	腎機能	17
2.7.2.3.2.2.4	性別、年齢及び人種	17
2.7.2.3.2.2.5	民族差（日本人 vs 外国人）	17
2.7.2.3.3	曝露量－反応解析（JVBB 試験）	18
2.7.2.3.3.1	曝露量－反応（有効性）解析（JVBB 試験）	19
2.7.2.3.3.1.1	Kaplan-Meier 法	19
2.7.2.3.3.1.2	Cox モデル	25
2.7.2.3.3.1.3	プラセボ群患者とマッチングさせた全生存期間の解析	28
2.7.2.3.3.2	曝露量－反応（安全性）解析（JVBB 試験）	30
2.7.2.3.3.2.1	好中球減少症（統合語）	32
2.7.2.3.3.2.2	高血圧関連事象	36
2.7.2.3.3.2.3	疲労（統合語）	36
2.7.2.3.3.2.4	下痢（PT）	36
2.7.2.3.3.2.5	投与変更及び投与中止	37
2.7.2.3.3.2.5.1	ラムシルマブ	37
2.7.2.3.3.2.5.2	FOLFIRI 療法	37
2.7.2.3.4	用量設定根拠	39
2.7.2.3.4.1	早期臨床試験	39
2.7.2.3.4.2	JVBB 試験（第 III 相臨床試験）	40
2.7.2.4	特別な試験	40
2.7.2.4.1	免疫原性	40
2.7.2.4.1.1	全試験を通しての免疫原性評価結果	40

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.2.4.1.2	JVBB 試験における免疫原性評価結果.....	45
2.7.2.4.2	免疫原性がラムシルマブの薬物動態に及ぼす影響.....	45
2.7.2.4.2.1	JVBB 試験における免疫原性がラムシルマブの薬物動態に及ぼす影響.....	45
2.7.2.4.2.2	JVBF 試験における免疫原性がラムシルマブの薬物動態に及ぼす影響.....	46
2.7.2.4.2.3	JCDB 及び JVCB 試験における免疫原性がラムシルマブの薬物動態に及ぼす影響.....	47
2.7.2.4.3	免疫原性が安全性に及ぼす影響	47
2.7.2.4.3.1	JVBB 試験における免疫原性が安全性に及ぼす影響	47
2.7.2.4.4	免疫原性が有効性に及ぼす影響	48
2.7.2.5	付録	48
2.7.2.5.1	JVBB 試験のその他の薬物動態	48
2.7.2.5.2	JVBF 試験のその他の薬物動態	49
2.7.2.5.2.1	Child-Pugh 分類で重症度がグレード A に該当する患者のその他の薬物動態データ	49
2.7.2.5.2.2	Child-Pugh 分類で重症度がグレード B に該当する患者のラムシルマブの薬物動態データ	50
2.7.2.5.3	JCDB 試験のその他の薬物動態	52

略語一覧

略語	定義
ADA	anti-drug antibody
ALT	アラニン・アミノトランスフェラーゼ (alanine aminotransferase)
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (aspartate aminotransferase)
AUC	血清中濃度－時間曲線下面積 (area under the serum concentration versus time curve)
AUC _{0-∞}	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)
C _{ave}	平均血清中濃度 (average concentration)
C _{ave,ss}	定常状態における平均血清中濃度 (average serum concentration at steady state)
CL	クリアランス (total body clearance)
CL _{cr}	クレアチニンクリアランス (creatinine clearance)
C _{max}	最高血清中濃度 (maximum serum concentration)
C _{max,ss}	定常状態における最高血清中濃度 (maximum serum concentration at steady state)
C _{min}	最低血清中濃度 (minimum serum concentration)
C _{min,1}	初回投与時最低血清中濃度 (minimum serum concentration following first dose)
C _{min,ss}	定常状態における最低血清中濃度 (minimum serum concentration at steady state)
CV	変動係数 (Coefficient of variation)
DLT	用量制限毒性 (dose limiting toxicity)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
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
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)
IgG1	免疫グロブリン G1 (immunoglobulin G1)
IIV	個体間変動 (inter-patient variability)
IRR	注入に伴う反応 (infusion-related reaction)
ITT	intent-to-treat
IVRS/IWRS	interactive voice/web response system
mFOLFOX-6	modified FOLFOX-6 (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)
MOF	目的関数の最小値 (minimum value of objective function)
NCA	ノンコンパートメント解析 (non-compartmental analysis)
PD	進行 (progressive disease)
PopPK	母集団薬物動態 (population pharmacokinetics)
PR	部分奏効 (partial response)
PS	performance status
PT	基本語 (preferred term)
Q	コンパートメント間クリアランス (inter-compartmental clearance)
SD	安定 (stable disease)
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 ₁	中央コンパートメントの分布容積 (central volume of distribution)
V ₂	末梢コンパートメントの分布容積 (peripheral volume of distribution)
V _{ss}	定常状態における分布容積 (volume of distribution at steady state)
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

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

第 2.7.2 項では、本申請において評価したラムシルマブ (IMC-1121B ; LY3009806) の臨床薬理の概要を示す。第 2.7.2.1 項に、薬物動態試験の概観、曝露量－反応解析の概観、用量設定の概観、免疫原性の概観及び結論を示す。第 2.7.2.2 項に、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）で臨床薬理の評価に使用する試験のうち、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）時に未提出の臨床試験について、個々の試験結果の要約を示し、このうち薬物相互作用試験については第 2.7.2.3.1 項に記載する。また、第 2.7.2.3 項では全試験を通しての結果の比較と解析について考察し、母集団薬物動態（population pharmacokinetics : PopPK）解析結果（第 2.7.2.3.2 項）、曝露量－反応解析結果（第 2.7.2.3.3 項）及び用量設定根拠（第 2.7.2.3.4 項）について記載する。さらに、第 2.7.2.4.1 項に免疫原性について検討した結果を記載する。

2.7.2.1.1 薬物動態試験の概観

本申請では、第 III 相臨床試験の 2 試験 [I4T-MC-JVBB (RAISE)（以下、JVBB）及び I4T-IE-JVBF (REACH)（以下、JVBF）試験] 及び第 II 相臨床試験 2 試験 [I4T-IE-JVCB（以下、JVCB）及び I4Y-IE-JCDB（以下、JCDB）試験] のラムシルマブの薬物動態データを新たに提出する。これらの試験を表 2.7.2.1-1 に示す。なお、I4T-IE-JVBH（以下、JVBH）及び I4T-IE-JVBY（以下、JVBY）試験成績も本申請に含めたが、当該試験成績は初回申請時に既提出であるため、初回申請時の概要を第 1.13.1 項に添付し、参照した。

表 2.7.2.1-1 本申請で新たに提出するラムシルマブの薬物動態データが得られた臨床試験

Study Code (location in CTD)	Population	Study Characteristics [Primary Objective]	Dose Regimen of Ramucirumab, Route of Administration and Formulation	Description of PK Data [N _{PK}]
RAISE I4T-MC-JVBB (CP12-0920)	Metastatic colorectal cancer	Phase 3, placebo-controlled randomized, double-blind study of ramucirumab in combination with FOLFIRI [efficacy]	8 mg/kg, Q2W, I.V. Process C0	Sparse [512]
REACH I4T-MC-JVBF (CP12-0919)	Hepatocellular carcinoma	Phase 3, placebo-controlled randomized, double-blind study of ramucirumab monotherapy [efficacy]	8 mg/kg, Q2W, I.V. Process C0	Sparse [315]
I4T-IE-JVCB (CP12-1033)	Solid tumors	Phase 2, open-label, single-arm study ramucirumab in combination with FOLFIRI [PK, drug-drug interaction]	8 mg/kg, Q2W, I.V. Process C0	Intensive [25]
I4Y-IE-JCDB (CP20-0801)	Metastatic colorectal cancer	Phase 2, open-label, randomized study of modified FOLFOX-6 alone or in combination with either ramucirumab or LY3012212 [efficacy]	8 mg/kg, Q2W, I.V. Process C0	Sparse [10]

Note: Study I4T-IE-JVBH (JVBH; IMCL-CP12-0709), and I4T-IE-JVBY (JVBY; IMCL-CP12-1029), supporting the use of ramucirumab in combination with FOLFIRI for the treatment of second-second-line metastatic CRC, have been provided in a prior gastric cancer submission(s).

Abbreviations: CRC = colorectal carcinoma; FOLFIRI = treatment regimen consisting of irinotecan 180 mg/m², folinic acid 400 mg/m², and 5-fluorouracil as 400 mg/m² bolus, then 2400 mg/m² continuous infusion on Days 1 and 2; FOLFOX-6 (modified) = treatment regimen consisting of oxaliplatin 85 mg/m² as I.V. infusion over 2 h, folinic acid 400 mg/m² as I.V. infusion over 2 h, and 5-fluorouracil 400 mg/m² as I.V. bolus over 2-4 min, then 2400 mg/m² as I.V. infusion over 46 h; I.V. = intravenous; N_{PK} = number of patients with PK data; PK = pharmacokinetics; Q2W = every 2 weeks.

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/m² 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/m² 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/m² を用いた。

注) Folinic acid として、JVBB 試験ではホリナートカルシウム 400 mg/m² を使用した。JVCB 及び JCDB 試験では、ホリナートカルシウム 400 mg/m² 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/m² を使用した。

2.7.2.1.1.1 データの収集及び分析

第 III 相臨床試験の 2 試験 [JVBB（結腸・直腸癌）及び JVBF（肝細胞癌）試験] 及び第 II 相臨床試験の 1 試験（JCDB 試験）では、少数点採血により試料を採取した。これら 3 試験では、血清中ラムシルマブ濃度の記述統計量をまとめ、個々の治験総括報告書に記載した。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、PopPK 解析を行った。また、JVBB 試験で得られたデータを用いて曝露量－反応解析を行った。PopPK 解析及び曝露量－反応解析の詳細はポピュレーション PK 及び曝露反応試験報告書（第 5.3.3.5.1 項）に示した。

JVCB 試験では、頻回採血により試料を採取した。JVCB 試験では、ラムシルマブ並びにイリノテカン及びその代謝物 SN-38 の薬物動態パラメータをノンコンパートメント解析（non-compartmental analysis : NCA）で算出した。

2.7.2.1.1.2 ラムシルマブの薬物動態

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は見いだされなかった。

2.7.2.1.2 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 [イリノテカン 180 mg/m²、ホリナートカルシウム 400 mg/m²／レボホリナートカルシウム 200 mg/m²、5-フルオロウラシル (5-fluorouracil : 5-FU) 400 mg/m² (急速静脈内投与)、5-FU 2400 mg/m² (Day 1～2 に持続静脈内投与)] に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と同様であった。最小二乗幾何平均値の比 (ラムシルマブを併用投与／FOLFIRI 療法のみを投与) は、イリノテカンでは $AUC_{0-\infty}$ が 0.93 (90%信頼区間 : 0.83～1.05)、 C_{max} が 1.04 (90%信頼区間 : 0.97～1.12)、SN-38 では $AUC_{0-\infty}$ が 0.95 (90%信頼区間 : 0.88～1.04)、 C_{max} が 0.97 (90%信頼区間 : 0.85～1.12) であり、FOLFIRI 療法併用下で、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かった。

2.7.2.1.3 曝露量－反応解析の概観

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、ラムシルマブ群での発現割合が 5%以上で、かつプラセボ群より 2%を超えて高かったグレード 3

以上の有害事象の 3 事象〔好中球減少症（統合語）、高血圧関連事象及び疲労（統合語）〕を用いた。下痢〔基本語（preferred term：PT）〕は上述の条件に当てはまらなかったが、JVBB 試験で発現割合が高かったため、安全性評価指標として加えた。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。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。

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 曲線はラムシルマブの 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、曝露量が高いほど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、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。

2.7.2.1.4 用量設定の概観

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。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ツ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。

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

2.7.2.1.5 免疫原性の概観

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（anti-drug antibody : 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。

2.7.2.1.6 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。ラムシルマブの薬物動態に有意な影響を及ぼす共変量は見いだされなかった。
- PopPK 解析の結果、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。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、投与延期にのみラムシルマブの曝露量と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（試験間比較及び PopPK 解析）。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）。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 頻回採血による試験

2.7.2.2.1.1 JVCB 試験（IMCL-CP12-1033）

JVCB 試験は、標準的治療が無効又は適切な治療法がない進行悪性固形癌患者を対象に、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を評価することを目的とした、海外、多施設共同、非盲検、第 II 相臨床試験であった。第 1 サイクルでは FOLFIRI 療法（イリノテカンを含む）のみを投与した。第 2 サイクルではラムシルマブを投与した後、FOLFIRI 療法を投与し、ラムシルマブと FOLFIRI 療法の間に 60 分の観察時間を設定した。イリノテカン及び SN-38 の薬物動態解

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

析用試料は、第 1 サイクル（FOLFIRI 療法のみ）及び第 2 サイクル（FOLFIRI 療法＋ラムシルマブ）の投与開始後 0、2、2.5、3、3.5、4、5、6、8、10、22、25、28、31、34、48、72、96 及び 168 時間に採取した。ラムシルマブの薬物動態解析用試料は、第 2 サイクル投与開始後の-2、-1、-0.5、0、2、3、4、5、8、10、25、48、72、96、168、264 及び 336 時間〔イリノテカン投与開始時点（1 時間のラムシルマブ投与及び更に 1 時間の観察時間の後）を $t=0$ とした〕に採取した。

25 例の患者のデータを用いて、ラムシルマブ初回投与後（第 2 サイクル）でのラムシルマブの薬物動態データの NCA を実施した。JVCB 試験において、ラムシルマブ 8 mg/kg を投与したときのラムシルマブの薬物動態パラメータを表 2.7.2.3-1 に示す。第 2 サイクル Day 1 の投与後（FOLFIRI 療法の投与前）のラムシルマブの $t_{1/2}$ の幾何平均値は、6 日間（範囲：4.17～8.83 日間）であり CL は小さかった（幾何平均値：0.0226 L/h）。また、 V_{ss} の幾何平均値は 4.50 L であり、ラムシルマブが細胞外液中に分布していることが示唆された。イリノテカン及び SN-38 の薬物動態データに基づく薬物相互作用評価結果は第 2.7.2.2.3.1 項に示す。

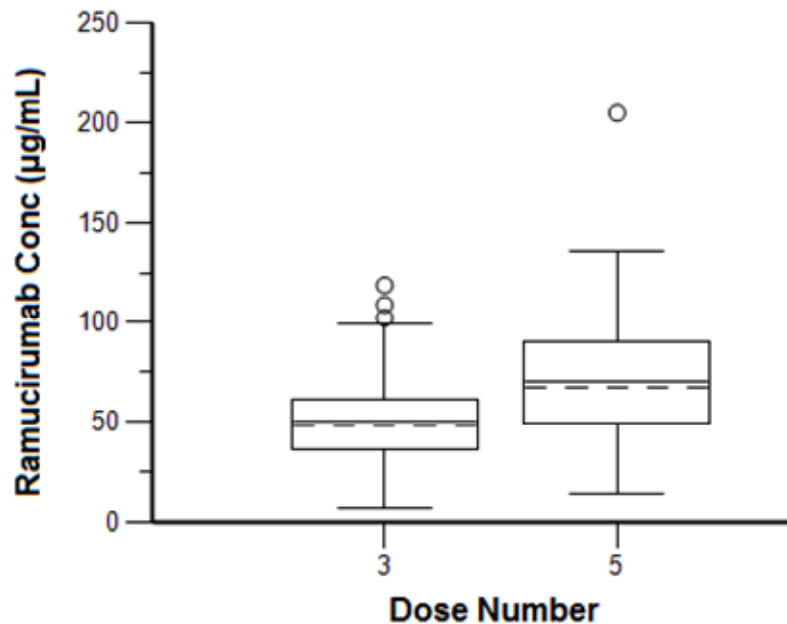
2.7.2.2.2 少数点採血による試験

2.7.2.2.2.1 JVBB 試験（IMCL-CP12-0920）

JVBB 試験は、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。ラムシルマブの薬物動態解析用試料は、1、3、5 回目及び任意で 9、13、17 回目の投与前〔トラフ濃度又は最低血清中濃度（minimum serum concentration : C_{min} ）〕に採取した。追加の任意の試料は 3、5、9、13、17 回目の投与終了後 1 時間（ C_{max} 付近）に採取した（任意の薬物動態解析用試料の薬物動態データは第 2.7.2.5.1 項に示す）。

ラムシルマブ群で治験薬を投与された 528 例のうち、試験期間を通じてラムシルマブを投与された 512 例から薬物動態データが得られ、248 例及び 154 例から得られた薬物動態データを用いてそれぞれ 3 及び 5 回目の投与前の血清中ラムシルマブのトラフ濃度を要約した。FOLFIRI 療法併用下でラムシルマブ 8 mg/kg を投与したときの、3 及び 5 回目の投与前（すなわち、2 及び 4 回目の投与後）の血清中ラムシルマブのトラフ濃度を図 2.7.2.2-1 及び表 2.7.2.2-1 に示す。

血清中ラムシルマブのトラフ濃度の幾何平均値は、3 回目の投与前が 46 $\mu\text{g/mL}$ 、5 回目の投与前が 65 $\mu\text{g/mL}$ であった。



Outline of box shows the 25th and 75th percentile with inside lines being the arithmetic mean (solid) and median (dashed). Whiskers show lowest and highest values within 1.5 times the difference between the 1st and 3rd quartile. Individual observations outside the whiskers are shown with open circles.

図 2.7.2.2-1 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 8 mg/kg を約 1 時間かけて 2 週間に 1 回静脈内投与したときの 3 及び 5 回目の投与前の血清中ラムシルマブのトラフ濃度（JVBB 試験）

表 2.7.2.2-1 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 8 mg/kg を約 1 時間かけて 2 週間に 1 回静脈内投与したときの 3 及び 5 回目の投与前の血清中ラムシルマブのトラフ濃度の要約統計量（JVBB 試験）

8 mg/kg Ramucirumab Every 2 Weeks Plus FOLFIRI		
Trough Serum Concentrations (µg/mL)		
Dose Number	3	5
n _{PK}	248 ^a	154 ^a
Min	7.65	14.50
Max	118.75	204.50
Geo Mean	46.3	65.1
Geo CV%	45	43

Abbreviations: CV% = percentage coefficient of variation; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; Geo = geometric; I.V. = intravenous; Max = maximum; Min = minimum; n_{PK} = number of pharmacokinetic observations included in calculation.

a Five trough concentrations that were reported below the limit of quantitation were treated as missing for the concentration summaries.

2.7.2.2.2.2 JVBF 試験（IMCL-CP12-0919）

JVBF 試験は、ソラフェニブによる一次治療中又はその後に増悪した、もしくはソラフェニブに不耐容が認められた肝細胞癌患者を対象に、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。ラムシルマブの薬物動態解析用試料は、1、3、5

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

回目の投与前（トラフ濃度又は $C_{\min}$ ）及び投与終了後 1 時間（ $C_{\max}$ 付近）に採取した。追加の試料は 30 日後のフォローアップ来院時に採取した。

ラムシルマブ群の投与例 317 例のうち、試験期間を通じてラムシルマブを投与された 315 例から薬物動態データが得られた（Child-Pugh 分類で重症度がグレード A に該当する患者が 276 例、グレード B に該当する患者が 39 例）。

ベースライン時 [interactive voice/web response system (IVRS/IWRS) データに基づく] の Child-Pugh 分類で重症度がグレード A に該当する患者にラムシルマブ 8 mg/kg を投与したときの、4 及び 7 回目の投与前の血清中ラムシルマブのトラフ濃度（3 及び 6 回目の投与後の $C_{\min}$ 、それぞれ 155 例及び 89 例）を図 2.7.2.2-2 及び表 2.7.2.2-2 に示す。Child-Pugh 分類で重症度がグレード B に該当する患者における血清中ラムシルマブ濃度、及び Child-Pugh 分類で重症度がグレード A とグレード B に該当する患者集団間のラムシルマブの薬物動態の比較は第 2.7.2.5.2.2 項に示す。

ベースライン時の Child-Pugh 分類で重症度がグレード A に該当する患者では、4 及び 7 回目の投与前の血清中ラムシルマブのトラフ濃度（3 及び 6 回目の投与後の $C_{\min}$ ）の幾何平均値がそれぞれ 42.5 $\mu\text{g/mL}$ 及び 55.5 $\mu\text{g/mL}$ であった。ラムシルマブの薬物動態は、Child-Pugh 分類で重症度がグレード A に該当する患者とグレード B に該当する患者で同様であった（第 2.7.2.5.2.2 項）。

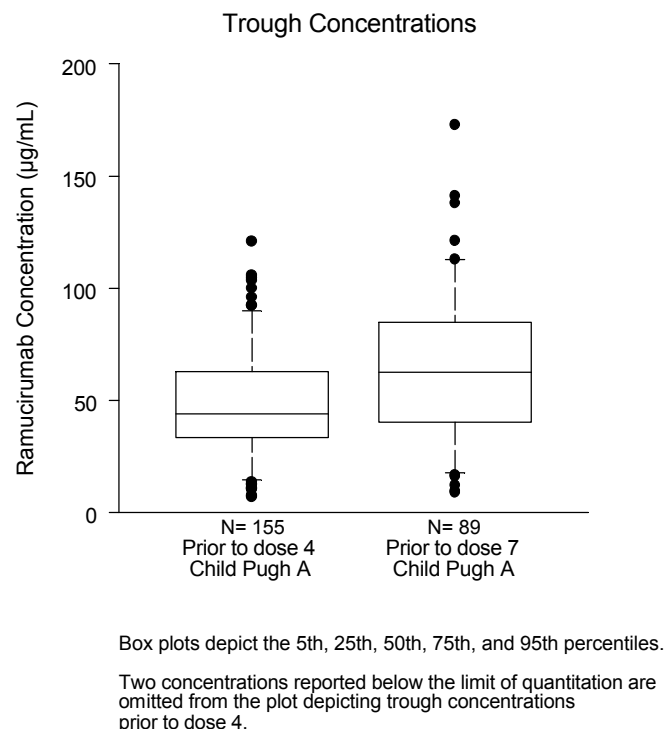


図 2.7.2.2-2 肝細胞癌患者を対象にラムシルマブ 8 mg/kg を約 1 時間かけて 2 週間に 1 回静脈内投与したときの 4 及び 7 回目の投与前の血清中ラムシルマブのトラフ濃度（JVPF 試験、Child-Pugh 分類で重症度がグレード A に該当する患者）

表 2.7.2.2-2 肝細胞癌患者を対象にラムシルマブ 8 mg/kg を約 1 時間かけて 2 週間に 1 回静脈内投与したときの 4 及び 7 回目の投与前の血清中ラムシルマブのトラフ濃度の要約統計量（JVBF 試験、Child-Pugh 分類で重症度がグレード A に該当する患者）

Trough Serum Concentrations (µg/mL)		
	Prior to Dose 4	Prior to Dose 7
n_{PK}	155 ^a	89
Min	7.0	9.2
Max	121.0	173.0
Geo Mean	42.5	55.5
Geo CV%	60.9	63.5

Abbreviations: CV = coefficient of variation; Geo = geometric; HCC = hepatocellular carcinoma; IV = intravenous; Max = maximum; Min = minimum; n_{PK} = number of pharmacokinetic observations included in calculation.

^a Excludes 2 concentrations reported below the limit of quantitation.

2.7.2.2.2.3 JCDB 試験（IMCL-CP20-0801）

JCDB 試験は 3 群からなる試験であり、転移性結腸・直腸癌患者を対象に modified FOLFOX-6（mFOLFOX-6）療法（ホリナートカルシウム、5-FU 及びオキサリプラチン）とラムシルマブ又は icrucumab（IMC-18F1 ; LY3012212）との併用投与時と mFOLFOX-6 療法のみ投与時の有効性及び安全性を比較した海外、多施設共同、非盲検、無作為化、第 II 相臨床試験であった。第 2.7.2 項では、ラムシルマブの薬物動態データのみを示す。ラムシルマブの薬物動態解析用試料は、ラムシルマブの 1 及び 5 回目の投与前、投与終了時、投与終了後 1、48（5 回目投与後のみ）、72、168 及び 336 時間、並びに 9 及び 13 回目の投与前及び投与終了後 1 時間に採取した。

採血点数が少数であったため、NCA は実施しなかった。mFOLFOX-6 療法併用下でラムシルマブ 8 mg/kg を投与したときの、平均血清中ラムシルマブ濃度推移を第 2.7.2.5.3 項に示し、血清中ラムシルマブのトラフ濃度を表 2.7.2.2-3 に示す。

表 2.7.2.2-3 転移性結腸・直腸癌患者を対象に mFOLFOX-6 療法併用下でラムシルマブ 8 mg/kg を約 1 時間かけて 2 週間に 1 回静脈内投与したときの血清中ラムシルマブのトラフ濃度（JCDB 試験）

Trough Serum Concentrations (µg/mL)			
Parameter	Infusion Number 2	Infusion Number 5	Infusion Number 6
n_{PK}	7	3	3
Min	12.900	19.750	55.500
Max	54.500	133.500	120.500
Geo Mean	29.7	53.6	73.3
Geo CV%	66	123	45

Abbreviations: CV = coefficient of variation; Geo = geometric; I.V. = intravenous; Max = maximum; mFOLFOX-6 = modified FOLFOX-6 (5-fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin); Min = minimum; n_{PK} = number of pharmacokinetic observations included in calculation.

2.7.2.2.3 臨床薬理試験

2.7.2.2.3.1 薬物相互作用試験

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する薬物相互作用試験として、JVCB 試験を実施した。試験デザインの詳細は、第 2.7.2.2.1.1 項に示す。

イリノテカン及び SN-38 の薬物動態パラメータに対するラムシルマブ併用投与の影響の統計解析結果を表 2.7.2.2-4 に示す。イリノテカン及び SN-38 の用量補正した $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は、ラムシルマブを併用投与した第 2 サイクルと FOLFIRI 療法のみを投与した第 1 サイクルで同様であった。イリノテカンの薬物動態では、最小二乗幾何平均値の比（ラムシルマブを併用投与／FOLFIRI 療法のみを投与）は、 $AUC_{0-\infty}$ で 0.93（90%信頼区間：0.83～1.05）、 C_{max} で 1.04（90%信頼区間：0.97～1.12）であった。SN-38 の薬物動態では、最小二乗幾何平均値の比（ラムシルマブを併用投与／FOLFIRI 療法のみを投与）は、 $AUC_{0-\infty}$ で 0.95（90%信頼区間：0.88～1.04）、 C_{max} で 0.97（90%信頼区間：0.85～1.12）であった。これらの結果から、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かった。

表 2.7.2.2-4 イリノテカン及び SN-38 の薬物動態パラメータに対するラムシルマブ併用投与の影響（薬物相互作用解析対象集団）（JVCB 試験）

					Ratio of Geometric Least Squares Means
		FOLFIRI (Cycle 1)			RAM+FOLFIRI (Cycle 2)
Parameter	N	Geometric Least Squares Means (90% CI)	N	Geometric Least Squares Means (90% CI)	RAM+ FOLFIRI / FOLFIRI
Irinotecan					
AUC _{0-∞} (ng*h/mL/mg)	25	22.12 (19.72, 24.82)	25	20.56 (18.33, 23.06)	0.93 (0.83, 1.05)
C _{max} (ng/mL/mg)	23	3.18 (2.91, 3.48)	23	3.31 (3.02, 3.62)	1.04 (0.97, 1.12)
SN-38					
AUC _{0-∞} (ng*h/mL/mg)	25	0.81 (0.70, 0.93)	24	0.77 (0.67, 0.89)	0.95 (0.88, 1.04)
C _{max} (ng/mL/mg)	23	0.05 (0.04, 0.06)	23	0.05 (0.04, 0.06)	0.97 (0.85, 1.12)

The drug interaction population is defined as patients who completed the assigned mandatory treatment started on Cycle 1, Day 1 and Cycle 2, Day 1.

Abbreviations: $AUC_{0-\infty}$ = area under the concentration versus time curve from zero to infinity (it is adjusted by dividing the actual dose); CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration (it is adjusted by dividing the actual dose in plasma); N = number of patients included in the analysis.

Source: lillyce\prd\ly3009806\i4t_ie_jvcb\csr1\programs_nonsdd\tfl_output\t_d4_cr.rtf
lillyce\prd\ly3009806\i4t_ie_jvcb\csr1\programs_nonsdd\tfl_output\t_d9_cr.rtf.

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、全試験を通しての結果及び解析から、ラムシルマブの薬物動態特性及び推奨用法・用量の設定根拠を示す。薬物動態パラメータの記述統計量の比較及び PopPK 解析において、一貫した薬物動態の結果が示された。

2.7.2.3.1 ノンコンパートメント解析によるラムシルマブの薬物動態パラメータの要約

固形癌患者を対象にラムシルマブ（8 mg/kg）を FOLFIRI 療法と併用投与した JVCB 試験では、頻回採血により薬物動態解析用試料を採取した（試験の詳細は第 2.7.2.2.1.1 項参照）。JVCB 試験でのラムシルマブの薬物動態を I4T-IE-JVCA（以下、JVCA）試験と比較した。JVCA 試験は、固形癌患者を対象とした海外、多施設共同、非盲検、第 II 相臨床試験であり、パート A ではラムシルマブとパクリタキセルの併用投与がパクリタキセルの薬物動態に及ぼす影響、パート B では、ラムシルマブを単独投与したときのラムシルマブの薬物動態を評価した。なお、JVCA 試験は、胃癌患者に対するラムシルマブのパクリタキセルとの併用投与を検討するために、初回申請資料に含めた〔初回申請時の概要（第 2.7.2.2.1.5 項）参照〕。JVCB 試験と JVCA 試験（パート B）とのラムシルマブの薬物動態を比較し、FOLFIRI 療法との併用投与がラムシルマブの薬物動態に及ぼす影響を評価した。また、日本人患者では、JVBY 試験でのラムシルマブの薬物動態を I4T-JE-JVCL（以下、JVCL）試験と比較した。JVBY 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の施行中又は施行後に増悪した転移性結腸・直腸癌の日本人患者を対象とした試験であり、頻回採血により薬物動態解析用試料を採取した。JVCL 試験は、転移性又は局所再発の胃腺癌（胃食道接合部腺癌を含む）が組織学的に確認され、プラチナ製剤又はフッ化ピリミジン系薬剤を含む抗癌剤による併用一次化学療法を開始した後に増悪が認められた日本人患者を対象とした試験であり、頻回採血により薬物動態解析用試料を採取した。いずれの試験も初回申請資料に含めた〔初回申請時の概要（第 2.7.2.2.1.4 項及び第 2.7.2.2.1.1 項）参照〕。

JVCB、JVCA、JVBY 及び JVCL 試験における、NCA によるラムシルマブ単回投与後のラムシルマブの薬物動態パラメータを表 2.7.2.3-1 に示す。

JVCB 試験及び JVCA 試験（パート B）で、ラムシルマブの薬物動態パラメータは同様であった。固形癌患者を対象としたこの試験間比較により、FOLFIRI 療法の併用の有無に関わらずラムシルマブの曝露量は同程度であった。これらの結果から、FOLFIRI 療法との併用投与がラムシルマブの薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。日本人患者においても JVBY 試験と JVCL 試験で、ラムシルマブの薬物動態パラメータは同様であった。

ラムシルマブと FOLFIRI 療法を併用投与した JVBY 試験（日本人患者）及び JVCB 試験（外国人患者）を比較した結果、単回投与後のラムシルマブの薬物動態は日本人及び外国人で同様であった。

なお、ラムシルマブ反復投与後の薬物動態パラメータの試験間比較は、反復投与後の薬物動態データがないため実施しなかった。

表 2.7.2.3-1 ノンコンパートメント解析によるラムシルマブ単回投与時の薬物動態
パラメータ

Parameter	JVCB	JVCA (Part B)	JVBY	JVCL
Regions or country	Outside of Japan	Outside of Japan	Japan	Japan
Treatment	Ramucirumab + FOLFIRI	Ramucirumab alone	Ramucirumab + FOLFIRI	Ramucirumab alone
Dose	8 mg/kg	8 mg/kg	8 mg/kg	8 mg/kg
N	25	16	6	6
Geometric Mean (Geometric CV%) n _{PK}				
C _{max} (μg/mL)	201.6 (31) 25	205.71 (14) 16	245 (6) 6	161 (16) 6
AUC _{0-∞} ^a (μg*day/mL)	1180 (35) 18	1340 (29) 15	1600 (15) 4	1070 (34) 3
t _{1/2} ^{a, b} (day)	6.00 (4.17-8.83) 18	6.54 (3.25-10.0) 15	7.38 (6.30-10.1) 6	7.63 (5.75-9.50) 6
CL (L/h)	0.0226 (29) 18	0.018 (27) 15	0.0114 (26) 4	0.0150 (20) 3
V _{ss} (L)	4.50 (25) 18	3.95 (23) 15	2.51 (25) 4	3.29 (27) 3

Abbreviations: AUC_{0-∞} = area under the concentration versus time curve from time zero extrapolated to infinity; C_{max} = maximum observed drug concentration; CL = total body clearance of drug calculated after intravenous administration; CV% = percentage coefficient of variation; N = number of subjects who had data for calculation of at least 1 PK parameter; NCA = noncompartmental analysis; n_{PK} = number of pharmacokinetic observations included in calculation; PK = pharmacokinetic; t_{1/2} = apparent elimination half-life; V_{ss} = volume of distribution at steady state following intravenous administration.

a Reported values for t_{1/2} and AUC_{0-∞} were derived from summary data reported in hr or μg*hr/mL and converted to day or μg*day/mL by dividing by 24.

b Geometric mean (minimum - maximum) reported for t_{1/2}.

Note: Data for Study JVBY and JVCL are from common technical document for gastric cancer.

2.7.2.3.2 母集団薬物動態解析

本申請のために行った PopPK 解析では、JVBB 試験及び本申請で用いた他の試験より得られたラムシルマブの薬物動態データを、これまでに解析した PopPK 解析用データセットと統合して用いた。最終的な PopPK 解析のデータセットには 11 試験 [JVBB、JVBF、I4T-MC-JVBA (REVEL) (以下、JVBA)、I4T-IE-JVBD (REGARD) (以下、JVBD)、I4T-IE-JVBJ (以下、JVBJ)、I4T-IE-JVBW (以下、JVBW)、I4T-IE-JVBX (以下、JVBX)、JVBY、JVCA、I4T-IE-JVCC (以下、JVCC) 及び I4T-IE-JVBE (RAINBOW)]

（以下、JVBE）試験] の 1639 例から採取した 6427 サンプルの血清中ラムシルマブ濃度データを使用した。

PopPK 解析に用いた試験の概要については、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）の Table 7.1 に示した。なお、JVBA 試験はプラチナ製剤を含む一次治療後に進行した IV 期非小細胞肺癌を対象とするドセタキセルとラムシルマブ併用及びドセタキセルとプラセボ併用の海外、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、初回申請及び本申請では未提出の臨床試験である。JVBA 試験の詳細については、Summary of Clinical Pharmacology Studies（Non-Small Cell Lung Cancer）（第 5.3.5.4.3 項）の第 2.7.2.2.1.1 項に示した。

2.7.2.3.2.1 母集団薬物動態特性

本申請のための PopPK 解析結果は、初回申請で既提出の PopPK 結果と同様、0 次吸収過程及び 1 次消失過程を有する線形 2-コンパートメントモデルで良好に記述することができた。本モデルには、CL、中央コンパートメント分布容積（central volume of distribution : V_1 ）、末梢コンパートメント分布容積（peripheral volume of distribution : V_2 ）及びコンパートメント間クリアランス（inter-compartmental clearance : Q ）をパラメータとして含めた。個体間変動を対数誤差モデルとして CL、 V_1 、 V_2 及び Q に組み込み、CL と V_1 の個体間変動間に共分散を含むモデルを選択した。個体内残差変動は、絶対誤差+比例誤差モデルにより説明できた。

ラムシルマブの薬物動態パラメータへの影響を検討した共変量候補は、いずれも事前に設定した有意水準 [目的関数の最小値（minimum value of objective function : MOF）が 10.828 ポイント以上減少（ $p < 0.001$ ）かつ個体間変動（inter-patient variability : IIV）が 5% 以上減少] に達せず、最終モデルには共変量が組み込まれなかった。PopPK 解析モデル（最終モデル）によるラムシルマブの薬物動態パラメータ推定値を表 2.7.2.3-2 に示す。

PopPK 解析によるラムシルマブの薬物動態パラメータの post-hoc 推定値を表 2.7.2.3-3 に示す。

表 2.7.2.3-2 PopPK 解析モデル（最終モデル）によるラムシルマブの薬物濃度パラメータ推定値

Parameter Description	Population Estimate (%SEE)	Inter-Patient Variability (%SEE)
Clearance (CL)		
Parameter for CL (L/hr)	0.0148 (1.52)	34.7% (5.45)
Central Volume of Distribution (V_1)		
Parameter for V_1 (L)	3.28 (0.948)	26.8% (7.64)
Inter-compartmental Clearance (Q)		
Parameter for Q (L/hr)	0.00977 (11.8)	81.2% (22.3)
Peripheral Volume of Distribution (V_2)		
Parameter for V_2 (L)	2.07 (4.98)	54.7% (20.0)
Inter-Patient Variability Correlation Coefficient (CL and V_1)	0.727 (7.33)	
Residual Error		
Additive ($\mu\text{g/mL}$)	4.84 (9.03)	
Proportional	22.4% (5.28)	

Abbreviation: SEE = standard error of the estimate.

表 2.7.2.3-3 PopPK 解析によるラムシルマブの薬物動態パラメータの post-hoc 推定値

	All Patients All indications Geometric Mean (CV%)
Clearance; CL (L/h)	0.0147 (30.0)
Volume of Distribution at Steady-State; V_{ss} (L)	5.38 (15.0)
Terminal Half-Life; $t_{1/2}$ (days)	14.2 (20.0)
N	1639

Abbreviations: CV% = percentage coefficient of variation; N = number of patients.

2.7.2.3.2.2 共変量

PopPK 解析において、様々な共変量（年齢、性別、体重、人種、がん種、アルブミン、肝機能及び腎機能など）がラムシルマブの薬物動態に及ぼす影響を検討した結果、有意な影響を及ぼす共変量は見いだされなかった。重要と考えられる評価結果を以下に示す。

2.7.2.3.2.2.1 体重

CL、 V_1 及び V_2 への体重（範囲：29.8～139 kg）の組み込みは事前に設定した最終モデルへの組み込み基準（10.828 ポイント以上の MOF の減少かつ HIV の 5%以上の減少）に合致しなかった。しかしながら、基本モデルの CL、 V_1 及び V_2 へ体重を組み込むことにより、MOF がそれぞれ-134、-202 及び-40.5 ポイント減少したことから、体重とラムシルマブ曝露量との間の関連性が示唆された。体重換算用量を投与した後の曝露量の post-hoc 推定値から、曝露量の増加比は体重増加の比より低いことが示され、また、体重の四分位群間の曝露量分布を比較したところ、曝露量は各群間で大部分が重なっていた。したがって、ラムシルマブの投与では、体重換算した用量が適切と考えられた。

2.7.2.3.2.2.2 肝機能

肝機能について、連続変数〔アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）、総ビリルビン、又は総タンパク〕及びカテゴリー別（米国国立癌研究所臓器機能不全ワーキンググループの肝機能分類に基づく）の評価で、ラムシルマブの薬物動態との間に有意な関係は認められなかった。肝機能障害が軽度（総ビリルビンが基準値上限内かつ AST が基準値上限を超える、又は総ビリルビンが基準値上限の 1.0～1.5 倍を超える 525 例）又は中等度（総ビリルビンが基準値上限の 1.5～3 倍を超える 23 例）の患者と正常肝機能患者（総ビリルビン及び AST が基準値上限内である 1055 例）を比較し、肝機能障害がラムシルマブの $\text{average serum concentration at steady state}$ ($C_{\text{ave,ss}}$) に及ぼす影響を評価した。その結果、軽度又は中等度の肝機能障害患者と正常肝機能患者との間で、ラムシルマブの $C_{\text{ave,ss}}$ に臨床的に意義のある差は認められなかった。なお、高度の肝機能障害患者（総ビリルビンが基準値上限の 3 倍を超える）からは薬物動態データが得られなかった。

2.7.2.3.2.2.3 腎機能

腎機能〔クレアチニンクリアランス（creatinine clearance : CLcr）〕について、連続変数（範囲：15.5～682 mL/min）及びカテゴリー別の評価で、ラムシルマブの薬物動態との間に有意な関係は認められなかった。また、腎機能障害が軽度（CLcr が 60～89 mL/min の 687 例）、中等度（CLcr が 30～59 mL/min の 244 例）、又は高度（CLcr が 15～29 mL/min の 46 例）の患者と正常腎機能患者（CLcr が 90 mL/min 以上の 697 例）を比較し、腎機能障害がラムシルマブの $C_{\text{ave,ss}}$ に及ぼす影響を評価した。その結果、腎機能障害患者と正常腎機能患者との間で、ラムシルマブの $C_{\text{ave,ss}}$ に臨床的に意義のある差は認められなかった。

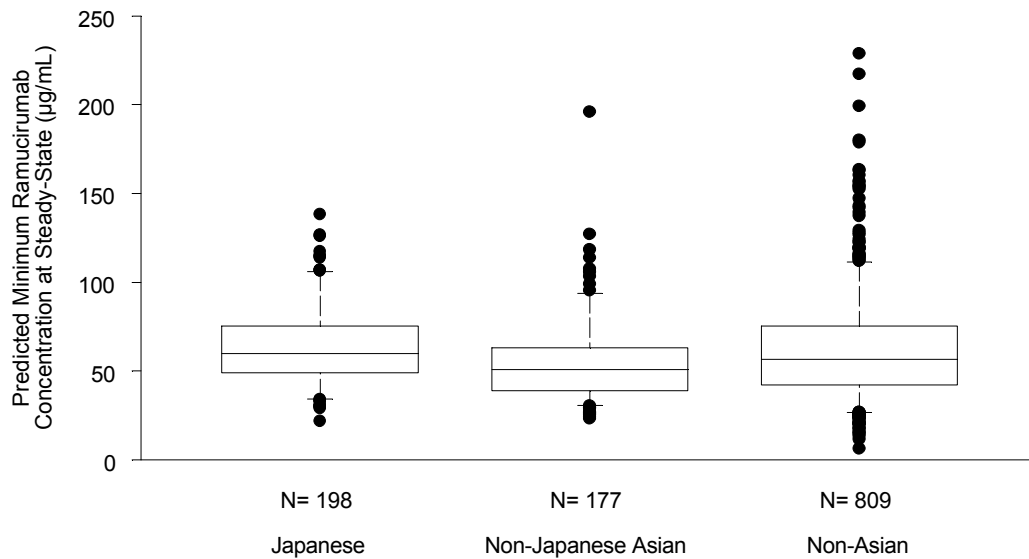
2.7.2.3.2.2.4 性別、年齢及び人種

性別（男性 1052 例、女性 587 例）、年齢（範囲：19～87 歳）及び人種（白人 1125 例、アジア人 433 例）とラムシルマブの薬物動態との関連性を検討した。その結果、ラムシルマブの薬物動態に臨床的に重要な影響を及ぼす所見は認められなかった（詳細はポピュレーション PK 及び曝露反応試験報告書、第 5.3.3.5.1 項を参照）。

2.7.2.3.2.2.5 民族差（日本人 vs 外国人）

日本人、日本人以外のアジア人及び非アジア人におけるラムシルマブ 8 mg/kg 投与群の血清中ラムシルマブ濃度（ $C_{\text{min,ss}}$ ）の分布を図 2.7.2.3-1 に示す。

日本人におけるラムシルマブの薬物動態パラメータは、他の民族の薬物動態パラメータと同様であった。また、PopPK 解析の結果から人種はラムシルマブの薬物動態に影響を及ぼさず、PopPK パラメータ推定値から推算したラムシルマブの曝露量は、日本人と外国人で類似していた。日本人と外国人のラムシルマブの薬物動態が類似しているという結果は、国際共同試験の全解析対象集団の結果を日本人の患者集団に適用することの妥当性を裏付ける根拠の一つである。



Box plots depict the 5th, 25th, 50th, 75th, and 95th percentiles.

図 2.7.2.3-1 日本人、日本人以外のアジア人及び非アジア人におけるラムシルマブ 8 mg/kg 投与群の血清中ラムシルマブ濃度 ($C_{\min,ss}$) の分布（箱ひげ図）（PopPK 解析対象集団）

2.7.2.3.3 曝露量－反応解析（JVBB 試験）

転移性結腸・直腸癌患者を対象とした JVBB 試験では、ラムシルマブの曝露量と安全性及び有効性との関係性を評価した。（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）。PopPK 解析モデル（最終モデル）から予測したラムシルマブ曝露量 [minimum serum concentration following first dose ($C_{\min,1}$)、 $C_{\min,ss}$ 、maximum serum concentration at steady state ($C_{\max,ss}$) 及び $C_{ave,ss}$] を用いて実施した曝露量－反応解析の結果を以下の項に要約した。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 以上の高血圧関連事象、好中球減少症（統合語）、疲労（統合語）及び下痢（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）及び投与中止は、曝露量の四分位群別にまとめた。また、曝露量－反応解析には、JVBB 試験のラムシルマブ群及びプラセボ群の両データを使用し、曝露量－反応（有効性）解析には、ラムシルマブ群 425 例、プラセボ群 481 例から得られたデータを含め、曝露量－反応（安全性）解析では、ラムシルマブ群 425 例、プラセボ群 480 例から得られたデータを含めた。

これらの解析には、曝露量パラメータとして $C_{\min,1}$ 、 $C_{\min,ss}$ 、 $C_{\max,ss}$ 及び $C_{ave,ss}$ を用いたが、いずれの曝露量パラメータについても同様の傾向を示したことから、 $C_{\min,ss}$ と有効性又は安全性との関連性について主に記載した（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）。

なお、人口統計学的特性、ベースライン時の疾患特性及び前治療は、 $C_{min,ss}$ の四分位群別にポピュレーション PK 及び曝露反応試験報告書（第 5.3.3.5.1 項）の Table 8.6 に示した。これらのデータは全集団 [intent-to-treat (ITT) 解析対象集団] 及び曝露量－反応解析対象集団間で同様であり、解析の対象となった部分集団は全集団と類似していた。

JVBB 試験の日本人集団を対象とした曝露量－反応解析では、ラムシルマブ群 62 例、プラセボ群 61 例から得られたデータを含めた。

2.7.2.3.3.1 曝露量－反応（有効性）解析（JVBB 試験）

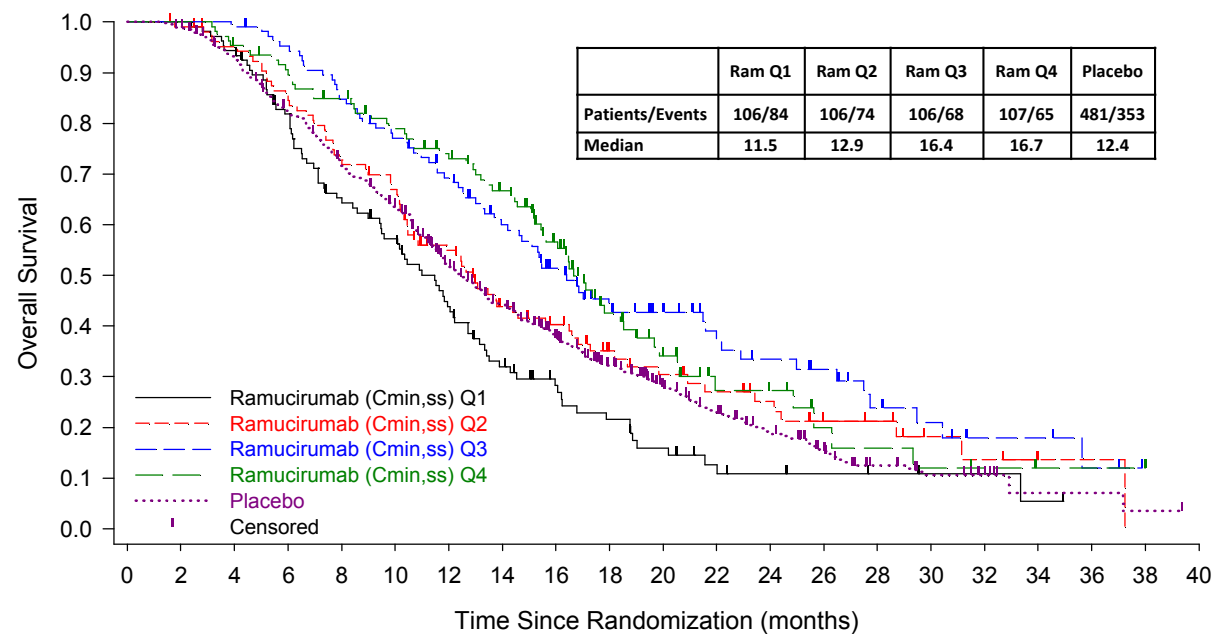
JVBB 試験において、ラムシルマブ曝露量と全生存期間及び無増悪生存期間との関連を、Kaplan-Meier 法、Cox モデル及び四分位群別にプラセボ群の患者をマッチングした解析を用いて評価した。

プラセボ群と比較するため、血清中ラムシルマブ濃度データに欠測値のない患者を $C_{min,ss}$ の四分位群に分類し（ $C_{min,ss}$: 25%未満、25%以上 50%未満、50%以上 75%未満、75%以上）、四分位群別にラムシルマブ群とプラセボ群との間で有効性を比較した。

2.7.2.3.3.1.1 Kaplan-Meier 法

全生存期間及び無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線は、 $C_{min,ss}$ の四分位群間で同様の傾向を示した（図 2.7.2.3-2 及び図 2.7.2.3-3）。全生存期間又は無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線は $C_{min,ss}$ の四分位群間で明確に分離し、ラムシルマブの曝露量が高いほど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た。

$C_{min,ss}$: Overall Survival



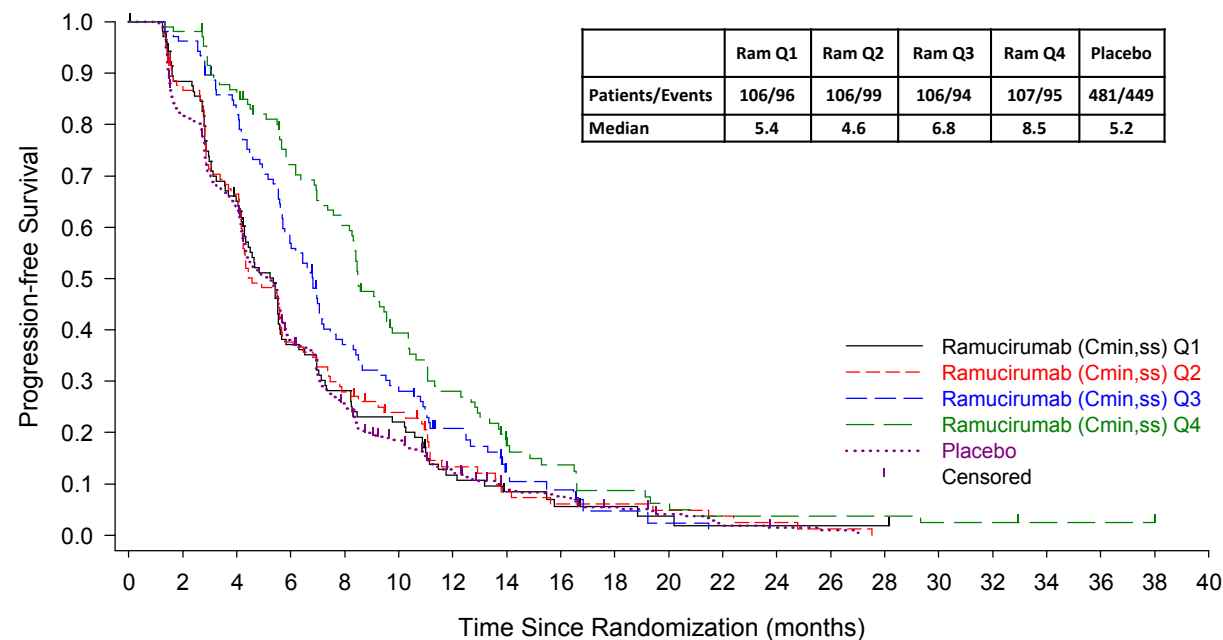
Number at Risk

Ram Q1	106	106	100	84	66	57	42	29	21	16	11	7	5	4	3	2	2	1	0	0	0
Ram Q2	106	104	98	88	75	68	52	37	32	24	19	16	13	9	8	4	3	2	1	0	0
Ram Q3	106	106	105	100	89	80	70	56	44	33	27	20	17	14	9	7	4	4	2	0	0
Ram Q4	107	107	101	95	88	80	72	63	46	27	19	10	9	5	4	3	2	1	1	1	0
Plc	481	475	442	386	333	292	223	181	141	106	77	57	43	29	17	10	7	2	2	1	0

Abbreviations: $C_{min,ss}$ = minimum concentration at steady-state; Plc = placebo; Q = quartile; Ram = ramucirumab.

図 2.7.2.3-2 $C_{min,ss}$ の四分位群別の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（JVBB 試験）

$C_{\min,ss}$: Progression-Free Survival



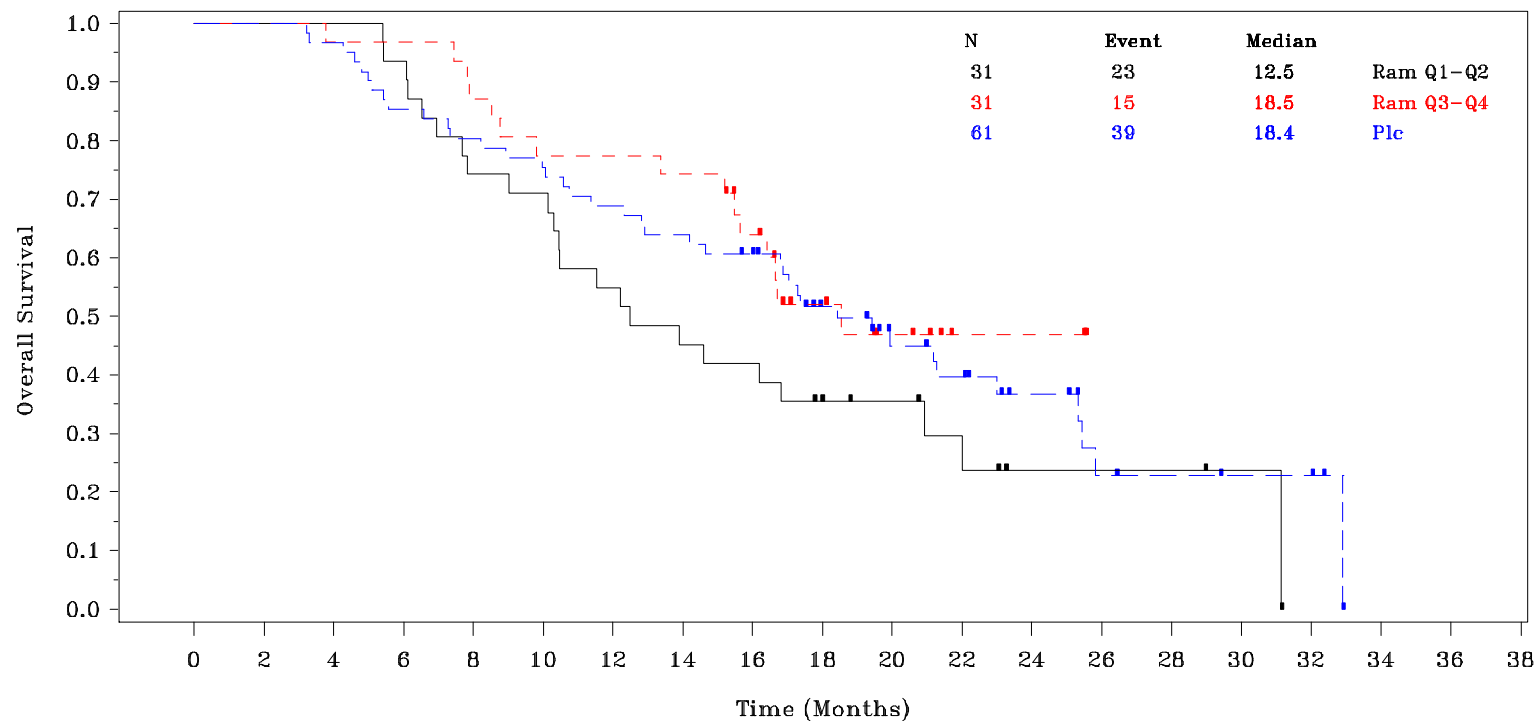
Number at Risk

Ram Q1	106	91	66	37	28	22	11	6	4	3	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0
Ram Q2	106	91	69	39	29	22	11	7	5	5	4	3	2	1	0	0	0	0	0	0
Ram Q3	106	102	86	59	37	28	18	7	5	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ram Q4	107	105	92	73	61	38	27	14	11	7	5	3	3	3	3	2	2	1	1	0
Plc	481	392	305	176	116	80	50	32	26	17	11	6	3	2	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: $C_{\min,ss}$ = minimum concentration at steady-state; Plc = placebo; Q = quartile; Ram = ramucirumab.

図 2.7.2.3-3 $C_{\min,ss}$ の四分位群別の無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（JVBB 試験）

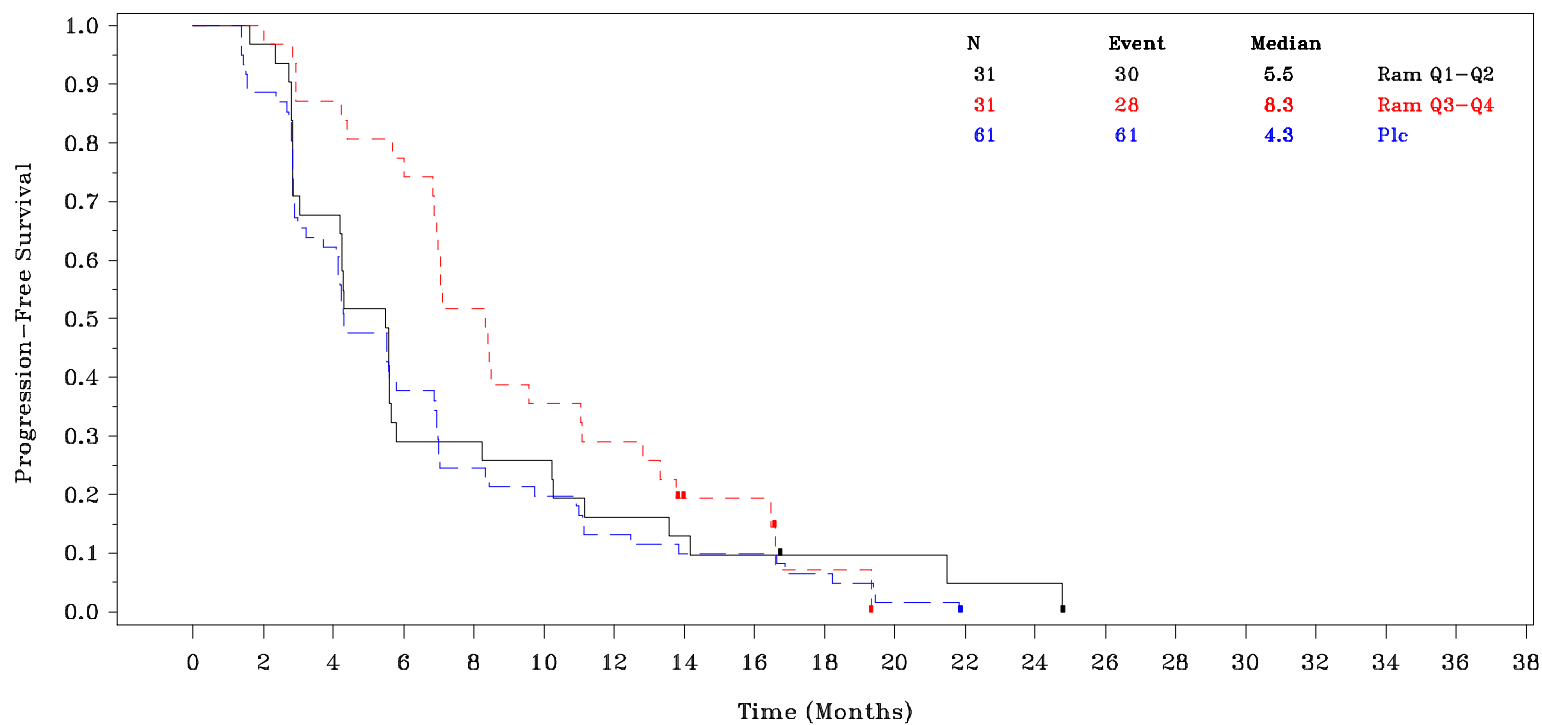
日本人集団での $C_{min,ss}$ を中央値で分けた 2 群（以下、二分位群）別の全生存期間及び無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ図 2.7.2.3-4 及び図 2.7.2.3-5 に示す。日本人集団では全生存期間又は無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線は $C_{min,ss}$ の二分位群間で明確に分離し、ラムシルマブの曝露量が高い集団では低い集団に比べて全生存期間又は無増悪生存期間が延長することが示唆されたことから、JVBB 試験の日本人集団を対象とした曝露量－反応（有効性）解析でも、全集団と同様の傾向が認められた。



At Risk																		
Ram Q1-Q2	31	31	31	29	23	22	17	14	13	10	7	5	2	2	2	1	0	0
Ram Q3-Q4	31	31	30	30	27	24	24	23	18	11	7	3	3	0	0	0	0	0
Plc	61	61	59	52	49	46	42	39	35	25	18	15	10	5	4	3	3	0

Abbreviations: C_{min,ss} = minimum concentration at steady-state; Q = quartile; Ram=ramucirumab.

図 2.7.2.3-4 $C_{\min,ss}$ の二分位群別の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（日本人）（JVBB 試験）



At Risk														
Ram Q1-Q2	31	30	21	9	9	8	5	4	3	2	2	1	1	0
Ram Q3-Q4	31	31	27	24	16	11	9	4	4	1	0	0	0	0
Plc	61	54	38	23	15	12	8	6	6	4	1	0	0	0

Abbreviations: $C_{\min,ss}$ = minimum concentration at steady-state; Q = quartile; Ram=ramucirumab.

図 2.7.2.3-5 $C_{\min,ss}$ の二分位群別の無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（日本人）（JVBB 試験）

2.7.2.3.3.1.2 Cox モデル

JVBB 試験において、有効性評価指標の全生存期間及び無増悪生存期間によるラムシルマブの曝露量と有効性の関連を評価するため、単変量及び多変量 Cox 回帰分析を行った。

単変量解析において、全生存期間又は無増悪生存期間と $C_{min,ss}$ との間に統計学的に有意な正の相関が認められた（表 2.7.2.3-4）。JVBB 試験で全生存期間又は無増悪生存期間と有意な関係が認められた予後因子を調整した後も、 $C_{min,ss}$ と全生存期間又は無増悪生存期間との関連性は統計学的に有意であった。

表 2.7.2.3-4 曝露量－反応（有効性）解析に含めた患者における $C_{min,ss}$ と全生存期間及び無増悪生存期間の解析（JVBB 試験）

Efficacy parameter	Hazard Ratio ^a (95% CI)	p-Value (Wald's)
Overall survival (N = 425/291 events)		
Univariate analysis	0.600 (0.490, 0.734)	<0.0001
Multivariate analysis adjusting for significant factors ^b	0.605 (0.494, 0.741)	<0.0001
Progression free survival (N = 425/384 events)		
Univariate analysis	0.670 (0.564, 0.797)	<0.0001
Multivariate analysis adjusting for significant factors ^c	0.681 (0.569, 0.814)	<0.0001

Abbreviations: CI = confidence interval; $C_{min,ss}$ = minimum concentration at steady-state; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = hazard ratio; KRAS = Kirstin rat sarcoma; N = number of patients; OS = overall survival; PFS = progression-free survival.

a With log2-transformed exposure measure, reported HR measures the change in the hazards of death when the value of $C_{min,ss}$ is doubled.

b Adjusted for time to progression after beginning first-line therapy, KRAS status, ECOG performance status, number of metastatic sites, liver only metastasis, and carcinoembryonic antigen.

c Adjusted for ECOG performance status, number of metastatic sites, liver only metastasis, carcinoembryonic antigen, and prior bevacizumab use (a composite group of the 3 individual bevacizumab factors was created and analyzed as a separate subgroup, described further in RAISE CSR, Section 9.7.1.2).

Source: h/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvbb/csr1/programs_stat/tfl_output/tospk_a1.rtf
h/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvbb/csr1/programs_stat/tfl_output/tospk_a9.rtf
h/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvbb/csr1/programs_stat/tfl_output/tpfspk_a1.rtf
h/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvbb/csr1/programs_stat/tfl_output/tpfspk_a9.rtf.

プラセボ群とラムシルマブ群の曝露量の四分位群の比較を表 2.7.2.3-5 に示した。全生存期間及び無増悪生存期間と有意な関係が認められたベースライン因子を調整した後、Q3 及び Q4 群では全生存期間、Q1 及び Q2 群の無増悪生存期間のハザード比が同様であったものの、それ以外では全生存期間又は無増悪生存期間のいずれも、曝露量が増加するほどハザード比が減少した。

表 2.7.2.3-5 $C_{\min,ss}$ の四分位群別の全生存期間及び無増悪生存期間の多変量 Cox 回帰分析結果（JVBB 試験）

Efficacy Parameter	Ramucirumab + FOLFIRI Na	Placebo + FOLFIRI Na	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value (Wald's)
Overall survival ^b				
Q1 vs Placebo + FOLFIRI	99	450	1.311 (1.024, 1.678)	0.0314
Q2 vs Placebo + FOLFIRI	100	450	0.954 (0.736, 1.238)	0.7249
Q3 vs Placebo + FOLFIRI	99	450	0.604 (0.459, 0.795)	0.0003
Q4 vs Placebo + FOLFIRI	100	450	0.657 (0.500, 0.865)	0.0027
Progression-free survival ^c				
Q1 vs Placebo + FOLFIRI	99	450	0.932 (0.739, 1.175)	0.5516
Q2 vs Placebo + FOLFIRI	100	450	0.957 (0.763, 1.200)	0.7013
Q3 vs Placebo + FOLFIRI	99	450	0.684 (0.542, 0.864)	0.0014
Q4 vs Placebo + FOLFIRI	100	450	0.546 (0.434, 0.688)	<0.0001

Abbreviations: CI = confidence interval; $C_{\min,ss}$ = minimum concentration at steady-state; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FOLFIRI = folinic acid, 5-fluorouracil, and irinotecan; KRAS = Kirsten rat sarcoma; N = number of patients; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; Q = quartile.

- a N = number of patients contributing to analysis. Patients with missing baseline covariate factors were omitted from analysis.
- b Adjusted for time to progression after beginning first-line therapy, KRAS status, ECOG performance status, number of metastatic sites, liver only metastasis, and carcinoembryonic antigen.
- c Adjusted for ECOG performance status, number of metastatic sites, liver only metastasis, carcinoembryonic antigen, and prior bevacizumab use (a composite group of the 3 individual bevacizumab factors was created and analyzed as a separate subgroup, described further in RAISE CSR, Section 9.7.1.2).

Note:

Q1= ramucirumab + FOLFIRI treated patients with $C_{\min,ss}$ <25%;

Q2= ramucirumab + FOLFIRI treated patients with $C_{\min,ss}$ 25% - <50%;

Q3= ramucirumab + FOLFIRI treated patients with $C_{\min,ss}$ 50% - <75%;

Q4= ramucirumab + FOLFIRI treated patients with $C_{\min,ss}$ ≥75%.

Source: h/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvbb/csr1/programs_stat/tfl_output/tospk_a5.rtf
h/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvbb/csr1/programs_stat/tfl_output/tpfspk_a5.rtf

日本人集団においても有効性評価指標の全生存期間及び無増悪生存期間による曝露量と有効性の関連を評価するため、単変量及び多変量 Cox 回帰分析を行った。その結果をそれぞれ表 2.7.2.3-6 及び表 2.7.2.3-7 に示す。日本人集団においても、曝露量が高い集団では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たことから、JVBB 試験の日本人集団を対象とした曝露量－反応（有効性）解析でも、全集団と同様の傾向が認められた。

表 2.7.2.3-6 曝露量－反応（有効性）解析に含めた患者における $C_{\min,ss}$ と全生存期間及び無増悪生存期間の解析（日本人）（JVBB 試験）

Efficacy parameter	Hazard Ratio ^a (95% CI)	p-Value (Wald's)
Overall survival		
Univariate analysis	0.531 (0.274, 1.028)	0.0603
Multivariate analysis adjusting for significant factors ^b	0.376 (0.163, 0.866)	0.0217
Progression free survival		
Univariate analysis	0.645 (0.391, 1.063)	0.0852
Multivariate analysis adjusting for significant factors ^c	0.434 (0.229, 0.821)	0.0104

Abbreviations: CI = confidence interval; $C_{\min,ss}$ = minimum concentration at steady-state; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = hazard ratio; KRAS = Kirsten rat sarcoma; N = number of patients; OS = overall survival; PFS = progression-free survival.

a With log2-transformed exposure measure, reported HR measures the change in the hazards of death or progression when the value of $C_{\min,ss}$ is doubled.

b Adjusted for time to progression after beginning first-line therapy, KRAS status, ECOG performance status, number of metastatic sites, liver only metastasis, and carcinoembryonic antigen.

c Adjusted for ECOG performance status, number of metastatic sites, liver only metastasis, carcinoembryonic antigen, and prior bevacizumab use.

Source: h/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvbb/csr1/programs_stat/tfl_output/tospk_a1_jpn.rtf
h/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvbb/csr1/programs_stat/tfl_output/tospk_a9_jpn.rtf
h/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvbb/csr1/programs_stat/tfl_output/tpfspk_a1_jpn.rtf
h/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvbb/csr1/programs_stat/tfl_output/tpfspk_a9_jpn.rtf

表 2.7.2.3-7 $C_{\min,ss}$ 別の全生存期間及び無増悪生存期間の多変量 Cox 回帰分析結果（日本人）（JVBB 試験）

Efficacy Parameter	Ramucirumab + FOLFIRI N ^a	Placebo + FOLFIRI N ^a	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value (Wald's)
Overall survival ^b				
Q1-Q2 vs Placebo + FOLFIRI	30	61	1.715 (0.984, 2.990)	0.0570
Q3-Q4 vs Placebo + FOLFIRI	30	61	0.802 (0.429, 1.500)	0.4902
Progression free survival ^c				
Q1-Q2 vs Placebo + FOLFIRI	30	61	0.744 (0.447, 1.240)	0.2566
Q3-Q4 vs Placebo + FOLFIRI	30	61	0.540 (0.335, 0.872)	0.0118

Abbreviations: CI = confidence interval; $C_{\min,ss}$ = minimum concentration at steady-state; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FOLFIRI = folinic acid, 5-fluorouracil, and irinotecan; KRAS = Kirsten rat sarcoma; N = number of patients; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; Q = quartile.

a N = number of patients contributing to analysis. Two patients with missing baseline covariate factors were omitted from analysis.

b Adjusted for time to progression after beginning first-line therapy, KRAS status, ECOG performance status, number of metastatic sites, liver only metastasis and carcinoembryonic antigen

c Adjusted for ECOG performance status, number of metastatic sites, liver only metastasis, carcinoembryonic antigen and prior bevacizumab use

Note:

Q1-Q2= ramucirumab + FOLFIRI treated patients with $C_{\min,ss} < 50\%$

Q3-Q4= ramucirumab + FOLFIRI treated patients with $C_{\min,ss} \geq 50\%$

Source: h/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvbb/csr1/programs_stat/tfl_output/tospk_a5_jpn.rtf
h/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvbb/csr1/programs_stat/tfl_output/tpfspk_a5_jpn.rtf

2.7.2.3.1.3 プラセボ群患者とマッチングさせた全生存期間の解析

四分位群別に投与群間でベースライン特性又は可能性のある重要な予後因子の不均衡を調整する別の手法として、各四分位群とマッチングしたプラセボ群の患者との間で全生存期間を比較し、曝露量－反応（有効性）の関連性を評価した。

8 種類のマッチング因子 [一次治療の化学療法開始からの無増悪期間、腫瘍の KRAS 変異状態、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS)、転移部位数、肝臓のみへの転移、癌胎児性抗原、性別、前治療のベバシズマブの特性] を用いて調整した。

マッチングは、ラムシルマブ群の $C_{min,ss}$ 四分位群 (Q1～Q4) 別に行った。

1. 四分位群別の解析では、ラムシルマブ曝露量の各四分位群内の患者及びプラセボ群のすべての患者に基づいて、8 種類のマッチング因子を用いて傾向スコアの logit を計算した。
2. 四分位群内のラムシルマブ群のすべての患者を、8 種類のマッチング因子及び上述の傾向スコアに基づくマッチングスキームにより、プラセボ群のすべての患者から特定した対照患者とマッチングした。

上述の 1 及び 2 の手順で実施したマハラノビス距離によるマッチングでは、傾向スコアによるマッチングに比べてマッチング因子の均衡がより多く達成されたことから（ポピュレーション PK 及び曝露反応試験報告書 Table 8.9、第 5.3.3.5.1 項）、本解析ではマハラノビス距離によるマッチングを用いた。マハラノビス距離によるマッチングに基づき、四分位群別に 1:1 でマッチングする患者として、プラセボ群から 105、106、105 及び 106 例が選択された。

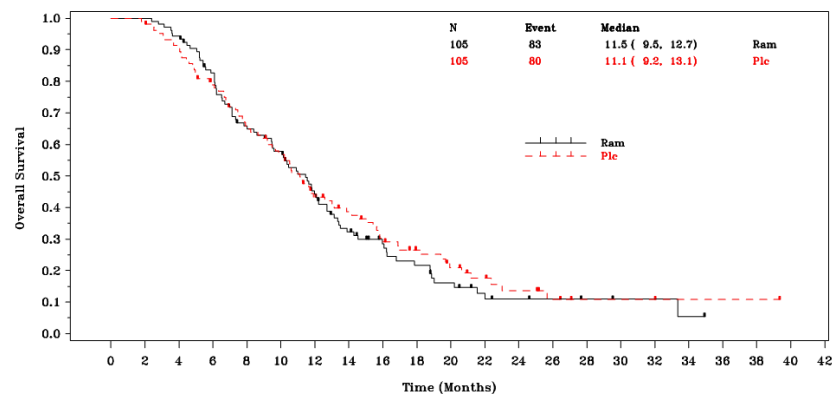
各四分位群及びマッチングしたプラセボ群の患者における全生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.2.3-6 に示す。Q3 及び Q4 群では全生存期間の曲線の明らかな分離が認められたが、Q1 及び Q2 群では認められなかった。マッチングしたプラセボ群の患者と比べて、Q3 及び Q4 群の患者では Q1 及び Q2 群の患者よりも全生存期間が長かった。この結果は、第 2.7.2.3.1.1 項及び第 2.7.2.3.1.2 項に示した曝露量－反応（有効性）の関係と一貫していた。

LY3009806

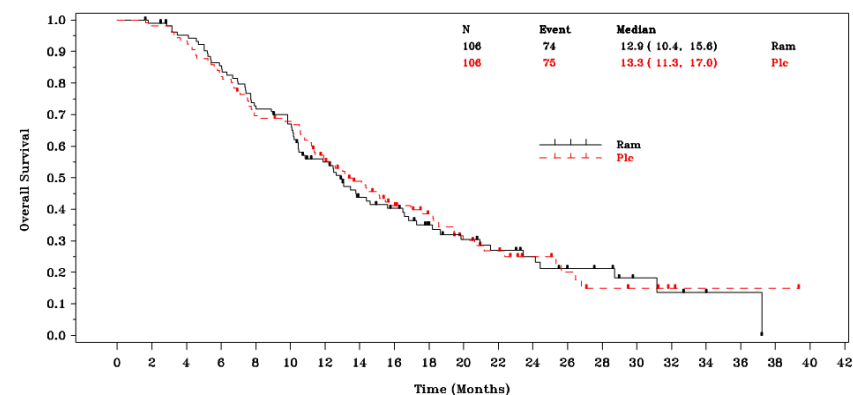
サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.2 臨床薬理試験

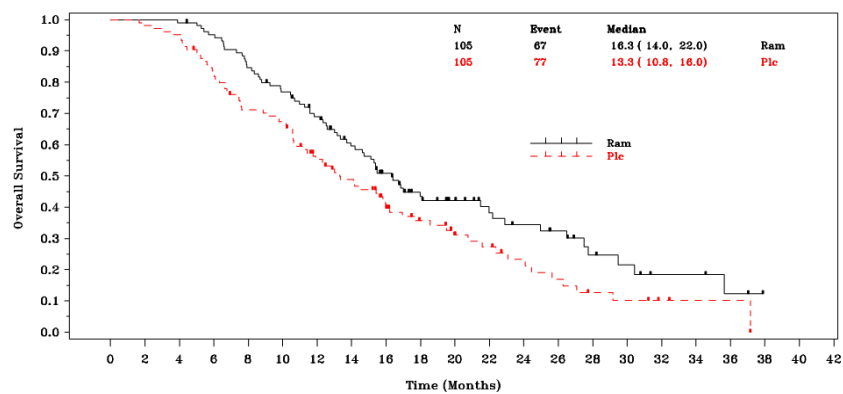
Q1



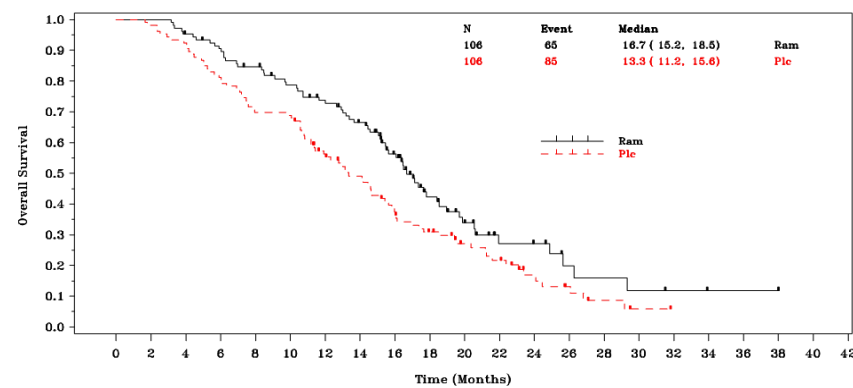
Q2



Q3



Q4



Abbreviations: N = number of patients; OS = overall survival; Plc = placebo; Q = quartile; Ram = ramucirumab.

図 2.7.2.3-6 各四分位群及びマッチングしたプラセボ群の患者における全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（JVBB 試験）

さらに、投与群と四分位群の交互作用項を含めた Cox 回帰分析結果を、各四分位群の全例及び対応するマッチングしたプラセボ群の患者を含むデータに対して当てはめた。マッチングした四分位群別の全生存期間の Cox 回帰分析結果を表 2.7.2.3-8 に示す。

表 2.7.2.3-8 マッチングした四分位群別の全生存期間の Cox 回帰分析結果（JVBB 試験）

Matched Case-Control Group C_{min,ss} Quartiles	Ramucirumab + FOLFIRI (Case) N / Events	Placebo + FOLFIRI (Control) N / Events	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value (Wald's)
Q1	105 / 83	105 / 80	1.092 (0.803, 1.486)	0.5728
Q2	106 / 74	106 / 75	1.028 (0.745, 1.417)	0.8681
Q3	105 / 67	105 / 77	0.698 (0.503, 0.968)	0.0313
Q4	106 / 65	106 / 85	0.669 (0.484, 0.925)	0.0149

Abbreviations: CI = confidence interval; C_{min,ss} = minimum concentration at steady-state; FOLFIRI = folinic acid, 5-fluorouracil, and irinotecan; N = number of patients; OS = overall survival; Q = quartile. Source: h/lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvbb/csr1/programs_stat/tfl_output/tospk_maha_match_a4.rtf.

各四分位群とマッチングしたプラセボ群の患者との間での全生存期間の比較においても、表 2.7.2.3-5 に示した曝露量－反応（有効性）の関係と同様の結果が得られた。

2.7.2.3.3.2 曝露量－反応（安全性）解析（JVBB 試験）

曝露量－反応（安全性）解析には、ラムシルマブ群の 425 例及びプラセボ群の 480 例のデータを用いた。全集団及び曝露量－反応（安全性）解析対象集団におけるグレード 3 以上の有害事象の発現割合を表 2.7.2.3-9 に示す。

曝露量－反応（安全性）解析の安全性評価指標とした有害事象〔好中球減少症（統合語）、高血圧関連事象、疲労（統合語）、下痢（PT）〕について、グレード 3 以上の有害事象の発現割合は、ラムシルマブ群及びプラセボ群のいずれでも、全集団と曝露量－反応（安全性）解析集団との間で同様であった。発現割合の投与群間差も 2 集団間で同様であった。したがって、曝露量－反応（安全性）解析に使用した安全性データは全集団のデータを反映していると判断した。C_{min,ss} の四分位群別のグレード 3 以上の有害事象の発現割合を表 2.7.2.3-10 に示す。

表 2.7.2.3-9 全集団及び曝露量－反応（安全性）解析対象集団におけるグレード 3 以上の有害事象の発現割合（JVBB 試験）

Grade ≥ 3	Overall Study Population			Exposure-Response Analysis Population		
	n (%)		Incidence Difference (%)	n (%)		Incidence Difference (%)
	Ramucirumab + FOLFIRI (N=529)	Placebo + FOLFIRI (N=528)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=425)	Placebo + FOLFIRI (N=480)	
Neutropenia ^a	203 (38.4)	123 (23.3)	15.1	175 (41.2)	112 (23.3)	17.9
Hypertension ^b	59 (11.2)	15 (2.8)	8.4	54 (12.7)	14 (2.9)	9.8
Fatigue ^c	61 (11.5)	41 (7.8)	3.7	44 (10.4)	38 (7.9)	2.5
Diarrhea ^d	57 (10.8)	51 (9.7)	1.1	43 (10.1)	48 (10.0)	0.1

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

a Incidence of Grade ≥3 neutropenia (consolidated term).

b Incidence of Grade ≥3 hypertension (AESI term).

c Incidence of Grade 3 fatigue (consolidated term).

d Incidence of Grade ≥3 diarrhea (preferred term).

表 2.7.2.3-10 C_{min,ss} の四分位群別のグレード 3 以上の有害事象の発現割合（JVBB 試験）

	Ramucirumab + FOLFIRI					
	C _{min,ss}					
	Placebo FOLFIRI	Overall	Q1	Q2	Q3	Q4
Concentration Range (μg/mL)	---	6.280 – 228.650	6.280 – <49.667	≥49.667 – <62.648	≥62.648 – <81.128	≥81.128 – 228.650
Neutropenia ^a (%)	23.3	41.2	39.6	34.9	41.5	48.6
Hypertension ^b (%)	2.92	12.7	11.3	16.0	9.43	14.0
Fatigue ^c (%)	7.92	10.4	6.60	11.3	8.49	15.0
Diarrhea ^d (%)	10.0	10.1	8.49	12.3	12.3	7.48
Number of Patients	480	425	106	106	106	107

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; C_{min,ss} = minimum concentration at steady-state; FOLFIRI = folinic acid, 5-fluorouracil, and irinotecan; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a Incidence of Grade ≥3 neutropenia (consolidated term).

b Incidence of Grade ≥3 hypertension (AESI term).

c Incidence of Grade 3 fatigue (consolidated term).

d Incidence of Grade ≥3 diarrhea (preferred term).

好中球減少症（統合語）は、グレード 4 の事象が両投与群合わせて 9.4%の患者で認められており、順序カテゴリー解析を用いて、曝露量とグレード 3 以上の好中球減少症（統合語）の発現割合との関係性を評価した。ロジスティック回帰分析を用いて、曝露量と有害事象〔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）〕の発現割合との関係性を評価した。高血圧関連事象、疲労（統合語）及び下痢（PT）は、曝露量－反応（安全性）解析対象集団の両投与群でグレード 4 の事象がそれぞれ 1 例、0 例及び 9 例のみであったことから、グレード 3 以上の有害事

象をまとめて評価することとした。なお、安全性評価指標とした 4 種類の有害事象ではグレード 5 の事象はなかった。解析には、4 種類の曝露量パラメータ（ $C_{min,1}$ 、 $C_{min,ss}$ 、 $C_{max,ss}$ 及び $C_{ave,ss}$ ）の曝露量を含めた。

日本人集団での $C_{min,ss}$ の二分位群別のグレード 3 以上の有害事象の発現割合を表 2.7.2.3-11 に示す。ロジスティック回帰分析を用いて、曝露量とグレード 3 以上の好中球減少症（統合語）の発現割合の関係を評価した。高血圧関連事象、疲労（統合語）及び下痢（PT）については、発現例数が少なかったことから、ロジスティック回帰分析は行わなかった。

表 2.7.2.3-11 $C_{min,ss}$ の二分位群別のグレード 3 以上の有害事象の発現割合（日本人）
（JVBB 試験）

	Placebo FOLFIRI	Ramucirumab + FOLFIRI		
		Overall	$C_{min,ss}$	
			< Median	≥ Median
Concentration Range (µg/mL)	---	30.1 – 138	<60.5	≥60.5
Neutropenia ^a N (%)	31 (50.8)	39 (62.9)	15 (48.4)	24 (77.4)
Hypertension ^b N (%)	2 (3.28)	11 (17.7)	7 (22.6)	4 (12.9)
Fatigue ^c N (%)	2 (3.28)	5 (8.06)	2 (6.45)	3 (9.68)
Diarrhea ^d N (%)	3 (4.92)	4 (6.45)	3 (9.68)	1 (3.23)
Number of Patients	61	62	31	31

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; $C_{min,ss}$ = minimum concentration at steady-state; FOLFIRI = folinic acid, 5-fluorouracil, and irinotecan; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a Incidence of Grade ≥3 neutropenia (consolidated term).

b Incidence of Grade 3 hypertension (AESI term).

c Incidence of Grade 3 fatigue (consolidated term).

d Incidence of Grade 3 diarrhea (preferred term).

2.7.2.3.3.2.1 好中球減少症（統合語）

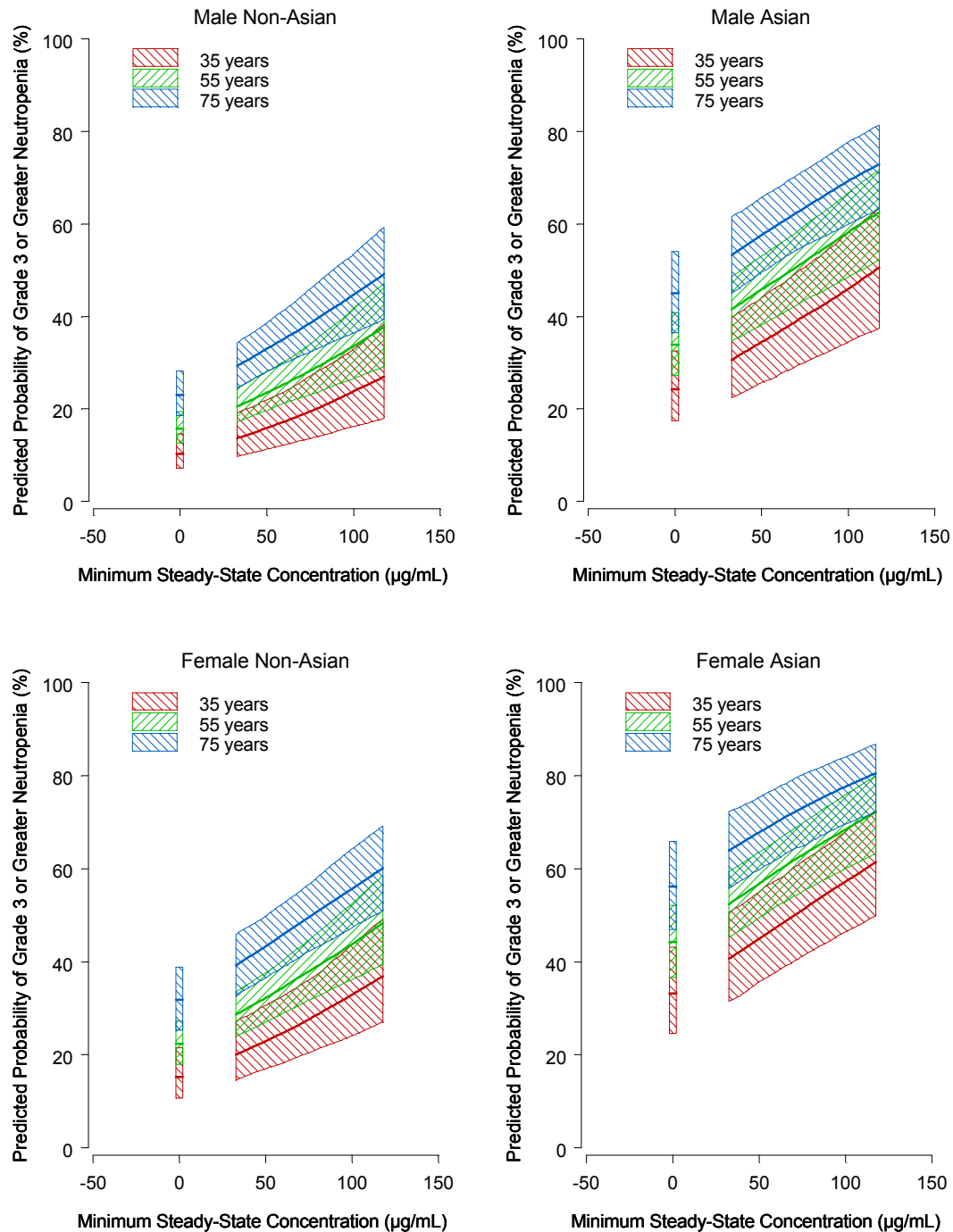
グレード 3 以上の好中球減少症（統合語）の発現割合と評価した 4 種類の曝露量パラメータのそれぞれが統計学的に有意な関係（ $p < 0.001$ ）を示した。そのうち、 $C_{min,ss}$ とグレード 3 以上の好中球減少症（統合語）の発現割合との関係が統計学的に最も有意な関係を示した。

ラムシルマブの曝露量以外に好中球減少症（統合語）の発現に影響する因子を検討した結果、治験登録時の年齢、性別及び人種（アジア人）が統計学的に有意な結果を示した。好中球減少症（統合語）の順序カテゴリーの最終モデルは、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）の Table 8.13 に示した。

JVBB 試験の対象患者について、 $C_{min,ss}$ とグレード 3 以上及びグレード 4 の好中球減少症（統合語）発現割合の予測値の関係をそれぞれ図 2.7.2.3-7 及び図 2.7.2.3-8 に示す。年齢が高い患者ほど、グレード 3 以上の好中球減少症（統合語）を発現する確率が高かった。グレード 3 以上の好中球減少症（統合語）の発現割合は、プラセボ群及びラムシル

マブ群のいずれも、アジア人女性患者で最も高かったが、好中球減少症（統合語）の発現割合予測値の曲線の形と傾きは、アジア人及び非アジア人のいずれにおいても、男性患者と女性患者との間で類似していた。これらの結果から、アジア人及び非アジア人では性別に関係なく、曝露量とグレード 3 以上の好中球減少症（統合語）の発現割合の関連性が同様であることが示唆された。アジア人で非アジア人に比べて高かった好中球減少症（統合語）の発現割合は、投与群とは関連がなかった。

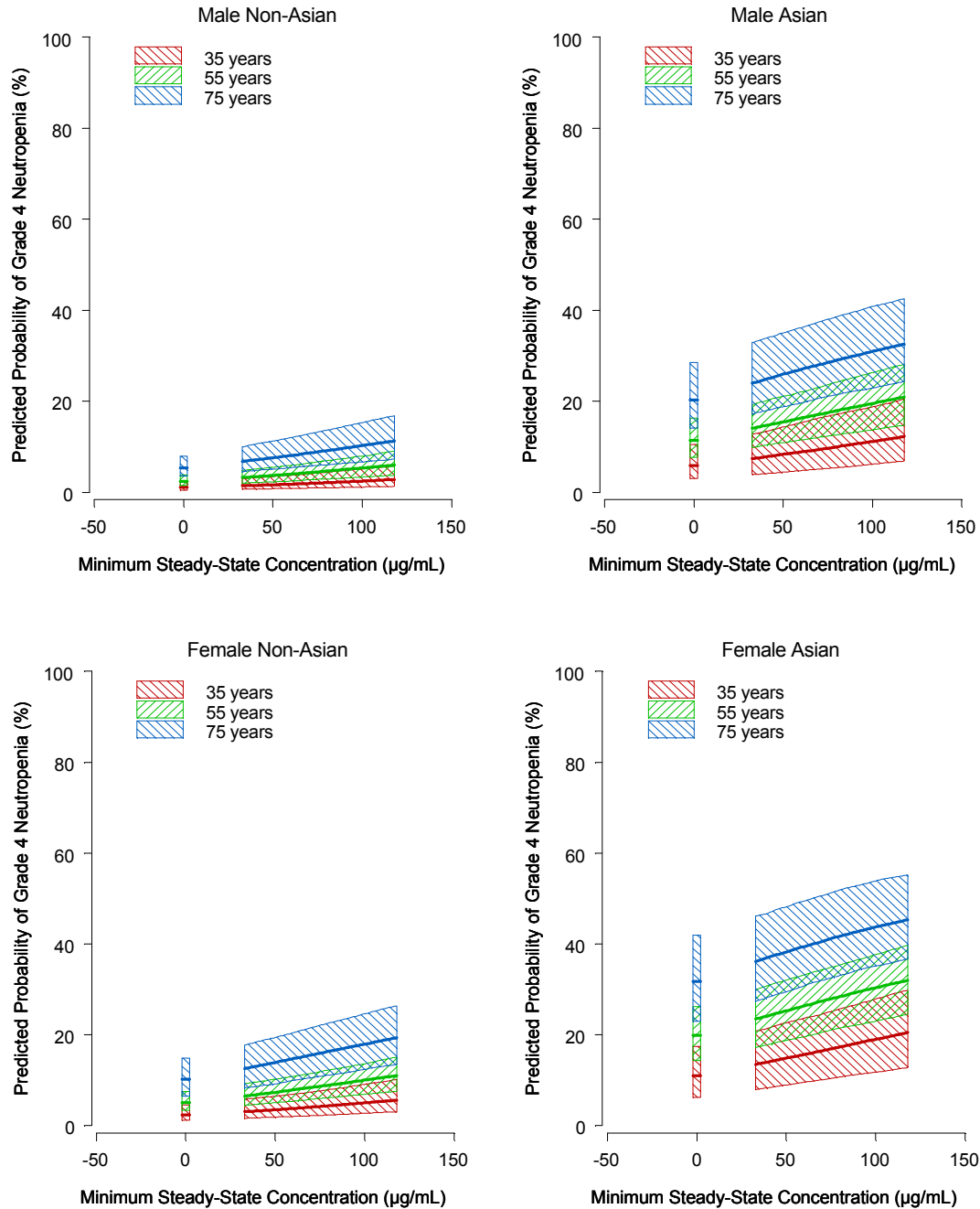
サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）



Solid lines represent population prediction for probability of neutropenia incidence. Shaded regions represent 95% confidence intervals. Predictions at minimum concentration of zero represent predicted incidence for placebo plus FOLFIRI. The concentrations shown comprise the 5th to 95th percentile range of predicted concentrations from the RAISE study population.

図 2.7.2.3-7 $C_{min,ss}$ とグレード 3 以上の好中球減少症（統合語）発現割合の予測値の関係（JVBB 試験）

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）



Solid lines represent population prediction for probability of neutropenia incidence. Shaded regions represent 95% confidence intervals. Predictions at minimum concentration of zero represent predicted incidence for placebo plus FOLFIRI. The concentrations shown comprise the 5th to 95th percentile range of predicted concentrations from the RAISE study population.

図 2.7.2.3-8 $C_{min,ss}$ とグレード 4 の好中球減少症（統合語）発現割合の予測値の関係
（JVBB 試験）

日本人集団について、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が高い群で高かった。そこでロジスティック回帰分析を実施したが、日本人集団では曝露量と好中球減少症（統合語）の発現割合の間に統計学的に有意な差は認められなかった。しかしながら、日本人集団では症例数が比較的小規模であったた

め、グレード 3 以上の好中球減少症（統合語）の発現及び曝露量の関連性について、確定的な結論は導き出せなかった。

2.7.2.3.3.2.2 高血圧関連事象

ラムシルマブの曝露量とグレード 3 以上の高血圧関連事象の発現割合との間に一貫した関連性は認められなかった。しかし、グレード 3 以上の高血圧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統計学的に有意に高かった。グレード 3 以上の高血圧関連事象の発現割合を増加させる他の因子は特定されなかった。

グレード 3 以上の高血圧関連事象が発現する確率は、ラムシルマブ群（0.13）でプラセボ群（0.03）よりも高かった。

グレード 3 以上の高血圧関連事象についてのロジスティック回帰の最終モデルで得られたパラメータの推定値をポピュレーション PK 及び曝露反応試験報告書（第 5.3.3.5.1 項）の Table 8.14 に示した。

日本人集団ではグレード 3 以上の高血圧関連事象の発現割合が低く（表 2.7.2.3-11）、曝露量との間に明らかな関連性は認められなかった。

2.7.2.3.3.2.3 疲労（統合語）

グレード 3 の疲労（統合語）の発現割合は、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ものの、曝露量とグレード 3 の疲労（統合語）の発現割合との間に統計学的に有意な関連性は認められなかった。また、ラムシルマブ投与によりグレード 3 の疲労（統合語）の発現割合は増加しなかった。グレード 3 の疲労（統合語）の発現割合を増加させる因子は特定されなかった。

全集団でグレード 3 の疲労（統合語）が発現する確率は、投与群に関わらず 0.09 であった。

グレード 3 の疲労（統合語）についてのロジスティック回帰の最終モデルで得られたパラメータの推定値をポピュレーション PK 及び曝露反応試験報告書（第 5.3.3.5.1 項）の Table 8.15 に示した。

日本人集団ではグレード 3 の疲労（統合語）の発現割合が低く（表 2.7.2.3-11）、曝露量との間に明らかな関連性は認められなかった。

2.7.2.3.3.2.4 下痢（PT）

下痢（PT）は、両投与群で発現割合が高かったため（ラムシルマブ群 10.8%、プラセボ群 9.7%）、曝露量との関連性を評価した。曝露量とグレード 3 以上の下痢（PT）の発現割合との間に統計学的に有意な関連性は認められなかった。

全集団でグレード 3 以上の下痢（PT）が発現する確率は、投与群に関わらず 0.10 であった。

日本人集団ではグレード 3 以上の下痢（PT）の発現割合が低く（表 2.7.2.3-11）、曝露量との間に明らかな関連性は認められなかった。

2.7.2.3.3.2.5 投与変更及び投与中止

曝露量－反応（安全性）解析対象集団における、ラムシルマブ又は FOLFIRI 療法の各薬剤の投与変更（投与延期、減量又は休薬）並びに投与中止に至った患者の割合を $C_{min,ss}$ の四分位群別に図 2.7.2.3-9 に示す。

曝露量－反応（安全性）解析対象集団では、ラムシルマブ又は FOLFIRI 療法の各薬剤の投与変更（投与延期、減量又は休薬）並びに投与中止に至った患者の割合は、ラムシルマブ群のすべての四分位群でプラセボ群に比べて高かった（図 2.7.2.3-9）。

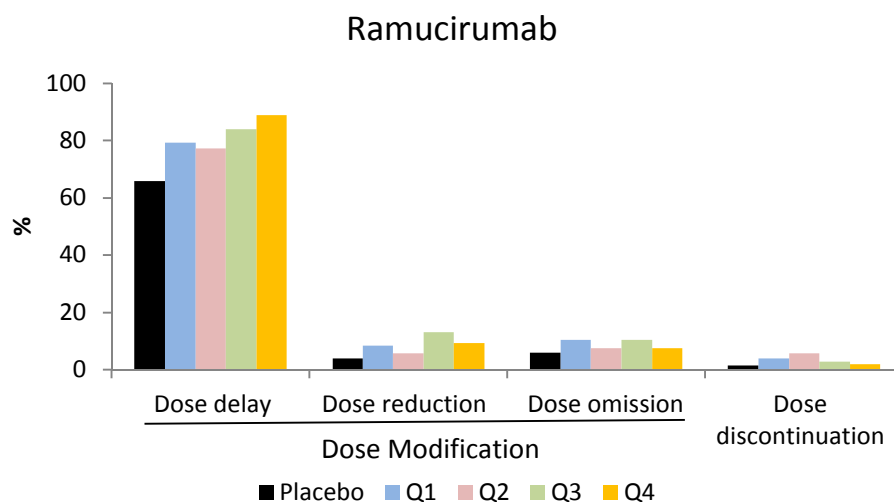
2.7.2.3.3.2.5.1 ラムシルマブ

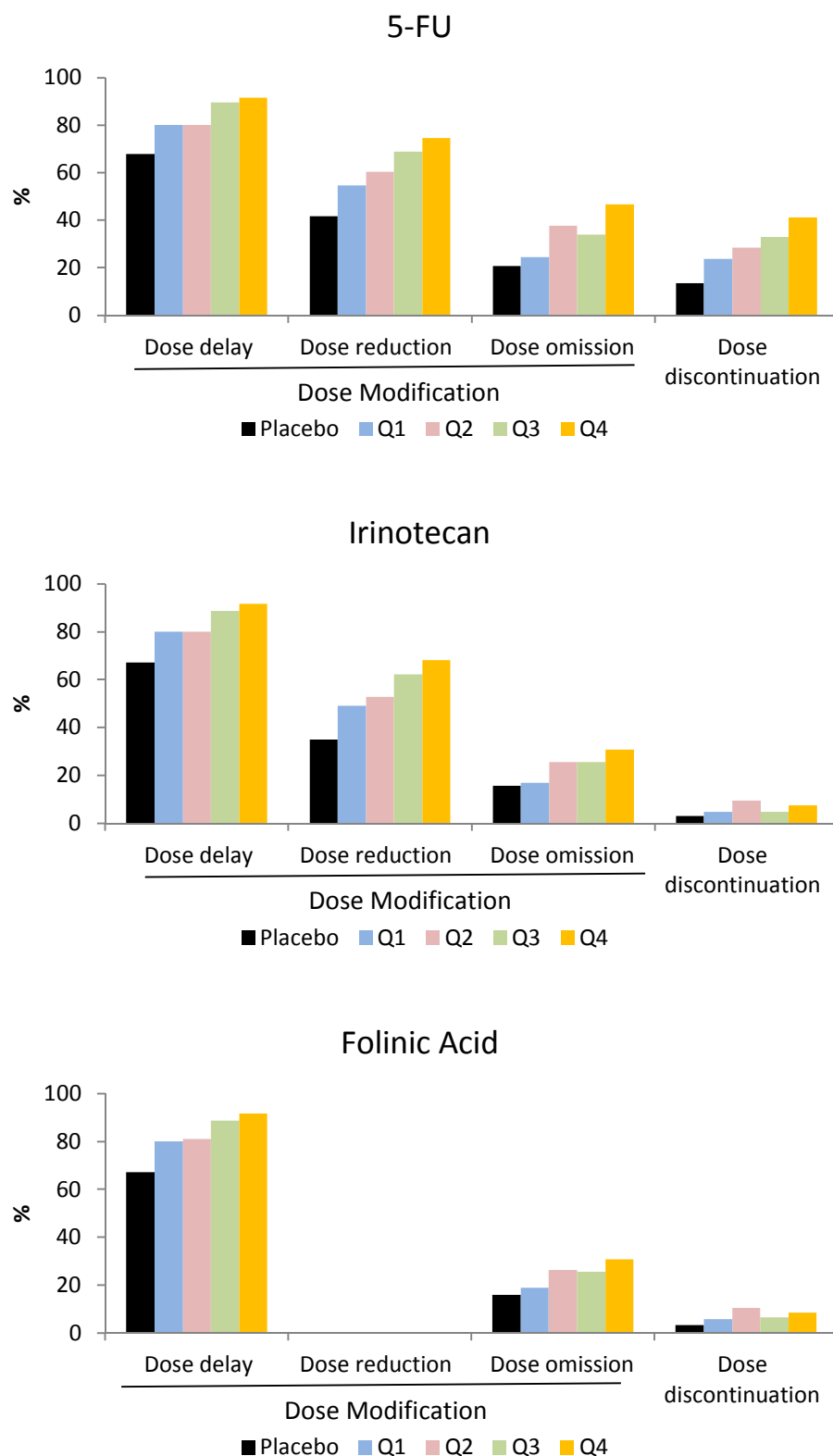
ラムシルマブ高曝露量を示す患者では、低曝露量を示す患者と比べてラムシルマブ投与延期の割合が高かった。ラムシルマブ曝露量とラムシルマブの減量、休薬又は投与中止との間に明らかな関連性は認められなかった。

2.7.2.3.3.2.5.2 FOLFIRI 療法

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（図 2.7.2.3-9）。これは、ラムシルマブ高曝露量を示す患者では、FOLFIRI 療法の投与期間及び投与回数が多いこと（ポピュレーション PK 及び曝露反応試験報告書 Table 8.19、第 5.3.3.5.1 項）が原因である可能性も考えられた。

ラムシルマブ高曝露量を示す患者では、5-FU の投与中止の割合も高かった。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。





Per protocol, no dose reductions in folinic acid were allowed.

Abbreviations: 5-FU = 5-fluorouracil; Q = quartile.

図 2.7.2.3-9 曝露量－反応（安全性）解析対象集団における、ラムシルマブ、5-FU、イリノテカン及びホリナートカルシウムの投与変更（投与延期、減量又は休薬）並びに投与中止に至った患者の割合（JVBB 試験）

2.7.2.3.4 用量設定根拠

初回申請時に提出した非臨床試験及び臨床試験より得られたラムシルマブのデータを総合的に評価し、ラムシルマブの用法・用量を設定した。

結腸・直腸癌患者を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験（JVBB 試験を含む）では、以下のすべてを総合的に勘案し、8 mg/kg の 2 週間に 1 回投与を採用した。

- ラムシルマブの薬物動態プロファイルで標的受容体飽和の可能性が示された [初回申請時の概要（第 2.7.2.3.6.2 項）を参照]
- 非臨床モデル（マウス）で抗腫瘍活性を示した DC101（マウスサロゲート抗体）を超える最低薬物濃度（血清中ラムシルマブのトラフ濃度）が認められた [初回申請時の概要（第 2.7.2.3.6.1 項）を参照]
- 第 I 相臨床試験で予備的な抗腫瘍活性が認められ、用量制限毒性（dose limiting toxicity : DLT）が認められなかった [初回申請時の概要（第 2.7.2.3.6.2 項）を参照]
- 転移性結腸・直腸癌の標準的な化学療法の投与スケジュールと一致している。

2.7.2.3.4.1 早期臨床試験

結腸・直腸癌患者を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験において、ラムシルマブ 8 mg/kg を 2 週間に 1 回投与が選択された。この用法・用量は、ラムシルマブの薬物動態プロファイルで標的受容体飽和の可能性が示されたこと、及び第 I 相臨床試験 [I4T-IE-JVBN（以下、JVBN）試験] でこれらの用量以下の用量及び投与スケジュールで予備的な抗腫瘍活性が認められたことから選択された [初回申請時の概要（第 2.7.2.3.6.2 項）を参照]。

I4T-IE-JVBM（以下、JVBM）及び JVBN 試験では、転移性結腸・直腸癌患者にラムシルマブが投与された。JVBM 試験では、進行固形癌患者 37 例（結腸・直腸癌患者 6 例を含む）にラムシルマブが単独投与され、このうち、結腸・直腸癌患者 3 例を含む 20 例（54.1%）で最良総合効果が安定（stable disease : SD）であった。JVBN 試験では、進行固形癌患者 25 例（結腸・直腸癌患者 5 例を含む）にラムシルマブが単独投与され、このうち、結腸・直腸癌患者 3 例を含む 15 例（60.0%）で病勢コントロールが認められた（いずれも最良総合効果は SD）。

日本人の転移性結腸・直腸癌患者を対象とした早期臨床試験である JVBY 試験の主要目的は、ラムシルマブと FOLFIRI 療法を併用投与したときの安全性及び忍容性を検討すると共に、日本人患者を対象に FOLFIRI 療法を併用投与するときのラムシルマブの推奨用法・用量（8 mg/kg を 2 週間に 1 回）における安全性及び忍容性を確認することであった。ラムシルマブ 8 mg/kg を FOLFIRI 療法併用下で単回投与したとき（第 1 サイクル）、CL の幾何平均値は 11.4 mL/h、 V_{ss} の幾何平均値は 2.51 L であり、他のヒト免疫グロブリン G1（immunoglobulin G1 : IgG1）モノクローナル抗体の薬物動態特性と同様であった。最良総合効果は、6 例のうち 4 例が SD、1 例が部分奏効（partial response : PR）、1 例が進行（progressive disease : PD）であった。以上より、日本人を対象とした早期臨床試験である JVBY 試験の結果は、アジア人以外の外国人を対象とした臨床試験の薬物動態の

結果と同様であることが示され、FOLFIRI 療法併用下でのラムシルマブ（8 mg/kg 静脈内投与）の 2 週間に 1 回投与は、日本人患者で十分に忍容であることが確認された。そのため、JVBB 試験におけるラムシルマブの用法・用量を、外国人及び日本人共に FOLFIRI 療法併用下で 8 mg/kg を 2 週間に 1 回投与と設定した。

2.7.2.3.4.2 JVBB 試験（第 III 相臨床試験）

JVBB 試験では曝露量－反応解析を行い、ラムシルマブの曝露量と有効性及び安全性との関連性を評価した。FOLFIRI 療法併用時のラムシルマブの曝露量－反応解析の結果、有効性（全生存期間及び無増悪生存期間）とラムシルマブの曝露量との間に関連性が認められた。FOLFIRI 療法併用時のラムシルマブ曝露量が増加するほどグレード 3 以上の好中球減少症（統合語）の発現割合は上昇したが、FOLFIRI 療法併用下でラムシルマブ 8 mg/kg を 2 週間に 1 回投与する用法・用量は、安全性上大きな懸念は認められなかった。

以上より、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・リスクを示した。そのため、転移性結腸・直腸癌患者に対する、FOLFIRI 療法併用下でのラムシルマブの推奨用量は、8 mg/kg を 2 週間に 1 回投与とした。なお、ラムシルマブの本用法・用量（8 mg/kg を 2 週間に 1 回投与）は、米国、欧州及び日本で最近承認された胃癌に対する用法・用量と同じである。

日本人集団での曝露量－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（第 2.7.2.3.3.1 項）。また、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る（第 2.7.2.3.3.2 項）。臨床成績については、日本人集団の無増悪生存期間の延長が全集団と同程度であったことなどを総合的に勘案すると、日本人集団でも全集団と同様にラムシルマブの有効性が期待できることが示唆された。また、安全性は日本人集団と全集団でおおむね同様であった（第 2.7.3 項及び第 2.7.4 項参照）。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。

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 免疫原性

2.7.2.4.1.1 全試験を通しての免疫原性評価結果

本申請におけるラムシルマブの免疫原性は、23 試験（本申請の臨床データパッケージに含まれる 4 試験を含む、現時点で結果が得られている臨床試験データを用いて検討した。ラムシルマブ投与患者の免疫原性評価結果を表 2.7.2.4-1 に示す。23 試験でラムシルマブを投与された 3448 例のうち、3263 例は試験期間中のいずれかの時点で免疫原性データが得られ（ベースライン時のみ結果が得られた患者を含む）、2890 例はラムシルマブ投与後の 1 時点以上で免疫原性データが得られた。

試験期間中のベースラインを含むいずれかの時点で免疫原性データが得られたラムシルマブを投与された患者 3263 例のうち、229 例（7.0%）で ADA が検出され、86 例（2.6%）が TE-ADA 陽性であり、17 例（0.5%）で中和抗体が陽性であった。

ラムシルマブ投与後の 1 時点以上で免疫原性データが得られたラムシルマブを投与された患者 2890 例のうち、143 例（4.9%）で ADA が検出され、86 例（3.0%）が TE-ADA 陽性であり、14 例（0.5%）で中和抗体が陽性であった。

第 III 相臨床試験の 6 試験（JVBB、JVBF、JVBA、JVBC、JVBE 及び JVBD 試験）では、プラセボ群又は対照群が設定されており、ラムシルマブ群との比較が可能であった。これら 6 試験でプラセボ又は対照薬を投与された 2248 例のうち、2175 例は試験期間中のいずれかの時点で免疫原性のデータが得られ、1848 例は投与後の 1 時点以上で免疫原性のデータが得られた。（表 2.7.2.4-2）。

試験期間中のいずれかの時点（ベースラインを含む）で免疫原性データが得られたプラセボ又は対照薬投与患者 2175 例のうち、163 例（7.5%）で ADA が検出され、33 例（1.5%）が TE-ADA 陽性であり、6 例（0.2%）で中和抗体が陽性であった。

ラムシルマブ投与後の 1 時点以上で免疫原性データが得られたプラセボ又は対照薬投与患者 1848 例のうち、122 例（6.6%）で ADA が検出され、33 例（1.8%）が TE-ADA 陽性であり、4 例（0.2%）で中和抗体が陽性であった。

なお、免疫原性の評価に含まれる試験のうち、以下の試験の成績は国内で未提出又は初回申請時に既提出であるが免疫原性データが未提出の臨床試験である。

- JVBA 試験：プラチナ製剤を含む一次治療後に進行した IV 期非小細胞肺癌をを対象とするドセタキセルとラムシルマブ併用及びドセタキセルとプラセボ併用の海外、多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、無作為化、第 III 相臨床試験である。試験成績は国内で未提出。
- I4T-IE-JVBL（以下、JVBL）試験：再発又は進行非小細胞肺癌患者の一次治療として、化学療法（プラチナ製剤を含む）と完全ヒト型抗血管内皮増殖因子受容体（vascular endothelial growth factor receptor : VEGFR）-2 モノクローナル抗体であるラムシルマブの併用投与時と、化学療法（プラチナ製剤を含む）単独投与時の有効性及び安全性を比較する、海外、多施設共同、非盲検、無作為化、第 II 相臨床試験である。試験成績は国内で未提出。
- JVBC 試験：Human epidermal growth factor receptor 2 陰性で切除不能な局所再発性又は転移性の乳癌を有する前治療歴がない患者を対象にドセ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する海外、多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、無作為化、第 III 相臨床試験である。初回申請時に既提出であるが免疫原性データは未提出。

JVBA、JVBL 及び JVBC 試験の詳細については、それぞれ Summary of Clinical Pharmacology Studies（Non-Small Cell Lung Cancer）（第 5.3.5.4.3 項）の第 2.7.2.2.1.1 項、第 2.7.2.2.1.2 項及び第 2.7.2.2.1.3 項に示した。

表 2.7.2.4-1 ラムシルマブを投与された患者の免疫原性評価結果

Abbreviated Study Code	Patients Treated	Patients Analyzed Any Time				Patients Analyzed Post-Treatment			
		Patients Analyzed	ADA-positive	Treatment-emergent ADA	NAb	Patients Analyzed	ADA-positive	Treatment-emergent ADA	NAb
JVBB (RAISE)	529	516	29	6	1	477	15	6	1
JVBF (REACH)	277	277	35	10	1	241	23	10	1
JVBA (REVEL)	627	599	43	9	3	506	28	9	1
JVBC (ROSE)	752	715	20	6	2	679	9	6	2
JVBE (RAINBOW)	327	320	16	5	0	291	7	5	0
JVBD (REGARD)	236	207	15	6	0	138	6	6	0
JCDB	52	42	0	0	0	36	0	0	0
JVCC	22	17	0	0	0	5	0	0	0
JVBL ¹	67	64	5	2	0	62	4	2	0
JVBO	102	98	13	10	0	75	10	10	0
JVBS	66	62	5	2	1	58	4	2	1
JVBK	66	62	2	1	0	52	2	1	0
JVBR	60	49	5	3	0	48	5	3	0
JVBH	48	48	5	5	2	45	5	5	2
JVBJ	40	39	10	8	6	35	9	8	5
JVBM	37	37	5	1	0	36	2	1	0
JVBP	39	32	6	3	0	32	3	3	0
JVBN	25	25	5	3	0	25	4	3	0
JVBQ	42	20	9	6	1	17	7	6	1
JVBI	15	15	1	0	0	14	0	0	0
JVBX	7	7	0	0	0	7	0	0	0
JVBW	6	6	0	0	0	6	0	0	0
JVBY	6	6	0	0	0	5	0	0	0
Total (%):	3448	3263	229 (7.0)	86 (2.6)	17 (0.5)	2890	143 (4.9)	86 (3.0)	14 (0.5)

Abbreviations: ADA = antidrug antibodies; NAb = neutralizing antibodies; NSCLC = non-small cell lung cancer.

Note: Immunogenicity data from Study JVCB are not available at the time of submission because at data cut-off several patients were still receiving ramucirumab and therefore follow-up visit data for all patients are not available.

- 1 Immunogenicity data from patients with nonsquamous histology are reported. No data are available from the ongoing trial for the squamous histology. For patients with nonsquamous NSCLC (Arms A and B), blood samples for the assessment of anti-ramucirumab antibodies were collected from patients in Arm B (ramucirumab and pemetrexed plus platinum-based chemotherapy); blood samples were not collected from patients in Arm A (pemetrexed plus platinumbased chemotherapy).

表 2.7.2.4-2 プラセボ／対照薬を投与された患者の免疫原性評価結果

Abbreviated Study Code	Patients Treated	Patients Analyzed Any Time				Patients Analyzed Post-Treatment			
		Patients Analyzed	ADA-positive	Treatment-emergent ADA	NAb	Patients Analyzed	ADA-positive	Treatment-emergent ADA	NAb
JVBB (RAISE)	528	512	28	5	1	473	18	5	1
JVBF (REACH)	276	276	39	7	2	231	31	7	1
JVBA (REVEL)	618	598	62	16	3	481	47	16	2
JVBC (ROSE)	382	360	10	3	0	342	10	3	0
JVBE (RAINBOW)	329	323	19	1	0	268	13	1	0
JVBD (REGARD)	115	106	5	1	0	53	3	1	0
Total (%):	2248	2175	163 (7.5)	33 (1.5)	6 (0.2)	1848	122 (6.6)	33 (1.8)	4 (0.2)

Abbreviations: ADA = antidrug antibodies; NAb = neutralizing antibodies.

Source: lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvbb/csr1/programs_stat/tfl_output/s106anti.r1.doc.

2.7.2.4.1.2 JVBB 試験における免疫原性評価結果

JVBB 試験における免疫原性評価結果を表 2.7.2.4-3 に示す。本試験では、ラムシルマブ群の 516 例及びプラセボ群の 512 例を対象に、ADA が検出された患者の割合を評価した。

転移性結腸・直腸癌患者では、ADA、TE-ADA 及び中和抗体が検出された患者の割合は低く、全試験を通してのラムシルマブの免疫原性評価結果及びラムシルマブの過去の第 III 相臨床試験の結果と同様であった。

表 2.7.2.4-3 JVBB 試験の免疫原性評価結果

Treatment (N)	Patients Analyzed Any Time				Patients Analyzed Post-Treatment			
	Patients Analyzed	ADA-positive	Treatment-emergent ADA	NAb	Patients Analyzed	ADA-positive	Treatment-emergent ADA	NAb
Ram +FOLFIRI (529)	516	29 (5.6)	6 (1.2)	1 (0.2)	477	15 (3.1)	6 (1.3)	1 (0.2)
Placebo+FOLFIRI (528)	512	28 (5.5)	5 (1.0)	1 (0.2)	473	18 (3.8)	5 (1.1)	1 (0.2)

Abbreviations: ADA = anti-drug antibodies; FOLFIRI = folinic acid, 5-fluorouracil, and irinotecan; N = number of patients treated; NAb = neutralizing antibodies; Ram = ramucirumab.

Source: lillyce/prd/ly3009806/i4t_mc_jvbb/csr1/programs_stat/tfl_output/s106anti.r1.doc.

2.7.2.4.2 免疫原性がラムシルマブの薬物動態に及ぼす影響

免疫原性がラムシルマブの薬物動態に及ぼす影響について、本申請の臨床データパッケージに含まれる試験のうち、初回申請資料に含めていない JVBB、JVBF 及び JCDB 試験の 3 試験の結果を示す。

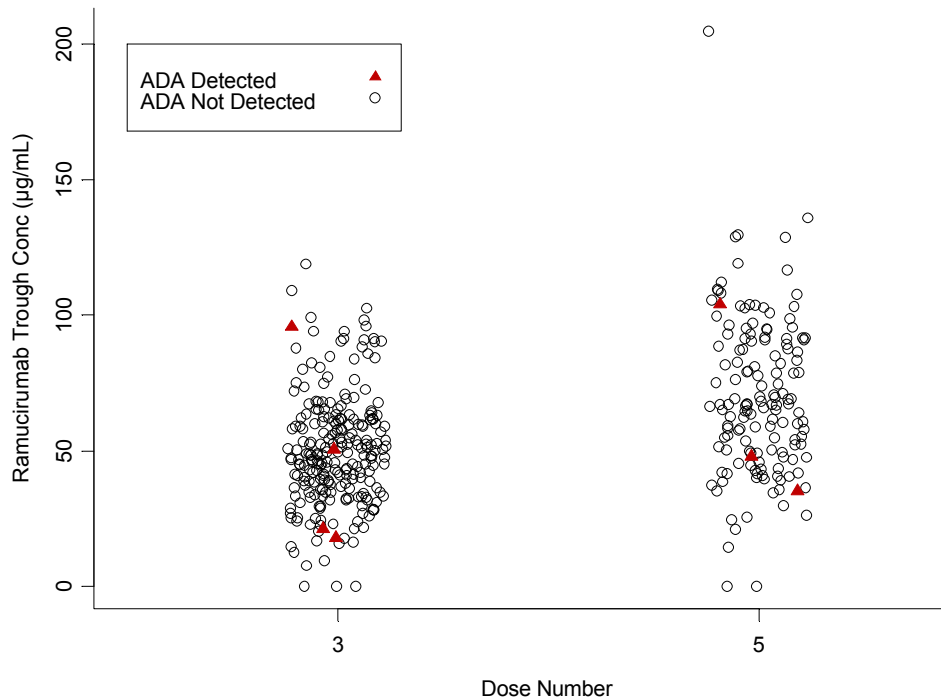
2.7.2.4.2.1 JVBB 試験における免疫原性がラムシルマブの薬物動態に及ぼす影響

ラムシルマブに対する ADA が検出されたラムシルマブを投与された患者 29 例について、ラムシルマブの血清中濃度推移データと時間をマッチさせた免疫原性データを JVBB 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）の Table.JVBB.14.5.3 に示した。

ADA が検出された試料のうち 7 試料は、事前に規定したトラフ検体採取時点である、3 回目投与（4 試料）又は 5 回目投与（3 試料）時点に採取した。血清中ラムシルマブのトラフ濃度はすべて、ADA のスクリーニングアッセイで耐性が認められる濃度を下回るものであった。これら 7 例のうち、TE-ADA 陽性の患者はいなかった。

図 2.7.2.4-1 に JVBB 試験での投与回数別の血清中ラムシルマブのトラフ濃度を示し、ADA が検出された試料を赤色三角で示す。なお、ラムシルマブ濃度が定量下限未満であった試料は 0 µg/mL として示した。ADA が検出された 7 試料の血清中ラムシルマブのトラフ濃度は、ADA が検出されなかった試料のラムシルマブの濃度範囲内であった。しかしながら、ラムシルマブのトラフ及び投与後に ADA が検出された試料数が少なかったため、免疫原性がラムシルマブの薬物動態に及ぼす影響は結論付けられなかった。

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）



Abbreviations: ADA = anti-drug antibody; FOLFIRI = folinic acid, 5-fluorouracil, and irinotecan.

図 2.7.2.4-1 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 8 mg/kg を約 1 時間かけて 2 週間に 1 回静脈内投与したときの投与回数別の血清中ラムシルマブのトラフ濃度（抗ラムシルマブ抗体陽性は赤色三角）（JVBB 試験）

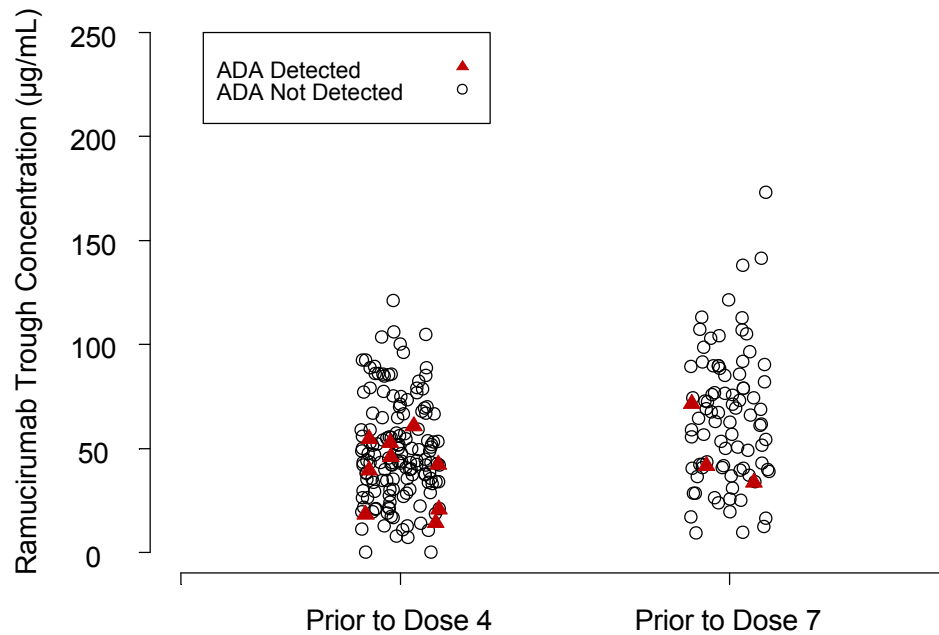
2.7.2.4.2.2 JVBF 試験における免疫原性がラムシルマブの薬物動態に及ぼす影響

ラムシルマブに対する ADA が検出された 34 例について、Child-Pugh 分類で重症度がグレード A に該当する患者の、ラムシルマブの血清中濃度推移データと時間をマッチさせた免疫原性データを JVBF 試験治験総括報告書（第 5.3.5.4.2 項）の Table.JVBF.14.5.1 に示した。

ADA が検出された試料のうち 12 試料は、血清中ラムシルマブのトラフ濃度の解析対象に含まれたトラフ濃度採取時点と同時に採取された。血清中ラムシルマブのトラフ濃度はすべて、ADA のスクリーニングアッセイで耐性が認められる濃度を下回るものであった。

図 2.7.2.4-2 に JVBF 試験での投与回数別の血清中ラムシルマブのトラフ濃度を示し、ADA が検出された試料を赤色三角で示す。なお、血清中ラムシルマブ濃度が定量下限未満であった試料は 0 µg/mL として示した。ADA が検出された 12 試料の血清中ラムシルマブのトラフ濃度は、ADA が検出されなかった試料のラムシルマブの濃度範囲内であった。12 試料のうち 2 試料で TE-ADA が陽性であった。この 2 試料はいずれも 4 回目の投与で採取された（血清中ラムシルマブ濃度は、18.5 及び 21.2 µg/mL）。しかしながら、ADA が検出された試料数が少なかったため、免疫原性がラムシルマブの薬物動態に及ぼす影響は結論付けられなかった。

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）



Abbreviations: ADA = antidrug antibodies; HCC = hepatocellular carcinoma; I.V. = intravenous.

図 2.7.2.4-2 肝細胞癌患者を対象にラムシルマブ 8 mg/kg を約 1 時間かけて 2 週間に 1 回静脈内投与したときの投与回数別の血清中ラムシルマブのトラフ濃度（抗ラムシルマブ抗体陽性は赤色三角）（JVBF 試験、Child-Pugh 分類で重症度がグレード A に該当する患者）

2.7.2.4.2.3 JCDB 及び JVCB 試験における免疫原性がラムシルマブの薬物動態に及ぼす影響

JCDB 試験では ADA が検出された試料がなく、JVCB 試験では免疫原性の結果が得られていない。したがって、これら 2 試験では薬物動態－免疫原性評価を実施しなかった。

2.7.2.4.3 免疫原性が安全性に及ぼす影響

2.7.2.4.3.1 JVBB 試験における免疫原性が安全性に及ぼす影響

TE-ADA が陽性であった患者の有害事象を評価した結果、本試験で TE-ADA が陽性であったラムシルマブを投与された患者で特徴的な有害事象は認められなかった。

本試験のラムシルマブ群では、注入に伴う反応（infusion-related reaction : IRR）関連事象を発現し、かついずれかの時点で ADA を検査した患者 28 例のうち、TE-ADA が陽性であった患者又は投与開始後試料で ADA が検出された患者はいなかった。また、プラセボ群でも、IRR 関連事象を発現し、かついずれかの時点で ADA を検査した患者 15 例のうち、TE-ADA が陽性であった患者又は投与開始後試料で ADA が検出された患者はいなかった。

2.7.2.4.4 免疫原性が有効性に及ぼす影響

ラムシルマブの臨床開発計画を通じて免疫原性の発現割合が低かったため、免疫原性が有効性に及ぼす影響は評価しなかった。

2.7.2.5 付録

2.7.2.5.1 JVBB 試験のその他の薬物動態

JVBB 試験において、FOLFIRI 療法併用下でラムシルマブ 8 mg/kg を投与したときの血清中ラムシルマブのトラフ及び投与終了後 1 時間（任意の採血時点を含む）濃度を表 2.7.2.5-1 に示す。

表 2.7.2.5-1 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 8 mg/kg を約 1 時間かけて 2 週間に 1 回静脈内投与したときの血清中ラムシルマブのトラフ及び投与終了後 1 時間濃度（JVBB 試験）

8 mg/kg Ramucirumab Every 2 Weeks + FOLFIRI					
Trough Serum Concentrations (µg/mL)					
Dose Number	3	5	9	13	17
n _{PK}	248 ^a	154 ^a	27	11	5
Min	7.65	14.50	24.85	40.90	34.50
Max	118.75	204.50	199.00	145.00	107.25
Median	48.50	67.00	82.75	71.25	75.25
Geo Mean	46.3	65.1	77.9	75.9	72.0
Geo CV%	45	43	51	43	49
Arith Mean	50.3	70.4	86.5	81.9	77.8
Arith SD	19.7	27.4	39.3	34.2	30.5
Arith CV%	39	39	45	42	39
1-Hour Post End of Infusion Serum Concentrations (µg/mL)					
Dose Number	3	5	9	13	17
n _{PK}	88	51	18	12	7
Min	37.50	45.50	135.00	186.50	196.00
Max	470.00	503.00	458.00	500.00	330.00
Median	228.00	245.50	243.00	314.75	268.00
Geo Mean	221	243	262	307	253
Geo CV%	37	39	36	33	19
Arith Mean	234	258	277	322	257
Arith SD	76.6	81.7	97.2	103	47.7
Arith CV%	33	32	35	32	19

Abbreviations: Arith = arithmetic; CV% = percentage coefficient of variation; FOLFIRI = folinic acid, 5-fluorouracil, and irinotecan; Geo = geometric; I.V. = intravenous; Max = maximum; Min = minimum; n_{PK} = number of pharmacokinetic observations included in calculation.

a Five trough concentrations that were reported below the limit of quantitation were treated as missing for the concentration summaries.

2.7.2.5.2 JVBF 試験のその他の薬物動態

2.7.2.5.2.1 Child-Pugh 分類で重症度がグレード A に該当する患者のその他の薬物動態データ

JVBF 試験の Child-Pugh 分類で重症度がグレード A に該当する患者にラムシルマブ 8 mg/kg を投与したときの 1、4 及び 7 回目の血清中ラムシルマブの投与終了後 1 時間濃度を表 2.7.2.5-2 及び図 2.7.2.5-1 に示す。

表 2.7.2.5-2 肝細胞癌患者を対象にラムシルマブ 8 mg/kg を約 1 時間かけて 2 週間に 1 回静脈内投与したときの血清中ラムシルマブの投与終了後 1 時間濃度の要約統計量
(JVBF 試験、Child-Pugh 分類で重症度がグレード A に該当する患者)

1-Hour Post End-of-Infusion Serum Concentrations (µg/mL)			
	Following Dose 1	Following Dose 4	Following Dose Number 7
n_{PK}	247	140	81
Min	36.5	50.0	17.2
Max	390.0	418.0	427.0
Geo Mean	149.6	189.5	184.4
Geo CV%	36.9	39.1	56.3

Abbreviations: CV = coefficient of variation; Geo = geometric; HCC = hepatocellular carcinoma; I.V. = intravenous; Max = maximum; Min = minimum; n_{PK} = number of pharmacokinetic observations included in calculation.

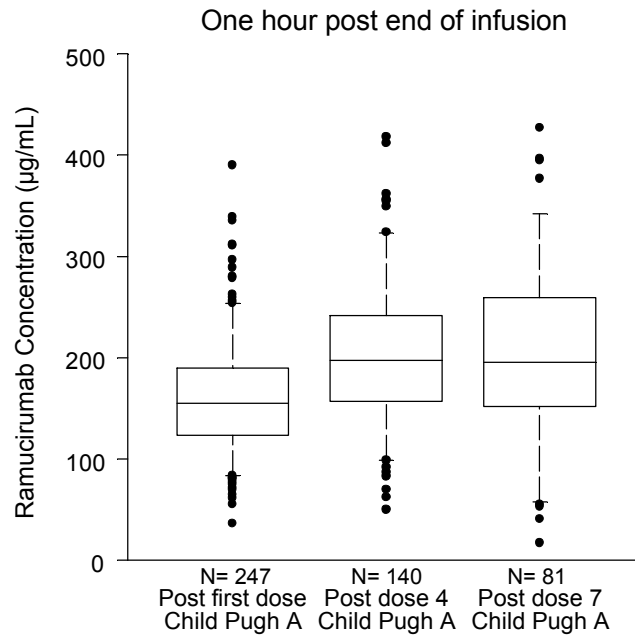
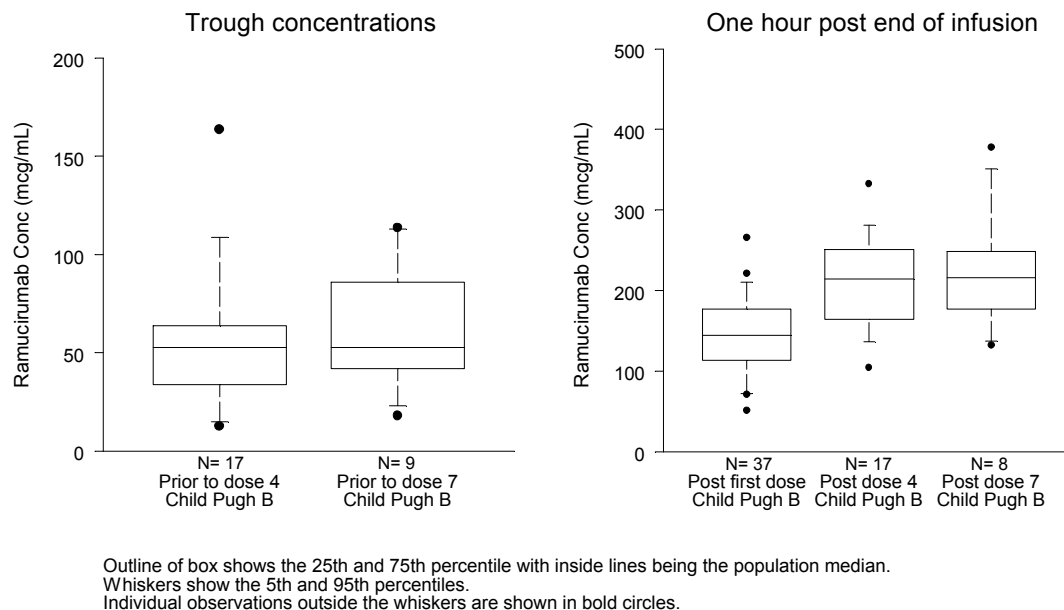


図 2.7.2.5-1 肝細胞癌患者を対象にラムシルマブ 8 mg/kg を約 1 時間かけて 2 週間に 1 回静脈内投与したときの血清中ラムシルマブの投与終了後 1 時間濃度（JVBF 試験、Child-Pugh 分類で重症度がグレード A に該当する患者）

2.7.2.5.2.2 Child-Pugh 分類で重症度がグレード B に該当する患者のラムシルマブの薬物動態データ

JVBF 試験の Child-Pugh 分類で重症度がグレード B に該当する患者にラムシルマブ 8 mg/kg を投与したときの血清中ラムシルマブのトラフ及び投与終了後 1 時間濃度を図 2.7.2.5-2 及び表 2.7.2.5-3 に示す。

ベースライン時の Child-Pugh 分類で重症度がグレード B に該当する患者では、4 及び 7 回目の投与前の血清中ラムシルマブのトラフ濃度（3 及び 6 回目の投与後の C_{min} ）の幾何平均値がそれぞれ 45.4 及び 53.3 $\mu\text{g/mL}$ であった（図 2.7.2.5-2）。7 回目の投与前が 4 回目の投与前に比べて約 17.4%高かったが、濃度の範囲は 4 回目と 7 回目の投与で同様であった。また、反復投与によりラムシルマブの蓄積が認められ、7 回目の投与終了後 1 時間濃度の幾何平均値は 1 回目と比べて約 58.2%高かった（図 2.7.2.5-2）。しかしながら、投与終了後 1 時間濃度の幾何平均値は 4 及び 7 回目の投与でいずれも約 208 $\mu\text{g/mL}$ であり、これらの濃度は Child-Pugh 分類で重症度がグレード A に該当する患者も同様であった（表 2.7.2.5-3）。



Abbreviations: HCC = hepatocellular carcinoma; I.V. = intravenous; N = number of patients.

図 2.7.2.5-2 肝細胞癌患者を対象にラムシルマブ 8 mg/kg を約 1 時間かけて 2 週間に 1 回静脈内投与したときの血清中ラムシルマブのトラフ及び投与終了後 1 時間濃度（JVBF 試験、Child-Pugh 分類で重症度がグレード B に該当する患者）

表 2.7.2.5-3 肝細胞癌患者を対象にラムシルマブ 8 mg/kg を約 1 時間かけて 2 週間に 1 回静脈内投与したときの血清中ラムシルマブのトラフ及び投与終了後 1 時間濃度の要約統計量（JVBF 試験、Child-Pugh 分類で重症度がグレード B に該当する患者）

Trough Serum Concentrations (µg/mL)						
	Prior to Dose 4		Prior to Dose 7			
	CP-A ^a	CP-B ^a	CP-A ^a	CP-B ^a		
n_{PK}	155 ^b	17	89	9		
Min	7.0	12.6	9.2	18.0		
Max	121.0	163.5	173.0	113.5		
Geo Mean	42.5	45.4	55.5	53.3		
Geo CV%	60.9	71.6	63.5	67.2		
1-Hour Post End-of-Infusion Serum Concentrations (µg/mL)						
	Following Dose 1		Following Dose 4		Following Dose 7	
	CP-A ^a	CP-B ^a	CP-A ^a	CP-B ^a	CP-A ^a	CP-B ^a
n_{PK}	247	37	140	17	81	8
Min	36.5	51.0	50.0	104.5	17.2	132.0
Max	390.0	265.5	418.0	332.5	427.0	377.5
Geo Mean	149.6	135.6	189.5	201.0	184.4	214.5
Geo CV%	36.9	38.8	39.1	29.2	56.3	35.6

Abbreviations: CP = Child-Pugh Class; CV = coefficient of variation; Geo = geometric; HCC = hepatocellular carcinoma; I.V. = intravenous; Max = maximum; Min = minimum; n_{PK} = number of pharmacokinetic observations included in calculation.

a Patients with Child Pugh Scores A or B.

b Excludes 2 concentrations reported below the limit of quantitation.

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.2.5.3 JCDB 試験のその他の薬物動態

JCDB 試験において、mFOLFOX-6 療法併用下でラムシルマブ 8 mg/kg を投与したときの 1 及び 5 回目の投与後の血清中ラムシルマブ濃度推移を図 2.7.2.5-3 に示す。

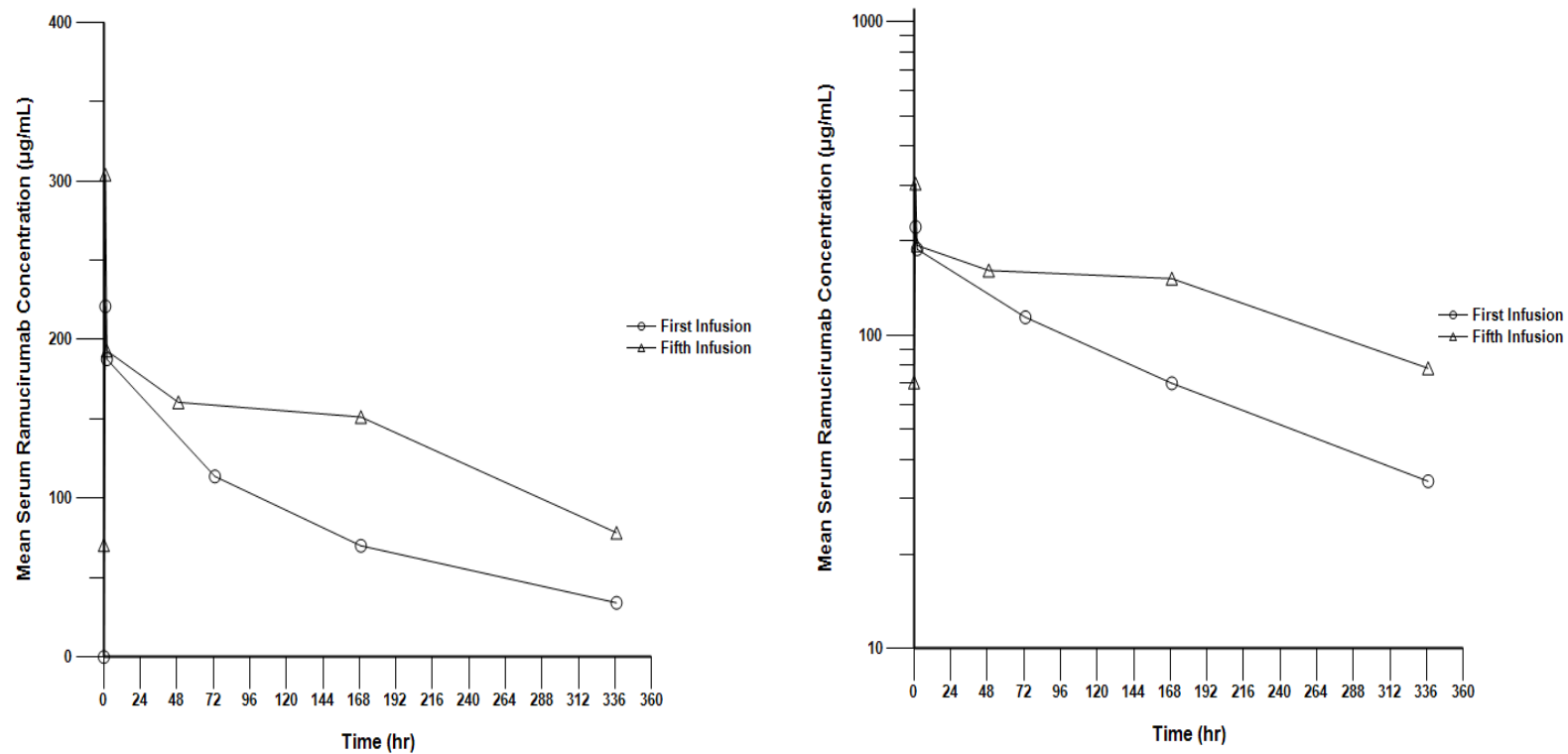


図 2.7.2.5-3 転移性結腸・直腸癌患者を対象に mFOLFOX-6 療法併用下でラムシルマブ 8 mg/kg を約 1 時間かけて 2 週間に 1 回静脈内投与したときの血清中ラムシルマブ濃度推移（平均値、左図：均等目盛り、右図：片対数目盛り）（JCDB 試験）

サイラムザ点滴静注液 100 mg

サイラムザ点滴静注液 500 mg

2.7.3 臨床的有効性

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.3	臨床的有効性	1
2.7.3.1	背景及び概観	1
2.7.3.1.1	有効性評価に用いた試験	1
2.7.3.1.2	JVBB 試験のデザイン	8
2.7.3.1.2.1	対照群及び併用薬の妥当性	8
2.7.3.1.2.2	統計手法	9
2.7.3.1.2.2.1	解析対象集団	9
2.7.3.1.2.2.2	無作為化及び盲検化	10
2.7.3.1.2.2.3	有効性の評価項目	11
2.7.3.1.2.2.4	補助的解析	11
2.7.3.1.3	結腸・直腸癌患者を対象とした第 Ib 相及び第 II 相臨床試験のデザイン	12
2.7.3.1.3.1	I4T-IE-JVBY 試験	12
2.7.3.1.3.2	I4T-IE-JVBH 試験	12
2.7.3.1.3.3	I4Y-IE-JCDB 試験	13
2.7.3.2	個々の試験結果の要約	14
2.7.3.2.1	主要な第 III 相臨床試験の有効性の結果（JVBB 試験）	14
2.7.3.2.1.1	試験対象集団	14
2.7.3.2.1.2	人口統計学的及び他の疾患特性	16
2.7.3.2.1.3	有効性の結果	20
2.7.3.2.1.3.1	全生存期間	20
2.7.3.2.1.3.1.1	全生存期間の感度分析	21
2.7.3.2.1.3.2	試験治療中止後の抗癌剤治療	22
2.7.3.2.1.3.3	無増悪生存期間	23
2.7.3.2.1.3.3.1	無増悪生存期間の感度分析	25
2.7.3.2.1.3.4	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	25
2.7.3.2.1.3.4.1	性別の部分集団解析	28
2.7.3.2.1.3.4.2	人種別の部分集団解析	28
2.7.3.2.1.3.4.3	一次治療の化学療法開始からの無増悪期間別の部分集団解析	29
2.7.3.2.1.3.4.4	KRAS 変異状態別の部分集団解析	30
2.7.3.2.1.3.5	奏効率及び病勢コントロール率	30
2.7.3.2.1.3.6	Patient-Reported Outcome	31
2.7.3.2.2	第 Ib 相及び第 II 相臨床試験の結果	33
2.7.3.2.2.1	I4T-IE-JVBY 試験	33
2.7.3.2.2.2	I4T-IE-JVBH 試験	33
2.7.3.2.2.3	I4Y-IE-JCDB 試験	34
2.7.3.3	全試験を通しての結果の比較と解析	35
2.7.3.3.1	試験対象集団	35
2.7.3.3.2	全有効性試験の結果の比較	36
2.7.3.3.3	部分集団における結果の比較	36
2.7.3.3.3.1	日本人集団の有効性の結果（JVBB 試験）	36
2.7.3.3.3.1.1	試験対象集団	36
2.7.3.3.3.1.2	人口統計学的及び他の疾患特性	38
2.7.3.3.3.1.3	有効性の結果	41
2.7.3.3.3.1.3.1	全生存期間	41
2.7.3.3.3.1.3.2	試験治療中止後の抗癌剤治療	42
2.7.3.3.3.1.3.3	無増悪生存期間	43

2.7.3.3.3.1.3.4	奏効率及び病勢コントロール率	45
2.7.3.3.3.1.3.5	Patient-Reported Outcome	45
2.7.3.3.3.2	日本人集団の結果の考察（JVBB 試験）	46
2.7.3.4	推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	47
2.7.3.4.1	日本人患者における推奨用法・用量の検討	48
2.7.3.5	効果の持続、耐薬性	49
2.7.3.6	付録	50

2.7.3 臨床の有効性

略語一覧

略語	定義
CR	完全奏効 (complete response)
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)
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)
IDMC	独立データモニタリング委員会 (Independent Data Monitoring Committee)
ITT	intent-to-treat
IVRS	interactive voice response system
mFOLFOX-6	modified FOLFOX-6
PD	進行 (progressive disease)
PP	per protocol
PR	部分奏効 (partial response)
PS	performance status
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)
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

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性評価に用いた試験

第 2.7.3 項には以下の試験を含める。

- ラムシルマブ (IMC-1121B ; LY3009806) と FOLFIRI 療法の併用投与試験
 - 主要な第 III 相臨床試験 : I4T-MC-JVBB (IMCL CP12-0920、RAISE) 試験 (以下、JVBB 試験、評価資料、治験総括報告書 : 第 5.3.5.1.1 項) 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 180 mg/m² を Day 1 に静脈内投与、ホリナートカルシウム 400 mg/m² を

Day 1 に静脈内投与、5-フルオロウラシル（5-fluorouracil：5-FU）400 mg/m²（Day 1 に急速静脈内投与）、5-FU 2400 mg/m²（Day 1～2 に 46～48 時間かけて持続静脈内投与）] を 2 週間に 1 回併用下で、ラムシルマブ投与時（8 mg/kg を Day 1 に静脈内投与）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。被験者は、原疾患の増悪が確認されるまで、許容できない毒性が認められるまで又はその他の中止基準に該当するまで、治験薬の投与を継続した。

- I4T-IE-JVBY（IMCL CP12-1029）試験（以下、JVBY 試験、評価資料、治験総括報告書：第 5.3.5.2.1 項）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を対象とした、イリノテカン、レボホリナートカルシウム及び 5-FU（FOLFIRI 療法）とラムシルマブ製剤を併用投与した、第 Ib 相臨床試験であった。用量制限毒性（dose-limiting toxicity：DLT）評価期間（第 1 サイクルの Day 1 から第 3 サイクルの Day 1 まで）に許容できない毒性が認められず投与継続基準を満たした被験者は、中止基準に該当するまで、治験薬の投与を継続した。
- 転移性結腸・直腸癌を対象としたラムシルマブのその他の試験
 - I4T-IE-JVBH（IMCL CP12-0709）試験（以下、JVBH 試験、参考資料、治験総括報告書：第 5.3.5.2.1 項）は、未治療の局所進行又は転移性の切除不能な結腸・直腸癌患者を対象に、modified FOLFOX-6（mFOLFOX-6）療法（オキサリプラチン 85 mg/m² を Day 1 に静脈内投与、ホリナートカルシウム 400 mg/m² を Day 1 に静脈内投与、5-FU 400 mg/m² を Day 1 に急速静脈内投与、5-FU 2400 mg/m² を Day 1～2 に 46 時間かけて持続静脈内投与）の併用下で、ラムシルマブ 8 mg/kg を 2 週間に 1 回静脈内投与した、海外、多施設共同、非盲検、第 II 相臨床試験であった。被験者は、原疾患の増悪が確認されるまで、許容できない毒性が認められるまで又はその他の中止基準に該当するまで、治験薬の投与を継続した。
 - I4Y-IE-JCDB（IMCL CP20-0801）試験（以下、JCDB 試験、参考資料、治験総括報告書：第 5.3.5.4.1 項）は、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、A 群：mFOLFOX-6 療法のみ投与（オキサリプラチン 85 mg/m² を Day 1 に静脈内投与、ホリナートカルシウム 400 mg/m² を Day 1 に静脈内投与、5-FU 400 mg/m² を Day 1 に急速静脈内投与、5-FU 2400 mg/m² を Day 1～2 に 46 時間かけて持続静脈内投与）、B 群：mFOLFOX-6 療法の併用下でラムシルマブ 8 mg/kg を Day 1 に静脈内投与、又は C 群：mFOLFOX-6 療法の併用下で icrucumab（IMC-18F1；LY3012212）15 mg/kg を Day 1 に静脈内投与のいずれかを 2 週間に 1 回、icrucumab の臨床開発の一環として実施した、海外、多施設共同、非盲検、無作為化、第 II 相臨床試験であった。被験者は、原疾患の増悪が確認されるまで、許容できない毒性が認められ

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

るまで又はその他の中止基準に該当するまで、治験薬の投与を継続した。

第 2.7.3 項では、A 群（mFOLFOX-6 療法のみ投与）及び B 群（ラムシルマブと mFOLFOX-6 療法を併用投与）の有効性データを記載した。すべての投与群の有効性の結果は、JCDB 試験治験総括報告書（第 5.3.5.4.1 項）に示した。

ラムシルマブと FOLFIRI 療法の併用投与試験（JVBB 及び JVBY 試験）、並びに転移性結腸・直腸癌を対象としたラムシルマブのその他の試験（JVBH 及び JCDB 試験）の要約を表 2.7.3.1-1 に示す。

表 2.7.3.1-1 結腸・直腸癌に対する併用療法の有効性評価に用いた試験の一覧

試験名／ 参加国 ^a	資料 区分	試験の標題	被験者数 (投与群)	試験デザイン／ 投与方法	対象疾患／ 被験者集団	目的
ラムシルマブと FOLFIRI 療法の併用投与試験						
RAISE I4T-MC-JVBB ^b (IMCL CP12-0920) アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ブラジル、チェコ共和国、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、インド、イスラエル、イタリア、日本、韓国、オランダ、ポルトガル、ルーマニア、スペイン、スウェーデン、台湾、米国	評価 資料	ベバシズマブ、オキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系薬剤の併用投与による一次治療中又はその後に増悪した転移性結腸・直腸癌患者を対象とした、イリノテカン、ホリナートカルシウム、5-フルオロウラシル（FOLFIRI 療法）とラムシルマブ又はプラセボを併用投与する多施設共同、二重盲検、無作為化第 III 相臨床試験	1072 例（ITT 解析対象集団） ラムシルマブ + FOLFIRI 療法 536 例 プラセボ + FOLFIRI 療法 536 例 うち日本人：136 例 ラムシルマブ + FOLFIRI 療法 74 例 プラセボ + FOLFIRI 療法 62 例	多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、無作為化 ラムシルマブ+FOLFIRI 療法： ラムシルマブ 8 mg/kg を Day 1 に静脈内投与 + FOLFIRI 療法（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、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 46～48 時間かけて持続静脈内投与） 2 週間に 1 回 プラセボ+FOLFIRI 療法： プラセボ（ラムシルマブ 8 mg/kg に相当する量）を Day 1 に静脈内投与 + FOLFIRI 療法（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、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 46～48 時間かけて持続静脈内投与） 2 週間に 1 回	転移性結腸・直腸癌 ベバシズマブ、オキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系薬剤の併用投与による一次治療中又はその後に増悪した患者	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

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

試験名／ 参加国 ^a	資料 区分	試験の標題	被験者数 (投与群)	試験デザイン／ 投与方法	対象疾患／ 被験者集団	目的
I4T-IE-JVBY (IMCL CP12- 1029) 日本	評価 資料	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 の日本人患者を対象と した、イリノテカン、 レボホリナートカルシ ウム及び5-フルオロウ ラシル（FOLFIRI療 法）とラムシルマブを 併用投与する第I相臨 床試験	6例（治験 薬を投与さ れたすべて の被験者） ラムシルマ ブ＋ FOLFIRI療 法 6例	多施設共同、非盲検 ラムシルマブ 8 mg/kg を Day 1 に静脈内投与 ＋ FOLFIRI療法（イリノテカン 180 mg/m ² を Day 1 に 静脈内投与、レボホリナートカルシウム 200 mg/m ² を Day 1 に静脈内投与、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 46～48 時間かけて持続静脈内投与） 2 週間に 1 回	転移性結腸 ・直腸癌 ベバシズマ ブ、オキサ リプラチン 及びフッ化 ピリミジン 系薬剤の併 用投与によ る一次治療 中又はその 後に増悪し た患者	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 ・ 薬力学
転移性結腸・直腸癌を対象としたラムシルマブのその他の試験						
I4T-IE-JVBH (IMCL CP12- 0709) カナダ、スペイ ン	参考 資料	転移性結腸・直腸癌患 者を対象に一次治療と して IMC-1121B と modified FOLFOX-6 療 法（mFOLFOX-6） 〔5-フルオロウラシル （5-fluorouracil : 5- FU）／ホリナートカ ルシウム／オキサリプ ラチン〕の併用下での 安全性及び有効性を評 価する、多施設共同、 非盲検、第II相臨床試 験	48例（治験 薬を投与さ れたすべて の被験者） ラムシルマ ブ＋ mFOLFOX-6 療法 48例	多施設共同、非盲検 ラムシルマブ 8 mg/kg を Day 1 に静脈内投与 ＋ mFOLFOX-6療法（オキサリプラチン 85 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、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 46 時間かけて持続静脈内投与） 2 週間に 1 回	転移性結腸 ・直腸癌 前治療とし て全身性の 化学療法を 受けていな い患者	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／ 参加国 ^a	資料 区分	試験の標題	被験者数 (投与群)	試験デザイン／ 投与方法	対象疾患／ 被験者集団	目的
I4Y-IE-JCDB ^c (IMCL CP20-0801) カナダ、米国	参考 資料	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、二次治療と して IMC-1121B 又は IMC-18F1 の併用もし くは非併用下での modified FOLFOX-6 (mFOLFOX-6) 療法 [5-フルオロウラシル (5-fluorouracil : 5- FU) / ホリナートカ ルシウム / オキサリプ ラチン] の安全性及び 有効性を評価する多施 設共同、非盲検、無作 為化、第 II 相臨床試験	153 例 (modified ITT 解析対 象集団) mFOLFOX-6 療法 49 例 ラムシルマ ブ＋ mFOLFOX-6 療法 52 例 Icrucumab＋ mFOLFOX-6 療法 52 例	多施設共同、非盲検、無作為化 A 群： mFOLFOX-6 療法（オキサリプラチン 85 mg/m ² を Day 1 に静脈内投与、ホリナートカルシウム d 400 mg/m ² を Day 1 に静脈内投与、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 46 時間かけて持続静脈内投与） 2 週間に 1 回 B 群： ラムシルマブ 8 mg/kg を Day 1 に静脈内投与 ＋ mFOLFOX-6 療法（オキサリプラチン 85 mg/m ² を Day 1 に静脈内投与、ホリナートカルシウム d 400 mg/m ² を Day 1 に静脈内投与、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 46 時間かけて持続静脈内投与） 2 週間に 1 回 C 群： Icrucumab 15 mg/kg を Day 1 に静脈内投与 ＋ mFOLFOX-6 療法（オキサリプラチン 85 mg/m ² を Day 1 に静脈内投与、ホリナートカルシウム d 400 mg/m ² を Day 1 に静脈内投与、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 46 時間かけて持続静脈内投与） 2 週間に 1 回	転移性結腸 ・直腸癌 イリノテカ ンを含む一 次治療中に 増悪した患 者	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 探索的： ・ 薬力学 ・ 結腸・直腸癌患者 の肝転移における 治験薬投与後の血 管新生阻害作用、 及び血管新生阻害 作用と臨床的アウ トカムとの相関性

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

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

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/m² 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/m² 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/m² を用いた。

- a Countries that have treated at least 1 patient.
- b Primary database lock on [REDACTED] 20[REDACTED].
- c Study JCDB was an mCRC study conducted in the icrucumab (IMC-18F1) development program. Study JCDB was a 3-arm study that included a ramucirumab plus FOLFOX treatment arm. The results of the ramucirumab plus FOLFOX and FOLFOX arms are included in the Summary of Clinical Efficacy for completeness.
- d ホリナートカルシウム 400 mg/m² が入手不可能な場合、レボホリナートカルシウム 200 mg/m² を使用した。

Source: Individual study reports, protocols, Module 5.2.

2.7.3.1.2 JVBB 試験のデザイン

JVBB 試験は、ペバシズマブ、オキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系薬剤の併用投与による一次治療中又はその後に増悪した転移性結腸・直腸癌患者を対象に、FOLFIRI 療法の併用下で、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 試験には日本人の転移性結腸・直腸癌患者が登録された。

主要目的は、全生存期間を投与群間で比較することであった。副次的目的は、無増悪生存期間、奏効率、patient-reported outcome、安全性、ラムシルマブの免疫原性及び血清中濃度を評価することであった。その他の目的は、バイオマーカーと臨床的アウトカムとの関連性を評価することであった。

被験者は無作為に割り付けられ（割付比 1 : 1）、FOLFIRI 療法 [イリノテカン 180 mg/m² 静脈内投与、ホリナートカルシウム 400 mg/m² 静脈内投与、5-FU 400 mg/m² 急速静脈内投与のそれぞれを Day 1 に、5-FU 2400 mg/m² 持続静脈内投与を Day 1～2 に実施] の併用下で、ラムシルマブ（8 mg/kg 静脈内投与、Day 1 に投与）又はプラセボ（ラムシルマブの量に相当する量、Day 1 に投与）のいずれかを、2 週間サイクルで投与された。

本試験では、以下を層別因子とした層別無作為割付を実施した。

- 地域（北米／欧州／その他の地域）*
 - KRAS 変異状態（変異型／野生型）
 - 一次治療の化学療法開始からの無増悪期間（6 ヶ月未満／6 ヶ月以上）
- * ハンガリーの治験実施医療機関に登録された被験者は、誤って「その他の地域」として層別された。Interactive voice response system (IVRS) にハンガリーを追加した際に、欧州として入力するための地域ルックアップテーブルにハンガリーが追加されなかった。このため、この初期設定が適用され、ハンガリーの治験実施医療機関に登録された被験者（47 例）は「その他の地域」として入力された。

2.7.3.1.2.1 対照群及び併用薬の妥当性

JVBB 試験開始当時、転移性結腸・直腸癌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既に受け入れられていた（JVBB 試験治験実施計画書 Section 5.1、第 5.3.5.1.1 項）。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

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

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、JVBB 試験開始当時、二次治療でも同様に広く使われており、標準的治療レジメンとして既に受け入れられていた（JVBB 試験治験実施計画書 Section 5.1、第 5.3.5.1.1 項）。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、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）。

このように、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、よく使われているため、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。なお、これらの化学療法レジメンは、現在各種ガイドラインで標準的治療レジメンとして確立している（NCCN 2014; Van Cutsem et al. 2014; 大腸癌研究会 2014）。

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。

2.7.3.1.2.2 統計手法

統計解析計画書は、データベースロック（20 年 月 日）及び開鍵より前の 20 年 月 日に最終版である第 4 版に改訂された。

主要目的である全生存期間及び副次的目的である無増悪生存期間は、無作為割付に用いた層別因子による層別ログランク検定により算出した p 値を用いて投与群間で比較した。奏効率は、無作為割付に用いた層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて比較した。特記しない限り、いずれも治療効果の検定は両側有意水準 0.05、交互作用の検定は両側有意水準 0.1 で実施し、信頼区間は両側 95%を示した。Gate-keeping 法を適用し、全生存期間の結果が有意（ $p < 0.05$ ）であった場合、無増悪生存期間の比較に関して検証的な位置づけの検討を行うこととした。また、全生存期間及び無増悪生存期間の結果が有意（ $p < 0.05$ ）であった場合、奏効率の比較に関して検証的な位置づけの検討を行うこととした。

選択した予後因子について、全生存期間及び無増悪生存期間の部分集団解析を実施した。また、選択した予後因子及び前治療因子を用いた感度分析も実施した。

2.7.3.1.2.2.1 解析対象集団

データベースは、20 年 月 日に固定された。データ・カットオフ日である 2014 年 7 月 17 日以前に発生した全生存期間のイベント数は、769 イベント（目標イベント数である 756 イベント+1.7%）であった。

第 2.7.3 項には、intent-to-treat (ITT) 解析対象集団（被験者の内訳、ベースライン特性及び有効性の解析）又は per protocol (PP) 解析対象集団（一部の追加解析）で実施した

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

JVBB 試験の結果を掲載した。JVBB 試験の統計解析計画書では、これらの対象集団を以下のように定義している。

- ITT 解析対象集団：無作為割付されたすべての被験者とした。被験者は、割り付けられた薬剤に基づく投与群に分類された。
- PP 解析対象集団：ITT 解析対象集団の部分集団であり、ITT 解析対象集団のうち、治験薬（ラムシルマブ／プラセボ、もしくはホリナートカルシウム、イリノテカン又は 5-FU）を 1 回以上投与され、主要目的の評価に影響を及ぼす可能性がある重大な治験実施計画書違反がない被験者とした。

また、日本、東アジア（日本を除く）、東アジア以外の部分集団解析を行い、そのうち日本人の結果を第 2.7.3.3.3.1 項に記載した。東アジア人（日本を除く）及び東アジア人以外の結果は JVBB 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.1 項）に示した。各地域の対象国は以下のように定義した。

- 日本人（Japan）：日本
- 東アジア人（日本人を除く）（East Asia Non-Japan）：韓国及び台湾
- 東アジア人以外（Non-East Asia）：アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ブラジル、チェコ共和国、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、インド、イスラエル、イタリア、オランダ、ポルトガル、ルーマニア、スペイン、スウェーデン、米国（プエルトリコを含む）

2.7.3.1.2.2.2 無作為化及び盲検化

投与群への割り当ては、無作為化の層別方法に従って、コンピュータ処理によるランダム配列により決定された。被験者は、IVRS を用いて 2 群のいずれかに無作為に割り付けられた。

本試験は二重盲検試験であった。最終解析のためにデータベースがバリデーション及び固定されるまでに、治験依頼者の当該試験担当者に盲検が解除されることはなかった。最終解析のための盲検解除は、20■■年■■月■■日に実施された。

本試験の盲検を保つため、治験依頼者の当該試験担当者以外の者のうち、ごく限られた者のみが、業務上の必要性から、試験完了前に割付表及び投与群への割り当てを知り得た。該当する者は、盲検解除後の試験データを見る権限を持たなかった。

盲検解除された統計データに最終解析前にアクセスできたのは、独立データモニタリング委員会（Independent Data Monitoring Committee：IDMC）及び外部の統計解析担当者のみであった。

本試験実施中に治験実施医療機関担当者により IVRS を通じて、3 例の投与群の割り当てが開示された。

2.7.3.1.2.2.3 有効性の評価項目

- 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。

2.7.3.1.2.2.4 補助的解析

第 2.7.3.1.2.2 項に記載したとおり、主要解析による結果の頑健性を評価するため、全生存期間について以下に示す感度分析を行った。

- 主要解析のログランク検定と同じ層別因子で層別し、割り付けた投与群のみを共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて、治療効果のハザード比を推定した。
- 非層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて、治療効果のハザード比を推定した。
- 層別因子及び他の予後因子の一覧からステップワイズ選択法により変数を選択して構築した多変量 Cox 比例ハザードモデルを用いて、治療効果のハザード比を推定した。
- IVRS に基づく層別因子を用いて、全生存期間の主要解析と同様の解析を行った。
- PP 解析対象集団を対象として、全生存期間の主要解析と同様の解析を行った。

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

無増悪生存期間の感度分析では、無増悪生存期間の主たる解析による結果の頑健性を JVBB 試験統計解析計画書（第 5.3.5.1.1 項）の Table JVBB.6.1 に示した異なる打ち切りルールを適用して評価した。

また、全生存期間及び無増悪生存期間について、事前に規定した部分集団解析を行い、重要な部分集団間での結果の一貫性を評価した。

2.7.3.1.3 結腸・直腸癌患者を対象とした第 Ib 相及び第 II 相臨床試験のデザイン

2.7.3.1.3.1 I4T-IE-JVBY 試験

JVBY 試験は、国内、多施設共同、非盲検、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を対象に、FOLFIRI 療法（イリノテカン 180 mg/m² を Day 1 に静脈内投与、レボホリナートカルシウム 200 mg/m² を Day 1 に静脈内投与、5-FU 400 mg/m² を Day 1 に急速静脈内投与、5-FU 2400 mg/m² を Day 1～2 に持続静脈内投与）の併用下で、ラムシルマブ（8 mg/kg を Day 1 に静脈内投与）を 2 週間に 1 回投与した。対象は、病理組織学的又は細胞学的に結腸・直腸癌であることが確定診断され、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) が 0 又は 1 である 20 歳以上の日本人患者とした。主要目的は、ラムシルマブと FOLFIRI 療法を併用投与したときの安全性及び忍容性を検討すると共に、FOLFIRI 療法を併用投与するときのラムシルマブの推奨用量として当該用量を確認することであった。副次的目的は、ラムシルマブの薬物動態を評価すること、ラムシルマブに対する抗体産生（免疫原性）の有無を確認すること、FOLFIRI 療法と併用投与したときのラムシルマブの抗腫瘍活性を予備的に評価すること、及びラムシルマブが薬力学的バイオマーカーに及ぼす影響を評価することであった。

2.7.3.1.3.2 I4T-IE-JVBH 試験

JVBH 試験は、海外、多施設共同、非盲検、第 II 相臨床試験であり、未治療の局所進行又は転移性の切除不能な結腸・直腸癌患者を対象に、mFOLFOX-6 療法（オキサリプラチン 85 mg/m² を Day 1 に静脈内投与、ホリナートカルシウム 400 mg/m² を Day 1 に静脈内投与、5-FU 400 mg/m² を Day 1 に急速静脈内投与、5-FU 2400 mg/m² を Day 1～2 に持続静脈内投与）の併用下でラムシルマブ（8 mg/kg を Day 1 に静脈内投与）を 2 週間に 1 回投与した。対象は、未治療の局所進行又は転移性の切除不能な結腸又は直腸の腺癌が病理組織学的又は細胞学的に確定診断された 18 歳以上の患者で、RECIST (Version 1.0) で定義された測定可能な標的病変を一つ以上有し、ECOG PS が 0 又は 1 であり、十分な腎機能、肝機能、血液機能及び凝固機能を有する患者とした。主要目的は、一次治療としてラムシルマブと mFOLFOX-6 を併用投与したときの無増悪生存期間を評価することであった。副次的目的は、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を評価することであった。

2.7.3.1.3.3 I4Y-IE-JCDB 試験

JCDB 試験は、icrucumab の臨床開発の一環として実施した海外、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局所進行又は転移性の結腸・直腸癌患者を対象に、3 レジメン [A 群：mFOLFOX-6 療法のみ投与（オキサリプラチン 85 mg/m² を Day 1 に静脈内投与、ホリナートカルシウム 400 mg/m² を Day 1 に静脈内投与、5-FU 400 mg/m² を Day 1 に急速静脈内投与、5-FU 2400 mg/m² を Day 1～2 に持続静脈内投与）、B 群：mFOLFOX-6 療法の併用下でラムシルマブ 8 mg/kg を Day 1 に静脈内投与、又は C 群：mFOLFOX-6 療法の併用下で icrucumab 15 mg/kg を Day 1 に静脈内投与] のいずれかを 2 週間に 1 回実施した。対象は、局所進行又は転移性の切除不能な結腸又は直腸の腺癌が病理組織学的又は細胞学的に確定診断された 18 歳以上の患者で、RECIST（Version 1.1）で定義された測定可能な標的病変を一つ以上有する患者とした。主要目的は、二次治療として mFOLFOX-6 療法の併用下、無増悪生存期間を 3 レジメン間で比較することであった。副次的目的は、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を評価することであった。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

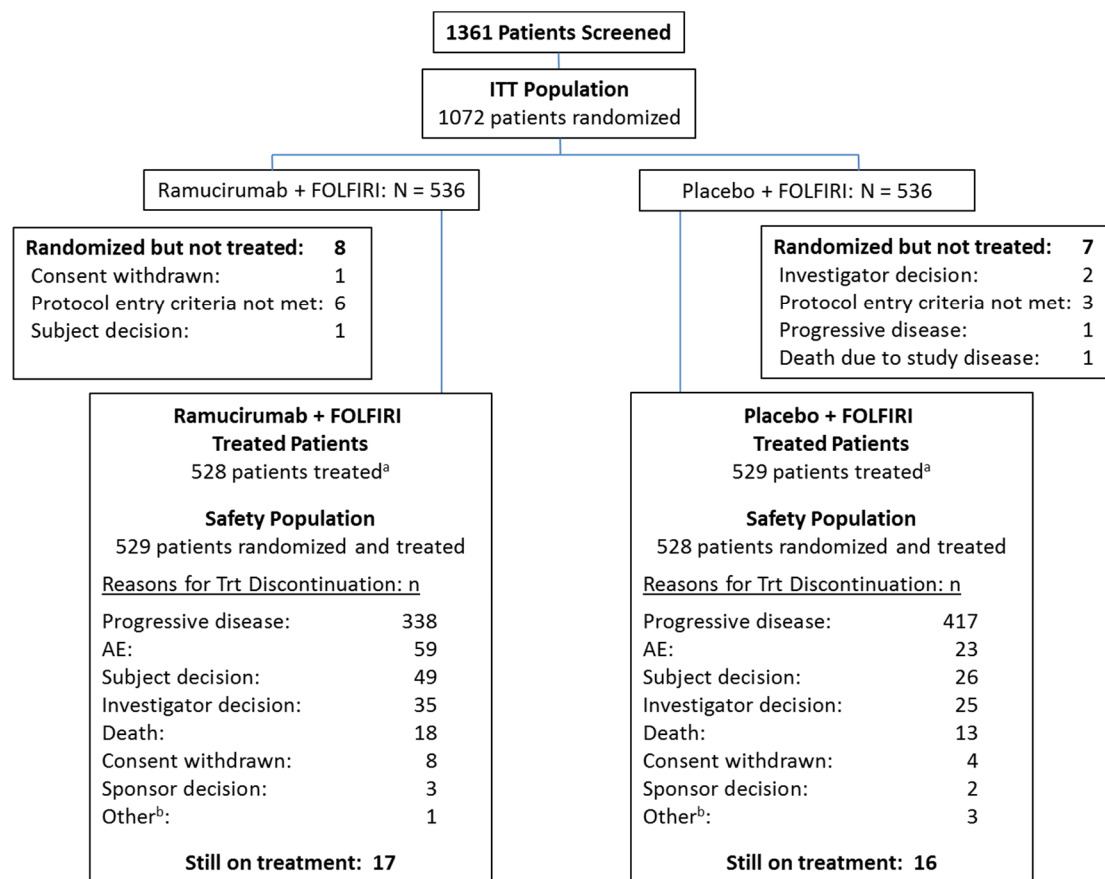
2.7.3.2.1 主要な第 III 相臨床試験の有効性の結果（JVBB 試験）

2.7.3.2.1.1 試験対象集団

JVBB 試験での被験者の内訳を図 2.7.3.2-1 に示す。

国際共同、多施設共同試験である JVBB 試験では、1072 例 [ラムシルマブ+ FOLFIRI 療法群（以下、ラムシルマブ群）536 例、プラセボ+ FOLFIRI 療法群（以下、プラセボ群）536 例] が無作為割付され（割付比 1 : 1）、すべての被験者が ITT 解析対象集団（第 2.7.3.1.2.2.1 項）に採用された（図 2.7.3.2-1）。ラムシルマブ群の 8 例及びプラセボ群の 7 例は治験薬が投与されなかった。プラセボ群に割り付けられた 1 例は、初回投与時にラムシルマブが投与されたため、当該被験者を ITT 解析対象集団ではプラセボ群に含めたが、安全性解析対象集団ではラムシルマブ群に含めた。このため、安全性解析対象集団にはラムシルマブ群 529 例、プラセボ群 528 例（合計 1057 例）が採用された。

被験者は 24 カ国 224 施設で無作為割付された。実施国の内訳は、アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ブラジル、チェコ共和国、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、インド、イスラエル、イタリア、日本、韓国、オランダ、ポルトガル、ルーマニア、スペイン、スウェーデン、台湾及び米国（プエルトリコを含む）であった（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.1.3、第 5.3.5.1.1 項）。



Abbreviations: AE = adverse event; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5 fluorouracil; ITT = intent-to-treat; N = total population size; n = number of patients; Trt = treatment.

a One patient randomized to the placebo plus FOLFIRI arm received ramucirumab as the first dose.

This patient is included in the placebo plus FOLFIRI arm for the ITT population, and is counted in the ramucirumab plus FOLFIRI arm for the Safety population.

b 'Other' includes protocol entry criterion not met and protocol deviation.

Source: s106disp.r1, s106dis2.r1, s106disc.r1.

図 2.7.3.2-1 被験者の内訳（JVBB 試験）

JVBB 試験での ITT 解析対象集団の試験中止 [すべての治験薬（ラムシルマブ/プラセボ及び FOLFIRI 療法）又は最後の治験薬（ラムシルマブ/プラセボ又は FOLFIRI 療法）の投与中止、以下同様] の理由を表 2.7.3.2-1 に示す。

被験者の多く（ラムシルマブ群 63.1%、プラセボ群 77.8%）は原疾患の増悪のため試験を中止した。死亡のため試験を中止した被験者の割合は低く、投与群間で同様であった（ラムシルマブ群 3.4%、プラセボ群 2.4%）。有害事象のため試験を中止した被験者の割合はラムシルマブ群で 11.0%、プラセボ群で 4.3%であった。

データ・カットオフ日時点で、ラムシルマブ群で 17 例、プラセボ群で 16 例（合計 33 例、無作為割付されたすべての被験者の 3.1%）が治験薬の投与を継続していた。

表 2.7.3.2-1 試験中止の理由（ITT 解析対象集団）（JVBB 試験）

Parameters	Ramucirumab + FOLFIRI N = 536 n (%)	Placebo + FOLFIRI N = 536 n (%)	Total N = 1072 n (%)
Randomized and not treated	8 (1.5)	7 (1.3)	15 (1.4)
Treated	528 (98.5)	529 (98.7)	1057 (98.6)
On-treatment ^a	17 (3.2)	16 (3.0)	33 (3.1)
Off-treatment	511 (95.3)	513 (95.7)	1024 (95.5)
Reasons for Treatment Discontinuation			
Progressive disease	338 (63.1)	417 (77.8)	755 (70.4)
Adverse event ^b	59 (11.0)	23 (4.3)	82 (7.6)
Subject decision	49 (9.1)	26 (4.9)	75 (7.0)
Death	18 (3.4)	13 (2.4)	31 (2.9)
Investigator Decision	35 (6.5)	25 (4.7)	60 (5.6)
Consent Withdrawn	8 (1.5)	4 (0.7)	12 (1.1)
Other ^c	1 (0.2)	3 (0.6)	3 (0.3)
Sponsor Decision	3 (0.6)	2 (0.4)	5 (0.5)

Abbreviations: FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; N = total population size; n = number of patients.

a As of data cutoff date 22 July 2014.

b Discontinuation of study treatment (whole regimen or the last component of the regimen) due to adverse event.

c 'Other' includes protocol entry criterion not met and protocol deviation.

Source: s106disc.r1.

被験者の意思による試験中止の割合は、ラムシルマブ群（9.1%、49 例）でプラセボ群（4.9%、26 例）に比べて高かった。同意撤回による試験中止の割合は、ラムシルマブ群で 1.5%（8 例）、プラセボ群で 0.7%（4 例）であった。なお、症例報告書では、被験者の意思による試験中止又は被験者による同意撤回の理由について、情報を収集しなかった。

被験者の意思又は同意撤回により試験を中止したすべての被験者の経過を医学的に評価した結果、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて特に安全性に関する懸念又は予期しない知見が多く認められた、ということはない。

2.7.3.2.1.2 人口統計学的及び他の疾患特性

JVBB 試験での ITT 解析対象集団の症例報告書に基づく無作為割付時の層別因子を表 2.7.3.2-2 に、ベースライン時の主な人口統計学的特性を表 2.7.3.2-3 に、ベースライン時の主な疾患特性を表 2.7.3.2-4 に、主な前治療を表 2.7.3.2-5 に示す。

被験者の 43.8%が欧州、26.7%が北米、29.5%がその他の地域で無作為割付された。被験者の 76.3%は一次治療の開始後 6 ヶ月以降に原疾患の増悪が認められた。被験者の腫瘍の KRAS 変異状態は変異型が 49.4%、野生型が 50.6%であった（表 2.7.3.2-2）。

ベースライン時の人口統計学的特性は、投与群間でおおむね均衡がとれていた。年齢の中央値は 62.0 歳（範囲：21～87 歳）であり、被験者の 60.2%が 65 歳未満であった。また、被験者の 76.0%が白人、57.4%が男性であった。性別は投与群間で不均衡が生じており、女性の割合がラムシルマブ群（46.1%）でプラセボ群（39.2%）に比べて高かった。

（表 2.7.3.2-3）。性別の全生存期間及び無増悪生存期間の部分集団解析の結果は、第 2.7.3.2.1.3.4.1 項に示した。

ベースライン時の疾患特性は、投与群間で均衡がとれていた。被験者の 48.7%で ECOG PS が 0 であり、50.5%で ECOG PS が 1 であった（表 2.7.3.2-4）。

JVBB 試験での ITT 解析対象集団における前治療のベバシズマブ使用別の特性を JVBB 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）の Table JVBB.11.3.3 に示した。これらの特性は、投与群間で均衡がとれていた。

前治療の使用は投与群間で同様であった（表 2.7.3.2-5）。

一般的に、ベースライン時の人口統計学的特性、疾患特性又は前治療では、有効性の結果の解釈に影響を及ぼす可能性のある投与群間の不均衡は認められなかった。部分集団解析の結果、性別は全生存期間及び無増悪生存期間の予後因子として選択されなかった（第 2.7.3.2.1.3.4.1 項）。

表 2.7.3.2-2 症例報告書に基づく無作為割付時の層別因子（ITT 解析対象集団）（JVBB 試験）

Factor	Ramucirumab + FOLFIRI N = 536 n (%) ^a	Placebo + FOLFIRI N = 536 n (%) ^a	Total N = 1072 n (%) ^a
Geographic region^{b,c}			
Europe ^d	235 (43.8)	235 (43.8)	470 (43.8)
North America ^e	143 (26.7)	143 (26.7)	286 (26.7)
Other regions ^f	158 (29.5)	158 (29.5)	316 (29.5)
KRAS status^b			
Mutant	269 (50.2)	261 (48.7)	530 (49.4)
Wild-type	267 (49.8)	275 (51.3)	542 (50.6)
Time to disease progression after beginning first-line therapy^b			
<6 months	125 (23.3)	129 (24.1)	254 (23.7)
≥6 months	411 (76.7)	407 (75.9)	818 (76.3)

Abbreviations: CRF = case report form; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; ITT = intent-to-treat; IVRS = interactive voice response system; KRAS = Kirsten Ras; N = total population size; n = number of patients in given category.

a Percentages are based on the total population size (N).

b Based on CRF data if present, or IVRS value if CRF data were missing for the parameter.

c Hungary is included in 'Other Regions'. Forty-seven patients (4.4%), 2.0% in ramucirumab plus FOLFIRI arm and 2.1% in the placebo plus FOLFIRI arm, were randomized from Hungary.

d Included Austria, Belgium, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Italy, Netherlands, Portugal, Romania, Spain, and Sweden.

e Included Puerto Rico and United States.

f Included Argentina, Australia, Brazil, Hungary, India, Israel, Japan, Korea, and Taiwan.

Source: s106gspp.r1, s106disp.r2.

表 2.7.3.2-3 ベースライン時の主な人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）（JVBB 試験）

Parameter	Ramucirumab + FOLFIRI N = 536	Placebo + FOLFIRI N = 536	Total N = 1072
Sex, n (%)^a			
Female	247 (46.1)	210 (39.2)	457 (42.6)
Male	289 (53.9)	326 (60.8)	615 (57.4)
Age, years			
Median age (range)	62.0 (21, 83)	62.0 (33, 87)	62.0 (21, 87)
Age group, n (%)^a			
Age <65 years	324 (60.4)	321 (59.9)	645 (60.2)
Age ≥65 years	212 (39.6)	215 (40.1)	427 (39.8)
Age 65 - <75	160 (29.9)	173 (32.3)	333 (31.1)
Age 75 - <85	52 (9.7)	40 (7.5)	92 (8.6)
Age ≥85	0	2 (0.4)	2 (0.2)
Race, n (%)^a			
White	405 (75.6)	410 (76.5)	815 (76.0)
Asian	111 (20.7)	103 (19.2)	214 (20.0)
Black	14 (2.6)	16 (3.0)	30 (2.8)
Other	4 (0.7)	2 (0.4)	6 (0.6)
Missing	2 (0.4)	5 (0.9)	7 (0.7)

Abbreviations: FOLFIRI = irinotecan, folinic acid and 5-fluorouracil; ITT = intent-to-treat; N = total population size; n = number of patients in given category.

a Percentages are based on the total population size (N).

Source: sl06demo.r1.

表 2.7.3.2-4 ベースライン時の主な疾患特性（ITT 解析対象集団）（JVBB 試験）

Parameter	Ramucirumab + FOLFIRI N = 536	Placebo + FOLFIRI N = 536	Total N = 1072
ECOG PS, n (%)			
0	263 (49.1)	259 (48.3)	522 (48.7)
1	268 (50.0)	273 (50.9)	541 (50.5)
2	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
3	0	1 (0.2)	1 (0.1)
Missing	4 (0.7)	2 (0.4)	6 (0.6)
KRAS status at study entry, n (%)			
Mutant	269 (50.2)	261 (48.7)	530 (49.4)
Wild-type	267 (49.8)	275 (51.3)	542 (50.6)
Liver only Metastasis, n (%)			
No	444 (82.8)	441 (82.3)	885 (82.6)
Yes	92 (17.2)	95 (17.7)	187 (17.4)
Site of Primary Tumor, n (%)			
Colon	358 (66.8)	358 (66.8)	716 (66.8)
Rectal	174 (32.5)	171 (31.9)	345 (32.2)
Colorectal	4 (0.7)	7 (1.3)	11 (1.0)
Carcinoembryonic Antigen, n (%)			
<200 µg/L	389 (72.6)	393 (73.3)	782 (72.9)
≥200 µg/L	108 (20.1)	107 (20.0)	215 (20.1)
Missing	39 (7.3)	36 (6.7)	75 (7.0)
Metastatic sites, n (%)			
1	171 (31.9)	157 (29.3)	328 (30.6)
2	205 (38.2)	194 (36.2)	399 (37.2)
≥3	157 (29.3)	182 (34.0)	339 (31.6)
Missing	3 (0.6)	3 (0.3)	6 (0.6)

Abbreviations: ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; ITT = intent-to-treat; KRAS = Kirsten Ras; N = total population size; n = number of patients in given category.

Source: s106dis.r1, s106gspp.r1.

表 2.7.3.2-5 主な前治療（ITT 解析対象集団）（JVBB 試験）

Parameter	Ramucirumab + FOLFIRI N = 536 n (%)	Placebo + FOLFIRI N = 536 n (%)	Total N = 1072 n (%)
Prior therapies	533 (99.4)	535 (99.8)	1068 (99.6)
Surgery	402 (75.0)	411 (76.7)	813 (75.8)
Radiotherapy	82 (15.3)	82 (15.3)	164 (15.3)
Systemic Therapy	533 (99.4)	534 (99.6)	1067 (99.5)
Type of prior systemic therapy	533 (99.4)	534 (99.6)	1067 (99.5)
Bevacizumab	533 (99.4)	532 (99.3)	1065 (99.3)*
Fluoropyrimidine	532 (99.3)	533 (99.4)	1065 (99.3)*
5-FU	377 (70.3)	390 (72.8)	767 (71.5)
Capecitabine	206 (38.4)	201 (37.5)	407 (38.0)
Gimeracil	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
Oteracil potassium	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
TS-1	7 (1.3)	7 (1.3)	14 (1.3)
Tegafur	11 (2.1)	14 (2.6)	25 (2.3)
Oxaliplatin	530 (98.9)	533 (99.4)	1063 (99.2)*

Abbreviations: 5-FU = 5-fluorouracil; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; ITT = intent-to-treat; N = total population size; n = number of patients.

* Six patients did not have prior therapy with at least one of bevacizumab, oxaliplatin, and/or a fluoropyrimidine.

Source: s106prtp.r1.

2.7.3.2.1.3 有効性の結果

2.7.3.2.1.3.1 全生存期間

JVBB 試験での ITT 解析対象集団の全生存期間を表 2.7.3.2-6 に、全生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-2 に示す。

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（表 2.7.3.2-6）。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 カ月）でプラセボ群（11.7 カ月）に比べて 1.6 カ月長かった。

Kaplan-Meier 曲線では、2 曲線の分離が投与開始後約 3 カ月の早期から認められ、ラムシルマブの治療効果が約 37 カ月まで維持された（図 2.7.3.2-2）。

プラセボ群に対するラムシルマブ群での全生存期間の延長は、事前に規定した部分集団で一貫して認められた（第 2.7.3.2.1.3.4 項）。

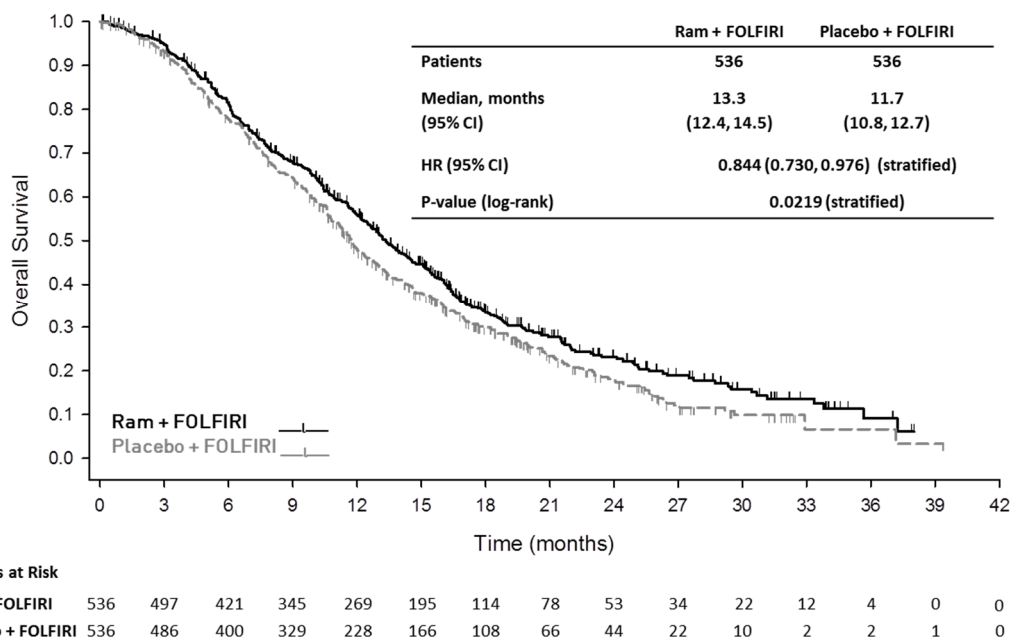
表 2.7.3.2-6 全生存期間（ITT 解析対象集団）（JVBB 試験）

	Ramucirumab + FOLFIRI N = 536	Placebo + FOLFIRI N = 536
Number of Deaths, n (%)	372 (69.4)	397 (74.1)
Number censored, n (%)	164 (30.6)	139 (25.9)
Median Survival – months (95% CI)	13.3 (12.4, 14.5)	11.7 (10.8, 12.7)
Log-rank p-value Stratified	0.0219	
Hazard ratio (95% CI) Stratified	0.844 (0.730, 0.976)	

Abbreviations: CI = confidence interval; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; ITT = intent-to-treat; N = total population size; n = number of patients.

Note: Overall survival is the duration from randomization to death. For patients who are alive, overall survival is censored at the last contact.

Source: s106surv.r1.



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 2.7.3.2-2 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 解析対象集団）（JVBB 試験）

2.7.3.2.1.3.1.1 全生存期間の感度分析

JVBB 試験での ITT 解析対象集団の全生存期間の感度分析を表 2.7.3.2-7 に示す。

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 $p=0.0233\sim0.0324$ であったことから、主要解析の結果の頑健性が支持された（表 2.7.3.2-7）。

表 2.7.3.2-7 全生存期間の感度分析（ITT 解析対象集団）（JVBB 試験）

Overall Survival	HR (95% CI)	Log-rank p-value
Primary Analysis		
Stratified by CRF (N=1072)	0.844 (0.730, 0.976)	0.0219
SAP-specified		
Stratified by IVRS (N=1072)	0.846 (0.732, 0.977)	0.0233
Multivariate Cox Regression ^a (N=989)	0.844 (0.728, 0.978)	0.0245 ^b
Unstratified (N=1072)	0.854 (0.741, 0.984)	0.0291 ^c
Per Protocol Population (N=1006)	0.850 (0.732, 0.986)	0.0324

Abbreviations: CEA = carcinoembryonic antigen; CI = confidence interval; CRF = case report form; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; IVRS = interactive voice response system; *KRAS* = Kirsten Ras; N = total population size; PD = progressive disease; SAP = statistical analysis plan.

Note: Overall survival is the duration from randomization to death. For patients who were alive at time of database lock, overall survival was censored at the last contact.

a Cox proportional hazard model: stepwise selection of significant prognostic factors:

Significant Factors: time to PD after beginning first-line therapy, ECOG PS, tumor *KRAS* mutation status, number of metastatic sites, liver-only metastases, and CEA.

Variables included in model selection: geography, time to PD after beginning first-line therapy (<6 months, ≥6 months), tumor *KRAS* status (mutant, wild-type), sex, age (using <65 and ≥65 years), race (White, Asian, Other), ECOG PS (0, 1+), number of metastatic sites (1, 2, ≥3), liver-only metastases, site of primary tumor, CEA, and prior bevacizumab use (composite only, which 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]).

b Wald's p-value.

c Unstratified log-rank p-value.

Source: s106surv.r1, s106surv.r9, s106suiv.r1, s106mcrrs.r1.

2.7.3.2.1.3.2 試験治療中止後の抗癌剤治療

JVBB 試験での ITT 解析対象集団の主な試験治療中止後の抗癌剤治療（使用した被験者の割合：1.5%以上）を表 2.7.3.2-8 に示す。

試験治療中止後に全身性の抗癌剤治療を 1 回以上受けた被験者は、55.0%（ラムシルマブ群 54.1%、プラセボ群 56.0%）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は、投与群間で均衡がとれていた。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、プラセボ群に対してラムシルマブ群で認められた全生存期間の延長に、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る。

多く使用された薬剤は、フッ化ピリミジン系薬剤（5-FU 及びカペシタビンを含む）、トポイソメラーゼ I 阻害薬（イリノテカン）、抗上皮増殖因子受容体（epidermal growth factor receptor : EGFR）抗体（セツキシマブ及びパニツムマブ）、血管新生阻害薬（ベバシズマブ及びアフリベルセプト）及びチロシンキナーゼ阻害薬（レゴラフェニブ）であった。

表 2.7.3.2-8 主な試験治療中止後の抗癌剤治療（使用した被験者の割合：1.5%以上）
（ITT 解析対象集団）（JVBB 試験）

Postdiscontinuation Anticancer Therapy^a	Ramucirumab + FOLFIRI N = 536 n (%)^b	Placebo + FOLFIRI N = 536 n (%)^b	Total N = 1072 n (%)^b
Patients with at least 1 PDT	306 (57.1)	318 (59.3)	624 (58.2)
Systemic therapy	290 (54.1)	300 (56.0)	590 (55.0)
Radiotherapy	40 (7.5)	49 (9.1)	89 (8.3)
Surgery	24 (4.5)	29 (5.4)	53 (4.9)
Systemic Therapies (≥1.5%)			
Systemic anti-cancer therapy	290 (54.1)	300 (56.0)	590 (55.0)
Biologic agents	214 (39.9)	223 (41.6)	437 (40.8)
Anti-EGFR antibody	137 (25.6)	153 (28.5)	290 (27.1)
Anti-angiogenic agents	68 (12.7)	70 (13.1)	138 (12.9)
Tyrosine kinase inhibitor ^c	57 (10.6)	58 (10.8)	115 (10.7)
Chemotherapy	231 (43.1)	248 (46.3)	479 (44.7)
Anti-folate	6 (1.1)	12 (2.2)	18 (1.7)
Fluoropyrimidines	179 (33.4)	182 (34.0)	361 (33.7)
Platinum	48 (9.0)	58 (10.8)	106 (9.9)
Topoisomerase I inhibitor	164 (30.6)	154 (28.7)	318 (29.7)
Other	9 (1.7)	21 (3.9)	30 (2.8)
Other Investigational agents	17 (3.2)	24 (4.5)	41 (3.8)
Other Systemic Therapy Drugs ^d	117 (21.8)	96 (17.9)	213 (19.9)
Adjunctive Therapy	116 (21.6)	94 (17.5)	210 (19.6)

Abbreviations: EGFR = epidermal growth factor receptor; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; ITT = intent-to-treat; N = total population size; n = number of patients in given category; PDT = postdiscontinuation anticancer therapy.

a Patients may have received more than 1 treatment.

b Percentages are based on the total population size (N).

c One patient on the ramucirumab plus FOLFIRI arm received dovitinib. All other patients on both treatment arms received regorafenib.

d One patient in the ramucirumab plus FOLFIRI arm and 2 patients in the placebo plus FOLFIRI arm received supportive care; all other patients received leucovorin.

Source: s106act.r1.

2.7.3.2.1.3.3 無増悪生存期間

JVBB 試験での ITT 解析対象集団の無増悪生存期間を表 2.7.3.2-9 に、無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-3 に示す。

無増悪生存期間の結果は全生存期間の結果と同様であった。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（ハザード比 0.793、95%信頼区間：0.697～0.903、 $p=0.0005$ ）、PD 又は死亡のリスクは 20.7%減少した。無増悪生存期間の中央値はラムシルマブ群（5.7 ヶ月）でプラセボ群（4.5 ヶ月）に比べて 1.2 ヶ月長かった（表 2.7.3.2-9）。

Kaplan-Meier 曲線では、2 曲線の分離が投与開始 3 ヶ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 ヶ月まで維持された（図 2.7.3.2-3）。

Gate-keeping 法により、第一種の過誤は制御されていた。

プラセボ群に対するラムシルマブ群での無増悪生存期間の延長は、事前に規定した部分集団で一貫して認められた（図 2.7.3.2-5）。

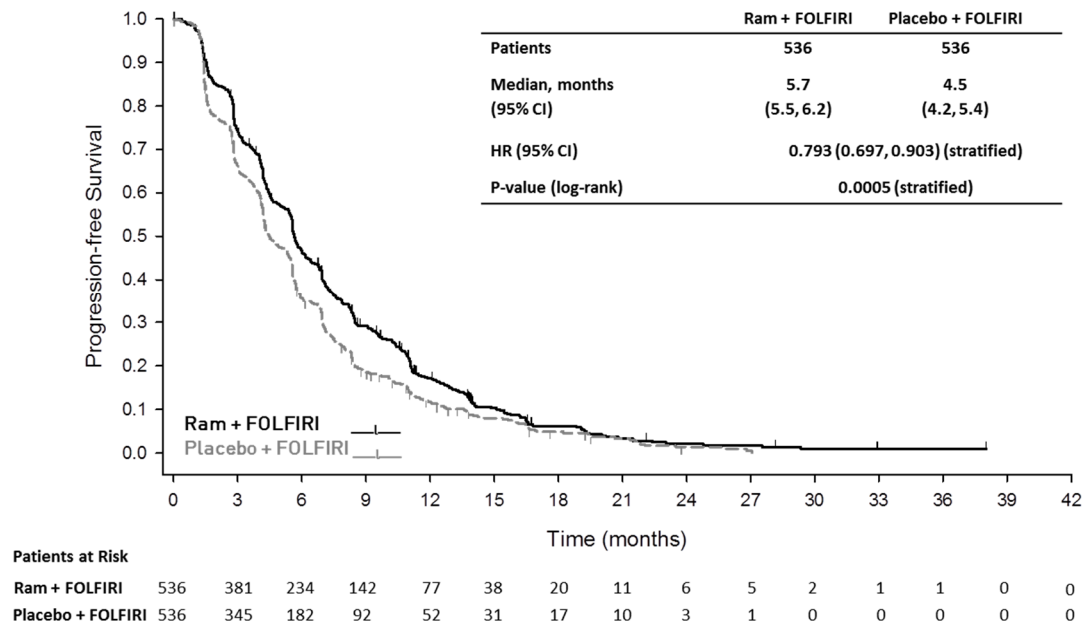
表 2.7.3.2-9 無増悪生存期間（ITT 解析対象集団）（JVBB 試験）

	Ramucirumab + FOLFIRI N = 536	Placebo + FOLFIRI N = 536
Number of Events, n (%)	476 (88.8)	494 (92.2)
Number censored, n (%)	60 (11.2)	42 (7.8)
Median PFS – months (95% CI)	5.7 (5.5, 6.2)	4.5 (4.2, 5.4)
Log-rank p-value	0.0005	
Stratified		
Hazard ratio (95% CI)	0.793 (0.697, 0.903)	
Stratified		

Abbreviations: CI = confidence interval; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; N = total population size; n = number of patients; PFS = progression-free survival.

Note: Progression-free survival is the duration from randomization to objective progressive disease or death, whichever is first. Patients without objective progressive disease are censored at last adequate postbaseline radiological assessment or randomization date (whichever is last).

Source: sl06surv.r2.



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

Source: sl06surv.r2, g106km2.

図 2.7.3.2-3 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 解析対象集団）（JVBB 試験）

2.7.3.2.1.3.3.1 無増悪生存期間の感度分析

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 $p<0.0001$ ～ $p=0.0025$ であったことから、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（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.11.5.5、第 5.3.5.1.1 項）。

2.7.3.2.1.3.4 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

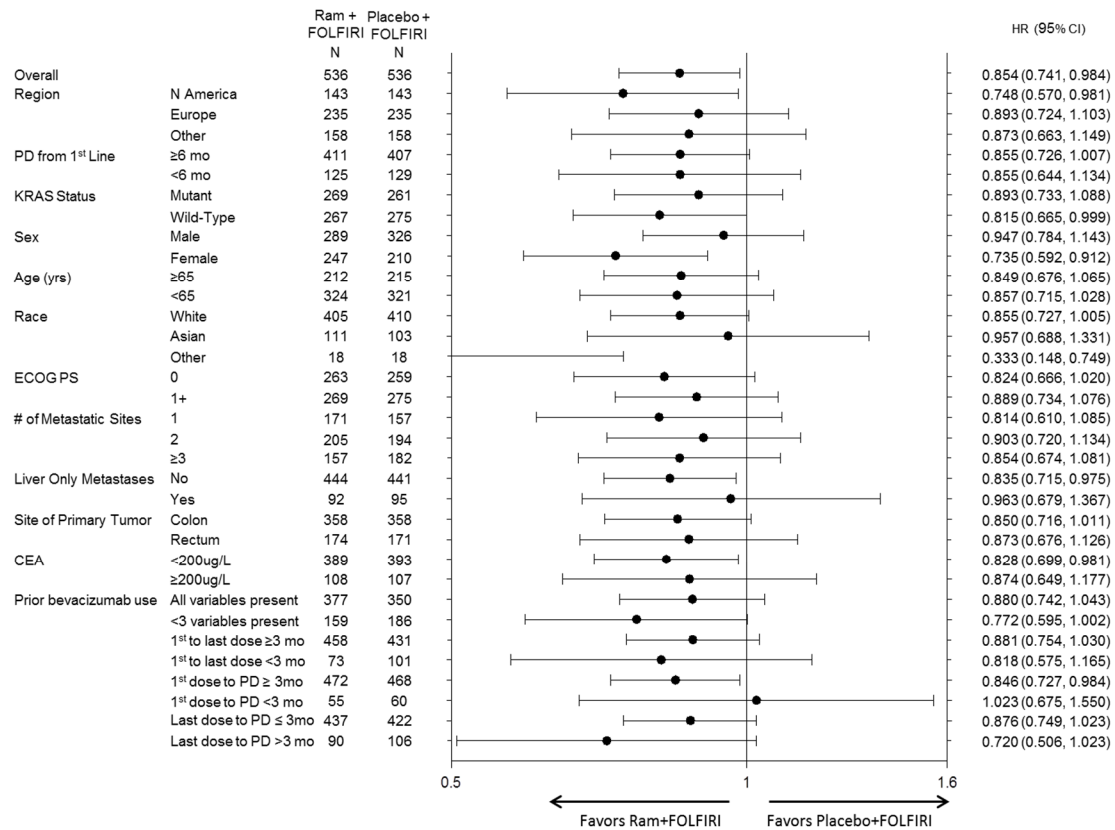
JVBB 試験での ITT 解析対象集団の全生存期間及び無増悪生存期間の部分集団解析のフォレストプロット（非層別解析）をそれぞれ図 2.7.3.2-4 及び図 2.7.3.2-5 に示す。

全集団で認められた全生存期間及び無増悪生存期間の延長（ハザード比 1.0 未満により示される）は、事前に規定した部分集団のほとんどで一貫して認められた。これらの部分集団は、層別因子、規制要件、既知の予後因子・疾患因子及び前治療の特性を反映するよう選択された。

全生存期間及び無増悪生存期間の部分集団解析のフォレストプロットには、統計解析計画書で事前に規定された以下の変数を含めた：地域（北米／欧州／その他の地域）、一次治療の化学療法開始からの無増悪期間（6 ヶ月未満／6 ヶ月以上）、腫瘍の KRAS 変異状態（変異型／野生型）、性別、年齢（65 歳未満／65 歳以上）、人種（白人／アジア人／その他の人種）、ECOG PS（0／1 以上）、転移部位数、肝臓のみへの転移、原発部位、癌胎児性抗原、前治療のベバシズマブの特性。

全生存期間のフォレストプロットでは、一つを除くすべての部分集団で、治療効果（非層別解析のハザード比による評価）の推定値はラムシルマブ群で数値上優っていた（図 2.7.3.2-4）。「ベバシズマブによる一次治療の化学療法開始からの無増悪期間が 3 ヶ月未満の被験者」の集団では、ハザード比が 1.023 であった。

無増悪生存期間のフォレストプロットでは、すべての部分集団で、治療効果（非層別解析のハザード比による評価）の推定値はラムシルマブ群で数値上優っていた（図 2.7.3.2-5）。



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; KRAS = Kirsten Ras; N = total population size; N America = North America; PD = progressive disease, Ram = ramucirumab.

Note: The subgroup of ECOG 1+ includes 541 patients with ECOG PS 1, and 3 patients with ECOG PS >1.

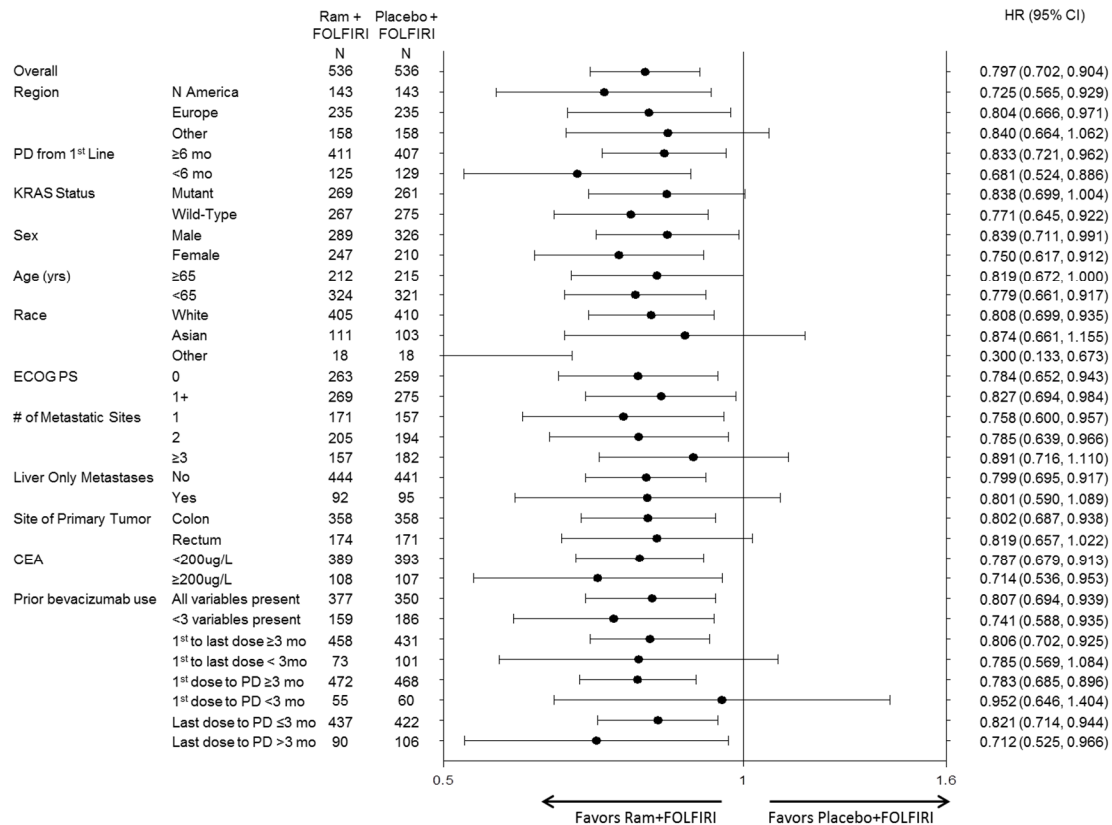
Note: For the characteristics of prior bevacizumab use, “All variables present” includes the combination of all 3 variables (time from first bevacizumab dose to last bevacizumab dose ≥3 months; time from first bevacizumab dose to progression ≥3 months; and time from last bevacizumab dose to progression ≤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 2.7.3.2-4 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; *KRAS* = Kirsten Ras; N = total population size; N America = North America; PD = progressive disease, Ram = ramucirumab.

Note: The subgroup of ECOG 1+ includes 541 patients with ECOG PS 1, and 3 patients with ECOG PS >1.

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 2.7.3.2-5 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）

部分集団間での治療効果の差を評価するため、投与群と部分集団の交互作用に関する統計学的検定を実施した。全生存期間及び無増悪生存期間について実施した交互作用の検定のうち、有意な交互作用（ $p < 0.10$ ）は、性別の部分集団の全生存期間（ $p = 0.0488$ ）、並びに人種別の部分集団の全生存期間（ $p = 0.0755$ ）及び無増悪生存期間（ $p = 0.0128$ ）で認められた（それぞれ第 2.7.3.2.1.3.4.1 項及び第 2.7.3.2.1.3.4.2 項）。

部分集団間での治療効果の大きさに認められた変動の程度（33 部分集団のうち 1 部分集団でハザード比が 1 以上）は、本試験と同様の規模で同数の部分集団解析を実施した

場合に予想される範囲内であった（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.2.14、第 5.3.5.1.1 項）（Fleming 1995）。治療効果が部分集団間で一貫していると仮定して実施したシミュレーションでは、33 部分集団のうち 2 部分集団でハザード比が 1 以上と予測された。実際の解析では、33 部分集団のうち 1 部分集団でハザード比が 1 以上であった。

全生存期間の治療効果は、33 部分集団のうち 32 部分集団（KRAS 変異型又は野生型の集団及び一次治療の化学療法開始からの無増悪期間が 6 ヶ月未満又は 6 ヶ月以上の集団を含む）で一貫して認められた（図 2.7.3.2-4）。

無増悪生存期間の治療効果は、33 部分集団のすべてで一貫して認められた（図 2.7.3.2-5）。

以上より、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全生存期間の延長（1.6 ヶ月）が認められ、死亡のリスクは 15.6%減少した。無増悪生存期間でも、統計学的に有意なラムシルマブの効果が示された。ラムシルマブと FOLFIRI 療法の併用投与での効果は、無増悪生存期間では事前に規定した 33 部分集団のすべてで認められ、全生存期間では一つを除くすべての部分集団で認められた。

2.7.3.2.1.3.4.1 性別の部分集団解析

男性及び女性のいずれの集団でも非層別解析のハザード比は 1 未満であり、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（図 2.7.3.2-4 及び図 2.7.3.2-5）。

全生存期間でのラムシルマブの効果の程度は、女性の集団（ハザード比 0.735）で男性の集団（ハザード比 0.947）に比べて大きく、投与群と部分集団の交互作用の検定結果は有意であった（ $p=0.0488$ ）（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.2.10、第 5.3.5.1.1 項）。

無増悪生存期間では、投与群と部分集団の交互作用の検定結果は有意ではなく（ $p=0.3525$ ）、ラムシルマブの効果について女性の集団（ハザード比 0.750）と男性の集団（ハザード比 0.839）の間に有意な差は認められなかった（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.2.11、第 5.3.5.1.1 項）。

探索的多変量 Cox 比例ハザードモデルの最終モデルに性別が有意な因子として選択されなかったことから、性別は全生存期間及び無増悪生存期間の予後因子として選択されなかった（第 2.7.3.2.1.3.1.1 項及び第 2.7.3.2.1.3.3.1 項）。性別は投与群間で不均衡が生じており、女性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ものの、この不均衡が全生存期間及び無増悪生存期間の全体の結果に大きな影響を及ぼした可能性は低いと考えられる。

2.7.3.2.1.3.4.2 人種別の部分集団解析

JVBB 試験での ITT 解析対象集団の人種別の部分集団解析を表 2.7.3.2-10 に示す。

人種別（白人、アジア人及びその他の人種）のいずれの集団でも非層別解析のハザード比は 1 未満であり、全生存期間及び無増悪生存期間でのラムシルマブの効果が認められた（図 2.7.3.2-4 及び図 2.7.3.2-5）。

白人の集団、アジア人の集団及びその他の人種の集団で数値的にラムシルマブの効果が認められた（表 2.7.3.2-10）。その他の人種の集団でラムシルマブの効果が大きかったことが、投与群と部分集団の交互作用の検定結果が有意であったことの要因の一つであると考えられるものの（全生存期間： $p=0.0755$ 、無増悪生存期間： $p=0.0128$ ）、その他の人種の集団の被験者数が各群 18 例と少なかったことから、人種別の部分集団での交互作用については意味のある評価ができなかった。

人種別の部分集団解析では、いずれの集団でも投与群間で不均衡が生じておらず、探索的多変量 Cox 比例ハザードモデルの最終モデルに人種が予後因子として選択されることもなかった（第 2.7.3.2.1.3.1.1 項及び第 2.7.3.2.1.3.3.1 項）。したがって、人種が予後に及ぼす影響が、全生存期間及び無増悪生存期間の全体の結果に影響を及ぼした可能性は低いと考えられる。

表 2.7.3.2-10 人種別の部分集団解析（ITT 解析対象集団）（JVBB 試験）

	Overall Survival			Progression-Free Survival		
	HR	Log-rank p-value	Interaction p-value	HR	Log-rank p-value	Interaction p-value
White (n=815)	0.855	0.0569	0.0755	0.808	0.0043	0.0128
Asian (n=214)	0.957	0.7938		0.874	0.3454	
Other (n=36)	0.333	0.0056		0.300	0.0022	

Abbreviations: HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; n = number of patients.

Source: s106su3.r1, s106su3.r2.

2.7.3.2.1.3.4.3 一次治療の化学療法開始からの無増悪期間別の部分集団解析

一次治療の化学療法開始からの無増悪期間が 6 カ月未満、6 カ月以上のいずれの集団でも非層別解析のハザード比は 1 未満であり、全生存期間及び無増悪生存期間でのラムシルマブの効果が認められた（図 2.7.3.2-4 及び図 2.7.3.2-5）。

全生存期間でのハザード比は、一次治療の化学療法開始からの無増悪期間が 6 カ月未満の集団及び一次治療の化学療法開始からの無増悪期間が 6 カ月以上の集団で同様であった（いずれもハザード比 0.855、交互作用の検定結果 $p=0.9434$ ）（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.2.10、第 5.3.5.1.1 項）。

無増悪生存期間では投与群と部分集団の交互作用の検定結果は有意でなかった（ $p=0.1142$ ）ことから、ラムシルマブの効果は、一次治療の化学療法開始からの無増悪期間が 6 カ月未満の集団（ハザード比 0.681）で一次治療の化学療法開始からの無増悪期間が 6 カ月以上の集団（ハザード比 0.833）に比べて有意な差が認められなかった（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.2.11、第 5.3.5.1.1 項）。

投与群と部分集団の交互作用の検定結果は有意ではなく、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についてこれらの集団間で有意な差は認められなかつ

た（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.2.10 及び Table JVBB.14.2.11、第 5.3.5.1.1 項）。

2.7.3.2.1.3.4.4 KRAS 変異状態別の部分集団解析

全生存期間及び無増悪生存期間のハザード比は、腫瘍が KRAS 変異型の集団ではそれぞれ 0.893 及び 0.838、KRAS 野生型の集団ではそれぞれ 0.815 及び 0.771 といずれも 1 未満であり、同様の効果が認められた（図 2.7.3.2-4 及び図 2.7.3.2-5）。投与群と部分集団の交互作用の検定結果は有意ではなく、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についてこれらの集団間で有意な差は認められなかった（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.2.10 及び Table JVBB.14.2.11、第 5.3.5.1.1 項）。

2.7.3.2.1.3.5 奏効率及び病勢コントロール率

JVBB 試験での ITT 解析対象集団の奏効率及び病勢コントロール率を表 2.7.3.2-11 に示す。

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、 $p=0.6336$ ）。治験担当医師の評価に基づく、ラムシルマブ群に割り付けられた 536 例では、CR は認められず、PR が 72 例に認められ、プラセボ群に割り付けられた 536 例では、CR が 2 例、PR が 65 例に認められた。

病勢コントロール率 [CR+PR+安定 (stable disease : 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%）。最良総合効果が SD の被験者は、ラムシルマブ群で 325 例、プラセボ群で 302 例であった。

病勢コントロール率は gate-keeping 法の手順に含めなかった。

表 2.7.3.2-11 奏効率及び病勢コントロール率（ITT 解析対象集団）（JVBB 試験）

	Ramucirumab + FOLFIRI N = 536 n (%)	Placebo + FOLFIRI N = 536 n (%)	p-Value^b
Best overall response^a			
Complete response (CR)	0	2 (0.4)	
Partial response (PR)	72 (13.4)	65 (12.1)	
Stable disease (SD)	325 (60.6)	302 (56.3)	
Progressive disease (PD)	87 (16.2)	134 (25.0)	
Unknown	2 (0.4)	2 (0.4)	
Not done	50 (9.3)	31 (5.8)	
Objective response (CR+PR) rate	13.4%	12.5%	0.6336
95% CI ^c for response rate	(10.7, 16.6)	(9.8, 15.6)	
Disease control (CR+PR+SD) rate	74.1%	68.8%	0.0587
95% CI ^c disease control rate	(70.1, 77.7)	(64.7, 72.7)	

Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete response; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; ITT = intent-to-treat; N = total population size; n = number of patients; PR = partial response; RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SD = stable disease.

a Response criteria used was RECIST v 1.1.

b The p-value is based on the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for the stratification variables.

c Confidence intervals are based on the exact method.

Source: s106bots.r1

2.7.3.2.1.3.6 Patient-Reported Outcome

クオリティ・オブ・ライフ（quality of life : QOL）は、QLQ-C30 及び EQ-5D の各質問票を用いて評価した。

被験者は、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、質問票に回答した。各評価時点の質問票回答（各 QOL スケール評価）をスコア化した。

各質問票のコンプライアンスは投与期間中の評価時点の多くで 80%以上と高く、投与群間で同様であった（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.2.15 及び Table JVBB.14.2.20、第 5.3.5.1.1 項）。

(1) EORTC QLQ-C30 での効果解析

各 QOL スケールのベースラインからのスコア変化量を各評価時点で算出し、改善（症状スケールが 10 ポイント以上減少、又は機能スケール及び全般的健康状態/QOL スケールが 10 ポイント以上増加）、安定（変化が 10 ポイント未満）、もしくは悪化（症状スケールが 10 ポイント以上増加、又は機能スケール及び全般的健康状態/QOL スケールが 10 ポイント以上減少）に分類した。その結果、EORTC QLQ-C30 での効果解析では、安定又は改善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低かった QOL スケールは、投与開始後の初回及び 2 回目の評価時点では、appetite loss（食欲不振）及び fatigue（疲労）、初回の評価時点では、global health status/QoL（全般的健康状態/QOL）、physical functioning（身体機能）、role functioning（役割機能）、cognitive functioning（認知機能）、emotional functioning（情緒機能）、social

functioning（社会機能）、pain（痛み）及び dyspnea（呼吸困難）であった。投与開始後の3回目以降の評価時点では、安定又は改善した被験者の割合は、すべてのQOLスケールについて投与群間で同様であった。両投与群で、安定した被験者の割合は改善した被験者に比べて高かった（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.2.16、第5.3.5.1.1項）。

(2) EORTC QLQ-C30 の悪化までの期間

EORTC QLQ-C30 の悪化までの期間のハザード比（事前に規定した解析）は、ほとんどのスケールで1を超えており、ラムシルマブ群で悪化までの期間が短かった。15スケールのうち7スケールでは、統計学的に有意な差が認められた〔global health status/QoL（全般的健康状態／QOL）、physical functioning（身体機能）、role functioning（役割機能）、emotional functioning（情緒機能）、fatigue（疲労）、appetite loss（食欲不振）及び constipation（便秘）〕（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.2.18、第5.3.5.1.1項）。

前述の効果解析で認められたように、投与開始後の3回目以降の評価時点では安定又は改善した被験者の割合が投与群間で同様であったことから、ラムシルマブ群での最初のQOLの悪化が一過性であることが示唆された。したがって、QOLの悪化の定義を「最初に持続して悪化するまでの期間」に変更した事後解析を実施した。その結果、ハザード比はほとんどのスケールで1を超えていたものの、統計学的に有意な差は3スケールのみで認められた〔emotional functioning（情緒機能）、fatigue（疲労）及び appetite loss（食欲不振）〕（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.2.19、第5.3.5.1.1項）。

(3) 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。EORTC QLQ-C30 の各評価期間でのスコアの変化（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.2.16、第5.3.5.1.1項）及び悪化までの期間（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.2.18、第5.3.5.1.1項）を検討した結果、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて一過性のQOL悪化が示唆された。悪化が一過性であることは、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や、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」から「最初に持続して悪化するまでの期間」へ変更した場合に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減少したことにより明らかとなった（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.2.19、第5.3.5.1.1項）。解析はすべてITT解析対象集団を対象に実施し、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。

すべての解析で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。結論として、ラムシルマ

ブ群の多くの QOL スケールで最初の悪化が認められたものの、ほとんどのスケールで統計学的な有意差は持続しなかった。

(4) 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变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（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.2.21、第 5.3.5.1.1 項）。

2.7.3.2.2 第 Ib 相及び第 II 相臨床試験の結果

結腸・直腸癌患者を対象とした第 Ib 相及び第 II 相臨床試験の有効性の結果の要約を以下に示す。

2.7.3.2.2.1 I4T-IE-JVBY 試験

JVBY 試験は、国内、多施設共同、非盲検、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、FOLFIRI 療法（イリノテカン 180 mg/m² を Day 1 に静脈内投与、レボホリナートカルシウム 200 mg/m² を Day 1 に静脈内投与、5-FU 400 mg/m² を Day 1 に急速静脈内投与、5-FU 2400 mg/m² を Day 1～2 に持続静脈内投与）の併用下で、ラムシルマブ（8 mg/kg を Day 1 に静脈内投与）を 2 週間に 1 回投与した。

最良総合効果は、6 例のうち 4 例が SD、1 例が PR、1 例が PD であった。無増悪生存期間の中央値は 7.3 ヶ月（範囲：1.25～10.91 ヶ月、95%信頼区間：1.2～10.9 ヶ月）であった（表 2.7.6.2-6）。

2.7.3.2.2.2 I4T-IE-JVBH 試験

JVBH 試験は、海外、多施設共同、非盲検、第 II 相臨床試験であり、未治療の局所進行又は転移性の切除不能な結腸・直腸癌患者 48 例を対象に、mFOLFOX-6 療法（オキサリプラチン 85 mg/m² を Day 1 に静脈内投与、ホリナートカルシウム 400 mg/m² を Day 1 に静脈内投与、5-FU 400 mg/m² を Day 1 に急速静脈内投与、5-FU 2400 mg/m² を Day 1～2 に持続静脈内投与）の併用下でラムシルマブ 8 mg/kg を 2 週間に 1 回静脈内投与した。転移性結腸・直腸癌の一次治療としてベバシズマブ、前治療の全身性化学療法、生物学的又は抗血管新生療法、もしくは開発中の全身性療法を投与された患者は除外した。

無増悪生存期間（主要目的）の中央値は 11.5 ヶ月（95%信頼区間：8.6～13.1 ヶ月）であった（JVBH 試験治験総括報告書 Table JVBH.11.3、第 5.3.5.2.1 項）。PD 又は死亡が確認された被験者は 37 例（77.1%）であり、打ち切り例は 11 例（22.9%）であった。奏効率（RECIST Version 1.0 に基づき、治験薬を投与された被験者のうち、最良総合効果で

CR 又は PR が確認された被験者の割合）は 58.3%（95%信頼区間：43.21～72.39%）であった（JVBH 試験治験総括報告書 Table JVBH.11.4、第 5.3.5.2.1 項）。最良総合効果で CR が 1 例（2.1%）、PR が 27 例（56.3%）に認められた。奏効期間の中央値は 11.0 ヶ月（95%信頼区間：6.9～12.6 ヶ月）であった（JVBH 試験治験総括報告書 Table JVBH.11.5、第 5.3.5.2.1 項）。全生存期間の中央値は 20.4 ヶ月（95%信頼区間：18.5～25.1 ヶ月）であった（JVBH 試験治験総括報告書 Table JVBH.11.6、第 5.3.5.2.1 項）。

2.7.3.2.2.3 I4Y-IE-JCDB 試験

JCDB 試験は、icrucumab の臨床開発の一環として実施した海外、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局所進行又は転移性の結腸・直腸癌患者 153 例を対象とした。被験者を 3 群に無作為割付し、A 群：mFOLFOX-6 療法のみ投与（オキサリプラチン 85 mg/m² を Day 1 に静脈内投与、ホリナートカルシウム 400 mg/m² を Day 1 に静脈内投与、5-FU 400 mg/m² を Day 1 に急速静脈内投与、5-FU 2400 mg/m² を Day 1～2 に持続静脈内投与）、B 群：mFOLFOX-6 療法の併用下でラムシルマブ 8 mg/kg を Day 1 に静脈内投与、又は C 群：mFOLFOX-6 療法の併用下で icrucumab 15 mg/kg を Day 1 に静脈内投与のいずれかを 2 週間に 1 回実施した。被験者は、イリノテカンを含む一次治療でのベバシズマブ併用の有無別に層別された。A 群（mFOLFOX-6 療法のみ投与、以下、mFOL6 群）及び B 群（ラムシルマブと mFOLFOX-6 療法を併用投与、以下、Ram+mFOL6 群）の有効性データを以下に示す。無増悪生存期間（主要目的）の中央値は、mFOL6 群で 18.4 週（95%信頼区間：15.7～24.4 週）、Ram+mFOL6 群で 21.4 週（95%信頼区間：16.1～25.0 週）であった（表 2.7.6.6.-1）。無増悪生存期間では、Ram+mFOL6 群と mFOL6 群の間で統計学的に有意な差は認められなかった [ハザード比 1.116（95%信頼区間：0.713～1.745）、p=0.623、層別ログランク検定]。

mFOL6 群（49 例）では、奏効率（治験薬を投与された被験者のうち、最良総合効果で CR 又は PR が認められた被験者の割合）は 14.3%（95%信頼区間：5.94～27.24%）であり、最良総合効果は CR が 1 例、PR が 6 例であった（JCDB 試験治験総括報告書 Table JCDB.11.7、第 5.3.5.4.1 項）。Ram+mFOL6 群（52 例）では、奏効率は 3.8%（95%信頼区間：0.47～13.21%）であり、最良総合効果は PR が 2 例であった。病勢コントロール率は、mFOL6 群で 73.5%（95%信頼区間：58.92～85.05%）、Ram+mFOL6 群で 73.1%（95%信頼区間：58.98～84.43%）であった。

全生存期間では、Ram+mFOL6 群と mFOL6 群の間で統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.463、層別ログランク検定）。全生存期間の中央値は、mFOL6 群で 53.6 週（95%信頼区間：36.1～68.4 週）、Ram+mFOL6 群で 41.7 週（95%信頼区間：28.4～60.3 週）であった（JCDB 試験治験総括報告書 Table JCDB.11.8、第 5.3.5.4.1 項）。mFOL6 群に対する Ram+mFOL6 群の層別ハザード比は、1.183（95%信頼区間：0.754～1.854）であった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

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の中心となる無作為化第 III 相臨床試験である JVBB 試験では、化学療法施行後の転移性結腸・直腸癌の患者にラムシルマブを投与したところ、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た。その詳細を第 2.7.3.2.1 項に記載した。また、第 Ib 相及び第 II 相臨床試験（JVBY、JVBH 及び JCDB 試験）の要約を第 2.7.3.2.2 項に記載した。

試験間で治療段階、患者集団及び投与レジメンが異なることから、試験を通しての有効性の結果の比較は行わなかった。

2.7.3.3.1 試験対象集団

JVBB 試験の人口統計学的特性及び他の疾患特性の要約は、第 2.7.3.2.1.2 項に記載した。JVBB 試験に組み入れられた被験者の人口統計学的特性、前治療及びベースライン時の疾患特性は投与群間で同様であり、転移性結腸・直腸癌の二次治療を対象とした過去の国際共同第 III 相臨床試験と一貫していた（Giantonio et al. 2007; Van Cutsem et al. 2012; Bennouna et al. 2013）。

単群の第 Ib 相臨床試験である JVBY 試験の人口統計学的特性及び他の疾患特性は、第 2.7.6.2.2.2 項、表 2.7.6.2-2、表 2.7.6.2-3、表 2.7.6.2-4 及び表 2.7.6.2-5 に示した。JVBY 試験では、6 例のうち 4 例が男性であった。年齢の中央値は 62.0 歳（範囲：48.0～71.0 歳）であり、4 例は 65 歳未満であった。4 例に結腸癌、2 例に直腸癌が認められた。ECOG PS は、0 が 3 例、1 が 3 例であった。転移部位は、肝臓（5 例）、リンパ節（5 例）及び肺（4 例）が多かった。ペバシズマブ、オキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系薬剤による前治療の最良総合効果は、PR が 3 例、SD が 3 例であった。

単群の第 II 相臨床試験である JVBH 試験の人口統計学的特性及び他の疾患特性は、第 2.7.6.5.2.2 項及び表 2.7.6.5-2 に示した。JVBH 試験では、31 例（64.6%）が 65 歳未満であり、年齢の中央値は 60.5 歳（範囲：28～81 歳）であった。ECOG PS は 30 例（62.5%）が 0、18 例（37.5%）が 1 であった。48 例全例で転移が認められ、転移部位は肝臓が 79.2%と最も多く、27.1%では肝臓のみに転移が認められた。

無作為化第 II 相臨床試験である JCDB 試験の人口統計学的特性及び他の疾患特性は、第 2.7.6.6.2.2 項、表 2.7.6.6-3 及び表 2.7.6.6-4 に示した。人口統計学的特性及び他の疾患特性は、mFOL6 群と Ram+mFOL6 群の間でおおむね均衡がとれていた。年齢の中央値は、mFOL6 群で 61.0 歳（範囲：39～78 歳）、Ram+mFOL6 群で 62.0 歳（範囲：33～78 歳）であった。ECOG PS が 1 の被験者 [mFOL6 群 27 例（55.1%）、Ram+mFOL6 群 31 例（59.6%）] が、0 の被験者 [mFOL6 群 21 例（42.9%）、Ram+mFOL6 群 20 例（38.5%）] 又は 2 の被験者 [mFOL6 群 1 例（2.0%）、Ram+mFOL6 群 1 例（1.9%）] より多かった。白人の割合は mFOL6 群で 71.4%、Ram+mFOL6 群で 86.5%であった。イリノテカンを含む一次治療でペバシズマブを併用していた被験者の割合は、mFOL6 群で 93.9%、Ram+mFOL6 群で 96.2%であった。腫瘍の KRAS 変異状態は、mFOL6 群及び Ram+mFOL6 群の被験者の約 53%で不明であり、KRAS 変異型の割合は mFOL6 群で

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

28.6%、Ram+mFOL6 群で 32.7%、KRAS 野生型の割合は mFOL6 群で 18.4%、Ram+mFOL6 群で 13.5%であった。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較

有効性の評価項目について、JVBB 試験の結果を第 2.7.3.2.1 項に、第 Ib 相及び第 II 相臨床試験（JVBY、JVBH 及び JCDB 試験）の結果を第 2.7.3.2.2 項に記載した。これらの 4 試験間で治療段階、患者集団及び投与レジメンが異なることから、有効性の結果の比較は行わなかった。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

JVBB 試験での全生存期間及び無増悪生存期間の部分集団解析の結果は、第 2.7.3.2.1.3.4 項に記載した。

第 Ib 相及び第 II 相臨床試験は限られた被験者数で実施したことから、試験間での部分集団解析結果の比較は行わなかった。

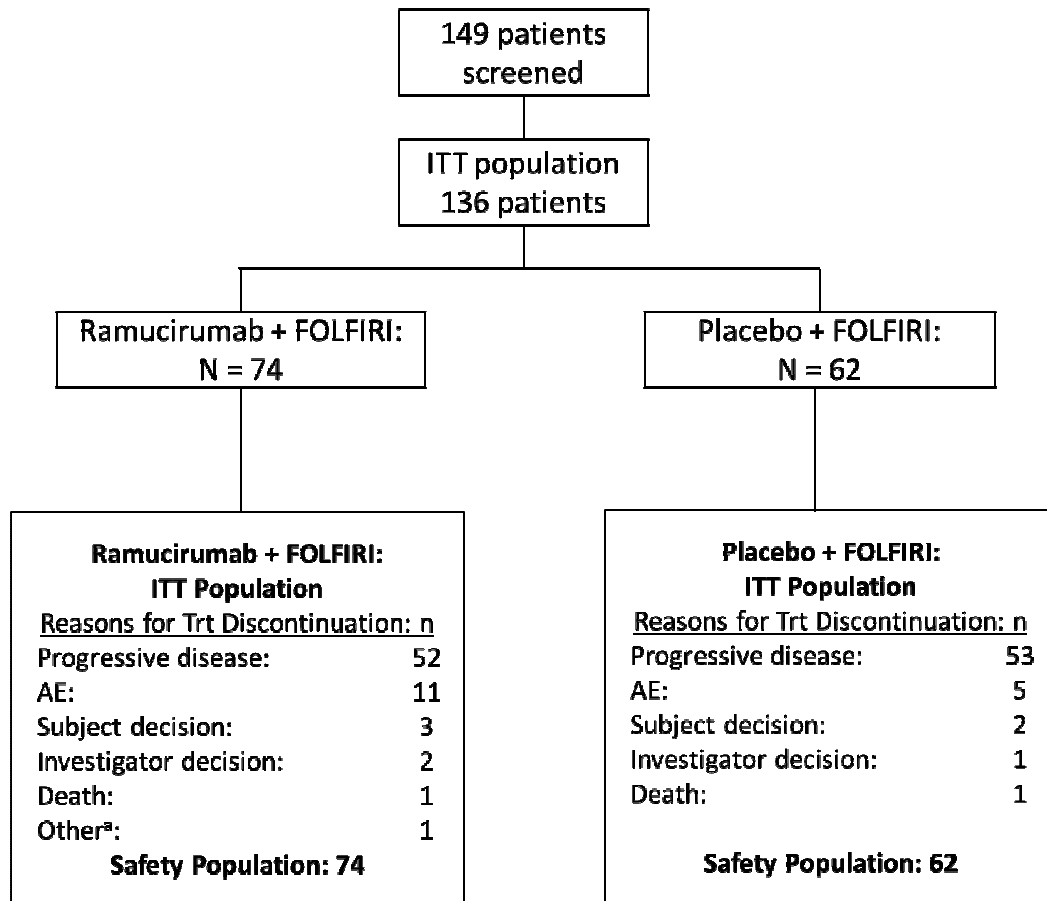
2.7.3.3.3.1 日本人集団の有効性の結果（JVBB 試験）

2.7.3.3.3.1.1 試験対象集団

JVBB 試験の日本人集団での被験者の内訳を図 2.7.3.3-1 に示す。

JVBB 試験は、日本では 23 施設で実施された。136 例が無作為割付され（ラムシルマブ群 74 例、プラセボ群 62 例）、すべての被験者が日本人集団の ITT 解析対象集団に採用された（図 2.7.3.3-1）。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、東アジア人（日本人を除く）及び東アジア人以外の部分集団ごとの結果の詳細は、JVBB 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.1 項）のそれぞれ Table JVBB.7.1.4、Table JVBB.7.1.5 及び Table JVBB.7.1.6 に示した。



Abbreviations: AE = adverse event; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5 fluorouracil; ITT = intent-to-treat; N = total population size; n = number of patients; Trt = treatment.

a Other includes protocol entry criterion not met.

Source: sjpndisp.r11, sjpndisc.r11.

図 2.7.3.3-1 被験者の内訳（日本人）（JVBB 試験）

JVBB 試験の日本人集団での ITT 解析対象集団の試験中止〔すべての治験薬（ラムシルマブ/プラセボ及び FOLFIRI 療法）又は最後の治験薬（ラムシルマブ/プラセボ又は FOLFIRI 療法）の投与中止、以下同様〕の理由を表 2.7.3.3-1 に示す。

日本人集団では、被験者の多く（ラムシルマブ群 70.3%、プラセボ群 85.5%）は原疾患の増悪のため試験を中止した。死亡のため試験を中止した被験者の割合は低く、投与群間で同様であった（ラムシルマブ群 1.4%、プラセボ群 1.6%）。有害事象のため試験を中止した被験者の割合は、ラムシルマブ群で 14.9%、プラセボ群で 8.1%であった。

日本人、東アジア人（日本人を除く）及び東アジア人以外の部分集団ごとの結果の詳細は、JVBB 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.1 項）のそれぞれ Table JVBB.7.1.7、Table JVBB.7.1.8 及び Table JVBB.7.1.9 に示した。

表 2.7.3.3-1 試験中止の理由（ITT 解析対象集団：日本人）（JVBB 試験）

Parameters	Ramucirumab + FOLFIRI N = 74 n (%)	Placebo + FOLFIRI N = 62 n (%)	Total N = 136 n (%)
Randomized and not treated	0	0	0
Treated	74 (100)	62 (100.0)	136 (100.0)
On-treatment ^a	4 (5.4)	0	4 (2.9)
Off-treatment	70 (94.6)	62 (100.0)	132 (97.1)
Reasons for Treatment Discontinuation			
Progressive disease	52 (70.3)	53 (85.5)	105 (77.2)
Adverse event ^b	11 (14.9)	5 (8.1)	16 (11.8)
Subject decision	3 (4.1)	2 (3.2)	5 (3.7)
Death	1 (1.4)	1 (1.6)	2 (1.5)
Investigator Decision	2 (2.7)	1 (1.6)	3 (2.2)
Consent Withdrawn	0	0	0
Other ^c	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Sponsor Decision	0	0	0

Abbreviations: FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; N = total population size; n = number of patients.

a As of data cutoff date 22 July 2014.

b Discontinuation of study treatment (whole regimen or the last component of the regimen) due to adverse event.

c 'Other' includes protocol entry criterion not met and protocol deviation.

Source: sjpndisc.r11.

2.7.3.3.3.1.2 人口統計学的及び他の疾患特性

JVBB 試験の日本人集団での ITT 解析対象集団の症例報告書に基づく無作為割付時の層別因子を表 2.7.3.3-2 に、ベースライン時の主な人口統計学的特性を表 2.7.3.3-3 に、ベースライン時の主な疾患特性を表 2.7.3.3-4 に、主な前治療を表 2.7.3.3-5 に示す。

日本人集団では、被験者の 85.3%は一次治療の開始後 6 ヶ月以降に原疾患の増悪が認められた。被験者の腫瘍の KRAS 変異状態は、変異型が 48.5%、野生型が 51.5%であった（表 2.7.3.3-2）。

日本人集団のベースライン時の人口統計学的特性は、投与群間でおおむね均衡がとれていた。日本人集団では、年齢の中央値は 63.5 歳（範囲：32～81 歳）、被験者の 58.8%が男性であり、53.7%が 65 歳未満であった（表 2.7.3.3-3）。

日本人集団のベースライン時の疾患特性は、投与群間でおおむね均衡がとれていた（表 2.7.3.3-4）。

日本人集団での前治療のペバシズマブ使用別の特性は、投与群間で均衡がとれていた（JVBB 試験治験総括報告書補遺 Table JVBB.7.1.34、第 5.3.5.1.1 項）。

日本人集団での前治療の使用は、投与群間で同様であった（表 2.7.3.3-5）。

日本人、東アジア人（日本人を除く）及び東アジア人以外の部分集団ごとの、症例報告書に基づく無作為割付時の層別因子を JVBB 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.1 項）のそれぞれ Table JVBB.7.1.22、Table JVBB.7.1.23 及び Table JVBB.7.1.24 に、ベースライン時の人口統計学的特性を JVBB 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.1 項）のそれぞれ Table JVBB.7.1.16、Table JVBB.7.1.17 及び Table JVBB.7.1.18 に、ベースライン時の疾患特性を JVBB 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.1 項）のそれぞれ Table JVBB.7.1.28、Table JVBB.7.1.29 及び Table JVBB.7.1.30 に、前治療のペバシズマブ使用別の特性を JVBB 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.1 項）のそれぞれ Table JVBB.7.1.34、

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

Table JVBB.7.1.35 及び Table JVBB.7.1.36 に、前治療を JVBB 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.1 項）のそれぞれ Table JVBB.7.1.31、Table JVBB.7.1.32 及び Table JVBB.7.1.33 に示す。

表 2.7.3.3-2 症例報告書に基づく無作為割付時の層別因子（ITT 解析対象集団：日本人）
（JVBB 試験）

Factor	Ramucirumab + FOLFIRI N = 74 n (%) ^a	Placebo + FOLFIRI N = 62 n (%) ^a	Total N = 136 n (%) ^a
KRAS status^b			
Mutant	39 (52.7)	27 (43.5)	66 (48.5)
Wild-type	35 (47.3)	35 (56.5)	70 (51.5)
Time to disease progression after beginning first-line therapy^b			
<6 months	11 (14.9)	9 (14.5)	20 (14.7)
≥6 months	63 (85.1)	53 (85.5)	116 (85.3)

Abbreviations: CRF = case report form; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; ITT = intent-to-treat; IVRS = interactive voice response system; KRAS = Kirsten Ras; N = total population size; n = number of patients in given category.

^a Percentages are based on the total population size (N).

^b Based on CRF data if present, or IVRS value if CRF data were missing for the parameter.

Source: sjpngspp.r11.

表 2.7.3.3-3 ベースライン時の主な人口統計学的特性（ITT 解析対象集団：日本人）
（JVBB 試験）

Parameter	Ramucirumab + FOLFIRI N = 74 n (%)	Placebo + FOLFIRI N = 62 n (%)	Total N = 136 n (%)
Sex n (%)^a			
Female	36 (48.6)	20 (32.3)	56 (41.2)
Male	38 (51.4)	42 (67.7)	80 (58.8)
Age (years)			
Median age (range)	62.0 (32, 77)	65.0 (38, 81)	63.5 (32, 81)
Age group n (%)^a			
Age <65 years	43 (58.1)	30 (48.4)	73 (53.7)
Age ≥65 years	31 (41.9)	32 (51.6)	63 (46.3)
Age 65 - <75	28 (37.8)	28 (45.2)	56 (41.2)
Age 75 - <85	3 (4.1)	4 (6.5)	7 (5.1)
Age ≥85	0	0	0

Abbreviations: FOLFIRI = irinotecan, folinic acid and 5-fluorouracil; ITT = intent-to-treat; N = total population size; n = number of patients in given category.

^a Percentages are based on the total population size (N).

Source: sjpndemo.r11.

表 2.7.3.3-4 ベースライン時の主な疾患特性（ITT 解析対象集団：日本人）（JVBB 試験）

Parameter	Ramucirumab + FOLFIRI N = 74	Placebo + FOLFIRI N = 62	Total N = 136
ECOG PS, n (%)			
0	49 (66.2)	34 (54.8)	83 (61.0)
1	25 (33.8)	28 (45.2)	53 (39.0)
Liver only Metastasis, n (%)			
No	65 (87.8)	53 (85.5)	118 (86.8)
Yes	9 (12.2)	9 (14.5)	18 (13.2)
KRAS status at study entry, n (%)			
Mutant	39 (52.7)	27 (43.5)	66 (48.5)
Wild-type	35 (47.3)	35 (56.5)	70 (51.5)
Tumor Burden Size (cm)			
Mean (SD)	7.48 (4.460)	6.68 (4.971)	7.12 (4.694)
Site of Primary Tumor, n (%)			
Colon	42 (56.8)	33 (53.2)	75 (55.1)
Rectal	32 (43.2)	29 (46.8)	61 (44.9)
Carcinoembryonic Antigen n (%)			
< 200 µg/L	61 (82.4)	52 (83.9)	113 (83.1)
≥ 200 µg/L	11 (14.9)	10 (16.1)	21 (15.4)
Missing	2 (2.7)	0	2 (1.5)
Number of Metastatic sites, n (%)			
1	27 (36.5)	23 (37.1)	50 (36.8)
2	23 (31.1)	17 (27.4)	40 (29.4)
≥3	24 (32.4)	22 (35.5)	46 (33.8)

Abbreviations: ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; ITT = intent-to-treat; KRAS = Kristen Ras; N = total population size; n = number of patients in given category.

Source: sjpndis.r11, sjpngspp.r11.

表 2.7.3.3-5 主な前治療（ITT 解析対象集団：日本人）（JVBB 試験）

Parameter	Ramucirumab + FOLFIRI N = 74 n (%)	Placebo + FOLFIRI N = 62 n (%)	Total N = 136 n (%)
Prior therapies	74 (100.0)	62 (100.0)	136 (100.0)
Surgery	61 (82.4)	56 (90.3)	117 (86.0)
Radiotherapy	3 (4.1)	4 (6.5)	7 (5.1)
Systemic Therapy	74 (100.0)	62 (100.0)	136 (100.0)
Type of prior systemic therapy	74 (100.0)	62 (100.0)	136 (100.0)
Bevacizumab	74 (100.0)	62 (100.0)	136 (100.0)
Fluoropyrimidine	74 (100.0)	62 (100.0)	136 (100.0)
5-FU	47 (63.5)	45 (72.6)	92 (67.6)
Capecitabine	27 (36.5)	20 (32.3)	47 (34.6)
Gimeracil	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Oteracil potassium	1 (1.4)	0	1 (0.7)
TS-1	7 (9.5)	7 (11.3)	14 (10.3)
Tegafur	9 (12.2)	10 (16.1)	19 (14.0)
Oxaliplatin	74 (100.0)	62 (100.0)	136 (100.0)

Abbreviations: 5-FU = 5-fluorouracil; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; ITT = intent-to-treat; N = total population size; n = number of patients.

Source: sjpnprtp.r11.

2.7.3.3.1.3 有効性の結果

2.7.3.3.1.3.1 全生存期間

JVBB 試験の日本人集団での ITT 解析対象集団の全生存期間を表 2.7.3.3-6 に、全生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-2 に示す。

日本人集団では、プラセボ群に対するラムシルマブ群の全生存期間のハザード比は 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 カ月、プラセボ群で 19.4 カ月であった。

日本人、東アジア人（日本人を除く）及び東アジア人以外の部分集団ごとの結果の詳細は、JVBB 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.1 項）のそれぞれ Table JVBB.7.2.1、Table JVBB.7.2.2 及び Table JVBB.7.2.3 に示した。

表 2.7.3.3-6 全生存期間（ITT 解析対象集団：日本人）（JVBB 試験）

	Ramucirumab + FOLFIRI	Placebo + FOLFIRI
	N = 74	N = 62
Number of Deaths n (%)	46 (62.2)	39 (62.9)
Number censored n (%)	28 (37.8)	23 (37.1)
Median Survival – months (95% CI)	16.4 (13.4, 20.9)	19.4 (14.2, 25.3)
Log-rank p-value Stratified	0.4391	
Hazard ratio (95% CI) Stratified	1.193 (0.762, 1.868)	

Abbreviations: CI = confidence interval; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; ITT = intent-to-treat; N = total population size; n = number of patients.

Note: Overall survival is the duration from randomization to death. For patients who are alive, overall survival is censored at the last contact.

Source: sjpnsurv.r3.

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

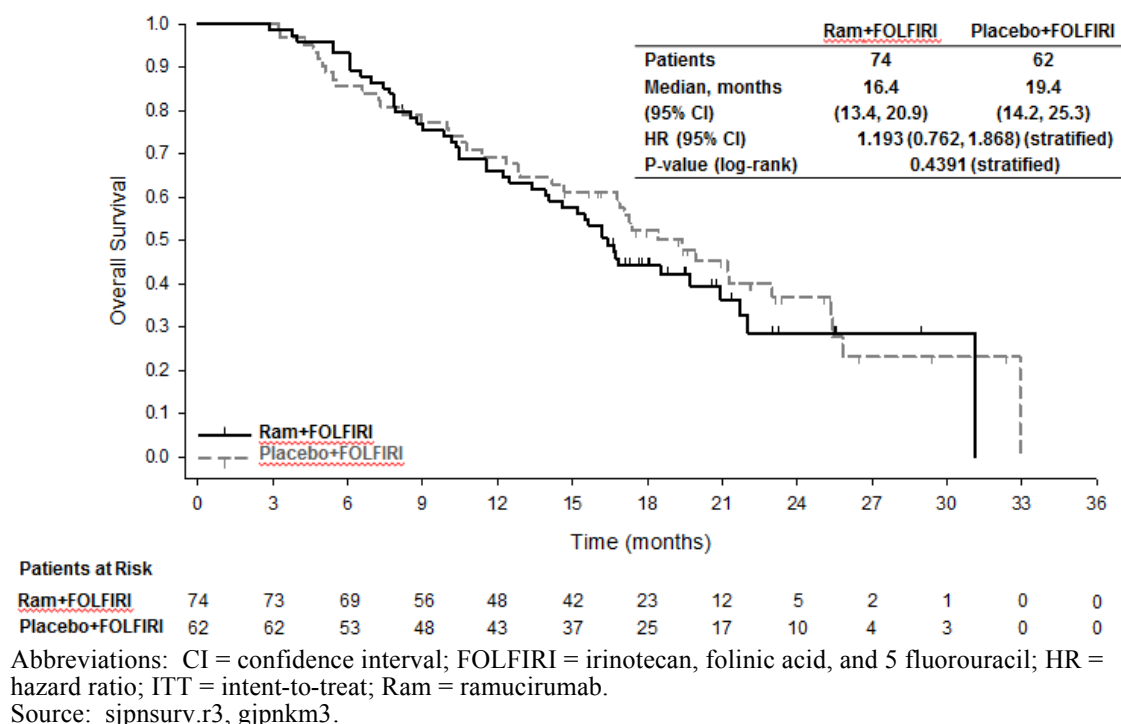


図 2.7.3.3-2 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 解析対象集団：日本人）（JVBB 試験）

2.7.3.3.3.1.3.2 試験治療中止後の抗癌剤治療

JVBB 試験の日本人集団での ITT 解析対象集団の主な試験治療中止後の抗癌剤治療（1.5%以上）を表 2.7.3.3-7 に示す。

日本人集団では、試験治療中止後に全身性の抗癌剤治療を 1 回以上受けた被験者は、79.4%（ラムシルマブ群 75.7%、プラセボ群 83.9%）であった。多く使用された薬剤は、トポイソメラーゼ I 阻害薬（イリノテカン）、抗 EGFR 抗体（セツキシマブ及びパニツムマブ）、フッ化ピリミジン系薬剤（5-FU 及びカペシタビンを含む）、チロシンキナーゼ阻害薬（レゴラフェニブ）、血管新生阻害薬（ベバシズマブ）及びホリナートカルシウムであった。

日本人集団での生物学的製剤を使用した被験者の割合は、プラセボ群（77.4%）でラムシルマブ群（67.6%）に比べて高かった。抗 EGFR 抗体を使用した被験者の割合は、ラムシルマブ群で 39.2%、プラセボ群で 48.8%であった。ベバシズマブを使用した被験者の割合は、ラムシルマブ群で 29.7%、プラセボ群で 32.3%であった。レゴラフェニブを使用した被験者の割合は、ラムシルマブ群で 31.1%、プラセボ群で 40.3%であった。

日本人、東アジア人（日本人を除く）及び東アジア人以外の部分集団ごとの結果の詳細は、JVBB 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.1 項）のそれぞれ Table JVBB.7.2.22、Table JVBB.7.2.23 及び Table JVBB.7.2.24 に示した。

表 2.7.3.3-7 主な試験治療中止後の抗癌剤治療（使用した被験者の割合：1.5%以上）

(ITT 解析対象集団：日本人) (JVBB 試験)

	Ramucirumab + FOLFIRI	Placebo + FOLFIRI	Total
	N = 74	N = 62	N = 136
Postdiscontinuation Anticancer Therapy^a	n (%)^b	n (%)^b	n (%)^b
Pts ≥1 post-discontinuation anticancer therapy	60 (81.1)	55 (88.7)	115 (84.6)
Systemic therapy	56 (75.7)	52 (83.9)	108 (79.4)
Radiotherapy	12 (16.2)	9 (14.5)	21 (15.4)
Surgery	7 (9.5)	2 (3.2)	9 (6.6)
Systemic Therapies (≥1.5%)			
Systemic anti-cancer therapy	56 (75.7)	52 (83.9)	108 (79.4)
Biologic agents	50 (67.6)	48 (77.4)	98 (72.1)
Anti-EGFR Antibody	29 (39.2)	30 (48.4)	59 (43.4)
Cetuximab	10 (13.5)	12 (19.4)	22 (16.2)
Panitumumab	22 (29.7)	21 (33.9)	43 (31.6)
Anti-angiogenic agents	22 (29.7)	20 (32.3)	42 (30.9)
Bevacizumab	22 (29.7)	20 (32.3)	42 (30.9)
Tyrosine kinase inhibitor	23 (31.1)	25 (40.3)	48 (35.3)
Regorafenib	23 (31.1)	25 (40.3)	48 (35.3)
Chemotherapy	41 (55.4)	43 (69.4)	84 (61.8)
Fluoropyrimidines	29 (39.2)	28 (45.2)	57 (41.9)
5-FU	26 (35.1)	15 (24.2)	41 (30.1)
Capecitabine	0	4 (6.5)	4 (2.9)
TS-1	4 (5.4)	5 (8.1)	9 (6.6)
Tegafur	2 (2.7)	1 (1.6)	3 (2.2)
trifluridine/tipiracil hydrochloride combination	6 (8.1)	5 (8.1)	11 (8.1)
Platinum	8 (10.8)	5 (8.1)	13 (9.6)
Cisplatin	2 (2.7)	0	2 (1.5)
Oxaliplatin	6 (8.1)	5 (8.1)	11 (8.1)
Topoisomerase I inhibitor	35 (47.3)	32 (51.6)	67 (49.3)
Irinotecan	35 (47.3)	32 (51.6)	67 (49.3)
Other investigational agents	8 (10.8)	14 (22.6)	22 (16.2)
Blinded/unknown agent	5 (6.8)	12 (19.4)	17 (12.5)
Immunotherapy	1 (1.4)	1 (1.6)	2 (1.5)
Other systemic therapy drugs	25 (33.8)	18 (29.0)	43 (31.6)
Adjunctive Therapy	25 (33.8)	17 (27.4)	42 (30.9)
Leucovorin	25 (33.8)	17 (27.4)	42 (30.9)

Abbreviations: EGFR = epidermal growth factor receptor; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; ITT = intent-to-treat; N = total population size; n = number of patients in given category; PDT = postdiscontinuation anticancer therapy.

a Patients may have received more than 1 treatment.

b Percentages are based on the total population size (N).

Source: sjpnact.r11.

2.7.3.3.1.3.3 無増悪生存期間

JVBB 試験の日本人集団での ITT 解析対象集団の無増悪生存期間を表 2.7.3.3-8 に、無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-3 に示す。

日本人集団では、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 16.5%減少し（ハザード比 0.835、95%信頼区間：0.584～1.192、p=0.3212）、無増悪生存期間の中央値はラムシルマブ群（5.7 ヶ月）でプラセボ群（4.3 ヶ月）に比べて 1.4 ヶ月長かった（表 2.7.3.3-8）。

Kaplan-Meier 曲線では、2 曲線の分離が早期に認められ、ラムシルマブの治療効果が 16 ヶ月まで維持された（図 2.7.3.3-3）。

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

日本人、東アジア人（日本人を除く）及び東アジア人以外の部分集団ごとの結果の詳細は、JVBB 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.1 項）のそれぞれ Table JVBB.7.2.13、Table JVBB.7.2.14 及び Table JVBB.7.2.15 に示した。

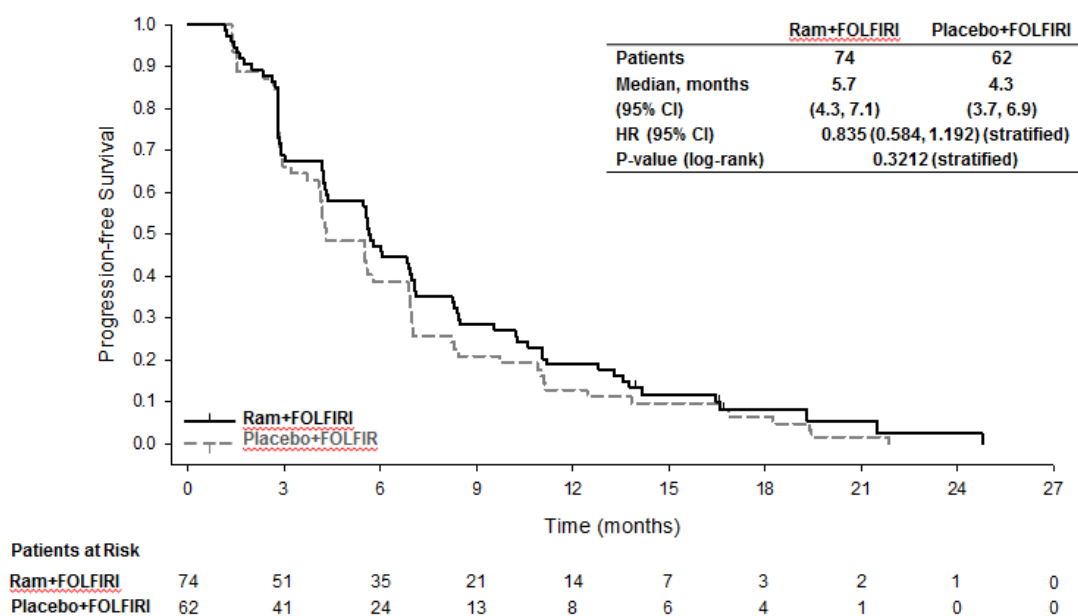
表 2.7.3.3-8 無増悪生存期間（ITT 解析対象集団：日本人）（JVBB 試験）

	Ramucirumab + FOLFIRI N = 74 n (%)	Placebo + FOLFIRI N = 62 n (%)
Number of Events, n (%)	70 (94.6)	62 (100.0)
Number censored, n (%)	4 (5.4)	0
Median PFS – months (95% CI)	5.7 (4.3, 7.1)	4.3 (3.7, 6.9)
Log-rank p-value	0.3212	
Stratified		
Hazard ratio (95% CI)	0.835 (0.584, 1.192)	
Stratified		

Abbreviations: CI = confidence interval; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; N = total population size; n = number of patients; PFS = progression-free survival.

Note: Progression-free survival is the duration from randomization to objective progressive disease or death, whichever is first. Patients without objective progressive disease are censored at last adequate postbaseline radiological assessment or randomization date (whichever is last).

Source: sjpnSurv.r13.



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

Source: sjpnSurv.r13, gjpnkm9.

図 2.7.3.3-3 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 解析対象集団：日本人）（JVBB 試験）

2.7.3.3.1.3.4 奏効率及び病勢コントロール率

JVBB 試験の日本人集団での ITT 解析対象集団の奏効率及び病勢コントロール率を表 2.7.3.3-9 に示す。

日本人集団では、奏効率（CR+PR）は両投与群で同様であった [ラムシルマブ群 8.1%（6 例）、プラセボ群 11.3%（7 例）、以下同順、 $p=0.5800$]。治験担当医師の評価に基づく、ラムシルマブ群に割り付けられた 74 例では、CR は認められず、PR が 6 例に認められ、プラセボ群に割り付けられた 62 例では、CR は認められず、PR が 7 例に認められた。

病勢コントロール率（CR+PR+SD）は両投与群で同様であった（82.4%、85.5%）。最良総合効果が SD の被験者は、ラムシルマブ群で 55 例、プラセボ群で 46 例であった。

日本人、東アジア人（日本人を除く）及び東アジア人以外の部分集団ごとの結果の詳細は、JVBB 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.1 項）のそれぞれ Table JVBB.7.2.19、Table JVBB.7.2.20 及び Table JVBB.7.2.21 に示した。

表 2.7.3.3-9 奏効率及び病勢コントロール率（ITT 解析対象集団：日本人）（JVBB 試験）

	Ramucirumab + FOLFIRI N = 74 n (%)	Placebo + FOLFIRI N = 62 n (%)	p-Value ^b
Best overall response^a			
Complete response (CR)	0	0	
Partial response (PR)	6 (8.1)	7 (11.3)	
Stable disease (SD)	55 (74.3)	46 (74.2)	
Progressive disease (PD)	10 (13.5)	8 (12.9)	
Unknown	0	0	
Not done	3 (4.1)	1 (1.6)	
Objective response (CR+PR) rate	8.1%	11.3%	0.5800
95% CI ^c for response rate	(3.0, 16.8)	(4.7, 21.9)	
Disease control (CR+PR+SD) rate	82.4%	85.5%	0.6170
95% CI ^c disease control rate	(71.8, 90.3)	(74.2, 93.1)	

Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete response; N = total population size; n = number of patients; PR = partial response; RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SD = stable disease.

a Response criteria used was RECIST v 1.1.

b The p-value is based on the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for the stratification variables.

c Confidence intervals are based on the exact method.

Source: sjpnbots.r2.

2.7.3.3.1.3.5 Patient-Reported Outcome

(1) EORTC QLQ-C30 の結果の要約

日本人、東アジア人（日本人を除く）及び東アジア人以外の部分集団ごとの、EORTC QLQ-C30 のコンプライアンスを JVBB 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.1 項）のそれぞれ Table JVBB.7.2.25、Table JVBB.7.2.26 及び Table JVBB.7.2.27 に、EORTC QLQ-C30 のスケールスコアを JVBB 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.1 項）のそれぞれ Table JVBB.7.2.34、Table JVBB.7.2.35 及び Table JVBB.7.2.36 に、EORTC QLQ-C30 の悪化までの期間を JVBB 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.1

項) のそれぞれ Table JVBB.7.2.31、Table JVBB.7.2.32 及び Table JVBB.7.2.33 に、悪化までの期間の Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ Figure JVBB.7.2.16、Figure JVBB.7.2.17 及び Figure JVBB.7.2.18 に示す。

(2) EQ-5D の結果の要約

日本人、東アジア人（日本人を除く）及び東アジア人以外の部分集団ごとの EQ-5D スコアを JVBB 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.5.1.1 項）のそれぞれ Table JVBB.7.2.40、Table JVBB.7.2.41 及び Table JVBB.7.2.42 に示す。

2.7.3.3.3.2 日本人集団の結果の考察（JVBB 試験）

日本人集団の人口統計学的及び他の疾患特性は、投与群間でおおむね均衡がとれていた。

日本人集団における全生存期間の中央値はラムシルマブ群（16.4 ヶ月）に比べてプラセボ群（19.4 ヶ月）で数値的に長かった（第 2.7.3.3.3.1.3.1 項）。また、日本人集団では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（第 2.7.3.2.1.3.1 項及び第 2.7.3.3.3.1.3.1 項）。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（第 2.7.3.3.3.1.3.2 項）。したがって、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、全生存期間の結果について、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。

全集団では、投与群間で統計学的に有意差が認められた全生存期間の結果に基づき、転移性結腸・直腸癌患者に対する二次治療において、生存期間に対するラムシルマブと FOLFIRI 療法の併用投与の効果が示された（第 2.7.3.2.1.3.1 項）。日本人集団では、上述のとおり全生存期間の結果の解釈には限界がある。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）、本試験で認められた全集団と同程度の無増悪生存期間の延長（第 2.7.3.3.3.1.3.3 項）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。このことを踏まえると、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。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

ラムシルマブの非臨床及び臨床試験データの総合評価から、ラムシルマブの用法・用量を選択した。

転移性結腸・直腸癌患者を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験では、以下のすべてを総合的に勘案し、8 mg/kg の 2 週間に 1 回投与を採用した。

- ラムシルマブの薬物動態プロファイルで標的受容体飽和の可能性が示された [I4T-IE-JVBM（以下、JVBM）試験、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）時の概要（第 2.7.2.3.6.2 項）参照]
- 非臨床モデルで抗腫瘍活性を示した DC101（マウスサロゲート抗体）を超える最低薬物濃度（血清中トラフ値）が示された [I4T-IE-JVBN（以下、JVBN）試験、初回申請時の概要（第 2.7.2.3.6.1 項）参照]
- 第 I 相臨床試験では、8 mg/kg の 2 週間に 1 回投与以下の用量及び投与スケジュールで予備的な抗腫瘍活性が認められた [JVBN 試験、初回申請時の概要（第 2.7.2.3.6.2 項）参照]
- 標準的な FOLFIRI 療法の投与スケジュールと同じである

JVBB 試験では、ラムシルマブ（8 mg/kg の 2 週間に 1 回投与）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（13.3 ヶ月）でプラセボ群（11.7 ヶ月）に比べて長かった（ハザード比 0.844、95%信頼区間：0.730～0.976、 $p=0.0219$ ）。全集団で認められた全生存期間の、プラセボ群に対するラムシルマブ群での延長は、事前に規定した部分集団で一貫して認められた。また、無増悪生存期間でも統計学的に有意なラムシルマブの治療効果が認められた。全集団で認められた無増悪生存期間のプラセボ群に対するラムシルマブ群での延長は、事前に規定した部分集団で一貫して認められた。

転移性結腸・直腸癌の患者集団にラムシルマブを FOLFIRI 療法と併用投与したとき、忍容性は良好であり、有害事象は適切な処置により対処可能であった。安全性プロファイルは個々の薬剤のプロファイルと一致しており、ラムシルマブと FOLFIRI 療法の併用投与で予測できなかった安全性所見は認められなかった（第 2.5.5.2.4 項）。

以上より、ラムシルマブ 8 mg/kg の 2 週間に 1 回投与は、転移性結腸・直腸癌に対して薬理的に活性を示す用量であると考えられる。

母集団薬物動態解析の結果から、年齢、性別、人種、腎機能障害又は肝機能障害を含む複数の要因に基づいた用量調整は不要と判断した（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）。薬物動態解析の詳細は第 2.7.2 項（臨床薬理試験）に示した。

曝露量及び忍容性に関する投与延期、休薬、減量及び中止は第 2.7.4 項（臨床的安全性）に示した。

2.7.3.4.1 日本人患者における推奨用法・用量の検討

I4T-IE-JVBI（以下、JVBI）試験（国内第 1 相臨床試験）の結果から、日本人患者を対象にラムシルマブを本試験の用量及び投与スケジュール（ラムシルマブ 6 及び 8 mg/kg を 2 週間に 1 回又は 10 mg/kg を 3 週間に 1 回、1 サイクル 6 週間）で投与したとき、忍容性は良好であった。DLT、死亡及び有害事象による治験薬の投与中止は認められなかった〔初回申請時の概要（第 2.7.6.3.2 項）参照〕。

JVBY 試験では、JVBM 及び JVBN 試験の結果〔初回申請時の概要（第 2.7.6.5 項及び第 2.7.6.6 項）参照〕、並びに JVBY 試験計画時点で実施中であった JVBI 試験の中間データ（当該時点で、8 mg/kg コホートの 3 例に DLT なし）に基づき、FOLFIRI 療法併用下でラムシルマブ 8 mg/kg の 2 週間に 1 回投与が選択された。JVBY 試験の試験期間中に DLT が 6 例のうち 1 例に認められた。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 の蛋白尿を併発したため、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ことにより、DLT と判断された。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。したがって、FOLFIRI 療法（イリノテカン 180 mg/m² を含む）併用下でのラムシルマブ（8 mg/kg 静脈内投与）の 2 週間に 1 回投与は、日本人患者で十分に忍容であることが確認された。

JVBB 試験では、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、無増悪生存期間の延長は日本人集団と全集団で同程度であったことから、日本人集団におけるラムシルマブの治療効果が示唆された。このことを踏まえると、第 2.7.3.3.2 項で議論したように、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。

日本人集団では、ラムシルマブの安全性プロファイルに重大な懸念は認められなかった（第 2.7.4 項）。

母集団薬物動態解析での日本人集団と日本人以外の集団の比較に基づき、これらの集団間で薬物動態プロファイルに差がないことが示された。薬物動態解析の詳細は第 2.7.2 項（臨床薬理試験）に示した。

以上より、日本人患者に対して用量を調整する必要はなく、日本人とその他の人種で、推奨用量は同じであると考えられる。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

効果の持続、耐薬性に関するデータはない。

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.6 付録

本項に該当する資料はない。

サイラムザ点滴静注液 100 mg

サイラムザ点滴静注液 500 mg

2.7.4 臨床的安全性

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.4	臨床的安全性	1
2.7.4.1	医薬品への曝露	2
2.7.4.1.1	総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述	2
2.7.4.1.1.1	安全性評価に用いた試験	2
2.7.4.1.1.2	総括的安全性評価計画	8
2.7.4.1.2	全般的な曝露状況	13
2.7.4.1.2.1	FOLFIRI 療法との併用時の国際共同第 III 相臨床試験（JVBB 試験）	13
2.7.4.1.2.1.1	全般的な曝露状況（JVBB 試験）	13
2.7.4.1.2.1.2	投与変更（投与延期、減量又は休薬）（JVBB 試験）	16
2.7.4.1.2.2	FOLFIRI 又は mFOLFOX-6 療法との併用時の海外第 II 相臨床試験（JVCB、JVBH 及び JCDB 試験）	18
2.7.4.1.2.2.1	全般的な曝露状況	18
2.7.4.1.2.2.2	投与変更（投与延期、減量又は休薬）	23
2.7.4.1.3	対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性	24
2.7.4.1.3.1	FOLFIRI 療法との併用時の国際共同第 III 相臨床試験（JVBB 試験）	24
2.7.4.1.3.1.1	対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性	24
2.7.4.1.3.1.2	前投薬	25
2.7.4.1.3.1.3	併用療法	25
2.7.4.1.3.2	FOLFIRI 又は mFOLFOX-6 療法との併用時の海外第 II 相臨床試験（JVCB、JVBH 及び JCDB 試験）	28
2.7.4.2	有害事象	29
2.7.4.2.1	有害事象の解析	29
2.7.4.2.1.1	有害事象の発現状況	29
2.7.4.2.1.1.1	FOLFIRI 療法との併用時の国際共同第 III 相臨床試験（JVBB 試験）	29
2.7.4.2.1.1.2	FOLFIRI 又は mFOLFOX-6 療法との併用時の海外第 II 相臨床試験（JVCB、JVBH 及び JCDB 試験）	30
2.7.4.2.1.2	有害事象（治験薬投与後に新たに発現又は悪化した事象）	31
2.7.4.2.1.2.1	比較的良好に見られる有害事象	31
2.7.4.2.1.2.1.1	FOLFIRI 療法との併用時の国際共同第 III 相臨床試験（JVBB 試験）	31
2.7.4.2.1.2.1.2	FOLFIRI 又は mFOLFOX-6 療法との併用時の海外第 II 相臨床試験（JVCB、JVBH 及び JCDB 試験）	34
2.7.4.2.1.2.2	治験薬との因果関係を否定できない有害事象（治験担当医師判断に基づく）	42
2.7.4.2.1.2.2.1	FOLFIRI 療法との併用時の国際共同第 III 相臨床試験（JVBB 試験）	42
2.7.4.2.1.2.2.2	FOLFIRI 又は mFOLFOX-6 療法との併用時の海外第 II 相臨床試験（JVCB、JVBH 及び JCDB 試験）	44
2.7.4.2.1.2.3	統合語による集計－FOLFIRI 療法との併用時の国際共同第 III 相臨床試験（JVBB 試験）	44
2.7.4.2.1.2.4	特記すべき有害事象－FOLFIRI 療法との併用時の国際共同第 III 相臨床試験（JVBB 試験）	47
2.7.4.2.1.2.4.1	好中球減少症（発熱性好中球減少症を含む評価）	47
2.7.4.2.1.2.4.2	疲労	48
2.7.4.2.1.2.4.3	血小板減少症	49
2.7.4.2.1.2.4.4	手掌・足底発赤知覚不全症候群	49

2.7.4.2.1.3	死亡	50
2.7.4.2.1.3.1	FOLFIRI 療法との併用時の国際共同第 III 相臨床試験 (JVBB 試験)	50
2.7.4.2.1.3.2	FOLFIRI 又は mFOLFOX-6 療法との併用時の海外第 II 相臨 床試験 (JVCB、JVBH 及び JCDB 試験)	54
2.7.4.2.1.3.3	その他の試験 (JVBY 及び JVBF 試験)	55
2.7.4.2.1.4	重篤な有害事象	55
2.7.4.2.1.4.1	FOLFIRI 療法との併用時の国際共同第 III 相臨床試験 (JVBB 試験)	55
2.7.4.2.1.4.2	FOLFIRI 又は mFOLFOX-6 療法との併用時の海外第 II 相臨 床試験 (JVCB、JVBH 及び JCDB 試験)	57
2.7.4.2.1.4.3	その他の試験 (JVBY 及び JVBF 試験)	60
2.7.4.2.1.5	重要な有害事象	60
2.7.4.2.1.5.1	いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象.....	60
2.7.4.2.1.5.1.1	FOLFIRI 療法との併用時の国際共同第 III 相臨床試験 (JVBB 試験)	60
2.7.4.2.1.5.1.2	FOLFIRI 又は mFOLFOX-6 療法との併用時の海外第 II 相臨床試験 (JVCB、JVBH 及び JCDB 試験)	62
2.7.4.2.1.5.2	投与変更（投与延期、減量又は休薬）に至った有害事象.....	65
2.7.4.2.1.5.2.1	FOLFIRI 療法との併用時の国際共同第 III 相臨床試験 (JVBB 試験)	65
2.7.4.2.1.5.2.2	FOLFIRI 又は mFOLFOX-6 療法との併用時の海外第 II 相臨床試験 (JVCB、JVBH 及び JCDB 試験)	67
2.7.4.2.1.5.3	入院－FOLFIRI 療法との併用時の国際共同第 III 相臨床試験 (JVBB 試験)	68
2.7.4.2.1.5.4	血栓性微小血管症－FOLFIRI 療法との併用時の国際共同第 III 相臨床試験 (JVBB 試験)	68
2.7.4.2.1.6	特に注目すべき有害事象 (JVBB 試験、JVCB、JVBH 及び JCDB 試験、並びに JVBF 試験)	69
2.7.4.2.1.6.1	IRR 関連事象.....	69
2.7.4.2.1.6.1.1	IRR 関連事象 (JVBB 試験)	69
2.7.4.2.1.6.1.2	IRR 関連事象 (JVCB、JVBH 及び JCDB 試験)	73
2.7.4.2.1.6.1.3	IRR 関連事象 (JVBF 試験)	74
2.7.4.2.1.6.2	高血圧関連事象	75
2.7.4.2.1.6.2.1	高血圧関連事象 (JVBB 試験)	75
2.7.4.2.1.6.2.2	高血圧関連事象 (JVCB、JVBH 及び JCDB 試験)	77
2.7.4.2.1.6.2.3	高血圧関連事象 (JVBF 試験)	77
2.7.4.2.1.6.3	蛋白尿関連事象	78
2.7.4.2.1.6.3.1	蛋白尿関連事象 (JVBB 試験)	78
2.7.4.2.1.6.3.2	蛋白尿関連事象 (JVCB、JVBH 及び JCDB 試験)	81
2.7.4.2.1.6.3.3	蛋白尿関連事象 (JVBF 試験)	82
2.7.4.2.1.6.4	血栓塞栓関連事象	83
2.7.4.2.1.6.4.1	動脈血栓塞栓関連事象	83
2.7.4.2.1.6.4.1.1	動脈血栓塞栓関連事象 (JVBB 試験)	83
2.7.4.2.1.6.4.1.2	動脈血栓塞栓関連事象 (JVCB、JVBH 及び JCDB 試験)	88
2.7.4.2.1.6.4.1.3	動脈血栓塞栓関連事象 (JVBF 試験)	88
2.7.4.2.1.6.4.2	静脈血栓塞栓関連事象.....	89
2.7.4.2.1.6.4.2.1	静脈血栓塞栓関連事象 (JVBB 試験)	89
2.7.4.2.1.6.4.2.2	静脈血栓塞栓関連事象 (JVCB、JVBH 及び JCDB 試験)	92
2.7.4.2.1.6.4.2.3	静脈血栓塞栓関連事象 (JVBF 試験)	93

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4.2.1.6.5	出血関連事象	94
2.7.4.2.1.6.5.1	出血関連事象（JVBB 試験）	94
2.7.4.2.1.6.5.2	出血関連事象（JVCB、JVBH 及び JCDB 試験）	104
2.7.4.2.1.6.5.3	出血関連事象（JVBF 試験）	104
2.7.4.2.1.6.6	消化管穿孔関連事象	107
2.7.4.2.1.6.6.1	消化管穿孔関連事象（JVBB 試験）	107
2.7.4.2.1.6.6.2	消化管穿孔関連事象（JVCB、JVBH 及び JCDB 試験）	112
2.7.4.2.1.6.6.3	消化管穿孔関連事象（JVBF 試験）	112
2.7.4.2.1.6.7	うっ血性心不全関連事象	112
2.7.4.2.1.6.7.1	うっ血性心不全関連事象（JVBB 試験）	112
2.7.4.2.1.6.7.2	うっ血性心不全関連事象（JVCB、JVBH 及び JCDB 試験）	115
2.7.4.2.1.6.7.3	うっ血性心不全関連事象（JVBF 試験）	115
2.7.4.2.1.6.8	創傷治癒障害	115
2.7.4.2.1.6.8.1	創傷治癒障害（JVBB 試験）	115
2.7.4.2.1.6.8.2	創傷治癒障害（JVCB、JVBH 及び JCDB 試験）	116
2.7.4.2.1.6.8.3	創傷治癒障害（JVBF 試験）	117
2.7.4.2.1.6.9	瘻孔	117
2.7.4.2.1.6.9.1	瘻孔（JVBB 試験）	117
2.7.4.2.1.6.9.2	瘻孔（JVCB、JVBH 及び JCDB 試験）	118
2.7.4.2.1.6.9.3	瘻孔（JVBF 試験）	118
2.7.4.2.1.6.10	肝不全／肝損傷	118
2.7.4.2.1.6.10.1	肝不全／肝損傷（JVBB 試験）	118
2.7.4.2.1.6.10.2	肝不全／肝損傷（JVCB、JVBH 及び JCDB 試験）	124
2.7.4.2.1.6.10.3	肝不全／肝損傷（JVBF 試験）	125
2.7.4.2.1.6.11	可逆性後白質脳症症候群	131
2.7.4.2.1.6.11.1	可逆性後白質脳症症候群（JVBB 試験）	131
2.7.4.2.1.6.11.2	可逆性後白質脳症症候群（JVCB、JVBH 及び JCDB 試験）	132
2.7.4.2.1.6.11.3	可逆性後白質脳症症候群（JVBF 試験）	132
2.7.4.2.1.6.12	間質性肺疾患（JVBB 試験）	132
2.7.4.2.1.7	JVBY 試験（安全性成績の要約）	134
2.7.4.2.1.8	副作用（企業判断に基づく）	134
2.7.4.2.2	個別有害事象の文章による説明	138
2.7.4.2.2.1	FOLFIRI 療法との併用時の国際共同第 III 相臨床試験（JVBB 試験）	138
2.7.4.2.2.2	FOLFIRI 又は mFOLFOX-6 療法との併用時の海外第 II 相臨床試験（JVCB、JVBH 及び JCDB 試験）、並びにその他の試験（JVBY 及び JVBF 試験）	138
2.7.4.3	臨床検査値の評価	139
2.7.4.3.1	FOLFIRI 療法との併用時の国際共同第 III 相臨床試験（JVBB 試験）	139
2.7.4.3.2	FOLFIRI 又は mFOLFOX-6 療法との併用時の海外第 II 相臨床試験（JVCB、JVBH 及び JCDB 試験）	139
2.7.4.4	バイタルサイン、理学的所見及び安全性に関連する他の観察項目	140
2.7.4.4.1	FOLFIRI 療法との併用時の国際共同第 III 相臨床試験（JVBB 試験）	140
2.7.4.4.1.1	バイタルサイン	140
2.7.4.4.1.2	心電図	140
2.7.4.4.2	FOLFIRI 又は mFOLFOX-6 療法との併用時の海外第 II 相臨床試験（JVCB、JVBH 及び JCDB 試験）	140
2.7.4.5	特別な患者集団及び状況下における安全性	141

2.7.4.5.1	内因性要因〔FOLFIRI療法との併用時の国際共同第III相臨床試験（JVBB試験）〕	141
2.7.4.5.1.1	年齢区分別	141
2.7.4.5.1.2	性別	141
2.7.4.5.1.3	人種別	141
2.7.4.5.1.4	KRAS変異状態	148
2.7.4.5.2	外因性要因〔FOLFIRI療法との併用時の国際共同第III相臨床試験（JVBB試験）〕	148
2.7.4.5.2.1	地域	148
2.7.4.5.3	特別な患者集団及び状況下における安全性〔FOLFIRI又はmFOLFOX-6療法との併用時の海外第II相臨床試験（JVCB、JVBH及びJCDB試験）、並びにその他の試験（JVBY試験）〕	152
2.7.4.5.4	日本人集団の安全性〔FOLFIRI療法との併用時の国際共同第III相臨床試験（JVBB試験）〕	152
2.7.4.5.4.1	日本人集団での全般的な曝露状況〔FOLFIRI療法との併用時の国際共同第III相臨床試験（JVBB試験）〕	152
2.7.4.5.4.1.1	全般的な曝露状況	152
2.7.4.5.4.1.2	投与変更	154
2.7.4.5.4.2	日本人集団での人口統計学的特性及びその他の特性〔FOLFIRI療法との併用時の国際共同第III相臨床試験（JVBB試験）〕	155
2.7.4.5.4.2.1	対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性	155
2.7.4.5.4.2.2	前投薬	156
2.7.4.5.4.2.3	併用療法	157
2.7.4.5.4.3	日本人集団での有害事象〔FOLFIRI療法との併用時の国際共同第III相臨床試験（JVBB試験）〕	159
2.7.4.5.4.3.1	有害事象の解析	159
2.7.4.5.4.3.1.1	比較的よく見られる有害事象	160
2.7.4.5.4.3.1.2	治験薬との因果関係を否定できない有害事象（治験担当医師判断に基づく）	164
2.7.4.5.4.3.1.3	統合語による集計	166
2.7.4.5.4.3.1.4	特記すべき有害事象	168
2.7.4.5.4.3.1.4.1	好中球減少症／（発熱性好中球減少症を含む評価）	168
2.7.4.5.4.3.1.4.2	疲労	169
2.7.4.5.4.3.1.4.3	血小板減少症	169
2.7.4.5.4.3.1.4.4	手掌・足底発赤知覚不全症候群	170
2.7.4.5.4.4	死亡	170
2.7.4.5.4.5	重篤な有害事象	172
2.7.4.5.4.6	重要な有害事象	175
2.7.4.5.4.6.1	投与中止に至った有害事象	175
2.7.4.5.4.6.2	投与変更に至った有害事象	177
2.7.4.5.4.6.3	入院	181
2.7.4.5.4.6.4	血栓性微小血管症	181
2.7.4.5.4.7	特に注目すべき有害事象	181
2.7.4.5.4.7.1	IRR関連事象	181
2.7.4.5.4.7.2	高血圧関連事象	182
2.7.4.5.4.7.3	蛋白尿関連事象	183
2.7.4.5.4.7.4	血栓塞栓関連事象	184
2.7.4.5.4.7.4.1	動脈血栓塞栓関連事象	184
2.7.4.5.4.7.4.2	静脈血栓塞栓関連事象	185
2.7.4.5.4.7.5	出血関連事象	186
2.7.4.5.4.7.6	消化管穿孔関連事象	188

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4.5.4.7.7	うっ血性心不全関連事象	189
2.7.4.5.4.7.8	創傷治癒障害	189
2.7.4.5.4.7.9	瘻孔	190
2.7.4.5.4.7.10	肝不全／肝損傷	190
2.7.4.5.4.7.11	可逆性後白質脳症症候群	193
2.7.4.5.4.7.12	間質性肺疾患	193
2.7.4.5.5	薬物相互作用	195
2.7.4.5.6	妊娠及び授乳時の使用	195
2.7.4.5.7	過量投与	195
2.7.4.5.8	薬物乱用	195
2.7.4.5.9	離脱症状及び反跳現象	196
2.7.4.5.10	自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害.....	196
2.7.4.6	市販後データ	197
2.7.4.6.1	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）	197
2.7.4.6.2	日本における市販後データ	198
2.7.4.6.2.1	安全性定期報告	198
2.7.4.7	付録	202

2.7.4 臨床的安全性

略語一覧

略語	定義
ALT	アラニン・アミノトランスフェラーゼ (alanine aminotransferase)
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (aspartate aminotransferase)
BSC	best supportive care
CRP	C 反応性タンパク (C-reactive protein)
CTCAE	有害事象共通用語規準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
CTD	common technical document
DDI	薬物相互作用 (drug-drug interaction)
DLT	用量制限毒性 (dose-limiting toxicity)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
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
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)
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)
IRR	infusion-related reaction
ITT	intent-to-treat
mFOLFOX-6	modified FOLFOX-6 (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)
MTD	最大耐量 (maximum tolerated dose)
NCI	National Cancer Institute
NSAID	非ステロイド性抗炎症薬 (nonsteroidal anti-inflammatory drug)
PBRERR	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)
PS	performance status
PSUR	定期的安全性最新報告 (Periodic Safety Update Report)
PT	基本語 (preferred term)
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)
SMQ	MedDRA 標準検索式 (standard MedDRA queries)
SOC	器官別大分類 (system organ class)
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)
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

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた試験

第 2.7.4 項（以下、本項）では、以下の安全性の成績を示した。

- 転移性結腸・直腸癌患者を対象とした、ラムシルマブ（IMC-1121B ; LY3009806）と 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-フルオロウラシル（5-fluorouracil : 5-FU）］との併用投与による主要な第 III 相臨床試験 [I4T-MC-JVBB（IMCL CP12-0920、RAISE）試験（以下、JVBB 試験）]
- 進行悪性固形癌患者を対象とした、ラムシルマブと FOLFIRI 療法との併用投与による第 II 相臨床試験 [I4T-IE-JVCB（IMCL-CP12 1033）試験（以下、JVCB 試験）]
- 転移性結腸・直腸癌患者を対象とした、ラムシルマブと modified FOLFOX-6（mFOLFOX-6）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）との併用投与による第 II 相臨床試験 2 試験 [I4T-IE-JVBH（IMCL CP12-0709）試験（以下、JVBH 試験）及び I4Y-IE-JCDB（IMCL CP20-0801）試験（以下、JCDB 試験）]
- 日本人の転移性結腸・直腸癌患者を対象とした、ラムシルマブと FOLFIRI 療法との併用投与による第 Ib 相臨床試験 [I4T-IE-JVBY（IMCL CP12-1029）試験（以下、JVBY 試験）] の安全性に関する重要な評価項目（本項では安全性に関する重要な評価項目のみ示す。）
- 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、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第 III 相臨床試験 [I4T-IE-JVBF（IMCL CP12-0919、REACH）試験（以下、JVBF 試験）]（本項ではラムシルマブで注目すべき有害事象のデータのみを示す。）

安全性評価に用いた試験の一覧を表 2.7.4.1-1 に示す。

第 III 相臨床試験の 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、FOLFIRI 療法併用下でのラムシルマブの安全性を評価した、国際共同、多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、無作為化試験であった。本項では、主に、JVBB 試験に基づく FOLFIRI 療法併用下でのラムシルマブの成績を示した。

第 II 相臨床試験の JVCB、JVBH 及び JCDB 試験（主要解析のデータベースロック日が 20 年 月 日以前であった試験）では、FOLFIRI 療法のみならず、その他に汎用されている化学療法である mFOLFOX-6 療法併用下でのラムシルマブの安全性及び忍容性を評価した。

第 Ib 相臨床試験の JVBY 試験では、日本人患者に海外推奨用量のラムシルマブと FOLFIRI 療法を併用投与し、安全性及び忍容性を評価した。また、用量制限毒性（dose-limiting toxicity : DLT）評価により、日本人患者でのラムシルマブ推奨用量を確認した（なお、JVBY 試験は被験者数が 6 例と少ないことから、本項では要約のみを第 2.7.4.2.1.7 項に示し、詳細な成績を第 2.7.6.2 項に示した）。

第 III 相臨床試験 JVBF 試験は、肝細胞癌患者を対象に BSC 併用下での安全性を評価した。JVBF 試験は、日本人患者を含み、かつ 8 mg/kg を 2 週間に 1 回単独投与した試験であることから、参考として結腸・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）で試験成績を示した。JVBF 試験では、試験実施中の 20 年 月に中間解析で、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。

JVBF 試験の安全性プロファイルには、原疾患の関与が考えられた。肝毒性に関しても、これまでに得られた知見と同様であり、新たな情報は得られなかった。本項では、JVBF 試験のラムシルマブで注目すべき有害事象のデータのみを第 2.7.4.2.1.6 項に示した（その他の安全性成績は第 2.7.6.7 項参照）。

なお、日本人患者が登録され、転移性結腸・直腸癌患者を対象として実施し、FOLFIRI 療法を併用した第 III 相 JVBB 及び第 Ib 相 JVBY 試験を評価資料とした。

表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いた試験の一覧

試験名	参加国	資料 区分	相	試験 デザイン	対象疾患/ 被験者集団	投与方法	安全性解析対象集 団の例数
転移性結腸・直腸癌患者を対象とした試験、又はラムシルマブと FOLFIRI 療法の併用投与試験							
RAISE I4T-MC-JVBB ^a (IMCL CP12-0920)	国際共同 （日本を含む） 24 カ国（米 国など）	評価 資料	III	多施設共 同、プラ セボ対 照、二重 盲検、無 作為化	転移性結腸・直腸癌 患者への二次治療 対象：ベバシズマ ブ、オキサリプラチ ン及びフッ化ピリミ ジン系薬剤の併用投 与による一次治療中 又はその後に増悪し た患者	<u>ラムシルマブ+FOLFIRI 療法：</u> ラムシルマブ 8 mg/kg を Day 1 に静脈内投与+ FOLFIRI 療法、2 週間に 1 回 <u>プラセボ+FOLFIRI 療法：</u> プラセボ（ラムシルマブ 8 mg/kg に相当する量）を Day 1 に静脈内投与+ FOLFIRI 療法、2 週間に 1 回 FOLFIRI 療法 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 5-FU：400 mg/m ² を Day 1 に急速静脈内投与後、 2400 mg/m ² を Day 1～2 に 46～48 時間かけて持続静脈内 投与	全集団：1057 例 日本人集団：136 例 ラムシルマブ+ FOLFIRI 療法 全集団：529 例 日本人集団：74 例 プラセボ+ FOLFIRI 療法 全集団：528 例 日本人集団：62 例
I4T-IE-JVBY (IMCL CP12-1029)	日本	評価 資料	Ib	多施設共 同、非盲 検、	転移性結腸・直腸癌 患者への二次治療 対象：ベバシズマ ブ、オキサリプラチ ン及びフッ化ピリミ ジン系薬剤の併用投 与による一次治療中 又はその後に増悪し た日本人患者	<u>ラムシルマブ+FOLFIRI 療法：</u> ラムシルマブ 8 mg/kg を Day 1 に静脈内投与+ FOLFIRI 療法、2 週間に 1 回 FOLFIRI 療法 イリノテカン：180 mg/m ² を Day 1 に静脈内投与 レボホリナートカルシウム：200 mg/m ² を Day 1 に静脈内 投与 5-FU：400 mg/m ² を Day 1 に急速静脈内投与後、 2400 mg/m ² を Day 1～2 に 46～48 時間かけて持続静脈内 投与	日本人 6 例

試験名	参加国	資料区分	相	試験デザイン	対象疾患／被験者集団	投与方法	安全性解析対象集団の例数
I4T-IE-JVBH (IMCL CP12-0709)	カナダ、スペイン	参考資料	II	多施設共同、非盲検	転移性結腸・直腸癌患者への一次治療 対象：未治療患者	<u>ラムシルマブ+ mFOLFOX-6 療法^b：</u> ラムシルマブ 8 mg/kg を Day 1 に静脈内投与 + mFOLFOX-6 療法 ^b 、2 週間に 1 回 mFOLFOX-6 療法 オキサリプラチン：85 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 5-FU：400 mg/m ² を Day 1 に急速静脈内投与後、 2400 mg/m ² を Day 1～2 に 46 時間かけて持続静脈内投与	48 例（治験薬を投与されたすべての被験者）
I4Y-IE-JCDB (IMCL CP20-0801)	カナダ、米国	参考資料	II	多施設共同、非盲検、無作為化	転移性結腸・直腸癌患者への二次治療 対象：イリノテカンを含む一次治療中に増悪した患者	<u>A 群：</u> mFOLFOX-6 療法 ^b 、2 週間に 1 回 mFOLFOX-6 療法 オキサリプラチン：85 mg/m ² を Day 1 に静脈内投与 ホリナートカルシウム ^c ：400 mg/m ² を Day 1 に静脈内投与 5-FU：400 mg/m ² を Day 1 に急速静脈内投与後、 2400 mg/m ² を Day 1～2 に 46 時間かけて持続静脈内投与 <u>B 群：</u> ラムシルマブ 8 mg/kg を Day 1 に静脈内投与 + mFOLFOX-6 療法、2 週間に 1 回 <u>C 群：</u> Icrucumab 15 mg/kg を Day 1 に静脈内投与 + mFOLFOX-6 療法、2 週間に 1 回	153 例 A 群：49 例 B 群：52 例 C 群：52 例

試験名	参加国	資料区分	相	試験デザイン	対象疾患／被験者集団	投与方法	安全性解析対象集団の例数
I4T-IE-JVCB (IMCL CP12-1033)	米国	参考資料	II	多施設共同、非盲検	進行悪性固形癌	第1サイクルは FOLFIRI 療法のみを投与した。第2サイクル以降、ラムシルマブを Day 1 に投与し、ラムシルマブ投与後に FOLFIRI 療法を投与した。ラムシルマブが投与された、第2サイクル以降の安全性データを第 2.7.4 項に示す。 <u>ラムシルマブ+FOLFIRI 療法：</u> ラムシルマブ 8 mg/kg を Day 1 に静脈内投与+ FOLFIRI 療法、2 週間に 1 回 FOLFIRI 療法 イリノテカン：180 mg/m² を Day 1 に静脈内投与 ホリナートカルシウムc：400 mg/m² を Day 1 に静脈内投与 5-FU：400 mg/m² を Day 1 に急速静脈内投与後、2400 mg/m² を Day 1～2 に 46～48 時間かけて持続静脈内投与	いずれかの治験薬を 1 回以上投与された被験者：29 例 DDI 評価期間（第1及び第2サイクル）を完了した被験者：25 例 ^d
肝細胞癌患者を対象とした試験							
REACH I4T-IE-JVBF ^e (IMCL CP12-0919)	国際共同 （日本を含む） 27 カ国（米国など）	参考資料	III	多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、無作為化	ソラフェニブによる一次治療後の肝細胞癌患者	<u>ラムシルマブ+ BSC：</u> ラムシルマブ 8 mg/kg を静脈内投与、2 週間に 1 回 <u>プラセボ+ BSC：</u> プラセボ（ラムシルマブ 8 mg/kg に相当する量）を静脈内投与、2 週間に 1 回	治験薬を 1 回以上投与された被験者：553 例（ラムシルマブ：277 例、プラセボ：276 例） CP-B：77 例（ラムシルマブ：40 例、プラセボ：37 例）

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

Abbreviations: BSC = best supportive care; CP-B: Child-Pugh Class B; DDI = drug-drug interaction; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; mFOLFOX-6 = modified FOLFOX-6 (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin).

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/m² 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/m² 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/m² を用いた。

- a Primary analysis database lock on or before [REDACTED] 20[REDACTED].
- b mFOLFOX-6: A modified FOLFOX-6 schedule (with oxaliplatin 85 mg/m² every 2 weeks) was used according to the European Union Summary of Product Characteristics.
- c ホリナートカルシウムが入手不可能な場合、レボホリナートカルシウム 200 mg/m² を使用した。
- d The safety population comprised all patients who received either ramucirumab or FOLFIRI; however, ramucirumab was not started until Cycle 2. Of the 29 patients who received study treatment, 4 patients discontinued before Cycle 2; thus, 25 patients received ramucirumab.
- e The evaluation of safety was conducted primarily in the population of patients with Child-Pugh Class A score, defined as the Safety population. Exploratory safety analyses were conducted in the CP-B Safety population. Further details regarding study design and result for REACH are provided in CTD 2.7.6.7.

2.7.4.1.1.2 総括的安全性評価計画

FOLFIRI 療法との併用時の国際共同第 III 相臨床試験（JVBB 試験）、FOLFIRI 又は mFOLFOX-6 療法との併用時の海外第 II 相臨床試験（JVCB、JVBH 及び JCDB 試験）、並びにその他の試験（JVBY 及び JVBF 試験）の安全性評価では、以下に示した方法を採用した。その他の安全性評価基準を表 2.7.4.1-2 に示す。

有害事象

JVBB、JVBH 及び JVBF 試験では、治験薬投与後に新たに発現又は悪化した有害事象を以下のとおり定義した。

- ・ 治験薬の初回投与日以降、最終投与後 30 日までに発現した事象（治験担当医師により治験薬との因果関係を否定されなかった重篤な有害事象は最終投与後 30 日までに限定しなかった）
- ・ 治験薬の初回投与前に発現し、投与中又は最終投与後 30 日までに悪化した事象（治験担当医師により治験薬との因果関係を否定されなかった重篤な有害事象は最終投与後 30 日までに限定しなかった）

治験担当医師は各有害事象の重症度を National Cancer Institute (NCI) -有害事象共通用語規準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events : CTCAE) に基づきグレードを 5 段階で判定した。各試験で使用した CTCAE の Version は、JVBB、JVCB、JCDB、JVBF 試験では Version 4.0、JVBY 試験では Version 4.03、JVBH 試験では Version 3.0 であった。各試験の治験総括報告書及び第 2.7.6 項では、治験総括報告書作成時の CTCAE の Version で示したが、本項及び第 2.5 項作成にあたり、JVBY 試験は Version を統一しなかったが、JVBH 試験は Version 4.0 に統一した。治験担当医師はグレード判定のほか、被験薬（ラムシルマブ又はプラセボ）、並びに併用化学療法（FOLFIRI 療法又は mFOLFOX-6 療法）との因果関係を判定した（各試験の治験薬との因果関係の各カテゴリー基準は表 2.7.4.1-2 に示した）。

治験担当医師が報告した治験薬投与後に新たに発現又は悪化した有害事象の報告用語を、イーライリリー・アンド・カンパニーは MedDRA を用いてコーディングし、器官別大分類 (system organ class : SOC) 及び基本語 (preferred term : PT) を用いて集計した。各試験の治験総括報告書及び第 2.7.6 項では、有害事象名は治験総括報告書作成時の MedDRA Version で示したが、本項及び第 2.5 項作成にあたり、JVBY 及び JVBF 試験以外は、一律で Version 17.0 に統一した。JVBY 試験では MedDRA Version 13.1 を、JVBF 試験では MedDRA Version 16.1 を用いた。

有害事象の解析方法

本 common technical document (CTD) で示した各試験成績は、併合せずに試験ごとに示した。

第 III 相臨床試験である JVBB 試験では、治験薬投与後に新たに発現又は悪化した有害事象の重症度を NCI-CTCAE により評価したほか、統合語（詳細は表 2.7.4.1-2 参照）による評価、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象（詳細は表 2.7.4.1-2 参照）、投与変更に至った有害事象、特に注目すべき有害事象（詳細は表

2.7.4.1-2 参照）を評価した。重症度別評価では、同一被験者に 2 件以上同一の事象（PT）が発現した場合には、重症度の最も高いグレードのみを集計した。ただし、NCI-CTCAE に対応する有害事象用語がない場合には、治験担当医師が重症度別に分類した。第 II 相臨床試験 JVBH、JCDB 及び JVCB 試験、並びに第 Ib 相臨床試験 JVBV 試験での有害事象も JVBV 試験と同一の方法で解析した。

本項で示した第 II 相臨床試験（JVBH、JCDB 及び JVCB 試験）の成績については、個々の治験総括報告書に示した成績ではなく、新たに統合データベースを用いて再解析した。統合データベースでは、前述のように MedDRA の Version を 17.0 に統一した。

臨床検査及びその他の安全性評価項目

JVBV 及び JCDB 試験では、臨床検査値、入院、バイタルサイン、理学的所見、並びに心電図を評価した。JVBV 試験ではこれに加え、心エコー図の異常所見も評価した。JVBH 及び JVCB 試験、並びに JVBV 試験では、臨床検査値、入院、バイタルサインを含む理学的所見を評価した。その他、JVBV 試験では、DLT を、第 1 サイクルの Day 1 から第 3 サイクルの Day 1 まで（DLT 評価期間）評価した。

治験担当医師は臨床検査値異常を有害事象として報告した。バイタルサイン、理学的所見及び心電図の結果を異常と判断した場合も、治験担当医師は臨床検査値異常と同様に有害事象として報告した。その場合、有害事象として NCI-CTCAE によるグレード（重症度別評価）、被験薬（ラムシルマブ又はプラセボ）、並びに併用化学療法（FOLFIRI 療法又は mFOLFOX-6 療法）との因果関係も評価した。ただし、NCI-CTCAE に対応する用語がない場合には、グレード別に分類しなかった。

また、イーライリリー・アンド・カンパニーは、有害事象の評価とは別に、CTC-AE による重症度のグレード別に各評価項目の異常値を集計した（集計方法の詳細は、各治験総括報告書参照）。

表 2.7.4.1-2 その他の安全性評価基準の一覧

統合語	臨床的に同義の事象が、異なる報告用語又は PT で報告されることにより、関連事象の真の群間差を特定不可能としかねない。そのため、以下の事象のみ、統合語を用いて単一の有害事象と同様に評価した。 ・ 腹痛、貧血、疲労、高ビリルビン血症、高カルシウム血症、高カリウム血症、高マグネシウム血症、高ナトリウム血症、高リン酸塩血症、低アルブミン血症、低カルシウム血症、低カリウム血症、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低リン酸血症、腸閉塞、白血球減少症、心筋梗塞、ニューロパチー、好中球減少症、発疹、腎不全、血小板減少症、蕁麻疹 各統合語に含まれる PT 一覧を表 2.7.4.7-1（付録）に示した。第 II 相臨床試験（JVBH、JCDB 及び JVCB 試験）では、JVBB 試験と同一の PT 一覧を使用した。
死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象	死亡、重篤な有害事象のほか、ラムシルマブに起因する可能性がある高度の事象を特定するため、特記すべき事象が認められた被験者を確認し、情報を収集した。これら特記すべき事象の基準は、各試験で規定した（各治験総括報告書参照）。 ・ 有害事象により治験薬の投与を中止した被験者 ・ 以下の有害事象のいずれかを発現した被験者：可逆性後白質脳症候群、瘻孔、消化管穿孔、血栓性微小血管症、グレード 4 以上の出血等 ・ 以下の理由により試験を中止した被験者：追跡不能、治験担当医師の判断、被験者の判断、「その他の理由」 ・ 「イーライリリー・アンド・カンパニーの判断により試験を中止した被験者（JVBB 試験のみ）」 死亡、重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象、特記すべき有害事象に該当しないものの、治験薬の投与中止に至った有害事象、入院、血栓性微小血管症を重要な有害事象として本項で評価した。また、投与変更（投与延期、減量又は休薬）に至った有害事象、についても、本項では重要な有害事象として評価した。 なお、治験薬の投与中止については、以下のように定義した。 いずれかの治験薬の投与中止 ・ JVBB 試験：試験期間中に発生した、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（試験中止時を除く） ・ JVBB 試験以外の 5 試験：試験期間中に発生した、一剤以上の治験薬（ラムシルマブ/プラセボ、及び/又は併用薬）の投与中止（試験中止時を含む） 試験中止 ・ JVBB 試験を含む 6 試験：すべての治験薬（ラムシルマブ/プラセボ及び併用薬）又は最後の治験薬（ラムシルマブ/プラセボ又は併用薬）の投与中止
特に注目すべき有害事象	血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor : VEGF）又は血管内皮増殖因子受容体（vascular endothelial growth factor receptor : VEGFR）2 を介する血管新生を阻害する他剤に関連する可能性があり、ラムシルマブの非臨床試験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である、infusion-related reaction（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、肝不全／肝損傷、可逆性後白質脳症症候群を評価した。 その他に注目すべき有害事象として、間質性肺疾患についても評価した。間質性肺疾患は、生命を脅かす可能性があり、日本では諸外国と比較して発現頻度が多いとされている（Cohen et al. 2003）。そのため、ラムシルマブで注目すべき有害事象ではないが、間質性肺疾患についても評価した。また、間質性肺疾患の国内症例については、間質性肺疾患評価委員会の外部[REDACTED]専門医による客観的評価の結果とともに、総合的に評価した。 特に注目すべき有害事象を評価するため、盲検データ、MedDRA 標準検索式（standard MedDRA queries：SMQ）及びその他関連ある PT により確認した結果に基づき、各事象の Pooled AE term（臨床的に関連のある複数の PT をあらかじめ規定し、まとめて一つにした用語）を特定した。 各 Pooled AE term に含める PT 選択時に参考とした SMQ を下表に示す。 <table border="1" data-bbox="485 992 1353 1516"> <thead> <tr> <th>特に注目すべき有害事象で評価した各 Pooled AE term 名</th><th>各 Pooled AE term 名に含める PT 選択時に参考とした SMQ</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>動脈血栓塞栓関連事象、静脈血栓塞栓関連事象</td><td>塞栓および血栓、虚血性心疾患</td></tr> <tr> <td>出血関連事象</td><td>出血</td></tr> <tr> <td>うっ血性心不全関連事象</td><td>心不全</td></tr> <tr> <td>瘻孔（消化管）</td><td>消化管の穿孔</td></tr> <tr> <td>消化管穿孔関連事象（非瘻孔型）</td><td>消化管の穿孔</td></tr> <tr> <td>胃腸出血関連事象</td><td>消化管の出血</td></tr> <tr> <td>高血圧関連事象</td><td>高血圧</td></tr> <tr> <td>肝不全／肝損傷</td><td>肝障害</td></tr> <tr> <td>蛋白尿関連事象</td><td>急性腎不全</td></tr> <tr> <td>間質性肺疾患</td><td>間質性肺疾患</td></tr> </tbody> </table> 特に注目すべき有害事象の各 Pooled AE term に含まれる PT 一覧を JVBB 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）の Table JVBB.14.3.42 に示した（間質性肺疾患を除く）。第 II 相臨床試験（JVBH、JCDB 及び JVCB 試験）では、JVBB 試験と同一の PT 一覧を使用した。なお、JVBB 試験で評価した間質性肺疾患のみは、Pooled AE term に含まれる PT 一覧を表 2.7.4.7-2（付録）に示した。 JVBF 試験で評価した各 Pooled AE term に含まれる PT 一覧は JVBF 試験治験総括報告書（第 5.3.5.4.2 項）の Table JVBF.14.4.46 に示した。	特に注目すべき有害事象で評価した各 Pooled AE term 名	各 Pooled AE term 名に含める PT 選択時に参考とした SMQ	動脈血栓塞栓関連事象、静脈血栓塞栓関連事象	塞栓および血栓、虚血性心疾患	出血関連事象	出血	うっ血性心不全関連事象	心不全	瘻孔（消化管）	消化管の穿孔	消化管穿孔関連事象（非瘻孔型）	消化管の穿孔	胃腸出血関連事象	消化管の出血	高血圧関連事象	高血圧	肝不全／肝損傷	肝障害	蛋白尿関連事象	急性腎不全	間質性肺疾患	間質性肺疾患
特に注目すべき有害事象で評価した各 Pooled AE term 名	各 Pooled AE term 名に含める PT 選択時に参考とした SMQ																						
動脈血栓塞栓関連事象、静脈血栓塞栓関連事象	塞栓および血栓、虚血性心疾患																						
出血関連事象	出血																						
うっ血性心不全関連事象	心不全																						
瘻孔（消化管）	消化管の穿孔																						
消化管穿孔関連事象（非瘻孔型）	消化管の穿孔																						
胃腸出血関連事象	消化管の出血																						
高血圧関連事象	高血圧																						
肝不全／肝損傷	肝障害																						
蛋白尿関連事象	急性腎不全																						
間質性肺疾患	間質性肺疾患																						
治験薬との因果関係を否定できない有害事象（治験担当医師判断に基づく）	治験薬との因果関係を否定できない有害事象（例えば、ラムシルマブとの因果関係を否定できない有害事象）は、治験担当医師が治験薬（例えば、ラムシルマブ）との因果関係を、少なくとも「関連があるかもしれない（possibly related）」と判断した有害事象とした。ラムシルマブとの因果関係を否定できない有害事象、併用化学療法との因果関係を否定できない有害事象及びいずれかの治験薬との因																						

	果関係を否定できない有害事象を集計した。治験薬との因果関係の評価がない場合は、すべての治験薬との因果関係を否定できない有害事象として集計した。 治験薬との因果関係の各カテゴリーは、各試験、以下のとおり定義した。 JVBB 試験：治験担当医師が治験薬との因果関係を「関連なし（possibly related : no）」、「関連があるかもしれない（possibly related : yes）」のいずれかで評価し、「関連があるかもしれない」と判断された有害事象を、治験薬との因果関係を否定できない有害事象として集計した。 JVCB 試験：治験担当医師が治験薬との因果関係を「関連なし（not related）」、「関連不明（does not know）」、「関連があるかもしれない（possibly related）」又は「おそらく関連あり（probably related）」の4段階で評価し、「関連不明」、「関連があるかもしれない」又は「おそらく関連あり」と判断された有害事象を、治験薬との因果関係を否定できない有害事象として集計した。 JVBH 試験：治験担当医師が治験薬との因果関係を「関連なし（unrelated）」、「おそらく関連なし（unlikely related）」、「関連があるかもしれない（possibly related）」、「おそらく関連あり（probably related）」又は「明らかに関連あり（definitely related）」の5段階で評価し、「関連があるかもしれない」、「おそらく関連あり」又は「明らかに関連あり」と判断された有害事象を、治験薬との因果関係を否定できない有害事象として集計した。 JCDB 試験：治験担当医師が治験薬との因果関係を「関連なし（unrelated）」、「おそらく関連なし（not likely）」、「関連があるかもしれない（possible）」、「おそらく関連あり（probable）」又は「明らかに関連あり（definite/certain）」の5段階で評価し、「関連があるかもしれない」、「おそらく関連あり」又は「明らかに関連あり」と判断された有害事象を、治験薬との因果関係を否定できない有害事象として集計した。 JVBY 試験：治験担当医師が治験薬との因果関係を「関連なし（unrelated）」、「関連不明（does not know）」、「関連があるかもしれない（possibly related）」、「おそらく関連あり（probably related）」又は「明らかに関連あり（definitely related）」のいずれかで評価し、「関連があるかもしれない」、「おそらく関連あり」又は「明らかに関連あり」と判断された有害事象を、治験薬との因果関係を否定できない有害事象として集計した。治験薬との因果関係が判断されなかった有害事象は、因果関係を否定できない有害事象として集計した。 JVBF 試験：治験担当医師が治験薬との因果関係を「関連なし（unrelated）」、「おそらく関連なし（not likely）」、「関連があるかもしれない（possible）」、「おそらく関連あり（probable）」又は「明らかに関連あり（definite/certain）」のいずれかで評価し、「関連があるかもしれない」、「おそらく関連あり」又は「明らかに関連あり」と判断された有害事象を、治験薬との因果関係を否定できない有害事象として集計した。
副作用（企業判断に基づく）	本申請では、主に JVBB 試験のデータを用い、転移性結腸・直腸癌患者における 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）を特定した。また、安全性評価に用いたその他の試験〔主要解析のデータベースロック日が 20██年██月██日以前である第 II 相（JVCB、JVBH 及び JCDB 試験）、並びに第 Ib 相

	（JVBY 試験）臨床試験（表 2.7.4.1-1）] も同様に評価し、重要な安全性の知見を特定した。 <u>副作用（企業判断に基づく）特定の手順要約</u> 主に JVBB 試験のデータを用い、以下の 2 点の基準を用いて有害事象データをスクリーニングした。 ・ ラムシルマブ群での発現割合が 10%以上で、かつプラセボ群での発現割合以上 ・ ラムシルマブ群での発現割合が 1～10%で、かつプラセボ群での発現割合の 2 倍以上、かつラムシルマブ群での発現例数が 4 例以上 次に、スクリーニング、特定された各事象について「安全性評価に用いた各試験間での発現割合及び重症度」、「生物学的妥当性」、「臨床的重要性」、「他の血管新生阻害薬又は治療用モノクローナル抗体との既知の関連性」を考慮のうえ、科学的及び医学的判断に基づき、1) 各事象とラムシルマブとの因果関係、2) 各事象の臨床的重要性及び医学的意義を判定した。 このように、これまでに実施したラムシルマブの単独投与試験に加え、ラムシルマブと FOLFIRI 療法との併用投与試験の成績を包括的に考慮した（詳細は第 2.7.4.2.1.8 項参照）。
--	---

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 FOLFIRI 療法との併用時の国際共同第 III 相臨床試験（JVBB 試験）

2.7.4.1.2.1.1 全般的な曝露状況（JVBB 試験）

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 回以上投与された（ラムシルマブ群 528/536 例、プラセボ群 529/536 例、以下同順）。

15 例（1.4%）[8 例（1.5%）、7 例（1.3%）]は無作為割付されたが治験薬が投与されず、その理由は、同意撤回（1 例、0 例）、原疾患の増悪による死亡（0 例、1 例）、治験担当医師の判断（0 例、2 例）、組み入れ基準に合致せず（6 例、3 例）、原疾患の増悪（0 例、1 例）及び被験者の判断（1 例、0 例）であった。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。したがって、JVBB 試験の安全性解析対象集団は、ラムシルマブ群が 529 例、プラセボ群が 528 例となった（JVBB 試験治験総括報告書 Section 10.1、第 5.3.5.1.1 項）。

データ・カットオフ日（2014 年 7 月 17 日）の時点で、33 例 [17 例（3.2%）、16 例（3.0%）] が投与を継続していた（JVBB 試験治験総括報告書 Table 10.1.1、第 5.3.5.1.1 項）。被験者の多く [338 例（63.1%）、417 例（77.8%）] は原疾患の増悪のため試験を中止した。有害事象のため試験を中止した被験者はラムシルマブ群で 59 例（11.0%）、プラセボ群で 23 例（4.3%）であった。

試験中止の理由として多く報告された有害事象は、順に、血小板減少症（統合語）[8 例（1.5%）、0 例]、疲労（統合語）[4 例（0.7%）、2 例（0.4%）]、好中球減少症（統合語）[4 例（0.7%）、1 例（0.2%）]、大腸穿孔 [4 例（0.7%）、0 例]、蛋白尿 [3 例（0.6%）、0 例]、肺塞栓症 [3 例（0.6%）、0 例]、下痢 [1 例（0.2%）、2 例

（0.4%）] 及び間質性肺疾患 [1 例（0.2%）、2 例（0.4%）] であった（JVBB 試験治験総括報告書 Table 14.1.4、第 5.3.5.1.1 項）。

被験者の判断により試験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 [49 例（9.1%）、26 例（4.9%）]。同意を撤回した被験者は、ラムシルマブ群で 8 例（1.5%）、プラセボ群で 4 例（0.7%）であった。症例報告書では、被験者の判断により試験を中止した被験者、又は同意を撤回した被験者に関する詳細情報を収集しなかった。試験を中止した被験者の割合には、投与群間で差が認められた。この投与群間差と投与中止前のサイクルで新たに発現した有害事象の割合、又は投与群間差と Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) のベースラインからの悪化との関連性を追加解析により評価したが、いずれも関連性は示されなかった。試験を中止した被験者で認められた投与群間差の明らかな理由は特定できなかった。

JVBB 試験の治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-3（ラムシルマブ／プラセボ）及び表 2.7.4.1-4（5-FU 及びイリノテカン）に示す。

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 [20.4 週（9.0 回）、18.3 週（8.0 回）]（表 2.7.4.1-3）。

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 88.2%、プラセボ群で 93.8%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（5-FU：70.8%、82.4%、イリノテカン：77.0%、85.9%）。このことは、FOLFIRI 療法の薬剤を投与変更（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示唆していた。

ラムシルマブの累積投与量中央値及びこれに相当するプラセボの数値上の累積投与量中央値は両投与群で同様であった（65.18 mg/kg、64.00 mg/kg）（表 2.7.4.1-3）。また、イリノテカンの累積投与量中央値も、投与群間で同様であった（1239.2 mg/m²、1253.9 mg/m²）。5-FU の累積投与量中央値は、ラムシルマブ群（17836.3 mg/m²）でプラセボ群（19360.9 mg/m²）に比べて低かった。

表 2.7.4.1-3 治験薬の曝露状況（ラムシルマブ／プラセボ）（安全性解析対象集団：全集団）（JVBB 試験）

Parameter	Ramucirumab + FOLFIRI N = 529	Placebo + FOLFIRI N = 528
Duration of Treatment (weeks)		
Mean (SD)	25.9 (21.9)	23.0 (19.1)
Median	20.4	18.3
Range	2-167	2-112
Infusions Received		
Mean (SD)	11.1 (9.7)	10.4 (8.7)
Median	9.0	8.0
Range	1-69	1-48
	Ramucirumab	Placebo
Duration of Treatment (weeks)		
Mean (SD)	24.9 (21.7)	22.4 (19.1)
Median	19.0	18.0
Range	2-167	2-112
Infusions Received		
Mean (SD)	10.7 (9.5)	10.2 (8.7)
Median	8.0	8.0
Range	1-68	1-48
Cumulative Dose (mg/kg)^a		
Mean (SD)	84.51 (75.24)	80.73 (68.7)
Median	65.18	64.00
Range	3.8-514.7	7.9-384.7
Dose Intensity (weekly) (mg/kg/week)^b		
Mean (SD)	3.4 (0.55)	3.7 (0.41)
Median	3.5	3.8
Range	1.5-4.3	1.4-4.3
Relative Dose Intensity (%)		
Mean (SD)	86.0 (13.65)	91.2 (10.14)
Median	88.2	93.8
Range	37.3-108.3	35.6-107.2

Abbreviations: FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; N = total population size; SD = standard deviation.

a Placebo was administered at a volume equivalent to a dose of 8 mg/kg on Day 1 of every 2-week cycle.

b Weekly Dose Intensity is calculated as cumulative dose/component-specific duration of treatment in weeks, where component-specific duration = (date of last dose prior to discontinuing the component - date of first dose of the component + 14)/7.

Note: Dose intensity and cumulative dose calculations for ramucirumab are based on mg/kg/week dosing guidelines. Dose intensity and cumulative dose calculations for placebo are based on the volume of placebo administered.

Sources: s106expn.r1, s106exp.r1, s106dint.r1.

表 2.7.4.1-4 治験薬の曝露状況（5-FU 及びイリノテカン）（安全性解析対象集団：全集団）（JVBB 試験）

Parameter	5-Fluorouracil (RAM Arm)	5-Fluorouracil (Placebo Arm)	Irinotecan (RAM Arm)	Irinotecan (Placebo Arm)
Duration of Treatment (weeks)				
Number of patients	529	528	529	528
Mean (SD)	24.8 (21.0)	22.6 (18.8)	24.8 (21.5)	22.2 (18.8)
Median	19.3	18.3	19.1	18.0
Range	2-167	2-112	2-167	2-112
Infusions Received				
Mean (SD)	10.1 (8.9)	9.9 (8.5)	10.2 (9.2)	9.9 (8.6)
Median	8.0	8.0	8.0	8.0
Range	1-67	1-48	1-68	1-48
Cumulative Dose (mg/m²)				
Mean (SD)	23016.5 (19592.6)	24543.9 (20692.2)	1609.4 (1456.6)	1631.5 (1398.3)
Median	17836.3	19360.9	1239.2	1253.9
Range	1718.4- 128909.3	2171.6- 129172.2	150.9-11249.5	139.6-8310.4
Dose Intensity (weekly) (mg/m²/week)^a				
Mean (SD)	977.2 (257.8)	1106.3 (218.7)	68.0 (16.7)	74.8 (13.4)
Median	991.6	1153.3	69.3	77.3
Range	171.1-1552.7	455.4-1481.0	3.3-114.1	22.3-95.9
Relative Dose Intensity (%)				
Mean (SD)	69.8 (18.4)	79.02 (15.6)	75.5 (18.5)	83.1 (14.9)
Median	70.8	82.4	77.0	85.9
Range	12.2-110.9	32.5-105.8	3.6-126.7	24.8-106.5

Abbreviations: RAM = ramucirumab; SD = standard deviation.

a Weekly Dose Intensity is calculated as cumulative dose/component-specific duration of treatment in weeks, where component-specific duration = (date of last dose prior to discontinuing the component - date of first dose of the component + 14)/7.

Note: Information on folinic acid is provided in the RAISE CSR Section 14, Table JVBB.14.3.2 and Table JVBB.14.3.3.

Sources: s106exp.r1, s106dint.r1.

2.7.4.1.2.1.2 投与変更（投与延期、減量又は休薬）（JVBB 試験）

JVBB 試験の治験実施計画書では、有害事象によるラムシルマブ／プラセボ及び FOLFIRI 療法の投与変更（投与延期、減量又は休薬）が規定されていた。5-FU 又はイリノテカンの投与を延期した場合、FOLFIRI 療法の他の薬剤の投与も延期することとした。ただし、ホリナートカルシウムは減量しないこととした。5-FU 又はイリノテカンを休薬した場合、治験担当医師の判断で FOLFIRI 療法の他の薬剤を継続できることとした。FOLFIRI 療法との因果関係を否定できない有害事象（治験担当医師判断に基づく）により FOLFIRI 療法の薬剤を投与変更（投与延期、減量又は休薬）した場合、ラムシルマブの投与を継続できることとした（JVBB 試験治験実施計画書 Section 9.5.2、第 5.3.5.1.1 項）。

ラムシルマブの投与変更は生命を脅かさない可逆的なグレード 3 及び 4 の有害事象に対して実施できることとした。減量は特に注目すべき有害事象として高血圧関連事象及び蛋白尿関連事象が発現した場合に実施することとした。IRR 関連事象が発現した場合は、投与速度を低下させることとした。投与変更の詳細を JVBB 試験治験実施計画書

（第 5.3.5.1.1 項）の Section 9.5.1.1 に示す。ラムシルマブ／プラセボとの因果関係を否定できない有害事象（治験担当医師判断に基づく）によりラムシルマブ／プラセボを投与変更（投与延期、減量又は休薬）した場合、FOLFIRI 療法の投与を継続できることとした。（JVBB 試験治験実施計画書 Section 9.5.2、第 5.3.5.1.1 項）。

JVBB 試験の治験薬の投与変更状況を表 2.7.4.1-5 に示す。

いずれかの治験薬を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く（82.8%、74.8%）、3 種類の投与変更のいずれでもラムシルマブ群でプラセボ群に比べて高かった〔投与延期（77.5%、66.1%）、減量（58.8%、40.7%）、休薬（35.5%、24.2%）〕（表 2.7.4.1-5）。

ラムシルマブ／プラセボを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（75.0%、65.0%）。また、ラムシルマブ／プラセボの投与変更の多くは投与延期であった（表 2.7.4.1-5）。

5-FU 及びイリノテカンを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（5-FU：81.7%、73.3%、イリノテカン：80.2%、72.3%）。この傾向は、5-FU 及びイリノテカンの両薬剤で、3 種類の投与変更のいずれでも認められた（表 2.7.4.1-5）。

投与変更の理由は、有害事象及び診療都合（例えば休日、管理上の理由）などであった（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.3.4、第 5.3.5.1.1 項）。治験薬にかかわらず、減量及び休薬は有害事象が発現した場合にのみ実施した。

表 2.7.4.1-5 治験薬の投与変更状況（安全性解析対象集団：全集団）（JVBB 試験）

	Ramucirumab + FOLFIRI N = 529 n (%)	Placebo + FOLFIRI N = 528 n (%)
Dose modifications of any study drug^a	438 (82.8)	395 (74.8)
Patients with dose delay	410 (77.5)	349 (66.1)
Patients with dose reductions	311 (58.8)	215 (40.7)
Patients with dose omissions	188 (35.5)	128 (24.2)
Dose modifications of ramucirumab/placebo	397 (75.0)	343 (65.0)
Patients with dose delay	389 (73.5)	331 (62.7)
Scheduling conflict	178 (33.6)	174 (33.0)
Due to any AE	331 (62.6)	244 (46.2)
Patients with dose reductions due to AE	42 (7.9)	19 (3.6)
Patients with dose omissions due to AE	44 (8.3)	30 (5.7)
Dose modifications of 5-fluorouracil	432 (81.7)	387 (73.3)
Patients with dose delay	406 (76.7)	342 (64.8)
Scheduling conflict	163 (30.8)	160 (30.3)
Due to any AE	367 (69.4)	273 (51.7)
Patients with dose reductions due to AE	304 (57.5)	207 (39.2)
Patients with dose omissions due to AE	164 (31.0)	103 (19.5)
Dose modifications of irinotecan	424 (80.2)	382 (72.3)
Patients with dose delay	403 (76.2)	339 (64.2)
Scheduling conflict	162 (30.6)	159 (30.1)
Due to any AE	362 (68.4)	269 (50.9)
Patients with dose reductions due to AE	271 (51.2)	174 (33.0)
Patients with dose omissions due to AE	112 (21.2)	78 (14.8)

Abbreviations: AE = adverse event; CSR = clinical study report; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; N = total population size; n = number of patients; TEAE = treatment-emergent adverse event.

A patient is counted only once within each row for each type of dose modification. Dose delays were permitted for scheduling conflicts and AEs. Dose reductions and omissions were only permitted due to AEs.

a Discontinuations due to TEAEs is presented in Section 2.7.4.2.1.5.1.

Note: Dose modifications of folinic acid are presented in the RAISE CSR, Section 14.

Sources: s106exp.r1, s106rda.r1, s106expn.r1.

2.7.4.1.2.2 FOLFIRI 又は mFOLFOX-6 療法との併用時の海外第 II 相臨床試験（JVCB、JVBH 及び JCDB 試験）

2.7.4.1.2.2.1 全般的な曝露状況

JVCB、JVBH 及び JCDB 試験の曝露状況を表 2.7.4.1-6（ラムシルマブ）及び表 2.7.4.1-7（FOLFIRI 又は mFOLFOX-6 療法）に示す。

(1) JVCB 試験

JVCB 試験は、海外、多施設共同、非盲検、第 II 相臨床試験であり、ホリナートカルシウム及び 5-FU を含む FOLFIRI 療法下、ラムシルマブ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。第 1 サイクル（2 週間）の Day 1 に FOLFIRI 療法のみを開始し、第 2 サイクル以降（1 サイクル 2 週間）にラムシルマブと FOLFIRI 療法の併用投与を開始した。

ラムシルマブは各サイクル（2週間）の Day 1 に約 60 分かけて静脈内投与し、その後 FOLFIRI 療法を静脈内投与した。第 1 サイクル（FOLFIRI 療法のみ）及び第 2 サイクル（ラムシルマブと FOLFIRI 療法との併用投与）の両方を完了した場合に、薬物相互作用（drug-drug interaction : DDI）評価期間を完了したと判断した。第 3 サイクル以降には、ラムシルマブと FOLFIRI 療法との併用投与を継続した。

JVCB 試験（安全性解析対象集団：25 例）での主な試験中止の理由は、原疾患の増悪（9 例、36.0%）であり、次いで有害事象（1 例、4.0%）、治験担当医師の判断（1 例、4.0%）及び被験者の意志（1 例、4.0%）であった。

25 例にラムシルマブと FOLFIRI 療法を併用投与した。ラムシルマブと FOLFIRI 療法との併用投与の投与期間中央値は 14.0 週（範囲：2.0～27.1 週）であった。ラムシルマブの relative dose intensity の中央値は 95.2%（範囲：54.6～108.1%）であった（表 2.7.4.1-6）。

(2) JVBH 試験

JVBH 試験は海外、多施設共同、非盲検、第 II 相臨床試験であり、転移性結腸・直腸癌患者を対象に、一次治療として mFOLFOX-6 療法の併用下でラムシルマブの安全性及び有効性を評価した。ラムシルマブ（8 mg/kg）及び mFOLFOX-6 療法（オキサリプラチン 85 mg/m²、ホリナートカルシウム 400 mg/m²、5-FU 400 mg/m² 急速静脈内投与及び 5-FU 2400 mg/m² 持続静脈内投与）を 2 週間に 1 回投与した。

JVBH 試験（安全性解析対象集団：48 例）での主な試験中止の理由は、原疾患の増悪（症状悪化を含む）（32 例、66.7%）であり、次いで有害事象（7 例、14.6%）、治験担当医師の判断（1 例、4.0%）及び被験者の意志（4 例、8.3%）及びその他の理由（3 例、6.3%）であった。

48 例がラムシルマブを投与された。ラムシルマブの投与期間中央値は 34.1 週（範囲：2.0～104.9 週）であった。5-FU 及びホリナートカルシウムの投与期間中央値はそれぞれ 34.9 週（範囲：2.0～105.1 週）及び 34.1 週（範囲：2.0～104.9 週）であった。オキサリプラチンの投与期間中央値は 28.6 週（範囲：2.0～79.9 週）であった。

(3) JCDB 試験

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、二次治療としてラムシルマブ又は icrucumab（IMC-18F1；LY3012212）の併用、もしくは非併用下で mFOLFOX-6 療法の安全性及び有効性を評価した。

当該試験の投与群を以下に示す。

- A 群：mFOLFOX-6 療法（オキサリプラチン 85 mg/m²、ホリナートカルシウム 400 mg/m²、5-FU 400 mg/m² 急速静脈内投与、5-FU 2400 mg/m² 持続静脈内投与）を 2 週間に 1 回投与（以下 mFOL6 群）
- B 群：ラムシルマブ 8 mg/kg と mFOLFOX-6 療法を 2 週間に 1 回投与（以下 Ram+mFOL6 群）

- C 群：icrucumab 15 mg/kg と mFOLFOX-6 療法を 2 週間に 1 回投与（以下 Icr+mFOL6 群）

mFOL6 群及び Ram+mFOL6 群の安全性データのみを第 2.7.4 項に示し、Icr+mFOL6 群を含むすべての投与群の安全性の結果は JCDB 試験治験総括報告書（第 5.3.5.4.1 項）に示した。

JCDB 試験での主な試験中止の理由は、治験薬を投与された 101 例中、画像診断で確認された進行（progressive disease：PD）が 58 例 [57.4%（Ram+mFOL6 群 29 例、mFOL6 群 29 例）]、（画像診断で PD が確認できない）原疾患の増悪が 12 例 [11.9%（Ram+mFOL6 群 9 例、mFOL6 群 3 例）]、有害事象が 7 例 [6.9%（Ram+mFOL6 群 6 例、mFOL6 群 1 例）] であった。

Ram+mFOL6 群では、ラムシルマブの投与期間中央値は 16.0 週（範囲：2.0～69.6 週）であった。mFOL6 群では、mFOLFOX-6 療法各薬剤の投与期間中央値は約 15 週 [オキサリプラチン 15.0 週（範囲：2.0～42.0 週）、ホリナートカルシウム／レボホリナートカルシウム 15.0 週（範囲：2.0～62.7 週）、5-FU 15.7 週（範囲：2.3～63.0 週）] であった。

Ram+mFOL6 群では、ラムシルマブの累積投与量中央値は 50.6 mg/kg（範囲：8.0～195.5 mg/kg）であり、mFOLFOX-6 療法各薬剤の累積投与量中央値（オキサリプラチン 572.7 mg/m²、ホリナートカルシウム／レボホリナートカルシウム 3011.1 mg/m²、5-FU 19629.7 mg/m²）は mFOL6 群（オキサリプラチン 522.4 mg/m²、ホリナートカルシウム／レボホリナートカルシウム 2797.3 mg/m²、5-FU 17164.8 mg/m²）と同様であった。

Ram+mFOL6 群では、ラムシルマブの relative dose intensity 中央値は 91.8%であり、mFOLFOX-6 療法各薬剤の relative dose intensity 中央値（オキサリプラチン 81.4%、ホリナートカルシウム／レボホリナートカルシウム 90.2%、5-FU 83.9%）は mFOL6 群（オキサリプラチン 84.9%、ホリナートカルシウム／レボホリナートカルシウム 93.0%、5-FU 84.4%）と同様であった。

JVCB、JVBH 及び JCDB 試験の被験者の内訳は、それぞれ第 2.7.6.3.2.1 項、第 2.7.6.5.2.1 項及び第 2.7.6.6.2.1 項、並びに Safety Statistical Reports for CTD（第 5.3.5.3.1 項）の Table 6 に示す。

表 2.7.4.1-6 治験薬の曝露状況（ラムシルマブ）（安全性解析対象集団）（JVCB、JVBH 及び JCDB 試験）

	mFOLFOX-6-Based Combination Studies			
	Study JVCB (Solid Tumors)	Study JVBH (CRC)	Study JCDB (CRC)	
	Ramucirumab + FOLFIRI N=25	Ramucirumab + mFOLFOX-6 N=48	Ramucirumab + mFOLFOX-6 N=52	mFOLFOX-6 N=49
Duration of Treatment (weeks)				
Mean (SD)	13.3 (8.28)	38.4 (23.09)	18.4 (14.97)	NA
Median	14.0	34.1	16.0	NA
Range	2.0-27.1	2.0-104.9	2.0-69.6	NA
Infusions Received				
Mean (SD)	5.9 (3.78)	16.1 (10.20)	7.9 (6.09)	NA
Median	5.0	15.5	7.0	NA
Range	1.0-12.0	1.0-48.0	1.0-25.0	NA
Cumulative Dose (mg/kg)				
Mean (SD)	46.9 (30.15)	124.5 (78.01)	62.9 (47.81)	NA
Median	38.1	118.5	50.6	NA
Range	8.0-98.5	8.1-383.0	8.0-195.5	NA
Dose Intensity (weekly) (mg/kg/week) ^a				
Mean (SD)	3.6 (0.58)	3.3 (0.63)	3.6 (0.46)	NA
Median	3.8	3.5	3.7	NA
Range	2.2-4.3	0.9-4.1	2.4-4.3	NA
Relative Dose Intensity (%)				
Mean (SD)	90.3 (14.51)	82.0 (15.83)	89.6 (11.52)	NA
Median	95.2	86.5	91.8	NA
Range	54.6-108.1	23.1-102.9	60.7-108.6	NA

Abbreviations: CRC = colorectal carcinoma; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; mFOLFOX-6 = modified FOLFOX-6 (folinic acid, 5-fluorouracil, and oxaliplatin); N = total population size; NA = not applicable; SD = standard deviation.

Source: sis5dose.r1.

表 2.7.4.1-7 治験薬の曝露状況（FOLFIRI 又は mFOLFOX-6 療法）（安全性解析対象集団）（JVCB、JVBH 及び JCDB 試験）

	Study JVCB (Solid Tumors) Ramucirumab+ FOLFIRI N=25	mFOLFOX-6-Based Combination Studies		
		Study JVBH (CRC)	Study JCDB (CRC)	
		Ramucirumab+ mFOLFOX-6 N=48	Ramucirumab+ mFOLFOX-6 N=52	mFOLFOX-6 N=49
5-Fluorouracil				
Duration of Treatment (weeks)				
Mean (SD)	13.1 (8.33)	40.0 (22.48)	19.4 (14.48)	18.4 (14.66)
Median	14.0	34.9	16.4	15.7
Range	2.0-27.1	2.0-105.1	2.3-69.9	2.3-63.0
Infusions Received				
Mean (SD)	5.7 (3.79)	16.8 (10.09)	8.3 (5.70)	8.1 (6.44)
Median	5.0	16.0	8.0	7.0
Range	1.0-12.0	1.0-50.0	1.0-25.0	1.0-28.0
Cumulative Dose (mg/m ²)				
Mean (SD)	14620.1 (9378.22)	42721.8 (26512.44)	20876.5 (14172.65)	20370.2 (16199.08)
Median	12946.3	38306.2	19629.7	17164.8
Range	2567.4-33307.6	2769.2-138690.3	2669.5-67668.4	2731.1-71756.1
Dose Intensity (weekly) (mg/m ² /week)				
Mean (SD)	1177.2 (286.54)	1071.9 (209.70)	1211.6 (473.15)	1155.5 (191.74)
Median	1272.3	1117.3	1174.4	1181.5
Range	280.3-1567.5	537.0-1412.7	747.0-3620.5	617.9 (1401.7)
Relative Dose Intensity (%)				
Mean (SD)	84.1 (20.47)	76.6 (14.98)	86.5 (33.80)	82.5 (13.70)
Median	90.9	79.8	83.9	84.4
Range	20.0-112.0	38.4-100.9	53.4-258.6	44.1-100.1
Folinic Acid				
Duration of Treatment (weeks)				
Mean (SD)	13.1 (8.33)	39.2 (22.71)	19.2 (14.48)	18.1 (14.72)
Median	14.0	34.1	16.2	15.0
Range	2.0-27.1	2.0-104.9	2.0-69.6	2.0-62.7
Infusions Received				
Mean (SD)	5.7 (3.79)	16.6 (10.15)	8.3 (5.71)	8.1 (6.44)
Median	5.0	15.0	8.0	7.0
Range	1.0-12.0	1.0-50.0	1.0-25.0	1.0-28.0
Cumulative Dose (mg/ m ²)				
Mean (SD)	2172.7 (1440.83)	6363.7 (3974.15)	3283.8 (2230.51)	3168.9 (2526.03)
Median	1917.6	5638.4	3011.1	2797.3
Range	366.8-4859.8	398.3-19812.9	381.4-9902.4	195.4-10965.3
Dose Intensity (weekly) (mg/ m ² /week)				
Mean (SD)	172.9 (40.49)	163.7 (31.12)	176.8 (18.80)	178.6 (24.21)
Median	188.7	173.5	180.5	186.1
Range	40.0-223.7	81.8-204.2	131.5-202.6	97.7-207.9
Relative Dose Intensity (%)				
Mean (SD)	86.5 (20.24)	81.8 (15.56)	88.4 (9.40)	89.3 (12.11)
Median	94.3	86.7	90.2	93.0
Range	20.0-111.8	40.9-102.1	65.8-101.3	48.8-103.9

	mFOLFOX-6-Based Combination Studies			
	Study JVCB (Solid Tumors)	Study JVBH (CRC)	Study JCDB (CRC)	
	Ramucirumab+ FOLFIRI N=25	Ramucirumab+ mFOLFOX-6 N=48	Ramucirumab+ mFOLFOX-6 N=52	mFOLFOX-6 N=49
	Irinotecan		Oxaliplatin	
Duration of Treatment (weeks)				
Mean (SD)	13.1 (8.33)	34.4 (19.79)	18.6 (14.30)	16.2 (10.67)
Median	14.0	28.6	16.1	15.0
Range	2.0-27.1	2.0-79.9	2.0-69.6	2.0-42.0
Infusions Received				
Mean (SD)	5.7 (3.79)	11.0 (5.42)	7.9 (5.47)	7.2 (4.54)
Median	5.0	10.5	8.0	7.0
Range	1.0-12.0	1.0-33.0	1.0-25.0	1.0-17.0
Cumulative Dose (mg/ m²)				
Mean (SD)	959.9 (623.14)	848.1 (402.07)	585.3 (379.00)	542.1 (324.16)
Median	853.6	811.0	572.7	522.4
Range	164.7-2119.8	82.2-2284.5	81.0-1828.8	83.3-1191.7
Dose Intensity (weekly) (mg/ m²/week)				
Mean (SD)	76.6 (17.94)	28.4 (10.12)	34.2 (6.75)	35.7 (6.63)
Median	81.7	28.1	34.6	36.1
Range	16.6-100.2	8.6-52.3	21.5-43.4	19.3-44.3
Relative Dose Intensity (%)				
Mean (SD)	85.1 (19.94)	66.9 (23.82)	80.4 (15.88)	84.1 (15.60)
Median	90.8	66.0	81.4	84.9
Range	18.5-111.4	20.2-123.0	50.7-102.2	45.3-104.2

Abbreviations: CRC = colorectal carcinoma; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; mFOLFOX-6 = modified FOLFOX-6 (folinic acid, 5-fluorouracil, and oxaliplatin); N = total population size; SD = standard deviation.

Source: sis5dose.r1.

2.7.4.1.2.2.2 投与変更（投与延期、減量又は休薬）

JVCB、JVBH 及び JCDB 試験の治験薬の投与変更状況を表 2.7.4.1-8 に示す。

JVCB 試験では、いずれかの治験薬（ラムシルマブ及び／又は FOLFIRI 療法のいずれかの薬剤）を 1 回以上、投与変更（投与延期、減量又は休薬）した被験者は 25 例中 18 例（72.0%）であった。ラムシルマブを 1 回以上、投与変更した被験者は、投与延期が 18 例、休薬が 1 例であった。減量及び休薬した被験者の割合は、FOLFIRI 療法でラムシルマブに比べて高かった（表 2.7.4.1-8）。

JVBH 試験では、いずれかの治験薬（ラムシルマブ及び／又は mFOLFOX-6 療法のいずれかの薬剤）を 1 回以上、投与変更した被験者は 48 例中 46 例（95.8%）であった。ラムシルマブを 1 回以上、投与変更した被験者は、投与延期が 34 例、減量が 9 例、休薬が 10 例であった。減量した被験者の割合は、mFOLFOX-6 療法でラムシルマブに比べて高かった（表 2.7.4.1-8）。

JCDB 試験では、Ram+mFOL6 群でいずれかの治験薬（ラムシルマブ及び／又は mFOLFOX-6 療法のいずれかの薬剤）を 1 回以上投与変更した被験者は 52 例中 40 例（76.9%）であった。mFOL6 群では、mFOLFOX-6 療法のいずれかの薬剤を 1 回以上投与変更した被験者は 49 例中 31 例（63.3%）であった。Ram+mFOL6 群でラムシルマブを 1 回以上投与変更した被験者は、投与延期が 33 例、減量が 7 例であった。mFOLFOX-6

療法を投与延期及び減量した被験者の割合は、Ram+mFOL6 群で mFOL6 群に比べて高かった（表 2.7.4.1-8）。

表 2.7.4.1-8 治験薬の投与変更状況（安全性解析対象集団）（JVCB、JVBH 及び JCDB 試験）

	mFOLFOX-6-Based Combination Studies			
	Study JVCB	Study JVBH	Study JCDB	
	(Solid Tumors)	(CRC)	(CRC)	
	Ramucirumab+ FOLFIRI N=25 n (%)	Ramucirumab + mFOLFOX-6 N=48 n (%)	Ramucirumab + mFOLFOX-6 N=52 n (%)	mFOLFOX-6 N=49 n (%)
Any Study Drug				
Any Dose Modification	18 (72.0)	46 (95.8)	40 (76.9)	31 (63.3)
Dose delay	18 (72.0)	40 (83.3)	35 (67.3)	26 (53.1)
Dose reductions	9 (36.0)	38 (79.2)	33 (63.5)	22 (44.9)
Dose omissions	4 (16.0)	33 (68.8)	0	0
Ramucirumab				
Any Dose Modification	18 (72.0)	41 (85.4)	35 (67.3)	NA
Dose delay	18 (72.0)	34 (70.8)	33 (63.5)	NA
Dose reductions	0	9 (18.8)	7 (13.5)	NA
Dose omissions	1 (4.0)	10 (20.8)	0	NA
5-Fluorouracil				
Any Dose Modification	18 (72.0)	41 (85.4)	37 (71.2)	29 (59.2)
Dose delay	18 (72.0)	33 (68.8)	34 (65.4)	26 (53.1)
Dose reductions	9 (36.0)	27 (56.3)	26 (50.0)	19 (38.8)
Dose omissions	4 (16.0)	8 (16.7)	0	0
Folinic Acid				
Any Dose Modification	18 (72.0)	38 (79.2)	35(67.3)	26 (53.1)
Dose delay	18 (72.0)	36 (75.0)	34 (65.4)	26 (53.1)
Dose reductions	0	10 (20.8)	3 (5.8)	0
Dose omissions	3 (12.0)	2 (4.2)	0	0
Irinotecan				
Any Dose Modification	18 (72.0)	45 (93.8)	37 (71.2)	30 (61.2)
Dose delay	18 (72.0)	25 (52.1)	34 (65.4)	26 (53.1)
Dose reductions	8 (32.0)	32 (66.7)	30 (57.7)	21 (42.9)
Dose omissions	3 (12.0)	29 (60.4)	0	0
Oxaliplatin				
Any Dose Modification	18 (72.0)	45 (93.8)	37 (71.2)	30 (61.2)
Dose delay	18 (72.0)	25 (52.1)	34 (65.4)	26 (53.1)
Dose reductions	8 (32.0)	32 (66.7)	30 (57.7)	21 (42.9)
Dose omissions	3 (12.0)	29 (60.4)	0	0

Abbreviations: CRC = colorectal carcinoma; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; mFOLFOX-6 = modified FOLFOX-6 (folinic acid, 5-fluorouracil, and oxaliplatin); N = total population size; n = number of patients; NA = not applicable.

Note: A patient is counted only once within each row for each type of dose adjustment.

Note: Percentages are based on the number of subjects who received the particular treatment.

Source: sis5dosa.r1.

2.7.4.1.3 対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 FOLFIRI 療法との併用時の国際共同第 III 相臨床試験（JVBB 試験）

2.7.4.1.3.1.1 対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

JVBB 試験の ITT 解析対象集団（1072 例）の主な人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.6.4-3 に示す。

人口統計学的及びベースライン特性は投与群間でおおむね均衡がとれていた。年齢の中央値は 62 歳（範囲：21～87 歳）であり、被験者の 60.2%が 65 歳未満であった。また、

被験者の 75.9%が白人、57.4%が男性、51.2%で ECOG PS が 1 であった。性別は投与群間で不均衡が生じており、女性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（ラムシルマブ群 45.9%、プラセボ群 39.2%、以下同順）。前治療の使用は投与群間で同様であった。

2.7.4.1.3.1.2 前投薬

ラムシルマブ又はプラセボ投与前にジフェンヒドラミンなどのヒスタミン H1 受容体拮抗薬などの前投薬を推奨した。以前にグレード 1 又は 2 の IRR 関連事象が発現した場合には前投薬を必須とした（JVBB 試験治験総括報告書 Section 9.4.1.1 及び 12.1.2、第 5.3.5.1.1 項）。さらに、治験実施計画書に従い、治験担当医師の判断で制吐薬を前投薬として追加できることとした。

JVBB 試験で使用された前投薬の薬剤の種類を表 2.7.4.1-9 に示す。

前投薬の使用は、両投与群で同様であった。制吐薬（ラムシルマブ群 55.4%、プラセボ群 56.1%、以下同順）、副腎皮質ステロイド（58.8%、58.7%）及び止瀉薬（28.7%、29.7%）の使用割合は、両投与群で同様であった（表 2.7.4.1-9）。

表 2.7.4.1-9 前投薬の薬剤の種類（安全性解析対象集団：全集団）（JVBB 試験）

Premedication Category / Sub-category	Ramucirumab + FOLFIRI N = 529 n (%)	Placebo + FOLFIRI N = 528 n (%)
Patients receiving at least 1 premedication	434 (82.0)	445 (84.3)
H1 antagonists	301 (56.9)	310 (58.7)
Antiemetics	293 (55.4)	296 (56.1)
5-HT3 antagonists	287 (54.3)	292 (55.3)
Other (including NK1 antagonists and phenothiazines)	48 (9.1)	42 (8.0)
Propulsives	15 (2.8)	12 (2.3)
Corticosteroids	311 (58.8)	310 (58.7)
Antidiarrheals	152 (28.7)	157 (29.7)
Atropine	152 (28.7)	157 (29.7)
Loperamide	1 (0.2)	1 (0.2)
Acid suppressants	62 (11.7)	71 (13.4)
H2 antagonists	58 (11.0)	70 (13.3)
Proton pump inhibitors	5 (0.9)	1 (0.2)
Paracetamol	13 (2.5)	16 (3.0)
Benzodiazepines	13 (2.5)	7 (1.3)
Other	8 (1.5)	6 (1.1)

Abbreviations: 5-HT = 5-hydroxytryptamine; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; H2 = histamine 2 (receptor); N = total population; n = number of patients in category.

Source: s106cm1.r1.

2.7.4.1.3.1.3 併用療法

JVBB 試験で、治験薬の投与期間中及び最終投与後 30 日までに使用された主な併用療法（輸血及び薬剤）を表 2.7.4.1-10 に示す。

併用薬を1回以上使用した被験者は、ラムシルマブ群で520例（98.3%）、プラセボ群で523例（99.1%）であった（表 2.7.4.1-10）。

輸血（主に赤血球濃厚液）の実施割合は、両投与群で同様に低かった（ラムシルマブ群 6.6%、プラセボ群 8.0%、以下同順）（表 2.7.4.1-10）。

JVBB 試験では、特に注目すべき薬剤として、granulocyte-colony stimulating factor（G-CSF 製剤）／granulocyte-macrophage colony-stimulating factor（GM-CSF 製剤）、エリスロポエチン製剤、制吐薬、抗生物質、鎮痛薬、降圧薬、止瀉薬及び治験薬を使用した被験者の割合を、それぞれ集計した。特に注目すべき薬剤のうち、多く使用された併用薬は、順に、鎮痛薬、降圧薬、制吐薬及び止瀉薬であった。

表 2.7.4.1-10 主な併用療法（安全性解析対象集団：全集団）（JVBB 試験）

	Ramucirumab + FOLFIRI N = 529 n (%)	Placebo + FOLFIRI N = 528 n (%)
Patients receiving at least 1 concomitant medication	520 (98.3)	523 (99.1)
Patients with any concomitant medication from the selected list	508 (96.0)	510 (96.6)
Antihypertensives	329 (62.2)	286 (54.2)
Renin-angiotensin agents	227 (42.9)	180 (34.1)
Calcium channel antagonists	142 (26.8)	111 (21.0)
Diuretics	138 (26.1)	89 (16.9)
Potassium-sparing diuretics	51 (9.6)	31 (5.9)
Beta-blocking agents	96 (18.1)	86 (16.3)
Other antihypertensive agents	9 (1.7)	14 (2.7)
Peripheral vasodilators	2 (0.4)	3 (0.6)
Analgesics	320 (60.5)	313 (59.3)
Other analgesics	232 (43.9)	224 (42.4)
Opioids	195 (36.9)	187 (35.4)
NSAIDs	46 (8.7)	47 (8.9)
Antidiarrheals	298 (56.3)	269 (50.9)
Antipropulsives, including loperamide, diphenoxylate, and cimetropium	219 (41.4)	173 (32.8)
Atropine	137 (25.9)	149 (28.2)
Somatostatin	7 (1.3)	5 (0.9)
Intestinal adsorbents	6 (1.1)	6 (1.1)
Racecadotril	4 (0.8)	6 (1.1)
Antiemetics and antinauseants	288 (54.4)	291 (55.1)
Serotonin (5-HT3) antagonists	268 (50.7)	268 (50.8)
Other antiemetics, including NK1 antagonists	68 (12.9)	79 (15.0)
Antibiotics	166 (31.4)	122 (23.1)
Corticosteroids	164 (31.0)	153 (29.0)
Anticoagulants/antithrombotics	140 (26.5)	131 (24.8)
Heparin	102 (19.3)	101 (19.1)
Vitamin K antagonists	32 (6.0)	17 (3.2)
Anti-platelet agents	24 (4.5)	25 (4.7)
Thrombolytic enzymes	3 (0.6)	3 (0.6)
Thrombin or Factor Xa inhibitors	1 (0.2)	3 (0.6)
G-CSF/GM-CSF	108 (20.4)	83 (15.7)
Erythropoietic agents	14 (2.6)	19 (3.6)
Thrombopoietic growth factor	1 (0.2)	0
Antidepressants	68 (12.9)	66 (12.5)
Antiepileptics	39 (7.4)	55 (10.4)
Antifungals	36 (6.8)	21 (4.0)
Bone-modifying agents	20 (3.8)	13 (2.5)
Bisphosphonates	18 (3.4)	11 (2.1)
RANKL Inhibitors	2 (0.4)	2 (0.4)
Antivirals	8 (1.5)	4 (0.8)
Patients receiving at least 1 transfusion ^a	35 (6.6)	42 (8.0)
Red blood cells	29 (5.5)	37 (7.0)
Packed red blood cells	29 (5.5)	37 (7.0)
Blood cells, packed human	0	3 (0.6)
Red blood cells, leucocyte depleted	0	1 (0.2)
Platelets	5 (0.9)	3 (0.6)
Fresh frozen plasma	4 (0.8)	2 (0.4)
Whole blood	1 (0.2)	2 (0.4)

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

Abbreviations: 5-HT = 5-hydroxy tryptamine; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; G-CSF = granulocyte colony-stimulating factor; GM-CSF = granulocyte macrophage colony-stimulating factor; N = total population; n = number of patients in category; NSAID = nonsteroidal anti-inflammatory drug; RANKL = receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand.

a Patients could have received more than 1 type of transfusion.

Note: Concomitant therapy includes any therapy received between treatment start date and 30 days after treatment end, including therapies that may have started prior to treatment start date; patient is only counted once in each category.

Sources: s106cm2.r1, s106sscm.r1, s106st.r1.

2.7.4.1.3.2 FOLFIRI 又は mFOLFOX-6 療法との併用時の海外第 II 相臨床試験（JVCB、JVBH 及び JCDB 試験）

JVCB 試験では、年齢の中央値は 60.0 歳（範囲：41～75 歳）であり、被験者 56.0%が男性、80.0%が白人、96.0%で ECOG PS が 0 又は 1 であった。

JVBH 試験では、年齢の中央値は 61.0 歳（範囲：27～81 歳）であり、被験者の 52.1%が男性、全例が白人であった。30 例（62.5%）で ECOG PS が 0、18 例（37.5%）で ECOG PS が 1 であった。

JCDB 試験では、Ram+mFOL6 群で、年齢の中央値は 62.0 歳（範囲：32～78 歳）であり、被験者の 59.6%が男性、86.5%が白人であった。20 例（38.5%）で ECOG PS が 0、31 例（59.6%）で ECOG PS が 1 であった。mFOL6 群では、年齢の中央値は 60.0 歳（範囲：39～78 歳）であり、被験者の 57.1%が男性、71.4%が白人であった。21 例（42.9%）で ECOG PS が 0、27 例（55.1%）で ECOG PS が 1 であった。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 有害事象の発現状況

2.7.4.2.1.1.1 FOLFIRI 療法との併用時の国際共同第 III 相臨床試験（JVBB 試験）

JVBB 試験の有害事象の要約を表 2.7.4.2-1 に示す。

治験薬投与後に新たに発現又は悪化した因果関係を問わない有害事象（以下、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 522/529 例（98.7%）、プラセボ群 519/528 例（98.3%）、以下同順〕（表 2.7.4.2-1）。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〔418/529 例（79.0%）、329/528 例（62.3%）〕、重篤な有害事象の発現割合は両投与群で同様であり〔189/529 例（35.7%）、164/528 例（31.1%）〕、治験薬初回投与日以降、治験薬最終投与から 30 日までに死亡に至った有害事象の発現割合は両投与群で同様に低かった〔21/529 例（4.0%）、19/528 例（3.6%）〕。

いずれかの治験薬（ラムシルマブ／プラセボ、及び／又は FOLFIRI 療法）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〔154/529 例（29.1%）、70/528 例（13.3%）〕。両投与群ともに、多くは FOLFIRI 療法の投与中止であり〔142/529 例（26.8%）、66/528 例（12.5%）〕、ラムシルマブ又はプラセボの投与中止に至った有害事象の発現割合は低かった〔19/529 例（3.6%）、7/528 例（1.3%）〕。

表 2.7.4.2-1 有害事象の要約（安全性解析対象集団：全集団）（JVBB 試験）

Adverse Event ^a	Ramucirumab + FOLFIRI N = 529 n (%)	Placebo + FOLFIRI N = 528 n (%)
Patients with ≥1 TEAE	522 (98.7)	519 (98.3)
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	142 (26.8)	66 (12.5)
Patients with a TEAE leading to death ^c	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: AE = adverse event; 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 Includes deaths that occurred up to 30 days after the last dose of study drug.

Source: s106sae.r1.

2.7.4.2.1.1.2 FOLFIRI 又は mFOLFOX-6 療法との併用時の海外第 II 相臨床試験 (JVCB、JVBH 及び JCDB 試験)

JVCB、JVBH 及び JCDB 試験の有害事象の要約を表 2.7.4.2-2 に示す。

JVCB 試験では、ラムシルマブを投与された被験者 22/25 例 (88.0%) に因果関係を問わない有害事象、8/25 例 (32.0%) にグレード 3 以上の有害事象が発現した。死亡に至った有害事象は認められなかった。いずれかの治験薬（ラムシルマブ／プラセボ、及び／又は FOLFIRI 療法）の投与中止に至った有害事象は 3/25 例 (12.0%)、重篤な有害事象は 2/25 例 (8.0%) に発現した。

JVBH 試験では、48 例すべてに因果関係を問わない有害事象が発現し、このうちグレード 3 以上の有害事象が発現した被験者は 45/48 例 (93.8%) であった。治験薬初回投与日以降、治験薬最終投与から 30 日までに死亡に至った有害事象は 3/48 例 (6.3%) に発現した。いずれかの治験薬（ラムシルマブ、及び／又は mFOLFOX-6 療法）の投与中止に至った有害事象は 24/48 例 (50.0%)、重篤な有害事象は 17/48 例 (35.4%) に発現した。

JCDB 試験では、両投与群ですべての被験者 [Ram+mFOL6 群 52/52 例 (100.0%)、mFOL6 群 49/49 例 (100.0%)] に因果関係を問わない有害事象が発現した。Ram+mFOL6 群でグレード 3 以上の有害事象が発現した被験者は 36/52 例 (69.2%) であった。治験薬初回投与日以降、治験薬最終投与から 30 日までに死亡に至った有害事象は 2/52 例 (3.8%) に発現した。いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は 18/52 例 (34.6%)、重篤な有害事象は 17/52 例 (32.7%) に発現した。mFOL6 群でグレード 3 以上の有害事象が発現した被験者は 30/49 例 (61.2%) であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。mFOLFOX-6 療法 (1 剤以上) の投与中止に至った有害事象は 6/49 例 (12.2%)、重篤な有害事象は 11/49 例 (22.4%) に発現した。

表 2.7.4.2-2 有害事象の要約（JVCB、JVBH 及び JCDB 試験）

	FOLFOX-Based Combination Studies			
	Study JVCB (Solid Tumors)	Study JVBH (CRC)	Study JCDB (CRC)	
	Ramucirumab+ FOLFIRI (N=25)	Ramucirumab+ mFOLFOX-6 (N=48)	Ramucirumab+ mFOLFOX-6 (N=52)	mFOLFOX-6 (N=49)
Patients with ≥ 1 TEAE	22 (88.0)	48 (100.0)	52 (100.0)	49 (100.0)
Patients with ≥ 1 serious TEAE	2 (8.0)	17 (35.4)	17 (32.7)	11 (22.4)
Patients with ≥ 1 Grade ≥ 3 TEAE	8 (32.0)	45 (93.8)	36 (69.2)	30 (61.2)
Patients with TEAEs that led to death ^a	0	3 (6.3)	2 (3.8)	0
Patients with TEAEs that led to discontinuation of any study drug	3 (12.0)	24 (50.0)	18 (34.6)	6 (12.2)
discontinuation of ramucirumab	1 (4.0)	10 (20.8)	16 (30.8)	NA
discontinuation of chemotherapy	3 (12.0)	22 (45.8)	11 (21.2)	6 (12.2)

Abbreviations: CRC = colorectal carcinoma; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; mFOLFOX-6 = modified FOLFOX-6 (folinic acid, 5-fluorouracil, and oxaliplatin); N = total population size; n = number of patients; NA = not applicable; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a Includes deaths that occurred up to 30 days after last dose of study drug.

Source: sis5saei.r1.

2.7.4.2.1.2 有害事象（治験薬投与後に新たに発現又は悪化した事象）

JVBY 及び JVBH 試験結果については、それぞれ第 2.7.6.2 項及び第 2.7.6.7 項に示す。

2.7.4.2.1.2.1 比較的良好に見られる有害事象

2.7.4.2.1.2.1.1 FOLFIRI 療法との併用時の国際共同第 III 相臨床試験（JVBB 試験）

治験薬との因果関係は治験担当医師が判断した。第 2.7.4.2.1.2.1.1 項では因果関係を問わない有害事象を、第 2.7.4.2.1.2.2.1 項では因果関係を否定できない有害事象を評価した。

因果関係を問わない有害事象はラムシルマブ群で 522/529 例（98.7%）、プラセボ群で 519/528 例（98.3%）に認められ、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 [418/529 例（79.0%）] でプラセボ群 [329/528 例（62.3%）] に比べて高かった。ラムシルマブ群での発現割合が 10%以上で、かつプラセボ群より 5%以上高かったグレード 3 以上の有害事象（PT）は好中球減少症、好中球数減少及び高血圧であった。

全グレード

JVBB 試験のラムシルマブ群での発現割合が 10%以上の因果関係を問わない有害事象（PT）の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-3 に示す。

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 [ラムシルマブ群 316/529 例（59.7%）、プラセボ群 271/528 例（51.3%）、以下同順]、疲労 [247/529 例

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

（46.7%）、219/528 例（41.5%）]、食欲減退 [198/529 例（37.4%）、144/528 例（27.3%）]、好中球減少症 [188/529 例（35.5%）、131/528 例（24.8%）]、鼻出血 [177/529 例（33.5%）、79/528 例（15.0%）]、口内炎 [163/529 例（30.8%）、110/528 例（20.8%）]、便秘 [151/529 例（28.5%）、120/528 例（22.7%）]、高血圧 [136/529 例（25.7%）、45/528 例（8.5%）] 及び末梢性浮腫 [108/529 例（20.4%）、48/528 例（9.1%）] であった。好中球減少症については、特記すべき有害事象として、第 2.7.4.2.1.2.4 項に詳細を記載した。また、鼻出血及び高血圧については、特に注目すべき有害事象として、それぞれ出血関連事象（第 2.7.4.2.1.6.5.1 項）及び高血圧関連事象（第 2.7.4.2.1.6.2.1 項）に詳細を記載した。

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、かつプラセボ群の 2 倍以上であった事象は、鼻出血 [177/529 例（33.5%）、79/528 例（15.0%）]、高血圧 [136/529 例（25.7%）、45/528 例（8.5%）]、末梢性浮腫 [108/529 例（20.4%）、48/528 例（9.1%）]、蛋白尿 [89/529 例（16.8%）、24/528 例（4.5%）]、血小板数減少 [78/529 例（14.7%）、35/528 例（6.6%）] 及び手掌・足底発赤知覚不全症候群 [68/529 例（12.9%）、29/528 例（5.5%）] であった。血小板数減少 [血小板減少症（統合語）に含まれる] 及び手掌・足底発赤知覚不全症候群については、特記すべき有害事象として、第 2.7.4.2.1.2.4 項に詳細を記載した。また、蛋白尿については、特に注目すべき有害事象として蛋白尿関連事象（第 2.7.4.2.1.6.3.1 項）に詳細を記載した。

なお、下痢の発現割合は、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて高かった。治験薬の投与期間中及び最終投与後 30 日までに止瀉薬を使用した被験者の割合についても、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて高かった [298/529 例（56.3%）、269/528 例（50.9%）]（表 2.7.4.1-10）。

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 [418/529 例（79.0%）、329/528 例（62.3%）]（表 2.7.4.2-3）。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。このうち、ラムシルマブ群での発現割合がプラセボ群より 5%以上高かった事象は、好中球減少症 [115/529 例（21.7%）、59/528 例（11.2%）]、好中球数減少 [92/529 例（17.4%）、64/528 例（12.1%）] 及び高血圧 [57/529 例（10.8%）、15/528 例（2.8%）] であった。

ラムシルマブ群でプラセボ群に比べてグレード 3 以上の有害事象の発現割合が高かった。この主な原因は、ラムシルマブ群でグレード 3 の発現割合が高かったことに起因しており（グレード 3：58.2%、45.1%）、グレード 4 又は 5 の発現割合は、投与群間で同様であった（グレード 4：16.8%、13.6%、グレード 5：4.0%、3.6%）（表 2.7.6.4-21、第 2.7.6.4 項）。

グレード 4 の有害事象の多くは、両投与群で好中球減少症（5.1%、5.1%）及び好中球数減少（5.1%、3.6%）であった。ラムシルマブ群では、重篤な有害事象としてグレード 4 の高血圧クリーゼが報告された（これらの詳細については、それぞれ第 2.7.4.2.1.2.4 項及び第 2.7.4.2.1.6.2.1 項参照）。

死亡（グレード 5）に至った有害事象は、両投与群とも、原疾患の増悪によるものが多かった（死亡例の詳細は第 2.7.4.2.1.3.1 項参照）。

グレード 4 及び 5 の有害事象のうち、臨床的に重要と考えられる事象については、特記すべき有害事象（第 2.7.4.2.1.2.4 項）及び特に注目すべき有害事象（第 2.7.4.2.1.6 項）で考察した。

表 2.7.4.2-3 ラムシルマブ群での発現割合が 10%以上の因果関係を問わない有害事象（PT）の発現例数及び割合（JVBB 試験）

有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=529) n(%)		Placebo + FOLFIRI (N=528) n(%)	
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3
	Patients with any TEAE	522 (98.7)	418 (79.0)	519 (98.3)	329 (62.3)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	470 (88.8)	138 (26.1)	456 (86.4)	120 (22.7)
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)
口内炎	Stomatitis	163 (30.8)	20 (3.8)	110 (20.8)	12 (2.3)
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)
腹痛	Abdominal pain	118 (22.3)	16 (3.0)	112 (21.2)	18 (3.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	402 (76.0)	87 (16.4)	362 (68.6)	63 (11.9)
疲労	Fatigue	247 (46.7)	42 (7.9)	219 (41.5)	27 (5.1)
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)
発熱	Pyrexia	80 (15.1)	2 (0.4)	56 (10.6)	1 (0.2)
無力症	Asthenia	77 (14.6)	20 (3.8)	63 (11.9)	14 (2.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	290 (54.8)	29 (5.5)	196 (37.1)	24 (4.5)
鼻出血	Epistaxis	177 (33.5)	0	79 (15.0)	0
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)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	277 (52.4)	13 (2.5)	248 (47.0)	8 (1.5)
脱毛症	Alopecia	155 (29.3)	0	165 (31.3)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	68 (12.9)	6 (1.1)	29 (5.5)	2 (0.4)

有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=529) n(%)		Placebo + FOLFIRI (N=528) n(%)	
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3
臨床検査	Investigations	266 (50.3)	127 (24.0)	211 (40.0)	83 (15.7)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	137 (25.9)	92 (17.4)	115 (21.8)	64 (12.1)
血小板数減少	Platelet count decreased	78 (14.7)	10 (1.9)	35 (6.6)	2 (0.4)
体重減少	Weight decreased	69 (13.0)	2 (0.4)	40 (7.6)	0
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	265 (50.1)	140 (26.5)	227 (43.0)	85 (16.1)
好中球減少症	Neutropenia	188 (35.5)	115 (21.7)	131 (24.8)	59 (11.2)
貧血	Anaemia	84 (15.9)	8 (1.5)	109 (20.6)	18 (3.4)
血小板減少症	Thrombocytopenia	77 (14.6)	7 (1.3)	39 (7.4)	2 (0.4)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	262 (49.5)	52 (9.8)	226 (42.8)	46 (8.7)
食欲減退	Decreased appetite	198 (37.4)	13 (2.5)	144 (27.3)	10 (1.9)
神経系障害	Nervous system disorders	202 (38.2)	19 (3.6)	171 (32.4)	19 (3.6)
頭痛	Headache	78 (14.7)	3 (0.6)	41 (7.8)	0
血管障害	Vascular disorders	180 (34.0)	64 (12.1)	99 (18.8)	27 (5.1)
高血圧	Hypertension	136 (25.7)	57 (10.8)	45 (8.5)	15 (2.8)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	132 (25.0)	30 (5.7)	50 (9.5)	11 (2.1)
蛋白尿	Proteinuria	89 (16.8)	15 (2.8)	24 (4.5)	1 (0.2)

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

MedDRA Version 17.0.

Source: s106teae.r1.

Report: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Output/a_274_1_sum_ae_teae_ge10_raise.rtf

Program: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Program/a_sum_ae_jvbb_df.sas

Data: V:/StatProg_G/StatProg_P/Single-Use-Statistical-Program/Mdstat_ADS/LY3009806/CRC_JCTD/JVBB/ads

Date: 20██-██-██

2.7.4.2.1.2.1.2 FOLFIRI 又は mFOLFOX-6 療法との併用時の海外第 II 相臨床試験 (JVCB、JVBH 及び JCDB 試験)

JVCB、JVBH 及び JCDB 試験での、いずれかの投与群で発現割合が 10%以上の因果関係を問わない有害事象（PT 及び統合語）の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-4 に示す（統合語については表 2.7.4.1-2 参照）。

JVCB 試験では、発現割合が高かった（25%以上）因果関係を問わない有害事象（全グレード）は疲労（統合語）（13/25 例、52.0%）、下痢（11/25 例、44.0%）、食欲減退（10/25 例、40.0%）、好中球減少症（統合語）[9/25 例（好中球減少症及び好中球数減少）、36.0%]、腹痛（統合語）（8/25 例、32.0%）、悪心（7/25 例、28.0%）であった。

発現割合が 10%以上のグレード 3 以上の有害事象は、好中球減少症（統合語）であった [4/25 例（好中球減少症及び好中球数減少）、16.0%]。

JVBH 試験では、発現割合が高かった（50%以上）因果関係を問わない有害事象は疲労（統合語） [38/48 例（疲労及び無力症）、79.2%]、下痢（32/48 例、66.7%）、神経毒性（32/48 例、66.7%）、ニューロパチー（統合語）（31/48 例、64.6%）、高血圧（27/48 例、56.3%）、好中球減少症（統合語）（27/48 例、56.3%）及び粘膜の炎症（26/48 例、54.2%）であった。発現割合が 10%以上のグレード 3 以上の有害事象は、好中球減少症（統合語）（20/48 例、41.7%）、高血圧（8/48 例、16.7%）、神経毒性（7/48 例、14.6%）、疲労（統合語） [6/48 例（疲労及び無力症）、12.5%] 及びニューロパチー（統合語）（6/48 例、12.5%）であった。MedDRA の PT で異常感覚、錯感覚、末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー及び感覚鈍麻に分類される有害事象をまとめて、ニューロパチー（統合語）の発現割合を算出した。ニューロパチー（統合語、全グレード）は 31/48 例（64.6%）に発現し、グレード 3 の事象が 6/48 例（12.5%）に認められた。ニューロパチー（統合語、全グレード）によりラムシルマブの投与を中止した被験者はいなかった。ニューロパチー（統合語、全グレード）により mFOLFOX-6 の投与を中止した被験者は 10/48 例（20.8%）であり、このうちグレード 3 のニューロパチーは 6/48 例（12.5%）に認められた。

JCDB 試験の Ram+mFOL6 群で発現割合が高かった（40%以上）因果関係を問わない有害事象は、疲労（統合語） [44/52 例（疲労及び無力症）、84.6%]、ニューロパチー（統合語）（37/52 例、71.2%）、下痢（30/52 例、57.7%）、悪心（24/52 例、46.2%）、好中球減少症（統合語）（21/52 例、40.4%）及び食欲減退（21/52 例、40.4%）であった。発現割合が 10%以上のグレード 3 以上の有害事象は、疲労（統合語） [11/52 例（疲労及び無力症）、21.2%]、好中球減少症（統合語） [12/52 例（好中球減少症及び好中球数減少）、23.1%]、高血圧（7/52 例、13.5%）及び血小板減少症（統合語） [6/52 例（血小板減少症及び血小板数減少）、11.5%] であった。

Ram+mFOL6 群での発現割合が 5%以上で、かつ mFOL6 群より 10%以上高かった因果関係を問わない有害事象は、下痢 [Ram+mFOL6 群 30/52 例（57.7%）、mFOL6 群 19/49 例（38.8%）、以下同順]、便秘 [18/52 例（34.6%）、12/49 例（24.5%）]、口内炎 [19/52 例（36.5%）、12/49 例（24.5%）]、歯痛 [6/52 例（11.5%）、0/49 例（0%）]、疲労（統合語） [44/52 例（84.6%）、35/49 例（71.4%）]、末梢性浮腫 [14/52 例（26.9%）、5/49 例（10.2%）]、体重減少 [14/52 例（26.9%）、7/49 例（14.3%）]、頭痛 [16/52 例（30.8%）、8/49 例（16.3%）]、呼吸困難 [11/52 例（21.2%）、4/49 例（8.2%）]、咳嗽 [16/52 例（30.8%）、9/49 例（18.4%）]、鼻出血 [14/52 例（26.9%）、5/49 例（10.2%）]、発疹（統合語） [15/52 例（28.8%）、4/49 例（8.2%）] 及び高血圧 [15/52 例（28.8%）、1/49 例（2.0%）] であった。Ram+mFOL6 群での発現割合が 5%以上であり、かつ mFOL6 群よりも 5%以上高かったグレード 3 以上の有害事象は、疲労（統合語） [11/52 例（21.2%）、6/49 例（12.2%）]、高血圧 [7/52 例（13.5%）、1/49 例（2.0%）]、血小板減少症（統合語） [6/52 例（11.5%）、0/49 例（0%）] 及び下痢 [4/52 例（7.7%）、0/49 例（0%）] であった。

表 2.7.4.2-4 いずれかの投与群で発現割合が 10%以上の有害事象（PT 及び統合語）の発現例数及び割合（JVCB、JVBH 及び JCDB 試験）

		FOLFOX-Based Combination Studies							
		Study JVCB (Solid Tumors)		Study JVBH (CRC)		Study JCDB (CRC)			
有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=25) n(%)		Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=48) n(%)		Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=52) n(%)		mFOLFOX-6 (N=49) n(%)	
		Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3
	Patients with any TEAE	22 (88.0)	8 (32.0)	48(100.0)	45 (93.8)	52(100.0)	36 (69.2)	49(100.0)	30 (61.2)
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term								
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	17 (68.0)	1 (4.0)	44 (91.7)	8 (16.7)	50 (96.2)	11 (21.2)	45 (91.8)	7 (14.3)
下痢	Diarrhoea	11 (44.0)	1 (4.0)	32 (66.7)	4 (8.3)	30 (57.7)	4 (7.7)	19 (38.8)	0
悪心	Nausea	7 (28.0)	0	21 (43.8)	0	24 (46.2)	0	31 (63.3)	2 (4.1)
口内炎	Stomatitis	1 (4.0)	0	8 (16.7)	0	19 (36.5)	0	12 (24.5)	0
便秘	Constipation	5 (20.0)	0	10 (20.8)	1 (2.1)	18 (34.6)	0	12 (24.5)	0
腹痛	Abdominal pain	8 (32.0)	0	14 (29.2)	0	16 (30.8)	1 (1.9)	14 (28.6)	3 (6.1)
嘔吐	Vomiting	3 (12.0)	0	12 (25.0)	2 (4.2)	13 (25.0)	0	18 (36.7)	3 (6.1)
腹部膨満	Abdominal distension	3 (12.0)	0	4 (8.3)	0	6 (11.5)	0	3 (6.1)	0
腹水	Ascites	2 (8.0)	0	1 (2.1)	0	6 (11.5)	3 (5.8)	2 (4.1)	1 (2.0)
歯痛	Toothache	0	0	1 (2.1)	0	6 (11.5)	0	0	0
消化不良	Dyspepsia	0	0	5 (10.4)	0	2 (3.8)	0	7 (14.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	16 (64.0)	0	46 (95.8)	10 (20.8)	49 (94.2)	11 (21.2)	40 (81.6)	6 (12.2)
疲労	Fatigue	13 (52.0)	0	4 (8.3)	0	44 (84.6)	11 (21.2)	35 (71.4)	6 (12.2)

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

		FOLFOX-Based Combination Studies							
		Study JVCB (Solid Tumors)		Study JVBH (CRC)		Study JCDB (CRC)			
有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=25) n(%)		Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=48) n(%)		Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=52) n(%)		mFOLFOX-6 (N=49) n(%)	
		Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3
末梢性浮腫	Oedema peripheral	4 (16.0)	0	10 (20.8)	1 (2.1)	14 (26.9)	1 (1.9)	5 (10.2)	0
温度変化不耐症	Temperature intolerance	0	0	1 (2.1)	0	13 (25.0)	0	21 (42.9)	0
発熱	Pyrexia	0	0	14 (29.2)	0	9 (17.3)	0	11 (22.4)	0
無力症	Asthenia	0	0	35 (72.9)	6 (12.5)	5 (9.6)	2 (3.8)	0	0
粘膜の炎症	Mucosal inflammation	4 (16.0)	0	26 (54.2)	0	3 (5.8)	0	1 (2.0)	0
神経系障害	Nervous system disorders	10 (40.0)	0	43 (89.6)	15 (31.3)	43 (82.7)	6 (11.5)	39 (79.6)	4 (8.2)
末梢性感覚ニューロパチー	Peripheral sensory neuropathy	1 (4.0)	0	5 (10.4)	0	25 (48.1)	4 (7.7)	27 (55.1)	3 (6.1)
頭痛	Headache	1 (4.0)	0	7 (14.6)	0	16 (30.8)	0	8 (16.3)	0
末梢性ニューロパチー	Neuropathy peripheral	3 (12.0)	0	5 (10.4)	1 (2.1)	12 (23.1)	2 (3.8)	12 (24.5)	1 (2.0)
浮動性めまい	Dizziness	2 (8.0)	0	3 (6.3)	0	7 (13.5)	0	2 (4.1)	0
異常感覚	Dysaesthesia	0	0	23 (47.9)	4 (8.3)	7 (13.5)	0	3 (6.1)	0
味覚異常	Dysgeusia	3 (12.0)	0	7 (14.6)	0	6 (11.5)	0	5 (10.2)	0
錯感覚	Paraesthesia	0	0	7 (14.6)	1 (2.1)	3 (5.8)	0	2 (4.1)	0
神経毒性	Neurotoxicity	0	0	32 (66.7)	7 (14.6)	0	0	1 (2.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	12 (48.0)	1 (4.0)	26 (54.2)	3 (6.3)	32 (61.5)	3 (5.8)	20 (40.8)	1 (2.0)
咳嗽	Cough	6 (24.0)	0	5 (10.4)	0	16 (30.8)	0	9 (18.4)	0
鼻出血	Epistaxis	5 (20.0)	0	15 (31.3)	0	14 (26.9)	0	5 (10.2)	0
呼吸困難	Dyspnoea	3 (12.0)	1 (4.0)	6 (12.5)	0	11 (21.2)	2 (3.8)	4 (8.2)	0

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

		FOLFOX-Based Combination Studies							
		Study JVCB (Solid Tumors)		Study JVBH (CRC)		Study JCDB (CRC)			
有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=25) n(%)		Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=48) n(%)		Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=52) n(%)		mFOLFOX-6 (N=49) n(%)	
		Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3
咽頭知覚不全	Dysaesthesia pharynx	0	0	6 (12.5)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	15 (60.0)	1 (4.0)	15 (31.3)	0	29 (55.8)	5 (9.6)	27 (55.1)	5 (10.2)
食欲減退	Decreased appetite	10 (40.0)	0	11 (22.9)	0	21 (40.4)	0	18 (36.7)	2 (4.1)
脱水	Dehydration	2 (8.0)	1 (4.0)	0	0	6 (11.5)	1 (1.9)	3 (6.1)	0
低アルブミン血症	Hypoalbuminaemia	5 (20.0)	0	0	0	4 (7.7)	2 (3.8)	3 (6.1)	0
高血糖	Hyperglycaemia	3 (12.0)	0	0	0	3 (5.8)	0	2 (4.1)	1 (2.0)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	11 (44.0)	0	27 (56.3)	1 (2.1)	29 (55.8)	2 (3.8)	21 (42.9)	1 (2.0)
発疹	Rash	2 (8.0)	0	0	0	15 (28.8)	0	3 (6.1)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	2 (8.0)	0	11 (22.9)	0	6 (11.5)	1 (1.9)	3 (6.1)	1 (2.0)
皮膚乾燥	Dry skin	3 (12.0)	0	0	0	1 (1.9)	0	3 (6.1)	0
脱毛症	Alopecia	3 (12.0)	0	9 (18.8)	0	0	0	5 (10.2)	0
臨床検査	Investigations	8 (32.0)	1 (4.0)	13 (27.1)	3 (6.3)	25 (48.1)	8 (15.4)	20 (40.8)	6 (12.2)
体重減少	Weight decreased	2 (8.0)	0	3 (6.3)	0	14 (26.9)	0	7 (14.3)	0
血小板数減少	Platelet count decreased	0	0	0	0	8 (15.4)	3 (5.8)	3 (6.1)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	Gamma-glutamyltransferase increased	0	0	5 (10.4)	3 (6.3)	0	0	0	0
血管障害	Vascular disorders	2 (8.0)	0	28 (58.3)	9 (18.8)	23 (44.2)	8 (15.4)	3 (6.1)	1 (2.0)

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

		FOLFOX-Based Combination Studies							
		Study JVCB (Solid Tumors)		Study JVBH (CRC)		Study JCDB (CRC)			
有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=25) n(%)		Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=48) n(%)		Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=52) n(%)		mFOLFOX-6 (N=49) n(%)	
		Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3
高血圧	Hypertension	2 (8.0)	0	27 (56.3)	8 (16.7)	15 (28.8)	7 (13.5)	1 (2.0)	1 (2.0)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	3 (12.0)	0	20 (41.7)	6 (12.5)	22 (42.3)	4 (7.7)	14 (28.6)	4 (8.2)
尿路感染	Urinary tract infection	2 (8.0)	0	5 (10.4)	1 (2.1)	3 (5.8)	1 (1.9)	1 (2.0)	1 (2.0)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	0	0	5 (10.4)	1 (2.1)	1 (1.9)	0	2 (4.1)	0
気道感染	Respiratory tract infection	0	0	8 (16.7)	0	1 (1.9)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	16 (64.0)	6 (24.0)	36 (75.0)	25 (52.1)	21 (40.4)	13 (25.0)	25 (51.0)	10 (20.4)
好中球減少症	Neutropenia	8 (32.0)	3 (12.0)	27 (56.3)	20 (41.7)	16 (30.8)	9 (17.3)	16 (32.7)	9 (18.4)
血小板減少症	Thrombocytopenia	3 (12.0)	0	17 (35.4)	1 (2.1)	9 (17.3)	3 (5.8)	12 (24.5)	0
貧血	Anaemia	6 (24.0)	1 (4.0)	8 (16.7)	2 (4.2)	7 (13.5)	1 (1.9)	9 (18.4)	1 (2.0)
白血球減少症	Leukopenia	2 (8.0)	0	8 (16.7)	1 (2.1)	1 (1.9)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	1 (4.0)	0	13 (27.1)	1 (2.1)	18 (34.6)	1 (1.9)	9 (18.4)	2 (4.1)
注入に伴う反応	Infusion related reaction	0	0	9 (18.8)	0	7 (13.5)	1 (1.9)	5 (10.2)	2 (4.1)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	9 (36.0)	0	17 (35.4)	2 (4.2)	16 (30.8)	1 (1.9)	23 (46.9)	1 (2.0)
背部痛	Back pain	3 (12.0)	0	7 (14.6)	1 (2.1)	8 (15.4)	0	7 (14.3)	1 (2.0)
関節痛	Arthralgia	2 (8.0)	0	5 (10.4)	0	2 (3.8)	0	3 (6.1)	0
筋骨格系胸痛	Musculoskeletal chest pain	3 (12.0)	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	3 (12.0)	0	15 (31.3)	1 (2.1)	15 (28.8)	3 (5.8)	8 (16.3)	3 (6.1)

LY3009806

2.7.4 臨床的安全性

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

		FOLFOX-Based Combination Studies							
		Study JVCB (Solid Tumors)		Study JVBH (CRC)		Study JCDB (CRC)			
有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=25) n(%)		Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=48) n(%)		Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=52) n(%)		mFOLFOX-6 (N=49) n(%)	
		Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3
蛋白尿	Proteinuria	2 (8.0)	0	6 (12.5)	0	6 (11.5)	1 (1.9)	1 (2.0)	0
精神障害	Psychiatric disorders	3 (12.0)	0	6 (12.5)	0	14 (26.9)	0	10 (20.4)	0
不眠症	Insomnia	3 (12.0)	0	4 (8.3)	0	7 (13.5)	0	7 (14.3)	0
統合語	Consolidated AE Term								
疲労	Fatigue	13 (52.0)	0	38 (79.2)	6 (12.5)	44 (84.6)	11 (21.2)	35 (71.4)	6 (12.2)
ニューロパシー	Neuropathy	4 (16.0)	0	31 (64.6)	6 (12.5)	37 (71.2)	5 (9.6)	34 (69.4)	4 (8.2)
好中球減少症	Neutropenia	9 (36.0)	4 (16.0)	27 (56.3)	20 (41.7)	21 (40.4)	12 (23.1)	22 (44.9)	13 (26.5)
腹痛	Abdominal Pain	8 (32.0)	0	16 (33.3)	0	19 (36.5)	2 (3.8)	16 (32.7)	3 (6.1)
血小板減少症	Thrombocytopenia	3 (12.0)	0	17 (35.4)	1 (2.1)	17 (32.7)	6 (11.5)	15 (30.6)	0
発疹	Rash	4 (16.0)	0	2 (4.2)	0	15 (28.8)	0	4 (8.2)	0
貧血	Anemia	6 (24.0)	1 (4.0)	8 (16.7)	2 (4.2)	7 (13.5)	1 (1.9)	9 (18.4)	1 (2.0)
低アルブミン血症	Hypoalbuminaemia	5 (20.0)	0	0	0	5 (9.6)	2 (3.8)	4 (8.2)	0
白血球減少症	Leukopenia	4 (16.0)	0	8 (16.7)	1 (2.1)	5 (9.6)	0	3 (6.1)	1 (2.0)

LY3009806

2.7.4 臨床的安全性

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

		FOLFOX-Based Combination Studies							
		Study JVCB (Solid Tumors)		Study JVBH (CRC)		Study JCDB (CRC)			
有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=25) n(%)		Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=48) n(%)		Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=52) n(%)		mFOLFOX-6 (N=49) n(%)	
		Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3

Abbreviations: CRC = colorectal carcinoma; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; mFOLFOX-6 = modified FOLFOX-6 (folinic acid, 5-fluorouracil, and oxaliplatin); N = total population size; n = number of patients.

Note: Terms are sorted by descending frequency of Consolidated Category or preferred term in the ramucirumab arm of Study JCDB.

Note: Consolidated terms are included.

注：本表に示した統合語を構成する PT は、表 2.7.4.7-1 及び Safety Statistical Reports for CTD（第 5.3.5.3.1 項）の Table 8 参照。

MedDRA Version 17.0.

Sources: sis5aept.r1, sis5teae.r1.

2.7.4.2.1.2.2 治験薬との因果関係を否定できない有害事象（治験担当医師判断に基づく）

2.7.4.2.1.2.2.1 FOLFIRI 療法との併用時の国際共同第 III 相臨床試験（JVBB 試験）

治験担当医師は、有害事象と治験薬との因果関係を「関連なし（possibly related : no）」、「関連があるかもしれない（possibly related : yes）」のいずれかで評価した（表 2.7.4.1-2 参照）。治験薬との因果関係を否定できない場合、治験担当医師は当該事象と各治験薬との因果関係（ラムシルマブ／プラセボ又は FOLFIRI 療法のいずれか又は両方と関連あり、もしくは不明）を評価した。

全グレード

JVBB 試験のラムシルマブ群での発現割合が 10%以上の治験薬（ラムシルマブ／プラセボ又は FOLFIRI 療法のいずれか）との因果関係を否定できない有害事象（PT）の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-5 に示す。

いずれかの治験薬（ラムシルマブ／プラセボ、及び／又は FOLFIRI 療法）との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 505/529 例（95.5%）、プラセボ群 501/528 例（94.9%）、以下同順〕（表 2.7.4.2-5）。

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、かつプラセボ群より 5%以上高かった事象は、下痢〔284/529 例（53.7%）、254/528 例（48.1%）〕、疲労〔218/529 例（41.2%）、179/528 例（33.9%）〕、好中球減少症〔187/529 例（35.3%）、125/528 例（23.7%）〕、食欲減退〔167/529 例（31.6%）、123/528 例（23.3%）〕、鼻出血〔161/529 例（30.4%）、70/528 例（13.3%）〕、口内炎〔157/529 例（29.7%）、102/528 例（19.3%）〕及び高血圧〔119/529 例（22.5%）、31/528 例（5.9%）〕であった。

グレード 3 以上

グレード 3 以上の因果関係を否定でき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〔367/529 例（69.4%）、255/528 例（48.3%）〕。グレード 3 以上の因果関係を否定でき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〔114/529 例（21.6%）、54/528 例（10.2%）〕及び好中球数減少〔90/529 例（17.0%）、64/528 例（12.1%）〕であった。

JVBB 試験で、ラムシルマブ群での発現割合が 10%以上の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及び FOLFIRI 療法（1 剤以上）との因果関係を否定できない有害事象を、それぞれ表 2.7.4.7-3 及び表 2.7.4.7-4 に示す。

表 2.7.4.2-5 ラムシルマブ群での発現割合が 10%以上の治験薬との因果関係を否定できない有害事象（治験担当医師判断に基づく）（PT）の発現例数及び割合（JVBB 試験）

有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=529) n(%)		Placebo + FOLFIRI (N=528) n(%)	
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3
	Patients with any TEAE related to Any Study Drug	505 (95.5)	367 (69.4)	501 (94.9)	255 (48.3)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	422 (79.8)	103 (19.5)	408 (77.3)	78 (14.8)
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)
口内炎	Stomatitis	157 (29.7)	20 (3.8)	102 (19.3)	11 (2.1)
嘔吐	Vomiting	123 (23.3)	12 (2.3)	120 (22.7)	11 (2.1)
便秘	Constipation	77 (14.6)	3 (0.6)	62 (11.7)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	334 (63.1)	63 (11.9)	280 (53.0)	41 (7.8)
疲労	Fatigue	218 (41.2)	32 (6.0)	179 (33.9)	22 (4.2)
粘膜の炎症	Mucosal inflammation	88 (16.6)	14 (2.6)	51 (9.7)	8 (1.5)
無力症	Asthenia	64 (12.1)	17 (3.2)	54 (10.2)	10 (1.9)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	249 (47.1)	134 (25.3)	198 (37.5)	72 (13.6)
好中球減少症	Neutropenia	187 (35.3)	114 (21.6)	125 (23.7)	54 (10.2)
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)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	242 (45.7)	10 (1.9)	218 (41.3)	7 (1.3)
脱毛症	Alopecia	152 (28.7)	0	159 (30.1)	0
手掌・足底発赤知覚不全 症候群	Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	61 (11.5)	6 (1.1)	27 (5.1)	2 (0.4)
臨床検査	Investigations	229 (43.3)	108 (20.4)	168 (31.8)	75 (14.2)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	134 (25.3)	90 (17.0)	115 (21.8)	64 (12.1)
血小板数減少	Platelet count decreased	76 (14.4)	9 (1.7)	34 (6.4)	2 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	210 (39.7)	18 (3.4)	121 (22.9)	9 (1.7)
鼻出血	Epistaxis	161 (30.4)	0	70 (13.3)	0
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	202 (38.2)	22 (4.2)	168 (31.8)	21 (4.0)
食欲減退	Decreased appetite	167 (31.6)	7 (1.3)	123 (23.3)	7 (1.3)
血管障害	Vascular disorders	148 (28.0)	52 (9.8)	66 (12.5)	18 (3.4)
高血圧	Hypertension	119 (22.5)	48 (9.1)	31 (5.9)	11 (2.1)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	90 (17.0)	16 (3.0)	32 (6.1)	4 (0.8)
蛋白尿	Proteinuria	80 (15.1)	13 (2.5)	22 (4.2)	1 (0.2)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total population; n = number of patients in category; TEAE considered related to Any Study

Drug (ramucirumab, FOLFIRI therapy, or ramucirumab+FOLFIRI therapy) by the investigator

MedDRA version 17.0.

Source: s106teae.r1.

Report: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-

Program/LY3009806/CRC_JCTD/Output/a_274_21_sum_ae_teae_relany_ge10_raise.rtf

Program: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-

Program/LY3009806/CRC_JCTD/Program/a_sum_ae_jvbb_df.sas

Data: V:/StatProg_G/StatProg_P/Single-Use-Statistical-Program/Mdstat_ADS/LY3009806/CRC_JCTD/JVBB/ads

Date: 20██-██-██

2.7.4.2.1.2.2 FOLFIRI 又は mFOLFOX-6 療法との併用時の海外第 II 相臨床試験 (JVCB、JVBH 及び JCDB 試験)

JVCB、JVBH 及び JCDB 試験で、ラムシルマブ群での発現割合が 10%以上の治験薬（ラムシルマブ及び／又は化学療法のいずれか）との因果関係を否定できない有害事象（治験担当医師判断に基づく）を表 2.7.4.7-5、表 2.7.4.7-6 及び表 2.7.4.7-7 に示す。

2.7.4.2.1.2.3 統合語による集計－FOLFIRI 療法との併用時の国際共同第 III 相臨床試験（JVBB 試験）

PT 別の有害事象の集計に加えて、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）を用いて集計した（統合語については表 2.7.4.1-2 参照）。

JVBB 試験の有害事象（統合語）の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-6 に示す。

ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて発現割合が 5%以上高かった有害事象（統合語）は、好中球減少症（全グレード及びグレード 3 以上）、疲労（全グレード）及び血小板減少症（全グレード）であった。

特記すべき有害事象（統合語）である好中球減少症、疲労及び血小板減少症については、第 2.7.4.2.1.2.4 項に詳述し、特に注目すべき有害事象の分類に含まれる各 PT の統合語による検討は行わず、第 2.7.4.2.1.6 項で詳述した。

表 2.7.4.2-6 有害事象（統合語）の発現例数及び割合（JVBB 試験）

有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=529) n(%)		Placebo + FOLFIRI (N=528) n(%)	
統合語 基本語	Consolidated AE Term Preferred Term	Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3
好中球減少症	Neutropenia	311 (58.8)	203 (38.4)	241 (45.6)	123 (23.3)
好中球減少症	Neutropenia	188 (35.5)	115 (21.7)	131 (24.8)	59 (11.2)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	137 (25.9)	92 (17.4)	115 (21.8)	64 (12.1)
血小板減少症	Thrombocytopenia	150 (28.4)	16 (3.0)	72 (13.6)	4 (0.8)
血小板数減少	Platelet count decreased	78 (14.7)	10 (1.9)	35 (6.6)	2 (0.4)
血小板減少症	Thrombocytopenia	77 (14.6)	7 (1.3)	39 (7.4)	2 (0.4)
白血球減少症	Leukopenia	69 (13.0)	14 (2.6)	64 (12.1)	14 (2.7)

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=529) n(%)		Placebo + FOLFIRI (N=528) n(%)	
統合語 基本語	Consolidated AE Term Preferred Term	Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3
白血球数減少	White blood cell count decreased	47 (8.9)	11 (2.1)	51 (9.7)	12 (2.3)
白血球減少症	Leukopenia	23 (4.3)	4 (0.8)	17 (3.2)	2 (0.4)
疲労	Fatigue	305 (57.7)	61 (11.5)	275 (52.1)	41 (7.8)
疲労	Fatigue	247 (46.7)	42 (7.9)	219 (41.5)	27 (5.1)
無力症	Asthenia	77 (14.6)	20 (3.8)	63 (11.9)	14 (2.7)
腹痛	Abdominal pain	140 (26.5)	18 (3.4)	139 (26.3)	19 (3.6)
腹痛	Abdominal pain	118 (22.3)	16 (3.0)	112 (21.2)	18 (3.4)
上腹部痛	Abdominal pain upper	22 (4.2)	1 (0.2)	22 (4.2)	0
下腹部痛	Abdominal pain lower	4 (0.8)	1 (0.2)	4 (0.8)	1 (0.2)
消化器痛	Gastrointestinal pain	3 (0.6)	0	4 (0.8)	0
肝臓痛	Hepatic pain	3 (0.6)	0	3 (0.6)	0
胆嚢痛	Gallbladder pain	0	0	1 (0.2)	0
貧血	Anemia	86 (16.3)	8 (1.5)	110 (20.8)	19 (3.6)
貧血	Anaemia	84 (15.9)	8 (1.5)	109 (20.6)	18 (3.4)
ヘモグロビン減少	Haemoglobin decreased	2 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
ニューロパチー	Neuropathy	59 (11.2)	5 (0.9)	61 (11.6)	2 (0.4)
末梢性感覚ニューロパチー	Peripheral sensory neuropathy	28 (5.3)	5 (0.9)	31 (5.9)	1 (0.2)
錯感覚	Paraesthesia	15 (2.8)	0	13 (2.5)	0
末梢性ニューロパチー	Neuropathy peripheral	13 (2.5)	0	11 (2.1)	1 (0.2)
多発ニューロパチー	Polyneuropathy	4 (0.8)	0	5 (0.9)	0
感覚鈍麻	Hypoaesthesia	3 (0.6)	0	3 (0.6)	0
灼熱感	Burning sensation	0	0	1 (0.2)	0
皮膚灼熱感	Skin burning sensation	0	0	1 (0.2)	0
発疹	Rash	57 (10.8)	0	53 (10.0)	3 (0.6)
発疹	Rash	38 (7.2)	0	31 (5.9)	3 (0.6)
斑状丘疹状皮疹	Rash maculo-papular	14 (2.6)	0	14 (2.7)	0
皮膚炎	Dermatitis	2 (0.4)	0	2 (0.4)	0
紅斑性皮疹	Rash erythematous	1 (0.2)	0	0	0
そう痒性皮疹	Rash pruritic	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
膿疱性皮疹	Rash pustular	1 (0.2)	0	2 (0.4)	0
アレルギー性皮膚炎	Dermatitis allergic	0	0	2 (0.4)	0
薬疹	Drug eruption	0	0	1 (0.2)	0
全身性皮疹	Rash generalised	0	0	1 (0.2)	0
丘疹性皮疹	Rash papular	0	0	1 (0.2)	0
低カリウム血症	Hypokalaemia	36 (6.8)	10 (1.9)	37 (7.0)	9 (1.7)
低カリウム血症	Hypokalaemia	36 (6.8)	10 (1.9)	37 (7.0)	9 (1.7)
低アルブミン血症	Hypoalbuminaemia	31 (5.9)	6 (1.1)	10 (1.9)	0

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=529) n(%)		Placebo + FOLFIRI (N=528) n(%)	
統合語 基本語	Consolidated AE Term Preferred Term	Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3
低アルブミン血症	Hypoalbuminaemia	31 (5.9)	6 (1.1)	10 (1.9)	0
腸閉塞	Intestinal obstruction	17 (3.2)	14 (2.6)	15 (2.8)	12 (2.3)
腸閉塞	Intestinal obstruction	7 (1.3)	6 (1.1)	11 (2.1)	8 (1.5)
小腸閉塞	Small intestinal obstruction	7 (1.3)	5 (0.9)	2 (0.4)	2 (0.4)
大腸閉塞	Large intestinal obstruction	3 (0.6)	3 (0.6)	2 (0.4)	2 (0.4)
低カルシウム血症	Hypocalcaemia	15 (2.8)	3 (0.6)	7 (1.3)	2 (0.4)
低カルシウム血症	Hypocalcaemia	15 (2.8)	3 (0.6)	7 (1.3)	2 (0.4)
高ビリルビン血症	Hyperbilirubinaemia	14 (2.6)	5 (0.9)	14 (2.7)	6 (1.1)
血中ビリルビン増加	Blood bilirubin increased	9 (1.7)	5 (0.9)	12 (2.3)	5 (0.9)
高ビリルビン血症	Hyperbilirubinaemia	5 (0.9)	0	2 (0.4)	1 (0.2)
低リン酸血症	Hypophosphataemia	14 (2.6)	9 (1.7)	5 (0.9)	4 (0.8)
低リン酸血症	Hypophosphataemia	14 (2.6)	9 (1.7)	5 (0.9)	4 (0.8)
低マグネシウム血症	Hypomagnesaemia	11 (2.1)	0	11 (2.1)	0
低マグネシウム血症	Hypomagnesaemia	11 (2.1)	0	11 (2.1)	0
低ナトリウム血症	Hyponatraemia	9 (1.7)	6 (1.1)	8 (1.5)	3 (0.6)
低ナトリウム血症	Hyponatraemia	9 (1.7)	6 (1.1)	7 (1.3)	3 (0.6)
血中ナトリウム減少	Blood sodium decreased	0	0	1 (0.2)	0
蕁麻疹	Urticaria	8 (1.5)	0	5 (0.9)	0
蕁麻疹	Urticaria	7 (1.3)	0	4 (0.8)	0
丘疹状蕁麻疹	Urticaria papular	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
高カリウム血症	Hyperkalaemia	7 (1.3)	2 (0.4)	3 (0.6)	1 (0.2)
高カリウム血症	Hyperkalaemia	7 (1.3)	2 (0.4)	3 (0.6)	1 (0.2)
腎不全	Renal failure	6 (1.1)	3 (0.6)	4 (0.8)	4 (0.8)
急性腎不全	Renal failure acute	4 (0.8)	3 (0.6)	3 (0.6)	3 (0.6)
腎不全	Renal failure	2 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
高ナトリウム血症	Hypernatraemia	3 (0.6)	0	1 (0.2)	0
高ナトリウム血症	Hypernatraemia	2 (0.4)	0	1 (0.2)	0
血中ナトリウム増加	Blood sodium increased	1 (0.2)	0	0	0
高カルシウム血症	Hypercalcaemia	2 (0.4)	0	2 (0.4)	0
高カルシウム血症	Hypercalcaemia	2 (0.4)	0	2 (0.4)	0
高マグネシウム血症	Hypermagnesaemia	1 (0.2)	0	0	0
高マグネシウム血症	Hypermagnesaemia	1 (0.2)	0	0	0
心筋梗塞	Myocardial infarction	1 (0.2)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
急性心筋梗塞	Acute myocardial infarction	1 (0.2)	0	0	0
心筋梗塞	Myocardial infarction	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)

有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=529) n(%)		Placebo + FOLFIRI (N=528) n(%)	
統合語 基本語	Consolidated AE Term Preferred Term	Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total population; n = number of patients in category.

a Note that preferred terms included in single categories of AESIs are not included in this table

Note: Each patient is only counted once for each consolidated term; a patient could have had more than 1 TEAE reported. This table does not include consolidated terms for which only the consolidated term and no clinically synonymous preferred terms were reported.

MedDRA Version 17.0.

注: 本表に示した統合語を構成する PT は、表 2.7.4.7-1 及び Safety Statistical Reports for CTD (第 5.3.5.3.1 項) の Table 8 参照。

Source: s106ctcn.r1.

Report: V:/StatProg..G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-
Program/LY3009806/CRC_JCTD/Output/a_274_3_sum_ae_teae_ct_raise.rtf
Program: V:/StatProg..G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-
Program/LY3009806/CRC_JCTD/Program/a_sum_ae_jvbb_df.sas
Data: V:/StatProg..G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/data/jvbb/ads
Date: 20██-██-██

2.7.4.2.1.2.4 特記すべき有害事象－FOLFIRI 療法との併用時の国際共同第 III 相臨床試験（JVBB 試験）

比較的良好に見られる有害事象（第 2.7.4.2.1.2.1 項）及び統合語（第 2.7.4.2.1.2.3 項）での両評価から、特記すべき有害事象を特定することとした。

比較的良好に見られる有害事象の評価で、ラムシルマブ群での発現割合が 20%以上、かつ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有害事象のうち、特記すべき有害事象は好中球減少症であった。また、ラムシルマブ群での発現割合が 10%以上、かつラムシルマブ群でプラセボ群に比べて発現割合が 2 倍超高かった事象は血小板数減少及び手掌・足底発赤知覚不全症候群であった。統合語の評価から、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて 5%以上発現割合が高かった事象は好中球減少症、疲労及び血小板減少症であった。

以上から、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を特記すべき有害事象と特定し、本項ではこれらの事象について詳述した。

2.7.4.2.1.2.4.1 好中球減少症（発熱性好中球減少症を含む評価）

好中球減少症（統合語）は、両投与群で最も発現割合が高く、その発現割合（全グレード）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 311/529 例 (58.8%)、プラセボ群 241/528 例 (45.6%)、以下同順]。グレード 3 以上の好中球減少症（統合語）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 [203/529 例 (38.4%)、123/528 例 (23.3%)] が、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 [19/529 例 (3.6%)、14/528 例 (2.7%)]。

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

両投与群ともに、好中球減少症（統合語）の多くはグレード 3 又は 4 の事象であった。グレード 3 の好中球減少症（統合語）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 [149/529 例 (28.2%)、77/528 例 (14.6%)]。グレード 4 の好中球減少症（統合語）の発現割合は、両投与群で同様であった [54/529 例 (10.2%)、46/528 例 (8.7%)]。グレード 5 の事象は認められなかった（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.3.9、第 5.3.5.1.1 項）。

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かったことと一貫して、G-CSF/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 [108/529 例 (20.4%)、83/528 例 (15.7%)]（表 2.7.4.1-10）。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（好中球減少症合併感染の危険性がある被験者）では、抗生物質の使用割合は、両投与群ともに低かった [17/529 例 (3.2%)、5/528 例 (0.9%)]（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.3.41、第 5.3.5.1.1 項）。

MedDRA SOC の「感染症および寄生虫症」に該当する有害事象は、ラムシルマブ群で 198/529 例 (37.4%)、プラセボ群で 154/528 例 (29.2%) に発現した。「感染症および寄生虫症」に該当する有害事象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、抗生物質及び抗真菌薬の使用割合についても、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて高かった [抗生物質：166/529 例 (31.4%)、122/528 例 (23.1%)、抗真菌薬：36/529 例 (6.8%)、21/528 例 (4.0%)]（表 2.7.4.1-10）。一方、「感染症および寄生虫症」に該当する有害事象のうち、グレード 3 以上の事象は、ラムシルマブ群で 44/529 例 (8.3%)、プラセボ群で 39/528 例 (7.4%) に発現した。

発熱性好中球減少症により入院した被験者の割合は、両投与群で低かった [12/529 例 (2.3%)、8/528 例 (1.5%)] ことから、好中球減少症（統合語）の発現割合がラムシルマブ群で高かったことが安全性に及ぼす臨床的影響は小さいと考えられた（第 2.7.6.4.2.5.9 項参照）。

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 [253/529 例 (47.8%)、193/528 例 (36.6%)]（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.3.5、第 5.3.5.1.1 項）。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 [66/529 例 (12.5%)、28/528 例 (5.3%)]（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.3.26、第 5.3.5.1.1 項）。これらの被験者はいずれも FOLFIRI 療法の投与を中止しており（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.3.28、第 5.3.5.1.1 項）、好中球減少症（統合語）によりラムシルマブ又はプラセボの投与を中止した被験者はいなかった（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.3.27、第 5.3.5.1.1 項）。

2.7.4.2.1.2.4.2 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 [305/529 例 (57.7%)、275/528 例 (52.1%)]。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

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

現割合は、ラムシルマブ群で 61/529 例（11.5%）、プラセボ群で 41/528 例（7.8%）であった（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.3.9、第 5.3.5.1.1 項）。

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 [57/529 例（10.8%）、27/528 例（5.1%）] が（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.3.5、第 5.3.5.1.1 項）、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 [5/529 例（0.9%）、3/528 例（0.6%）]（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.3.26、第 5.3.5.1.1 項）。疲労（統合語）により、試験中止した被験者は、ラムシルマブ群で 4/536 例（0.7%）、プラセボ群で 2/536 例（0.4%）であった（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.1.4、第 5.3.5.1.1 項）。

2.7.4.2.1.2.4.3 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 [150/529 例（28.4%）、72/528 例（13.6%）]。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、両投与群とも低かった [16/529 例（3.0%）、4/528 例（0.8%）]（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.3.9、第 5.3.5.1.1 項）。グレード 4 の血小板減少症（統合語）は、ラムシルマブ群で 1/529 例（0.2%）、プラセボ群で 2/528 例（0.4%）に発現した（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.3.9、第 5.3.5.1.1 項）。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（第 2.7.4.2.1.6.5.1 項参照）。

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 [80/529 例（15.1%）、26/528 例（4.9%）] が（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.3.5、第 5.3.5.1.1 項）、いずれかの治験薬を投与中止した被験者の割合は、両投与群とも低かった [22/529 例（4.2%）、4/528 例（0.8%）]（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.3.26、第 5.3.5.1.1 項）。血小板減少症（統合語）により試験中止した被験者は、ラムシルマブ群で 8/536 例（1.5%）、プラセボ群で 0/536 例（0%）であった（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.1.4、第 5.3.5.1.1 項）。

2.7.4.2.1.2.4.4 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 [68/529 例（12.9%）、29/528 例（5.5%）]。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（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.3.9、第 5.3.5.1.1 項）。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、ラムシルマブ群で 6/529 例（1.1%）、プラセボ群で 2/528 例（0.4%）であった。

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被験者は、ラムシルマブ群で 11/529 例（2.1%）、プラセボ群で 2/528 例（0.4%）であった（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.3.5、第 5.3.5.1.1 項）。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 [ラムシルマブ群 4/529 例（0.8%）、プラセボ群 1/528 例（0.2%）] 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（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.3.27 及び Table JVBB.14.3.28、第 5.3.5.1.1 項）。また、手掌・足底発赤知覚不全症候群により試験中止した被験者はいなかった。

2.7.4.2.1.3 死亡

2.7.4.2.1.3.1 FOLFIRI 療法との併用時の国際共同第 III 相臨床試験（JVBB 試験）

JVBB 試験の死亡の要約を表 2.7.4.2-7 に示す。

治験薬初回投与日以降、治験薬最終投与から 30 日までに死亡した被験者の割合は、両投与群で同様であった [ラムシルマブ群 23/529 例（4.3%）、プラセボ群 29/528 例（5.5%）、以下同順]（表 2.7.4.2-7）。有害事象により死亡した被験者の割合は、両投与群ともに低かった [13/529 例（2.5%）、18/528 例（3.4%）]。

表 2.7.4.2-7 死亡の要約（JVBB 試験）

Primary Reason for Death	Ramucirumab + FOLFIRI N = 529 n (%)	Placebo + FOLFIRI N = 528 n (%)
All Deaths	369 (69.8)	394 (74.6)
Disease Progression	342 (64.7)	369 (69.9)
Adverse Event ^a	27 (5.1)	25 (4.7)
Deaths Up to 30 Days after Last Dose of Study Drug	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 = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; 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.

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 in the AE summary table (表 2.7.4.2-1).

Source: s106ds.r1.

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 2.7.4.2-7）。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 2.7.4.2-1 及び表 2.7.4.2-8）。

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

データベースロック時に、症例報告書の死亡に関するページに記載された有害事象による死亡（両投与群で計 52 例）と、有害事象に関するページで報告された死亡（グレード 5）に至った有害事象（両投与群で計 40 例）の症例数がそれぞれ異なっていた。そのため、別途、整合性を確認した。

有害事象による死亡 52 例（表 2.7.4.2-7）のうち、37 例の有害事象は死亡（グレード 5）に至った有害事象と判断されたため、症例報告書の有害事象に関するページでも死亡（グレード 5）に至った有害事象として報告された。残りの 15 例の有害事象は最終投与後 30 日を過ぎてからの発現であり、また死亡（グレード 5）に至った有害事象と判断されなかったため、症例報告書の有害事象に関するページに報告されなかった。

死亡（グレード 5）に至った有害事象（表 2.7.4.2-1）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（表 2.7.4.2-1）し、かつ、死亡（グレード 5）に至った有害事象も報告した被験者であった（表 2.7.4.2-1）。この 3 例は、死亡の要約（表 2.7.4.2-7）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、社内医学専門家が医学的に評価した。その結果、新たに死亡の原因として特定された「死亡（グレード 5）に至った有害事象」はなかった。JVBB 試験の試験期間中のいずれかの時点で報告された、治験薬との因果関係を問わない死亡に至った有害事象（グレード 5、PT、症例報告書の有害事象に関するページに基づく）の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-8 に示す。

死亡（グレード 5）に至った有害事象は 40 例〔ラムシルマブ群 21/529 例（4.0%）、プラセボ群 19/528 例（3.6%）、以下同順〕に発現した。

発現割合が高かった死亡（グレード 5）に至った有害事象（SOC）は、胃腸障害〔10/529 例（1.9%）、4/528 例（0.8%）〕、感染症および寄生虫症〔4/529 例（0.8%）、3/528 例（0.6%）〕及び心臓障害〔1/529 例（0.2%）、6/528 例（1.1%）〕であった。

グレード 5 の消化管穿孔はすべてラムシルマブ群で 4 例に発現した（腸管穿孔 2 例、大腸穿孔 1 例、小腸穿孔 1 例）。プラセボ群ではグレード 5 の消化管穿孔は認められなかった。これらの事象の詳細は第 2.7.4.2.1.6.6.1 項に記載した。

グレード 5 の消化管閉塞又はイレウスは 6 例に発現し、ラムシルマブ群で 3 例（腸閉塞 2 例及び小腸閉塞 1 例）、プラセボ群で 3 例（腸閉塞 1 例及びイレウス 2 例）であった。

グレード 5 の出血関連事象は 4 例に発現し、ラムシルマブ群で 3 例（胃出血、大腸出血及び吐血各 1 例）、プラセボ群で 1 例（大腸出血 1 例）であった。これらの事象の詳細は第 2.7.4.2.1.6.5.1 項に記載した。

グレード 5 の感染症に関連する事象の発現割合は両投与群で同様であり、ラムシルマブ群で 4 例（敗血症 3 例及び敗血症性ショック 1 例）、プラセボ群で 3 例（敗血症 1 例、気管支肺炎アスペルギルス症 1 例及びクレブシエラ性敗血症 1 例）であった。

グレード 5 の心臓障害は 7 例に発現し、ラムシルマブ群で 1 例（右室不全）、プラセボ群で 6 例〔心停止 1 例、心不全 2 例、心肺停止 1 例及び心筋梗塞 2 例〕であった。

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

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。

死亡（グレード 5）に至った有害事象のうち、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であった。

死亡（グレード 5）に至った有害事象に特定の傾向又は原因はなかった。

表 2.7.4.2-8 死亡（グレード 5）に至った有害事象（治験薬との因果関係を問わない）
（PT）の発現例数及び割合（JVBB 試験）

有害事象発現例数(%)			
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Ramucirumab + FOLFIRI (N=529) n(%)	Placebo + FOLFIRI (N=528) n(%)
	Patients with any TEAE Leading to Death	21 (4.0)	19 (3.6)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	10 (1.9)	4 (0.8)
腸閉塞	Intestinal obstruction	2 (0.4)	1 (0.2)
腸管穿孔	Intestinal perforation	2 (0.4)	0
胃出血	Gastric haemorrhage	1 (0.2)	0
吐血	Haematemesis	1 (0.2)	0
大腸出血	Large intestinal haemorrhage	1 (0.2)	1 (0.2)
大腸穿孔	Large intestine perforation	1 (0.2)	0
小腸閉塞	Small intestinal obstruction	1 (0.2)	0
小腸穿孔	Small intestinal perforation	1 (0.2)	0
イレウス	Ileus	0	2 (0.4)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	4 (0.8)	3 (0.6)
敗血症	Sepsis	3 (0.6)	1 (0.2)
敗血症性ショック	Septic shock	1 (0.2)	0
気管支肺アスペルギルス症	Bronchopulmonary aspergillosis	0	1 (0.2)
クレブシエラ性敗血症	Klebsiella sepsis	0	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	3 (0.6)	1 (0.2)
全身健康状態低下	General physical health deterioration	1 (0.2)	0
多臓器不全	Multi-organ failure	1 (0.2)	1 (0.2)
全身性炎症反応症候群	Systemic inflammatory response syndrome	1 (0.2)	0

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

有害事象発現例数(%)			
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Ramucirumab + FOLFIRI (N=529) n(%)	Placebo + FOLFIRI (N=528) n(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (0.4)	1 (0.2)
間質性肺疾患	Interstitial lung disease	1 (0.2)	0
肺浸潤	Lung infiltration	1 (0.2)	0
呼吸停止	Respiratory arrest	0	1 (0.2)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	1 (0.2)	0
血栓性微小血管症	Thrombotic microangiopathy	1 (0.2)	0
心臓障害	Cardiac disorders	1 (0.2)	6 (1.1)
右室不全	Right ventricular failure	1 (0.2)	0
心停止	Cardiac arrest	0	1 (0.2)
心不全	Cardiac failure	0	2 (0.4)
心肺停止	Cardio-respiratory arrest	0	1 (0.2)
心筋梗塞	Myocardial infarction	0	2 (0.4)
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	1 (0.2)	1 (0.2)
肝硬変	Hepatic cirrhosis	1 (0.2)	0
急性肝不全	Acute hepatic failure	0	1 (0.2)
神経系障害	Nervous system disorders	1 (0.2)	1 (0.2)
脳虚血	Cerebral ischaemia	1 (0.2)	0
脳血管発作	Cerebrovascular accident	0	1 (0.2)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	0	1 (0.2)
悪液質	Cachexia	0	1 (0.2)
精神障害	Psychiatric disorders	0	2 (0.4)
アルコール乱用	Alcohol abuse	0	1 (0.2)
自殺企図	Suicide attempt	0	1 (0.2)

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

a Patients may be counted under more than one term.

b Includes only treatment-emergent Grade 5 events.

MedDRA Version 17.0.

Source: s106ae3.r1.

治験薬の初回投与日以降、最終投与後 30 日までに発現した事象のみならず、最終投与後 30 日以降に発現した事象を含む、TEAE に該当するすべての Grade5 の事象を含めた。

Report: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Output/a_274_6_sum_ae_tedth_raise.rtf

Program: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-

Program/LY3009806/CRC_JCTD/Program/a_sum_ae_jvbb_df.sas

Data: V:/StatProg_G/StatProg_P/Single-Use-Statistical-Program/Mdstat ADS/LY3009806/CRC_JCTD/JVBB/ads

Date: 20 月 日

すべての死亡に至った有害事象のうち、いずれかの治験薬との因果関係を否定できない有害事象（PT 及び統合語）を JVBB 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）の Table JVBB.14.3.24 に、いずれかの治験薬との因果関係を否定できない死亡に至った有害事象

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

の一覧を表 2.7.4.7-8 に、因果関係を問わない事象が発現した被験者の一覧を JVBB 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）の Adverse Event Listings by Patient appendix に示す。ラムシルマブとの因果関係が否定できない有害事象による死亡例の各被験者の詳細は表 2.7.6.4-28（付録）に示す〔因果関係を問わない事象は JVBB 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）の Section 14.3.3 参照〕。

2.7.4.2.1.3.2 FOLFIRI 又は mFOLFOX-6 療法との併用時の海外第 II 相臨床試験 (JVCB、JVBH 及び JCDB 試験)

JVCB、JVBH 及び JCDB 試験の死亡の要約を表 2.7.4.2-9 に示す。JVCB 試験では、治験薬初回投与日以降、治験薬最終投与から 30 日までに死亡した被験者はいなかった。

JVBH 試験では、データベースロック日までに 30/48 例（62.5%）の死亡が報告された。2/48 例（4.2%）は最終投与後 30 日以内の有害事象による死亡であった（試験 111 日の急性心筋梗塞 1 例、試験 3 日の心肺停止 1 例）。いずれもラムシルマブとの因果関係は否定されなかったが、急性心筋梗塞の 1 例は mFOLFOX-6 療法との因果関係も否定されなかった。

JCDB 試験では、78 例の死亡が報告された〔Ram+mFOL6 群 41/52 例（78.8%）、mFOL6 群 37/49 例（75.5%）〕。Ram+mFOL6 群の 3/52 例（5.8%）は治験薬の投与中又は最終投与後 30 日以内に死亡した。3 例中 1 例は原疾患の増悪、2 例は有害事象〔グレード 5 の新生物進行（ラムシルマブ及び mFOLFOX-6 との因果関係は否定された）及び脳血管発作（ラムシルマブ及び mFOLFOX-6 との因果関係は否定されなかった）〕により死亡した。

JVBH 及び JCDB 試験でいずれかの治験薬との因果関係を否定できない死亡に至った有害事象の一覧をそれぞれ表 2.7.4.7-9 及び表 2.7.4.7-10 に示す。

表 2.7.4.2-9 死亡の要約（JVCB、JVBH 及び JCDB 試験）

Reason for Death	Study JVCB (Solid Tumors) Ramucirumab + FOLFIRI N=25 n (%)	FOLFOX-Based Combination Studies		
		Study JVBH (CRC) Ramucirumab+ mFOLFOX-6 N=48 n (%)	Study JCDB (CRC)	
			Ramucirumab+ mFOLFOX-6 N=52 n (%)	mFOLFOX-6 N=49 n (%)
All Deaths	0	30 (62.5)	41 (78.8)	37 (75.5)
Progressive Disease	0	2 (4.2)	36 (69.2)	37 (75.5)
Adverse Event	0	2 (4.2)	3 (5.8)	0
Cause Of Death Has Been Noted As Ischemic Stroke, Metastatic Colon Cancer	0	0	1 (1.9)	0
Disease Progression	0	0	1 (1.9)	0
Liver failure	0	1 (2.1)	0	0
Multi Organic Failure	0	1 (2.1)	0	0
Probably Acute Myocardial Infarction	0	0	2 (3.8)	0
Other	0	0	0	0
Not Collected In CRF ^a	0	26 (54.2)	0	0
Deaths Up To 30 Days After Last Dose Of Study				
Treatment	0	2 (4.2)	3 (5.8)	0
Progressive Disease	0	0	1 (1.9)	0
Adverse Event	0	2 (4.2)	2 (3.8)	0
Cause Of Death Has Been Noted As Ischemic Stroke, Metastatic Colon Cancer	0	0	1 (1.9)	0
Disease Progression	0	0	1 (1.9)	0
Multi Organic Failure	0	1 (2.1)	0	0
Probably Acute Myocardial Infarction	0	1 (2.1)	0	0

Abbreviations: CRC = colorectal carcinoma; CRF = case report form; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; mFOLFOX-6 = modified FOLFOX-6 (folinic acid, 5-fluorouracil, and oxaliplatin); N = total population size; n = number of patients.

^a Study JVBH did not collect the primary cause of deaths that occurred after 30 days of last dose.

Source: sis5rdth.r1.

2.7.4.2.1.3.3 その他の試験（JVBY 及び JVBF 試験）

JVBF 試験で死亡に至った有害事象のうち、いずれかの治験薬との因果関係を否定できない事象の一覧を表 2.7.4.7-11 に示す。

JVBY 試験では、死亡は認められなかった。

2.7.4.2.1.4 重篤な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 FOLFIRI 療法との併用時の国際共同第 III 相臨床試験（JVBB 試験）

重篤な有害事象は治験薬との因果関係を問わず報告された。治験薬との因果関係は治験担当医師が判断した。JVBB 試験のいずれかの投与群での発現割合が 1%以上の因果関係を問わない重篤な有害事象（PT 及び統合語）の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-10 に示す。JVBB 試験で認められた、いずれかの治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.7-12 に示す。

全グレードの因果関係を問わない重篤な有害事象の発現割合〔ラムシルマブ群 189/529 例（35.7%）、プラセボ群 164/528 例（31.1%）、以下同順〕及びグレード 3 以上の因果関係を問わない重篤な有害事象の発現割合〔162/529 例（30.6%）、141/528 例（26.7%）〕は、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重篤な有害事象は、下痢〔19/529 例（3.6%）、17/528 例（3.2%）〕、腸閉塞（統合語）〔16/529 例（3.0%）、13/528 例（2.5%）〕及び発熱性好中球減少症〔15/529 例（2.8%）、8/528 例（1.5%）〕であり、いずれも発現割合は両投与群ともに低かった。

重篤な有害事象の評価では、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。

表 2.7.4.2-10 いずれかの投与群での発現割合が 1%以上の因果関係を問わない重篤な有害事象（PT 及び統合語）の発現例数及び割合（JVBB 試験）

有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=529) n(%)		Placebo + FOLFIRI (N=528) n(%)	
		Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3
	Patients with any Serious TEAE	189 (35.7)	162 (30.6)	164 (31.1)	141 (26.7)
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term				
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	82 (15.5)	66 (12.5)	69 (13.1)	59 (11.2)
下痢	Diarrhoea	19 (3.6)	16 (3.0)	17 (3.2)	15 (2.8)
嘔吐	Vomiting	12 (2.3)	9 (1.7)	6 (1.1)	5 (0.9)
腹痛	Abdominal pain	7 (1.3)	5 (0.9)	12 (2.3)	9 (1.7)
腸閉塞	Intestinal obstruction	7 (1.3)	6 (1.1)	9 (1.7)	8 (1.5)
悪心	Nausea	6 (1.1)	5 (0.9)	5 (0.9)	4 (0.8)
小腸閉塞	Small intestinal obstruction	6 (1.1)	5 (0.9)	2 (0.4)	2 (0.4)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	34 (6.4)	31 (5.9)	34 (6.4)	26 (4.9)
肺炎	Pneumonia	6 (1.1)	6 (1.1)	6 (1.1)	3 (0.6)
敗血症	Sepsis	4 (0.8)	4 (0.8)	7 (1.3)	7 (1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	27 (5.1)	18 (3.4)	23 (4.4)	17 (3.2)
発熱	Pyrexia	3 (0.6)	0	6 (1.1)	1 (0.2)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	22 (4.2)	22 (4.2)	10 (1.9)	9 (1.7)
発熱性好中球減少症	Febrile neutropenia	15 (2.8)	15 (2.8)	8 (1.5)	8 (1.5)
好中球減少症	Neutropenia	6 (1.1)	6 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	18 (3.4)	14 (2.6)	18 (3.4)	15 (2.8)
肺塞栓症	Pulmonary embolism	10 (1.9)	9 (1.7)	6 (1.1)	6 (1.1)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	11 (2.1)	9 (1.7)	13 (2.5)	11 (2.1)

有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=529) n(%)		Placebo + FOLFIRI (N=528) n(%)	
		Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3
食欲減退	Decreased appetite	7 (1.3)	6 (1.1)	3 (0.6)	3 (0.6)
脱水	Dehydration	3 (0.6)	1 (0.2)	6 (1.1)	3 (0.6)
統合語	Consolidated AE Term				
腸閉塞	Intestinal obstruction	16 (3.0)	14 (2.6)	13 (2.5)	12 (2.3)
腹痛	Abdominal pain	9 (1.7)	6 (1.1)	14 (2.7)	10 (1.9)
疲労	Fatigue	8 (1.5)	7 (1.3)	7 (1.3)	6 (1.1)
好中球減少症	Neutropenia	8 (1.5)	8 (1.5)	2 (0.4)	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; TE-SAE = treatment-emergent serious adverse event.

MedDRA Version 17.0.

Sources: s106teae.r2, s106ae.r1.

因果関係を問わない重篤な有害事象（PT 及び統合語）の一覧を JVBB 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）の Table JVBB.14.3.25 に、年齢、性別、人種、地域及び KRAS 変異状態の部分集団別の解析結果を Table JVBB.14.3.16 に示す。

2.7.4.2.1.4.2 FOLFIRI 又は mFOLFOX-6 療法との併用時の海外第 II 相臨床試験 （JVCB、JVBH 及び JCDB 試験）

JVCB、JVBH 及び JCDB 試験の重篤な有害事象（PT）の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-11 に示す。JVCB、JVBH 及び JCDB 試験で認められた治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象の一覧をそれぞれ表 2.7.4.7-13、表 2.7.4.7-14 及び表 2.7.4.7-15 に示す。

JVCB 試験では、ラムシルマブ群の 2/25 例（8.0%）に因果関係を問わない重篤な有害事象が発現した。

JVBH 試験では、ラムシルマブ群の 17/48 例（35.4%）に因果関係を問わない重篤な有害事象が発現した。

JCDB 試験では、28 例に因果関係を問わない重篤な有害事象が発現し、Ram+mFOL6 群 [17/52 例（32.7%）] の発現割合が mFOL6 群 [11/49 例（22.4%）] に比べて高かった。

治験薬、ラムシルマブ、又は各化学療法との因果関係を否定できない重篤な有害事象（PT）の要約をそれぞれ、Safety Statistical Reports for CTD（第 5.3.5.3.1 項）の Table 9、Table 10 及び Table 11 に示す。

表 2.7.4.2-11 因果関係を問わない重篤な有害事象（PT）の発現例数及び割合（JVCB、JVBH 及び JCDB 試験）

		FOLFOX-Based Combination Studies			
		Study JVCB (Solid Tumors)	Study JVBH (CRC)	Study JCDB (CRC)	
有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=25) n(%)	Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=48) n(%)	Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=52) n(%)	mFOLFOX-6 (N=49) n(%)
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term				
	Patients with any Serious TEAE	2 (8.0)	17 (35.4)	17 (32.7)	11 (22.4)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	0	4 (8.3)	4 (7.7)	3 (6.1)
膀胱炎	Cystitis	0	0	1 (1.9)	0
医療機器関連感染	Device related infection	0	0	1 (1.9)	0
感染性大腸炎	Infectious colitis	0	0	1 (1.9)	0
尿路感染	Urinary tract infection	0	0	1 (1.9)	0
腹部膿瘍	Abdominal abscess	0	1 (2.1)	0	0
肛門膿瘍	Anal abscess	0	1 (2.1)	0	0
ヘモフィルス感染	Haemophilus infection	0	1 (2.1)	0	0
好中球減少性感染	Neutropenic infection	0	0	0	1 (2.0)
骨盤膿瘍	Pelvic abscess	0	1 (2.1)	0	0
肺炎	Pneumonia	0	1 (2.1)	0	0
敗血症	Sepsis	0	0	0	2 (4.1)
尿路性敗血症	Urosepsis	0	1 (2.1)	0	0
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	0	0	3 (5.8)	1 (2.0)
胆管閉塞	Bile duct obstruction	0	0	2 (3.8)	0
肝不全	Hepatic failure	0	0	1 (1.9)	0
胆管狭窄	Bile duct stenosis	0	0	0	1 (2.0)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	0	1 (2.1)	3 (5.8)	2 (4.1)
ネフローゼ症候群	Nephrotic syndrome	0	1 (2.1)	1 (1.9)	0
急性腎不全	Renal failure acute	0	0	1 (1.9)	0
尿閉	Urinary retention	0	0	1 (1.9)	0
水腎症	Hydronephrosis	0	0	0	1 (2.0)
尿管閉塞	Ureteric obstruction	0	0	0	1 (2.0)
呼吸器、胸部および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (4.0)	3 (6.3)	3 (5.8)	0
呼吸困難	Dyspnoea	1 (4.0)	0	1 (1.9)	0
胸水	Pleural effusion	0	0	1 (1.9)	0
肺塞栓症	Pulmonary embolism	0	2 (4.2)	1 (1.9)	0
低酸素症	Hypoxia	0	1 (2.1)	0	0
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	1 (4.0)	2 (4.2)	2 (3.8)	5 (10.2)
腹痛	Abdominal pain	0	1 (2.1)	1 (1.9)	1 (2.0)
便秘	Constipation	0	0	1 (1.9)	0
下痢	Diarrhoea	1 (4.0)	1 (2.1)	1 (1.9)	0

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

		FOLFOX-Based Combination Studies			
		Study JVCB (Solid Tumors)	Study JVBH (CRC)	Study JCDB (CRC)	
有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=25) n(%)	Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=48) n(%)	Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=52) n(%)	mFOLFOX-6 (N=49) n(%)
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term				
大腸閉塞	Large intestinal obstruction	1 (4.0)	0	0	0
大腸穿孔	Large intestine perforation	0	0	0	1 (2.0)
悪心	Nausea	0	0	0	1 (2.0)
小腸閉塞	Small intestinal obstruction	0	0	0	1 (2.0)
嘔吐	Vomiting	0	0	0	2 (4.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	0	3 (6.3)	2 (3.8)	0
疲労	Fatigue	0	0	2 (3.8)	0
疾患進行	Disease progression	0	1 (2.1)	0	0
発熱	Pyrexia	0	2 (4.2)	0	0
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	0	3 (6.3)	1 (1.9)	1 (2.0)
発熱性好中球減少症	Febrile neutropenia	0	1 (2.1)	1 (1.9)	1 (2.0)
凝血異常	Coagulopathy	0	1 (2.1)	0	0
好中球減少症	Neutropenia	0	1 (2.1)	0	0
心臓障害	Cardiac disorders	0	2 (4.2)	1 (1.9)	0
急性心筋梗塞	Acute myocardial infarction	0	1 (2.1)	1 (1.9)	0
心肺停止	Cardio-respiratory arrest	0	1 (2.1)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	0	1 (2.1)	1 (1.9)	1 (2.0)
投薬過誤	Medication error	0	0	1 (1.9)	0
股関節部骨折	Hip fracture	0	1 (2.1)	0	0
注入に伴う反応	Infusion related reaction	0	0	0	1 (2.0)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	1 (4.0)	0	1 (1.9)	0
低ナトリウム血症	Hyponatraemia	0	0	1 (1.9)	0
脱水	Dehydration	1 (4.0)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	0	1 (1.9)	0
新生物進行	Neoplasm progression	0	0	1 (1.9)	0
神経系障害	Nervous system disorders	0	0	1 (1.9)	0
脳血管発作	Cerebrovascular accident	0	0	1 (1.9)	0
血管障害	Vascular disorders	0	2 (4.2)	1 (1.9)	0

		FOLFOX-Based Combination Studies			
		Study JVCB (Solid Tumors)	Study JVBH (CRC)	Study JCDB (CRC)	
有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=25) n(%)	Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=48) n(%)	Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=52) n(%)	mFOLFOX-6 (N=49) n(%)
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term				
塞栓症	Embolism	0	0	1 (1.9)	0
深部静脈血栓症	Deep vein thrombosis	0	1 (2.1)	0	0
頸静脈血栓症	Jugular vein thrombosis	0	1 (2.1)	0	0
眼障害	Eye disorders	0	0	0	1 (2.0)
白内障	Cataract	0	0	0	1 (2.0)
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	0	1 (2.1)	0	0
子宮付属器捻転	Adnexal torsion	0	1 (2.1)	0	0

Abbreviations: CRC = colorectal carcinoma; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Affairs; mFOLFOX-6 = modified FOLFOX-6 (folinic acid, 5-fluorouracil, and oxaliplatin); N = total population size; n = number of patients.

MedDRA Version 17.0.

Source: sis5aesc.r1.

Report: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-
Program/LY3009806/CRC_JCTD/Output/a_274_9_sum_ae_tesae_ss.rtf

Program: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-
Program/LY3009806/CRC_JCTD/Program/a_sum_ae_idb_tmp1b_df.sas

Data: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/data/idb/ads

Date: 2017.04.14

2.7.4.2.1.4.3 その他の試験（JVBY 及び JVBF 試験）

JVBF 試験の治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.7-16 に示す。

JVBY 試験では、重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.5 重要な有害事象

2.7.4.2.1.5.1 いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象

2.7.4.2.1.5.1.1 FOLFIRI 療法との併用時の国際共同第 III 相臨床試験（JVBB 試験）

JVBB 試験のラムシルマブ群での発現割合が 1%以上の、いずれかの治験薬（ラムシルマブ/プラセボ又は FOLFIRI 療法の 1 剤以上）の投与中止に至った有害事象（PT 又は統合語）の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-12 に示す。なお、JVBB 試験の「いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象」は、試験中止時を除く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を指しており、試験中止の原因となった有害事象は含まない（試験中止に至った有害事象は、第 2.7.4.1.2.1.1 項を参照）。

FOLFIRI 療法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 [ラムシルマブ群 142/529 例 (26.8%)、プラセボ群 66/528 例

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

（12.5%）、以下同順〕。ラムシルマブ又はプラセボの投与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〔19/529 例（3.6%）、7/528 例（1.3%）〕。

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%以上の事象）は、発現割合が高かった順に、好中球減少症（統合語）〔66/529 例（12.5%）、28/528 例（5.3%）〕、血小板減少症（統合語）〔22/529 例（4.2%）、4/528 例（0.8%）〕、下痢〔12/529 例（2.3%）、7/528 例（1.3%）〕及び口内炎〔12/529 例（2.3%）、6/528 例（1.1%）〕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〔8/529 例（1.5%）、1/528 例（0.2%）〕。

表 2.7.4.2-12 ラムシルマブ群での発現割合が 1%以上の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（PT 又は統合語）の発現例数及び割合（JVBB 試験）

		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）	<i>Neutropenia</i>	66 (12.5)	28 (5.3)
血小板減少症（統合語）	<i>Thrombocytopenia</i>	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）	<i>Neutropenia</i>	66 (12.5)	28 (5.3)
血小板減少症（統合語）	<i>Thrombocytopenia</i>	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; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total population; n = number of patients in category; TEAE = treatment-emergent adverse event.

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 は含めなかった。

注 3：有害事象により、すべての治験薬の中止（試験中止）には至らなかったものの、ラムシルマブ及び／又は FOLFIRI 療法 1 剤以上を中止した被験者を集計した。

Sources: s106ae2.r1, s106ae.r2, s106ae2.r2.

投与中止に至った有害事象の一覧を JVBB 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）の Table JVBB.14.3.26 に示す。

人種別のいずれの部分集団（白人、アジア人又はその他の人種）でも、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が、発現割合の投与群間差は各部分集団で同様であった。人種の部分集団間の比較では、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、両投与群ともに、アジア人の集団で白人の集団に比べて高かった。FOLFIRI 療法の中止に至った有害事象の発現割合は、アジア人（42.7%、20.4%）で白人（23.0%、10.9%）に比べて高かった。ラムシルマブ又はプラセボの中止に至った有害事象の発現割合は、アジア人（4.5%、1.0%）と白人（3.5%、1.5%）で同様であった（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.12.2.4、第 5.3.5.1.1 項）。

有害事象の部分集団解析（人種）の結果を第 2.7.4.5.1.3 項に示す。

2.7.4.2.1.5.1.2 FOLFIRI 又は mFOLFOX-6 療法との併用時の海外第 II 相臨床試験（JVCB、JVBH 及び JCDB 試験）

JVCB、JVBH 及び JCDB 試験でいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象（PT）の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-13 に示す。なお、これら 3 試験の「いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象」は、試験期間中及び試験中止時に一剤以上の治験薬（ラムシルマブ/プラセボ、及び/又は併用薬）の投与中止の原因となった有害事象を指す。

JVCB 試験では、いずれかの治験薬（ラムシルマブ及び/又は FOLFIRI 療法）の投与中止に至った有害事象は 3/25 例（12.0%）に発現した。

JVBH 試験では、いずれかの治験薬（ラムシルマブ及び/又は mFOLFOX-6 療法）の投与中止に至った有害事象は 24/48 例（50.0%）に発現した。

JCDB 試験では、いずれかの治験薬（ラムシルマブ及び/又は mFOLFOX-6 療法）の投与中止に至った有害事象の発現割合は Ram+mFOL6 群で mFOL6 群に比べて高かった [Ram+mFOL6 群 18/52 例（34.6%）、mFOL6 群 6/49 例（12.2%）]。

表 2.7.4.2-13 いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象（PT）の発現例数及び割合（JVCB、JVBH 及び JCDB 試験）

		FOLFOX-Based Combination Studies			
		Study JVCB (Solid Tumors)	Study JVBH (CRC)	Study JCDB (CRC)	
有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=25) n(%)	Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=48) n(%)	Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=52) n(%)	mFOLFOX-6 (N=49) n(%)
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term				
	Patients with any TEAE Leading to Any Study Drug Discontinuation	3 (12.0)	24 (50.0)	18 (34.6)	6 (12.2)
一般・全身障害および投 与部位の状態	General disorders and administration site conditions	0	4 (8.3)	4 (7.7)	1 (2.0)

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

		FOLFOX-Based Combination Studies			
		Study JVCB (Solid Tumors)	Study JVBH (CRC)	Study JCDB (CRC)	
有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=25) n(%)	Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=48) n(%)	Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=52) n(%)	mFOLFOX-6 (N=49) n(%)
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term				
疲労	Fatigue	0	0	2 (3.8)	1 (2.0)
無力症	Asthenia	0	0	1 (1.9)	0
非心臓性胸痛	Non-cardiac chest pain	0	0	1 (1.9)	0
悪寒	Chills	0	1 (2.1)	0	0
治癒不良	Impaired healing	0	1 (2.1)	0	0
発熱	Pyrexia	0	2 (4.2)	0	0
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	0	2 (4.2)	3 (5.8)	0
好中球減少症	Neutropenia	0	0	2 (3.8)	0
貧血	Anaemia	0	0	1 (1.9)	0
血小板減少症	Thrombocytopenia	0	1 (2.1)	1 (1.9)	0
骨髄毒性	Bone marrow toxicity	0	1 (2.1)	0	0
神経系障害	Nervous system disorders	0	15 (31.3)	3 (5.8)	2 (4.1)
脳血管発作	Cerebrovascular accident	0	0	1 (1.9)	0
末梢性ニューロパチー	Neuropathy peripheral	0	4 (8.3)	1 (1.9)	1 (2.0)
末梢性感覚ニューロパチー	Peripheral sensory neuropathy	0	0	1 (1.9)	0
痙攣	Convulsion	0	1 (2.1)	0	0
異常感覚	Dysaesthesia	0	4 (8.3)	0	0
感覚鈍麻	Hypoaesthesia	0	1 (2.1)	0	0
神経毒性	Neurotoxicity	0	4 (8.3)	0	1 (2.0)
錯感覚	Paraesthesia	0	1 (2.1)	0	0
失神	Syncope	0	1 (2.1)	0	0
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	0	0	2 (3.8)	0
医療機器関連感染	Device related infection	0	0	1 (1.9)	0
眼感染	Eye infection	0	0	1 (1.9)	0
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	0	2 (4.2)	2 (3.8)	0
ネフローゼ症候群	Nephrotic syndrome	0	1 (2.1)	1 (1.9)	0
蛋白尿	Proteinuria	0	1 (2.1)	1 (1.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	3 (6.3)	2 (3.8)	0
呼吸困難	Dyspnoea	0	0	1 (1.9)	0
胸水	Pleural effusion	0	0	1 (1.9)	0
低酸素症	Hypoxia	0	1 (2.1)	0	0
肺塞栓症	Pulmonary embolism	0	2 (4.2)	0	0
心臓障害	Cardiac disorders	0	0	1 (1.9)	0

Date: 20[]-[]-[]

ラムシルマブ又は化学療法の投与中止に至った有害事象を、それぞれ Safety Statistical Reports for CTD（第 5.3.5.3.1 項）の Table 20 及び Table 21 に示す。

2.7.4.2.1.5.2 投与変更（投与延期、減量又は休薬）に至った有害事象

2.7.4.2.1.5.2.1 FOLFIRI 療法との併用時の国際共同第 III 相臨床試験（JVBB 試験）

JVBB 試験の治験実施計画書では、有害事象によるラムシルマブ／プラセボ及び FOLFIRI 療法の投与変更（投与延期、減量又は休薬）の基準が規定されていた。投与変更基準の詳細を第 2.7.6.4.2.5.5.2 項に示す。

JVBB 試験のラムシルマブ群での発現割合が 1%以上の、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（PT 又は統合語）の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-14 に示す。

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 [ラムシルマブ群 409/529 例 (77.3%)、プラセボ群 338/528 例 (64.0%)、以下同順]。

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。特に、いずれかの治験薬の休薬、並びにラムシルマブ／プラセボ、5-FU 又はイリノテカンの減量は、いずれも有害事象によるものであった。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。

いずれかの治験薬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）[253/529 例 (47.8%)、193/528 例 (36.6%)]、血小板減少症（統合語）[80/529 例 (15.1%)、26/528 例 (4.9%)]、疲労（統合語）[57/529 例 (10.8%)、27/528 例 (5.1%)]、下痢 [68/529 例 (12.9%)、60/528 例 (11.4%)]、口内炎 [38/529 例 (7.2%)、20/528 例 (3.8%)] 及び粘膜の炎症 [28/529 例 (5.3%)、10/528 例 (1.9%)] であった。

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）[177/529 例 (33.5%)、131/528 例 (24.8%)]、血小板減少症（統合語）[51/529 例 (9.6%)、21/528 例 (4.0%)]、疲労（統合語）[44/529 例 (8.3%)、18/528 例 (3.4%)] 及び下痢 [29/529 例 (5.5%)、28/528 例 (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）[253/529 例 (47.8%)、193/528 例 (36.6%)]、血小板減少症（統合語）[80/529 例 (15.1%)、25/528 例 (4.7%)]、下痢 [66/529 例 (12.5%)、59/528 例 (11.2%)]、疲労（統合語）[52/529 例 (9.8%)、24/528 例 (4.5%)]、口内炎 [38/529 例 (7.2%)、20/528 例 (3.8%)] 及び粘膜の炎症 [28/529 例 (5.3%)、10/528 例 (1.9%)] であった。

表 2.7.4.2-14 ラムシルマブ群での発現割合が 1%以上の治験薬の投与変更に至った有害事象（PT 又は統合語）の発現例数及び割合（JVBB 試験）

		Ramucirumab + FOLFIRI N = 529 n (%)	Placebo + FOLFIRI N = 528 n (%)
Patients with any TEAE leading to dose modification of:			
Any study drug		409 (77.3)	338 (64.0)
Ramucirumab/placebo		345 (65.2)	265 (50.2)
FOLFIRI		405 (76.6)	330 (62.5)
TEAEs leading to any study drug dose modification			
好中球減少症（統合語）	<i>Neutropenia</i>	253 (47.8)	193 (36.6)
血小板減少症（統合語）	<i>Thrombocytopenia</i>	80 (15.1)	26 (4.9)
疲労（統合語）	<i>Fatigue</i>	57 (10.8)	27 (5.1)
下痢	<i>Diarrhoea</i>	68 (12.9)	60 (11.4)
口内炎	<i>Stomatitis</i>	38 (7.2)	20 (3.8)
粘膜の炎症	<i>Mucosal inflammation</i>	28 (5.3)	10 (1.9)
高血圧	<i>Hypertension</i>	21 (4.0)	1 (0.2)
蛋白尿	<i>Proteinuria</i>	18 (3.4)	6 (1.1)
悪心	<i>Nausea</i>	14 (2.6)	10 (1.9)
発熱	<i>Pyrexia</i>	12 (2.3)	5 (0.9)
上気道感染	<i>Upper respiratory tract infection</i>	12 (2.3)	4 (0.8)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	<i>Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome</i>	11 (2.1)	2 (0.4)
発熱性好中球減少症	<i>Febrile neutropenia</i>	9 (1.7)	8 (1.5)
嘔吐	<i>Vomiting</i>	8 (1.5)	4 (0.8)
腹痛（統合語）	<i>Abdominal pain</i>	6 (1.1)	6 (1.1)
医療機器関連感染	<i>Device related infection</i>	6 (1.1)	5 (0.9)
白血球減少症（統合語）	<i>Leukopenia</i>	6 (1.1)	4 (0.8)
体重減少	<i>Weight decreased</i>	6 (1.1)	2 (0.4)
倦怠感	<i>Malaise</i>	6 (1.1)	2 (0.4)
TEAEs leading to ramucirumab/placebo dose modification			
好中球減少症（統合語）	<i>Neutropenia</i>	177 (33.5)	131 (24.8)
血小板減少症（統合語）	<i>Thrombocytopenia</i>	51 (9.6)	21 (4.0)
疲労（統合語）	<i>Fatigue</i>	44 (8.3)	18 (3.4)
下痢	<i>Diarrhoea</i>	29 (5.5)	28 (5.3)
高血圧	<i>Hypertension</i>	20 (3.8)	1 (0.2)
蛋白尿	<i>Proteinuria</i>	18 (3.4)	6 (1.1)
口内炎	<i>Stomatitis</i>	17 (3.2)	10 (1.9)
粘膜の炎症	<i>Mucosal inflammation</i>	15 (2.8)	4 (0.8)
発熱	<i>Pyrexia</i>	12 (2.3)	4 (0.8)
上気道感染	<i>Upper respiratory tract infection</i>	10 (1.9)	4 (0.8)
発熱性好中球減少症	<i>Febrile neutropenia</i>	9 (1.7)	5 (0.9)
医療機器関連感染	<i>Device related infection</i>	6 (1.1)	4 (0.8)
TEAEs leading to FOLFIRI dose modification			

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

好中球減少症（統合語）	<i>Neutropenia</i>	253 (47.8)	193 (36.6)
血小板減少症（統合語）	<i>Thrombocytopenia</i>	80 (15.1)	25 (4.7)
疲労（統合語）	<i>Fatigue</i>	52 (9.8)	24 (4.5)
下痢	Diarrhoea	66 (12.5)	59 (11.2)
口内炎	Stomatitis	38 (7.2)	20 (3.8)
粘膜の炎症	Mucosal inflammation	28 (5.3)	10 (1.9)
悪心	Nausea	14 (2.6)	10 (1.9)
発熱	Pyrexia	12 (2.3)	5 (0.9)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	12 (2.3)	4 (0.8)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	11 (2.1)	2 (0.4)
発熱性好中球減少症	Febrile neutropenia	9 (1.7)	8 (1.5)
高血圧	Hypertension	9 (1.7)	0
嘔吐	Vomiting	8 (1.5)	4 (0.8)
倦怠感	Malaise	6 (1.1)	2 (0.4)
白血球減少症（統合語）	<i>Leukopenia</i>	6 (1.1)	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; TEAE = treatment-emergent adverse event.

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 は含めなかった。

注 3： 有害事象により、ラムシルマブ及び／又は FOLFIRI 療法 1 剤以上を投与変更（投与延期、減量又は休薬）した被験者を集計した。

Sources: s106ae4.r1, s106ae.r3, s106ae4.r2.

2.7.4.2.1.5.2.2 FOLFIRI 又は mFOLFOX-6 療法との併用時の海外第 II 相臨床試験（JVCB、JVBH 及び JCDB 試験）

JVCB、JVBH 及び JCDB 試験で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（PT 及び統合語）の発現例数及び割合を表 2.7.4.7-17 に示す。

JVCB 試験では、いずれかの治験薬（ラムシルマブ及び／又は FOLFIRI 療法）の投与変更に至った有害事象は 11/25 例（44.0%）に発現した。発現割合が高かった事象は好中球減少症（統合語） [6/25 例（24.0%）] 及び疲労（統合語） [2/25 例（8.0%）] であった。

JVBH 試験では、いずれかの治験薬（ラムシルマブ及び／又は mFOLFOX-6 療法）の投与変更に至った有害事象は 46/48 例（95.8%）に発現した。発現割合が高かった事象は好中球減少症（統合語） [21/48 例（43.8%）]、神経毒性 [16/48 例（33.3%）] 及び血小板減少症（統合語） [13/48 例（27.1%）] であった。

JCDB 試験では、Ram+mFOL6 群の 38/52 例（73.1%）及び mFOL6 群の 28/49 例（57.1%）にいずれかの治験薬（ラムシルマブ及び／又は mFOLFOX-6 療法）の投与変更に至った有害事象が発現した。発現割合が高かった事象は、好中球減少症（統合語） [Ram+mFOL6 群 14/52 例（26.9%）、mFOL6 群 18/49 例（36.7%）、以下同順]、血小

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

板減少症（統合語）〔13/52 例（25.0%）、9/49 例（18.4%）〕及び疲労（統合語）〔10/52 例（19.2%）、4/49 例（8.2%）〕であった。

いずれかの治験薬、ラムシルマブ及び化学療法の投与変更に至った有害事象（PT）をそれぞれ Safety Statistical Reports for CTD（第 5.3.5.3.1 項）の Table 23、Table 24 及び Table 25 に示す。

2.7.4.2.1.5.3 入院－FOLFIRI 療法との併用時の国際共同第 III 相臨床試験（JVBB 試験）

いずれかの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（19.7%）でプラセボ群（13.6%）に比べて高かった。被験者ごとの入院期間の平均値（標準偏差）は、ラムシルマブ群で 16.2 日（27.0 日）、プラセボ群で 16.2 日（35.5 日）であった。入院期間の中央値はラムシルマブ群で 9.0 日（範囲：1～258 日）、プラセボ群で 8.0 日（範囲：1～377 日）であった。被験者ごとの入院回数の平均値（標準偏差）はラムシルマブ群で 1.3 回（0.6 回）、プラセボ群で 1.3 回（0.7 回）であった。

入院に至った有害事象（PT 及び統合語）のうち、比較的良好に認められた事象は、両投与群ともに、下痢〔17/529 例（3.2%）、17/528 例（3.2%）〕、腸閉塞（統合語）〔16/529 例（3.0%）、13/528 例（2.5%）〕、発熱性好中球減少症〔12/529 例（2.3%）、8/528 例（1.5%）〕、嘔吐〔12/529 例（2.3%）、6/528 例（1.1%）〕及び腹痛（統合語）〔9/529 例（1.7%）、13/528 例（2.5%）〕と、両投与群で同様であった。

2.7.4.2.1.5.4 血栓性微小血管症－FOLFIRI 療法との併用時の国際共同第 III 相臨床試験（JVBB 試験）

ラムシルマブ群の 1 例でグレード 5 の血栓性微小血管症が発現した。当該事象を以下に要約する。

61 歳の女性被験者（被験者番号：0498-XXXXXXXXXX）：ラムシルマブ群

当該被験者は、第 3 サイクル終了後、血小板減少症により FOLFIRI 療法の投与を中止した。ラムシルマブの投与は継続した。腹痛及び嘔吐のため緊急受診した（日付不明）。ラムシルマブ最終投与の 17 日後に腸閉塞により入院したものの、その当日に死亡した。剖検報告書上、死因は原疾患及び血栓性微小血管症による多臓器不全であった。腸閉塞発現時に蛋白尿はなかったが、乏尿及びクレアチニン増加徴候を伴う腎不全が報告された。病理所見からは、微小血管障害に伴う全身性の内臓障害と診断された。治験担当医師は、剖検からは、死因が血栓性微小血管症（ラムシルマブと関連があるかもしれない）又は原疾患の増悪のいずれであるか判断できないとした。

被験者の詳細な経過を表 2.7.6.4-28（付録）及び JVBB 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）の Section 14.3.3 に示す。

2.7.4.2.1.6 特に注目すべき有害事象（JVBB 試験、JVCB、JVBH 及び JCDB 試験、並びに JVBF 試験）

JVBB 試験、ラムシルマブ及び FOLFIRI 療法を用いた進行悪性固形癌患者を対象とした第 II 相臨床試験（JVCB 試験）及びラムシルマブ及び mFOLFOX-6 療法を用いた転移性結腸・直腸癌患者を対象とした第 II 相臨床試験（JVBH 及び JCDB 試験）、並びに肝細胞癌患者を対象とした第 III 相臨床試験（JVBF 試験）の特に注目すべき有害事象の評価を本項に示す。

特に注目すべき有害事象として、ラムシルマブで注目すべき有害事象（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、肝不全／肝損傷、可逆性後白質脳症症候群）を評価した。

ラムシルマブで注目すべき有害事象は、VEGF 又は VEGFR-2 を介する血管新生を阻害する薬剤と関連する可能性がある有害事象、もしくはラムシルマブを用いた非臨床試験又は以前の臨床試験で観察された有害事象である。なお、ラムシルマブで注目すべき有害事象発現時の対処に関し、治験実施計画書には、治験薬の投与中止、投与変更（投与延期、減量又は休薬）及び併用薬の使用の詳細な基準を規定した。これらの詳細を JVBB 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）の Section 9.4.6 に示す。

その他に注目すべき有害事象として間質性肺疾患を評価した（詳細は、表 2.7.4.1-2 参照）。

なお、以下の項では、治験薬との因果関係を問わない有害事象について記載した。

ラムシルマブで注目すべき有害事象を発現した各被験者の詳細な経過を JVBB 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）の Section 14.3.3 に示す。

2.7.4.2.1.6.1 IRR 関連事象

2.7.4.2.1.6.1.1 IRR 関連事象（JVBB 試験）

JVBB 試験では、ラムシルマブ又はプラセボ投与前にジフェンヒドラミンなどのヒスタミン H1 受容体拮抗薬等の前投薬を推奨した。また、ラムシルマブ又はプラセボに起因するグレード 1 又は 2 の IRR 関連事象が発現した場合は、その後のラムシルマブ又はプラセボの投与前に前投薬を必須とし、グレード 3 又は 4 の IRR 関連事象が発現した場合は、ラムシルマブ又はプラセボの投与を中止することとした。

治験薬投与前の前投薬の使用割合は、両投与群で同様であった（前投薬の要約については、第 2.7.4.1.3.1.2 項参照）。

JVBB 試験で認められ、治験薬投与との時間的な関連を問わない IRR 関連事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-15 に示す。

IRR 関連事象（全グレード）は、ラムシルマブ群で 31/529 例（5.9%）、プラセボ群で 16/528 例（3.0%）に発現した。グレード 3 の事象は、ラムシルマブ群で 4/529 例（0.8%）、プラセボ群で 2/528 例（0.4%）に発現した。グレード 4 又はグレード 5 の事象は両投与群ともに認められなかった。

ラムシルマブ群で IRR 関連事象を発現した 31/529 例（5.9%）のうち 24/529 例（4.5%）では、治験担当医師により治験薬のうち少なくとも 1 剤以上との因果関係が否定されなかった。13/529 例（2.5%）でラムシルマブとの因果関係が否定されず、14/529 例（2.6%）で FOLFIRI 療法との因果関係が否定されなかった。プラセボ群で IRR 関連事象を発現した 16/528 例（3.0%）のうち 12/528 例（2.3%）では、治験担当医師により治験薬のうち少なくとも 1 剤以上との因果関係が否定されなかった。7/528 例（1.3%）でプラセボとの因果関係が否定されず、9/528 例（1.7%）で FOLFIRI 療法との因果関係が否定されなかった（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.3.29、第 5.3.5.1.1 項）。

治験担当医師は、有害事象の因果関係を判定する際、治験薬として投与したすべての薬剤との因果関係を判定した。社内医学専門家の医学的評価により、IRR 関連事象は治験薬投与の当日又は翌日に発現しており、治験担当医師の因果関係判定とも一致することが確認できた。

両投与群ともに、IRR 関連事象を発現した被験者の多くは、いずれかの治験薬を中止又は投与変更することなく回復した。

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少なかった。ラムシルマブ群では、ラムシルマブの投与中止に至った IRR 関連事象は認められず、FOLFIRI 療法の 1 剤以上の投与中止に至った事象は 2 例のみに発現した。プラセボ群では、いずれかの治験薬の投与中止に至った IRR 関連事象は認められなかった。

ラムシルマブ群では、ラムシルマブの投与変更（投与延期、減量又は休薬）に至った IRR 関連事象は 3 例、FOLFIRI 療法のいずれかの薬剤の投与変更に至った IRR 関連事象は 6 例に発現した。

ラムシルマブ群でグレード 3 の事象を発現した被験者は 4 例であり、このうちラムシルマブの投与を中止した被験者は 1 例であった（当該被験者は、ラムシルマブの初回投与後にラムシルマブの投与を中止し、FOLFIRI 療法の投与は計 11 サイクル継続した）。グレード 3 の事象を発現した他の 2 例では、治験担当医師の判断により治験薬との因果関係を否定され、治験薬の投与を変更しなかった。いずれの被験者でも IRR 関連事象は再発しなかった。

表 2.7.4.2-15 IRR 関連事象（Pooled AE term 及び PT）の発現例数及び割合（JVBB 試験）

有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=529) n(%)				Placebo + FOLFIRI (N=528) n(%)			
Pooled AE Term 基本語	Pooled AE Term Preferred Term	Any Grade	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5	Any Grade	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5
IRR 関連事象	Infusion related reaction	31 (5.9)	4 (0.8)	0	0	16 (3.0)	2 (0.4)	0	0
注入に伴う反応	Infusion related reaction	19 (3.6)	1 (0.2)	0	0	10 (1.9)	1 (0.2)	0	0
過敏症	Hypersensitivity	6 (1.1)	0	0	0	5 (0.9)	0	0	0
薬物過敏症	Drug hypersensitivity	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
アナフィラキシー反応	Anaphylactic reaction	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0
サイトカイン放出症候群	Cytokine release syndrome	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; Gr. = grade; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total population; n = number of patients in category.
MedDRA Version 17.0.
Source: s106siae.r1.

Report: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-
Program/LY3009806/CRC_JCTD/Output/a_274_12_sum_ae_tesi_raise.rtf
Program: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-
Program/LY3009806/CRC_JCTD/Program/a_sum_ae_jvbb_df.sas
Data: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/data/jvbb/ads
Date: 2016-03-10

グレード 3 の IRR 関連事象及びグレード 1 のサイトカイン放出症候群を以下に要約する。

ラムシルマブ群

アナフィラキシー反応（グレード 3）

- 5 歳の白人男性（被験者番号：264-）：第 9 サイクル中〔試験開始 125 日後、ラムシルマブ最終投与の 83 日後（第 4 サイクルに発現した有害事象により投与を中止）、かつイリノテカン及び 5-FU 最終投与の 7 日後〕にグレード 3 のアナフィラキシー反応（重篤な有害事象）が発現した。被験者は 1 日間入院し治療薬が投与された。同日、本事象は消失した。治験担当医師は本事象とすべての治験薬との因果関係を否定し、本事象によるイリノテカン及び 5-FU の投与変更はなかった。被験者は試験開始 134 日後に原疾患の増悪により試験を中止した。

アナフィラキシー反応（グレード 3）

- 5 歳の白人女性（被験者番号：264-）：第 3 サイクル中（試験開始 75 日後、かつラムシルマブ及び FOLFIRI 療法最終投与の 25 日後）にグレード 3 のアナフィラキシー反応（非重篤）が発現した。被験者は治療薬を投与され、翌日、本事象は消失した。治験担当医師は本事象といずれの治験薬との因果関係も否定し、本事象に

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

よる治験薬の変更はなかった。被験者は試験開始 82 日後に原疾患の増悪により試験を中止した。

サイトカイン放出症候群（グレード 1）

- 6 歳の白人男性（被験者番号：110- ）：第 3 サイクル Day 1（試験開始の 30 日後、かつラムシルマブ及び FOLFIRI 療法の最終投与開始 15 日後）にグレード 1 のサイトカイン放出症候群（非重篤）が発現した。治験担当医師は本事象と FOLFIRI 療法との因果関係を否定できない、ラムシルマブとの因果関係を否定すると判断した。同日、本事象は消失し、本事象による治験薬の追加の変更はなかったものの、第 3 サイクルに発現した上気道感染に対し、ラムシルマブを含むすべての治験薬投与が延期された。被験者は試験開始の 78 日後に原疾患の増悪により本試験を中止した。

薬物過敏症（グレード 3）

- 7 歳の白人男性（被験者番号：520- ）：第 1 サイクル Day 1 にグレード 3 の薬物過敏症（非重篤）が発現した。治験担当医師は本事象とラムシルマブとの因果関係を否定せず、ラムシルマブを減量した。同日、本事象は消失し、その後ラムシルマブは投与されなかった。治験担当医師は本事象と FOLFIRI 療法との因果関係を否定し、本事象による FOLFIRI 療法の変更はなかった。被験者は試験開始の 178 日後に被験者の判断により試験を中止した。

注入に伴う反応（グレード 3）

- 6 歳のアジア人女性（被験者番号：603- ）：第 5 サイクル Day 1 [試験開始 71 日後、かつすべての治験薬（ラムシルマブ及び FOLFIRI 療法）の最終投与開始 14 日後] にグレード 3 の注入に伴う反応（非重篤）が発現した。治験担当医師は本事象と FOLFIRI 療法との因果関係を否定せず、5-FU の急速静脈内投与を中断、5-FU の持続静脈内投与を休業し、以降のすべての 5-FU 及びホリナートカルシウム投与を中止した。治療薬が投与され、10 日後に本事象は消失した。本事象によるイリノテカン又はラムシルマブの投与変更はなかった。被験者は試験開始の 197 日後に原疾患の増悪により試験を中止した。

プラセボ群

薬物過敏症（グレード 3）

- 5 歳の男性（被験者番号：298- ）：試験開始 50 日後、かつプラセボ及び FOLFIRI 療法の最終投与開始 14 日後、かつ原疾患の増悪により試験を中止した 2 日後に、グレード 3 の薬物過敏症（重篤）が発現した。被験者は 1 日間入院し治療薬が投与された。同日、本事象は消失した。治験担当医師は、本事象を（症例報告書上、セツキシマブは後治療薬として報告していないものの）セツキシマブに対するアレルギー反応と報告し、プラセボ及び FOLFIRI 療法との因果関係を否定した。被

験者は既に試験を中止していた。本事象と治験薬との因果関係は否定されており、本事象による治験薬変更はなかった。

注入に伴う反応（グレード3）

- 51歳の白人女性（被験者番号：476-XXXXXXXXXX）：第2サイクル Day 1 [すべての治験薬（プラセボ及び FOLFIRI 療法）の最終投与開始 14 日後] にグレード3の注入に伴う反応（非重篤）が発現した。治験担当医師は本事象とプラセボとの因果関係を否定せず、プラセボ投与を中断し、再開はしなかった。同日、本事象は消失した。治験担当医師は、本事象と FOLFIRI 療法との因果関係を否定したが、FOLFIRI 療法の投与を延期し、7 日後に投与した。プラセボは投与しなかった。被験者は試験開始の 141 日後に原疾患の増悪により試験を中止した。

なお、IRR 関連事象が発現した際には、可能な限り、発現及び回復時、回復 30 日後のタイミングで抗ラムシルマブ抗体を分析するための血清検体を測定することとしたが、IRR 関連事象と免疫原性の関連性を検討するための免疫原性データが十分に入手できなかったため、評価できなかった。

2.7.4.2.1.6.1.2 IRR 関連事象（JVCB、JVBH 及び JCDB 試験）

JVCB、JVBH 及び JCDB 試験の治験薬との因果関係を問わない IRR 関連事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-16 に示す。

JVCB 試験のラムシルマブ群では、IRR 関連事象は認められなかった。

JVBH 試験のラムシルマブ群では、グレード 1 又は 2 の IRR 関連事象は 9/48 例（18.8%）に発現し、グレード 3 の事象は認められなかった。

JCDB 試験の Ram+mFOL6 群では、グレード 1 又は 2 の IRR 関連事象は 6/52 例（11.5%）、グレード 3 の事象は 1/52 例（1.9%）に発現した。mFOL6 群では、グレード 1 又は 2 の事象は 3/49 例（6.1%）、グレード 3 の事象は 2/49 例（4.1%）に発現した。グレード 4 又はグレード 5 の事象は両投与群ともに認められなかった。

表 2.7.4.2-16 IRR 関連事象の発現例数及び割合（JVCB、JVBH 及び JCDB 試験）

Grade	JVCB (Solid Tumors)	JVBH (CRC)	JCDB (CRC)	
	Ramucirumab+ FOLFIRI	Ramucirumab+ mFOLFOX-6	Ramucirumab+ mFOLFOX-6	mFOLFOX-6
	N=25 n (%)	N=48 n (%)	N=52 n (%)	N=49 n (%)
IRR 関連事象	0	9 (18.8)	7 (13.5)	5 (10.2)
Grade 1-2	0	9 (18.8)	6 (11.5)	3 (6.1)
Grade 3	0	0	1 (1.9)	2 (4.1)
Grade 4-5	0	0	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; CRC = colorectal carcinoma; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; mFOLFOX-6 = modified FOLFOX-6 (folinic acid, 5-fluorouracil, and oxaliplatin); N = total population size; n = number of patients in category.

Note: At each level of summarization, a patient is counted once according to the AE with worst grade.
Source: sis5aenh.r1.

2.7.4.2.1.6.1.3 IRR 関連事象（JVBF 試験）

JVBF 試験の治験薬との因果関係を問わない IRR 関連事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-17 に示す。治験薬投与から IRR 関連事象発現までの期間を問わず、すべての IRR 関連事象を要約した。IRR 関連事象（全グレード）は、ラムシルマブ群で 20/277 例（7.2%）、プラセボ群で 2/276 例（0.7%）に発現した。グレード 3 の事象はラムシルマブ群で 3/277 例（1.1%）に発現し、プラセボ群では認められなかった。グレード 3 の事象は Day 1（2 例）又は Day 15（1 例）に発現し、治験実施計画書に従いラムシルマブの投与を中止した。グレード 4 又はグレード 5 の事象は、両投与群ともに認められなかった。IRR 関連事象により治験薬の投与中止に至った被験者の一覧を JVBF 試験治験総括報告書（第 5.3.5.4.2 項）の Table JVBF.14.4.48 に示す。

表 2.7.4.2-17 IRR 関連事象（Pooled AE term 及び PT）の発現例数及び割合（安全性解析対象集団）（JVBF 試験）

Pooled AE Term 基本語	Pooled AE Term Preferred Term	Ramucirumab + BSC N = 277 n (%)				Placebo + BSC N = 276 n (%)			
		Any Grade	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5	Any Grade	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5
IRR 関連事象	Infusion-Related Reaction	20 (7.2)	3 (1.1)	0	0	2 (0.7)	0	0	0
アナフィラキシー反応	Anaphylactic reaction	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
サイトカイン放出症候群	Cytokine release syndrome	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
過敏症	Hypersensitivity	4 (1.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
注入に伴う反応	Infusion-related reaction	13 (4.7)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; BSC = best supportive care; CSR = clinical study report; Gr. = grade; N = number of randomized patients; n = number of patients per category.

Adverse events were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 16.1.

Sources: REACH CSR, Table JVBF.14.4.47 and Adverse Event Listings by Patient appendix.

2.7.4.2.1.6.2 高血圧関連事象

2.7.4.2.1.6.2.1 高血圧関連事象（JVBB 試験）

JVBB 試験の治験薬との因果関係を問わない高血圧関連事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-18 に示す。

高血圧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 [ラムシルマブ群 138/529 例 (26.1%)、プラセボ群 45/528 例 (8.5%)、以下同順]。グレード 3 の事象の発現割合も、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて高かった [58/529 例 (11.0%)、15/528 例 (2.8%)]。ラムシルマブ群では、1/529 例 (0.2%) にグレード 4 の事象（高血圧クリーゼ）が発現した。プラセボ群では、グレード 4 の事象は認められなかった。グレード 5 の事象は、両投与群で認められなかった。

表 2.7.4.2-18 高血圧関連事象（Pooled AE term 及び PT）の発現例数及び割合（JVBB 試験）

有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=529) n(%)				Placebo + FOLFIRI (N=528) n(%)			
Pooled AE Term 基本語	Pooled AE Term Preferred Term	Any Grade	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5	Any Grade	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5
高血圧関連事象	Hypertension	138 (26.1)	58 (11.0)	1 (0.2)	0	45 (8.5)	15 (2.8)	0	0
高血圧	Hypertension	136 (25.7)	57 (10.8)	0	0	45 (8.5)	15 (2.8)	0	0
血圧上昇	Blood pressure increased	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
高血圧クリーゼ	Hypertensive crisis	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
高血圧前症	Prehypertension	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; Gr. = grade; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total population; n = number of patients in category.

MedDRA Version 17.0.

Source: s106siae.r1.

Report: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Output/a_274_12_sum_ae_tesi_raise.rtf

Program: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Program/a_sum_ae_jvbb_df.sas

Data: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/data/jvbb/ads

Date: 2016.03.10

いずれかの治験薬の中止又は投与変更に至った高血圧関連事象を発現した被験者は、ラムシルマブ群では 22/529 例 (4.2%)、プラセボ群では 1/528 例 (0.2%) であった（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.3.30、第 5.3.5.1.1 項）。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 1/529 例 (0.2%) であった（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.3.32、第 5.3.5.1.1 項）。プラセボ群では、高血圧関連事象により治験薬

を中止した被験者はいなかった（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.3.31、第 5.3.5.1.1 項）。

両投与群ともに、試験期間中、標準的な降圧薬（利尿薬、末梢血管拡張薬、 β 遮断薬、カルシウムチャネル拮抗薬、レニンアンジオテンシン系薬剤など）が、必要に応じて投与された（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.12.5.1、第 5.3.5.1.1 項）。

治験薬の投与期間中及び最終投与後 30 日までに降圧薬を使用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 [329/529 例（62.2%）、286/528 例（54.2%）]（表 2.7.4.1-10）。高血圧関連事象（TEAE）を発現したラムシルマブ群 138 例、プラセボ群 45 例のうち、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（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.3.34、第 5.3.5.1.1 項）。

追加解析の結果から、高血圧関連事象の発現リスクと、患者が治験参加前から合併している高血圧との間に関連性は示唆されなかった。同追加解析では、治験薬開始前に高血圧関連事象に対する降圧薬の使用歴がある場合、高血圧を合併しているものとした。高血圧を合併している被験者の割合は、両投与群で同様であった（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.1.13、第 5.3.5.1.1 項）。また、高血圧関連事象の発現割合は、高血圧の合併の有無で差はなかった（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.3.35、第 5.3.5.1.1 項）。

ラムシルマブ群で発現したグレード 4 の高血圧関連事象（高血圧クリーゼ）を以下に要約する。

ラムシルマブ群

高血圧クリーゼ（グレード 4）

- 61 歳の白人男性（被験者番号：0490-XXXXXXXXXX）：既知の心血管危険因子である肥満、糖尿病及び高血圧を有する被験者で、4 種類の降圧薬が投与されていた。第 7 サイクル Day 1（治験薬投与開始 84 日後）に、すべての治験薬が投与された後、被験者はパニック発作に続いて高血圧性クリーゼ（グレード 4）を発現した。被験者は、パニック発作及び不全片麻痺を伴う高血圧性クリーゼ、構音障害、精神錯乱、血圧上昇（200/110 mmHg）を伴う頭痛のため、神経内科に入院した。被験者の血圧は当初 200/110 mmHg まで上昇。その後の入院期間中に基準値まで回復した。2 回の CT スキャンからは急性脳卒中の徴候は認められなかった。治療薬に関する情報は得られなかった。入院 2 日後に左側不全片麻痺は完全に消失し、入院 6 日後に被験者は完全回復を判断され、退院した。治験担当医師は、高血圧性クリーゼはラムシルマブ又はパニック発作に起因した可能性があるとし、ホリナートカルシウム、5-FU 又は治験手順との因果関係を否定した。以降のサイクルでラムシルマブを休薬したが、FOLFIRI 療法のいずれの薬剤も変更はなかった。被験者は本事象による治験薬の投与中止には至らず、試験開始の 125 日後に有害事象（下痢）により試験を中止した。当該被験者の詳細な経過を表 2.7.6.4-28（付録）に示す。

2.7.4.2.1.6.2.2 高血圧関連事象（JVCB、JVBH 及び JCDB 試験）

JVCB、JVBH 及び JCDB 試験の治験薬との因果関係を問わない高血圧関連事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-19 に示す。

JVCB 試験のラムシルマブ群では、グレード 1 又は 2 の高血圧関連事象は 2/25 例（8.0%）に発現し、グレード 3 以上の事象は認められなかった。

JVBH 試験のラムシルマブ群では、高血圧関連事象は 27/48 例（56.3%）に発現した。多くの事象はグレード 1 又は 2 であり [19/48 例（39.6%）]、グレード 3 の事象を発現した被験者は 8/48 例（16.7%）であった。グレード 4 又は 5 の事象を発現した被験者は、両投与群ともに認められなかった。

JCDB 試験の Ram+mFOL6 群では、高血圧関連事象は 15/52 例（28.8%）に発現した。多くの事象はグレード 1 又は 2 であり [8/52 例（15.4%）]、グレード 3 の事象を発現した被験者は 7/52 例（13.5%）であった。mFOL6 群では、グレード 3 の事象は 1/49 例（2.0%）に発現した。グレード 4 又はグレード 5 の事象は両投与群ともに認められなかった。

表 2.7.4.2-19 高血圧関連事象の発現例数及び割合（JVCB、JVBH 及び JCDB 試験）

	JVCB (Solid Tumors)	JVBH (CRC)	JCDB (CRC)	
	Ramucirumab + FOLFIRI	Ramucirumab + mFOLFOX-6	Ramucirumab + mFOLFOX-6	mFOLFOX-6
Grade	N=25 n (%)	N=48 n (%)	N=52 n (%)	N=49 n (%)
高血圧関連事象	2 (8.0)	27 (56.3)	15 (28.8)	1 (2.0)
Grade 1-2	2 (8.0)	19 (39.6)	8 (15.4)	0
Grade 3	0	8 (16.7)	7 (13.5)	1 (2.0)
Grade 4-5	0	0	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; CRC = colorectal carcinoma; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; mFOLFOX-6 = modified FOLFOX-6 (folinic acid, 5-fluorouracil, and oxaliplatin); N = total population size; n = number of patients in category.

Note: At each level of summarization, a patient is counted once according to the AE with worst grade.
Source: sis5aenh.r1.

2.7.4.2.1.6.2.3 高血圧関連事象（JVBF 試験）

JVBF 試験の治験薬との因果関係を問わない高血圧関連事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-20 に示す。高血圧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 [ラムシルマブ群 56/277 例（20.2%）、プラセボ群 20/276（7.2%）、以下同順]。また、グレード 3 の事象の発現割合も、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて高かった [35/277 例（12.6%）、10/276 例（3.6%）]。グレード 4 又はグレード 5 の事象は、両投与群ともに認められなかった。

高血圧関連事象の発現リスクと、患者が治験参加前から合併している高血圧との間に関連性は示唆されなかった（JVBF 試験治験総括報告書 Table JVBF.14.4.49、第 5.3.5.4.2 項）。高血圧関連事象と頭痛（有害事象）との関連が認められたが、高血圧関連事象発

現のリスクへの治験薬投与の影響は認められなかった（JVBF 試験治験総括報告書 Table JVBF.14.4.50、第 5.3.5.4.2 項）。

表 2.7.4.2-20 高血圧関連事象（Pooled AE term 及び PT）の発現例数及び割合（安全性解析対象集団）（JVBF 試験）

Pooled AE Term 基本語	Pooled AE Term Preferred Term	Ramucirumab + BSC N = 277 n (%)		Placebo + BSC N = 276 n (%)	
		Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
高血圧関連事象	Hypertension	56 (20.2)	35 (12.6)	20 (7.2)	10 (3.6)
血圧上昇	Blood pressure increased	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
高血圧	Hypertension	55 (19.9)	34 (12.3)	20 (7.2)	10 (3.6)

Abbreviations: AE = adverse event; BSC = best supportive care; CSR = clinical study report; N = number of randomized patients; n = number of patients in category.

Adverse events were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 16.1.

Note: There were no Grade 4 or Grade 5 events.

Sources: REACH CSR, Table JVBF.14.4.47 and Adverse Event Listings by Patient appendix.

2.7.4.2.1.6.3 蛋白尿関連事象

2.7.4.2.1.6.3.1 蛋白尿関連事象（JVBB 試験）

尿蛋白は尿試験紙検査で特定し、尿試験紙で 2+以上が示された場合は 24 時間蓄尿により確認した。

JVBB 試験の治験薬との因果関係を問わない蛋白尿関連事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-21 に示す。

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 [ラムシルマブ群 90/529 例 (17.0%)、プラセボ群 24/528 例 (4.5%)、以下同順]。また、グレード 3 の事象の発現割合も、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて高かった [15/529 例 (2.8%)、1/528 例 (0.2%)]。

ネフローゼ症候群は、すべてラムシルマブ群 [3/529 例 (0.6%)] に発現し、このうちグレード 3 の事象が 2 例、グレード 4 の事象（重篤な有害事象）が 1 例であった。ネフローゼ症候群は CTCAE では定義されていないため、治験担当医師により、2 例がグレード 3 の事象、1 例がグレード 4 の事象と判定された。プラセボ群では、ネフローゼ症候群は認められなかった。グレード 5 のネフローゼ症候群は、両投与群ともに認められなかった。

いずれかの治験薬の中止又は投与変更に至った蛋白尿関連事象は、ラムシルマブ群で 19/529 例 (3.6%)、プラセボ群で 6/528 例 (1.1%) に発現した。このうち、いずれかの治験薬の投与中止に至った蛋白尿関連事象は、ラムシルマブ群で 8/529 例 (1.5%)、プラセボ群で 2/528 例 (0.4%) であった。ラムシルマブ群では、8 例すべてがラムシルマブを中止したが、FOLFIRI 療法の投与は継続した。プラセボ群では、1 例がプラセボを中止し、1 例が FOLFIRI 療法の投与を中止した（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.3.30、Table JVBB.14.3.31、Table JVBB.14.3.32 及び Table JVBB.14.3.33、第 5.3.5.1.1 項）。

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

ラムシルマブ群では、試験中止に至った蛋白尿関連事象は 4/529 例（0.8%）（内訳は蛋白尿 3 例、ネフローゼ症候群 1 例）に発現した（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.1.4、第 5.3.5.1.1 項）。プラセボ群では、試験中止に至った蛋白尿関連事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-21 蛋白尿関連事象（Pooled AE term 及び PT）の発現例数及び割合（JVBB 試験）

有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=529) n(%)				Placebo + FOLFIRI (N=528) n(%)			
Pooled AE Term 基本語	Pooled AE Term Preferred Term	Any Grade	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5	Any Grade	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5
蛋白尿関連事象	Proteinuria	90 (17.0)	15 (2.8)	1 (0.2)	0	24 (4.5)	1 (0.2)	0	0
蛋白尿	Proteinuria	89 (16.8)	15 (2.8)	0	0	24 (4.5)	1 (0.2)	0	0
ネフローゼ症候群	Nephrotic syndrome	3 (0.6)	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; Gr. = grade; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total population; n = number of patients in category.

MedDRA Version 17.0.

Source: sl06siae.r1.

Report: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Output/a_274_12_sum_ae_tesi_raise.rtf

Program: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Program/a_sum_ae_jvbb_df.sas

Data: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/data/jvbb/ads

Date: 2017-07-11

社内医学専門家が、グレード 3 の蛋白尿関連事象を発現したすべての事象を別途、医学的に評価した。すなわち、これらの被験者で、ネフローゼ症候群を示唆する、グレード 3 の蛋白尿関連事象とグレード 2 以上の低アルブミン血症（3.0 g/dL 未満）及び浮腫との時間的関連について評価した。被験者 1 例では、高血圧、悪心、嘔吐、下痢、顔面浮腫、蕁麻疹、疲労、腹痛、好中球減少症及び低カルシウム血症を伴うグレード 3 の蛋白尿関連事象及びグレード 2 の低アルブミン血症が発現していた。一方、同被験者の 24 時間蓄尿結果は不明であり、尿蛋白によるネフローゼ症候群の確定診断はできなかった。

ラムシルマブ群で報告された 3 例のネフローゼ症候群を以下に要約する。

ラムシルマブ群

ネフローゼ症候群（グレード 3）

- 71 歳のアジア人男性（被験者番号：406-1111）：高血圧を有する被験者で、アムロジピンベシル酸塩及びオルメサルタン メドキシミルを投与されていた。ラムシルマブの最終投与は投与開始 13 日後（第 2 サイクル）であった。第 2 サイクル開始前にグレード 3 の血小板減少症及びグレード 2 の好中球減少症が発現し、FOLFIRI 療

法の投与を延期したが、これらの事象は継続し、Day 27 には 4+の蛋白尿、グレード 3 の体重増加、浮腫の悪化及びグレード 3 の高血圧が認められた。高血圧及び浮腫の治療目的でオルメサルタン メドキシミルを増量、トラセミドを追加投与した。Day 32 では、高血圧はグレード 3 のまま継続し、24 時間蓄尿の結果で尿蛋白は 6.27 g/日であった。アムロジピンベシル酸塩を増量し、すべての治験薬投与を中止した。Day 41 に、被験者は浮腫持続、ネフローゼ症候群と同レベルの蛋白尿及びコントロール不良の高血圧のために入院した。被験者はネフローゼ症候群と診断され、エプレレノン及びフロセミドの投与を開始した。5 日後、高血圧はグレード 2 となり浮腫が改善した。24 時間蓄尿で尿蛋白は 1.8 g/日に低下した。Day 54 には、尿蛋白は 1.587 g/日となり、臨床検査値及び症状が改善したことから、被験者は退院した。Day 97 では、尿蛋白の尿試験紙による検査で陰性であり、ネフローゼ症候群の消失が判断された。本事象とラムシルマブ及び FOLFIRI 療法との因果関係は否定されなかった。当該被験者の詳細な経過を表 2.7.6.4-28（付録）に示す。

ネフローゼ症候群（グレード 4）

- 6 歳のアジア人女性（被験者番号：422- ）：高血圧を有する被験者で、ニフェジピン及びカルテオロール塩酸塩が併用投与されていた。ベースライン時の尿蛋白は (-) であった。第 1 サイクル Day 8 では、被験者の尿蛋白は 1+であり、血清アルブミンは 3.7 g/dL であった。第 2 サイクル Day 1（治験薬投与開始の 14 日後）では、グレード 2 の好中球減少症によりラムシルマブのみが投与された。血清アルブミンは 3.6 g/dL、尿蛋白は 1+、総蛋白は 6.2 g/dL であった。第 2 サイクル Day 8（ラムシルマブ最終投与の 7 日後）では、グレード 1 の顔面浮腫及びグレード 1 の四肢浮腫が発現し、血清アルブミンは 3.2 g/dL、尿蛋白は 3+であった。第 3 サイクル Day 1（ラムシルマブ最終投与の 14 日後）では、尿蛋白が 3 g/日超であったことからラムシルマブを休薬し、食事療法を開始した。血清アルブミンは 3.0 g/dL、尿蛋白は 3+、総蛋白は 5.3 g/dL であり、グレード 1 の血小板数減少が発現した。被験者は治験薬投与開始の 41 日後（ラムシルマブ最終投与の 27 日後）に試験を中止し、その 2 日後からネフローゼ症候群が継続していたため 15 日間入院した。腎生検では、膜性増殖性糸球体腎炎を示す所見が認められたが、観察した糸球体数は十分ではなかった。被験者は食事療法を受け、全身状態は次第に回復した。6 ヶ月後、尿蛋白は (-) で腎機能は安定しており、血清アルブミンは 3.9 g/dL、総蛋白は 6.3 g/dL であった。治験担当医師は、ネフローゼ症候群とラムシルマブとの因果関係を否定しなかった。当該被験者の詳細な経過を表 2.7.6.4-28（付録）に示す。

ネフローゼ症候群（グレード 3）

- 5 歳のアジア人男性（被験者番号：412- ）：高血圧を有する被験者で、オルメサルタン メドキシミル及びニフェジピンを投与されていた。治験薬の投与開始前の尿蛋白は (-)、総蛋白は 6.4 g/dL、血清アルブミンは 4.2 g/dL であった。第 2 サイクル Day 1（投与開始の 14 日後）に、血小板数が 93000/mm³まで低下したことから

らすべての治験薬投与を延期した。総蛋白は 6.0 g/dL、アルブミンは 3.9 g/dL であった。投与開始の 25 日後、被験者の臨床検査値は、尿蛋白は 3+、アルブミンは 3.6 g/dL であった。同時点で認められていた浮腫及び体重増加に対してフロセミドの投与を開始した。投与開始の 32 日後、尿蛋白は 17.79 g/日、アルブミンは 2.6 g/dL、総蛋白は 4.7 g/dL であったことからネフローゼ症候群と診断された。食事療法及び水分制限を開始した。10 日後、尿蛋白は 1.48 g/日、アルブミンは 3.1 g/dL であったことからネフローゼ症候群は消失したと判断され、フロセミドの投与を中止した。1 週間後、尿蛋白は (-) であり、その他の臨床検査値からも完全回復が示された。治験担当医師は、本事象とすべての治験薬との因果関係を否定しなかった。治験薬投与開始の 32 日後、本人の意思により本試験を中止した。被験者は第 1 サイクルのすべての治験薬のみを投与された。当該被験者の詳細な経過を表 2.7.6.4-28（付録）に示す。

上述の 3 例の被験者すべてに、治験参加前から合併している高血圧症状、2 種類以上の降圧薬投与歴が認められた。ネフローゼ症候群は、ラムシルマブの 1 又は 2 回目投与後に診断された。いずれの事象も、ラムシルマブの投与を中止した後、消失した。

2.7.4.2.1.6.3.2 蛋白尿関連事象（JVCB、JVBH 及び JCDB 試験）

JVCB、JVBH 及び JCDB 試験の治験薬との因果関係を問わない蛋白尿関連事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-22 に示す。

JVCB 試験のラムシルマブ群では、グレード 1 又は 2 の蛋白尿関連事象は 2/25 例（8.0%）に発現し、グレード 3 以上の事象は認められなかった。

JVBH 試験のラムシルマブ群では、蛋白尿関連事象は 6/48 例（12.5%）に発現した。多くはグレード 1 又は 2 の事象であり [5/48 例（10.4%）]、グレード 3 の事象は認められなかった。グレード 4 の事象（ネフローゼ症候群）は 1/48 例（2.1%）に発現した。

JCDB 試験の Ram+mFOL6 群では、蛋白尿関連事象は 7/52 例（13.5%）に発現した。このうち、グレード 3 及び 4 の事象（ネフローゼ症候群）を発現した被験者は、各 1/52 例（1.9%）であった。mFOL6 群では、グレード 1 又は 2 の事象は 1/49 例（2.0%）のみに発現した。

表 2.7.4.2-22 蛋白尿関連事象の発現例数及び割合（JVCB、JVBH 及び JCDB 試験）

Grade	JVCB (Solid Tumors)	JVBH (CRC)	JCDB (CRC)	
	Ramucirumab + FOLFIRI	Ramucirumab + mFOLFOX-6	Ramucirumab + mFOLFOX-6	mFOLFOX-6
	N=25 n (%)	N=48 n (%)	N=52 n (%)	N=49 n (%)
蛋白尿関連 事象	2 (8.0)	6 (12.5)	7 (13.5)	1 (2.0)
Grade 1-2	2 (8.0)	5 (10.4)	5 (9.6)	1 (2.0)
Grade 3	0	0	1 (1.9)	0
Grade 4-5	0	1 (2.1)	1 (1.9)	0

Abbreviations: AE = adverse event; CRC = colorectal carcinoma; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; mFOLFOX-6 = modified FOLFOX-6 (folinic acid, 5-fluorouracil, and oxaliplatin); N = total population size.

Note: At each level of summarization, a patient is counted once according to the AE with worst grade.
Source: sis5aenh.r1.

2.7.4.2.1.6.3.3 蛋白尿関連事象（JVBF 試験）

蛋白尿は、尿試験紙による検査で特定され、尿試験紙で 2+以上が示された場合は 24 時間蓄尿により確認した。蛋白尿関連事象発現時の対処に関する治験実施計画書の規定詳細は、JVBF 試験治験総括報告書（第 5.3.5.4.2 項）の Section 9.4.5.3.3 に示す。

JVBF 試験の治験薬との因果関係を問わない蛋白尿関連事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-23 に示す。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 [ラムシルマブ群 48/277 例 (17.3%)、プラセボ群 13/276 例 (4.7%)]。グレード 3 の事象は、ラムシルマブ群では 6/277 例 (2.2%) に発現し、プラセボ群では認められなかった。グレード 4 又はグレード 5 の事象は、両投与群ともに認められなかった。

表 2.7.4.2-23 蛋白尿関連事象（Pooled AE term 及び PT）の発現例数及び割合（安全性解析対象集団）（JVBF 試験）

Pooled AE Term 基本語	Pooled AE Term Preferred Term	Ramucirumab + BSC N = 277 n (%)				Placebo + BSC N = 276 n (%)			
		Any Gr.	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5	Any Gr.	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5
蛋白尿関連事象	Proteinuria	48 (17.3)	6 (2.2)	0	0	13 (4.7)	0	0	0
尿中蛋白陽性	Protein urine present	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
蛋白尿	Proteinuria	45 (16.2)	6 (2.2)	0	0	13 (4.7)	0	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; BSC = best supportive care; CSR = clinical study report; Gr. = grade; N = number of randomized patients; n = number of patients in each category; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events.

a Grade 4 proteinuria (nephrotic syndrome in earlier versions of the NCI-CTCAE) is no longer defined in NCI-CTCAE V4.0.

Note: A patient was counted only once for each category. Missing grades are counted in 'Any Grade.'

Note: Adverse events were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 16.1.

Source: REACH CSR, Table JVBF.14.4.47.

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

尿試験紙の結果から、ベースライン後に尿蛋白が陽性であった被験者の割合は、ラムシルマブ群で 10.5%、プラセボ群で 2.2%であった。尿試験紙検査で、ベースライン時に陰性であり、その後に陽性となった被験者の割合は、ラムシルマブ群で 9.7%、プラセボ群で 1.8%であった（JVBF 試験治験総括報告書 Table JVBF.14.4.52 及び Table JVBF.14.4.53、第 5.3.5.4.2 項）。

ネフローゼ症候群は治験担当医師からは報告されなかった。

2.7.4.2.1.6.4 血栓塞栓関連事象

2.7.4.2.1.6.4.1 動脈血栓塞栓関連事象

2.7.4.2.1.6.4.1.1 動脈血栓塞栓関連事象（JVBB 試験）

JVBB 試験の治験薬との因果関係を問わない動脈血栓塞栓関連事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-24 に示す。動脈血栓塞栓関連事象の発現割合は、両投与群で同様であった [ラムシルマブ群 8/529 例 (1.5%)、プラセボ群 13/528 例 (2.5%)、以下同順]。グレード 3 以上の事象の発現割合は、両投与群で同様に低かった [4/529 例 (0.8%)、6/528 例 (1.1%)]。

ラムシルマブ群では、2/529 例 (0.4%) にグレード 3 の事象、1/529 例 (0.2%) にグレード 4 の事象が発現した。また、グレード 5 の事象（脳虚血）が 1 例に発現した。

プラセボ群では、グレード 3 の事象は認められなかった。1/528 例 (0.2%) にグレード 4 の事象、5/528 例 (0.9%) にグレード 5 の事象が発現した。グレード 5（死亡）の事象は、心停止、心肺停止及び脳血管発作が各 1 例、心筋梗塞が 2 例に認められた。

いずれかの治験薬の中止又は投与変更に至った動脈血栓塞栓関連事象は、ラムシルマブ群で 2/529 例 (0.4%)、プラセボ群で 1/528 例 (0.2%) に発現した。いずれかの治験薬の投与中止に至った動脈血栓塞栓関連事象は、ラムシルマブ群では 2/529 例 (0.4%) に発現し、1 例が急性心筋梗塞によりラムシルマブのみの投与を中止し、1 例が急性冠動脈症候群により FOLFIRI 療法のみの投与を中止した（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.3.30、Table JVBB.14.3.31、Table JVBB.14.3.32 及び Table JVBB.14.3.33、第 5.3.5.1.1 項）。

試験中止に至った動脈血栓塞栓関連事象は、ラムシルマブ群で 2 例 (0.4%)、プラセボ群で 1 例 (0.2%) に発現した（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.1.4、第 5.3.5.1.1 項）。

表 2.7.4.2-24 動脈血栓塞栓関連事象（Pooled AE term 及び PT）の発現例数及び割合
（JVBB 試験）

有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=529) n(%)				Placebo + FOLFIRI (N=528) n(%)			
Pooled AE Term 基本語	Pooled AE Term Preferred Term	Any Grade	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5	Any Grade	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5
動脈血栓塞栓関連事象	Arterial thromboembolic events	8 (1.5)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	13 (2.5)	0	1 (0.2)	5 (0.9)
狭心症	Angina pectoris	4 (0.8)	2 (0.4)	0	0	3 (0.6)	0	0	0
急性冠動脈症候群	Acute coronary syndrome	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
急性心筋梗塞	Acute myocardial infarction	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
脳虚血	Cerebral ischaemia	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
一過性脳虚血発作	Transient ischaemic attack	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0
心停止	Cardiac arrest	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
心肺停止	Cardio-respiratory arrest	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
脳血管発作	Cerebrovascular accident	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
冠動脈疾患	Coronary artery disease	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
虚血性脳卒中	Ischaemic stroke	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
心筋梗塞	Myocardial infarction	0	0	0	0	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)
心筋虚血	Myocardial ischaemia	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
末梢血管障害	Peripheral vascular disorder	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; Gr. = grade; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total population; n = number of patients in category.

MedDRA Version 17.0.

Source: s106siae.r1.

Report: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Output/a_274_12_sum_ae_tesi_raise.rtf

Program: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Program/a_sum_ae_jvbb_df.sas

Data: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/data/jvbb/ads

Date: 20██-██-██

グレード 4 及び 5 の動脈血栓塞栓関連事象を以下に要約する。

ラムシルマブ群

一過性脳虚血発作（グレード 4）

- 6 歳の白人女性（被験者番号：260-██）：ベースライン時に高血圧（治療薬とし

てビソプロロール及びヒドロクロチアジド／イルベサルタンを投与）、食道炎（治療薬としてオメプラゾールを投与）、甲状腺機能亢進症（治療薬としてチアマゾールを投与）、うつ病（治療薬として塩酸セルトラリンを投与）及び肥満を有する被験者であった。治験薬投与開始の約 6 ヶ月後（治験薬最終投与の 14 日後）に、被験者はグレード 3 の一過性脳虚血発作のため入院した。入院時に、倦怠感の症候があり、自宅での起床時の体温は 38.5℃ と報告された。神経症状である「失語及び構音障害」も報告された。治療した医師は、臨床症状から一過性脳虚血発作である可能性が高いと診断した。入院中（治験薬投与の 18 日後）、被験者にグレード 2 のてんかん様発作が発現した。脳波検査を実施し、てんかんと確定診断された。バルプロ酸ナトリウムの投与を開始した（後にラモトリギンに切り替えた）。被験者は入院から 2 週間後に退院し、本試験を中止した。被験者はこれらの事象から回復した（転帰日不明）。治験担当医師は一過性脳虚血発作とラムシルマブとの因果関係を否定せず、FOLFIRI 療法又は治験手順との因果関係を否定した。てんかんとラムシルマブ及び 5-FU との因果関係は否定されなかった。当該被験者の詳細な経過を表 2.7.6.4-28（付録）に示す。

脳虚血（グレード 5）

- 5 歳の白人男性（被験者番号：246-XXXXXXXXXX）：骨痛及び便秘を有する被験者であった。被験者に高血圧、心房細動、エストロゲン補充、過去の脳卒中、糖尿病又は喫煙と関連のある既往歴、合併症はなかった。治験薬投与期間中、被験者は医原性 S 状結腸穿孔（fleet enema 投与後）を発現し、手術を受けた。併用薬は骨痛に対する鎮痛を目的としたオキシコドン塩酸塩及びモルヒネであった。すべての治験薬最終投与の 5 日後（第 3 サイクル、治験薬投与開始の 44 日後）に被験者はグレード 4 の脳虚血を発現し入院した。同日以降、被験者は意識消失と意識回復を繰り返した。被験者に片側不全麻痺及び発語障害はなかった。その 3 日後、被験者は発熱した。臨床検査値は以下のとおり報告された：血小板数 $56.0 \times 10^3/\text{mm}^3$ 、好中球絶対数 $1.28 \times 10^3/\text{mm}^3$ 、C 反応性タンパク（C-reactive protein：CRP）14 mg/dL。CT スキャンを実施したが、異常所見は認められなかった。本事象に対する治療は実施されなかった（緩和ケアのみ実施）。本事象の発現により治験薬の投与は中止され、翌日、被験者は本試験を中止した。その 3 日後〔治験薬投与開始の 51 日後（事象発現の 7 日後）〕に被験者は脳虚血により死亡し、剖検は実施されなかった。被験者に虚血の既往又は危険因子はなかった。追跡調査の原資料に基づき、治験担当医師は本事象と治験薬との因果関係を否定し、原疾患の増悪との因果関係を否定しなかった。

プラセボ群

虚血性脳卒中（グレード 4）

- 6 歳の白人男性（被験者番号：346-XXXXXXXXXX）：第 1 サイクル Day 5 にグレード 4 の虚血性脳卒中を発現した。被験者は 6 日間入院し、すべての治験薬投与が延期された。治験薬投与開始の 27 日後（事象発現の 23 日後）、本事象は消失した。すべての化

学療法の薬剤投与が再開され、FOLFIRI 療法は合計 11 サイクル投与されたが、プラセボは再開されなかった。治験担当医師は、本事象と治験薬（プラセボ）又は FOLFIRI 療法との因果関係を否定した。治験薬投与開始の 177 日後、被験者は原疾患の増悪により試験を中止した。

心停止（グレード 5）

- 7 歳の白人男性（被験者番号：350- ）：甲状腺機能低下症（継続中）を有する被験者であった。併用薬は、予防薬としてのオンダンセトロン及び有害事象（好中球数減少）に対する G-CSF であった。被験者は治験薬を 1 サイクルのみ投与され、治験薬最終投与の 29 日後、原疾患の増悪により治験薬の投与は中止された。被験者が治験薬を 29 日間投与されなかった理由に関する情報は提供されなかった。治験薬最終投与の 30 日後、被験者はグレード 5 の有害事象（心停止）を発現し、本事象が主な死因であると報告された。治験担当医師は、心停止と治験薬（プラセボ）、FOLFIRI 療法及び治験手順との因果関係を否定した。

心肺停止（グレード 5）

- 7 歳の白人男性（被験者番号：557- ）：糖尿病、高血圧、脂質異常症、軽度の下側壁虚血、うっ血性心不全、左脚ブロック、冠動脈疾患及び発作性心房細動を有する被験者であった。併用薬は、フロセミド、エソメプラゾールマグネシウム、エスシタロプラムシウ酸塩、コハク酸ソリフェナシン、アルプラゾラム、バルサルタン、ピリドキシン塩酸塩、temazepam、ロピニロール塩酸塩、ジルチアゼム、インスリン、オキシコドン、アセトアミノフェン、prochlorperazine edisylate、アトロピン、パロノセトロン、デキサメタゾン、フルコナゾール、clocortone、オキシコナゾール硝酸塩、ファモチジン、コルヒチン、アロプリノール及びジフェンヒドラミン塩酸塩であった。事象発現前の Day 154 までプラセボ、FOLFIRI 療法のすべての治験薬が最終投与され、臨床検査値の異常は認められなかった。Day 157（治験薬最終投与の 3 日後）に被験者の死亡が家族によって発見された。死亡診断書では死因は原因不明の心肺停止であり、原疾患の増悪との関連性があると判断された。原疾患の増悪の臨床的又は診断基準は不明であった。剖検は実施されなかった。治験担当医師は心肺停止とすべての治験薬及び治験手順との因果関係を否定した。

心不全（グレード 5）

- 6 歳の白人男性（被験者番号：958- ）：高血圧を有する被験者であった。併用薬は高血圧に対するペリンドプリルであった。Day 40（すべての治験薬最終投与の 11 日後）に、被験者は傾眠及び片麻痺の症状を訴え入院し、グレード 3 の脳卒中と診断された。白血球減少症及び回帰熱も発現し、フィルグラスチム、クラブラン酸及びアモキシシリンが投与された。治験薬の投与は中止された。その翌日、頭部 CT を実施したところ、新たな虚血性プラークを認め、左側に虚血性病変の痕跡が認められた。治療薬として、アセチルサリチル酸、ロスバスタチンカルシウム、ビソプ

ロロールフマル酸塩、clopidogrel bisulfate、ramipril 及びエノキサパリンが投与された。同日（治験薬投与開始 41 日後、かつ治験薬最終投与の 13 日後）、被験者は心不全を発現し、死亡した。剖検は実施されなかった。治験担当医師は心不全の原因は虚血性脳卒中及び／又は冠動脈閉塞症であった可能性が最も高く、死亡に至った事象（脳卒中及び心不全）と治験薬（プラセボ）、FOLFIRI 療法又は治験手順との因果関係を否定した。

心筋梗塞（グレード 5）

- 7 歳の白人男性（被験者番号：236- ）：高血圧、右脚ブロック及びアルコール依存症を有する被験者であった。併用薬は、高血圧に対するアムロジピンベシル酸塩、ヒドロクロチアジド／リシノプリル、リシノプリル、ウラピジル及び rilmenidine 並びに胃粘膜保護を目的とした pantoprazole sodium sesquihydrate であった。Day 93（すべての治験薬の最終投与開始 2 日後、かつ 5-FU の最終投与日）に、被験者は嘔吐及び呼吸困難を伴うグレード 3 の心筋梗塞により入院した。胸部 X 線にて肺うっ血が認められた。臨床検査値では、トロポニン及びクレアチンキナーゼの上昇が認められ、心電図から心筋梗塞（非 ST 上昇型心筋梗塞）と診断された。被験者は強制利尿を受け β 遮断薬を投与された。また、clopidogrel bisulfate、アセチルサリチル酸、アトルバスタチンカルシウム及びヘパリンも投与された。心電図から左室駆出率の低下及び心臓壁運動の異常が認められた。Day 99（事象発現の 6 日後、かつ最終サイクルでの治験薬投与開始の 8 日後）に、被験者は心筋梗塞により試験を中止した。入院の 17 日後、肺炎と診断され、抗生物質の投与を開始した。その翌日、被験者は全身状態が悪化し、死亡した。死因は心筋梗塞と報告された。剖検報告では、心臓肥大及び多臓器うっ血とされた。治験担当医師は、本事象とすべての治験薬及び治験手順とはおそらく関連なしと判断した。

心筋梗塞（グレード 5）

- 6 歳の白人男性（被験者番号：952- ）：全身健康状態が低下しており、閉塞性動脈硬化症を有する被験者であった。併用薬は、ピラセタム、脳症に対する注射剤（未特定）、動脈硬化症に対するアセチルサリチル酸及びペントキシフィリンであった。Day 266（すべての治験薬最終投与開始の 14 日後）に、被験者は原疾患の悪化（ECOG PS 2）により試験を中止し、治験薬の投与を中止した。その 4 日後、被験者はグレード 4 の心筋梗塞を発現したため入院した。治療の詳細は報告されなかった。心電図の変化が検出された。その 3 日後（治験薬投与開始の 273 日後、かつ最終サイクルでの治験薬投与開始の 21 日後）、被験者は死亡し、死因は心筋梗塞と報告された。被験者は死亡前に心不全の症状（呼吸困難及び胸痛）を訴えた。剖検報告は入手できなかった。治験担当医師は死亡に至った事象（心筋梗塞）といずれの治験薬又は治験手順との因果関係も否定した。治験担当医師は、閉塞性動脈硬化症の既往歴が危険因子であった可能性があると考えたが、動脈硬化症及び 5-FU は重篤な有害事象の原因となった可能性があることから、5-FU と本事象との因果関係

は否定されなかった。

2.7.4.2.1.6.4.1.2 動脈血栓塞栓関連事象（JVCB、JVBH 及び JCDB 試験）

JVCB、JVBH 及び JCDB 試験の治験薬との因果関係を問わない動脈血栓塞栓関連事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-25 に示す。

JVCB 試験では、ラムシルマブ群で動脈血栓塞栓関連事象を発現した被験者はいなかった。

JVBH 試験では、ラムシルマブ群で動脈血栓塞栓関連事象を発現した被験者は 3/48 例（6.3%）であった。グレード 1 又は 2 の事象は 1/48 例（2.1%）、グレード 5 の事象（急性心筋梗塞及び心肺停止）が 2/48 例（4.2%）に発現した。

JCDB 試験では、Ram+mFOL6 群で動脈血栓塞栓関連事象を発現した被験者は 2/52 例（3.8%）であった。グレード 3 の事象及びグレード 5 の事象（脳血管発作）が各 1/52 例（1.9%）に発現した。mFOL6 群では、動脈血栓塞栓関連事象を発現した被験者はいなかった。

表 2.7.4.2-25 動脈血栓塞栓関連事象の発現例数及び割合（JVCB、JVBH 及び JCDB 試験）

Grade	JVCB (Solid Tumors)	JVBH (CRC)	JCDB (CRC)	
	Ramucirumab + FOLFIRI	Ramucirumab + mFOLFOX-6	Ramucirumab + mFOLFOX-6	mFOLFOX-6
	N=25 n (%)	N=48 n (%)	N=52 n (%)	N=49 n (%)
動脈血栓塞栓 関連事象	0	3 (6.3)	2 (3.8)	0
Grade 1-2	0	1 (2.1)	0	0
Grade 3	0	0	1 (1.9)	0
Grade 4-5	0	2 (4.2)	1 (1.9)	0

Abbreviations: AE = adverse event; CRC = colorectal carcinoma; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; mFOLFOX-6 = modified FOLFOX-6 (folinic acid, 5-fluorouracil, and oxaliplatin); N = total population size; n = number of patients in category.

Note: At each level of summarization, a patient is counted once according to the AE with worst grade.
Source: sis5aenh.r1.

2.7.4.2.1.6.4.1.3 動脈血栓塞栓関連事象（JVBF 試験）

JVBF 試験の、治験薬との因果関係を問わない動脈血栓塞栓関連事象の発現割合は、両投与群で同様に低かった [ラムシルマブ群 2/277 例（0.7%）、プラセボ群 4/276 例（1.4%）]（表 2.7.4.2-26）。グレード 3 以上の事象は、ラムシルマブ群では認められなかった。プラセボ群では、グレード 3 の事象（脳梗塞）が 1 例に発現した。

表 2.7.4.2-26 動脈血栓塞栓関連事象（Pooled AE term 及び PT）の発現例数及び割合
（安全性解析対象集団）（JVBF 試験）

Pooled AE Term 基本語	Pooled AE Term Preferred Term	Ramucirumab + BSC N = 277 n (%)		Placebo + BSC N = 276 n (%)	
		Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
動脈血栓塞栓関連事象	Arterial Thromboembolic Events	2 (0.7)	0	4 (1.4)	1 (0.4)
脳梗塞	Cerebral infarction	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
脳虚血	Cerebral ischaemia	1 (0.4)	0	0	0
大腿動脈閉塞	Femoral artery occlusion	0	0	1 (0.4)	0
心筋梗塞	Myocardial infarction	1 (0.4)	0	0	0
肺動脈血栓症	Pulmonary artery thrombosis	0	0	1 (0.4)	0
一過性脳虚血発作	Transient ischaemic attack	0	0	1 (0.4)	0

Abbreviations: AE = adverse event; BSC = best supportive care; CSR = clinical study report; N = number of randomized patients; n = number of patients in category.

Note: A patient was counted only once for each category. Missing grades are counted in 'Any Grade.'

Note: Adverse events were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 16.1.

Note: There were no Grade 4 or Grade 5 events.

Sources: REACH CSR, Table JVBF.14.4.47 and Adverse Event Listings by Patient appendix .

2.7.4.2.1.6.4.2 静脈血栓塞栓関連事象

2.7.4.2.1.6.4.2.1 静脈血栓塞栓関連事象（JVBB 試験）

JVBB 試験の治験薬との因果関係を問わない静脈血栓塞栓関連事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-27 に示す。静脈血栓塞栓関連事象の発現割合は、両投与群で同様であった [ラムシルマブ群 44/529 例 (8.3%)、プラセボ群 34/528 例 (6.4%)]。グレード 3 の事象は、ラムシルマブ群で 18/529 例 (3.4%)、プラセボ群で 11/528 例 (2.1%) に発現した。グレード 4 の事象（肺塞栓症）は、ラムシルマブ群で 4/529 例 (0.8%) に発現した。プラセボ群では、グレード 4 の事象は認められなかった。グレード 5 の事象は、両投与群ともに認められなかった。

いずれかの治験薬の中止又は投与変更に至った静脈血栓塞栓関連事象を発現した被験者は、ラムシルマブ群で 9/529 例 (1.7%)、プラセボ群で 12/528 例 (2.3%) であった。このうちいずれかの治験薬の投与中止に至った静脈血栓塞栓関連事象は、ラムシルマブ群で 3/529 例 (0.6%)、プラセボ群で 3/528 例 (0.6%) に発現した（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.3.30 及び Table JVBB.14.3.31、第 5.3.5.1.1 項）。

試験中止に至った静脈血栓塞栓関連事象は、ラムシルマブ群で 4/529 例 (0.8%)、プラセボ群で 1/528 例 (0.2%) に発現した（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.1.4、第 5.3.5.1.1 項）。

表 2.7.4.2-27 静脈血栓塞栓関連事象（Pooled AE term 及び PT）の発現例数及び割合
（JVBB 試験）

有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=529) n(%)				Placebo + FOLFIRI (N=528) n(%)			
Pooled AE Term 基本語	Pooled AE Term Preferred Term	Any Grade	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5	Any Grade	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5
静脈血栓塞栓関連事象	Venous thromboembolic events	44 (8.3)	18 (3.4)	4 (0.8)	0	34 (6.4)	11 (2.1)	0	0
肺塞栓症	Pulmonary embolism	18 (3.4)	12 (2.3)	4 (0.8)	0	13 (2.5)	9 (1.7)	0	0
塞栓症	Embolism	13 (2.5)	3 (0.6)	0	0	5 (0.9)	1 (0.2)	0	0
深部静脈血栓症	Deep vein thrombosis	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0	5 (0.9)	1 (0.2)	0	0
血栓症	Thrombosis	3 (0.6)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
静脈血栓症	Venous thrombosis	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
頸静脈血栓症	Jugular vein thrombosis	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
腸間膜静脈血栓症	Mesenteric vein thrombosis	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
表在性血栓性静脈炎	Thrombophlebitis superficial	1 (0.2)	0	0	0	4 (0.8)	0	0	0
鎖骨下静脈血栓症	Subclavian vein thrombosis	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
血栓性静脈炎	Thrombophlebitis	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
医療機器関連の血栓症	Thrombosis in device	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
大静脈塞栓症	Vena cava embolism	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; Gr. = grade; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total population; n = number of patients in category.

MedDRA Version 17.0.

Source: sl06siae.r1.

Report: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Output/a_274_12_sum_ae_tesi_raise.rtf
 Program: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Program/a_sum_ae_jvbb_df.sas
 Data: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/data/jvbb/ads
 Date: 2016-03-10

ラムシルマブ群で発現したグレード 4 の静脈血栓塞栓関連事象である肺塞栓症を以下に要約する。

ラムシルマブ群

肺塞栓症（グレード 4）

- 4 歳の白人女性（被験者番号：104-）：治験担当医師によると、肥満〔体格指数（body mass index：BMI）37.1〕以外の静脈血栓塞栓症の危険因子はなかった。併用薬は心虚血発作予防を目的としたアセチルサリチル酸、疼痛に対するモルヒネ硫酸

酸塩、オンダンセトロン、プロクロルペラジンマレイン酸塩、フロセミド及び塩酸シプロフロキサシンであった。治験薬初回投与の 44 日後（すべての治験薬最終投与開始の 7 日後）、CT スキャンにてグレード 4 の肺塞栓症が示唆され、ドップラー検査により両下肢の深部静脈血栓症と判明した。ヘパリンが投与された（後に、フォンダパリヌクス、ワルファリンの順に切り替えられた）。入院中、既知の胸水、貧血、息切れ及び浮腫に対しても、治療的胸腔穿刺、輸血、酸素吸入及びフロセミドにて治療を行った。その 2 日後、被験者は回復し、2 L の酸素吸入を実施し退院した。同日〔治験薬投与開始の 46 日後（治験薬最終投与開始の 9 日後）〕に治験薬の投与を中止した。治験担当医師は本事象とラムシルマブとの因果関係を否定せず、FOLFIRI 療法及び治験手順との因果関係を否定した。当該被験者の詳細な経過を表 2.7.6.4-28（付録）に示す。

肺塞栓症（グレード 4）

- 5 歳の白人男性（被験者番号：220-XXXXXXXXXX）：うつ病、喫煙歴、非 ST 上昇型心筋梗塞及び右冠状動脈への金属ステント留置を有する被験者であった。被験者は、本事象の危険因子として進行性の悪性腫瘍を有していた。併用薬はアセチルサリチル酸、クロピドグレル、アトルバスタチン、ペリンドプリル、メトプロロール、ニトログリセリン及びセルトラリンであった。Day 37、被験者はすべての治験薬最終投与を開始した。Day 39、被験者は治験担当医師の判断により治験薬の投与を中止した。治験薬投与開始の 44 日後（すべての治験薬最終投与開始の 7 日後）、被験者はグレード 4 の肺塞栓症により入院した。本事象は、胸部 CT スキャンで偶発的に確認された所見であった。同日、被験者は入院した。被験者にはエノキサパリンナトリウムが投与され、アセチルサリチル酸の投与を継続、クロピドグレルの投与を中止した。治験薬投与開始の 66 日後（本事象発現の 23 日後）、被験者の肺塞栓症は回復した。本事象は治験薬の投与ではなく原疾患の悪性腫瘍と関連がある可能性が高いことから、治験担当医師は本事象と治験薬又は治験手順との因果関係を否定した。

肺塞栓症（グレード 4）

- 3 歳の白人男性（被験者番号：547-XXXXXXXXXX）：髄膜炎、白質切断、痙攣、直腸癌、結腸瘻造設及び胃炎を有する被験者であった。併用薬はモルヒネ硫酸塩水和物、レボフロキサシン水和物、スピロノラクトン、フロセミド及びロラゼパムであった。Day 134（すべての治験薬最終投与開始の 28 日後）、被験者は原疾患の増悪（最終 CT に基づく）により本試験を中止した。その 2 日後、被験者は緊急治療室で労作時の息切れを発現した。CT にて肝臓への転移及び進行性の腹水が認められただけでなく、多発性の肺塞栓及び両肺に多発性の境界不明瞭な陰影も認められた。ワルファリンナトリウム、エノキサパリンナトリウム及び疼痛管理により治療されることとなった。その 5 日後、本事象は消失し、被験者は退院した。治験担当医師は、本事象（肺塞栓症）とラムシルマブとの因果関係を否定せず、FOLFIRI 療法及び治験手順との因果関係を否定した。当該被験者の詳細な経過を表 2.7.6.4-28（付録）に示す。

肺塞栓症（グレード4）

- 5 歳の白人女性（被験者番号：980- ）：胸水、胃食道逆流症、結腸癌及び肝転移を有する被験者であった。併用薬はプロメタジン塩酸塩、オンダンセトロン、モルヒネ系製剤、hydromorphone hydrochloride、megestrol acetate、デキサメタゾン及びジフェンヒドラミン塩酸塩であった。Day 13、被験者は最終サイクルのすべての治験薬を投与された。その 5 日後（Day 18）、被験者はグレード 3 の下痢、グレード 3 の腹痛、グレード 4 の粘膜炎、グレード 4 の好中球減少症、グレード 1 の脱水、グレード 3 の喉頭粘膜炎及びグレード 1 の胸水を含む複数の事象により入院した。入院中、Day 22（治験薬最終投与開始の 10 日後）、肺塞栓症の疑いに対する胸部及び腹部造影 CT 検査から広範囲の左総腸骨静脈血栓を伴うグレード 4 の肺塞栓症であることが判明した。被験者にはヘパリンが投与された（後にワルファリンに切り替えられた）。その 1 週間後、被験者は肺塞栓症を含むほとんどの事象から回復し、退院した。Day 35（肺塞栓症発現の 13 日後及び治験薬最終投与開始の 23 日後）、治験担当医師の判断により被験者は治験薬の投与を中止した。投与中止理由は食欲不振、粘膜炎、回復には至らず、悪心及び嘔吐といった症状を含む FOLFIRI 療法への毒性であった。本事象（肺塞栓症）とラムシルマブとの因果関係は否定されず、FOLFIRI 療法及び治験手順との因果関係は否定された。本事象（肺塞栓症）による治験薬の変更はなかった。当該被験者の詳細な経過を表 2.7.6.4-28（付録）に示す。

2.7.4.2.1.6.4.2.2 静脈血栓塞栓関連事象（JVCB、JVBH 及び JCDB 試験）

JVCB、JVBH 及び JCDB 試験の治験薬との因果関係を問わない静脈血栓塞栓関連事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-28 に示す。

JVCB 試験では、ラムシルマブ群で静脈血栓塞栓関連事象を発現した被験者はいなかった。

JVBH 試験のラムシルマブ群では、静脈血栓塞栓関連事象を発現した被験者は 5/48 例（10.4%）であった。グレード 1 又は 2 の事象は 1/48 例（2.1%）、グレード 3 の事象は 3/48 例（6.3%）、グレード 4 の事象（肺塞栓症）は 1/48 例（2.1%）に発現した。

JCDB 試験の Ram+mFOL6 群では、静脈血栓塞栓関連事象を発現した被験者は 4/52 例（7.7%）であった。グレード 1 又は 2 の事象は 2/52 例（3.8%）、グレード 3 の事象は 2/52 例（3.8%）に発現した。mFOL6 群では、静脈血栓塞栓関連事象を発現した被験者は 2/49 例（4.1%）であった。グレード 1 又は 2 の事象は 1/49 例（2.0%）、グレード 4 の事象（肺塞栓症）は 1/49 例（2.0%）に発現した。

表 2.7.4.2-28 静脈血栓塞栓関連事象の発現例数及び割合（JVCB、JVBH 及び JCDB 試験）

Grade	JVCB (Solid Tumors)	JVBH (CRC)	JCDB (CRC)	
	Ram + FOLFIRI	Ram + mFOLFOX-6	Ram + mFOLFOX-6	mFOLFOX-6
	N=25 n (%)	N=48 n (%)	N=52 n (%)	N=49 n (%)
静脈血栓塞 栓関連事象	0	5 (10.4)	4 (7.7)	2 (4.1)
Grade 1-2	0	1 (2.1)	2 (3.8)	1 (2.0)
Grade 3	0	3 (6.3)	2 (3.8)	0
Grade 4-5	0	1 (2.1)	0	1 (2.0)

Abbreviations: AE = adverse event; CRC = colorectal carcinoma; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; mFOLFOX-6 = modified FOLFOX-6 (folinic acid, 5-fluorouracil, and oxaliplatin); N = total population size; n = number of patients in category.

Note: At each level of summarization, a patient is counted once according to the AE with worst grade.
Source: sis5aenh.r1.

2.7.4.2.1.6.4.2.3 静脈血栓塞栓関連事象（JVBF 試験）

JVBF 試験の、治験薬との因果関係を問わない静脈血栓塞栓関連事象の発現割合は、両投与群で同様に低かった [ラムシルマブ群 6/277 例 (2.2%)、プラセボ群 4/276 例 (1.4%)] (表 2.7.4.2-29)。ラムシルマブ群では、グレード 3 の事象は 2/277 例 (0.7%) に発現した。グレード 4 又は 5 の事象は認められなかった。プラセボ群では、グレード 3 以上の事象は 4/276 例 (1.4%) に発現した。このうちグレード 4 の事象（肺塞栓症）は 1/276 例 (0.4%)、グレード 5 の事象（肺塞栓症）は 1/276 例 (0.4%) に発現した。

表 2.7.4.2-29 静脈血栓塞栓関連事象（Pooled AE term 及び PT）の発現例数及び割合（安全性解析対象集団）（JVBF 試験）

Pooled AE Term 基本語	Pooled AE Term Preferred Term	Ramucirumab + BSC N = 277 n (%)		Placebo + BSC N = 276 n (%)	
		Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
		6 (2.2)	2 (0.7)	4 (1.4)	4 (1.4)
静脈血栓塞栓関連事象	Venous Thromboembolic Events				
深部静脈血栓症	Deep vein thrombosis	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
塞栓症	Embolism	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
肺塞栓症	Pulmonary embolism	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.1)	3 (1.1)
腎静脈血栓症	Renal vein thrombosis	0	0	1 (0.4)	0
血栓性静脈炎	Thrombophlebitis	2 (0.7)	0	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; BSC = best supportive care; CSR = clinical study report; N = number of randomized patients; n = number of patients in category.

Note: A patient was counted only once for each category. Missing grades are counted in 'Any Grade'.

Note: Adverse events were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 16.1.

Source: REACH CSR, Table JVBF.14.4.47.

2.7.4.2.1.6.5 出血関連事象

2.7.4.2.1.6.5.1 出血関連事象（JVBB 試験）

JVBB 試験の治験薬との因果関係を問わない出血関連事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-30 に示す。

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 232/529 例 (43.9%)、プラセボ群 120/528 例 (22.7%)、以下同順]。ラムシルマブ群で発現した事象（全グレード）の多くは鼻出血であった [177/529 例 (33.5%)、79/528 例 (15.0%)]。グレード 3 以上の鼻出血は、両投与群ともに認められなかった。

グレード 3 以上の出血関連事象の発現割合は、ラムシルマブ群で 13/529 例 (2.5%)（グレード 4 の 1 例及びグレード 5 の 3 例を含む）、プラセボ群で 9/528 例 (1.7%)（グレード 4 の 4 例及びグレード 5 の 1 例を含む）であった（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.3.29、第 5.3.5.1.1 項）。ラムシルマブ群では、グレード 5 の事象は胃出血、吐血及び大腸出血が各 1 例に認められた。プラセボ群では、グレード 5 の事象は大腸出血が 1 例に認められた。

表 2.7.4.2-30 出血関連事象（Pooled AE term 及び PT）の発現例数及び割合（JVBB 試験）

有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=529) n(%)				Placebo + FOLFIRI (N=528) n(%)			
Pooled AE Term 基本語	Pooled AE Term Preferred Term	Any Grade	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5	Any Grade	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5
出血関連事象	Bleeding / hemorrhage events	232 (43.9)	9 (1.7)	1 (0.2)	3 (0.6)	120 (22.7)	4 (0.8)	4 (0.8)	1 (0.2)
鼻出血	Epistaxis	177 (33.5)	0	0	0	79 (15.0)	0	0	0
直腸出血	Rectal haemorrhage	21 (4.0)	0	0	0	15 (2.8)	0	1 (0.2)	0
血尿	Haematuria	13 (2.5)	2 (0.4)	0	0	7 (1.3)	1 (0.2)	0	0
口腔内出血	Mouth haemorrhage	12 (2.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
肛門出血	Anal haemorrhage	11 (2.1)	1 (0.2)	0	0	3 (0.6)	0	0	0
歯肉出血	Gingival bleeding	11 (2.1)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
痔出血	Haemorrhoidal haemorrhage	11 (2.1)	1 (0.2)	0	0	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0
ストーマ部出血	Stoma site haemorrhage	11 (2.1)	1 (0.2)	0	0	3 (0.6)	0	0	0
挫傷	Contusion	7 (1.3)	0	0	0	3 (0.6)	0	0	0
咯血	Haemoptysis	6 (1.1)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=529) n(%)				Placebo + FOLFIRI (N=528) n(%)			
Pooled AE Term 基本語	Pooled AE Term Preferred Term	Any Grade	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5	Any Grade	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5
大腸出血	Large intestinal haemorrhage	6 (1.1)	0	0	1 (0.2)	3 (0.6)	0	0	1 (0.2)
紫斑	Purpura	5 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
膣出血	Vaginal haemorrhage	5 (0.9)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
吐血	Haematemesis	4 (0.8)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0
結膜出血	Conjunctival haemorrhage	3 (0.6)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
血便排泄	Haematochezi a	3 (0.6)	0	0	0	5 (0.9)	0	0	0
血腫	Haematoma	3 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
眼挫傷	Eye contusion	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
眼出血	Eye haemorrhage	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
胃出血	Gastric haemorrhage	2 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0
出血	Haemorrhage	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
下部消化管出血	Lower gastrointestina l haemorrhage	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	4 (0.8)	2 (0.4)	0	0
メレナ	Melaena	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
小腸出血	Small intestinal haemorrhage	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
出血性肛門潰瘍	Anal ulcer haemorrhage	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
血性下痢	Diarrhoea haemorrhagic	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
胃腸出血	Gastrointestin al haemorrhage	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
皮下出血	Haemorrhage subcutaneous	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
食道静脈瘤出血	Oesophageal varices haemorrhage	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
咽頭出血	Pharyngeal haemorrhage	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
肺出血	Pulmonary haemorrhage	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
腫瘍出血	Tumour haemorrhage	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
潰瘍性出血	Ulcer haemorrhage	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0

有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=529) n(%)				Placebo + FOLFIRI (N=528) n(%)			
Pooled AE Term 基本語	Pooled AE Term Preferred Term	Any Grade	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5	Any Grade	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5
子宮出血	Uterine haemorrhage	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
硝子体出血	Vitreous haemorrhage	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
脳血腫	Cerebral haematoma	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
播種性血管内 凝固	Disseminated intravascular coagulation	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
肝血腫	Hepatic haematoma	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
腸出血	Intestinal haemorrhage	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
喉頭出血	Laryngeal haemorrhage	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
不正子宮出血	Metrorrhagia	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
点状出血	Petechiae	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
処置後出血	Post procedural haemorrhage	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
硬膜下血腫	Subdural haematoma	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0

Abbreviations: AE = adverse event; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; Gr. = grade; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total population; n = number of patients in category.

MedDRA Version 17.0.

Source: s106siae.r1.

Report: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-
Program/LY3009806/CRC_JCTD/Output/a_274_12_sum_ae_tesi_raise.rtf

Program: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-
Program/LY3009806/CRC_JCTD/Program/a_sum_ae_jvbb_df.sas

Data: V:/StatProg_G/StatProg_P/Single-Use-Statistical-Program/Mdstat_ADS/LY3009806/CRC_JCTD/JVBB/ads

Date: 20██-██-██

出血関連事象の多くを胃腸出血関連事象が占めていた。JVBB 試験の治験薬との因果関係を問わない胃腸出血関連事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-31 に示す。胃腸出血関連事象（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 [65/529 例（12.3%）、36/528 例（6.8%）]。グレード 3 以上の事象の発現割合は、両投与群で同様に低かった [10/529 例（1.9%）、6/528 例（1.1%）]。

いずれかの治験薬の中止又は投与変更に至った出血関連事象を発現した被験者は、ラムシルマブ群で 14/529 例（2.6%）、プラセボ群で 6/528 例（1.1%）であった。いずれかの治験薬の中止又は投与変更に至った胃腸出血関連事象を発現した被験者は、ラムシルマブ群で 4 例、プラセボ群で 4 例であった。ラムシルマブ群では、ラムシルマブのみの

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

投与中止に至ったグレード 3 の出血関連事象が発現した被験者は、2 例（0.4%）であった。プラセボ群では、いずれかの治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.3.30、Table JVBB.14.3.31 及び Table JVBB.14.3.32、第 5.3.5.1.1 項）。

ラムシルマブ群では、試験中止に至った出血関連事象を発現した被験者は 3 例（0.6%）であった（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.1.4、第 5.3.5.1.1 項）。

表 2.7.4.2-31 胃腸出血関連事象（Pooled AE term 及び PT）の発現例数及び割合（JVBB 試験）

有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=529) n(%)				Placebo + FOLFIRI (N=528) n(%)			
Pooled AE Term 基本語	Pooled AE Term Preferred Term	Any Grade	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5	Any Grade	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5
胃腸出血関連事象	GI hemorrhage events	65 (12.3)	6 (1.1)	1 (0.2)	3 (0.6)	36 (6.8)	3 (0.6)	2 (0.4)	1 (0.2)
直腸出血	Rectal haemorrhage	21 (4.0)	0	0	0	15 (2.8)	0	1 (0.2)	0
肛門出血	Anal haemorrhage	11 (2.1)	1 (0.2)	0	0	3 (0.6)	0	0	0
痔出血	Haemorrhoidal haemorrhage	11 (2.1)	1 (0.2)	0	0	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0
大腸出血	Large intestinal haemorrhage	6 (1.1)	0	0	1 (0.2)	3 (0.6)	0	0	1 (0.2)
吐血	Haematemesis	4 (0.8)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0
血便排泄	Haematochezia	3 (0.6)	0	0	0	5 (0.9)	0	0	0
胃出血	Gastric haemorrhage	2 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0
下部消化管出血	Lower gastrointestinal haemorrhage	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	4 (0.8)	2 (0.4)	0	0
メレナ	Melaena	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
小腸出血	Small intestinal haemorrhage	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
出血性肛門潰瘍	Anal ulcer haemorrhage	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
血性下痢	Diarrhoea haemorrhagic	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
胃腸出血	Gastrointestinal haemorrhage	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
食道静脈瘤出血	Oesophageal varices haemorrhage	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
潰瘍性出血	Ulcer haemorrhage	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0
腸出血	Intestinal haemorrhage	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0

Abbreviations: AE = adverse event; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; Gr. = grade; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total population; n = number of patients in category.

MedDRA Version 17.0.

Source: s106siae.r1.

Report: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Output/a_274_12_sum_ae_tesi_raise.rtf

Program: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Program/a_sum_ae_jvbb_df.sas

Data: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/data/jvbb/ads

Date: 20██-██-██

血小板減少症（統合語）と出血関連事象との関連性について追加解析で評価した。なお、本追加解析では、投与群を分けずに評価した。出血関連事象の発現割合は、血小板減少症（統合語）を発現しなかった被験者（30.3%）に比べて血小板減少症（統合語）を発現した被験者（44.6%）で高く、血小板減少症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。ただし、血小板減少症（統合語）を発現した被験者で認められた出血関連事象の発現リスクがラムシルマブ群で更に増大することはなかった。抗凝固薬又は抗血栓薬の使用と出血関連事象との関連性についても評価した。その結果、抗凝固薬又は抗血栓薬の使用と出血関連事象の発現リスクに関連性は認められなかった。非ステロイド性抗炎症薬（nonsteroidal anti-inflammatory drug : NSAID）の使用と出血関連事象との関連性についても評価した。NSAID の使用割合は両投与群で同様に低く、NSAID の使用と出血関連事象の発現リスクに関連性は認められなかった（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.3.36、Table JVBB.14.3.37 及び Table JVBB.14.3.38、第 5.3.5.1.1 項）。

グレード 4 及び 5 の出血関連事象を以下に要約する。

ラムシルマブ群

吐血（グレード 4）

- 4 歳の白人男性（被験者番号：288- ）：試験開始前のベースライン時に肝転移を有する被験者であった。併用薬は疼痛に対するモルヒネ塩酸塩水和物及びオキシコドン塩酸塩水和物であった。Day 20（すべての治験薬最終投与開始の 6 日後）、被験者はグレード 4 の吐血により入院し、胃内視鏡検査にて食道胃接合部潰瘍及び活動性出血が認められた。被験者はアドレナリン、輸血、（ヒト）血漿タンパク質分画製剤及び組織接着剤による治療を受けた。Day 21 に胃内視鏡検査を実施し、下部食道に活動性出血が認められ、マロリー・ワイス症候群と診断された。その 2 日後、活動性出血を伴わない重症食道炎であると判明した。Day 23 の腹部 CT からは活動性出血は認められなかったが、特に胃に多量の血腫が認められ、新たな所見として多量の腹水が認められた。メレナ及び上部消化管出血が持続し、Day 24 の胃内視鏡検査で重度の食道炎及び下部食道からの明らかな出血が認められた。アドレナリン及び組織接着剤による治療を受けた。Day 26（最初の事象発現の 6 日後、治験薬最終投与開始の 12 日後）、被験者は本事象から回復した。その 3 日後、被験者は退院し、すべての治験薬投与を中止した。治験担当医師はラムシルマブとの因果関係を否定せず、イリノテカン、ホリナートカルシウム及び 5-FU 及び治験手順との因果関係を否定した。当該被験者の詳細な経過を表 2.7.6.4-28（付録）に示す。

胃出血（グレード 5）

- 5 歳の白人男性（被験者番号：314- ）：腹膜転移及び動脈性高血圧症を有する被験者であり、オルメサルタン メドキシミルを投与されていた。被験者は第 1 サイクルの治験薬投与開始 10 日後に十二指腸潰瘍に起因するグレード 4 の胃出血により入院した。被験者は入院し、bionolyte G5 の点滴、輸血、エソメプラゾールマグネ

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

シウム、セファゾリンナトリウム、soluvit、perfalgan 及びトラネキサム酸による治療を受けた。翌日のヘマトクリット値は 21.4%、血小板数は $503 \times 10^9/L$ であった。Day 13（事象発現の 3 日後）、被験者は治験薬の投与を中止した。同日の胃内視鏡検査では、合併症を有しない食道の裂孔ヘルニア、活動性出血を伴わない胃の凝血塊が認められ、凝血塊を伴う十二指腸潰瘍が 2 カ所認められた。いずれの潰瘍に対しても血清アドレナリンが投与され、投与終了時には出血は認められなくなった。6～10 時間後、被験者の体温は 38.3°C 、脈拍数は 130、収縮期血圧は 80 mmHg、酸素飽和度は 90%まで低下し、同日、被験者はグレード 4 の胃出血により死亡した。治験担当医師は、本事象とすべての治験薬及び治験手順との因果関係を否定し、癌性腹膜炎との因果関係を否定しなかった。

吐血（グレード 5）

- 6 歳の白人男性（被験者番号：928-XXXXXXXXXX）：血管腫、心筋梗塞、冠状動脈への薬剤溶出型ステント留置、静脈血栓症、結腸の憩室炎及び痔核に起因した可能性の高い直腸出血を有する被験者であった。併用薬はアスピリンであった。治験薬投与開始の 11 日後、被験者は疲労及びメレナを訴え来院し、ヘモグロビンは 9 g/dL であった。1 週間前から新たに直腸出血が認められたが、受診前の 2 日間でほぼ消失していた。診察時に活動性出血は認められなかった。血液培養を含む臨床検査結果から *Roseomonas* 属グラム陰性球桿菌が検出され、ヘモグロビンは 9.17 g/dL、白血球数は $3.44 \text{ k}/\mu\text{L}$ 及び血小板数は $174 \text{ k}/\mu\text{L}$ であった。出血源及び出血部位を特定するために施行したいずれの診断検査からも結果は得られなかった。輸血を実施した。Day 13（事象発現の 3 日後）、被験者は自宅で死亡し、死亡理由は不明であった。別の診断では上部消化管出血（コーヒー残滓様の大量喀血）、心イベント及び敗血症が示唆された。*Roseomonas* 属グラム陰性球桿菌はコンタミネーションによるものと考えられるため、敗血症の可能性はおそくなしと判断された。剖検は実施されなかった。抗血管新生薬はこれらの有害事象を引き起こす可能性があることから、出血原因は不明であったが、治験担当医師は本事象とラムシルマブとの因果関係を否定せず、イリノテカン、ホリナートカルシウム及び 5-FU 又は治験手順との因果関係を否定した。当該被験者の詳細な経過を表 2.7.6.4-28（付録）に示す。

大腸出血（グレード 5）

- 6 歳の白人女性（被験者番号：510-XXXXXXXXXX）：鼻茸、拡大左半結腸切除術、肝転移を有する被験者であった。併用薬はメトクロプラミド、ブロマゼパム及びアセトアミノフェンであった。第 10 サイクルの間、治験薬投与開始の 170 日後（すべての治験薬最終投与開始の 5 日後）、回腸瘻から出血が認められ、被験者は結腸出血により入院した。黄疸は認められなかった。臨床検査結果でヘモグロビンは 4.4 g/dL であった。内視鏡検査にて食道に縦状のびらん及び静脈瘤が認められた。また、大腸内視鏡検査にて大腸に粘膜表面全体の鮮血を伴う多発性血管拡張が認められ、食道に認められたものと同様、門脈圧亢進症に続発したともと考えられた。門脈圧亢進

症は非重篤であり、原疾患及び／又は抗血管新生薬によるものと考えられた。他の臨床検査結果は以下のとおりであった：ヘモグロビン 5.5 g/dL、血小板数 $313 \times 10^3/\text{mcl}$ 、プロトロンビン時間 11.1 sec、部分トロンボプラスチン時間 30 sec、国際標準比（International Normalized Ratio : INR）1.03、直接ビリルビン 0.9 mg/dL、間接ビリルビン 検出されず、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase : AST）70 μL 、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase : ALT）33 μL 、アルブミン 2.8 g/dL であった。被験者は赤血球 7 単位を投与されたが、出血は回復しなかった。被験者は、全身状態が不良であったことから、手術及び血管塞栓術は実施されなかった。翌日、ヘモグロビンは 4.3 g/dL 及び血小板数は 62×10^3 （基準範囲：140～450）であった。被験者は鉄剤（hematite : iron oxide）を投与された。Day 173（本事象発現の 3 日後、すべての治験薬最終投与開始の 8 日後）、被験者は大腸出血（結腸出血）により死亡した。剖検は実施されなかった。治験担当医師は本事象（生命を脅かす結腸出血）とラムシルマブとの因果関係を否定せず、イリノテカン、ホリナートカルシウム、5-FU 及び治験手順との因果関係を否定した。当該被験者の詳細な経過を表 2.7.6.4-28（付録）に示す。

プラセボ群

腸出血（グレード 4）

- 3 歳の黒人女性（被験者番号：498-XXXXXXXXXX）：被験者は、Day 10 に bowel subocclusion（医師記載用語：グレード 3 の腸閉塞）及びグレード 4 の腸管出血により入院した。嘔吐及び腹痛を伴う腸閉塞は、原疾患の増悪によるものであった。また、瘻孔、血尿及び重度の血便排泄により、回腸造瘻術部及び直腸部からの腸管出血も認められた。血小板数は $4701 \times 10^9/\text{L}$ であり、クレアチニンは 5.58 mg/dL（基準範囲：0.5～1.1 mg/dL）であった。その後、被験者に腎不全が発現した。治療薬は報告されなかった。Day 15（本事象発現の 5 日後、かつすべての治験薬最終投与開始の 14 日後）に、被験者は急性腎不全及び腸管出血から回復したが、腸閉塞は未回復であると診断され、退院した。すべての治験薬投与を休薬し、再開はされなかった。治験薬最終投与の 21 日後、被験者は嘔吐、直腸出血、グレード 2 の回腸造瘻設部の出血及び原疾患の増悪（後に、CRF 上、当該被験者の死亡理由は原疾患の増悪と記録された）のため再入院した。Day 37（本事象発現の 27 日後、かつすべての治験薬最終投与開始 36 日後）に、被験者は試験を中止した。治験薬最終投与の 48 日後、被験者は回腸造瘻設部の出血から未回復のまま死亡した。剖検は実施されなかった。死因は出血を主な要因とする原疾患の増悪であった。治験薬と出血及び瘻孔が関連した可能性を除外できないことから、本事象（出血）と治験薬（プラセボ）との因果関係は否定されず、イリノテカン、ホリナートカルシウム、5-FU 又は治験手順との因果関係は否定された。

直腸出血（グレード 4）

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

- 5 歳の白人男性（被験者番号：236- ）：腹腔鏡下結腸直腸切除術を有する被験者であった。併用薬は、hydromorphone hydrochloride、エソメプラゾールマグネシウム、マクロゴール及び塩酸メトクロプラミドであった。Day 20（治験薬最終投与の 5 日後）、被験者は直腸出血の疑いがあり入院を要した。Day 24 に結腸内視鏡検査を実施したところ、直腸出血は認められなかった。ヘモグロビンは 8.6～10.8 g/dL であり、赤血球輸血は不要であった。Day 30（事象発現の 10 日後）、被験者は回復したと判断された。結腸内視鏡検査にて直腸出血は認められず、Day 30 に治験薬（プラセボ）の投与を再開したが、FOLFIRI 療法は減量し、そのまま Day 36 まで投与延期した。本治験中又は治験後に合併症状は認められなかったものの、Day 48 に原疾患の増悪が認められたことから、次サイクル以降では治験薬は投与されなかった。治験担当医師は、本事象と治験薬（プラセボ）及び FOLFIRI 療法、並びに治験手順との因果関係を否定した。

脳血腫（グレード 4）

- 7 歳の白人男性（被験者番号：500- ）：被験者は危険因子である糖尿病から続発したニューロパチー及びオキサリプラチンの使用歴を有していた。併用薬は、糖尿病に対するメトホルミン及びグリベンクラミド、血栓症予防を目的とした nadroparin calcium 及びアセチルサリチル酸、胃粘膜保護を目的としたオメプラゾール、不眠症予防を目的としたロラゼパム及び下痢に対するロペラミドであった。Day 99（すべての治験薬最終投与日）、被験者は転落した。すべての治験薬最終投与開始の 14 日後（Day 113）、頭部 CT にてグレード 4 の硬膜下血腫及びくも膜下血腫が認められた。転落、硬膜下血腫及びくも膜下血腫により入院の延長に至った。同日、プラセボの投与を中止し、他のすべての治験薬を休薬した。血腫に対する積極的な治療は行われなかった。Day 121（事象発現の 8 日後、かつすべての治験薬最終投与開始の 22 日後）、被験者は硬膜下血腫及びくも膜下血腫から回復した。同日、被験者は退院し、イリノテカン、ホリナートカルシウム及び 5-FU の投与を再開した。治験担当医師は硬膜下血腫及びくも膜下血腫と治験薬（プラセボ）との因果関係を否定せず、イリノテカン、ホリナートカルシウム、5-FU 及び治験手順との因果関係を否定した。硬膜下血腫及びくも膜下血腫と診断された後、併用薬である nadroparin calcium 及びアセチルサリチル酸の投与は中止されたが、本事象は nadroparin calcium 及びアセチルサリチル酸と関連がある可能性は低いと判断された。治験担当医師は治験薬（プラセボ）との関連性を考慮すべきとした。治験担当医師は、転落と治験薬又は治験手順との因果関係を否定し、おそらく起立性低血圧と関連ありと報告した。治験薬投与開始の 128 日後、被験者は原疾患の増悪により治験薬の投与を中止した。

肝血腫（グレード 4）

- 7 歳の白人女性（被験者番号：382- ）：黄疸を有する被験者であった。併用薬は高血圧に対するアテノロール、並びにランソプラゾール、レボフロキサシン、コ

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

デインリン酸塩／アセトアミノフェン及びアルプラゾラムであった。Day 122 に、腹部 MRI にて疾患は安定していることが示された。Day 134 に、被験者は次サイクルのすべての治験薬の投与を開始した。同日、臨床検査値は総ビリルビン 103 $\mu\text{mol/L}$ （基準範囲：3～21 $\mu\text{mol/L}$ ）、アルカリホスファターゼ 449 U/L、ALT 401 U/L、AST 340 U/L であった。肝臓の超音波検査にて胆管拡張が認められ、ワルファリンの投与が中止された（症例報告書からワルファリンが併用薬であると確認された）。Day 157（事象発現及び治験薬最終投与の 23 日後）に、胆管拡張が顕著であり、アデノパシーによる肝臓部の圧迫が認められたため、胆道ドレナージを留置した。Day 161（事象発現及び治験薬最終投与の 27 日後）に、その後の血液生化学的検査で、肝機能検査値の著しい上昇が認められ、白血球数 $28.07 \times 10^9/\text{L}$ 、好中球数 $26.04 \times 10^9/\text{L}$ 、赤血球数 $1.53 \times 10^{12}/\text{L}$ 、ヘモグロビン 49 g/L、ヘマトクリット値 0.172 であった。CT スキャンにて被験者のグリソン鞘にグレード 4 の肝血腫が認められた。被験者は、その後、肝腎症候群及び高度の貧血（anemization）を発現し、同日、死亡した。死因はグレード 4 の急性肝不全であった。剖検にて、肝血腫の内部及び周囲部、並びに膵頭部腺癌に関連する広範囲の出血性壊死が肝臓に認められた。Day 122 に実施した MRI の結果では、疾患が安定していたことから、本事象は原疾患の増悪によるものではないと判断された。治験薬最終投与後 30 日以内に本事象が発現したことから、治験担当医師は、本事象と治験薬（プラセボ）及び FOLFIRI 療法との因果関係はあるかもしれないが、どちらが関連したかは不明と判断した。

大腸出血（グレード 5）

- 6 歳白人男性（被験者番号：120-XXXXXXXXXX）は、食欲減退、結腸瘻造設、高血圧、鉄欠乏性貧血、末梢性ニューロパチー、皮膚科顕微鏡手術（モース顕微鏡手術）及び瘻孔からの軽度の出血を有する被験者であった。治験薬投与開始の 7 日後、被験者は臀部蜂巣炎により入院した。臨床検査値は、ヘモグロビン 7.3 g/dL、ヘマトクリット値 23.3、血小板数 129 $\text{k}/\mu\text{L}$ であった。被験者は抗生物質、filgrastim 及びフォンダパリヌクスナトリウム（予防薬）を投与された。2 日後、骨盤膿瘍にドレナージカテーテルを留置した。治験薬の投与変更はなかったが、第 1 サイクル以降は治験薬を投与されなかった。Day 27（入院の 20 日後）、被験者は転移性結腸癌、消化管出血、複数の膿瘍を伴う蜂巣炎及び貧血であると診断され、ホスピスへ転院した。同日、被験者は結腸出血を発現し、死亡した。Nucleotide bleeding scan にて 2 カ所から出血が認められた（肝湾曲部及び結腸瘻造設近部）。敗血症又は穿孔は認められなかった。輸血が報告された。死因は不明であり剖検は実施されなかった。治験担当医師は、蜂巣炎と治験薬（プラセボ）及び FOLFIRI 療法との因果関係を否定した。結腸出血と治験薬（プラセボ）との因果関係は否定しなかったが、イリノテカン、ホリナートカルシウム、5-FU 及び治験手順との因果関係は否定した。

2.7.4.2.1.6.5.2 出血関連事象（JVCB、JVBH 及び JCDB 試験）

JVCB、JVBH 及び JCDB 試験の治験薬との因果関係を問わない出血関連事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-32 に示す。

JVCB 試験のラムシルマブ群では、出血関連事象は 6/25 例（24.0%）に発現し、いずれの事象もグレード 1 又は 2 であった。

JVBH 試験のラムシルマブ群では、出血関連事象は 21/48 例（43.8%）に発現した。多くはグレード 1 又は 2 の事象であり [20/48 例（41.7%）]、グレード 3 の事象は 1/48 例（2.1%）に発現した。グレード 4 又は 5 の事象は認められなかった。

JCDB 試験の Ram+mFOL6 群では、出血関連事象は 25/52 例（48.1%）に発現した。グレード 1 又は 2 の事象は 24/52 例（46.2%）、グレード 3 の事象は 1/52 例（1.9%）に発現した。mFOL6 群では、出血関連事象は 9/49 例（18.4%）に発現し、すべてグレード 1 又は 2 の事象であった。

表 2.7.4.2-32 出血関連事象の発現例数及び割合（JVCB、JVBH 及び JCDB 試験）

Grade	JVCB (Solid Tumors)	JVBH (CRC)	JCDB (CRC)	
	Ramucirumab + FOLFIRI	Ramucirumab + mFOLFOX-6	Ramucirumab + mFOLFOX-6	mFOLFOX-6
	N=25 n (%)	N=48 n (%)	N=52 n (%)	N=49 n (%)
出血関連事象	6 (24.0)	21 (43.8)	25 (48.1)	9 (18.4)
Grade 1-2	6 (24.0)	20 (41.7)	24 (46.2)	9 (18.4)
Grade 3	0	1 (2.1)	1 (1.9)	0
Grade 4-5	0	0	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; CRC = colorectal carcinoma; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; mFOLFOX-6 = modified FOLFOX-6 (folinic acid, 5-fluorouracil, and oxaliplatin); N = total population size; n = number of patients in category.

Note: At each level of summarization, a patient is counted once according to the AE with worst grade.
Source: sis5aenh.r1.

2.7.4.2.1.6.5.3 出血関連事象（JVBF 試験）

出血関連事象発現時の対処に関する治験実施計画書の規定は、JVBF 試験治験総括報告書（第 5.3.5.4.2 項）の Section 9.3.3 に示す。

JVBF 試験のラムシルマブ群での発現割合が 1%以上の出血関連事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-33 に示す。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 90/277 例（32.5%）、プラセボ群 55/276 例（19.9%）、以下同順]。しかし、出血関連事象（グレード 3 以上）の発現割合は、両投与群で同様であった [17/277 例（6.1%）、21/276 例（7.6%）]。ラムシルマブ群で発現割合が高かった事象は鼻出血であり、そ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 [38/277 例（13.7%）、17/276 例（6.2%）]。グレード 3 以上の鼻出血は、両投与群ともに認められなかった。

抗凝固薬又は抗血栓薬の併用、又は 2 週間以内の使用歴と、出血関連事象の発現リスクとの間に関連性は示唆されなかった。ラムシルマブ群では、血小板減少症と出血関連

事象の発現リスクに関連が示された（JVBF 試験治験総括報告書書 Table JVBF.14.5.55 及び Table JVBF.14.4.56、第 5.3.5.4.2 項）。

表 2.7.4.2-33 ラムシルマブ群での発現割合が 1%以上の出血関連事象（Pooled AE term 及び PT）の発現例数及び割合（JVBF 試験）

Pooled AE Term 基本語	Pooled AE Term Preferred Term	Ramucirumab + BSC N = 277 n (%)		Placebo + BSC N = 276 n (%)	
		Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
出血関連事象	Bleeding/hemorrhagic events	90 (32.5)	17 (6.1)	55 (19.9)	21 (7.6)
挫傷	Contusion	4 (1.4)	0	4 (1.4)	0
鼻出血	Epistaxis	38 (13.7)	0	17 (6.2)	0
胃腸出血	Gastrointestinal haemorrhage	7 (2.5)	4 (1.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
歯肉出血	Gingival bleeding	18 (6.5)	0	4 (1.4)	0
血腫	Haematoma	7 (2.5)	0	2 (0.7)	0
喀血	Haemoptysis	9 (3.2)	1 (0.4)	3 (1.1)	2 (0.7)
痔出血	Haemorrhoidal haemorrhage	5 (1.8)	0	1 (0.4)	0
口腔内出血	Mouth haemorrhage	6 (2.2)	1 (0.4)	0	0
食道静脈瘤出血	Oesophageal varices haemorrhage	3 (1.1)	3 (1.1)	10 (3.6)	10 (3.6)
直腸出血	Rectal haemorrhage	5 (1.8)	0	3 (1.1)	1 (0.4)
上部消化管出血	Upper gastrointestinal haemorrhage	3 (1.1)	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)

Abbreviations: AE = adverse event; BSC = best supportive care; CSR = clinical study report; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of randomized patients; n = number of patients in category.

Note: Adverse events were coded using MedDRA Version 16.1.

Source: REACH CSR, Table JVBF.14.4.47.

胃腸出血関連事象を統合した追加解析の結果を JVBF 試験治験総括報告書書（第 5.3.5.4.2 項）の Table JVBF.14.4.47 に示す。胃腸出血関連事象（全グレード）の発現割合 [25/277 例（9.0%）、23/276 例（8.3%）] 及び胃腸出血関連事象（グレード 3 以上）の発現割合 [11/277 例（4.0%）、17/276 例（6.2%）] は、両投与群で同様であった（表 2.7.4.2-34）。

表 2.7.4.2-34 胃腸出血関連事象（Pooled AE term 及び PT）の発現例数及び割合（JVBF 試験）

Pooled AE Term 基本語	Pooled AE Term Preferred Term	Ramucirumab N = 277 n (%)		Placebo N = 276 n (%)	
		Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
胃腸出血関連事象	GI hemorrhage events	25 (9.0)	11 (4.0)	23 (8.3)	17 (6.2)
肛門出血	Anal haemorrhage	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
胃前庭部毛細血管拡張症	Gastric antral vascular ectasia	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
胃出血	Gastric haemorrhage	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
胃静脈瘤出血	Gastric varices haemorrhage	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
胃腸出血	Gastrointestinal haemorrhage	7 (2.5)	4 (1.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
吐血	Haematemesis	0	0	2 (0.7)	0
血便排泄	Haematochezia	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0
痔出血	Haemorrhoidal haemorrhage	5 (1.8)	0	1 (0.4)	0
下部消化管出血	Lower gastrointestinal haemorrhage	0	0	1 (0.4)	0
メレナ	Melaena	2 (0.7)	1 (0.4)	4 (1.4)	2 (0.7)
食道出血	Oesophageal haemorrhage	1 (0.4)	0	0	0
食道静脈瘤出血	Oesophageal varices haemorrhage	3 (1.1)	3 (1.1)	10 (3.6)	10 (3.6)
直腸出血	Rectal haemorrhage	5 (1.8)	0	3 (1.1)	1 (0.4)
上部消化管出血	Upper gastrointestinal haemorrhage	3 (1.1)	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)

Abbreviations: AE = adverse event; CSR = clinical study report; GI = gastrointestinal; N = number of randomized patients; n = number of patients in category.

Note: Adverse events were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 16.1.

Source: REACH CSR, Table JVBF.14.4.47.

ラムシルマブ群では、グレード 4 の出血関連事象を発現した被験者は 1 例（胃腸出血）、グレード 5 の事象を発現した被験者は 1 例（食道静脈瘤出血）であった。プラセボ群では、グレード 5 の事象を発現した被験者は 1 例（食道静脈瘤出血）であった。

ラムシルマブで注目すべき有害事象を発現した各被験者の詳細な経過を JVBF 試験治験総括報告書（第 5.3.5.4.2 項）の Section 14.4.4 に示す。

グレード 4 又はグレード 5 の出血関連事象を発現した被験者について以下に要約する。

ラムシルマブ群

胃腸出血（グレード 4）

- 5 歳の白人男性（被験者番号：276-XXXXXXXXXX）：Day 45 にグレード 4 の胃腸出血を発現した。内視鏡検査の結果、食道静脈瘤及び門脈圧亢進性胃症の疑いが認められた。被験者は入院した。併用薬（セフトリアキソン及び terlipressin）による治療を受け、更なる出血を防ぐために食道静脈瘤結紮を 3 回実施したところ、Day 51 に回復した。治験担当医師は本事象とラムシルマブとの因果関係を関連なしと判断した。治験薬の投与に対する処置は行われなかった。

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

食道静脈瘤出血（グレード5）

- 6 歳のアジア人男性（被験者番号：676- ）：Day 21 にグレード 3 の食道静脈瘤出血を発現した。被験者は入院し、併用薬（カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム、hemocoagulase、メナテトレノン、リナセート、リンガー溶液、トラネキサム酸及びクロルプロマジンフェノールフタリン酸塩）による治療を受けた。同日、食道静脈瘤結紮を実施し、出血は消失した。治験担当医師は本事象とラムシルマブとの因果関係を関連なしと判断した。臨床検査結果にて Child-Pugh スコア 11（ベースライン時の Child-Pugh スコアは 6）の肝機能障害が認められた。Day 24、食道静脈瘤出血はグレード 5 へ重症化し、同日、被験者は死亡した。治験担当医師は本事象とラムシルマブとの因果関係を関連なしと判断した。

プラセボ群

食道静脈瘤出血（グレード3）

- 7 歳アジア人男性（被験者番号：652- ）：Day 295 にグレード 3 の食道静脈瘤出血を発現し、被験者は入院した。併用薬（オクトレオチド及びレボフロキサシン）による治療を受けた。Day 300 に本事象は消失した旨が報告された。Day 302 にグレード 3 の食道静脈瘤出血が再度発現し、Day 307 にグレード 5 へ重症化した。治験担当医師は本事象と治験薬（プラセボ）との因果関係をおそらく関連ありと判断した。最初に発現したグレード 3 の食道静脈瘤出血によりプラセボの投与を中止した。

2.7.4.2.1.6.6 消化管穿孔関連事象

2.7.4.2.1.6.6.1 消化管穿孔関連事象（JVBB 試験）

治験実施計画書では、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ることとした（JVBB 試験治験実施計画書 Section 9.5.1.1.6、第 5.3.5.1.1 項）。

JVBB 試験の治験薬との因果関係を問わない消化管穿孔関連事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-35 に示す。

消化管穿孔関連事象は、ラムシルマブ群で 9/529 例（1.7%）、プラセボ群で 3/528 例（0.6%）に発現した。ラムシルマブ群では、グレード 3 の事象が 2/529 例（0.4%）、グレード 4 の事象が 3/529 例（0.6%）、グレード 5 の事象が 4/529 例（0.8%）に発現した。グレード 5 の事象の内訳は、腸管穿孔が 2 例、大腸穿孔及び小腸穿孔が各 1 例であった（表 2.7.4.2-35）。プラセボ群では、グレード 3 の事象が 2/528 例（0.4%）、グレード 4 の事象（小腸穿孔）が 1/528 例（0.2%）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。

試験中止に至った消化管穿孔関連事象を発現した被験者は、ラムシルマブ群では 5 例、プラセボ群では 1 例であった（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.1.4、第 5.3.5.1.1 項）。

表 2.7.4.2-35 消化管穿孔関連事象（Pooled AE term 及び PT）の発現例数及び割合
（JVBB 試験）

有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=529) n(%)				Placebo + FOLFIRI (N=528) n(%)			
Pooled AE Term 基本語	Pooled AE Term Preferred Term	Any Grade	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5	Any Grade	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5
消化管穿孔関連 事象	Gastrointestinal perforation	9 (1.7)	2 (0.4)	3 (0.6)	4 (0.8)	3 (0.6)	2 (0.4)	1 (0.2)	0
大腸穿孔	Large intestine perforation	4 (0.8)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
腸管穿孔	Intestinal perforation	3 (0.6)	1 (0.2)	0	2 (0.4)	0	0	0	0
消化管穿孔	Gastrointestinal perforation	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
小腸穿孔	Small intestinal perforation	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
直腸穿孔	Rectal perforation	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; Gr. = grade; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total population; n = number of patients in category.

MedDRA Version 17.0.

Source: s106siae.r1.

Report: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-
Program/LY3009806/CRC_JCTD/Output/a_274_12_sum_ae_tesi_raise.rtf

Program: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-
Program/LY3009806/CRC_JCTD/Program/a_sum_ae_jvbb_df.sas

Data: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/data/jvbb/ads

Date: 2016-03-10

グレード 4 及び 5 の消化管穿孔関連事象を以下に要約する。

ラムシルマブ群

消化管穿孔（グレード 4）

- 61 歳のアジア人男性（被験者番号：406-1111）：病歴の報告がなかった。被験者は、肝臓及びリンパ節に転移を認める転移性の S 状結腸癌と診断された。原発疾患に対する手術及び放射線治療の実施はなかった。併用薬は、高血圧症に対するオルメサルタン メドキシミル及びアムロジピンであった。被験者は治験薬を 1 サイクルのみ投与された。Day 15 に治験薬投与が延期され、38.3°C の発熱、C 反応性タンパク上昇 15.13 mg/dL、アルブミン低下 2.8 g/dL 及び白血球数 2750/μL を呈して入院した。セフェピム投与を開始した。この 3 日後（Day 18）に被験者は S 状結腸癌の原発部位周辺の穿孔を原因とする続発性腹膜炎と診断された。原発部位を切除し結腸瘻造設を行った。セフェピムをピペラシリンナトリウム／タゾバクタムナトリウムに切り替えた。被験者は本事象により Day 18 に治験を中止した。この 3 日後、ダグラス窩膿瘍の腹腔ドレナージを行った。治験薬投与開始の 32 日後（胃穿孔による腹膜炎発現の 15 日後）、被験者は退院し、その 3 日後に回復と判断された。治験担当医師は、本事象と治験薬（ラムシルマブ）との因果関係を否定せず、FOLFIRI 療法及び

治験手順との因果関係を否定した。当該被験者の詳細な経過を表 2.7.6.4-28（付録）に示す。

大腸穿孔（グレード4）

- 6 歳のアジア人男性（被験者番号：656- ）：インスリン依存性糖尿病を有する被験者で、直腸、骨盤後方及び盲腸への放射線治療歴があった。併用薬はインスリン ヒト、pantoprazole sodium sesquihydrate、シンバスタチン及びアセチルサリチル酸であった。Day 36（すべての治験薬最終投与開始の 6 日後）に被験者は回腸瘻造設部からの出血のため入院し、赤血球 3 単位を投与された。待機的回腸内視鏡検査は異常なく行われたが、被験者は腹痛を訴えた。Day 38 に腹部 X 線撮影が行われ、腹腔内遊離ガスが確認された。試験開腹にて盲腸内縦方向に 6 cm の漿膜の裂孔及び複数の穿孔を確認し、再建した。盲腸穿孔はグレード 4（重篤な有害事象）であり生命を脅かすものと判断された。粘膜下剥離及び断裂も確認された。被験者は術後も出血が続いたため、赤血球 1 単位を投与された。胃生検の結果は反応性胃疾患と一致した。Day 39（事象発現の 1 日後、すべての治験薬最終投与開始の 9 日後）、被験者は本事象により治験を中止した。治験薬投与開始の 48 日後（本事象発現の 10 日後）、被験者は回腸瘻造設部からの出血後遺症から回復し、盲腸穿孔は消失したと判断された。治験担当医師は、盲腸穿孔及び回腸瘻造設部からの出血と治験薬又は治験手順との因果関係を否定した。

大腸穿孔（グレード4）

- 4 歳の白人女性（被験者番号：988- ）：三次治療の化学療法、肺と肝臓に転移が認められる進行性の結腸癌（結腸の手術歴なし）及び便秘を有する被験者であった。併用薬は citalopram hydrobromide、フェンタニル、オンダンセトロン、docusate sodium、硫酸鉄、ロラゼパム、フルコナゾール、クロルプロマジン及びオキシコドンであった。Day 40（すべての治験薬最終投与開始の 12 日後）に被験者は腹痛の増大のため救急処置室に搬送され、腹部 CT でグレード 4 の腸穿孔が確認されたため入院した。試験開腹し、直腸 S 状結腸切除と結腸瘻造設を行った。執刀医は直腸癌の遊離穿孔を確認し、腹膜切除部位の直上に腹膜炎の併発、さらに肝臓及び脾臓への広範な腫瘍の転移及び骨盤内への局所的な転移を認めた。治療した医師は腸穿孔の原因を原疾患の増悪と判断した。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）の基準では PD が認められなかった。病理学的検査で切除した腸全体に臓側腹膜への浸潤性の腫瘍を認め、病理医によって結腸癌が確認された。同日、被験者は治験を中止し、回復に向かった。治験薬投与開始の 51 日後（腸穿孔発現の 11 日後）に被験者は退院した。治験担当医師は、腸穿孔とラムシルマブ、イリノテカン、ホリナートカルシウム、5-FU 又は治験手順との因果関係を否定した。治療を実施した医師は、腸穿孔に原疾患の増悪が関連している可能性が最も高いと判断した。

大腸穿孔（グレード5）

- 5 歳の白人男性（被験者番号：522- ）：併用薬はオメプラゾール、メトクロプラミド、propiomazine、ベタメタゾン、オキシコドン塩酸塩水和物、ブチルスコポリミン臭化物及びミルタザピンであった。Day 13（すべての治験薬の第 1 サイクル投与開始の 12 日後）、グレード 2 のイレウスが CT で確認され、被験者は入院した。イレウスの原因は腫瘍の進行と報告された。被験者は経皮的内視鏡下胃瘻造設術を受け、Day 17 に回復していると判断されて退院した。すべての治療を延期した後、被験者は Day 30 にイリノテカン及び 5-FU をいずれも減量したものの、治験薬の投与量は維持したままで投与を再開した。Day 36 に実施した CT 撮影では肝臓の転移巣が縮小しており、その他は安定していた。被験者には、さらに治験薬を 2 サイクル投与され、Day 61（すべての治験薬最終投与開始の 4 日後）にグレード 4 のイレウスのため再入院となった。被験者は詳細不明の鎮痛剤を投与され、胃管を挿入された。同日の結腸の造影 CT では経皮胃瘻管が結腸内にあり横行結腸穿孔を引き起こしていた。全身状態が悪化し、鎮痛剤が投与された。Day 62（グレード 4 のイレウス及び横行結腸穿孔発現の 1 日後、治験薬の最終サイクル投与開始の 5 日後）、被験者は治験を中止した。治験薬投与開始の 72 日後（穿孔発現の 12 日後）、被験者は結腸穿孔のために死亡した。剖検は実施されなかった。治験担当医師は、イレウスとラムシルマブ、FOLFIRI 療法又は治験手順との因果関係を否定した。治験担当医師は致死的な結腸穿孔とラムシルマブとの因果関係を否定せず、FOLFIRI 療法又は治験手順との因果関係を否定した。当該被験者の詳細な経過を表 2.7.6.4-28（付録）に示す。

腸管穿孔（グレード5）

- 3 歳の白人男性（被験者番号：104- ）：転移性の直腸の腺癌及び結腸・直腸癌を有する被験者であった。併用薬は naproxen sodium、hydrocodone bitartrate／アセトアミノフェン、リドカイン／prilocaine、ロラゼパム、オメプラゾールナトリウム、オキシコドン塩酸塩水和物及びプロクロルペラジンマレイン酸塩であった。被験者は治験薬を 1 回のみ投与された。Day 11 に、被験者は衰弱／チアノーゼを呈し、救急救命に搬送された。被験者に腹部膨張を伴う白血球減少が認められ、酸素吸入、点滴、セフェピム及びバンコマイシンの投与を受けた。胸部 X 線の結果、軽度の右下葉浸潤を認めた。腹部 CT により腸穿孔が確認された。試験開腹し、直腸 S 状結腸切除及び結腸瘻造設を行った後、敗血症のため昇圧補助、人工呼吸器装着、腎不全に至った。翌日（Day 12）、腸管穿孔のために死亡した。最終的な診断は、結腸、直腸（部分切除実施）での穿孔を伴う粘液性腺癌、及び大網転移性粘液性腺癌であった。Day 12 に治験を中止した。治験担当医師は、本事象（腸管穿孔）とラムシルマブ及び FOLFIRI 療法との因果関係を否定せず、治験手順との因果関係を否定した。治験担当医師によると、被験者は好中球減少症を発現し、結腸穿孔を伴う敗血症となった。穿孔は治験薬が原因である可能性があり、好中球減少症は化学療法が原因である可能性があった。当該被験者の詳細な経過を表 2.7.6.4-28（付録）に示す。

小腸穿孔（グレード5）

- 4 歳の白人女性（被験者番号：504- ）：併用薬は、アセトアミノフェン、イブプロフェン、トラマドール塩酸塩、アルプラゾラム、メトクロプラミド及びオメプラゾールであった。すべての治験薬の第 1 サイクル後、Day 12 に被験者はグレード 3 の腹痛及び小腸閉塞のために入院した。モルヒネが投与され、24 時間後に回復したと判断されて退院した。Day 15（治験薬最終投与開始の 14 日後）、被験者はグレード 3 の嘔吐を伴うグレード 3 の小腸閉塞により再入院となった。治験薬の投与は延期となった。この 2 日後の CT 画像では小腸閉塞は明らかな臨床的悪化を示していた。Day 19 に、腫瘍におそらく起因する小腸穿孔と診断されたが、抗血管新生薬の関与も否定できなかった。手術は行わず、対症療法のみ行った。同日、被験者は小腸穿孔により死亡した。治験担当医師は、小腸閉塞と治験薬又は治験手順との因果関係を否定し、結腸・直腸癌が原因であると判断した。さらに、治験担当医師は、腫瘍が空腸まで浸潤したために、激しい腹痛とそれに続く空腸穿孔を生じたと判断した。治験担当医師は腸穿孔とラムシルマブとの因果関係を否定せず、FOLFIRI 療法又は治験手順との因果関係を否定した。被験者の詳細な経過を表 2.7.6.4-28（付録）に示す。

腸管穿孔（グレード5）

- 6 歳白人女性（被験者番号：498- ）：併用薬は、エナラプリルマレイン酸塩、クロラゼプ酸二カリウム及びオメプラゾールであった。イリノテカン最終投与の 1 ヶ月と 4 日後、5-FU 最終投与の 1 ヶ月と 2 日後、かつラムシルマブ最終投与の 22 日後、被験者は腹痛及び便秘を訴えたため緊急治療室に搬送され、部分的腸閉塞の疑いがあることから入院した。腹部超音波検査にて肝転移が認められた。同日、ラムシルマブを休薬した。3 日後、腹部 CT にて腸管穿孔が認められた。末端 S 状結腸瘻造設を行い、手術所見では、原発性結腸・直腸腫瘍の局所進行による穿孔のため、腹膜炎を認めた。入院の 19 日後、被験者は腸管穿孔により死亡した。治験担当医師は、本事象（腸管穿孔）はラムシルマブとおそらく関連ありとし、腹部 CT にて肝転移は安定していることが示されたが、原疾患の増悪も関連するかもしれないとした。治験担当医師は、本事象とイリノテカン、ホリナートカルシウム、5-FU 又は治験手順との因果関係を否定した。被験者の詳細な経過を表 2.7.6.4-28（付録）に示す。

プラセボ群

小腸穿孔（グレード4）

- 4 歳の白人男性（被験者番号：332- ）：グレード 3 の胆管狭窄を有する被験者であった。併用薬は、塩酸ロペラミド、パントプラゾールナトリウム及び hyoscine であった。Day 70（すべての治験薬最終投与開始の 15 日後）に、被験者はグレード 5 のイレウス（初回報告は結腸穿孔）により入院した。緊急開腹術にて機械的イレ

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

ウスに起因した小腸穿孔による便性腹膜炎が認められ、進行性腹膜癌腫症も認められた。小腸切除術が行われた。輸血、ヒドロコルチゾン及びカテコールアミンを大量に投与したが、被験者の健康状態は安定しなかった。翌日、被験者は開腹術を行った。広範囲の腹膜癌腫症であったため、外科手術を施行したが、同日、被験者は死亡した。死因は、転移性結腸癌の進行に起因した腹膜炎を伴う小腸穿孔に関連したイレウスであった。治験担当医師は本事象（イレウス）はプラセボとはおそらく関連はないと判断し、FOLFIRI 療法又は治験手順との因果関係を否定した。小腸穿孔と治験薬、FOLFIRI 療法又は治験手順との因果関係は否定された。

グレード 4 及び 5 の消化管穿孔関連事象の経過によれば、ラムシルマブ群の 4 例及びプラセボ群の 1 例では、原疾患が局所的に進行していた。

ラムシルマブ群の 2 例では消化管穿孔関連事象の潜在的なその他の原因やリスクの関与が考えられた。すなわち、1 例は、直腸、盲腸及び骨盤への放射線治療の既往があり、回腸瘻造設部からの出血のため待機的回腸内視鏡検査を受けていた。もう 1 例は、グレード 4 のイレウスの発現後に実施した CT スキャン中に、経皮胃瘻管の結腸への移動が確認された。プラセボ群では、グレード 4 の消化管穿孔関連事象を発現した被験者に潜在的なその他の原因やリスクの関与は報告されなかった。

2.7.4.2.1.6.6.2 消化管穿孔関連事象（JVCB、JVBH 及び JCDB 試験）

JVCB 及び JVBH 試験では、消化管穿孔関連事象は認められなかった。

JCDB 試験の mFOL6 群では、グレード 1 又は 2 の消化管穿孔関連事象は 1/49 例（2.0%）に発現した。Ram+mFOL6 群では、消化管穿孔関連事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.6.6.3 消化管穿孔関連事象（JVBF 試験）

JVBF 試験では、消化管穿孔関連事象は認められなかった（JVBF 試験治験総括報告書 Table JVBF.14.4.47、第 5.3.5.4.2 項）。

2.7.4.2.1.6.7 うっ血性心不全関連事象**2.7.4.2.1.6.7.1 うっ血性心不全関連事象（JVBB 試験）**

治験実施計画書では、グレード 3 又は 4 のうっ血性心不全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ることとした（JVBB 試験治験実施計画書 Section 9.5.1.1.7、第 5.3.5.1.1 項）。

JVBB 試験の治験薬との因果関係を問わないうっ血性心不全関連事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-36 に示す。

うっ血性心不全関連事象の発現割合は、両投与群で同様に低かった [ラムシルマブ群 4/529 例（0.8%）、プラセボ群 3/528 例（0.6%）]。ラムシルマブ群では、グレード 3 の事象が 3/529 例（0.6%）（心不全 2 例及び駆出率減少 1 例）、グレード 5 の事象（右室不全）が 1/529 例（0.2%）に発現した。プラセボ群では、グレード 3 の事象（肺水腫）が 1/528 例（0.2%）、グレード 5 の事象（心不全）が 2/528 例（0.4%）に発現した。グ

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

レード 4 の事象は両投与群ともに認められなかった。安全性解析対象集団では、アントラサイクリン系薬剤による前治療を受けている被験者は 1 例であった。試験期間中、当該被験者に心毒性は認められなかった。

いずれかの治験薬の中止又は投与変更に至ったうっ血性心不全関連事象を発現した被験者はラムシルマブ群では 2 例であった。プラセボ群では認められなかった。いずれかの治験薬の投与中止に至ったうっ血性心不全関連事象を発現した被験者はいなかった（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.3.30 及び Table JVBB.14.3.31、第 5.3.5.1.1 項）。

表 2.7.4.2-36 うっ血性心不全関連事象（Pooled AE term 及び PT）の発現例数及び割合（JVBB 試験）

有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=529) n(%)				Placebo + FOLFIRI (N=528) n(%)			
Pooled AE Term 基本語	Pooled AE Term Preferred Term	Any Grade	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5	Any Grade	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5
うっ血性心不全関連事象	Congestive heart failure	4 (0.8)	3 (0.6)	0	1 (0.2)	3 (0.6)	1 (0.2)	0	2 (0.4)
心不全	Cardiac failure	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)
駆出率減少	Ejection fraction decreased	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
右室不全	Right ventricular failure	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
肺水腫	Pulmonary oedema	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; Gr. = grade; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total population; n = number of patients in category. MedDRA Version 17.0.
Source: s106siae.r1.

Report: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Output/a_274_12_sum_ae_tesi_raise.rtf
Program: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Program/a_sum_ae_jvbb_df.sas
Data: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/data/jvbb/ads
Date: 20██-██-██

グレード 4 のうっ血性心不全関連事象は認められなかった。グレード 5 の事象を以下に要約する。

ラムシルマブ群

右室不全（グレード 5）

- 6 歳の白人女性（被験者番号：952-██）：高血圧及び慢性閉塞性肺疾患の病歴があった。併用薬はビソプロロールフマル酸塩、バルサルタン、ヒドロクロロチアジド及びフロセミドであった。Day 2 の夕方（5-FU の持続静脈内投与中）に被験者は意識消失となりグレード 4 の右心不全を発現した。すべての治験薬が投与中止とな

り、同日、被験者は治験を中止した。意識消失の原因はおそらく右心不全であると考えられた。被験者はメトクロプラミド、ファモチジン、ミダゾラム及びマンニトールを投与された。臨床的に脳血管障害が疑われたため緊急で頭部 CT を実施したが、陰性であった。被験者は集中治療室に移送され（日付不明）、Day 12 に死亡した。剖検報告では、肝臓及び心臓で特に高度な実質の変性が認められた。びまん性病変が主に左脳半球の白質に認められた。直接の死因は右室不全であり、おそらく中毒性の心筋実質変性によるものと考えられた。試験開始前から中毒性の心筋変性があったかどうかは不明であった。死亡に至った事象である右心不全とラムシルマブ、イリノテカン、ホリナートカルシウム又は治験手順との因果関係は否定され、5-FU との因果関係は否定されなかった。

プラセボ群

心不全（グレード 5）

- 4 歳の白人男性（被験者番号：264- ）：睡眠時無呼吸、Leiden 栓友病、低カリウム血症、腹痛、末梢性感覚ニューロパチー、姑息的ストーマ形成、手術不可能な結腸・直腸癌を有する被験者であった。併用薬は、Leiden 栓友病に対するヘパリンカルシウム、ニメスリド、ジクロフェナクナトリウム、トラマドール塩酸塩及びアセトアミノフェンであった。被験者は治験薬初回投与時にグレード 3 の高血圧を発現し、重篤な有害事象ではないと判断された。カプトプリル及びペリンドプリル／インダパミドを投与され、高血圧はグレード 2 まで回復した。Day 2 に更に腹痛が発現した。2 日後まで治験薬を休薬することとし、被験者は退院した。Day 3 に被験者が自宅のベッドで死亡しているのが発見された。剖検報告では両側胸水貯留、肺水腫、多臓器の慢性静脈鬱血、左心室の遠心性肥大に関連する慢性心不全の急性増悪であり、死因は急性心不全、並びに肝臓、肺、腸間膜及び腹網全体への結腸・直腸腺癌の転移であった。治験担当医師は、死因は心不全であり被験者は肺塞栓症を発現していなかったことを確認した。治験担当医師は、死亡に至った事象（心不全）とプラセボ及び 5-FU との因果関係を否定せず、ホリナートカルシウム、イリノテカン及び治験手順との因果関係を否定した。

心不全（グレード 5）

- 6 歳の白人男性（被験者番号：958- ）：高血圧を有する被験者であった。被験者はアントラサイクリン系薬剤による病歴はなかった。併用薬はペリンドプリルであった。Day 40（すべての治験薬最終投与開始の 12 日後）、被験者は傾眠及び片麻痺の症状を訴え、グレード 3 の脳卒中と診断され、神経内科に入院した。追跡調査時に、治験担当医師は白血球減少症及び原因不明の回帰熱を報告し、被験者にフィルグラスチム、クラブラン酸及びアモキシシリンを併用投与した。胸部 X 線写真では浸潤は認められなかった。Day 41 に治験薬の投与を中止した。その翌日、頭部 CT を実施したところ、左側にプラーク状（もしくは斑状）の虚血及び陳旧性の虚血病変が認められた。同日の Day 42（事象発現の 2 日後、かつすべての治験薬最終投

与開始の 14 日後）に、被験者はグレード 4 の心不全を発現し、死亡した。被験者が死亡したため、脳卒中も重篤と判断されたが、死因は心不全と報告された。治験担当医師は、心不全の原因は虚血性脳卒中及び／又は冠動脈閉塞である可能性が最も高いと判断し、いずれの事象ともプラセボ、FOLFIRI 療法及び治験手順との因果関係を否定した。

2.7.4.2.1.6.7.2 うっ血性心不全関連事象（JVCB、JVBH 及び JCDB 試験）

JVCB 及び JVBH 試験では、うっ血性心不全関連事象は認められなかった。

JCDB 試験の Ram+mFOL6 群では、グレード 1 又は 2 のうっ血性心不全関連事象を発現した被験者は 1/52 例（1.9%）であった。mFOL6 群では、うっ血性心不全関連事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.6.7.3 うっ血性心不全関連事象（JVBF 試験）

JVBF 試験のラムシルマブ群では、うっ血性心不全関連事象は認められなかった（JVBF 試験治験総括報告書 Table JVBF.14.4.47、第 5.3.5.4.2 項）。

プラセボ群では、グレード 1 の駆出率減少及びグレード 3 の心不全が各 1 例に発現した。

2.7.4.2.1.6.8 創傷治癒障害

2.7.4.2.1.6.8.1 創傷治癒障害（JVBB 試験）

JVBB 試験の治験薬との因果関係を問わない創傷治癒障害の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-37 に示す。創傷治癒障害を発現した被験者は、ラムシルマブ群で 6/529 例（1.1%）、プラセボ群で 1/528 例（0.2%）であった。

ラムシルマブ群では、グレード 3 の創傷治癒障害（創離開）は 1/529 例（0.2%）に発現した。グレード 4 又はグレード 5 の事象は認められなかった。

プラセボ群では、グレード 3 以上の創傷治癒障害は認められなかった。

両投与群ともに、いずれかの治験薬の中止又は投与変更に至った創傷治癒障害を発現した被験者はいなかった（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.3.31、第 5.3.5.1.1 項）。

表 2.7.4.2-37 創傷治癒障害（Pooled AE term 及び PT）の発現例数及び割合（JVBB 試験）

有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=529) n(%)				Placebo + FOLFIRI (N=528) n(%)			
Pooled AE Term 基本語	Pooled AE Term Preferred Term	Any Grade	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5	Any Grade	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5
創傷治癒障害	Healing complication	6 (1.1)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0
創離開	Wound dehiscence	4 (0.8)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
治癒不良	Impaired healing	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
術後創合併症	Postoperative wound complication	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; Gr. = grade; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total population; n = number of patients in category.

MedDRA Version 17.0.

Source: sl06siae.r1.

Report: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-
Program/LY3009806/CRC_JCTD/Output/a_274_12_sum_ae_tesi_raise.rtf

Program: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-
Program/LY3009806/CRC_JCTD/Program/a_sum_ae_jvbb_df.sas

Data: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/data/jvbb/ads

Date: 20██-██-██

ラムシルマブ群のグレード3の創傷治癒障害を以下に要約する。

ラムシルマブ群

創離開（グレード3）

- 5歳（被験者番号：266-██）：Day 81（治験薬最終投与の17日後、FOLFIRI療法最終投与の31日後、静脈ポート留置の93日後）に創し開を発現し、グレード3の創傷治癒合併症（創離開）と報告された。病院にて創傷感染（非重篤）も認められたが、好中球減少症又はカテーテル血栓症は認められなかった。治療として、腹痛に対して **metamizole sodium** を、ポート感染に対しアモキシシリンナトリウム・クラブラン酸カリウムを投与し、予防薬としてラクツロースを投与した。Day 88 に静脈ポートを除去し、同日、事象は消失したと判断された。本事象による治験薬の投与に対する処置はいずれの治験薬でも行われなかった。治験担当医師は、創離開とラムシルマブとの因果関係を否定せず、イリノテカン、ホリナートカルシウム、5-FU 及び治験手順との因果関係を否定した。当該被験者の詳細な経過を表 2.7.6.4-28（付録）に示す。

2.7.4.2.1.6.8.2 創傷治癒障害（JVCB、JVBH 及び JCDB 試験）

JVCB、JVBH 及び JCDB 試験の治験薬との因果関係を問わない創傷治癒障害の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-38 に示す。

JVCB 及び JCDB 試験では、創傷治癒障害は認められなかった。

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

JVBH 試験では、グレード 1 又は 2 の創傷治癒障害（治癒不良）は 1/48 例（2.1%）に発現した。

表 2.7.4.2-38 創傷治癒障害の発現例数及び割合（JVCB、JVBH 及び JCDB 試験）

Grade	JVCB (Solid Tumors)	JVBH (CRC)	JCDB (CRC)	
	Ramucirumab + FOLFIRI	Ramucirumab + mFOLFOX-6	Ramucirumab + mFOLFOX-6	mFOLFOX-6
	N=25 n (%)	N=48 n (%)	N=52 n (%)	N=49 n (%)
創傷治癒障害	0	1 (2.1)	0	0
Grade 1-2	0	1 (2.1)	0	0
Grade 3	0	0	0	0
Grade 4-5	0	0	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; CRC = colorectal carcinoma; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; mFOLFOX-6 = modified FOLFOX-6 (folinic acid, 5-fluorouracil, and oxaliplatin); N = total population size; n = number of patients in category.

Note: At each level of summarization, a patient is counted once according to the AE with worst grade.

Source: sis5aenh.r1.

2.7.4.2.1.6.8.3 創傷治癒障害（JVBF 試験）

JVBF 試験のラムシルマブ群では、創傷治癒障害は認められなかった（JVBF 試験治験総括報告書 Table JVBF.14.4.47、第 5.3.5.4.2 項）。

プラセボ群では、グレード 1 の術後創合併症が 1 例に発現した。

2.7.4.2.1.6.9 瘻孔

2.7.4.2.1.6.9.1 瘻孔（JVBB 試験）

JVBB 試験の治験薬との因果関係を問わない瘻孔の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-39 に示す。瘻孔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 4/529 例（0.8%）、プラセボ群 2/528 例（0.4%）]。グレード 3 以上の瘻孔は、両投与群ともに認められなかった。

グレード 2 の瘻孔が、両投与群で各 1 例に発現した（ラムシルマブ群：結腸瘻、プラセボ群：痔瘻）。この他の事象はすべてグレード 1 であった。

ラムシルマブ群では、いずれかの治験薬の中止又は投与変更に至った瘻孔は 2/529 例（0.4%）に発現した。プラセボ群では、いずれかの治験薬の中止又は投与変更に至った瘻孔は認められなかった（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.3.30、第 5.3.5.1.1 項）。また、ラムシルマブ群では、瘻孔により 2 例が試験中止した（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.1.4、第 5.3.5.1.1 項）。

表 2.7.4.2-39 瘻孔（Pooled AE term 及び PT）の発現例数及び割合（JVBB 試験）

有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=529) n(%)				Placebo + FOLFIRI (N=528) n(%)			
Pooled AE Term 基本語	Pooled AE Term Preferred Term	Any Grade	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5	Any Grade	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5
瘻孔	Fistula	4 (0.8)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
痔瘻	Anal fistula	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
動静脈瘻	Arteriovenous fistula	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
結腸瘻	Colonic fistula	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
女性生殖器瘻	Female genital tract fistula	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; Gr. = grade; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total population; n = number of patients in category. MedDRA Version 17.0.

Source: sl06siae.r1.

Report: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Output/a_274_12_sum_ae_tesi_raise.rtf

Program: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Program/a_sum_ae_jvbb_df.sas

Data: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/data/jvbb/ads

Date: 2016.04.14

2.7.4.2.1.6.9.2 瘻孔（JVCB、JVBH 及び JCDB 試験）

JVCB、JVBH 及び JCDB 試験では、瘻孔は認められなかった。

2.7.4.2.1.6.9.3 瘻孔（JVBF 試験）

JVBF 試験では、瘻孔は認められなかった（JVBF 試験治験総括報告書 Table JVBF.14.4.47、第 5.3.5.4.2 項）。

2.7.4.2.1.6.10 肝不全／肝損傷

2.7.4.2.1.6.10.1 肝不全／肝損傷（JVBB 試験）

肝感染を含む肝障害の事象として、肝不全／肝損傷を評価した。JVBF 試験では JVBB 試験とは異なる Pooled AE term（詳細は表 2.7.4.1-2 参照）を使用した。JVBB 試験の治験薬との因果関係を問わない肝不全／肝損傷の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-40 に示す。

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、両投与群で同様であった〔ラムシルマブ群 61/529 例（11.5%）、プラセボ群 50/528 例（9.5%）、以下同順〕。

グレード 3 の肝不全／肝損傷（臨床症状関連及び臨床検査値関連の事象）の発現割合は、両投与群で同様に低かった〔20/529 例（3.8%）、15/528 例（2.8%）〕。グレード 4 の事象の発現割合は、両投与群で同一であった〔いずれも 5 例（0.9%）〕。グレード 5 の事象は、両投与群で各 1 例に認められた（ラムシルマブ群：肝硬変、プラセボ群：急性肝不全）。

臨床症状関連の肝不全／肝損傷（1 件以上の臨床症状関連事象、全グレード）の発現割合は両投与群で同様に低かった [14/529 例（2.6%）、12/528 例（2.3%）]。グレード 3 の事象の発現割合は、両投与群で同一であった [いずれも 4 例（0.8%）]。グレード 4 の臨床症状関連の肝不全／肝損傷は、ラムシルマブ群で 2 例（肝不全及び黄疸）、プラセボ群で 2 例（肝不全、肝腎症候群及び黄疸）に認められた。グレード 5 の肝不全／肝損傷は、両投与群で各 1 例に認められた（ラムシルマブ群：肝硬変、プラセボ群：急性肝不全）。

臨床検査値関連の肝不全／肝損傷（1 件以上の臨床検査値関連事象、全グレード）の発現割合は、両投与群で同様であった [48/529 例（9.1%）、40/528 例（7.6%）]。グレード 3 又は 4 の臨床検査値関連の事象の発現割合は両投与群で同様に低かった [グレード 3：17/529 例（3.2%）、12/528 例（2.3%）、グレード 4：3/529 例（0.6%）、4/528 例（0.8%）]。両投与群ともに、肝不全／肝損傷のほとんどは臨床症状を伴わず、「臨床検査値のみ」に関連する事象であった。

いずれかの治験薬の中止又は投与変更に至った肝不全／肝損傷を発現した被験者は、ラムシルマブ群で 6/529 例（1.1%）、プラセボ群で 3/528 例（0.6%）であった。ラムシルマブ群では、肝不全／肝損傷によりいずれかの治験薬の投与を中止した被験者は 1 例のみ（FOLFIRI 療法中止）であった（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.3.40、第 5.3.5.1.1 項）。この他に、いずれかの治験薬を中止した被験者はいなかった。

表 2.7.4.2-40 肝不全／肝損傷の発現例数及び割合（JVBB 試験）

有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=529) n(%)				Placebo + FOLFIRI (N=528) n(%)			
基本語	Preferred Term	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
肝不全／肝損傷	Liver injury / liver failure	61 (11.5)	20 (3.8)	5 (0.9)	1 (0.2)	50 (9.5)	15 (2.8)	5 (0.9)	1 (0.2)
	Patients with ≥1 clinical term	14 (2.6)	4 (0.8)	2 (0.4)	1 (0.2)	12 (2.3)	4 (0.8)	1 (0.2)	1 (0.2)
	Patients with ≥1 laboratory term	48 (9.1)	17 (3.2)	3 (0.6)	0	40 (7.6)	12 (2.3)	4 (0.8)	0
	Patients with only laboratory terms	47 (8.9)	16 (3.0)	3 (0.6)	0	38 (7.2)	10 (1.9)	4 (0.8)	0
臨床症状関連	Clinical terms								
肝臓痛	Hepatic pain	3 (0.6)	0	0	0	3 (0.6)	0	0	0
黄疸	Jaundice	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.4)	0	1 (0.2)	0
肝不全	Hepatic failure	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
肝硬変	Hepatic cirrhosis	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
肝機能異常	Hepatic function abnormal	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
脂肪肝	Hepatic steatosis	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
胆汁うっ滞性黄疸	Jaundice cholestatic	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0
食道静脈瘤出血	Oesophageal varices haemorrhage	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
食道静脈瘤	Varices oesophageal	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
急性肝不全	Acute hepatic failure	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
胆汁うっ滞	Cholestasis	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
肝切除	Hepatectomy	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
肝腫大	Hepatomegaly	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
肝腎症候群	Hepatorenal syndrome	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0

LY3009806

2.7.4 臨床的安全性

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=529) n(%)				Placebo + FOLFIRI (N=528) n(%)			
基本語	Preferred Term	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
肝毒性	Hepatotoxicity	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
肝障害	Liver disorder	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
臨床検査値関連	Laboratory terms								
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	27 (5.1)	5 (0.9)	0	0	16 (3.0)	5 (0.9)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	24 (4.5)	5 (0.9)	0	0	19 (3.6)	5 (0.9)	1 (0.2)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	Gamma-glutamyltransferase increased	11 (2.1)	10 (1.9)	0	0	8 (1.5)	6 (1.1)	1 (0.2)	0
血中ビリルビン増加	Blood bilirubin increased	9 (1.7)	2 (0.4)	3 (0.6)	0	12 (2.3)	3 (0.6)	2 (0.4)	0
高ビリルビン血症	Hyperbilirubinaemia	5 (0.9)	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
抱合ビリルビン増加	Bilirubin conjugated increased	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0

Abbreviations: FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; N = total population; n = number of patients in category.

Note: Patients may have experienced more than 1 event term.

Source: s106liae.r1.

Report: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Output/a_274_16_sum_ae_teliver_raise.rtf

Program: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Program/a_sum_ae_jvbb_df.sas

Data: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/data/jvbb/ads

Date: 20■■■■■■■■■■

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

ラムシルマブ群で肝不全／肝損傷を発現した被験者は 61 例であり、このうち 5 例にグレード 4 の事象、1 例にグレード 5 の事象がそれぞれ発現した。プラセボ群で肝不全／肝損傷を発現した被験者は 50 例であり、このうち 5 例にグレード 4 の事象、1 例にグレード 5 の事象がそれぞれ発現した（表 2.7.4.2-40）。

肝不全／肝損傷を含むすべての重篤な有害事象が社内医学専門家に医学的に評価された。グレード 3 以上の事象が評価され、ラムシルマブ群の 7 例及びプラセボ群の 6 例が特定された。これらの被験者を医学的に評価したところ、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。

両投与群ともに、これらの被験者の多く（10/13 例）では、胆管閉塞を伴う／伴わない重篤な肝不全／肝損傷は、肝転移の増悪によって発現した。このうちラムシルマブ群は 5 例、プラセボ群は 5 例であった。

注目すべき点として、肝臓癌の増悪以外で、これらの被験者に認められた既往歴として、慢性肝疾患又は肝機能障害が認められた。

ラムシルマブ群では、肝硬変及び B 型肝炎の既往歴のある被験者で、細菌性腹膜炎発症後に非代償性肝硬変が発現した。また、これまでの治療中に（2 年間のベバシズマブ、オキサリプラチン及び 5-FU の投与）、肝機能関連の副作用が発現した被験者で、第 2 サイクルで食道静脈瘤出血が発現し、治験担当医師はラムシルマブとの因果関係を否定しなかった。

プラセボ群では、胆道に体内デバイスのある被験者で、クレブシエラ感染による慢性的な胆管炎が発現し、治験担当医師は治験薬との因果関係を否定した。

グレード 4 及びグレード 5 の肝不全／肝損傷を以下に要約する。

ラムシルマブ群

黄疸（グレード 4）

- 71 歳の白人女性（被験者番号：378-██████）：第 2 サイクルの治験薬投与後の Day 50（すべての治験薬最終投与開始の 21 日後）に、原疾患の増悪により治験を中止した。被験者は、治験薬投与開始の 56 日後（治験薬最終投与開始の 27 日後）に、グレード 3 の黄疸を伴う腸閉塞により入院した。治験薬投与開始の 72 日後（治験薬最終投与開始の 42 日後）までに、黄疸はグレード 4 に進行した。治験薬投与開始の 89 日後（治験薬最終投与開始の 59 日後）に、被験者は腸閉塞により死亡した。黄疸の転帰は、被験者が既に治験を中止していたため、不明であった。本事象による治験薬の追加の変更はなかった。治験担当医師は黄疸及び腸閉塞と治験薬及び治験手順との因果関係を否定した。

肝不全（グレード 4）

- 31 歳の白人男性（被験者番号：547-██████）：髄膜炎、白質切断、痙攣、直腸癌、結腸瘻造設及び胃炎を有する被験者であった。併用薬は、モルヒネ硫酸塩水和物、レボフロキサシン水和物、スピロノラクトン、フロセミド及びロラゼパムであった。被験者は、治験薬投与開始の 134 日後（すべての治験薬最終投与開始の 28 日後）に、

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

原疾患の増悪により治験を中止した。2 日後、被験者は肺塞栓症と診断され、治療を行った。治験薬投与開始の 149 日後（治験薬最終投与開始の 1 ヶ月と 12 日後）、被験者はグレード 4 の肝不全及びグレード 3 の嘔吐のため再入院した。超音波検査により肝内胆管拡張を伴う複数の肝転移が認められた。臨床検査値は、総ビリルビン 12.0 mg/dL、AST 300 U/L、ALT 189 U/L、ALP 1681、アルブミン 3.2 g/dL 及び INR 4.5 であった。CT スキャンにより肝内胆管拡張を伴う肺及び肝転移の進行が認められた。治験担当医師は、本事象（肺塞栓症及び肝不全）とラムシルマブとの因果関係を否定せず、FOLFIRI 療法又は治験手順との因果関係を否定した。さらに、治験担当医師は、肝不全は肝転移によるものとした。被験者が既に治験を中止していたため、本事象による治験薬の追加の変更はなかった。当該被験者の詳細な経過を表 2.7.6.4-28（付録）に示す。

肝硬変（グレード 5）

- 6 歳のアジア人男性（被験者番号：446-XXXXXXXXXX）：高血圧、B 型肝炎、肝硬変及び脾腫を有する被験者であった。ベースラインの肝機能検査値は、総ビリルビン 1.6 mg/dL（基準範囲：0.2～1.2）、アルブミン 3.3 g/dL（基準範囲：3.5～5.0）、ALT 79 U/L 及び AST 55 U/L であった。併用薬は、B 型肝炎に対するエンテカビル、並びにアムロジピンベシル酸塩、ロサルタン、アテノロール、アセチルサリチル酸、スクラルファート、ウルソデオキシコール酸、オメプラゾール、ファモチジン、フィルグラスチム及びコデインリン酸塩であった。グレード 4 の好中球減少症により第 4 サイクル Day 1 の治験薬は投与延期され、フィルグラスチムが投与された。4 日後（Day 87、かつすべての治験薬最終投与開始の 20 日後）、被験者は特発性の透明な腹水を伴う細菌性腹膜炎により再入院した。セフォタキシム、利尿薬、ヒト血清アルブミンなどによる治療を行った。腹膜炎の改善が認められなかったため、被験者は Day 90（すべての治験薬最終投与開始の 23 日後）に感染症の再発（第 1 サイクルの特発性の細菌性腹膜炎及び第 2 サイクルの発熱性好中球減少）により治験を中止した。治験薬投与開始の 95 日後（すべての治験薬最終投与開始の 28 日後）に、グレード 3 の非代償性肝硬変（長期入院）が発現した。臨床検査値は、アンモニア 122.7 μ mol/L（基準範囲：12～47）、アルブミン 0.3 g/dL、総ビリルビン 1.5 mg/dL（基準範囲：6～8.3）、INR 1.83、AST 129 U/L 及び ALT 82 U/L であった。ラクツロース及びチアミンの投与が開始された。10 日後、腹部及び骨盤の CT により疾患の安定が示された。肝硬変は増悪し、治験薬投与開始の 118 日後（すべての治験薬最終投与開始の 51 日後）に、被験者はグレード 5 の非代償性肝硬変により死亡した。死亡前の最後の総ビリルビンは 31.6、INR は 2.45 であった。治験担当医師は、死亡の原因を脳症とし、特発性の細菌性腹膜炎及び非代償性肝硬変とラムシルマブ、FOLFIRI 療法及び治験手順との因果関係を否定した。

プラセボ群

肝不全（グレード 4）

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

- 6 歳の白人男性（被験者番号：264- ）：併用薬は、不安に対する citalopram、悪心に対するイトプリド及び megestrol acetate、アルカリフォスファターゼ増加に対するウルソデオキシコール酸及び essentielle、特発性の INR 上昇に対するフィトナジオン、並びに予防投与したオメプラゾールであった。被験者は、Day 41（すべての治験薬最終投与開始の 15 日後）に、グレード 3 の食欲不振、グレード 3 の疲労及びグレード 2 の脱水により入院した。CT スキャンにより肝臓、腹部リンパ節及び結腸での原疾患の増悪が認められた。ECOG PS は 3 に悪化した。血液検査では、ALP 10.99 mkat/L（0.88～2.35 mkat）、クレアチニン 121 µmol/L（55～96 µmol/L）及び INR 1.48（0.8～1.2）であった。点滴により栄養及び水分を補給した。被験者は、Day 41（すべての治験薬最終投与開始の 15 日後）に、原疾患の増悪により治験を中止した。入院中に、一過性の改善が認められたが、治験薬投与開始の 48 日後、かつ入院の 7 日後に、肝不全の悪化、全身状態の悪化及び昏睡が発現し、死亡した。当日の臨床検査値は、血中ビリルビン 79.3 µmol/L、血中尿素 25.1 µmol/L、ALP 12.23 µkat/L 及び INR 1.77 であった。治験担当医師は、死因を原疾患の増悪による肝不全とし、本事象の原因は劇的な病勢進行である可能性が高いことから、本事象とプラセボ、イリノテカン、ホリナートカルシウム、5-FU 及び治験手順との因果関係を否定した。

グレード 4 の肝腎症候群、グレード 4 の黄疸及びグレード 5 の急性肝不全

- 第 2.7.4.2.1.6.5.1 項（プラセボ群のグレード 4 の肝血腫）に記載する（被験者番号：382-3823）。

2.7.4.2.1.6.10.2 肝不全／肝損傷（JVCB、JVBH 及び JCDB 試験）

JVCB、JVBH 及び JCDB 試験の治験薬との因果関係を問わない肝不全／肝損傷の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-41 に示す。

JVCB 試験のラムシルマブ群では、肝不全／肝損傷は 2/25 例（8.0%）に発現した。いずれもグレード 1 又は 2 の事象であった。

JVBH 試験のラムシルマブ群では、肝不全／肝損傷は 6/48 例（12.5%）に発現した。多くはグレード 1 又は 2 の事象であり [3/48 例（6.3%）]、グレード 3 の事象は 2/48 例（4.2%）、グレード 4 又は 5 の事象（γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加）は 1/48 例（2.1%）に発現した。

JCDB 試験の Ram+mFOL6 群では、肝不全／肝損傷は 9/52 例（17.3%）に発現した。グレード 1 又は 2 の事象は 7/52 例（13.5%）、グレード 3 の事象（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中ビリルビン増加）は 1/52 例（1.9%）に発現した。mFOL6 群では、肝不全／肝損傷を発現した被験者は 7/49 例（14.3%）であった。グレード 1 又は 2 の事象は 5/49 例（10.2%）、グレード 3 の事象（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中ビリルビン増加）は 2/49 例（4.1%）に発現した。

表 2.7.4.2-41 肝不全／肝損傷の発現例数及び割合（JVCB、JVBH 及び JCDB 試験）

Grade	JVCB (Solid Tumors)	JVBH (CRC)	JCDB (CRC)	
	Ramucirumab + FOLFIRI	Ramucirumab + mFOLFOX-6	Ramucirumab + mFOLFOX-6	mFOLFOX-6
	N=25 n (%)	N=48 n (%)	N=52 n (%)	N=49 n (%)
肝不全／肝損傷	2 (8.0)	6 (12.5)	9 (17.3)	7 (14.3)
Grade 1-2	2 (8.0)	3 (6.3)	7 (13.5)	5 (10.2)
Grade 3	0	2 (4.2)	1 (1.9)	2 (4.1)
Grade 4-5	0	1 (2.1)	1 (1.9)	0

Abbreviations: AE = adverse event; CRC = colorectal carcinoma; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; mFOLFOX-6 = modified FOLFOX-6 (folinic acid, 5-fluorouracil, and oxaliplatin); N = total population size; n = number of patients in category.

Note: At each level of summarization, a patient is counted once according to the AE with worst grade.

Source: sis5aeli.r1.

2.7.4.2.1.6.10.3 肝不全／肝損傷（JVBF 試験）

JVBF 試験では、肝感染を含む肝障害の事象として、肝不全／肝損傷を評価した。JVBF 試験で評価した各 Pooled AE term に含まれる PT 一覧は JVBF 試験治験総括報告書（第 5.3.5.4.2 項）の Table JVBF.14.4.46 に示した。JVBF 試験では、JVBB 試験よりも、より広範囲にわたる PT を用いて肝不全／肝損傷の発現例数及び割合を評価した。JVBF 試験の治験薬との因果関係を問わない肝不全／肝損傷の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-42 に示す。

JVBF 試験治験実施計画書第 5.0 版以降、肝硬変による肝性脳症及び／又は肝腎症候群が新たに発現した場合、ラムシルマブ又はプラセボの投与を中止することとした。

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 140/277 例（50.5%）、プラセボ群 103/276 例（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 [53/277 例（19.1%）、62/276 例（22.5%）]。グレード 5 の事象は、ラムシルマブ群で 5/277 例（1.8%）、プラセボ群で 3/276 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 [102/277 例（36.8%）、67/276 例（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 [30/277 例（10.8%）、31/276 例（11.2%）]。グレード 5 の事象は、ラムシルマブ群で 5/277 例（1.8%）、プラセボ群で 3/276 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。

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 [38/277 例（13.7%）、36/276 例（13.0%）]。有害事象で低アルブミン血症 [33/277 例（11.9%）、13/276 例（4.7%）] が報告されていた [表 2.7.6.3 10（付録）] ように、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 [33/277 例（11.9%）、13/276

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

例（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
[13/277 例（4.7%）、19/276 例（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。

表 2.7.4.2-42 肝不全／肝損傷の発現例数及び割合（安全性解析対象集団）（JVBF 試験）

		Ramucirumab + BSC			Placebo + BSC		
		N = 277 n (%)			N = 276 n (%)		
		Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
肝不全／肝損傷	Liver failure/liver injury	140 (50.5)	53 (19.1)	5 (1.8)	103 (37.3)	62 (22.5)	3 (1.1)
	Patients with ≥1 clinical term	102 (36.8)	30 (10.8)	5 (1.8)	67 (24.3)	31 (11.2)	3 (1.1)
	Patients with ≥1 laboratory term	78 (28.2)	26 (9.4)	0	72 (26.1)	44 (15.9)	0
	Patients with only laboratory terms	38 (13.7)	13 (4.7)	0	36 (13.0)	19 (6.9)	0
臨床症状関連：	Clinical terms:						
急性肝不全	Acute hepatic failure	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0
腹水	Ascites	74 (26.7)	13 (4.7)	0	40 (14.5)	11 (4.0)	0
固定姿勢保持困難	Asterixis	1 (0.4)	0	0	0	0	0
胆汁うっ滞	Cholestasis	1 (0.4)	0	0	0	0	0
肝性昏睡	Coma hepatic	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
胃静脈瘤出血	Gastric varices haemorrhage	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
肝硬変	Hepatic cirrhosis	3 (1.1)	2 (0.7)	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0
肝性脳症	Hepatic encephalopathy	18 (6.5)	8 (2.9)	0	3 (1.1)	2 (0.7)	0
肝不全	Hepatic failure	7 (2.5)	3 (1.1)	4 (1.4)	9 (3.3)	7 (2.5)	2 (0.7)
肝機能異常	Hepatic function abnormal	3 (1.1)	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0
肝臓痛	Hepatic pain	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.7)	0	0
肝胆道系疾患	Hepatobiliary disease	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
肝細胞損傷	Hepatocellular injury	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0
肝腫大	Hepatomegaly	6 (2.2)	0	0	8 (2.9)	0	0
肝腎症候群	Hepatorenal syndrome	3 (1.1)	3 (1.1)	0	3 (1.1)	3 (1.1)	0
黄疸	Jaundice	12 (4.3)	2 (0.7)	0	14 (5.1)	2 (0.7)	0
胆汁うっ滞性黄疸	Jaundice cholestatic	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0
肝障害	Liver disorder	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
黄疸眼	Ocular icterus	2 (0.7)	0	0	1 (0.4)	0	0
食道静脈瘤出血	Oesophageal varices haemorrhage	3 (1.1)	2 (0.7)	1 (0.4)	10 (3.6)	9 (3.3)	1 (0.4)
門脈圧亢進症	Portal hypertension	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0

		Ramucirumab + BSC N = 277 n (%)			Placebo + BSC N = 276 n (%)		
		Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
門脈圧亢進性胃障害	Portal hypertensive gastropathy	0	0	0	1 (0.4)	0	0
食道静脈瘤	Varices oesophageal	3 (1.1)	1 (0.4)	0	2 (0.7)	0	0
臨床検査値関連：		Laboratory terms:					
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	ALT increased	13 (4.7)	4 (1.4)	0	21 (7.6)	10 (3.6)	0
アンモニア増加	Ammonia increased	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	AST increased	30 (10.8)	15 (5.4)	0	39 (14.1)	23 (8.3)	0
血中アルブミン減少	Blood albumin decreased	8 (2.9)	0	0	1 (0.4)	0	0
血中ビリルビン増加	Blood bilirubin increased	19 (6.9)	5 (1.8)	0	24 (8.7)	14 (5.1)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	GGT increased	3 (1.1)	2 (0.7)	0	6 (2.2)	4 (1.4)	0
高アンモニア血症	Hyperammonemia	1 (0.4)	0	0	2 (0.7)	0	0
高ビリルビン血症	Hyperbilirubinemia	9 (3.2)	3 (1.1)	0	16 (5.8)	13 (4.7)	0
高トランスアミナーゼ血症	Hypertransaminasemia	4 (1.4)	3 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0
低アルブミン血症	Hypoalbuminemia	33 (11.9)	3 (1.1)	0	13 (4.7)	0	0
国際標準比増加	INR increased	2 (0.7)	0	0	2 (0.7)	0	0
肝機能検査異常	Liver function test abnormal	3 (1.1)	3 (1.1)	0	2 (0.7)	0	0
プロトロンビン時間延長	Prothrombin time prolonged	0	0	0	1 (0.4)	0	0
肝感染	Liver infection	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
A型肝炎	Hepatitis A	0	0	0	1 (0.4)	0	0
肝膿瘍	Liver abscess	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0

Abbreviation: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; BSC = best supportive care; CSR = clinical study report; GGT = gamma-glutamyltransferase; INR = international normalized ratio; N = number of randomized patients; n = number of patients in category; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: TEAEs with missing grades are counted in 'Any Grade'. Specific grade (eg, Grade 3) represents worst NCI-CTCAE grade.

Note: At each level of summarization, a patient is counted once according to the TEAE with worst grade.

Source: REACH CSR, Table JVBF.14.4.57.

ラムシルマブ群では、肝不全／肝損傷を発現した 140 例のうちグレード 5 の事象を発現した被験者は 5 例であり、プラセボ群では、肝不全／肝損傷を発現した 103 例のうちグレード 5 の事象を発現した被験者は 3 例であった（表 2.7.4.2-42）。

ラムシルマブ群

急性肝不全（グレード 5）

- 7 歳の白人男性（被験者番号：277-XXXXXXXXXX）：うつ血性心不全を併発した高血圧性心疾患、2 型糖尿病、左腎摘出、痛風、肝硬変を有する被験者であった。7 年前肝細胞癌の診断後、左右肝葉の部分切除、ソラフェニブ〔肝動脈化学塞栓療法（transarterial chemoembolization : TACE）アジュバント〕による TACE、ソラフェニブ／ドキシソルビシン併用による緩和的化学療法を実施していた。被験者は、Day 207（治験薬最終投与の 7 日後）にグレード 5 の急性肝不全を発現した。被験者は意識障害及び悪心を呈し、脱水及び硝酸塩陽性の尿路感染を伴う敗血症を合併するグレード 2 の肝性脳症のため入院、同日死亡した。治験担当医師は本事象とラムシルマブとの因果関係をおそらく関連ありと判断した。

肝不全（グレード 5）

- 7 歳のアジア人女性（被験者番号：676-XXXXXXXXXX）：肝硬変、総胆管結石及び高尿酸血症を有する被験者であった。Day 157 にグレード 4 の肝不全を発現し、Day 167 にグレード 5 に至った。治験薬投与開始の 5 ヶ月後、CT にて肝膿瘍が明らかとなり、被験者は入院した。経皮経肝膿瘍ドレナージを行った。膿瘍腔の CT にて胸腔内に造影剤の漏出が認められ、胸腔内の膿瘍の破裂が考えられた。Child-Pugh 分類の重症度はグレード C であり、グレード 4 の肝不全と診断された。治験担当医師は本事象とラムシルマブとの因果関係をおそらく関連ありと判断した。治験担当医師によると、被験者は総胆管結石を原因とした胆道炎の既往歴があり、ステントを留置していた。総胆管結石による胆道炎及び治験薬による病変の壊死が肝膿瘍の原因であると疑われた。治験薬の最終投与は Day 139 であった。

肝不全（グレード 5）

- 6 歳白人男性（被験者番号：233-XXXXXXXXXX）：Day 113 にグレード 5 の急性肝不全を発現した。病歴は不明であった。被験者は治験薬投与中、繰り返し腹水貯留を認め、複数回穿刺術を施行。肝不全及び原疾患進行（X 線画像上、測定可能病変なし）の徴候と考えられた。治験薬最終投与の 15 日後、腹水増大を伴う血液量減少性ショックの徴候を認め、被験者は入院した。被験者は肝不全と診断され同日死亡した。治験担当医師は本事象とラムシルマブとの因果関係をおそらく関連なしと判断した。治験薬の最終投与は Day 99 であった。

食道静脈瘤出血（グレード 3）

- 6 歳のアジア人男性（被験者番号：676-XXXXXXXXXX）：Day 21 にグレード 3 の食道静脈瘤

出血を発現した。食道静脈瘤結紮を行い、同日、出血は消失した。治験担当医師は本事象とラムシルマブとの因果関係を関連なしと判断した。臨床検査結果は、Child-Pugh スコア 11 の肝機能障害であった（ベースライン時の Child-Pugh スコアは 6）。その 3 日後に被験者は肝不全により死亡した。治験担当医師は、肝不全と治験薬との因果関係を関連なしと判断した。被験者は入院中であり、併用薬（カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム、ヘモコアグラゼ、メナテトレノン、リナセート、リンゲル液、トラネキサム酸及びクロルプロマジンフェノールフタリン酸塩）を投与されていた。

肝不全（グレード 5）

- 5 歳のアジア人男性（被験者番号：714- ）：胃潰瘍及び肝硬変を有する被験者であった。Day 19、グレード 4 の肝不全を発現し、Day 24 にグレード 5 に至った。被験者はアルコールを特に摂取していなかった。Child-Pugh スコアは 6 であった。治験薬投与開始の 18 日後（治験薬最終投与の 4 日後）に被験者は脳症の初回診断で入院した。ラクツロース浣腸薬により治療したが、傾眠状態を示す精神状態及び失見当識は継続。回復しなかった。その 5 日後、被験者は肝不全のために死亡した。治験担当医師はすべての事象とラムシルマブとの因果関係をおそらく関連ありと判断した。肝不全は、原疾患の増悪とも関連ありと判断された。

プラセボ群

肝不全（グレード 5）

- 7 歳の白人女性（被験者番号：174- ）：Day 28 にグレード 3 の肝不全を発現し、Day 51 にグレード 5 に至った。Day 51 に、被験者は入院し、死亡した。治験担当医師は、グレード 3 及び 5 の事象とプラセボとの因果関係も否定した。原疾患の増悪のために治験薬の最終投与は Day 15 であった。

肝不全（グレード 5）

- 5 歳の白人男性（被験者番号：251- ）：アルコール摂取（推定 60 g/日）及び食道静脈瘤（グレード 2）を有する被験者であった。Day 171 にグレード 4 の肝不全を発現し、Day 172 にグレード 5 に至った。C 型肝炎抗体は陽性であった。腫瘍性門脈血栓症を伴う肝細胞癌を合併していた。Day 172 に被験者は死亡した。死因は肝不全と報告され、肝不全は原疾患の増悪に続発した可能性が最も高かった。治験担当医師は、いずれの事象とプラセボとの因果関係も否定した。治験薬の最終投与は Day 155 であった。

食道静脈瘤出血（グレード 5）

- 7 歳のアジア人男性（被験者番号：652- ）：Day 295 にグレード 3 の食道静脈瘤出血を発現し、Day 300 に回復したが、Day 302 に再発し、Day 307 にグレード 5 に至った。Day 307 に被験者は入院し、死亡した。治験担当医師は、すべての事象

とプラセボとの因果関係はおそらく関連ありと判断した。食道静脈瘤出血のために治験薬の最終投与は Day 294 であった。

2.7.4.2.1.6.11 可逆性後白質脳症症候群

2.7.4.2.1.6.11.1 可逆性後白質脳症症候群（JVBB 試験）

可逆性後白質脳症症候群を発現した被験者は 2 例であり、各投与群でそれぞれ 1 例に発現した。いずれの事象もグレード 2 であり、重篤な有害事象と判断された（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.3.29、第 5.3.5.1.1 項）

可逆性後白質脳症症候群を以下に要約する。

ラムシルマブ群

可逆性後白質脳症症候群（グレード 2）

- 61 歳の白人女性（被験者番号：218-██████）：Day 50（すべての治験薬最終投与開始の 8 日後）に錯乱のため入院した。被験者は倦怠感、錯乱、覚醒低下、悪心、嘔吐及び頭痛悪化の症状を呈し、病院に搬送された。被験者は、軽度の運動失調及び軽度～中程度の高血圧を伴いながら 1 週間をかけて徐々に認知状態増悪を発現し、アンジオテンシン変換酵素阻害薬が投与された。Day 51、脳の MRI 像は、可逆性後白質脳症症候群の像と一致した。脳波は可逆性後白質脳症症候群でも見られる *generalized slowing* を認めたため、他の脳症の波形によるものではないとされた。腰椎穿刺の結果は正常であった。Day 55、すべての検査結果に基づき、可逆性後白質脳症症候群と診断され、被験者はアシクロビルを投与された。Day 59（可逆性後白質脳症症候群発現の 9 日後）に造影脳 MRI を施行し、画像所見は Day 51 に撮影した MRI から改善又は消失した。被験者は Day 61（可逆性後白質脳症症候群発現の 9 日後、すべての治験薬最終投与開始の 17 日後）に治験を中止した。治験薬投与開始の 84 日後（可逆性後白質脳症症候群発現の 34 日後）、被験者は本事象から回復したと判断された。治験担当医師は、可逆性後白質脳症症候群とすべての治験薬との因果関係を否定せず、治験手順との因果関係を否定した。当該被験者の詳細な経過を表 2.7.6.4-28（付録）に示す。

プラセボ群

可逆性後白質脳症症候群（グレード 2）

- 71 歳のアジア人男性（被験者番号：430-██████）：高血圧を有する被験者であった。Day 412（第 28 サイクル 1 日目）、被験者は最終サイクルの治験薬の投与を開始した。規定の次サイクルでの治験薬投与時（Day 429）にグレード 2 の好中球数減少により FOLFIRI 療法が投与延期され、被験者は最近 10 日間に 37°C の微熱及びグレード 2 の極度の疲労感を訴えたため、治験担当医師はプラセボの投与も延期した。Day 434（すべての治験薬最終投与開始の 22 日後）、被験者の妻が治験担当医師に電話連絡し、視覚障害、記憶減退、極度の疲労が顕著に認められると報告した。2 日後（Day 436）、頭部 MRI にて両後頭葉に白質脳症が認められ、脳転移は認めら

れず、治験薬の投与を中止した。被験者は、可逆性後白質脳症症候群との初回診断を受け、入院した。画像及び症状から顕著な回復は認められないまま 1 ヶ月が経過した後、神経外科医は新しい MRI 画像を評価し、本事象に可逆性が認められず、可逆性後白質脳症症候群に合致しないことから、本事象は可逆性後白質脳症症候群ではなく脳梗塞である可能性が高いと判断した。しかし、脳梗塞の原因を特定することはできず、診断は明確ではなかった。内部及び外部の神経外科医から構成される治験依頼者の安全性評価委員会との協議が行われた。治験実施医療機関から提供された MRI 画像及び被験者の病歴を評価した後、当委員会は被験者が併発した可逆性後白質脳症症候群から、二次的に脳梗塞を発現したと結論付けた。治験担当医師は本評価及び結論に同意した。追跡評価期間中及び可逆性後白質脳症症候群の診断の 5 ヶ月後まで原疾患は安定していたと判断された。視力障害、見当識障害及び記憶減退は軽快であると判断された。治験担当医師は本事象とプラセボ及び FOLFIRI 療法との因果関係を否定しなかった。

2.7.4.2.1.6.11.2 可逆性後白質脳症症候群（JVCB、JVBH 及び JCDB 試験）

JVCB、JVBH 及び JCDB 試験では、可逆性後白質脳症症候群は認められなかった。

2.7.4.2.1.6.11.3 可逆性後白質脳症症候群（JVBF 試験）

JVBF 試験では、可逆性後白質脳症症候群は認められなかった。

2.7.4.2.1.6.12 間質性肺疾患（JVBB 試験）

JVBB 試験の間質性肺疾患の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-43 に示す。

間質性肺疾患の発現割合は、両投与群で同様に低かった [ラムシルマブ群 4/529 例 (0.8%)、プラセボ群 4/528 例 (0.8%)]。

ラムシルマブ群では、グレード 5 の間質性肺疾患又は肺浸潤が発現した被験者は 2 例であり、両事象とも、ラムシルマブとの因果関係を否定されなかった。プラセボ群では、グレード 4 又はグレード 5（死亡）の間質性肺疾患は認められなかった。

表 2.7.4.2-43 間質性肺疾患（Pooled AE term 及び PT）の発現例数及び割合（JVBB 試験）

有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=529) n(%)				Placebo + FOLFIRI (N=528) n(%)			
Pooled AE Term 基本語	Pooled AE Term Preferred Term	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
間質性肺疾患	Interstitial lung disease	4 (0.8)	1 (0.2)	0	2 (0.4)	4 (0.8)	1 (0.2)	0	0
肺臓炎	Pneumonitis	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	2 (0.4)	0	0	0
間質性肺疾患	Interstitial lung disease	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
肺浸潤	Lung infiltration	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; Gr. = grade; MedDRA

= Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total population; n = number of patients in category.

MedDRA Version 17.0.

Source: s106ctcn.r1.

グレード 5 の事象を以下に要約する。

ラムシルマブ群

間質性肺疾患（グレード 5）

- 5 歳の日本人男性（被験者番号：430- ）の間質性肺疾患評価委員会の判定結果を含む経過を第 2.7.4.5.4.7.12 項に示す。

肺浸潤（グレード 5）

- 5 歳の白人男性（被験者番号：603- ）：喫煙歴（1 日 1 箱で 15 年相当の喫煙歴）及び肺転移を有する被験者であった。治験薬投与 2 日前に、CT スキャンで肺間質の浸潤影が認められなかったため、被験者は治験参加の候補となった。同日、被験者は咳嗽（緑色の喀痰）を訴えて来院したが、発熱を認めなかった。被験者に、初回かつ 1 回のみのラムシルマブが投与された。第 1 サイクル Day 12 の好中球絶対数は 1000（グレード 2 の好中球減少症に相当）であった。第 1 サイクル Day 14 に、両側上下葉の間質性陰影が発現。同日治験薬を投与しなかった。翌日（Day 15）、グレード 3 の両側性肺浸潤のため、入院となった。アルブミンの最低値は 1.8 g/dL であった。呼吸器科医は呼吸不全を伴う感染（細菌性肺炎）の疑いありと判断した。広域抗生剤（スルファメトキサゾール／トリメトプリム及びミカファンギンナトリウム）の投与を開始した。第 1 サイクル Day 15 には、時折咳嗽を認めるも、喀痰はなかった。呼吸困難のために日常活動が制限されていたようであった。感染性、もしくは FOLFIRI 療法及び／又は治験薬による薬剤性のいずれかによると検討され、4 剤の抗生物質投与を継続したものの、胸部 X 線には変化が認められなかった。Day 30 に低血圧がグレード 4（生命を脅かすと判断された）まで増悪し、死亡に至った。死因は急性間質性肺炎であると報告された。剖検の結果、両側性の変化の所見はびまん性肺胞障害を伴う急性間質性肺炎と一致していた。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、肺炎が発現したと考えた。治験担当医師は、死因は間質性浸潤であると判断した。当該被験者の詳細な経過を表 2.7.6.4-28（付録）に示す。

2.7.4.2.1.7 JVBV 試験（安全性成績の要約）

JVBV 試験は、日本人患者に海外推奨用量のラムシルマブと FOLFIRI 療法を併用投与し、日本人での推奨用量を確認するためにデザインされた第 1b 相臨床試験であった。試験期間中に用量制限毒性（dose-limiting toxicity：DLT）を発現する日本人患者が 6 例中 1 例以下の場合、海外での推奨用量「ラムシルマブ（8 mg/kg）と FOLFIRI 療法併用」は、日本人にも適応可能と判断することとした。

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。

本試験で認められた有害事象の多くは、進行結腸・直腸癌患者に FOLFIRI 療法、ラムシルマブの各薬剤を投与した際の既知、又は予測される安全性プロファイルと同様であった。すなわち、認められた血球減少症（特に好中球減少症）、下痢、悪心、嘔吐及び口内炎は FOLFIRI 療法による有害事象、蛋白尿、高血圧及び鼻出血などはラムシルマブによる有害事象と考えられた。

有害事象の重症度は主にグレード 1 又は 2 であったが、グレード 3 又は 4 の臨床的に重要な有害事象も認められた。試験期間中に認められた臨床的に重要な有害事象は、グレード 3 又は 4 の血球減少症（特に好中球減少症）及びグレード 3 の蛋白尿であった。試験に組み入れた最初の被験者 5 例中 4 例でグレード 3 又は 4 の血球減少症が発現したため、治験依頼者は、5 例目の被験者の組み入れ後に治験実施計画書を改訂し、第 3 サイクルの Day 1 で FOLFIRI 療法を減量可能とした（改訂前は第 4 サイクルの Day 1）。血球減少症に関連する重篤な有害事象及び発熱性好中球減少症は認められなかったが、1 例がグレード 3 の好中球減少症により FOLFIRI 療法を中止した。

試験期間中に死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.8 副作用（企業判断に基づく）

イーライリリー・アンド・カンパニー／日本イーライリリー株式会社は、以下の基準を用いて JVBV 試験の有害事象データをスクリーニングした。JVBV 試験では、いずれかの基準に該当した事象を、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 療法と併用した場合のラムシルマブの潜在的な副作用（企業判断に基づく）として評価した。

- ラムシルマブ群での発現割合が 10%以上で、かつプラセボ群での発現割合以上
- ラムシルマブ群での発現割合が 1～10%で、かつプラセボ群での発現割合の 2 倍以上、かつラムシルマブ群での発現例数が 4 例以上

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

イーライリリー・アンド・カンパニー／日本イーライリリー株式会社は、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 療法と併用した場合の、ラムシルマブの安全性を追加で評価するため、JVBB 試験の安全性データに加えて以下の試験を評価した。

- 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第 Ib 相臨床試験：JVBY 試験
- 固形癌患者を対象にラムシルマブを FOLFIRI 療法と併用投与した第 II 相臨床試験：JVCB 試験
- 転移性結腸・直腸癌患者を対象にラムシルマブを mFOLFOX-6 療法と併用投与した第 II 相臨床試験：JVBH 試験
- 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ラムシルマブを mFOLFOX-6 療法と併用投与した第 II 相臨床試験：JCDB 試験

イーライリリー・アンド・カンパニー／日本イーライリリー株式会社は、一次スクリーニングによって特定された潜在的な副作用（企業判断に基づく）の候補について、科学的及び医学的判断に基づき、1) 事象とラムシルマブとの因果関係を評価し、2) 当該事象が臨床的に重要であるか、医学的に意義があるかについて、以下の点を考慮して決定した。

- JVBB 試験及び上述の試験（表 2.7.4.1-1 に示す試験）における事象の発現割合及び重症度
- 生物学的妥当性
- 臨床的重要性
- 他の血管新生阻害薬又は治療用モノクローナル抗体との既知の関連性

一次スクリーニングの基準に該当した事象及び／又は医学的に意義があり、臨床的に重要と判断された事象を、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（FOLFIRI 療法）と併用した場合のラムシルマブの副作用（企業判断に基づく）と定義した。

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 2.7.4.2-44 に示す。

表 2.7.4.2-44 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）（治験薬を投与されたすべての被験者）（JVBB 試験）

器官別大分類	System Organ Class	Frequency ^a	事象	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
腎および尿路障害	Renal and Urinary Disorders	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 Erythrodysesthesia 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.

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

- 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: t_ae_csi.rtf.

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

JVBB 試験のラムシルマブ群での発現割合が 1%以上 5%未満の臨床的に重要な副作用（企業判断に基づく）は、消化管穿孔（ラムシルマブ群 1.7%、プラセボ群 0.6%）のみであった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

2.7.4.2.2.1 FOLFIRI 療法との併用時の国際共同第 III 相臨床試験（JVBB 試験）

ラムシルマブとの因果関係を否定できない（治験担当医師判断に基づく）死亡及びその他の重篤な有害事象が発現した各被験者の経過を表 2.7.6.4-28（付録）に記載する。

JVBB 試験で死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象を発現した各被験者の経過を JVBB 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）の Section 14.3.3 に示す。

2.7.4.2.2.2 FOLFIRI 又は mFOLFOX-6 療法との併用時の海外第 II 相臨床試験（JVCB、JVBH 及び JCDB 試験）、並びにその他の試験（JVBY 及び JVBF 試験）

JVBY 試験では、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

JVCB、JVBH、JCDB 及び JVBF 試験の各被験者の経過を各治験総括報告書（それぞれ第 5.3.3.4.1 項、第 5.3.5.2.1 項、第 5.3.5.4.1 項及び第 5.3.5.4.2 項）に示す。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 FOLFIRI 療法との併用時の国際共同第 III 相臨床試験（JVBB 試験）

臨床検査値のシフトテーブル（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.3.49、第 5.3.5.1.1 項）で認められた異常推移は、有害事象のデータと一貫していた。特に、臨床検査値のシフトテーブルで示された好中球数及び血小板数の減少、並びに AST、ALT 及びビリルビン値の増加に関する異常推移は、有害事象である好中球減少症及び血小板減少症、並びに特に注目すべき有害事象である臨床検査値関連の肝不全／肝損傷の発現割合と一貫していた（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.3.49、第 5.3.5.1.1 項）。

蛋白尿は試験紙による検査で特定され、試験紙で 2+以上が示された場合は 24 時間蓄尿により確認された。特に注目すべき有害事象である蛋白尿関連事象について第 2.7.4.2.1.6.3.1 項に詳細を示した。

本試験期間中、治験実施計画書の改訂時に、JVBB 試験の被験者を対象とした甲状腺刺激ホルモンの検査が追加された。甲状腺刺激ホルモンの検査結果が得られた被験者は、ラムシルマブ群で 130/529 例（24.6%）、プラセボ群で 124/528 例（23.5%）であった（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.3.50、第 5.3.5.1.1 項）。検査結果が得られた被験者のうち、甲状腺刺激ホルモンの値が、ベースライン時に正常で治験薬投与後に高値となった被験者の割合は、プラセボ群の 4/528 例（0.8%）に対し、ラムシルマブ群で 53/529 例（10.0%）であった。甲状腺機能低下症の発現割合は、両投与群で低かった [ラムシルマブ群 14/529 例（2.6%）、プラセボ群 5/528 例（0.9%）]。

なお、臨床的に重要な臨床検査値の異常は有害事象として記録され、第 2.7.4.2 項で有害事象の一部として検討した。

2.7.4.3.2 FOLFIRI 又は mFOLFOX-6 療法との併用時の海外第 II 相臨床試験（JVCB、JVBH 及び JCDB 試験）

第 II 相臨床試験で得られた臨床検査値の統合データによる分析は実施しなかった。

JVCB、JVBH 及び JCDB 試験の臨床検査値の評価は、各試験の治験総括報告書に示した。

2.7.4.4 バイタルサイン、理学的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 FOLFIRI 療法との併用時の国際共同第 III 相臨床試験（JVBB 試験）

個々の異常所見は有害事象として記録され、第 2.7.4.2 項で検討した。

2.7.4.4.1.1 バイタルサイン

来院ごとのバイタルサイン（血圧を含む）及びベースラインからの変化量を JVBB 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）の Table JVBB.14.3.52 に示す。バイタルサイン結果では、第 2.7.4.2 項に示した有害事象の結果で得られた知見と異なるような新たな懸念は認められなかった。

2.7.4.4.1.2 心電図

無作為割付前 28 日以内、試験終了時及び臨床的に必要と別途判断された場合に 12 誘導心電図を測定した。

心電図の正異判定（異常所見は、臨床的意義の有無判定を含む）の結果を JVBB 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）の Table JVBB.14.3.53 に示す。

臨床的意義の有無を問わない心電図の異常所見が認められた被験者の割合は、ベースライン（ラムシルマブ群 31.7%、プラセボ群 35.2%、以下同順）及び試験終了時（37.5%、38.1%）のいずれも、両投与群で同様であった。このうち、治験担当医師により臨床的に意義があると判定された異常所見が認められた被験者の割合は、両投与群ともに低かった（ベースライン：0.8%、0.2%、試験終了時：1.9%、0.5%）。

心電図の正異判定では、有害事象の結果で得られた知見と異なるような傾向は認められなかった（第 2.7.4.2 項）。

被験者ごとの心電図の所見は JVBB 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）の Demographic Data appendix に示す。

2.7.4.4.2 FOLFIRI 又は mFOLFOX-6 療法との併用時の海外第 II 相臨床試験（JVCB、JVBH 及び JCDB 試験）

JVCB、JVBH 及び JCDB 試験のバイタルサイン、理学的所見及び安全性に関連する他の観察項目の結果は、各試験の治験総括報告書に示した。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

部分集団（年齢区分、性、人種、KRAS 変異状態及び地域）別の有害事象の要約を JVBB 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）の Table JVBB.14.3.11 に示す。

各部分集団の有害事象（PT 及び統合語）及び CTCAE の最悪グレード別の有害事象（PT 及び統合語）を JVBB 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）の Table JVBB.14.3.12 及び Table JVBB.14.3.13 に示す。

2.7.4.5.1 内因性要因 [FOLFIRI 療法との併用時の国際共同第 III 相臨床試験 (JVBB 試験)]

2.7.4.5.1.1 年齢区分別

両投与群の有害事象プロファイルに 65 歳未満と 65 歳以上の部分集団間で臨床的に意義のある違いは認められなかった。

2.7.4.5.1.2 性別

両投与群の有害事象プロファイルは男性と女性の部分集団間で同様であった。

2.7.4.5.1.3 人種別

JVBB 試験の人種別（白人 802 例／アジア人 213 例／その他の人種 35 例）の有害事象の要約を表 2.7.4.5-1 に示す。また、各人種で、ラムシルマブ群での発現割合が 20%以上であった有害事象（PT）の発現例数及び割合を表 2.7.4.5-2 に示す。

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、白人とアジア人の部分集団間、及び投与群間で有害事象の発現割合及び重症度を比較した。

高血圧、好中球減少症及び蛋白尿を除き、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、アジア人で認められた両投与群の差と、白人で認められた両投与群の差は同程度であると考えられた（表 2.7.4.5-1）。

治験薬の投与中又は治験薬最終投与後 30 日以内の死亡（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（表 2.7.4.5-1）。

臨床的に重要と考えられる有害事象である高血圧、好中球減少症（統合語）及び蛋白尿について、白人及びアジア人での比較結果を以下に詳述した。

高血圧

高血圧（全グレード）の発現割合に、白人とアジア人の間で違いが見られた。高血圧（全グレード）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が [アジア人 43/110 例 (39.1%)、白人 90/400 例 (22.5%)、以下同順]、プラセボ群では、アジア人と白人で同様であった [11/103 例 (10.7%)、32/402 例 (8.0%)]（表

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4.5-2)。ラムシルマブ群では、アジア人及び白人とも、高血圧の多くはグレード 1 又は 2 であった（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.3.13、第 5.3.5.1.1 項）。グレード 3 の高血圧の発現割合は、ラムシルマブ群 [16/110 例（14.5%）、39/400 例（9.8%）] では、アジア人と白人で同様であり、プラセボ群 [3/103 例（2.9%）、12/402 例（3.0%）] に比べて高かった。グレード 4 の高血圧は認められなかったが、白人の 1 例に高血圧クリーゼが発現した（詳細は第 2.7.4.2.1.6.2.1 項参照）。アジア人では、グレード 4 の事象は認められなかった。

好中球減少症（統合語）

好中球減少症（統合語、全グレード）の発現割合は、両投与群とも、アジア人で白人に比べて高かった。好中球減少症（統合語、全グレード）の発現割合は、アジア人ではラムシルマブ群で 88/110 例（80.0%）、プラセボ群で 61/103 例（59.2%）であり、白人ではラムシルマブ群で 214/400 例（53.3%）、プラセボ群で 174/402 例（43.3%）であった。グレード 3 の好中球減少症（統合語）の発現割合も、アジア人 [ラムシルマブ群 51/110 例（46.4%）、プラセボ群 27/103 例（26.2%）、以下同順] で白人 [96/400 例（24.0%）、48/402 例（11.9%）] に比べて高く、発現割合の投与群間差は、アジア人で白人に比べて大きかった。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 [19/110 例（17.3%）、15/103 例（14.6%）] で白人 [33/400 例（8.3%）、29/402 例（7.2%）] に比べて高かったが、発現割合の投与群間差は、アジア人と白人で変わらなかった。

グレード 3 以上の好中球減少症が、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 MedDRA 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 [白人：13/400 例（3.3%）、7/402 例（1.7%）、アジア人：5/110 例（4.5%）、7/103 例（6.8%）]。「感染症および寄生虫症」（SOC、全グレード）の発現割合は、白人及びアジア人のいずれも、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて高く、発現割合の投与群間差の程度は白人とアジア人で同様であった [白人：148/400 例（37.0%）、118/402 例（29.4%）、アジア人：42/110 例（38.2%）、32/103 例（31.1%）]（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.3.12、Table JVBB.14.3.13 及び Table JVBB.14.3.14、第 5.3.5.1.1 項）。

敗血症（MedDRA 高位語）に含まれる PT は、敗血症、菌血症、敗血症性ショック及び医療機器関連敗血症であった。全集団での敗血症（高位語、全グレード）の発現割合は、両投与群で同様に低かった（全集団：ラムシルマブ群 1.5%、プラセボ群 1.5%）。

蛋白尿

蛋白尿（全グレード）の発現割合は、両投与群とも、アジア人で白人に比べて高かった。蛋白尿（全グレード）の発現割合は、アジア人ではラムシルマブ群で 42/110 例（38.2%）、プラセボ群で 11/103 例（10.7%）、白人ではラムシルマブ群で 45/400 例

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

（11.3%）、プラセボ群で 11/402 例（2.7%）であった。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、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、白人及びアジア人のいずれでも、両投与群で同様に低かった〔アジア人：ラムシルマブ群 7/110 例（6.4%）、プラセボ群 0/103 例（0%）、以下同順、白人：8/400 例（2.0%）、1/402 例（0.2%）〕。アジア人では、ネフローゼ症候群が 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（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.3.15、第 5.3.5.1.1 項）。

特に注目すべき有害事象である蛋白尿の詳細（ネフローゼ症候群を発現した被験者の叙述を含む）は、第 2.7.4.2.1.6.3.1 項に示す。

人種別の高血圧、好中球減少症（統合語）及び蛋白尿発現割合のまとめ

以上のように、高血圧、好中球減少症（統合語）及び蛋白尿の発現割合（全グレード）には、アジア人と白人で差が認められたが、臨床的に重要と考えられる発熱性好中球減少症の発現割合は、白人とアジア人のいずれも、両投与群で同様であった。また、グレード 3 以上の高血圧及び蛋白尿については、白人及びアジア人とも、発現割合の投与群間差は小さかった。

表 2.7.4.5-1 有害事象の要約（安全性解析対象集団：白人／アジア人／その他の人種）（JVBB 試験）

	White		Asian		Other	
	Ramucirumab + FOLFIRI N = 400 n (%)	Placebo + FOLFIRI N = 402 n (%)	Ramucirumab + FOLFIRI N = 110 n (%)	Placebo + FOLFIRI N = 103 n (%)	Ramucirumab + FOLFIRI N = 17 n (%)	Placebo + FOLFIRI N = 18 n (%)
Patients with ≥ 1 TEAE	394 (98.5)	393 (97.8)	110 (100.0)	103 (100.0)	16 (94.1)	18 (100.0)
Patients with ≥ 1 TEAE Grade ≥ 3	307 (76.8)	246 (61.2)	97 (88.2)	72 (69.9)	12 (70.6)	9 (50.0)
Patients with ≥ 1 TE-SAE	146 (36.5)	128 (31.8)	37 (33.6)	27 (26.2)	5 (29.4)	7 (38.9)
Patients with TEAEs leading to any study drug dose adjustment ^a	297 (74.3)	250 (62.2)	98 (89.1)	76 (73.8)	12 (70.6)	9 (50.0)
Investigational drug dose adjustment ^a	245 (61.3)	201 (50.0)	86 (78.2)	54 (52.4)	12 (70.6)	8 (44.4)
Chemotherapy dose adjustment ^a	295 (73.8)	242 (60.2)	97 (88.2)	76 (73.8)	11 (64.7)	9 (50.0)
Patients with TEAEs leading to any study drug discontinuation	101 (25.3)	47 (11.7)	50 (45.5)	22 (21.4)	1 (5.9)	1 (5.6)
Investigational drug discontinuation	14 (3.5)	6 (1.5)	5 (4.5)	1 (1.0)	0	0
Chemotherapy discontinuation	92 (23.0)	44 (10.9)	47 (42.7)	21 (20.4)	1 (5.9)	1 (5.6)
Patients with a TEAE with outcome of death	16 (4.0)	16 (4.0)	4 (3.6)	2 (1.9)	0	0
Patients with a TEAE leading to death up to 30 days after last dose of study drug	13 (3.3)	15 (3.7)	1 (0.9)	2 (1.9)	0	0

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

a Includes dose delays, reductions, omissions, and discontinuations.

Source: s106sae2.r1.

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

表 2.7.4.5-2 ラムシルマブ群での発現割合が 20%以上の有害事象の発現例数及び割合（安全性解析対象集団：白人／アジア人／その他の人種）（JVBB 試験）

有害事象発現例数(%)		White		Asian		Other	
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Ramucirumab + FOLFIRI (N=400) n(%)	Placebo + FOLFIRI (N=402) n(%)	Ramucirumab + FOLFIRI (N=110) n(%)	Placebo + FOLFIRI (N=103) n(%)	Ramucirumab + FOLFIRI (N=17) n(%)	Placebo + FOLFIRI (N=18) n(%)
	Patients with any TEAE	394 (98.5)	393 (97.8)	110(100.0)	103(100.0)	16 (94.1)	18(100.0)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	351 (87.8)	342 (85.1)	102 (92.7)	95 (92.2)	15 (88.2)	14 (77.8)
下痢	Diarrhoea	236 (59.0)	212 (52.7)	68 (61.8)	46 (44.7)	10 (58.8)	10 (55.6)
悪心	Nausea	189 (47.3)	199 (49.5)	66 (60.0)	66 (64.1)	6 (35.3)	5 (27.8)
口内炎	Stomatitis	101 (25.3)	73 (18.2)	57 (51.8)	36 (35.0)	5 (29.4)	1 (5.6)
嘔吐	Vomiting	113 (28.3)	109 (27.1)	33 (30.0)	29 (28.2)	7 (41.2)	6 (33.3)
便秘	Constipation	110 (27.5)	102 (25.4)	33 (30.0)	15 (14.6)	8 (47.1)	3 (16.7)
腹痛	Abdominal pain	96 (24.0)	81 (20.1)	15 (13.6)	26 (25.2)	7 (41.2)	4 (22.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	306 (76.5)	273 (67.9)	81 (73.6)	76 (73.8)	13 (76.5)	9 (50.0)
疲労	Fatigue	189 (47.3)	171 (42.5)	47 (42.7)	41 (39.8)	10 (58.8)	6 (33.3)
末梢性浮腫	Oedema peripheral	81 (20.3)	40 (10.0)	24 (21.8)	7 (6.8)	3 (17.6)	1 (5.6)
粘膜の炎症	Mucosal inflammation	83 (20.8)	48 (11.9)	3 (2.7)	4 (3.9)	6 (35.3)	0
発熱	Pyrexia	53 (13.3)	43 (10.7)	24 (21.8)	13 (12.6)	2 (11.8)	0
倦怠感	Malaise	14 (3.5)	5 (1.2)	24 (21.8)	31 (30.1)	1 (5.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	214 (53.5)	144 (35.8)	65 (59.1)	45 (43.7)	10 (58.8)	5 (27.8)
鼻出血	Epistaxis	125 (31.3)	61 (15.2)	45 (40.9)	16 (15.5)	6 (35.3)	2 (11.1)
口腔咽頭痛	Oropharyngeal pain	12 (3.0)	15 (3.7)	5 (4.5)	5 (4.9)	4 (23.5)	0

LY3009806

2.7.4 臨床的安全性

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

有害事象発現例数(%)		White		Asian		Other	
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Ramucirumab + FOLFIRI (N=400) n(%)	Placebo + FOLFIRI (N=402) n(%)	Ramucirumab + FOLFIRI (N=110) n(%)	Placebo + FOLFIRI (N=103) n(%)	Ramucirumab + FOLFIRI (N=17) n(%)	Placebo + FOLFIRI (N=18) n(%)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	185 (46.3)	178 (44.3)	80 (72.7)	67 (65.0)	10 (58.8)	2 (11.1)
脱毛症	Alopecia	97 (24.3)	113 (28.1)	50 (45.5)	50 (48.5)	6 (35.3)	1 (5.6)
臨床検査	Investigations	169 (42.3)	138 (34.3)	88 (80.0)	69 (67.0)	8 (47.1)	3 (16.7)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	62 (15.5)	63 (15.7)	72 (65.5)	52 (50.5)	3 (17.6)	0
血小板数減少	Platelet count decreased	53 (13.3)	23 (5.7)	25 (22.7)	12 (11.7)	0	0
体重減少	Weight decreased	49 (12.3)	29 (7.2)	15 (13.6)	11 (10.7)	4 (23.5)	0
白血球数減少	White blood cell count decreased	21 (5.3)	32 (8.0)	26 (23.6)	18 (17.5)	0	1 (5.6)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	223 (55.8)	188 (46.8)	34 (30.9)	29 (28.2)	6 (35.3)	10 (55.6)
好中球減少症	Neutropenia	164 (41.0)	116 (28.9)	18 (16.4)	9 (8.7)	4 (23.5)	6 (33.3)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	181 (45.3)	155 (38.6)	66 (60.0)	63 (61.2)	14 (82.4)	8 (44.4)
食欲減退	Decreased appetite	130 (32.5)	86 (21.4)	59 (53.6)	57 (55.3)	9 (52.9)	1 (5.6)
神経系障害	Nervous system disorders	148 (37.0)	125 (31.1)	44 (40.0)	37 (35.9)	10 (58.8)	6 (33.3)
頭痛	Headache	56 (14.0)	32 (8.0)	15 (13.6)	8 (7.8)	7 (41.2)	0
血管障害	Vascular disorders	122 (30.5)	76 (18.9)	52 (47.3)	19 (18.4)	6 (35.3)	4 (22.2)
高血圧	Hypertension	90 (22.5)	32 (8.0)	43 (39.1)	11 (10.7)	3 (17.6)	2 (11.1)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	82 (20.5)	31 (7.7)	45 (40.9)	15 (14.6)	4 (23.5)	4 (22.2)
蛋白尿	Proteinuria	45 (11.3)	11 (2.7)	42 (38.2)	11 (10.7)	2 (11.8)	2 (11.1)

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

Source: s106aeu.r1.

Date: 20[]-[]-[]

2.7.4.5.1.4 KRAS 変異状態

ラムシルマブ群では、有害事象の安全性プロファイルは KRAS 変異状態が野生型と変異型の部分集団間で同様であった。

2.7.4.5.2 外因性要因 [FOLFIRI 療法との併用時の国際共同第 III 相臨床試験 (JVBB 試験)]

2.7.4.5.2.1 地域

有害事象（全グレード）の発現割合は、いずれの地域（北米／欧州／その他の地域）でも、両投与群で同様であった。一方、グレード 3 以上の有害事象の発現割合は、いずれの地域でも、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて高かった。

ラムシルマブの中止又は投与変更に至った有害事象の発現割合は、いずれの地域でも同様であった。

治験薬初回投与日以降、データ・カットオフ日までに死亡（グレード 5）に至った有害事象は、ラムシルマブ群では北米で 3/138 例（2.2%）、欧州で 8/233 例（3.4%）、その他の地域で 3/158 例（1.9%）、プラセボ群では北米で 3/139 例（2.2%）、欧州で 11/232 例（4.7%）、その他の地域で 4/157 例（2.5%）にそれぞれ発現した。治験薬初回投与日以降、治験薬最終投与から 30 日までの間に死亡に至った有害事象も、地域間及び投与群間で同様であった。

各地域のラムシルマブ群で発現割合が 20%以上の地域別の有害事象（PT）の発現例数及び割合を表 2.7.4.5-3 に示す。

「北米及び欧州」と「その他の地域」でみられた有害事象の発現割合の投与群間差は、人種別の白人とアジア人でみられた投与群間差と同様であった（第 2.7.4.5.1.3 項）。

「その他の地域」の被験者の約 2/3 は、アジア人であった（JVBB 試験治験総括報告書 Table JVBB.14.3.22、第 5.3.5.1.1 項）。

表 2.7.4.5-3 ラムシルマブ群での発現割合が 20%以上の有害事象の発現例数及び割合（安全性解析対象集団：北米／欧州／その他の地域）（JVBB 試験）

		North America		Europe		Other Regions	
有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=138) n(%)	Placebo + FOLFIRI (N=139) n(%)	Ramucirumab + FOLFIRI (N=233) n(%)	Placebo + FOLFIRI (N=232) n(%)	Ramucirumab + FOLFIRI (N=158) n(%)	Placebo + FOLFIRI (N=157) n(%)
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term						
	Patients with any TEAE	136 (98.6)	136 (97.8)	230 (98.7)	227 (97.8)	156 (98.7)	156 (99.4)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	125 (90.6)	120 (86.3)	206 (88.4)	197 (84.9)	139 (88.0)	139 (88.5)
下痢	Diarrhoea	83 (60.1)	68 (48.9)	142 (60.9)	122 (52.6)	91 (57.6)	81 (51.6)
悪心	Nausea	64 (46.4)	66 (47.5)	114 (48.9)	111 (47.8)	84 (53.2)	94 (59.9)
口内炎	Stomatitis	27 (19.6)	18 (12.9)	71 (30.5)	51 (22.0)	65 (41.1)	41 (26.1)
嘔吐	Vomiting	43 (31.2)	36 (25.9)	66 (28.3)	65 (28.0)	45 (28.5)	43 (27.4)
便秘	Constipation	43 (31.2)	37 (26.6)	70 (30.0)	62 (26.7)	38 (24.1)	21 (13.4)
腹痛	Abdominal pain	43 (31.2)	40 (28.8)	52 (22.3)	44 (19.0)	23 (14.6)	28 (17.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	113 (81.9)	95 (68.3)	177 (76.0)	159 (68.5)	112 (70.9)	108 (68.8)
疲労	Fatigue	88 (63.8)	77 (55.4)	96 (41.2)	87 (37.5)	63 (39.9)	55 (35.0)
末梢性浮腫	Oedema peripheral	32 (23.2)	15 (10.8)	46 (19.7)	20 (8.6)	30 (19.0)	13 (8.3)
粘膜の炎症	Mucosal inflammation	33 (23.9)	13 (9.4)	49 (21.0)	25 (10.8)	10 (6.3)	14 (8.9)
無力症	Asthenia	13 (9.4)	6 (4.3)	55 (23.6)	43 (18.5)	9 (5.7)	14 (8.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	84 (60.9)	55 (39.6)	125 (53.6)	83 (35.8)	81 (51.3)	58 (36.9)
鼻出血	Epistaxis	49 (35.5)	17 (12.2)	73 (31.3)	41 (17.7)	55 (34.8)	21 (13.4)
咳嗽	Cough	28 (20.3)	18 (12.9)	23 (9.9)	18 (7.8)	15 (9.5)	6 (3.8)

LY3009806

2.7.4 臨床的安全性

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

		North America		Europe		Other Regions	
有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=138) n(%)	Placebo + FOLFIRI (N=139) n(%)	Ramucirumab + FOLFIRI (N=233) n(%)	Placebo + FOLFIRI (N=232) n(%)	Ramucirumab + FOLFIRI (N=158) n(%)	Placebo + FOLFIRI (N=157) n(%)
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term						
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	71 (51.4)	62 (44.6)	115 (49.4)	100 (43.1)	91 (57.6)	86 (54.8)
脱毛症	Alopecia	31 (22.5)	31 (22.3)	66 (28.3)	73 (31.5)	58 (36.7)	61 (38.9)
臨床検査	Investigations	60 (43.5)	44 (31.7)	102 (43.8)	84 (36.2)	104 (65.8)	83 (52.9)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	18 (13.0)	16 (11.5)	40 (17.2)	37 (15.9)	79 (50.0)	62 (39.5)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	86 (62.3)	65 (46.8)	122 (52.4)	106 (45.7)	57 (36.1)	56 (35.7)
好中球減少症	Neutropenia	65 (47.1)	45 (32.4)	88 (37.8)	62 (26.7)	35 (22.2)	24 (15.3)
血小板減少症	Thrombocytopenia	39 (28.3)	18 (12.9)	30 (12.9)	16 (6.9)	8 (5.1)	5 (3.2)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	84 (60.9)	62 (44.6)	103 (44.2)	86 (37.1)	75 (47.5)	78 (49.7)
食欲減退	Decreased appetite	55 (39.9)	27 (19.4)	77 (33.0)	52 (22.4)	66 (41.8)	65 (41.4)
神経系障害	Nervous system disorders	70 (50.7)	53 (38.1)	80 (34.3)	72 (31.0)	52 (32.9)	46 (29.3)
頭痛	Headache	29 (21.0)	15 (10.8)	28 (12.0)	13 (5.6)	21 (13.3)	13 (8.3)
血管障害	Vascular disorders	39 (28.3)	28 (20.1)	73 (31.3)	45 (19.4)	68 (43.0)	26 (16.6)
高血圧	Hypertension	27 (19.6)	9 (6.5)	55 (23.6)	23 (9.9)	54 (34.2)	13 (8.3)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	37 (26.8)	18 (12.9)	48 (20.6)	15 (6.5)	47 (29.7)	17 (10.8)
蛋白尿	Proteinuria	20 (14.5)	10 (7.2)	27 (11.6)	2 (0.9)	42 (26.6)	12 (7.6)

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

MedDRA Version 17.0.

Sources: s106aeu.r1.

Report: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Output/a_274_93_sum_ae_teae_ge20_raise.rtf

Program: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Program/a_sum_ae_jvbb_df.sas

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

Data: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/data/jvbb/ads

Date: 20[REDACTED]-[REDACTED]-[REDACTED]

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.5.3 特別な患者集団及び状況下における安全性 [FOLFIRI 又は mFOLFOX-6 療法との併用時の海外第 II 相臨床試験 (JVCB、JVBH 及び JCDB 試験)、並びにその他の試験 (JVBY 試験)]

FOLFIRI 又は mFOLFOX-6 療法との併用時の海外第 II 相臨床試験 (JVCB、JVBH 及び JCDB 試験) での部分集団 [性別、年齢区分 (65 歳未満/65 歳以上) 別及び人種 (白人/黒人/アジア人/その他の人種) 別] の安全性を評価した。

JVCB、JVBH 及び JCDB 試験の部分集団 [性別、年齢区分別及び人種別] のベースライン特性の要約を Safety Statistical Reports for CTD (第 5.3.5.3.1 項) の Table 6 に、部分集団 (性別、年齢区分別及び人種別) の有害事象 (CTCAE 最悪グレード別及び PT 別) を Table 29、Table 30 及び Table 31 にそれぞれ示す。

JVBY 試験では、被験者数が 6 例と少ないため、部分集団別の解析は実施しなかった。

2.7.4.5.4 日本人集団の安全性 [FOLFIRI 療法との併用時の国際共同第 III 相臨床試験 (JVBB 試験)]

JVBB 試験で無作為割付された被験者 1072 例のうち、日本人被験者は 136 例であった。すべての日本人被験者が、割り付けられた治験薬を 1 回以上投与された。日本人の安全性解析対象集団は、ラムシルマブ群が 74 例、プラセボ群が 62 例であった。日本人被験者数は限られているものの、本項では、全集団での評価と同様に日本人集団におけるラムシルマブ群とプラセボ群の安全性成績を評価した。

2.7.4.5.4.1 日本人集団での全般的な曝露状況 [FOLFIRI 療法との併用時の国際共同第 III 相臨床試験 (JVBB 試験)]

データ・カットオフ日 (2014 年 7 月 17 日) の時点で、4/136 例 [ラムシルマブ群 4/74 例 (5.4%)、プラセボ群 0/62 例 (0%)、以下同順] が投与を継続していた。被験者の多くは、原疾患の増悪のため試験を中止した [52/74 例 (70.3%)、53/62 例 (85.5%)]。有害事象のため試験を中止した被験者の割合はラムシルマブ群で 11/74 例 (14.9%)、プラセボ群で 5/62 例 (8.1%) であった。試験中止に至った有害事象は、間質性肺疾患 [1/74 例 (1.4%)、2/62 例 (3.2%)]、疲労 (統合語)、血小板減少症 (統合語)、骨折、胃潰瘍、消化管穿孔、ネフローゼ症候群、食道静脈瘤出血、蛋白尿、皮膚潰瘍及び腫瘍疼痛 [各 1/74 例 (1.4%)、0/62 例 (0%)]、大動脈解離、可逆性後白質脳症症候群及び直腸閉塞 [各 0/74 例 (0%)、1/62 例 (1.6%)] であった。

2.7.4.5.4.1.1 全般的な曝露状況

JVBB 試験日本人集団での治験薬の曝露状況を表 2.7.4.5-4 (ラムシルマブ/プラセボ) 及び表 2.7.4.5-5 (5-FU 及びイリノテカン) に示す。

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 [ラムシルマブ群 23.8 週 (9.0 回)、プラセボ群 19.1 週 (9.0 回)]。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 82.9%、プラセボ群で 93.0%であった。5-FU 及びイリノテカンの relative dose intensity 中央値は、ラ

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

ムシルマブ群でプラセボ群に比べて低かった（5-FU：56.83%、75.09%、イリノテカン：63.79%、79.62%）。

ラムシルマブの累積投与量中央値及びこれに相当するプラセボの数値上の累積投与量中央値は両投与群で同様であった（69.36 mg/kg、68.62 mg/kg）（表 2.7.4.5-4）。また、イリノテカンの累積投与量中央値も、投与群間で同様であった（1166.35 mg/m²、1199.09 mg/m²）。5-FU の累積投与量中央値は、ラムシルマブ群（16079.64 mg/m²）でプラセボ群（18242.64 mg/m²）に比べて低かった。

表 2.7.4.5-4 治験薬の曝露状況（ラムシルマブ／プラセボ）（安全性解析対象集団：日本人）（JVBB 試験）

Parameter	Ramucirumab + FOLFIRI N = 74	Placebo + FOLFIRI N = 62
Duration of Treatment (weeks)		
Mean (SD)	29.1 (24.3)	26.4 (20.8)
Median	23.8	19.1
Range	2-107	2-85
Infusions Received		
Mean (SD)	12.2 (10.7)	11.8 (9.4)
Median	9.0	9.0
Range	1-49	1-42
	Ramucirumab	Placebo
Duration of Treatment (weeks)		
Mean (SD)	26.8 (23.4)	25.9 (20.8)
Median	20.5	18.8
Range	2-106	2-85
Infusions Received		
Mean (SD)	11.2 (10.19)	11.7 (9.44)
Median	9.0	9.0
Range	1-49	1-42
Cumulative Dose (mg/kg)^a		
Mean (SD)	85.68 (77.83)	92.67 (75.69)
Median	69.36	68.62
Range	7.6-384.9	8.0-329.3
Dose Intensity (weekly) (mg/kg/week)^b		
Mean (SD)	3.3 (0.58)	3.6 (0.41)
Median	3.3	3.7
Range	1.9-4.1	2.4-4.2
Relative Dose Intensity (%)		
Mean (SD)	81.5 (14.61)	89.6 (10.26)
Median	82.9	93.0
Range	46.6-103.7	59.7-104.3

Abbreviations: FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; N = total population size; SD = standard deviation.

a Placebo was administered at a volume equivalent to a dose of 8 mg/kg on Day 1 of every 2-week cycle.

b Weekly Dose Intensity is calculated as cumulative dose / component-specific duration of treatment in weeks, where component-specific duration = (date of last dose prior to discontinuing the component - date of first dose of the component + 14)/7.

Note: Dose intensity and cumulative dose calculations for ramucirumab are based on mg/kg/week dosing guidelines. Dose intensity and cumulative dose calculations for placebo are based on the volume of placebo administered.

Sources: sjpnexpn.r11, sjpnexp.r11, sjpndint.r11.

表 2.7.4.5-5 治験薬の曝露状況（5-FU 及びイリノテカン）（安全性解析対象集団：日本人）（JVBB 試験）

Parameter	5-Fluorouracil (Ramucirumab + FOLFIRI)	5-Fluorouracil (Placebo + FOLFIRI)	Irinotecan (Ramuciruma b + FOLFIRI)	Irinotecan (Placebo + FOLFIRI)
Duration of Treatment (weeks)				
Number of patients	74	62	74	62
Mean (SD)	28.0 (23.53)	25.5 (20.81)	27.7 (23.52)	25.2 (20.81)
Median	22.9	18.3	22.6	18.0
Range	2-107	2-85	2-106	2-85
Infusions Received				
Mean (SD)	11.1 (10.42)	10.8 (9.06)	11.1 (10.42)	10.8 (9.06)
Median	8.5	8.0	8.5	8.0
Range	1-49	1-40	1-49	1-40
Cumulative Dose (mg/m²)				
Mean (SD)	22745.74 (21204.183)	24687.09 (20654.856)	1680.88 (1668.662)	1681.97 (1385.841)
Median	16079.64	18242.64	1166.35	1199.09
Range	2704.7-123320.2	2809.4-91679.2	173.9-8710.3	181.0-5971.9
Dose Intensity (weekly) (mg/m²/week)^a				
Mean (SD)	850.55 (246.246)	999.62 (263.329)	60.84 (16.685)	68.37 (15.455)
Median	795.57	1051.32	57.41	71.65
Range	361.1-1381.9	546.0-1419.4	27.4-92.9	39.8-92.6
Relative Dose Intensity (%)				
Mean (SD)	60.75 (17.589)	71.40 (18.809)	67.60 (18.539)	75.97 (17.172)
Median	56.83	75.09	63.79	79.62
Range	25.8-98.7	39.0-101.4	30.4-103.2	44.3-102.9

Abbreviations: SD = standard deviation.

a Weekly Dose Intensity is calculated as cumulative dose/component-specific duration of treatment in weeks, where component-specific duration = (date of last dose prior to discontinuing the component - date of first dose of the component + 14)/7.

Sources: sjpnexp.r11, sjpdint.r11.

2.7.4.5.4.1.2 投与変更

JVBB 試験日本人集団での治験薬の投与変更状況を表 2.7.4.5-6 に示す。

いずれかの治験薬を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く（ラムシルマブ群 89.2%、プラセボ群 83.9%、以下同順）、3 種類の投与変更のいずれでも高かった〔投与延期（79.7%、72.6%）、減量（70.3%、56.5%）、休薬（37.8%、32.3%）〕（表 2.7.4.5-6）。

ラムシルマブ／プラセボを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（79.7%、72.6%）。また、ラムシルマブ／プラセボの投与変更の多くは投与延期によるものであった（77.0%、69.4%）（表 2.7.4.5-6）。

5-FU 及びイリノテカンを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（5-FU：87.8%、83.9%、イリノテカン：86.5%、83.9%）。この傾向は、5-FU 及びイリノテカンの両薬剤で、3 種類の投与変更のいずれでも認められた。

いずれかの治験薬の投与変更に至った有害事象の発現割合は、ラムシルマブ群で 87.8%、プラセボ群で 82.3%であった（表 2.7.4.5-10）。いずれかの治験薬の投与変更に至った有害事象の発現割合が、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて数値的には高かったものの、プラセボ群での発現割合も高かったため、両投与群の差は全集団と同様と考

えられた。全集団でのいずれかの治験薬の投与変更に至った有害事象を第 2.7.4.2.1.5.2 項に示す。

表 2.7.4.5-6 治験薬の投与変更状況（安全性解析対象集団：日本人）（JVBB 試験）

	Ramucirumab + FOLFIRI N = 74 n (%)	Placebo + FOLFIRI N = 62 n (%)
Dose modifications of any study drug	66 (89.2)	52 (83.9)
Patients with dose delay	59 (79.7)	45 (72.6)
Patients with dose reductions	52 (70.3)	35 (56.5)
Patients with dose omissions	28 (37.8)	20 (32.3)
Dose modifications of ramucirumab/placebo	59 (79.7)	45 (72.6)
Patients with dose delay	57 (77.0)	43 (69.4)
Due to any AE	54 (73.0)	32 (51.6)
Patients with dose reductions	12 (16.2)	4 (6.5)
Due to any AE	12 (16.2)	4 (6.5)
Patients with dose omissions	7 (9.5)	2 (3.2)
Due to any AE	7 (9.5)	2 (3.2)
Dose modifications of 5-Fluorouracil	65 (87.8)	52 (83.9)
Patients with dose delay	59 (79.7)	45 (72.6)
Due to any AE	58 (78.4)	44 (71.0)
Patients with dose reductions	52 (70.3)	35 (56.5)
Due to any AE	52 (70.3)	35 (56.5)
Patients with dose omissions	24 (32.4)	18 (29.0)
Due to any AE	24 (32.4)	18 (29.0)
Dose modifications of folinic acid	64 (86.5)	51 (82.3)
Patients with dose delay	59 (79.7)	45 (72.6)
Due to any AE	58 (78.4)	43 (69.4)
Patients with dose reductions	NA	NA
Due to any AE	NA	NA
Patients with dose omissions	24 (32.4)	18 (29.0)
Due to any AE	24 (32.4)	18 (29.0)
Dose modifications of irinotecan	64 (86.5)	52 (83.9)
Patients with dose delay	59 (79.7)	45 (72.6)
Due to any AE	58 (78.4)	43 (69.4)
Patients with dose reductions	46 (62.2)	32 (51.6)
Due to any AE	46 (62.2)	32 (51.6)
Patients with dose omissions	24 (32.4)	18 (29.0)
Due to any AE	24 (32.4)	18 (29.0)

Abbreviations: AE = adverse event; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; N = total population size; n = number of patients; NA = not applicable; TEAE = treatment-emergent adverse event.

A patient is counted only once within each row for each type of dose modification. Dose delays were permitted for scheduling conflicts and AEs. Dose reductions and omissions were only permitted due to AEs.

a Discontinuations due to TEAEs is presented in Section 2.7.4.2.1.5.1.1.

Sources: sjpnexpn.r11, sjpnexp.r11, sjpnrda.r11.

2.7.4.5.4.2 日本人集団での人口統計学的特性及びその他の特性 [FOLFIRI 療法との併用時の国際共同第 III 相臨床試験（JVBB 試験）]

2.7.4.5.4.2.1 対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

JVBB 試験日本人集団での安全性解析対象集団（136 例）の主な人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.4.5-7 に示す。年齢の中央値は 63.5 歳（範囲：32～81 歳）であり、被験者の 53.7%が 65 歳未満であった。また、被験者の 58.8%が男性であった。人口統計学的特性は投与群間で均衡がとれていた。

表 2.7.4.5-7 主な人口統計学的及びベースライン特性（安全性解析対象集団：日本人）
（JVBB 試験）

	Ramucirumab + FOLFIRI N = 74 n (%)	Placebo + FOLFIRI N = 62 n (%)	Total N=136 n (%)
Gender, n (%) ^a			
Female	36 (48.6)	20 (32.3)	56 (41.2)
Male	38 (51.4)	42 (67.7)	80 (58.8)
Age (years)			
Mean (SD)	60.4 (10.04)	63.0 (9.45)	61.6 (9.82)
Median (range)	62.0 (32, 77)	65.0 (38, 81)	63.5 (32, 81)
Age group (years)			
<65	43 (58.1)	30 (48.4)	73 (53.7)
65 - <75	28 (37.8)	28 (45.2)	56 (41.2)
75 - <85	3 (4.1)	4 (6.5)	7 (5.1)
Weight at baseline (kg)			
Mean (SD)	57.71 (10.725)	61.46 (10.388)	59.42 (10.699)
Median (range)	56.55 (38.5, 87.8)	60.10 (41.9, 87.4)	58.05 (38.5, 87.8)

Abbreviations: FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; N = total population size; n = number of patients; SD = standard deviation.

a Percentages are based on the total population size (N).

Source: sjpndemo.r21.

2.7.4.5.4.2.2 前投薬

JVBB 試験日本人集団で使用された前投薬の薬剤の種類を表 2.7.4.5-8 に示す。

前投薬を 1 回以上使用した被験者はラムシルマブ群で 62/74 例（83.8%）、プラセボ群で 56/62 例（90.3%）であった。前投薬の使用は、両投与群で同様であった。制吐薬 [ラムシルマブ群 54/74 例（73.0%）、プラセボ群 48/62 例（77.4%）、以下同順]、副腎皮質ステロイド [58/74 例（78.4%）、49/62 例（79.0%）]、止瀉薬 [9/74 例（12.2%）、4/62 例（6.5%）] の使用割合は、両投与群で同様であった（表 2.7.4.5-8）。

表 2.7.4.5-8 前投薬の薬剤の種類（安全性解析対象集団：日本人）（JVBB 試験）

	Ramucirumab + FOLFIRI N = 74 n (%)	Placebo + FOLFIRI N = 62 n (%)
Patients receiving at least 1 pre-medication	62 (83.8)	56 (90.3)
H1 antagonists	50 (67.6)	44 (71.0)
Anti-emetics	54 (73.0)	48 (77.4)
5-HT3 antagonists	53 (71.6)	47 (75.8)
Other (including NK1 antagonists and phenothiazines)	7 (9.5)	9 (14.5)
Propulsives	0	1 (1.6)
Corticosteroids	58 (78.4)	49 (79.0)
Antidiarrheals	9 (12.2)	4 (6.5)
Atropine	9 (12.2)	4 (6.5)
Acid suppressants	3 (4.1)	4 (6.5)
H2 antagonists	3 (4.1)	4 (6.5)
Paracetamol	0	1 (1.6)
Benzodiazepines	1 (1.4)	0

Abbreviations: 5-HT = 5-hydroxytryptamine; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; H2 = histamine 2 (receptor); N = total population; n = number of patients in category.

Source: sjpnclm1.r11.

2.7.4.5.4.2.3 併用療法

JVBB 試験日本人集団で治験薬の投与期間中及び最終投与後 30 日までに使用された主な併用療法（輸血及び薬剤）を表 2.7.4.5-9 に示す。

日本人集団の全例が、併用薬を 1 回以上使用した（表 2.7.4.5-9）。

輸血の実施割合は、両投与群で同様に低かった（ラムシルマブ群 4.1%、プラセボ群 3.2%）。

特に注目すべき薬剤（G-CSF 製剤、GM-CSF 製剤、エリスロポエチン製剤、制吐薬、抗生物質、鎮痛薬、降圧薬、止瀉薬及び治験薬）のうち、使用した被験者の割合が高かった併用薬は、降圧薬であった〔ラムシルマブ群 56/74 例（75.7%）、プラセボ群 33/62 例（53.2%）、以下同順〕。特に注目すべき薬剤以外で使用した被験者の割合が高かった併用薬は、副腎皮質ステロイドであった〔49/74 例（66.2%）、40/62 例（64.5%）〕。

表 2.7.4.5-9 主な併用療法（安全性解析対象集団：日本人）（JVBB 試験）

	Ramucirumab + FOLFIRI N = 74 n (%)	Placebo + FOLFIRI N = 62 n (%)
Patients receiving at least 1 concomitant medication	74 (100.0)	62 (100.0)
Patients with any concomitant medication from the selected list	74 (100.0)	61 (98.4)
Antihypertensives	56 (75.7)	33 (53.2)
Calcium channel antagonists	43 (58.1)	20 (32.3)
Renin-angiotensin agents	40 (54.1)	24 (38.7)
Diuretics	21 (28.4)	3 (4.8)
Potassium sparing diuretics	8 (10.8)	0
Beta-blocking agents	1 (1.4)	3 (4.8)
Other antihypertensive agents	0	2 (3.2)
Peripheral vasodilators	0	1 (1.6)
Corticosteroids	49 (66.2)	40 (64.5)
Antiemetics and antinauseants	44 (59.5)	42 (67.7)
Serotonin (5-HT ₃) antagonists	38 (51.4)	34 (54.8)
Other antiemetics, including NK1 antagonists	12 (16.2)	15 (24.2)
Analgesics	41 (55.4)	32 (51.6)
Other analgesics	30 (40.5)	22 (35.5)
Opioids	22 (29.7)	16 (25.8)
NSAIDs	5 (6.8)	7 (11.3)
Antidiarrheals	36 (48.6)	25 (40.3)
Antipropulsives, including loperamide, diphenoxylate and cimetropium	30 (40.5)	19 (30.6)
Atropine	11 (14.9)	10 (16.1)
Racecadotril	1 (1.4)	1 (1.6)
Somatostatin	0	1 (1.6)
Antibiotics	30 (40.5)	19 (30.6)
Antiepileptics	9 (12.2)	18 (29.0)
Anticoagulants/antithrombotics	7 (9.5)	4 (6.5)
Vitamin K antagonists	5 (6.8)	2 (3.2)
Heparin	2 (2.7)	1 (1.6)
Anti-platelet agents	0	1 (1.6)
G-CSF/GM-CSF	6 (8.1)	6 (9.7)
Bone modifying agents	6 (8.1)	1 (1.6)
Bisphosphonates	6 (8.1)	1 (1.6)
Antifungals	4 (5.4)	2 (3.2)
Antidepressants	2 (2.7)	1 (1.6)
Antivirals	2 (2.7)	1 (1.6)
Patients receiving at least 1 transfusion ^a	3 (4.1)	2 (3.2)
Platelets	1 (1.4)	0
Red blood cells	2 (2.7)	2 (3.2)
Packed red blood cells	2 (2.7)	2 (3.2)

Abbreviations: 5-HT = 5-hydroxytryptamine; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; G-CSF = granulocyte colony-stimulating factor; GM-CSF = granulocyte macrophage colony-stimulating factor; N = total population; n = number of patients in category; NSAID = nonsteroidal anti-inflammatory drug.

a Patients could have received more than 1 type of transfusion.

Note: Concomitant Therapy includes any therapy received between treatment start date and 30 days after treatment end, including therapies that may have started prior to treatment start date; patient is only counted once in each category.

Sources: sjpnmc2.r11, sjpnssc.r11, sjpnst.r11.

2.7.4.5.4.3 日本人集団での有害事象 [FOLFIRI 療法との併用時の国際共同第 III 相臨床試験 (JVBB 試験)]

2.7.4.5.4.3.1 有害事象の解析

JVBB 試験日本人集団での有害事象の要約を表 2.7.4.5-10 に示す。

日本人集団での有害事象の発現割合は、両投与群とも 100%であった（表 2.7.4.5-10）。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く [ラムシルマブ群 64/74 例 (86.5%)、プラセボ群 48/62 例 (77.4%)、以下同順]、重篤な有害事象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 [23/74 例 (31.1%)、14/62 例 (22.6%)]。死亡に至った有害事象の発現割合は両投与群で同様に低かった [2/74 例 (2.7%)、1/62 例 (1.6%)]。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 [38/74 例 (51.4%)、17/62 例 (27.4%)]。両投与群とも、多くは FOLFIRI 療法の投与中止であり [36/74 例 (48.6%)、16/62 例 (25.8%)]、ラムシルマブ又はプラセボの投与中止に至った有害事象の発現割合は両投与群で同様に低かった [4/74 例 (5.4%)、1/62 例 (1.6%)]。

表 2.7.4.5-10 有害事象の要約（安全性解析対象集団：日本人）（JVBB 試験）

Treatment-Emergent Adverse Events ^a	Ramucirumab + FOLFIRI N = 74 n (%)	Placebo + FOLFIRI N = 62 n (%)	Total N = 136 n (%)
Patients with ≥ 1 TEAE	74 (100.0)	62 (100.0)	136 (100.0)
Possibly Related to Any Study Drug ^b	73 (98.6)	62 (100.0)	135 (99.3)
Possibly Related to Ramucirumab/Placebo	69 (93.2)	54 (87.1)	123 (90.4)
Possibly Related to FOLFIRI	73 (98.6)	62 (100.0)	135 (99.3)
Patients with ≥ 1 TEAE Grade ≥ 3	64 (86.5)	48 (77.4)	112 (82.4)
Possibly Related to Any Study Drug ^b	63 (85.1)	45 (72.6)	108 (79.4)
Possibly Related to Ramucirumab/Placebo	44 (59.5)	25 (40.3)	69 (50.7)
Possibly Related to FOLFIRI	56 (75.7)	45 (72.6)	101 (74.3)
Patients with ≥ 1 TE-SAE	23 (31.1)	14 (22.6)	37 (27.2)
Possibly Related to Any Study Drug ^b	15 (20.3)	10 (16.1)	25 (18.4)
Possibly Related to Ramucirumab/Placebo	12 (16.2)	7 (11.3)	19 (14.0)
Possibly Related to FOLFIRI	11 (14.9)	9 (14.5)	20 (14.7)
Patients with TEAEs leading to discontinuation of any study drug ^b	38 (51.4)	17 (27.4)	55 (40.4)
Ramucirumab/Placebo discontinuation	4 (5.4)	1 (1.6)	5 (3.7)
FOLFIRI discontinuation	36 (48.6)	16 (25.8)	52 (38.2)
Patients with TEAEs leading to any study drug dose modification ^b	65 (87.8)	51 (82.3)	116 (85.3)
Ramucirumab/Placebo dose modification	55 (74.3)	34 (54.8)	89 (65.4)
FOLFIRI dose modification	64 (86.5)	51 (82.3)	115 (84.6)
Patients with TEAEs leading to death ^c	2 (2.7)	1 (1.6)	3 (2.2)
Possibly Related to Any Study Drug ^b	2 (2.7)	1 (1.6)	3 (2.2)
Possibly Related to Ramucirumab/Placebo	2 (2.7)	0	2 (1.5)
Possibly Related to FOLFIRI	2 (2.7)	0	2 (1.5)
Patients with TEAEs with outcome of death up to 30 days after last dose of study drug	1 (1.4)	1 (1.6)	2 (1.5)
Possibly Related to Any Study Drug ^b	1 (1.4)	1 (1.6)	2 (1.5)
Possibly Related to Ramucirumab/Placebo	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Possibly Related to FOLFIRI	1 (1.4)	0	1 (0.7)

Abbreviations: AE = adverse event; 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 Includes deaths that occurred up to 30 days after the last dose of study drug.

Source: sjpnxae.r11.

2.7.4.5.4.3.1.1 比較的によく見られる有害事象

全グレード

JVBB 試験日本人集団で、ラムシルマブ群での発現割合が 10%以上の因果関係を問わない有害事象（PT）の発現例数及び割合を表 2.7.4.5-11 に示す。

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

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

球数減少 [ラムシルマブ群 55/74 例 (74.3%)、プラセボ群 40/62 例 (64.5%)、以下同順]、下痢 [48/74 例 (64.9%)、32/62 例 (51.6%)]、口内炎 [44/74 例 (59.5%)、27/62 例 (43.5%)]、鼻出血 [37/74 例 (50.0%)、15/62 例 (24.2%)]、蛋白尿 [36/74 例 (48.6%)、11/62 例 (17.7%)]、高血圧 [34/74 例 (45.9%)、9/62 例 (14.5%)]、疲労 [34/74 例 (45.9%)、23/62 例 (37.1%)]、白血球数減少 [25/74 例 (33.8%)、17/62 例 (27.4%)]、末梢性浮腫 [22/74 例 (29.7%)、6/62 例 (9.7%)]、便秘 [21/74 例 (28.4%)、8/62 例 (12.9%)]、血小板数減少 [20/74 例 (27.0%)、10/62 例 (16.1%)]、発熱 [20/74 例 (27.0%)、8/62 例 (12.9%)] 及び手掌・足底発赤知覚不全症候群 [18/74 例 (24.3%)、5/62 例 (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 [37/74 例 (50.0%)、15/62 例 (24.2%)]、蛋白尿 [36/74 例 (48.6%)、11/62 例 (17.7%)]、高血圧 [34/74 例 (45.9%)、9/62 例 (14.5%)]、発熱 [20/74 例 (27.0%)、8/62 例 (12.9%)]、末梢性浮腫 [22/74 例 (29.7%)、6/62 例 (9.7%)]、手掌・足底発赤知覚不全症候群 [18/74 例 (24.3%)、5/62 例 (8.1%)]、便秘 [21/74 例 (28.4%)、8/62 例 (12.9%)]、顔面浮腫 [14/74 例 (18.9%)、1/62 例 (1.6%)]、皮膚色素過剰 [13/74 例 (17.6%)、0/62 例 (0%)]、鼻咽頭炎 [11/74 例 (14.9%)、3/62 例 (4.8%)]、頭痛 [10/74 例 (13.5%)、4/62 例 (6.5%)]、咳嗽 [9/74 例 (12.2%)、2/62 例 (3.2%)]、背部痛 [8/74 例 (10.8%)、3/62 例 (4.8%)]、腫瘍疼痛 [8/74 例 (10.8%)、2/62 例 (3.2%)] 及び低アルブミン血症 [8/74 例 (10.8%)、0/62 例 (0%)] であった。

下痢の発現割合は、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて高く (64.9%、51.6%)、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 [36/74 例 (48.6%)、25/62 例 (40.3%)] (表 2.7.4.5-9)。

グレード 3 以上

JVBB 試験日本人集団では、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 [64/74 例 (86.5%)、48/62 例 (77.4%)] (表 2.7.4.5-11)。日本人集団で認められたグレード 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、白血球数減少及び高血圧であった。このうち、ラムシルマブ群での発現割合がプラセボ群より 5%以上高かった事象は、好中球数減少 [41/74 例 (55.4%)、29/62 例 (46.8%)] 及び高血圧 [13/74 例 (17.6%)、2/62 例 (3.2%)] であった。

日本人集団では、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べてグレード 3 以上の有害事象の発現割合が高かった原因は、ラムシルマブ群でグレード 3 の有害事象の発現割合が高かったことに起因しており (グレード 3 : 64.9%、58.1%)、グレード 4 又は 5 の有害事象の発現割合は、投与群間で同様であった (グレード 4 : 18.9%、17.7%、グレード 5 : 2.7%、1.6%)。グレード 4 の有害事象の多くは、両投与群で好中球減少症 (統合語) (16.2%、17.7%) 及び好中球数減少 (16.2%、14.5%) であった。日本人集団では、グレ

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

ード 4 の高血圧は認められなかった（これらの詳細については、第 2.7.4.5.4.3.1.4.1 項及び第 2.7.4.5.4.7.2 項参照）。

なお、死亡に至った有害事象は、両投与群とも、原疾患の増悪によるものが多かった（日本人集団の死亡例の詳細は第 2.7.4.5.4.4 項参照）。

表 2.7.4.5-11 ラムシルマブ群での発現割合が 10%以上の有害事象（PT）の発現例数及び割合（安全性解析対象集団：日本人）（JVBB 試験）

有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=74) n(%)		Placebo + FOLFIRI (N=62) n(%)	
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3
	Patients with any TEAE	74(100.0)	64 (86.5)	62(100.0)	48 (77.4)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	68 (91.9)	12 (16.2)	58 (93.5)	8 (12.9)
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)
便秘	Constipation	21 (28.4)	1 (1.4)	8 (12.9)	0
嘔吐	Vomiting	18 (24.3)	0	23 (37.1)	2 (3.2)
臨床検査	Investigations	63 (85.1)	45 (60.8)	49 (79.0)	33 (53.2)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	55 (74.3)	41 (55.4)	40 (64.5)	29 (46.8)
白血球数減少	White blood cell count decreased	25 (33.8)	8 (10.8)	17 (27.4)	6 (9.7)
血小板数減少	Platelet count decreased	20 (27.0)	3 (4.1)	10 (16.1)	0
体重減少	Weight decreased	10 (13.5)	0	7 (11.3)	0
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	62 (83.8)	1 (1.4)	46 (74.2)	0
脱毛症	Alopecia	35 (47.3)	0	36 (58.1)	0
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
皮膚色素過剰	Skin hyperpigmentation	13 (17.6)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	Dermatitis acneiform	8 (10.8)	0	7 (11.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	59 (79.7)	5 (6.8)	48 (77.4)	4 (6.5)
疲労	Fatigue	34 (45.9)	5 (6.8)	23 (37.1)	2 (3.2)
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
発熱	Pyrexia	20 (27.0)	0	8 (12.9)	1 (1.6)
顔面浮腫	Face oedema	14 (18.9)	0	1 (1.6)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	52 (70.3)	2 (2.7)	30 (48.4)	1 (1.6)
鼻出血	Epistaxis	37 (50.0)	0	15 (24.2)	0

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=74) n(%)		Placebo + FOLFIRI (N=62) n(%)	
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3
咳嗽	Cough	9 (12.2)	0	2 (3.2)	0
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	46 (62.2)	7 (9.5)	46 (74.2)	4 (6.5)
食欲減退	Decreased appetite	43 (58.1)	3 (4.1)	43 (69.4)	2 (3.2)
低アルブミン血症	Hypoalbuminaemia	8 (10.8)	0	0	0
血管障害	Vascular disorders	43 (58.1)	13 (17.6)	15 (24.2)	3 (4.8)
高血圧	Hypertension	34 (45.9)	13 (17.6)	9 (14.5)	2 (3.2)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	37 (50.0)	8 (10.8)	14 (22.6)	1 (1.6)
蛋白尿	Proteinuria	36 (48.6)	6 (8.1)	11 (17.7)	0
神経系障害	Nervous system disorders	33 (44.6)	3 (4.1)	24 (38.7)	3 (4.8)
味覚異常	Dysgeusia	10 (13.5)	0	9 (14.5)	0
頭痛	Headache	10 (13.5)	0	4 (6.5)	0
コリン作動性症候群	Cholinergic syndrome	9 (12.2)	0	6 (9.7)	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)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	32 (43.2)	6 (8.1)	23 (37.1)	2 (3.2)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	11 (14.9)	0	3 (4.8)	0
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	18 (24.3)	0	10 (16.1)	0
背部痛	Back pain	8 (10.8)	0	3 (4.8)	0
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	16 (21.6)	6 (8.1)	16 (25.8)	8 (12.9)
貧血	Anaemia	9 (12.2)	1 (1.4)	8 (12.9)	3 (4.8)
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)	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	10 (13.5)	0	2 (3.2)	0
腫瘍疼痛	Tumour pain	8 (10.8)	0	2 (3.2)	0

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

MedDRA Version 17.0.

Source: sjpntee.r11

Report: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Output/a_274_46_sum_ae_teae_jppop_ge10_raise.rtf

Program: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Program/a_sum_ae_jvbb_df.sas

Data: V:/StatProg_G/StatProg_P/Single-Use-Statistical-Program/Mdstat_ADS/LY3009806/CRC_JCTD/JVBB/ads

Date: 20 20 20

2.7.4.5.4.3.1.2 治験薬との因果関係を否定できない有害事象（治験担当医師判断に基づく）

全グレード

JVBB 試験日本人集団での、ラムシルマブ群での発現割合が 10%以上の治験薬（ラムシルマブ／プラセボ又は FOLFIRI 療法のいずれか）との因果関係を否定できない有害事象（PT）の発現例数及び割合を表 2.7.4.5-12 に示す。

日本人集団で認められたいずれかの治験薬との因果関係を否定できない有害事象（治験担当医師判断に基づく）の発現割合は、両投与群で同様であった〔ラムシルマブ群 73/74 例（98.6%）、プラセボ群 62/62 例（100.0%）、以下同順〕（表 2.7.4.5-12）。全グレードの因果関係を否定できない有害事象（治験担当医師判断に基づく）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〔55/74 例（74.3%）、40/62 例（64.5%）〕、下痢〔42/74 例（56.8%）、30/62 例（48.4%）〕、口内炎〔43/74 例（58.1%）、26/62 例（41.9%）〕、鼻出血〔37/74 例（50.0%）、14/62 例（22.6%）〕、蛋白尿〔35/74 例（47.3%）、10/62 例（16.1%）〕、高血圧〔32/74 例（43.2%）、8/62 例（12.9%）〕、疲労〔32/74 例（43.2%）、21/62 例（33.9%）〕、白血球数減少〔25/74 例（33.8%）、17/62 例（27.4%）〕、末梢性浮腫〔19/74 例（25.7%）、5/62 例（8.1%）〕、血小板数減少〔20/74 例（27.0%）、10/62 例（16.1%）〕、便秘〔15/74 例（20.3%）、5/62 例（8.1%）〕及び手掌・足底発赤知覚不全症候群〔16/74 例（21.6%）、5/62 例（8.1%）〕であった。

グレード 3 以上

JVBB 試験日本人集団でのグレード 3 以上の因果関係を否定できない有害事象（治験担当医師判断に基づく）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〔63/74 例（85.1%）、45/62 例（72.6%）〕。グレード 3 以上の因果関係を否定できない有害事象（治験担当医師判断に基づく）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、白血球数減少及び高血圧であった。このうち、ラムシルマブ群での発現割合がプラセボ群より 5%以上高かった事象は、好中球数減少〔41/74 例（55.4%）、29/62 例（46.8%）〕及び高血圧〔13/74 例（17.6%）、2/62 例（3.2%）〕であった。好中球数減少及び高血圧で投与群間に差はみられたが、この主な原因は、グレード 3 の事象の発現割合が高かったためであり（好中球数減少のグレード 3：39.2%、32.3%、高血圧のグレード 3：17.6%、3.2%）、グレード 4 又は 5 の事象の発現割合は、両投与群ともに低かった〔好中球数減少（グレード 4：16.2%、14.5%、グレード 5 の発現なし）、高血圧（グレード 4 及び 5 の発現なし）〕。

表 2.7.4.5-12 ラムシルマブ群での発現割合が 10%以上の治験薬との因果関係を否定できない有害事象（治験担当医師判断に基づく）（PT）の発現例数及び割合（安全性解析対象集団：日本人）（JVBB 試験）

有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=74) n(%)		Placebo + FOLFIRI (N=62) n(%)	
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3
	Patients with any TEAE related to Any Study Drug	73 (98.6)	63 (85.1)	62(100.0)	45 (72.6)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	63 (85.1)	10 (13.5)	56 (90.3)	5 (8.1)
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)
嘔吐	Vomiting	18 (24.3)	0	20 (32.3)	1 (1.6)
便秘	Constipation	15 (20.3)	1 (1.4)	5 (8.1)	0
臨床検査	Investigations	62 (83.8)	44 (59.5)	48 (77.4)	33 (53.2)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	55 (74.3)	41 (55.4)	40 (64.5)	29 (46.8)
白血球数減少	White blood cell count decreased	25 (33.8)	8 (10.8)	17 (27.4)	6 (9.7)
血小板数減少	Platelet count decreased	20 (27.0)	3 (4.1)	10 (16.1)	0
体重減少	Weight decreased	10 (13.5)	0	6 (9.7)	0
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	58 (78.4)	1 (1.4)	40 (64.5)	0
脱毛症	Alopecia	35 (47.3)	0	36 (58.1)	0
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
皮膚色素過剰	Skin hyperpigmentation	12 (16.2)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	54 (73.0)	4 (5.4)	42 (67.7)	4 (6.5)
疲労	Fatigue	32 (43.2)	4 (5.4)	21 (33.9)	2 (3.2)
倦怠感	Malaise	22 (29.7)	0	23 (37.1)	1 (1.6)
末梢性浮腫	Oedema peripheral	19 (25.7)	0	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)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	46 (62.2)	2 (2.7)	24 (38.7)	1 (1.6)
鼻出血	Epistaxis	37 (50.0)	0	14 (22.6)	0
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	43 (58.1)	5 (6.8)	41 (66.1)	2 (3.2)
食欲減退	Decreased appetite	40 (54.1)	2 (2.7)	40 (64.5)	2 (3.2)
低アルブミン血症	Hypoalbuminaemia	8 (10.8)	0	0	0
血管障害	Vascular disorders	39 (52.7)	13 (17.6)	13 (21.0)	3 (4.8)

有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=74) n(%)		Placebo + FOLFIRI (N=62) n(%)	
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3
高血圧	Hypertension	32 (43.2)	13 (17.6)	8 (12.9)	2 (3.2)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	36 (48.6)	7 (9.5)	12 (19.4)	0
蛋白尿	Proteinuria	35 (47.3)	6 (8.1)	10 (16.1)	0
神経系障害	Nervous system disorders	28 (37.8)	2 (2.7)	19 (30.6)	1 (1.6)
味覚異常	Dysgeusia	10 (13.5)	0	8 (12.9)	0
コリン作動性症候群	Cholinergic syndrome	9 (12.2)	0	5 (8.1)	0
頭痛	Headache	8 (10.8)	0	4 (6.5)	0
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	14 (18.9)	5 (6.8)	16 (25.8)	8 (12.9)
貧血	Anaemia	8 (10.8)	1 (1.4)	8 (12.9)	3 (4.8)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total population; n = number of patients in category; TEAE considered related to Any Study

Drug (ramucirumab, FOLFIRI therapy, or ramucirumab+FOLFIRI therapy) by the investigator.

MedDRA Version 17.0.

Source: sjpnteeae.r11

Report: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-

Program/LY3009806/CRC_JCTD/Output/a_274_48_sum_ae_teae_jppop_relany_ge10_raise.rtf

Program: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-

Program/LY3009806/CRC_JCTD/Program/a_sum_ae_jvbb_df.sas

Data: V:/StatProg_G/StatProg_P/Single-Use-Statistical-Program/Mdstat_ADS/LY3009806/CRC_JCTD/JVBB/ads

Date: 20██-██-██

2.7.4.5.4.3.1.3 統合語による集計

JVBB 試験日本人集団での有害事象（統合語）の発現例数及び割合を表 2.7.4.5-13 に示す。

日本人集団では、ラムシルマブ群での発現割合が 20%以上、かつプラセボ群よりラムシルマブ群での発現割合が 5%以上高かった有害事象（統合語）は、好中球減少症（全グレード）[ラムシルマブ群 61/74 例（82.4%）、プラセボ群 46/62 例（74.2%）、以下同順] 及び（グレード 3 以上）[44/74 例（59.5%）、32/62 例（51.6%）]、疲労（全グレード）[34/74 例（45.9%）、23/62 例（37.1%）]、血小板減少症（全グレード）[21/74 例（28.4%）、10/62 例（16.1%）並びに白血球減少症（全グレード）[27/74 例（36.5%）、19/62 例（30.6%）] であった。ラムシルマブ群での発現割合が 10%以上で、かつプラセボ群の 2 倍以上であった有害事象（統合語、全グレード）は、低アルブミン血症 [8/74 例（10.8%）、0/62 例（0%）] であった。

特記すべき有害事象（統合語）である好中球減少症、疲労及び血小板減少症の詳細は第 2.7.4.5.4.3.1.4 項に示した。

表 2.7.4.5-13 有害事象（統合語）の発現例数及び割合（安全性解析対象集団：日本人）
（JVBB 試験）

有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=74) n(%)		Placebo + FOLFIRI (N=62) n(%)	
統合語 基本語	Consolidated AE Term Preferred Term	Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3
好中球減少症	Neutropenia	61 (82.4)	44 (59.5)	46 (74.2)	32 (51.6)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	55 (74.3)	41 (55.4)	40 (64.5)	29 (46.8)
好中球減少症	Neutropenia	6 (8.1)	3 (4.1)	6 (9.7)	3 (4.8)
白血球減少症	Leukopenia	27 (36.5)	8 (10.8)	19 (30.6)	6 (9.7)
白血球数減少	White blood cell count decreased	25 (33.8)	8 (10.8)	17 (27.4)	6 (9.7)
白血球減少症	Leukopenia	2 (2.7)	0	2 (3.2)	0
血小板減少症	Thrombocytopenia	21 (28.4)	3 (4.1)	10 (16.1)	0
血小板数減少	Platelet count decreased	20 (27.0)	3 (4.1)	10 (16.1)	0
血小板減少症	Thrombocytopenia	1 (1.4)	0	0	0
疲労	Fatigue	34 (45.9)	5 (6.8)	23 (37.1)	2 (3.2)
疲労	Fatigue	34 (45.9)	5 (6.8)	23 (37.1)	2 (3.2)
発疹	Rash	13 (17.6)	0	10 (16.1)	0
斑状丘疹状皮疹	Rash maculo-papular	7 (9.5)	0	6 (9.7)	0
発疹	Rash	6 (8.1)	0	4 (6.5)	0
膿疱性皮疹	Rash pustular	0	0	1 (1.6)	0
腹痛	Abdominal pain	11 (14.9)	0	12 (19.4)	0
腹痛	Abdominal pain	7 (9.5)	0	8 (12.9)	0
上腹部痛	Abdominal pain upper	5 (6.8)	0	4 (6.5)	0
貧血	Anemia	10 (13.5)	1 (1.4)	9 (14.5)	4 (6.5)
貧血	Anaemia	9 (12.2)	1 (1.4)	8 (12.9)	3 (4.8)
ヘモグロビン減少	Haemoglobin decreased	1 (1.4)	0	1 (1.6)	1 (1.6)
ニューロパチー	Neuropathy	9 (12.2)	2 (2.7)	4 (6.5)	1 (1.6)
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)
感覚鈍麻	Hypoaesthesia	1 (1.4)	0	0	0
低アルブミン血症	Hypoalbuminaemia	8 (10.8)	0	0	0
低アルブミン血症	Hypoalbuminaemia	8 (10.8)	0	0	0
低カリウム血症	Hypokalaemia	2 (2.7)	0	1 (1.6)	0
低カリウム血症	Hypokalaemia	2 (2.7)	0	1 (1.6)	0
低リン酸血症	Hypophosphataemia	2 (2.7)	2 (2.7)	0	0
低リン酸血症	Hypophosphataemia	2 (2.7)	2 (2.7)	0	0
高ビリルビン血症	Hyperbilirubinaemia	1 (1.4)	0	1 (1.6)	0
血中ビリルビン増加	Blood bilirubin increased	1 (1.4)	0	0	0
高ビリルビン血症	Hyperbilirubinaemia	0	0	1 (1.6)	0

有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=74) n(%)		Placebo + FOLFIRI (N=62) n(%)	
統合語 基本語	Consolidated AE Term Preferred Term	Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3
高カリウム血症	Hyperkalaemia	1 (1.4)	0	1 (1.6)	0
高カリウム血症	Hyperkalaemia	1 (1.4)	0	1 (1.6)	0
高マグネシウム血症	Hypermagnesaemia	1 (1.4)	0	0	0
高マグネシウム血症	Hypermagnesaemia	1 (1.4)	0	0	0
低ナトリウム血症	Hyponatraemia	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (3.2)	1 (1.6)
低ナトリウム血症	Hyponatraemia	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (3.2)	1 (1.6)
腸閉塞	Intestinal obstruction	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
腸閉塞	Intestinal obstruction	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
蕁麻疹	Urticaria	1 (1.4)	0	0	0
蕁麻疹	Urticaria	1 (1.4)	0	0	0

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total population; n = number of patients in category.

a Note that preferred terms included in single categories of AESIs are not included in this table

Note: Each patient is only counted once for each consolidated term; a patient could have had more than 1 TEAE reported. This table does not include consolidated terms for which only the consolidated term and no clinically synonymous preferred terms were reported.

MedDRA Version 17.0.

Source: sjpnae.r41

Report: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-

Program/LY3009806/CRC_JCTD/Output/a_274_47_sum_ae_teae_jppop_ct_raise.rtf

Program: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-

Program/LY3009806/CRC_JCTD/Program/a_sum_ae_jvbb_df.sas

Data: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/data/jvbb/ads

Date: 20██-██-██

2.7.4.5.4.3.1.4 特記すべき有害事象

JVBB 試験全集団で特定された特記すべき有害事象（第 2.7.4.2.1.2.4 項）の各項目について、以下、日本人集団での成績を示す。

2.7.4.5.4.3.1.4.1 好中球減少症／（発熱性好中球減少症を含む評価）

JVBB 試験日本人集団でも好中球減少症（統合語）は、両投与群ともに最も発現割合が高い事象であり、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 [ラムシルマブ群 61/74 例（82.4%）、プラセボ群 46/62 例（74.2%）、以下同順]（表 2.7.4.5-13）。グレード 3 以上の好中球減少症（統合語）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 [44/74 例（59.5%）、32/62 例（51.6%）]。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 [2/74 例（2.7%）、2/62 例（3.2%）]。

好中球減少症（統合語）の多くは、両投与群ともグレード 3 又は 4 の事象であった。グレード 3 の好中球減少症（統合語）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（43.2%、33.9%）。グレード 4 の好中球減少症（統合語）の発現割合は両投

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

与群で同様であった（16.2%、17.7%）。グレード 5 の好中球減少症（統合語）は認められなかった。

日本人集団では、G-CSF/GM-CSF の使用割合は、両投与群で同様に低かった〔6/74 例（8.1%）、6/62 例（9.7%）〕。

SOC の「感染症および寄生虫症」に該当する有害事象（全グレード）の発現割合は、ラムシルマブ群で 32/74 例（43.2%）、プラセボ群で 23/62 例（37.1%）であった。また、グレード 3 以上の発現割合は、ラムシルマブ群で 6/74 例（8.1%）、プラセボ群で 2/62 例（3.2%）であった。

抗生物質の使用割合も、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて高かった〔抗生物質：30/74 例（40.5%）、19/62 例（30.6%）〕。抗真菌薬の使用割合は、両投与群で同様に低かった〔抗真菌薬：4/74 例（5.4%）、2/62 例（3.2%）〕（表 2.7.4.5-9）。

発熱性好中球減少症により入院した被験者の割合は両投与群ともに低く（2.7%、1.6%）、ラムシルマブ群での好中球減少症（統合語）の増加による臨床的な影響は小さいと考えられた。

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〔24/74 例（32.4%）、13/62 例（21.0%）〕。これらの被験者はいずれも FOLFIRI 療法の投与を中止しており、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。

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（投与延期、減量又は休薬）した被験者は、ラムシルマブ群で 38/74 例（51.4%）、プラセボ群で 20/62 例（32.3%）、FOLFIRI 療法を投与変更した被験者は、ラムシルマブ群で 57/74 例（77.0%）、プラセボ群で 41/62 例（66.1%）であった。

2.7.4.5.4.3.1.4.2 疲労

JVBB 試験日本人集団では、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〔ラムシルマブ群 34/74 例（45.9%）、プラセボ群 23/62 例（37.1%）〕（表 2.7.4.5-13）。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）の発現割合はラムシルマブ群で 6.8%、プラセボ群で 3.2%であった。

疲労（統合語）によりいずれかの治験薬の投与中止に至った被験者は、両投与群とも少なく、ラムシルマブ群で 1 例、プラセボ群で 0 例であった。ラムシルマブ群の 1 例が中止した薬剤は FOLFIRI 療法であった。疲労（統合語）によりいずれかの治験薬を投与変更（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 8/74 例（10.8%）、プラセボ群で 4/62 例（6.5%）であった。

2.7.4.5.4.3.1.4.3 血小板減少症

JVBB 試験日本人集団では、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〔ラムシルマブ群 21 例（28.4%）、プラセボ群 10 例（16.1%）〕（表 2.7.4.5-13）。両投与群ともに血小板減少症（統合語）の多くは、

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

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低かった（4.1%、0%）。日本人集団では、グレード 4 の血小板減少症（統合語）は認められなかった。

血小板減少症（統合語）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が（8.1%、1.6%）、血小板減少症（統合語）によりいずれかの治験薬の投与中止に至った被験者の割合は、両投与群で低かった（2.7%、0%）。日本人集団のラムシルマブ群では、血小板減少症（統合語）により試験中止に至った被験者は 1 例であった。

2.7.4.5.4.3.1.4.4 手掌・足底発赤知覚不全症候群

JVBB 試験日本人集団では、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 [ラムシルマブ群 18 例（24.3%）、プラセボ群 5 例（8.1%）]（表 2.7.4.5-11）。両投与群ともに手掌・足底発赤知覚不全症候群は、グレード 1 又は 2 の事象であった。日本人集団では、グレード 3 以上の手掌・足底発赤知覚不全症候群は両投与群ともに認められなかった。

日本人集団で、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。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被験者は、ラムシルマブ群で 2 例（2.7%）、プラセボ群で 0 例（0%）であった。ラムシルマブ群では、手掌・足底発赤知覚不全症候群により試験中止した被験者はいなかった。

2.7.4.5.4.4 死亡

治験薬の投与中又は最終投与後 30 日以内に死亡した被験者の割合は、両投与群で同様に低かった [ラムシルマブ群 1/74 例（1.4%）、プラセボ群 1/62 例（1.6%）、以下同順]（表 2.7.4.5-14）。有害事象により死亡した被験者の割合は、両投与群とも同様に低かった [1/74 例（1.4%）、1/62 例（1.6%）]。

日本人集団では、原疾患の増悪による死亡は 82/136 例（60.3%） [44/74 例（59.5%）、38/62 例（61.3%）] であり、有害事象による死亡は 3/136 例（2.2%） [2/74 例（2.7%）、1/62 例（1.6%）] であった。

表 2.7.4.5-14 死亡の要約（安全性解析対象集団：日本人）（JVBB 試験）

	Ramucirumab + FOLFIRI	Placebo + FOLFIRI	Total
	N = 74	N = 62	N = 136
Primary Reason for Death	n (%)	n (%)	n (%)
All Deaths	46 (62.2)	39 (62.9)	85 (62.5)
Disease Progression	44 (59.5)	38 (61.3)	82 (60.3)
Adverse Event ^a	2 (2.7)	1 (1.6)	3 (2.2)
Any study drug related AEs	2 (2.7)	1 (1.6)	3 (2.2)
Ramucirumab/placebo related AEs	2 (2.7)	1 (1.6)	3 (2.2)
Procedural Related AEs	0	0	0
Other Cause AEs	0	0	0
Deaths Up to 30 Days after Last Dose of Study Drug	1 (1.4)	1 (1.6)	2 (1.5)
Study Disease	0	0	0
Adverse Event	1 (1.4)	1 (1.6)	2 (1.5)
Any study drug related AEs	1 (1.4)	1 (1.6)	2 (1.5)
Ramucirumab/placebo related AEs	1 (1.4)	1 (1.6)	2 (1.5)
Procedural Related AEs	0	0	0
Other Cause AEs	0	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; CRF = case report form; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; 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.

Source: sjpnds.r11.

JVBB 試験日本人集団での、試験期間中のいずれかの時点で報告された、治験薬との因果関係を問わない死亡に至った有害事象（グレード 5、PT、症例報告書の有害事象に関するページに基づく）の発現例数及び割合を表 2.7.4.5-15 に示す。

有害事象により死亡した被験者の割合は、両投与群で同様であった [ラムシルマブ群 2/74 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 1/62 例（自殺企図）]。

敗血症性ショック（被験者番号：418-XXXXXXXXXX）及び間質性肺疾患（被験者番号：430-XXXXXXXXXX）は、治験担当医師によりラムシルマブ及び FOLFIRI 療法の薬剤との因果関係が否定されなかった。自殺企図（被験者番号：416-XXXXXXXXXX）では、治験担当医師はプラセボ及び FOLFIRI 療法との因果関係を判断できないとした。

表 2.7.4.5-15 死亡（グレード 5）に至った有害事象（治験薬との因果関係を問わない）
（PT）の発現例数及び割合（安全性解析対象集団：日本人）（JVBB 試験）

有害事象発現例数(%)			
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Ramucirumab + FOLFIRI (N=74) n(%)	Placebo + FOLFIRI (N=62) n(%)
	Patients with any TEAE Leading to Death	2 (2.7)	1 (1.6)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	1 (1.4)	0
敗血症性ショック	Septic shock	1 (1.4)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (1.4)	0
間質性肺疾患	Interstitial lung disease	1 (1.4)	0
精神障害	Psychiatric disorders	0	1 (1.6)
自殺企図	Suicide attempt	0	1 (1.6)

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

a Patients may be counted under more than one term.

b Includes only treatment-emergent Grade 5 events.

MedDRA Version 17.0.

Source: sjpnae3.r11

治験薬の初回投与日以降、最終投与後30日までに発現した事象のみならず、最終投与後30日以降に発現した事象を含む、全てのGrade5の有害事象を含めた。

Report: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-

Program/LY3009806/CRC_JCTD/Output/a_274_49_sum_ae_tedth_jppop_raise.rtf

Program: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-

Program/LY3009806/CRC_JCTD/Program/a_sum_ae_jvbb_df.sas

Data: V:/StatProg_G/StatProg_P/Single-Use-Statistical-Program/Mdstat_ADS/LY3009806/CRC_JCTD/JVBB/ads

Date: 20██-██-██

2.7.4.5.4.5 重篤な有害事象

JVBB 試験日本人集団で、いずれかの投与群での発現割合が 1%以上の重篤な有害事象（PT）の発現例数及び割合（治験薬との因果関係を問わず）を表 2.7.4.5-16 に示す。

日本人集団では、重篤な有害事象（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 [全グレード：ラムシルマブ群 23/74 例（31.1%）、プラセボ群 14/62 例（22.6%）、以下同順、グレード 3 以上：20/74 例（27.0%）、11/62 例（17.7%）]。しかし、いずれの事象の発現割合も両投与群で同様に低かった。このうち、治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象は、全グレードではラムシルマブ群で 20.3%、プラセボ群で 16.1%、グレード 3 以上ではラムシルマブ群で 18.9%、プラセボ群で 11.3%であった。

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 [3/74 例（4.1%）、0/62 例（0%）] であった。重篤な有害事象の発現割合は両投与群で同様に低かった。

3 例にネフローゼ症候群が発現した（すべてラムシルマブ群。被験者番号：406-██、422-██ 及び 412-██）。ネフローゼ症候群は CTCAE で定義されていないため、治験

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

担当医師により、2例がグレード3の事象、1例がグレード4の事象と判定された。すべての治験薬の投与中止後、3例のネフローゼ症候群は消失又は軽快した。ラムシルマブ群で報告されたこれらの事象について、第2.7.4.2.1.6.3.1項に要約する。

表 2.7.4.5-16 いずれかの投与群で発現割合が1%以上の因果関係を問わない重篤な有害事象（PT）の発現例数及び割合（安全性解析対象集団：日本人）（JVBB試験）

有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=74) n(%)		Placebo + FOLFIRI (N=62) n(%)	
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3
	Patients with any Serious TEAE	23 (31.1)	20 (27.0)	14 (22.6)	11 (17.7)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	6 (8.1)	6 (8.1)	4 (6.5)	4 (6.5)
下痢	Diarrhoea	2 (2.7)	2 (2.7)	1 (1.6)	1 (1.6)
イレウス	Ileus	2 (2.7)	2 (2.7)	1 (1.6)	1 (1.6)
腹水	Ascites	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
消化管穿孔	Gastrointestinal perforation	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
腸閉塞	Intestinal obstruction	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
食道静脈瘤出血	Oesophageal varices haemorrhage	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
閉塞性単径ヘルニア	Inguinal hernia, obstructive	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
悪心	Nausea	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
口内炎	Stomatitis	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
嘔吐	Vomiting	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	6 (8.1)	5 (6.8)	3 (4.8)	2 (3.2)
医療機器関連感染	Device related infection	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
肺感染	Lung infection	1 (1.4)	0	0	0
骨盤内感染	Pelvic infection	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
肺炎	Pneumonia	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.6)	0
腎盂腎炎	Pyelonephritis	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
敗血症性ショック	Septic shock	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
創傷感染	Wound infection	1 (1.4)	0	0	0
膀胱炎	Cystitis	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
帯状疱疹	Herpes zoster	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	4 (5.4)	4 (5.4)	1 (1.6)	1 (1.6)
ネフローゼ症候群	Nephrotic syndrome	3 (4.1)	3 (4.1)	0	0
水腎症	Hydronephrosis	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
血尿	Haematuria	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=74) n(%)		Placebo + FOLFIRI (N=62) n(%)	
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	3 (4.1)	1 (1.4)	1 (1.6)	1 (1.6)
疲労	Fatigue	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
倦怠感	Malaise	1 (1.4)	0	0	0
発熱	Pyrexia	1 (1.4)	0	1 (1.6)	1 (1.6)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	3 (4.1)	3 (4.1)	1 (1.6)	1 (1.6)
食欲減退	Decreased appetite	2 (2.7)	2 (2.7)	1 (1.6)	1 (1.6)
高血糖	Hyperglycaemia	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	2 (2.7)	2 (2.7)	1 (1.6)	1 (1.6)
発熱性好中球減少症	Febrile neutropenia	2 (2.7)	2 (2.7)	1 (1.6)	1 (1.6)
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	2 (2.7)	1 (1.4)	4 (6.5)	4 (6.5)
胆嚢炎	Cholecystitis	1 (1.4)	0	0	0
胆汁うっ滞性黄疸	Jaundice cholestatic	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (3.2)	2 (3.2)
胆管炎	Cholangitis	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
肝障害	Liver disorder	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (2.7)	1 (1.4)	2 (3.2)	1 (1.6)
間質性肺疾患	Interstitial lung disease	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (3.2)	1 (1.6)
気胸	Pneumothorax	1 (1.4)	0	0	0
神経系障害	Nervous system disorders	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.6)	0
視神経炎	Optic neuritis	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
可逆性後白質脳症症候群	Posterior reversible encephalopathy syndrome	0	0	1 (1.6)	0
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (1.4)	0	0	0
皮膚潰瘍	Skin ulcer	1 (1.4)	0	0	0
精神障害	Psychiatric disorders	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
自殺企図	Suicide attempt	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
血管障害	Vascular disorders	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
大動脈解離	Aortic dissection	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)

Abbreviations: FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total population; n = number of patients in category; TE-SAE = treatment-emergent serious adverse event.

MedDRA Version 17.0.

Sources: sjpnae3.r11.

Report: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-

Program/LY3009806/CRC_JCTD/Output/a_274_50_sum_ae_tesae_jppop_ge1_raise.rtf

Program: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-

Program/LY3009806/CRC_JCTD/Program/a_sum_ae_jvbb_df.sas

Data: V:/StatProg_G/StatProg_P/Single-Use-Statistical-Program/Mdstat_ADS/LY3009806/CRC_JCTD/JVBB/ads

Date: 20 20 20

2.7.4.5.4.6 重要な有害事象

2.7.4.5.4.6.1 投与中止に至った有害事象

いずれかの治験薬（ラムシルマブ／プラセボ又は FOLFIRI 療法中の 1 剤以上）の投与中止に至った有害事象（PT 又は統合語）の発現例数及び割合を表 2.7.4.5-17 に示す。なお、JVBB 試験の「投与中止に至った有害事象」は、試験中止時を除く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を指しており、試験中止の原因となった有害事象は含まない（試験中止に至った有害事象は、第 2.7.4.5.4.1 項を参照）。

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 [ラムシルマブ群 38/74 例 (51.4%)、プラセボ群 17/62 例 (27.4%)、以下同順]。また、FOLFIRI 療法 (1 剤以上) 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 [36/74 例 (48.6%)、16/62 例 (25.8%)]。一方、ラムシルマブ又はプラセボの投与中止に至った有害事象の発現割合は低かった [4/74 例 (5.4%)、1/62 例 (1.6%)]。

FOLFIRI 療法 (1 剤以上) の中止に至った有害事象は、好中球減少症 (統合語) [24/74 例 (32.4%)、13/62 例 (21.0%)]、口内炎 [3/74 例 (4.1%)、0/62 例 (0%)]、血小板減少症 (統合語) [2/74 例 (2.7%)、0/62 例 (0%)]、下痢 [2/74 例 (2.7%)、0/62 例 (0%)]、疲労 (統合語) [1/74 例 (1.4%)、0/62 例 (0%)]、腸閉塞 (統合語) [1/74 例 (1.4%)、0/62 例 (0%)]、ニューロパチー (統合語) [1/74 例 (1.4%)、0/62 例 (0%)]、肺炎 [1/74 例 (1.4%)、0/62 例 (0%)] 及び皮膚潰瘍 [1/74 例 (1.4%)、0/62 例 (0%)] 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 [4/74 例 (5.4%)、1/62 例 (1.6%)]。

表 2.7.4.5-17 ラムシルマブ群での発現割合が 1%以上の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（PT 又は統合語）の発現例数及び割合（安全性
解析対象集団：日本人）（JVBB 試験）

		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）	<i>Neutropenia</i>	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）	<i>Thrombocytopenia</i>	2 (2.7)	0
下痢	Diarrhoea	2 (2.7)	0
疲労（統合語）	<i>Fatigue</i>	1 (1.4)	0
腸閉塞（統合語）	<i>Intestinal obstruction</i>	1 (1.4)	0
ニューロパチー（統合語）	<i>Neuropathy</i>	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）	<i>Neutropenia</i>	24 (32.4)	13 (21.0)
口内炎	Stomatitis	3 (4.1)	0
血小板減少症（統合語）	<i>Thrombocytopenia</i>	2 (2.7)	0
下痢	Diarrhoea	2 (2.7)	0
疲労（統合語）	<i>Fatigue</i>	1 (1.4)	0
腸閉塞（統合語）	<i>Intestinal obstruction</i>	1 (1.4)	0
ニューロパチー（統合語）	<i>Neuropathy</i>	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; TEAE = treatment-emergent adverse event.

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 は含めなかった。

注 3：有害事象により、すべての治験薬の中止（試験中止）には至らなかったものの、ラムシルマブ及び／又は FOLFIRI 療法 1 剤以上を中止した被験者を集計した。

Sources: sjpnae.r21, sjpnae2.r11, sjpnae2.r21.

2.7.4.5.4.6.2 投与変更に至った有害事象

治験薬の投与変更に至った有害事象（PT 又は統合語）の発現例数及び割合を表 2.7.4.5-18 に示す。

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両投与群ともに高かった。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 [ラムシルマブ群：65/74 例（87.8%）、プラセボ群：51/62（82.3%）、以下同順]。

いずれかの治験薬の投与変更に至った有害事象（ラムシルマブ群での発現割合が 5% 以上）は、好中球減少症（統合語） [57/74 例（77.0%）、41/62 例（66.1%）]、疲労（統合語） [8/74 例（10.8%）、4/62 例（6.5%）]、口内炎 [7/74 例（9.5%）、2/62 例（3.2%）]、下痢 [5/74 例（6.8%）、7/62 例（11.3%）]、血小板減少症（統合語）、 [6/74 例（8.1%）、1/62 例（1.6%）]、蛋白尿 [5/74 例（6.8%）、1/62 例（1.6%）]、高血圧 [5/74 例（6.8%）、1/62 例（1.6%）] 及び倦怠感 [4/74 例（5.4%）、2/62 例（3.2%）] であった。

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（ラムシルマブ群での発現割合が 5%以上）は、好中球減少症（統合語） [38/74 例（51.4%）、20/62 例（32.3%）]、疲労（統合語） [8/74 例（10.8%）、3/62 例（4.8%）]、血小板減少症（統合語）、 [5/74 例（6.8%）、1/62 例（1.6%）]、蛋白尿 [5/74 例（6.8%）、1/62 例（1.6%）] 及び高血圧 [5/74 例（6.8%）、1/62 例（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（ラムシルマブ群での発現割合が 5%以上）は、好中球減少症（統合語） [57/74 例（77.0%）、41/62 例（66.1%）]、口内炎 [7/74 例（9.5%）、2/62 例（3.2%）]、疲労（統合語） [6/74 例（8.1%）、3/62 例（4.8%）]、血小板減少症（統合語） [6/74 例（8.1%）、1/62 例（1.6%）]、下痢 [5/74 例（6.8%）、7/62 例（11.3%）] 及び倦怠感 [4/74 例（5.4%）、2/62 例（3.2%）] であった。

表 2.7.4.5-18 ラムシルマブ群での発現割合が 1%以上の治験薬の投与変更に至った有害事象（PT 又は統合語）の発現例数及び割合（安全性解析対象集団：日本人）（JVBB 試験）

		Ramucirumab + FOLFIRI N = 74 n (%)	Placebo + FOLFIRI N = 62 n (%)
Patients with any TEAE leading to dose modification of:			
Any study drug		65 (87.8)	51 (82.3)
Ramucirumab/placebo		55 (74.3)	34 (54.8)
FOLFIRI		64 (86.5)	51 (82.3)
TEAEs leading to any study drug dose modification			
好中球減少症（統合語）	<i>Neutropenia</i>	57 (77.0)	41 (66.1)
疲労（統合語）	<i>Fatigue</i>	8 (10.8)	4 (6.5)
口内炎	<i>Stomatitis</i>	7 (9.5)	2 (3.2)
下痢	<i>Diarrhoea</i>	5 (6.8)	7 (11.3)
血小板減少症（統合語）	<i>Thrombocytopenia</i>	6 (8.1)	1 (1.6)
蛋白尿	<i>Proteinuria</i>	5 (6.8)	1 (1.6)
高血圧	<i>Hypertension</i>	5 (6.8)	1 (1.6)
倦怠感	<i>Malaise</i>	4 (5.4)	2 (3.2)
発熱	<i>Pyrexia</i>	3 (4.1)	0
鼻咽頭炎	<i>Nasopharyngitis</i>	3 (4.1)	0
悪心	<i>Nausea</i>	2 (2.7)	2 (3.2)
C－反応性蛋白増加	<i>C-reactive protein increased</i>	2 (2.7)	0
便秘	<i>Constipation</i>	2 (2.7)	0
骨髄炎	<i>Osteomyelitis</i>	2 (2.7)	0
上気道感染	<i>Upper respiratory tract infection</i>	2 (2.7)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	<i>Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome</i>	2 (2.7)	0
ストーマ部出血	<i>Stoma site haemorrhage</i>	2 (2.7)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	<i>Alanine aminotransferase increased</i>	1 (1.4)	1 (1.6)
肺炎	<i>Pneumonia</i>	1 (1.4)	1 (1.6)
胆管炎	<i>Cholangitis</i>	1 (1.4)	1 (1.6)
発疹（統合語）	<i>Rash</i>	1 (1.4)	1 (1.6)
腸閉塞（統合語）	<i>Intestinal obstruction</i>	1 (1.4)	0
ニューロパチー（統合語）	<i>Neuropathy</i>	1 (1.4)	0
歯肉痛	<i>Gingival pain</i>	1 (1.4)	0
嘔吐	<i>Vomiting</i>	1 (1.4)	1 (1.6)
胆道感染	<i>Biliary tract infection</i>	1 (1.4)	0
医療機器関連感染	<i>Device related infection</i>	1 (1.4)	0
肺感染	<i>Lung infection</i>	1 (1.4)	0
創傷感染	<i>Wound infection</i>	1 (1.4)	0
ネフローゼ症候群	<i>Nephrotic syndrome</i>	1 (1.4)	0
塞栓症	<i>Embolism</i>	1 (1.4)	0
皮膚潰瘍	<i>Skin ulcer</i>	1 (1.4)	0

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

胆嚢炎	Cholecystitis	1 (1.4)	0
食欲減退	Decreased appetite	1 (1.4)	0
高血糖	Hyperglycaemia	1 (1.4)	0
摂食障害	Eating disorder	1 (1.4)	0
咳嗽	Cough	1 (1.4)	0
TEAEs leading to ramucirumab/placebo dose modification			
好中球減少症（統合語）	Neutropenia	38 (51.4)	20 (32.3)
疲労（統合語）	Fatigue	8 (10.8)	3 (4.8)
血小板減少症（統合語）	Thrombocytopenia	5 (6.8)	1 (1.6)
高血圧	Hypertension	5 (6.8)	1 (1.6)
蛋白尿	Proteinuria	5 (6.8)	1 (1.6)
倦怠感	Malaise	3 (4.1)	2 (3.2)
発熱	Pyrexia	3 (4.1)	0
口内炎	Stomatitis	2 (2.7)	1 (1.6)
C－反応性蛋白増加	C-reactive protein increased	2 (2.7)	0
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	2 (2.7)	0
骨髓炎	Osteomyelitis	2 (2.7)	0
上気道感染	Upper respiratory tract infection	2 (2.7)	0
ストーマ部出血	Stoma site haemorrhage	2 (2.7)	0
下痢	Diarrhoea	1 (1.4)	2 (3.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	1 (1.4)	1 (1.6)
肺炎	Pneumonia	1 (1.4)	1 (1.6)
悪心	Nausea	1 (1.4)	1 (1.6)
嘔吐	Vomiting	1 (1.4)	1 (1.6)
発疹（統合語）	Rash	1 (1.4)	1 (1.6)
胆道感染	Biliary tract infection	1 (1.4)	0
医療機器関連感染	Device related infection	1 (1.4)	0
肺感染	Lung infection	1 (1.4)	0
創傷感染	Wound infection	1 (1.4)	0
歯肉痛	Gingival pain	1 (1.4)	0
腸閉塞（統合語）	Intestinal obstruction	1 (1.4)	0
塞栓症	Embolism	1 (1.4)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	1 (1.4)	0
皮膚潰瘍	Skin ulcer	1 (1.4)	0
胆管炎	Cholangitis	1 (1.4)	0
胆嚢炎	Cholecystitis	1 (1.4)	0
食欲減退	Decreased appetite	1 (1.4)	0
高血糖	Hyperglycaemia	1 (1.4)	0
ニューロパチー（統合語）	Neuropathy	1 (1.4)	0
摂食障害	Eating disorder	1 (1.4)	0
咳嗽	Cough	1 (1.4)	1 (1.6)
TEAEs leading to FOLFIRI dose modification			

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

好中球減少症（統合語）	<i>Neutropenia</i>	57 (77.0)	41 (66.1)
口内炎	<i>Stomatitis</i>	7 (9.5)	2 (3.2)
疲労（統合語）	<i>Fatigue</i>	6 (8.1)	3 (4.8)
血小板減少症（統合語）	<i>Thrombocytopenia</i>	6 (8.1)	1 (1.6)
下痢	<i>Diarrhoea</i>	5 (6.8)	7 (11.3)
倦怠感	<i>Malaise</i>	4 (5.4)	2 (3.2)
発熱	<i>Pyrexia</i>	3 (4.1)	0
鼻咽頭炎	<i>Nasopharyngitis</i>	3 (4.1)	0
悪心	<i>Nausea</i>	2 (2.7)	2 (3.2)
C－反応性蛋白増加	<i>C-reactive protein increased</i>	2 (2.7)	0
便秘	<i>Constipation</i>	2 (2.7)	0
骨髄炎	<i>Osteomyelitis</i>	2 (2.7)	0
上気道感染	<i>Upper respiratory tract infection</i>	2 (2.7)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	<i>Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome</i>	2 (2.7)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	<i>Alanine aminotransferase increased</i>	1 (1.4)	1 (1.6)
嘔吐	<i>Vomiting</i>	1 (1.4)	1 (1.6)
肺炎	<i>Pneumonia</i>	1 (1.4)	1 (1.6)
胆管炎	<i>Cholangitis</i>	1 (1.4)	1 (1.6)
咳嗽	<i>Cough</i>	1 (1.4)	1 (1.6)
腸閉塞（統合語）	<i>Intestinal obstruction</i>	1 (1.4)	0
胆道感染	<i>Biliary tract infection</i>	1 (1.4)	0
医療機器関連感染	<i>Device related infection</i>	1 (1.4)	0
肺感染	<i>Lung infection</i>	1 (1.4)	0
創傷感染	<i>Wound infection</i>	1 (1.4)	0
皮膚潰瘍	<i>Skin ulcer</i>	1 (1.4)	0
胆嚢炎	<i>Cholecystitis</i>	1 (1.4)	0
食欲減退	<i>Decreased appetite</i>	1 (1.4)	0
高血糖	<i>Hyperglycaemia</i>	1 (1.4)	0
ストーマ部出血	<i>Stoma site haemorrhage</i>	1 (1.4)	0
ニューロパチー（統合語）	<i>Neuropathy</i>	1 (1.4)	0
摂食障害	<i>Eating disorder</i>	1 (1.4)	0
ネフローゼ症候群	<i>Nephrotic syndrome</i>	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; TEAE = treatment-emergent adverse event.

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 は含めなかった。

注 3： 有害事象により、ラムシルマブ及び／又は FOLFIRI 療法 1 剤以上を投与変更（投与延期、減量又は休薬）した被験者を集計した。

Sources: sjpnae.r31, sjpnae4.r11, sjpnae4.r21.

2.7.4.5.4.6.3 入院

JVBB 試験日本人集団では、いずれかの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 15/74 例（20.3%）でプラセボ群 9/62 例（14.5%）に比べて高かった（JVBB 試験治験総括報告書補遺 Table JVBB.7.3.70、第 5.3.5.1.1 項）。被験者ごとの入院期間の平均値（標準偏差）は、ラムシルマブ群で 40.2 日（60.6 日）、プラセボ群で 19.5 日（18.1 日）であった。入院期間の中央値はラムシルマブ群で 19.0 日（範囲：2～258 日）、プラセボ群で 12.0 日（範囲：5～67 日）であった。被験者ごとの入院回数の平均値（標準偏差）はラムシルマブ群で 1.1 回（0.5 回）、プラセボ群で 1.4 回（0.8 回）であった。

日本人集団のいずれかの投与群で 2 例以上に発現した入院に至った有害事象は、食欲減退、下痢、発熱性好中球減少症、イレウス及びネフローゼ症候群であった。食欲減退、下痢、発熱性好中球減少症及びイレウスにより入院した被験者は、ラムシルマブ群で 2 例、プラセボ群で 1 例であった。ネフローゼ症候群により入院した被験者は、ラムシルマブ群で 2 例であった。プラセボ群では報告はなかった。

2.7.4.5.4.6.4 血栓性微小血管症

JVBB 試験日本人集団では、血栓性微小血管症は認められなかった。

2.7.4.5.4.7 特に注目すべき有害事象

2.7.4.5.4.7.1 IRR 関連事象

JVBB 試験日本人集団での、治験薬投与との時間的な関係を問わない IRR 関連事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.5-19 に示す。

前投薬の要約を第 2.7.4.5.4.2.2 項に示す。治験薬投与前の前投薬の使用割合は、両投与群で同様であった。

IRR 関連事象（全グレード）は、ラムシルマブ群で 7/74 例（9.5%）、プラセボ群で 6/62 例（9.7%）に発現した。グレード 3 以上の事象は両投与群ともに認められなかった。

ラムシルマブ群で IRR 関連事象は 7/74 例（9.5%）に発現した。2 例（2.7%）でラムシルマブとの因果関係が、4 例（5.4%）で FOLFIRI 療法との因果関係が否定されなかった。

IRR 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いなかった。

表 2.7.4.5-19 IRR 関連事象（Pooled AE term 及び PT）の発現例数及び割合（安全性解析対象集団：日本人）（JVBB 試験）

有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=74) n(%)				Placebo + FOLFIRI (N=62) n(%)			
Pooled AE term 基本語	Pooled AE Term Preferred Term	Any Grade	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5	Any Grade	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5
IRR 関連事象	Infusion related reaction	7 (9.5)	0	0	0	6 (9.7)	0	0	0
注入に伴う反応	Infusion related reaction	6 (8.1)	0	0	0	6 (9.7)	0	0	0
過敏症	Hypersensitivity	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.6)	0	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; Gr. = grade; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total population; n = number of patients in category.

MedDRA Version 17.0.

Source: sjpnslae.r11

Report: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-

Program/LY3009806/CRC_JCTD/Output/a_274_13_sum_ae_tesi_jppop_raise.rtf

Program: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-

Program/LY3009806/CRC_JCTD/Program/a_sum_ae_jvbb_df.sas

Data: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/data/jvbb/ads

Date: 20███

2.7.4.5.4.7.2 高血圧関連事象

JVBB 試験日本人集団での、治験薬との因果関係を問わない高血圧関連事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.5-20 に示す。高血圧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 [ラムシルマブ群 34/74 例 (45.9%)、プラセボ群 9/62 例 (14.5%)、以下同順]。降圧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 [56/74 例 (75.7%)、33/62 例 (53.2%)] (表 2.7.4.5-9)。

グレード 3 の事象の発現割合も、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて高かった [13/74 例 (17.6%)、2/62 例 (3.2%)]。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。

ラムシルマブ群で高血圧関連事象を発現した 34/74 例 (45.9%) のうち、32 例では治験担当医師によりいずれかの治験薬との因果関係が否定されなかった。32 例でラムシルマブとの因果関係が、10 例で FOLFIRI 療法との因果関係が否定されなかった。

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。高血圧関連事象によりラムシルマブ又はプラセボの投与変更に至った被験者はラムシルマブ群で 5/74 例 (6.8%)、プラセボ群で 1/62 例 (1.6%) であった。FOLFIRI 療法の投与変更に至った高血圧関連事象は認められなかった。

表 2.7.4.5-20 高血圧関連事象（Pooled AE term 及び PT）の発現例数及び割合（安全性
解析対象集団：日本人）（JVBB 試験）

有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=74) n(%)				Placebo + FOLFIRI (N=62) n(%)			
Pooled AE Term 基本語	Pooled AE Term Preferred Term	Any Grade	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5	Any Grade	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5
高血圧関連事象	Hypertension	34 (45.9)	13 (17.6)	0	0	9 (14.5)	2 (3.2)	0	0
高血圧	Hypertension	34 (45.9)	13 (17.6)	0	0	9 (14.5)	2 (3.2)	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; Gr. = grade; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total population; n = number of patients in category. MedDRA Version 17.0.
Source: sjpnslae.r11

Report: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Output/a_274_13_sum_ae_tesi_jppop_raise.rtf
Program: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Program/a_sum_ae_jvbb_df.sas
Data: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/data/jvbb/ads
Date: 2016-08-11

2.7.4.5.4.7.3 蛋白尿関連事象

JVBB 試験日本人集団での、治験薬との因果関係を問わない蛋白尿関連事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.5-21 に示す。第 2.7.4.2.1.6.3.1 項に記載したとおり、蛋白尿関連事象は試験紙による検査で特定され、試験紙で 2+以上が示された場合は 24 時間蓄尿により確認された。

日本人集団では、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 [ラムシルマブ群 37/74 例 (50.0%)、プラセボ群 11/62 例 (17.7%)、以下同順]。グレード 3 の事象も、ラムシルマブ群では 6/74 例 (8.1%) に認められたが、プラセボ群での発現はなかった。

日本人集団では、ラムシルマブ群で 3 例（被験者番号：412-4134、422-4221 及び 406-4060）にネフローゼ症候群が発現し、このうち 1 例ではグレード 4（NCI-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）と判断された。また、3 例とも、重篤な有害事象と判断された。日本人集団のラムシルマブ群で発現したこれらの事象の要約を、第 2.7.4.2.1.6.3.1 項に示す。

蛋白尿関連事象により、ラムシルマブ又はプラセボを中止した被験者は、ラムシルマブ群で 4/74 例 (5.4%)、プラセボ群で 1/62 例 (1.6%) であった。FOLFIRI 療法を中止した被験者はいなかった。

蛋白尿関連事象により、いずれかの治験薬の投与変更に至った被験者は、ラムシルマブ群では 6 例、プラセボ群では 1 例であった。ラムシルマブ又はプラセボを投与変更した被験者は、ラムシルマブ群では 5 例、プラセボ群では 1 例、FOLFIRI 療法を投与変更した被験者は、ラムシルマブ群では 1 例、プラセボ群では 0 例であった。

表 2.7.4.5-21 蛋白尿関連事象（Pooled AE term 及び PT）の発現例数及び割合（安全性解析対象集団：日本人）（JVBB 試験）

有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=74) n(%)				Placebo + FOLFIRI (N=62) n(%)			
Pooled AE Term 基本語	Pooled AE Term Preferred Term	Any Grade	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5	Any Grade	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5
蛋白尿関連事象	Proteinuria	37 (50.0)	6 (8.1)	1 (1.4)	0	11 (17.7)	0	0	0
蛋白尿	Proteinuria	36 (48.6)	6 (8.1)	0	0	11 (17.7)	0	0	0
ネフローゼ症 候群	Nephrotic syndrome	3 (4.1)	2 (2.7)	1 (1.4)	0	0	0	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; Gr. = grade; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total population; n = number of patients in category.

MedDRA Version 17.0.

Source: sjpnslae.r11

Report: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Output/a_274_13_sum_ae_tesi_jppop_raise.rtf

Program: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Program/a_sum_ae_jvbb_df.sas

Data: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/data/jvbb/ads

Date: 20■■■■■■■■■■

2.7.4.5.4.7.4 血栓塞栓関連事象

2.7.4.5.4.7.4.1 動脈血栓塞栓関連事象

JVBB 試験日本人集団での、治験薬との因果関係を問わない動脈血栓塞栓関連事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.5-22 に示す。動脈血栓塞栓関連事象は、ラムシルマブ群では認められず、プラセボ群で 1/62 例（1.6%）のみに発現した。日本人集団では、グレード 3 以上の動脈血栓塞栓関連事象は認められなかった。

表 2.7.4.5-22 動脈血栓塞栓関連事象（Pooled AE term 及び PT）の発現例数及び割合
（安全性解析対象集団：日本人）（JVBB 試験）

有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=74) n(%)				Placebo + FOLFIRI (N=62) n(%)			
Pooled AE Term 基本語	Pooled AE Term Preferred Term	Any Grade	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5	Any Grade	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5
動脈血栓塞栓関連事象	Arterial thromboembolic events	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	0
狭心症	Angina pectoris	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; Gr. = grade; MedDRA

= Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total population; n = number of patients in category.

MedDRA Version 17.0.

Source: sjpnslae.r11

Report: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Output/a_274_13_sum_ae_tesi_jppop_raise.rtf

Program: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Program/a_sum_ae_jvbb_df.sas

Data: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/data/jvbb/ads

Date: 20██-██-██

2.7.4.5.4.7.4.2 静脈血栓塞栓関連事象

JVBB 試験日本人集団での、治験薬との因果関係を問わない静脈血栓塞栓関連事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.5-23 に示す。静脈血栓塞栓関連事象の発現割合は、ラムシルマブ群 5/74 例（6.8%）、プラセボ群 1/62 例（1.6%）であった。グレード 3 以上の静脈血栓塞栓関連事象は認められなかった。

いずれかの治験薬の中止に至った静脈血栓塞栓関連事象は認められなかった。ラムシルマブ群では 1/74 例（1.4%）が、塞栓症によりラムシルマブの投与を変更した。プラセボ群では、静脈血栓塞栓関連事象により投与を変更した被験者はいなかった。

表 2.7.4.5-23 静脈血栓塞栓関連事象（Pooled AE term 及び PT）の発現例数及び割合
（安全性解析対象集団：日本人）（JVBB 試験）

有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=74) n(%)				Placebo + FOLFIRI (N=62) n(%)			
Pooled AE Term 基本語	Pooled AE Term Preferred Term	Any Grade	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5	Any Grade	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5
静脈血栓塞栓関連事象	Venous thromboembolic events	5 (6.8)	0	0	0	1 (1.6)	0	0	0
塞栓症	Embolism	5 (6.8)	0	0	0	1 (1.6)	0	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; Gr. = grade; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total population; n = number of patients in category.

MedDRA Version 17.0.

Source: sjpnslae.r11

Report: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Output/a_274_13_sum_ae_tesi_jppop_raise.rtf

Program: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Program/a_sum_ae_jvbb_df.sas

Data: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/data/jvbb/ads

Date: 20██-██-██

2.7.4.5.4.7.5 出血関連事象

JVBB 試験日本人集団での、治験薬との因果関係を問わない出血関連事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.5-24 に示す。

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 43/74 例（58.1%）、プラセボ群 19/62 例（30.6%）、以下同順]。ラムシルマブ群で発現した事象（全グレード）の多くは鼻出血であった [37/74 例（50.0%）、15/62 例（24.2%）]。グレード 3 以上の鼻出血は、両投与群ともに認められなかった。

グレード 3 以上の出血関連事象の発現割合は、ラムシルマブ群で 1.4%（グレード 3 の 1 例）、プラセボ群で 1.6%（グレード 3 の 1 例）であった。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。

JVBB 試験の胃腸出血関連事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.5-25 に示す。胃腸出血関連事象（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 [9/74 例（12.2%）、1/62 例（1.6%）]。グレード 3 以上の胃腸出血関連事象の発現割合は、両投与群で同様に低かった（1.4%、0%）。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。

いずれかの治験薬の中止に至った出血関連事象は、両投与群ともに認められなかった。治験薬の投与変更に至った有害事象は、ラムシルマブ群では 2/74 例（2.7%）に発現し、プラセボ群ではなかった。ラムシルマブ群では、ラムシルマブの投与変更（投与延期）に至ったグレード 1 の事象（ストーマ部出血）が 1 例に、ラムシルマブ及び FOLFIRI 療

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

法のすべての薬剤の投与変更（投与延期）に至ったグレード 2 の事象（ストーマ部出血）が 1 例に発現した。

表 2.7.4.5-24 出血関連事象（Pooled AE term 及び PT）の発現例数及び割合（安全性解析対象集団：日本人）（JVBB 試験）

有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=74) n(%)				Placebo + FOLFIRI (N=62) n(%)			
Pooled AE Term 基本語	Pooled AE Term Preferred Term	Any Grade	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5	Any Grade	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5
出血関連事象	Bleeding / hemorrhage events	43 (58.1)	1 (1.4)	0	0	19 (30.6)	1 (1.6)	0	0
鼻出血	Epistaxis	37 (50.0)	0	0	0	15 (24.2)	0	0	0
口腔内出血	Mouth haemorrhage	7 (9.5)	0	0	0	0	0	0	0
肛門出血	Anal haemorrhage	5 (6.8)	0	0	0	0	0	0	0
ストーマ部出血	Stoma site haemorrhage	5 (6.8)	0	0	0	1 (1.6)	0	0	0
痔出血	Haemorrhoidal haemorrhage	3 (4.1)	0	0	0	1 (1.6)	0	0	0
結膜出血	Conjunctival haemorrhage	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.6)	0	0	0
血尿	Haematuria	1 (1.4)	0	0	0	3 (4.8)	1 (1.6)	0	0
皮下出血	Haemorrhage subcutaneous	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
食道静脈瘤出血	Oesophageal varices haemorrhage	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
咽頭出血	Pharyngeal haemorrhage	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
紫斑	Purpura	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
処置後出血	Post procedural haemorrhage	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	0
膣出血	Vaginal haemorrhage	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; Gr. = grade; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total population; n = number of patients in category.
MedDRA Version 17.0.

Source: sjpnslae.r11

Report: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-
Program/LY3009806/CRC_JCTD/Output/a_274_13_sum_ae_tesi_jppop_raise.rtf

Program: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-
Program/LY3009806/CRC_JCTD/Program/a_sum_ae_jvbb_df.sas

Data: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/data/jvbb/ads

Date: 20■■■■■■■■■■

表 2.7.4.5-25 胃腸出血関連事象（Pooled AE term 及び PT）の発現例数及び割合（安全性解析対象集団：日本人）（JVBB 試験）

有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=74) n(%)				Placebo + FOLFIRI (N=62) n(%)			
Pooled AE Term 基本語	Pooled AE Term Preferred Term	Any Grade	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5	Any Grade	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5
胃腸出血関連事象	GI hemorrhage events	9 (12.2)	1 (1.4)	0	0	1 (1.6)	0	0	0
肛門出血	Anal haemorrhage	5 (6.8)	0	0	0	0	0	0	0
痔出血	Haemorrhoidal haemorrhage	3 (4.1)	0	0	0	1 (1.6)	0	0	0
食道静脈瘤出血	Oesophageal varices haemorrhage	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; Gr. = grade; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total population; n = number of patients in category. MedDRA Version 17.0.

Source: sjpnslae.r11

Report: V:/StatProg._G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Output/a_274_13_sum_ae_tesi_jppop_raise.rtf
 Program: V:/StatProg._G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Program/a_sum_ae_jvbb_df.sas
 Data: V:/StatProg._G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/data/jvbb/ads
 Date: 20██-██-██

2.7.4.5.4.7.6 消化管穿孔関連事象

JVBB 試験日本人集団での、治験薬との因果関係を問わない消化管穿孔関連事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.5-26 に示す。

消化管穿孔関連事象は、ラムシルマブ群の 1/74 例（1.4%）のみに認められ、プラセボ群での発現はなかった。ラムシルマブ群で死亡に至った消化管穿孔関連事象は認められなかった。

ラムシルマブ群の被験者（被験者番号：406-██）には、グレード 4 の消化管穿孔関連事象が発現した。同事象について、第 2.7.4.2.1.6.6.1 項に記載する。また、当該被験者の詳細な経過を表 2.7.6.4-28（付録）に示す。当該被験者の消化管穿孔関連事象（消化管穿孔）については、ラムシルマブとの因果関係は否定されず、FOLFIRI 療法及び治験手順との因果関係は否定された。

表 2.7.4.5-26 消化管穿孔関連事象（Pooled AE term 及び PT）の発現例数及び割合（安全性解析対象集団：日本人）（JVBB 試験）

有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=74) n(%)				Placebo + FOLFIRI (N=62) n(%)			
Pooled AE Term 基本語	Pooled AE Term Preferred Term	Any Grade	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5	Any Grade	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5
消化管穿孔関連 事象	Gastrointestinal perforation	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0
消化管穿孔	Gastrointestin al perforation	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; Gr. = grade; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total population; n = number of patients in category.

MedDRA Version 17.0.

Source: sjpnsiae.r11

Report: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_ICTD/Output/a.274.13.sum.ae.tesi.jppop.raise.rtf

```
Program: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-
Program/LY3009806/CRC ICTD/Program/a sum ae jvbb df.sas
```

Data: V:/StatProg. G/StatProg D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC ICTD/data/jvbb/ads

Date: 20[]-[]-[]

2.7.4.5.4.7.7 うっ血性心不全関連事象

JVBB 試験日本人集団では、うつ血性心不全関連事象は認められなかった。

2.7.4.5.4.7.8 創傷治療障害

JVBB 試験日本人集団での、治験薬との因果関係を問わない創傷治癒障害の発現例数及び割合を表 2.7.4.5-27 に示す。創傷治癒障害は、ラムシルマブ群の 2/74 例（2.7%）のみで発現した。

日本人集団では、いずれかの治験薬の中止又は投与変更に至った創傷治癒障害は認められなかった。

表 2.7.4.5-27 創傷治癒障害（Pooled AE term 及び PT）の発現例数及び割合（安全性解析対象集団：日本人）（JVBB 試験）

有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=74) n(%)				Placebo + FOLFIRI (N=62) n(%)			
Pooled AE Term 基本語	Pooled AE Term Preferred Term	Any Grade	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5	Any Grade	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5
創傷治癒障害	Healing complication	2 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0
治癒不良	Impaired healing	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
創離開	Wound dehiscence	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; Gr. = grade; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total population; n = number of patients in category.

MedDRA Version 17.0.

Source: sjpnasiae.r11

Report: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-

Program/LY3009806/CRC_JCTD/Output/a_274_13_sum_ae_tesi_jppop_raise.rtf

Program: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-

Program/LY3009806/CRC_JCTD/Program/a_sum_ae_jvbb_df.sas

Data: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/data/jvbb/ads

Date: 20■■■■■■■■■■

2.7.4.5.4.7.9 瘻孔

JVBB 試験日本人集団では、瘻孔は認められなかった。

2.7.4.5.4.7.10 肝不全／肝損傷

JVBB 試験日本人集団での、治験薬との因果関係を問わない肝不全／肝損傷の発現例数及び割合を表 2.7.4.5-28 に示す。

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、両投与群で同様であった［ラムシルマブ群 11/74 例（14.9%）、プラセボ群 10/62 例（16.1%）、以下同順］。

グレード 3 の肝不全／肝損傷（臨床症状関連及び臨床検査値関連の事象）の発現割合は、両投与群で同様に低かった［7/74 例（9.5%）、8/62 例（12.9%）］。グレード 4 又は 5 の事象は認められなかった。

臨床症状関連の肝不全／肝損傷（1 件以上の臨床症状関連事象、全グレード）の発現割合は両投与群で同様に低かった［3/74 例（4.1%）、3/62 例（4.8%）］。グレード 3 の事象の発現例数は、両投与群で同一であった［3/74 例（4.1%）、3/62 例（4.8%）］。グレード 4 又は 5 の事象は認められなかった。

臨床検査値関連の肝不全／肝損傷（1 件以上の臨床検査値関連事象、全グレード）の発現割合は、両投与群で同様であった［8/74 例（10.8%）、7/62 例（11.3%）］。グレード 3 の臨床検査値関連の事象の発現割合も、投与群で同様に低かった［4/74 例（5.4%）、5/62 例（8.1%）］。グレード 4 又は 5 の事象は認められなかった。

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

いずれの投与群でも、肝不全／肝損傷のほとんどは臨床症状を伴わず、「臨床検査値のみ」に関連する事象であった。

いずれかの治験薬の中止に至った肝不全／肝損傷は認められなかった。ラムシルマブ又はプラセボの投与変更に至った肝不全／肝損傷を発現した被験者は、ラムシルマブ群で 1/74 例（1.4%）、プラセボ群で 1/62 例（1.6%）であった。FOLFIRI 療法（1 剤以上）の投与変更に至った肝不全／肝損傷を発現した被験者は、ラムシルマブ群では 1/74 例（1.4%）、プラセボ群 1/62 例（1.6%）であった。

表 2.7.4.5-28 肝不全／肝損傷の発現例数及び割合（安全性解析対象集団：日本人）
（JVBB 試験）

有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=74) n(%)				Placebo + FOLFIRI (N=62) n(%)			
基本語	Preferred Term	Any Grade	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5	Any Grade	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5
肝不全／肝損傷	Liver injury / liver failure	11 (14.9)	7 (9.5)	0	0	10 (16.1)	8 (12.9)	0	0
	Patients with ≥1 clinical term	3 (4.1)	3 (4.1)	0	0	3 (4.8)	3 (4.8)	0	0
	Patients with ≥1 laboratory term	8 (10.8)	4 (5.4)	0	0	7 (11.3)	5 (8.1)	0	0
	Patients with only laboratory terms	8 (10.8)	4 (5.4)	0	0	7 (11.3)	5 (8.1)	0	0
臨床症状関連	Clinical terms								
肝不全	Hepatic failure	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
胆汁うっ滞性黄疸	Jaundice cholestatic	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	2 (3.2)	2 (3.2)	0	0
食道静脈瘤出血	Oesophageal varices haemorrhage	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
肝障害	Liver disorder	0	0	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0
臨床検査値関連	Laboratory terms								
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	5 (6.8)	2 (2.7)	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	4 (5.4)	0	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	Gamma-glutamyltransferase increased	4 (5.4)	3 (4.1)	0	0	6 (9.7)	5 (8.1)	0	0
血中ビリルビン増加	Blood bilirubin increased	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
高ビリルビン血症	Hyperbilirubinemia	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	0

Abbreviations: FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; Gr. = Grade; N = total population; n = number of patients in category; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: Patients may have experienced more than 1 event term.

Source: sjpnlae.r11

Report: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Output/a_274_53_sum_ae_teliver_jppop_raise.rtf

Program: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Program/a_sum_ae_jvbb_df.sas

Data: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/data/jvbb/ads

Date: 2011-01-11

2.7.4.5.4.7.11 可逆性後白質脳症症候群

JVBB 試験日本人集団のプラセボ群では、グレード 2 の可逆性後白質脳症症候群が 1 例（被験者番号：430-XXXXXXXXXX）に発現し、重篤な有害事象と判断された。当該事象の要約を第 2.7.4.2.1.6.11.1 項に示す。いずれかの治験薬の中止又は投与変更はなかった。

2.7.4.5.4.7.12 間質性肺疾患

JVBB 試験日本人集団及び東アジア人集団での、治験薬との因果関係を問わない間質性肺疾患の発現例数及び割合を表 2.7.4.5-29 に示す。日本人集団での間質性肺疾患の発現割合は、両投与群で同様に低かった [ラムシルマブ群 1/74 例 (1.4%)、プラセボ群 3/62 例 (4.8%)]。肺臓炎以外の 2 事象が重篤な有害事象と判断された。

ラムシルマブ群では、グレード 5 の間質性肺疾患が 1 例に発現し、ラムシルマブとの因果関係は否定されなかった。間質性肺疾患評価委員会の判定結果を含む経過を以下に示す。

プラセボ群では、グレード 2 及び 3 の間質性肺疾患が各 1 例に発現した。いずれも、治験担当医師により、治験薬（プラセボ）との因果関係は否定されなかった。これら 2 例についても間質性肺疾患評価委員会の判定結果を含む経過を以下に示す。

プラセボ群では、グレード 4 又はグレード 5（死亡）の間質性肺疾患は認められなかった。

表 2.7.4.5-29 間質性肺疾患（Pooled AE term 及び PT）の発現例数及び割合（安全性解析対象集団：日本人、日本を除く東アジア）（JVBB 試験）

Japan									
有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=74) n(%)				Placebo + FOLFIRI (N=62) n(%)			
Pooled AE Term 基本語	Pooled AE Term Preferred Term	Any Grade	Gr.3	Gr.4	Gr.5	Any Grade	Gr.3	Gr.4	Gr.5
間質性肺疾患	Interstitial lung disease	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)	3 (4.8)	1 (1.6)	0	0
肺臓炎	Pneumonitis	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	0
間質性肺疾患	Interstitial lung disease	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)	2 (3.2)	1 (1.6)	0	0
East Asia (excluding Japan)									
有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=27) n(%)				Placebo + FOLFIRI (N=31) n(%)			
Pooled AE Term 基本語	Pooled AE Term Preferred Term	Any Grade	Gr.3	Gr.4	Gr.5	Any Grade	Gr.3	Gr.4	Gr.5
間質性肺疾患	Interstitial lung disease	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	0
肺臓炎	Pneumonitis	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; Gr. = grade; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total population; n = number of patients in category.
MedDRA Version 17.0.

間質性肺疾患評価委員会の判定結果を JVBB 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）の Table JVBB.14.3.2.1 に示す。

実臨床では、薬剤誘因性の間質性肺疾患、感染症肺疾患及び腫瘍性肺疾患それぞれの鑑別診断を要し、苦慮することがある。そのため、JVBB 試験では ██████████ 専門医による間質性肺疾患評価委員会を設置し、重篤な間質性肺疾患を報告された日本人の被験者のみに対し、診断の確認、画像パターンの評価を行った。

以下、日本人の重篤被験者を対象に、間質性肺疾患評価委員会の外部専門医による判定結果を含む経過を要約する。

ラムシルマブ群

間質性肺疾患（グレード 5）

- 5 歳の日本人男性（被験者番号：430-██████）：喫煙歴（30 年間）及び肺転移の病歴があった。第 11 サイクル Day 15（治験薬及び FOLFIRI 療法の投与開始の約 5 ヶ月後）に、被験者はグレード 3 の呼吸困難、グレード 3 の間質性肺疾患及びグレード 1 の塞栓症を発現した。入院後、1～3 L/分の酸素吸入及びステロイドパルス療法を開始した。胸部 CT にて間質性肺疾患の軽快が認められた。第 11 サイクル Day 35（20██ 年 1 月 30 日）に、ラムシルマブ及び FOLFIRI 療法との関連性が否定できず、再投与開始は難しいため、本治験を中止した。その 1 ヶ月後、皮膚転移の悪化が発現した。パニツムマブの添付文書の警告、慎重投与の項に間質性肺疾患に関し、注意喚起されているが、同年* 2 月 22 日に、三次治療としてパニツムマブの投与を開始した。同年* 3 月中旬、間質性肺疾患が増悪した。同年* 3 月 23 日、被験者は間質性肺疾患のために死亡した（グレード 5）。間質性肺疾患評価委員会の外部専門医は、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。また、治験期間中に初めて発現した間質性肺疾患は、治療により回復傾向にあり、KL-6（シアル化糖鎖抗原）も順調に低下していたが、三次治療により急速に悪化し、死に至った可能性が考えられると結論付けた。当該被験者の詳細な経過を表 2.7.6.4-28（付録）に示す。

プラセボ群

間質性肺疾患（グレード 3）

- 8 歳の日本人男性（被験者番号：412-██████）：喫煙歴、慢性閉塞性肺疾患（COPD）及び肺気腫の病歴はなかった。被験者には、一次治療としてベバシズマブ及び FOLFIRI 療法が投与された。20██ 年 5 月 8 日、第 5 サイクルの治験薬が投与された（最終投与であった）。治験薬投与開始の 72 日後（治験薬最終投与の 17 日後）、被験者の SpO₂ は 76%に低下したが、自覚的な呼吸器症状はなかった。立位胸部 X 線及び胸部 CT を実施した。胸部 CT で左肺及び右肺上葉にびまん性のすりガラス様陰影及び浸潤影、左胸水を認めた。間質性肺疾患（グレード 3）の疑いの

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

ため、ステロイド及び抗生物質の投与を開始した。胸部 X 線で間質性肺疾患は改善し、呼吸状態も改善した。間質性肺疾患は軽快した。治験担当医師は、本事象（間質性肺疾患）とホリナートカルシウムとの因果関係を否定したが、本事象が第 5 サイクル後に発現し、他の要因はなかったことから、治験薬（プラセボ）、イリノテカン及び 5-FU との因果関係を否定せず、本事象と治験手順との因果関係を否定した。また、間質性肺疾患評価委員会は本事象を薬剤性間質性肺疾患と診断し、転帰は回復とした。

間質性肺疾患（グレード 2）

- 5 歳の日本人男性（被験者番号：428- ）：CRP 増加（14.49 mg/dL）により、第 10 サイクルの治験薬投与（FOLFIRI 療法を含む）が投与延期された。被験者は、肺炎のために検査入院した。臨床検査値、気管支鏡検査及び臨床経過から、細菌性肺炎又は好酸球性肺炎は否定された。薬剤性肺疾患の疑いのため、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム及びレボフロキサシン水和物の投与を開始した。X 線検査でも、肺炎の軽快が認められ、被験者は退院し、間質性肺疾患は軽快と判断された。プラセボ及び FOLFIRI 療法は中止された。間質性肺疾患は回復した。治験担当医師は、本事象（間質性肺疾患）と治験薬（プラセボ）及び FOLFIRI 療法との因果関係を否定しなかったが、本事象と治験手順との因果関係を否定した。また、間質性肺疾患評価委員会は、本事象を薬剤性間質性肺疾患と診断し、転帰は軽快とした。

2.7.4.5.5 薬物相互作用

薬物相互作用試験（JVCB 試験）では、FOLFIRI 療法としてイリノテカンを用い、FOLFIRI 療法を単独又はラムシルマブと併用投与した。ラムシルマブは、イリノテカン及びその代謝物 SN-38 の薬物動態へ影響を及ぼすことはなかった。

2.7.4.5.6 妊娠及び授乳時の使用

ラムシルマブの臨床試験では妊娠中又は授乳中の女性を除外したため、利用可能なデータはない。

2.7.4.5.7 過量投与

第 I 相臨床試験（JVBM 試験）で、ラムシルマブの週 1 回投与の MTD は 13 mg/kg と決定された。2 週間に 1 回投与の MTD は決定されなかった。

偶発的な過量投与の場合は、認められた有害事象に対して一般的な支持療法を行うことが適切である。ラムシルマブの過量投与に対する処置は不明である。

2.7.4.5.8 薬物乱用

該当なし。

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4.5.9 離脱症状及び反跳現象

該当なし。

2.7.4.5.10 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対するラムシルマブの影響は認められなかった。自動車運転及び機械操作に関連する試験は実施しなかった。

2.7.4.6 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・直腸癌について、米国、EU をはじめとする 5 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。

2.7.4.6.1 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（第 5.3.6 項参照）。

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 が販売されたが、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 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 2.7.4.6-1 及び表 2.7.4.6-2 に示す。

表 2.7.4.6-1 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 2.7.4.6-2 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。

2.7.4.6.2 日本における市販後データ

2.7.4.6.2.1 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（第 5.3.6.5 項）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 2.7.4.6-3 のとおりまとめた。

表 2.7.4.6-3 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

安全性検討事項	基本語	重篤*	非重篤
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
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 2.7.4.6-4 に示す。

表 2.7.4.6-4 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

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

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	
	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
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。

2.7.4.7 付録

目次

表 2.7.4.7-1	統合語に含まれる PT 一覧
表 2.7.4.7-2	特に注目すべき有害事象で用いた Pooled AE term
表 2.7.4.7-3	ラムシルマブ群での発現割合が 10%以上の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 (PT) の発現例数及び割合 (安全性解析対象集団) (JVBB 試験)
表 2.7.4.7-4	ラムシルマブ群での発現割合が 10%以上の FOLFIRI 療法との因果関係を否定できない有害事象 (PT) の発現例数及び割合 (安全性解析対象集団) (JVBB 試験)
表 2.7.4.7-5	発現割合が 10%以上の治験薬 (ラムシルマブ/プラセボ、又は化学療法) との因果関係を否定できない有害事象 (PT) の発現例数及び割合 (安全性解析対象集団) (JVCB、JVBH 及び JCDB 試験)
表 2.7.4.7-6	発現割合が 10%以上の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 (PT) の発現例数及び割合 (安全性解析対象集団) (JVCB、JVBH 及び JCDB 試験)
表 2.7.4.7-7	発現割合が 10%以上の化学療法との因果関係を否定できない有害事象 (PT) の発現例数及び割合 (安全性解析対象集団) (JVCB、JVBH 及び JCDB 試験)
表 2.7.4.7-8	治験薬 (ラムシルマブ/プラセボ、又は FOLFIRI 療法) との因果関係を否定できない死亡に至った有害事象の一覧 (安全性解析対象集団) (JVBB 試験)
表 2.7.4.7-9	治験薬 (ラムシルマブ/プラセボ、又は mFOLFOX-6 療法) との因果関係を否定できない死亡に至った有害事象の一覧 (安全性解析対象集団) (JVBH 試験)
表 2.7.4.7-10	治験薬 (ラムシルマブ/プラセボ、又は mFOLFOX-6 療法) との因果関係を否定できない死亡に至った有害事象の一覧 (安全性解析対象集団) (JCDB 試験)
表 2.7.4.7-11	治験薬 (ラムシルマブ/プラセボ) との因果関係を否定できない死亡に至った有害事象の一覧 (安全性解析対象集団) (JVBF 試験)
表 2.7.4.7-12	治験薬 (ラムシルマブ/プラセボ、又は FOLFIRI 療法) との因果関係を否定できない重篤な有害事象 (死亡に至った有害事象を除く) の一覧 (安全性解析対象集団) (JVBB 試験)
表 2.7.4.7-13	治験薬 (ラムシルマブ/プラセボ、又は FOLFIRI 療法) との因果関係を否定できない重篤な有害事象 (死亡に至った有害事象を除く) の一覧 (安全性解析対象集団) (JVCB 試験)
表 2.7.4.7-14	治験薬 (ラムシルマブ/プラセボ、又は mFOLFOX6 療法) との因果関係を否定できない重篤な有害事象 (死亡に至った有害事象を除く) の一覧 (安全性解析対象集団) (JVBH 試験)
表 2.7.4.7-15	治験薬 (ラムシルマブ/プラセボ、又は mFOLFOX6 療法) との因果関係を否定できない重篤な有害事象 (死亡に至った有害事象を除く) の一覧 (安全性解析対象集団) (JCDB 試験)
表 2.7.4.7-16	治験薬 (ラムシルマブ/プラセボ) との因果関係を否定できない重篤な有害事象 (死亡に至った有害事象を除く) の一覧 (安全性解析対象集団) (JVBF 試験)
表 2.7.4.7-17	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例数及び割合 (PT) (安全性解析対象集団) (JVCB、JVBH 及び JCDB 試験)

表 2.7.4.7-1 統合語に含まれる PT 一覧

統合語の項目	Preferred Terms (MedDRA J / version 17.0)
腹痛	腹痛、下腹部痛、上腹部痛、胆嚢痛、消化器痛、肝臓痛
貧血	貧血、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、低色素性貧血、赤血球数減少
疲労	無力症、疲労
高ビリルビン血症	血中ビリルビン増加、高ビリルビン血症
高カルシウム血症	血中カルシウム増加、高カルシウム血症
高カリウム血症	血中カリウム増加、高カリウム血症
高マグネシウム血症	血中マグネシウム増加、高マグネシウム血症
高ナトリウム血症	血中ナトリウム増加、高ナトリウム血症
高リン酸塩血症	血中リン増加、高リン酸塩血症
低アルブミン血症	血中アルブミン減少、低アルブミン血症
低カルシウム血症	血中カルシウム減少、低カルシウム血症
低カリウム血症	血中カリウム減少、低カリウム血症
低マグネシウム血症	血中マグネシウム減少、低マグネシウム血症
低ナトリウム血症	血中ナトリウム減少、低ナトリウム血症
低リン酸血症	血中リン減少、低リン酸血症
腸閉塞	胃腸管閉塞、腸閉塞、大腸閉塞、小腸閉塞
白血球減少症	白血球減少症、白血球数減少
心筋梗塞	急性心筋梗塞、心筋梗塞
ニューロパチー	急性多発ニューロパチー、無感覚、軸索型ニューロパチー、灼熱感、異常感覚、感覚鈍麻、固有感覚の欠如、神経痛、神経炎、末梢性ニューロパチー、錯感覚、末梢性感覚ニューロパチー、多発ニューロパチー、感覚障害、感覚消失、皮膚灼熱感、中毒性ニューロパチー
好中球減少症	顆粒球減少症、好中球減少症、好中球数減少
発疹	皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、薬疹、皮膚粘膜発疹、発疹、紅斑性皮疹、毛孔性皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、斑水疱性皮疹、麻疹様発疹、丘疹性皮疹、丘疹落屑性皮疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹、小水疱性皮疹、外陰陰発疹
腎不全	腎不全、急性腎不全、腎機能障害
血小板減少症	血小板数減少、血小板減少症
蕁麻疹	蕁麻疹、丘疹状蕁麻疹

表 2.7.4.7-2 特に注目すべき有害事象で用いた Pooled AE term

Pooled AE term の項目	Preferred Terms (MedDRA J / version 17.0)
間質性肺疾患	びまん性肺胞障害、アレルギー性肉芽腫性血管炎、アレルギー性胞隔炎、壊死性細気管支炎、壊死性胞隔炎、間質性肺疾患、急性間質性肺臓炎、急性好酸球性肺炎、好酸球性肺炎、好酸球増加・筋痛症候群、細気管支炎、進行性塊状線維症、特発性肺炎症候群、特発性肺線維症、肺壊死、肺血管炎、肺浸潤、肺線維症、肺臓炎、肺毒性、肺胞疾患、肺胞蛋白症、閉塞性細気管支炎、放射線による肺損傷、放射線性肺臓炎、放射線肺線維症、放射線胞隔炎、胞隔炎、慢性好酸球性肺炎、輸血関連急性肺障害、グッドパスチャー症候群、サルコイドーシス、トキシックオイル症候群、ランゲルハンス細胞組織球症、リウマチ肺、リンパ管平滑筋腫症、ループス肺臓炎、移植肺の合併症、化学性肺炎、器質化肺炎、気道リモデリング、急性呼吸窮迫症候群、急性肺損傷、結節性多発動脈炎、抗合成酵素症候群、拘束性肺疾患、全身性硬化症肺、多発血管炎を伴う肉芽腫症、肺サルコイドーシス、肺移植拒絶反応、肺血鉄症、肺好酸球増多症、肺硬結、肺腎症候群、肺生検異常、肺肉芽腫、肺胞出血

表 2.7.4.7-3 ラムシルマブ群での発現割合が 10%以上の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（PT）の発現例数及び割合（安全性解析対象集団）
（JVBB 試験）

有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=529) n(%)		Placebo + FOLFIRI (N=528) n(%)	
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3
	Patients with any TEAE related to Investigational Drug	406 (76.7)	191 (36.1)	340 (64.4)	119 (22.5)
一般・全身障害および投与 部位の状態	General disorders and administration site conditions	222 (42.0)	35 (6.6)	167 (31.6)	23 (4.4)
疲労	Fatigue	134 (25.3)	19 (3.6)	116 (22.0)	15 (2.8)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	221 (41.8)	46 (8.7)	177 (33.5)	32 (6.1)
悪心	Nausea	98 (18.5)	5 (0.9)	82 (15.5)	2 (0.4)
下痢	Diarrhoea	97 (18.3)	18 (3.4)	82 (15.5)	20 (3.8)
嘔吐	Vomiting	55 (10.4)	5 (0.9)	42 (8.0)	3 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔 障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	167 (31.6)	15 (2.8)	83 (15.7)	7 (1.3)
鼻出血	Epistaxis	139 (26.3)	0	59 (11.2)	0
血管障害	Vascular disorders	129 (24.4)	46 (8.7)	51 (9.7)	17 (3.2)
高血圧	Hypertension	109 (20.6)	42 (7.9)	31 (5.9)	11 (2.1)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	95 (18.0)	11 (2.1)	66 (12.5)	13 (2.5)
食欲減退	Decreased appetite	75 (14.2)	5 (0.9)	50 (9.5)	4 (0.8)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	81 (15.3)	14 (2.6)	25 (4.7)	2 (0.4)
蛋白尿	Proteinuria	77 (14.6)	13 (2.5)	21 (4.0)	1 (0.2)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total population; n = number of patients in category; TEAEs above were considered related to Investigational

Drug (ramucirumab or placebo) by the investigator

MedDRA version 17.0.

Source: s106teae.r1.

Report: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-
Program/LY3009806/CRC_JCTD/Output/a_274_20_sum_ae_teae_relip_ge10_raise.rtf

Program: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-
Program/LY3009806/CRC_JCTD/Program/a_sum_ae_jvbb_df.sas

Data: V:/StatProg_G/StatProg_P/Single-Use-Statistical-Program/Mdstat_ADS/LY3009806/CRC_JCTD/JVBB/ads

Date: 20██-██-██

表 2.7.4.7-4 ラムシルマブ群での発現割合が 10%以上の FOLFIRI 療法との因果関係を否定できない有害事象（PT）の発現例数及び割合（安全性解析対象集団）（JVBB 試験）

有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=529) n(%)		Placebo + FOLFIRI (N=528) n(%)	
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3
	Patients with any TEAE related to Chemotherapy	497 (94.0)	330 (62.4)	483 (91.5)	232 (43.9)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	409 (77.3)	82 (15.5)	387 (73.3)	73 (13.8)
下痢	Diarrhoea	278 (52.6)	48 (9.1)	241 (45.6)	45 (8.5)
悪心	Nausea	236 (44.6)	9 (1.7)	238 (45.1)	10 (1.9)
口内炎	Stomatitis	156 (29.5)	19 (3.6)	99 (18.8)	11 (2.1)
嘔吐	Vomiting	120 (22.7)	12 (2.3)	116 (22.0)	11 (2.1)
便秘	Constipation	61 (11.5)	2 (0.4)	46 (8.7)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与 部位の状態	General disorders and administration site conditions	313 (59.2)	59 (11.2)	261 (49.4)	38 (7.2)
疲労	Fatigue	208 (39.3)	31 (5.9)	172 (32.6)	20 (3.8)
粘膜の炎症	Mucosal inflammation	84 (15.9)	13 (2.5)	48 (9.1)	8 (1.5)
無力症	Asthenia	61 (11.5)	15 (2.8)	51 (9.7)	10 (1.9)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	244 (46.1)	130 (24.6)	192 (36.4)	70 (13.3)
好中球減少症	Neutropenia	185 (35.0)	112 (21.2)	123 (23.3)	52 (9.8)
血小板減少症	Thrombocytopenia	69 (13.0)	7 (1.3)	35 (6.6)	2 (0.4)
貧血	Anaemia	62 (11.7)	5 (0.9)	71 (13.4)	8 (1.5)
臨床検査	Investigations	216 (40.8)	105 (19.8)	162 (30.7)	74 (14.0)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	134 (25.3)	90 (17.0)	113 (21.4)	63 (11.9)
血小板数減少	Platelet count decreased	75 (14.2)	9 (1.7)	33 (6.3)	2 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	214 (40.5)	8 (1.5)	193 (36.6)	7 (1.3)
脱毛症	Alopecia	149 (28.2)	0	153 (29.0)	0
手掌・足底発赤知覚不 全症候群	Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	57 (10.8)	5 (0.9)	25 (4.7)	2 (0.4)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	185 (35.0)	18 (3.4)	156 (29.5)	17 (3.2)
食欲減退	Decreased appetite	158 (29.9)	5 (0.9)	117 (22.2)	7 (1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔 障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	123 (23.3)	9 (1.7)	66 (12.5)	4 (0.8)
鼻出血	Epistaxis	76 (14.4)	0	30 (5.7)	0

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total population; n = number of patients in

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

MedDRA version 17.0.

Source: s106teae.r1.

Program/LY3009806/CRC_JCTD/Output/a_274_22_sum_ae_teae_relchm_ge10_raise.rtf

Program/LY3009806/CRC_JCTD/Program/a_sum_ae_jvbb_df.sas

Date: 20[REDACTED]-[REDACTED]-[REDACTED]

表 2.7.4.7-5 発現割合が 10%以上の治験薬（ラムシルマブ／プラセボ、又は化学療法）との因果関係を否定できない有害事象（PT）の発現例数及び割合
（安全性解析対象集団）（JVCB、JVBH 及び JCDB 試験）

		FOLFOX-Based Combination Studies							
		Study JVCB (Solid Tumors)		Study JVBH (CRC)		Study JCDB (CRC)			
有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=25) n(%)		Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=48) n(%)		Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=52) n(%)		mFOLFOX-6 (N=49) n(%)	
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Any Grade	Grade>=3	Any Grade	Grade>=3	Any Grade	Grade>=3	Any Grade	Grade>=3
	Patients with any TEAE related to Any Study Drug	22 (88.0)	6 (24.0)	48(100.0)	42 (87.5)	52(100.0)	35 (67.3)	48 (98.0)	26 (53.1)
一般・全身障害および投与 部位の状態	General disorders and administration site conditions	13 (52.0)	0	45 (93.8)	5 (10.4)	46 (88.5)	11 (21.2)	39 (79.6)	5 (10.2)
疲労	Fatigue	11 (44.0)	0	4 (8.3)	0	40 (76.9)	11 (21.2)	34 (69.4)	5 (10.2)
温度変化不耐症	Temperature intolerance	0	0	1 (2.1)	0	13 (25.0)	0	21 (42.9)	0
末梢性浮腫	Oedema peripheral	0	0	8 (16.7)	1 (2.1)	7 (13.5)	1 (1.9)	3 (6.1)	0
無力症	Asthenia	0	0	32 (66.7)	4 (8.3)	5 (9.6)	2 (3.8)	0	0
発熱	Pyrexia	0	0	5 (10.4)	0	5 (9.6)	0	5 (10.2)	0
粘膜の炎症	Mucosal inflammation	3 (12.0)	0	26 (54.2)	0	3 (5.8)	0	1 (2.0)	0
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	17 (68.0)	1 (4.0)	41 (85.4)	7 (14.6)	44 (84.6)	8 (15.4)	40 (81.6)	3 (6.1)
下痢	Diarrhoea	10 (40.0)	1 (4.0)	32 (66.7)	4 (8.3)	28 (53.8)	4 (7.7)	16 (32.7)	0
悪心	Nausea	7 (28.0)	0	19 (39.6)	0	23 (44.2)	0	30 (61.2)	2 (4.1)

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

		FOLFOX-Based Combination Studies							
		Study JVCB (Solid Tumors)		Study JVBH (CRC)		Study JCDB (CRC)			
有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=25) n(%)		Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=48) n(%)		Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=52) n(%)		mFOLFOX-6 (N=49) n(%)	
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3
口内炎	Stomatitis	1 (4.0)	0	8 (16.7)	0	19 (36.5)	0	12 (24.5)	0
嘔吐	Vomiting	3 (12.0)	0	11 (22.9)	2 (4.2)	9 (17.3)	0	13 (26.5)	2 (4.1)
腹痛	Abdominal pain	6 (24.0)	0	1 (2.1)	0	8 (15.4)	1 (1.9)	4 (8.2)	0
便秘	Constipation	3 (12.0)	0	5 (10.4)	1 (2.1)	8 (15.4)	0	5 (10.2)	0
神経系障害	Nervous system disorders	4 (16.0)	0	43 (89.6)	15 (31.3)	40 (76.9)	6 (11.5)	39 (79.6)	4 (8.2)
末梢性感覚ニューロパチー	Peripheral sensory neuropathy	1 (4.0)	0	5 (10.4)	0	24 (46.2)	4 (7.7)	27 (55.1)	3 (6.1)
末梢性ニューロパチー	Neuropathy peripheral	1 (4.0)	0	5 (10.4)	1 (2.1)	12 (23.1)	2 (3.8)	12 (24.5)	1 (2.0)
頭痛	Headache	0	0	4 (8.3)	0	9 (17.3)	0	4 (8.2)	0
異常感覚	Dysaesthesia	0	0	23 (47.9)	4 (8.3)	7 (13.5)	0	3 (6.1)	0
味覚異常	Dysgeusia	3 (12.0)	0	7 (14.6)	0	5 (9.6)	0	5 (10.2)	0
錯感覚	Paraesthesia	0	0	7 (14.6)	1 (2.1)	2 (3.8)	0	2 (4.1)	0
神経毒性	Neurotoxicity	0	0	32 (66.7)	7 (14.6)	0	0	1 (2.0)	0
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	11 (44.0)	0	27 (56.3)	1 (2.1)	24 (46.2)	1 (1.9)	18 (36.7)	1 (2.0)
発疹	Rash	2 (8.0)	0	0	0	10 (19.2)	0	3 (6.1)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	2 (8.0)	0	11 (22.9)	0	6 (11.5)	1 (1.9)	3 (6.1)	1 (2.0)

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

		FOLFOX-Based Combination Studies							
		Study JVCB (Solid Tumors)		Study JVBH (CRC)		Study JCDB (CRC)			
有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=25) n(%)		Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=48) n(%)		Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=52) n(%)		mFOLFOX-6 (N=49) n(%)	
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3
脱毛症	Alopecia	3 (12.0)	0	9 (18.8)	0	0	0	5 (10.2)	0
皮膚乾燥	Dry skin	3 (12.0)	0	0	0	0	0	3 (6.1)	0
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	15 (60.0)	5 (20.0)	35 (72.9)	23 (47.9)	21 (40.4)	13 (25.0)	25 (51.0)	10 (20.4)
好中球減少症	Neutropenia	7 (28.0)	2 (8.0)	27 (56.3)	20 (41.7)	16 (30.8)	9 (17.3)	16 (32.7)	9 (18.4)
血小板減少症	Thrombocytopenia	3 (12.0)	0	17 (35.4)	1 (2.1)	9 (17.3)	3 (5.8)	12 (24.5)	0
貧血	Anaemia	5 (20.0)	1 (4.0)	4 (8.3)	1 (2.1)	7 (13.5)	1 (1.9)	8 (16.3)	0
白血球減少症	Leukopenia	2 (8.0)	0	8 (16.7)	1 (2.1)	1 (1.9)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔 障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	6 (24.0)	0	23 (47.9)	3 (6.3)	21 (40.4)	1 (1.9)	13 (26.5)	1 (2.0)
鼻出血	Epistaxis	4 (16.0)	0	14 (29.2)	0	12 (23.1)	0	3 (6.1)	0
咽頭知覚不全	Dysaesthesia pharynx	0	0	6 (12.5)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	10 (40.0)	1 (4.0)	10 (20.8)	0	20 (38.5)	2 (3.8)	20 (40.8)	2 (4.1)
食欲減退	Decreased appetite	8 (32.0)	0	8 (16.7)	0	17 (32.7)	0	14 (28.6)	2 (4.1)
血管障害	Vascular disorders	0	0	25 (52.1)	9 (18.8)	18 (34.6)	7 (13.5)	2 (4.1)	0
高血圧	Hypertension	0	0	24 (50.0)	8 (16.7)	14 (26.9)	6 (11.5)	0	0
臨床検査	Investigations	7 (28.0)	1 (4.0)	8 (16.7)	2 (4.2)	15 (28.8)	6 (11.5)	17 (34.7)	5 (10.2)

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

				FOLFOX-Based Combination Studies					
		Study JVCB (Solid Tumors)		Study JVBH (CRC)		Study JCDB (CRC)			
有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=25) n(%)		Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=48) n(%)		Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=52) n(%)		mFOLFOX-6 (N=49) n(%)	
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Any Grade	Grade>=3	Any Grade	Grade>=3	Any Grade	Grade>=3	Any Grade	Grade>=3
血小板数減少	Platelet count decreased	0	0	0	0	8 (15.4)	3 (5.8)	3 (6.1)	0
体重減少	Weight decreased	1 (4.0)	0	2 (4.2)	0	6 (11.5)	0	4 (8.2)	0
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	0	0	9 (18.8)	0	12 (23.1)	1 (1.9)	6 (12.2)	2 (4.1)
注入に伴う反応	Infusion related reaction	0	0	9 (18.8)	0	7 (13.5)	1 (1.9)	5 (10.2)	2 (4.1)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	1 (4.0)	0	8 (16.7)	1 (2.1)	7 (13.5)	2 (3.8)	2 (4.1)	0
蛋白尿	Proteinuria	1 (4.0)	0	6 (12.5)	0	5 (9.6)	1 (1.9)	1 (2.0)	0

Abbreviations: Comb. = Combination; CRC = colorectal carcinoma; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; FOLFOX-6 = folinic acid, fluorouracil, and oxaliplatin; N = total population size; Ram = Ramucirumab; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: At each level of summarization, a patient is counted once.

Note: Terms are sorted by descending frequency of System Organ Class and then Preferred Term in the Ram arm of study JCDB.

Note: Missing classifications concerning study medication relationship will be considered as related to all components of the study treatment.

MedDRA version 17.0

Source: sis5aesc.r10

Report: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Output/a_274_59_sum_ae_teae_relany_ge10_ss.rtf

Program: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Program/a_sum_ae_idb_tmp1b_df.sas

Data: V:/StatProg_G/StatProg_P/Single-Use-Statistical-Program/Mdstat_ADS/LY3009806/CRC_JCTD/IDB/ads

Date: 20██-██-████

表 2.7.4.7-6 発現割合が 10%以上の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（PT）の発現例数及び割合（安全性解析対象集団）
（JVCB、JVBH 及び JCDB 試験）

		FOLFOX-Based Combination Studies							
		Study JVCB (Solid Tumors)		Study JVBH (CRC)		Study JCDB (CRC)			
有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=25) n(%)		Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=48) n(%)		Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=52) n(%)		mFOLFOX-6 (N=49) n(%)	
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3
	Patients with any TEAE related to Investigational Drug	17 (68.0)	1 (4.0)	45 (93.8)	19 (39.6)	51 (98.1)	31 (59.6)	–	–
一般・全身障害および投与 部位の状態	General disorders and administration site conditions	8 (32.0)	0	34 (70.8)	2 (4.2)	39 (75.0)	9 (17.3)	–	–
疲労	Fatigue	7 (28.0)	0	4 (8.3)	0	33 (63.5)	8 (15.4)	–	–
末梢性浮腫	Oedema peripheral	0	0	7 (14.6)	0	7 (13.5)	1 (1.9)	–	–
無力症	Asthenia	0	0	22 (45.8)	2 (4.2)	5 (9.6)	2 (3.8)	–	–
粘膜の炎症	Mucosal inflammation	1 (4.0)	0	5 (10.4)	0	0	0	–	–
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	12 (48.0)	1 (4.0)	22 (45.8)	2 (4.2)	32 (61.5)	7 (13.5)	–	–
下痢	Diarrhoea	8 (32.0)	1 (4.0)	15 (31.3)	1 (2.1)	18 (34.6)	4 (7.7)	–	–
悪心	Nausea	5 (20.0)	0	9 (18.8)	0	15 (28.8)	0	–	–
便秘	Constipation	2 (8.0)	0	4 (8.3)	1 (2.1)	6 (11.5)	0	–	–
口内炎	Stomatitis	0	0	4 (8.3)	0	6 (11.5)	0	–	–

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

		FOLFOX-Based Combination Studies							
		Study JVCB (Solid Tumors)		Study JVBH (CRC)		Study JCDB (CRC)			
有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=25) n(%)		Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=48) n(%)		Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=52) n(%)		mFOLFOX-6 (N=49) n(%)	
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Any Grade	Grade>=3	Any Grade	Grade>=3	Any Grade	Grade>=3	Any Grade	Grade>=3
嘔吐	Vomiting	2 (8.0)	0	5 (10.4)	0	6 (11.5)	0	–	–
腹痛	Abdominal pain	5 (20.0)	0	0	0	5 (9.6)	1 (1.9)	–	–
呼吸器、胸郭および縦隔 障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5 (20.0)	0	13 (27.1)	3 (6.3)	21 (40.4)	1 (1.9)	–	–
鼻出血	Epistaxis	4 (16.0)	0	8 (16.7)	0	12 (23.1)	0	–	–
血管障害	Vascular disorders	0	0	24 (50.0)	8 (16.7)	18 (34.6)	7 (13.5)	–	–
高血圧	Hypertension	0	0	23 (47.9)	7 (14.6)	14 (26.9)	6 (11.5)	–	–
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	7 (28.0)	0	8 (16.7)	1 (2.1)	17 (32.7)	0	–	–
発疹	Rash	1 (4.0)	0	0	0	10 (19.2)	0	–	–
神経系障害	Nervous system disorders	3 (12.0)	0	10 (20.8)	2 (4.2)	16 (30.8)	2 (3.8)	–	–
頭痛	Headache	0	0	2 (4.2)	0	8 (15.4)	0	–	–
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	7 (28.0)	1 (4.0)	7 (14.6)	3 (6.3)	14 (26.9)	7 (13.5)	–	–
好中球減少症	Neutropenia	2 (8.0)	0	1 (2.1)	1 (2.1)	8 (15.4)	3 (5.8)	–	–
血小板減少症	Thrombocytopenia	2 (8.0)	0	5 (10.4)	0	8 (15.4)	3 (5.8)	–	–
貧血	Anaemia	4 (16.0)	1 (4.0)	2 (4.2)	1 (2.1)	6 (11.5)	1 (1.9)	–	–
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	7 (28.0)	1 (4.0)	4 (8.3)	0	13 (25.0)	2 (3.8)	–	–

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

		FOLFOX-Based Combination Studies							
		Study JVCB (Solid Tumors)		Study JVBH (CRC)		Study JCDB (CRC)			
有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=25) n(%)		Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=48) n(%)		Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=52) n(%)		mFOLFOX-6 (N=49) n(%)	
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Any Grade	Grade>=3	Any Grade	Grade>=3	Any Grade	Grade>=3	Any Grade	Grade>=3
食欲減退	Decreased appetite	6 (24.0)	0	2 (4.2)	0	10 (19.2)	0	-	-
臨床検査	Investigations	4 (16.0)	0	5 (10.4)	1 (2.1)	10 (19.2)	4 (7.7)	-	-
体重減少	Weight decreased	1 (4.0)	0	1 (2.1)	0	6 (11.5)	0	-	-
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	0	0	9 (18.8)	0	8 (15.4)	0	-	-
注入に伴う反応	Infusion related reaction	0	0	9 (18.8)	0	3 (5.8)	0	-	-
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	1 (4.0)	0	8 (16.7)	1 (2.1)	7 (13.5)	2 (3.8)	-	-
蛋白尿	Proteinuria	1 (4.0)	0	6 (12.5)	0	5 (9.6)	1 (1.9)	-	-
Abbreviations: Comb. = Combination; CRC = colorectal carcinoma; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; FOLFOX-6 = folinic acid, fluorouracil, and oxaliplatin; N = total population size; NA = not applicable; Ram = Ramucirumab; TEAE = treatment-emergent adverse event. Note: At each level of summarization, a patient is counted once. Note: Terms are sorted by descending frequency of System Organ Class and then Preferred Term in the Ram arm of study JCDB. Note: Missing classifications concerning study medication relationship will be considered as related to all components of the study treatment. Source: sis5aesc.r9 Report: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Output/a_274_58_sum_ae_teae_relip_ge10_ss.rtf Program: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Program/a_sum_ae_idb_tmp1b_df.sas Data: V:/StatProg_G/StatProg_P/Single-Use-Statistical-Program/Mdstat_ADS/LY3009806/CRC_JCTD/IDB/ads Date: 20■■■■■■■■■■									

表 2.7.4.7-7 発現割合が 10%以上の化学療法との因果関係を否定できない有害事象（PT）の発現例数及び割合（安全性解析対象集団）（JVCB、JVBH 及び JCDB 試験）

		FOLFOX-Based Combination Studies							
		Study JVCB (Solid Tumors)		Study JVBH (CRC)		Study JCDB (CRC)			
有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=25) n(%)		Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=48) n(%)		Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=52) n(%)		mFOLFOX-6 (N=49) n(%)	
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Any Grade	Grade>=3	Any Grade	Grade>=3	Any Grade	Grade>=3	Any Grade	Grade>=3
	Patients with any TEAE related to Chemotherapy	22 (88.0)	6 (24.0)	46 (95.8)	38 (79.2)	52(100.0)	33 (63.5)	48 (98.0)	26 (53.1)
一般・全身障害および投与 部位の状態	General disorders and administration site conditions	10 (40.0)	0	44 (91.7)	5 (10.4)	45 (86.5)	11 (21.2)	39 (79.6)	5 (10.2)
疲労	Fatigue	9 (36.0)	0	4 (8.3)	0	40 (76.9)	11 (21.2)	34 (69.4)	5 (10.2)
温度変化不耐症	Temperature intolerance	0	0	1 (2.1)	0	13 (25.0)	0	21 (42.9)	0
無力症	Asthenia	0	0	32 (66.7)	4 (8.3)	5 (9.6)	2 (3.8)	0	0
粘膜の炎症	Mucosal inflammation	2 (8.0)	0	26 (54.2)	0	3 (5.8)	0	1 (2.0)	0
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	14 (56.0)	1 (4.0)	41 (85.4)	7 (14.6)	44 (84.6)	7 (13.5)	40 (81.6)	3 (6.1)
下痢	Diarrhoea	9 (36.0)	1 (4.0)	32 (66.7)	4 (8.3)	28 (53.8)	4 (7.7)	16 (32.7)	0
悪心	Nausea	6 (24.0)	0	19 (39.6)	0	23 (44.2)	0	30 (61.2)	2 (4.1)
口内炎	Stomatitis	1 (4.0)	0	8 (16.7)	0	19 (36.5)	0	12 (24.5)	0
嘔吐	Vomiting	3 (12.0)	0	10 (20.8)	2 (4.2)	9 (17.3)	0	13 (26.5)	2 (4.1)

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

		FOLFOX-Based Combination Studies							
		Study JVCB (Solid Tumors)		Study JVBH (CRC)		Study JCDB (CRC)			
有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=25) n(%)		Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=48) n(%)		Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=52) n(%)		mFOLFOX-6 (N=49) n(%)	
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3
腹痛	Abdominal pain	4 (16.0)	0	1 (2.1)	0	8 (15.4)	0	4 (8.2)	0
便秘	Constipation	2 (8.0)	0	5 (10.4)	1 (2.1)	8 (15.4)	0	5 (10.2)	0
神経系障害	Nervous system disorders	4 (16.0)	0	43 (89.6)	14 (29.2)	39 (75.0)	6 (11.5)	39 (79.6)	4 (8.2)
末梢性感覚ニューロパチー	Peripheral sensory neuropathy	1 (4.0)	0	5 (10.4)	0	24 (46.2)	4 (7.7)	27 (55.1)	3 (6.1)
末梢性ニューロパチー	Neuropathy peripheral	1 (4.0)	0	5 (10.4)	1 (2.1)	12 (23.1)	2 (3.8)	12 (24.5)	1 (2.0)
異常感覚	Dysaesthesia	0	0	23 (47.9)	4 (8.3)	7 (13.5)	0	3 (6.1)	0
頭痛	Headache	0	0	4 (8.3)	0	6 (11.5)	0	4 (8.2)	0
味覚異常	Dysgeusia	3 (12.0)	0	7 (14.6)	0	5 (9.6)	0	5 (10.2)	0
錯感覚	Paraesthesia	0	0	7 (14.6)	1 (2.1)	2 (3.8)	0	2 (4.1)	0
神経毒性	Neurotoxicity	0	0	32 (66.7)	7 (14.6)	0	0	1 (2.0)	0
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	9 (36.0)	0	24 (50.0)	0	22 (42.3)	1 (1.9)	18 (36.7)	1 (2.0)
発疹	Rash	2 (8.0)	0	0	0	8 (15.4)	0	3 (6.1)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	2 (8.0)	0	11 (22.9)	0	5 (9.6)	1 (1.9)	3 (6.1)	1 (2.0)
脱毛症	Alopecia	3 (12.0)	0	9 (18.8)	0	0	0	5 (10.2)	0

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

		FOLFOX-Based Combination Studies							
		Study JVCB (Solid Tumors)		Study JVBH (CRC)		Study JCDB (CRC)			
有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=25) n(%)		Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=48) n(%)		Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=52) n(%)		mFOLFOX-6 (N=49) n(%)	
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	15 (60.0)	5 (20.0)	35 (72.9)	22 (45.8)	20 (38.5)	13 (25.0)	25 (51.0)	10 (20.4)
好中球減少症	Neutropenia	7 (28.0)	2 (8.0)	27 (56.3)	20 (41.7)	16 (30.8)	9 (17.3)	16 (32.7)	9 (18.4)
血小板減少症	Thrombocytopenia	2 (8.0)	0	17 (35.4)	1 (2.1)	9 (17.3)	3 (5.8)	12 (24.5)	0
貧血	Anaemia	5 (20.0)	1 (4.0)	4 (8.3)	1 (2.1)	6 (11.5)	1 (1.9)	8 (16.3)	0
白血球減少症	Leukopenia	2 (8.0)	0	8 (16.7)	1 (2.1)	1 (1.9)	0	0	0
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	7 (28.0)	1 (4.0)	10 (20.8)	0	19 (36.5)	2 (3.8)	20 (40.8)	2 (4.1)
食欲減退	Decreased appetite	5 (20.0)	0	8 (16.7)	0	16 (30.8)	0	14 (28.6)	2 (4.1)
臨床検査	Investigations	5 (20.0)	1 (4.0)	8 (16.7)	2 (4.2)	15 (28.8)	6 (11.5)	17 (34.7)	5 (10.2)
血小板数減少	Platelet count decreased	0	0	0	0	8 (15.4)	3 (5.8)	3 (6.1)	0
体重減少	Weight decreased	1 (4.0)	0	2 (4.2)	0	6 (11.5)	0	4 (8.2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔 障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5 (20.0)	0	20 (41.7)	1 (2.1)	15 (28.8)	0	13 (26.5)	1 (2.0)
鼻出血	Epistaxis	2 (8.0)	0	13 (27.1)	0	8 (15.4)	0	3 (6.1)	0
咽頭知覚不全	Dysaesthesia pharynx	0	0	6 (12.5)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合 併症	Injury, poisoning and procedural complications	0	0	1 (2.1)	0	8 (15.4)	1 (1.9)	6 (12.2)	2 (4.1)

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

		FOLFOX-Based Combination Studies							
		Study JVCB (Solid Tumors)		Study JVBH (CRC)		Study JCDB (CRC)			
有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=25) n(%)		Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=48) n(%)		Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=52) n(%)		mFOLFOX-6 (N=49) n(%)	
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Any Grade	Grade>=3	Any Grade	Grade>=3	Any Grade	Grade>=3	Any Grade	Grade>=3
注入に伴う反応	Infusion related reaction	0	0	1 (2.1)	0	6 (11.5)	1 (1.9)	5 (10.2)	2 (4.1)
血管障害	Vascular disorders	0	0	14 (29.2)	5 (10.4)	2 (3.8)	0	2 (4.1)	0
高血圧	Hypertension	0	0	13 (27.1)	5 (10.4)	0	0	0	0
Abbreviations: Comb. = Combination; CRC = colorectal carcinoma; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; FOLFOX-6 = folinic acid, fluorouracil, and oxaliplatin; N = total population size; Ram = Ramucirumab; TEAE = treatment-emergent adverse event. Note: At each level of summarization, a patient is counted once. Note: Terms are sorted by descending frequency of System Organ Class and then Preferred Term in the Ram arm of study JCDB. Note: Missing classifications concerning study medication relationship will be considered as related to all components of the study treatment. MedDRA version 17.0 Source:sis5aesc.r16 Report: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Output/a_274_60_sum_ae_teae_relchm_ge10_ss.rtf Program: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Program/a_sum_ae_idb_tmp1b_df.sas Data: V:/StatProg_G/StatProg_P/Single-Use-Statistical-Program/Mdstat_ADS/LY3009806/CRC_JCTD/IDB/ads Date: 20■■■■■■■■■■									

表 2.7.4.7-8 治験薬（ラムシルマブ／プラセボ、又は FOLFIRI 療法）との因果関係を否定できない死亡に至った有害事象の一覧（安全性解析対象集団）
（JVBB 試験）

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality (Investigational Drug/Che- motherapy)	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
Ramucirumab + FOLFIRI (N=529)	104-████	White	8.0 mg/kg	Male	3■	腸管穿孔	11	2	Yes/Yes	5	Yes	Hospitalization	FATAL
	418-████	日本人	8.0 mg/kg	Male	5■	敗血症性ショック	258	1	Yes/Yes	5	Yes	Concomitant Therapy	FATAL
	430-████	日本人	8.0 mg/kg	Male	5■	間質性肺疾患	236	1	Yes/Yes	5	Yes	Concomitant Therapy, FATAL Hospitalization	
	476-████	White	8.0 mg/kg	Female	6■	全身性炎症反応症候群	125	8	-/Yes	5	Yes	Hospitalization	FATAL
	498-████	White	8.0 mg/kg	Female	6■	血栓性微小血管症	95	1	Yes/-	5	Yes	Hospitalization	FATAL
	498-████	White	8.0 mg/kg	Female	6■	腸管穿孔	76	20	Yes/-	5	Yes	Concomitant Therapy, FATAL Hospitalization	
	504-████	White	8.0 mg/kg	Female	4■	小腸穿孔	19	1	Yes/-	5	Yes		FATAL
	510-████	White	8.0 mg/kg	Female	6■	大腸出血	170	4	Yes/-	5	Yes	Hospitalization	FATAL
	522-████	White	8.0 mg/kg	Male	5■	大腸穿孔	61	12	Yes/-	5	Yes	Hospitalization	FATAL
	603-████	White	8.0 mg/kg	Male	5■	肺浸潤	15	17	Yes/-	5	Yes	Concomitant Therapy, FATAL Hospitalization	
	928-████	White	8.0 mg/kg	Male	6■	吐血	13	1	Yes/-	5	Yes		FATAL
	952-████	White	8.0 mg/kg	Female	6■	右室不全	12	1	-/Yes	5	Yes	Hospitalization	FATAL
	120-████	White	-	Male	6■	大腸出血	27	1	Yes/-	5	Yes		FATAL
	232-████	White	-	Female	5■	気管支肺アスペルギルス症	49	3	Yes/Yes	5	Yes	Hospitalization	FATAL
Placebo + FOLFIRI (N=528)	244-████	White	-	Female	5■	クレブシエラ性敗血症	164	13	-/Yes	5	Yes	Hospitalization	FATAL
	264-████	White	-	Male	4■	心不全	3	1	Yes/Yes	5	Yes		FATAL
	382-████	White	-	Female	7■	急性肝不全	161	1	Yes/Yes	5	Yes		FATAL

LY3009806

2.7.4 臨床的安全性

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality (Investigational Drug/Chemotherapy)	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
	952-████	White	-	Male	6█	心筋梗塞	271	4	-/Yes	5	Yes	Hospitalization	FATAL

Day of onset is counted from the day of the first administration inclusive.

MedDRA version 17.0.

Report: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Output/a_274_23_1st_ae_tedth30_relany_raise_j.rtf

Program: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Program/a_1st_ae_jvbb_df.sas

Data: V:/StatProg_G/StatProg_P/Single-Use-Statistical-Program/Mdstat_ADS/LY3009806/CRC_JCTD/JVBB/adam

Date: 20██-██-████

注：本一覧には、治験薬の初回投与日以降、最終投与後 30 日までに発現した事象のみならず、最終投与後 30 日以降に発現した事象を含む、全ての **Grade5** の有害事象を含めた。なお、治験担当医師がラムシルマブ／プラセボ、又は FOLFIRI 療法との因果関係を否定しなかった事象を対象とした。

表 2.7.4.7-9 治験薬（ラムシルマブ／プラセボ、又は mFOLFOX-6 療法）との因果関係を否定できない死亡に至った有害事象の一覧（安全性解析対象集団）（JVBH 試験）

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality (Investigational Drug/Che motherapy)	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
Ramucirumab + mFOLFOX-6 (n=48)	206-████	White	8.0 mg/kg	Male	5■	急性心筋梗塞	111	1	Yes/Yes	5	Yes		FATAL
	208-████	White	8.0 mg/kg	Female	6■	心肺停止	3	1	Yes/-	5	Yes		FATAL

Day of onset is counted from the day of the first administration inclusive.

MedDRA version 17.0.

Report: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Output/a_274_25_1st_ae_tedth30_relany_bh_j.rtf

Program: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Program/a_1st_ae_idb_df.sas

Data: V:/StatProg_G/StatProg_P/Single-Use-Statistical-Program/Mdstat_ADS/LY3009806/CRC_JCTD/IDB/adam

Date: 20██-██-████

注：本一覧には、治験薬の初回投与日以降、最終投与後 30 日までに発現した事象のみならず、最終投与後 30 日以降に発現した事象を含む、全ての Grade5 の有害事象を含めた。なお、治験担当医師がラムシルマブ／プラセボ、又は mFOLFOX-6 療法との因果関係を否定しなかった事象を対象とした。

表 2.7.4.7-10 治験薬（ラムシルマブ／プラセボ、又は mFOLFOX-6 療法）との因果関係を否定できない死亡に至った有害事象の一覧（安全性解析対象集団）（JCDB 試験）

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality (Investigational Drug/Che motherapy)	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
Ramucirumab + mFOLFOX-6 (n=52)	003-████	White	8.0 mg/kg	Male	5█	脳血管発作	1	23	Yes/Yes	5	Yes	CONCURRENT MEDICATION/PROC EDURE, HOSPITALIZATION, RAMUCIRUMAB WITHDRAWN	FATAL

Day of onset is counted from the day of the first administration inclusive.

MedDRA version 17.0.

Report: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Output/a_274_26.lst_ae_tedth30_relany_db_j.rtf

Program: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Program/a.lst_ae_idb_df.sas

Data: V:/StatProg_G/StatProg_P/Single-Use-Statistical-Program/Mdstat_ADS/LY3009806/CRC_JCTD/IDB/adam

Date: 20██-██-████

注：本一覧には、治験薬の初回投与日以降、最終投与後 30 日までに発現した事象のみならず、最終投与後 30 日以降に発現した事象を含む、全ての Grade5 の有害事象を含めた。なお、治験担当医師がラムシルマブ／プラセボ、又は mFOLFOX-6 療法との因果関係を否定しなかった事象を対象とした。

表 2.7.4.7-11 治験薬（ラムシルマブ／プラセボ）との因果関係を否定できない死亡に至った有害事象の一覧（安全性解析対象集団）（JVBF 試験）

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
Ramucirumab + BSC (N=317)	258-████	OTHER	8.0 mg/kg	Male	4■	多臓器不全	243	1	Yes	5	Yes	New or prolonged hospitalization	Death
	258-████	OTHER	8.0 mg/kg	Male	6■	腎不全	438	1	Yes	5	Yes	New or prolonged hospitalization	Death
	277-████	WHITE	8.0 mg/kg	Male	7■	急性肝不全	207	1	Yes	5	Yes	New or prolonged hospitalization	Death
	319-████	WHITE	8.0 mg/kg	Male	8■	死亡	55	1	Yes	5	Yes	None	Death
	676-████	日本人	8.0 mg/kg	Female	7■	肝不全	167	1	Yes	5	Yes	Concurrent medication/procedure, New or prolonged hospitalization	Death
	714-████	日本人以外 のアジア人	8.0 mg/kg	Male	5■	肝不全	24	1	Yes	5	Yes	Concurrent medication/procedure, New or prolonged hospitalization	Death
	772-████	日本人以外 のアジア人	8.0 mg/kg	Female	6■	敗血症	13	1	Yes	5	Yes	New or prolonged hospitalization	Death
Placebo + BSC (N=313)	266-████	WHITE	-	Male	6■	肺塞栓症	110	1	Yes	5	Yes	Discontinued, New or prolonged hospitalization	Death
	605-████	WHITE	-	Male	5■	肝不全	100	1	Yes	5	Yes	New or prolonged hospitalization	Death

LY3009806

2.7.4 臨床的安全性

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
	652-████	日本人以外のアジア人	-	Male	7■	食道静脈瘤出血	307	1	Yes	5	Yes	None	Death
	680-████	日本人	-	Male	5■	敗血症性ショック	105	1	Yes	5	Yes	Concurrent medication/procedure, New or prolonged hospitalization	Death
	683-████	日本人	-	Male	6■	急性呼吸窮迫症候群	7	1	Yes	5	Yes	None	Death

Day of onset is counted from the day of the first administration inclusive.

MedDRA version 16.1

Report: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Output/a_274_28_1st_ae_tedth30_relany_bf_j.rtf

Program: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Program/a_1st_ae_jvbf_df.sas

Data: V:/StatProg_G/StatProg_P/Single-Use-Statistical-Program/Mdstat_ADS/LY3009806/CRC_JCTD/JVBF/adam

Date: 20██-██-████

注：本一覧には、治験薬の初回投与日以降、最終投与後 30 日までに発現した事象のみならず、最終投与後 30 日以降に発現した事象を含む、全ての **Grade5** の有害事象を含めた。なお、治験担当医師がラムシルマブ又はプラセボとの因果関係を否定しなかった事象を対象とした。

表 2.7.4.7-12 治験薬（ラムシルマブ／プラセボ、又は FOLFIRI 療法）との因果関係を否定できない重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を除く）の一覧（安全性解析対象集団）（JVBB 試験）

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality (Investigational Drug/Che- motherapy)	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
Ramucirumab + FOLFIRI (N=529)	104-████	Other	8.0 mg/kg	Female	6■	肺塞栓症	255	3	Yes/-	3	Yes	Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
	104-████	White	8.0 mg/kg	Female	4■	発熱性好中球減少症	14	3	-/Yes	3	Yes	5-FU Bolus delayed, 5-FU Bolus omitted, 5-FU Continuous delayed, 5-FU Continuous reduced, Folinic Acid delayed, Hospitalization, Inv delayed, Irinotecan delayed, Irinotecan reduced	RECOVERED/RESOLVED
						肺塞栓症	44	3	Yes/-	4	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
	116-████	White	8.0 mg/kg	Male	8■	転倒	15	1	Yes/Yes	3	Yes	Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
	120-████	White	8.0 mg/kg	Male	7■	下痢	15	4	-/Yes	3	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	
	132-████	White	8.0 mg/kg	Female	7■	粘膜の炎症	54	16	-/Yes	3	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality (Investigational Drug/Che motherapy)	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
						好中球減少症	57	6	-/Yes	3	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
						急性腎前性腎不全	57	13	-/Yes	3	Yes	Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
	146-■■■	White	8.0 mg/kg	Male	5■	疲労	191	2	-/Yes	3	Yes	Hospitalization	
						悪心	191	2	-/Yes	3	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	
	154-■■■	White	8.0 mg/kg	Male	4■	腸管穿孔	33	Not Recovered	Yes/-	3	Yes	Hospitalization	UNKNOWN
	168-■■■	White	8.0 mg/kg	Male	5■	好中球減少症	90	3	Yes/Yes	3	Yes	5-FU Bolus delayed, 5-FU Bolus reduced, 5-FU Continuous delayed, 5-FU Continuous reduced, Concomitant Therapy, Folinic Acid delayed, Inv delayed, Irinotecan delayed, Irinotecan reduced	RECOVERED/RESOLVED
						失神	260	2	Yes/Yes	3	Yes	Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
	174-■■■	White	8.0 mg/kg	Male	4■	直腸出血	152	3	Yes/-	2	Yes	Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
						急性腎不全	196	Not Recovered	-/Yes	3	Yes	Hospitalization	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality (Investigational Drug/Che motherapy)	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
						クロストリジウム・ディフィシレ 大腸炎	196	10	-/Yes	3	Yes	Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
	174-■■■	Other	8.0 mg/kg	Female	5■	小腸出血	121	5	Yes/-	3	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
	174-■■■	White	8.0 mg/kg	Female	3■	狭心症	3	2	-/Yes	3	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE
	206-■■■	White	8.0 mg/kg	Female	5■	深部静脈血栓症	15	24	Yes/-	2	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
						発熱性好中球減少症	25	4	-/Yes	4	Yes		RECOVERED/RESOLVED
	212-■■■	White	8.0 mg/kg	Female	6■	下部消化管出血	704	2	Yes/-	3	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
	218-■■■	White	8.0 mg/kg	Female	6■	可逆性後白質脳症症候群	51	35	Yes/Yes	2	Yes	Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
	222-■■■	White	8.0 mg/kg	Male	5■	肺炎	81	5	Yes/Yes	3	Yes	5-FU Bolus reduced, 5-FU Continuous reduced, Concomitant Therapy, Hospitalization, Inv reduced, Irinotecan reduced	RECOVERED/RESOLVED

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality (Investigational Drug/Che motherapy)	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
	226-████	White	8.0 mg/kg	Female	5■	発熱性好中球減少症	122	4	-/Yes	3	Yes	5-FU Bolus delayed, 5-FU Continuous delayed, 5-FU Continuous reduced, Folinic Acid delayed, Hospitalization, Inv delayed, Irinotecan delayed	RECOVERED/RESOLVED
	244-████	White	8.0 mg/kg	Female	4■	高血圧	30	7	Yes/-	3	Yes	5-FU Bolus delayed, 5-FU Bolus omitted, 5-FU Continuous delayed, 5-FU Continuous omitted, Concomitant Therapy, Folinic Acid delayed, Folinic Acid omitted, Hospitalization, Inv delayed, Irinotecan, delayed, Irinotecan omitted	
	244-████	White	8.0 mg/kg	Male	6■	嘔吐	86	13	-/Yes	2	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	
	250-████	White	8.0 mg/kg	Male	7■	肺塞栓症	43	Not Recovered	Yes/-	3	Yes		NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	252-████	White	8.0 mg/kg	Male	7■	食欲減退	4	11	Yes/Yes	2	Yes	Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
						疲労	4	11	Yes/Yes	2	Yes	Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality (Investigational Drug/Che motherapy)	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
	256- XXXXXXXXXX	White	8.0 mg/kg	Female	6■	下痢	20	11	-/Yes	3	Yes	5-FU Bolus delayed, 5-FU Bolus discontinued, 5-FU Bolus reduced, 5-FU Continuous delayed, 5-FU Continuous reduced, Concomitant Therapy, Folinic Acid delayed, Hospitalization, Inv delayed, Irinotecan, delayed, Irinotecan reduced	
	260- XXXXXXXXXX	White	8.0 mg/kg	Female	6■	一過性脳虚血発作	175	14	Yes/-	4	Yes	Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
						てんかん	178	11	Yes/Yes	2	Yes		RECOVERED/RESOLVED
	264- XXXXXXXXXX	White	8.0 mg/kg	Male	7■	高血圧	21	1	Yes/-	3	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization, Inv reduced	
	264- XXXXXXXXXX	White	8.0 mg/kg	Male	6■	大腸穿孔	50	6	Yes/-	3	Yes	Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
	264- XXXXXXXXXX	White	8.0 mg/kg	Male	5■	急性心筋梗塞	46	6	Yes/-	2	Yes	5-FU Bolus delayed, 5-FU Continuous delayed, Concomitant Therapy, Folinic Acid delayed, Hospitalization, Inv discontinued, Irinotecan delayed	RECOVERED/RESOLVED

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality (Investigational Drug/Che motherapy)	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
	264- XXXXXXXXXX	White	8.0 mg/kg	Female	6	体重減少	70	2	-/Yes	2	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	
						食欲減退	70	4	-/Yes	3	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
	264- XXXXXXXXXX	White	8.0 mg/kg	Male	3	皮膚潰瘍	128	4	Yes/-	2	Yes	Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
	266- XXXXXXXXXX	White	8.0 mg/kg	Female	6	高血圧	25	12	Yes/-	3	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization, Inv delayed, Inv reduced	
	266- XXXXXXXXXX	White	8.0 mg/kg	Female	5	肺塞栓症	48	38	Yes/-	3	Yes	5-FU Bolus delayed, 5-FU Continuous delayed, Concomitant Therapy, Folinic Acid delayed, Hospitalization, Inv discontinued	RECOVERED/RESOLVED
						好中球数減少	54	3	-/Yes	4	Yes	5-FU Bolus discontinued, 5-FU Bolus reduced, 5-FU Continuous reduced, Hospitalization, Irinotecan delayed, Irinotecan reduced	RECOVERED/RESOLVED

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality (Investigational Drug/Che motherapy)	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
	266-████	White	8.0 mg/kg	Male	5■	粘膜の炎症	54	8	-/Yes	3	Yes	5-FU Bolus discontinued, 5-FU Bolus omitted, 5-FU Continuous omitted, 5-FU Continuous reduced, Folinic Acid omitted, Hospitalization, Inv delayed, Irinotecan omitted, Irinotecan reduced	
						創離開	81	4	Yes/-	2	Yes	Hospitalization	
	266-████	White	8.0 mg/kg	Female	6■	大腸炎	9	27	-/Yes	4	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
						発熱性好中球減少症	12	3	-/Yes	4	Yes		RECOVERED/RESOLVED
	266-████	White	8.0 mg/kg	Male	8■	静脈血栓症	29	69	Yes/Yes	2	Yes	5-FU Bolus delayed, 5-FU Continuous delayed, Concomitant Therapy, Folinic Acid delayed, Hospitalization, Inv delayed, Irinotecan delayed	
	266-████	White	8.0 mg/kg	Male	6■	心不全	52	18	Yes/Yes	3	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	
						うつ血性心筋症	52	18	Yes/Yes	3	Yes	Hospitalization	
	270-████	White	8.0 mg/kg	Male	6■	肺炎	399	10	-/Yes	3	Yes	Concomitant Therapy	RECOVERED/RESOLVED

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality (Investigational Drug/Che motherapy)	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
	280-■■■	White	8.0 mg/kg	Male	4■	塞栓症	162	Not Recovered	Yes/-	1	Yes	Concomitant Therapy	NOT RECOVERE D/NOT RESOLVED
	280-■■■	White	8.0 mg/kg	Male	7■	下痢	10	5	Yes/Yes	3	Yes	5-FU Bolus reduced, 5-FU Continuous reduced, Hospitalization, Irinotecan reduced	RECOVERE D/RESOLV ED
	288-■■■	White	8.0 mg/kg	Male	6■	感染	352	6	-/Yes	3	Yes		RECOVERE D/RESOLV ED WITH SEQUELAE
	288-■■■	White	8.0 mg/kg	Male	6■	上気道感染	70	11	-/Yes	3	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	RECOVERE D/RESOLV ED
	288-■■■	White	8.0 mg/kg	Male	4■	吐血	20	7	Yes/-	4	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	RECOVERE D/RESOLV ED
	316-■■■	White	8.0 mg/kg	Male	5■	大腸菌性敗血症	17	Not Recovered	-/Yes	4	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization, Inv discontinued	UNKNOWN
						好中球減少症	17	Not Recovered	-/Yes	4	Yes	Hospitalization	UNKNOWN
	324-■■■	White	8.0 mg/kg	Male	7■	失語症	17	2	Yes/Yes	3	Yes	5-FU Bolus delayed, 5-FU Continuous delayed, Folinic Acid delayed, Hospitalization, Inv delayed, Inv discontinued, Irinotecan delayed	RECOVERE D/RESOLV ED

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality (Investigational Drug/Che motherapy)	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
						錯乱状態	17	2	Yes/Yes	4	Yes	Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
	350- XXXXXXXXXX	White	8.0 mg/kg	Male	7■	上腹部痛	22	1	Yes/Yes	2	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	
						上腹部痛	27	3	Yes/Yes	2	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	
	354- XXXXXXXXXX	White	8.0 mg/kg	Female	8■	肛門出血	31	2	Yes/-	2	Yes	Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
						肛門出血	38	5	Yes/-	3	Yes	Hospitalization, Inv delayed, Inv discontinued	RECOVERED/RESOLVED
	394- XXXXXXXXXX	日本人	8.0 mg/kg	Male	6■	肺炎	46	15	Yes/Yes	3	Yes	5-FU Bolus discontinued, 5-FU Continuous delayed, 5-FU Continuous reduced, Concomitant Therapy, Folinic Acid delayed, Hospitalization, Inv delayed, Irinotecan delayed, Irinotecan reduced	
	404- XXXXXXXXXX	日本人	8.0 mg/kg	Male	7■	食欲減退	58	6	Yes/Yes	3	Yes	5-FU Bolus delayed, 5-FU Continuous delayed, Folinic Acid delayed, Hospitalization, Inv delayed, Irinotecan delayed	

LY3009806

2.7.4 臨床的安全性

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality (Investigational Drug/Che motherapy)	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
						食欲減退	64	14	Yes/Yes	2	Yes	5-FU Bolus delayed, 5-FU Continuous delayed, Folinic Acid delayed, Hospitalization, Inv delayed, Irinotecan delayed	RECOVERED/RESOLVED
	406- XXXXXXXXXX	日本人	8.0 mg/kg	Male	7■	ネフローゼ症候群	42	6	Yes/Yes	3	Yes	Hospitalization	
						骨盤内感染	43	22	Yes/Yes	3	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	
	406- XXXXXXXXXX	日本人	8.0 mg/kg	Male	6■	消化管穿孔	15	21	Yes/-	4	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
	408- XXXXXXXXXX	日本人	8.0 mg/kg	Male	7■	下痢	57	7	-/Yes	3	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
	410- XXXXXXXXXX	日本人	8.0 mg/kg	Male	4■	創傷感染	42	20	Yes/Yes	2	Yes	5-FU Bolus delayed, 5-FU Continuous delayed, Concomitant Therapy, Folinic Acid delayed, Hospitalization, Inv delayed, Irinotecan delayed	RECOVERED/RESOLVED

LY3009806

2.7.4 臨床的安全性

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality (Investigational Drug/Che motherapy)	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
						医療機器関連感染	97	7	Yes/Yes	3	Yes	5-FU Bolus delayed, 5-FU Continuous delayed, 5-FU Continuous reduced, Concomitant Therapy, Folinic Acid delayed, Hospitalization, Inv delayed, Inv reduced, Irinotecan delayed, Irinotecan reduced	
						医療機器関連感染	104	7	Yes/Yes	2	Yes	5-FU Bolus delayed, 5-FU Continuous delayed, 5-FU Continuous reduced, Concomitant Therapy, Folinic Acid delayed, Hospitalization, Inv delayed, Inv reduced, Irinotecan delayed, Irinotecan reduced	RECOVERED/RESOLVED
						胆嚢炎	125	9	Yes/Yes	2	Yes	5-FU Continuous delayed, Concomitant Therapy, Folinic Acid delayed, Hospitalization, Inv delayed, Irinotecan delayed	RECOVERED/RESOLVED
	412- ████	日本人	8.0 mg/kg	Male	6 █	視神経炎	32	18	Yes/Yes	3	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	
	412- ████	日本人	8.0 mg/kg	Male	7 █	食欲減退	13	9	Yes/Yes	3	Yes	Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality (Investigational Drug/Che motherapy)	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
						下痢	13	19	Yes/Yes	3	Yes	Concomitant Therapy, RECOVERED/HOSPITALIZATION	RECOVERED/RESOLVED
						皮膚潰瘍	15	38	Yes/Yes	2	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	
	412-████	日本人	8.0 mg/kg	Male	5■	ネフローゼ症候群	33	11	Yes/Yes	3	Yes		RECOVERED/RESOLVED
	418-████	日本人	8.0 mg/kg	Male	5■	発熱性好中球減少症	257	Not Recovered	Yes/Yes	3	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	422-████	日本人	8.0 mg/kg	Female	6■	ネフローゼ症候群	28	16	Yes/-	3	Yes	5-FU Bolus omitted, 5-FU Continuous omitted, Folinic Acid omitted, Hospitalization, Irinotecan omitted	
						ネフローゼ症候群	44	4	Yes/-	4	Yes	5-FU Bolus omitted, 5-FU Continuous omitted, Folinic Acid omitted, Hospitalization, Irinotecan omitted	
						ネフローゼ症候群	48	11	Yes/-	3	Yes	5-FU Bolus omitted, 5-FU Continuous omitted, Folinic Acid omitted, Hospitalization, Irinotecan omitted	

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality (Investigational Drug/Che motherapy)	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
						ネフローゼ症候群	59	Not Recovered	Yes/-	1	Yes	5-FU Bolus omitted, 5-FU Continuous omitted, Folinic Acid omitted, Hospitalization, Irinotecan omitted	RECOVERING/RESOLVING
	430-■■■	日本人	8.0 mg/kg	Male	5■	間質性肺疾患	164	8	Yes/Yes	3	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	
						間質性肺疾患	231	5	Yes/Yes	3	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	
	432-■■■	日本人	8.0 mg/kg	Female	7■	肺感染	37	9	-/Yes	2	Yes	5-FU Continuous delayed, Concomitant Therapy, Folinic Acid delayed, Hospitalization, Inv delayed, Irinotecan delayed	RECOVERED/RESOLVED
	436-■■■	日本人	8.0 mg/kg	Male	5■	食道静脈瘤出血	56	9	Yes/-	3	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
	442-■■■	日本人以外のアジア人	8.0 mg/kg	Female	7■	好中球数減少	16	1	-/Yes	3	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	
						好中球数減少	17	2	-/Yes	2	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
	444-■■■	日本人以外のアジア人	8.0 mg/kg	Male	4■	高血圧	32	6	Yes/-	3	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality (Investigational Drug/Che motherapy)	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
	446- XXXXXXXXXX	日本人以外 のアジア人	8.0 mg/kg	Male	6■	心不全	68	4	-/Yes	3	Yes	Concomitant Therapy, Folinic Acid delayed, Folinic Acid omitted, Hospitalization, Inv delayed, Irinotecan delayed	RECOVERE D/RESOLVED
	446- XXXXXXXXXX	日本人以外 のアジア人	8.0 mg/kg	Male	6■	疲労	50	5	-/Yes	3	Yes	Hospitalization	RECOVERE D/RESOLVED
						発熱性好中球減少症	53	2	-/Yes	3	Yes	Concomitant Therapy	RECOVERE D/RESOLVED
	454- XXXXXXXXXX	White	8.0 mg/kg	Female	6■	嘔吐	74	18	-/Yes	3	Yes	Hospitalization	RECOVERE D/RESOLVED
						下痢	74	22	-/Yes	3	Yes	5-FU Bolus delayed, 5-FU Bolus reduced, 5-FU Continuous delayed, 5-FU Continuous reduced, Folinic Acid delayed, Hospitalization, Inv delayed, Inv reduced, Irinotecan delayed, Irinotecan reduced	RECOVERE D/RESOLVED
	454- XXXXXXXXXX	White	8.0 mg/kg	Female	7■	肺塞栓症	178	5	Yes/Yes	1	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	RECOVERE D/RESOLVED
						嘔吐	237	6	Yes/Yes	1	Yes	Hospitalization	RECOVERE D/RESOLVED

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality (Investigational Drug/Che motherapy)	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
	476-■■■	White	8.0 mg/kg	Female	6■	骨盤膿瘍	120	Not Recovered	-/Yes	3	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	488-■■■	White	8.0 mg/kg	Male	6■	下痢	11	3	-/Yes	4	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
	488-■■■	White	8.0 mg/kg	Female	6■	下痢	9	4	-/Yes	3	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
	490-■■■	White	8.0 mg/kg	Male	6■	高血圧クリーゼ	85	1	Yes/-	4	Yes	Hospitalization, Inv omitted	RECOVERED/RESOLVED
						下痢	108	15	-/Yes	3	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE
	498-■■■	White	8.0 mg/kg	Male	5■	腹膜炎	86	9	Yes/Yes	3	Yes	Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
	500-■■■	White	8.0 mg/kg	Female	5■	閉塞性ヘルニア	29	Not Recovered	Yes/-	2	Yes	5-FU Bolus delayed, 5-FU Continuous delayed, Folinic Acid delayed, Hospitalization, Inv delayed, Inv omitted, Irinotecan delayed	RECOVERING/RESOLVING
						嘔吐	231	6	-/Yes	4	Yes	Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED

LY3009806

2.7.4 臨床的安全性

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality (Investigational Drug/Che motherapy)	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
						悪心	309	4	-/Yes	2	Yes	Concomitant Therapy, RECOVERE Hospitalization	D/RESOLVED
	500- XXXXXXXXXX	White	8.0 mg/kg	Female	6	発熱性好中球減少症	139	1	-/Yes	4	Yes	5-FU Continuous discontinued, Concomitant Therapy, Folinic Acid discontinued, Hospitalization, Inv delayed, Irinotecan discontinued	
						白血球減少症	139	1	-/Yes	4	Yes	Hospitalization	
	502- XXXXXXXXXX	White	8.0 mg/kg	Female	3	無力症	140	12	Yes/Yes	3	Yes	5-FU Bolus delayed, RECOVERE 5-FU Bolus reduced, D/RESOLVED 5-FU Continuous delayed, 5-FU Continuous reduced, Concomitant Therapy, Folinic Acid delayed, Hospitalization, Inv delayed, Irinotecan delayed, Irinotecan, reduced	

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality (Investigational Drug/Che- motherapy)	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
	504-████	White	8.0 mg/kg	Male	7■	下痢	203	8	Yes/Yes	3	Yes	5-FU Bolus delayed, 5-FU Bolus discontinued, 5-FU Continuous delayed, 5-FU Continuous discontinued, 5-FU Continuous reduced, Concomitant Therapy, Folinic Acid delayed, Folinic Acid discontinued,, Hospitalization, Inv delayed, Irinotecan delayed, Irinotecan discontinued, Irinotecan reduced	
	510-████	White	8.0 mg/kg	Male	7■	下痢	199	3	-/Yes	2	Yes	Concomitant Therapy, RECOVERE Hospitalization D/RESOLV ED	
	522-████	White	8.0 mg/kg	Male	5■	便秘	105	Not Recovered	Yes/Yes	3	Yes	5-FU Bolus delayed, NOT 5-FU Continuous RECOVERE delayed, Concomitant D/NOT Therapy, Folinic Acid RESOLVED delayed, Hospitalization, Inv delayed, Irinotecan delayed	
	530-████	日本人以外 のアジア人	8.0 mg/kg	Female	4■	発熱性好中球減少症	21	51	Yes/Yes	3	Yes	Concomitant Therapy, RECOVERE Hospitalization D/RESOLV ED	
						粘膜の炎症	21	51	-/Yes	3	Yes	Concomitant Therapy, RECOVERE Hospitalization D/RESOLV ED	

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality (Investigational Drug/Che motherapy)	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
	530- [REDACTED]	日本人以外 のアジア人	8.0 mg/kg	Female	5■	血小板数減少	15	2	-/Yes	2	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	
						発熱性好中球減少症	15	3	-/Yes	4	Yes	5-FU Bolus delayed, 5-FU Continuous delayed, Concomitant Therapy, Folinic Acid delayed, Hospitalization, Inv delayed, Irinotecan delayed	RECOVERE D/RESOLV ED
	530- [REDACTED]	日本人以外 のアジア人	8.0 mg/kg	Male	7■	好中球減少症	15	30	-/Yes	4	Yes	5-FU Bolus delayed, 5-FU Continuous delayed, Concomitant Therapy, Folinic Acid delayed, Hospitalization, Inv delayed, Irinotecan delayed	RECOVERE D/RESOLV ED
	547- [REDACTED]	White	8.0 mg/kg	Male	3■	胃炎	71	3	Yes/Yes	3	Yes	5-FU Bolus delayed, 5-FU Continuous delayed, Folinic Acid delayed, Hospitalization, Inv delayed, Irinotecan delayed	RECOVERE D/RESOLV ED
						肺塞栓症	136	Not Recovered	Yes/-	4	Yes	Hospitalization	RECOVERI NG/RESOLV ING
						肝不全	149	3	Yes/-	4	Yes	Hospitalization	RECOVERE D/RESOLV ED

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality (Investigational Drug/Che motherapy)	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
						嘔吐	880	Not Recovered	Yes/Yes	3	Yes	Hospitalization	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	547- XXXXXXXXXX	Other	8.0 mg/kg	Female	3 XXXX	下痢	134	8	-/Yes	3	Yes	5-FU Bolus omitted, 5-FU Continuous delayed, 5-FU Continuous reduced, Folinic Acid delayed, Hospitalization, Inv delayed, Irinotecan delayed, Irinotecan reduced	RECOVERED/RESOLVED
	558- XXXXXXXXXX	White	8.0 mg/kg	Male	7 XXXX	下痢	4	9	-/Yes	3	Yes	5-FU Bolus reduced, 5-FU Continuous reduced	RECOVERED/RESOLVED
	620- XXXXXXXXXX	White	8.0 mg/kg	Male	6 XXXX	下痢	63	4	-/Yes	3	Yes	5-FU Bolus delayed, 5-FU Bolus discontinued, 5-FU Bolus omitted, 5-FU Continuous delayed, 5-FU Continuous reduced, Concomitant Therapy, Folinic Acid delayed, Inv delayed, Irinotecan delayed,, Irinotecan reduced	
	625- XXXXXXXXXX	White	8.0 mg/kg	Female	6 XXXX	脱水	26	3	-/Yes	2	Yes	Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
						嘔吐	26	3	-/Yes	3	Yes	Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality (Investigational Drug/Che motherapy)	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
						下痢	26	5	-/Yes	3	Yes	5-FU Bolus reduced, 5-FU Continuous reduced, Concomitant Therapy, Hospitalization, Irinotecan reduced	
						悪心	26	6	-/Yes	3	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
						低カリウム血症	38	40	-/Yes	3	Yes		RECOVERED/RESOLVED
						低カリウム血症	41	9	Yes/-	4	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
	630- XXXXXXXXXX	White	8.0 mg/kg	Female	61	嘔吐	2	2	Yes/Yes	3	Yes	Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
						悪心	2	139	Yes/Yes	3	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	
	633- XXXXXXXXXX	White	8.0 mg/kg	Male	41	クロストリジウム・ディフィシレ 大腸炎	29	8	Yes/Yes	3	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality (Investigational Drug/Che motherapy)	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
	633-████	White	8.0 mg/kg	Female	5■	発熱性好中球減少症	22	6	-/Yes	3	Yes	5-FU Bolus omitted, 5-FU Continuous delayed, 5-FU Continuous reduced, Concomitant Therapy, Folinic Acid delayed, Hospitalization, Inv delayed, Irinotecan delayed, Irinotecan reduced	RECOVERED/RESOLVED
	635-████	White	8.0 mg/kg	Female	7■	下痢	133	3	-/Yes	2	Yes	Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
	639-████	White	8.0 mg/kg	Female	6■	腫瘍出血	273	6	Yes/-	2	Yes	5-FU Bolus delayed, 5-FU Continuous delayed, Folinic Acid delayed, Hospitalization, Inv delayed, Irinotecan delayed	RECOVERED/RESOLVED
						発熱性好中球減少症	301	5	-/Yes	3	Yes	5-FU Bolus delayed, 5-FU Continuous delayed, Folinic Acid delayed, Hospitalization, Inv delayed, Irinotecan delayed	RECOVERED/RESOLVED
	643-████	White	8.0 mg/kg	Female	7■	精神状態変化	350	2	Yes/-	4	Yes	Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
	918-████	White	8.0 mg/kg	Female	7■	尿路感染	60	3	Yes/Yes	3	Yes	Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality (Investigational Drug/Che motherapy)	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
	942-████	White	8.0 mg/kg	Female	4■	嘔吐	9	2	-/Yes	1	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
						好中球減少症	9	7	-/Yes	3	Yes	Hospitalization	
						好中球減少症	16	7	-/Yes	4	Yes	Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
	952-████	White	8.0 mg/kg	Female	5■	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	40	19	-/Yes	3	Yes	Hospitalization	
	952-████	White	8.0 mg/kg	Female	7■	発熱性好中球減少症	23	3	-/Yes	2	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	
						発熱性好中球減少症	26	3	-/Yes	3	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
	952-████	White	8.0 mg/kg	Female	5■	消化不良	14	1	-/Yes	3	Yes	Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
	952-████	White	8.0 mg/kg	Male	6■	静脈血栓症	11	7	Yes/Yes	2	Yes	Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
	980-████	White	8.0 mg/kg	Female	5■	喉頭の炎症	17	28	Yes/Yes	3	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	
						好中球減少症	17	29	Yes/Yes	4	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
						脱水	18	25	Yes/Yes	1	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
						肺塞栓症	22	24	Yes/-	4	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality (Investigational Drug/Che motherapy)	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
Placebo + FOLFIRI (N=528)						粘膜の炎症	45	4	Yes/Yes	2	Yes	Concomitant Therapy, RECOVERE Hospitalization	D/RESOLV ED
	990-■■■	White	8.0 mg/kg	Female	7■	嘔吐	2	37	-/Yes	3	Yes	5-FU Bolus reduced, RECOVERE 5-FU Continuous D/RESOLV delayed, 5-FU ED Continuous reduced, Hospitalization, Irinotecan delayed, Irinotecan reduced	
						喀血	6	7	-/Yes	1	Yes	Hospitalization	RECOVERE D/RESOLV ED
	106-■■■	White	-	Male	6■	下痢	234	212	-/Yes	4	Yes	Concomitant Therapy, RECOVERE Hospitalization	D/RESOLV ED
	124-■■■	White	-	Female	5■	下部消化管出血	8	9	Yes/-	2	Yes	Concomitant Therapy, RECOVERE Hospitalization	D/RESOLV ED
	140-■■■	White	-	Female	7■	下痢	63	8	-/Yes	3	Yes	5-FU Bolus reduced, RECOVERE 5-FU Continuous D/RESOLV reduced, ED Hospitalization, Irinotecan reduced	
	174-■■■	White	-	Male	6■	塞栓症	78	Not Recovered	Yes/-	2	Yes	Hospitalization	UNKNOWN
	174-■■■	Other	-	Female	6■	嘔吐	2	Not Recovered	-/Yes	2	Yes	Hospitalization	NOT RECOVERE D/NOT RESOLVED

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality (Investigational Drug/Che motherapy)	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
						悪心	2	4	-/Yes	3	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
						アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	8	Yes/Yes	3	Yes	Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
	202- ■■■■	White	-	Male	6■	発熱	15	8	Yes/Yes	1	Yes	5-FU Bolus delayed, 5-FU Continuous delayed, Folinic Acid delayed, Hospitalization, Irinotecan delayed	RECOVERED/RESOLVED
						肝毒性	18	5	Yes/Yes	2	Yes		RECOVERED/RESOLVED
	206- ■■■■	White	-	Male	7■	敗血症	142	5	Yes/Yes	4	Yes	Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
	206- ■■■■	White	-	Female	6■	下部消化管出血	38	4	Yes/-	3	Yes	5-FU Continuous reduced, Folinic Acid delayed, Hospitalization, Inv omitted, Irinotecan delayed, Irinotecan reduced	RECOVERED/RESOLVED
	206- ■■■■	White	-	Female	3■	低血圧	84	2	Yes/-	2	Yes	5-FU Bolus omitted, 5-FU Continuous omitted, Folinic Acid omitted, Hospitalization, Irinotecan omitted	RECOVERED/RESOLVED

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality (Investigational Drug/Che motherapy)	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
						胆汁うっ滞	105	26	Yes/Yes	3	Yes	Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE
	220- XXXXXXXXXX	White	-	Male	6 XXXX	肺塞栓症	255	Not Recovered	Yes/-	3	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	220- XXXXXXXXXX	White	-	Male	6 XXXX	浮動性めまい	116	2	Yes/Yes	3	Yes	Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
	222- XXXXXXXXXX	White	-	Male	6 XXXX	発熱	98	5	Yes/Yes	1	Yes	5-FU Bolus delayed, 5-FU Continuous delayed, Concomitant Therapy, Folinic Acid delayed, Hospitalization, Inv delayed, Irinotecan delayed	RECOVERED/RESOLVED
	232- XXXXXXXXXX	White	-	Male	6 XXXX	好中球減少性感染	42	8	-/Yes	2	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
						直腸周囲膿瘍	68	16	Yes/Yes	3	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE
	236- XXXXXXXXXX	White	-	Female	8 XXXX	下痢	33	21	-/Yes	3	Yes	Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
	236- XXXXXXXXXX	White	-	Male	5 XXXX	下痢	44	3	-/Yes	3	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED

LY3009806

2.7.4 臨床的安全性

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality (Investigational Drug/Che motherapy)	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
	244-████	White	-	Female	5■	好中球減少症	164	4	-/Yes	4	Yes	Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
						血小板減少症	165	5	-/Yes	4	Yes	Concomitant Therapy	
	244-████	White	-	Female	4■	頸静脈血栓症	100	8	Yes/-	2	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
						低カリウム血症	125	2	Yes/Yes	4	Yes	5-FU Bolus delayed, 5-FU Bolus reduced, 5-FU Continuous delayed, 5-FU Continuous reduced, Concomitant Therapy, Folinic Acid delayed, Hospitalization, Inv delayed, Irinotecan delayed, Irinotecan, reduced	
						脱水	125	9	-/Yes	3	Yes	5-FU Bolus delayed, 5-FU Continuous delayed, Folinic Acid delayed, Hospitalization, Inv delayed, Irinotecan delayed	RECOVERED/RESOLVED

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality (Investigational Drug/Che motherapy)	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
						低カリウム血症	142	1	-/Yes	3	Yes	5-FU Bolus delayed, 5-FU Bolus reduced, 5-FU Continuous delayed, 5-FU Continuous reduced, Concomitant Therapy, Folinic Acid delayed, Hospitalization, Inv delayed, Irinotecan delayed, Irinotecan, reduced	
						下痢	142	12	-/Yes	2	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	
	248- XXXXXXXXXX	White	-	Male	6■	敗血症	34	10	-/Yes	4	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
						尿路感染	34	10	-/Yes	3	Yes	Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
	264- XXXXXXXXXX	White	-	Male	6■	深部静脈血栓症	267	5	Yes/-	2	Yes	5-FU Bolus delayed, 5-FU Continuous delayed, Concomitant Therapy, Folinic Acid delayed, Hospitalization, Inv delayed, Irinotecan delayed	
	266- XXXXXXXXXX	White	-	Female	6■	鎖骨下静脈血栓症	149	36	Yes/-	2	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
	266- XXXXXXXXXX	White	-	Male	5■	下痢	102	8	-/Yes	3	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality (Investigational Drug/Che motherapy)	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
	266-■■■	White	-	Female	7■	表在性血栓性静脈炎	83	34	Yes/-	2	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization, Inv omitted	RECOVERED/RESOLVED
	280-■■■	White	-	Male	7■	静脈血栓症	22	21	Yes/-	3	Yes	Concomitant Therapy, Inv discontinued	
	288-■■■	White	-	Female	6■	低カリウム血症	72	3	Yes/Yes	3	Yes	Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE
						リンパ浮腫	72	3	Yes/Yes	3	Yes	Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE
	310-■■■	White	-	Male	5■	下痢	1	83	Yes/Yes	2	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization, Inv delayed, Inv omitted	
						下痢	84	34	Yes/Yes	3	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization, Inv delayed, Inv omitted	RECOVERED/RESOLVED
	320-■■■	White	-	Male	7■	急性腎不全	117	6	-/Yes	3	Yes	5-FU Bolus delayed, 5-FU Continuous delayed, Concomitant Therapy, Folinic Acid delayed, Hospitalization, Inv delayed, Irinotecan delayed	RECOVERED/RESOLVED

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality (Investigational Drug/Che motherapy)	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
	340- ████	Other	-	Female	5 █	下痢	7	11	Yes/Yes	4	Yes	5-FU Bolus omitted, 5-FU Continuous delayed, 5-FU Continuous reduced, Concomitant Therapy, Folinic Acid delayed, Hospitalization, Inv delayed, Irinotecan delayed, Irinotecan reduced	RECOVERED/RESOLVED
	340- ████	White	-	Male	7 █	敗血症	13	15	-/Yes	4	Yes	5-FU Bolus delayed, 5-FU Continuous delayed, Concomitant Therapy, Folinic Acid delayed, Hospitalization, Inv delayed, Irinotecan delayed	RECOVERED/RESOLVED
						下痢	69	3	Yes/Yes	4	Yes	5-FU Continuous delayed, 5-FU Continuous reduced, Folinic Acid delayed, Hospitalization, Inv delayed, Irinotecan delayed, Irinotecan reduced	RECOVERED/RESOLVED
	348- ████	White	-	Female	6 █	胃腸の炎症	159	4	Yes/Yes	3	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
	354- ████	White	-	Male	5 █	下痢	32	9	-/Yes	4	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality (Investigational Drug/Che motherapy)	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
	360-■■■	日本人以外のアジア人	-	Female	4■	ECOGパフォーマンスステータス悪化	7	12	Yes/Yes	2	Yes	Hospitalization	
						発熱性好中球減少症	8	15	-/Yes	4	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
						口内炎	10	17	-/Yes	3	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
						血小板減少症	12	3	-/Yes	3	Yes	Hospitalization	
						血小板減少症	19	2	-/Yes	3	Yes	Hospitalization	
						ECOGパフォーマンスステータス悪化	19	9	Yes/Yes	3	Yes	Hospitalization	
						血小板減少症	23	1	-/Yes	3	Yes	Hospitalization	
						ECOGパフォーマンスステータス悪化	28	8	Yes/Yes	2	Yes	Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
	366-■■■	日本人以外のアジア人	-	Female	7■	粘膜の炎症	120	6	-/Yes	3	Yes	Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
						口腔カンジダ症	120	6	-/Yes	3	Yes	Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
	382-■■■	White	-	Female	6■	嘔吐	21	6	-/Yes	3	Yes	Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
	382-■■■	White	-	Female	7■	肝血腫	161	1	Yes/Yes	4	Yes		RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality (Investigational Drug/Che motherapy)	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
						肝腎症候群	161	1	Yes/Yes	4	Yes	Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE
	394- XXXXXXXXXX	日本人	-	Female	7■	带状疱疹	30	7	Yes/Yes	3	Yes	5-FU Bolus discontinued, 5-FU Continuous delayed, 5-FU Continuous reduced, Concomitant Therapy, Folinic Acid delayed, Hospitalization, Inv delayed, Irinotecan delayed, Irinotecan reduced	
	398- XXXXXXXXXX	日本人	-	Male	7■	発熱性好中球減少症	16	14	-/Yes	3	Yes	5-FU Bolus delayed, 5-FU Bolus discontinued, 5-FU Continuous reduced, Concomitant Therapy, Hospitalization, Irinotecan reduced	RECOVERED/RESOLVED
	400- XXXXXXXXXX	日本人	-	Female	6■	大動脈解離	73	Not Recovered	Yes/Yes	3	Yes	Hospitalization	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	412- XXXXXXXXXX	日本人	-	Male	8■	口内炎	70	9	Yes/Yes	3	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	
						間質性肺疾患	72	13	Yes/Yes	3	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	

LY3009806

2.7.4 臨床的安全性

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality (Investigational Drug/Che motherapy)	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
	426-████	日本人	-	Male	7■	肺炎	11	7	Yes/Yes	2	Yes	5-FU Bolus delayed, 5-FU Continuous delayed, Concomitant Therapy, Folinic Acid delayed, Hospitalization, Inv delayed, Irinotecan delayed	
	428-████	日本人	-	Male	5■	間質性肺疾患	131	37	Yes/Yes	2	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
	430-████	日本人	-	Male	7■	可逆性後白質脳症症候群	436	Not Recovered	Yes/Yes	2	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	430-████	日本人	-	Male	6■	発熱	189	1	-/Yes	3	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	
						膀胱炎	189	13	-/Yes	3	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	
						発熱	190	1	-/Yes	2	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	
						発熱	191	8	-/Yes	1	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
	436-████	日本人	-	Female	6■	食欲減退	165	51	Yes/Yes	3	Yes	Hospitalization	

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality (Investigational Drug/Chemotherapy)	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
						下痢	168	24	Yes/Yes	3	Yes	5-FU Continuous delayed, 5-FU Continuous reduced, Concomitant Therapy, Folinic Acid delayed, Hospitalization, Inv delayed, Irinotecan delayed, Irinotecan reduced	RECOVERED/RESOLVED
	442- XXXXXXXXXX	日本人以外のアジア人	-	Female	61	悪心	2	8	-/Yes	3	Yes	5-FU Bolus delayed, 5-FU Bolus reduced, 5-FU Continuous delayed, 5-FU Continuous reduced, Concomitant Therapy, Folinic Acid delayed, Hospitalization, Inv delayed, Irinotecan delayed, Irinotecan, reduced	
						嘔吐	2	9	-/Yes	3	Yes	Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
						悪心	23	4	-/Yes	3	Yes	5-FU Bolus delayed, 5-FU Bolus reduced, 5-FU Continuous delayed, 5-FU Continuous reduced, Concomitant Therapy, Folinic Acid delayed, Hospitalization, Inv delayed, Irinotecan delayed, Irinotecan, reduced	

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality (Investigational Drug/Che motherapy)	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
	442- XXXXXXXXXX	日本人以外 のアジア人	-	Male	7■	疲労	15	12	Yes/Yes	3	Yes	5-FU Bolus delayed, 5-FU Bolus reduced, 5-FU Continuous delayed, 5-FU Continuous reduced, Folinic Acid delayed, Hospitalization, Inv delayed, Irinotecan delayed, Irinotecan reduced	
						下痢	36	10	Yes/Yes	3	Yes	Concomitant Therapy, RECOVERE Hospitalization D/RESOLV ED	
	448- XXXXXXXXXX	日本人以外 のアジア人	-	Female	7■	発熱性好中球減少症	21	2	-/Yes	3	Yes	Concomitant Therapy, RECOVERE Hospitalization D/RESOLV ED	
	452- XXXXXXXXXX	日本人以外 のアジア人	-	Female	7■	無力症	23	Not Recovered	-/Yes	2	Yes	Hospitalization	NOT RECOVERE D/NOT RESOLVED
						食欲減退	23	Not Recovered	-/Yes	3	Yes	Concomitant Therapy, RECOVERI Hospitalization NG/RESOLV ING	
						発熱性好中球減少症	23	3	-/Yes	3	Yes	Concomitant Therapy, RECOVERE Hospitalization D/RESOLV ED	
	460- XXXXXXXXXX	White	-	Female	6■	心房細動	100	3	-/Yes	2	Yes	Hospitalization	RECOVERE D/RESOLV ED

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality (Investigational Drug/Che motherapy)	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
	488-■■■	White	–	Male	5■	深部静脈血栓症	387	Not Recovered	Yes/–	2	Yes	Concomitant Therapy, NOT Hospitalization, Inv delayed, Inv discontinued	NOT RECOVERE D/NOT RESOLVED
	498-■■■	Other	–	Female	3■	腸出血	21	Not Recovered	Yes/–	2	Yes	Hospitalization	NOT RECOVERE D/NOT RESOLVED
	498-■■■	White	–	Male	5■	下痢	1	6	Yes/Yes	3	Yes	5-FU Bolus delayed, 5-FU Bolus reduced, 5-FU Continuous delayed, 5-FU Continuous reduced, Folinic Acid delayed, Hospitalization, Inv delayed, Irinotecan delayed, Irinotecan reduced	
	498-■■■	White	–	Male	6■	腎不全	55	2	–/Yes	3	Yes	Hospitalization	RECOVERE D/RESOLV ED
	498-■■■	White	–	Female	5■	肺炎	35	3	–/Yes	2	Yes	Hospitalization	RECOVERE D/RESOLV ED
						粘膜の炎症	37	16	–/Yes	3	Yes	5-FU Bolus reduced, 5-FU Continuous reduced, Hospitalization	RECOVERE D/RESOLV ED
	500-■■■	White	–	Male	7■	脳血腫	113	9	Yes/–	4	Yes	Hospitalization	RECOVERE D/RESOLV ED

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality (Investigational Drug/Che motherapy)	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
						硬膜下血腫	113	9	Yes/-	4	Yes	Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
	512-■■■	White	-	Female	7■	肺塞栓症	176	4	Yes/-	3	Yes	Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
						大静脈塞栓症	176	4	Yes/-	3	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
	522-■■■	White	-	Female	3■	大腸炎	99	7	-/Yes	3	Yes	Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
						好中球数減少	99	20	-/Yes	3	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
	530-■■■	日本人以外のアジア人	-	Male	7■	下痢	53	7	-/Yes	2	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
	530-■■■	日本人以外のアジア人	-	Male	4■	直腸穿孔	3	10	Yes/-	3	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
	601-■■■	White	-	Female	7■	疲労	40	17	Yes/Yes	3	Yes	Hospitalization, Irinotecan delayed, Irinotecan reduced	
						菌血症	44	14	Yes/Yes	3	Yes	5-FU Continuous delayed, 5-FU Continuous reduced, Concomitant Therapy, Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality (Investigational Drug/Che motherapy)	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
						発熱性好中球減少症	47	2	Yes/Yes	3	Yes	5-FU Bolus delayed, 5-FU Bolus discontinued, Folinic Acid delayed, Hospitalization, Inv delayed, Inv reduced	RECOVERED/RESOLVED
	607- XXXXXXXXXX	White	-	Female	7■	腫瘍崩壊症候群	38	22	Yes/-	4	Yes	Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE
	619- XXXXXXXXXX	White	-	Female	6■	悪心	23	3	-/Yes	2	Yes	Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
						下痢	23	4	-/Yes	3	Yes	5-FU Bolus delayed, 5-FU Bolus omitted, 5-FU Continuous delayed, 5-FU Continuous omitted, Concomitant Therapy, Folinic Acid delayed, Folinic Acid omitted, Hospitalization, Inv delayed, Irinotecan, delayed, Irinotecan omitted	RECOVERED/RESOLVED
						腹痛	23	19	-/Yes	2	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
						嘔吐	24	3	-/Yes	2	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	
						脱水	24	18	-/Yes	3	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality (Investigational Drug/Che motherapy)	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
						嘔吐	27	15	-/Yes	3	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
						下痢	33	9	-/Yes	3	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
						悪心	33	9	-/Yes	2	Yes	Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
	621- XXXXXXXXXX	White	-	Female	4	悪心	16	Not Recovered	-/Yes	3	Yes	Hospitalization	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
						嘔吐	22	8	-/Yes	3	Yes	Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
	624- XXXXXXXXXX	White	-	Male	6	発熱性好中球減少症	112	4	-/Yes	4	Yes	5-FU Bolus discontinued, 5-FU Continuous reduced, Concomitant Therapy, Hospitalization, Irinotecan reduced	RECOVERED/RESOLVED
						敗血症	112	5	Yes/Yes	4	Yes	5-FU Bolus delayed, 5-FU Continuous delayed, Concomitant Therapy, Folinic Acid delayed, Hospitalization, Inv delayed, Inv discontinued, Irinotecan delayed	RECOVERED/RESOLVED

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality (Investigational Drug/Che motherapy)	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
	633-████	White	–	Male	6■	急性腎不全	8	3	Yes/Yes	3	Yes	Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
						血液量減少性ショック	8	25	Yes/Yes	3	Yes	Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
	646-████	White	–	Female	7■	肺塞栓症	129	5	Yes/–	3	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
	647-████	White	–	Male	5■	胸痛	60	6	Yes/–	3	Yes	Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
						呼吸困難	60	6	Yes/–	2	Yes	Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
						筋骨格痛	62	4	Yes/–	3	Yes	Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
	655-████	White	–	Male	7■	胃腸炎	33	4	–/Yes	3	Yes	5-FU Continuous delayed, Folinic Acid delayed, Hospitalization, Inv delayed, Irinotecan delayed	RECOVERED/RESOLVED

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality (Investigational Drug/Che motherapy)	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
	656-████	White	-	Male	6█	発熱性好中球減少症	15	7	-/Yes	3	Yes	5-FU Bolus omitted, 5-FU Continuous delayed, 5-FU Continuous reduced, Folinic Acid delayed, Hospitalization, Inv delayed, Inv reduced, Irinotecan delayed, Irinotecan reduced	RECOVERED/RESOLVED
	666-████	White	-	Female	6█	胃炎	81	5	-/Yes	3	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
						尿路感染	82	8	-/Yes	2	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
	912-████	White	-	Male	6█	大腸炎	63	3	-/Yes	2	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	
						大腸炎	66	4	-/Yes	3	Yes	Concomitant Therapy, Hospitalization	RECOVERED/RESOLVED
	928-████	White	-	Female	5█	肺塞栓症	44	Not Recovered	Yes/-	3	Yes	Hospitalization	RECOVERING/RESOLVING
	952-████	White	-	Female	6█	下痢	228	10	-/Yes	3	Yes	5-FU Bolus delayed, 5-FU Bolus reduced, 5-FU Continuous delayed, 5-FU Continuous reduced, Folinic Acid delayed, Hospitalization, Inv delayed, Irinotecan delayed, Irinotecan reduced	RECOVERED/RESOLVED

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

Day of onset is counted from the day of the first administration inclusive.

MedDRA version 17.0.

Report: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Output/a_274_29_lst_ae_tesae_relany_raise_j.rtf

Program: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Program/a_lst_ae_jvbb_df.sas

Data: V:/StatProg_G/StatProg_P/Single-Use-Statistical-Program/Mdstat_ADS/LY3009806/CRC_JCTD/JVBB/adam

Date: 20■■■■-■■■■-■■■■

注：本一覧には、治験薬の初回投与日以降、最終投与後 30 日までに発現した事象のみならず、最終投与後 30 日以降に発現した事象を含む、全ての重篤な有害事象を含めた。なお、治験担当医師がラムシルマブ／プラセボ、又は FOLFIRI 療法との因果関係を否定しなかった事象を対象とした。

表 2.7.4.7-13 治験薬（ラムシルマブ／プラセボ、又は FOLFIRI 療法）との因果関係を否定できない重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を除く）の一覧（安全性解析対象集団）（JVCB 試験）

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality (Investigational Drug/Che- motherapy)	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
Ramucirumab + FOLFIRI (n=29)	103-████	White	8.0 mg/kg	Male	71	下痢	52	13	Yes/Yes	2	Yes	HOSPITALIZATION	
						脱水	60	3	Yes/Yes	3	Yes	HOSPITALIZATION	RECOVERED/RESOLVED

Day of onset is counted from the day of the first administration inclusive.

MedDRA version 17.0.

Report: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Output/a_274_32_1st_ae_tesae_relany_cb_j.rtf

Program: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Program/a_1st_ae_idb_df.sas

Data: V:/StatProg_G/StatProg_P/Single-Use-Statistical-Program/Mdstat_ADS/LY3009806/CRC_JCTD/IDB/adam

Date: 20██-██-████

注：本一覧には、治験薬の初回投与日以降、最終投与後 30 日までに発現した事象のみならず、最終投与後 30 日以降に発現した事象を含む、全ての重篤な有害事象を含めた。なお、治験担当医師がラムシルマブ／プラセボ、又は FOLFIRI 療法との因果関係を否定しなかった事象を対象とした。

表 2.7.4.7-14 治験薬（ラムシルマブ／プラセボ、又は mFOLFOX6 療法）との因果関係を否定できない重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を除く）の一覧（安全性解析対象集団）（JVBH 試験）

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality (Investigational Drug/Che motherapy)	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
Ramucirumab + mFOLFOX-6 (n=48)	106-████	White	8.0 mg/kg	Male	6■	下痢	192	4	-/Yes	2	Yes	HOSPITALIZATION	RECOVERED/RESOLVED
	106-████	White	8.0 mg/kg	Male	6■	ネフローゼ症候群	28	Not Recovered	Yes/-	4	Yes	5-FLUOROURACIL OR FOLINIC ACID OR OXALIPLATIN WITHDRAWN, RAMUCIRUMAB WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	106-████	White	8.0 mg/kg	Male	6■	低酸素症	274	1	Yes/Yes	3	Yes	5-FLUOROURACIL OR FOLINIC ACID OR OXALIPLATIN WITHDRAWN, CONCURRENT MEDICATION/PROCEDURE	RECOVERED/RESOLVED
	203-████	White	8.0 mg/kg	Female	6■	深部静脈血栓症	119	13	Yes/-	3	Yes	HOSPITALIZATION	RECOVERED/RESOLVED
						肺塞栓症	119	13	Yes/-	3	Yes	5-FLUOROURACIL OR FOLINIC ACID OR OXALIPLATIN WITHDRAWN, HOSPITALIZATION, RAMUCIRUMAB WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality (Investigational Drug/Che motherapy)	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
	206-■■■	White	8.0 mg/kg	Male	6■	発熱	75	17	Yes/Yes	1	Yes	CONCURRENT MEDICATION/PROC EDURE, HOSPITALIZATION	RECOVERE D/RESOLV ED
	207-■■■	White	8.0 mg/kg	Female	8■	頸静脈血栓症	54	66	Yes/Yes	3	Yes	CONCURRENT MEDICATION/PROC EDURE, RAMUCIRUMAB HELD/MODIFIED	RECOVERE D/RESOLV ED
	207-■■■	White	8.0 mg/kg	Male	3■	肛門膿瘍	169	6	Yes/-	3	Yes	5-FLUOROURACIL OR FOLINIC ACID OR OXALIPLATIN HELD/MODIFIED, CONCURRENT MEDICATION/PROC EDURE, HOSPITALIZATION	RECOVERE D/RESOLV ED
	207-■■■	White	8.0 mg/kg	Male	6■	肺炎	162	8	-/Yes	3	Yes	CONCURRENT MEDICATION/PROC EDURE, HOSPITALIZATION	RECOVERE D/RESOLV ED
	208-■■■	White	8.0 mg/kg	Female	7■	好中球減少症	29	2	-/Yes	4	Yes	5-FLUOROURACIL OR FOLINIC ACID OR OXALIPLATIN HELD/MODIFIED	NOT RECOVERE D/NOT RESOLVED
						好中球減少症	30	3	-/Yes	3	Yes	5-FLUOROURACIL OR FOLINIC ACID OR OXALIPLATIN HELD/MODIFIED	NOT RECOVERE D/NOT RESOLVED
						好中球減少症	32	9	-/Yes	1	Yes	5-FLUOROURACIL OR FOLINIC ACID OR OXALIPLATIN HELD/MODIFIED	RECOVERE D/RESOLV ED

LY3009806

2.7.4 臨床的安全性

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality (Investigational Drug/Che motherapy)	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
						肺塞栓症	63	125	Yes/-	4	Yes	CONCURRENT MEDICATION/PROC EDURE, RAMUCIRUMAB WITHDRAWN	RECOVERE D/RESOLV ED
	208- XXXXXXXXXX	White	8.0 mg/kg	Male	5 X	凝血異常	69	65	Yes/-	4	Yes	RAMUCIRUMAB HELD/MODIFIED	NOT RECOVERE D/NOT RESOLVED

Day of onset is counted from the day of the first administration inclusive.
MedDRA version 17.0.

Report: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Output/a_274_30_lst_ae_tesae_relany_bh.j.rtf

Program: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Program/a_lst_ae_idb_df.sas

Data: V:/StatProg_G/StatProg_P/Single-Use-Statistical-Program/Mdstat_ADS/LY3009806/CRC_JCTD/IDB/adam

Date: 20XXXX-XX-XXXX

注：本一覧には、治験薬の初回投与日以降、最終投与後 30 日までに発現した事象のみならず、最終投与後 30 日以降に発現した事象を含む、全ての重篤な有害事象を含めた。なお、治験担当医師がラムシルマブ／プラセボ、又は mFOLFOX-6 療法との因果関係を否定しなかった事象を対象とした。

表 2.7.4.7-15 治験薬（ラムシルマブ／プラセボ、又は mFOLFOX6 療法）との因果関係を否定できない重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を除く）の一覧（安全性解析対象集団）（JCDB 試験）

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality (Investigational Drug/Che motherapy)	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
Ramucirumab + mFOLFOX-6 (n=52)	001-████	White	8.0 mg/kg	Female	5■	肺塞栓症	5	Not Recovered	Yes/-	3	Yes	MFOLFOX-6 / RAMUCIRUMAB HELD/MODIFIED	NOT RECOVERE D/NOT RESOLVED
	001-████	White	8.0 mg/kg	Female	6■	感染性大腸炎	202	15	-/Yes	3	Yes	HOSPITALIZATION	RECOVERE D/RESOLV ED
	001-████	White	8.0 mg/kg	Female	6■	下痢	27	7	Yes/Yes	3	Yes	CONCURRENT MEDICATION/PROC EDURE, HOSPITALIZATION, MFOLFOX-6 / RAMUCIRUMAB HELD/MODIFIED	RECOVERE D/RESOLV ED
	002-████	White	8.0 mg/kg	Male	5■	腹痛	59	7	Yes/-	3	Yes	CONCURRENT MEDICATION/PROC EDURE, HOSPITALIZATION, RAMUCIRUMAB HELD/MODIFIED	RECOVERE D/RESOLV ED
						便秘	60	5	Yes/-	2	Yes	CONCURRENT MEDICATION/PROC EDURE, HOSPITALIZATION, RAMUCIRUMAB HELD/MODIFIED	

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality (Investigational Drug/Che motherapy)	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
	003-████	White	8.0 mg/kg	Female	6■	膀胱炎	119	21	Yes/Yes	3	Yes	CONCURRENT MEDICATION/PROC EDURE, HOSPITALIZATION	RECOVERE D/RESOLV ED
	004-████	White	8.0 mg/kg	Female	4■	発熱性好中球減少症	42	5	Yes/Yes	3	Yes	CONCURRENT MEDICATION/PROC EDURE, HOSPITALIZATION	RECOVERE D/RESOLV ED
	005-████	White	8.0 mg/kg	Male	5■	ネフローゼ症候群	36	28	Yes/-	4	Yes	HOSPITALIZATION, MFOLFOX-6 HELD/MODIFIED, RAMUCIRUMAB WITHDRAWN	
	014-████	White	8.0 mg/kg	Male	6■	尿路感染	56	4	Yes/Yes	3	Yes	CONCURRENT MEDICATION/PROC EDURE, HOSPITALIZATION, MFOLFOX-6 / RAMUCIRUMAB HELD/MODIFIED	RECOVERE D/RESOLV ED
	016-████	White	8.0 mg/kg	Male	6■	疲労	115	7	-/Yes	3	Yes	HOSPITALIZATION	RECOVERE D/RESOLV ED
	022-████	White	8.0 mg/kg	Male	4■	胸水	32	3	Yes/Yes	2	Yes	CONCURRENT MEDICATION/PROC EDURE, HOSPITALIZATION	

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality (Investigational Drug/Che motherapy)	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
mFOLFOX-6 (n=49)	022-████	White	8.0 mg/kg	Male	7■	急性心筋梗塞	19	7	Yes/Yes	3	Yes	CONCURRENT MEDICATION/PROC EDURE, HOSPITALIZATION, MFOLFOX-6 / RAMUCIRUMAB WITHDRAWN	RECOVERE D/RESOLV ED
	025-████	White	8.0 mg/kg	Female	6■	塞栓症	54	Not Recovered	Yes/-	3	Yes	CONCURRENT MEDICATION/PROC EDURE	NOT RECOVERE D/NOT RESOLVED
	001-████	White	-	Male	5■	嘔吐	5	25	-/Yes	3	Yes	HOSPITALIZATION	RECOVERE D/RESOLV ED
	004-████	White	-	Male	5■	注入に伴う反応	16	3	-/Yes	3	Yes	CONCURRENT MEDICATION/PROC EDURE, HOSPITALIZATION, MFOLFOX-6 HELD/MODIFIED	RECOVERE D/RESOLV ED
	004-████	White	-	Male	6■	敗血症	223	4	-/Yes	3	Yes	CONCURRENT MEDICATION/PROC EDURE, HOSPITALIZATION	RECOVERE D/RESOLV ED
	005-████	Other	-	Female	5■	発熱性好中球減少症	15	4	-/Yes	3	Yes	CONCURRENT MEDICATION/PROC EDURE, HOSPITALIZATION	RECOVERE D/RESOLV ED
	006-████	White	-	Female	4■	好中球減少性感染	50	10	-/Yes	3	Yes	CONCURRENT MEDICATION/PROC EDURE, HOSPITALIZATION	RECOVERE D/RESOLV ED

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality (Investigational Drug/Che motherapy)	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
	006-████	White	-	Male	5█	敗血症	215	7	-/Yes	4	Yes	CONCURRENT MEDICATION/PROC EDURE, HOSPITALIZATION	RECOVERE D/RESOLV ED
	013-████	White	-	Female	6█	嘔吐	6	4	-/Yes	3	Yes	CONCURRENT MEDICATION/PROC EDURE, HOSPITALIZATION	RECOVERE D/RESOLV ED
						悪心	6	6	-/Yes	3	Yes	CONCURRENT MEDICATION/PROC EDURE, HOSPITALIZATION	RECOVERE D/RESOLV ED

Day of onset is counted from the day of the first administration inclusive.

MedDRA version 17.0.

Report: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Output/a_274_31_lst_ae_tesae_relany_db_j.rtf

Program: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Program/a_lst_ae_idb_df.sas

Data: V:/StatProg_G/StatProg_P/Single-Use-Statistical-Program/Mdstat_ADS/LY3009806/CRC_JCTD/IDB/adam

Date: 20██-██-██

注：本一覧には、治験薬の初回投与日以降、最終投与後 30 日までに発現した事象のみならず、最終投与後 30 日以降に発現した事象を含む、全ての重篤な有害事象を含めた。なお、治験担当医師がラムシルマブ/プラセボ、又は mFOLFOX-6 療法との因果関係を否定しなかった事象を対象とした。

表 2.7.4.7-16 治験薬（ラムシルマブ／プラセボ）との因果関係を否定できない重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を除く）の一覧（安全性解析対象集団）（JVBF 試験）

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
Ramucirumab + BSC (N=317)	126-■■■	OTHER	8.0 mg/kg	Female	6■	高血圧	1	2	Yes	3	Yes	Concurrent medication/procedure, New or prolonged hospitalization	Change in Grade or Seriousness
						高血圧	5	2	Yes	3	Yes	Concurrent medication/procedure, New or prolonged hospitalization	Resolved
	138-■■■	WHITE	8.0 mg/kg	Male	7■	好中球減少症	148	15	Yes	4	Yes	Delayed/Modified	Change in Grade or Seriousness
						胃前庭部毛細血管拡張症	398	6	Yes	3	Yes	Discontinued, New or prolonged hospitalization	Resolved
						上部消化管出血	398	6	Yes	3	Yes	Discontinued, New or prolonged hospitalization	Resolved
	192-■■■	WHITE	8.0 mg/kg	Male	8■	浮動性めまい	30	3	Yes	2	Yes	Concurrent medication/procedure, New or prolonged hospitalization	Resolved
						非心臓性胸痛	30	3	Yes	2	Yes	Concurrent medication/procedure, New or prolonged hospitalization	Resolved

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
	206-████	WHITE	8.0 mg/kg	Female	6■	アナフィラキシー反応	1	2	Yes	3	Yes	Discontinued, Concurrent medication/procedure , New or prolonged hospitalization	Resolved
	206-████	WHITE	8.0 mg/kg	Male	6■	食道静脈瘤出血	80	6	Yes	3	Yes	Discontinued, Concurrent medication/procedure , New or prolonged hospitalization	Resolved
	215-████	WHITE	8.0 mg/kg	Male	7■	無力症	27	2	Yes	2	Yes	New or prolonged hospitalization	Resolved
	233-████	WHITE	8.0 mg/kg	Male	6■	高トリグリセリド血症	322	15	Yes	4	Yes	Concurrent medication/procedure	Change in Grade or Seriousness
	233-████	WHITE	8.0 mg/kg	Male	6■	肺炎	1	22	Yes	2	Yes	Concurrent medication/procedure , New or prolonged hospitalization	Resolved
						肝機能検査異常	8	12	Yes	4	Yes	Delayed/Modified, Concurrent medication/procedure , New or prolonged hospitalization	Resolved
	251-████	WHITE	8.0 mg/kg	Female	8■	肝臓破裂	34	12	Yes	3	Yes	Discontinued, New or prolonged hospitalization	Resolved
						腹膜出血	34	12	Yes	3	Yes	Discontinued, Concurrent medication/procedure , New or prolonged hospitalization	Resolved

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
	251-████	WHITE	8.0 mg/kg	Male	6■	十二指腸潰瘍	161	9	Yes	2	Yes	Delayed/Modified, Concurrent medication/procedure , New or prolonged hospitalization	Resolved
						胃腸出血	161	9	Yes	2	Yes	Concurrent medication/procedure , New or prolonged hospitalization	Resolved
	251-████	WHITE	8.0 mg/kg	Male	5■	胃腸出血	469	Not Recovered	Yes	3	Yes	New or prolonged hospitalization	Ongoing
	252-████	WHITE	8.0 mg/kg	Male	7■	高ビリルビン血症	81	Not Recovered	Yes	4	Yes	None	Ongoing
	252-████	WHITE	8.0 mg/kg	Male	7■	アナフィラキシー反応	1	2	Yes	3	Yes	Discontinued, Concurrent medication/procedure , New or prolonged hospitalization	Resolved
	256-████	WHITE	8.0 mg/kg	Male	7■	胃腸出血	90	3	Yes	2	Yes	Concurrent medication/procedure , New or prolonged hospitalization	Resolved
	258-████	OTHER	8.0 mg/kg	Male	4■	胃腸出血	55	6	Yes	2	Yes	New or prolonged hospitalization	Resolved
						全身健康状態低下	224	4	Yes	3	Yes	New or prolonged hospitalization	Resolved
						肝硬変	241	3	Yes	4	Yes	New or prolonged hospitalization	Change in Grade or Seriousness

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
	258-████	OTHER	8.0 mg/kg	Male	6■	皮膚潰瘍	324	27	Yes	3	Yes	Delayed/Modified, Concurrent medication/procedure, New or prolonged hospitalization	Change in Grade or Seriousness
						腎不全	394	42	Yes	3	Yes	Discontinued, New or prolonged hospitalization	Change in Grade or Seriousness
						全身健康状態低下	435	Not Recovered	Yes	4	Yes	New or prolonged hospitalization	Ongoing
						肝腎症候群	435	Not Recovered	Yes	4	Yes	New or prolonged hospitalization	Ongoing
						腎不全	435	4	Yes	4	Yes	Discontinued, New or prolonged hospitalization	Change in Grade or Seriousness
	260-████	WHITE	8.0 mg/kg	Male	6■	咯血	155	3	Yes	3	Yes	Discontinued, Concurrent medication/procedure, New or prolonged hospitalization	Resolved
	275-████	WHITE	8.0 mg/kg	Female	6■	肝性脳症	13	10	Yes	3	Yes	Discontinued, New or prolonged hospitalization	Resolved
	276-████	WHITE	8.0 mg/kg	Male	7■	深部静脈血栓症	264	12	Yes	3	Yes	Discontinued, Concurrent medication/procedure, New or prolonged hospitalization	Resolved

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
	277-■■■	WHITE	8.0 mg/kg	Male	7■	肝性脳症	199	Not Recovered	Yes	2	Yes	Discontinued, Concurrent medication/procedure , New or prolonged hospitalization	Ongoing
						急性腎不全	200	Not Recovered	Yes	2	Yes	Discontinued, Concurrent medication/procedure , New or prolonged hospitalization	Ongoing
	315-■■■	WHITE	8.0 mg/kg	Male	5■	肝性脳症	12	2	Yes	3	Yes	Delayed/Modified, Concurrent medication/procedure , New or prolonged hospitalization	Resolved
						肝性脳症	23	3	Yes	3	Yes	Concurrent medication/procedure , New or prolonged hospitalization	Resolved
						肝性脳症	34	Not Recovered	Yes	3	Yes	New or prolonged hospitalization	Ongoing
	319-■■■	WHITE	8.0 mg/kg	Male	8■	脳症	28	Not Recovered	Yes	3	Yes	Discontinued, Concurrent medication/procedure , New or prolonged hospitalization	Ongoing
	324-■■■	WHITE	8.0 mg/kg	Male	5■	上室性頻脈	239	1	Yes	4	Yes	Delayed/Modified, Concurrent medication/procedure , New or prolonged hospitalization	Resolved

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
	324-████	WHITE	8.0 mg/kg	Male	7■	食道静脈瘤出血	6	8	Yes	4	Yes	Discontinued, Concurrent medication/procedure , New or prolonged hospitalization	Resolved
	431-████	WHITE	8.0 mg/kg	Male	6■	皮膚病変	77	Not Recovered	Yes	2	Yes	None	Ongoing
	484-████	WHITE	8.0 mg/kg	Male	6■	注入に伴う反応	2	2	Yes	2	Yes	Concurrent medication/procedure , New or prolonged hospitalization	Resolved
	602-████	WHITE	8.0 mg/kg	Male	6■	脱水	10	4	Yes	3	Yes	Concurrent medication/procedure , New or prolonged hospitalization	Resolved
	606-████	WHITE	8.0 mg/kg	Male	5■	肝不全	11	6	Yes	3	Yes	Concurrent medication/procedure , New or prolonged hospitalization	Resolved
	671-████	日本人	8.0 mg/kg	Male	6■	食欲減退	18	4	Yes	3	Yes	Concurrent medication/procedure , New or prolonged hospitalization	Change in Grade or Seriousness
	671-████	日本人	8.0 mg/kg	Male	5■	肝性脳症	81	11	Yes	2	Yes	Delayed/Modified, Concurrent medication/procedure , New or prolonged hospitalization	Resolved

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Caus- ality	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
						肝性脳症	144	12	Yes	2	Yes	Discontinued, Concurrent medication/procedure , New or prolonged hospitalization	Resolved
	676-████	日本人	8.0 mg/kg	Female	7■	腹痛	106	Not Recovered	Yes	3	Yes	Delayed/Modified, Concurrent medication/procedure , New or prolonged hospitalization	Ongoing
						肝膿瘍	149	13	Yes	3	Yes	Concurrent medication/procedure , New or prolonged hospitalization	Change in Grade or Seriousness
						急性腎不全	157	Not Recovered	Yes	4	Yes	Concurrent medication/procedure , New or prolonged hospitalization	Ongoing
						肝不全	157	11	Yes	4	Yes	Concurrent medication/procedure , New or prolonged hospitalization	Change in Grade or Seriousness
	678-████	日本人	8.0 mg/kg	Female	8■	肝性脳症	118	Not Recovered	Yes	3	Yes	Discontinued, Concurrent medication/procedure , New or prolonged hospitalization	Ongoing
	678-████	日本人	8.0 mg/kg	Male	7■	皮下組織膿瘍	40	10	Yes	3	Yes	Delayed/Modified, Concurrent medication/procedure , New or prolonged hospitalization	Resolved

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
						胆汁うっ滞性黄疸	97	5	Yes	3	Yes	Delayed/Modified, Concurrent medication/procedure , New or prolonged hospitalization	Change in Grade or Seriousness
						胆汁うっ滞性黄疸	101	4	Yes	4	Yes	Concurrent medication/procedure , New or prolonged hospitalization	Change in Grade or Seriousness
						胆汁うっ滞性黄疸	142	Not Recovered	Yes	4	Yes	Concurrent medication/procedure	Ongoing
	681-■■■	日本人	8.0 mg/kg	Male	7■	全身健康状態低下	22	16	Yes	3	Yes	New or prolonged hospitalization	Change in Grade or Seriousness
	684-■■■	日本人	8.0 mg/kg	Male	7■	胃静脈瘤出血	18	44	Yes	3	Yes	Discontinued, Concurrent medication/procedure , New or prolonged hospitalization	Resolved
	685-■■■	日本人	8.0 mg/kg	Male	7■	発熱	57	16	Yes	2	Yes	Concurrent medication/procedure , New or prolonged hospitalization	Resolved
						菌血症	236	18	Yes	2	Yes	Delayed/Modified, Concurrent medication/procedure , New or prolonged hospitalization	Resolved

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
						食道静脈瘤	432	11	Yes	3	Yes	Delayed/Modified, Concurrent medication/procedure , New or prolonged hospitalization	Change in Grade or Seriousness
						食道静脈瘤	442	7	Yes	2	Yes	Delayed/Modified, Concurrent medication/procedure , New or prolonged hospitalization	Change in Grade or Seriousness
	686- ■■■■	日本人	8.0 mg/kg	Male	5 ■	低酸素症	15	Not Recovered	Yes	3	Yes	Concurrent medication/procedure , New or prolonged hospitalization	Ongoing
	687- ■■■■	日本人	8.0 mg/kg	Male	6 ■	肝障害	15	15	Yes	3	Yes	Delayed/Modified, New or prolonged hospitalization	Change in Grade or Seriousness
	711- ■■■■	日本人以外 のアジア人	8.0 mg/kg	Male	7 ■	心嚢液貯留	43	9	Yes	3	Yes	Concurrent medication/procedure , New or prolonged hospitalization	Resolved
	714- ■■■■	日本人以外 のアジア人	8.0 mg/kg	Male	5 ■	肝不全	19	6	Yes	4	Yes	Concurrent medication/procedure , New or prolonged hospitalization	Change in Grade or Seriousness
	717- ■■■■	日本人以外 のアジア人	8.0 mg/kg	Male	5 ■	食道出血	15	2	Yes	3	Yes	Discontinued, Concurrent medication/procedure , New or prolonged hospitalization	Resolved

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
	719- XXXXXXXXXX	日本人以外のアジア人	8.0 mg/kg	Male	5■	発熱	3	1	Yes	1	Yes	Concurrent medication/procedure, New or prolonged hospitalization	Resolved
						悪寒	3	4	Yes	2	Yes	Concurrent medication/procedure, New or prolonged hospitalization	Resolved
	723- XXXXXXXXXX	日本人以外のアジア人	8.0 mg/kg	Male	6■	上部消化管出血	93	7	Yes	3	Yes	Discontinued, Concurrent medication/procedure, New or prolonged hospitalization	Resolved
	724- XXXXXXXXXX	日本人以外のアジア人	8.0 mg/kg	Male	7■	肝性脳症	14	8	Yes	3	Yes	Delayed/Modified, Concurrent medication/procedure, New or prolonged hospitalization	Resolved
						肝性脳症	24	2	Yes	3	Yes	Concurrent medication/procedure, New or prolonged hospitalization	Change in Grade or Seriousness
						肝性脳症	25	18	Yes	1	Yes	Concurrent medication/procedure, New or prolonged hospitalization	Change in Grade or Seriousness
						肝性脳症	42	5	Yes	2	Yes	Concurrent medication/procedure, New or prolonged hospitalization	Resolved

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
						肝性脳症	121	3	Yes	3	Yes	Concurrent medication/procedure, New or prolonged hospitalization	Resolved
	724- XXXXXXXXXX	日本人以外のアジア人	8.0 mg/kg	Male	6■	胃腸出血	37	3	Yes	3	Yes	Discontinued, Concurrent medication/procedure, New or prolonged hospitalization	Resolved
	726- XXXXXXXXXX	日本人以外のアジア人	8.0 mg/kg	Male	6■	深部静脈血栓症	9	Not Recovered	Yes	2	Yes	Concurrent medication/procedure, New or prolonged hospitalization	Ongoing
						末梢性浮腫	9	Not Recovered	Yes	2	Yes	Concurrent medication/procedure, New or prolonged hospitalization	Ongoing
	772- XXXXXXXXXX	日本人以外のアジア人	8.0 mg/kg	Female	6■	高カルシウム血症	7	4	Yes	1	Yes	Concurrent medication/procedure, New or prolonged hospitalization	Resolved
						高カリウム血症	7	4	Yes	1	Yes	New or prolonged hospitalization	Resolved
						低ナトリウム血症	7	4	Yes	4	Yes	Concurrent medication/procedure, New or prolonged hospitalization	Resolved
						尿路感染	7	7	Yes	3	Yes	Concurrent medication/procedure, New or prolonged hospitalization	Change in Grade or Seriousness

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
Placebo + BSC (N=313)	107-████	WHITE	-	Male	7■	上部消化管出血	222	4	Yes	3	Yes	Concurrent medication/procedure, New or prolonged hospitalization	Resolved
	134-████	WHITE	-	Male	7■	肺塞栓症	20	Not Recovered	Yes	4	Yes	Concurrent medication/procedure, New or prolonged hospitalization	Ongoing
	140-████	WHITE	-	Male	5■	出血	87	9	Yes	3	Yes	Discontinued, Delayed/Modified, Concurrent medication/procedure, New or prolonged hospitalization	Resolved
	146-████	WHITE	-	Female	4■	食道静脈瘤出血	162	2	Yes	3	Yes	Discontinued, New or prolonged hospitalization	Resolved
	185-████	OTHER	-	Male	3■	腹水	41	Not Recovered	Yes	3	Yes	Concurrent medication/procedure, New or prolonged hospitalization	Ongoing
	211-████	WHITE	-	Male	5■	貧血	40	6	Yes	3	Yes	Concurrent medication/procedure, New or prolonged hospitalization	Change in Grade or Seriousness
	258-████	OTHER	-	Male	5■	肝腎症候群	43	Not Recovered	Yes	3	Yes	Concurrent medication/procedure, New or prolonged hospitalization	Ongoing

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
	260-████	WHITE	-	Male	5█	食道静脈瘤出血	20	5	Yes	3	Yes	Discontinued, Concurrent medication/procedure , New or prolonged hospitalization	Resolved
	266-████	WHITE	-	Male	6█	浮腫	104	Not Recovered	Yes	3	Yes	Delayed/Modified, New or prolonged hospitalization	Ongoing
						肺塞栓症	104	7	Yes	4	Yes	Delayed/Modified, Concurrent medication/procedure , New or prolonged hospitalization	Change in Grade or Seriousness
	272-████	WHITE	-	Male	7█	出血性卒中	15	23	Yes	3	Yes	Discontinued, Concurrent medication/procedure , New or prolonged hospitalization	Resolved
	281-████	WHITE	-	Female	6█	股関節部骨折	120	29	Yes	3	Yes	Concurrent medication/procedure , New or prolonged hospitalization	Resolved
						治癒不良	122	50	Yes	3	Yes	Delayed/Modified, New or prolonged hospitalization	Resolved
						創傷感染	122	50	Yes	3	Yes	Discontinued, Delayed/Modified, Concurrent medication/procedure , New or prolonged hospitalization	Resolved

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
	281-████	WHITE	-	Male	7■	肝性脳症	36	7	Yes	3	Yes	New or prolonged hospitalization	Change in Grade or Seriousness
	285-████	WHITE	-	Male	7■	腹痛	12	3	Yes	3	Yes	Concurrent medication/procedure, New or prolonged hospitalization	Change in Grade or Seriousness
	290-████	WHITE	-	Male	7■	貧血	81	2	Yes	2	Yes	Concurrent medication/procedure, New or prolonged hospitalization	Change in Grade or Seriousness
	291-████	WHITE	-	Female	4■	後腹膜出血	25	6	Yes	3	Yes	Discontinued, New or prolonged hospitalization	Resolved
	291-████	WHITE	-	Male	6■	敗血症	16	Not Recovered	Yes	4	Yes	Discontinued, New or prolonged hospitalization	Ongoing
						胆管瘻	22	Not Recovered	Yes	4	Yes	Discontinued, Concurrent medication/procedure, New or prolonged hospitalization	Ongoing
	316-████	WHITE	-	Male	5■	肝出血	30	69	Yes	3	Yes	Discontinued, New or prolonged hospitalization	Resolved
	319-████	WHITE	-	Female	8■	敗血症	15	Not Recovered	Yes	4	Yes	Delayed/Modified, Concurrent medication/procedure, New or prolonged hospitalization	Ongoing

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
	352-████	WHITE	-	Male	5■	食道静脈瘤出血	550	7	Yes	3	Yes	Concurrent medication/procedure, New or prolonged hospitalization	Resolved
	388-████	WHITE	-	Male	6■	肺出血	Unknown	Unknown	Yes	2	Yes	New or prolonged hospitalization	Resolved
						呼吸困難	56	3	Yes	4	Yes	New or prolonged hospitalization	Change in Grade or Seriousness
						呼吸困難	58	4	Yes	3	Yes	New or prolonged hospitalization	Resolved
	391-████	WHITE	-	Male	6■	門脈血栓症	52	11	Yes	3	Yes	Discontinued, Concurrent medication/procedure, New or prolonged hospitalization	Resolved
	605-████	WHITE	-	Male	6■	胸水	121	2	Yes	3	Yes	Concurrent medication/procedure, New or prolonged hospitalization	Resolved
						胸水	137	4	Yes	3	Yes	Concurrent medication/procedure, New or prolonged hospitalization	Change in Grade or Seriousness
	605-████	WHITE	-	Male	5■	肝不全	93	3	Yes	3	Yes	New or prolonged hospitalization	Change in Grade or Seriousness
						肝不全	98	3	Yes	4	Yes	New or prolonged hospitalization	Change in Grade or Seriousness

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
	652-████	日本人以外のアジア人	-	Male	7■	食道静脈瘤出血	295	6	Yes	3	Yes	Discontinued, Concurrent medication/procedure, New or prolonged hospitalization	Change in Grade or Seriousness
						食道静脈瘤出血	302	5	Yes	3	Yes	Concurrent medication/procedure, New or prolonged hospitalization	Change in Grade or Seriousness
	673-████	日本人	-	Male	6■	胃食道逆流性疾患	10	Not Recovered	Yes	3	Yes	Concurrent medication/procedure, New or prolonged hospitalization	Ongoing
						出血性十二指腸潰瘍	15	17	Yes	2	Yes	Concurrent medication/procedure, New or prolonged hospitalization	Resolved
	678-████	日本人	-	Male	6■	急性胆管炎	68	23	Yes	3	Yes	Concurrent medication/procedure, New or prolonged hospitalization	Resolved
	680-████	日本人	-	Male	5■	敗血症性ショック	93	13	Yes	4	Yes	Concurrent medication/procedure, New or prolonged hospitalization	Change in Grade or Seriousness
	683-████	日本人	-	Male	6■	肝臓破裂	2	Not Recovered	Yes	4	Yes	Concurrent medication/procedure, New or prolonged hospitalization	Ongoing
						急性呼吸窮迫症候群	6	2	Yes	4	Yes	Concurrent medication/procedure	Change in Grade or Seriousness

LY3009806

2.7.4 臨床的安全性

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

Treatment Group	Subject ID	Race	Dose	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset (Day xx of administration)	Duration	Causality	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Outcome
	684-████	日本人	-	Male	7■	肺炎	18	29	Yes	3	Yes	Delayed/Modified, Concurrent medication/procedure , New or prolonged hospitalization	Resolved
	723-████	日本人以外 のアジア人	-	Male	7■	脳梗塞	54	14	Yes	3	Yes	Concurrent medication/procedure , New or prolonged hospitalization	Resolved
	724-████	日本人以外 のアジア人	-	Female	5■	食道静脈瘤出血	76	1	Yes	3	Yes	Discontinued, Concurrent medication/procedure , New or prolonged hospitalization	Resolved

Day of onset is counted from the day of the first administration inclusive.

MedDRA version 16.1

Report: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Output/a_274_33_lst_ae_tesae_relany_bf_j.rtf

Program: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Program/a_lst_ae_jvbf_df.sas

Data: V:/StatProg_G/StatProg_P/Single-Use-Statistical-Program/Mdstat_ADS/LY3009806/CRC_JCTD/JVBF/adam

Date: 20██-██-██

注：本一覧には、治験薬の初回投与日以降、最終投与後 30 日までに発現した事象のみならず、最終投与後 30 日以降に発現した事象を含む、全ての重篤な有害事象を含めた。なお、治験担当医師がラムシルマブ又はプラセボとの因果関係を否定しなかった事象を対象とした。

表 2.7.4.7-17 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例数及び割合（PT）（安全性解析対象集団）（JVCB、JVBH 及び JCDB 試験）

		FOLFOX-Based Combination Studies							
		Study JVCB (Solid Tumors)		Study JVBH (CRC)		Study JCDB (CRC)			
有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=25) n(%)		Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=48) n(%)		Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=52) n(%)		mFOLFOX-6 (N=49) n(%)	
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3
	Patients with any TEAE Leading to Any Study Drug Dose Adjustment	11 (44.0)	4 (16.0)	46 (95.8)	35 (72.9)	38 (73.1)	23 (44.2)	28 (57.1)	16 (32.7)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	7 (28.0)	2 (8.0)	27 (56.3)	20 (41.7)	16 (30.8)	9 (17.3)	16 (32.7)	9 (18.4)
好中球減少症	Neutropenia	5 (20.0)	2 (8.0)	21 (43.8)	17 (35.4)	13 (25.0)	8 (15.4)	13 (26.5)	9 (18.4)
血小板減少症	Thrombocytopenia	1 (4.0)	0	13 (27.1)	1 (2.1)	5 (9.6)	1 (1.9)	8 (16.3)	0
貧血	Anaemia	1 (4.0)	0	1 (2.1)	1 (2.1)	2 (3.8)	1 (1.9)	0	0
凝血異常	Coagulopathy	0	0	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	0	0
ヘモグロビン血症	Haemoglobinaemia	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0
白血球減少症	Leukopenia	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0
汎血球減少症	Pancytopenia	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	2 (8.0)	1 (4.0)	10 (20.8)	4 (8.3)	12 (23.1)	5 (9.6)	2 (4.1)	0
下痢	Diarrhoea	1 (4.0)	1 (4.0)	7 (14.6)	4 (8.3)	5 (9.6)	3 (5.8)	0	0

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

		FOLFOX-Based Combination Studies							
		Study JVCB (Solid Tumors)		Study JVBH (CRC)		Study JCDB (CRC)			
有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=25) n(%)		Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=48) n(%)		Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=52) n(%)		mFOLFOX-6 (N=49) n(%)	
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Any Grade	Grade>=3	Any Grade	Grade>=3	Any Grade	Grade>=3	Any Grade	Grade>=3
口内炎	Stomatitis	0	0	0	0	3 (5.8)	0	2 (4.1)	0
腹痛	Abdominal pain	0	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0
裂肛	Anal fissure	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0
便秘	Constipation	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0
歯肉出血	Gingival bleeding	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0
痔核	Haemorrhoids	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0
下部消化管出血	Lower gastrointestinal haemorrhage	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0
悪心	Nausea	1 (4.0)	0	1 (2.1)	0	1 (1.9)	0	0	0
口腔内痛	Oral pain	0	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0
直腸出血	Rectal haemorrhage	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0
歯痛	Toothache	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0
嚥下障害	Dysphagia	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0
嘔吐	Vomiting	0	0	2 (4.2)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与 部位の状態	General disorders and administration site conditions	2 (8.0)	0	14 (29.2)	5 (10.4)	12 (23.1)	7 (13.5)	6 (12.2)	1 (2.0)
疲労	Fatigue	2 (8.0)	0	0	0	10 (19.2)	7 (13.5)	4 (8.2)	1 (2.0)
無力症	Asthenia	0	0	8 (16.7)	4 (8.3)	2 (3.8)	1 (1.9)	0	0

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

		FOLFOX-Based Combination Studies							
		Study JVCB (Solid Tumors)		Study JVBH (CRC)		Study JCDB (CRC)			
有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=25) n(%)		Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=48) n(%)		Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=52) n(%)		mFOLFOX-6 (N=49) n(%)	
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Any Grade	Grade>=3	Any Grade	Grade>=3	Any Grade	Grade>=3	Any Grade	Grade>=3
インフルエンザ様疾患	Influenza like illness	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0
発熱	Pyrexia	0	0	1 (2.1)	0	1 (1.9)	0	1 (2.0)	0
治癒不良	Impaired healing	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0
粘膜の炎症	Mucosal inflammation	0	0	2 (4.2)	0	0	0	0	0
非心臓性胸痛	Non-cardiac chest pain	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0
浮腫	Oedema	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	Oedema peripheral	0	0	2 (4.2)	1 (2.1)	0	0	0	0
温度変化不耐症	Temperature intolerance	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0
臨床検査	Investigations	2 (8.0)	1 (4.0)	4 (8.3)	1 (2.1)	12 (23.1)	4 (7.7)	7 (14.3)	4 (8.2)
血小板数減少	Platelet count decreased	0	0	0	0	8 (15.4)	3 (5.8)	1 (2.0)	0
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	0	0	1 (2.1)	0	1 (1.9)	0	0	0
ECOGパフォーマンスステータス悪化	Eastern Cooperative Oncology Group performance status worsened	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0
好中球数減少	Neutrophil count decreased	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	6 (12.2)	4 (8.2)

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

		FOLFOX-Based Combination Studies							
		Study JVCB (Solid Tumors)		Study JVBH (CRC)		Study JCDB (CRC)			
有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=25) n(%)		Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=48) n(%)		Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=52) n(%)		mFOLFOX-6 (N=49) n(%)	
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3
体重減少	Weight decreased	0	0	1 (2.1)	0	1 (1.9)	0	1 (2.0)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	Gamma-glutamyltransferase increased	0	0	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	0	0
糸球体濾過率減少	Glomerular filtration rate decreased	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0
白血球数減少	White blood cell count decreased	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	0	0	8 (16.7)	4 (8.3)	6 (11.5)	1 (1.9)	2 (4.1)	0
上気道感染	Upper respiratory tract infection	0	0	0	0	2 (3.8)	0	0	0
カテーテル留置部位感染	Catheter site infection	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0
歯肉炎	Gingivitis	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0
副鼻腔炎	Sinusitis	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0
皮膚感染	Skin infection	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0
尿路感染	Urinary tract infection	0	0	2 (4.2)	1 (2.1)	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

		FOLFOX-Based Combination Studies							
		Study JVCB (Solid Tumors)		Study JVBH (CRC)		Study JCDB (CRC)			
有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=25) n(%)		Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=48) n(%)		Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=52) n(%)		mFOLFOX-6 (N=49) n(%)	
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Any Grade	Grade>=3	Any Grade	Grade>=3	Any Grade	Grade>=3	Any Grade	Grade>=3
創傷感染	Wound infection	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0
肛門膿瘍	Anal abscess	0	0	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	0	0
乳房膿瘍	Breast abscess	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0
気管支炎	Bronchitis	0	0	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	0	0
下気道感染	Lower respiratory tract infection	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0
臍炎	Omphalitis	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0
爪囲炎	Paronychia	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0
骨盤膿瘍	Pelvic abscess	0	0	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	0	0
気道感染	Respiratory tract infection	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0
尿路性敗血症	Urosepsis	0	0	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	0	0	3 (6.3)	0	6 (11.5)	1 (1.9)	4 (8.2)	1 (2.0)
注入に伴う反応	Infusion related reaction	0	0	3 (6.3)	0	6 (11.5)	1 (1.9)	4 (8.2)	1 (2.0)
創合併症	Wound complication	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0
神経系障害	Nervous system disorders	0	0	26 (54.2)	7 (14.6)	6 (11.5)	2 (3.8)	6 (12.2)	3 (6.1)

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

		FOLFOX-Based Combination Studies							
		Study JVCB (Solid Tumors)		Study JVBH (CRC)		Study JCDB (CRC)			
有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=25) n(%)		Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=48) n(%)		Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=52) n(%)		mFOLFOX-6 (N=49) n(%)	
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3
末梢性ニューロパチー	Neuropathy peripheral	0	0	0	0	3 (5.8)	1 (1.9)	2 (4.1)	0
末梢性感覚ニューロパチー	Peripheral sensory neuropathy	0	0	1 (2.1)	0	3 (5.8)	1 (1.9)	4 (8.2)	3 (6.1)
異常感覚	Dysaesthesia	0	0	5 (10.4)	0	0	0	0	0
頭痛	Headache	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	Hypoaesthesia	0	0	2 (4.2)	0	0	0	0	0
神経毒性	Neurotoxicity	0	0	16 (33.3)	6 (12.5)	0	0	0	0
錯感覚	Paraesthesia	0	0	2 (4.2)	0	0	0	0	0
失神	Syncope	0	0	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	2 (8.0)	0	0	0	3 (5.8)	0	0	0
食欲減退	Decreased appetite	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0
高血糖	Hyperglycaemia	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0
低ナトリウム血症	Hyponatraemia	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0
低アルブミン血症	Hypoalbuminaemia	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	Vascular disorders	0	0	7 (14.6)	6 (12.5)	3 (5.8)	1 (1.9)	0	0
高血圧	Hypertension	0	0	6 (12.5)	5 (10.4)	3 (5.8)	1 (1.9)	0	0
頸静脈血栓症	Jugular vein thrombosis	0	0	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	0	0

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

		FOLFOX-Based Combination Studies							
		Study JVCB (Solid Tumors)		Study JVBH (CRC)		Study JCDB (CRC)			
有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=25) n(%)		Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=48) n(%)		Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=52) n(%)		mFOLFOX-6 (N=49) n(%)	
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Any Grade	Grade>=3	Any Grade	Grade>=3	Any Grade	Grade>=3	Any Grade	Grade>=3
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	1 (4.0)	0	3 (6.3)	0	2 (3.8)	1 (1.9)	1 (2.0)	1 (2.0)
ネフローゼ症候群	Nephrotic syndrome	0	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0
尿閉	Urinary retention	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0
水腎症	Hydronephrosis	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)
蛋白尿	Proteinuria	1 (4.0)	0	2 (4.2)	0	0	0	0	0
腎不全	Renal failure	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	0	0	0	2 (3.8)	1 (1.9)	0	0
咯血	Haemoptysis	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0
肺塞栓症	Pulmonary embolism	0	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	0	0	4 (8.3)	1 (2.1)	2 (3.8)	0	4 (8.2)	1 (2.0)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	0	0	2 (4.2)	0	1 (1.9)	0	1 (2.0)	1 (2.0)
皮膚硬結	Skin induration	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0
皮膚乾燥	Dry skin	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0
多汗症	Hyperhidrosis	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

		FOLFOX-Based Combination Studies							
		Study JVCB (Solid Tumors)		Study JVBH (CRC)		Study JCDB (CRC)			
有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=25) n(%)		Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=48) n(%)		Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=52) n(%)		mFOLFOX-6 (N=49) n(%)	
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3	Any Grade	Grade≥3
爪甲離床症	Onycholysis	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0
そう痒症	Pruritus	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0
発疹	Rash	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0
そう痒性皮疹	Rash pruritic	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0
蕁麻疹	Urticaria	0	0	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (2.0)	0
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders	0	0	1 (2.1)	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0
回転性めまい	Vertigo	0	0	1 (2.1)	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0
胆石症	Cholelithiasis	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0
門脈圧亢進症	Portal hypertension	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0
筋骨格系および結合組織 障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	0	2 (4.2)	1 (2.1)	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0
筋肉痛	Myalgia	0	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0
背部痛	Back pain	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0
四肢痛	Pain in extremity	0	0	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	0	0

LY3009806

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

2.7.4 臨床的安全性

		FOLFOX-Based Combination Studies							
		Study JVCB (Solid Tumors)		Study JVBH (CRC)		Study JCDB (CRC)			
有害事象発現例数(%)		Ramucirumab + FOLFIRI (N=25) n(%)		Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=48) n(%)		Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=52) n(%)		mFOLFOX-6 (N=49) n(%)	
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Any Grade	Grade>=3	Any Grade	Grade>=3	Any Grade	Grade>=3	Any Grade	Grade>=3
Abbreviations: Comb. = Combination; CRC = colorectal carcinoma; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; FOLFOX-6 = folinic acid, fluorouracil, and oxaliplatin; N = total population size; Ram = Ramucirumab; TEAE = treatment-emergent adverse event. Note: At each level of summarization, a patient is counted once. Note: Terms are sorted by descending frequency of System Organ Class and then Preferred Term in the Ram arm of study JCDB. MedDRA version 17.0 Source: sis5aesc.r14 Report: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Output/a_274_72_sum_ae_teae_adjany_ss.rtf Program: V:/StatProg_G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Program/a_sum_ae_idb_tmp1b_df.sas Data: V:/StatProg_G/StatProg_P/Single-Use-Statistical-Program/Mdstat_ADS/LY3009806/CRC_JCTD/IDB/ads Date: 20■■■■-■■■■-■■■■									

サイラムザ点滴静注液 100 mg

サイラムザ点滴静注液 500 mg

2.7.5 参考文献

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.5	参考文献.....	1
-------	-----------	---

2.7.5 参考文献

参考文献	文献添付の有無
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. <i>Lancet Oncol.</i> 2013;14(1):29-37.	有
Cohen MH, Williams GA, Sridhara R, Chen G, Pazdur R. FDA drug approval summary: gefitinib (ZD1839) (Iressa®) tablets. <i>The Oncologist.</i> 2003;8(4):303-306.	有
Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, Giuliani F, Caruso M, Gebbia N, Carteni G, Agostara B, Pezzella G, Manzione L, Borsellino N, Misino A, Romito S, Durini E, Cardio S, Di Seri M, Lopez M, Maiello E. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. <i>J Clin Oncol.</i> 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. <i>Lancet.</i> 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). <i>Eur J Cancer.</i> 2009;45:228-247.	有
[FDA] Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Assay Development for Immunogenicity Testing of Therapeutic Proteins. 2009. http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM192750.pdf . Accessed April 17, 2015.	無
Fleming TR. Interpretation of subgroup analyses in clinical trials. <i>Drug Information Journal.</i> 1995;29:1681S-1687S.	無
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. <i>J Clin Oncol.</i> 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. <i>J Clin Oncol.</i> 2004;22(1):23-30.	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
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. <i>N Engl J Med.</i> 2000;343(13):905-914.	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. <i>J Clin Oncol.</i> 2004;22(2):229-237.	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. <i>Ann Oncol.</i> 2014;25(suppl 3):iii1-iii9.	有

サイラムザ点滴静注液（結腸・直腸癌）

参考文献	文献添付 の有無
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. <i>J Clin Oncol</i> . 2012;30(28):3499-3506.	有
Yothers G. Toward progression-free survival as a primary end point in advanced colorectal cancer. <i>J Clin Oncol</i> . 2007;25(33):5153-5154.	有
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