サイラムザ点滴静注液 100 mg
サイラムザ点滴静注液 500 mg

2.7.6　個々の試験のまとめ

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 1
2.7.6.1 臨床試験一覧 1
2.7.6.2 I4T-IE-JVBY（IMCL CP12-1029）試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.3.2.1 項） 6
2.7.6.2.1 試験方法 6
2.7.6.2.2 試験成績 12
2.7.6.2.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 12
2.7.6.2.2.2 人口統計学的及び他の疾患特性 12
2.7.6.2.2.3 有効性 16
2.7.6.2.2.4 薬物動態 17
2.7.6.2.2.5 薬力学 20
2.7.6.2.2.6 安全性 20
2.7.6.2.2.6.1 治験薬の曝露状況 20
2.7.6.2.2.6.2 有害事象の要約 21
2.7.6.2.2.6.2.1 DLT 評価 21
2.7.6.2.2.6.2.2 全サイクルに認められた有害事象 22
2.7.6.2.2.6.3 臨床検査値 24
2.7.6.2.2.6.4 バイタルサイン 24
2.7.6.2.2.6.5 心電図 24
2.7.6.2.2.6.6 免疫原性 24
2.7.6.2.3 結論 24
2.7.6.2.4 付録 25
2.7.6.3 I4T-IE-JVCB（IMCL CP12-1033）試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.4.1 項） 53
2.7.6.3.1 試験方法 53
2.7.6.3.2 試験成績 56
2.7.6.3.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 56
2.7.6.3.2.2 人口統計学的及び他の疾患特性 57
2.7.6.3.2.3 薬物動態 58
2.7.6.3.2.3.1 イリノテカン及び SN-38 の薬物動態 58
2.7.6.3.2.3.2 ラムシルマブの薬物動態 64
2.7.6.3.2.4 安全性 67
2.7.6.3.2.4.1 治験薬の曝露状況 67
2.7.6.3.2.4.2 有害事象の要約 67
2.7.6.3.2.4.3 有害事象 68
2.7.6.3.2.4.4 死亡及びその他重篤な有害事象 71
2.7.6.3.2.4.5 その他の重要な有害事象 71
2.7.6.3.2.4.5.1 いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象 71
2.7.6.3.2.4.5.2 減量又は休薬に至った有害事象 71
2.7.6.3.2.4.5.3 特に注目すべき有害事象 72
2.7.6.3.2.4.5.4 入院 73
2.7.6.3.2.4.6 臨床検査値 73
2.7.6.3.2.4.7 バイタルサイン 74
2.7.6.3.2.4.8 ECOG PS 及び理学的所見 74
2.7.6.3.3 結論 74
2.7.6.3.4 付録 74
2.7.6.4 I4T-MC-JVBB（IMCL CP12-0920）試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.1 項） 84
2.7.6.4.1 試験方法 84

2.7.6.4.2 試験成績 92
2.7.6.4.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 92
2.7.6.4.2.2 人口統計学的及び他の疾患特性 93
2.7.6.4.2.3 有効性 98
2.7.6.4.2.3.1 主要評価項目：全生存期間 98
2.7.6.4.2.3.1.1 全生存期間の評価 98
2.7.6.4.2.3.1.2 全生存期間の感度分析 100
2.7.6.4.2.3.1.3 試験治療中止後の抗癌剤治療 101
2.7.6.4.2.3.2 副次的評価項目 102
2.7.6.4.2.3.2.1 無増悪生存期間 102
2.7.6.4.2.3.2.2 奏効率及び病勢コントロール率 105
2.7.6.4.2.3.2.3 事前に規定した部分集団解析 106
2.7.6.4.2.3.2.4 Patient-reported outcome 108
2.7.6.4.2.4 薬物動態 109
2.7.6.4.2.5 安全性 110
2.7.6.4.2.5.1 治験薬の曝露状況 110
2.7.6.4.2.5.2 有害事象の要約 113
2.7.6.4.2.5.3 有害事象 114
2.7.6.4.2.5.3.1 治験薬との因果関係を問わない有害事象 114
2.7.6.4.2.5.3.2 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（治験担当医師判断に基づく） 115
2.7.6.4.2.5.4 死亡及びその他重篤な有害事象 116
2.7.6.4.2.5.5 その他の重要な有害事象 117
2.7.6.4.2.5.5.1 いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象 117
2.7.6.4.2.5.5.2 投与変更（投与延期、減量又は休薬）に至った有害事象 120
2.7.6.4.2.5.5.3 特に注目すべき有害事象 120
2.7.6.4.2.5.6 臨床検査値 122
2.7.6.4.2.5.7 バイタルサイン 123
2.7.6.4.2.5.8 心電図 123
2.7.6.4.2.5.9 入院 123
2.7.6.4.2.5.10 輸血及び支持療法 123
2.7.6.4.2.5.11 前投薬 124
2.7.6.4.2.5.12 免疫原性 124
2.7.6.4.3 結論 124
2.7.6.4.4 付録 124
2.7.6.5 I4T-IE-JVBH（IMCL CP12-0709）試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.5.2.1 項） 361
2.7.6.5.1 試験方法 361
2.7.6.5.2 試験成績 363
2.7.6.5.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 363
2.7.6.5.2.2 人口統計学的及び他の疾患特性 363
2.7.6.5.2.3 有効性 364
2.7.6.5.2.4 薬物動態 364
2.7.6.5.2.5 薬力学 364
2.7.6.5.2.6 安全性 364
2.7.6.5.2.6.1 治験薬の曝露状況 364
2.7.6.5.2.6.2 有害事象の要約 364
2.7.6.5.2.6.3 有害事象 366
2.7.6.5.2.6.4 死亡及びその他重篤な有害事象 367
2.7.6.5.2.6.5 その他の重要な有害事象 367
2.7.6.5.2.6.5.1 いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象 367

2.7.6.5.2.6.5.2 投与変更（投与延期、減量又は休薬）に至った有害事象 368
2.7.6.5.2.6.5.3 入院 368
2.7.6.5.2.6.5.4 ニューロパチー 368
2.7.6.5.2.6.6 臨床検査値 368
2.7.6.5.2.6.7 バイタルサイン 369
2.7.6.5.3 結論 369
2.7.6.5.4 付録 369
2.7.6.6 I4Y-IE-JCDB（IMCL CP20-0801）試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.5.4.1 項） 383
2.7.6.6.1 試験方法 383
2.7.6.6.2 試験成績 387
2.7.6.6.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 387
2.7.6.6.2.2 人口統計学的及び他の疾患特性 388
2.7.6.6.2.3 有効性 389
2.7.6.6.2.3.1 主要評価項目：無増悪生存期間 389
2.7.6.6.2.3.2 副次的評価項目 390
2.7.6.6.2.4 薬物動態 391
2.7.6.6.2.5 安全性 391
2.7.6.6.2.5.1 治験薬の曝露状況 391
2.7.6.6.2.5.2 有害事象の要約 392
2.7.6.6.2.5.3 有害事象 393
2.7.6.6.2.5.4 死亡及びその他重篤な有害事象 393
2.7.6.6.2.5.5 その他の重要な有害事象 394
2.7.6.6.2.5.5.1 いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象 394
2.7.6.6.2.5.5.2 投与延期、休薬又は減量に至った有害事象 395
2.7.6.6.2.5.5.3 特に注目すべき有害事象 395
2.7.6.6.2.6 臨床検査値 396
2.7.6.6.2.7 バイタルサイン 396
2.7.6.6.2.8 心電図 396
2.7.6.6.2.9 前投薬 396
2.7.6.6.2.10 入院 396
2.7.6.6.2.11 併用療法及び追加治療 396
2.7.6.6.3 結論 397
2.7.6.6.4 付録 397
2.7.6.7 I4T-IE-JVBF（IMCL CP12-0919）試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.5.4.2 項） 417
2.7.6.7.1 試験方法 417
2.7.6.7.2 試験成績 421
2.7.6.7.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 421
2.7.6.7.2.2 人口統計学的及び他の疾患特性 422
2.7.6.7.2.3 有効性 425
2.7.6.7.2.3.1 主要評価項目：全生存期間 425
2.7.6.7.2.3.2 副次的評価項目 427
2.7.6.7.2.4 薬物動態 428
2.7.6.7.2.5 安全性 428
2.7.6.7.2.5.1 治験薬の曝露状況 428
2.7.6.7.2.5.2 有害事象の要約 429
2.7.6.7.2.5.3 有害事象 429
2.7.6.7.2.5.4 死亡及びその他重篤な有害事象 430
2.7.6.7.2.5.5 その他の重要な有害事象 432
2.7.6.7.2.5.5.1 いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象 432

2.7.6.7.2.5.5.2 特に注目すべき有害事象 433
2.7.6.7.2.6 臨床検査値 435
2.7.6.7.2.7 バイタルサイン 435
2.7.6.7.2.8 心電図 435
2.7.6.7.2.9 入院 436
2.7.6.7.2.10 輸血及び支持療法 436
2.7.6.7.2.11 Child-Pugh 分類で重症度がグレード B に該当する被験者を対象とした安全性の成績 436
2.7.6.7.3 結論 436
2.7.6.7.4 付録 436

2.7.6　個々の試験のまとめ

2.7.6.1　臨床試験一覧

試験の種類 (評価・参考資料)	試験番号	試験報告書 の 添付場所	目的	試験デザイン 及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	治験薬が 投与された 被験者数	患者の診断名	試験の 進行状況 報告書の種類
国内第 Ib 相試験 （評価資料）	I4T-IE-JVBY (IMCL CP12-1029)	5.3.3.2.1	**主要** ・　日本人患者に海外推奨用量のラムシルマブと FOLFIRI 療法を併用したときの安全性及び忍容性の確認 **副次** ・　薬物動態 ・　免疫原性 ・　抗腫瘍活性 ・　薬力学	国内第 Ib 相 非盲検、単群	ラムシルマブ 8 mg/kg を 2 週間に 1 回、静脈内投与 + FOLFIRI 療法を 2 週間に 1 回 ［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 を急速静脈内投与後、 2400 mg/m^2 を持続静脈内投与（Day 1～2）］	6 例	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	完了 完全な報告書
海外第 II 相試験 （参考資料）	I4T-IE-JVCB (IMCL CP12-1033)	5.3.3.4.1	**主要** ・　薬物相互作用−FOLFIRI 療法時のラムシルマブ投与がイリノテカン及びその代謝物 SN-38 の薬物動態に及ぼす影響 **副次** ・　安全性 ・　免疫原性 ・　ラムシルマブの薬物動態 **探索** ・　遺伝学的解析とアウトカムとの間の関連性	海外第 II 相 非盲検、単群、cross-comparison	**第 1 サイクル（2 週間）：** 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 [a] 400 mg/m^2 を Day 1 に静脈内投与、 5-FU 400 mg/m^2 を急速静脈内投与後、 2400 mg/m^2 を持続静脈内投与（Day 1～2）］ **第 2 サイクル（2 週間）：** ラムシルマブ 8 mg/kg を静脈内投与 + FOLFIRI 療法（上述と同一の用法・用量） **第 3 サイクル（2 週間）以降：** ラムシルマブ 8 mg/kg を静脈内投与 又は ラムシルマブ 8 mg/kg を静脈内投与 + FOLFIRI 療法（上述と同一の用法・用量）	25 例 [b]	標準治療抵抗性又は適切な治療法がない進行悪性固形癌	完了 完全な報告書

試験の種類 (評価・参考資料)	試験番号	試験報告書 の 添付場所	目的	試験デザイン 及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	治験薬が 投与された 被験者数	患者の診断名	試験の 進行状況 報告書の種類
国際共同第 III 相試験 （評価資料）	RAISE I4T-MC-JVBB (IMCL CP12-0920)	5.3.5.1.1	**主要** ・　全生存期間 **副次** ・　無増悪生存期間 ・　奏効率 ・　安全性 ・　免疫原性 ・　ラムシルマブの血清中濃度 ・　Patient reported outcome 及び QOL **その他** ・　バイオマーカー及び臨床的アウトカムの評価	国際共同第 III 相 無作為化、二重盲検、プラセボ対照	ラムシルマブ 8 mg/kg を 2 週間に 1 回、静脈内投与 + FOLFIRI 療法を 2 週間に 1 回 ［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 を急速静脈内投与後、 2400 mg/m^2 を持続静脈内投与（Day 1～2）］ 又は プラセボを 2 週間に 1 回、静脈内投与 + FOLFIRI 療法（上述と同一の用法・用量）	1057 例 （うち日本人 136 例）	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	完了 完全な報告書
海外第 II 相試験 （参考資料）	I4T-IE-JVBH (IMCL CP12-0709)	5.3.5.2.1	**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 ・　薬物動態及び免疫原性	海外第 II 相 非盲検、単群	ラムシルマブ 8 mg/kg を 2 週間に 1 回、静脈内投与 + mFOLFOX-6 療法を 2 週間に 1 回 ［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 を急速静脈内投与後、 2400 mg/m^2 を持続静脈内投与（Day 1～2）］	48 例	未治療の転移性結腸・直腸癌	完了 完全な報告書

試験の種類 (評価・参考資料)	試験番号	試験報告書 の 添付場所	目的	試験デザイン 及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	治験薬が 投与された 被験者数	患者の診断名	試験の 進行状況 報告書の種類
海外第 II 相試験 （参考資料）	I4Y-IE-JCDB (IMCL CP20-0801)	5.3.5.4.1	**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（IMC-18F1; LY3012212）の薬物動態及び免疫原性 **探索** ・　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	海外第 II 相 非盲検、無作為化	**A 群：** mFOLFOX-6 療法を 2 週間に 1 回 ［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 [a] 400 mg/m^2 を Day 1 に静脈内投与、 5-FU 400 mg/m^2 を急速静脈内投与後、 2400 mg/m^2 を持続静脈内投与（Day 1～2）］ **B 群：** ラムシルマブ 8 mg/kg を 2 週間に 1 回、静脈内投与 + mFOLFOX-6 療法（上述と同一の用法・用量） **C 群：** Icrucumab 15 mg/kg を 2 週間に 1 回、静脈内投与 + mFOLFOX-6 療法（上述と同一の用法・用量）	153 例	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	完了 完全な報告書
国際共同第 III 相試験 （参考資料）	REACH I4T-IE-JVBF (IMCL CP12-0919)	5.3.5.4.2	**主要** ・　全生存期間 **副次** ・　無増悪生存期間 ・　奏効率 ・　無増悪期間 ・　Patient reported outcome 及び QOL ・　安全性 ・　薬物動態 ・　免疫原性 **探索** ・　薬力学	国際共同第 III 相 無作為化、二重盲検、プラセボ対照	ラムシルマブ 8 mg/kg を 2 週間に 1 回、静脈内投与 + BSC 又は プラセボを 2 週間に 1 回、静脈内投与 + BSC	Child-Pugh A：553 例 Child-Pugh B：77 例 （うち日本人 Child-Pugh A：91 例 Child-Pugh B：17 例）	ソラフェニブによる一次治療後の肝細胞癌	完了 完全な報告書

BSC = best supportive care; FU = フルオロウラシル（fluorouracil）; FOLFIRI = イリノテカン+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+ 5-フルオロウラシル; mFOLFOX-6 = modified FOLFOX-6（オキサリプラチン+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+ 5-フルオロウラシル）; QOL = クオリティ・オブ・ライフ（quality of life）.

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

a　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/m^2 を使用した。

b　安全性解析対象集団（ラムシルマブ又は FOLFIRI 療法のいずれかの薬剤を 1 回以上投与されたすべての被験者）には 29 例を採用したが、このうち 4 例は第 2 サイクル開始前（すなわち、ラムシルマブ投与前）に投与中止した。このため、ラムシルマブを投与された被験者数として 25 例を採用した。

2.7.6.2 I4T-IE-JVBY（IMCL CP12-1029）試験（評価資料、添付資料番号：第5.3.3.2.1 項）

2.7.6.2.1 試験方法

項　目	内　　容
標題	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（IMC-1121B）製剤を併用投与する第 I 相臨床試験
実施医療機関数及び実施国	3 施設（日本）
試験実施期間	2011 年 2 月 ■ 日～2012 年 3 月 ■ 日
開発の相	第 Ib 相
目的	1. 主要目的 本試験は、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進行結腸・直腸癌の日本人患者を対象に、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（IMC-1121B；LY3009806）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ことを目的とした。国際共同第 III 相臨床試験で、FOLFIRI 療法併用下、ラムシルマブ 8 mg/kg/回（2 週間隔投与）のレジメンを採用予定であったことから、国際共同第 III 相臨床試験への日本人参加に先立ち、当該レジメンを日本人に適応可能であるか、安全性及び忍容性の観点から、事前に検討することとした。 2. 副次的目的 · ラムシルマブの薬物動態を評価する。 · ラムシルマブに対する血中抗体産生の有無（免疫原性）を確認する。 · 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。 · 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。
試験デザイン	本試験は、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・直腸癌の日本人患者を対象に、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ことを目的とした、多施設共同、非盲検、第 Ib 相臨床試験であった。 被験者は単一のコホートに登録され、ラムシルマブ 8 mg/kg と FOLFIRI 療法（イリノテカン 180 mg/m^2 を含む）を 2 週（1 サイクル）ごとに投与された。用量制限毒性（dose-limiting toxicity：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。DLT 評価期間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、試験中止まで投与を継続した。 ＜DLT＞ DLT 評価期間に発現し、ラムシルマブと FOLFIRI 療法の併用投与との因果関係が否定されず、National Cancer Institute（NCI）-有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Event：CTCAE）Version 4.03（特別な定めのない限り）に従ってグレード分

	類したときに以下のいずれかに該当する有害事象を DLT と定義した。 · 7 日間を超えて持続するグレード 4 の好中球減少症 · 38.3°C 以上の発熱を伴い、抗生物質の静脈内投与を要する 1.0×10^9/L 未満の好中球数 · 菌血症又は敗血症を伴うグレード 3 以上の好中球減少症 · グレード 4 の血小板減少症 · 血小板輸血を要する重大な出血を伴うグレード 3 以上の血小板減少症 · 抗凝固療法を受けていない場合のグレード 3 以上のプロトロンビン時間及び／又は部分トロンボプラスチン時間（partial thromboplastin time：PTT） · グレード 4 以上又はコントロールされていない高血圧 · グレード 3 以上の非血液学的毒性 ただし、グレード 3 の電解質異常、グレード 3 の過敏症、グレード 3 の高血圧（降圧薬による管理下）、グレード 3 の注射部位反応、グレード 3 の関節痛／筋肉痛、グレード 3 の無力症／疲労、グレード 3 の下痢（ロペラミドによる管理下）、グレード 3 の悪心／嘔吐（制吐薬による管理下）、一過性のグレード 3 又は 4 の肝アミノトランスフェラーゼ上昇は除いた。 · 3 g/24 時間を超える尿蛋白 · 第 3 サイクル Day 1 の治験薬投与が（治験薬の初回投与を Day 1 としたときの）Day 44 以降までの延期に至った治験薬との因果関係が否定できない毒性 FOLFIRI 療法又はラムシルマブに対してグレード 3 又は 4 の infusion-related reaction（IRR）関連事象が発現した場合、DLT として取り扱わず、当該被験者の治験薬投与を中止し、新たに被験者を追加することとした。高度（グレード 3 又は 4）の IRR 関連事象が 2 例以上の被験者に発現した場合、登録を中断し、治験依頼者及び治験担当医師は効果安全性評価委員会の助言を考慮して、被験者の登録を再開するかどうかを決定することとした。
症例数	計画例数：6 例以上 9 例以下 投与例数：6 例
選択基準	以下の基準をすべて満たした患者を試験に登録した。 1. 同意説明文書に署名し、治験実施計画書に記載されたスケジュール及び検査を遵守できる 2. 20 歳以上の日本人 3. 登録日（被験者に被験者番号を割り付けた日）の Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS）が 0 又は 1 である 4. 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ている（KRAS 変異状態は問わない） 5. 転移性結腸・直腸癌であることが確認されている 6. 治験担当医師の判断により、治癒切除不能と考えられる転移性病変を有する 7. 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 に基づく測定可能又は測定不能な病変を有する 8. これまでのすべての全身性化学療法の投与経験歴が 2 レジメンを超えない（転移性結腸・直腸癌に対する前治療は 1 レジメンのみ許容される） 9. 転移性結腸・直腸癌に対するベバシズマブ、オキサリプラチン及

	びフッ化ピリミジン系薬剤での一次治療の投与歴があり、以下のいずれかに該当する： a. 一次治療中に増悪が認められた b. 一次治療の最終投与後 6 ヵ月以内に増悪が認められた c. 毒性により一次治療の一部又はすべてを中止し、一次治療の最終投与後 6 ヵ月以内に増悪が認められた ただし、ベバシズマブは 2 回以上投与されていなければならない 10. 過去の化学療法、生物学的療法、手術、放射線療法又はホルモン療法に関して、臨床的に意義があると考えられるすべての毒性が NCI-CTCAE Version 4.03 に従ってグレード 1 以下に回復している。ただし、末梢性ニューロパチーはグレード 2 以下に回復していること。また、適格性基準に別途規定されている場合は除く 11. 以下に規定する十分な臓器機能を有する患者： a. 肝機能：総ビリルビンが実施医療機関の基準範囲内、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase：AST）及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase：ALT）が実施医療機関正常値上限（upper limit of normal：ULN）の 3.0 倍以下 b. 腎機能：24 時間蓄尿による測定、もしくは実施医療機関で規定された計算式（Cockcroft-Gault 式など）によって算出されるクレアチニンクリアランス値が 50 mL/分（0.835 mL/秒）超 c. 血液機能：好中球数 1.5×10^3/μL（1.5×10^9/L）以上、ヘモグロビン 9 g/dL（5.58 mmol/L）以上、血小板 100×10^3/μL（100×10^9/L）以上 d. 凝固機能：国際標準比（International Normalized Ratio：INR）1.5 以下、プロトロンビン時間及び PTT 又は活性化 PTT（activated partial thromboplastin time：aPTT）が ULN の 1.5 倍以下 12. 試験紙による尿検査又は通常の尿検査で蛋白尿が 1+以下である。試験紙による尿検査又は通常の尿検査で蛋白尿が 2+以上であれば 24 時間蓄尿を行い、24 時間の蛋白が 1000 mg 未満であれば試験に参加できる 13. 性別を問わず生殖能力を有する患者の場合、試験期間中及び最終投与後 12 週間は適切な避妊法（ホルモン又はバリア法）の使用に同意している
除外基準	以下の基準のいずれかに該当する患者は除外した。 1. 登録前 28 日以内にベバシズマブの投与を受けた 2. 登録前 21 日以内に化学療法を受けた 3. 転移性結腸・直腸癌一次治療として、ベバシズマブ、オキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系薬剤による併用療法以外に、全身療法の投与歴がある 4. ベバシズマブを含むレジメンによる一次治療中に、以下のいずれかを経験した：動脈血栓／血栓塞栓、グレード 4 の高血圧、グレード 4 の蛋白尿、グレード 3～4 の出血又は腸穿孔 5. 登録前 28 日以内に全骨盤照射による放射線療法を受けた 6. 登録前 28 日以内に未承認の治療を受けた 7. 登録前 28 日以内に大手術（開腹術、開胸術、臓器摘出など）、又は登録前 7 日以内に皮下静脈にアクセス器具の留置を受けた 8. 試験中に待機手術が予定されている 9. 登録前 12 ヵ月以内に深部静脈血栓症、肺塞栓症又はその他の重要な静脈血栓塞栓関連事象の既往がある 10. 登録前 12 ヵ月以内に心筋梗塞、脳血管発作又は一過性脳虚血発

	作などの動脈血栓塞栓関連事象を経験した 11. ワーファリン、低分子ヘパリン又は類似薬による治療目的の抗凝固療法を受けた［予防目的の低用量抗凝固療法を受けている場合は、選択基準に定義されている凝固検査項目（INR：1.5 以下、プロトロンビン時間及び PTT 又は aPTT：実施医療機関基準値の 1.5 倍以下）を満たせば適格とする］ 12. 非ステロイド性抗炎症薬（nonsteroidal anti-inflammatory drug：NSAID）（インドメタシン、イブプロフェン、ナプロキセン、類似薬など）又は他の抗血小板剤（クロピドグレル、チクロピジン、ジピリダモール、アナグレリドなど）を慢性的に使用していた（325 mg/日以下のアスピリンは可） 13. 重度の出血性疾患、血管炎、術後出血の既往、喀血（ティースプーン約 1/2 杯）を有するか、登録前 3 ヵ月以内に重度の出血の既往（グレード 3 以上）がある 14. 登録前 6 ヵ月以内に消化管穿孔及び／又は瘻孔の既往がある 15. 症候性うっ血性心不全［ニューヨーク心臓協会（New York Heart Association：NYHA）心臓病分類のクラス II～IV］、不安定狭心症、もしくは症候性又はコントロール不良の不整脈を有する 16. 標準的な治療を受けているにもかかわらずコントロールされていない高血圧（収縮期血圧 150 mmHg 以上、拡張期血圧 90 mmHg 以上）を有する 17. 登録前 28 日以内に重篤又は非治癒性の創傷、消化性潰瘍又は骨折の既往を有する 18. 治験担当医師の判断で臨床的に意義があるとみなされている急性及び／又は亜急性の腸閉塞、もしくは慢性下痢の既往を有する 19. 登録前 12 ヵ月以内に治療（免疫調節薬、免疫抑制薬又は手術）を要する炎症性腸疾患又はクローン病の既往がある 20. 出血を伴う消化性潰瘍疾患を有する、又は活動性憩室炎を有することが確認されている 21. 過去に自己（自家）又は同種臓器移植を受けたことがある 22. 重篤な疾患又は病状を有する。以下に例を示す： a. Human immunodeficiency virus（HIV）感染症又は acquired immunodeficiency syndrome（AIDS）に関連する疾患を有することが確認されている b. 非経口抗菌、抗真菌又は抗ウイルス療法を必要とする進行中又は活動性の感染症 c. 悪性腫瘍の既往を有する、又は併発する。ただし、基底又は扁平細胞皮膚癌及び／又は（子宮頚部など）上皮癌、もしくは治療により本試験前 3 年以上再発していないその他の固形癌は除く d. コントロールされていない代謝障害、もしくは高い医学的リスクをもたらすその他の悪性腫瘍が存在しない臓器における疾患、全身性疾患又はがんの副次的影響 e. 試験参加又は投与に関連するリスクを増大させる可能性があるもの、及び治験担当医師の判断で試験への組み入れが不適格であると考えられるその他の重度の急性又は慢性の疾患、精神疾患又は臨床検査値異常 f. 軟膜又は脳転移が確認されている、もしくはコントロールされていない脊髄圧迫 g. モノクローナル抗体又はラムシルマブに含まれる成分に対するアレルギー又は過敏症が確認されている h. 試験で使用する併用治療に対するアレルギー又は過敏症が確

	認されている、もしくは併用治療に関するその他の禁忌を有する 23. 妊娠中［登録前 7 日以内に血清又は尿 β ヒト絨毛性ゴナドトロピン（β-human chorionic gonadotropin：β-HCG）検査で確認］又は授乳中である 24. ジルベール症候群であることが臨床上明らかである又はその既往を有する、もしくは以下のいずれかの遺伝子型を有することが確認されている：*UGT1A1*6/*6*、*UGT1A1*28/*28* 又は *UGT1A1*6/*28*
治験薬の用量及び投与方法	＜ラムシルマブ＞ ラムシルマブは 10 mg/mL の濃度で調製した注射液（500 mg/50 mL バイアル）として供給された。 ラムシルマブ 8 mg/kg を 2 週間に 1 回静脈内投与した。約 60 分かけて投与し、投与速度は 25 mg/分を超えないこととした。 ＜化学療法（FOLFIRI 療法）＞ イリノテカン 180 mg/m^2 を 2 週間に 1 回、90 分かけて静脈内投与した。ラムシルマブ投与後の 1 時間の観察時間の後に投与することとした。最初の 2 回のラムシルマブ投与中に IRR 関連事象が認められなかった場合は、その後の投与サイクルでは観察時間は不要とした。 レボホリナートカルシウム 200 mg/m^2 を 2 週間に 1 回、2 時間かけて静脈内投与した。イリノテカンの投与終了直後に投与するか、イリノテカンとは別のラインを使用して、イリノテカンと同時に投与することとした。 5-フルオロウラシル（5-fluorouracil：5-FU） 400 mg/m^2 を 2 週間に 1 回、Day 1 のレボホリナートカルシウムの投与終了直後に 2～4 分かけて急速静脈内投与した後、2400 mg/m^2 を 46～48 時間かけて持続静脈内投与した。 ＜前投薬＞ ラムシルマブの投与前（初回投与前を含む）は前投薬を推奨したが、必須とはしなかった。前投薬の薬剤としてヒスタミン H1 受容体拮抗薬（例：ジフェンヒドラミン塩酸塩 50 mg 静脈内投与又は相当する薬剤）などを推奨し、治験担当医師の判断でその他の前投薬も追加できることとした。以前にラムシルマブの投与に対して IRR 関連事象が発現した場合は、前投薬を行うこととした。 イリノテカンの添付文書では制吐薬の前投薬が推奨されている。実施医療機関の指針に従って前投薬の実施を考慮した。
投与期間	試験中止まで 2 週ごとに投与した。
評価項目	＜有効性＞ RECIST Version 1.1 に従った画像検査及び腫瘍測定／効果判定 ＜安全性＞ 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、理学的所見 （安全性データを評価するために効果安全性評価委員会が開催された。） ＜薬物動態＞ 第 1 及び第 5 サイクルに連続して検体を採取し、ラムシルマブの血清中濃度を [redacted] 社で Modified assay により測定した［測定方法の詳細について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）時の概要（第 2.7.1 項）参照］。第 7 及び第 9 サイクル（投与前及び投与終了 1 時間後）、及び試験終了時にもラムシルマブ濃度を測定した。 ＜薬力学＞ 薬力学的バイオマーカーとして血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor：VEGF）、可溶性 VEGFR-1 及び可溶性 VEGFR-2 などを分析した。 ＜免疫原性＞ 抗ラムシルマブ抗体
解析方法	＜解析対象集団＞ DLT 解析対象集団は、最初の 3 回の治験薬投与を完了したか、DLT 評価期間内に DLT の発現により治験薬投与を中止したすべての被験者とした。推奨用量としての当該用量の確認には DLT 解析対象集団を用いた。 安全性解析対象集団は、投与量にかかわらず治験薬を投与されたすべての被験者とした。すべての統計解析には安全性解析対象集団を用いた。 ＜有効性＞ RECIST Version 1.1 に基づく最良総合効果の集計を行った。 ＜安全性＞ すべての DLT 評価可能被験者（DLT 解析対象集団）を対象に、DLT が発現した被験者数を示した。 有害事象は、報告用語を、MedDRA Version 13.1 の基本語（preferred term：PT）を用いて器官別大分類（system organ class：SOC）別に分類し、集計した。当該 PT が 1 回以上発現した被験者数及び割合を、NCI-CTCAE Version 4.03 による最悪グレード及び最も深い治験薬との因果関係別に集計した。 臨床検査の結果は NCI-CTCAE Version 4.03 に基づいて分類した。NCI-CTCAE Version 4.03 に対応する用語がない項目は、グレード分類をしなかった。臨床検査及びバイタルサインの結果はシフトテーブルを用いて要約した。理学的所見の結果は時点ごとに要約した。 ＜薬物動態＞ 初回投与後（第 1 サイクル）及び 5 回目の投与後（第 5 サイクル）に連続して検体を採取し、標準的なノンコンパートメント法によりデータを解析した。第 7 及び第 9 サイクル（投与前及び投与終了 1 時間後）にも検体を採取し、第 1、第 5、第 7 及び第 9 サイクルの濃度 - 時間データをサイクルごと及び時点ごとに集計した。試験終了時の濃度 - 時間データは、一覧表に示した。 ＜薬力学＞ すべての被験者（6 例）を対象に、VEGF-C 及び VEGF-D の値の経時変化のプロット図を作成した。
症例数の設定根拠	統計学的検出力に基づく被験者数の算出は行わなかった。最初の 6 例中 2 例で DLT 評価期間中に DLT が認められた場合、効果安全性評価委員会に諮問し、更に 3 例を組み入れることとした。

2.7.6.2.2 試験成績

2.7.6.2.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

被験者の内訳を表 2.7.6.2-1 に示す。

8 例がスクリーニングされ、そのうち 6 例に治験薬が投与された。2 例は選択／除外基準への抵触のためスクリーニングで不適格となった。治験薬が投与された 6 例すべてが DLT 評価可能被験者であり、安全性解析対象集団及び DLT 解析対象集団に採用された。

試験中止理由は、6 例すべてが、画像上で確認された原疾患の増悪であった。

表 2.7.6.2-1 被験者の内訳（登録例）（JVBY 試験）

	Ramucirumab (8 mg/kg) plus FOLFIRI N=6
Enrolled	6
Screening Failures	2
Safety Population	6 (100.0%)
DLT Population	6 (100.0%)
Completed DLT assessment period	5 (83.3%)
Did not complete DLT period	1 (16.7%)
On-study at cut-off date	0
Off-study at cut-off date	6 (100.0%)
Reasons for End of Treatment	
Death	0
Adverse Event	0
PD - Radiographically Documented	6 (100.0%)
PD - Symptomatic Deterioration	0
Lost to Follow-up	0
Withdrew Consent(*)	0
Other	0

(*) combined summary for Withdrawal of Consent with and without further F/U for survival and/or tumor measurements.
Cut-off Date: [redacted]

（JVBY CSR Table JVBY.10.1.）

2.7.6.2.2.2 人口統計学的及び他の疾患特性

安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.6.2-2 に、疾患特性を表 2.7.6.2-3 に、スクリーニング時の転移部位を表 2.7.6.2-4 に、前治療を表 2.7.6.2-5 に示す。

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。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前治療の最良総合効果は、部分奏効（partial response：PR）が 3 例、安定（stable disease：SD）が 3 例であった。既往歴として、心血管（5 例、83.3%）、胃腸（5 例、83.3%)、神経（4 例、66.7%）、泌尿生殖器（3 例、50.0%）及び頭部・耳・目・鼻・喉頭（3 例、50.0%）などで投与前に異常が見られた。

表 2.7.6.2-2 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）（JVBY 試験）

	Ramucirumab (8 mg/kg) plus FOLFIRI N=6
Age (yrs)	
N	6
Mean	62.0
SD	8.15
Median	62.0
Min	48.0
Max	71.0
Age Category, n (%)	
18 - <65	4 (66.7%)
>=65	2 (33.3%)
Sex, n (%)	
Male	4 (66.7%)
Female	2 (33.3%)
Race, n (%)	
Asian	6 (100.0%)
American Indian or Alaska Native	0
Black or African American	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0
White	0
Other	0
Height (cm)	
N	6
Mean	162.4
SD	9.99
Median	164.6
Min	147.1
Max	175.1
Weight (kg)	
N	6
Mean	58.0
SD	14.49
Median	56.2
Min	45.5
Max	85.2
ECG, n (%)	
Normal	4 (66.7%)
Abnormal, Not Clinically Significant	2 (33.3%)
Abnormal, Clinically Significant	0
Missing	0
ECOG Performance Status, n (%)	
0	3 (50.0%)
1	3 (50.0%)
Other	0

（JVBY CSR Table JVBY.11.1.）

表 2.7.6.2-3 疾患特性（安全性解析対象集団）（JVBY 試験）

	Ramucirumab (8 mg/kg) plus FOLFIRI N=6
Type of Cancer	
Colon cancer	4 (66.7%)
Rectal cancer	2 (33.3%)
Diagnosis by	
Histology	4 (66.7%)
Cytology	1 (16.7%)
Missing	1 (16.7%)
Duration of Disease (Months)*	
N	6
Mean	19.4
SD	10.80
Median	16.6
Min	7.8
Max	38.8
Initial Staging	
T Classification	
T0	0
Tis	0
T1	0
T2	0
T3	2 (33.3%)
T4	0
TX	4 (66.7%)
Unknown	0
N Classification	
N0	2 (33.3%)
N1	0
N2	3 (50.0%)
N3	0
NX	0
Unknown	1 (16.7%)
M Stage	
M0	0
M1	6 (100.0%)
MX	0
Unknown	0
Initial Overall Staging	
Stage 0	0
Stage IA	0
Stage IB	0
Stage IIA	0
Stage IIB	0
Stage IIIA	0
Stage IIIB	0
Stage IV	6 (100.0%)
Current Overall Staging	
Stage 0	0
Stage IA	0
Stage IB	0
Stage IIA	0
Stage IIB	0
Stage IIIA	0
Stage IIIB	0
Stage IV	6 (100.0%)

NOTE:
(*) Duration of disease is time from date of initial diagnosis to date of first dose of study treatment.
（JVBY CSR Table JVBY.11.2.）

表 2.7.6.2-4 スクリーニング時の転移部位（安全性解析対象集団）（JVBY 試験）

	Ramucirumab (8 mg/kg) plus FOLFIRI N=6			
	Multiple Metastases	**Solitary Metastasis**	**No Involvement**	**Unknown**
Metastatic Site				
Lung	3 (50.0%)	1 (16.7%)	2 (33.3%)	0
Liver	4 (66.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0
Bone	0	0	6 (100.0%)	0
Brain	0	0	6 (100.0%)	0
Skin	0	0	6 (100.0%)	0
Lymph Nodes	3 (50.0%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	0
Pleural	0	0	6 (100.0%)	0
Peritoneal	0	0	6 (100.0%)	0
Soft Tissue	0	0	6 (100.0%)	0
Other	0	0	6 (100.0%)	0

（JVBY CSR Table JVBY.11.3.）

表 2.7.6.2-5 前治療の抗癌療法（安全性解析対象集団）（JVBY 試験）

	Ramucirumab (8 mg/kg) plus FOLFIRI N=6
Prior Treatment for Colorectal Cancer	
Yes	6 (100.0%)
No	0
Treatment Line	
Neoadjuvant	0
Adjuvant	0
First Line Metastatic	6 (100.0%)
Regimen	
Oxaliplatin	6 (100.0%)
Irinotecan	0
Capecitabine	0
Fluorouracil	4 (66.7%)
Tegafur-uracil	0
Bevacizumab	6 (100.0%)
Folinic Acid	2 (33.3%)
Levofolinic Acid	2 (33.3%)
Other	2 (33.3%)
Prior Best Response	
Complete Response	0
Partial Response	3 (50.0%)
Stable Disease	3 (50.0%)
Progressive Disease	0
NE/ UNK/ NA	0
Prior Radiotherapy for Colorectal Carcinoma	
Yes	0
No	6 (100.0%)
Indication	
Curative	0
Palliative	0
Prior Best Response	
Complete Response	0
Partial Response	0
Stable Disease	0
Progressive Disease	0
NE/ UNK/ NA	0
Prior Surgery for Colorectal Carcinoma	
Yes	6 (100.0%)
No	0
Type of Surgery	
Surgical Tumor Resection	1 (16.7%)
Biopsy	4 (66.7%)
Other	2 (33.3%)

（JVBY CSR Table JVBY.11.4.）

2.7.6.2.2.3 有効性

安全性解析対象集団の最良総合効果及び無増悪生存期間を表 2.7.6.2-6 に示す。

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

表 2.7.6.2-6 最良総合効果及び無増悪生存期間（安全性解析対象集団）（JVBY 試験）

	Ramucirumab (8 mg/kg) plus FOLFIRI N=6
Complete Response	0
Partial Response	1 (16.7%)
Stable Disease	4 (66.7%)
Progressive Disease	1 (16.7%)
Not Evaluable	0
PFS (Months)	
Median	7.3
Min-Max	1.25 - 10.91
95% CI of the Median	[1.2, 10.9]

（JVBY CSR Table JVBY.11.6.）

2.7.6.2.2.4　薬物動態

ラムシルマブ 8 mg/kg を FOLFIRI 療法の併用下で 2 週間に 1 回、約 1 時間にわたって静脈内投与したときの薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-7 に、血清中濃度推移を図 2.7.6.2-1 に、各サイクルのラムシルマブのトラフ濃度及び投与終了 1 時間後の血清中濃度を表 2.7.6.2-8 に示す。

血清中濃度は [redacted] 社で Modified assay により測定した［測定方法の詳細については初回申請時の概要（第 2.7.1 項）参照］。

ラムシルマブ 8 mg/kg を FOLFIRI 療法の併用下で 2 週間に 1 回投与したときのトラフ濃度の幾何平均値は、第 2 サイクル以降では、非臨床モデルで抗腫瘍活性が示された目標トラフ濃度（18 μg/mL）を超えていた。

第 1 及び第 5 サイクルで薬物動態パラメータを算出したが、第 5 サイクルでデータが得られた被験者は 2 例のみであった。ラムシルマブ 8 mg/kg を FOLFIRI 療法の併用下で単回投与したとき（第 1 サイクル）、クリアランス（CL）の幾何平均値は 11.4 mL/h、定常状態における分布容積（V_{ss}）の幾何平均値は 2.51 L であり、他の免疫グロブリン G（immunoglobulin G：IgG）1 モノクローナル抗体の薬物動態学的特性と一貫していた。

表 2.7.6.2-7 ラムシルマブ 8 mg/kg を FOLFIRI の併用下で 2 週間に 1 回、約 1 時間にわたって静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（JVBY 試験）

	Ramucirumab Serum Parameters Geometric Mean[a,b] (Geometric CV%)	
	Ramucirumab (8 mg/kg) plus FOLFIRI Every 2 Weeks	
	Cycle 1 First Dose (N_{PK}=6)[b]	**Cycle 5 Fifth Dose (N_{PK}=2)[c]**
C_{max} or $C_{max,ss}$ (μg/mL)	245 (6)	(247.00 – 288.50)
t_{max} or $t_{max,ss}$[a] (h)	1.15 (1.02 – 1.63)	(1.00 – 1.03)
$t_{1/2}$ (day)	7.38 (19)	(8.41 – 8.70)
AUC(0-∞) or $AUC_{\tau,ss}$ (μg·day/mL)	1600[b] (15)	(1300 – 2190)
CL or CL_{ss} (mL/hr)	11.4[b] (26)	(6.96 – 15.4)
V_{ss} (L)	2.51[b] (25)	(2.12 – 4.43)
$R_{A,Cmax}$		(0.927 – 1.20)
$R_{A,AUC}$		1.25[c]

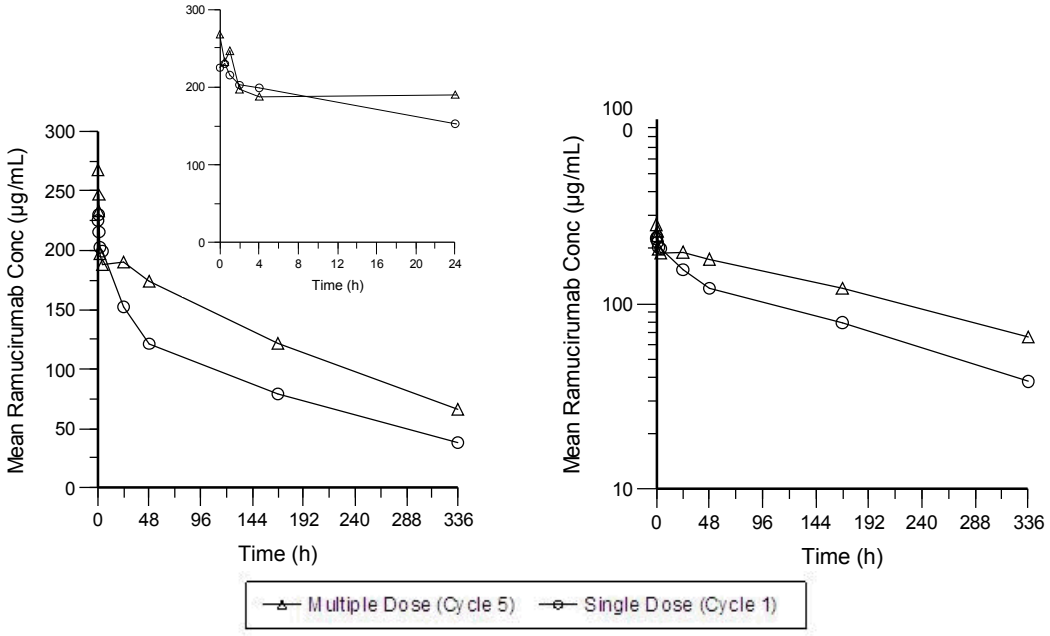
Abbreviations: AUC = area under the concentration-time curve; AUC(0-∞) = AUC from time 0 extrapolated to infinity; $AUC_{\tau,ss}$ = AUC over the dosing interval at steady state; CL = total body clearance of drug calculated after intravenous administration; CL_{ss} = clearance at steady state; C_{max} = maximum observed serum concentration; CV% = percent coefficient of variation; N_{PK} = number of subjects used in pharmacokinetic analysis; $R_{A,AUC}$ = accumulation ratio based on AUC; $R_{A,Cmax}$ = accumulation ratio based on C_{max}; $t_{1/2}$ = apparent terminal elimination half-life; t_{max} = time of C_{max}; V_{ss} = volume of distribution at steady state.

a Median (minimum – maximum) shown for t_{max} and $t_{max,ss}$

b N_{PK} = 4 for Cycle 1 AUC(0-∞), CL and V_{ss}

c (minimum – maximum) shown for Cycle 5 as N_{PK} = 2; value shown for $R_{A,AUC}$ as N_{PK} = 1

（JVBY CSR Addendum Table JVBY.6.2.）



Cartesian (left) and semi-log (right) plots are shown; inset shows data over the first 24h.

n=2 for multiple dose profile.

図 2.7.6.2-1 ラムシルマブ 8 mg/kg を FOLFIRI 療法の併用下で、2 週間に 1 回、約 1 時間にわたって単回静脈内投与（第 1 サイクル）又は反復静脈内投与（第 5 サイクル）したときの血清中濃度推移（平均値±標準偏差、左図：均等目盛り、右図：片対数目盛り）（JVBY 試験）

（JVBY CSR Addendum Figure JVBY.6.2.）

表 2.7.6.2-8 各サイクルのラムシルマブのトラフ濃度及び投与終了 1 時間後のラムシルマブ血清中濃度（JVBY 試験）

Ramucirumab (8 mg/kg) plus FOLFIRI Every 2 Weeks					
Cycle	**2**	**5**	**6**	**7**	**9**
Trough Serum Concentrations (µg/mL)					
n_{PK}	5	2	4	4	3
Min	29.80	25.50	49.00	35.50	46.50
Max	43.80	55.20	82.50	95.50	112.00
Geo Mean	37.7		60.3	62.6	66.9
Geo CV%	16		25	47	48
1-Hour Post End of Infusion Serum Concentrations (µg/mL)					
Cycle	**1**	**5**	**7**	**9**	
n_{PK}	6	2	3	3	
Min	195.00	216.50	207.00	167.00	
Max	230.00	277.50	371.00	366.00	
Geo Mean	215		273	247	
Geo CV%	6		30	41	

Abbreviations: CV = coefficient of variation; Geo = geometric; Max = maximum; Min = minimum; n_{PK} = number of pharmacokinetic observations.
（JVBY CSR Addendum Table JVBY.6.1.）

2.7.6.2.2.5 薬力学

被験者数が少なかった（治験薬投与例は 6 例）本試験では、投与開始以降の VEGF-C 及び VEGF-D の経時推移に明らかな傾向は認められなかった。

2.7.6.2.2.6 安全性

2.7.6.2.2.6.1 治験薬の曝露状況

(1) 第 1 サイクルから第 3 サイクルまで

第 3 サイクルまでのラムシルマブ及び FOLFIRI 療法各薬剤の曝露状況を表 2.7.6.2-10（付録）に示す。

ラムシルマブ投与期間中央値は 7.1 週（範囲：6.0～9.0 週）、relative dose intensity 中央値は 84.0%（範囲：61.0～100.0%）であった。イリノテカン投与期間中央値は 7.1 週（範囲：6.0～9.0 週）、relative dose intensity 中央値は 83.8%（範囲：62.8～101.1%）であった。レボホリナートカルシウム投与期間中央値は 7.1 週（範囲：6.0～9.0 週）、relative dose intensity 中央値は 84.2%（範囲：66.7～100.5%）であった。5-FU（急速静脈内投与）投与期間中央値は 6.5 週（範囲：5.1～9.0 週）、relative dose intensity 中央値は 84.1%（範囲：55.5～100.8%）であった。5-FU（持続静脈内投与）投与期間中央値は 7.4 週（範囲：6.3～9.3 週）、relative dose intensity 中央値は 80.9%（範囲：60.9～96.4%）であった。

第 3 サイクルまでのラムシルマブ及び FOLFIRI 療法各薬剤の投与延期、休薬又は減量を表 2.7.6.2-11（付録）に示す。

4 例がラムシルマブ、イリノテカン、レボホリナートカルシウム及び 5-FU の投与を延期した。投与延期の理由は、好中球数減少、血小板数減少、AST 増加、ALT 増加及び蛋

白尿などであった。1 例が蛋白尿によりラムシルマブを減量し、2 例が好中球数減少によりイリノテカンを減量し、2 例が好中球数減少により 5-FU を減量した。

(2) 全サイクル

全サイクルでのラムシルマブ及び FOLFIRI 療法各薬剤の曝露状況を表 2.7.6.2-12（付録）に示す。

ラムシルマブ投与期間中央値は 25.1 週（範囲：7.0～49.0 週）、relative dose intensity 中央値は 86.5%（範囲：64.0～100.0%）であった。イリノテカン投与期間中央値は 33.3 週（範囲：7.0～49.0 週）、relative dose intensity 中央値は 67.5%（範囲：57.3～98.0%）であった。レボホリナートカルシウム投与期間中央値は 33.3 週（範囲：7.0～49.0 週）、relative dose intensity 中央値は 86.6%（範囲：81.6～97.4%）であった。5-FU（急速静脈内投与）投与期間中央値は 14.6 週（範囲：5.1～49.0 週）、relative dose intensity 中央値は 76.8%（範囲：44.9～97.6%）であった。5-FU（持続静脈内投与）投与期間中央値は 33.6 週（範囲：7.3～49.3 週）、relative dose intensity 中央値は 66.7%（範囲：53.7～97.1%）であった。

全サイクルでのラムシルマブ及び FOLFIRI 療法各薬剤の投与延期、休薬又は減量を表 2.7.6.2-13（付録）に示す。

5 例がラムシルマブの投与を延期し、6 例がイリノテカン、レボホリナートカルシウム及び 5-FU の投与を延期した。投与延期の理由は、下痢、被験者の希望、悪心、嘔吐、好中球数減少、有害事象の回復直後、血小板数減少、AST 増加、ALT 増加及び蛋白尿などであった。

2.7.6.2.2.6.2 有害事象の要約

有害事象は、治験薬の初回投与以降、投与中止決定後 30 日までに発現した事象、又は初回投与前に発現し投与中に悪化した事象と定義した。

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が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、因果関係が否定できない有害事象として集計した。

2.7.6.2.2.6.2.1 DLT 評価

DLT 評価が可能であった 6 例のうち 1 例に DLT が認められた。DLT が認められた被験者には、ラムシルマブとの因果関係が否定できないグレード 2 の蛋白尿（第 2 サイクル、24 時間蓄尿による尿蛋白が 2.2 g）、並びにイリノテカン及び 5-FU との因果関係が否定できないグレード 4 の好中球減少症（第 1 及び第 2 サイクル）が発現した。蛋白尿及び好中球減少症は DLT 基準に満たなかったが、これらの事象により第 3 サイクル

Day 1 の治験薬投与が（治験薬の初回投与を Day 1 としたときの）Day 44 以降に延期されたため、DLT と判断された。

2.7.6.2.2.6.2.2 全サイクルに認められた有害事象

(1) ラムシルマブ及び FOLFIRI 療法各薬剤との因果関係を問わない有害事象

全サイクルでの有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.2-14（付録）に、全サイクルで発現した有害事象の最悪グレード別の発現例数及び割合を表 2.7.6.2-15（付録）に示す。

全サイクルでは、有害事象は 6/6 例（100.0%）に認められた。

全サイクルで発現割合が高かった（3 例以上）有害事象は、好中球減少症、下痢及び口内炎［各 5/6 例（83.3%）］、血小板減少症、食欲減退及び嘔吐［各 4/6 例（66.7%）］、並びに悪心、疲労及び鼻出血［各 3/6 例（50.0%）］であった。

グレード 3 及びグレード 4 の有害事象は、それぞれ 3/6 例（50.0%）に発現した。その内訳は、グレード 3 の好中球減少症［2/6 例（33.3%）］、グレード 4 の好中球減少症［3/6 例（50.0%）］、グレード 3 の蛋白尿［2/6 例（33.3%）］、グレード 3 の貧血［1/6 例（16.7%）］、グレード 3 の血小板減少症［1/6 例（16.7%）］及びグレード 3 の高血圧［1/6 例（16.7%）］であった。

(2) ラムシルマブ及び FOLFIRI 療法各薬剤との因果関係が否定できない有害事象（治験担当医師判断に基づく）

全サイクルで発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象（要約）を表 2.7.6.2-9 に示す。

全サイクルで認められたラムシルマブ及び FOLFIRI 療法各薬剤との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.2-16（付録）に示す。

全サイクルでは、いずれかの治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 6/6 例（100.0%）に認められた。全サイクルでのいずれかの治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、発現割合が高かった事象は、好中球減少症、下痢及び口内炎［各 5/6 例（83.3%）］、食欲減退、血小板減少症及び嘔吐［各 4/6 例（66.7%）］、鼻出血、疲労及び悪心［各 3/6 例（50.0%）］であった。その中で、グレード 3 及びグレード 4 のいずれかの治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、好中球減少症［5/6 例（83.3%）］、蛋白尿［2/6 例（33.3%）］、貧血、血小板減少症及び高血圧［各 1/6 例（16.7%）］であった。ラムシルマブとの因果関係が否定できない有害事象はおおむね少なく、発現割合が高かった有害事象は順に、血小板減少症及び鼻出血［各 3/6 例（50.0%）］、蛋白尿及び疲労［各 2/6 例（33.3%）］であった。

1/6 例（16.7%）がグレード 1 のラムシルマブとの因果関係が否定できない注入に伴う反応を発現した。グレード 3 及びグレード 4 のラムシルマブとの因果関係が否定できない有害事象は、蛋白尿（2/6 例、33.3%）、並びに貧血、好中球減少症、高血圧及び血小板減少症（各 1/6 例、16.7%）であった。

表 2.7.6.2-9 全サイクルで発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象（治験担当医師判断に基づく）の要約（安全性解析対象集団）（JVBY 試験）

	Ramucirumab 8 mg/kg N = 6	Irinotecan 180 mg/m^2 N = 6	Levofolinate 200 mg/m^2 N = 6	5-FU 400 and 2400 mg/m^2 N = 6
Related TEAE of any Grade	6 (100)	6 (100)	3 (50)	6 (100)
Related TEAE of Grade ≥3	3 (50)	6 (100)	2 (33.3)	6 (100)
Related SAE	0	0	0	0
Related TEAE resulting in treatment delay/modification	3 (50)	5 (83.3)	1 (16.7)	5 (83.3)
Related TEAE resulting in treatment discontinuation	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)
Related TEAE resulting in death	0	0	0	0

Abbreviations: 5-FU = 5-fluorouracil;N = number of patients; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
（JVBY CSR Table JVBY.12.4.、Table JVBY.14.15.、Table JVBY.14.17.）

(3) 死亡及びその他重篤な有害事象

試験中に、死亡及びその他重篤な有害事象は報告されなかった。

(4) その他の重要な有害事象

1) いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象

全サイクルで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の一覧を表 2.7.6.2-17（付録）に示す。いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は 3/6 例（50.0%）に認められた。認められたいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、蛋白尿が 2 例（33.3%）、好中球減少症が 1 例（16.7%）であった。このうち、ラムシルマブの投与を中止した蛋白尿（グレード 2、最悪グレードはグレード 3 にまで悪化）の 1 例はラムシルマブ及び FOLFIRI 療法との因果関係が否定されず、蛋白尿（グレード 2 及びグレード 3）の 1 例はラムシルマブとの因果関係が否定されなかった。好中球減少症（グレード 3）の 1 例は、FOLFIRI 療法の投与を中止し、FOLFIRI 療法との因果関係が否定されなかった。

2) 投与延期、休薬又は減量に至った有害事象

全サイクルで発現した投与延期、休薬又は減量に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.2-18（付録）に示す。発現例数が最も多かったラムシルマブの投与延期、休薬又は減量に至った有害事象は、好中球減少症であった［DLT 評価期間で 3/6 例（50.0%）、全サイクルで 5/6 例（83.3%）］。

(5) 入院

有害事象により入院した被験者はいなかった。

(6) 特に注目すべき有害事象

出血関連事象が 4/6 例（66.7%）に発現し、内訳は下部消化管出血（グレード 1）、口腔内出血（グレード 1）、子宮出血（グレード 1）、鼻出血（グレード 1 及び 2）であった。

高血圧関連事象が 1/6 例（16.7%）に発現し、グレード 3 の高血圧であった。

IRR 関連事象が 1/6 例（16.7%）に発現した。グレード 1 の注入に伴う反応であり、ラムシルマブとの因果関係が否定されなかった。

蛋白尿関連事象が 2/6 例（33.3%）に発現し、いずれもグレード 3 の蛋白尿であった。

血栓塞栓関連事象、うっ血性心不全関連事象、消化管穿孔関連事象、創傷治癒障害、肝毒性、瘻孔及び可逆性後白質脳症症候群は認められなかった。

2.7.6.2.2.6.3 臨床検査値

臨床検査値の投与開始後の最悪グレードを表 2.7.6.2-19（付録）に示す。投与開始後にグレード 3 又は 4 が認められた項目は、白血球数低値（グレード 3 が 3 例）、ヘモグロビン低値（グレード 3 が 1 例）、血小板数低値（グレード 3 が 1 例）、好中球数低値（グレード 3 が 2 例、グレード 4 が 3 例）、マグネシウム高値（グレード 3 が 1 例）及び尿酸高値（グレード 3 が 4 例）であった。

2.7.6.2.2.6.4 バイタルサイン

バイタルサインの臨床的に意義がある変化は有害事象として報告された。

2.7.6.2.2.6.5 心電図

初回投与前及び投与終了時に心電図を測定した。初回投与前には、2 例に異常所見が見られ（補正 QT 間隔延長）、4 例の所見は正常であった。投与終了時には、6 例すべての所見が正常であった。試験中に重要な変化は見られなかった。

2.7.6.2.2.6.6 免疫原性

治験薬を投与された全被験者の免疫原性を評価した。抗ラムシルマブ抗体陽性を示した被験者はいなかった。

2.7.6.2.3 結論

転移性結腸・直腸癌の日本人患者を対象に、本試験で計画された用量及びスケジュールでラムシルマブと FOLFIRI 療法を併用投与したとき、今後の臨床試験で検討を進めるのに良好な忍容性が認められた。

DLT は 6 例のうち 1 例に認められた。DLT と判断された被験者には、Day 15 及び Day 20 にそれぞれグレード 3 及び 4 の好中球減少症（イリノテカン及び 5-FU との因果関係が否定できない事象）、Day 29 にグレード 2 の蛋白尿（ラムシルマブとの因果関係

が否定できない事象）が発現した。これらの事象により第 3 サイクル Day 1 の治験薬投与が Day 44 以降に延期されたため、DLT と判断された。

全サイクルで、2 例以上に発現したラムシルマブとの因果関係が否定できない有害事象（全グレード）は、血小板減少症及び鼻出血［各 3/6 例（50.0%）］、蛋白尿及び疲労［各 2/6 例（33.3%）］であった。2 例以上に発現したグレード 3 以上のラムシルマブとの因果関係が否定できない有害事象は、蛋白尿［2/6 例（33.3%）］であった。グレード 4 又は 5 で、ラムシルマブとの因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

本試験中に、死亡及びその他重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.2.4 付録

表 2.7.6.2-10 第 3 サイクルまでのラムシルマブ及び FOLFIRI 療法各薬剤の曝露状況

ラムシルマブ

	Ramucirumab (8 mg/kg) plus FOLFIRI N=6
Duration of Treatment (weeks)	
N	6
Mean	7.2
SD	1.13
Median	7.1
Min	6.0
Max	9.0
Number of Infusions	
N	6
Mean	3.0
SD	0.00
Median	3.0
Min	3
Max	3
Cumulative Dose (mg/kg)	
N	6
Mean	23.7
SD	0.82
Median	24.0
Min	22
Max	24
Dose Intensity (mg/kg/week)	
N	6
Mean	3.4
SD	0.59
Median	3.4
Min	2.4
Max	4.0
Relative Dose Intensity (%)	
N	6
Mean	84.5
SD	14.73
Median	84.0
Min	61.0
Max	100.0
< 70%	1 (16.7%)
70% - < 80%	1 (16.7%)
80% - < 90%	2 (33.3%)
>= 90%	2 (33.3%)

IRINOTECAN

	Ramucirumab (8 mg/kg) plus FOLFIRI N=6
Duration of Treatment (weeks)	
N	6
Mean	7.2
SD	1.13
Median	7.1
Min	6.0
Max	9.0
Number of Infusions	
N	6
Mean	3.0
SD	0.00
Median	3.0
Min	3
Max	3
Cumulative Dose (mg/m2)	
N	6
Mean	525.8
SD	26.12
Median	538.5
Min	480
Max	546
Dose Intensity (mg/m2/week)	
N	6
Mean	75.2
SD	14.16
Median	75.4
Min	56.6
Max	91.0
Relative Dose Intensity (%)	
N	6
Mean	83.5
SD	15.74
Median	83.8
Min	62.8
Max	101.1
< 70%	2 (33.3%)
80% - < 90%	2 (33.3%)
>= 90%	2 (33.3%)

LEVOFOLINATE

	Ramucirumab (8 mg/kg) plus FOLFIRI N=6
Duration of Treatment (weeks)	
N	6
Mean	7.2
SD	1.13
Median	7.1
Min	6.0
Max	9.0
Number of Infusions	
N	6
Mean	3.0
SD	0.00
Median	3.0
Min	3
Max	3
Cumulative Dose (mg/m2)	
N	6
Mean	601.5
SD	1.64
Median	601.5
Min	600
Max	603
Dose Intensity (mg/m2/week)	
N	6
Mean	85.7
SD	13.20
Median	84.2
Min	66.7
Max	100.5
Relative Dose Intensity (%)	
N	6
Mean	85.7
SD	13.20
Median	84.2
Min	66.7
Max	100.5
< 70%	1 (16.7%)
70% - < 80%	1 (16.7%)
80% - < 90%	2 (33.3%)
>= 90%	2 (33.3%)

5-FLUOROURACIL-I.V. BOLUS

	Ramucirumab (8 mg/kg) plus FOLFIRI N=6
Duration of Treatment (weeks)	
N	6
Mean	6.7
SD	1.35
Median	6.5
Min	5.1
Max	9.0
Number of Infusions	
N	6
Mean	2.8
SD	0.41
Median	3.0
Min	2
Max	3
Cumulative Dose (mg/m2)	
N	6
Mean	1103.0
SD	169.04
Median	1201.5
Min	802
Max	1209
Dose Intensity (mg/m2/week)	
N	6
Mean	167.6
SD	33.58
Median	168.3
Min	110.9
Max	201.5
Relative Dose Intensity (%)	
N	6
Mean	83.8
SD	16.79
Median	84.1
Min	55.5
Max	100.8
< 70%	1 (16.7%)
70% - < 80%	1 (16.7%)
80% - < 90%	2 (33.3%)
>= 90%	2 (33.3%)

5-FLUOROURACIL-CONTINUOUS INFUSION

	Ramucirumab (8 mg/kg) plus FOLFIRI N=6
Duration of Treatment (weeks)	
N	6
Mean	7.5
SD	1.13
Median	7.4
Min	6.3
Max	9.3
Number of Infusions	
N	6
Mean	3.0
SD	0.00
Median	3.0
Min	3
Max	3
Cumulative Dose (mg/m2)	
N	6
Mean	7023.8
SD	347.81
Median	7210.5
Min	6416
Max	7269
Dose Intensity (mg/m2/week)	
N	6
Mean	964.1
SD	175.47
Median	971.0
Min	731.1
Max	1156.4
Relative Dose Intensity (%)	
N	6
Mean	80.3
SD	14.62
Median	80.9
Min	60.9
Max	96.4
< 70%	2 (33.3%)
70% - < 80%	1 (16.7%)
80% - < 90%	1 (16.7%)
>= 90%	2 (33.3%)

（JVBY CSR Table JVBY.12.1.）

表 2.7.6.2-11 第 3 サイクルまでのラムシルマブ及び FOLFIRI 療法各薬剤の投与延期、休薬又は減量

		N=6			
	Total	Ramucirumab (8 mg/kg)	Irinotecan (180 mg/m2)	Levofolinate (200 mg/m2)	5-FU (400 and 2400 mg/m2)
Dose Delays					
Patients with No Dose Delay	2 (33.3%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)
Patients with Dose Delay	4 (66.7%)	4 (66.7%)	4 (66.7%)	4 (66.7%)	4 (66.7%)
Dose Modification					
Patients with No Transfusion Rate Modification	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)
Patients with Transfusion Rate Modification	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dose Interruption					
Patients with No Dose Interruption	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)
Patients with Dose Interruption	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dose Level Changed					
Patients with No Dose Level Change	4 (66.7%)	5 (83.3%)	4 (66.7%)	6 (100.0%)	4 (66.7%)
Patients with Dose Level Change	2 (33.3%)	1 (16.7%)	2 (33.3%)	0 (0.0%)	2 (33.3%)

Note: Patients may have multiple dose delays. The longest duration of dose delays is presented.

（JVBY CSR Table JVBY.14.2.）

表 2.7.6.2-12 全サイクルのラムシルマブ及び FOLFIRI 療法各薬剤の曝露状況

ラムシルマブ

	Ramucirumab (8 mg/kg) plus FOLFIRI N=6
Duration of Treatment (weeks)	
N	6
Mean	23.3
SD	15.31
Median	25.1
Min	7.0
Max	49.0
Number of Infusions	
N	6
Mean	10.2
SD	6.79
Median	10.5
Min	3
Max	22
Cumulative Dose (mg/kg)	
N	6
Mean	78.7
SD	54.83
Median	76.0
Min	24
Max	176
Dose Intensity (mg/kg/week)	
N	6
Mean	3.4
SD	0.47
Median	3.5
Min	2.6
Max	4.0
Relative Dose Intensity (%)	
N	6
Mean	85.4
SD	11.77
Median	86.5
Min	64.0
Max	100.0
< 70%	1 (16.7%)
80% - < 90%	4 (66.7%)
>= 90%	1 (16.7%)

IRINOTECAN

	Ramucirumab (8 mg/kg) plus FOLFIRI N=6
Duration of Treatment (weeks)	
N	6
Mean	31.8
SD	17.34
Median	33.3
Min	7.0
Max	49.0
Number of Infusions	
N	6
Mean	14.0
SD	7.77
Median	15.5
Min	3
Max	22
Cumulative Dose (mg/m2)	
N	6
Mean	2096.3
SD	1265.51
Median	2189.5
Min	537
Max	3640
Dose Intensity (mg/m2/week)	
N	6
Mean	66.0
SD	13.68
Median	60.7
Min	51.6
Max	88.2
Relative Dose Intensity (%)	
N	6
Mean	73.3
SD	15.20
Median	67.5
Min	57.3
Max	98.0
< 70%	4 (66.7%)
80% - < 90%	1 (16.7%)
>= 90%	1 (16.7%)

LEVOFOLINATE

	Ramucirumab (8 mg/kg) plus FOLFIRI N=6
Duration of Treatment (weeks)	
N	6
Mean	31.8
SD	17.34
Median	33.3
Min	7.0
Max	49.0
Number of Infusions	
N	6
Mean	14.0
SD	7.77
Median	15.5
Min	3
Max	22
Cumulative Dose (mg/m2)	
N	6
Mean	2808.8
SD	1561.14
Median	3105.5
Min	600
Max	4422
Dose Intensity (mg/m2/week)	
N	6
Mean	87.8
SD	5.53
Median	86.6
Min	81.6
Max	97.4
Relative Dose Intensity (%)	
N	6
Mean	87.8
SD	5.53
Median	86.6
Min	81.6
Max	97.4
80% - < 90%	4 (66.7%)
>= 90%	2 (33.3%)

5-FLUOROURACIL-I.V. BOLUS

	Ramucirumab (8 mg/kg) plus FOLFIRI N=6
Duration of Treatment (weeks)	
N	6
Mean	22.0
SD	18.85
Median	14.6
Min	5.1
Max	49.0
Number of Infusions	
N	6
Mean	9.7
SD	8.36
Median	6.5
Min	2
Max	20
Cumulative Dose (mg/m2)	
N	6
Mean	3046.0
SD	2775.23
Median	1908.0
Min	802
Max	8060
Dose Intensity (mg/m2/week)	
N	6
Mean	147.4
SD	37.40
Median	153.6
Min	89.8
Max	195.2
Relative Dose Intensity (%)	
N	6
Mean	73.7
SD	18.70
Median	76.8
Min	44.9
Max	97.6
< 70%	2 (33.3%)
70% - < 80%	2 (33.3%)
80% - < 90%	1 (16.7%)
>= 90%	1 (16.7%)

5-FLUOROURACIL-CONTINUOUS INFUSION

	Ramucirumab (8 mg/kg) plus FOLFIRI N=6
Duration of Treatment (weeks)	
N	6
Mean	32.0
SD	17.34
Median	33.6
Min	7.3
Max	49.3
Number of Infusions	
N	6
Mean	14.0
SD	7.77
Median	15.5
Min	3
Max	22
Cumulative Dose (mg/m2)	
N	6
Mean	27705.7
SD	16939.12
Median	28719.5
Min	7200
Max	48460
Dose Intensity (mg/m2/week)	
N	6
Mean	858.7
SD	187.71
Median	800.3
Min	644.6
Max	1165.7
Relative Dose Intensity (%)	
N	6
Mean	71.6
SD	15.64
Median	66.7
Min	53.7
Max	97.1
< 70%	4 (66.7%)
80% - < 90%	1 (16.7%)
>= 90%	1 (16.7%)

（JVBY CSR Table JVBY.12.2.）

表 2.7.6.2-13 全サイクルでのラムシルマブ及び FOLFIRI 療法各薬剤の投与延期、休薬又は減量

		N=6			
	Total	Ramucirumab (8 mg/kg)	Irinotecan (180 mg/m2)	Levofolinate (200 mg/m2)	5-FU (400 and 2400 mg/m2)
Dose Delays					
Patients with No Dose Delay	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Patients with Dose Delay	6 (100.0%)	5 (83.3%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)
Dose Modification					
Patients with No Transfusion Rate Modification	5 (83.3%)	5 (83.3%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)
Patients with Transfusion Rate Modification	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Reason for Dose Modification					
INFUSION REACTION HAPPENED.	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dose Interruption					
Patients with No Dose Interruption	5 (83.3%)	5 (83.3%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)
Patients with Dose Interruption	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dose Level Changed					
Patients with No Dose Level Change	2 (33.3%)	5 (83.3%)	2 (33.3%)	6 (100.0%)	2 (33.3%)
Patients with Dose Level Change	4 (66.7%)	1 (16.7%)	4 (66.7%)	0 (0.0%)	4 (66.7%)

Note: Patients may have multiple dose delays. The longest duration of dose delays is presented.

（JVBY CSR Table JVBY.14.3.）

表 2.7.6.2-14 全サイクルでの有害事象の発現例数及び割合（安全性解析対象集団）（JVBY 試験）

器官別大分類／ 基本語	System Organ Class/ Preferred Term	Ramucirumab (8 mg/kg) plus FOLFIRI N=6
	Patients with AE	**6 (100.0)**
血液およびリンパ系障害	**BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS**	**5 (83.3)**
貧血	ANAEMIA	1 (16.7)
好中球減少症	NEUTROPENIA	5 (83.3)
血小板減少症	THROMBOCYTOPENIA	4 (66.7)
胃腸障害	**GASTROINTESTINAL DISORDERS**	**6 (100.0)**
腹部膨満	ABDOMINAL DISTENSION	1 (16.7)
腹痛	ABDOMINAL PAIN	2 (33.3)
口唇炎	CHEILITIS	1 (16.7)
下痢	DIARRHOEA	5 (83.3)
歯肉炎	GINGIVITIS	1 (16.7)
下部消化管出血	LOWER GASTROINTESTINAL HAEMORRHAGE	1 (16.7)
口腔内出血	MOUTH HAEMORRHAGE	1 (16.7)
悪心	NAUSEA	3 (50.0)
歯周病	PERIODONTAL DISEASE	2 (33.3)
口内炎	STOMATITIS	5 (83.3)
嘔吐	VOMITING	4 (66.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	**GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS**	**5 (83.3)**
顔面浮腫	FACE OEDEMA	1 (16.7)
疲労	FATIGUE	3 (50.0)
異常感	FEELING ABNORMAL	1 (16.7)
注入に伴う反応	INFUSION RELATED REACTION	1 (16.7)
倦怠感	MALAISE	2 (33.3)
浮腫	OEDEMA	1 (16.7)

器官別大分類／ 基本語	System Organ Class/ Preferred Term	Ramucirumab (8 mg/kg) plus FOLFIRI N=6
末梢性浮腫	OEDEMA PERIPHERAL	2 (33.3)
感染症および寄生虫症	**INFECTIONS AND INFESTATIONS**	**3 (50.0)**
鼻咽頭炎	NASOPHARYNGITIS	1 (16.7)
上気道感染	UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	1 (16.7)
尿路感染	URINARY TRACT INFECTION	1 (16.7)
傷害、中毒および処置合併症	**INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS**	**1 (16.7)**
皮膚損傷	SKIN INJURY	1 (16.7)
臨床検査	**INVESTIGATIONS**	**3 (50.0)**
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	1 (16.7)
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 (16.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED	1 (16.7)
血中クレアチニン増加	BLOOD CREATININE INCREASED	1 (16.7)
体重減少	WEIGHT DECREASED	1 (16.7)
白血球数減少	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	1 (16.7)
代謝および栄養障害	**METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS**	**4 (66.7)**
食欲減退	DECREASED APPETITE	4 (66.7)
脱水	DEHYDRATION	1 (16.7)
高尿酸血症	HYPERURICAEMIA	1 (16.7)
低アルブミン血症	HYPOALBUMINAEMIA	1 (16.7)
低蛋白血症	HYPOPROTEINAEMIA	1 (16.7)
筋骨格系および結合組織障害	**MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS**	**1 (16.7)**
背部痛	BACK PAIN	1 (16.7)
骨痛	BONE PAIN	1 (16.7)
神経系障害	**NERVOUS SYSTEM DISORDERS**	**2 (33.3)**
頭痛	HEADACHE	1 (16.7)
失神寸前の状態	PRESYNCOPE	1 (16.7)

器官別大分類／ 基本語	System Organ Class/ Preferred Term	Ramucirumab (8 mg/kg) plus FOLFIRI N=6
精神障害	**PSYCHIATRIC DISORDERS**	**1 (16.7)**
不眠症	INSOMNIA	1 (16.7)
腎および尿路障害	**RENAL AND URINARY DISORDERS**	**2 (33.3)**
蛋白尿	PROTEINURIA	2 (33.3)
生殖系および乳房障害	**REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS**	**1 (16.7)**
子宮出血	UTERINE HAEMORRHAGE	1 (16.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS**	**4 (66.7)**
鼻出血	EPISTAXIS	3 (50.0)
しゃっくり	HICCUPS	1 (16.7)
皮膚および皮下組織障害	**SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS**	**2 (33.3)**
脱毛症	ALOPECIA	2 (33.3)
皮膚乾燥	DRY SKIN	1 (16.7)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	PALMAR-PLANTAR ERYTHRODYSAESTHESIA SYNDROME	1 (16.7)
斑状丘疹状皮疹	RASH MACULO-PAPULAR	1 (16.7)
血管障害	**VASCULAR DISORDERS**	**1 (16.7)**
高血圧	HYPERTENSION	1 (16.7)

Note: For each preferred term, each patient is counted only once per preferred term.
事象名：MedDRA/J ver13.1

（JVBY CSR Table JVBY.14.9.）

表 2.7.6.2-15 全サイクルで発現した有害事象の最悪グレード別の発現例数及び割合（安全性解析対象集団）（JVBY 試験）

器官別大分類／基本語	System Organ Class/ Preferred Term	Number of Patients (%) N=6					
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	All Grade
	Patients with AE	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**3 (50.0)**	**3 (50.0)**	**0 (0.0)**	**6 (100.0)**
血液およびリンパ系障害	**BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**2 (33.3)**	**3 (50.0)**	**0 (0.0)**	**5 (83.3)**
貧血	ANAEMIA	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
好中球減少症	NEUTROPENIA	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	3 (50.0)	0 (0.0)	5 (83.3)
血小板減少症	THROMBOCYTOPENIA	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (66.7)
胃腸障害	**GASTROINTESTINAL DISORDERS**	**3 (50.0)**	**3 (50.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**6 (100.0)**
腹部膨満	ABDOMINAL DISTENSION	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
腹痛	ABDOMINAL PAIN	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)
口唇炎	CHEILITIS	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
下痢	DIARRHOEA	3 (50.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (83.3)
歯肉炎	GINGIVITIS	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
下部消化管出血	LOWER GASTROINTESTINAL HAEMORRHAGE	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
口腔内出血	MOUTH HAEMORRHAGE	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
悪心	NAUSEA	2 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (50.0)
歯周病	PERIODONTAL DISEASE	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)
口内炎	STOMATITIS	4 (66.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (83.3)
嘔吐	VOMITING	3 (50.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (66.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	**GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS**	**3 (50.0)**	**2 (33.3)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**5 (83.3)**
顔面浮腫	FACE OEDEMA	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
疲労	FATIGUE	3 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (50.0)
異常感	FEELING ABNORMAL	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
注入に伴う反応	INFUSION RELATED REACTION	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)

器官別大分類／基本語	System Organ Class/ Preferred Term	Number of Patients (%) N=6					
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	All Grade
倦怠感	MALAISE	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)
浮腫	OEDEMA	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
末梢性浮腫	OEDEMA PERIPHERAL	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)
感染症および寄生虫症	**INFECTIONS AND INFESTATIONS**	**1 (16.7)**	**2 (33.3)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**3 (50.0)**
鼻咽頭炎	NASOPHARYNGITIS	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
上気道感染	UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
尿路感染	URINARY TRACT INFECTION	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
傷害、中毒および処置合併症	**INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS**	**1 (16.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (16.7)**
皮膚損傷	SKIN INJURY	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
臨床検査	**INVESTIGATIONS**	**0 (0.0)**	**3 (50.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**3 (50.0)**
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
血中クレアチニン増加	BLOOD CREATININE INCREASED	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
体重減少	WEIGHT DECREASED	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
白血球数減少	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
代謝および栄養障害	**METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS**	**2 (33.3)**	**2 (33.3)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**4 (66.7)**
食欲減退	DECREASED APPETITE	3 (50.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (66.7)
脱水	DEHYDRATION	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
高尿酸血症	HYPERURICAEMIA	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
低アルブミン血症	HYPOALBUMINAEMIA	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
低蛋白血症	HYPOPROTEINAEMIA	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)

器官別大分類／基本語	System Organ Class/ Preferred Term	Number of Patients (%) N=6					
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	All Grade
筋骨格系および結合組織障害	**MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS**	**1 (16.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (16.7)**
背部痛	BACK PAIN	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
骨痛	BONE PAIN	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
神経系障害	**NERVOUS SYSTEM DISORDERS**	**1 (16.7)**	**1 (16.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**2 (33.3)**
頭痛	HEADACHE	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
失神寸前の状態	PRESYNCOPE	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
精神障害	**PSYCHIATRIC DISORDERS**	**1 (16.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (16.7)**
不眠症	INSOMNIA	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
腎および尿路障害	**RENAL AND URINARY DISORDERS**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**2 (33.3)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**2 (33.3)**
蛋白尿	PROTEINURIA	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)
生殖系および乳房障害	**REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS**	**1 (16.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (16.7)**
子宮出血	UTERINE HAEMORRHAGE	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS**	**3 (50.0)**	**1 (16.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**4 (66.7)**
鼻出血	EPISTAXIS	2 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (50.0)
しゃっくり	HICCUPS	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
皮膚および皮下組織障害	**SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS**	**2 (33.3)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**2 (33.3)**
脱毛症	ALOPECIA	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)
皮膚乾燥	DRY SKIN	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	PALMAR-PLANTAR ERYTHRODYSAESTHESIA SYNDROME	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
斑状丘疹状皮疹	RASH MACULO-PAPULAR	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
血管障害	**VASCULAR DISORDERS**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (16.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (16.7)**
高血圧	HYPERTENSION	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)

Note: For each preferred term, each patient is counted only once according to the worst grade of the AE.

事象名：MedDRA/J ver13.1

（JVBY CSR Table JVBY.12.6.）

表 2.7.6.2-16 全サイクルでのラムシルマブ及び FOLFIRI 療法各薬剤との因果関係が否定できない有害事象（治験担当医師判断に基づく）の発現例数及び割合

器官別大分類／基本語	System Organ Class/ Preferred Term	Number of Patients (%) N=6 Ramucirumab (8 mg/kg)	Irinotecan (180 mg/m2)	Levofolinate (200 mg/m2)	5-FU (400 and 2400 mg/m2)
	Patients With Any Related AE	**6 (100.0)**	**6 (100.0)**	**3 (50.0)**	**6 (100.0)**
血液およびリンパ系障害	**BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS**	**3 (50.0)**	**5 (83.3)**	**1 (16.7)**	**5 (83.3)**
貧血	ANAEMIA	1 (16.7)	1 (16.7)	0	1 (16.7)
好中球減少症	NEUTROPENIA	1 (16.7)	5 (83.3)	1 (16.7)	5 (83.3)
血小板減少症	THROMBOCYTOPENIA	3 (50.0)	4 (66.7)	1 (16.7)	4 (66.7)
胃腸障害	**GASTROINTESTINAL DISORDERS**	**3 (50.0)**	**6 (100.0)**	**2 (33.3)**	**6 (100.0)**
腹部膨満	ABDOMINAL DISTENSION	0	1 (16.7)	0	0
腹痛	ABDOMINAL PAIN	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)
口唇炎	CHEILITIS	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)
下痢	DIARRHOEA	1 (16.7)	5 (83.3)	0	5 (83.3)
歯肉炎	GINGIVITIS	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)
下部消化管出血	LOWER GASTROINTESTINAL HAEMORRHAGE	1 (16.7)	1 (16.7)	0	1 (16.7)
口腔内出血	MOUTH HAEMORRHAGE	1 (16.7)	0	0	0
悪心	NAUSEA	0	3 (50.0)	0	3 (50.0)
歯周病	PERIODONTAL DISEASE	1 (16.7)	0	0	0
口内炎	STOMATITIS	1 (16.7)	5 (83.3)	1 (16.7)	5 (83.3)
嘔吐	VOMITING	0	4 (66.7)	0	4 (66.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	**GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS**	**4 (66.7)**	**4 (66.7)**	**1 (16.7)**	**4 (66.7)**
顔面浮腫	FACE OEDEMA	1 (16.7)	0	0	0
疲労	FATIGUE	2 (33.3)	2 (33.3)	0	2 (33.3)

器官別大分類／基本語	System Organ Class/ Preferred Term	Number of Patients (%) N=6 Ramucirumab (8 mg/kg)	Irinotecan (180 mg/m2)	Levofolinate (200 mg/m2)	5-FU (400 and 2400 mg/m2)
注入に伴う反応	INFUSION RELATED REACTION	1 (16.7)	0	0	0
倦怠感	MALAISE	1 (16.7)	2 (33.3)	0	2 (33.3)
浮腫	OEDEMA	1 (16.7)	0	0	0
末梢性浮腫	OEDEMA PERIPHERAL	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)
感染症および寄生虫症	**INFECTIONS AND INFESTATIONS**	**0**	**1 (16.7)**	**0**	**1 (16.7)**
上気道感染	UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)
傷害、中毒および処置合併症	**INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS**	**0**	**0**	**0**	**1 (16.7)**
皮膚損傷	SKIN INJURY	0	0	0	1 (16.7)
臨床検査	**INVESTIGATIONS**	**2 (33.3)**	**3 (50.0)**	**1 (16.7)**	**3 (50.0)**
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)
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 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)
血中クレアチニン増加	BLOOD CREATININE INCREASED	1 (16.7)	1 (16.7)	0	1 (16.7)
体重減少	WEIGHT DECREASED	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)
白血球数減少	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	1 (16.7)	1 (16.7)	0	1 (16.7)
代謝および栄養障害	**METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS**	**1 (16.7)**	**4 (66.7)**	**1 (16.7)**	**4 (66.7)**
食欲減退	DECREASED APPETITE	1 (16.7)	4 (66.7)	1 (16.7)	4 (66.7)
脱水	DEHYDRATION	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)
高尿酸血症	HYPERURICAEMIA	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)
低アルブミン血症	HYPOALBUMINAEMIA	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)
低蛋白血症	HYPOPROTEINAEMIA	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)
神経系障害	**NERVOUS SYSTEM DISORDERS**	**0**	**1 (16.7)**	**0**	**0**
失神寸前の状態	PRESYNCOPE	0	1 (16.7)	0	0

器官別大分類／基本語	System Organ Class/ Preferred Term	Number of Patients (%) N=6 Ramucirumab (8 mg/kg)	Irinotecan (180 mg/m2)	Levofolinate (200 mg/m2)	5-FU (400 and 2400 mg/m2)
腎および尿路障害	**RENAL AND URINARY DISORDERS**	**2 (33.3)**	**1 (16.7)**	**1 (16.7)**	**1 (16.7)**
蛋白尿	PROTEINURIA	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS**	**3 (50.0)**	**3 (50.0)**	**0**	**4 (66.7)**
鼻出血	EPISTAXIS	3 (50.0)	2 (33.3)	0	3 (50.0)
しゃっくり	HICCUPS	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)
皮膚および皮下組織障害	**SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS**	**0**	**2 (33.3)**	**0**	**2 (33.3)**
脱毛症	ALOPECIA	0	2 (33.3)	0	1 (16.7)
皮膚乾燥	DRY SKIN	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	PALMAR-PLANTAR ERYTHRODYSAESTHESIA SYNDROME	0	0	0	1 (16.7)
斑状丘疹状皮疹	RASH MACULO-PAPULAR	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)
血管障害	**VASCULAR DISORDERS**	**1 (16.7)**	**0**	**0**	**0**
高血圧	HYPERTENSION	1 (16.7)	0	0	0

Note: For each preferred term, each patient is counted only once for any AE that is related (Definite, Certain, Probably) to a study drug.

事象名：MedDRA/J ver13.1

（JVBY CSR Table JVBY.14.11.）

表 2.7.6.2-17 全サイクルで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の一覧（JVBY 試験）

Patient ID	Onset and Resolution Date	Study Day/ TE?	有害事象	Adverse Event	Grade, Relationship, Outcome	Action Taken*	SAE/ DLT?
432-[redacted]	22MAR2011/ 19APR2011	29 Yes	報告用語：蛋白尿 基本語：蛋白尿 器官別大分類：腎および尿路障害	RT: PROTEINURIA PT: PROTEINURIA SOC: RENAL AND URINARY DISORDERS	Grade: 2 Related[1]: Probably related Related[2]: Probably related Related[3]: Probably related Related^: Probably related Outcome: NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	2	SAE? No DLT? No
432-[redacted]	30SEP2011/ 14OCT2011	135 Yes	報告用語：好中球減少症 基本語：好中球減少症 器官別大分類：血液およびリンパ系障害	RT: NEUTROPENIA PT: NEUTROPENIA SOC: BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	Grade: 3 Related[1]: Not related Related[2]: Definite/Certain Related[3]: Possibly related Related^: Definite/Certain Outcome: RECOVERED/RESOLVED	4,6,8	SAE? No DLT? No
434-[redacted]	30JUN2011/ 02SEP2011	134 Yes	報告用語：蛋白尿 基本語：蛋白尿 器官別大分類：腎および尿路障害	RT: PROTEINURIA PT: PROTEINURIA SOC: RENAL AND URINARY DISORDERS	Grade: 2 Related[1] : Definite/Certain Related[2] : Not related Related[3] : Not related Related^: Not related Outcome: NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	2	SAE? No DLT? No
	02SEP2011/ 08SEP2011	198 Yes	報告用語：蛋白尿 基本語：蛋白尿 器官別大分類：腎および尿路障害	RT: PROTEINURIA PT: PROTEINURIA SOC: RENAL AND URINARY DISORDERS	Grade: 3 Related[1] : Definite/Certain Related[2] : Not related Related[3] : Not related Related^: Not related Outcome: NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	2	SAE? No DLT? No

Note: TE=Treatment-Emergent, RT=Reported Term, PT=Preferred Term, SOC=System Organ Class, SAE=Serious Adverse Event, DLT=Dose Limiting Toxicity
* 1 = None, 2 = Ramucirumab Discontinued, 3 = Ramucirumab Delayed/Modified, 4 = Irinotecan Discontinued, 5 = Irinotecan Delayed/Modified, 6 = Levofolinate Discontinued, 7 = Levofolinate Delayed/Modified, 8 = 5-FU Discontinued, 9 = 5-FU Delayed/Modified, 10 = Concurrent Medication/Procedure, 11 = New or Prolonged Hospitalization
[1] Relationship to Ramucirumab [2] Relationship to Irinotecan [3] Relationship to Levofolinate ^ Relationship to 5-FU

432-1001：DLT 評価期間（第 3 サイクルの Day 1）に蛋白尿（グレード 2）を発現したが、投与中止規定に該当しなかったため、 第 4 サイクルの Day 1 にラムシルマブ投与を継続した。一方、第 4 サイクルの Day 7 に実施した 24 時間蓄尿で、尿蛋白は 3120.0 mg へと上昇し、NCI-CTCAE でのグレード悪化はなかったものの投与中止規定に該当したことから、第 5 サイクル以降のラムシルマブ投与を中止した。蛋白尿はその後、グレード 3（24 時間蓄尿による尿蛋白最高値は 6.1g）にまで悪化したものの、第 9 サイクル Day 1 までに 524 mg（24 時間蓄尿による尿蛋白）へと回復した。なお、FOLFIRI 療法のみは第 20 サイクルまで継続した。

注 1）NCI-CTCAE 蛋白尿のグレード 2 の定義：成人: 蛋白尿 2+; 尿蛋白 1.0-＜3.5 g/24 時間

注 2）プロトコル上の蛋白尿での中止基準：3 g/24 時間を超える
432-[redacted]：グレード 3 の好中球減少症により、第 9 サイクル以降イリノテカン、レボホリナートカルシウム及び 5-FU の投与を中止し、ラムシルマブのみ第 11 サイクルまで継続した。
434-[redacted]：ラムシルマブとの因果関係が否定できないグレード 2 の蛋白尿（第 2 サイクル、24 時間蓄尿による尿蛋白が 2.2 g）、並びにイリノテカン及び 5-FU との因果関係が否定できないグレード 4 の好中球減少症（第 1 及び第 2 サイクル）が発現した。蛋白尿及び好中球減少症は DLT 基準に満たなかったが、これらの事象により第 3 サイクル Day 1 の治験薬投与が（治験薬の初回投与を Day 1 としたときの）Day 44 以降に延期されたため、DLT と判断された。なお、FOLFIRI 療法のみを第 20 サイクルまで継続した。
（JVBY CSR Table JVBY.14.15.）

表 2.7.6.2-18 全サイクルで発現した投与延期、休薬又は減量に至った有害事象の発現例数及び割合（安全性解析対象集団）（JVBY 試験）

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Number of Patients (%) N=6 Ramucirumab (8 mg/kg)	Irinotecan (180 mg/m²)	Levofolinate (200 mg/m²)	5-FU (400 and 2400 mg/m²)
	Patients With Any AE Resulting in Treatment Delay or Modification	**5 (83.3)**	**5 (83.3)**	**5 (83.3)**	**5 (83.3)**
血液およびリンパ系障害	**BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS**	**5 (83.3)**	**5 (83.3)**	**5 (83.3)**	**5 (83.3)**
貧血	ANAEMIA	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)
好中球減少症	NEUTROPENIA	5 (83.3)	5 (83.3)	5 (83.3)	5 (83.3)
血小板減少症	THROMBOCYTOPENIA	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)
胃腸障害	**GASTROINTESTINAL DISORDERS**	**1 (16.7)**	**2 (33.3)**	**2 (33.3)**	**2 (33.3)**
下痢	DIARRHOEA	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)
悪心	NAUSEA	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)
嘔吐	VOMITING	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)
臨床検査	**INVESTIGATIONS**	**1 (16.7)**	**1 (16.7)**	**1 (16.7)**	**1 (16.7)**
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)
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 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)
腎および尿路障害	**RENAL AND URINARY DISORDERS**	**1 (16.7)**	**1 (16.7)**	**1 (16.7)**	**1 (16.7)**
蛋白尿	PROTEINURIA	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)

Note: For each preferred term, each patient is counted only once for any treatment that is delayed, modified, interrupted or with dose changed.
（JVBY CSR Table JVBY.14.18.）

表 2.7.6.2-19 臨床検査値の投与開始後の最悪グレード（安全性解析対象集団）（JVBY 試験）

Number of Patients: 6

Lab Group/ Analyte	Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)
HEMATOLOGY							
Leukocytes - High	6 (100.0)	0	0	0	0	0	6 (100.0)
Leukocytes - Low	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (50.0)	0	0	6 (100.0)
Hemoglobin - High	6 (100.0)	0	0	0	0	0	6 (100.0)
Hemoglobin - Low	0	2 (33.3)	3 (50.0)	1 (16.7)	0	0	6 (100.0)
Platelet - Low	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	6 (100.0)
Neutrophils - Low	0	1 (16.7)	0	2 (33.3)	3 (50.0)	0	6 (100.0)
Lymphocytes - High	4 (66.7)	0	2 (33.3)	0	0	0	6 (100.0)
Lymphocytes - Low	3 (50.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	0	0	0	6 (100.0)
APTT - High	6 (100.0)	0	0	0	0	0	6 (100.0)
INR - High	0	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
CHEMISTRY							
Sodium - High	6 (100.0)	0	0	0	0	0	6 (100.0)
Sodium - Low	3 (50.0)	3 (50.0)	0	0	0	0	6 (100.0)
Potassium - High	5 (83.3)	0	1 (16.7)	0	0	0	6 (100.0)
Potassium - Low	5 (83.3)	0	1 (16.7)	0	0	0	6 (100.0)
Creatinine - High	1 (16.7)	3 (50.0)	2 (33.3)	0	0	0	6 (100.0)
Glucose (Fasting) - High	2 (33.3)	3 (50.0)	0	0	0	0	5 (83.3)
Glucose - Low	5 (83.3)	0	0	0	0	0	5 (83.3)
Calcium - High	6 (100.0)	0	0	0	0	0	6 (100.0)
Calcium - Low	3 (50.0)	3 (50.0)	0	0	0	0	6 (100.0)
Albumin - Low	0	5 (83.3)	1 (16.7)	0	0	0	6 (100.0)
Amylase - High	4 (66.7)	2 (33.3)	0	0	0	0	6 (100.0)
Alkaline Phosphatase - High	1 (16.7)	5 (83.3)	0	0	0	0	6 (100.0)
Total Bilirubin - High	5 (83.3)	0	1 (16.7)	0	0	0	6 (100.0)
Magnesium - High	2 (33.3)	3 (50.0)	0	1 (16.7)	0	0	6 (100.0)
Magnesium - Low	5 (83.3)	1 (16.7)	0	0	0	0	6 (100.0)
Uric Acid - High	2 (33.3)	0	0	4 (66.7)	0	0	6 (100.0)
Alanine Aminotransferase - High	2 (33.3)	3 (50.0)	1 (16.7)	0	0	0	6 (100.0)
Aspartate Aminotransferase - High	1 (16.7)	4 (66.7)	1 (16.7)	0	0	0	6 (100.0)

Number of Patients: 6

Lab Group/ Analyte	Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)
Phosphorus - Low	4 (66.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	6 (100.0)

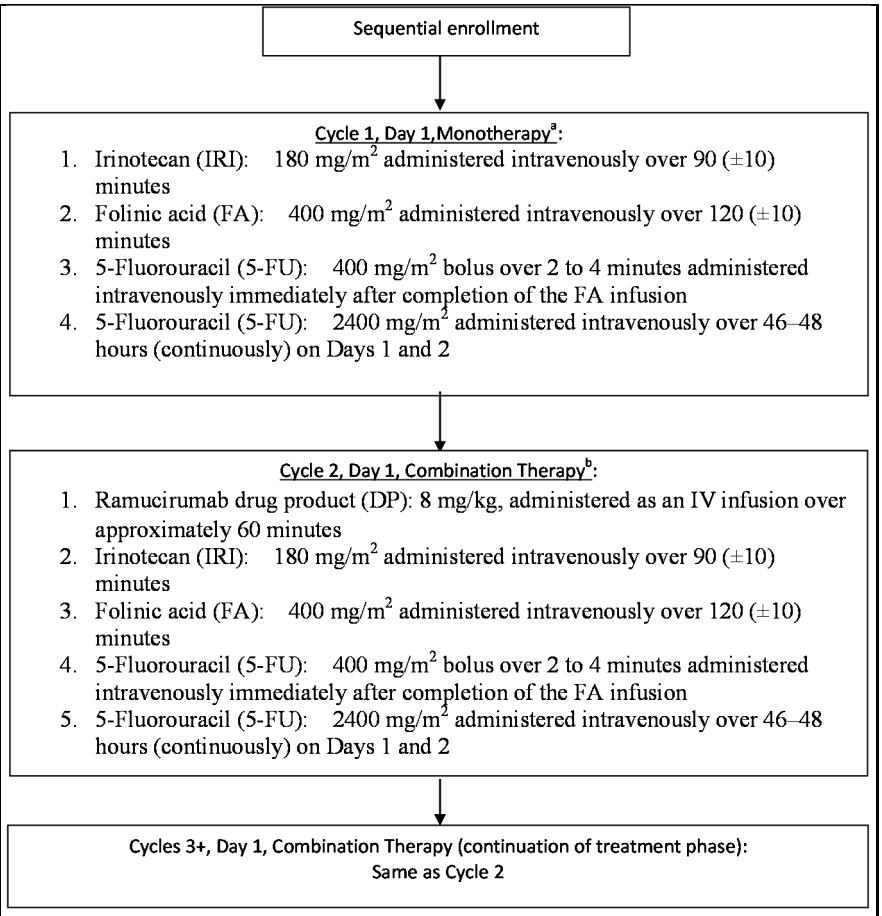
Note 1: Only displayed for lab analytes that were listed in the NCI CTCAE.
Note 2: Only include patients with both baseline and post-baseline results.
Note 3: The denominator for percentage is the number of patients enrolled.

（JVBY CSR Table JVBY.14.21.）

2.7.6.3　I4T-IE-JVCB（IMCL CP12-1033）試験（参考資料、添付資料番号：第5.3.3.4.1 項）

2.7.6.3.1　試験方法

項　目	内　　容
標題	FOLFIRI 療法下の進行悪性固形癌患者を対象に、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する試験
実施医療機関数及び実施国	6 施設（米国）
試験実施期間	2012 年 10 月 ■ 日～2013 年 8 月 ■ 日（データ・カットオフ時点）
開発の相	第 II 相
目的	1.　主要目的 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［イリノテカン、ホリナートカルシウム及び 5-フルオロウラシル（5-fluorouracil：5-FU）］時のラムシルマブ（IMC-1121B；LY3009806）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。 2.　副次的目的 · イリノテカンと併用投与したときのラムシルマブの安全性プロファイルを評価する。 · ラムシルマブの免疫原性（ラムシルマブに対する抗体産生の有無）を評価する。 · ラムシルマブの薬物動態を評価する。 3.　探索的目的 一塩基多型を含む遺伝学的解析とアウトカム（毒性、薬物動態、投与期間及び免疫原性など）との間の潜在的関連性を評価する。
試験デザイン	本試験では、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することを目的とした。第 II 相、多施設共同、非盲検、単群、cross-comparison のデザインとした。 薬物相互作用（drug-drug interaction：DDI）の評価には、第 1 サイクル Day 1 及び第 2 サイクル Day 1 の両方の投与の完了が必要である。そこで、被験者が第 1 サイクル Day 1 及び第 2 サイクル Day 1 の両日の投与を完了しなかった場合、完了例が 15 例以上となるまで新たに被験者を組み入れた。完了しなかった（減量、延期又は休薬した）被験者の治験薬（ラムシルマブ及び各併用薬）投与は継続可能とした。各被験者は第 1 サイクルで FOLFIRI 療法のみを開始し、続いて第 2 サイクル以降、FOLFIRI 療法前にラムシルマブを投与した。 試験デザインを以下の図に示す。

	 a Monotherapy refers to FOLFIRI therapy alone, without ramucirumab b Combination therapy refers to FOLFIRI+ramucirumab （JVCB CSR Figure JVCB.5.1.）
症例数	計画例数：第 1 及び第 2 サイクル両方の完了例として 15 例 投与例数：29 例
診断及び主要な組み入れ基準	転移性又は局所進行の悪性固形癌を有する 18 歳以上の患者で、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS）スコアが 0～2 である患者
治験薬の用量及び投与方法	＜ラムシルマブ＞ ラムシルマブは 10 mg/mL の濃度で調製した注射液（500 mg/50 mL バイアル）として供給した。 ラムシルマブ 8 mg/kg を第 1 サイクルを除く各サイクル（1 サイクル 2 週間）の Day 1 に約 60 分かけて静脈内投与し、投与速度は 25 mg/分を超えないこととした。 ＜FOLFIRI 療法＞ 第 1 サイクル（2 週間）は FOLFIRI 療法のみを、第 2 サイクル以降（1 サイクル 2 週間）はラムシルマブ投与後に FOLFIRI 療法を施行した。FOLFIRI 療法は以下の順序で投与した。 · イリノテカン 180 mg/m2 を各サイクルの Day 1 のラムシルマブ投与終了後 1 時間（観察時間が不要な場合は、ラムシルマブ投与終了直後）に 90 分（±10 分）かけて静脈内投与した。 · ホリナートカルシウム 400 mg/m2 を各サイクルの Day 1 に 120 分（±10 分）かけて静脈内投与した［もしくは、ホリナートカルシウムを（イリノテカンとは別のラインを使用して）イリノテカンと同時に投与することは可能とした］。

	· 5-FU 400 mg/m2 を各サイクルの Day 1 のホリナートカルシウム投与終了直後に 2～4 分かけて急速静脈内投与した。 · 5-FU 2400 mg/m2 を各サイクルの Day 1 及び Day 2 に 46～48 時間かけて持続静脈内投与した。 ＜前投薬＞ FOLFIRI 療法及びラムシルマブ投与前には、前投薬を必須とした。前投薬として、デキサメタゾン 10 mg、ジフェンヒドラミン 50 mg 及びファモチジン 20 mg を静脈内投与した。FOLFIRI 療法のみ行う第 1 サイクルには FOLFIRI 療法開始約 30 分前に前投薬を行った。 FOLFIRI 療法及びラムシルマブ投与を行う第 2 サイクル以降には、ラムシルマブ投与開始前約 30 分に 1 回のみ、前投薬を行った。
投与期間	DDI 評価期間を 4 週間（第 1 サイクルの 2 週間及び第 2 サイクルの 2 週間）とした。参加必須とした DDI 評価期間の完了後は、治験担当医師及び治験依頼者の臨床開発医師の両者が認めた場合、原疾患の増悪、許容できない毒性、又はその他の中止理由が認められるまで、投与を継続できるものとした。
評価項目	＜安全性＞ 有害事象（MedDRA による集計）、既往歴を含めた理学的所見、バイタルサイン、臨床検査値 ＜薬物動態＞ ノンコンパートメント解析により、ラムシルマブ、イリノテカン及び SN-38 の薬物動態パラメータを算出した［ラムシルマブの血清中濃度は、[redacted]社で Modified assay により測定。測定方法の詳細について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）時の概要（第 2.7.1 項）参照］。 ＜免疫原性＞ 抗ラムシルマブ抗体
解析方法	＜安全性＞ 安全性解析対象集団は、ラムシルマブ又は FOLFIRI 療法のいずれかの薬剤を 1 回以上投与されたすべての被験者とした。有害事象は、MedDRA Version 15.0 の器官別大分類（system organ class：SOC）及び基本語（preferred term：PT）別に集計した。被験者に 1 回以上発現した有害事象（治験薬の初回投与以降、最終投与後 30 日までに新たに発現又は悪化した事象）の PT 及びその発現割合を、National Cancer Institute（NCI）-有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Event：CTCAE）Version 4.0 による最悪グレード別に集計した。また、有害事象の発現件数を PT 別に、因果関係（治験薬との関連性）も別途、集計した。臨床検査の結果は、適宜 NCI-CTCAE Version 4.0 により分類した。臨床検査値異常の発現割合を集計した。バイタルサインは、各時点で記述統計量を用いて要約した。 ＜薬物動態＞ 薬物動態評価可能解析対象集団（薬物動態解析対象集団）は、1 種類以上の薬物動態パラメータを算出するのに十分なデータが得られたすべての被験者とした。[redacted]を用いた標準的なノンコンパートメント解析により、ラムシルマブ、イリノテカン及び SN-38 の薬物動態パラメータを算出した。DDI 解析対象集団は、第 1 及び第 2 サイクルの両方で薬物動態パラメータが得

	られたすべての被験者とした。イリノテカンの 0 時間から無限時間まで外挿した血中濃度 - 時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）及び最高血中濃度（C_{max}）のそれぞれに対して、ラムシルマブとイリノテカン併用投与時とイリノテカン投与時の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を推定することにより、ラムシルマブの併用がイリノテカンの薬物動態に及ぼす影響を評価した。 幾何平均値の比及びその 90%信頼区間は、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の対数変換値に対して、投与（イリノテカン投与、ラムシルマブとイリノテカン併用投与）を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いて最小二乗平均値の差及びその 90%信頼区間を推定した後、元のスケールに逆変換することにより算出した。 ラムシルマブの併用が SN-38 の薬物動態に及ぼす影響についても同様に評価した。
症例数の設定根拠	初期の薬物動態の解析に十分と考えられる症例数として本試験の目標症例数を 15 例と設定した。被験者内変動を 25%と仮定すると、イリノテカン及びその代謝物 SN-38 のそれぞれについて、イリノテカン投与時及びラムシルマブとイリノテカンの併用投与時の AUC の幾何平均値の比の推定精度は 0.139（自然対数スケール上での 90%信頼区間の幅が 0.139×2）となる。 第 1 サイクル Day 1 及び第 2 サイクル Day 1 を完了する前に中止した被験者は、他の被験者に置き替えることとした。

2.7.6.3.2 試験成績

2.7.6.3.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

被験者の内訳を表 2.7.6.3-1 に示す。

57 例がスクリーニングされ、そのうち 29 例に治験薬が 1 回以上投与された。25 例（43.9%）は、主に選択基準に合致せず除外基準に抵触したためスクリーニングで不適格となった。安全性解析対象集団には 29 例が採用された。DDI 解析対象集団には、安全性解析対象集団 29 例のうち、最初の 2 サイクルの治験薬投与を完了した 25 例が採用された。薬物動態解析対象集団には 28 例が採用された。2013 年 8 月 5 日のデータ・カットオフ時点で、13 例（44.8%）が治験薬の投与を継続し、16 例（55.2%）が治験薬の投与を中止していた。

試験中止理由の内訳は、原疾患の増悪（9 例、31.0%）、有害事象（4 例、13.8%）、治験担当医師の判断（2 例、6.9%）、被験者の意思（1 例、3.4%）であった。

表 2.7.6.3-1 被験者の内訳（安全性解析対象集団）（JVCB 試験）

	Number of Patients (%) **N=29**
On-Study*	13 (44.8)
Off-Study#	16 (55.2)
Reasons for discontinuation of study treatment	
Adverse Event	4 (13.8)
Progressive Disease	9 (31.0)
Patient Decision	1 (3.4)
Investigator/Physician Decision	2 (6.9)

Note: N is the number of treated patients (Safety Population).
* On-Study treatment refers to those patients who are still on study therapy at cut-off date.
# Off-study treatment refers to patients who discontinued study therapy by the cut-off date.
注）スクリーニングされた 57 例のうち、28 例は治験薬が投与されなかった。治験薬が投与されなかった理由は、25 例がスクリーニングで不適格、2 例が被験者の意思、1 例が原疾患の増悪であった。
（JVCB CSR Table JVCB.6.4.）

2.7.6.3.2.2 人口統計学的及び他の疾患特性

安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の疾患特性を表 2.7.6.3-2 に示す。

29 例のうち 15 例（51.7%）が男性、14 例（48.3%）が女性であり、年齢の範囲は 35～75 歳（中央値：59.0 歳）であった。

表 2.7.6.3-2 人口統計学的及び他の疾患特性（安全性解析対象集団）（JVCB 試験）

	Number of Patients (%) **N=29**
Sex (%)	
Male	15 (51.7)
Female	14 (48.3)
Race (%)	
American Indian or Alaska Native	0
White	24 (82.8)
Black or African American	4 (13.8)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0
Asian	0
Other	1 (3.4)
Ethnicity (%)	
Hispanic or Latino	1 (3.4)
Non Hispanic or Latino	26 (89.7)
Age (yrs)	
n	29
Mean (SD)	56.8 (11.25)
Median	59.0
Min - Max	35 - 75
Age Group (%)	
18 - 65	19 (65.5)
>=65	10 (34.5)
Height (cm)	
n	29
Mean (SD)	170.46 (11.952)
Median	170.20
Min - Max	140.0 - 191.2
Weight (kg)	
n	29
Mean (SD)	80.49 (22.253)
Median	74.80
Min - Max	40.0 - 126.9
BSA (m^2)	
n	29
Mean (SD)	1.90 (0.254)
Median	1.90
Min - Max	1.4 - 2.3
ECOG PS (%)	
0	11 (37.9)
1	16 (55.2)
2	2 (6.9)

Abbreviations: BSA = body surface area; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; SD = standard deviation.
Note: N is the number of treated patients; n is the number of observations for each variable.
（JVCB CSR Table JVCB.6.1.）

2.7.6.3.2.3 薬物動態

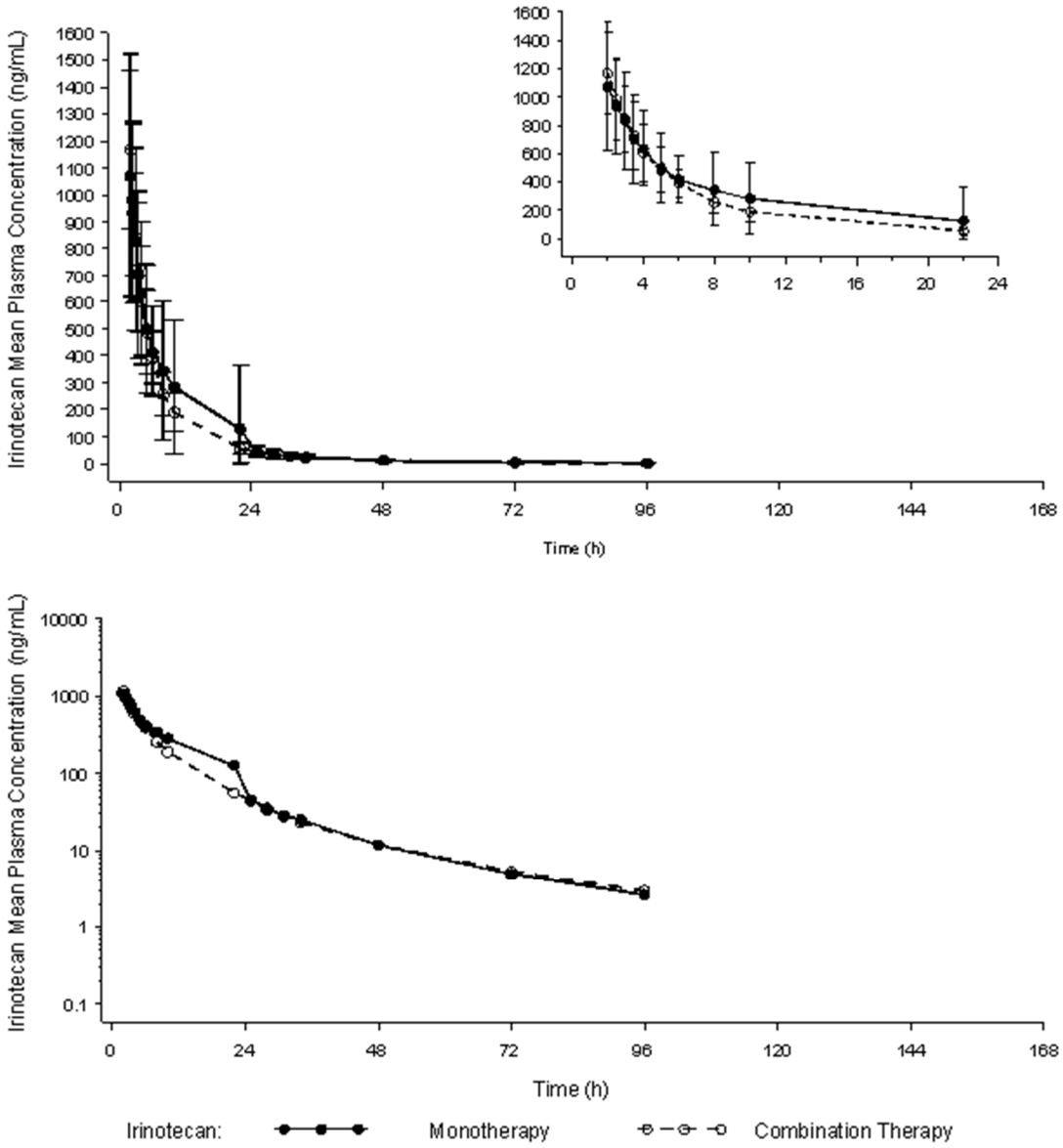
2.7.6.3.2.3.1 イリノテカン及び SN-38 の薬物動態

本試験では、全例でホリナートカルシウムを使用予定であったが、試験中、ホリナートカルシウムが市場で不足しており、供給困難な状況にあったため、一部レボホリナートカルシウムが用いられた。

FOLFIRI 療法として、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 と併用下、イリノテカン 180 mg/m2 のみを投与又はラムシルマブと併用投与したときの、イリノテカン及び SN-38 の血漿中濃度推移をそれぞれ図 2.7.6.3-1 及び図 2.7.6.3-2 に、薬物動態パラメータの要約統計量をそれぞれ表 2.7.6.3-3 及び表 2.7.6.3-4 に、薬物動態パラメータの主要解析の結果をそれぞれ表 2.7.6.3-5 及び表 2.7.6.3-6 に示す。

イリノテカン及び SN-38 の平均血漿中濃度推移は、FOLFIRI 療法のみを投与したときとラムシルマブと併用投与したときでほぼ重なっていた。イリノテカン及び SN-38 の血漿中濃度は、FOLFIRI 療法のみを投与及びラムシルマブと併用投与したときのいずれでも、イリノテカンの投与開始後約 2 時間で最高値に到達し、その後、2 相性の消失を示した。イリノテカンでは検出可能な血漿中濃度が投与開始後 96 時間より後には認められなかったのに対し、SN-38 ではイリノテカンの投与開始後 168 時間の最終採血時点まで認められた。イリノテカン及び SN-38 の終末相の消失半減期（$t_{1/2}$）の幾何平均値は、FOLFIRI 療法のみを投与したときがそれぞれ 18.8 及び 32.2 時間、ラムシルマブと併用投与したときがそれぞれ 18.6 及び 34.9 時間であり、ラムシルマブ併用投与の影響は認められなかった。薬物動態解析対象集団及び DDI 解析対象集団のイリノテカン及び SN-38 の薬物動態パラメータは、第 1 サイクル（FOLFIRI 療法のみを投与）と第 2 サイクル（FOLFIRI 療法をラムシルマブと併用投与）で同様であった。

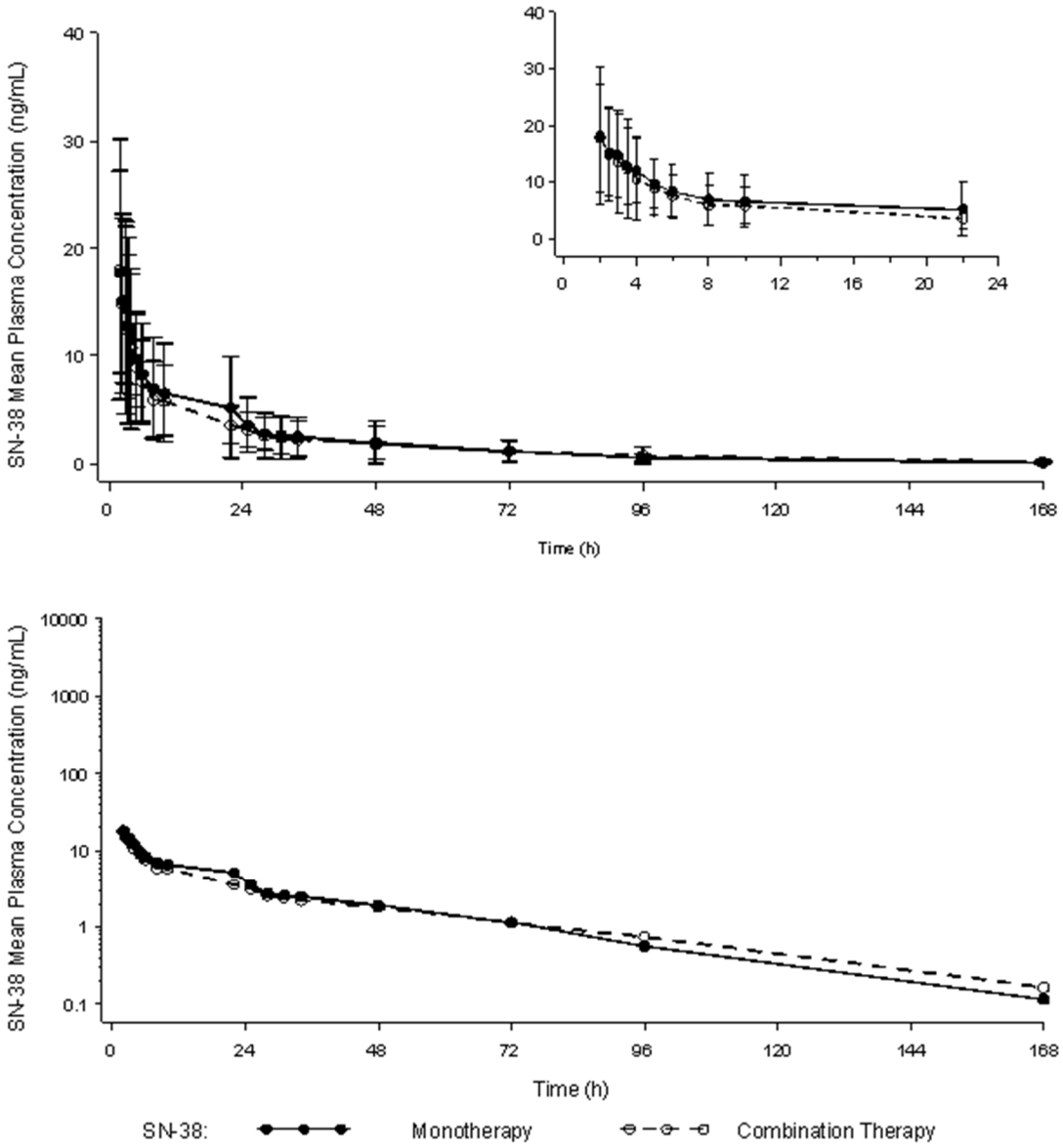
投与量で標準化したイリノテカン及び SN-38 の第 2 サイクルの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、FOLFIRI 療法のみを投与した第 1 サイクルと同様であった。イリノテカンの薬物動態は、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比（第 2 サイクル／第 1 サイクル）がそれぞれ 0.93（90%信頼区間：0.83～1.05）及び 1.04（90%信頼区間：0.97～1.12）であった。SN-38 の薬物動態は、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比（第 2 サイクル／第 1 サイクル）がそれぞれ 0.95（90%信頼区間：0.88～1.04）及び 0.97（90%信頼区間：0.85～1.12）であった。



(upper panel – linear scale, lower panel – semi-log scale). The inset figure represents first 24 hours of the profiles.

図 2.7.6.3-1 イリノテカン注）のみを投与（第 1 サイクル Day 1）、又はラムシルマブと併用投与（第 2 サイクル Day 1）したときのイリノテカンの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差、上図：均等目盛り、下図：片対数目盛り）（JVCB 試験）

注）FOLFIRI 療法として、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 と併用下、イリノテカン 180 mg/m2 を 90 分かけて投与
（JVCB CSR Figure JVCB.7.1.）



(upper panel – linear scale, lower panel – semi-log scale). The inset figure represents first 24 hours of the profiles.

図 2.7.6.3-2 イリノテカン注）のみを投与（第 1 サイクル Day 1）、又はラムシルマブと併用投与（第 2 サイクル Day 1）したときの SN-38 の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差、上図：均等目盛り、下図：片対数目盛り）（JVCB 試験）

注）FOLFIRI 療法として、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 と併用下、イリノテカン 180 mg/m^2 を 90 分かけて投与

（JVCB CSR Figure JVCB.7.2.）

表 2.7.6.3-3 イリノテカン注）のみを投与（第 1 サイクル Day 1）、又はラムシルマブと併用投与（第 2 サイクル Day 1）したときのイリノテカンの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（JVCB 試験）

	Geometric Mean (CV%)	
	FOLFIRI	FOLFIRI + Ramucirumab
Parameter	Irinotecan (Cycle 1) N=28	Irinotecan (Cycle 2) N=25
C_{max} (ng/mL)	1114.364 [c] (35)	1174.859 [d] (24)
Dose Normalized C_{max} (ng/mL/mg)	3.22 [c] (30)	3.39 [e] (21)
t_{max}[a] (h)	2.00 (1.57 – 9.75)	2.00 [f] (1.38 – 2.17)
$t_{1/2}$[b] (h)	18.8 (11.3 – 26.9)	18.6 [f] (8.21 – 30.3)
$AUC_{(0-\infty)}$ (ng*h/mL)	7840 (46)	7000 [f] (27)
Dose Normalized $AUC_{(0-\infty)}$ (ng*h/mL/mg)	22.8 (42)	20.6 (24)
CL (L/h)	43.8 (42)	48.9 [f] (24)
V_{ss} (L)	503 (51)	540 [f] (37)
V_z (L)	1190 (49)	1310 [f] (39)

Abbreviations: $AUC_{(0-\infty)}$ = area under the plasma concentration versus time curve from time zero extrapolated to infinity; C_{max} = maximum plasma drug concentration; CL = clearance; CV% = percentage coefficient of variation; N = number of subjects who had data for calculation of at least 1 pharmacokinetic parameter; $t_{1/2}$ = terminal half-life; t_{max} = time of maximum plasma drug concentration; V_z = volume of distribution in the terminal phase; V_{ss} = volume of distribution at steady state following intravenous administration.

a Median (range).

b Geometric mean (range).

c N = 25, patients 101-[redacted], 101-[redacted] and 102-[redacted] were excluded from mean parameter calculation because the infusion duration was more than ±10 minutes.

d N = 21, patients 101-[redacted] and 103-[redacted] were excluded from mean parameter calculation because the infusion duration was more than ±10 minutes, patients 100-[redacted] and 102-[redacted] received partial dose of Irinotecan in Cycle 2 due to decreased neutrophil count and were excluded from non-dose normalized mean parameter calculation.

e N = 23, patients 101-[redacted] and 103-[redacted] were excluded from mean parameter calculation because the the infusion duration was more than ±10 minutes.

f N = 23, Patients 100-[redacted] and 102-[redacted] received partial dose of Irinotecan in Cycle 2 due to decreased neutrophil count and were excluded from non-dose normalized mean parameter calculation.

注）FOLFIRI 療法として、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 と併用下、イリノテカン 180 mg/m^2 を 90 分かけて投与

（JVCB CSR Table JVCB.7.1.）

表 2.7.6.3-4 イリノテカン注）のみを投与（第 1 サイクル Day 1）、又はラムシルマブと併用投与（第 2 サイクル Day 1）したときの SN-38 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（JVCB 試験）

	Geometric Mean (CV%)	
	FOLFIRI	FOLFIRI + Ramucirumab
Parameter	SN-38 (Cycle 1) N=28	SN-38 (Cycle 2) N=25
C_{max} (ng/mL)	17.739 [c] (56)	16.724 [d] (60)
Dose Normalized C_{max} (ng/mL/mg)	0.0512 [c] (48)	0.0495 [e] (53)
t_{max}[a] (h)	2.03 (1.87 – 8.00)	2.00 [e] (1.83 – 5.00)
$t_{1/2}$[b] (h)	32.2 (13.4 – 62.9)	34.9 [f] (15.2 – 64.0)
$AUC_{(0-\infty)}$ (ng*h/mL)	302 (57)	257 [f] (49)
Dose Normalized $AUC_{(0-\infty)}$ (ng*h/mL/mg)	0.878 (52)	0.775 [g] (43)
MR	0.0575 (43)	0.0543 [f] (41)

Abbreviations: $AUC_{(0-\infty)}$ = area under the plasma concentration versus time curve from time zero extrapolated to infinity; C_{max} = maximum plasma drug concentration; CV% = percentage coefficient of variation; N = number of subjects who had data for calculation of at least 1 pharmacokinetic parameter; $t_{1/2}$ = terminal half-life; t_{max} = time of maximum plasma drug concentration; MR = metabolite ratio, calculated as ($AUC_{(0-\infty)}$ of metabolite * molecular weight of parent)/ $AUC_{(0-\infty)}$ of parent * molecular weight of metabolite, where parent (irinotecan) molecular weight = 586.67802 and metabolite molecular weight = 392.4046 (References: (http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=60838) and (http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=104842)

a Median (range).

b Geometric mean (range).

c N = 25, patients 101-[redacted], 101-[redacted] and 102-[redacted] were excluded from mean parameter calculation because the infusion duration was more than ±10 minutes.

d N = 21, patients 101-[redacted] and 103-[redacted] were excluded from mean parameter calculation because the infusion duration was more than ±10 minutes, patients 100-[redacted] and 102-[redacted] received partial dose of Irinotecan in Cycle 2 due to decreased neutrophil count and were excluded from non-dose normalized mean parameter calculation.

e N = 23, patients 101-[redacted] and 103-[redacted] were excluded from mean parameter calculation because the infusion duration was more than ±10 minutes.

f N = 22, Patients 100-[redacted] and 102-[redacted] received partial dose of Irinotecan in Cycle 2 due to decreased neutrophil count and were excluded from non-dose normalized mean parameter calculation, and Kel dependent parameters not calculated for patient 102-[redacted] because of unacceptable r^2 for terminal phase.

g N = 24, Kel dependent parameters were not calculated for patient 102-[redacted] because of unacceptable r^2 for terminal phase.

注）FOLFIRI 療法として、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 と併用下、イリノテカン 180 mg/m2 を 90 分かけて投与

（JVCB CSR Table JVCB.7.2.）

表 2.7.6.3-5 投与量で標準化したイリノテカンの薬物動態パラメータの主要解析の結果（DDI 解析対象集団）（JVCB 試験）

Parameter	FOLFIRI (reference) in Cycle 1		FOLFIRI + Ramucirumab in Cycle 2		Ratio of geometric least squares means
	Irinotecan		Irinotecan		
	N	Geometric least squares means (90% CI)	N	Geometric least squares means (90% CI)	Ramucirumab + FOLFIRI/ FOLFIRI (90% CI)
$AUC_{(0-\infty)}$ (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)

Note: The DDI population is defined as patients who completed 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; C_{max} = maximum observed drug concentration; It is adjusted by dividing the actual dose in plasma;
CI = confidence interval; N = number of patients included in the analysis.
Model: Log(PK/Actual dose) = Cycle + Patient(Random effect) + Random Error
（JVCB CSR Table JVCB.7.3.）

表 2.7.6.3-6 投与量で標準化した SN-38 の薬物動態パラメータの主要解析の結果（DDI 解析対象集団）（JVCB 試験）

Parameter	FOLFIRI (reference) in Cycle 1		FOLFIRI + Ramucirumab in Cycle 2		Ratio of geometric least squares means
	SN-38		SN-38		
	N	Geometric least squares means (90% CI)	N	Geometric least squares means (90% CI)	Ramucirumab + FOLFIRI/ FOLFIRI (90% CI)
$AUC_{(0-\infty)}$ (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)

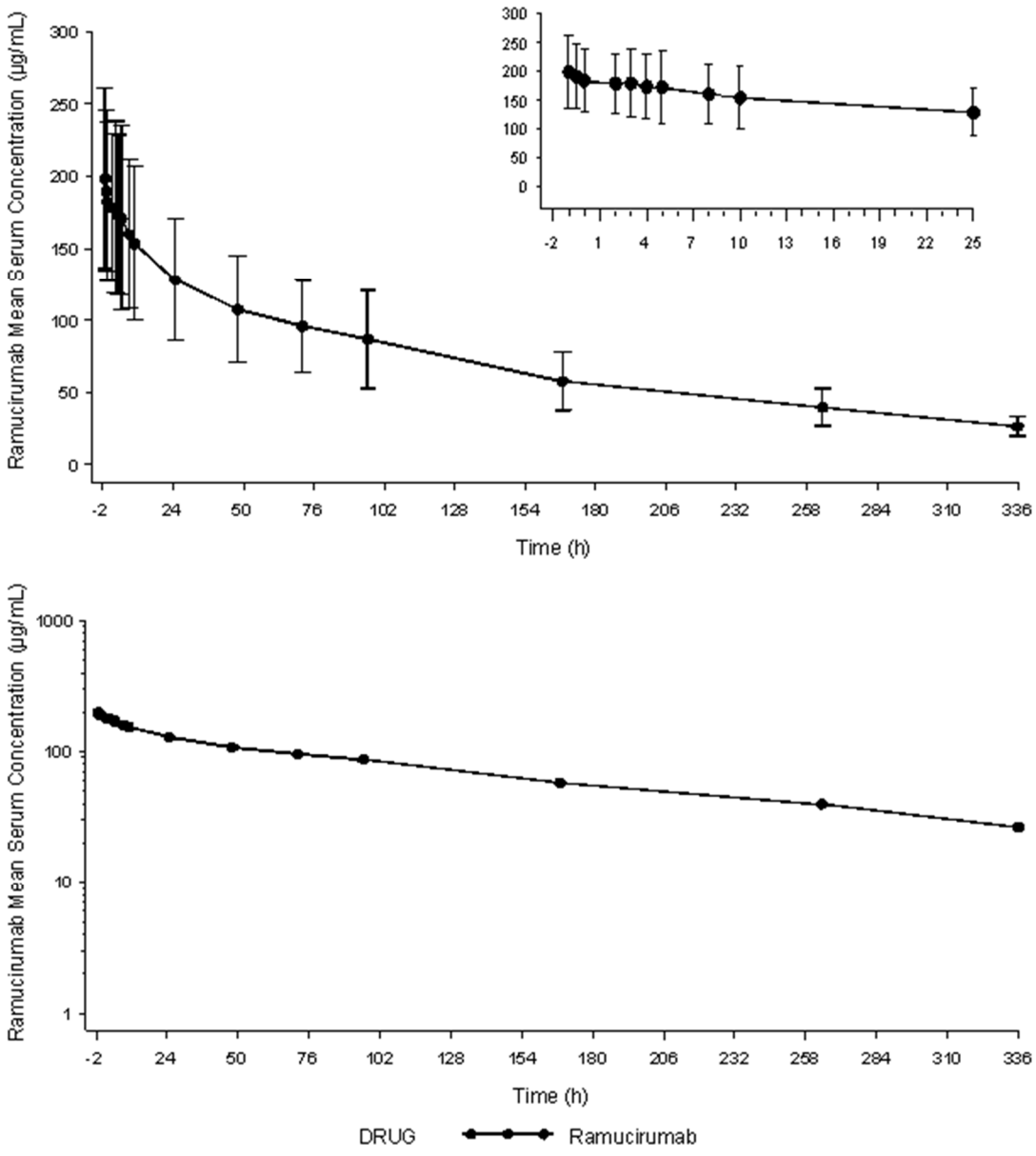
Note: The DDI population is defined as patients who completed assigned mandatory treatment started on Cycle 1 Day 1 and Cycle 2 Day 1.
Abbreviations: $AUC_{(0-\infty)}$ = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; It is adjusted by dividing the actual dose; C_{max} = maximum observed drug concentration; It is adjusted by dividing the actual dose in plasma;
CI = confidence interval; N = number of patients included in the analysis.
Model: Log(PK/Actual dose) = Cycle + Patient(Random effect) + Random Error
（JVCB CSR Table JVCB.7.4.）

2.7.6.3.2.3.2 ラムシルマブの薬物動態

ラムシルマブの血清中濃度は、[redacted]社で Modified assay により測定した［測定方法の詳細については初回申請時の概要（第 2.7.1 項）参照］。

ラムシルマブ 8 mg/kg を FOLFIRI 療法と併用投与したときの、ラムシルマブの血清中濃度推移を図 2.7.6.3-3 に、薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.3-7 に示す。

ラムシルマブの薬物動態は、$t_{1/2}$ の幾何平均値が 144 時間（6 日間）［範囲：100～212 時間（約 4～9 日間）］であった。クリアランス（CL）は小さかった（幾何平均値：0.0226 L/h）。また、定常状態における分布容積（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。



(upper panel – linear scale, lower panel – semi-log scale).

図 2.7.6.3-3 イリノテカン注 1）とラムシルマブ 8 mg/kg 注 2）を併用投与（第 2 サイクル Day 1）したときのラムシルマブの血清中濃度推移（平均値±標準偏差、上図：均等目盛り、下図：片対数目盛り）（JVCB 試験）

注 1）FOLFIRI 療法として、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 と併用下、イリノテカン 180 mg/m2 を 90 分かけて投与
注 2）FOLFIRI 療法投与前に、ラムシルマブ 8 mg/kg を 60 分かけて投与
（JVCB CSR Figure JVCB.7.3.）

表 2.7.6.3-7 イリノテカン注 1）とラムシルマブ 8 mg/kg 注 2）を併用投与（第 2 サイクル Day 1）したときのラムシルマブの薬物動態パラメータ（DDI 解析対象集団／薬物動態解析対象集団）（JVCB 試験）

	Geometric Mean (CV%)
	FOLFIRI + Ramucirumab
Parameter	Ramucirumab (Cycle 2) N=25
C_{max} (μg/mL)	201.6 (31)
Dose Normalized C_{max} (μg/mL/mg)	0.320 (23)
t_{max}[a] (h)	1.98 (1.00 – 7.00)
$t_{1/2}$[b] (h)	144 [c] (100 – 212)
$AUC_{(0\text{-}168)}$ (μg *h/mL)	15500 (34)
Dose Normalized $AUC_{(0\text{-}168)}$ (μg *h/mL/mg)	24.5 (24)
$AUC_{(0\text{-}\infty)}$ (μg *h/mL)	28300 [c] (35)
Dose Normalized $AUC_{(0\text{-}\infty)}$ (μg *h/mL/mg)	44.3 [c] (29)
CL (L/h)	0.0226 [c] (29)
V_{ss} (L)	4.50 [c] (25)
V_z (L)	4.68 [c] (28)

Abbreviations: $AUC_{(0\text{-}\infty)}$ = area under the plasma concentration versus time curve from time zero extrapolated to infinity; $AUC_{(0\text{-}168)}$ = area under the plasma concentration versus time curve from time zero to 168 hours; C_{max} = maximum serum drug concentration; CL = clearance; CV% = percentage coefficient of variation; N = number of subjects who had data for calculation of at least 1 pharmacokinetic parameter; $t_{1/2}$ = terminal half-life; t_{max} = time of maximum serum drug concentration; V_z = volume of distribution in the terminal phase; V_{ss} = volume of distribution at steady state following intravenous administration.

a Median (range).

b Geometric mean (range).

c N = 18, patients 100-[redacted], 100-[redacted], 100-[redacted], 100-[redacted], 101-[redacted], and 102-[redacted] had greater than 30% extrapolation for $AUC_{(0\text{-}\infty)}$, hence parameters dependent on Kel were not reported. Kel dependent parameters for 102-[redacted] could not be calculated because of unacceptable r^2 for terminal phase.

注 1）FOLFIRI 療法として、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 と併用下、イリノテカン 180 mg/m2 を 90 分かけて投与

注 2）FOLFIRI 療法投与前に、ラムシルマブ 8 mg/kg を 60 分かけて投与

（JVCB CSR Table JVCB.7.5.）

2.7.6.3.2.4 安全性

2.7.6.3.2.4.1 治験薬の曝露状況

ラムシルマブの第 2 サイクル（25 例）での累積投与量中央値は、8.0 mg/kg（範囲：8～9 mg/kg）、relative dose intensity 平均値は 100.46%（標準偏差：2.411%、範囲：95.2～108.1%）であった。

イリノテカンの累積投与量中央値は、第 1 サイクル（29 例）で 180.0 mg/m^2（範囲：49～188 mg/m^2）、第 2 サイクル（25 例）で 178.9 mg/m^2（範囲：124～196 mg/m^2）、relative dose intensity 平均値は、第 1 サイクル（29 例）で 97.82%（標準偏差：13.734%、範囲：27.4～104.2%）、第 2 サイクル（25 例）で 98.16%（標準偏差：7.422%、範囲：68.9～108.6%）であり、イリノテカン投与量に関するパラメータは、第 1 サイクルと第 2 サイクルで同様であった。ホリナートカルシウムの累積投与量中央値は、第 1 サイクル（24 例）で 398.2 mg/m^2（範囲：243～416 mg/m^2）、第 2 サイクル（20 例）で 399.3 mg/m^2（範囲：328～436 mg/m^2）、relative dose intensity 平均値は、第 1 サイクル（24 例）で 98.49%（標準偏差：8.271%、範囲：60.8～104.1%）、第 2 サイクル（20 例）で 99.55%（標準偏差：4.820%、範囲：82.1～108.9%）であった。レボホリナートカルシウムの累積投与量中央値は、第 1 サイクル（5 例）で 206.1 mg/m^2（範囲：202～208 mg/m^2）、第 2 サイクル（5 例）で 207.5 mg/m^2（範囲：196～388 mg/m^2）、relative dose intensity 平均値は、第 1 サイクル（5 例）で 51.41%（標準偏差：0.608%、範囲：50.5～52.0%）、第 2 サイクル（5 例）で 60.05%（標準偏差：20.670%、範囲：48.9～97.0%）であった。5-FU の累積投与量中央値は、第 1 サイクル（28 例）で 2816.7 mg/m^2（範囲：2715～2915 mg/m^2）、第 2 サイクル（25 例）で 2792.9 mg/m^2（範囲：1804～3049 mg/m^2）、relative dose intensity 平均値は、第 1 サイクル（28 例）で 100.61%（標準偏差：2.186%、範囲：97.0～104.1%）、第 2 サイクル（25 例）で 98.19%（標準偏差：8.424%、範囲：64.4～108.9%）であり、5-FU 投与量に関するパラメータは、第 1 サイクルと第 2 サイクルで同様であった。1 例が第 1 サイクルで 5-FU を投与されなかったが、FOLFIRI 療法のその他薬剤は投与された。

FOLFIRI 療法の各薬剤又はラムシルマブを減量、延期又は休薬した被験者は、安全性解析対象集団で FOLFIRI 療法が 12 例（41.4%）、ラムシルマブが 9 例（34.6%）、DDI 解析対象集団で FOLFIRI 療法が 10 例（40.0%）、ラムシルマブが 8 例（32.0%）であった。

2.7.6.3.2.4.2 有害事象の要約

有害事象は、治験薬の初回投与以降、最終投与後 30 日までに新たに発現又は悪化した事象と定義した。

治験担当医師が治験薬との因果関係が「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が否定できない有害事象として集計した。

安全性解析対象集団及び DDI 解析対象集団の有害事象の要約を、それぞれ表 2.7.6.3-8 及び表 2.7.6.3-9 に示す。

表 2.7.6.3-8 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（JVCB 試験）

	Number of Patients (%)	
	Cycle 1 N=29	Cycle 2+ N=25
	FOLFIRI	FOLFIRI + Ramucirumab
Patients with		
Any Adverse Event	25 (86.2)	22 (88.0)
Any Grade >= 3 Adverse Event	8 (27.6)	8 (32.0)
Any AE Leading to Discontinuation of Study Treatment	3 (10.3)	3 (12.0)
Any AE Leading to Dose Reduced/Interrupted	9 (31.0)	11 (44.0)
Any Adverse Event with Outcome of Death *	0	0

Note: N is the number of treated patients at each Cycle.
Includes data up to 30 days after the last dose of study drug (FOLFIRI or Ramucirumab).
* Patient died while on study or within 30 days of the last dose of study drug.
Missing grade is included in Any Grade.

（JVCB CSR Table JVCB.11.9.）

表 2.7.6.3-9 有害事象の要約（DDI 解析対象集団）（JVCB 試験）

	Number of Patients (%) N=25		
	Cycle 1	Cycle 2	Total (Cycle 1 + Cycle 2)
	FOLFIRI	FOLFIRI + Ramucirumab	FOLFIRI + Ramucirumab
Patients with			
Any Adverse Event	21 (84.0)	20 (80.0)	25 (100.0)
Any Grade >= 3 Adverse Event	4 (16.0)	3 (12.0)	5 (20.0)
Any AE Leading to Discontinuation of Study Treatment	0	0	0
Any AE Leading to Dose Reduced/Interrupted	7 (28.0)	3 (12.0)	8 (32.0)
Any Adverse Event with Outcome of Death *	0	0	0

Note: N is the number of patients who completed the assigned mandatory treatments started on Cycle 1 Day 1 and Cycle 2 Day 1 (DDI Population).
Includes data up to 30 days after the last dose of study drug (FOLFIRI or Ramucirumab).
* Patient died while on study or within 30 days of the last dose of study drug.
Missing grade is included in Any Grade.

（JVCB CSR Table JVCB.11.10.）

2.7.6.3.2.4.3 有害事象

安全性解析対象集団では、有害事象は 29/29 例（100.0%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 28/29 例（96.6%）に認められた。グレード 3 以上の有害事象は 13/29 例（44.8%）に認められ、グレード 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 9/29 例（31.0%）に認められた。安全性解析対象集団での発現割合が 10%以上の有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3-10 に示す。

安全性解析対象集団で発現割合が高かった有害事象は、疲労 19/29 例（65.5%）及び下痢 16/29 例（55.2%）であった。好中球減少症［PT は好中球減少症 13/29 例（44.8%）及び好中球数減少 2/29 例（6.9%）］、悪心 14/29 例（48.3%）、食欲減退及び貧血各 13/29 例（44.8%）も発現割合が高かった。

安全性解析対象集団で発現割合が高かったグレード 3 以上の有害事象は、好中球減少症［PT は好中球減少症 5/29 例（17.2%）及び好中球数減少 2/29 例（6.9%）］であり、次いでリンパ球減少症 2/29 例（6.9%）、下痢、貧血、高血糖、白血球減少症、低カリウム血症及び呼吸困難各 1/29 例（3.4%）であった。その他の有害事象は重症度がグレード 2 以下であった。

安全性解析対象集団で発現割合が高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、下痢 15/29 例（51.7%）、悪心及び疲労各 13/29 例（44.8%）、好中球減少症 11/29 例（37.9%）、食欲減退 10/29 例（34.5%）であった。グレード 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、好中球減少症 4/29 例（13.8%）を除き、いずれも低かった。

DDI 解析対象集団で、FOLFIRI 療法のみを投与した第 1 サイクルに、有害事象は 21/25 例（84.0%）で認められた。そのうち 15/25 例（60.0%）は FOLFIRI 療法との因果関係が否定されなかった。ラムシルマブ及び FOLFIRI 療法を併用した第 2 サイクルには、20/25 例（80.0%）に有害事象が認められた。そのうち 18/25 例（72.0%）はラムシルマブ又は FOLFIRI 療法との因果関係が否定されなかった。

DDI 解析対象集団で、FOLFIRI 療法のみを投与した第 1 サイクルに発現割合が最も高かった有害事象は、貧血 9/25 例（36.0%）であり、次いで好中球減少症、悪心及び疲労各 7/25 例（28.0%）の発現割合が高かった。第 2 サイクルで発現割合が最も高かった有害事象は、下痢 5/25 例（20.0%）であり、次いで悪心及び腹痛各 4/25 例（16.0%）、好中球減少症 3/25 例（12.0%）の発現割合が高かった。第 1 サイクルで発現せず、第 2 サイクルで発現した有害事象は、鼓腸、歯肉出血、末梢性浮腫、副鼻腔炎、体重減少、低マグネシウム血症、水疱、皮膚乾燥及び発疹各 1/25 例（4.0%）であった。

DDI 解析対象集団で発現割合が高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、第 1 サイクル（FOLFIRI 療法のみ投与）では悪心 6/25 例（24.0%）、好中球減少症 5/25 例（20.0%）、貧血及び下痢各 4/25 例（16.0%）、便秘、粘膜の炎症及び食欲減退各 3/25 例（12.0%）であり、第 2 サイクルル（ラムシルマブ及び FOLFIRI 療法を併用投与）では下痢 5/25 例（20.0%）、悪心 4/25 例（16.0%）であった。第 1 サイクルに比べて第 2 サイクルで発現割合が高かった事象は、下痢 5/25 例（20.0%）、腹痛及び白血球数減少各 2/25 例（8.0%）、鼓腸、歯肉出血、体重減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少、リンパ球数減少、低マグネシウム血症、末梢性ニューロパチー、不眠症、皮膚乾燥、水疱及び発疹各 1/25 例（4.0%）であった。

表 2.7.6.3-10 発現割合が 10%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）
（JVCB 試験）

基本語	Preferred Term	Number of Patients (%) N=29	
		Any Grade	Grade ≥3
	Patients with any TEAE	**29 (100.0)**	**13 (44.8)**
疲労	Fatigue	19 (65.5)	0
下痢	Diarrhoea	16 (55.2)	1 (3.4)
悪心	Nausea	14 (48.3)	0
好中球減少症	Neutropenia	13 (44.8)	5 (17.2)
食欲減退	Decreased appetite	13 (44.8)	0
貧血	Anaemia	13 (44.8)	1 (3.4)
低アルブミン血症	Hypoalbuminaemia	10 (34.5)	0
腹痛	Abdominal pain	9 (31.0)	0
便秘	Constipation	9 (31.0)	0
嘔吐	Vomiting	7 (24.1)	0
粘膜の炎症	Mucosal inflammation	7 (24.1)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	Blood alkaline phosphatase increased	7 (24.1)	0
咳嗽	Cough	7 (24.1)	0
鼻出血	Epistaxis	6 (20.7)	0
高血糖	Hyperglycaemia	6 (20.7)	1 (3.4)
不眠症	Insomnia	5 (17.2)	0
白血球減少症	Leukopenia	4 (13.8)	1 (3.4)
末梢性ニューロパチー	Neuropathy peripheral	4 (13.8)	0
血小板減少症	Thrombocytopenia	4 (13.8)	0
末梢性浮腫	Oedema peripheral	4 (13.8)	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 (13.8)	0
リンパ球減少症	Lymphopenia	4 (13.8)	2 (6.9)
低カルシウム血症	Hypocalcaemia	4 (13.8)	0
脱毛症	Alopecia	4 (13.8)	0
白血球数減少	White blood cell count decreased	3 (10.3)	0
腹部膨満	Abdominal distension	3 (10.3)	0
低カリウム血症	Hypokalaemia	3 (10.3)	1 (3.4)
低マグネシウム血症	Hypomagnesaemia	3 (10.3)	0
低リン酸血症	Hypophosphataemia	3 (10.3)	0
関節痛	Arthralgia	3 (10.3)	0
背部痛	Back pain	3 (10.3)	0
筋骨格系胸痛	Musculoskeletal chest pain	3 (10.3)	0
浮動性めまい	Dizziness	3 (10.3)	0
味覚異常	Dysgeusia	3 (10.3)	0
蛋白尿	Proteinuria	3 (10.3)	0
呼吸困難	Dyspnoea	3 (10.3)	1 (3.4)
皮膚乾燥	Dry skin	3 (10.3)	0

MedDRA Version 15.0
（JVCB CSR Table JVCB.8.17.、Table JVCB.11.16.）

2.7.6.3.2.4.4 死亡及びその他重篤な有害事象

治験薬投与期間中又は最終投与後 30 日以内に死亡は認められなかった。

安全性解析対象集団では、重篤な有害事象は 4/29 例（13.8%）に 8 件認められた。認められた重篤な有害事象は、下痢、大腸閉塞、肺炎、脱水、中枢神経系転移、幻覚、呼吸困難及び呼吸不全各 1/29 例（3.4%）であった。このうち、下痢、肺炎、脱水及び呼吸不全各 1 例は、ラムシルマブ又は FOLFIRI 療法との因果関係が否定されなかった。1 例で第 1 サイクルに発現した肺炎／呼吸不全は FOLFIRI 療法との因果関係が否定されず、1 例で第 5 サイクルに発現した下痢／脱水はラムシルマブ及び FOLFIRI 療法との因果関係が否定されなかった。認められた重篤な有害事象 8 件のうち、下痢（1 件）を除くすべての事象がグレード 3 以上であった。

DDI 解析対象集団では、第 1 及び第 2 サイクルのいずれでも、重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.3.2.4.5 その他の重要な有害事象

2.7.6.3.2.4.5.1 いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.3-13（付録）に示す。

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は 6/29 例（20.7%）に認められた。

第 1 サイクルで FOLFIRI 療法の投与中止に至った有害事象は 3/29 例（10.3%）であり（いずれも DDI 解析対象集団には不採用）、その内訳は血小板数減少、注入に伴う反応及び呼吸不全各 1 例（3.4%）であった。このうち、注入に伴う反応及び呼吸不全各 1 例は FOLFIRI 療法との因果関係が否定されなかった。

第 2 サイクル完了後にいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は 3/25 例（12.0%）に認められた（いずれも DDI 解析対象集団には採用）。その内訳は、手掌・足底発赤知覚不全症候群 1 例（4.0%、第 5 サイクル、FOLFIRI 療法を中止）、大腸閉塞 1 例（4.0%、第 6 サイクル、FOLFIRI 療法及びラムシルマブを中止）及び下痢 1 例（4.0%、第 11 サイクル、FOLFIRI 療法を中止）であった。このうち、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び下痢各 1 例は FOLFIRI 療法との因果関係が否定されず、いずれの事象もラムシルマブとの因果関係が否定された。いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象の中で、グレード 3 以上の事象は、呼吸不全及び大腸閉塞であった。

2.7.6.3.2.4.5.2 減量又は休薬に至った有害事象

安全性解析対象集団での、ラムシルマブ又は FOLFIRI 療法の減量又は休薬に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.3-11 に示す。

ラムシルマブ又は FOLFIRI 療法の減量又は休薬に至った有害事象は 16/29 例（55.2%）に発現し、そのうち 7/29 例（24.1%）にグレード 3 以上の事象が認められた。発現割合が最も高かった事象は、好中球減少症 11/29 例（37.9%）であり、次いで疲労 3/29 例（10.3%）、貧血及び悪心各 2/29 例（6.9%）であった。投与減量又は休薬に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.3-14（付録）に示す。

表 2.7.6.3-11 減量又は休薬に至った有害事象の発現例数及び割合（安全性解析対象集団）（JVCB 試験）

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Number of Patients (%) N=29 Any Grade	 Grade >=3
血液およびリンパ系障害	**Patients with any TEAE**	**16 (55.2)**	**7 (24.1)**
	Blood and lymphatic system disorders	**13 (44.8)**	**5 (17.2)**
貧血	Anaemia	2 (6.9)	0
好中球減少症	Neutropenia	11 (37.9)	5 (17.2)
血小板減少症	Thrombocytopenia	1 (3.4)	0
胃腸障害	**Gastrointestinal disorders**	**3 (10.3)**	**1 (3.4)**
下痢	Diarrhoea	1 (3.4)	1 (3.4)
悪心	Nausea	2 (6.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**General disorders and administration site conditions**	**3 (10.3)**	**0**
疲労	Fatigue	3 (10.3)	0
傷害、中毒および処置合併症	**Injury, poisoning and procedural complications**	**1 (3.4)**	**0**
注入に伴う反応	Infusion related reaction	1 (3.4)	0
臨床検査	**Investigations**	**2 (6.9)**	**1 (3.4)**
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 (3.4)	0
好中球数減少	Neutrophil count decreased	1 (3.4)	1 (3.4)
白血球数減少	White blood cell count decreased	1 (3.4)	0
代謝および栄養障害	**Metabolism and nutrition disorders**	**2 (6.9)**	**0**
食欲減退	Decreased appetite	1 (3.4)	0
高血糖	Hyperglycaemia	1 (3.4)	0
低アルブミン血症	Hypoalbuminaemia	1 (3.4)	0
腎および尿路障害	**Renal and urinary disorders**	**1 (3.4)**	**0**
蛋白尿	Proteinuria	1 (3.4)	0

Note: N is the number of treated patients (Safety Population).
Includes data up to 30 days after the last dose of study drug (FOLFIRI or Ramucirumab).
Patient is only counted once for each row category.
Missing grade is included in Any Grade.
Missing relationship is counted as related.
MedDRA Version 15.0
（JVCB CSR Table JVCB.8.14.）

2.7.6.3.2.4.5.3 特に注目すべき有害事象

出血関連事象が 6/25 例（24.0%）に発現し、内訳は鼻出血が 5/25 例（20.0%）、歯肉出血、点状出血及び直腸出血が各 1/25 例（4.0%）であった。

肝毒性として、血中アルカリホスファターゼ増加（当該事象は特に注目すべき有害事象ではないが、肝不全／肝損傷の有害事象の統合語に含まれる）が 2/25 例（8.0%）に発現した。

高血圧関連事象が 2/25 例（8.0%）に発現し、いずれも高血圧であった。

蛋白尿関連事象が 2/25 例（8.0%）に発現し、いずれも蛋白尿であった。

腎不全関連事象が 1/25 例（4.0%）に発現し、内訳は血中クレアチニン増加及び腎不全が各 1/25 例（4.0%）であった。

Infusion-related reaction 関連事象（IRR 関連事象）、動脈及び静脈血栓塞栓関連事象、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、可逆性後白質脳症症候群は認められなかった。

特に注目すべき有害事象に、グレード 3 以上の事象はなかった。

2.7.6.3.2.4.5.4 入院

有害事象のため 4 例（13.8%）が入院した。

2.7.6.3.2.4.6 臨床検査値

臨床検査値の投与開始後の最悪グレードを表 2.7.6.3-12 に示す。

臨床検査値の臨床的に意義のある変化は有害事象として報告された。有害事象として報告された事象以外に臨床的に意義のある変化はなかった。血液学的検査及び血液生化学的検査で投与開始後にグレード 3 又は 4 が認められた項目は、尿酸高値（グレード 4 が 1 例）、リンパ球数低値（グレード 3 が 7 例）、分葉核好中球数低値（グレード 3 が 3 例）、カリウム低値（グレード 3 が 1 例）であった。

表 2.7.6.3-12 臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学的検査）の投与開始後の最悪グレード（安全性解析対象集団）（JVCB 試験）

	Number of Patients				
	FOLFIRI/FOLFIRI + Ramucirumab N=29 CTC Grade				
	n	1	2	3	4
Hematology					
Hemoglobin, Low	25	14 (56.0)	6 (24.0)	0	0
Leukocyte Count, Low	25	7 (28.0)	4 (16.0)	0	0
Lymphocytes, Low	25	0	8 (32.0)	7 (28.0)	0
Lymphocytes, High	25	0	1 (4.0)	0	0
Neutrophils, Segmented, Low	25	4 (16.0)	0	3 (12.0)	0
Platelet Count, Low	25	2 (8.0)	0	0	0
Chemistry					
Albumin, Low	26	3 (11.5)	5 (19.2)	0	0
Alkaline Phosphatase, High	26	7 (26.9)	1 (3.8)	0	0
Alt/sgpt, High	26	1 (3.8)	0	0	0
Ast/sgot, High	24	1 (4.2)	0	0	0
Creatinine, High	26	1 (3.8)	0	0	0
Magnesium, High	26	0	1 (3.8)	0	0
Potassium, Low	26	1 (3.8)	0	1 (3.8)	0
Uric Acid, High	26	1 (3.8)	0	0	1 (3.8)

The denominator for Worst is the total number of patients who had at least one non-missing post baseline value (n).

（JVCB CSR Table JVCB.11.22.）

2.7.6.3.2.4.7 バイタルサイン

バイタルサインの臨床的に意義のある変化は有害事象として報告された。有害事象として報告された事象以外に臨床的に意義のある変化はなかった。

2.7.6.3.2.4.8 ECOG PS 及び理学的所見

第 1 及び第 2 サイクルを通して、被験者の ECOG PS ベースライン値からの変化はなかった。理学的所見の異常は、いずれも治験担当医師に臨床的に意義があると判断されなかった。

2.7.6.3.3 結論

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なく FOLFIRI 療法と併用投与可能と考えられた。

ラムシルマブを FOLFIRI 療法と併用したときの忍容性は良好であり、ラムシルマブ投与に関連した新たな安全性の懸念はないと考えられた。

2.7.6.3.4 付録

表 2.7.6.3-13 いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（安全性解析対象集団）（JVCB 試験）

Cycle 1

Site-Patient	DDI	Preferred Term / 基本語	Start / End Date	Study Day*	Cycle	SAE	CTC Grade (1)	Discontinuation		Action Taken (2)		Outcome
								FOLFIRI	Ram	FOLFIRI	Ram	
101-[redacted]	No	Platelet count decreased/ 血小板数減少	2013-03-18/	1	Cycle 1	No	1	Yes		4	5	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
106-[redacted]	No	Infusion related reaction/ 注入に伴う反応	2013-03-25/ 2013-03-25	1	Cycle 1	No	1	Yes		3,4,5	5	RECOVERED/ RESOLVED
106-[redacted]	No	Respiratory failure/ 呼吸不全	2013-07-03/	17	Cycle 1	Yes	4	Yes	Yes	4	4	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED

Note: Includes data up to 30 days after the last dose of study drug (FOLFIRI or Ramucirumab).
*Study day is the date of AE onset relative to the first dose date. Cycles are 2-week cycles.
(1) CTC grade: 1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe, 4=Life-Threatening, 5=Fatal.
(2) Action Taken: 1=Dose not changed, 2=Dose reduced, 3=Drug interrupted, 4=Drug withdrawn, 5=Not applicable, 6=Unknown, Ram = Ramucirumab, If one action was taken to multiple components of FOLFIRI, the action was only displayed once.
Relationship and CTC Grading were determined by investigators.
MedDRA Version 15.0
（JVCB CSR Table JVCB.8.13.）

Cycle 3+

Site-Patient	DDI	Preferred Term / 基本語	Start / End Date	Study Day*	Cycle	SAE	CTC Grade (1)	Discontinuation		Action Taken (2)		Outcome
								FOLFIRI	Ram	FOLFIRI	Ram	
102-[redacted]	Yes	Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome/ 手掌・足底発赤知覚不全症候群	2013-03-11/ 2013-04-15	64	Cycle 5	No	2	Yes		1,4	1	Change in Grade or Seriousness
102-[redacted]	Yes	Diarrhoea/ 下痢	2013-07-13/ 2013-07-22	153	Cycle 11	No	1	Yes		4	1	RECOVERED/ RESOLVED
103-[redacted]	Yes	Large intestinal obstruction/ 大腸閉塞	2013-06-15/ 2013-06-18	118	Cycle 6	Yes	3	Yes	Yes	4	4	RECOVERED/ RESOLVED

Note: Includes data up to 30 days after the last dose of study drug (FOLFIRI or Ramucirumab).
*Study day is the date of AE onset relative to the first dose date. Cycles are 2-week cycles.
(1) CTC grade: 1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe, 4=Life-Threatening, 5=Fatal.
(2) Action Taken: 1=Dose not changed, 2=Dose reduced, 3=Drug interrupted, 4=Drug withdrawn, 5=Not applicable, 6=Unknown, Ram = Ramucirumab, If one action was taken to multiple components of FOLFIRI, the action was only displayed once.
Relationship and CTC Grading were determined by investigators.
MedDRA Version 15.0
（JVCB CSR Table JVCB.8.13.）

表 2.7.6.3-14 治験薬の減量又は休薬に至った有害事象の一覧（安全性解析対象集団）（JVCB 試験）

Cycle 1

Site-Patient	DDI	Preferred Term / 基本語	Start / End Date	Study Day*	Cycle	SAE	CTC Grade (1)	Dose Modified /Interrupted		Action Taken (2)		Outcome
								FOLFIRI	Ram	FOLFIRI	Ram	
100-[redacted]	Yes	Neutropenia/ 好中球減少症	2013-05-28/	8	Cycle 1	No	1		Yes	1	3	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
100-[redacted]	Yes	Neutropenia/ 好中球減少症	2013-07-01/ 2013-07-08	15	Cycle 1	No	2	Yes		1,2	1	RECOVERED/ RESOLVED
	Yes	Nausea/ 悪心	2013-07-01/ 2013-07-02	15	Cycle 1	No	1	Yes		1,2	5	RECOVERED/ RESOLVED
	Yes	Fatigue/ 疲労	2013-07-01/	15	Cycle 1	No	1	Yes		1,2	1	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
100-[redacted]	Yes	Neutropenia/ 好中球減少症	2013-07-15/ 2013-07-22	15	Cycle 1	No	2	Yes	Yes	3	3	RECOVERED/ RESOLVED

Note: Includes data up to 30 days after the last dose of study drug (FOLFIRI or Ramucirumab).
*Study day is the date of AE onset relative to the first dose date. Cycles are 2-week cycles.
(1) CTC grade: 1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe, 4=Life-Threatening, 5=Fatal.
(2) Action Taken: 1=Dose not changed, 2=Dose reduced, 3=Drug interrupted, 4=Drug withdrawn, 5=Not applicable, 6=Unknown, Ram = Ramucirumab, If one action was taken to multiple components of FOLFIRI, the action was only displayed once.
Relationship and CTC Grading were determined by investigators.
MedDRA Version 15.0
（JVCB CSR Table JVCB.8.16.）

Cycle 1

Site-Patient	DDI	Preferred Term / 基本語	Start / End Date	Study Day*	Cycle	SAE	CTC Grade (1)	Dose Modified /Interrupted		Action Taken (2)		Outcome
								FOLFIRI	Ram	FOLFIRI	Ram	
102-[redacted]	Yes	Neutropenia/ 好中球減少症	2013-01-21/ 2013-01-25	15	Cycle 1	No	3	Yes	Yes	3	3	RECOVERED/ RESOLVED
102-[redacted]	Yes	Neutropenia/ 好中球減少症	2013-02-22/ 2013-03-01	12	Cycle 1	No	3	Yes	Yes	3	3	RECOVERED/ RESOLVED
103-[redacted]	Yes	Anaemia/ 貧血	2013-03-04/ 2013-05-08	15	Cycle 1	No	2	Yes	Yes	3	3	Change in Grade or Seriousness
105-[redacted]	Yes	Neutrophil count decreased/ 好中球数減少	2013-05-06/ 2013-05-13	15	Cycle 1	No	2	Yes	Yes	3	3	Change in Grade or Seriousness
	Yes	Neutrophil count decreased/ 好中球数減少	2013-05-13/ 2013-06-03	22	Cycle 1	No	3	Yes	Yes	3	3	Change in Grade or Seriousness
106-[redacted]	No	Infusion related reaction/ 注入に伴う反応	2013-03-25/ 2013-03-25	1	Cycle 1	No	1	Yes		3,4,5	5	RECOVERED/ RESOLVED
106-[redacted]	No	Neutropenia/ 好中球減少症	2013-07-01/ 2013-07-03	15	Cycle 1	No	4	Yes		3	5	Change in Grade or Seriousness

Note: Includes data up to 30 days after the last dose of study drug (FOLFIRI or Ramucirumab).
*Study day is the date of AE onset relative to the first dose date. Cycles are 2-week cycles.
(1) CTC grade: 1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe, 4=Life-Threatening, 5=Fatal.
(2) Action Taken: 1=Dose not changed, 2=Dose reduced, 3=Drug interrupted, 4=Drug withdrawn, 5=Not applicable, 6=Unknown, Ram = Ramucirumab, If one action was taken to multiple components of FOLFIRI, the action was only displayed once.
Relationship and CTC Grading were determined by investigators.
MedDRA Version 15.0
（JVCB CSR Table JVCB.8.16.）

Cycle 2

Site-Patient	DDI	Preferred Term / 基本語	Start / End Date	Study Day*	Cycle	SAE	CTC Grade (1)	Dose Modified /Interrupted		Action Taken (2)		Outcome
								FOLFIRI	Ram	FOLFIRI	Ram	
100-[redacted]	Yes	Anaemia/ 貧血	2013-07-08/ 2013-07-08	22	Cycle 2	No	1	Yes		1,2	1	RECOVERED/ RESOLVED
	Yes	Aspartate aminotransferase increased/ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2013-07-08/ 2013-07-08	22	Cycle 2	No	1	Yes		1,2	1	RECOVERED/ RESOLVED
	Yes	Hyperglycaemia/ 高血糖	2013-07-08/ 2013-07-08	22	Cycle 2	No	1	Yes		1,2	1	RECOVERED/ RESOLVED
	Yes	Hypoalbuminaemia/ 低アルブミン血症	2013-07-08/ 2013-07-08	22	Cycle 2	No	1	Yes		1,2	1	RECOVERED/ RESOLVED
102-[redacted]	Yes	Neutropenia/ 好中球減少症	2013-03-11/ 2013-03-13	29	Cycle 2	No	3	Yes	Yes	2,3	3	RECOVERED/ RESOLVED
105-[redacted]	Yes	Neutrophil count decreased/ 好中球数減少	2013-06-03/ 2013-06-11	43	Cycle 2	No	2	Yes	Yes	3	3	Change in Grade or Seriousness
	Yes	Neutrophil count decreased/ 好中球数減少	2013-06-11/ 2013-06-25	51	Cycle 2	No	3	Yes	Yes	3	3	RECOVERED/ RESOLVED

Note: Includes data up to 30 days after the last dose of study drug (FOLFIRI or Ramucirumab).
*Study day is the date of AE onset relative to the first dose date. Cycles are 2-week cycles.
(1) CTC grade: 1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe, 4=Life-Threatening, 5=Fatal.
(2) Action Taken: 1=Dose not changed, 2=Dose reduced, 3=Drug interrupted, 4=Drug withdrawn, 5=Not applicable, 6=Unknown, Ram = Ramucirumab, If one action was taken to multiple components of FOLFIRI, the action was only displayed once.
Relationship and CTC Grading were determined by investigators.
MedDRA Version 15.0
（JVCB CSR Table JVCB.8.16.）

Cycle 2

Site-Patient	DDI	Preferred Term / 基本語	Start / End Date	Study Day*	Cycle	SAE	CTC Grade (1)	Dose Modified /Interrupted		Action Taken (2)		Outcome
								FOLFIRI	Ram	FOLFIRI	Ram	
105-[redacted]	Yes	White blood cell count decreased/ 白血球数減少	2013-06-03/ 2013-07-09	43	Cycle 2	No	1	Yes	Yes	3	3	RECOVERED/ RESOLVED

Cycle 3+

Site-Patient	DDI	Preferred Term / 基本語	Start / End Date	Study Day*	Cycle	SAE	CTC Grade (1)	Dose Modified /Interrupted		Action Taken (2)		Outcome
								FOLFIRI	Ram	FOLFIRI	Ram	
100-[redacted]	Yes	Thrombocytopenia/ 血小板減少症	2013-04-03/	57	Cycle 4	No	2	Yes		1,2	1	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
100-[redacted]	Yes	Neutropenia/ 好中球減少症	2013-03-28/	45	Cycle 3	No	2	Yes		1,2	1	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED

Note: Includes data up to 30 days after the last dose of study drug (FOLFIRI or Ramucirumab).
*Study day is the date of AE onset relative to the first dose date. Cycles are 2-week cycles.
(1) CTC grade: 1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe, 4=Life-Threatening, 5=Fatal.
(2) Action Taken: 1=Dose not changed, 2=Dose reduced, 3=Drug interrupted, 4=Drug withdrawn, 5=Not applicable, 6=Unknown, Ram = Ramucirumab, If one action was taken to multiple components of FOLFIRI, the action was only displayed once.
Relationship and CTC Grading were determined by investigators.
MedDRA Version 15.0
（JVCB CSR Table JVCB.8.16.）

Cycle 3+

Site-Patient	DDI	Preferred Term / 基本語	Start / End Date	Study Day*	Cycle	SAE	CTC Grade (1)	Dose Modified /Interrupted		Action Taken (2)		Outcome
								FOLFIRI	Ram	FOLFIRI	Ram	
100-[redacted]	Yes	Neutropenia/ 好中球減少症	2013-04-01/	42	Cycle 3	No	2	Yes	Yes	2,3	3	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
100-[redacted]	Yes	Neutropenia/ 好中球減少症	2013-05-29/	72	Cycle 5	No	2	Yes	Yes	3	3	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
102-[redacted]	Yes	Fatigue/ 疲労	2013-03-25/ 2013-04-01	78	Cycle 5	No	2	Yes	Yes	2,3,5	3	RECOVERED/ RESOLVED
102-[redacted]	Yes	Nausea/ 悪心	2013-07-10/ 2013-07-24	31	Cycle 3	No	2	Yes	Yes	3	3	RECOVERED/ RESOLVED
	Yes	Nausea/ 悪心	2013-07-29/	50	Cycle 3	No	1		Yes	1	3	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED

Note: Includes data up to 30 days after the last dose of study drug (FOLFIRI or Ramucirumab).
*Study day is the date of AE onset relative to the first dose date. Cycles are 2-week cycles.
(1) CTC grade: 1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe, 4=Life-Threatening, 5=Fatal.
(2) Action Taken: 1=Dose not changed, 2=Dose reduced, 3=Drug interrupted, 4=Drug withdrawn, 5=Not applicable, 6=Unknown, Ram = Ramucirumab, If one action was taken to multiple components of FOLFIRI, the action was only displayed once.
Relationship and CTC Grading were determined by investigators.
MedDRA Version 15.0
（JVCB CSR Table JVCB.8.16.）

Cycle 3+

Site-Patient	DDI	Preferred Term / 基本語	Start / End Date	Study Day*	Cycle	SAE	CTC Grade (1)	Dose Modified /Interrupted		Action Taken (2)		Outcome
								FOLFIRI	Ram	FOLFIRI	Ram	
103-[redacted]	Yes	Diarrhoea/ 下痢	2013-04-01/ 2013-04-15	43	Cycle 3	No	3	Yes	Yes	3	3	Change in Grade or Seriousness
	Yes	Diarrhoea/ 下痢	2013-05-14/ 2013-05-20	86	Cycle 5	No	3	Yes	Yes	1,3	3	Change in Grade or Seriousness
	Yes	Fatigue/ 疲労	2013-04-01/	43	Cycle 3	No	1	Yes	Yes	1,3	3	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	Yes	Decreased appetite/ 食欲減退	2013-05-29/	101	Cycle 6	No	2		Yes	1	3	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
105-[redacted]	Yes	Proteinuria/ 蛋白尿	2013-07-09/	79	Cycle 3	No	2		Yes	1	3	
106-[redacted]	Yes	Neutropenia/ 好中球減少症	2013-04-08/ 2013-04-13	43	Cycle 3	No	3	Yes	Yes	3	3	RECOVERED/ RESOLVED
	Yes	Neutropenia/ 好中球減少症	2013-06-17/ 2013-07-01	113	Cycle 8	No	2	Yes	Yes	3	3	RECOVERED/ RESOLVED
	Yes	Neutropenia/ 好中球減少症	2013-07-15/ 2013-07-22	141	Cycle 9	No	3	Yes		1,2	1	RECOVERED/ RESOLVED

Note: Includes data up to 30 days after the last dose of study drug (FOLFIRI or Ramucirumab).
*Study day is the date of AE onset relative to the first dose date. Cycles are 2-week cycles.
(1) CTC grade: 1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe, 4=Life-Threatening, 5=Fatal.
(2) Action Taken: 1=Dose not changed, 2=Dose reduced, 3=Drug interrupted, 4=Drug withdrawn, 5=Not applicable, 6=Unknown, Ram = Ramucirumab, If one action was

taken to multiple components of FOLFIRI, the action was only displayed once.
Relationship and CTC Grading were determined by investigators.
MedDRA Version 15.0
（JVCB CSR Table JVCB.8.16.）

2.7.6.4　I4T-MC-JVBB（IMCL CP12-0920）試験（評価資料、添付資料番号：第5.3.5.1.1 項）

2.7.6.4.1　試験方法

項　目	内　　容
標題	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無作為化二重盲検第 III 相臨床試験
実施医療機関数及び実施国	24 ヵ国 224 施設［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（プエルトリコを含む）］
試験実施期間	2010 年 12 月 [redacted] 日～2014 年 7 月 17 日（データ・カットオフ時点）
開発の相	第 III 相
目的	1. 主要目的 転移性結腸・直腸癌の患者を対象に、FOLFIRI 療法施行下、ラムシルマブ（IMC-1121B；LY3009806）又はプラセボを併用投与したときの全生存期間をラムシルマブとプラセボ間で比較する。 2. 副次的目的 FOLFIRI 療法施行下、ラムシルマブ又はプラセボを併用投与したときの以下の項目をラムシルマブとプラセボ間で比較する。 · 無増悪生存期間 · 奏効率 · European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30（EORTC QLQ-C30）及び EuroQol 5-dimensional Scale（EQ-5D）を用いた patient reported outcome 評価 · 安全性プロファイル · 抗ラムシルマブ抗体（免疫原性） · ラムシルマブの血清中濃度 3. その他の目的 · 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。
試験デザイン	本試験は、ベバシズマブ、オキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系薬剤の併用投与による一次治療中又はその後に増悪した転移性結腸・直腸癌患者を対象に、FOLFIRI 療法の併用下でラムシルマブ（以下、ラムシルマブ群）とプラセボ（以下、プラセボ群）の有効性を比較した、国際共同、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 III 相臨床試験であった。 被験者は割付比 1：1 で無作為に割り付けられ、ラムシルマブ 8 mg/kg と FOLFIRI 療法［イリノテカン 180 mg/m^2、ホリナートカルシウム 400 mg/m^2、5-フルオロウラシル（5-fluorouracil：5-FU）400 mg/m^2（急速静脈内投与）、5-FU 2400 mg/m^2（持続静脈内投与）］、又はプラセボと FOLFIRI 療法を併用投与した。 無作為割付は、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 ヵ月未満／6 ヵ月以上）を層別因子とした。 投与サイクルは 2 週間とした。治験薬の初回投与から原疾患の増悪が認められるまで、36 週目までは約 6 週（±3 日）ごと、その後は 12

	週（±3 日）ごとに、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 を用いて腫瘍を評価した。原疾患の増悪、許容できない毒性又は治験実施計画書の不遵守が認められるまで、同意が撤回されるまで、もしくは治験担当医師が判断するまで、治験薬の投与を継続した。 被験者の生存中又は試験完了［治験依頼者が規定したとおり、主要評価項目の最終解析（全生存期間のイベント約 756 件）を実施し、評価した日］まで、すべての被験者の生存状況を 3 ヵ月（±14 日）ごとに収集した。 試験完了時に、治験薬投与を継続中、かつ継続投与期に適格とされたすべての被験者に対して開鍵を行い、有効性が継続して認められた（すなわち、原疾患の増悪が認められない）被験者は、中止基準のいずれかに該当するまで、現行の治験薬投与を継続できることとした。 試験デザインを図 2.7.6.4-1 に示す。
症例数	計画例数：1050 例 投与例数：1057 例（ラムシルマブ群 529 例、プラセボ群 528 例）
選択基準	以下の基準をすべて満たした患者を試験に登録した。 1. 病理組織学的又は細胞学的に結腸・直腸癌（原発腫瘍部位が虫垂のものを除く）であることが確定診断されている。KRAS 変異状態は問わない。 2. 転移性結腸・直腸癌（ステージ IV）であることが確認されている 3. 無作為割付前に KRAS 変異状態（野生型／変異型）が確認されている 4. 転移性結腸・直腸癌に対するベバシズマブ、オキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系薬剤での一次治療の投与歴があり、以下のいずれかに該当する： a. 一次治療中に画像上で増悪が認められた b. 一次治療の最終投与後 6 ヵ月以内に画像上で増悪が認められた c. 毒性により一次治療の一部又はすべてを中止し、一次治療の最終投与後 6 ヵ月以内に画像上で増悪が認められた ただし、ベバシズマブは 2 回以上投与されていなければならない。さらに、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を同一サイクルに含む一次治療を 1 サイクル以上投与されていなければならない 一次治療で 2 種類を超えるフッ化ピリミジン系薬剤が投与されてはならない。また、一剤目のフッ化ピリミジン系薬剤を中止し、二剤目のフッ化ピリミジン系薬剤を開始した理由が増悪であってはならない 5. 治験担当医師の判断により、治癒切除不能と考えられる転移性病変を有する 6. これまでのすべての全身性化学療法の投与経験歴が 2 レジメンを超えない（転移性結腸・直腸癌に対する前治療は 1 レジメンのみ許容される）。直腸癌患者では、ネオアジュバント療法とアジュバント療法を連続して受けた場合は 1 レジメンと数える。オキサリプラチンの再投与は許容され、転移性結腸・直腸癌に対する一次治療の一部とみなす。オキサリプラチンの初回投与及び再投与はあわせて 1 レジメンとする 7. RECIST Version 1.1 に基づく測定可能又は測定不能な病変を有す

	る 8. 過去の化学療法、手術、放射線療法又はホルモン療法に関して、重要と考えられるすべての毒性が National Cancer Institute（NCI）-有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）Version 4.0 に従ってグレード 1 以下に回復している。ただし、末梢性ニューロパチーはグレード 2 以下に回復していること、また、適格性基準に別途規定されている場合は除く 9. Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS）が 0 又は 1 である 10. 以下に規定する十分な血液機能を有する患者： 好中球絶対数 $1.5\times10^3/\mu L$（$1.5\times10^9/L$）以上、ヘモグロビン 9 g/dL（5.58 mmol/L）以上、血小板 $100\times10^3/\mu L$（$100\times10^9/L$）以上 11. 以下に規定する十分な凝固機能を有する患者： 抗凝固療法を受けていない場合は、国際標準比（international normalized ratio：INR）1.5 以下、部分トロンボプラスチン時間（partial thromboplastin time：PTT）又は活性化 PTT（activated partial thromboplastin time：aPTT）が正常値上限（upper limit of normal：ULN）の 1.5 倍以下。標準用量の抗凝固療法を受けている場合は、経口又は非経口（低分子ヘパリンなど）抗凝固薬の用量が一定（14 日間以上）であること。経口抗凝固薬を服薬している場合は、INR が 3 以下で臨床的に重要な活動性出血（無作為割付前 14 日以内と定義する）がなく、出血リスクの高い病態（臨床的に重要な出血の既往のある未治療の原発腫瘍、もしくは腫瘍が主要血管又は既知の食道静脈瘤へ浸潤しているなど）もないこと 静脈血栓塞栓症を有する患者は、臨床的に安定しており、症状を伴わず、抗凝固薬で適切に治療されている場合は、治験担当医師の判断で組み入れることができる 12. 以下に規定する十分な肝機能を有する患者： 総ビリルビンが ULN 以下、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase：AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransaminase：ALT）が ULN の 3.0 倍以下（アミノトランスフェラーゼの上昇が肝転移に起因する場合は、ULN の 5.0 倍以下） 13. 以下に規定する十分な腎機能を有する患者： 24 時間蓄尿によるによる測定又は実施医療機関で規定された計算式（Cockcroft-Gault 式など）によって算出されるクレアチニンクリアランス値が 50 mL/分（0.835 mL/秒）超 14. 試験紙による尿検査又は通常の尿検査で蛋白尿が 1+以下である。蛋白尿が 2+以上であれば 24 時間蓄尿を行い、24 時間の蛋白が 1000 mg 未満であれば試験に参加可能とする 15. 性別を問わず、試験期間中及び最終投与後 12 週間は確実な避妊法の使用に同意している 16. 妊娠可能な女性の場合、無作為割付前 7 日以内に血清での妊娠検査を受け、結果が陰性である 17. 治験実施計画書に記載されたスケジュール及び検査を遵守できる 18. 同意説明文書に署名できる 19. バイオマーカーを評価するための過去の結腸・直腸癌組織検体を提出することに同意しており、腫瘍組織検体が入手可能である 20. 18 歳以上
除外基準	以下の基準のいずれかに該当する患者は除外した。

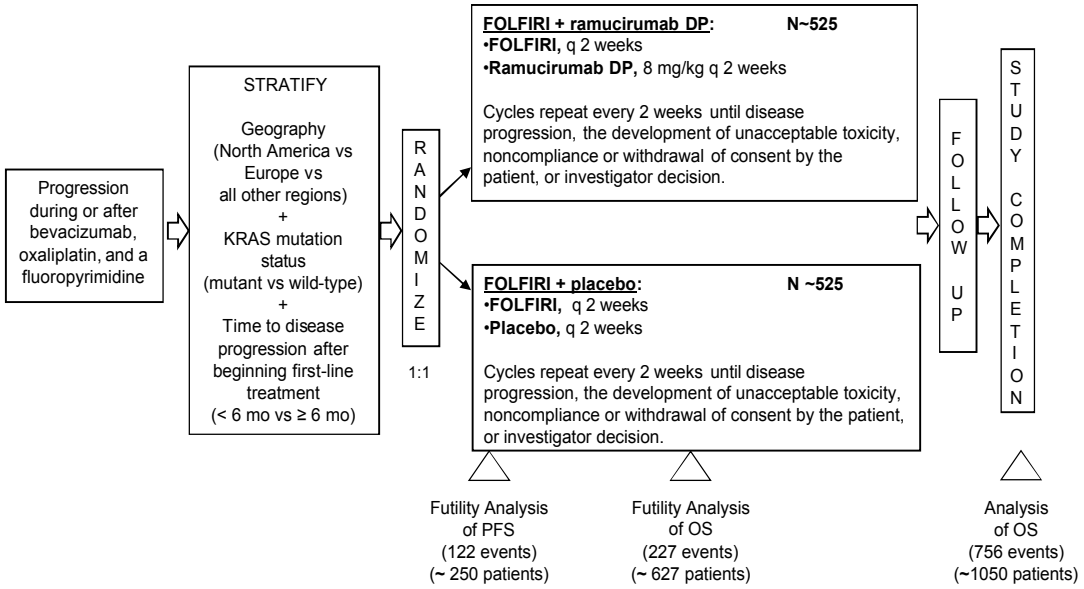
	1. 無作為割付前 28 日以内にベバシズマブの投与を受けた 2. 無作為割付前 21 日以内に化学療法を受けた 3. 無作為割付前 28 日以内に全骨盤照射による放射線療法を受けた又は無作為割付前 14 日以内にその他放射線療法を受けた 4. 無作為割付前 28 日以内に腫瘍以外の適応症に対する未承認の治療を受けた 5. 転移性結腸・直腸癌一次治療として、ベバシズマブ、オキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系薬剤による併用療法以外に、全身療法の投与歴がある 6. コントロールされていない遺伝性又は後天性の出血性疾患又は血栓性疾患の既往がある 7. コントロールされていない合併症（例として、コントロールされていない高血圧、症候性うっ血性心不全、不安定狭心症、症候性又はコントロール不良の不整脈、精神疾患／社会的状況もしくは治験担当医師の判断で重篤でコントロールされていないと考えられるその他の内科的疾患など）を有する 8. 無作為割付前 12 ヵ月以内に心筋梗塞、一過性脳虚血発作又は脳血管発作などの動脈血栓又は動脈血栓塞栓を経験した 9. 現在又は過去に、軟膜疾患又は脳転移、もしくはコントロールされていない脊髄圧迫が確認されている 10. 非経口抗菌、抗真菌又は抗ウイルス療法を必要とする進行中又は活動性の感染症を有する。また、hepatitis B virus（HBV）又は hepatitis C virus（HCV）に対して経口又は非経口抗ウイルス療法を受けている 11. Human immunodeficiency virus（HIV）感染症又は acquired immunodeficiency syndrome（AIDS）に関連する疾患を有することが確認されている 12. 過去に自己（自家）又は同種臓器移植を受けたことがある 13. 無作為割付前 28 日以内に大手術又は無作為割付前 7 日以内に皮下静脈にアクセス器具の留置を受けた 14. 無作為割付前 28 日以内に重篤な非治癒性の創傷、潰瘍又は骨折の既往を有する 15. 試験中に待機手術が予定されている 16. 妊娠中［無作為割付前 7 日以内に血清 β ヒト絨毛性ゴナドトロピン（beta human chorionic gonadotropin：β-HCG）検査で確認］又は授乳中である 17. 活動性の悪性腫瘍（適切に治療されている非黒色腫性皮膚癌、治癒切除済みの子宮頚部上皮内癌、もしくは他の非浸潤性の癌腫又は上皮内新生物を除く）を併発する。悪性腫瘍の既往を有する患者は、3 年を超えて再発が確認されていない場合は適格とした。 18. 無作為割付前 12 ヵ月以内に治療（免疫調整薬、免疫抑制薬又は手術）を要する炎症性腸疾患又はクローン病の既往がある 19. 治験担当医師の判断で臨床的に重要とみなされている急性又は亜急性の腸閉塞を有する、もしくは慢性下痢の既往を有する 20. 無作為割付前 3 ヵ月以内にグレード 3 以上の出血を経験した 21. 出血を伴う消化性潰瘍疾患を有する、又は活動性憩室炎を有することが確認されている 22. ベバシズマブを含むレジメンによる一次治療中に、以下のいずれかを経験した：動脈血栓／血栓塞栓、グレード 4 の高血圧、グレード 3 の蛋白尿、グレード 3～4 の出血又は腸穿孔 23. ジルベール症候群であることが臨床上明らかである又はその既往

	を有する。もしくは以下のいずれかの遺伝子型を有することが確認されている：*UGT1A1*6/*6*、*UGT1A1*28/*28* 又は *UGT1A1*6/*28* 24. ラムシルマブ製剤に含まれる成分など、試験で使用する併用治療に対するアレルギーが確認されている又は併用治療に関するその他の禁忌を有する 25. 以下に該当する： ・ Child-Pugh 分類で重症度がグレード B（又はより重度）の肝硬変を有する ・ 肝硬変（重症度は問わない）、及び肝硬変に起因する肝性脳症又は臨床的に重要な腹水の既往を有する。臨床的に重要な腹水とは、肝硬変により生じた腹水であり、利尿薬及び／又は穿刺による継続的な治療を要すると定義した。
治験薬の用量及び投与方法	＜ラムシルマブ／プラセボ＞ ラムシルマブは 10 mg/mL の濃度で調製した注射液（500 mg/50 mL の 1 回使い切りバイアル）として供給された。ラムシルマブのプラセボは緩衝液のみを含有する 50 mL の 1 回使い切りバイアルとして供給された。 ラムシルマブ 8 mg/kg 又はプラセボを各サイクル（1 サイクル 2 週間）の Day 1 に、約 60 分かけて静脈内投与した。投与速度は 25 mg/分を超えないこととした。 ＜FOLFIRI 療法＞ ・ イリノテカン：180 mg/m^2 を各サイクルの Day 1 にラムシルマブ又はプラセボの投与終了後 1 時間に（観察時間が不要な場合はラムシルマブ又はプラセボの投与終了直後に）、90 分（±10 分）かけて静脈内投与した。 ・ ホリナートカルシウム：400 mg/m^2 を各サイクルの Day 1 にイリノテカンの投与終了直後又はイリノテカンと同時（投与バッグは別にする）に、120 分（±10 分）かけて静脈内投与した。 ・ 5-FU：400 mg/m^2 を各サイクルの Day 1 にホリナートカルシウムの投与終了直後に、2～4 分かけて（実施医療機関の指針に従うために治験担当医師の判断で最長 15 分かけて投与してもよいこととした）急速静脈内投与した。 ・ 5-FU：2400 mg/m^2 を各サイクルの Day 1～2 に、5-FU の急速静脈内投与終了直後に 46～48 時間かけて持続静脈内投与した。 ＜前投薬＞ ラムシルマブ又はプラセボの投与前は前投薬を推奨した。前投薬の薬剤としてヒスタミン H1 受容体拮抗薬（例：ジフェンヒドラミン塩酸塩又は相当する薬剤）などを推奨した。グレード 1 又は 2 の infusion-related reaction（IRR）関連事象が発現した場合、次のラムシルマブ又はプラセボの投与前に前投薬としてジフェンヒドラミン塩酸塩 50 mg を静脈内投与（又は相当する薬剤）し、治験担当医師の判断でその他の前投薬も追加できることとした。グレード 1 又は 2 の IRR 関連事象が 2 回発現した場合、次のラムシルマブ又はプラセボの投与前に前投薬としてジフェンヒドラミン塩酸塩 50 mg を静脈内投与（又は相当する薬剤）、アセトアミノフェン 650 mg を経口投与及びデキサメタゾン 8～10 mg を静脈内投与（又は相当する薬剤）することとした。2 回目のラムシルマブ又はプラセボの投与中に IRR 関連事象が認められなかった場合は、その後の投与サイクルでは 1 時間の観察時間は不要とした。その後に IRR 関連事象が認められた

	場合は、1時間の観察時間を再設定した。 治験担当医師の判断でその他の前投薬も追加できることとした。
投与期間	被験者は、原疾患の増悪、許容できない毒性又は治験実施計画書の不遵守が認められるまで、同意が撤回されるまで、治験担当医師が判断するまで、もしくはその他の中止基準に該当するまで、治験実施計画書に従って投与を継続できることとした。
評価項目	＜有効性＞ 主要評価項目は全生存期間とした。副次的評価項目は、無増悪生存期間及び奏効率とした。腫瘍評価は、投与延期の有無にかかわらず、36週目までは約6週ごと、その後は12週ごとに実施した。無増悪生存期間には、治験担当医師による腫瘍評価を用いた。 ＜安全性＞ 有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止及び投与変更に至った有害事象を要約した。特に注目すべき有害事象についても評価した。理学的所見、臨床検査値、バイタルサイン、入院及び心電図の異常所見を要約した。 ＜Patient-reported outcome＞ Patient reported outcome［EORTC QLQ-C30（Version 3.0）及びEQ-5D］を用いて被験者ごとに評価した。評価は、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。 ＜免疫原性＞ 抗ラムシルマブ抗体を分析するための血清検体を、ベースライン時、治験期間中及びラムシルマブの最終投与後に採取した。IRR関連事象が発現した際にも、可能な限り、発現及び回復時、回復30日後のタイミングで血清検体を採取することとした。特に発現時には、可能な限り発現時点に近い時点で、採取することとした。 ＜薬物動態＞ ラムシルマブの血清中濃度を測定するための血液検体を規定の時点に採取し、[redacted]社でModified assayにより測定した［測定方法の詳細について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）時の概要（第2.7.1項）参照］。 ＜トランスレーショナル・リサーチ＞ ラムシルマブの活性に最も関与していると考えられるマーカーを研究するため、すべての被験者からトランスレーショナル・リサーチのための血漿、全血及び腫瘍組織の検体を収集することとした。
解析方法	＜解析対象集団＞ 本試験では以下の解析対象集団を定義した。 · Intent-to-treat（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。割り付けられた薬剤（ラムシルマブ又はプラセボ群）ごとに解析した。 · 安全性解析対象集団：いずれかの治験薬（ラムシルマブ／プラセボ又はFOLFIRI療法のいずれか、もしくは両方）を1回以上投与されたすべての被験者とした。 · Per-Protocol（PP）解析対象集団：ITT解析対象集団のうち、治験薬を1回以上投与され、主要評価項目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。全生存期間及

	び無増悪生存期間の感度分析に用いた。 ＜有効性＞全生存期間、無増悪生存期間及び奏効率の解析では、gate-keeping 法を適用した。 主要評価項目である全生存期間の解析は、ITT 解析対象集団を用いて行った。全生存期間のイベント（死亡）約 756 件が確認された時点で最終解析を行うこととした。主要解析の片側有意水準は、0.02499（両側 0.04998）とした。主要解析では、地域（北米／欧州／その他の地域）、KRAS 変異状態（変異型／野生型）、一次治療の化学療法開始からの無増悪期間（6 ヵ月未満／6 ヵ月以上）を層別因子とした層別ログランク検定から算出した p 値を用いて全生存期間を投与群間で比較した。2 投与群の生存曲線を Kaplan-Meier 法で推定した。ハザード比及び 95%信頼区間を、主要解析と同じ層別因子による Cox の比例ハザードモデルを用いて推定した。全生存期間は、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。無増悪生存期間は全生存期間と同一の方法を用いて解析した。無増悪生存期間は、無作為割付された日から RECIST Version 1.1 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。 各投与群の奏効率を層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定（直接確率計算）により比較し、95%信頼区間を推定した。奏効率は、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。 第一種の過誤を制御するため、gate-keeping 法を適用した。全生存期間の主要解析と同一の方法を用いた無増悪生存期間の比較は、全生存期間の結果が有意であった場合にのみ、検証的な位置づけで検討することとした。奏効率の比較は、全生存期間と無増悪生存期間の結果が有意であった場合にのみ、検証的な位置づけで検討することとした。 ＜Patient-reported outcome＞ EORTC QLQ-C30：EORTC QLQ-C30 スコアのベースラインからの変化量が 10 点以上の場合、改善又は悪化に分類した。 「悪化するまでの期間」は、無作為割付された日から最初に悪化が確認された日までの期間と定義した。「最初に持続して悪化するまでの期間」は、無作為割付された日から最初に持続した悪化（悪化以降に悪化以外の評価がない）が確認された日までの期間と定義した。これらは全生存期間及び無増悪生存期間と同様の解析を行った。スコアが改善又は安定であった被験者の割合はカイ 2 乗検定を用いて比較した。 EQ-5D：記述統計量を用いて解析した。 ＜安全性＞ 有害事象は、治験担当医師による報告用語を MedDRA Version 17.0 の器官別大分類（system organ class：SOC）及び基本語（preferred term：PT）に分類し、集計した。有害事象の重症度は、治験担当医師が判定した NCI-CTCAE Version 4.0 の最悪グレードに基づいて集計した。治験担当医師が評価した因果関係［治験薬（FOLFIRI 療法、ラムシルマブ又はプラセボ）との関連性］を別途集計した。 臨床検査の結果は、NCI-CTCAE Version 4.0 に基づいて分類し、シフトテーブルを用いて要約した。その他に、投与中又は最終投与後 30

	日以内の死亡、投与中又は最終投与後 30 日以内の重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、並びに投与中又は最終投与後 30 日以内の入院及び輸血など、安全性に関連する結果を要約した。 ＜薬物動態＞ 血清中ラムシルマブ濃度のトラフ値及び投与終了後 1 時間値（ピーク値付近）を要約した。 ＜免疫原生＞ 抗ラムシルマブ抗体の発現率を表に示すこととした。
症例数の設定根拠	症例数の算出は、以下の仮定に基づき、目標症例数 1050 例、全生存期間の最終解析における目標イベント数を約 756 件と設定した。 · 全体の有意水準 = 片側 0.025（両側 0.05） · 対照群の全生存期間中央値 = 10 ヵ月、実薬群の全生存期間中央値 = 12.5 ヵ月（ハザード比 0.8） · 割付比 = 1：1 · 無増悪生存期間について約 122 件が確認された時点及び全生存期間について約 227 件が確認された時点の 2 回、無益性の中間解析を行う（Pocock 型の β 消費関数を用いる） · 目標検出力 = 85% · 症例の集積率は 1 ヵ月あたり 5 例（Month 1～2）、10 例（Month 3）、20 例（Month 4）、30 例（Month 5）、及び 40 例（Month 6 以降）と想定 · 全体の中止率は、実薬群と対照群のいずれも 5%



Abbreviations: DP = drug product; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; KRAS = Kirsten Ras; mo = month; N = number of patients; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; q = every.

図 2.7.6.4-1 試験デザイン（JVBB 試験）

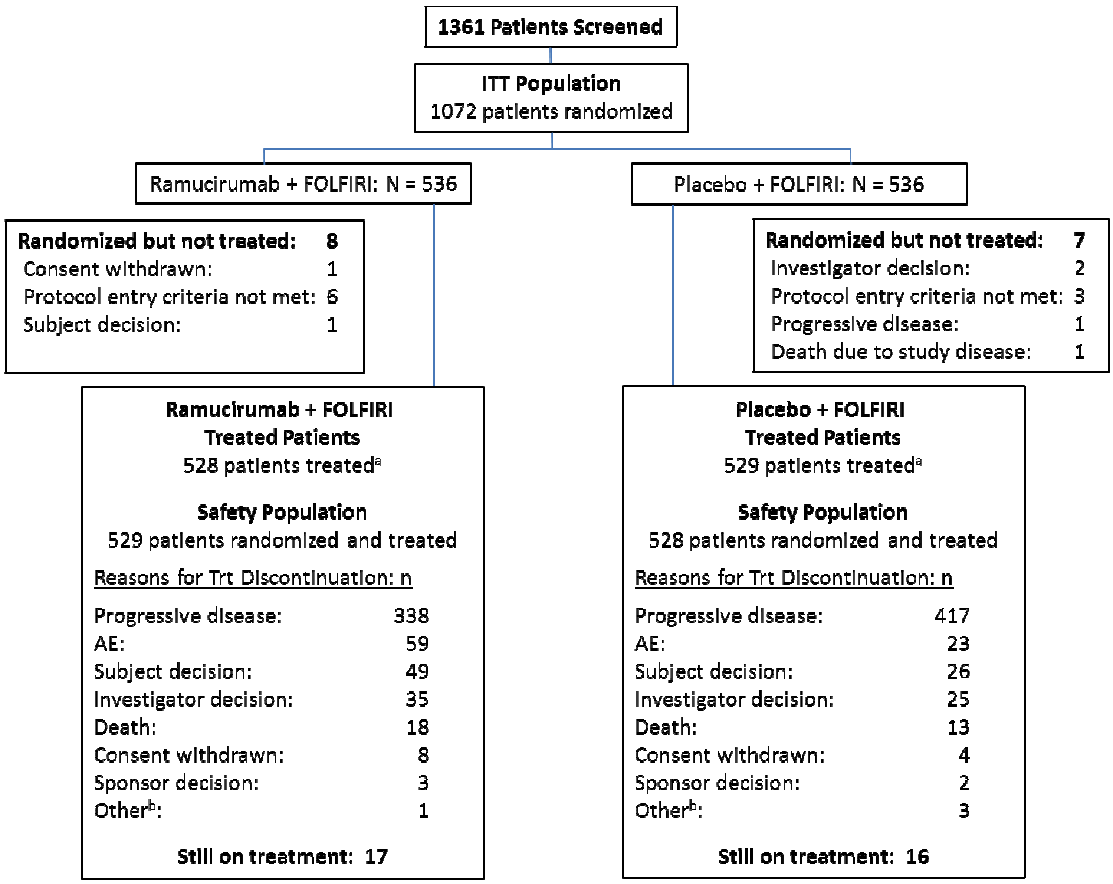
（JVBB CSR Figure JVBB.9.1.1.）

2.7.6.4.2　試験成績

2.7.6.4.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団

被験者の内訳を図 2.7.6.4-2 に示す。

ITT 解析対象集団には無作為割付された 1072 例（ラムシルマブ群 536 例、プラセボ群 536 例、以下同順）が採用された。無作為割付された被験者のうち、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 例で、初回投与時にラムシルマブが投与されたため、当該被験者は ITT 解析対象集団ではプラセボ群に、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 1057 例（529 例、528 例）が採用された。PP 解析対象集団には 1006 例（504 例、502 例）が採用された。



Abbreviations: AE = adverse event; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; ITT = intent-to-treat; N = number of randomized patients; n = number of patients in category; 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.

図 2.7.6.4-2 被験者の内訳（JVBB 試験）

（JVBB CSR Figure JVBB.10.1.1.）

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］の理由を表 2.7.6.4-1 に示す。

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、治験薬の投与を継続していた。被験者の多く（63.1%、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。

表 2.7.6.4-1 試験中止理由（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)	4 (0.4)
Sponsor decision	3 (0.6)	2 (0.4)	5 (0.5)

Abbreviations: AE = adverse event; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; N = total population size; n = number of patients.
a As of data cut-off date of 17 July 2014.
b Discontinuation of study treatment (whole regimen or the last component of the regimen) due to AE.
c 'Other' includes protocol entry criterion not met and protocol deviation.
（JVBB CSR Table JVBB.10.1.1.）

2.7.6.4.2.2　人口統計学的及び他の疾患特性

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 2.7.6.4-2 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。被験者の 76.3%は一次治療の開始後 6 ヵ月以降に原疾患の増悪が認められた。

表 2.7.6.4-2 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 = number of randomized patients; 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%), 2.2% 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.
（JVBB CSR Table JVBB.11.2.1.）

ITT 解析対象集団のベースライン時の人口統計学的特性を表 2.7.6.4-3 に、疾患特性を表 2.7.6.4-4 に、前治療のベバシズマブ使用別の特性を表 2.7.6.4-5 に、前治療を表 2.7.6.4-6 に示す。

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。

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。ECOG PS は、被験者の 50.5%が 1、48.7%が 0 であった。被験者の 75.9%は初回診断時にステージ IV であり、74.5%に肝転移があった。

前治療のベ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。

前治療の使用は投与群間で同様であった。

表 2.7.6.4-3 ベースライン時の人口統計学的特性（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 (years)			
<65	324 (60.4)	321 (59.9)	645 (60.2)
≥65	212 (39.6)	215 (40.1)	427 (39.8)
65 - <75	160 (29.9)	173 (32.3)	333 (31.1)
75 - <85	52 (9.7)	40 (7.5)	92 (8.6)
≥85	0	2 (0.4)	2 (0.2)
Race, n (%)[a]			
White	405 (75.6)	410 (76.5)	815 (76.0)
Black or African American	14 (2.6)	16 (3.0)	30 (2.8)
Asian	111 (20.7)	103 (19.2)	214 (20.0)
American Indian or Alaska Native	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
Multiple	3 (0.6)	0	3 (0.3)
Missing	2 (0.4)	5 (0.9)	7 (0.7)
Ethnicity, n (%)[a,b]			
Hispanic or Latino	38 (7.1)	39 (7.3)	77 (7.2)
Not Hispanic or Latino	248 (46.3)	221 (41.2)	469 (43.8)
Not Applicable[b]	250 (46.6)	276 (51.5)	526 (49.1)

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

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

b Sites located outside of the United States were instructed to complete this item as “Not Applicable.” However, many sites completed this information which has been included in the relevant sub-category.

（JVBB CSR Table JVBB.11.3.1.）

表 2.7.6.4-4 ベースライン時の疾患特性（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)
Disease stage at Initial Diagnosis, n (%)			
Stages I - IIIC	129 (24.1)	128 (23.9)	257 (24.0)
Stage IV	406 (75.7)	408 (76.1)	814 (75.9)
Missing	1 (0.2)	0	1 (0.1)
***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)
Most Frequent (≥5%) Anatomical Sites of Metastasis, n (%)[a]			
Liver	396 (73.9)	403 (75.2)	799 (74.5)
Lung	294 (54.9)	293 (54.7)	587 (54.8)
Lymph node	158 (29.5)	185 (34.5)	343 (32.0)
Peritoneum	82 (15.3)	84 (15.7)	166 (15.5)
Gastrointestinal tract	72 (13.4)	79 (14.7)	151 (14.1)
Bone	46 (8.6)	40 (7.5)	86 (8.0)
Liver only Metastasis, n (%)			
No	444 (82.8)	441 (82.3)	885 (82.6)
Yes	92 (17.2)	95 (17.7)	187 (17.4)
Measurable disease, n (%)[a,b]			
Yes	518 (96.6)	513 (95.7)	1031 (96.2)
No	18 (3.4)	23 (4.3)	41 (3.8)
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 (0.6)	6 (0.6)

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

a derived based on radiographic assessment data collected at baseline.

b Measurable disease = yes if patients had at least one target lesion at baseline, and no otherwise.

（JVBB CSR Table JVBB.11.3.2.）

表 2.7.6.4-5 前治療のベバシズマブ使用別の特性（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]
Time from First Bevacizumab Dose to Last Bevacizumab Dose			
≥3 months	458 (85.4)	431 (80.4)	889 (82.9)
<3 months	73 (13.6)	101 (18.8)	174 (16.2)
Missing	5 (0.9)	4 (0.7)	9 (0.8)
Time from First Bevacizumab Dose to Progression			
≥3 months	472 (88.1)	468 (87.3)	940 (87.7)
<3 months	55 (10.3)	60 (11.2)	115 (10.7)
Missing	9 (1.7)	8 (1.5)	17 (1.6)
Time from Last Bevacizumab Dose to Progression			
≤3 months	437 (81.5)	422 (78.7)	859 (80.1)
>3 months	90 (16.8)	106 (19.8)	196 (18.3)
Missing	9 (1.7)	8 (1.5)	17 (1.6)
Prior Bevacizumab Use			
All 3 factors present[b]	377 (70.3)	350 (65.3)	727 (67.8)
<3 variables present[c]	159 (29.7)	186 (34.7)	343 (32.2)

Abbreviations: FOLFIRI = irinotecan, folinic acid and 5-fluorouracil; N = number of randomized patients; n = number of patients in given category.

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

b All 3 factors present (time from first bevacizumab dose to last bevacizumab dose ≥3 months, and time from first bevacizumab dose to progression ≥3 months, and time from last bevacizumab dose to progression ≤3 months).

c <3 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).

（JVBB CSR Table JVBB.11.3.3.）

表 2.7.6.4-6 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)
Adjuvant	77 (14.4)	72 (13.4)	149 (13.9)
Advanced/metastatic	532 (99.3)	534 (99.6)	1066 (99.4)
Neoadjuvant	28 (5.2)	30 (5.6)	58 (5.4)
No prior systemic therapy	3 (0.6)	2 (0.4)	5 (0.5)
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)*
Anthracycline	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
Antifolate	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
Topoisomerase I inhibitor	3 (0.6)	3 (0.6)	6 (0.6)
Anti-EGFR antibody	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
TKI	0	2 (0.4)	2 (0.2)
Investigational agents	3 (0.6)	8 (1.5)	11 (1.0)
Other	3 (0.6)	8 (1.5)	11 (1.0)
Radiotherapy	0	1 (0.2)	1 (<0.1)

Abbreviations: 5-FU = 5-fluorouracil; EGFR = epidermal growth factor receptor; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid and 5-fluorouracil; N = total population size; n = number of patients; TKI = tyrosine kinase inhibitor.
* Six patients did not have prior therapy with at least one of bevacizumab, oxaliplatin and/or a fluoropyrmidine.
（JVBB CSR Table JVBB.11.3.4.）

2.7.6.4.2.3　有効性

2.7.6.4.2.3.1　主要評価項目：全生存期間

2.7.6.4.2.3.1.1　全生存期間の評価

ITT 解析対象集団の全生存期間を表 2.7.6.4-7 に、全生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.4-3 に示す。

ラムシルマブと FOLFIRI 療法の併用により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。ラムシルマブと FOLFIRI 療法の併用により、死亡のリスクは 15.6%減少した（ハザード比 0.844、95%信頼区間：0.730～0.976、p=0.0219）。全生存期間の中央値はラムシルマブ群（13.3 ヵ月）でプラセボ群（11.7 ヵ月）に比べて 1.6 ヵ月長かった。

全生存期間のイベント（死亡）は、全体で 769 件確認され（全生存期間のイベント率：71.7%）、ラムシルマブ群で 372 件（69.4%）、プラセボ群で 397 件（74.1%）であった。打ち切り例は、ラムシルマブ群で 164 例（30.6%）（138 例は生存、20 例は同意撤回、6 例は生存状況の追跡不能）、プラセボ群で 139 例（25.9%）（115 例は生存、13 例は同意撤回、11 例は生存状況の追跡不能）であった。

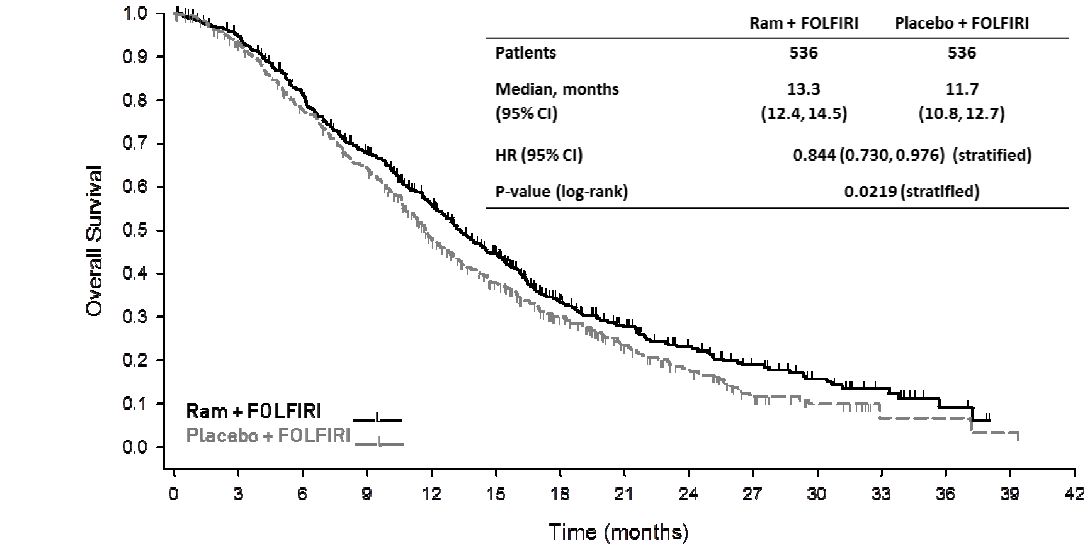
Kaplan-Meier 曲線では、2 曲線の分離が投与開始後約 3 ヵ月の早期から認められ、ラムシルマブの治療効果が約 37 ヵ月まで維持された。

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 2.7.6.4.2.3.2.3 項参照）。

表 2.7.6.4-7 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)	
Survival rate, % (95% CI)		
3-month	94.7 (92.4, 96.3)	93.2 (90.7, 95.0)
6-month	81.6 (78.0, 84.7)	77.7 (73.9, 81.1)
9-month	68.0 (63.8, 71.8)	64.5 (60.2, 68.4)
12-month	55.9 (51.4, 60.1)	48.2 (43.7, 52.4)
18-month	33.5 (29.2, 37.9)	29.9 (25.8, 34.2)
24-month	23.1 (18.9, 27.6)	17.7 (13.9, 21.9)
30-month	15.8 (11.6, 20.5)	9.8 (6.4, 14.2)

Abbreviations: CI = confidence interval; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid and 5-fluorouracil; 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.
（JVBB CSR Table JVBB.11.5.1.）



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

図 2.7.6.4-3 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 解析対象集団）（JVBB 試験）

（JVBB CSR Figure JVBB.11.5.1.）

2.7.6.4.2.3.1.2　　全生存期間の感度分析

全生存期間の感度分析の結果を表 2.7.6.4-8 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、ハザード比は 0.844～0.854（p=0.0233～0.0324）と一貫していたことから、主要解析の結果の頑健性が支持された。

表 2.7.6.4-8 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)	Stratified Log-rank p-value (unless otherwise noted)
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 Analysis (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; 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 are alive at the time of database lock, overall survival is 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 1st line therapy, 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, prior bevacizumab use (composite only).
b Wald's p-value.
c Unstratified log-rank p-value.
（JVBB CSR Table JVBB.11.5.2.）

2.7.6.4.2.3.1.3　試験治療中止後の抗癌剤治療

原疾患の増悪が確認された際に、被験者及び治験担当医師に対して盲検を維持した。治験実施計画書では試験治療中止後の抗癌剤治療の実施について規定しておらず、試験治療中止後、治験担当医師の判断により被験者は追加で抗癌剤治療を受けることができた。

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 2.7.6.4-9 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た。

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 2.7.6.4-9 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[b]	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)
Cetuximab	81 (15.1)	91 (17.0)	172 (16.0)
Panitumumab	61 (11.4)	72 (13.4)	133 (12.4)
Anti-angiogenic agents	68 (12.7)	70 (13.1)	138 (12.9)
Aflibercept	8 (1.5)	8 (1.5)	16 (1.5)
Bevacizumab	62 (11.6)	63 (11.8)	125 (11.7)
Tyrosine kinase inhibitor[c]	57 (10.6)	58 (10.8)	115 (10.7)
Regorafenib	56 (10.4)	58 (10.8)	114 (10.6)
Chemotherapy	231 (43.1)	248 (46.3)	479 (44.7)
Anti-folate	6 (1.1)	12 (2.2)	18 (1.7)
Raltitrexed	6 (1.1)	12 (2.2)	18 (1.7)
Fluoropyrimidines	179 (33.4)	182 (34.0)	361 (33.7)
5-FU	138 (25.7)	119 (22.2)	257 (24.0)
Capecitabine	48 (9.0)	64 (11.9)	112 (10.4)
Platinum	48 (9.0)	58 (10.8)	106 (9.9)
Oxaliplatin	45 (8.4)	58 (10.8)	103 (9.6)
Topoisomerase I inhibitor	164 (30.6)	154 (28.7)	318 (29.7)
Irinotecan	164 (30.6)	154 (28.7)	318 (29.7)
Other	9 (1.7)	21 (3.9)	30 (2.8)
Mitomycin	7 (1.3)	16 (3.0)	23 (2.1)
Other Investigational agents	17 (3.2)	24 (4.5)	41 (3.8)
Blinded/unknown agent	9 (1.7)	18 (3.4)	27 (2.5)
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)
Leucovorin	116 (21.6)	94 (17.5)	210 (19.6)

Abbreviations: 5-FU = 5-fluorouracil; EGFR = epidermal growth factor receptor; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; ITT = intent-to-treat; N = total population size; n = number of patients; 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.
d One patient in the ramucirumab plus FOLFIRI arm and 2 patients in the placebo plus FOLFIRI arm received supportive care.

（JVBB CSR Table JVBB.11.5.3.）

2.7.6.4.2.3.2 副次的評価項目

2.7.6.4.2.3.2.1 無増悪生存期間

ITT 解析対象集団の無増悪生存期間を表 2.7.6.4-10 に、無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.4-4 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、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 ヵ月）でプラセボ群（4.5 ヵ月）に比べて 1.2 ヵ月長かった。

無増悪生存期間のイベントが確認された被験者は、全体で 970 例（90.5%）であり、ラムシルマブ群で 476 例（88.8%）、プラセボ群で 494 例（92.2%）であった。無増悪生存期間データの打ち切り例は、ラムシルマブ群で 60 例（11.2%）（35 例は PD が確認されず、かつ生存、8 例は PD が確認される前に同意撤回、2 例は PD が確認される前に追跡不能、15 例はベースライン時又はベースライン後の腫瘍評価が未実施）、プラセボ群で 42 例（7.8%）（26 例は PD が確認されず、かつ生存、7 例は PD が確認される前に同意撤回、9 例はベースライン時又はベースライン後の腫瘍評価が未実施）であった。

Kaplan-Meier 曲線では、2 曲線の分離が投与開始 3 ヵ月未満の早期から認められ、その後、ラムシルマブの治療効果は約 16 ヵ月まで維持された。

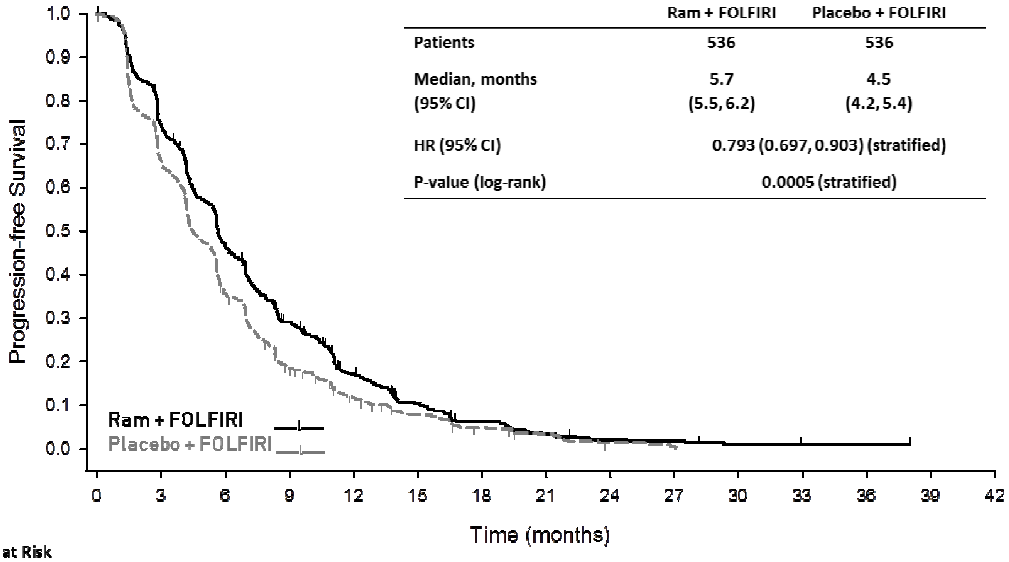
無増悪生存期間の感度分析の結果を表 2.7.6.4-11 に示す。

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（p<0.0001～p=0.0025）と一貫していた。無増悪生存期間の主な解析と同様、統計学的に有意で、治療効果の程度も同様であったことから、頑健性が示された。感度分析から、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて無増悪生存期間が延長することが支持された。

表 2.7.6.4-10 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 Stratified	0.0005	
Hazard ratio (95% CI) Stratified	0.793 (0.697, 0.903)	
PFS rate, % (95% CI)		
3-month	74.3 (70.3, 77.8)	66.2 (62.0, 70.1)
6-month	46.8 (42.4, 51.0)	35.7 (31.6, 39.8)
9-month	29.2 (25.3, 33.3)	18.7 (15.5, 22.3)
12-month	17.1 (13.9, 20.6)	11.7 (9.0, 14.7)
18-month	6.2 (4.1, 8.8)	4.9 (3.1, 7.2)
24-month	2.1 (0.9, 4.1)	1.3 (0.5, 3.1)
30-month	0.9 (0.2, 2.7)	0.0

Abbreviations: CI = confidence interval; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid and 5-fluorouracil; 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).
（JVBB CSR Table JVBB.11.5.4.）



	Ram + FOLFIRI	Placebo + FOLFIRI
Patients	536	536
Median, months (95% CI)	5.7 (5.5, 6.2)	4.5 (4.2, 5.4)
HR (95% CI)	0.793 (0.697, 0.903) (stratified)	
P-value (log-rank)	0.0005 (stratified)	

Patients at Risk															
Ram + FOLFIRI	536	381	234	142	77	38	20	11	6	5	2	1	1	0	0
Placebo + FOLFIRI	536	345	182	92	52	31	17	10	3	1	0	0	0	0	0

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

図 2.7.6.4-4 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 解析対象集団）（JVBB 試験）

（JVBB CSR Figure JVBB.11.5.2.）

表 2.7.6.4-11 無増悪生存期間の感度分析（ITT 解析対象集団）（JVBB 試験）

Sensitivity Analyses	HR (95% CI)[a]	p-Value[b]
Main Analysis		
Stratified, N=1072	0.793 (0.697, 0.903)	0.0005
Sensitivity Analyses		
Unstratified (N=1072)	0.797 (0.702, 0.904)	0.0004[c]
Progressed at date of earlier of 2 visits if documented progression between visits and censored at date of later of 2 visits if censored between visits (N=1072)	0.800 (0.703, 0.910)	0.0007
Censored at date of new anticancer therapy (N=1072)	0.772 (0.675, 0.882)	0.0001
Censored at date of last adequate radiological assessment before missed assessments or date of randomization if no other tumor assessment in between if death or documented progression was reported after ≥2 missed assessments (N=1072)	0.750 (0.653, 0.861)	<0.0001
Worst Case: Progressed at date of next scheduled radiological assessment at or after becoming lost to follow-up without documented progression (N=1072)	0.803 (0.706, 0.912)	0.0007
Worst Comparison: Progressed for treatment arm or censored for the control arm at date of next scheduled radiological assessment before lost to follow-up if lost to follow-up without documented progression (N=1072)	0.821 (0.722, 0.933)	0.0025
Per protocol population (N=1006)	0.800 (0.701, 0.914)	0.0010
Primary PFS using IVRS strata (N=1072)	0.791 (0.696, 0.900)	0.0004
Multivariate cox regression[d] (N=989)	0.769 (0.674, 0.878)	<0.0001[e]

Abbreviations: CEA = carcinoembryonic antigen; CI = confidence interval; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; HR = hazard ratio; IVRS = interactive voice response system; *KRAS* = Kirsten Ras; N = total population size; PD = progressive disease; PFS = progression-free survival.

a Ramucirumab + FOLFIRI versus placebo + FOLFIRI.
b p-Value based on stratified log-rank test, unless otherwise noted.
c Unstratified log-rank p-value.
d Cox proportional hazard model: stepwise selection of significant prognostic factors:
Significant Factors: ECOG PS, number of metastatic sites, liver-only metastases, CEA, characteristics of prior bevacizumab use (composite only).
Variables included in model selection: geography, time to PD after beginning first-line therapy, tumor *KRAS* mutation 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, prior bevacizumab use (composite only).
e Wald's p-value.

（JVBB CSR Table JVBB.11.5.5.）

2.7.6.4.2.3.2.2 奏効率及び病勢コントロール率

ITT 解析対象集団の奏効率及び病勢コントロール率を表 2.7.6.4-12 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と、ラムシルマブ群では、CR は認められず、PR が 72 例に認められ、プラセボ群では、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+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。

表 2.7.6.4-12 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)	

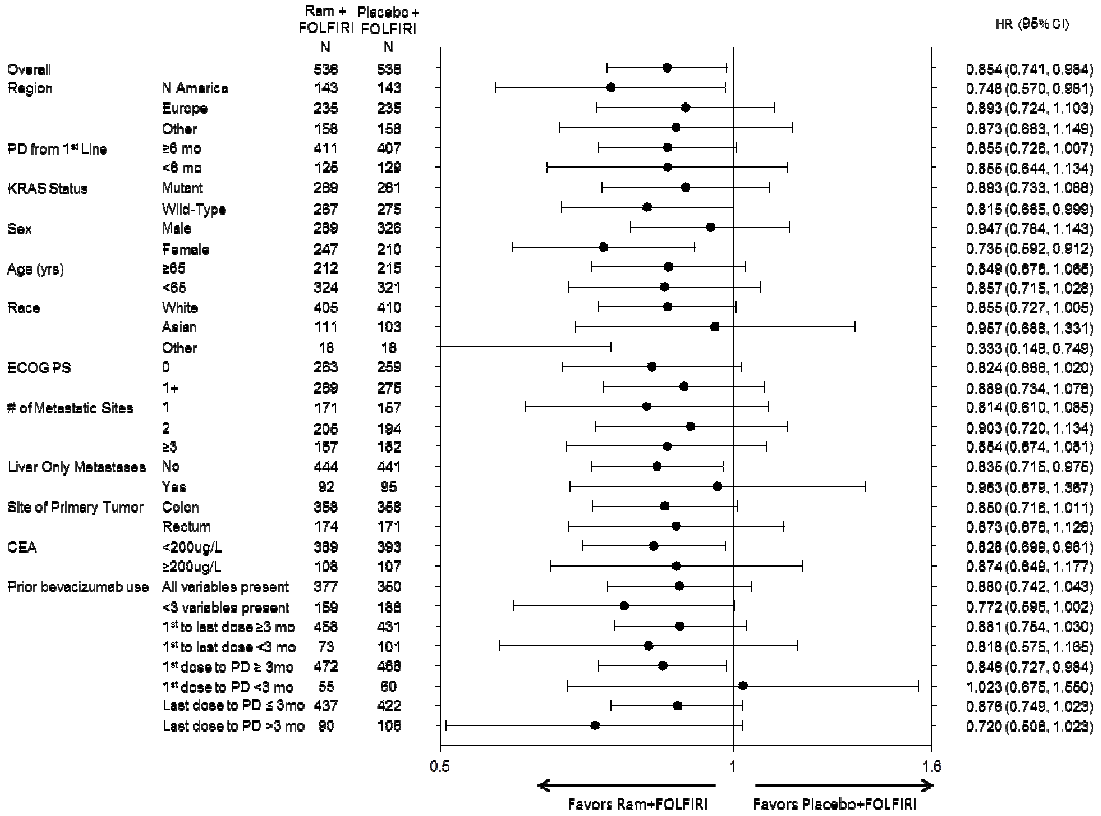
Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete response; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid and 5-fluorouracil; N = total population size; n = number of patients; PD = progressive disease; PR = partial response; RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SD = stable disease.
a Response criteria used was RECIST v 1.1.
b The p-value is based on the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for the stratification variables. Gatekeeping was only applied to objective response rate, not to disease control rate.
c Confidence intervals are based on the exact method.
（JVBB CSR Table JVBB.11.5.6.）

2.7.6.4.2.3.2.3　事前に規定した部分集団解析

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をそれぞれ図 2.7.6.4-5 及び図 2.7.6.4-6 に示す。

全生存期間での一貫した治療効果は、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、一次治療開始からの無増悪期間が 6 ヵ月未満又は 6 ヵ月以上の集団を含む）で認められた。

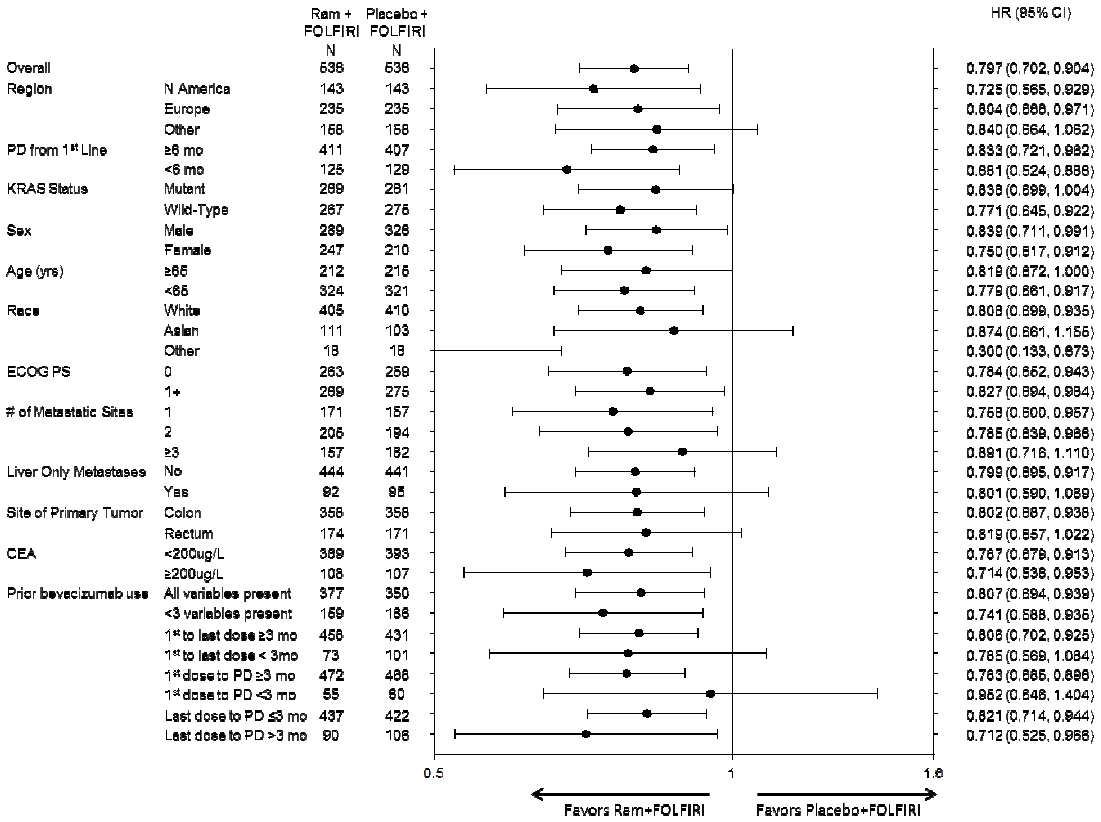
無増悪生存期間での一貫した治療効果は、33 部分集団のすべてで認められた。



Abbreviations: CEA = carcinoembryonic antigen; CI = confidence interval; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; FOLFIRI = irinotecan, folinic acid and 5-fluorouracil; HR = hazard ratio; *KRAS* = Kirsten Ras; N = number of patients; 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).

図 2.7.6.4-5 全生存期間の 部分集団解析（非層別解析）のフォレストプロット（ITT 解析対象集団）（JVBB 試験）

（JVBB CSR Figure JVBB.11.5.3.）



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; *KRAS* = Kirsten Ras; N = number of patients; 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 0.300 (0.133, 0.673).

図 2.7.6.4-6 無増悪生存期間の部分集団解析（非層別解析）のフォレストプロット（ITT 解析対象集団）（JVBB 試験）

（JVBB CSR Figure JVBB.11.5.4.）

2.7.6.4.2.3.2.4　Patient-reported outcome

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。

EORTC QLQ-C30（効果解析）の結果では、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、安定又は改善した被験者の割合を算出した。

その結果、投与開始後の初回又は 2 回目の評価時点では、15 項目の QOL スケールのうち 10 項目で、安定又は改善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低かった。このように、投与開始後 2 ヵ月以内には、ラムシルマブ群で安定又は改善した被験者の割合が低かったものの、投与開始後 3 回目以降はいずれの評価時点でも、すべての QOL スケールで、安定又は改善した被験者の割合に投与群間差はなかった。

EORTC QLQ-C30（悪化までの期間のハザード比：事前に規定した解析）の結果でも、ラムシルマブ群で悪化までの期間が短く、効果解析の結果と一貫していた。そのため、ラムシルマブ群で認められた投与開始後の初回又は 2 回目の評価時点での悪化は、一過性であることが示唆された。

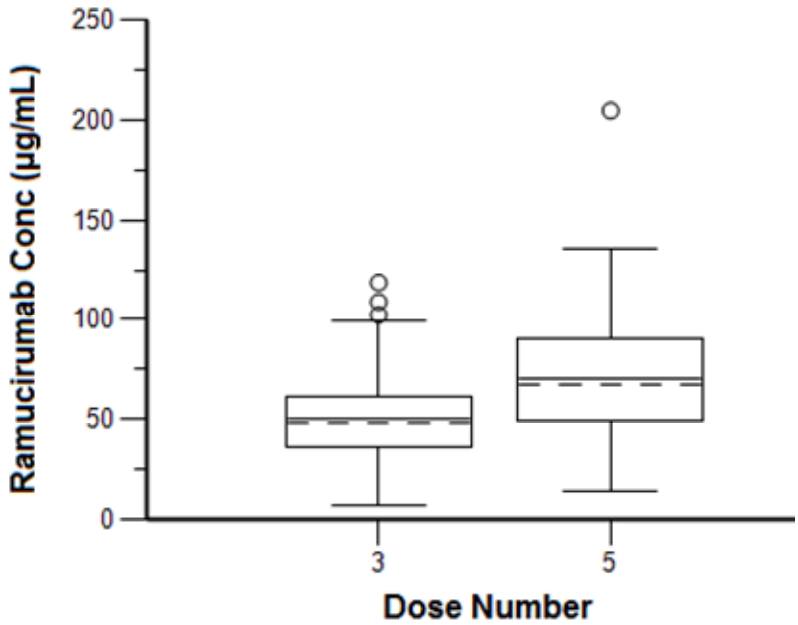
次に、QOL の悪化の定義を（「最初に持続して悪化するまでの期間」）とした事後解析も実施した。その結果、ハザード比はほとんどのスケールで 1 を超えていたものの、持続して悪化するまでの期間に、15 項目の QOL スケールのうち 12 項目で、統計学的に有意な投与群間差はみられなかった。

2.7.6.4.2.4　薬物動態

ラムシルマブの血清中濃度は [redacted] 社で Modified assay により測定した［測定方法の詳細については初回申請時の概要（第 2.7.1 項）参照］。

ラムシルマブ 8 mg/kg を FOLFIRI 療法と併用投与したときの、3 及び 5 回目の投与前（すなわち、2 及び 4 回目の投与後）のラムシルマブのトラフ濃度を図 2.7.6.4-7 及び表 2.7.6.4-13 に示す。

トラフ濃度の幾何平均値は、5 回目投与前［65.1 μg/mL（範囲：14.50～204.50 μg/mL）］では 3 回目投与前［46.3 μg/mL（範囲：7.65～118.75 μg/mL）］に比べて約 41%増加した。3 回目投与前の 3 例、5 回目投与前の 2 例はトラフ濃度が定量下限未満と報告され、濃度集計時にはこれらを欠測データとして扱った。3 及び 5 回目投与前のトラフ濃度がいずれも定量可能であった被験者 130 例では、5 回目投与前のトラフ濃度の幾何平均値は 3 回目投与前に比べて 35%増加した。



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 2.7.6.4-7 転移性結腸・直腸癌患者を対象に FOLFIRI 療法（ラムシルマブ投与後に投与）との併用下でラムシルマブ 8 mg/kg を 2 週間ごとに約 1 時間かけて静脈内投与したときのラムシルマブのトラフ濃度（JVBB 試験）

（JVBB CSR Figure JVBB.11.5.5.）

表 2.7.6.4-13 転移性結腸・直腸癌患者を対象に FOLFIRI 療法（ラムシルマブ投与後に投与）との併用下でラムシルマブ 8 mg/kg を 2 週間ごとに約 1 時間かけて静脈内投与したときの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 + 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; IV = 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.

（JVBB CSR Table JVBB.11.5.9.）

2.7.6.4.2.5　安全性

2.7.6.4.2.5.1　治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.4-14（ラムシルマブ又はプラセボ）及び表 2.7.6.4-15（FOLFIRI 療法）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、投与群間で同様であった［ラムシルマブ群 20.4 週（9.0 回）、プラセボ群 18.3 週（8.0 回）、以下同順］。

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、投与群間で同様であった（65.18 mg/kg、64.0 mg/kg）。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/m^2、1253.9 mg/m^2）。5-FU の累積投与量中央値は、ラムシルマブ群（17836.3 mg/m^2）でプラセボ群（19360.9 mg/m^2）に比べて低かった。

ラムシルマブ又はプラセボの 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%）。

表 2.7.6.4-14 ラムシルマブ又はプラセボの曝露状況（安全性解析対象集団）（JVBB 試験）

Parameter	Ramucirumab + FOLFIRI N = 529	Placebo + FOLFIRI N = 528
Any component of study treatment		
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)		
Number of patients	529	528
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	64.0
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 was 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.

（JVBB CSR Table JVBB.12.1.1.）

表 2.7.6.4-15 FOLFIRI 療法の曝露状況（安全性解析対象集団）（JVBB 試験）

Parameter	5-Fluorouracil (Ramucirumab + FOLFIRI)	5-Fluorouracil (Placebo + FOLFIRI)	Irinotecan (Ramucirumab + FOLFIRI)	Irinotecan (Placebo + FOLFIRI)
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/m^2)				
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/m^2/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: FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; SD = standard deviation.
a Weekly Dose Intensity was 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.
（JVBB CSR Table JVBB.12.1.2.）

2.7.6.4.2.5.2　有害事象の要約

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

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が否定できない有害事象として集計した。有害事象の要約を表 2.7.6.4-16 に示す。

表 2.7.6.4-16 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（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 death that occurred after 30 days of last dose of study drug
Note that 表 2.7.6.4-1 summarizes patients with TEAEs that led to discontinuation of all study treatment (whole regimen/last component of the regimen) due to AE.
（JVBB CSR Table JVBB.12.2.1.）

2.7.6.4.2.5.3　有害事象

2.7.6.4.2.5.3.1　治験薬との因果関係を問わない有害事象

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。

有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.4-20（付録）に、グレード別の発現例数及び割合を表 2.7.6.4-21（付録）に示す。

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%以上高かった有害事象は、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（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。

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［418/529 例（79.0%）、329/528 例（62.3%）］（表 2.7.6.4-20）。いずれかの投与群で発現割合が 10%以上のグレード 3 以上の有害事象は、好中球減少症、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。

ラムシルマブ群では、グレード 3 以上の重症度の高い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 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 4：89/529 例（16.8%）、72/528 例（13.6%）、グレード 5：21/529 例（4.0%）、19/528 例（3.6%）］。

上述の MedDRA PT による評価に加え、統合語でも発現割合を評価した。好中球減少症（統合語）（全グレード、グレード 3 以上）、疲労（統合語）（全グレード）及び血小板減少症（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 5%以上高かった。そのうち、好中球減少症（統合語）は、ラムシルマブ群で最も発現割合が高い事象であった［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%）］。グレード 5 の事象は認められなかった。

このように、好中球減少症はラムシルマブ群で多く認められたものの、発熱性好中球減少症の発現割合は、両投与群ともに低く［19/529 例（3.6%）、14/528 例（2.7%）］、グレード 3 以上の発熱性好中球減少症により入院に至った被験者の割合も、両投与群とも低かった［12/529 例（2.3%）、8/528 例（1.5%）］。

SOC の「感染症および寄生虫症」に該当する有害事象の発現割合は、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて高かった［198/529 例（37.4%）、154/528 例（29.2%）］ものの、グレード 3 以上の発現割合は投与群間で同様であった［44/529 例（8.3%）、39/528 例（7.4%）］。また、「感染症および寄生虫症」に該当する有害事象がグレード 5 であった被験者の割合も投与群間で同様であった［4/529 例（0.8%）、3/528 例（0.6%）］。

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

いずれかの治験薬との因果関係が否定できない有害事象はラムシルマブ群で 505/529 例（95.5%）、プラセボ群で 501/528 例（94.9%）に認められ、発現割合は両投与群で同様であった。

いずれかの治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.4-22（付録）に、グレード別の発現例数及び割合を表 2.7.6.4-23（付録）に示す。

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%以上高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、下痢［ラムシルマブ群 284/529 例（53.7%）、プラセボ群 254/528 例（48.1%）、以下同順］、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。

いずれかの投与群で発現割合が 10%以上で、かつラムシルマブ群での発現割合がプラセボ群より 5%以上高かったグレード 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、好中球減少症［114/529 例（21.6%）、54/528 例（10.2%）］であった。

2.7.6.4.2.5.4　死亡及びその他重篤な有害事象

死亡の要約を表 2.7.6.4-17 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］。死因は原疾患の増悪［10/529 例（1.9%）、11/528 例（2.1%）］及び有害事象［13/529 例（2.5%）、18/528 例（3.4%）］であった。有害事象により死亡した被験者の割合についても、両投与群で同様に低かった。

表 2.7.6.4-17 死亡の要約（安全性解析対象集団）（JVBB 試験）

	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: 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 ramucirumb plus FOLFIRI arm developed thrombotic microangiopathy and intestinal obstruction, and the outcome of these two 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 in AE summary table 表 2.7.6.4-16 under "Deaths Up to 30 Days after Last Dose of Study Drug" due to AE."

なお、有害事象により死亡した 31 例以外に、投与中又は最終投与後 30 日以内の転帰が死亡の有害事象として、ラムシルマブ群の 1 例で血栓性微小血管症／腸閉塞が報告され、このうち、血栓性微小血管症は治験薬との因果関係が否定されなかった。当該被験者の主な死亡原因は現疾患の増悪と報告された。このため、ラムシルマブ群では、投与中又は最終投与後 30 日以内の有害事象による死亡例数は当該被験者を除く 13 例と集計し（表 2.7.6.4-17）、投与中又は最終投与後 30 日以内の転帰が死亡の有害事象の発現例数は当該被験者を含む 14 例と集計した（表 2.7.6.4-16）

（JVBB CSR Table JVBB.12.3.1.）

試験期間中のいずれかの時点で報告されたグレード 5（死亡）の有害事象（治験薬との因果関係を問わない）の発現例数及び割合を表 2.7.6.4-24（付録）に示す。

グレード 5 の有害事象の発現割合は、両投与群で同様であった［21/529 例（4.0%）、19/528 例（3.6%）］。発現割合が高かったグレード 5 の有害事象（SOC 別）は、「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」及び「心臓障害」であった。

グレード 5（死亡）の有害事象を発現した 40 例（21 例、19 例）の内訳は、ラムシルマブ群では、腸管穿孔及び敗血症が各 2 例、大腸穿孔、小腸穿孔、腸閉塞、小腸閉塞、胃出血、大腸出血、吐血、敗血症性ショック、右室不全、全身健康状態低下、多臓器不全、間質性肺疾患、肺浸潤、肝硬変、脳虚血、腸閉塞／血栓性微小血管症及び敗血症／全身性炎症反応症候群が各 1 例であった。プラセボ群では、心筋梗塞及びイレウスが各

2 例、脳血管発作／心不全、大腸出血、呼吸停止、気管支肺アスペルギルス症、敗血症、クレブシエラ性敗血症、心不全、腸閉塞、アルコール乱用、心停止、急性肝不全、悪液質、自殺企図、多臓器不全及び心肺停止が各 1 例であった。このうち、ラムシルマブ群の腸管穿孔の 2 例、敗血症性ショック、小腸穿孔、間質性肺疾患、血栓性微小血管症、大腸出血、大腸穿孔、肺浸潤及び吐血の各 1 例はラムシルマブとの因果関係が否定されず、プラセボ群の大腸出血、気管支肺アスペルギルス症、心不全、急性肝不全及び自殺企図の各 1 例はプラセボとの因果関係が否定されなかった。

重篤な有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.4-25（付録）に、いずれかの治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.4-26（付録）に示す。

重篤な有害事象（全グレード、グレード 3 以上）の発現割合は、両投与群で同様であった［全グレード：189/529 例（35.7%）、164/528 例（31.1%）、グレード 3 以上：162/529 例（30.6%）、141/528 例（26.7%）］。

ラムシルマブ群での発現割合が 1%以上の重篤な有害事象は、下痢［19/529 例（3.6%）、17/528 例（3.2%）］、発熱性好中球減少症［15/529 例（2.8%）、8/528 例（1.5%）］、嘔吐［12/529 例（2.3%）、6/528 例（1.1%）］、肺塞栓症［10/529 例（1.9%）、6/528 例（1.1%）］、腹痛［7/529 例（1.3%）、12/528 例（2.3%）］、食欲減退［7/529 例（1.3%）、3/528 例（0.6%）］、腸閉塞［7/529 例（1.3%）、9/528 例（1.7%）］、悪心［6/529 例（1.1%）、5/528 例（0.9%）］、好中球減少症［6/529 例（1.1%）、1/528 例（0.2%）］、肺炎［6/529 例（1.1%）、6/528 例（1.1%）］、小腸閉塞［6/529 例（1.1%）、2/528 例（0.4%）］であり、いずれも発現割合は両投与群で同様に低かった。

重篤な有害事象の解析から、新たな安全性の懸念は示されなかった。

ラムシルマブとの因果関係が否定できない重篤な有害事象（死亡を含む）を発現した被験者の経過を表 2.7.6.4-28（付録）に示す。

2.7.6.4.2.5.5　その他の重要な有害事象

2.7.6.4.2.5.5.1　いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象

いずれかの投与群で発現割合が 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 療法のいずれか、もしくは両方）の投与中止に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.4-18 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。

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［ラムシルマブ群 154/529 例（29.1%）、プラセボ群 70/528 例（13.3%）、以下同順］。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［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、両投与群で低かった［19/529 例（3.6%）、7/528 例（1.3%）］。

ラムシルマブ群での発現割合が 2%以上の、FOLFIRI 療法（1 剤以上）の投与中止に至った有害事象は、好中球数減少［37/529 例（7.0%）、18/528 例（3.4%）］、好中球減少症［29/529 例（5.5%）、10/528 例（1.9%）］、血小板数減少［12/529 例（2.3%）、1/528 例（0.2%）］、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。

ラムシルマブ群での発現割合が 1%以上の、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は、蛋白尿［8/529 例（1.5%）、1/528 例（0.2%）］であった。

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、アジア人の集団［47/110 例（42.7%）、21/103 例（20.4%）］で白人の集団［92/400 例（23.0%）、44/402 例（10.9%）］に比べて高かった。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、アジア人の集団［5/110 例（4.5%）、1/103 例（1.0%）］と白人の集団［14/400 例（3.5%）、6/402 例（1.5%）］で同様であった。

表 2.7.6.4-18 いずれかの投与群で発現割合が 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）に至った有害事象の発現例数及び割合（安全性解析対象集団）（JVBB 試験）

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 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 modification			
臨床検査	Investigations	50 (9.5)	20 (3.8)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	37 (7.0)	18 (3.4)
血小板数減少	Platelet count decreased	12 (2.3)	(0.2)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	39 (7.4)	18 (3.4)
好中球減少症	Neutropenia	29 (5.5)	10 (1.9)
血小板減少症	Thrombocytopenia	10 (1.9)	3 (0.6)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	32 (6.0)	14 (2.7)
下痢	Diarrhoea	12 (2.3)	7 (1.3)
口内炎	Stomatitis	12 (2.3)	6 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	16 (3.0)	7 (1.3)
粘膜の炎症	Mucosal inflammation	10 (1.9)	3 (0.6)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	9 (1.7)	2 (0.4)
蛋白尿	Proteinuria	8 (1.5)	2 (0.4)
TEAEs leading to ramucirumab/placebo discontinuation			
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	9 (1.7)	1 (0.2)
蛋白尿	Proteinuria	8 (1.5)	1 (0.2)
TEAEs leading to FOLFIRI discontinuation			
臨床検査	Investigations	50 (9.5)	20 (3.8)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	37 (7.0)	18 (3.4)
血小板数減少	Platelet count decreased	12 (2.3)	1 (0.2)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	39 (7.4)	18 (3.4)
好中球減少症	Neutropenia	29 (5.5)	10 (1.9)
血小板減少症	Thrombocytopenia	10 (1.9)	3 (0.6)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	31 (5.9)	14 (2.7)
下痢	Diarrhoea	12 (2.3)	7 (1.3)
口内炎	Stomatitis	12 (2.3)	6 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	14 (2.6)	7 (1.3)
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.
Sources: s106ae2.r1, s106ae.r2, s106ae2.r2.

2.7.6.4.2.5.5.2　　投与変更（投与延期、減量又は休薬）に至った有害事象

治験実施計画書では、有害事象発現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）を規定した。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 療法との因果関係が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）した場合には、ラムシルマブの投与を継続できることとした。

ラムシルマブの投与変更（投与延期、減量又は休薬）は、回復可能で生命を脅かさないと判断でき、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グレード 3 の臨床的な有害事象（発熱など）に対し実施できることとした。グレード 4 の発熱又はグレード 4 の臨床検査値異常は別途規定した。また、特に注目すべき有害事象（グレード 2 までの IRR 関連事象、グレード 3 までの高血圧関連事象又は蛋白量が<3 g/24 時間までの蛋白尿関連事象）が発現した場合にも、投与延期、減量及び休薬を実施することとした。ラムシルマブ／プラセボとの因果関係が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。

いずれかの投与群で発現割合が 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 療法のいずれか、もしくは両方）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を表 2.7.6.4-27（付録）に示す。

いずれかの治験薬の投与変更に至った有害事象のうち、いずれかの投与群で発現割合が 10%以上の事象は、好中球減少症［ラムシルマブ群 146/529 例（27.6%）、プラセボ群 101/528 例（19.1%）、以下同順］、好中球数減少［116/529 例（21.9%）、95/528 例（18.0%）］及び下痢［68/529 例（12.9%）、60/528 例（11.4%）］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のうち、発現割合が 10%以上の事象は、好中球減少症［ラムシルマブ群 102/529 例（19.3%）、プラセボ群 76/528 例（14.4%）、以下同順］及び好中球数減少［78/529 例（14.7%）、55/528 例（10.4%）］であった。

2.7.6.4.2.5.5.3　　特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.4-19 に示す。

IRR 関連事象、動脈血栓塞栓関連事象、静脈血栓塞栓関連事象、うっ血性心不全関連事象、創傷治癒障害及び瘻孔の発現割合は、いずれの投与群でも低かった。高血圧関連事象及び蛋白尿関連事象の発現割合は、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて高かった［高血圧関連事象：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、蛋白尿関連事象：90/529 例（17.0%）、24/528 例（4.5%）］ものの、これらの事象は主にグレード 1 又は 2 の事象であった。ネフローゼ症候群は、ラムシルマブ群で 3/529 例（0.6%）に認められ、プラセボ群では認められなかった。

出血関連事象の発現割合は、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて高く［232/529 例（43.9%）、120/528 例（22.7%）］、投与群間の差は、主に鼻出血（すべての事象がグレード 1 又は 2）［177/529 例（33.5%）、79/528 例（15.0%）］及びグレード 1 又は 2 の胃腸出血関連事象［55/529 例（10.4%）、30/528 例（5.7%）］の発現割合がラムシルマブ群で高かったことによるものであった。グレード 3 以上の出血関連事象の発現割合は、いずれの投与群でも低かった［13/529 例（2.5%）、9/528 例（1.7%）］。グレード 5 の出血関連事象は 4 例に認められ、その内訳はラムシルマブ群で 3/529 例（0.6%）（胃出血、吐血及び大腸出血が各 1 例）、プラセボ群で 1/528 例（0.2%）（大腸出血）であった。

消化管穿孔関連事象の発現割合は、いずれの投与群でも低く、ラムシルマブ群で数値的に高かった［9/529 例（1.7%）、3/528 例（0.6%）］。グレード 5 の消化管穿孔関連事象はラムシルマブ群のみで 4/529 例（0.8%）（腸管穿孔が 2 例、大腸穿孔及び小腸穿孔が各 1 例）に認められた。

肝不全／肝損傷（臨床症状及び臨床検査値関連の事象を含む）の発現割合は、投与群間で同様であった［61/529 例（11.5%）、50/528 例（9.5%）］。グレード 3 以上の肝不全／肝損傷（臨床症状及び臨床検査値関連の事象を含む）の発現割合は、両投与群で同様に低かった［26/529 例（4.9%）、21/528 例（4.0%）］。

可逆性後白質脳症症候群は、ラムシルマブ群で 1/529 例（0.2%）、プラセボ群で 1/528 例（0.2%）に認められた。

表 2.7.6.4-19 特に注目すべき有害事象の発現例数及び割合（安全性解析対象集団）
（JVBB 試験）

	Ramucirumab + FOLFIRI N = 529 n (%)				Placebo + FOLFIRI N = 528 n (%)			
特に注目すべき有害事象	Any Grade	Gr 3	Gr 4	Gr 5	Any Grade	Gr 3	Gr 4	Gr 5
IRR 関連事象	31 (5.9)	4 (0.8)	0	0	16 (3.0)	2 (0.4)	0	0
高血圧関連事象	138 (26.1)	58 (11.0)	1 (0.2)	0	45 (8.5)	15 (2.8)	0	0
蛋白尿関連事象	90 (17.0)	15 (2.8)	1 (0.2)	0	24 (4.5)	1 (0.2)	0	0
動脈血栓塞栓関連事象	8 (1.5)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	13 (2.5)	0	1 (0.2)	5 (0.9)
静脈血栓塞栓関連事象	44 (8.3)	18 (3.4)	4 (0.8)	0	34 (6.4)	11 (2.1)	0	0
出血関連事象	232 (43.9)	9 (1.7)	1 (0.2)	3 (0.6)	120 (22.7)	4 (0.8)	4 (0.8)	1 (0.2)
胃腸出血関連事象	65 (12.3)	6 (1.1)	1 (0.2)	3 (0.6)	36 (6.8)	3 (0.6)	2 (0.4)	1 (0.2)
消化管穿孔関連事象	9 (1.7)	2 (0.4)	3 (0.6)	4 (0.8)	3 (0.6)	2 (0.4)	1 (0.2)	0
うっ血性心不全関連事象	4 (0.8)	3 (0.6)	0	1 (0.2)	3 (0.6)	1 (0.2)	0	2 (0.4)
創傷治癒障害	6 (1.1)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0
瘻孔	4 (0.8)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
可逆性後白質脳症症候群	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
肝不全／肝損傷	61 (11.5)	20 (3.8)	5 (0.9)	1 (0.2)	50 (9.5)	15 (2.8)	5 (0.9)	1 (0.2)

Abbreviations: FOLFIRI = irinotecan, folinic acid and 5-fluorouracil; Gr = grade; IRR = infusion-related reaction; N = total population size; n = number of patients.
（JVBB CSR Table JVBB.14.3.29、Table JVBB.14.3.39）

2.7.6.4.2.5.6　臨床検査値

臨床検査値のシフトテーブルで認められた異常値の推移は、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。

4 回目の治験実施計画書改訂以降、試験期間中には、甲状腺刺激ホルモンの検査を実施することとした。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 24.6%、プラセボ群で 23.5%であった。甲状腺刺激ホルモン値が得られた被験者のうち、高値であった被験者の割合はラムシルマブ群（10.0%）でプラセボ群（0.8%）に比べて高かった。

その他の臨床的に意義のある臨床検査値の異常は、有害事象として記録された。

ラムシルマブ群（529 例）で投与開始後にグレード 4 が認められた項目は、アルカリホスファターゼ高値（0.2%、1 例）、リン酸塩低値（0.2%、1 例）、カルシウム低値（2.3%、12 例）、カリウム高値（1.5%、8 例）、カリウム低値（0.2%、1 例）、ナトリウム高値（0.2%、1 例）、ナトリウム低値（0.2%、1 例）、尿酸高値（2.6%、14 例）、白血球数低値（0.8%、4 例）、リンパ球数低値（1.5%、8 例）、分葉核好中球数低値

（7.9%、42 例）であった。ラムシルマブ群の 20%以上の被験者で投与開始後にグレード 3 が認められた項目は、分葉核好中球数低値（22.9%、121 例）であった。

プラセボ群（528 例）で投与開始後にグレード 4 が認められた項目は、ALT 高値（0.2%、1 例）、ビリルビン高値（0.4%、2 例）、カルシウム低値（2.3%、12 例）、マグネシウム低値（0.2%、1 例）、カリウム高値（1.3%、7 例）、カリウム低値（0.6%、3 例）、ナトリウム高値（0.2%、1 例）、ナトリウム低値（0.2%、1 例）、尿酸高値（4.7%、25 例）、白血球数低値（0.4%、2 例）、リンパ球数低値（1.3%、7 例）、分葉核好中球数低値（6.4%、34 例）であった。プラセボ群の 20%以上の被験者で投与開始後にグレード 3 の異常値が認められた項目はなかった。

2.7.6.4.2.5.7　バイタルサイン

バイタルサインの結果では、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。

2.7.6.4.2.5.8　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。

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%）のいずれでも投与群間で同様であった。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の割合は、両投与群で低かった（ベースライン：0.8%、0.2%、試験終了時：1.9%、0.5%）。

2.7.6.4.2.5.9　入院

有害事象により入院した被験者の割合は、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて高かった［ラムシルマブ群 104/529 例（19.7%）、プラセボ群 72/528 例（13.6%）、以下同順］。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、比較的よく認められた事象は、両投与群で同様であり、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%）］、腹痛（統合語）［9/529 例（1.7%）、13/528 例（2.5%）］、発熱性好中球減少症［12/529 例（2.3%）、8/528 例（1.5%）］及び嘔吐［12/529 例（2.3%）、6/528 例（1.1%）］の発現割合が高かった。

2.7.6.4.2.5.10　輸血及び支持療法

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 35/529 例（6.6%）、プラセボ群 42/528 例（8.0%）、以下同順］。

併用薬を 1 回以上使用した被験者は、ラムシルマブ群で 520/529 例（98.3%）、プラセボ群で 523/528 例（99.1%）であった。注目すべき主な薬剤の種類のうち、多く使用された併用薬は、降圧薬、鎮痛薬、止瀉薬及び制吐薬であった。

2.7.6.4.2.5.11　前投薬

前投薬を 1 回以上受けた被験者は、ラムシルマブ群で 434 例（82.0%）、プラセボ群で 445 例（84.3%）であった。

前投薬の使用は、投与群間で同様であった。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%）、止瀉薬（28.7%、29.7%）の使用割合は、投与群間で同様であった。

2.7.6.4.2.5.12　免疫原性

試験中のいずれかの時点で免疫原性を評価された被験者は、ラムシルマブ群で 516 例であった。そのうち 29 例（5.6%）が試験中のいずれかの時点で抗ラムシルマブ抗体陽性を示し、6 例（1.2%）では抗体価が投与前値の 4 倍以上に増加し、1 例（0.2%）で中和抗体の産生が認められた。

治験薬投与後のいずれかの時点で免疫原性を評価された被験者は、ラムシルマブ群で 477 例であった。そのうち 15 例（3.1%）が治験薬投与後のいずれかの時点で抗ラムシルマブ抗体陽性を示し、そのうち 6 例（1.3%）では抗体価が投与前値の 4 倍以上に増加、1 例（0.2%）で中和抗体の産生が認められた。

ラムシルマブのトラフ値を示した検体と治験薬投与後に抗ラムシルマブ抗体陽性を示した検体の採取時間が一致した被験者が少なかった。そのため、抗ラムシルマブ抗体が薬物動態へ及ぼす影響や IRR 関連事象と免疫原性の関連について結論を導くことはできなかった。

2.7.6.4.3　結論

本試験では、血管新生阻害薬を含む全身性化学療法による前治療中又はその後に増悪した転移性結腸・直腸癌患者にラムシルマブと FOLFIRI 療法を併用投与したとき、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある有効性が認められた。ラムシルマブと FOLFIRI 療法の併用投与は忍容性が良好であり、併用投与の安全性プロファイルはラムシルマブ、FOLFIRI 療法の個々の安全性プロファイルと一貫していた。本試験での有効性及び安全性の結果から、転移性結腸・直腸癌患者にラムシルマブと FOLFIRI 療法を併用投与したときの良好なベネフィット・リスクプロファイルが示された。

2.7.6.4.4　付録

表 2.7.6.4-20 有害事象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	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)
消化不良	Dyspepsia	27 (5.1)	1 (0.2)	27 (5.1)	0
痔核	Haemorrhoids	27 (5.1)	1 (0.2)	6 (1.1)	0
肛門周囲痛	Proctalgia	26 (4.9)	5 (0.9)	13 (2.5)	2 (0.4)
口内乾燥	Dry mouth	24 (4.5)	0	20 (3.8)	0
上腹部痛	Abdominal pain upper	22 (4.2)	1 (0.2)	22 (4.2)	0
直腸出血	Rectal haemorrhage	21 (4.0)	0	15 (2.8)	1 (0.2)
腹水	Ascites	19 (3.6)	3 (0.6)	10 (1.9)	3 (0.6)
腹部膨満	Abdominal distension	18 (3.4)	0	21 (4.0)	1 (0.2)
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	15 (2.8)	0	17 (3.2)	0
歯痛	Toothache	14 (2.6)	0	10 (1.9)	0
嚥下障害	Dysphagia	13 (2.5)	0	1 (0.2)	0
口腔内痛	Oral pain	13 (2.5)	1 (0.2)	7 (1.3)	0
放屁	Flatulence	12 (2.3)	0	15 (2.8)	0
口腔内出血	Mouth haemorrhage	12 (2.3)	0	1 (0.2)	0
肛門出血	Anal haemorrhage	11 (2.1)	1 (0.2)	3 (0.6)	0
歯肉出血	Gingival bleeding	11 (2.1)	0	1 (0.2)	0
痔出血	Haemorrhoidal haemorrhage	11 (2.1)	1 (0.2)	3 (0.6)	1 (0.2)
歯周病	Periodontal disease	10 (1.9)	0	2 (0.4)	0
歯肉痛	Gingival pain	9 (1.7)	0	4 (0.8)	0
胃炎	Gastritis	7 (1.3)	1 (0.2)	4 (0.8)	1 (0.2)
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)
イレウス	Ileus	6 (1.1)	4 (0.8)	8 (1.5)	4 (0.8)
大腸出血	Large intestinal haemorrhage	6 (1.1)	1 (0.2)	3 (0.6)	1 (0.2)
直腸炎	Proctitis	6 (1.1)	0	3 (0.6)	0

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
腹部不快感	Abdominal discomfort	5 (0.9)	0	3 (0.6)	0
口唇炎	Cheilitis	5 (0.9)	0	8 (1.5)	0
大腸炎	Colitis	5 (0.9)	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.4)
下腹部痛	Abdominal pain lower	4 (0.8)	1 (0.2)	4 (0.8)	1 (0.2)
裂肛	Anal fissure	4 (0.8)	0	2 (0.4)	0
吐血	Haematemesis	4 (0.8)	3 (0.6)	0	0
大腸穿孔	Large intestine perforation	4 (0.8)	4 (0.8)	1 (0.2)	1 (0.2)
食道炎	Oesophagitis	4 (0.8)	0	1 (0.2)	0
肛門の炎症	Anal inflammation	3 (0.6)	0	1 (0.2)	0
アフタ性口内炎	Aphthous stomatitis	3 (0.6)	0	4 (0.8)	0
便失禁	Faecal incontinence	3 (0.6)	0	0	0
消化器痛	Gastrointestinal pain	3 (0.6)	0	4 (0.8)	0
血便排泄	Haematochezia	3 (0.6)	0	5 (0.9)	0
鼠径ヘルニア	Inguinal hernia	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
腸管穿孔	Intestinal perforation	3 (0.6)	3 (0.6)	0	0
大腸閉塞	Large intestinal obstruction	3 (0.6)	3 (0.6)	2 (0.4)	2 (0.4)
口腔知覚不全	Oral dysaesthesia	3 (0.6)	0	2 (0.4)	1 (0.2)
肛門潰瘍	Anal ulcer	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
肛門直腸不快感	Anorectal discomfort	2 (0.4)	0	2 (0.4)	0
おくび	Eructation	2 (0.4)	0	0	0
胃出血	Gastric haemorrhage	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
口唇腫脹	Lip swelling	2 (0.4)	0	0	0
下部消化管出血	Lower gastrointestinal haemorrhage	2 (0.4)	1 (0.2)	4 (0.8)	2 (0.4)
メレナ	Melaena	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
口腔内潰瘍形成	Mouth ulceration	2 (0.4)	0	4 (0.8)	0
嚥下痛	Odynophagia	2 (0.4)	0	0	0
直腸分泌物	Rectal discharge	2 (0.4)	0	0	0
直腸しぶり	Rectal tenesmus	2 (0.4)	0	4 (0.8)	0
小腸出血	Small intestinal haemorrhage	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
腹部硬直	Abdominal rigidity	1 (0.2)	0	0	0
痔瘻	Anal fistula	1 (0.2)	0	2 (0.4)	0
肛門狭窄	Anal stenosis	1 (0.2)	0	0	0
出血性肛門潰瘍	Anal ulcer haemorrhage	1 (0.2)	0	0	0

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
口唇のひび割れ	Chapped lips	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
結腸瘻	Colonic fistula	1 (0.2)	0	0	0
齲歯	Dental caries	1 (0.2)	0	2 (0.4)	0
血性下痢	Diarrhoea haemorrhagic	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
腸炎	Enterocolitis	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
びらん性食道炎	Erosive oesophagitis	1 (0.2)	0	0	0
糞塊	Faecaloma	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
排便回数増加	Frequent bowel movements	1 (0.2)	0	0	0
胃腸出血	Gastrointestinal haemorrhage	1 (0.2)	0	0	0
消化管運動低下	Gastrointestinal hypomotility	1 (0.2)	0	0	0
消化管穿孔	Gastrointestinal perforation	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
裂孔ヘルニア	Hiatus hernia	1 (0.2)	0	0	0
胃酸過多	Hyperchlorhydria	1 (0.2)	0	2 (0.4)	0
胃排出不全	Impaired gastric emptying	1 (0.2)	0	0	0
炎症性腸疾患	Inflammatory bowel disease	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
口唇びらん	Lip erosion	1 (0.2)	0	0	0
口唇痛	Lip pain	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
口唇潰瘍	Lip ulceration	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
弛緩歯	Loose tooth	1 (0.2)	0	0	0
機械的イレウス	Mechanical ileus	1 (0.2)	0	0	0
食道運動低下	Oesophageal hypomotility	1 (0.2)	0	0	0
食道痛	Oesophageal pain	1 (0.2)	0	0	0
食道静脈瘤出血	Oesophageal varices haemorrhage	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
排便痛	Painful defaecation	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
膵炎	Pancreatitis	1 (0.2)	0	0	0
直腸裂	Rectal fissure	1 (0.2)	0	0	0
直腸潰瘍	Rectal ulcer	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
逆流性胃炎	Reflux gastritis	1 (0.2)	0	0	0
唾液腺腫大	Salivary gland enlargement	1 (0.2)	0	0	0
流涎過多	Salivary hypersecretion	1 (0.2)	1 (0.2)	8 (1.5)	0
小腸穿孔	Small intestinal perforation	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)

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
亜イレウス	Subileus	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
食道静脈瘤	Varices oesophageal	1 (0.2)	0	0	0
腹部ヘルニア	Abdominal hernia	0	0	1 (0.2)	0
便通不規則	Bowel movement irregularity	0	0	1 (0.2)	0
変色便	Faeces discoloured	0	0	1 (0.2)	0
食中毒	Food poisoning	0	0	1 (0.2)	0
胃腸の炎症	Gastrointestinal inflammation	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
口の感覚鈍麻	Hypoaesthesia oral	0	0	1 (0.2)	0
閉塞性鼠径ヘルニア	Inguinal hernia, obstructive	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
腸出血	Intestinal haemorrhage	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
大腸狭窄	Large intestinal stenosis	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)
口の錯感覚	Paraesthesia oral	0	0	1 (0.2)	0
直腸穿孔	Rectal perforation	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
舌潰瘍	Tongue ulceration	0	0	1 (0.2)	0
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)
倦怠感	Malaise	39 (7.4)	0	36 (6.8)	1 (0.2)
悪寒	Chills	20 (3.8)	0	13 (2.5)	0
顔面浮腫	Face oedema	19 (3.6)	0	3 (0.6)	0
浮腫	Oedema	15 (2.8)	1 (0.2)	3 (0.6)	0
疼痛	Pain	15 (2.8)	1 (0.2)	22 (4.2)	3 (0.6)
インフルエンザ様疾患	Influenza like illness	14 (2.6)	0	16 (3.0)	1 (0.2)
胸痛	Chest pain	11 (2.1)	1 (0.2)	16 (3.0)	3 (0.6)
局所腫脹	Local swelling	8 (1.5)	0	3 (0.6)	0
限局性浮腫	Localised oedema	6 (1.1)	1 (0.2)	2 (0.4)	0
カテーテル留置部位疼痛	Catheter site pain	5 (0.9)	0	3 (0.6)	0
全身健康状態低下	General physical health deterioration	5 (0.9)	3 (0.6)	4 (0.8)	4 (0.8)
歩行障害	Gait disturbance	4 (0.8)	0	1 (0.2)	0

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
注入部位血管外漏出	Infusion site extravasation	3 (0.6)	0	0	0
非心臓性胸痛	Non-cardiac chest pain	3 (0.6)	0	5 (0.9)	1 (0.2)
胸部不快感	Chest discomfort	2 (0.4)	0	2 (0.4)	0
注射部位反応	Injection site reaction	2 (0.4)	0	0	0
突出痛	Breakthrough pain	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
カテーテル留置部位びらん	Catheter site erosion	1 (0.2)	0	0	0
カテーテル留置部位紅斑	Catheter site erythema	1 (0.2)	0	2 (0.4)	0
カテーテル留置部位発疹	Catheter site rash	1 (0.2)	0	0	0
カテーテル留置部位関連反応	Catheter site related reaction	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
医療機器リーク	Device leakage	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
医療機器機能不良	Device malfunction	1 (0.2)	0	0	0
医療機器閉塞	Device occlusion	1 (0.2)	0	0	0
冷感	Feeling cold	1 (0.2)	0	0	0
全身性浮腫	Generalised oedema	1 (0.2)	0	2 (0.4)	0
ヘルニア	Hernia	1 (0.2)	0	2 (0.4)	0
閉塞性ヘルニア	Hernia obstructive	1 (0.2)	0	0	0
悪性高熱	Hyperthermia malignant	1 (0.2)	0	0	0
治癒不良	Impaired healing	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
注入部位そう痒感	Infusion site pruritus	1 (0.2)	0	0	0
医療機器合併症	Medical device complication	1 (0.2)	0	0	0
粘膜変色	Mucosal discolouration	1 (0.2)	0	0	0
多臓器不全	Multi-organ failure	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
活動状態低下	Performance status decreased	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)
全身性炎症反応症候群	Systemic inflammatory response syndrome	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
潰瘍性出血	Ulcer haemorrhage	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
内臓痛	Visceral pain	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
カテーテル留置部位分泌物	Catheter site discharge	0	0	1 (0.2)	0
薬物不耐性	Drug intolerance	0	0	1 (0.2)	0
早期満腹	Early satiety	0	0	1 (0.2)	0
顔面痛	Facial pain	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
炎症	Inflammation	0	0	1 (0.2)	0

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
注射部位紅斑	Injection site erythema	0	0	1 (0.2)	0
気腫	Pneumatosis	0	0	1 (0.2)	0
温度変化不耐症	Temperature intolerance	0	0	3 (0.6)	0
医療機器関連の血栓症	Thrombosis in device	0	0	1 (0.2)	0
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)
発声障害	Dysphonia	31 (5.9)	0	5 (0.9)	0
しゃっくり	Hiccups	30 (5.7)	4 (0.8)	17 (3.2)	0
口腔咽頭痛	Oropharyngeal pain	21 (4.0)	1 (0.2)	20 (3.8)	0
肺塞栓症	Pulmonary embolism	18 (3.4)	16 (3.0)	13 (2.5)	9 (1.7)
鼻閉	Nasal congestion	10 (1.9)	0	8 (1.5)	0
鼻漏	Rhinorrhoea	10 (1.9)	0	10 (1.9)	0
湿性咳嗽	Productive cough	9 (1.7)	1 (0.2)	15 (2.8)	0
労作性呼吸困難	Dyspnoea exertional	8 (1.5)	0	3 (0.6)	0
アレルギー性鼻炎	Rhinitis allergic	7 (1.3)	0	4 (0.8)	0
喀血	Haemoptysis	6 (1.1)	0	2 (0.4)	0
胸水	Pleural effusion	6 (1.1)	2 (0.4)	3 (0.6)	2 (0.4)
喉頭の炎症	Laryngeal inflammation	5 (0.9)	1 (0.2)	2 (0.4)	0
低酸素症	Hypoxia	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
鼻の炎症	Nasal inflammation	3 (0.6)	0	0	0
副鼻腔障害	Sinus disorder	3 (0.6)	0	1 (0.2)	0
慢性閉塞性肺疾患	Chronic obstructive pulmonary disease	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)	0
鼻乾燥	Nasal dryness	2 (0.4)	0	2 (0.4)	0
肺臓炎	Pneumonitis	2 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.4)	0
気管支痙攣	Bronchospasm	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
咽喉乾燥	Dry throat	1 (0.2)	0	0	0
咽頭知覚不全	Dysaesthesia pharynx	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
低換気	Hypoventilation	1 (0.2)	0	0	0
間質性肺疾患	Interstitial lung disease	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)
喉頭痛	Laryngeal pain	1 (0.2)	0	2 (0.4)	0
肺浸潤	Lung infiltration	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
鼻部不快感	Nasal discomfort	1 (0.2)	0	0	0
鼻粘膜障害	Nasal mucosal disorder	1 (0.2)	0	0	0

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
鼻中隔穿孔	Nasal septum perforation	1 (0.2)	0	0	0
副鼻腔分泌過多	Paranasal sinus hypersecretion	1 (0.2)	0	0	0
咽頭紅斑	Pharyngeal erythema	1 (0.2)	0	0	0
咽頭出血	Pharyngeal haemorrhage	1 (0.2)	0	0	0
胸膜痛	Pleuritic pain	1 (0.2)	0	0	0
気胸	Pneumothorax	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
肺出血	Pulmonary haemorrhage	1 (0.2)	0	0	0
呼吸窮迫	Respiratory distress	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
呼吸不全	Respiratory failure	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
鼻痛	Rhinalgia	1 (0.2)	0	0	0
低音性連続性ラ音	Rhonchi	1 (0.2)	0	0	0
副鼻腔うっ血	Sinus congestion	1 (0.2)	0	3 (0.6)	0
くしゃみ	Sneezing	1 (0.2)	0	0	0
上気道咳症候群	Upper-airway cough syndrome	1 (0.2)	0	3 (0.6)	0
喘鳴	Wheezing	1 (0.2)	0	2 (0.4)	0
過換気	Hyperventilation	0	0	1 (0.2)	0
喉頭出血	Laryngeal haemorrhage	0	0	1 (0.2)	0
咽頭潰瘍	Pharyngeal ulceration	0	0	1 (0.2)	0
誤嚥性肺炎	Pneumonia aspiration	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
肺水腫	Pulmonary oedema	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
呼吸停止	Respiratory arrest	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
呼吸障害	Respiratory disorder	0	0	1 (0.2)	0
萎縮性鼻炎	Rhinitis atrophic	0	0	1 (0.2)	0
睡眠時無呼吸症候群	Sleep apnoea syndrome	0	0	2 (0.4)	0
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 erythrodysaesthesia syndrome	68 (12.9)	6 (1.1)	29 (5.5)	2 (0.4)
発疹	Rash	38 (7.2)	0	31 (5.9)	3 (0.6)
皮膚乾燥	Dry skin	29 (5.5)	0	20 (3.8)	0
皮膚色素過剰	Skin hyperpigmentation	23 (4.3)	0	7 (1.3)	0
そう痒症	Pruritus	20 (3.8)	0	22 (4.2)	0
ざ瘡様皮膚炎	Dermatitis acneiform	17 (3.2)	0	15 (2.8)	0
多汗症	Hyperhidrosis	14 (2.6)	0	14 (2.7)	1 (0.2)

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
斑状丘疹状皮疹	Rash maculo-papular	14 (2.6)	0	14 (2.7)	0
蕁麻疹	Urticaria	7 (1.3)	0	4 (0.8)	0
紅斑	Erythema	6 (1.1)	0	5 (0.9)	0
寝汗	Night sweats	6 (1.1)	0	3 (0.6)	0
皮膚潰瘍	Skin ulcer	6 (1.1)	1 (0.2)	2 (0.4)	0
爪変色	Nail discolouration	5 (0.9)	0	2 (0.4)	0
紫斑	Purpura	5 (0.9)	0	0	0
皮膚亀裂	Skin fissures	5 (0.9)	0	1 (0.2)	0
皮膚疼痛	Pain of skin	4 (0.8)	0	0	0
爪の障害	Nail disorder	3 (0.6)	0	2 (0.4)	0
爪破損	Onychoclasis	3 (0.6)	0	1 (0.2)	0
皮膚毒性	Skin toxicity	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0
顔面腫脹	Swelling face	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0
褥瘡性潰瘍	Decubitus ulcer	2 (0.4)	0	0	0
皮膚嚢腫	Dermal cyst	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0
皮膚炎	Dermatitis	2 (0.4)	0	2 (0.4)	0
接触性皮膚炎	Dermatitis contact	2 (0.4)	0	1 (0.2)	0
爪甲脱落症	Onychomadesis	2 (0.4)	0	1 (0.2)	0
皮膚変色	Skin discolouration	2 (0.4)	0	0	0
皮膚剥脱	Skin exfoliation	2 (0.4)	0	2 (0.4)	0
皮膚反応	Skin reaction	2 (0.4)	0	0	0
水疱性皮膚炎	Dermatitis bullous	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.6)	0
結節性紅斑	Erythema nodosum	1 (0.2)	0	0	0
紅色症	Erythrosis	1 (0.2)	0	0	0
剥脱性発疹	Exfoliative rash	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
皮膚肉芽腫	Granuloma skin	1 (0.2)	0	0	0
皮下出血	Haemorrhage subcutaneous	1 (0.2)	0	0	0
過角化	Hyperkeratosis	1 (0.2)	0	0	0
爪ジストロフィー	Nail dystrophy	1 (0.2)	0	0	0
爪線状隆起	Nail ridging	1 (0.2)	0	2 (0.4)	0
爪甲離床症	Onycholysis	1 (0.2)	0	2 (0.4)	1 (0.2)
掌蹠角皮症	Palmoplantar keratoderma	1 (0.2)	1 (0.2)	0	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
酒さ	Rosacea	1 (0.2)	0	0	0
皮膚障害	Skin disorder	1 (0.2)	0	0	0

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
皮膚色素減少	Skin hypopigmentation	1 (0.2)	0	0	0
皮膚病変	Skin lesion	1 (0.2)	0	3 (0.6)	0
皮膚腫瘤	Skin mass	1 (0.2)	0	0	0
丘疹状蕁麻疹	Urticaria papular	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
全頭脱毛症	Alopecia totalis	0	0	2 (0.4)	0
冷汗	Cold sweat	0	0	1 (0.2)	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
湿疹	Eczema	0	0	1 (0.2)	0
汗腺炎	Hidradenitis	0	0	1 (0.2)	0
汗疹	Miliaria	0	0	3 (0.6)	0
爪毒性	Nail toxicity	0	0	1 (0.2)	0
点状出血	Petechiae	0	0	1 (0.2)	0
光線過敏性反応	Photosensitivity reaction	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)
色素沈着障害	Pigmentation disorder	0	0	2 (0.4)	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
瘢痕痛	Scar pain	0	0	2 (0.4)	0
皮膚灼熱感	Skin burning sensation	0	0	1 (0.2)	0
中毒性皮疹	Toxic skin eruption	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
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
白血球数減少	White blood cell count decreased	47 (8.9)	11 (2.1)	51 (9.7)	12 (2.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	Blood alkaline phosphatase increased	28 (5.3)	5 (0.9)	23 (4.4)	2 (0.4)
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)	16 (3.0)	5 (0.9)
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)	19 (3.6)	6 (1.1)
体重増加	Weight increased	14 (2.6)	0	4 (0.8)	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)	8 (1.5)	7 (1.3)

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
国際標準比増加	International normalised ratio increased	11 (2.1)	5 (0.9)	4 (0.8)	2 (0.4)
血中ビリルビン増加	Blood bilirubin increased	9 (1.7)	5 (0.9)	12 (2.3)	5 (0.9)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	8 (1.5)	0	11 (2.1)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	Blood lactate dehydrogenase increased	5 (0.9)	1 (0.2)	2 (0.4)	0
リンパ球数減少	Lymphocyte count decreased	5 (0.9)	0	4 (0.8)	2 (0.4)
血中コレステロール増加	Blood cholesterol increased	4 (0.8)	1 (0.2)	3 (0.6)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	Blood thyroid stimulating hormone increased	4 (0.8)	0	0	0
C－反応性蛋白増加	C-reactive protein increased	3 (0.6)	0	1 (0.2)	0
癌胎児性抗原増加	Carcinoembryonic antigen increased	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
リパーゼ増加	Lipase increased	3 (0.6)	1 (0.2)	2 (0.4)	0
総蛋白減少	Protein total decreased	3 (0.6)	0	0	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	Activated partial thromboplastin time prolonged	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.6)	0
ヘモグロビン減少	Haemoglobin decreased	2 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
血液培養陽性	Blood culture positive	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
血中鉄減少	Blood iron decreased	1 (0.2)	0	2 (0.4)	0
血圧上昇	Blood pressure increased	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
血中ナトリウム増加	Blood sodium increased	1 (0.2)	0	0	0
血中尿素減少	Blood urea decreased	1 (0.2)	0	0	0
体温上昇	Body temperature increased	1 (0.2)	0	2 (0.4)	0
駆出率減少	Ejection fraction decreased	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
顆粒球数増加	Granulocyte count increased	1 (0.2)	0	0	0
ヘモグロビン増加	Haemoglobin increased	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
心拍数増加	Heart rate increased	1 (0.2)	0	0	0
尿検査異常	Urine analysis abnormal	1 (0.2)	0	0	0

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
ウエスト周囲径増加	Waist circumference increased	1 (0.2)	0	0	0
白血球数増加	White blood cell count increased	1 (0.2)	0	0	0
アミラーゼ増加	Amylase increased	0	0	1 (0.2)	0
抱合ビリルビン増加	Bilirubin conjugated increased	0	0	1 (0.2)	0
血中ブドウ糖増加	Blood glucose increased	0	0	1 (0.2)	0
血中ナトリウム減少	Blood sodium decreased	0	0	1 (0.2)	0
呼吸音異常	Breath sounds abnormal	0	0	1 (0.2)	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	1 (0.2)	1 (0.2)
フィブリン異常	Fibrin abnormal	0	0	1 (0.2)	0
尿中白血球エステラーゼ	Urine leukocyte esterase	0	0	1 (0.2)	0
尿量減少	Urine output decreased	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
肺活量異常	Vital capacity abnormal	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
ビタミンD減少	Vitamin D decreased	0	0	1 (0.2)	0
尿中白血球	White blood cells urine	0	0	1 (0.2)	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)
白血球減少症	Leukopenia	23 (4.3)	4 (0.8)	17 (3.2)	2 (0.4)
発熱性好中球減少症	Febrile neutropenia	19 (3.6)	18 (3.4)	14 (2.7)	13 (2.5)
白血球増加症	Leukocytosis	3 (0.6)	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.2)
リンパ球減少症	Lymphopenia	2 (0.4)	0	1 (0.2)	0
凝血異常	Coagulopathy	1 (0.2)	0	0	0
鉄欠乏性貧血	Iron deficiency anaemia	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
リンパ節痛	Lymph node pain	1 (0.2)	0	0	0
血栓性微小血管症	Thrombotic microangiopathy	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
播種性血管内凝固	Disseminated intravascular coagulation	0	0	1 (0.2)	0
血小板増加症	Thrombocytosis	0	0	1 (0.2)	0

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
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)
低カリウム血症	Hypokalaemia	36 (6.8)	10 (1.9)	37 (7.0)	9 (1.7)
脱水	Dehydration	33 (6.2)	7 (1.3)	31 (5.9)	6 (1.1)
低アルブミン血症	Hypoalbuminaemia	31 (5.9)	6 (1.1)	10 (1.9)	0
高尿酸血症	Hyperuricaemia	15 (2.8)	1 (0.2)	15 (2.8)	5 (0.9)
低カルシウム血症	Hypocalcaemia	15 (2.8)	3 (0.6)	7 (1.3)	2 (0.4)
高血糖	Hyperglycaemia	14 (2.6)	2 (0.4)	19 (3.6)	8 (1.5)
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
低ナトリウム血症	Hyponatraemia	9 (1.7)	6 (1.1)	7 (1.3)	3 (0.6)
高カリウム血症	Hyperkalaemia	7 (1.3)	2 (0.4)	3 (0.6)	1 (0.2)
高トリグリセリド血症	Hypertriglyceridaemia	5 (0.9)	0	3 (0.6)	2 (0.4)
悪液質	Cachexia	2 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
高カルシウム血症	Hypercalcaemia	2 (0.4)	0	2 (0.4)	0
高ナトリウム血症	Hypernatraemia	2 (0.4)	0	1 (0.2)	0
低血糖症	Hypoglycaemia	2 (0.4)	0	0	0
糖尿病	Diabetes mellitus	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)
体液貯留	Fluid retention	1 (0.2)	0	0	0
高脂血症	Hyperlipidaemia	1 (0.2)	0	0	0
高マグネシウム血症	Hypermagnesaemia	1 (0.2)	0	0	0
低クロール血症	Hypochloraemia	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
ビタミン欠乏症	Hypovitaminosis	1 (0.2)	0	0	0
鉄欠乏	Iron deficiency	1 (0.2)	0	0	0
ラクトース不耐性	Lactose intolerance	1 (0.2)	0	0	0
栄養障害	Malnutrition	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
2型糖尿病	Type 2 diabetes mellitus	1 (0.2)	0	2 (0.4)	0
耐糖能障害	Glucose tolerance impaired	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)
痛風	Gout	0	0	1 (0.2)	0
過小食	Hypophagia	0	0	1 (0.2)	0
低蛋白血症	Hypoproteinaemia	0	0	1 (0.2)	0
腫瘍崩壊症候群	Tumour lysis syndrome	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
ビタミンD欠乏	Vitamin D deficiency	0	0	3 (0.6)	0
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
味覚異常	Dysgeusia	42 (7.9)	0	38 (7.2)	0

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
浮動性めまい	Dizziness	36 (6.8)	2 (0.4)	34 (6.4)	4 (0.8)
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)
コリン作動性症候群	Cholinergic syndrome	11 (2.1)	0	13 (2.5)	0
傾眠	Somnolence	7 (1.3)	0	3 (0.6)	0
振戦	Tremor	6 (1.1)	0	8 (1.5)	0
アカシジア	Akathisia	5 (0.9)	0	0	0
多発ニューロパチー	Polyneuropathy	4 (0.8)	0	5 (0.9)	0
坐骨神経痛	Sciatica	4 (0.8)	0	0	0
味覚消失	Ageusia	3 (0.6)	0	0	0
健忘	Amnesia	3 (0.6)	0	2 (0.4)	0
失語症	Aphasia	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0
運動失調	Ataxia	3 (0.6)	0	0	0
感覚鈍麻	Hypoaesthesia	3 (0.6)	0	3 (0.6)	0
記憶障害	Memory impairment	3 (0.6)	0	3 (0.6)	0
失声症	Aphonia	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
注意力障害	Disturbance in attention	2 (0.4)	0	1 (0.2)	0
よだれ	Drooling	2 (0.4)	0	0	0
神経毒性	Neurotoxicity	2 (0.4)	0	5 (0.9)	0
末梢性運動ニューロパチー	Peripheral motor neuropathy	2 (0.4)	0	1 (0.2)	0
失神	Syncope	2 (0.4)	2 (0.4)	7 (1.3)	7 (1.3)
意識変容状態	Altered state of consciousness	1 (0.2)	0	0	0
くも膜嚢胞	Arachnoid cyst	1 (0.2)	0	0	0
平衡障害	Balance disorder	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
腕神経叢障害	Brachial plexopathy	1 (0.2)	0	0	0
脳虚血	Cerebral ischaemia	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
頚腕症候群	Cervicobrachial syndrome	1 (0.2)	0	0	0
意識レベルの低下	Depressed level of consciousness	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
構語障害	Dysarthria	1 (0.2)	0	0	0
てんかん	Epilepsy	1 (0.2)	0	0	0
顔面不全麻痺	Facial paresis	1 (0.2)	0	0	0
高アンモニア血性脳症	Hyperammonaemic encephalopathy	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0

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
過眠症	Hypersomnia	1 (0.2)	0	0	0
筋緊張亢進	Hypertonia	1 (0.2)	0	0	0
嗜眠	Lethargy	1 (0.2)	0	0	0
視神経炎	Optic neuritis	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
可逆性後白質脳症症候群	Posterior reversible encephalopathy syndrome	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
失神寸前の状態	Presyncope	1 (0.2)	1 (0.2)	4 (0.8)	1 (0.2)
副鼻腔炎に伴う頭痛	Sinus headache	1 (0.2)	0	0	0
一過性脳虚血発作	Transient ischaemic attack	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
良性ローランドてんかん	Benign rolandic epilepsy	0	0	1 (0.2)	0
灼熱足症候群	Burning feet syndrome	0	0	1 (0.2)	0
灼熱感	Burning sensation	0	0	1 (0.2)	0
脳血腫	Cerebral haematoma	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
脳血管発作	Cerebrovascular accident	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
認知障害	Cognitive disorder	0	0	2 (0.4)	0
痙攣	Convulsion	0	0	1 (0.2)	0
頭部不快感	Head discomfort	0	0	1 (0.2)	0
味覚減退	Hypogeusia	0	0	1 (0.2)	0
虚血性脳卒中	Ischaemic stroke	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
感覚異常性大腿神経痛	Meralgia paraesthetica	0	0	1 (0.2)	0
筋痙直	Muscle spasticity	0	0	1 (0.2)	0
嗅覚錯誤	Parosmia	0	0	1 (0.2)	0
下肢静止不能症候群	Restless legs syndrome	0	0	2 (0.4)	0
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	198 (37.4)	44 (8.3)	154 (29.2)	39 (7.4)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	37 (7.0)	1 (0.2)	20 (3.8)	1 (0.2)
尿路感染	Urinary tract infection	30 (5.7)	4 (0.8)	21 (4.0)	3 (0.6)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	18 (3.4)	0	11 (2.1)	0
結膜炎	Conjunctivitis	17 (3.2)	0	8 (1.5)	0
副鼻腔炎	Sinusitis	13 (2.5)	1 (0.2)	7 (1.3)	1 (0.2)
気管支炎	Bronchitis	12 (2.3)	0	4 (0.8)	0
肺炎	Pneumonia	10 (1.9)	6 (1.1)	8 (1.5)	4 (0.8)
鼻炎	Rhinitis	9 (1.7)	0	10 (1.9)	0
医療機器関連感染	Device related infection	7 (1.3)	4 (0.8)	9 (1.7)	4 (0.8)
歯肉炎	Gingivitis	7 (1.3)	0	4 (0.8)	1 (0.2)

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
膀胱炎	Cystitis	6 (1.1)	0	4 (0.8)	1 (0.2)
咽頭炎	Pharyngitis	6 (1.1)	0	7 (1.3)	0
皮膚感染	Skin infection	6 (1.1)	0	5 (0.9)	0
蜂巣炎	Cellulitis	5 (0.9)	0	2 (0.4)	1 (0.2)
粘膜感染	Mucosal infection	5 (0.9)	0	1 (0.2)	0
敗血症	Sepsis	5 (0.9)	5 (0.9)	7 (1.3)	7 (1.3)
歯感染	Tooth infection	5 (0.9)	3 (0.6)	4 (0.8)	0
カンジダ感染	Candida infection	4 (0.8)	0	2 (0.4)	1 (0.2)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	Clostridium difficile colitis	4 (0.8)	4 (0.8)	1 (0.2)	1 (0.2)
感染	Infection	4 (0.8)	3 (0.6)	7 (1.3)	0
インフルエンザ	Influenza	4 (0.8)	0	5 (0.9)	1 (0.2)
口腔カンジダ症	Oral candidiasis	4 (0.8)	0	3 (0.6)	1 (0.2)
口腔ヘルペス	Oral herpes	4 (0.8)	0	4 (0.8)	0
耳感染	Ear infection	3 (0.6)	0	1 (0.2)	0
帯状疱疹	Herpes zoster	3 (0.6)	0	5 (0.9)	2 (0.4)
口唇感染	Lip infection	3 (0.6)	0	2 (0.4)	0
中耳炎	Otitis media	3 (0.6)	0	1 (0.2)	0
爪囲炎	Paronychia	3 (0.6)	0	2 (0.4)	0
歯周炎	Periodontitis	3 (0.6)	0	0	0
腹膜炎	Peritonitis	3 (0.6)	3 (0.6)	2 (0.4)	2 (0.4)
歯髄炎	Pulpitis dental	3 (0.6)	0	1 (0.2)	0
気道感染	Respiratory tract infection	3 (0.6)	0	2 (0.4)	0
菌血症	Bacteraemia	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
憩室炎	Diverticulitis	2 (0.4)	0	0	0
眼感染	Eye infection	2 (0.4)	0	0	0
せつ	Furuncle	2 (0.4)	0	0	0
単純ヘルペス	Herpes simplex	2 (0.4)	0	1 (0.2)	0
喉頭炎	Laryngitis	2 (0.4)	0	1 (0.2)	0
肺感染	Lung infection	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
骨髄炎	Osteomyelitis	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
ウイルス感染	Viral infection	2 (0.4)	0	1 (0.2)	0
ウイルス性上気道感染	Viral upper respiratory tract infection	2 (0.4)	0	1 (0.2)	0
腹部感染	Abdominal infection	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
急性副鼻腔炎	Acute sinusitis	1 (0.2)	0	0	0
肛門膿瘍	Anal abscess	1 (0.2)	0	0	0
細菌感染	Bacterial infection	1 (0.2)	0	0	0

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
胆道感染	Biliary tract infection	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
カンピロバクター感染	Campylobacter infection	1 (0.2)	0	0	0
カテーテル留置部位感染	Catheter site infection	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	Clostridium difficile infection	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
精巣上体炎	Epididymitis	1 (0.2)	0	0	0
大腸菌性敗血症	Escherichia sepsis	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
皮膚真菌感染	Fungal skin infection	1 (0.2)	0	2 (0.4)	0
歯肉膿瘍	Gingival abscess	1 (0.2)	0	0	0
痔核感染	Haemorrhoid infection	1 (0.2)	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	Herpes virus infection	1 (0.2)	0	0	0
麦粒腫	Hordeolum	1 (0.2)	0	0	0
咬傷感染	Infected bites	1 (0.2)	0	0	0
感染性皮膚嚢腫	Infected dermal cyst	1 (0.2)	0	0	0
限局性感染	Localised infection	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
肺膿瘍	Lung abscess	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
リンパ節感染	Lymph gland infection	1 (0.2)	0	0	0
乳様突起炎	Mastoiditis	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
口腔感染	Oral infection	1 (0.2)	0	0	0
骨盤膿瘍	Pelvic abscess	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
骨盤内感染	Pelvic infection	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
会陰膿瘍	Perineal abscess	1 (0.2)	0	0	0
細菌性腹膜炎	Peritonitis bacterial	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
術後創感染	Postoperative wound infection	1 (0.2)	0	0	0
感染性直腸炎	Proctitis infectious	1 (0.2)	0	0	0
腎盂腎炎	Pyelonephritis	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
膿疱性皮疹	Rash pustular	1 (0.2)	0	2 (0.4)	0
サルモネラ症	Salmonellosis	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
敗血症性ショック	Septic shock	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
唾液腺炎	Sialoadenitis	1 (0.2)	0	0	0
ブドウ球菌感染	Staphylococcal infection	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
ブドウ球菌性敗血症	Staphylococcal sepsis	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
白癬感染	Tinea infection	1 (0.2)	0	0	0
歯膿瘍	Tooth abscess	1 (0.2)	0	0	0
外陰腟真菌感染	Vulvovaginal mycotic infection	1 (0.2)	0	0	0

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
創傷感染	Wound infection	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
感染性関節炎	Arthritis infective	0	0	1 (0.2)	0
異型肺炎	Atypical pneumonia	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
気管支肺アスペルギルス症	Bronchopulmonary aspergillosis	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
カンピロバクター胃腸炎	Campylobacter gastroenteritis	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
医療機器関連敗血症	Device related sepsis	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
丹毒	Erysipelas	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
胃腸炎	Gastroenteritis	0	0	6 (1.1)	1 (0.2)
ウイルス性胃腸炎	Gastroenteritis viral	0	0	2 (0.4)	0
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
クレブシエラ感染	Klebsiella infection	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
クレブシエラ性敗血症	Klebsiella sepsis	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)
下気道感染	Lower respiratory tract infection	0	0	1 (0.2)	0
好中球減少性感染	Neutropenic infection	0	0	1 (0.2)	0
爪真菌症	Onychomycosis	0	0	1 (0.2)	0
会陰感染	Perineal infection	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
直腸周囲膿瘍	Perirectal abscess	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
シュードモナス感染	Pseudomonas infection	0	0	1 (0.2)	0
トリコフィトン感染症	Trichophytosis	0	0	1 (0.2)	0
ウイルス性鼻炎	Viral rhinitis	0	0	1 (0.2)	0
外陰部炎	Vulvitis	0	0	1 (0.2)	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)
塞栓症	Embolism	13 (2.5)	3 (0.6)	5 (0.9)	1 (0.2)
低血圧	Hypotension	12 (2.3)	1 (0.2)	23 (4.4)	5 (0.9)
潮紅	Flushing	8 (1.5)	0	5 (0.9)	0
ほてり	Hot flush	7 (1.3)	0	8 (1.5)	0
深部静脈血栓症	Deep vein thrombosis	3 (0.6)	1 (0.2)	5 (0.9)	1 (0.2)
血腫	Haematoma	3 (0.6)	0	0	0
リンパ浮腫	Lymphoedema	3 (0.6)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
血栓症	Thrombosis	3 (0.6)	0	2 (0.4)	0
静脈血栓症	Venous thrombosis	3 (0.6)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)
出血	Haemorrhage	2 (0.4)	0	0	0
頚静脈血栓症	Jugular vein thrombosis	2 (0.4)	0	2 (0.4)	0

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
静脈炎	Phlebitis	2 (0.4)	0	0	0
動静脈瘻	Arteriovenous fistula	1 (0.2)	0	0	0
充血	Hyperaemia	1 (0.2)	0	0	0
高血圧クリーゼ	Hypertensive crisis	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
表在性静脈炎	Phlebitis superficial	1 (0.2)	0	0	0
高血圧前症	Prehypertension	1 (0.2)	0	0	0
表在性血栓性静脈炎	Thrombophlebitis superficial	1 (0.2)	0	4 (0.8)	0
血管炎	Vasculitis	1 (0.2)	0	0	0
血管障害	Angiopathy	0	0	1 (0.2)	0
大動脈解離	Aortic dissection	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
血液量減少性ショック	Hypovolaemic shock	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
末梢動脈解離	Peripheral artery dissection	0	0	1 (0.2)	0
末梢血管障害	Peripheral vascular disorder	0	0	1 (0.2)	0
鎖骨下静脈血栓症	Subclavian vein thrombosis	0	0	1 (0.2)	0
血栓性静脈炎	Thrombophlebitis	0	0	1 (0.2)	0
静脈瘤	Varicose vein	0	0	1 (0.2)	0
大静脈塞栓症	Vena cava embolism	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	151 (28.5)	10 (1.9)	138 (26.1)	10 (1.9)
背部痛	Back pain	41 (7.8)	4 (0.8)	45 (8.5)	2 (0.4)
四肢痛	Pain in extremity	35 (6.6)	3 (0.6)	18 (3.4)	1 (0.2)
関節痛	Arthralgia	31 (5.9)	0	21 (4.0)	1 (0.2)
筋骨格痛	Musculoskeletal pain	17 (3.2)	1 (0.2)	14 (2.7)	1 (0.2)
骨痛	Bone pain	15 (2.8)	1 (0.2)	16 (3.0)	4 (0.8)
筋肉痛	Myalgia	14 (2.6)	0	13 (2.5)	0
筋痙縮	Muscle spasms	13 (2.5)	0	8 (1.5)	0
頚部痛	Neck pain	12 (2.3)	0	4 (0.8)	0
筋力低下	Muscular weakness	11 (2.1)	1 (0.2)	7 (1.3)	0
側腹部痛	Flank pain	9 (1.7)	0	13 (2.5)	0
脊椎痛	Spinal pain	6 (1.1)	1 (0.2)	2 (0.4)	0
筋骨格系胸痛	Musculoskeletal chest pain	5 (0.9)	0	3 (0.6)	0
顎痛	Pain in jaw	4 (0.8)	0	0	0
関節炎	Arthritis	3 (0.6)	0	2 (0.4)	0
腱炎	Tendonitis	3 (0.6)	0	0	0
滑液包炎	Bursitis	2 (0.4)	0	0	0

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
筋攣縮	Muscle twitching	2 (0.4)	0	0	0
筋骨格不快感	Musculoskeletal discomfort	2 (0.4)	0	0	0
筋骨格硬直	Musculoskeletal stiffness	2 (0.4)	0	2 (0.4)	0
顎関節症候群	Temporomandibular joint syndrome	2 (0.4)	0	0	0
鼠径部痛	Groin pain	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
椎間板障害	Intervertebral disc disorder	1 (0.2)	0	0	0
脊柱前弯症	Lordosis	1 (0.2)	0	0	0
恥骨痛	Pubic pain	1 (0.2)	0	0	0
横紋筋融解症	Rhabdomyolysis	1 (0.2)	0	0	0
脊柱管狭窄症	Spinal column stenosis	1 (0.2)	0	0	0
変形性脊椎症	Spinal osteoarthritis	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
開口障害	Trismus	1 (0.2)	0	0	0
単関節炎	Monarthritis	0	0	1 (0.2)	0
筋炎	Myositis	0	0	1 (0.2)	0
神経障害性関節症	Neuropathic arthropathy	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
結節性変形性関節症	Nodal osteoarthritis	0	0	1 (0.2)	0
骨粗鬆症	Osteoporosis	0	0	1 (0.2)	0
関節リウマチ	Rheumatoid arthritis	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
肩回旋筋腱板症候群	Rotator cuff syndrome	0	0	1 (0.2)	0
重感	Sensation of heaviness	0	0	1 (0.2)	0
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)
血尿	Haematuria	13 (2.5)	2 (0.4)	7 (1.3)	1 (0.2)
排尿困難	Dysuria	9 (1.7)	0	2 (0.4)	0
尿閉	Urinary retention	7 (1.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
尿失禁	Urinary incontinence	5 (0.9)	0	3 (0.6)	1 (0.2)
水腎症	Hydronephrosis	4 (0.8)	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.4)
頻尿	Pollakiuria	4 (0.8)	0	2 (0.4)	0
急性腎不全	Renal failure acute	4 (0.8)	3 (0.6)	3 (0.6)	3 (0.6)
非感染性膀胱炎	Cystitis noninfective	3 (0.6)	0	1 (0.2)	0
ネフローゼ症候群	Nephrotic syndrome	3 (0.6)	3 (0.6)	0	0
尿路痛	Urinary tract pain	3 (0.6)	0	0	0
乏尿	Oliguria	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0
腎不全	Renal failure	2 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)

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
急性腎前性腎不全	Acute prerenal failure	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
無尿	Anuria	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
失禁	Incontinence	1 (0.2)	0	0	0
腎結石症	Nephrolithiasis	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
腎盂腎杯拡張症	Pyelocaliectasis	1 (0.2)	0	0	0
腎障害	Renal disorder	1 (0.2)	0	0	0
慢性腎不全	Renal failure chronic	1 (0.2)	0	2 (0.4)	0
尿管拡張	Ureteric dilatation	1 (0.2)	0	0	0
尿路閉塞	Urinary tract obstruction	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)
糞尿	Faecaluria	0	0	1 (0.2)	0
尿意切迫	Micturition urgency	0	0	1 (0.2)	0
夜間頻尿	Nocturia	0	0	1 (0.2)	0
閉塞性尿路疾患	Obstructive uropathy	0	0	1 (0.2)	0
腎前性腎不全	Prerenal failure	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
腎仙痛	Renal colic	0	0	2 (0.4)	0
腎臓痛	Renal pain	0	0	1 (0.2)	0
尿路障害	Urinary tract disorder	0	0	2 (0.4)	0
精神障害	Psychiatric disorders	83 (15.7)	8 (1.5)	87 (16.5)	5 (0.9)
不眠症	Insomnia	44 (8.3)	0	53 (10.0)	0
不安	Anxiety	21 (4.0)	3 (0.6)	21 (4.0)	1 (0.2)
うつ病	Depression	13 (2.5)	1 (0.2)	18 (3.4)	0
錯乱状態	Confusional state	9 (1.7)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)
譫妄	Delirium	3 (0.6)	0	2 (0.4)	1 (0.2)
精神状態変化	Mental status changes	3 (0.6)	2 (0.4)	0	0
失見当識	Disorientation	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
易刺激性	Irritability	2 (0.4)	0	0	0
激越	Agitation	1 (0.2)	0	2 (0.4)	0
双極性障害	Bipolar disorder	1 (0.2)	0	0	0
気分変調性障害	Dysthymic disorder	1 (0.2)	0	0	0
摂食障害	Eating disorder	1 (0.2)	0	0	0
悪夢	Nightmare	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
パニック発作	Panic attack	1 (0.2)	0	0	0
人格変化	Personality change	1 (0.2)	0	0	0
睡眠障害	Sleep disorder	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
ストレス	Stress	1 (0.2)	0	0	0
アルコール乱用	Alcohol abuse	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
抑うつ気分	Depressed mood	0	0	2 (0.4)	0

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
リビドー減退	Libido decreased	0	0	1 (0.2)	0
気分変化	Mood altered	0	0	1 (0.2)	0
神経過敏	Nervousness	0	0	1 (0.2)	0
落ち着きのなさ	Restlessness	0	0	2 (0.4)	0
自殺企図	Suicide attempt	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	70 (13.2)	12 (2.3)	47 (8.9)	6 (1.1)
注入に伴う反応	Infusion related reaction	19 (3.6)	1 (0.2)	10 (1.9)	1 (0.2)
転倒	Fall	11 (2.1)	5 (0.9)	13 (2.5)	1 (0.2)
ストーマ部出血	Stoma site haemorrhage	11 (2.1)	1 (0.2)	3 (0.6)	0
挫傷	Contusion	7 (1.3)	0	3 (0.6)	0
ストーマ部疼痛	Stoma site pain	4 (0.8)	0	0	0
創離開	Wound dehiscence	4 (0.8)	1 (0.2)	0	0
肉離れ	Muscle strain	3 (0.6)	0	0	0
眼挫傷	Eye contusion	2 (0.4)	0	0	0
股関節部骨折	Hip fracture	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)
肋骨骨折	Rib fracture	2 (0.4)	0	0	0
創合併症	Wound complication	2 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.4)	0
アルコール中毒	Alcohol poisoning	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
動物咬傷	Animal bite	1 (0.2)	0	0	0
足関節部骨折	Ankle fracture	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
節足動物咬傷	Arthropod bite	1 (0.2)	0	0	0
圧迫骨折	Compression fracture	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
角膜擦過傷	Corneal abrasion	1 (0.2)	0	0	0
上顆炎	Epicondylitis	1 (0.2)	0	0	0
擦過傷	Excoriation	1 (0.2)	0	0	0
腓骨骨折	Fibula fracture	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
骨折	Fracture	1 (0.2)	0	0	0
消化管ストーマ合併症	Gastrointestinal stoma complication	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
手骨折	Hand fracture	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
注射に伴う反応	Injection related reaction	1 (0.2)	0	0	0
裂傷	Laceration	1 (0.2)	0	3 (0.6)	0
下肢骨折	Lower limb fracture	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
口腔内損傷	Mouth injury	1 (0.2)	0	0	0
術後創合併症	Postoperative wound complication	1 (0.2)	0	0	0

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
処置による腸管穿孔	Procedural intestinal perforation	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
処置による疼痛	Procedural pain	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
皮膚損傷	Skin injury	1 (0.2)	0	0	0
刺創	Stab wound	1 (0.2)	0	0	0
大腿骨骨折	Femur fracture	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
肝血腫	Hepatic haematoma	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
切開部位痛	Incision site pain	0	0	1 (0.2)	0
四肢損傷	Limb injury	0	0	1 (0.2)	0
腰椎骨折	Lumbar vertebral fracture	0	0	1 (0.2)	0
処置後出血	Post procedural haemorrhage	0	0	1 (0.2)	0
放射線皮膚損傷	Radiation skin injury	0	0	1 (0.2)	0
脊椎骨折	Spinal fracture	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)
ストーマ部刺激感	Stoma site irritation	0	0	1 (0.2)	0
硬膜下血腫	Subdural haematoma	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
熱傷	Thermal burn	0	0	1 (0.2)	0
静脈損傷	Venous injury	0	0	1 (0.2)	0
眼障害	Eye disorders	56 (10.6)	2 (0.4)	39 (7.4)	2 (0.4)
流涙増加	Lacrimation increased	25 (4.7)	0	14 (2.7)	0
眼乾燥	Dry eye	8 (1.5)	0	9 (1.7)	0
眼窩周囲浮腫	Periorbital oedema	6 (1.1)	0	1 (0.2)	0
霧視	Vision blurred	6 (1.1)	0	4 (0.8)	1 (0.2)
眼瞼浮腫	Eyelid oedema	5 (0.9)	0	1 (0.2)	0
白内障	Cataract	4 (0.8)	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)
結膜出血	Conjunctival haemorrhage	3 (0.6)	0	2 (0.4)	0
眼痛	Eye pain	3 (0.6)	0	3 (0.6)	0
眼出血	Eye haemorrhage	2 (0.4)	0	0	0
羞明	Photophobia	2 (0.4)	0	1 (0.2)	0
硝子体浮遊物	Vitreous floaters	2 (0.4)	0	2 (0.4)	0
結膜刺激	Conjunctival irritation	1 (0.2)	0	0	0
アレルギー性結膜炎	Conjunctivitis allergic	1 (0.2)	0	0	0
後天性涙道狭窄	Dacryostenosis acquired	1 (0.2)	0	0	0
複視	Diplopia	1 (0.2)	0	0	0
眼脂	Eye discharge	1 (0.2)	0	0	0
眼の障害	Eye disorder	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0

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
眼球浮腫	Eye oedema	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
全眼球炎	Panophthalmitis	1 (0.2)	0	0	0
光視症	Photopsia	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
視力障害	Visual impairment	1 (0.2)	0	2 (0.4)	0
硝子体出血	Vitreous haemorrhage	1 (0.2)	0	0	0
眼精疲労	Asthenopia	0	0	1 (0.2)	0
眼瞼炎	Blepharitis	0	0	1 (0.2)	0
眼刺激	Eye irritation	0	0	2 (0.4)	0
眼そう痒症	Eye pruritus	0	0	1 (0.2)	0
緑内障	Glaucoma	0	0	1 (0.2)	0
瞳孔動揺	Hippus	0	0	1 (0.2)	0
黄斑浮腫	Macular oedema	0	0	1 (0.2)	0
硝子体剥離	Vitreous detachment	0	0	1 (0.2)	0
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	28 (5.3)	2 (0.4)	13 (2.5)	0
腟出血	Vaginal haemorrhage	5 (0.9)	0	1 (0.2)	0
骨盤痛	Pelvic pain	4 (0.8)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
精巣痛	Testicular pain	3 (0.6)	0	0	0
腟分泌物	Vaginal discharge	3 (0.6)	0	0	0
前立腺炎	Prostatitis	2 (0.4)	0	0	0
陰部そう痒症	Pruritus genital	2 (0.4)	0	0	0
陰嚢浮腫	Scrotal oedema	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
腟の炎症	Vaginal inflammation	2 (0.4)	0	0	0
バルトリン嚢腫	Bartholin's cyst	1 (0.2)	0	0	0
勃起不全	Erectile dysfunction	1 (0.2)	0	3 (0.6)	0
女性生殖器瘻	Female genital tract fistula	1 (0.2)	0	0	0
生殖器痛	Genital pain	1 (0.2)	0	0	0
性器浮腫	Oedema genital	1 (0.2)	0	0	0
陰茎浮腫	Penile oedema	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
前立腺閉塞	Prostatic obstruction	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
性機能不全	Sexual dysfunction	1 (0.2)	0	0	0
子宮出血	Uterine haemorrhage	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
外陰腟灼熱感	Vulvovaginal burning sensation	1 (0.2)	0	0	0
外陰腟乾燥	Vulvovaginal dryness	1 (0.2)	0	0	0
乳房嚢胞	Breast cyst	0	0	1 (0.2)	0
乳房腫瘤	Breast mass	0	0	1 (0.2)	0
射精障害	Ejaculation disorder	0	0	1 (0.2)	0

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
不正子宮出血	Metrorrhagia	0	0	1 (0.2)	0
会陰痛	Perineal pain	0	0	1 (0.2)	0
自発陰茎勃起	Spontaneous penile erection	0	0	1 (0.2)	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)	25 (4.7)	4 (0.8)	7 (1.3)	1 (0.2)
腫瘍疼痛	Tumour pain	13 (2.5)	1 (0.2)	3 (0.6)	0
癌疼痛	Cancer pain	2 (0.4)	0	3 (0.6)	0
血管腫	Haemangioma	2 (0.4)	0	0	0
化膿性肉芽腫	Pyogenic granuloma	2 (0.4)	0	0	0
膀胱癌	Bladder cancer	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
遠隔転移を伴う結腸直腸癌	Colorectal cancer metastatic	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
悪性腹水	Malignant ascites	1 (0.2)	0	0	0
皮膚転移	Metastases to skin	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
口腔の良性新生物	Oral neoplasm benign	1 (0.2)	0	0	0
腫瘍熱	Tumour associated fever	1 (0.2)	0	0	0
腫瘍出血	Tumour haemorrhage	1 (0.2)	0	0	0
髄膜転移	Metastases to meninges	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	22 (4.2)	9 (1.7)	23 (4.4)	13 (2.5)
高ビリルビン血症	Hyperbilirubinaemia	5 (0.9)	0	2 (0.4)	1 (0.2)
肝臓痛	Hepatic pain	3 (0.6)	0	3 (0.6)	0
黄疸	Jaundice	3 (0.6)	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)
胆嚢炎	Cholecystitis	2 (0.4)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
肝不全	Hepatic failure	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
胆管閉塞	Bile duct obstruction	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
胆管狭窄	Bile duct stenosis	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.6)	1 (0.2)
胆管炎	Cholangitis	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
閉塞性胆石症	Cholelithiasis obstructive	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
肝硬変	Hepatic cirrhosis	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
肝機能異常	Hepatic function abnormal	1 (0.2)	0	0	0
脂肪肝	Hepatic steatosis	1 (0.2)	0	0	0
胆汁うっ滞性黄疸	Jaundice cholestatic	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.4)
急性肝不全	Acute hepatic failure	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
慢性胆管炎	Cholangitis chronic	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
急性胆嚢炎	Cholecystitis acute	0	0	1 (0.2)	0

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
胆石症	Cholelithiasis	0	0	1 (0.2)	0
胆汁うっ滞	Cholestasis	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
胆嚢痛	Gallbladder pain	0	0	1 (0.2)	0
肝腫大	Hepatomegaly	0	0	1 (0.2)	0
肝腎症候群	Hepatorenal syndrome	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
肝毒性	Hepatotoxicity	0	0	1 (0.2)	0
肝障害	Liver disorder	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders	20 (3.8)	0	17 (3.2)	0
回転性めまい	Vertigo	11 (2.1)	0	8 (1.5)	0
耳痛	Ear pain	6 (1.1)	0	3 (0.6)	0
耳垢栓塞	Cerumen impaction	1 (0.2)	0	0	0
聴覚障害	Hearing impaired	1 (0.2)	0	0	0
鼓膜穿孔	Tympanic membrane perforation	1 (0.2)	0	0	0
耳不快感	Ear discomfort	0	0	1 (0.2)	0
外耳の炎症	External ear inflammation	0	0	1 (0.2)	0
中耳滲出液	Middle ear effusion	0	0	1 (0.2)	0
耳鳴	Tinnitus	0	0	1 (0.2)	0
頭位性回転性めまい	Vertigo positional	0	0	1 (0.2)	0
前庭障害	Vestibular disorder	0	0	1 (0.2)	0
心臓障害	Cardiac disorders	19 (3.6)	6 (1.1)	30 (5.7)	8 (1.5)
狭心症	Angina pectoris	4 (0.8)	2 (0.4)	3 (0.6)	0
動悸	Palpitations	3 (0.6)	0	8 (1.5)	0
心不全	Cardiac failure	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.4)
洞性徐脈	Sinus bradycardia	2 (0.4)	0	0	0
急性冠動脈症候群	Acute coronary syndrome	1 (0.2)	0	0	0
急性心筋梗塞	Acute myocardial infarction	1 (0.2)	0	0	0
心房細動	Atrial fibrillation	1 (0.2)	0	4 (0.8)	0
徐脈	Bradycardia	1 (0.2)	0	0	0
心障害	Cardiac disorder	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
うっ血性心筋症	Congestive cardiomyopathy	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
心嚢液貯留	Pericardial effusion	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
右室不全	Right ventricular failure	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
洞性頻脈	Sinus tachycardia	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
心房粗動	Atrial flutter	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)

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
心停止	Cardiac arrest	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
心肺停止	Cardio-respiratory arrest	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
冠動脈疾患	Coronary artery disease	0	0	1 (0.2)	0
心筋梗塞	Myocardial infarction	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)
心筋虚血	Myocardial ischaemia	0	0	1 (0.2)	0
頻脈	Tachycardia	0	0	5 (0.9)	1 (0.2)
外科および内科処置	Surgical and medical procedures	18 (3.4)	2 (0.4)	20 (3.8)	0
静脈カテーテル留置	Catheterisation venous	5 (0.9)	0	1 (0.2)	0
中心静脈カテーテル留置	Central venous catheterisation	3 (0.6)	0	7 (1.3)	0
カテーテル除去	Catheter removal	2 (0.4)	0	0	0
抜歯	Tooth extraction	2 (0.4)	0	2 (0.4)	0
肛門直腸手術	Anorectal operation	1 (0.2)	0	0	0
人工歯冠処置	Artificial crown procedure	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
癌手術	Cancer surgery	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
中心静脈カテーテル除去	Central venous catheter removal	1 (0.2)	0	0	0
デンタルケア	Dental care	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
歯科手術	Dental operation	1 (0.2)	0	0	0
腸瘻造設	Enterostomy	1 (0.2)	0	0	0
血管腫切除	Haemangioma removal	1 (0.2)	0	0	0
高周波アブレーション	High frequency ablation	1 (0.2)	0	0	0
皮膚手術	Skin operation	1 (0.2)	0	0	0
膿瘍ドレナージ	Abscess drainage	0	0	1 (0.2)	0
カテーテル留置	Catheter placement	0	0	3 (0.6)	0
肝切除	Hepatectomy	0	0	1 (0.2)	0
ヘルニア修復	Hernia repair	0	0	1 (0.2)	0
回腸瘻閉鎖	Ileostomy closure	0	0	1 (0.2)	0
ポリープ切除	Polypectomy	0	0	1 (0.2)	0
尿管ステント挿入	Ureteral stent insertion	0	0	1 (0.2)	0
創部ドレナージ	Wound drainage	0	0	1 (0.2)	0
内分泌障害	Endocrine disorders	17 (3.2)	0	6 (1.1)	0
甲状腺機能低下症	Hypothyroidism	14 (2.6)	0	5 (0.9)	0
甲状腺機能亢進症	Hyperthyroidism	2 (0.4)	0	0	0
粘液水腫	Myxoedema	1 (0.2)	0	0	0

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
副腎機能不全	Adrenal insufficiency	0	0	1 (0.2)	0
免疫系障害	Immune system disorders	15 (2.8)	3 (0.6)	13 (2.5)	1 (0.2)
過敏症	Hypersensitivity	6 (1.1)	0	5 (0.9)	0
薬物過敏症	Drug hypersensitivity	3 (0.6)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)
季節性アレルギー	Seasonal allergy	3 (0.6)	0	4 (0.8)	0
アナフィラキシー反応	Anaphylactic reaction	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0
サイトカイン放出症候群	Cytokine release syndrome	1 (0.2)	0	0	0
造影剤アレルギー	Contrast media allergy	0	0	1 (0.2)	0
複合アレルギー	Multiple allergies	0	0	1 (0.2)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	Congenital, familial and genetic disorders	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
幽門狭窄	Pyloric stenosis	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0

Abbreviations: FOLFIRI = irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total population; n = number of patients in category; 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_86_sum_ae_teae_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[redacted]

表 2.7.6.4-21 有害事象のグレード別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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	Patients with any TEAE	522 (98.7)	308 (58.2)	89 (16.8)	21 (4.0)	519 (98.3)	238 (45.1)	72 (13.6)	19 (3.6)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	470 (88.8)	117 (22.1)	11 (2.1)	10 (1.9)	456 (86.4)	105 (19.9)	11 (2.1)	4 (0.8)
下痢	Diarrhoea	316 (59.7)	53 (10.0)	4 (0.8)	0	271 (51.3)	44 (8.3)	7 (1.3)	0
悪心	Nausea	262 (49.5)	13 (2.5)	0	0	271 (51.3)	14 (2.7)	0	0
口内炎	Stomatitis	163 (30.8)	20 (3.8)	0	0	110 (20.8)	11 (2.1)	1 (0.2)	0
嘔吐	Vomiting	154 (29.1)	14 (2.6)	1 (0.2)	0	144 (27.3)	13 (2.5)	0	0
便秘	Constipation	151 (28.5)	5 (0.9)	0	0	120 (22.7)	7 (1.3)	1 (0.2)	0
腹痛	Abdominal pain	118 (22.3)	16 (3.0)	0	0	112 (21.2)	18 (3.4)	0	0
消化不良	Dyspepsia	27 (5.1)	1 (0.2)	0	0	27 (5.1)	0	0	0
痔核	Haemorrhoids	27 (5.1)	1 (0.2)	0	0	6 (1.1)	0	0	0
肛門周囲痛	Proctalgia	26 (4.9)	5 (0.9)	0	0	13 (2.5)	2 (0.4)	0	0
口内乾燥	Dry mouth	24 (4.5)	0	0	0	20 (3.8)	0	0	0
上腹部痛	Abdominal pain upper	22 (4.2)	1 (0.2)	0	0	22 (4.2)	0	0	0
直腸出血	Rectal haemorrhage	21 (4.0)	0	0	0	15 (2.8)	0	1 (0.2)	0
腹水	Ascites	19 (3.6)	3 (0.6)	0	0	10 (1.9)	3 (0.6)	0	0
腹部膨満	Abdominal distension	18 (3.4)	0	0	0	21 (4.0)	1 (0.2)	0	0
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	15 (2.8)	0	0	0	17 (3.2)	0	0	0
歯痛	Toothache	14 (2.6)	0	0	0	10 (1.9)	0	0	0

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
嚥下障害	Dysphagia	13 (2.5)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
口腔内痛	Oral pain	13 (2.5)	1 (0.2)	0	0	7 (1.3)	0	0	0
放屁	Flatulence	12 (2.3)	0	0	0	15 (2.8)	0	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
歯周病	Periodontal disease	10 (1.9)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
歯肉痛	Gingival pain	9 (1.7)	0	0	0	4 (0.8)	0	0	0
胃炎	Gastritis	7 (1.3)	1 (0.2)	0	0	4 (0.8)	1 (0.2)	0	0
腸閉塞	Intestinal obstruction	7 (1.3)	4 (0.8)	0	2 (0.4)	11 (2.1)	7 (1.3)	0	1 (0.2)
小腸閉塞	Small intestinal obstruction	7 (1.3)	4 (0.8)	0	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0
イレウス	Ileus	6 (1.1)	3 (0.6)	1 (0.2)	0	8 (1.5)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
大腸出血	Large intestinal haemorrhage	6 (1.1)	0	0	1 (0.2)	3 (0.6)	0	0	1 (0.2)
直腸炎	Proctitis	6 (1.1)	0	0	0	3 (0.6)	0	0	0
腹部不快感	Abdominal discomfort	5 (0.9)	0	0	0	3 (0.6)	0	0	0
口唇炎	Cheilitis	5 (0.9)	0	0	0	8 (1.5)	0	0	0
大腸炎	Colitis	5 (0.9)	0	2 (0.4)	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
下腹部痛	Abdominal pain lower	4 (0.8)	1 (0.2)	0	0	4 (0.8)	1 (0.2)	0	0
裂肛	Anal fissure	4 (0.8)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
吐血	Haematemesis	4 (0.8)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	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
食道炎	Oesophagitis	4 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
肛門の炎症	Anal inflammation	3 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
アフタ性口内炎	Aphthous stomatitis	3 (0.6)	0	0	0	4 (0.8)	0	0	0
便失禁	Faecal incontinence	3 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
消化器痛	Gastrointestinal pain	3 (0.6)	0	0	0	4 (0.8)	0	0	0
血便排泄	Haematochezia	3 (0.6)	0	0	0	5 (0.9)	0	0	0
鼠径ヘルニア	Inguinal hernia	3 (0.6)	0	1 (0.2)	0	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
大腸閉塞	Large intestinal obstruction	3 (0.6)	2 (0.4)	1 (0.2)	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0
口腔知覚不全	Oral dysaesthesia	3 (0.6)	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
肛門潰瘍	Anal ulcer	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
肛門直腸不快感	Anorectal discomfort	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
おくび	Eructation	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

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
口唇腫脹	Lip swelling	2 (0.4)	0	0	0	0	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
腸間膜静脈血栓症	Mesenteric vein thrombosis	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	Mouth ulceration	2 (0.4)	0	0	0	4 (0.8)	0	0	0
嚥下痛	Odynophagia	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
直腸分泌物	Rectal discharge	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
直腸しぶり	Rectal tenesmus	2 (0.4)	0	0	0	4 (0.8)	0	0	0
小腸出血	Small intestinal haemorrhage	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
腹部硬直	Abdominal rigidity	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
痔瘻	Anal fistula	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
肛門狭窄	Anal stenosis	1 (0.2)	0	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
口唇のひび割れ	Chapped lips	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
結腸瘻	Colonic fistula	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
齲歯	Dental caries	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
血性下痢	Diarrhoea haemorrhagic	1 (0.2)	0	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(%)			
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
腸炎	Enterocolitis	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
びらん性食道炎	Erosive oesophagitis	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
糞塊	Faecaloma	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
排便回数増加	Frequent bowel movements	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸出血	Gastrointestinal haemorrhage	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
消化管運動低下	Gastrointestinal hypomotility	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
消化管穿孔	Gastrointestinal perforation	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
裂孔ヘルニア	Hiatus hernia	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
胃酸過多	Hyperchlorhydria	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
胃排出不全	Impaired gastric emptying	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
炎症性腸疾患	Inflammatory bowel disease	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
口唇びらん	Lip erosion	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
口唇痛	Lip pain	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
口唇潰瘍	Lip ulceration	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
弛緩歯	Loose tooth	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
機械的イレウス	Mechanical ileus	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
食道運動低下	Oesophageal hypomotility	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
食道痛	Oesophageal pain	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
排便痛	Painful defaecation	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0
膵炎	Pancreatitis	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
直腸裂	Rectal fissure	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
直腸潰瘍	Rectal ulcer	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
逆流性胃炎	Reflux gastritis	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
唾液腺腫大	Salivary gland enlargement	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
流涎過多	Salivary hypersecretion	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	8 (1.5)	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
亜イレウス	Subileus	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0
食道静脈瘤	Varices oesophageal	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
腹部ヘルニア	Abdominal hernia	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
便通不規則	Bowel movement irregularity	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
変色便	Faeces discoloured	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
食中毒	Food poisoning	0	0	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(%)			
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
胃腸の炎症	Gastrointestinal inflammation	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
口の感覚鈍麻	Hypoaesthesia oral	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
閉塞性鼠径ヘルニア	Inguinal hernia, obstructive	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
腸出血	Intestinal haemorrhage	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
大腸狭窄	Large intestinal stenosis	0	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
口の錯感覚	Paraesthesia oral	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
直腸穿孔	Rectal perforation	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
舌潰瘍	Tongue ulceration	0	0	0	0	1 (0.2)	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	402 (76.0)	82 (15.5)	2 (0.4)	3 (0.6)	362 (68.6)	60 (11.4)	2 (0.4)	1 (0.2)
疲労	Fatigue	247 (46.7)	42 (7.9)	0	0	219 (41.5)	27 (5.1)	0	0
末梢性浮腫	Oedema peripheral	108 (20.4)	1 (0.2)	0	0	48 (9.1)	0	0	0
粘膜の炎症	Mucosal inflammation	92 (17.4)	13 (2.5)	1 (0.2)	0	52 (9.8)	9 (1.7)	0	0
発熱	Pyrexia	80 (15.1)	2 (0.4)	0	0	56 (10.6)	1 (0.2)	0	0
無力症	Asthenia	77 (14.6)	20 (3.8)	0	0	63 (11.9)	14 (2.7)	0	0
倦怠感	Malaise	39 (7.4)	0	0	0	36 (6.8)	1 (0.2)	0	0
悪寒	Chills	20 (3.8)	0	0	0	13 (2.5)	0	0	0
顔面浮腫	Face oedema	19 (3.6)	0	0	0	3 (0.6)	0	0	0

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
浮腫	Oedema	15 (2.8)	1 (0.2)	0	0	3 (0.6)	0	0	0
疼痛	Pain	15 (2.8)	1 (0.2)	0	0	22 (4.2)	3 (0.6)	0	0
インフルエンザ様疾患	Influenza like illness	14 (2.6)	0	0	0	16 (3.0)	1 (0.2)	0	0
胸痛	Chest pain	11 (2.1)	1 (0.2)	0	0	16 (3.0)	3 (0.6)	0	0
局所腫脹	Local swelling	8 (1.5)	0	0	0	3 (0.6)	0	0	0
限局性浮腫	Localised oedema	6 (1.1)	1 (0.2)	0	0	2 (0.4)	0	0	0
カテーテル留置部位疼痛	Catheter site pain	5 (0.9)	0	0	0	3 (0.6)	0	0	0
全身健康状態低下	General physical health deterioration	5 (0.9)	2 (0.4)	0	1 (0.2)	4 (0.8)	3 (0.6)	1 (0.2)	0
歩行障害	Gait disturbance	4 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
注入部位血管外漏出	Infusion site extravasation	3 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
非心臓性胸痛	Non-cardiac chest pain	3 (0.6)	0	0	0	5 (0.9)	1 (0.2)	0	0
胸部不快感	Chest discomfort	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
注射部位反応	Injection site reaction	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
突出痛	Breakthrough pain	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位びらん	Catheter site erosion	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位紅斑	Catheter site erythema	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
カテーテル留置部位発疹	Catheter site rash	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位関連反応	Catheter site related reaction	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
医療機器リーク	Device leakage	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
医療機器機能不良	Device malfunction	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
医療機器閉塞	Device occlusion	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
冷感	Feeling cold	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
全身性浮腫	Generalised oedema	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
ヘルニア	Hernia	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
閉塞性ヘルニア	Hernia obstructive	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
悪性高熱	Hyperthermia malignant	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
治癒不良	Impaired healing	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
注入部位そう痒感	Infusion site pruritus	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
医療機器合併症	Medical device complication	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
粘膜変色	Mucosal discolouration	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
多臓器不全	Multi-organ failure	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
活動状態低下	Performance status decreased	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
全身性炎症反応症候群	Systemic inflammatory response syndrome	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
潰瘍性出血	Ulcer haemorrhage	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0
内臓痛	Visceral pain	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
カテーテル留置部位分泌物	Catheter site discharge	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
薬物不耐性	Drug intolerance	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
早期満腹	Early satiety	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
顔面痛	Facial pain	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
炎症	Inflammation	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
注射部位紅斑	Injection site erythema	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
気腫	Pneumatosis	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
温度変化不耐症	Temperature intolerance	0	0	0	0	3 (0.6)	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
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	290 (54.8)	23 (4.3)	4 (0.8)	2 (0.4)	196 (37.1)	23 (4.4)	0	1 (0.2)
鼻出血	Epistaxis	177 (33.5)	0	0	0	79 (15.0)	0	0	0
咳嗽	Cough	66 (12.5)	0	0	0	42 (8.0)	2 (0.4)	0	0
呼吸困難	Dyspnoea	53 (10.0)	3 (0.6)	1 (0.2)	0	48 (9.1)	6 (1.1)	0	0
発声障害	Dysphonia	31 (5.9)	0	0	0	5 (0.9)	0	0	0

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
しゃっくり	Hiccups	30 (5.7)	4 (0.8)	0	0	17 (3.2)	0	0	0
口腔咽頭痛	Oropharyngeal pain	21 (4.0)	1 (0.2)	0	0	20 (3.8)	0	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
鼻閉	Nasal congestion	10 (1.9)	0	0	0	8 (1.5)	0	0	0
鼻漏	Rhinorrhoea	10 (1.9)	0	0	0	10 (1.9)	0	0	0
湿性咳嗽	Productive cough	9 (1.7)	1 (0.2)	0	0	15 (2.8)	0	0	0
労作性呼吸困難	Dyspnoea exertional	8 (1.5)	0	0	0	3 (0.6)	0	0	0
アレルギー性鼻炎	Rhinitis allergic	7 (1.3)	0	0	0	4 (0.8)	0	0	0
喀血	Haemoptysis	6 (1.1)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
胸水	Pleural effusion	6 (1.1)	2 (0.4)	0	0	3 (0.6)	2 (0.4)	0	0
喉頭の炎症	Laryngeal inflammation	5 (0.9)	1 (0.2)	0	0	2 (0.4)	0	0	0
低酸素症	Hypoxia	3 (0.6)	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0
鼻の炎症	Nasal inflammation	3 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔障害	Sinus disorder	3 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	Chronic obstructive pulmonary disease	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	1 (0.2)	0	0	0
鼻乾燥	Nasal dryness	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
肺臓炎	Pneumonitis	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	2 (0.4)	0	0	0
気管支痙攣	Bronchospasm	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
咽喉乾燥	Dry throat	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
咽頭知覚不全	Dysaesthesia pharynx	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
低換気	Hypoventilation	1 (0.2)	0	0	0	0	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
喉頭痛	Laryngeal pain	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
肺浸潤	Lung infiltration	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
鼻部不快感	Nasal discomfort	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
鼻粘膜障害	Nasal mucosal disorder	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
鼻中隔穿孔	Nasal septum perforation	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔分泌過多	Paranasal sinus hypersecretion	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
咽頭紅斑	Pharyngeal erythema	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
咽頭出血	Pharyngeal haemorrhage	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
胸膜痛	Pleuritic pain	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
気胸	Pneumothorax	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
肺出血	Pulmonary haemorrhage	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸窮迫	Respiratory distress	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
呼吸不全	Respiratory failure	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
鼻痛	Rhinalgia	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
低音性連続性ラ音	Rhonchi	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔うっ血	Sinus congestion	1 (0.2)	0	0	0	3 (0.6)	0	0	0
くしゃみ	Sneezing	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
上気道咳症候群	Upper-airway cough syndrome	1 (0.2)	0	0	0	3 (0.6)	0	0	0
喘鳴	Wheezing	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
過換気	Hyperventilation	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
喉頭出血	Laryngeal haemorrhage	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
咽頭潰瘍	Pharyngeal ulceration	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
誤嚥性肺炎	Pneumonia aspiration	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
肺水腫	Pulmonary oedema	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
呼吸停止	Respiratory arrest	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
呼吸障害	Respiratory disorder	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
萎縮性鼻炎	Rhinitis atrophic	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群	Sleep apnoea syndrome	0	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	277 (52.4)	13 (2.5)	0	0	248 (47.0)	8 (1.5)	0	0
脱毛症	Alopecia	155 (29.3)	0	0	0	165 (31.3)	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	68 (12.9)	6 (1.1)	0	0	29 (5.5)	2 (0.4)	0	0

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
発疹	Rash	38 (7.2)	0	0	0	31 (5.9)	3 (0.6)	0	0
皮膚乾燥	Dry skin	29 (5.5)	0	0	0	20 (3.8)	0	0	0
皮膚色素過剰	Skin hyperpigmentation	23 (4.3)	0	0	0	7 (1.3)	0	0	0
そう痒症	Pruritus	20 (3.8)	0	0	0	22 (4.2)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	Dermatitis acneiform	17 (3.2)	0	0	0	15 (2.8)	0	0	0
多汗症	Hyperhidrosis	14 (2.6)	0	0	0	14 (2.7)	1 (0.2)	0	0
斑状丘疹状皮疹	Rash maculo-papular	14 (2.6)	0	0	0	14 (2.7)	0	0	0
蕁麻疹	Urticaria	7 (1.3)	0	0	0	4 (0.8)	0	0	0
紅斑	Erythema	6 (1.1)	0	0	0	5 (0.9)	0	0	0
寝汗	Night sweats	6 (1.1)	0	0	0	3 (0.6)	0	0	0
皮膚潰瘍	Skin ulcer	6 (1.1)	1 (0.2)	0	0	2 (0.4)	0	0	0
爪変色	Nail discolouration	5 (0.9)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
紫斑	Purpura	5 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚亀裂	Skin fissures	5 (0.9)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
皮膚疼痛	Pain of skin	4 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
爪の障害	Nail disorder	3 (0.6)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
爪破損	Onychoclasis	3 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
皮膚毒性	Skin toxicity	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
顔面腫脹	Swelling face	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
褥瘡性潰瘍	Decubitus ulcer	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
皮膚嚢腫	Dermal cyst	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0
皮膚炎	Dermatitis	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
接触性皮膚炎	Dermatitis contact	2 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
爪甲脱落症	Onychomadesis	2 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
皮膚変色	Skin discolouration	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚剥脱	Skin exfoliation	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
皮膚反応	Skin reaction	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
水疱性皮膚炎	Dermatitis bullous	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	3 (0.6)	0	0	0
結節性紅斑	Erythema nodosum	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
紅色症	Erythrosis	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
剥脱性発疹	Exfoliative rash	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
皮膚肉芽腫	Granuloma skin	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
過角化	Hyperkeratosis	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
爪ジストロフィー	Nail dystrophy	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
爪線状隆起	Nail ridging	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
爪甲離床症	Onycholysis	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
掌蹠角皮症	Palmoplantar keratoderma	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
紅斑性皮疹	Rash erythematous	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
そう痒性皮疹	Rash pruritic	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
酒さ	Rosacea	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚障害	Skin disorder	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚色素減少	Skin hypopigmentation	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚病変	Skin lesion	1 (0.2)	0	0	0	3 (0.6)	0	0	0
皮膚腫瘤	Skin mass	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
丘疹状蕁麻疹	Urticaria papular	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
全頭脱毛症	Alopecia totalis	0	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
冷汗	Cold sweat	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	Dermatitis allergic	0	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
薬疹	Drug eruption	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
湿疹	Eczema	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
汗腺炎	Hidradenitis	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
汗疹	Miliaria	0	0	0	0	3 (0.6)	0	0	0
爪毒性	Nail toxicity	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
光線過敏性反応	Photosensitivity reaction	0	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
色素沈着障害	Pigmentation disorder	0	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
全身性皮疹	Rash generalised	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
丘疹性皮疹	Rash papular	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
瘢痕痛	Scar pain	0	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
皮膚灼熱感	Skin burning sensation	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
中毒性皮疹	Toxic skin eruption	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
臨床検査	Investigations	266 (50.3)	93 (17.6)	34 (6.4)	0	211 (40.0)	61 (11.6)	22 (4.2)	0
好中球数減少	Neutrophil count decreased	137 (25.9)	65 (12.3)	27 (5.1)	0	115 (21.8)	45 (8.5)	19 (3.6)	0
血小板数減少	Platelet count decreased	78 (14.7)	9 (1.7)	1 (0.2)	0	35 (6.6)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
体重減少	Weight decreased	69 (13.0)	2 (0.4)	0	0	40 (7.6)	0	0	0
白血球数減少	White blood cell count decreased	47 (8.9)	11 (2.1)	0	0	51 (9.7)	12 (2.3)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	Blood alkaline phosphatase increased	28 (5.3)	5 (0.9)	0	0	23 (4.4)	2 (0.4)	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	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
体重増加	Weight increased	14 (2.6)	0	0	0	4 (0.8)	0	0	0

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
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
国際標準比増加	International normalised ratio increased	11 (2.1)	5 (0.9)	0	0	4 (0.8)	2 (0.4)	0	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
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	8 (1.5)	0	0	0	11 (2.1)	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	Blood lactate dehydrogenase increased	5 (0.9)	1 (0.2)	0	0	2 (0.4)	0	0	0
リンパ球数減少	Lymphocyte count decreased	5 (0.9)	0	0	0	4 (0.8)	2 (0.4)	0	0
血中コレステロール増加	Blood cholesterol increased	4 (0.8)	0	1 (0.2)	0	3 (0.6)	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	Blood thyroid stimulating hormone increased	4 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
C－反応性蛋白増加	C-reactive protein increased	3 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
癌胎児性抗原増加	Carcinoembryonic antigen increased	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0
リパーゼ増加	Lipase increased	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0	2 (0.4)	0	0	0

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
総蛋白減少	Protein total decreased	3 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	Activated partial thromboplastin time prolonged	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	3 (0.6)	0	0	0
ヘモグロビン減少	Haemoglobin decreased	2 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
血液培養陽性	Blood culture positive	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
血中鉄減少	Blood iron decreased	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
血圧上昇	Blood pressure increased	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
血中ナトリウム増加	Blood sodium increased	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
血中尿素減少	Blood urea decreased	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
体温上昇	Body temperature increased	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
駆出率減少	Ejection fraction decreased	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
顆粒球数増加	Granulocyte count increased	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン増加	Haemoglobin increased	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
心拍数増加	Heart rate increased	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
尿検査異常	Urine analysis abnormal	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
ウエスト周囲径増加	Waist circumference increased	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
白血球数増加	White blood cell count increased	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
アミラーゼ増加	Amylase increased	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
抱合ビリルビン増加	Bilirubin conjugated increased	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
血中ブドウ糖増加	Blood glucose increased	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
血中ナトリウム減少	Blood sodium decreased	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
呼吸音異常	Breath sounds abnormal	0	0	0	0	1 (0.2)	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 (0.2)	1 (0.2)	0	0
フィブリン異常	Fibrin abnormal	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
尿中白血球エステラーゼ	Urine leukocyte esterase	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
尿量減少	Urine output decreased	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
肺活量異常	Vital capacity abnormal	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
ビタミンD減少	Vitamin D decreased	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
尿中白血球	White blood cells urine	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	265 (50.1)	106 (20.0)	33 (6.2)	1 (0.2)	227 (43.0)	55 (10.4)	30 (5.7)	0
好中球減少症	Neutropenia	188 (35.5)	88 (16.6)	27 (5.1)	0	131 (24.8)	32 (6.1)	27 (5.1)	0
貧血	Anaemia	84 (15.9)	8 (1.5)	0	0	109 (20.6)	18 (3.4)	0	0
血小板減少症	Thrombocytopenia	77 (14.6)	7 (1.3)	0	0	39 (7.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
白血球減少症	Leukopenia	23 (4.3)	3 (0.6)	1 (0.2)	0	17 (3.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
発熱性好中球減少症	Febrile neutropenia	19 (3.6)	11 (2.1)	7 (1.3)	0	14 (2.7)	11 (2.1)	2 (0.4)	0
白血球増加症	Leukocytosis	3 (0.6)	3 (0.6)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
リンパ球減少症	Lymphopenia	2 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
凝血異常	Coagulopathy	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
鉄欠乏性貧血	Iron deficiency anaemia	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
リンパ節痛	Lymph node pain	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
血栓性微小血管症	Thrombotic microangiopathy	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
播種性血管内凝固	Disseminated intravascular coagulation	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
血小板増加症	Thrombocytosis	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	262 (49.5)	47 (8.9)	5 (0.9)	0	226 (42.8)	38 (7.2)	7 (1.3)	1 (0.2)

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
食欲減退	Decreased appetite	198 (37.4)	12 (2.3)	1 (0.2)	0	144 (27.3)	10 (1.9)	0	0
低カリウム血症	Hypokalaemia	36 (6.8)	8 (1.5)	2 (0.4)	0	37 (7.0)	6 (1.1)	3 (0.6)	0
脱水	Dehydration	33 (6.2)	7 (1.3)	0	0	31 (5.9)	6 (1.1)	0	0
低アルブミン血症	Hypoalbuminaemia	31 (5.9)	6 (1.1)	0	0	10 (1.9)	0	0	0
高尿酸血症	Hyperuricaemia	15 (2.8)	1 (0.2)	0	0	15 (2.8)	1 (0.2)	4 (0.8)	0
低カルシウム血症	Hypocalcaemia	15 (2.8)	2 (0.4)	1 (0.2)	0	7 (1.3)	2 (0.4)	0	0
高血糖	Hyperglycaemia	14 (2.6)	2 (0.4)	0	0	19 (3.6)	7 (1.3)	1 (0.2)	0
低リン酸血症	Hypophosphataemia	14 (2.6)	9 (1.7)	0	0	5 (0.9)	4 (0.8)	0	0
低マグネシウム血症	Hypomagnesaemia	11 (2.1)	0	0	0	11 (2.1)	0	0	0
低ナトリウム血症	Hyponatraemia	9 (1.7)	5 (0.9)	1 (0.2)	0	7 (1.3)	3 (0.6)	0	0
高カリウム血症	Hyperkalaemia	7 (1.3)	2 (0.4)	0	0	3 (0.6)	0	1 (0.2)	0
高トリグリセリド血症	Hypertriglyceridaemia	5 (0.9)	0	0	0	3 (0.6)	2 (0.4)	0	0
悪液質	Cachexia	2 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
高カルシウム血症	Hypercalcaemia	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
高ナトリウム血症	Hypernatraemia	2 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
低血糖症	Hypoglycaemia	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
糖尿病	Diabetes mellitus	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
体液貯留	Fluid retention	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
高脂血症	Hyperlipidaemia	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
高マグネシウム血症	Hypermagnesaemia	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
低クロール血症	Hypochloraemia	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
ビタミン欠乏症	Hypovitaminosis	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
鉄欠乏	Iron deficiency	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
ラクトース不耐性	Lactose intolerance	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
栄養障害	Malnutrition	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
2型糖尿病	Type 2 diabetes mellitus	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
耐糖能障害	Glucose tolerance impaired	0	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
痛風	Gout	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
過小食	Hypophagia	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
低蛋白血症	Hypoproteinaemia	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
腫瘍崩壊症候群	Tumour lysis syndrome	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
ビタミンD欠乏	Vitamin D deficiency	0	0	0	0	3 (0.6)	0	0	0
神経系障害	Nervous system disorders	202 (38.2)	17 (3.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	171 (32.4)	16 (3.0)	2 (0.4)	1 (0.2)
頭痛	Headache	78 (14.7)	3 (0.6)	0	0	41 (7.8)	0	0	0
味覚異常	Dysgeusia	42 (7.9)	0	0	0	38 (7.2)	0	0	0
浮動性めまい	Dizziness	36 (6.8)	2 (0.4)	0	0	34 (6.4)	4 (0.8)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	Peripheral sensory neuropathy	28 (5.3)	5 (0.9)	0	0	31 (5.9)	1 (0.2)	0	0
錯感覚	Paraesthesia	15 (2.8)	0	0	0	13 (2.5)	0	0	0

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
末梢性ニューロパチー	Neuropathy peripheral	13 (2.5)	0	0	0	11 (2.1)	1 (0.2)	0	0
コリン作動性症候群	Cholinergic syndrome	11 (2.1)	0	0	0	13 (2.5)	0	0	0
傾眠	Somnolence	7 (1.3)	0	0	0	3 (0.6)	0	0	0
振戦	Tremor	6 (1.1)	0	0	0	8 (1.5)	0	0	0
アカシジア	Akathisia	5 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
多発ニューロパチー	Polyneuropathy	4 (0.8)	0	0	0	5 (0.9)	0	0	0
坐骨神経痛	Sciatica	4 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
味覚消失	Ageusia	3 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
健忘	Amnesia	3 (0.6)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
失語症	Aphasia	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
運動失調	Ataxia	3 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	Hypoaesthesia	3 (0.6)	0	0	0	3 (0.6)	0	0	0
記憶障害	Memory impairment	3 (0.6)	0	0	0	3 (0.6)	0	0	0
失声症	Aphonia	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
注意力障害	Disturbance in attention	2 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
よだれ	Drooling	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
神経毒性	Neurotoxicity	2 (0.4)	0	0	0	5 (0.9)	0	0	0
末梢性運動ニューロパチー	Peripheral motor neuropathy	2 (0.4)	0	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(%)			
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
失神	Syncope	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	7 (1.3)	7 (1.3)	0	0
意識変容状態	Altered state of consciousness	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
くも膜嚢胞	Arachnoid cyst	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
平衡障害	Balance disorder	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
腕神経叢障害	Brachial plexopathy	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
頚腕症候群	Cervicobrachial syndrome	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
意識レベルの低下	Depressed level of consciousness	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
構語障害	Dysarthria	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
てんかん	Epilepsy	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
顔面不全麻痺	Facial paresis	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
高アンモニア血性脳症	Hyperammonaemic encephalopathy	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
過眠症	Hypersomnia	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
筋緊張亢進	Hypertonia	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
嗜眠	Lethargy	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
視神経炎	Optic neuritis	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
可逆性後白質脳症症候群	Posterior reversible encephalopathy syndrome	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
失神寸前の状態	Presyncope	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	4 (0.8)	1 (0.2)	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	Sinus headache	1 (0.2)	0	0	0	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
良性ローランドてんかん	Benign rolandic epilepsy	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
灼熱足症候群	Burning feet syndrome	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
灼熱感	Burning sensation	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
脳血腫	Cerebral haematoma	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
脳血管発作	Cerebrovascular accident	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
認知障害	Cognitive disorder	0	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
痙攣	Convulsion	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
頭部不快感	Head discomfort	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
味覚減退	Hypogeusia	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
感覚異常性大腿神経痛	Meralgia paraesthetica	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
筋痙直	Muscle spasticity	0	0	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(%)			
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
嗅覚錯誤	Parosmia	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
下肢静止不能症候群	Restless legs syndrome	0	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	198 (37.4)	36 (6.8)	4 (0.8)	4 (0.8)	154 (29.2)	28 (5.3)	8 (1.5)	3 (0.6)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	37 (7.0)	1 (0.2)	0	0	20 (3.8)	0	1 (0.2)	0
尿路感染	Urinary tract infection	30 (5.7)	4 (0.8)	0	0	21 (4.0)	3 (0.6)	0	0
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	18 (3.4)	0	0	0	11 (2.1)	0	0	0
結膜炎	Conjunctivitis	17 (3.2)	0	0	0	8 (1.5)	0	0	0
副鼻腔炎	Sinusitis	13 (2.5)	1 (0.2)	0	0	7 (1.3)	1 (0.2)	0	0
気管支炎	Bronchitis	12 (2.3)	0	0	0	4 (0.8)	0	0	0
肺炎	Pneumonia	10 (1.9)	6 (1.1)	0	0	8 (1.5)	3 (0.6)	1 (0.2)	0
鼻炎	Rhinitis	9 (1.7)	0	0	0	10 (1.9)	0	0	0
医療機器関連感染	Device related infection	7 (1.3)	4 (0.8)	0	0	9 (1.7)	4 (0.8)	0	0
歯肉炎	Gingivitis	7 (1.3)	0	0	0	4 (0.8)	1 (0.2)	0	0
膀胱炎	Cystitis	6 (1.1)	0	0	0	4 (0.8)	1 (0.2)	0	0
咽頭炎	Pharyngitis	6 (1.1)	0	0	0	7 (1.3)	0	0	0
皮膚感染	Skin infection	6 (1.1)	0	0	0	5 (0.9)	0	0	0
蜂巣炎	Cellulitis	5 (0.9)	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
粘膜感染	Mucosal infection	5 (0.9)	0	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(%)			
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
敗血症	Sepsis	5 (0.9)	0	2 (0.4)	3 (0.6)	7 (1.3)	1 (0.2)	5 (0.9)	1 (0.2)
歯感染	Tooth infection	5 (0.9)	3 (0.6)	0	0	4 (0.8)	0	0	0
カンジダ感染	Candida infection	4 (0.8)	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	Clostridium difficile colitis	4 (0.8)	4 (0.8)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
感染	Infection	4 (0.8)	3 (0.6)	0	0	7 (1.3)	0	0	0
インフルエンザ	Influenza	4 (0.8)	0	0	0	5 (0.9)	1 (0.2)	0	0
口腔カンジダ症	Oral candidiasis	4 (0.8)	0	0	0	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0
口腔ヘルペス	Oral herpes	4 (0.8)	0	0	0	4 (0.8)	0	0	0
耳感染	Ear infection	3 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
帯状疱疹	Herpes zoster	3 (0.6)	0	0	0	5 (0.9)	2 (0.4)	0	0
口唇感染	Lip infection	3 (0.6)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
中耳炎	Otitis media	3 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
爪囲炎	Paronychia	3 (0.6)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
歯周炎	Periodontitis	3 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
腹膜炎	Peritonitis	3 (0.6)	2 (0.4)	1 (0.2)	0	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
歯髄炎	Pulpitis dental	3 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
気道感染	Respiratory tract infection	3 (0.6)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
菌血症	Bacteraemia	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
憩室炎	Diverticulitis	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
眼感染	Eye infection	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
せつ	Furuncle	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
単純ヘルペス	Herpes simplex	2 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
喉頭炎	Laryngitis	2 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
肺感染	Lung infection	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
骨髄炎	Osteomyelitis	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
ウイルス感染	Viral infection	2 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
ウイルス性上気道感染	Viral upper respiratory tract infection	2 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
腹部感染	Abdominal infection	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
急性副鼻腔炎	Acute sinusitis	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
肛門膿瘍	Anal abscess	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
細菌感染	Bacterial infection	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
胆道感染	Biliary tract infection	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
カンピロバクター感染	Campylobacter infection	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位感染	Catheter site infection	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	Clostridium difficile infection	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
精巣上体炎	Epididymitis	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
大腸菌性敗血症	Escherichia sepsis	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
皮膚真菌感染	Fungal skin infection	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
歯肉膿瘍	Gingival abscess	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
痔核感染	Haemorrhoid infection	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	Herpes virus infection	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
麦粒腫	Hordeolum	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
咬傷感染	Infected bites	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
感染性皮膚嚢腫	Infected dermal cyst	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
限局性感染	Localised infection	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
肺膿瘍	Lung abscess	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
リンパ節感染	Lymph gland infection	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
乳様突起炎	Mastoiditis	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
口腔感染	Oral infection	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
骨盤膿瘍	Pelvic abscess	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
骨盤内感染	Pelvic infection	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
会陰膿瘍	Perineal abscess	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
細菌性腹膜炎	Peritonitis bacterial	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
術後創感染	Postoperative wound infection	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
感染性直腸炎	Proctitis infectious	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
腎盂腎炎	Pyelonephritis	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
膿疱性皮疹	Rash pustular	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
サルモネラ症	Salmonellosis	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
敗血症性ショック	Septic shock	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
唾液腺炎	Sialoadenitis	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
ブドウ球菌感染	Staphylococcal infection	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
ブドウ球菌性敗血症	Staphylococcal sepsis	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
白癬感染	Tinea infection	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
歯膿瘍	Tooth abscess	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
外陰腟真菌感染	Vulvovaginal mycotic infection	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
創傷感染	Wound infection	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
感染性関節炎	Arthritis infective	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
異型肺炎	Atypical pneumonia	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
気管支肺アスペルギルス症	Bronchopulmonary aspergillosis	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
カンピロバクター胃腸炎	Campylobacter gastroenteritis	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
医療機器関連敗血症	Device related sepsis	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
丹毒	Erysipelas	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
胃腸炎	Gastroenteritis	0	0	0	0	6 (1.1)	1 (0.2)	0	0
ウイルス性胃腸炎	Gastroenteritis viral	0	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
クレブシエラ感染	Klebsiella infection	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
クレブシエラ性敗血症	Klebsiella sepsis	0	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
下気道感染	Lower respiratory tract infection	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
好中球減少性感染	Neutropenic infection	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
爪真菌症	Onychomycosis	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
会陰感染	Perineal infection	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
直腸周囲膿瘍	Perirectal abscess	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
シュードモナス感染	Pseudomonas infection	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
トリコフィトン感染症	Trichophytosis	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
ウイルス性鼻炎	Viral rhinitis	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
外陰部炎	Vulvitis	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
血管障害	Vascular disorders	180 (34.0)	62 (11.7)	2 (0.4)	0	99 (18.8)	27 (5.1)	0	0
高血圧	Hypertension	136 (25.7)	57 (10.8)	0	0	45 (8.5)	15 (2.8)	0	0
塞栓症	Embolism	13 (2.5)	3 (0.6)	0	0	5 (0.9)	1 (0.2)	0	0

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
低血圧	Hypotension	12 (2.3)	0	1 (0.2)	0	23 (4.4)	5 (0.9)	0	0
潮紅	Flushing	8 (1.5)	0	0	0	5 (0.9)	0	0	0
ほてり	Hot flush	7 (1.3)	0	0	0	8 (1.5)	0	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
血腫	Haematoma	3 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
リンパ浮腫	Lymphoedema	3 (0.6)	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	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
出血	Haemorrhage	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
頚静脈血栓症	Jugular vein thrombosis	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
静脈炎	Phlebitis	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
動静脈瘻	Arteriovenous fistula	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
充血	Hyperaemia	1 (0.2)	0	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
表在性静脈炎	Phlebitis superficial	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
高血圧前症	Prehypertension	1 (0.2)	0	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
血管炎	Vasculitis	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	Angiopathy	0	0	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(%)			
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
大動脈解離	Aortic dissection	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
血液量減少性ショック	Hypovolaemic shock	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
末梢動脈解離	Peripheral artery dissection	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
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
静脈瘤	Varicose vein	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
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	151 (28.5)	10 (1.9)	0	0	138 (26.1)	8 (1.5)	2 (0.4)	0
背部痛	Back pain	41 (7.8)	4 (0.8)	0	0	45 (8.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
四肢痛	Pain in extremity	35 (6.6)	3 (0.6)	0	0	18 (3.4)	1 (0.2)	0	0
関節痛	Arthralgia	31 (5.9)	0	0	0	21 (4.0)	1 (0.2)	0	0
筋骨格痛	Musculoskeletal pain	17 (3.2)	1 (0.2)	0	0	14 (2.7)	1 (0.2)	0	0
骨痛	Bone pain	15 (2.8)	1 (0.2)	0	0	16 (3.0)	4 (0.8)	0	0
筋肉痛	Myalgia	14 (2.6)	0	0	0	13 (2.5)	0	0	0
筋痙縮	Muscle spasms	13 (2.5)	0	0	0	8 (1.5)	0	0	0
頚部痛	Neck pain	12 (2.3)	0	0	0	4 (0.8)	0	0	0

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
筋力低下	Muscular weakness	11 (2.1)	1 (0.2)	0	0	7 (1.3)	0	0	0
側腹部痛	Flank pain	9 (1.7)	0	0	0	13 (2.5)	0	0	0
脊椎痛	Spinal pain	6 (1.1)	1 (0.2)	0	0	2 (0.4)	0	0	0
筋骨格系胸痛	Musculoskeletal chest pain	5 (0.9)	0	0	0	3 (0.6)	0	0	0
顎痛	Pain in jaw	4 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
関節炎	Arthritis	3 (0.6)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
腱炎	Tendonitis	3 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
滑液包炎	Bursitis	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
筋攣縮	Muscle twitching	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格不快感	Musculoskeletal discomfort	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格硬直	Musculoskeletal stiffness	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
顎関節症候群	Temporomandibular joint syndrome	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
鼠径部痛	Groin pain	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
椎間板障害	Intervertebral disc disorder	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
脊柱前弯症	Lordosis	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
恥骨痛	Pubic pain	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
横紋筋融解症	Rhabdomyolysis	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
脊柱管狭窄症	Spinal column stenosis	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
変形性脊椎症	Spinal osteoarthritis	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
開口障害	Trismus	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
単関節炎	Monarthritis	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
筋炎	Myositis	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
神経障害性関節症	Neuropathic arthropathy	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
結節性変形性関節症	Nodal osteoarthritis	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
骨粗鬆症	Osteoporosis	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
関節リウマチ	Rheumatoid arthritis	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
肩回旋筋腱板症候群	Rotator cuff syndrome	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
重感	Sensation of heaviness	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	132 (25.0)	27 (5.1)	3 (0.6)	0	50 (9.5)	11 (2.1)	0	0
蛋白尿	Proteinuria	89 (16.8)	15 (2.8)	0	0	24 (4.5)	1 (0.2)	0	0
血尿	Haematuria	13 (2.5)	2 (0.4)	0	0	7 (1.3)	1 (0.2)	0	0
排尿困難	Dysuria	9 (1.7)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
尿閉	Urinary retention	7 (1.3)	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0
尿失禁	Urinary incontinence	5 (0.9)	0	0	0	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0
水腎症	Hydronephrosis	4 (0.8)	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
頻尿	Pollakiuria	4 (0.8)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
急性腎不全	Renal failure acute	4 (0.8)	3 (0.6)	0	0	3 (0.6)	3 (0.6)	0	0
非感染性膀胱炎	Cystitis noninfective	3 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)	0	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
尿路痛	Urinary tract pain	3 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
乏尿	Oliguria	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0
腎不全	Renal failure	2 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
急性腎前性腎不全	Acute prerenal failure	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
無尿	Anuria	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
失禁	Incontinence	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
腎結石症	Nephrolithiasis	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
腎盂腎杯拡張症	Pyelocaliectasis	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
腎障害	Renal disorder	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
慢性腎不全	Renal failure chronic	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
尿管拡張	Ureteric dilatation	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
尿路閉塞	Urinary tract obstruction	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
糞尿	Faecaluria	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
尿意切迫	Micturition urgency	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
夜間頻尿	Nocturia	0	0	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(%)			
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
閉塞性尿路疾患	Obstructive uropathy	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
腎前性腎不全	Prerenal failure	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
腎仙痛	Renal colic	0	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
腎臓痛	Renal pain	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
尿路障害	Urinary tract disorder	0	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
精神障害	Psychiatric disorders	83 (15.7)	5 (0.9)	3 (0.6)	0	87 (16.5)	3 (0.6)	0	2 (0.4)
不眠症	Insomnia	44 (8.3)	0	0	0	53 (10.0)	0	0	0
不安	Anxiety	21 (4.0)	3 (0.6)	0	0	21 (4.0)	1 (0.2)	0	0
うつ病	Depression	13 (2.5)	0	1 (0.2)	0	18 (3.4)	0	0	0
錯乱状態	Confusional state	9 (1.7)	0	1 (0.2)	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
譫妄	Delirium	3 (0.6)	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
精神状態変化	Mental status changes	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0
失見当識	Disorientation	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
易刺激性	Irritability	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
激越	Agitation	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
双極性障害	Bipolar disorder	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
気分変調性障害	Dysthymic disorder	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
摂食障害	Eating disorder	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
悪夢	Nightmare	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
パニック発作	Panic attack	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
人格変化	Personality change	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
睡眠障害	Sleep disorder	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
ストレス	Stress	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
アルコール乱用	Alcohol abuse	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
抑うつ気分	Depressed mood	0	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
リビドー減退	Libido decreased	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
気分変化	Mood altered	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
神経過敏	Nervousness	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
落ち着きのなさ	Restlessness	0	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
自殺企図	Suicide attempt	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	70 (13.2)	12 (2.3)	0	0	47 (8.9)	4 (0.8)	2 (0.4)	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
転倒	Fall	11 (2.1)	5 (0.9)	0	0	13 (2.5)	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
ストーマ部疼痛	Stoma site pain	4 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
創離開	Wound dehiscence	4 (0.8)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
肉離れ	Muscle strain	3 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
眼挫傷	Eye contusion	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
股関節部骨折	Hip fracture	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
肋骨骨折	Rib fracture	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
創合併症	Wound complication	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	2 (0.4)	0	0	0
アルコール中毒	Alcohol poisoning	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
動物咬傷	Animal bite	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
足関節部骨折	Ankle fracture	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
節足動物咬傷	Arthropod bite	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
圧迫骨折	Compression fracture	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
角膜擦過傷	Corneal abrasion	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
上顆炎	Epicondylitis	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
擦過傷	Excoriation	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
腓骨骨折	Fibula fracture	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
骨折	Fracture	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
消化管ストーマ合併症	Gastrointestinal stoma complication	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
手骨折	Hand fracture	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
注射に伴う反応	Injection related reaction	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
裂傷	Laceration	1 (0.2)	0	0	0	3 (0.6)	0	0	0

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
下肢骨折	Lower limb fracture	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
口腔内損傷	Mouth injury	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
術後創合併症	Postoperative wound complication	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
処置による腸管穿孔	Procedural intestinal perforation	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
処置による疼痛	Procedural pain	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
皮膚損傷	Skin injury	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
刺創	Stab wound	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
大腿骨骨折	Femur fracture	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
肝血腫	Hepatic haematoma	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
切開部位痛	Incision site pain	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
四肢損傷	Limb injury	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
腰椎骨折	Lumbar vertebral fracture	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
放射線皮膚損傷	Radiation skin injury	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
脊椎骨折	Spinal fracture	0	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
ストーマ部刺激感	Stoma site irritation	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

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
熱傷	Thermal burn	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
静脈損傷	Venous injury	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
眼障害	Eye disorders	56 (10.6)	2 (0.4)	0	0	39 (7.4)	2 (0.4)	0	0
流涙増加	Lacrimation increased	25 (4.7)	0	0	0	14 (2.7)	0	0	0
眼乾燥	Dry eye	8 (1.5)	0	0	0	9 (1.7)	0	0	0
眼窩周囲浮腫	Periorbital oedema	6 (1.1)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
霧視	Vision blurred	6 (1.1)	0	0	0	4 (0.8)	1 (0.2)	0	0
眼瞼浮腫	Eyelid oedema	5 (0.9)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
白内障	Cataract	4 (0.8)	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
結膜出血	Conjunctival haemorrhage	3 (0.6)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
眼痛	Eye pain	3 (0.6)	0	0	0	3 (0.6)	0	0	0
眼出血	Eye haemorrhage	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
羞明	Photophobia	2 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
硝子体浮遊物	Vitreous floaters	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
結膜刺激	Conjunctival irritation	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎	Conjunctivitis allergic	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
後天性涙道狭窄	Dacryostenosis acquired	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
複視	Diplopia	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
眼脂	Eye discharge	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
眼の障害	Eye disorder	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
眼球浮腫	Eye oedema	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
全眼球炎	Panophthalmitis	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
光視症	Photopsia	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
視力障害	Visual impairment	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
硝子体出血	Vitreous haemorrhage	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
眼精疲労	Asthenopia	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
眼瞼炎	Blepharitis	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
眼刺激	Eye irritation	0	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
眼そう痒症	Eye pruritus	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
緑内障	Glaucoma	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
瞳孔動揺	Hippus	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
黄斑浮腫	Macular oedema	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
硝子体剥離	Vitreous detachment	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	28 (5.3)	2 (0.4)	0	0	13 (2.5)	0	0	0
腟出血	Vaginal haemorrhage	5 (0.9)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
骨盤痛	Pelvic pain	4 (0.8)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0
精巣痛	Testicular pain	3 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
腟分泌物	Vaginal discharge	3 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
前立腺炎	Prostatitis	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
陰部そう痒症	Pruritus genital	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
陰嚢浮腫	Scrotal oedema	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
腟の炎症	Vaginal inflammation	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
バルトリン嚢腫	Bartholin's cyst	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
勃起不全	Erectile dysfunction	1 (0.2)	0	0	0	3 (0.6)	0	0	0
女性生殖器瘻	Female genital tract fistula	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
生殖器痛	Genital pain	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
性器浮腫	Oedema genital	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
陰茎浮腫	Penile oedema	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
前立腺閉塞	Prostatic obstruction	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
性機能不全	Sexual dysfunction	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
子宮出血	Uterine haemorrhage	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
外陰腟灼熱感	Vulvovaginal burning sensation	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
外陰腟乾燥	Vulvovaginal dryness	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
乳房嚢胞	Breast cyst	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
乳房腫瘤	Breast mass	0	0	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(%)			
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
射精障害	Ejaculation disorder	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
会陰痛	Perineal pain	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
自発陰茎勃起	Spontaneous penile erection	0	0	0	0	1 (0.2)	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)	25 (4.7)	4 (0.8)	0	0	7 (1.3)	1 (0.2)	0	0
腫瘍疼痛	Tumour pain	13 (2.5)	1 (0.2)	0	0	3 (0.6)	0	0	0
癌疼痛	Cancer pain	2 (0.4)	0	0	0	3 (0.6)	0	0	0
血管腫	Haemangioma	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
化膿性肉芽腫	Pyogenic granuloma	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
膀胱癌	Bladder cancer	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
遠隔転移を伴う結腸直腸癌	Colorectal cancer metastatic	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
悪性腹水	Malignant ascites	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚転移	Metastases to skin	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
口腔の良性新生物	Oral neoplasm benign	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
腫瘍熱	Tumour associated fever	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

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
髄膜転移	Metastases to meninges	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	22 (4.2)	6 (1.1)	2 (0.4)	1 (0.2)	23 (4.4)	10 (1.9)	2 (0.4)	1 (0.2)
高ビリルビン血症	Hyperbilirubinaemia	5 (0.9)	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
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
胆嚢炎	Cholecystitis	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	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
胆管閉塞	Bile duct obstruction	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
胆管狭窄	Bile duct stenosis	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0
胆管炎	Cholangitis	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
閉塞性胆石症	Cholelithiasis obstructive	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	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
急性肝不全	Acute hepatic failure	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
慢性胆管炎	Cholangitis chronic	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
急性胆嚢炎	Cholecystitis acute	0	0	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(%)			
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
胆石症	Cholelithiasis	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
胆汁うっ滞	Cholestasis	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
胆嚢痛	Gallbladder pain	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
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
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders	20 (3.8)	0	0	0	17 (3.2)	0	0	0
回転性めまい	Vertigo	11 (2.1)	0	0	0	8 (1.5)	0	0	0
耳痛	Ear pain	6 (1.1)	0	0	0	3 (0.6)	0	0	0
耳垢栓塞	Cerumen impaction	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
聴覚障害	Hearing impaired	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
鼓膜穿孔	Tympanic membrane perforation	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
耳不快感	Ear discomfort	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
外耳の炎症	External ear inflammation	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
中耳滲出液	Middle ear effusion	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
耳鳴	Tinnitus	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
頭位性回転性めまい	Vertigo positional	0	0	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(%)			
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
前庭障害	Vestibular disorder	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
心臓障害	Cardiac disorders	19 (3.6)	5 (0.9)	0	1 (0.2)	30 (5.7)	2 (0.4)	0	6 (1.1)
狭心症	Angina pectoris	4 (0.8)	2 (0.4)	0	0	3 (0.6)	0	0	0
動悸	Palpitations	3 (0.6)	0	0	0	8 (1.5)	0	0	0
心不全	Cardiac failure	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)
洞性徐脈	Sinus bradycardia	2 (0.4)	0	0	0	0	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
心房細動	Atrial fibrillation	1 (0.2)	0	0	0	4 (0.8)	0	0	0
徐脈	Bradycardia	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
心障害	Cardiac disorder	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
うっ血性心筋症	Congestive cardiomyopathy	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
心嚢液貯留	Pericardial effusion	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
右室不全	Right ventricular failure	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
洞性頻脈	Sinus tachycardia	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
心房粗動	Atrial flutter	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
心停止	Cardiac arrest	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
心肺停止	Cardio-respiratory arrest	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
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
頻脈	Tachycardia	0	0	0	0	5 (0.9)	1 (0.2)	0	0
外科および内科処置	Surgical and medical procedures	18 (3.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	20 (3.8)	0	0	0
静脈カテーテル留置	Catheterisation venous	5 (0.9)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
中心静脈カテーテル留置	Central venous catheterisation	3 (0.6)	0	0	0	7 (1.3)	0	0	0
カテーテル除去	Catheter removal	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
抜歯	Tooth extraction	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
肛門直腸手術	Anorectal operation	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
人工歯冠処置	Artificial crown procedure	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
癌手術	Cancer surgery	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
中心静脈カテーテル除去	Central venous catheter removal	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
デンタルケア	Dental care	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
歯科手術	Dental operation	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
腸瘻造設	Enterostomy	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
血管腫切除	Haemangioma removal	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
高周波アブレーション	High frequency ablation	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚手術	Skin operation	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
膿瘍ドレナージ	Abscess drainage	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
カテーテル留置	Catheter placement	0	0	0	0	3 (0.6)	0	0	0
肝切除	Hepatectomy	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
ヘルニア修復	Hernia repair	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
回腸瘻閉鎖	Ileostomy closure	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
ポリープ切除	Polypectomy	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
尿管ステント挿入	Ureteral stent insertion	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
創部ドレナージ	Wound drainage	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
内分泌障害	Endocrine disorders	17 (3.2)	0	0	0	6 (1.1)	0	0	0
甲状腺機能低下症	Hypothyroidism	14 (2.6)	0	0	0	5 (0.9)	0	0	0
甲状腺機能亢進症	Hyperthyroidism	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
粘液水腫	Myxoedema	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
副腎機能不全	Adrenal insufficiency	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
免疫系障害	Immune system disorders	15 (2.8)	3 (0.6)	0	0	13 (2.5)	1 (0.2)	0	0
過敏症	Hypersensitivity	6 (1.1)	0	0	0	5 (0.9)	0	0	0

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
薬物過敏症	Drug hypersensitivity	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
季節性アレルギー	Seasonal allergy	3 (0.6)	0	0	0	4 (0.8)	0	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
造影剤アレルギー	Contrast media allergy	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
複合アレルギー	Multiple allergies	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	Congenital, familial and genetic disorders	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
幽門狭窄	Pyloric stenosis	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0

MedDRA Version 17.0; NCI-CTCAE v4.0

Report: V:/StatProg._G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Output/a_276_2_sum_ae_teae_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[redacted]

表 2.7.6.4-22 いずれかの治験薬との因果関係が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 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)
腹痛	Abdominal pain	37 (7.0)	4 (0.8)	42 (8.0)	1 (0.2)
消化不良	Dyspepsia	18 (3.4)	1 (0.2)	16 (3.0)	0
口内乾燥	Dry mouth	16 (3.0)	0	18 (3.4)	0
直腸出血	Rectal haemorrhage	14 (2.6)	0	3 (0.6)	0
上腹部痛	Abdominal pain upper	13 (2.5)	0	11 (2.1)	0
歯肉出血	Gingival bleeding	10 (1.9)	0	0	0
口腔内痛	Oral pain	10 (1.9)	1 (0.2)	6 (1.1)	0
腹部膨満	Abdominal distension	9 (1.7)	0	4 (0.8)	0
嚥下障害	Dysphagia	9 (1.7)	0	1 (0.2)	0
口腔内出血	Mouth haemorrhage	9 (1.7)	0	1 (0.2)	0
肛門出血	Anal haemorrhage	7 (1.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
歯肉痛	Gingival pain	7 (1.3)	0	3 (0.6)	0
痔核	Haemorrhoids	7 (1.3)	0	0	0
肛門周囲痛	Proctalgia	7 (1.3)	1 (0.2)	3 (0.6)	0
歯痛	Toothache	7 (1.3)	0	2 (0.4)	0
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	6 (1.1)	0	8 (1.5)	0
直腸炎	Proctitis	6 (1.1)	0	2 (0.4)	0
口唇炎	Cheilitis	5 (0.9)	0	7 (1.3)	0
腹水	Ascites	4 (0.8)	0	0	0
胃炎	Gastritis	4 (0.8)	1 (0.2)	3 (0.6)	1 (0.2)
大腸炎	Colitis	3 (0.6)	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.4)
放屁	Flatulence	3 (0.6)	0	6 (1.1)	0
腸管穿孔	Intestinal perforation	3 (0.6)	3 (0.6)	0	0
大腸出血	Large intestinal haemorrhage	3 (0.6)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)
歯周病	Periodontal disease	3 (0.6)	0	1 (0.2)	0
腹部不快感	Abdominal discomfort	2 (0.4)	0	1 (0.2)	0

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
肛門の炎症	Anal inflammation	2 (0.4)	0	1 (0.2)	0
アフタ性口内炎	Aphthous stomatitis	2 (0.4)	0	4 (0.8)	0
おくび	Eructation	2 (0.4)	0	0	0
吐血	Haematemesis	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0
痔出血	Haemorrhoidal haemorrhage	2 (0.4)	0	1 (0.2)	0
大腸穿孔	Large intestine perforation	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0
腸間膜静脈血栓症	Mesenteric vein thrombosis	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
口腔内潰瘍形成	Mouth ulceration	2 (0.4)	0	4 (0.8)	0
口腔知覚不全	Oral dysaesthesia	2 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
小腸出血	Small intestinal haemorrhage	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
腹部硬直	Abdominal rigidity	1 (0.2)	0	0	0
裂肛	Anal fissure	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
痔瘻	Anal fistula	1 (0.2)	0	0	0
肛門潰瘍	Anal ulcer	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
肛門直腸不快感	Anorectal discomfort	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
口唇のひび割れ	Chapped lips	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
結腸瘻	Colonic fistula	1 (0.2)	0	0	0
血性下痢	Diarrhoea haemorrhagic	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
びらん性食道炎	Erosive oesophagitis	1 (0.2)	0	0	0
便失禁	Faecal incontinence	1 (0.2)	0	0	0
排便回数増加	Frequent bowel movements	1 (0.2)	0	0	0
胃出血	Gastric haemorrhage	1 (0.2)	0	0	0
胃腸出血	Gastrointestinal haemorrhage	1 (0.2)	0	0	0
消化器痛	Gastrointestinal pain	1 (0.2)	0	3 (0.6)	0
消化管穿孔	Gastrointestinal perforation	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
腸閉塞	Intestinal obstruction	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
口唇びらん	Lip erosion	1 (0.2)	0	0	0
弛緩歯	Loose tooth	1 (0.2)	0	0	0
下部消化管出血	Lower gastrointestinal haemorrhage	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)
嚥下痛	Odynophagia	1 (0.2)	0	0	0
食道静脈瘤出血	Oesophageal varices haemorrhage	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0

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
食道炎	Oesophagitis	1 (0.2)	0	0	0
排便痛	Painful defaecation	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
膵炎	Pancreatitis	1 (0.2)	0	0	0
直腸しぶり	Rectal tenesmus	1 (0.2)	0	0	0
逆流性胃炎	Reflux gastritis	1 (0.2)	0	0	0
流涎過多	Salivary hypersecretion	1 (0.2)	1 (0.2)	7 (1.3)	0
小腸穿孔	Small intestinal perforation	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
齲歯	Dental caries	0	0	1 (0.2)	0
変色便	Faeces discoloured	0	0	1 (0.2)	0
胃腸の炎症	Gastrointestinal inflammation	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
血便排泄	Haematochezia	0	0	3 (0.6)	0
胃酸過多	Hyperchlorhydria	0	0	2 (0.4)	0
口の感覚鈍麻	Hypoaesthesia oral	0	0	1 (0.2)	0
イレウス	Ileus	0	0	1 (0.2)	0
腸出血	Intestinal haemorrhage	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
口唇潰瘍	Lip ulceration	0	0	1 (0.2)	0
口の錯感覚	Paraesthesia oral	0	0	1 (0.2)	0
直腸穿孔	Rectal perforation	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
舌潰瘍	Tongue ulceration	0	0	1 (0.2)	0
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)
末梢性浮腫	Oedema peripheral	52 (9.8)	1 (0.2)	18 (3.4)	0
倦怠感	Malaise	29 (5.5)	0	29 (5.5)	1 (0.2)
発熱	Pyrexia	29 (5.5)	0	18 (3.4)	1 (0.2)
顔面浮腫	Face oedema	17 (3.2)	0	1 (0.2)	0
悪寒	Chills	10 (1.9)	0	8 (1.5)	0
浮腫	Oedema	8 (1.5)	0	1 (0.2)	0
限局性浮腫	Localised oedema	4 (0.8)	1 (0.2)	0	0
歩行障害	Gait disturbance	3 (0.6)	0	0	0
インフルエンザ様疾患	Influenza like illness	3 (0.6)	0	2 (0.4)	0
局所腫脹	Local swelling	3 (0.6)	0	1 (0.2)	0
注入部位血管外漏出	Infusion site extravasation	2 (0.4)	0	0	0

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
カテーテル留置部位紅斑	Catheter site erythema	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
カテーテル留置部位疼痛	Catheter site pain	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
胸部不快感	Chest discomfort	1 (0.2)	0	0	0
胸痛	Chest pain	1 (0.2)	0	3 (0.6)	1 (0.2)
冷感	Feeling cold	1 (0.2)	0	0	0
閉塞性ヘルニア	Hernia obstructive	1 (0.2)	0	0	0
治癒不良	Impaired healing	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
注入部位そう痒感	Infusion site pruritus	1 (0.2)	0	0	0
注射部位反応	Injection site reaction	1 (0.2)	0	0	0
粘膜変色	Mucosal discolouration	1 (0.2)	0	0	0
全身性炎症反応症候群	Systemic inflammatory response syndrome	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
内臓痛	Visceral pain	1 (0.2)	0	0	0
カテーテル留置部位分泌物	Catheter site discharge	0	0	1 (0.2)	0
薬物不耐性	Drug intolerance	0	0	1 (0.2)	0
早期満腹	Early satiety	0	0	1 (0.2)	0
炎症	Inflammation	0	0	1 (0.2)	0
注射部位紅斑	Injection site erythema	0	0	1 (0.2)	0
気腫	Pneumatosis	0	0	1 (0.2)	0
温度変化不耐症	Temperature intolerance	0	0	3 (0.6)	0
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)
白血球減少症	Leukopenia	23 (4.3)	4 (0.8)	17 (3.2)	2 (0.4)
発熱性好中球減少症	Febrile neutropenia	17 (3.2)	16 (3.0)	13 (2.5)	12 (2.3)
凝血異常	Coagulopathy	1 (0.2)	0	0	0
鉄欠乏性貧血	Iron deficiency anaemia	1 (0.2)	0	0	0
リンパ球減少症	Lymphopenia	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
血栓性微小血管症	Thrombotic microangiopathy	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
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

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
手掌・足底発赤知覚不全症候群	Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	61 (11.5)	6 (1.1)	27 (5.1)	2 (0.4)
皮膚乾燥	Dry skin	23 (4.3)	0	15 (2.8)	0
発疹	Rash	22 (4.2)	0	24 (4.5)	2 (0.4)
皮膚色素過剰	Skin hyperpigmentation	21 (4.0)	0	4 (0.8)	0
そう痒症	Pruritus	13 (2.5)	0	12 (2.3)	0
斑状丘疹状皮疹	Rash maculo-papular	13 (2.5)	0	11 (2.1)	0
多汗症	Hyperhidrosis	11 (2.1)	0	13 (2.5)	1 (0.2)
ざ瘡様皮膚炎	Dermatitis acneiform	9 (1.7)	0	4 (0.8)	0
蕁麻疹	Urticaria	7 (1.3)	0	1 (0.2)	0
爪変色	Nail discolouration	5 (0.9)	0	1 (0.2)	0
皮膚亀裂	Skin fissures	5 (0.9)	0	1 (0.2)	0
皮膚潰瘍	Skin ulcer	5 (0.9)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
紫斑	Purpura	4 (0.8)	0	0	0
爪の障害	Nail disorder	3 (0.6)	0	2 (0.4)	0
爪破損	Onychoclasis	3 (0.6)	0	0	0
紅斑	Erythema	2 (0.4)	0	3 (0.6)	0
寝汗	Night sweats	2 (0.4)	0	1 (0.2)	0
爪甲脱落症	Onychomadesis	2 (0.4)	0	1 (0.2)	0
皮膚毒性	Skin toxicity	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
顔面腫脹	Swelling face	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
褥瘡性潰瘍	Decubitus ulcer	1 (0.2)	0	0	0
結節性紅斑	Erythema nodosum	1 (0.2)	0	0	0
紅色症	Erythrosis	1 (0.2)	0	0	0
剥脱性発疹	Exfoliative rash	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
皮下出血	Haemorrhage subcutaneous	1 (0.2)	0	0	0
爪ジストロフィー	Nail dystrophy	1 (0.2)	0	0	0
爪線状隆起	Nail ridging	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
爪甲離床症	Onycholysis	1 (0.2)	0	2 (0.4)	1 (0.2)
皮膚疼痛	Pain of skin	1 (0.2)	0	0	0
掌蹠角皮症	Palmoplantar keratoderma	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
そう痒性皮疹	Rash pruritic	1 (0.2)	0	0	0
酒さ	Rosacea	1 (0.2)	0	0	0
皮膚剥脱	Skin exfoliation	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
皮膚色素減少	Skin hypopigmentation	1 (0.2)	0	0	0
皮膚反応	Skin reaction	1 (0.2)	0	0	0

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
丘疹状蕁麻疹	Urticaria papular	1 (0.2)	0	0	0
全頭脱毛症	Alopecia totalis	0	0	2 (0.4)	0
冷汗	Cold sweat	0	0	1 (0.2)	0
アレルギー性皮膚炎	Dermatitis allergic	0	0	2 (0.4)	0
汗疹	Miliaria	0	0	1 (0.2)	0
爪毒性	Nail toxicity	0	0	1 (0.2)	0
点状出血	Petechiae	0	0	1 (0.2)	0
光線過敏性反応	Photosensitivity reaction	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
色素沈着障害	Pigmentation disorder	0	0	2 (0.4)	0
皮膚病変	Skin lesion	0	0	1 (0.2)	0
中毒性皮疹	Toxic skin eruption	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
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)
体重減少	Weight decreased	50 (9.5)	1 (0.2)	22 (4.2)	0
白血球数減少	White blood cell count decreased	46 (8.7)	11 (2.1)	48 (9.1)	12 (2.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	15 (2.8)	0	5 (0.9)	2 (0.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	14 (2.6)	3 (0.6)	11 (2.1)	4 (0.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	Blood alkaline phosphatase increased	9 (1.7)	1 (0.2)	8 (1.5)	1 (0.2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	Gamma-glutamyltransferase increased	6 (1.1)	4 (0.8)	6 (1.1)	5 (0.9)
体重増加	Weight increased	5 (0.9)	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	Blood thyroid stimulating hormone increased	4 (0.8)	0	0	0
リンパ球数減少	Lymphocyte count decreased	4 (0.8)	0	4 (0.8)	2 (0.4)
血中ビリルビン増加	Blood bilirubin increased	3 (0.6)	1 (0.2)	3 (0.6)	0
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	3 (0.6)	0	6 (1.1)	0
国際標準比増加	International normalised ratio increased	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.2)	0

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
総蛋白減少	Protein total decreased	3 (0.6)	0	0	0
血中コレステロール増加	Blood cholesterol increased	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
ヘモグロビン減少	Haemoglobin decreased	2 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	Activated partial thromboplastin time prolonged	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	Blood lactate dehydrogenase increased	1 (0.2)	0	2 (0.4)	0
血圧上昇	Blood pressure increased	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
C－反応性蛋白増加	C-reactive protein increased	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
駆出率減少	Ejection fraction decreased	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
心拍数増加	Heart rate increased	1 (0.2)	0	0	0
血中ブドウ糖増加	Blood glucose increased	0	0	1 (0.2)	0
血中鉄減少	Blood iron decreased	0	0	1 (0.2)	0
癌胎児性抗原増加	Carcinoembryonic antigen increased	0	0	1 (0.2)	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	1 (0.2)	1 (0.2)
ヘモグロビン増加	Haemoglobin increased	0	0	1 (0.2)	0
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
呼吸困難	Dyspnoea	21 (4.0)	3 (0.6)	19 (3.6)	1 (0.2)
発声障害	Dysphonia	19 (3.6)	0	3 (0.6)	0
しゃっくり	Hiccups	19 (3.6)	2 (0.4)	11 (2.1)	0
咳嗽	Cough	16 (3.0)	0	6 (1.1)	0
肺塞栓症	Pulmonary embolism	14 (2.6)	12 (2.3)	10 (1.9)	7 (1.3)
口腔咽頭痛	Oropharyngeal pain	8 (1.5)	1 (0.2)	6 (1.1)	0
鼻漏	Rhinorrhoea	6 (1.1)	0	4 (0.8)	0
喀血	Haemoptysis	3 (0.6)	0	1 (0.2)	0
鼻閉	Nasal congestion	3 (0.6)	0	1 (0.2)	0
鼻の炎症	Nasal inflammation	3 (0.6)	0	0	0
労作性呼吸困難	Dyspnoea exertional	2 (0.4)	0	1 (0.2)	0

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
喉頭の炎症	Laryngeal inflammation	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
鼻乾燥	Nasal dryness	2 (0.4)	0	1 (0.2)	0
湿性咳嗽	Productive cough	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
副鼻腔障害	Sinus disorder	2 (0.4)	0	0	0
咽喉乾燥	Dry throat	1 (0.2)	0	0	0
咽頭知覚不全	Dysaesthesia pharynx	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
低酸素症	Hypoxia	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
間質性肺疾患	Interstitial lung disease	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)
肺浸潤	Lung infiltration	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
鼻部不快感	Nasal discomfort	1 (0.2)	0	0	0
咽頭紅斑	Pharyngeal erythema	1 (0.2)	0	0	0
咽頭出血	Pharyngeal haemorrhage	1 (0.2)	0	0	0
胸水	Pleural effusion	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
肺臓炎	Pneumonitis	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
肺出血	Pulmonary haemorrhage	1 (0.2)	0	0	0
呼吸不全	Respiratory failure	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
アレルギー性鼻炎	Rhinitis allergic	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
喉頭出血	Laryngeal haemorrhage	0	0	1 (0.2)	0
喉頭痛	Laryngeal pain	0	0	1 (0.2)	0
咽頭潰瘍	Pharyngeal ulceration	0	0	1 (0.2)	0
萎縮性鼻炎	Rhinitis atrophic	0	0	1 (0.2)	0
副鼻腔うっ血	Sinus congestion	0	0	1 (0.2)	0
上気道咳症候群	Upper-airway cough syndrome	0	0	2 (0.4)	0
喘鳴	Wheezing	0	0	1 (0.2)	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)
脱水	Dehydration	25 (4.7)	5 (0.9)	19 (3.6)	3 (0.6)
低カリウム血症	Hypokalaemia	20 (3.8)	5 (0.9)	17 (3.2)	4 (0.8)
低アルブミン血症	Hypoalbuminaemia	16 (3.0)	0	2 (0.4)	0
低リン酸血症	Hypophosphataemia	9 (1.7)	6 (1.1)	3 (0.6)	2 (0.4)
低マグネシウム血症	Hypomagnesaemia	8 (1.5)	0	7 (1.3)	0
低カルシウム血症	Hypocalcaemia	5 (0.9)	0	3 (0.6)	1 (0.2)
高尿酸血症	Hyperuricaemia	4 (0.8)	0	1 (0.2)	0
高血糖	Hyperglycaemia	3 (0.6)	0	3 (0.6)	3 (0.6)
低ナトリウム血症	Hyponatraemia	3 (0.6)	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)

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
高カルシウム血症	Hypercalcaemia	1 (0.2)	0	0	0
高カリウム血症	Hyperkalaemia	1 (0.2)	0	2 (0.4)	0
高ナトリウム血症	Hypernatraemia	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
耐糖能障害	Glucose tolerance impaired	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)
低クロール血症	Hypochloraemia	0	0	1 (0.2)	0
過小食	Hypophagia	0	0	1 (0.2)	0
低蛋白血症	Hypoproteinaemia	0	0	1 (0.2)	0
腫瘍崩壊症候群	Tumour lysis syndrome	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
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)
塞栓症	Embolism	11 (2.1)	3 (0.6)	1 (0.2)	0
ほてり	Hot flush	5 (0.9)	0	7 (1.3)	0
潮紅	Flushing	3 (0.6)	0	4 (0.8)	0
低血圧	Hypotension	3 (0.6)	0	12 (2.3)	2 (0.4)
出血	Haemorrhage	2 (0.4)	0	0	0
リンパ浮腫	Lymphoedema	2 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
静脈血栓症	Venous thrombosis	2 (0.4)	0	2 (0.4)	1 (0.2)
動静脈瘻	Arteriovenous fistula	1 (0.2)	0	0	0
深部静脈血栓症	Deep vein thrombosis	1 (0.2)	0	3 (0.6)	0
血腫	Haematoma	1 (0.2)	0	0	0
充血	Hyperaemia	1 (0.2)	0	0	0
高血圧クリーゼ	Hypertensive crisis	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
頚静脈血栓症	Jugular vein thrombosis	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
静脈炎	Phlebitis	1 (0.2)	0	0	0
表在性静脈炎	Phlebitis superficial	1 (0.2)	0	0	0
高血圧前症	Prehypertension	1 (0.2)	0	0	0
表在性血栓性静脈炎	Thrombophlebitis superficial	1 (0.2)	0	2 (0.4)	0
血栓症	Thrombosis	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
血管炎	Vasculitis	1 (0.2)	0	0	0
大動脈解離	Aortic dissection	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
血液量減少性ショック	Hypovolaemic shock	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
鎖骨下静脈血栓症	Subclavian vein thrombosis	0	0	1 (0.2)	0
血栓性静脈炎	Thrombophlebitis	0	0	1 (0.2)	0
静脈瘤	Varicose vein	0	0	1 (0.2)	0
大静脈塞栓症	Vena cava embolism	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
神経系障害	Nervous system disorders	141 (26.7)	8 (1.5)	114 (21.6)	8 (1.5)

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
頭痛	Headache	43 (8.1)	0	24 (4.5)	0
味覚異常	Dysgeusia	41 (7.8)	0	34 (6.4)	0
末梢性感覚ニューロパチー	Peripheral sensory neuropathy	21 (4.0)	3 (0.6)	19 (3.6)	0
浮動性めまい	Dizziness	16 (3.0)	0	13 (2.5)	2 (0.4)
コリン作動性症候群	Cholinergic syndrome	11 (2.1)	0	12 (2.3)	0
錯感覚	Paraesthesia	10 (1.9)	0	6 (1.1)	0
末梢性ニューロパチー	Neuropathy peripheral	8 (1.5)	0	9 (1.7)	1 (0.2)
多発ニューロパチー	Polyneuropathy	4 (0.8)	0	5 (0.9)	0
運動失調	Ataxia	3 (0.6)	0	0	0
傾眠	Somnolence	3 (0.6)	0	1 (0.2)	0
味覚消失	Ageusia	2 (0.4)	0	0	0
失語症	Aphasia	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
振戦	Tremor	2 (0.4)	0	3 (0.6)	0
アカシジア	Akathisia	1 (0.2)	0	0	0
健忘	Amnesia	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
意識レベルの低下	Depressed level of consciousness	1 (0.2)	0	0	0
注意力障害	Disturbance in attention	1 (0.2)	0	0	0
よだれ	Drooling	1 (0.2)	0	0	0
てんかん	Epilepsy	1 (0.2)	0	0	0
過眠症	Hypersomnia	1 (0.2)	0	0	0
筋緊張亢進	Hypertonia	1 (0.2)	0	0	0
記憶障害	Memory impairment	1 (0.2)	0	0	0
視神経炎	Optic neuritis	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
末梢性運動ニューロパチー	Peripheral motor neuropathy	1 (0.2)	0	0	0
可逆性後白質脳症症候群	Posterior reversible encephalopathy syndrome	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
失神寸前の状態	Presyncope	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)
失神	Syncope	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.4)
一過性脳虚血発作	Transient ischaemic attack	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
失声症	Aphonia	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
灼熱足症候群	Burning feet syndrome	0	0	1 (0.2)	0
灼熱感	Burning sensation	0	0	1 (0.2)	0
脳血腫	Cerebral haematoma	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
痙攣	Convulsion	0	0	1 (0.2)	0

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
頭部不快感	Head discomfort	0	0	1 (0.2)	0
感覚鈍麻	Hypoaesthesia	0	0	1 (0.2)	0
味覚減退	Hypogeusia	0	0	1 (0.2)	0
神経毒性	Neurotoxicity	0	0	4 (0.8)	0
嗅覚錯誤	Parosmia	0	0	1 (0.2)	0
下肢静止不能症候群	Restless legs syndrome	0	0	1 (0.2)	0
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)
血尿	Haematuria	5 (0.9)	0	4 (0.8)	0
ネフローゼ症候群	Nephrotic syndrome	3 (0.6)	3 (0.6)	0	0
急性腎前性腎不全	Acute prerenal failure	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
排尿困難	Dysuria	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
腎障害	Renal disorder	1 (0.2)	0	0	0
腎不全	Renal failure	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
急性腎不全	Renal failure acute	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.4)
尿失禁	Urinary incontinence	1 (0.2)	0	0	0
尿閉	Urinary retention	1 (0.2)	0	0	0
夜間頻尿	Nocturia	0	0	1 (0.2)	0
閉塞性尿路疾患	Obstructive uropathy	0	0	1 (0.2)	0
頻尿	Pollakiuria	0	0	1 (0.2)	0
尿路障害	Urinary tract disorder	0	0	1 (0.2)	0
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	81 (15.3)	20 (3.8)	49 (9.3)	16 (3.0)
結膜炎	Conjunctivitis	10 (1.9)	0	3 (0.6)	0
上気道感染	Upper respiratory tract infection	8 (1.5)	1 (0.2)	3 (0.6)	0
尿路感染	Urinary tract infection	6 (1.1)	2 (0.4)	4 (0.8)	1 (0.2)
歯肉炎	Gingivitis	5 (0.9)	0	2 (0.4)	0
鼻炎	Rhinitis	5 (0.9)	0	4 (0.8)	0
医療機器関連感染	Device related infection	4 (0.8)	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)
粘膜感染	Mucosal infection	4 (0.8)	0	1 (0.2)	0
副鼻腔炎	Sinusitis	4 (0.8)	1 (0.2)	0	0
カンジダ感染	Candida infection	3 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	Clostridium difficile colitis	3 (0.6)	3 (0.6)	0	0
膀胱炎	Cystitis	3 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
口唇感染	Lip infection	3 (0.6)	0	1 (0.2)	0
口腔カンジダ症	Oral candidiasis	3 (0.6)	0	2 (0.4)	1 (0.2)

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
咽頭炎	Pharyngitis	3 (0.6)	0	3 (0.6)	0
肺炎	Pneumonia	3 (0.6)	3 (0.6)	3 (0.6)	1 (0.2)
気管支炎	Bronchitis	2 (0.4)	0	0	0
眼感染	Eye infection	2 (0.4)	0	0	0
肺感染	Lung infection	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
口腔ヘルペス	Oral herpes	2 (0.4)	0	1 (0.2)	0
骨髄炎	Osteomyelitis	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
爪囲炎	Paronychia	2 (0.4)	0	1 (0.2)	0
皮膚感染	Skin infection	2 (0.4)	0	2 (0.4)	0
急性副鼻腔炎	Acute sinusitis	1 (0.2)	0	0	0
細菌感染	Bacterial infection	1 (0.2)	0	0	0
胆道感染	Biliary tract infection	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
憩室炎	Diverticulitis	1 (0.2)	0	0	0
大腸菌性敗血症	Escherichia sepsis	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
せつ	Furuncle	1 (0.2)	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	Herpes virus infection	1 (0.2)	0	0	0
帯状疱疹	Herpes zoster	1 (0.2)	0	4 (0.8)	2 (0.4)
感染性皮膚嚢腫	Infected dermal cyst	1 (0.2)	0	0	0
感染	Infection	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	0
インフルエンザ	Influenza	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
乳様突起炎	Mastoiditis	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	1 (0.2)	0	0	0
口腔感染	Oral infection	1 (0.2)	0	0	0
中耳炎	Otitis media	1 (0.2)	0	0	0
骨盤膿瘍	Pelvic abscess	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
骨盤内感染	Pelvic infection	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
歯周炎	Periodontitis	1 (0.2)	0	0	0
腹膜炎	Peritonitis	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
術後創感染	Postoperative wound infection	1 (0.2)	0	0	0
感染性直腸炎	Proctitis infectious	1 (0.2)	0	0	0
歯髄炎	Pulpitis dental	1 (0.2)	0	0	0
膿疱性皮疹	Rash pustular	1 (0.2)	0	2 (0.4)	0
気道感染	Respiratory tract infection	1 (0.2)	0	0	0
敗血症性ショック	Septic shock	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
歯感染	Tooth infection	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
創傷感染	Wound infection	1 (0.2)	0	0	0

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
腹部感染	Abdominal infection	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
感染性関節炎	Arthritis infective	0	0	1 (0.2)	0
菌血症	Bacteraemia	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
気管支肺アスペルギルス症	Bronchopulmonary aspergillosis	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
皮膚真菌感染	Fungal skin infection	0	0	1 (0.2)	0
胃腸炎	Gastroenteritis	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
単純ヘルペス	Herpes simplex	0	0	1 (0.2)	0
クレブシエラ性敗血症	Klebsiella sepsis	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)
好中球減少性感染	Neutropenic infection	0	0	1 (0.2)	0
直腸周囲膿瘍	Perirectal abscess	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
シュードモナス感染	Pseudomonas infection	0	0	1 (0.2)	0
敗血症	Sepsis	0	0	4 (0.8)	4 (0.8)
外陰部炎	Vulvitis	0	0	1 (0.2)	0
眼障害	Eye disorders	42 (7.9)	0	22 (4.2)	1 (0.2)
流涙増加	Lacrimation increased	22 (4.2)	0	13 (2.5)	0
霧視	Vision blurred	5 (0.9)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
眼乾燥	Dry eye	4 (0.8)	0	5 (0.9)	0
眼瞼浮腫	Eyelid oedema	4 (0.8)	0	0	0
眼窩周囲浮腫	Periorbital oedema	4 (0.8)	0	0	0
眼痛	Eye pain	3 (0.6)	0	2 (0.4)	0
結膜出血	Conjunctival haemorrhage	2 (0.4)	0	1 (0.2)	0
羞明	Photophobia	2 (0.4)	0	1 (0.2)	0
硝子体浮遊物	Vitreous floaters	2 (0.4)	0	0	0
アレルギー性結膜炎	Conjunctivitis allergic	1 (0.2)	0	0	0
複視	Diplopia	1 (0.2)	0	0	0
眼脂	Eye discharge	1 (0.2)	0	0	0
眼出血	Eye haemorrhage	1 (0.2)	0	0	0
眼球浮腫	Eye oedema	1 (0.2)	0	0	0
全眼球炎	Panophthalmitis	1 (0.2)	0	0	0
光視症	Photopsia	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
視力障害	Visual impairment	1 (0.2)	0	2 (0.4)	0
硝子体出血	Vitreous haemorrhage	1 (0.2)	0	0	0
眼刺激	Eye irritation	0	0	2 (0.4)	0
眼そう痒症	Eye pruritus	0	0	1 (0.2)	0
瞳孔動揺	Hippus	0	0	1 (0.2)	0
黄斑浮腫	Macular oedema	0	0	1 (0.2)	0

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
硝子体剥離	Vitreous detachment	0	0	1 (0.2)	0
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	42 (7.9)	2 (0.4)	33 (6.3)	1 (0.2)
関節痛	Arthralgia	10 (1.9)	0	5 (0.9)	0
四肢痛	Pain in extremity	10 (1.9)	0	6 (1.1)	0
筋肉痛	Myalgia	8 (1.5)	0	3 (0.6)	0
筋力低下	Muscular weakness	7 (1.3)	1 (0.2)	3 (0.6)	0
筋痙縮	Muscle spasms	6 (1.1)	0	5 (0.9)	0
背部痛	Back pain	4 (0.8)	1 (0.2)	8 (1.5)	0
側腹部痛	Flank pain	2 (0.4)	0	1 (0.2)	0
骨痛	Bone pain	1 (0.2)	0	3 (0.6)	0
滑液包炎	Bursitis	1 (0.2)	0	0	0
筋骨格系胸痛	Musculoskeletal chest pain	1 (0.2)	0	0	0
筋骨格痛	Musculoskeletal pain	1 (0.2)	0	2 (0.4)	1 (0.2)
筋骨格硬直	Musculoskeletal stiffness	0	0	1 (0.2)	0
重感	Sensation of heaviness	0	0	1 (0.2)	0
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	32 (6.0)	4 (0.8)	16 (3.0)	3 (0.6)
注入に伴う反応	Infusion related reaction	16 (3.0)	1 (0.2)	9 (1.7)	1 (0.2)
ストーマ部出血	Stoma site haemorrhage	6 (1.1)	0	1 (0.2)	0
創離開	Wound dehiscence	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0
挫傷	Contusion	2 (0.4)	0	1 (0.2)	0
転倒	Fall	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
眼挫傷	Eye contusion	1 (0.2)	0	0	0
裂傷	Laceration	1 (0.2)	0	0	0
口腔内損傷	Mouth injury	1 (0.2)	0	0	0
創合併症	Wound complication	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
消化管ストーマ合併症	Gastrointestinal stoma complication	0	0	1 (0.2)	0
肝血腫	Hepatic haematoma	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
処置後出血	Post procedural haemorrhage	0	0	1 (0.2)	0
硬膜下血腫	Subdural haematoma	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
静脈損傷	Venous injury	0	0	1 (0.2)	0
精神障害	Psychiatric disorders	18 (3.4)	3 (0.6)	21 (4.0)	1 (0.2)
不眠症	Insomnia	7 (1.3)	0	16 (3.0)	0
不安	Anxiety	4 (0.8)	1 (0.2)	1 (0.2)	0

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
錯乱状態	Confusional state	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0
うつ病	Depression	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
摂食障害	Eating disorder	1 (0.2)	0	0	0
精神状態変化	Mental status changes	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
悪夢	Nightmare	1 (0.2)	0	0	0
人格変化	Personality change	1 (0.2)	0	0	0
激越	Agitation	0	0	1 (0.2)	0
リビドー減退	Libido decreased	0	0	1 (0.2)	0
落ち着きのなさ	Restlessness	0	0	1 (0.2)	0
自殺企図	Suicide attempt	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	12 (2.3)	1 (0.2)	2 (0.4)	0
腟出血	Vaginal haemorrhage	3 (0.6)	0	0	0
陰嚢浮腫	Scrotal oedema	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
精巣痛	Testicular pain	2 (0.4)	0	0	0
勃起不全	Erectile dysfunction	1 (0.2)	0	0	0
骨盤痛	Pelvic pain	1 (0.2)	0	0	0
陰茎浮腫	Penile oedema	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
前立腺炎	Prostatitis	1 (0.2)	0	0	0
陰部そう痒症	Pruritus genital	1 (0.2)	0	0	0
性機能不全	Sexual dysfunction	1 (0.2)	0	0	0
子宮出血	Uterine haemorrhage	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
外陰腟灼熱感	Vulvovaginal burning sensation	1 (0.2)	0	0	0
自発陰茎勃起	Spontaneous penile erection	0	0	1 (0.2)	0
心臓障害	Cardiac disorders	10 (1.9)	5 (0.9)	16 (3.0)	3 (0.6)
狭心症	Angina pectoris	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
心不全	Cardiac failure	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
急性冠動脈症候群	Acute coronary syndrome	1 (0.2)	0	0	0
急性心筋梗塞	Acute myocardial infarction	1 (0.2)	0	0	0
心障害	Cardiac disorder	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
うっ血性心筋症	Congestive cardiomyopathy	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
動悸	Palpitations	1 (0.2)	0	6 (1.1)	0
右室不全	Right ventricular failure	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
洞性徐脈	Sinus bradycardia	1 (0.2)	0	0	0

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
心房細動	Atrial fibrillation	0	0	2 (0.4)	0
心筋梗塞	Myocardial infarction	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
心筋虚血	Myocardial ischaemia	0	0	1 (0.2)	0
洞性頻脈	Sinus tachycardia	0	0	1 (0.2)	0
頻脈	Tachycardia	0	0	4 (0.8)	1 (0.2)
内分泌障害	Endocrine disorders	10 (1.9)	0	0	0
甲状腺機能低下症	Hypothyroidism	8 (1.5)	0	0	0
甲状腺機能亢進症	Hyperthyroidism	1 (0.2)	0	0	0
粘液水腫	Myxoedema	1 (0.2)	0	0	0
免疫系障害	Immune system disorders	8 (1.5)	1 (0.2)	4 (0.8)	0
過敏症	Hypersensitivity	5 (0.9)	0	3 (0.6)	0
薬物過敏症	Drug hypersensitivity	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
サイトカイン放出症候群	Cytokine release syndrome	1 (0.2)	0	0	0
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders	7 (1.3)	0	3 (0.6)	0
回転性めまい	Vertigo	5 (0.9)	0	3 (0.6)	0
耳痛	Ear pain	1 (0.2)	0	0	0
鼓膜穿孔	Tympanic membrane perforation	1 (0.2)	0	0	0
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	6 (1.1)	1 (0.2)	4 (0.8)	2 (0.4)
高ビリルビン血症	Hyperbilirubinaemia	3 (0.6)	0	1 (0.2)	0
胆嚢炎	Cholecystitis	1 (0.2)	0	0	0
肝不全	Hepatic failure	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
脂肪肝	Hepatic steatosis	1 (0.2)	0	0	0
急性肝不全	Acute hepatic failure	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
胆汁うっ滞	Cholestasis	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
肝腎症候群	Hepatorenal syndrome	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
肝毒性	Hepatotoxicity	0	0	1 (0.2)	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)	4 (0.8)	0	0	0
血管腫	Haemangioma	2 (0.4)	0	0	0
化膿性肉芽腫	Pyogenic granuloma	1 (0.2)	0	0	0
腫瘍出血	Tumour haemorrhage	1 (0.2)	0	0	0
外科および内科処置	Surgical and medical procedures	2 (0.4)	0	2 (0.4)	0
カテーテル除去	Catheter removal	2 (0.4)	0	0	0
中心静脈カテーテル留置	Central venous catheterisation	0	0	2 (0.4)	0

MedDRA Version 17.0; NCI-CTCAE v4.0

Report: V:/StatProg._G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Output/a_276_3_sum_ae_teae_relany_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[redacted]

表 2.7.6.4-23 グレード別のいずれかの治験薬との因果関係が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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	Patients with any TEAE related to Any Study Drug	505 (95.5)	284 (53.7)	71 (13.4)	12 (2.3)	501 (94.9)	190 (36.0)	58 (11.0)	7 (1.3)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	422 (79.8)	90 (17.0)	7 (1.3)	6 (1.1)	408 (77.3)	69 (13.1)	8 (1.5)	1 (0.2)
下痢	Diarrhoea	284 (53.7)	49 (9.3)	3 (0.6)	0	254 (48.1)	41 (7.8)	6 (1.1)	0
悪心	Nausea	242 (45.7)	9 (1.7)	0	0	244 (46.2)	10 (1.9)	0	0
口内炎	Stomatitis	157 (29.7)	20 (3.8)	0	0	102 (19.3)	11 (2.1)	0	0
嘔吐	Vomiting	123 (23.3)	11 (2.1)	1 (0.2)	0	120 (22.7)	11 (2.1)	0	0
便秘	Constipation	77 (14.6)	3 (0.6)	0	0	62 (11.7)	0	1 (0.2)	0
腹痛	Abdominal pain	37 (7.0)	4 (0.8)	0	0	42 (8.0)	1 (0.2)	0	0
消化不良	Dyspepsia	18 (3.4)	1 (0.2)	0	0	16 (3.0)	0	0	0
口内乾燥	Dry mouth	16 (3.0)	0	0	0	18 (3.4)	0	0	0
直腸出血	Rectal haemorrhage	14 (2.6)	0	0	0	3 (0.6)	0	0	0
上腹部痛	Abdominal pain upper	13 (2.5)	0	0	0	11 (2.1)	0	0	0
歯肉出血	Gingival bleeding	10 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0
口腔内痛	Oral pain	10 (1.9)	1 (0.2)	0	0	6 (1.1)	0	0	0
腹部膨満	Abdominal distension	9 (1.7)	0	0	0	4 (0.8)	0	0	0
嚥下障害	Dysphagia	9 (1.7)	0	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(%)			
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
口腔内出血	Mouth haemorrhage	9 (1.7)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
肛門出血	Anal haemorrhage	7 (1.3)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0
歯肉痛	Gingival pain	7 (1.3)	0	0	0	3 (0.6)	0	0	0
痔核	Haemorrhoids	7 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
肛門周囲痛	Proctalgia	7 (1.3)	1 (0.2)	0	0	3 (0.6)	0	0	0
歯痛	Toothache	7 (1.3)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	6 (1.1)	0	0	0	8 (1.5)	0	0	0
直腸炎	Proctitis	6 (1.1)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
口唇炎	Cheilitis	5 (0.9)	0	0	0	7 (1.3)	0	0	0
腹水	Ascites	4 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
胃炎	Gastritis	4 (0.8)	1 (0.2)	0	0	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0
大腸炎	Colitis	3 (0.6)	0	1 (0.2)	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0
放屁	Flatulence	3 (0.6)	0	0	0	6 (1.1)	0	0	0
腸管穿孔	Intestinal perforation	3 (0.6)	1 (0.2)	0	2 (0.4)	0	0	0	0
大腸出血	Large intestinal haemorrhage	3 (0.6)	0	0	1 (0.2)	2 (0.4)	0	0	1 (0.2)
歯周病	Periodontal disease	3 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
腹部不快感	Abdominal discomfort	2 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
肛門の炎症	Anal inflammation	2 (0.4)	0	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(%)			
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
アフタ性口内炎	Aphthous stomatitis	2 (0.4)	0	0	0	4 (0.8)	0	0	0
おくび	Eructation	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
吐血	Haematemesis	2 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0
痔出血	Haemorrhoidal haemorrhage	2 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
大腸穿孔	Large intestine perforation	2 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	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
口腔内潰瘍形成	Mouth ulceration	2 (0.4)	0	0	0	4 (0.8)	0	0	0
口腔知覚不全	Oral dysaesthesia	2 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
小腸出血	Small intestinal haemorrhage	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
腹部硬直	Abdominal rigidity	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
裂肛	Anal fissure	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
痔瘻	Anal fistula	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
肛門潰瘍	Anal ulcer	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
肛門直腸不快感	Anorectal discomfort	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
口唇のひび割れ	Chapped lips	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
結腸瘻	Colonic fistula	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

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
びらん性食道炎	Erosive oesophagitis	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
便失禁	Faecal incontinence	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
排便回数増加	Frequent bowel movements	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
胃出血	Gastric haemorrhage	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸出血	Gastrointestinal haemorrhage	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
消化器痛	Gastrointestinal pain	1 (0.2)	0	0	0	3 (0.6)	0	0	0
消化管穿孔	Gastrointestinal perforation	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
腸閉塞	Intestinal obstruction	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
口唇びらん	Lip erosion	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
弛緩歯	Loose tooth	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
下部消化管出血	Lower gastrointestinal haemorrhage	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
嚥下痛	Odynophagia	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
食道炎	Oesophagitis	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
排便痛	Painful defaecation	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0
膵炎	Pancreatitis	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
直腸しぶり	Rectal tenesmus	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
逆流性胃炎	Reflux gastritis	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
流涎過多	Salivary hypersecretion	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	7 (1.3)	0	0	0
小腸穿孔	Small intestinal perforation	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
齲歯	Dental caries	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
変色便	Faeces discoloured	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
胃腸の炎症	Gastrointestinal inflammation	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
血便排泄	Haematochezia	0	0	0	0	3 (0.6)	0	0	0
胃酸過多	Hyperchlorhydria	0	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
口の感覚鈍麻	Hypoaesthesia oral	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
イレウス	Ileus	0	0	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
口唇潰瘍	Lip ulceration	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
口の錯感覚	Paraesthesia oral	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
直腸穿孔	Rectal perforation	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
舌潰瘍	Tongue ulceration	0	0	0	0	1 (0.2)	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	334 (63.1)	61 (11.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	280 (53.0)	41 (7.8)	0	0
疲労	Fatigue	218 (41.2)	32 (6.0)	0	0	179 (33.9)	22 (4.2)	0	0

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
粘膜の炎症	Mucosal inflammation	88 (16.6)	13 (2.5)	1 (0.2)	0	51 (9.7)	8 (1.5)	0	0
無力症	Asthenia	64 (12.1)	17 (3.2)	0	0	54 (10.2)	10 (1.9)	0	0
末梢性浮腫	Oedema peripheral	52 (9.8)	1 (0.2)	0	0	18 (3.4)	0	0	0
倦怠感	Malaise	29 (5.5)	0	0	0	29 (5.5)	1 (0.2)	0	0
発熱	Pyrexia	29 (5.5)	0	0	0	18 (3.4)	1 (0.2)	0	0
顔面浮腫	Face oedema	17 (3.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
悪寒	Chills	10 (1.9)	0	0	0	8 (1.5)	0	0	0
浮腫	Oedema	8 (1.5)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
限局性浮腫	Localised oedema	4 (0.8)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
歩行障害	Gait disturbance	3 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	Influenza like illness	3 (0.6)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
局所腫脹	Local swelling	3 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
注入部位血管外漏出	Infusion site extravasation	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位紅斑	Catheter site erythema	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
カテーテル留置部位疼痛	Catheter site pain	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
胸部不快感	Chest discomfort	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
胸痛	Chest pain	1 (0.2)	0	0	0	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0
冷感	Feeling cold	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
閉塞性ヘルニア	Hernia obstructive	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
治癒不良	Impaired healing	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
注入部位そう痒感	Infusion site pruritus	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
注射部位反応	Injection site reaction	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
粘膜変色	Mucosal discolouration	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
全身性炎症反応症候群	Systemic inflammatory response syndrome	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
内臓痛	Visceral pain	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位分泌物	Catheter site discharge	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
薬物不耐性	Drug intolerance	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
早期満腹	Early satiety	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
炎症	Inflammation	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
注射部位紅斑	Injection site erythema	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
気腫	Pneumatosis	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
温度変化不耐症	Temperature intolerance	0	0	0	0	3 (0.6)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	249 (47.1)	101 (19.1)	32 (6.0)	1 (0.2)	198 (37.5)	43 (8.1)	29 (5.5)	0
好中球減少症	Neutropenia	187 (35.3)	88 (16.6)	26 (4.9)	0	125 (23.7)	28 (5.3)	26 (4.9)	0
血小板減少症	Thrombocytopenia	73 (13.8)	7 (1.3)	0	0	38 (7.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
貧血	Anaemia	67 (12.7)	6 (1.1)	0	0	74 (14.0)	8 (1.5)	0	0
白血球減少症	Leukopenia	23 (4.3)	3 (0.6)	1 (0.2)	0	17 (3.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
発熱性好中球減少症	Febrile neutropenia	17 (3.2)	9 (1.7)	7 (1.3)	0	13 (2.5)	10 (1.9)	2 (0.4)	0
凝血異常	Coagulopathy	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
鉄欠乏性貧血	Iron deficiency anaemia	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
リンパ球減少症	Lymphopenia	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
血栓性微小血管症	Thrombotic microangiopathy	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	242 (45.7)	10 (1.9)	0	0	218 (41.3)	7 (1.3)	0	0
脱毛症	Alopecia	152 (28.7)	0	0	0	159 (30.1)	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	61 (11.5)	6 (1.1)	0	0	27 (5.1)	2 (0.4)	0	0
皮膚乾燥	Dry skin	23 (4.3)	0	0	0	15 (2.8)	0	0	0
発疹	Rash	22 (4.2)	0	0	0	24 (4.5)	2 (0.4)	0	0
皮膚色素過剰	Skin hyperpigmentation	21 (4.0)	0	0	0	4 (0.8)	0	0	0
そう痒症	Pruritus	13 (2.5)	0	0	0	12 (2.3)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	Rash maculo-papular	13 (2.5)	0	0	0	11 (2.1)	0	0	0
多汗症	Hyperhidrosis	11 (2.1)	0	0	0	13 (2.5)	1 (0.2)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	Dermatitis acneiform	9 (1.7)	0	0	0	4 (0.8)	0	0	0

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
蕁麻疹	Urticaria	7 (1.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
爪変色	Nail discolouration	5 (0.9)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
皮膚亀裂	Skin fissures	5 (0.9)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
皮膚潰瘍	Skin ulcer	5 (0.9)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0
紫斑	Purpura	4 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
爪の障害	Nail disorder	3 (0.6)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
爪破損	Onychoclasis	3 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
紅斑	Erythema	2 (0.4)	0	0	0	3 (0.6)	0	0	0
寝汗	Night sweats	2 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
爪甲脱落症	Onychomadesis	2 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
皮膚毒性	Skin toxicity	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
顔面腫脹	Swelling face	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
褥瘡性潰瘍	Decubitus ulcer	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
結節性紅斑	Erythema nodosum	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
紅色症	Erythrosis	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
剥脱性発疹	Exfoliative rash	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
皮下出血	Haemorrhage subcutaneous	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
爪ジストロフィー	Nail dystrophy	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
爪線状隆起	Nail ridging	1 (0.2)	0	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(%)			
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
爪甲離床症	Onycholysis	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
皮膚疼痛	Pain of skin	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
掌蹠角皮症	Palmoplantar keratoderma	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
そう痒性皮疹	Rash pruritic	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
酒さ	Rosacea	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚剥脱	Skin exfoliation	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
皮膚色素減少	Skin hypopigmentation	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚反応	Skin reaction	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
丘疹状蕁麻疹	Urticaria papular	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
全頭脱毛症	Alopecia totalis	0	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
冷汗	Cold sweat	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	Dermatitis allergic	0	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
汗疹	Miliaria	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
爪毒性	Nail toxicity	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
光線過敏性反応	Photosensitivity reaction	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
色素沈着障害	Pigmentation disorder	0	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
皮膚病変	Skin lesion	0	0	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(%)			
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
中毒性皮疹	Toxic skin eruption	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
臨床検査	Investigations	229 (43.3)	79 (14.9)	29 (5.5)	0	168 (31.8)	56 (10.6)	19 (3.6)	0
好中球数減少	Neutrophil count decreased	134 (25.3)	64 (12.1)	26 (4.9)	0	115 (21.8)	45 (8.5)	19 (3.6)	0
血小板数減少	Platelet count decreased	76 (14.4)	9 (1.7)	0	0	34 (6.4)	2 (0.4)	0	0
体重減少	Weight decreased	50 (9.5)	1 (0.2)	0	0	22 (4.2)	0	0	0
白血球数減少	White blood cell count decreased	46 (8.7)	11 (2.1)	0	0	48 (9.1)	12 (2.3)	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	15 (2.8)	0	0	0	5 (0.9)	2 (0.4)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	14 (2.6)	3 (0.6)	0	0	11 (2.1)	4 (0.8)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	Blood alkaline phosphatase increased	9 (1.7)	1 (0.2)	0	0	8 (1.5)	1 (0.2)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	Gamma-glutamyltransferase increased	6 (1.1)	4 (0.8)	0	0	6 (1.1)	4 (0.8)	1 (0.2)	0
体重増加	Weight increased	5 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	Blood thyroid stimulating hormone increased	4 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
リンパ球数減少	Lymphocyte count decreased	4 (0.8)	0	0	0	4 (0.8)	2 (0.4)	0	0
血中ビリルビン増加	Blood bilirubin increased	3 (0.6)	0	1 (0.2)	0	3 (0.6)	0	0	0
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	3 (0.6)	0	0	0	6 (1.1)	0	0	0
国際標準比増加	International normalised ratio increased	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0
総蛋白減少	Protein total decreased	3 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
血中コレステロール増加	Blood cholesterol increased	2 (0.4)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	Haemoglobin decreased	2 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	Activated partial thromboplastin time prolonged	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	Blood lactate dehydrogenase increased	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
血圧上昇	Blood pressure increased	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
C－反応性蛋白増加	C-reactive protein increased	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
駆出率減少	Ejection fraction decreased	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
心拍数増加	Heart rate increased	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加	Blood glucose increased	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
血中鉄減少	Blood iron decreased	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
癌胎児性抗原増加	Carcinoembryonic antigen increased	0	0	0	0	1 (0.2)	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 (0.2)	1 (0.2)	0	0
ヘモグロビン増加	Haemoglobin increased	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	210 (39.7)	13 (2.5)	3 (0.6)	2 (0.4)	121 (22.9)	9 (1.7)	0	0
鼻出血	Epistaxis	161 (30.4)	0	0	0	70 (13.3)	0	0	0
呼吸困難	Dyspnoea	21 (4.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0	19 (3.6)	1 (0.2)	0	0
発声障害	Dysphonia	19 (3.6)	0	0	0	3 (0.6)	0	0	0
しゃっくり	Hiccups	19 (3.6)	2 (0.4)	0	0	11 (2.1)	0	0	0
咳嗽	Cough	16 (3.0)	0	0	0	6 (1.1)	0	0	0
肺塞栓症	Pulmonary embolism	14 (2.6)	9 (1.7)	3 (0.6)	0	10 (1.9)	7 (1.3)	0	0

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
口腔咽頭痛	Oropharyngeal pain	8 (1.5)	1 (0.2)	0	0	6 (1.1)	0	0	0
鼻漏	Rhinorrhoea	6 (1.1)	0	0	0	4 (0.8)	0	0	0
喀血	Haemoptysis	3 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
鼻閉	Nasal congestion	3 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
鼻の炎症	Nasal inflammation	3 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
労作性呼吸困難	Dyspnoea exertional	2 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
喉頭の炎症	Laryngeal inflammation	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0
鼻乾燥	Nasal dryness	2 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
湿性咳嗽	Productive cough	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0
副鼻腔障害	Sinus disorder	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
咽喉乾燥	Dry throat	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
咽頭知覚不全	Dysaesthesia pharynx	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
低酸素症	Hypoxia	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	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
鼻部不快感	Nasal discomfort	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
咽頭紅斑	Pharyngeal erythema	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
咽頭出血	Pharyngeal haemorrhage	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
胸水	Pleural effusion	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
肺臓炎	Pneumonitis	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
肺出血	Pulmonary haemorrhage	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸不全	Respiratory failure	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	Rhinitis allergic	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
喉頭出血	Laryngeal haemorrhage	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
喉頭痛	Laryngeal pain	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
咽頭潰瘍	Pharyngeal ulceration	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
萎縮性鼻炎	Rhinitis atrophic	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
副鼻腔うっ血	Sinus congestion	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
上気道咳症候群	Upper-airway cough syndrome	0	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
喘鳴	Wheezing	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	202 (38.2)	21 (4.0)	1 (0.2)	0	168 (31.8)	19 (3.6)	2 (0.4)	0
食欲減退	Decreased appetite	167 (31.6)	7 (1.3)	0	0	123 (23.3)	7 (1.3)	0	0
脱水	Dehydration	25 (4.7)	5 (0.9)	0	0	19 (3.6)	3 (0.6)	0	0
低カリウム血症	Hypokalaemia	20 (3.8)	4 (0.8)	1 (0.2)	0	17 (3.2)	3 (0.6)	1 (0.2)	0
低アルブミン血症	Hypoalbuminaemia	16 (3.0)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
低リン酸血症	Hypophosphataemia	9 (1.7)	6 (1.1)	0	0	3 (0.6)	2 (0.4)	0	0
低マグネシウム血症	Hypomagnesaemia	8 (1.5)	0	0	0	7 (1.3)	0	0	0

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
低カルシウム血症	Hypocalcaemia	5 (0.9)	0	0	0	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0
高尿酸血症	Hyperuricaemia	4 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
高血糖	Hyperglycaemia	3 (0.6)	0	0	0	3 (0.6)	3 (0.6)	0	0
低ナトリウム血症	Hyponatraemia	3 (0.6)	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
高カルシウム血症	Hypercalcaemia	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
高カリウム血症	Hyperkalaemia	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
高ナトリウム血症	Hypernatraemia	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
耐糖能障害	Glucose tolerance impaired	0	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
低クロール血症	Hypochloraemia	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
過小食	Hypophagia	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
低蛋白血症	Hypoproteinaemia	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
腫瘍崩壊症候群	Tumour lysis syndrome	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
血管障害	Vascular disorders	148 (28.0)	51 (9.6)	1 (0.2)	0	66 (12.5)	18 (3.4)	0	0
高血圧	Hypertension	119 (22.5)	48 (9.1)	0	0	31 (5.9)	11 (2.1)	0	0
塞栓症	Embolism	11 (2.1)	3 (0.6)	0	0	1 (0.2)	0	0	0
ほてり	Hot flush	5 (0.9)	0	0	0	7 (1.3)	0	0	0
潮紅	Flushing	3 (0.6)	0	0	0	4 (0.8)	0	0	0
低血圧	Hypotension	3 (0.6)	0	0	0	12 (2.3)	2 (0.4)	0	0
出血	Haemorrhage	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
リンパ浮腫	Lymphoedema	2 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
静脈血栓症	Venous thrombosis	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
動静脈瘻	Arteriovenous fistula	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
深部静脈血栓症	Deep vein thrombosis	1 (0.2)	0	0	0	3 (0.6)	0	0	0
血腫	Haematoma	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
充血	Hyperaemia	1 (0.2)	0	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
頚静脈血栓症	Jugular vein thrombosis	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
静脈炎	Phlebitis	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
表在性静脈炎	Phlebitis superficial	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
高血圧前症	Prehypertension	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
表在性血栓性静脈炎	Thrombophlebitis superficial	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
血栓症	Thrombosis	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
血管炎	Vasculitis	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
大動脈解離	Aortic dissection	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
血液量減少性ショック	Hypovolaemic shock	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	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

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
静脈瘤	Varicose vein	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
神経系障害	Nervous system disorders	141 (26.7)	7 (1.3)	1 (0.2)	0	114 (21.6)	7 (1.3)	1 (0.2)	0
頭痛	Headache	43 (8.1)	0	0	0	24 (4.5)	0	0	0
味覚異常	Dysgeusia	41 (7.8)	0	0	0	34 (6.4)	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	Peripheral sensory neuropathy	21 (4.0)	3 (0.6)	0	0	19 (3.6)	0	0	0
浮動性めまい	Dizziness	16 (3.0)	0	0	0	13 (2.5)	2 (0.4)	0	0
コリン作動性症候群	Cholinergic syndrome	11 (2.1)	0	0	0	12 (2.3)	0	0	0
錯感覚	Paraesthesia	10 (1.9)	0	0	0	6 (1.1)	0	0	0
末梢性ニューロパチー	Neuropathy peripheral	8 (1.5)	0	0	0	9 (1.7)	1 (0.2)	0	0
多発ニューロパチー	Polyneuropathy	4 (0.8)	0	0	0	5 (0.9)	0	0	0
運動失調	Ataxia	3 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
傾眠	Somnolence	3 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
味覚消失	Ageusia	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
失語症	Aphasia	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
振戦	Tremor	2 (0.4)	0	0	0	3 (0.6)	0	0	0
アカシジア	Akathisia	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
健忘	Amnesia	1 (0.2)	0	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(%)			
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
意識レベルの低下	Depressed level of consciousness	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
注意力障害	Disturbance in attention	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
よだれ	Drooling	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
てんかん	Epilepsy	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
過眠症	Hypersomnia	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
筋緊張亢進	Hypertonia	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
記憶障害	Memory impairment	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
視神経炎	Optic neuritis	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
末梢性運動ニューロパチー	Peripheral motor neuropathy	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
可逆性後白質脳症症候群	Posterior reversible encephalopathy syndrome	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
失神寸前の状態	Presyncope	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
失神	Syncope	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	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
失声症	Aphonia	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
灼熱足症候群	Burning feet syndrome	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
灼熱感	Burning sensation	0	0	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(%)			
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
脳血腫	Cerebral haematoma	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
痙攣	Convulsion	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
頭部不快感	Head discomfort	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
感覚鈍麻	Hypoaesthesia	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
味覚減退	Hypogeusia	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
神経毒性	Neurotoxicity	0	0	0	0	4 (0.8)	0	0	0
嗅覚錯誤	Parosmia	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
下肢静止不能症候群	Restless legs syndrome	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	90 (17.0)	15 (2.8)	1 (0.2)	0	32 (6.1)	4 (0.8)	0	0
蛋白尿	Proteinuria	80 (15.1)	13 (2.5)	0	0	22 (4.2)	1 (0.2)	0	0
血尿	Haematuria	5 (0.9)	0	0	0	4 (0.8)	0	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
急性腎前性腎不全	Acute prerenal failure	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
排尿困難	Dysuria	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
腎障害	Renal disorder	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
腎不全	Renal failure	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
急性腎不全	Renal failure acute	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0
尿失禁	Urinary incontinence	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
尿閉	Urinary retention	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
夜間頻尿	Nocturia	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
閉塞性尿路疾患	Obstructive uropathy	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
頻尿	Pollakiuria	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
尿路障害	Urinary tract disorder	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	81 (15.3)	18 (3.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	49 (9.3)	10 (1.9)	4 (0.8)	2 (0.4)
結膜炎	Conjunctivitis	10 (1.9)	0	0	0	3 (0.6)	0	0	0
上気道感染	Upper respiratory tract infection	8 (1.5)	1 (0.2)	0	0	3 (0.6)	0	0	0
尿路感染	Urinary tract infection	6 (1.1)	2 (0.4)	0	0	4 (0.8)	1 (0.2)	0	0
歯肉炎	Gingivitis	5 (0.9)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
鼻炎	Rhinitis	5 (0.9)	0	0	0	4 (0.8)	0	0	0
医療機器関連感染	Device related infection	4 (0.8)	2 (0.4)	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
粘膜感染	Mucosal infection	4 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
副鼻腔炎	Sinusitis	4 (0.8)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
カンジダ感染	Candida infection	3 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	Clostridium difficile colitis	3 (0.6)	3 (0.6)	0	0	0	0	0	0
膀胱炎	Cystitis	3 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
口唇感染	Lip infection	3 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
口腔カンジダ症	Oral candidiasis	3 (0.6)	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
咽頭炎	Pharyngitis	3 (0.6)	0	0	0	3 (0.6)	0	0	0
肺炎	Pneumonia	3 (0.6)	3 (0.6)	0	0	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0
気管支炎	Bronchitis	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
眼感染	Eye infection	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
肺感染	Lung infection	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	Oral herpes	2 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
骨髄炎	Osteomyelitis	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
爪囲炎	Paronychia	2 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
皮膚感染	Skin infection	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
急性副鼻腔炎	Acute sinusitis	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
細菌感染	Bacterial infection	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
胆道感染	Biliary tract infection	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
憩室炎	Diverticulitis	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
大腸菌性敗血症	Escherichia sepsis	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
せつ	Furuncle	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	Herpes virus infection	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹	Herpes zoster	1 (0.2)	0	0	0	4 (0.8)	2 (0.4)	0	0
感染性皮膚嚢腫	Infected dermal cyst	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
感染	Infection	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	2 (0.4)	0	0	0
インフルエンザ	Influenza	1 (0.2)	0	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(%)			
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
乳様突起炎	Mastoiditis	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
口腔感染	Oral infection	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
中耳炎	Otitis media	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
骨盤膿瘍	Pelvic abscess	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
骨盤内感染	Pelvic infection	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
歯周炎	Periodontitis	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
腹膜炎	Peritonitis	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
術後創感染	Postoperative wound infection	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
感染性直腸炎	Proctitis infectious	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
歯髄炎	Pulpitis dental	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
膿疱性皮疹	Rash pustular	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
気道感染	Respiratory tract infection	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
敗血症性ショック	Septic shock	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
歯感染	Tooth infection	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
創傷感染	Wound infection	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
腹部感染	Abdominal infection	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
感染性関節炎	Arthritis infective	0	0	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(%)			
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
菌血症	Bacteraemia	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
気管支肺アスペルギルス症	Bronchopulmonary aspergillosis	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
皮膚真菌感染	Fungal skin infection	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
胃腸炎	Gastroenteritis	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
単純ヘルペス	Herpes simplex	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
クレブシエラ性敗血症	Klebsiella sepsis	0	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
好中球減少性感染	Neutropenic infection	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
直腸周囲膿瘍	Perirectal abscess	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
シュードモナス感染	Pseudomonas infection	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
敗血症	Sepsis	0	0	0	0	4 (0.8)	0	4 (0.8)	0
外陰部炎	Vulvitis	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
眼障害	Eye disorders	42 (7.9)	0	0	0	22 (4.2)	1 (0.2)	0	0
流涙増加	Lacrimation increased	22 (4.2)	0	0	0	13 (2.5)	0	0	0
霧視	Vision blurred	5 (0.9)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
眼乾燥	Dry eye	4 (0.8)	0	0	0	5 (0.9)	0	0	0
眼瞼浮腫	Eyelid oedema	4 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
眼窩周囲浮腫	Periorbital oedema	4 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
眼痛	Eye pain	3 (0.6)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
結膜出血	Conjunctival haemorrhage	2 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
羞明	Photophobia	2 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
硝子体浮遊物	Vitreous floaters	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎	Conjunctivitis allergic	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
複視	Diplopia	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
眼脂	Eye discharge	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
眼出血	Eye haemorrhage	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
眼球浮腫	Eye oedema	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
全眼球炎	Panophthalmitis	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
光視症	Photopsia	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
視力障害	Visual impairment	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
硝子体出血	Vitreous haemorrhage	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
眼刺激	Eye irritation	0	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
眼そう痒症	Eye pruritus	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
瞳孔動揺	Hippus	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
黄斑浮腫	Macular oedema	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
硝子体剥離	Vitreous detachment	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	42 (7.9)	2 (0.4)	0	0	33 (6.3)	1 (0.2)	0	0

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
関節痛	Arthralgia	10 (1.9)	0	0	0	5 (0.9)	0	0	0
四肢痛	Pain in extremity	10 (1.9)	0	0	0	6 (1.1)	0	0	0
筋肉痛	Myalgia	8 (1.5)	0	0	0	3 (0.6)	0	0	0
筋力低下	Muscular weakness	7 (1.3)	1 (0.2)	0	0	3 (0.6)	0	0	0
筋痙縮	Muscle spasms	6 (1.1)	0	0	0	5 (0.9)	0	0	0
背部痛	Back pain	4 (0.8)	1 (0.2)	0	0	8 (1.5)	0	0	0
側腹部痛	Flank pain	2 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
骨痛	Bone pain	1 (0.2)	0	0	0	3 (0.6)	0	0	0
滑液包炎	Bursitis	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	Musculoskeletal chest pain	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格痛	Musculoskeletal pain	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
筋骨格硬直	Musculoskeletal stiffness	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
重感	Sensation of heaviness	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	32 (6.0)	4 (0.8)	0	0	16 (3.0)	1 (0.2)	2 (0.4)	0
注入に伴う反応	Infusion related reaction	16 (3.0)	1 (0.2)	0	0	9 (1.7)	1 (0.2)	0	0
ストーマ部出血	Stoma site haemorrhage	6 (1.1)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
創離開	Wound dehiscence	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
挫傷	Contusion	2 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
転倒	Fall	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
眼挫傷	Eye contusion	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
裂傷	Laceration	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
口腔内損傷	Mouth injury	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
創合併症	Wound complication	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
消化管ストーマ合併症	Gastrointestinal stoma complication	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
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
静脈損傷	Venous injury	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
精神障害	Psychiatric disorders	18 (3.4)	1 (0.2)	2 (0.4)	0	21 (4.0)	0	0	1 (0.2)
不眠症	Insomnia	7 (1.3)	0	0	0	16 (3.0)	0	0	0
不安	Anxiety	4 (0.8)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0
錯乱状態	Confusional state	3 (0.6)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
うつ病	Depression	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
摂食障害	Eating disorder	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
精神状態変化	Mental status changes	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
悪夢	Nightmare	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
人格変化	Personality change	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
激越	Agitation	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
リビドー減退	Libido decreased	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
落ち着きのなさ	Restlessness	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
自殺企図	Suicide attempt	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	12 (2.3)	1 (0.2)	0	0	2 (0.4)	0	0	0
腟出血	Vaginal haemorrhage	3 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
陰嚢浮腫	Scrotal oedema	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
精巣痛	Testicular pain	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
勃起不全	Erectile dysfunction	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
骨盤痛	Pelvic pain	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
陰茎浮腫	Penile oedema	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
前立腺炎	Prostatitis	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
陰部そう痒症	Pruritus genital	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
性機能不全	Sexual dysfunction	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
子宮出血	Uterine haemorrhage	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
外陰腟灼熱感	Vulvovaginal burning sensation	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
自発陰茎勃起	Spontaneous penile erection	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
心臓障害	Cardiac disorders	10 (1.9)	4 (0.8)	0	1 (0.2)	16 (3.0)	1 (0.2)	0	2 (0.4)
狭心症	Angina pectoris	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0
心不全	Cardiac failure	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
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
心障害	Cardiac disorder	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
うっ血性心筋症	Congestive cardiomyopathy	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
動悸	Palpitations	1 (0.2)	0	0	0	6 (1.1)	0	0	0
右室不全	Right ventricular failure	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
洞性徐脈	Sinus bradycardia	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
心房細動	Atrial fibrillation	0	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
心筋梗塞	Myocardial infarction	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
心筋虚血	Myocardial ischaemia	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
洞性頻脈	Sinus tachycardia	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
頻脈	Tachycardia	0	0	0	0	4 (0.8)	1 (0.2)	0	0
内分泌障害	Endocrine disorders	10 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
甲状腺機能低下症	Hypothyroidism	8 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能亢進症	Hyperthyroidism	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
粘液水腫	Myxoedema	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	Immune system disorders	8 (1.5)	1 (0.2)	0	0	4 (0.8)	0	0	0
過敏症	Hypersensitivity	5 (0.9)	0	0	0	3 (0.6)	0	0	0
薬物過敏症	Drug hypersensitivity	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	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
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders	7 (1.3)	0	0	0	3 (0.6)	0	0	0
回転性めまい	Vertigo	5 (0.9)	0	0	0	3 (0.6)	0	0	0
耳痛	Ear pain	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
鼓膜穿孔	Tympanic membrane perforation	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	6 (1.1)	0	1 (0.2)	0	4 (0.8)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
高ビリルビン血症	Hyperbilirubinaemia	3 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
胆嚢炎	Cholecystitis	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
肝不全	Hepatic failure	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
脂肪肝	Hepatic steatosis	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

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	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
肝腎症候群	Hepatorenal syndrome	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
肝毒性	Hepatotoxicity	0	0	0	0	1 (0.2)	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)	4 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
血管腫	Haemangioma	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
化膿性肉芽腫	Pyogenic granuloma	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
外科および内科処置	Surgical and medical procedures	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
カテーテル除去	Catheter removal	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
中心静脈カテーテル留置	Central venous catheterisation	0	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0

MedDRA Version 17.0; NCI-CTCAE v4.0

Report: V:/StatProg._G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Output/a_276_4_sum_ae_teae_relany_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[redacted]

表 2.7.6.4-24 グレード 5（死亡）の有害事象（治験薬との因果関係を問わない）（安全性解析対象集団）（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
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)

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(%)
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.

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[redacted]

表 2.7.6.4-25 重篤な有害事象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 Serious TEAE	189 (35.7)	162 (30.6)	164 (31.1)	141 (26.7)
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)
大腸穿孔	Large intestine perforation	4 (0.8)	4 (0.8)	1 (0.2)	1 (0.2)
胃炎	Gastritis	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
吐血	Haematemesis	3 (0.6)	3 (0.6)	0	0
イレウス	Ileus	3 (0.6)	3 (0.6)	5 (0.9)	3 (0.6)
腸管穿孔	Intestinal perforation	3 (0.6)	3 (0.6)	0	0
大腸閉塞	Large intestinal obstruction	3 (0.6)	3 (0.6)	2 (0.4)	2 (0.4)
上腹部痛	Abdominal pain upper	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
大腸炎	Colitis	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.4)
便秘	Constipation	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.6)	3 (0.6)
鼠径ヘルニア	Inguinal hernia	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
肛門出血	Anal haemorrhage	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
肛門潰瘍	Anal ulcer	1 (0.2)	0	0	0
腹水	Ascites	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.6)	2 (0.4)
消化不良	Dyspepsia	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
腸炎	Enterocolitis	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
胃出血	Gastric haemorrhage	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
消化管穿孔	Gastrointestinal perforation	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
痔出血	Haemorrhoidal haemorrhage	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
炎症性腸疾患	Inflammatory bowel disease	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
大腸出血	Large intestinal haemorrhage	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
下部消化管出血	Lower gastrointestinal haemorrhage	1 (0.2)	1 (0.2)	4 (0.8)	2 (0.4)
機械的イレウス	Mechanical ileus	1 (0.2)	0	0	0

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
食道静脈瘤出血	Oesophageal varices haemorrhage	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
食道炎	Oesophagitis	1 (0.2)	0	0	0
肛門周囲痛	Proctalgia	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
直腸出血	Rectal haemorrhage	1 (0.2)	0	2 (0.4)	1 (0.2)
直腸潰瘍	Rectal ulcer	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
小腸出血	Small intestinal haemorrhage	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
小腸穿孔	Small intestinal perforation	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
亜イレウス	Subileus	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
下腹部痛	Abdominal pain lower	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)
胃腸の炎症	Gastrointestinal inflammation	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
閉塞性鼠径ヘルニア	Inguinal hernia, obstructive	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
腸出血	Intestinal haemorrhage	0	0	1 (0.2)	0
大腸狭窄	Large intestinal stenosis	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
直腸穿孔	Rectal perforation	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
口内炎	Stomatitis	0	0	3 (0.6)	3 (0.6)
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)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	Clostridium difficile colitis	4 (0.8)	4 (0.8)	1 (0.2)	1 (0.2)
敗血症	Sepsis	4 (0.8)	4 (0.8)	7 (1.3)	7 (1.3)
尿路感染	Urinary tract infection	4 (0.8)	3 (0.6)	4 (0.8)	1 (0.2)
菌血症	Bacteraemia	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
感染	Infection	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0
腹膜炎	Peritonitis	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0
腹部感染	Abdominal infection	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
医療機器関連感染	Device related infection	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
大腸菌性敗血症	Escherichia sepsis	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
限局性感染	Localised infection	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
肺膿瘍	Lung abscess	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
肺感染	Lung infection	1 (0.2)	0	0	0
乳様突起炎	Mastoiditis	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
骨盤膿瘍	Pelvic abscess	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
骨盤内感染	Pelvic infection	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
細菌性腹膜炎	Peritonitis bacterial	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0

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
腎盂腎炎	Pyelonephritis	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
サルモネラ症	Salmonellosis	1 (0.2)	0	0	0
敗血症性ショック	Septic shock	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
副鼻腔炎	Sinusitis	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
上気道感染	Upper respiratory tract infection	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
創傷感染	Wound infection	1 (0.2)	0	0	0
異型肺炎	Atypical pneumonia	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
気管支肺アスペルギルス症	Bronchopulmonary aspergillosis	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
カンピロバクター胃腸炎	Campylobacter gastroenteritis	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
蜂巣炎	Cellulitis	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
膀胱炎	Cystitis	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
医療機器関連敗血症	Device related sepsis	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
丹毒	Erysipelas	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
胃腸炎	Gastroenteritis	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)
帯状疱疹	Herpes zoster	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
インフルエンザ	Influenza	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
クレブシエラ感染	Klebsiella infection	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
クレブシエラ性敗血症	Klebsiella sepsis	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
好中球減少性感染	Neutropenic infection	0	0	1 (0.2)	0
口腔カンジダ症	Oral candidiasis	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
直腸周囲膿瘍	Perirectal abscess	0	0	1 (0.2)	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	27 (5.1)	18 (3.4)	23 (4.4)	17 (3.2)
疲労	Fatigue	5 (0.9)	4 (0.8)	4 (0.8)	4 (0.8)
粘膜の炎症	Mucosal inflammation	4 (0.8)	4 (0.8)	2 (0.4)	2 (0.4)
無力症	Asthenia	3 (0.6)	3 (0.6)	3 (0.6)	2 (0.4)
全身健康状態低下	General physical health deterioration	3 (0.6)	3 (0.6)	4 (0.8)	4 (0.8)
倦怠感	Malaise	3 (0.6)	0	0	0
発熱	Pyrexia	3 (0.6)	0	6 (1.1)	1 (0.2)
胸痛	Chest pain	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.6)	2 (0.4)
閉塞性ヘルニア	Hernia obstructive	1 (0.2)	0	0	0
多臓器不全	Multi-organ failure	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
非心臓性胸痛	Non-cardiac chest pain	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.2)

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
全身性炎症反応症候群	Systemic inflammatory response syndrome	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
潰瘍性出血	Ulcer haemorrhage	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
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)
白血球減少症	Leukopenia	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
血栓性微小血管症	Thrombotic microangiopathy	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
貧血	Anaemia	0	0	1 (0.2)	0
血小板減少症	Thrombocytopenia	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)
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)
慢性閉塞性肺疾患	Chronic obstructive pulmonary disease	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0
喀血	Haemoptysis	1 (0.2)	0	0	0
間質性肺疾患	Interstitial lung disease	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)
喉頭の炎症	Laryngeal inflammation	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
肺浸潤	Lung infiltration	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
胸水	Pleural effusion	1 (0.2)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
気胸	Pneumothorax	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
呼吸窮迫	Respiratory distress	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
呼吸困難	Dyspnoea	0	0	5 (0.9)	3 (0.6)
肺水腫	Pulmonary oedema	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
呼吸停止	Respiratory arrest	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
血管障害	Vascular disorders	14 (2.6)	8 (1.5)	16 (3.0)	7 (1.3)
高血圧	Hypertension	4 (0.8)	4 (0.8)	0	0
静脈血栓症	Venous thrombosis	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
深部静脈血栓症	Deep vein thrombosis	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.6)	1 (0.2)
塞栓症	Embolism	2 (0.4)	0	3 (0.6)	1 (0.2)
高血圧クリーゼ	Hypertensive crisis	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
低血圧	Hypotension	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
頚静脈血栓症	Jugular vein thrombosis	1 (0.2)	0	2 (0.4)	0
大動脈解離	Aortic dissection	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
血液量減少性ショック	Hypovolaemic shock	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
リンパ浮腫	Lymphoedema	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
鎖骨下静脈血栓症	Subclavian vein thrombosis	0	0	1 (0.2)	0

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
表在性血栓性静脈炎	Thrombophlebitis superficial	0	0	1 (0.2)	0
大静脈塞栓症	Vena cava embolism	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	13 (2.5)	13 (2.5)	8 (1.5)	8 (1.5)
ネフローゼ症候群	Nephrotic syndrome	3 (0.6)	3 (0.6)	0	0
急性腎不全	Renal failure acute	3 (0.6)	3 (0.6)	3 (0.6)	3 (0.6)
水腎症	Hydronephrosis	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
尿閉	Urinary retention	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
急性腎前性腎不全	Acute prerenal failure	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
血尿	Haematuria	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
腎結石症	Nephrolithiasis	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
尿路閉塞	Urinary tract obstruction	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
腎前性腎不全	Prerenal failure	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
腎不全	Renal failure	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
尿失禁	Urinary incontinence	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
臨床検査	Investigations	12 (2.3)	8 (1.5)	6 (1.1)	5 (0.9)
国際標準比増加	International normalised ratio increased	3 (0.6)	2 (0.4)	0	0
血中ビリルビン増加	Blood bilirubin increased	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.4)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.4)
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 (0.2)	1 (0.2)	0	0
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
血液培養陽性	Blood culture positive	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
血小板数減少	Platelet count decreased	1 (0.2)	0	0	0
体重減少	Weight decreased	1 (0.2)	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	1 (0.2)	1 (0.2)
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)
食欲減退	Decreased appetite	7 (1.3)	6 (1.1)	3 (0.6)	3 (0.6)

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
脱水	Dehydration	3 (0.6)	1 (0.2)	6 (1.1)	3 (0.6)
高血糖	Hyperglycaemia	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
低カリウム血症	Hypokalaemia	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.6)	3 (0.6)
悪液質	Cachexia	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
腫瘍崩壊症候群	Tumour lysis syndrome	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	10 (1.9)	9 (1.7)	6 (1.1)	5 (0.9)
転倒	Fall	5 (0.9)	5 (0.9)	2 (0.4)	1 (0.2)
股関節部骨折	Hip fracture	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
アルコール中毒	Alcohol poisoning	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
足関節部骨折	Ankle fracture	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
圧迫骨折	Compression fracture	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
腓骨骨折	Fibula fracture	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
下肢骨折	Lower limb fracture	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
処置による腸管穿孔	Procedural intestinal perforation	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
ストーマ部出血	Stoma site haemorrhage	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
創離開	Wound dehiscence	1 (0.2)	0	0	0
大腿骨骨折	Femur fracture	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
肝血腫	Hepatic haematoma	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
腰椎骨折	Lumbar vertebral fracture	0	0	1 (0.2)	0
脊椎骨折	Spinal fracture	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
硬膜下血腫	Subdural haematoma	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
神経系障害	Nervous system disorders	9 (1.7)	7 (1.3)	9 (1.7)	6 (1.1)
失語症	Aphasia	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
脳虚血	Cerebral ischaemia	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
浮動性めまい	Dizziness	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.4)
構語障害	Dysarthria	1 (0.2)	0	0	0
てんかん	Epilepsy	1 (0.2)	0	0	0
頭痛	Headache	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
高アンモニア血性脳症	Hyperammonaemic encephalopathy	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
視神経炎	Optic neuritis	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
可逆性後白質脳症症候群	Posterior reversible encephalopathy syndrome	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
失神	Syncope	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
一過性脳虚血発作	Transient ischaemic attack	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0

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
脳血腫	Cerebral haematoma	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
脳血管発作	Cerebrovascular accident	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
虚血性脳卒中	Ischaemic stroke	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
記憶障害	Memory impairment	0	0	1 (0.2)	0
失神寸前の状態	Presyncope	0	0	1 (0.2)	0
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	8 (1.5)	6 (1.1)	14 (2.7)	12 (2.3)
胆管閉塞	Bile duct obstruction	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
胆管狭窄	Bile duct stenosis	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)
胆嚢炎	Cholecystitis	1 (0.2)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
閉塞性胆石症	Cholelithiasis obstructive	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
肝硬変	Hepatic cirrhosis	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
肝不全	Hepatic failure	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
肝機能異常	Hepatic function abnormal	1 (0.2)	0	0	0
高ビリルビン血症	Hyperbilirubinaemia	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
胆汁うっ滞性黄疸	Jaundice cholestatic	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.4)
急性肝不全	Acute hepatic failure	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
胆管炎	Cholangitis	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
慢性胆管炎	Cholangitis chronic	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
胆汁うっ滞	Cholestasis	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
肝腎症候群	Hepatorenal syndrome	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
肝毒性	Hepatotoxicity	0	0	1 (0.2)	0
肝障害	Liver disorder	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
心臓障害	Cardiac disorders	6 (1.1)	5 (0.9)	8 (1.5)	7 (1.3)
狭心症	Angina pectoris	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0
心不全	Cardiac failure	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.4)
急性心筋梗塞	Acute myocardial infarction	1 (0.2)	0	0	0
うっ血性心筋症	Congestive cardiomyopathy	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
右室不全	Right ventricular failure	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
心房細動	Atrial fibrillation	0	0	1 (0.2)	0
心房粗動	Atrial flutter	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
心停止	Cardiac arrest	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
心肺停止	Cardio-respiratory arrest	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
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(%)	
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Any Grade	Grade>=3	Any Grade	Grade>=3
精神障害	Psychiatric disorders	6 (1.1)	6 (1.1)	4 (0.8)	4 (0.8)
精神状態変化	Mental status changes	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0
不安	Anxiety	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
錯乱状態	Confusional state	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
うつ病	Depression	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
失見当識	Disorientation	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
アルコール乱用	Alcohol abuse	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
譫妄	Delirium	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
自殺企図	Suicide attempt	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
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)	4 (0.8)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
遠隔転移を伴う結腸直腸癌	Colorectal cancer metastatic	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
悪性腹水	Malignant ascites	1 (0.2)	0	0	0
腫瘍出血	Tumour haemorrhage	1 (0.2)	0	0	0
腫瘍疼痛	Tumour pain	1 (0.2)	0	0	0
髄膜転移	Metastases to meninges	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0
皮膚潰瘍	Skin ulcer	2 (0.4)	0	0	0
皮膚嚢腫	Dermal cyst	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
外科および内科処置	Surgical and medical procedures	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0
癌手術	Cancer surgery	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
腸瘻造設	Enterostomy	1 (0.2)	0	0	0
高周波アブレーション	High frequency ablation	1 (0.2)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (0.4)	2 (0.4)	4 (0.8)	4 (0.8)
背部痛	Back pain	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
筋骨格痛	Musculoskeletal pain	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
神経障害性関節症	Neuropathic arthropathy	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
関節リウマチ	Rheumatoid arthritis	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
先天性、家族性および遺伝性障害	Congenital, familial and genetic disorders	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
幽門狭窄	Pyloric stenosis	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
免疫系障害	Immune system disorders	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
アナフィラキシー反応	Anaphylactic reaction	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0

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
薬物過敏症	Drug hypersensitivity	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
骨盤痛	Pelvic pain	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0

MedDRA Version 17.0; NCI-CTCAE v4.0

Report: V:/StatProg._G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Output/a_276_6_sum_ae_tesae_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[redacted]

表 2.7.6.4-26 いずれかの治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（治験担当医師判断に基づく）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 Serious TEAE related to Any Study Drug	107 (20.2)	94 (17.8)	77 (14.6)	63 (11.9)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	44 (8.3)	37 (7.0)	31 (5.9)	27 (5.1)
下痢	Diarrhoea	16 (3.0)	14 (2.6)	16 (3.0)	14 (2.7)
嘔吐	Vomiting	9 (1.7)	6 (1.1)	5 (0.9)	4 (0.8)
悪心	Nausea	4 (0.8)	3 (0.6)	4 (0.8)	3 (0.6)
腸管穿孔	Intestinal perforation	3 (0.6)	3 (0.6)	0	0
吐血	Haematemesis	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0
大腸穿孔	Large intestine perforation	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0
上腹部痛	Abdominal pain upper	1 (0.2)	0	0	0
肛門出血	Anal haemorrhage	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
大腸炎	Colitis	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.4)
便秘	Constipation	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
消化不良	Dyspepsia	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
胃炎	Gastritis	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
消化管穿孔	Gastrointestinal perforation	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
腸閉塞	Intestinal obstruction	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
大腸出血	Large intestinal haemorrhage	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
下部消化管出血	Lower gastrointestinal haemorrhage	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)
食道静脈瘤出血	Oesophageal varices haemorrhage	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
直腸出血	Rectal haemorrhage	1 (0.2)	0	0	0
小腸出血	Small intestinal haemorrhage	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
小腸穿孔	Small intestinal perforation	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
腹痛	Abdominal pain	0	0	1 (0.2)	0
胃腸の炎症	Gastrointestinal inflammation	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
腸出血	Intestinal haemorrhage	0	0	1 (0.2)	0
直腸穿孔	Rectal perforation	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
口内炎	Stomatitis	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(%)	
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Any Grade	Grade>=3	Any Grade	Grade>=3
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	20 (3.8)	20 (3.8)	8 (1.5)	8 (1.5)
発熱性好中球減少症	Febrile neutropenia	13 (2.5)	13 (2.5)	7 (1.3)	7 (1.3)
好中球減少症	Neutropenia	6 (1.1)	6 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.2)
白血球減少症	Leukopenia	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
血栓性微小血管症	Thrombotic microangiopathy	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
血小板減少症	Thrombocytopenia	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	17 (3.2)	16 (3.0)	15 (2.8)	12 (2.3)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	Clostridium difficile colitis	3 (0.6)	3 (0.6)	0	0
肺炎	Pneumonia	3 (0.6)	3 (0.6)	2 (0.4)	0
医療機器関連感染	Device related infection	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
大腸菌性敗血症	Escherichia sepsis	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
感染	Infection	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
肺感染	Lung infection	1 (0.2)	0	0	0
乳様突起炎	Mastoiditis	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
骨盤膿瘍	Pelvic abscess	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
骨盤内感染	Pelvic infection	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
腹膜炎	Peritonitis	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
敗血症性ショック	Septic shock	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
副鼻腔炎	Sinusitis	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
上気道感染	Upper respiratory tract infection	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
尿路感染	Urinary tract infection	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)
創傷感染	Wound infection	1 (0.2)	0	0	0
菌血症	Bacteraemia	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
気管支肺アスペルギルス症	Bronchopulmonary aspergillosis	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
膀胱炎	Cystitis	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
胃腸炎	Gastroenteritis	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
帯状疱疹	Herpes zoster	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
クレブシエラ性敗血症	Klebsiella sepsis	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
好中球減少性感染	Neutropenic infection	0	0	1 (0.2)	0
口腔カンジダ症	Oral candidiasis	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
直腸周囲膿瘍	Perirectal abscess	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
敗血症	Sepsis	0	0	4 (0.8)	4 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	10 (1.9)	8 (1.5)	9 (1.7)	6 (1.1)

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
粘膜の炎症	Mucosal inflammation	4 (0.8)	4 (0.8)	2 (0.4)	2 (0.4)
疲労	Fatigue	3 (0.6)	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.4)
無力症	Asthenia	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
閉塞性ヘルニア	Hernia obstructive	1 (0.2)	0	0	0
全身性炎症反応症候群	Systemic inflammatory response syndrome	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
胸痛	Chest pain	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
発熱	Pyrexia	0	0	3 (0.6)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10 (1.9)	8 (1.5)	7 (1.3)	5 (0.9)
肺塞栓症	Pulmonary embolism	7 (1.3)	6 (1.1)	4 (0.8)	4 (0.8)
喀血	Haemoptysis	1 (0.2)	0	0	0
間質性肺疾患	Interstitial lung disease	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)
喉頭の炎症	Laryngeal inflammation	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
肺浸潤	Lung infiltration	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
呼吸困難	Dyspnoea	0	0	1 (0.2)	0
血管障害	Vascular disorders	9 (1.7)	5 (0.9)	12 (2.3)	5 (0.9)
高血圧	Hypertension	4 (0.8)	4 (0.8)	0	0
静脈血栓症	Venous thrombosis	2 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
深部静脈血栓症	Deep vein thrombosis	1 (0.2)	0	2 (0.4)	0
塞栓症	Embolism	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
高血圧クリーゼ	Hypertensive crisis	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
大動脈解離	Aortic dissection	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
低血圧	Hypotension	0	0	1 (0.2)	0
血液量減少性ショック	Hypovolaemic shock	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
頚静脈血栓症	Jugular vein thrombosis	0	0	1 (0.2)	0
リンパ浮腫	Lymphoedema	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
鎖骨下静脈血栓症	Subclavian vein thrombosis	0	0	1 (0.2)	0
表在性血栓性静脈炎	Thrombophlebitis superficial	0	0	1 (0.2)	0
大静脈塞栓症	Vena cava embolism	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	6 (1.1)	4 (0.8)	6 (1.1)	6 (1.1)
食欲減退	Decreased appetite	4 (0.8)	3 (0.6)	2 (0.4)	2 (0.4)
脱水	Dehydration	2 (0.4)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
低カリウム血症	Hypokalaemia	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.4)
腫瘍崩壊症候群	Tumour lysis syndrome	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
心臓障害	Cardiac disorders	5 (0.9)	4 (0.8)	3 (0.6)	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
心不全	Cardiac failure	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
急性心筋梗塞	Acute myocardial infarction	1 (0.2)	0	0	0
狭心症	Angina pectoris	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
うっ血性心筋症	Congestive cardiomyopathy	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
右室不全	Right ventricular failure	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
心房細動	Atrial fibrillation	0	0	1 (0.2)	0
心筋梗塞	Myocardial infarction	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
神経系障害	Nervous system disorders	5 (0.9)	4 (0.8)	3 (0.6)	2 (0.4)
失語症	Aphasia	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
てんかん	Epilepsy	1 (0.2)	0	0	0
視神経炎	Optic neuritis	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
可逆性後白質脳症症候群	Posterior reversible encephalopathy syndrome	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
失神	Syncope	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
一過性脳虚血発作	Transient ischaemic attack	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
脳血腫	Cerebral haematoma	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
浮動性めまい	Dizziness	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	5 (0.9)	5 (0.9)	3 (0.6)	3 (0.6)
ネフローゼ症候群	Nephrotic syndrome	3 (0.6)	3 (0.6)	0	0
急性腎前性腎不全	Acute prerenal failure	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
急性腎不全	Renal failure acute	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.4)
腎不全	Renal failure	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
臨床検査	Investigations	4 (0.8)	2 (0.4)	3 (0.6)	3 (0.6)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
血小板数減少	Platelet count decreased	1 (0.2)	0	0	0
体重減少	Weight decreased	1 (0.2)	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
ECOGパフォーマンスステータス悪化	Eastern Cooperative Oncology Group performance status worsened	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.6)	2 (0.4)
胆嚢炎	Cholecystitis	1 (0.2)	0	0	0

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
肝不全	Hepatic failure	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
急性肝不全	Acute hepatic failure	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
胆汁うっ滞	Cholestasis	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
肝腎症候群	Hepatorenal syndrome	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
肝毒性	Hepatotoxicity	0	0	1 (0.2)	0
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	2 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.4)
転倒	Fall	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
創離開	Wound dehiscence	1 (0.2)	0	0	0
肝血腫	Hepatic haematoma	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
硬膜下血腫	Subdural haematoma	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
精神障害	Psychiatric disorders	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
錯乱状態	Confusional state	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
精神状態変化	Mental status changes	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
自殺企図	Suicide attempt	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (0.4)	0	0	0
皮膚潰瘍	Skin ulcer	2 (0.4)	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)	1 (0.2)	0	0	0
腫瘍出血	Tumour haemorrhage	1 (0.2)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
筋骨格痛	Musculoskeletal pain	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)

MedDRA Version 17.0; NCI-CTCAE v4.0

Report: V:/StatProg._G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY3009806/CRC_JCTD/Output/a_276_7_sum_ae_tesae_relany_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[redacted]

表 2.7.6.4-27 いずれかの投与群で発現割合が 1%以上の治験薬の投与変更（投与延期、減量又は休薬）に至った有害事象の発現例数及び割合（安全性解析対象集団）（JVBB 試験）

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 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			
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	175 (33.1)	122 (23.1)
好中球減少症	Neutropenia	146 (27.6)	101 (19.1)
血小板減少症	Thrombocytopenia	45 (8.5)	17 (3.2)
発熱性好中球減少症	Febrile neutropenia	9 (1.7)	8 (1.5)
臨床検査	Investigations	155 (29.3)	107 (20.3)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	116 (21.9)	95 (18.0)
血小板数減少	Platelet count decreased	35 (6.6)	9 (1.7)
体重減少	Weight decreased	6 (1.1)	2 (0.4)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	133 (25.1)	103 (19.5)
下痢	Diarrhoea	68 (12.9)	60 (11.4)
口内炎	Stomatitis	38 (7.2)	20 (3.8)
悪心	Nausea	14 (2.6)	10 (1.9)
嘔吐	Vomiting	8 (1.5)	4 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	106 (20.0)	50 (9.5)
疲労	Fatigue	39 (7.4)	18 (3.4)
粘膜の炎症	Mucosal inflammation	28 (5.3)	10 (1.9)
無力症	Asthenia	18 (3.4)	9 (1.7)
発熱	Pyrexia	12 (2.3)	5 (0.9)
倦怠感	Malaise	6 (1.1)	2 (0.4)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	55 (10.4)	41 (7.8)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	12 (2.3)	4 (0.8)
医療機器関連感染	Device related infection	6 (1.1)	5 (0.9)
血管障害	Vascular disorders	27 (5.1)	10 (1.9)
高血圧	Hypertension	21 (4.0)	1 (0.2)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	25 (4.7)	9 (1.7)
蛋白尿	Proteinuria	18 (3.4)	6 (1.1)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	18 (3.4)	7 (1.3)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	11 (2.1)	2 (0.4)
TEAEs Leading to Ramucirumab/placebo Dose Modification			
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	127 (24.0)	92 (17.4)
好中球減少症	Neutropenia	102 (19.3)	76 (14.4)
血小板減少症	Thrombocytopenia	30 (5.7)	15 (2.8)
発熱性好中球減少症	Febrile neutropenia	9 (1.7)	5 (0.9)
臨床検査	Investigations	109 (20.6)	65 (12.3)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Ramucirumab + FOLFIRI N = 529 n (%)	Placebo + FOLFIRI N = 528 n (%)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	78 (14.7)	55 (10.4)
血小板数減少	Platelet count decreased	21 (4.0)	6 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	81 (15.3)	35 (6.6)
疲労	Fatigue	34 (6.4)	13 (2.5)
粘膜の炎症	Mucosal inflammation	15 (2.8)	4 (0.8)
発熱	Pyrexia	12 (2.3)	4 (0.8)
無力症	Asthenia	10 (1.9)	5 (0.9)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	68 (12.9)	59 (11.2)
下痢	Diarrhoea	29 (5.5)	28 (5.3)
口内炎	Stomatitis	17 (3.2)	10 (1.9)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	48 (9.1)	39 (7.4)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	10 (1.9)	4 (0.8)
医療機器関連感染	Device related infection	6 (1.1)	4 (0.8)
血管障害	Vascular disorders	26 (4.9)	9 (1.7)
高血圧	Hypertension	20 (3.8)	1 (0.2)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	23 (4.3)	9 (1.7)
蛋白尿	Proteinuria	18 (3.4)	6 (1.1)
TEAEs Leading to FOLFIRI Dose Modification			
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	175 (33.1)	122 (23.1)
好中球減少症	Neutropenia	146 (27.6)	101 (19.1)
血小板減少症	Thrombocytopenia	45 (8.5)	16 (3.0)
発熱性好中球減少症	Febrile neutropenia	9 (1.7)	8 (1.5)
臨床検査	Investigations	155 (29.3)	105 (19.9)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	116 (21.9)	95 (18.0)
血小板数減少	Platelet count decreased	35 (6.6)	9 (1.7)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	129 (24.4)	100 (18.9)
下痢	Diarrhoea	66 (12.5)	59 (11.2)
口内炎	Stomatitis	38 (7.2)	20 (3.8)
悪心	Nausea	14 (2.6)	10 (1.9)
嘔吐	Vomiting	8 (1.5)	4 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	100 (18.9)	46 (8.7)
疲労	Fatigue	34 (6.4)	15 (2.8)
粘膜の炎症	Mucosal inflammation	28 (5.3)	10 (1.9)
無力症	Asthenia	18 (3.4)	9 (1.7)
発熱	Pyrexia	12 (2.3)	5 (0.9)
倦怠感	Malaise	6 (1.1)	2 (0.4)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	50 (9.5)	41 (7.8)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	12 (2.3)	4 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	17 (3.2)	7 (1.3)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	11 (2.1)	2 (0.4)
血管障害	Vascular disorders	11 (2.1)	5 (0.9)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Ramucirumab + FOLFIRI N = 529 n (%)	Placebo + FOLFIRI N = 528 n (%)
高血圧	Hypertension	9 (1.7)	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.
Sources: s106ae4.r1, s106ae.r3, s106ae4.r2.

表 2.7.6.4-28 ラムシルマブとの因果関係が否定できない重篤な有害事象（死亡を含む）（治験担当医師判断に基づく）を発現した被験者の経過（JVBB 試験、医薬品副作用・感染症症例票／安全性評価データベース）

平成 16 年 3 月 26 日付け薬食発第 0326002 号厚生労働省医薬食品局長通知「独立行政法人医薬品医療機器総合機構に対する副作用等報告について」の報告対象となった症例（国内の重篤な有害事象及び海外の未知の重篤な有害事象）は当該通知の別紙様式第 2 の医薬品副作用・感染症症例票に基づき記載し、叙述末尾に識別番号を示した。他の症例は、安全性データベース（Lilly Safety System：LSS）の情報に基づき記載した。

実施医療機関番号/被験者番号：0104-[redacted]	
報告用語： acute pulmonary embolism、グレード 3	MedDRA 基本語： Pulmonary embolism（肺塞栓症）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	

経過：
6[redacted] 歳黒人女性の症例。
【併用薬】リシノプリル、ヒドロキシジン、プロクロルペラジン、センナ、ビタミン D

【病歴】
関連病歴は、20[redacted] 年 9 月 17 日～11 月 12 日に胸部 CT により示された内頚静脈血栓であった。治験薬投与開始前に肺塞栓症に関するその他のリスク因子はなく、事象発現前直近の外傷、運動抑制、飛行機旅行及び手術歴もなかった。

【経過】
同年＊　10 月 3 日、転移性結腸・直腸癌に対し、イリノテカン 180 mg/m^2 静脈内投与（14 日ごと、Day 1）、ホリナートカルシウム 400 mg/m^2 静脈内投与（14 日ごと、Day 1）、5-フルオロウラシル 400 mg/m^2 急速静脈内投与（14 日ごと、Day 1）、その後 2400 mg/m^2 静脈内投与（14 日ごと、Day 1 及び Day 2）と併用して、ラムシルマブ 8 mg/kg を初回静脈内投与した。すべての治験薬の最終投与日は 翌年＊　6 月 3 日であった。
翌年＊　6 月 14 日（すべての治験薬最終投与 12 日後）、患者は右胸膜炎性胸痛及び喀血のため、緊急救命室を受診した。胸部 CT により、左下葉肺動脈に急性の肺塞栓及び右下葉肺動脈に急性の肺塞栓が認められ、その結果、肺梗塞を発現した。同日、患者は入院し、ヘパリン点滴を開始した。
翌年＊　6 月 15 日、臨床検査値は、国際標準比 1.35（正常範囲：0.9～1.2）、プロトロンビン時間 14.4 秒（正常範囲：9～12）、活性化部分プロトロンビン時間 150 秒超（正常範囲：25～37）。患者の疼痛及び呼吸困難は入院中に漸次改善した。患者は自宅での発熱を報告したが、血液検査で感染は除外された。発熱は、血栓及び肺梗塞に起因すると判断された。
翌年＊　6 月 16 日、患者はエノキサパリン療法の継続により状態が改善し、退院した（肺塞栓症は消失したと判断された）。
翌年＊　6 月 17 日、患者は試験を中止した。

【治験担当医師が判定した因果関係】
グレード 3 の肺塞栓症はラムシルマブと関連があるかもしれないが、イリノテカン、ホリナートカルシウム、5-フルオロウラシル及び治験手順との関連なし。

（LSS US201306006063）

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

実施医療機関番号/被験者番号：0104-[redacted]	
報告用語： perforated bowel、グレード 5	MedDRA 基本語： Intestinal perforation（腸管穿孔）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	

経過：
3[redacted] 歳白人男性の症例。
【併用薬】
オキシコドン塩酸塩水和物、プロクロルペラジンマレイン酸塩、リドカイン、PRILOCAINE、NAPROXEN SODIUM、オメプラゾールナトリウム、ロラゼパム、水酸化マグネシウム、塩化カリウム、HYDROCODONE BITARTRATE、PARACETAMOL

【病歴】
巨大腫瘤病変を有していたが、手術施行せず。化学療法および放射線療法施行。家族歴なし。社会環境関連の既往なし。喫煙・アルコール摂取・薬物使用歴なし。

【経過】
20[redacted]/01/09
転移性結腸直腸癌に対し、ラムシルマブ、イリノテカン（180 mg/m^2）、ホリナートカルシウム（400 mg/m^2）、フルオロウラシル（400 mg/m^2、ボーラス投与）の静脈内投与開始。その後、フルオロウラシル（2400 mg/m^2）の持続投与開始（～1 月 11 日まで）。事象発現前直近の投与となる。
同年＊/01/12
A 型および B 型インフルエンザに罹患。オセルタミビル使用にて軽快。
同年＊/01/19（発現日）
衰弱/チアノーゼ状態になっているのを患者家族が発見し、救命救急に搬送。
嗜眠傾向、白血球減少、衰弱状態にあり、腹部膨張を認めた。
バイタルサインは、体温 35.5°C、脈拍 110、呼吸数 20、血圧 95/87、SpO_2 97、鼻カニューラ 2 L。
同日、腸管穿孔のため ICU に入院。塩化ナトリウム、セフェピム、バンコマイシンにて処置。
気管内チューブ挿管。経鼻胃チューブおよび留置ポート使用。
胸部 X 線にて留置ポート確認。軽度の右下葉浸潤を認めた。
腹部 CT にて腸穿孔を認め、試験開腹術施行。直腸 S 状結腸切除、人工肛門造設術、ハルトマン嚢、大網切除術施行。また、腸間膜、前腹壁、腹膜インプラントの生検施行。
術後、ICU にて敗血症に対し、酒石酸水素ノルエピネフリンの最大用量およびバソプレシン投与、人工呼吸器装着。腎不全を呈した。
同年＊/01/20
腸管穿孔により死亡。剖検は実施されていない。
外科病理最終診断は以下のとおり。
A：結腸、直腸（部分切除実施）は穿孔を伴う粘液性腺癌。
B：大網新生物（大綱切除実施）は転移性粘液性腺癌。
C：小腸および腹膜インプラント（切除実施）は転移性粘液性腺癌。腸間膜リンパ節（切除実施）は病変なし。
D：前腹壁の背側の軟組織（切除実施）は転移性粘液性腺癌。

【治験担当医師が判定した因果関係】
事象とラムシルマブ、イリノテカン、ホリナートカルシウム、フルオロウラシルとの因果関係：あり
結腸穿孔にて好中球減少および敗血症を呈した。ラムシルマブにより腸管穿孔が発現した可能性が考えられ、化学療法による骨髄抑制にて好中球減少症を呈したと考えられる。

（医薬品副作用・感染症症例票 201301727）

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

実施医療機関番号/被験者番号：0104-[redacted]	
報告用語： pulmonary emboli、グレード 4	MedDRA 基本語： Pulmonary embolism（肺塞栓症）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	

経過：
4[redacted]歳白人女性の症例。
【併用薬】
心疾患の発症予防としてのアスピリン、疼痛に対するモルヒネ硫酸塩、サプリメントとして複合ビタミン剤及びエルゴカルシフェロール、悪心に対するオンダンセトロン及びプロクロルペラジン、便秘に対するマクロゴール及びセンナ、フロセミド、塩酸シプロフロキサシン、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム

【病歴】
関連病歴なし。深部静脈血栓の既往、肺塞栓症、抗リン脂質抗体、事象発現直近の外傷、感染症の既往、輸血、赤血球造血刺激因子製剤の処方又は遺伝因子による凝固亢進の既往は、いずれもなし。

【経過】
20[redacted]年 4 月 22 日、イリノテカン 180 mg/m^2 投与（14 日ごと、Day 1）、ホリナートカルシウム 400 mg/m^2 投与（14 日ごと、Day 1）、5-フルオロウラシル 400 mg/m^2 急速投与（14 日ごと、Day 1）、その後 2400 mg/m^2 投与（14 日ごと、Day 1 及び Day 2）と併用して、ラムシルマブを初回投与した。重篤な事象発現前の治験薬の最終投与日は 同年＊　5 月 28 日であった。
同年＊　6 月 4 日（治験薬初回投与 44 日後）、CT スキャンにより、CTC グレード 4 の肺塞栓症が認められた。患者は主治医から救急部門受診を助言され、過去 2 日間の咳嗽及び判明した肺塞栓症を訴えて救急部門を受診した。患者はエノキサパリンによる治療を受け、肺塞栓症に対する抗凝固療法を予定して同日（同年＊　6 月 4 日）入院した。下肢ドップラー検査で、両下肢の深部静脈血栓症も明らかとなった。入院後、ヘパリン点滴が実施され、その後フォンダパリヌクス投与に切り替えられた。治験担当医師により報告された肺塞栓症の唯一のリスク因子は肥満であった（体格指数 = 37.1）。問診ではその他のリスク因子（経口避妊薬使用、エストロゲン使用、事象発現前の外傷、運動抑制、飛行機旅行、手術及び腎疾患）はいずれもなかった。入院中に既知の胸水、貧血、息切れ及び浮腫（非重篤な有害事象）も認められた。胸水及び息切れの緩和のため、治療的胸腔穿刺が施行された。貧血は事象発現直前の化学療法によるものと判断され、入院中に 2 単位の濃厚赤血球が輸血された。
同年＊　6 月 6 日の退院時、患者はフォンダパリヌクスを 10 回分処方され、肺塞栓症に対してワルファリンの投与を開始した。息切れに対して 2 L の酸素吸入を実施し、浮腫に対してフロセミドを増量した。同年＊　6 月 6 日、患者は状態良好で退院し、治験薬投与は同日中止した。肺塞栓症の転帰：同年＊　6 月 6 日に消失。
同年＊　6 月 11 日、尿中白血球エステラーゼ 2+及び白血球数増加が認められ、白血球増加症のため血液培養検体を採取した。
同年＊　6 月 12 日、外来血液培養検査でグラム陽性球菌が増殖したため、患者は電話連絡を受け、入院した。最初にバンコマイシンが投与された。再度の血液培養では増殖は認められず、初回の培養でコアグラーゼ陰性ブドウ球菌と緑色連鎖球菌が認められたことから、初回の培養での細菌汚染が示された。細菌汚染があった初回の血液培養の転帰は消失とされた。バンコマイシンを中止し、同年＊　6 月 16 日、患者は状態良好で退院した。実施医療機関は、患者の徴候・症状についての報告及び今回の入院に関してその他の情報がなかったことを確認した。同日、患者は治験を中止した。

【治験担当医師が判定した因果関係】
肺塞栓症はラムシルマブと関連があり、イリノテカン、ホリナートカルシウム、5-フル

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

オロウラシル及び治験手順とは関連がない。患者がラムシルマブを投与されていた場合、肺塞栓症は血栓塞栓事象であるため、ラムシルマブが関連した可能性がある。一方、血液培養の細菌汚染は治験薬及び治験手順と関連はない。抗血管内皮増殖因子治療が原因であり、5-フルオロウラシル及びイリノテカンは概して肺塞栓症と関連がないと考える。

（LSS US201306002257）

実施医療機関番号/被験者番号：0116-[redacted]	
報告用語： Fall in bathroom、グレード 3	MedDRA 基本語： Fall（転倒）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	

経過：
8[redacted] 歳白人男性の症例。
【併用薬】
リシノプリル水和物、ビタミン剤、塩酸メクリジン、オメプラゾール、ワルファリンカリウム、LINUM USITATISSIMUM SEED OIL、ドキシサイクリン塩酸塩水和物、アトロピン硫酸塩水和物、DIPHENOXYLATE HYDROCHLORIDE、ロラゼパム、ARTICAINE HYDROCHLORIDE、EPINEPHRINE BITARTRATE、EXSICCATED SODIUM SULPHITE、ブリンゾラミド、ビマトプロスト、ドルゾラミド塩酸塩・チモロールマレイン酸、パロノセトロン塩酸塩、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム、ジフェンヒドラミン塩酸塩、リドカイン・プロピトカイン配合剤

【病歴】
洞性徐脈（19[redacted]～継続）および祖父が 50 歳以上で結腸癌を発現。患者の原発巣は結腸腺癌であった。

【経過】
16年後*/05/01
転移性結腸直腸癌に対してイリノテカン（180 mg/m^2）、ホリナートカルシウム（400 mg/m^2）（全て q14d、day 1）、5-フルオロウラシル（400 mg/m^2、ボーラス投与）を併用してラムシルマブを初回投与（全薬剤静注）。その後 5-フルオロウラシル（2400 mg/m^2、q14d、day 1 および day 2、静注）投与。事象発現前のラムシルマブ、イリノテカンおよびホリナートカルシウムの最終投与。
16年後*/05/03
事象発現前の 5-フルオロウラシルの最終投与。
16年後*/05/15（発現日）
患者は転倒し、入院。患者は夜中にトイレのために目覚め、9 時にトイレと洗面台の間の床に倒れているところを見つけられた。救急車が呼ばれ、ER に運ばれた。患者は一人で自宅にいるときに転倒し、詳細は覚えていなかった。転倒は失神症状によるものと考えられたが、裏付ける明らかな証拠はなかった。CPK 値は上昇し 19171、WBC 1.3、ANC 550。発熱はなかったが、予防的抗生物質を開始した。左手親指の骨折を発見。頭部 CT 結果：異常所見なし。感染（肺炎/カンジダ症）、ナトリウム減少、カリウム減少および甲状腺機能低下症を転倒後に認めた（左側を下にして横たわっていたため）。横紋筋融解症に対し、補液を続行。転倒および夜間の数時間、床の上に倒れていたことにより、横紋筋融解症が発現したと考えられた。脱力に対して理学療法を開始。同日、治験薬は中止された。浴室内での転倒は回復。
16年後*/05/16
心拍数モニターにて bpm は 30 台前半を記録。徐脈も転倒を招いた要因かもしれなかった。
16年後*/05/20
臨床検査結果：CPK 431、クレアチニン 1.08（基準範囲：0.66～1.25 mg/dL）。

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

16年後＊/05/27
臨床検査結果：クレアチニン 0.81。横紋筋融解症は回復。患者は退院。
患者は治験から脱落。事象の再発はなかった。

【治験担当医師が判定した因果関係】
グレード 3 の転倒はラムシルマブ、イリノテカン、ホリナートカルシウム、5-フルオロウラシルと関連しているかもしれない。

（医薬品副作用・感染症症例票 201208178）

実施医療機関番号/被験者番号：0154-[redacted]	
報告用語： Bowel perforation、グレード 3 注）	MedDRA 基本語： Intestinal perforation（腸管穿孔）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	

経過：
4[redacted] 歳白人男性の症例。
【併用薬】
オキシコドン、塩酸オキシコドン、メトプロロール、フロセミド、スピロノラクトン、デキサメタゾン

【病歴】
転移性結腸・直腸癌。敗血症、免疫抑制、尿路感染、肺炎、その他の感染症の既往はなかった。ベースラインのクレアチニン値は 0.8（20[redacted] 年 4 月 10 日）であった。

【経過】
同年＊　3 月 13 日、転移性結腸・直腸癌に対し、イリノテカン 180 mg/m^2 静脈内投与（14 日ごと、Day 1）、ホリナートカルシウム 400 mg/m^2 静脈内投与（14 日ごと、Day 1）、5-フルオロウラシル 400 mg/m^2 急速静脈内投与、その後 2400 mg/m^2 静脈内投与（14 日ごと、Day 1 及び Day 2）と併用して、ラムシルマブを初回静脈内投与した。重篤な有害事象発現前の治験薬の最終投与日は 同年＊　3 月 27 日であった。
同年＊　4 月 13 日（治験薬最終投与 18 日後）、患者はグレード 3 の脱力及びグレード 4 の腹膜炎のため入院した。グレード 4 の腹膜炎は、重篤（生命を脅かす、入院を延長する）とされた。血液培養検査及び感受性試験の結果：緑色連鎖球菌 3+、ストレプトコッカス・ミレリ群（anginosus/constellatus/intermedius）3+、ラクトース発酵性グラム陰性桿菌 2+であり、2 種のコロニーが認められた。脊椎の核磁気共鳴画像で異常は認められず、原疾患の増悪と考えられた。患者は、精神状態の変化及び急性腎障害を引き起こす細菌性腹膜炎／敗血症を発現し、肝腎症候群と考えられた。
同年＊　4 月 14 日（治験薬最終投与 19 日後）、患者はグレード 4 の敗血症及びグレード 4 の腸管穿孔と診断された。いずれの事象も重篤（生命を脅かす、入院を延長する）とされた。同年＊　4 月 14 日の臨床検査値は、クレアチニン値 2.6、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値 19、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値 27、アルカリホスファターゼ値 159、直接ビリルビン値 1.4、総ビリルビン値 2.7、総蛋白値 5.9、アルブミン値 3.0 であった。穿刺液では 3 種の別々のコロニーが増殖しており、このことから、感染の原因となった穿孔は 同年＊　4 月 13 日の穿刺によるもの、もしくはラムシルマブ又は既知の癌組織の脆弱化に関連する微小穿孔によるものが示唆された。治療にはバンコマイシンと ertapenem を用いた。肝転移により肝機能障害及び悪性腹水が発現した。
同年＊　4 月 15 日の臨床検査値は、ALT 値 18、AST 値 30、アルカリホスファターゼ値 193、直接ビリルビン値 2.0、総ビリルビン値 3.6、総蛋白値 5.9、アルブミン値 2.4 であった。
同年＊　4 月 16 日、患者は有害事象のため治験薬を中止し、試験を中止した。事象の転帰：グレード 4 の敗血症（回復せず）、グレード 4 の腸管穿孔（回復せず）、グレード

3 の脱力（悪化）。患者には敗血症による臓器不全は認められなかった。
同年＊　4 月 18 日（治験薬投与中止及び試験中止 2 日後）、患者は敗血症のため死亡した。剖検は実施されなかった。
（本表には、治験担当医師が因果関係ありとした事象のみ含めることとした為、腸管穿孔が報告対象となっている。グレード 4、5 の敗血症は、ラムシルマブ、イリノテカン、ホリナートカルシウム、5-フルオロウラシル及び治験手順と関連なしと判断された。また、グレード 3 の脱力及びグレード 4 の腹膜炎は、ラムシルマブ、イリノテカン、ホリナートカルシウム、5-フルオロウラシル及び治験手順と関連なしと判断された。）

【治験担当医師が判定した因果関係】
グレード 4 の腸管穿孔は、ラムシルマブと関連があり、イリノテカン、ホリナートカルシウム、5-フルオロウラシル及び治験手順と関連なし。

（LSS US201204005747）
注）本事象は「グレード 4 の腸管穿孔」として報告されたが、NCI-CTCAE に基づく重症度は「グレード 3」と判定された。

実施医療機関番号/被験者番号：0168-[redacted]（1 件目／2 件）	
報告用語： neutropenia、グレード 3	MedDRA 基本語： Neutropenia（好中球減少症）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	

経過：
5[redacted] 歳白人男性の症例。
【併用薬】
メトホルミン塩酸塩、テラゾシン塩酸塩水和物、メチルフェニデート塩酸塩、オキシコドン塩酸塩水和物、フロセミド、メトプロロール酒石酸塩、シンバスタチン、オメプラゾール

【病歴】病歴は得られていない。

【経過】
20[redacted]/03/21
転移性結腸直腸癌に対して、イリノテカン 180 mg/m^2、ホリナートカルシウム 400 mg/m^2、5-フルオロウラシル 400 mg/m^2 と併用して静注にてラムシルマブを初回投与（q14d、d1）、続いて 5-フルオロウラシル 2400 mg/m^2 を静注にて投与（q14d、d1、d2）。
同年＊/05/29
事象発現前の治験薬の直近投与。
臨床検査値　ANC：2800/μL、クレアチニン：1.42 mg/dL
同年＊/06/12
患者は治験機関を訪れ、血液学的検査および血液化学的検査を施行された。絶対好中球数（ANC）は 1400 に下がり、治験薬の投与は延期された。治験責任医師によってグレード 2 の好中球減少症と診断された。
同年＊/06/18　（発現日）
7 サイクル目の治療は一週間延期された。血液学的検査および血液化学的検査を施行。ANC は 740 に下がり、クレアチニンは 1.64 であった。治験責任医師によってグレード 3 の好中球減少症およびグレード 2 の急性腎障害（クレアチニン上昇）と診断された。7 サイクル目の治療は別の週に延期された。フィルグラスチムが投与され、血液学的検査の再施行が指示された。事象の転帰は不明。

【治験担当医師が判定した因果関係】
事象はラムシルマブ、イリノテカン、5-フルオロウラシルと関連あり。

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

患者は FOLFOX 4 療法に対して忍容性があり、好中球減少症は認められなかった。一般的な FOLFIRI 療法が好中球減少症を伴うことはほとんどないが、ラムシルマブとの併用により引き起こされた可能性がある。

（医薬品副作用・感染症症例票 201209995）

実施医療機関番号/被験者番号：0168-[redacted]（2 件目／2 件）	
報告用語： Syncope、グレード 3	MedDRA 基本語： Syncope（失神）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	

経過：
5[redacted] 歳白人男性の症例。
【併用薬】
アスピリン、エストラジオール、ガバペンチン、メドロキシプロゲステロン酢酸エステル、メトホルミン塩酸塩、モルヒネ硫酸塩水和物、オメプラゾール、DOCUSATE、オンダンセトロン、PROCHLORPERAZINE、SIMETICONE、シンバスタチン、トラゾドン塩酸塩、アテノロール、スピロノラクトン、フロセミド、PANTOPRAZOLE

【病歴】高血圧、糖尿病、好中球減少症、過小食

【経過】
20[redacted]/03/21
転移性結腸直腸癌に対し、サイクル 1 として盲検下にてラムシルマブおよびイリノテカン（150 mg/m^2）・ホリナートカルシウム（400 mg/m^2）・フルオロウラシル（200 mg/m^2 のボーラス投与後 2000 mg/m^2 の投与）の静脈内投与開始（14 日毎）。
同年＊/11/27
事象発現前直近のラムシルマブ、イリノテカン、ホリナートカルシウム、フルオロウラシルの投与。
同年＊/11/30
患者は悪心の悪化および食事量の減少を呈し、また失神発現前の 2 日間、立位時に頭部ふらふら感を呈していた。
同年＊/12/03
事象発現前直近の診察時に、疾患進行のため患者は治験より脱落した。
同年＊/12/05（発現日）
失神の発現により他院に入院。おそらく患者は 20 分以上意識を失っていたとみられた。診察により低血圧（87/57）を認め（立位血圧は測定されず）、3 リットルの補液を行い改善した。治験責任医師によると、起立性の症状は、恐らく事象発現前の化学療法および利尿剤投与により患者の経口摂取量が減少したためと判断された。バイタルサインは安定していた。

［診断検査結果］
心電図：急性変化なし。心筋酵素は異常なし。
頭部・頸部・腹部 CT スキャン：急性異常所見なし。
これ以外の画像検査は施行されなかった。

鼠径部の真菌性皮疹に対し、バンコマイシン（単回）および pip-taxo を投与した。
患者が安定した後、更なる治療を受けるため他院へ転院した。
患者はここ 3 日間排便していなかった。また患者は、発熱、悪寒、嘔吐、腹痛、胸痛、頭痛、浮動性めまいは呈しておらず、以前よりずっと体調が良くなっていた。
医師によりテラゾシンが中止され、排尿管理のためフィナステリド投与が開始された。
アテノロール、スピロノラクトン、フロセミドは中止された。腎機能は安定していた。
同年＊/12/06
退院。失神は回復。

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

【治験担当医師が判定した因果関係】
グレード3の失神はラムシルマブ、イリノテカン、ホリナートカルシウム、フルオロウラシルと関連あり。治験責任医師によると、患者は事象発現前に悪心、頭部ふらふら感、経口摂取不良を発現しており、これらの症状はラムシルマブによるものと考えられたため、失神はラムシルマブが原因であると判断した。

（医薬品副作用・感染症症例票 201220370）

実施医療機関番号/被験者番号：0174-[redacted]	
報告用語： Rectal Hemorrhage、グレード2	MedDRA 基本語： Rectal haemorrhage（直腸出血）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	

経過：
4[redacted]歳白人男性の症例。
【併用薬】
hydromorphone hydrochloride、hydrocodone bitartrate、アセトアミノフェン、リシノプリル、メトプロロール酒石酸塩、フェンタニル

【病歴】結腸瘻造設、心臓ペースメーカー、発作性心房頻脈

【経過】
20[redacted]年5月16日、転移性結腸・直腸癌に対し、イリノテカン 180 mg/m^2 静脈内投与（14日ごと）、ホリナートカルシウム 400 mg/m^2 静脈内投与（14日ごと、Day 1）、5-フルオロウラシル 400 mg/m^2 急速静脈内投与（14日ごと、Day 1）、その後 2400 mg/m^2 静脈内投与（14日ごと、Day 1及びDay 2）と併用して、ラムシルマブを初回投与した。
同年＊　10月3日、ラムシルマブ、イリノテカン、ホリナートカルシウム及び5-フルオロウラシルを最終投与した。
同年＊　10月14日、患者は、直腸出血を発現して救急部門を受診した。患者は過去1年半、便をぬぐった後に常時この種の出血を繰り返しており、通常は出血が自然に消失したが、当日は出血が止まらなかった。同年＊　10月14日（ラムシルマブ、イリノテカン、ホリナートカルシウム及び5-フルオロウラシルの最終投与12日後）、患者はグレード2の直腸出血のため入院した（追加情報によりグレード3からグレード2に変更された）。浮動性めまいなどの症状は認められず、胸痛及び息切れはなかった。医師が直腸指診又は触診を行った際に出血は認められなかった。患者は肛門鏡の実施を拒否した。
同年＊　10月14日の臨床検査結果は、ヘモグロビン（Hgb）値11.3、再測定したHgb値10.8（正常範囲：14.0～18.0）、血小板数98（正常範囲：130～400）、国際標準比（INR）1.1であった。
同年＊　10月15日、麻酔下で直腸診を受け、肛門腫瘤切除及び高周波療法を行った。術中に合併症は認められなかった。直腸生検の病理検査で、直腸腺癌の再発が認められた。同年＊　10月15日の臨床検査結果は、Hgb値11.7、血小板数94であった。同日、患者にそれ以上の直腸出血は認められなかった。
同年＊　10月16日、患者は退院した。同日の血小板数は87、その後106、INRは1.1、プロトロンビン時間は14.4秒、活性化部分トロンボプラスチン時間は35秒であった。
同年＊　10月17日、腫瘍専門医が患者を診察し、ラムシルマブを含むすべての治療を継続し、試験治療に変更はなかった。直腸出血の転帰：回復。試験治療の再開に際して、再度の直腸出血は認められなかった。

【治験担当医師が判定した因果関係】
出血はラムシルマブの使用で報告され、患者の同意説明文書には可能性のある副作用として出血／腫瘍による出血が表記されている。治験担当医師は、直腸出血はラムシルマブと関連があるが、治験手順とは関連なし、直腸出血はイリノテカン、ホリナートカル

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

シウム、5-フルオロウラシル及び治験手順とは関連なしと判断した。

（LSS US201210004628）

実施医療機関番号/被験者番号：0174-[redacted]	
報告用語： ileal hemorrhage、グレード 3	MedDRA 基本語： Small intestinal haemorrhage（小腸出血）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	
経過： 5[redacted] 歳黒人女性の症例。 【併用薬】 パミドロン酸二ナトリウム、ノルトリプチリン、ヒドロクロロチアジド、トリアムテレン、ゲムフィブロジル、塩化カリウム、エルゴカルシフェロール、魚油、アセトアミノフェン。 【病歴】 Hickman カテーテル内の血栓。治験薬投与開始前に、胃腸出血、食道静脈瘤、消化性潰瘍疾患及び憩室症の既往はなかった。アルコール使用歴（娯楽目的程度のワインの飲酒）。 【経過】 20[redacted] 年 5 月 8 日、転移性結腸・直腸癌に対し、イリノテカン 180 mg/m^2 及びホリナートカルシウム 400 mg/m^2 投与（14 日ごと、Day 1）、5-フルオロウラシル 400 mg/m^2 急速投与（14 日ごと、Day 1）、その後 2400 mg/m^2 投与（14 日ごと、Day 1 及び Day 2）と併用して、ラムシルマブの投与（14 日ごと）を開始した。事象発現前の 同年＊　8 月 28 日に治験薬を最終投与した。 同年＊　8 月 21 日、Hickman カテーテルの遠位部の腕頭静脈に血栓の存在が確認された。患者はワルファリン療法を開始した。 同年＊　9 月 5 日、患者に直腸出血が認められた。患者は排便に伴って直腸出血が持続した。 同年＊　9 月 7 日、患者は胃腸出血のため入院した。入院時の国際標準比は 3.2 であった。ヘモグロビン値は 8.9 であった。患者は、ビタミン K 及び新鮮凍結血漿を投与された。同年＊　9 月 7 日、血小板数は 368（正常範囲：130～400）であった。 同年＊　9 月 8 日、ヘモグロビン値は 7.7 であり、患者は 2 単位の濃厚赤血球を投与された。同年＊　9 月 8 日、患者は、食道胃十二指腸内視鏡検査（EGD）及び大腸内視鏡検査を施行され、胃及び結腸に出血源は認められなかった。遠位小腸が出血源と推定された。 同年＊　9 月 9 日、ヘモグロビン値は 13.0 となり、患者は退院した。ワルファリンは中止され、Hickman カテーテルは抜去された。 同年＊　9 月 10 日、中心静脈の血栓のため、患者は治験を中止し、治験薬投与を中止した。患者は、カペシタビン（原文は [redacted]）とイリノテカンの投与を開始した。医師によれば、カテーテル血栓症は有害事象ではあったが重篤な有害事象ではなかった。 【治験担当医師が判定した因果関係】 回腸出血はラムシルマブと関連があるかもしれないが、その他の治験薬及び治験手順との関連なし。ワルファリン使用も胃腸出血の原因として考えられる。	

（LSS US201209002706）

実施医療機関番号/被験者番号：0206-[redacted]	
報告用語： DVT、グレード 2	MedDRA 基本語： Deep vein thrombosis（深部静脈血栓症）
投与群：ラムシルマブ	

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

治験依頼者が判定した因果関係：否定できない

経過：
5[redacted]歳白人女性の症例。
【併用薬】オメプラゾール、塩酸メトクロプラミド

【病歴】
患者は治験参加時において非喫煙者であり、過去の喫煙歴もなし。深部静脈血栓症の家族歴なし。事象発現前直近に外傷、運動制限下の状態、飛行機での旅行、下肢を含めた外科手術なし。

【経過】
20[redacted]/06/12
転移性結腸直腸癌に対し、ラムシルマブ、イリノテカン 180 mg/m^2、ホリナートカルシウム 400 mg/m^2 の投与（q14d Day 1）、およびフルオロウラシル（400 mg/m^2、ボーラス投与、q14d Day 1、その後 2400 mg/m^2、q14d Day 1、2）の投与開始（いずれの薬剤も静注）。
事象発現前直近のイリノテカン投与となった。
同年＊/06/--
右下肢の疼痛および腫脹を認めた。
同年＊/06/26
事象発現前直近のラムシルマブ、ホリナートカルシウム、フルオロウラシルの投与。
ドップラー超音波検査にて深部静脈血栓症を認めた。
同年＊/06/27
再度、ドップラー超音波検査にて深部静脈血栓症を認めた。DVT に対する低分子ヘパリンでの抗凝固療法のため入院となった。
同年＊/07/01
化学療法による血球減少を認めたため、エノキサパリンの 24 時間継続投与は不可と考えられた。

血液専門医は血小板輸血とエノキサパリンの投与継続を指示。DVT 治療での入院中、検査値および発熱より好中球減少を認めた。
同年＊/07/05
検査値より好中球減少（グレード 4、分葉核球 = 294）、血小板減少（グレード 3）が認められた。
同年＊/07/06（発現日）
発熱性好中球減少症（グレード 4）を認め、入院延長となった。顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）による治療を開始。
末梢血管の病変を認め、カテーテル（porth a cath-semipermanent cathether）抜去。培養のため検体を実施し、抗生物質による治療を開始。
DVT は改善し、臨床状態は良好（転帰は軽快とされた）。
同年＊/07/09
好中球数は正常範囲となり、転帰は回復とされた。血小板減少についてもグレード 1 まで数値は回復。
同年＊/07/19
抗凝固療法は継続とし、退院となった。DVT のリスク要因は原疾患（結腸癌）と報告された。
治験薬は投与中止となった。

【治験担当医師が判定した因果関係】
発熱性好中球減少症はラムシルマブおよびホリナートカルシウムとは関連なし。
フルオロウラシルおよびイリノテカンによる血球減少が原因と考える。

（医薬品副作用・感染症症例票 201418299）

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

実施医療機関番号/被験者番号：0212-[redacted]	
報告用語： Lower gastrointestinal hemorrhage、グレード3	MedDRA 基本語： Lower gastrointestinal haemorrhage（下部消化管出血）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	

経過：
6[redacted]歳白人女性の症例。
【併用薬】高血圧に対するヒドロクロロチアジド＋ロサルタン及びアムロジピン

【病歴】
関連病歴は、高血圧であった。治験担当医師は以下のリスク因子を否定した：アスピリン、抗凝固剤、非ステロイド性抗炎症薬の併用、及び外傷を伴わない（又は歯科処置及び手術中の）易出血又は易内出血の既往、フォンウィルブランド病様の出血傾向増加、胃腸出血、胃食道逆流性疾患及び出血障害の既往。
20[redacted]年1月19日（スクリーニング時）の臨床検査結果から、臨床的に重要ではないグレード2の貧血が認められ、赤血球数 3.89×10^6/mm^3、ヘマトクリット値 33.6%（正常範囲：38～42%）、ヘモグロビン値 9.5 g/dL、平均赤血球容積（MCV）86.5 fl（基準値：80～100 fl）、平均赤血球ヘモグロビン量（MCH）24.4 pg（基準値：25～33 pg）、平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）28.2 g/dL（基準値：28～36 g/dL）、赤血球容積粒度分布幅（RDW）変動係数 13.5%（基準値：8～12%）、白血球数 4.92×10^6/mm^3、桿状核好中球数 0/mm^3、分葉核好中球数 3001/mm^3、好酸球数 148/mm^3、好塩基球数 0/mm^3、リンパ球数 1624/mm^3、単球数 148/mm^3、血小板数 125×10^6/mm^3（基準値：150～400）、凝固時間・出血時間9分（基準値：15分以下）、血漿カルシウム再加時間 125 秒（基準値：90～180）、カオリン賦活全血凝固時間 36 秒（基準値：30～45）、プロトロンビン時間 12 秒、プロトロンビン濃度 100%、国際標準比（INR）1であった。詳細な尿検査では、物理的特性は、わずかに混濁、黄色、酸性で、蛋白、糖、ケトン体、胆汁色素、ウロビリン及び潜血はなく、尿沈渣顕微鏡検査では、小型の細胞、粘液性が認められ、膿細胞、赤血球、円柱体、結晶はなく、白血球が認められた（顕微鏡視野に1～2個）。同年＊　1月26日の臨床検査結果から、グレード1の貧血及びグレード1の血小板減少症が認められたが臨床的に重要ではないと判断された［赤血球数 3.92×10^6/mm^3、ヘマトクリット値 33.8%、ヘモグロビン値 10.0 g/dL、MCV 86.4 fl（基準値：80～100 fl）、MCH 25.5 pg（基準値：25～33 pg）、MCHC 29.5 g/dL（基準値：28～36 g/dL）、RDW 変動係数 12.6%（基準値：8～12%）、白血球数 8.36×10^6/mm^3、桿状核好中球数 167/mm^3、分葉核好中球数 7022/mm^3、好酸球数 84/mm^3、好塩基球数 0/mm^3、リンパ球数 836/mm^3、単球数 251/mm^3、血小板数 146×10^6/mm^3（基準値：150～400）］。

【経過】
同年＊　1月30日、転移性結腸・直腸癌に対し、イリノテカン 180 mg/m^2 静脈内投与（14日ごと、Day 1）、ホリナートカルシウム 400 mg/m^2 静脈内投与（14日ごと、Day 1）、5-フルオロウラシル 400 mg/m^2 急速静脈内投与（14日ごと、Day 1）、その後 2400 mg/m^2 静脈内投与（14日ごと、Day 1及びDay 2）と併用して、ラムシルマブを初回投与した。不明日に、患者は血便を発現した。重篤な事象発現前の最終投与日は、ラムシルマブが翌年＊　12月16日、イリノテカン、ホリナートカルシウム及び5-フルオロウラシルが翌年＊　12月26日であった。
翌々年＊ 1月2日（全治験薬開始約23ヵ月14日後、ラムシルマブ最終投与18日後、イリノテカン、ホリナートカルシウム及び5-フルオロウラシル最終投与8日後）、患者は、循環動態の変化を伴う消化管出血を発現し、同日午後8時、患者はグレード3の下部消化管出血の症状を発現して救急部門に入院した。グレード3の下部消化管出血は、入院のため治験担当医師により重篤と判断された。翌々年＊ 1月2日の臨床検査結果は、赤血球数 1.79×10^6/mm^3、ヘマトクリット値 15%（正常範囲：38～42%）、ヘモグロビン値 4.7 g/dL、MCV 84 fl（基準値：80～100 fl）、MCH 26.2 pg（基準値：25～33 pg）、

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

MCHC 31.2 g/dL（基準値：28～36 g/dL）、RDW 変動係数 18.3%（基準値：10～15%）、白血球数 2.9×10⁶/mm³、桿状核好中球数 0/mm³、分葉核好中球数 1972/mm³、好酸球数 58/mm³、好塩基球数 0/mm³、リンパ球数 754/mm³、単球数 116/mm³、血小板数 62×10⁶/mm³（基準値：150～400）、グルコース値 121 mg/dL（基準値：70～110 mg/dL）、尿素値 61 mg/dL（基準値：10～50）、クレアチニン値 12.5 mg/L（基準値：7～12 mg/L）、ナトリウム値 139 mEq/L（基準値：138～146 mEq/L）、カリウム値 3.90 mEq/L（基準値：3.5～4.9 mEq/L）、塩素値 106 mEq/L（基準値：98～109 mEq/L）、グルタミン酸ピルビン酸転移酵素（GPT）値 10 U/L（基準値：31 U/L 以下）、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスフェラーゼ値 15 U/L（基準値：31 U/L 以下）、アルカリホスファターゼ値 418 U/L（基準値：98～279 U/L）、総コレステロール値 129 mg/dL（基準値：120～200 mg/dL）、直接ビリルビン値 0.5 mg/L（基準値：2.0 mg/dL 以下）、間接ビリルビン値 5.0 mg/L 及び総ビリルビン値 5.5 mg/L（基準値：10.0 mg/dL 以下）、凝固時間・出血時間 15 分（基準値：15 分以下）、血漿カルシウム再加時間 247 秒（基準値：90～180）、カオリン賦活全血凝固時間 95 秒（基準値：30～45）、プロトロンビン時間 16 秒、プロトロンビン濃度 58%、INR 1.48 であった。患者は止血のために支持療法（止血バルーン拡張＋輸血）を受けた。輸血を要し、血液 4 単位を輸血した。
翌々年＊ 1 月 3 日の臨床検査結果は、赤血球数 3.99×10⁶/mm³、ヘマトクリット値 34.7%（正常範囲：38～42%）、ヘモグロビン値 10.9 g/dL、MCV 87 fl（基準値：80～100 fl）、MCH 27.4 pg（基準値：25～33 pg）、MCHC 31.5 g/dL（基準値：28～36 g/dL）、RDW 変動係数 15%（基準値：10～15%）、白血球数 2.8×10⁶/mm³、桿状核好中球数 0/mm³、分葉核好中球数 2072/mm³、好酸球数 28/mm³、好塩基球数 0/mm³、リンパ球数 616/mm³、単球数 84/mm³、血小板数 58×10⁶/mm³（基準値：150～400）、グルコース値 123 mg/dL（基準値：70～110 mg/dL）、尿素値 48 mg/dL（基準値：10～50 mg/dL）、クレアチニン値 11.7 mg/L（基準値：7～12 mg/L）、ナトリウム値 141 mEq/L（基準値：138～146 mEq/L）、カリウム値 3.4 mEq/L（基準値：3.5～4.9 mEq/L）、血漿カルシウム再加時間 135 秒（基準値：90～180）、カオリン賦活全血凝固時間 37.5 秒（基準値：30～45）、プロトロンビン時間 13 秒、プロトロンビン濃度 80%、INR1.09 であった。翌々年＊ 1 月 3 日、患者は消化器内視鏡検査を施行され、出血を伴わないびらん性胃障害と診断され、ストーマからの大腸内視鏡検査では出血及び病変は認められなかった。翌々年＊ 1 月 3 日に下部消化管出血は消失し（出血は自然治癒性であると報告された）、患者は同日退院した。治験担当医師は、出血の原因はラムシルマブであると述べた。ラムシルマブの投与は不明日に中止されたが、患者はイリノテカン、ホリナートカルシウム及び 5-フルオロウラシルを継続した。

【治験担当医師が判定した因果関係】
下部消化管出血はラムシルマブとの関連はあるが、イリノテカン、5-フルオロウラシル、ホリナートカルシウム及び治験手順との関連なし。血管新生阻害薬使用中に内視鏡的病変を伴わない出血が認められた。

（LSS AR201401001469）

実施医療機関番号/被験者番号：0218-[redacted]	
報告用語： Posterior reversible encephalopathy syndrome、グレード 2	MedDRA 基本語： Posterior reversible encephalopathy syndrome（可逆性後白質脳症症候群）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	
経過： 6[redacted] 歳白人女性の症例。 【併用薬】 アセトアミノフェン、ハロペリドール、塩酸メトクロプラミド、フェンタニル、BETA BLOCKING AGENTS	

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

【病歴】肝および肺に転移した転移性結腸直腸癌。併発している重要な病状はなし。

【経過】
20[redacted]/08/02
転移性結腸直腸癌に対し、ラムシルマブ（q14d、day 1）、イリノテカン 180 mg/m^2、ホリナートカルシウム 400 mg/m^2（ともに day 1、q14d）、5-フルオロウラシル（400 mg/m^2、day 1、q14d、その後 2400 mg/m^2、day 1、2、q14d）の投与開始。
同年＊/09/27
全治験薬の事象発現前の最終投与。
同年＊/10/05（発現日）
錯乱のため入院。
患者は倦怠感、錯乱、覚醒低下、悪心、嘔吐、頭痛悪化の症状を呈し、患者の娘に付き添われ病院へ搬送された。発熱、戦慄、頭痛以外の疼痛は認めず。患者は軽度の運動失調および軽度～中等度の高血圧［1 週間にわたり発現（ピーク時の血圧 160/90 mmHg）、ACE 阻害薬により治療］を伴う、進行性の認知状態増悪を発現していた。患者の視力、発作活動に変化なし。視神経乳頭浮腫を有していなかった。
同年＊/10/06
血液検査：マグネシウム：0.85 mmol/L（正常範囲：0.74～1.03）、カルシウム：2.44 mmol/L（正常範囲：2.25～2.58）、尿素：7.5 mmol/L（正常範囲：2.9～7.1）、クレアチニン：59 mol/L（正常範囲：50～90）、eGFR：89（単位および正常範囲は得られなかった）、GGT：71（正常範囲：0～30）、蛋白：58 /L（正常範囲：61～79）、アルブミン：30 /L（正常範囲：33～48）。追加検査：著変なし。脳 MRI は可逆性後白質脳症症候群（RPLS）として矛盾せず、脳波は RPLS でも見られる generalised slowing を認めたため、他の脳症の可能性は低い。腰椎穿刺の結果は正常。
同年＊/10/10
全ての検査結果より、可逆性後白質脳症症候群グレード 3 と診断され、軽度の運動失調、錯乱および血圧上昇は関連のあるその他の臨床症状として報告された。治療としてアシクロビルを投与された。タクロリムスまたはサイクロセリンは投与されなかった。
同日、ハロペリドールによる治療を中止。
同年＊/10/11
塩酸メトクロプラミドも中止。
同年＊/10/14
造影脳 MRI を施行。前回の検査（同年* /10/06）と比較した。前回の検査に比べ、大脳、脳幹および小脳にある白質病変数は改善または消失した。左小脳半球内の T2 強調像で認められた病変はもはや見られなかった。中央の脳橋内にある T2 強調像で認められた病変には著明な改善がみられたが、残りの病変は特に右後方にまだ残存していた。右頭頂葉の皮質下白質内にある強調像で認められた病変ももはや見られなかった。左半卵円中心または右視床内の T2 強調像で認められた病変には変化は認められなかった。過去に微出血があったことを示唆するような磁化率アーチファクト、拡散制限およびコントラスト増強は認められなかった。脳室および表面の脳脊髄腔は正常であった。右頭頂葉の皮質下白質、脳幹および小脳内で病変が改善したことは可逆性後白質脳症症候群の臨床的な疑いと一致している可能性があった。
症状はやや改善し、高血圧（血圧上昇）は同年＊/10/14 時点でコントロールされていた。
患者は治験より脱落。
同年＊/10/16
錯乱および可逆性後白質脳症症候群は軽快。
同年＊/10/18
マグネシウム：0.75 mol/L、カルシウム：2.49 mol/L、尿素：6.7 mol/L、クレアチニン：45 mol/L、eGFR：>90、GGT：109 /L、蛋白：56 /L、アルブミン：27 /L。
同年＊/10/21
全事象は回復と判断され、患者は退院。

【治験担当医師が判定した因果関係】

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

全ての治験薬と関連あり。

（医薬品副作用・感染症症例票 201113743）

実施医療機関番号/被験者番号：0222-[redacted]	
報告用語： Pneumonia、グレード 3	MedDRA 基本語： Pneumonia（肺炎）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	
経過： 5[redacted]歳白人男性の症例。 【併用薬】 ベラパミル塩酸塩、DOCUSATE SODIUM、SENNOSIDE A+B、ビタミン剤、コデインリン酸塩水和物、アセトアミノフェン、セファレキシン 【病歴】深部静脈血栓症および冠動脈攣縮。 【経過】 20[redacted]/11/14 転移性結腸直腸癌に対してイリノテカン（180 mg/m^2）、ホリナートカルシウム（400 mg/m^2）、5-フルオロウラシル（400 mg/m^2、ボーラス投与）を併用してラムシルマブを初回投与（全て 14 日毎、day 1）。その後 5-フルオロウラシル（2400 mg/m^2、14 日毎、day 1 および day 2）投与（全薬剤静注）。 翌年＊/01/16 イリノテカン、ホリナートカルシウム、5-フルオロウラシルの最終投与。 翌年＊/01/30 事象発現前のラムシルマブの最終投与。 第 5 サイクル day 1 の治療前検査を行ったところ、上気道感染、38.2 度の発熱、および血小板数 73（単位不明）を認めた。治療としてセファレキシンを投与。第 5 サイクルではラムシルマブのみ投与され、他の化学療法は中止。 翌年＊/02/02（発現日） 呼吸困難症状悪化、発熱、筋肉痛を発現し、救急診療医師の判断で CTC グレード 3 の肺炎のため入院。検査で右胸全体に捻髪音、全身の脱水および不調が認められた。セフトリアキソンおよびアジスロマイシン静注により治療。 血液培養陰性、尿微生物検査増殖なし、胸部 X 線で基底部に無気肺領域を認めた。 翌年＊/02/06 クラブラン酸カリウム/アモキシシリンナトリウムによる治療（経口、5 日間）を受け、患者は回復し、退院。 翌年＊/02/14 事象より回復。プロトコールに従いラムシルマブは 6 mg/kg に減量された。イリノテカン、ホリナートカルシウムおよび 5-フルオロウラシルによる治療は第 6 サイクルより再開。 【治験担当医師が判定した因果関係】 ラムシルマブ、イリノテカン、5-フルオロウラシルと関連あり。ホリナートカルシウムと関連なし。全培養に異常なく、肺炎の重大な原因認めず。	

（医薬品副作用・感染症症例票 201203346）

実施医療機関番号/被験者番号：0244-[redacted]	
報告用語： Hypertension、グレード 3	MedDRA 基本語： Hypertension（高血圧）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

経過：
4[redacted]歳白人女性の症例。
【併用薬】
20[redacted]年9月14日以来の頭痛に対するアセトアミノフェン。シクロスポリン、ステロイド、非ステロイド性抗炎症薬、エストロゲン／経口避妊薬、モノアミン酸化酵素阻害剤、カルベノキソロン、コカイン、phencyclidine、アンフェタミン、市販の風邪薬又は副鼻腔薬は服用していなかったことが確認された。

【病歴】
高血圧、クッシング症候群、コーン症候群、先端巨大症、甲状腺疾患、妊娠中の子癇前症、肥満又は事象発現直近の体重増加、心血管疾患、腎疾患、糖尿病、睡眠時無呼吸又は高度のいびき、褐色細胞腫、アルコール中毒症又はアルコール禁断症状、水タバコ又はかみタバコ使用、塩分の多い食事、座業の既往がないことが確認された。試験開始前の血圧は149/90であった。

【経過】
同年＊　8月23日、転移性結腸・直腸癌に対し、イリノテカン180 mg/m^{2}及びホリナートカルシウム400 mg/m^{2}静脈内投与（14日ごと、Day 1）、5-フルオロウラシル400 mg/m^{2}急速静脈内投与（14日ごと、Day 1）、その後2400 mg/m^{2}静脈内投与（14日ごと、Day 1及びDay 2）と併用して、ラムシルマブを初回静脈内投与（14日ごと）した。事象発現前の最終投与日は、イリノテカン及びホリナートカルシウムが同年＊　8月23日、5-フルオロウラシルが同年＊　8月25日、ラムシルマブが同年＊　9月7日であった。
同年＊　9月21日（ラムシルマブ最終投与15日後、イリノテカン、ホリナートカルシウム及び5-フルオロウラシル最終投与後4週間超）、患者はCTCグレード2の高血圧のため入院した。患者は、頭痛及び蛋白尿を呈した（重篤な有害事象とは判断されなかった）。すべての治験薬は、本事象のため同年＊　9月21日に中断した。患者は、ネフローゼ症候群の症状（例、浮腫）は呈さなかった。関連する臨床検査結果から、血清蛋白値75 g/L（正常範囲は提示されず）、血清アルブミン値44.2 g/L、クレアチニン値0.71 mg/dL、血中尿素窒素（BUN）値13.55 mg/dL、推定糸球体ろ過量（eGFR）値88 mL/分/1.73 m^2、尿中総蛋白値4.54 g/L、24時間蓄尿では総蛋白値1.07 g/L及び1.29 g/24時間、微小アルブミン値799 mg/L、666 μg/分及び959 mg/24時間であった。本事象に対する治療として、患者にビソプロロールフマル酸塩、アムロジピンベシル酸塩及びインダパミド／ペリンドプリルエルブミンを投与した。
同年＊　9月23日までに、患者は高血圧から回復したと判断され、同日退院した。非重篤な事象としての蛋白尿は、退院時にグレード2であり、継続していた。治験薬は同年＊　9月23日に再開された。

【治験担当医師が判定した因果関係】
高血圧はラムシルマブと関連があるが、イリノテカン、ホリナートカルシウム及び5-フルオロウラシル並びに治験手順との関連なし。

（LSS BE201109006205）

実施医療機関番号/被験者番号：0250-[redacted]	
報告用語： lungembolism、グレード3	MedDRA基本語： Pulmonary embolism（肺塞栓症）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	
経過： 7[redacted]歳白人男性の症例。 【併用薬】 重症筋無力症に対するアザチオプリン、予防用の塩酸メトクロプラミド、フロセミド及びピリドスチグミン臭化物	

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

【病歴】
患者に関連病歴はなかった。治験開始前に肺塞栓症のリスク因子のないことが確認された。ベースライン時（20[redacted]年 4 月 5 日）の臨床検査結果では、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）値 32.8 秒、プロトロンビン時間値 64%、国際標準比（INR）1.32、血小板数 230×10^9/L であり、D-ダイマーは測定しなかった。

【経過】
同年＊　4 月 12 日、転移性結腸・直腸癌に対し、イリノテカン 180 mg/m^2 静脈内投与（14 日ごと、Day 1）、ホリナートカルシウム 400 mg/m^2 静脈内投与（14 日ごと、Day 1）、5-フルオロウラシル 400 mg/m^2 静脈内投与（14 日ごと、Day 1）、その後 2400 mg/m^2 静脈内投与（14 日ごと、Day 1 及び Day 2）と併用して、ラムシルマブ 8 mg/kg の初回静脈内投与（14 日ごと）を開始した。4 種の治験薬すべての最終投与日は同年＊　5 月 3 日であった。
同年＊　5 月の時点で、患者は既に呼吸困難を有していた。
同年＊　5 月 16 日の臨床検査結果は、APTT 値 37.7 秒、プロトロンビン時間値 58%、INR 値 1.40、血小板数 51×10^9/L であり、D-ダイマーは測定しなかった。
同年＊　5 月 24 日（4 種の治験薬すべての最終投与 22 日後）、グレード 3 の右肺塞栓症と診断され、重篤（医学的に重要なため）と判断された。報告された事象は肺塞栓症であった。肺塞栓症は、同年＊　5 月 24 日の CT スキャンにより診断された。nadroparin が投与された。患者は入院しなかった。患者には、事象発現直近の外傷、運動抑制、飛行機旅行、手術、感染症、輸血及び赤血球造血刺激因子製剤 SP の処方のないことが確認された。肺塞栓症は消失しなかった。
同年＊　5 月 16 日、患者は試験を中止した。

【治験担当医師が判定した因果関係】
本事象はラムシルマブと関連があるが、イリノテカン、ホリナートカルシウム、5-フルオロウラシル及び治験手順と関連なし。

（LSS BE201205008934）

実施医療機関番号/被験者番号：0252-[redacted]	
報告用語： anorexia、グレード 2 fatigue、グレード 2	MedDRA 基本語： Decreased appetite（食欲減退） Fatigue（疲労）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	

経過：
7[redacted]歳白人男性の症例。
【併用薬】
虚血性心疾患に対するアミオダロン、予防用にアスピリン、高コレステロール血症に対するアトルバスタチンカルシウム、心窩部痛に対するオメプラゾール、高血圧に対するビソプロロール

【病歴】
高血圧、虚血性心疾患、高コレステロール血症、心窩部痛、慢性閉塞性肺疾患、胆嚢切除、珪肺、腹部大動脈瘤治癒

【経過】
20[redacted]年 1 月 22 日、転移性結腸・直腸癌に対し、イリノテカン 180 mg/m^2 及びホリナートカルシウム 400 mg/m^2 静脈内投与（14 日ごと、Day 1）、5-フルオロウラシル 400 mg/m^2 静脈内投与（14 日ごと、Day 1）、その後 2400 mg/m^2 静脈内投与（14 日ごと、Day 1 及び Day 2）（FOLFIRI 療法）と併用して、ラムシルマブを初回投与した。重篤な有害事

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

象発現前の最終投与日は、ラムシルマブ、イリノテカン及びホリナートカルシウムが同年＊　1月22日、5-フルオロウラシルが同年＊　1月24日であった。
同年＊　1月25日、疲労及び食欲不振が発現した。
同年＊　1月26日、グレード1の嘔吐及び悪心が発現した。
同年＊　1月28日以降、患者は便秘、無排尿及び排尿障害による恥骨下の不快感を有した。
同年＊　1月29日、無尿（重篤とは判断されなかった）が発現し、同年＊　1月30日にカテーテルを留置した。
同年＊　1月30日（ラムシルマブ、イリノテカン及びホリナートカルシウムの最終投与9日後、5-フルオロウラシル最終投与7日後）、患者はいずれもCTCグレード2の疲労及び食欲不振のため入院した。疲労及び食欲不振に対する治療は行われなかった。
同年＊　1月31日に悪心及び無尿は消失したが、便秘は依然として持続中であった。
同年＊　2月1日に患者は退院した。
同年＊　2月4日に疲労及び食欲不振は消失した。疲労及び食欲不振の発現を受けて治験薬であるイリノテカン、ホリナートカルシウム及び5-フルオロウラシルによる治療を実施したかは明記されなかった。同年＊　2月5日、患者はラムシルマブのみを用量を変更せずに継続した。ラムシルマブ投与後、患者はCTCグレード3の好中球減少症を発現した。これ以上の情報は提供されなかった。

【治験担当医師が判定した因果関係】
疲労及び食欲不振はラムシルマブ、イリノテカン、ホリナートカルシウム及び5-フルオロウラシルと関連があるが、治験手順との関連なし。

（LSS BE201302000246）

実施医療機関番号/被験者番号：0260-[redacted]	
報告用語： epilepsy crisis、グレード2 TIA、グレード4	MedDRA基本語： Epilepsy（てんかん） Transient ischaemic attack（一過性脳虚血発作）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	

経過：
6[redacted]歳白人女性の症例。
【併用薬】
ビソプロロールフマル酸塩、オメプラゾール、チアマゾール、アセトアミノフェン、トラマドール塩酸塩、ヒドロクロロチアジド、イルベサルタン、塩酸セルトラリン

【病歴】
てんかん/痙攣発作の既往歴および以前に倦怠感の発現なし。その他の事象の原因として確認された情報なし。

【経過】
20[redacted]/11/29
転移性結腸直腸癌に対し、盲検下にてラムシルマブ、イリノテカン（180 mg/m^2、q14d、day 1）、ホリナートカルシウム（400 mg/m^2、q14d、day 1）、フルオロウラシル（400 mg/m^2、ボーラス静注、q14d、day 1→2400 mg/m^2、q14d、day 1、2）の投与開始（すべて静注投与）。
翌年＊/05/08
事象発現前直近のラムシルマブ、イリノテカン、ホリナートカルシウム、フルオロウラシルの投与。
翌年＊/05/22
起床時、自宅にて倦怠感を認めた。患者は目覚まし時計の音が聞こえたが起き上がらず、その後浴室に行ったが体を洗わなかった。ワードローブを開けることができず、ベ

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

ッドに戻った。患者は、これを 2 回繰り返した。
患者は発熱を認めた。
同日、救急治療室を受診。身体検査のため入院し、一過性脳虚血発作（TIA）（CTC グレード 3）と診断された。TIA は失語および構音障害といった臨床症状に基づいて医師のフィーリングにより診断されたものであり、確証は得られなかった。その結果、神経学的な助言が必要となった。
ラムシルマブ、イリノテカン、ホリナートカルシウム、フルオロウラシルの投与は休止された。
翌年＊/05/25（発現日）
てんかん様発作（CTC グレード 2）を認めた。
翌年＊/05/27
脳波検査の結果、基礎律動は周波数変動 8～9 サイクル/秒（c/s）のアルファ波であるが、不規則的に 7～7.5 c/s の sub-alfa 波が発現。開眼時、部分的反応を認めた。左右両脳にシータ波が過剰に出現（左右対称）し、両側に高振幅鋭波異常のバースト（持続時間は短く 1～1.5 秒）および高振幅棘波（3 c/s）を認めた。
過呼吸賦活法および反復光刺激賦活法による検査では、特に異常はみられなかった。
結論：脳波における無症状の両側性刺激の発現により試験は中断された。
翌年＊/05/30
患者の体調は良好で何も訴えはなかったが、健忘を認めた。
神経科医は、おそらくてんかん様不快感と診断した。CCL（略称不明）は、おそらくてんかんの性質による倦怠感である。痙攣発作の発現はなし。
以下の診察、検査（日付不明）の結果からてんかんの診断が確定され、バルプロ酸ナトリウムによる治療開始。
翌年＊/--/--
身体的診察の結果、心臓血管神経および脳神経は正常、筋力はあり片側優位は認めなかった。アキレス腱以外の骨 - 腱反射および対称性反射は起こらなかった。脳検査は適切に行われた。患者は、四肢の足および手の指レベルに体表面の感度低下および足関節の振動覚低下を認めたが、歩行は正常であった。
結論：倦怠感はおそらくてんかんの性質によるものである。
翌年＊/--/--
脳波検査の結果、基礎律動は 8～9 Hz で覚醒状態、対称性、部分的反応の変化を伴った。左右両脳にシータ波が過剰に出現（軽度）し、持続時間の短い棘波（3Hz）のバーストが再び発現。鋭波異常を認めたが、片側優位はみられなかった。
翌年＊/05/31
経胸壁超音波検査の結果、事象は TIA/脳卒中に関連ありとの結論が得られた。
翌年＊/--/--
超音波検査にて、肥大性心疾患を認めたが、指標によると収縮機能は保持されていた。また、僧帽弁不全（IM）および左心房の拡張（45 mm）を認めた。報告によると僧帽弁血流は E 波が A 波より高い可能性あり。また最近、心房細動（AF）を発現した可能性を認めた。肺動脈性肺高血圧症（PAH）を示唆する徴候はみられなかった。
塞栓性の可能性がある心房細動発現の有無を確認するため、ホルター心電図検査を施行中。
翌年＊/06/03
脳波検査（対照検査）にて、基礎律動は 6～7 c/s に低下し、全般性にみられ、反応性は特に高くなかった。複数の高振幅デルタバースト（2 Hz）が周期的に発生。これらは 3 相性で、時折高振幅の鋭波異常（2.5 Hz）がみられた。
過呼吸賦活法および反復光刺激賦活法による検査では、特に異常はみられなかった。
結論：前回の検査時と比較して、悪化。
バルプロ酸およびアンモニウムの投与量は規定通り。バルプロ酸ナトリウムはラモトリギンに変更された。
治験責任医師によると、TIA の神経学的徴候は 24 時間以内では消失しなかった。

回復までの期間は不明だが、治療開始から数日以上経過した後であった（てんかんの発

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

現により、治療はより複雑になり治療期間が延びた）。
翌年＊/06/04
ホルター心電図検査にて、以下の結果が得られた。総心拍数：85966 拍（59 拍/分）心室性期外収縮：3 回、上室性期外収縮：4250 回、二重伝導：119 回、心房細動を短時間発現するも 8 周期を超えることはなかった。洞性徐脈：数回。
ビソプロロールによる治療の有無および投与量は不明。心房細動は TIA の原因ではなかったと報告された。
同日、患者は退院。試験中止が決定され、ラムシルマブ、イリノテカン、ホリナートカルシウム、フルオロウラシルの投与は中止された。患者は治験から脱落。
翌年＊/--/--
TIA は軽快。
翌年＊/06/--
てんかん様発作は回復。

認知障害により、患者は翌年＊/06/08～翌年＊/06/20 まで入院。

【治験担当医師が判定した因果関係】
てんかん様発作とラムシルマブおよびフルオロウラシルは関連あるが、イリノテカンおよびホリナートカルシウムとは関連なし。
ラムシルマブによる動脈血栓症またはフルオロウラシルによる脳症の可能性が考えられる。

（医薬品副作用・感染症症例票 201318303）

実施医療機関番号/被験者番号：0264-[redacted]	
報告用語： hypertension、グレード 3	MedDRA 基本語： Hypertension（高血圧）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	

経過：
7[redacted] 歳白人男性の症例。
【併用薬】高血圧に対するペリンドプリル、インダパミド及びビソプロロール、嘔吐予防用にグラニセトロン、ジアゼパム及びチエチルペラジン

【病歴】
20[redacted] 年以来の高血圧及び 10年後＊ 以来の良性前立腺肥大症。ベースラインの血圧は 148/88、心拍数は 78/分であった。

【経過】
10年後＊ 11 月 11 日、転移性結腸・直腸癌に対し、イリノテカン 180 mg/m^2 静脈内投与（14 日ごと）、ホリナートカルシウム 400 mg/m^2 静脈内投与（14 日ごと）、5-フルオロウラシル 400 mg/m^2 急速静脈内投与（14 日ごと、Day 1）、その後 2400 mg/m^2 静脈内投与（14 日ごと、Day 1 及び Day 2）と併用して、ラムシルマブ 8 mg/kg を初回静脈内投与（14 日ごと）した。事象発現前の治験薬の最終投与日は 10年後＊ 11 月 25 日であった。
10年後＊ 12 月 1 日 22 時 57 分（治験薬最終投与 7 日後）、患者はグレード 3 の高血圧を発現し、入院した。患者は、頭痛も発現した。血圧は 200/100 であった。当初の血圧は 183/105 であった。血圧は、治験薬投与開始以降悪化していたが、10年後＊ 12 月 1 日以前の変化はわずかであった。患者は、降圧剤としてカプトプリル及びアムロジピンベシル酸塩を投与された。
10年後＊ 12 月 2 日、血圧は 209/108 であった。10年後＊ 12 月 2 日の血液検査の結果は、トロポニン I 値 0.010 µg/L 未満（急性心筋梗塞のカットオフ値は 0.300）、クレアチンキナーゼ MB 分画（CK-MB）値 0.032 µkat/L であり、尿検査は実施しなかった。クレアチニン値 74 µmol/L、糸球体ろ過量 eGFR（MDRD）1.2 mL/秒超であった。患者は、

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

rilmendipine による治療を受け、血圧は同日午前 6 時 00 分に正常化した。心電図所見は正常であった。心筋特異マーカーは正常であった。高血圧はグレード 3 と評価され、ラムシルマブをサイクル 3 から 6 mg/kg に減量した。患者の病訴はすべての降圧薬の変更に起因すると報告された。患者は、10年後＊ 12 月 2 日に本事象から回復し、同日退院した。他の治験薬は変更なく継続した。

【治験担当医師が判定した因果関係】
高血圧はラムシルマブと関連あり、他の治験薬及び治験手順とは関連なし。

（LSS CZ201112001241）

実施医療機関番号/被験者番号：0264-[redacted]	
報告用語： colonic perforation、グレード 3	MedDRA 基本語： Large intestine perforation（大腸穿孔）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	

経過：
6[redacted] 歳白人男性の症例。
【併用薬】
高血圧に対するベタキソロール、リシノプリル及びフェロジピン、予防用にアスピリン、貧血に対する硫酸鉄、悪心に対するチエチルペラジン、体重減少に対する megestrol acetate

【病歴】
高血圧、腹痛、末梢性感覚ニューロパチー、悪心、体重減少、不安定狭心症既往及び冠動脈ステント留置であった。患者にリスク因子はなかった。患者は、20[redacted] 年 11 月 22 日に結腸・直腸癌（治験の対象疾患）のため姑息的結腸切除術が施行された。患者には、憩室症、憩室炎、感染性大腸炎、クローン病などはなく、放射線療法は受けなかった。

【経過】
翌々年＊ 7 月 18 日、転移性結腸・直腸癌に対し、ラムシルマブ投与、イリノテカン 180 mg/m^2 静脈内投与（14 日ごと、Day 1）、ホリナートカルシウム 400 mg/m^2 静脈内投与（14 日ごと、Day 1）を初回投与した。
翌々年＊ 7 月 20 日、転移性結腸・直腸癌に対し、5-フルオロウラシル 400 mg/m^2 急速静脈内投与（14 日ごと、Day 1）、その後 2400 mg/m^2 静脈内投与（14 日ごと、Day 1 及び Day 2）を初回投与した。事象発現前のラムシルマブ、イリノテカン及びホリナートカルシウムの最終投与日は翌々年＊ 8 月 15 日、5-フルオロウラシルの最終投与日は翌々年＊ 8 月 17 日であった。
患者は軽度の慢性腹痛を有しており、癌の二次治療（試験治療）中に悪化し、C 反応性タンパク（CRP）陽性、軽度の白血球増加症が報告された。腹痛に対して metamizole が pitofenone と共に処方された。
翌々年＊ 8 月 27 日に CT により部分奏効を確認したが、腹痛は持続し、CRP は依然として陽性であった。
翌々年＊ 9 月 5 日（治験薬最終投与 3 週間後）、再度の CT スキャンにより結腸壁の肥大、15 mm の気泡及び軽度の炎症が確認された。放射線専門医により小さい被覆性結腸穿孔（CTC グレード 3）が確認され、入院延長を要する重篤な事象と診断したと報告された。肝転移及び結腸に腫瘍の局所再発が報告された。翌々年＊ 9 月 5 日の臨床検査結果は、白血球数 11.1×10^9/L（4～10）、CRP 値 106.6 mg/L（0～5）であった。単純腹部 X 線（RTG）では正常であった。同日、外科医は入院延長を勧告し、患者は外科部門に移送された。報告時点で、患者は未回復と判断され、外科的介入が計画された。腹痛に対して pitofenone と併用した metamizole が投与された。
翌々年＊ 9 月 6 日に治験薬は中止された。予備的な術前組織学的検査結果から、腺癌が結腸、幽門及び十二指腸に浸潤したことが明らかになった（確定診断のための病理報告書

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

は同日に入手していない）。原発腫瘍の再発と穿孔の因果関係は、癌の浸潤進行の可能性が極めて高いと判断されたが、治験薬が穿孔の引き金又は促進因子となった可能性もある。穿孔は、腫瘍浸潤部に局在し、穿孔部位は、肝彎曲（右結腸曲）部端及び横行結腸起始部の原発腫瘍再発部位と一致した。
翌々年＊ 9 月 7 日、患者は別の部門に移送された。
翌々年＊ 9 月 9 日の CRP 値は 148.0 mg/L であった。
翌々年＊ 9 月 10 日、患者は腹壁切開術を施行され、回腸十二指腸、横行結腸及び胃の間の広範な瘻孔、慢性増殖性炎及び腫瘍浸潤が明らかになった。生検により腺癌が確認された。進行腺癌に対する治療として、腫瘍浸潤部の姑息的切除術及び回腸横行結腸吻合術が実施された。術後の患者の状態は正常であった。術後に予測される一時的な腹痛の増加に対してオピオイド系鎮痛薬の投与並びにオメプラゾール及び抗凝固剤の予防的投与を行った。確定診断のための組織学的検査により腺癌が確認された。翌々年＊ 9 月 10 日に患者は回復したと判断された。
翌々年＊ 9 月 12 日の CRP 値は 225.7 mg/L であり、翌々年＊ 9 月 23 日までに 97.6 mg/L に低下した。
翌々年＊ 9 月 24 日、患者は退院した。

【治験担当医師が判定した因果関係】
病的な瘻孔及び結腸穿孔は抗 VEGF 又は抗 VEGFR 療法の既知の副作用であるため、本事象はラムシルマブと関連があり、その他の治験薬及び治験手順との関連なしと判断した。

（LSS CZ201209001658）

実施医療機関番号/被験者番号：0264-[redacted]	
報告用語： non-ST segment myocardial infarction、グレード 2	MedDRA 基本語： Acute myocardial infarction（急性心筋梗塞）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	

経過：
5[redacted] 歳白人男性の症例。
【併用薬】
良性前立腺肥大症に対するタムスロシン、腹痛に対するジクロフェナク及びフェンタニルクエン酸塩、予防用のアロプリノール、choline alfoscerate、シアノコバラミン、ニコチン酸アミド、ピリドキシン塩酸塩、リボフラビン、チアミン硝化物、トコフェロール酢酸エステル 、nadroparin、ジアゼパム、グラニセトロン、チエチルペラジン及びペグフィルグラスチムの配合薬。

【病歴】
血栓除去術を行った左下肢の血栓症（19[redacted] 年）、鼻骨骨折（翌々年＊）、虫垂切除（32年後* 6 月 25 日）であった。胸痛の病歴はなかった。

【経過】
33年後＊ 1 月 3 日、転移性結腸・直腸癌に対し、ラムシルマブ静脈内投与、イリノテカン 180 mg/m^2 静脈内投与（14 日ごと、Day 1）、ホリナートカルシウム 400 mg/m^2 静脈内投与（14 日ごと、Day 1）、5-フルオロウラシル 400 mg/m^2 急速静脈内投与（14 日ごと、Day 1）、その後 2400 mg/m^2 静脈内投与（14 日ごと、Day 1 及び Day 2）を開始した。事象発現前最終投与（サイクル 4）はラムシルマブ、イリノテカン及びホリナートカルシウムが 33年後＊ 2 月 13 日、5-フルオロウラシルが 33年後＊ 2 月 15 日であった。患者の健康に問題は報告されず、患者は 33年後＊ 2 月 15 日に退院した。化学療法は、患者の要望で再入院中に施行された。

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

33年後＊ 2月 17日（ラムシルマブ、イリノテカン及びホリナートカルシウムの最終投与 5日後、5-フルオロウラシルの最終投与 3日後）、患者は CTC グレード 2の胸痛のため入院し、その後 CTC グレード 3の非 ST 上昇型心筋梗塞（NSTEMI）と診断された。胸痛は心筋梗塞の症状と判断され、個別の事象としては報告されなかった。すべての VEGFR 抗体による心毒性として、胸痛は既知のリスクと考えられているが、フッ化ピリミジン系薬剤による冠攣縮の結果起こることは稀と言われている。治験担当医師は、電話で本事象を知らされ、心電図及び心エコーは正常と考えられるが、血清トロポニン値が増加していることを報告された。暫定診断では、軽微な心低潅流又は虚血（主治医からの電話による情報）であった。胸痛部位は、前胸壁で正確な部位は不明であった。胸痛は、屋外での 500 mの歩行中及び屋外の寒気により誘発された。33年後＊ 2月 17日、患者は胸痛から回復した。患者は、心エコー正常で、駆出率は 62%であり、心電図では心下壁に当初に冠性 T波があったが、心電図検査を繰り返すと正常であった。
33年後＊ 2月 21日の選択的冠動脈造影で、左冠動脈主幹部に 80%狭窄、右冠動脈主幹部に 90%狭窄を認めた。33年後＊ 2月 21日、プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド値は 447 pg/nL（20～125）、トロポニン値は 0.11 μg/L（正常範囲：0.30 未満）であった。冠動脈における 2ヵ所の狭窄が 33年後＊ 2月 21日の 2つの冠動脈メタルステント留置及び抗血小板薬（アスピリン及びクロピドグレル）長期投与の理由であった。
33年後＊ 2月 22日、患者は NSTEMI から回復し、退院した。NSTEMI の診断のため、ラムシルマブは中止したが、化学療法のイリノテカン、ホリナートカルシウム及び 5-フルオロウラシルは試験期間中継続した。患者は試験を中止しなかった。

【治験担当医師が判定した因果関係】
冠動脈の血栓性狭窄を発現するラムシルマブのリスクであるため、NSTEMI はラムシルマブと関連あり、イリノテカン、ホリナートカルシウム、5-フルオロウラシル及び治験手順と関連なしと判断した。

（LSS CZ201302007465）

実施医療機関番号/被験者番号：0264-[redacted]	
報告用語： Skin ulceration、グレード 2	MedDRA 基本語： Skin ulcer（皮膚潰瘍）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	

経過：
3[redacted] 歳白人男性の症例。
【併用薬】
オメプラゾール、アロプリノール、MEGESTROL ACETATE、マグネシウム塩製剤

【病歴】危険因子の有無については不明。

【経過】
20[redacted]/05/09
転移性結腸直腸癌に対し、盲検下にてラムシルマブ（day 1）、イリノテカン（180 mg/m^2、day 1）、ホリナートカルシウム（day 1）、フルオロウラシル（400 mg/m^2、ボーラス静注、day 1→2400 mg/m^2、day 1、2）の投与開始（すべて静脈内投与、14日サイクル）。
同年＊/08/14
ポート・カテーテルは問題なく留置され、標準的で小さい「創傷」が残った［皮下ポートカテーテルの 3 cm上方に長さ 2 cmの小さい縫合瘢痕（3～4針）および鎖骨領域に極小さい縫合瘢痕（1針）を認めた］。
同年＊/08/21
事象発現前直近のラムシルマブ、イリノテカン、ホリナートカルシウムの投与。
同年＊/08/23

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

事象発現前直近のフルオロウラシル投与。
同年＊/09/11
原疾患の評価およびラムシルマブ、イリノテカン、ホリナートカルシウム、フルオロウラシルの 9 サイクル目の投与が予定されていたため、入院。
同年＊/09/12
CT スキャンにて疾患進行と判断され、治験終了となった。
同年＊/09/13（発現日）
右鎖骨下部のポート・カテーテル留置部上方の皮膚に潰瘍形成（グレード 2）を認めた。ポート・カテーテル留置部上方の瘢痕は部分裂開もしくは皮膚潰瘍を伴い治癒した。治癒の際、ラムシルマブの抗血管新生効果によって瘢痕が悪化した可能性がある。他に症状は認められなかった。この皮膚潰瘍は、小さく出血を伴わない皮膚裂開で、皮下部に金属製ポート・カテーテルの機械的圧力が掛かったことより発現し、治験薬の投与に悪影響を与える可能性があった。
パニツムマブによる緩和治療の 1 サイクル目が施行され、前投薬として Bisulepinum が投与された。
同年＊/09/15
ポート・カテーテル除去手術前直近の血液像検査および血液凝固検査が施行された。
同年＊/09/16
ポート・カテーテルは除去され、患者は回復。同日、退院。

ラムシルマブ、イリノテカン、ホリナートカルシウム、フルオロウラシルの投与処置は、事象発現のためではなく、疾患進行により中止となった。

【治験担当医師が判定した因果関係】
皮膚潰瘍形成はラムシルマブと関連があるが、イリノテカン、ホリナートカルシウム、フルオロウラシルと関連なし。
理由：ラムシルマブは潜在的な治癒阻害作用がある薬剤として知られているため。

（医薬品副作用・感染症症例票 201317473）

実施医療機関番号/被験者番号：0266-[redacted]	
報告用語： hypertension、グレード 3	MedDRA 基本語： Hypertension（高血圧）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	

経過：
6[redacted] 歳白人女性の症例。
【併用薬】
不整脈に対するビソプロロールフマル酸塩、静脈瘤に対する diosmin hesperidin、肝障害に対するビタミン類、貧血に対する benserazide ferrous sulfate、うつ病に対するエスシタロプラムシュウ酸塩、便秘に対するラクツロース、疼痛に対する novalgin 及び algifen、不眠症に対するブロマゼパムであった。患者に次の薬剤は投与されなかった：シクロスポリン、ステロイド、非ステロイド性抗炎症薬、エストロゲン／経口避妊薬、モノアミン酸化酵素阻害剤、カルベノキソロン、コカイン、phencyclidine、アンフェタミン、市販の風邪薬及び副鼻腔薬。

【病歴】
20[redacted] 年以来の不整脈、3年後＊ 以来のうつ病、心血管疾患、甲状腺機能亢進症。食事勧告及び高血圧に対する処方薬を遵守していることが報告された。
4年後＊ 5 月 16 日、ベースラインの臨床検査値は、血圧 140/90 mmHg、心拍数 95、尿検査で蛋白陰性（尿中総蛋白測定はベースラインでは実施しなかったため尿検査紙による）、クレアチニン 76 µmol/L、血清アルブミン 46 g/L、糸球体ろ過量（eGFR）1.18 mL/秒であった（正常範囲は報告されなかった）。

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

【経過】
4年後＊　5月18日、転移性結腸・直腸癌に対し、ラムシルマブ8 mg/kg、イリノテカン180 mg/m2、ホリナートカルシウム400 mg/m2を静脈内投与（いずれも14日ごと、Day 1）、5-フルオロウラシル400 mg/m2を急速静脈内投与（14日ごと、Day 1）、その後2400 mg/m2を静脈内投与（14日ごと、Day 1及びDay 2）した。これは、イリノテカン、ホリナートカルシウム及び5-フルオロウラシルの事象発現前の最終投与日でもあった。ラムシルマブの最終投与日は4年後＊　5月31日であった（サイクル2）。グレード2の血小板数減少の毒性のためサイクル2の化学療法は投与されなかった。
4年後＊　6月7日、尿検査で蛋白は2+、24時間蛋白は1101 mg/24時間、血圧は140/80 mmHgであった。
4年後＊　6月11日（ラムシルマブの最終投与12日後、イリノテカン、ホリナートカルシウム及び5-フルオロウラシルの最終投与25日後）、患者はCTCグレード3の高血圧を発現し、点滴と観察のため入院した。本事象に関連する臨床検査結果から、血清アルブミン値は31 g/L、12時00分の血圧は190/100 mmHg、心拍数は100であることが明らかになり、カプトプリル、ブロマゼパム及び生理食塩水が投与された。12時45分、血圧は210/110 mmHgであり、アムロジピン及びニトログリセリンが投与された。13時30分、血圧は155/80 mmHg、心拍数は94であり、生理食塩水と共にmetamizoleが投与された。14時30分、血圧130/80 mmHg、クレアチニン値63 µmol/L及びeGFR値1.48 mL/秒であった。ラムシルマブは本事象のため同日中断された。患者は、頭痛、嘔吐及び高血圧に起因すると考えられる症状の変化を呈した。患者は浮腫を伴わなかった。
4年後＊　6月13日、頭痛及び回転性めまいのため、頭部のCTを施行したが、病理所見は認められなかった。患者は、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（いずれも非重篤）も発現した。
4年後＊　6月14日、尿検査で蛋白は2+、24時間蛋白は1985 mg/24時間であった（蛋白尿は非重篤）。
4年後＊　6月17日、160/90 mmHgで高血圧は依然として持続していた。アルプラゾラム及びcitalopram投与後、患者は快方に向かった。
4年後＊　6月23日、患者は高血圧から回復し、同日、ラムシルマブを6 mg/kgに減量して再開したが、化学療法は、グレード2の血小板数減少の毒性が持続したため治験実施計画書に従って中止した。血小板数の回復はなく、そのため患者は次回のCTまでラムシルマブの単独投与を継続したが、原疾患の増悪（非重篤）が認められた。
4年後＊　6月24日、MRI検査が施行されたが、所見は認められず、患者は血圧が150/80 mmHg（グレード2）に安定し、降圧薬4種併用（ビソプロロールフマル酸塩／アムロジピン／ペリンドプリル／ウラピジル）を処方されて退院した。その他の治験薬には措置は取られなかった。
4年後＊　8月5日の臨床検査結果では、尿試験紙による尿蛋白は3+、血圧120/80 mmHgであり、患者は回復した。24時間尿蛋白検査は、患者の不随意の排尿のため不可能であった。

【治験担当医師が判定した因果関係】
高血圧はラムシルマブと関連があるかもしれないが、イリノテカン、ホリナートカルシウム、5-フルオロウラシル及び治験手順との関連なし。

（LSS CZ201106003550）

実施医療機関番号/被験者番号：0266-[redacted]	
報告用語： Partial pulmonary embolism、グレード3	MedDRA基本語： Pulmonary embolism（肺塞栓症）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	
経過： 5[redacted]歳白人女性の症例。	

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

【併用薬】
甲状腺機能低下症に対するレボチロキシンナトリウム、高血圧に対するベタキソロール塩酸塩、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の増加に対する choline alfoscerate、シアノコバラミン、ニコチン酸アミド、ピリドキシン塩酸塩、リボフラビン、チアミン硝化物、オオアザミ、トコフェロール酢酸エステル 、痔核に対するヘスペリジンを併用した diosmin 及びジブカイン塩酸塩／policresulen

【病歴】
甲状腺機能低下症、高血圧、痔核及び大腸内視鏡検査。患者には、深部静脈血栓症（DVT）既往、経口避妊薬使用、エストロゲン使用、肥満、癌、腎疾患、抗リン脂質抗体並びに遺伝因子（第 V 因子ライデン変異、プロテイン C 欠乏症、プロテイン S 欠乏症、プロトロンビン変異）、ホモシステイン高値及び肺塞栓症自体による凝固亢進といった肺塞栓症に関するリスク因子は認められなかった。20[redacted]年 11 月 24 日、ベースライン値は、ヘモグロビン値 139 g/L、血小板数 210×10^9/L、国際標準比（INR）1.02、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）値 27.30 秒、好中球絶対数 6.56×10^9/L であった。患者には好中球減少症の既往があったが、抗生物質による事象発現直近の治療はなかった。

【経過】
同年＊　12 月 1 日、ラムシルマブ投与（14 日ごと）、イリノテカン 180 mg/m^2 静脈内投与（14 日ごと、Day 1）、ホリナートカルシウム 400 mg/m^2 静脈内投与（14 日ごと、Day 1）、5-フルオロウラシル 400 mg/m^2 急速静脈内投与（14 日ごと、Day 1）、その後 2400 mg/m^2 静脈内投与（14 日ごと、Day 1 及び Day 2）を開始した。事象発現前の最終投与は、ラムシルマブ、イリノテカン、ホリナートカルシウムが 翌年＊　1 月 5 日、5-フルオロウラシルが 翌年＊　1 月 7 日であった。
翌年＊　1 月 17 日、患者は CTC グレード 3 の部分的な肺塞栓症を発現した。患者は胸腹部及び骨盤の CT を施行された（結果は報告されていない）。患者に臨床症状は発現しなかった。
翌年＊　1 月 18 日（ラムシルマブ、イリノテカン及びホリナートカルシウムの最終投与 14 日後、5-フルオロウラシル最終投与 12 日後）、患者は CTC グレード 3 の部分的な肺塞栓症のため入院した。患者は、事象発現直近の外傷、運動抑制、飛行機旅行及び手術の経験はなかった。本事象は CT 検査により明らかになった。D-ダイマー値は、6.42 mg FEU/L であった。治療として、nadroparin calcium を用いた抗凝固療法を実施した。翌年＊　1 月 18 日、ラムシルマブは中止された。イリノテカン、ホリナートカルシウム及び 5-フルオロウラシルは同日中断された。
翌年＊　1 月 19 日、心エコー検査が施行され、結果は正常であった。
翌年＊　1 月 20 日（ラムシルマブ、イリノテカン及びホリナートカルシウムの最終投与 16 日後、5-フルオロウラシル最終投与 14 日後）、患者は CTC グレード 4 の好中球数減少を発現した。本事象は入院が延長したため重篤であった。同日の好中球数は、0.500×10^9/L（1800～7000）であり、翌年＊　1 月 23 日は 0.350×10^9/L であった。好中球減少症の診断時点でウイルス性疾患の徴候・症状はなかった。
翌年＊　1 月 25 日、患者は CTC グレード 4 の好中球数減少から回復したと判断された。
翌年＊　1 月 25 日、イリノテカン、ホリナートカルシウム及び 5-フルオロウラシルの投与を再開し、当日の事象発現前に患者はイリノテカン及びホリナートカルシウムを最終投与された。
翌年＊　1 月 27 日、患者は事象発現前に 5-フルオロウラシルを最終投与された。
翌年＊　1 月 28 日（ラムシルマブの最終投与 24 日後、イリノテカン及びホリナートカルシウムの最終投与 4 日後、5-フルオロウラシル最終投与 2 日後）、CTC グレード 3 の痔出血を発現した。本事象は入院が延長し、生命も脅かすと判断されたため重篤であった。外科的検査が実施され、治療として輸血が 3 回行われた。翌年＊　1 月 28 日、血小板数 173×10^9/L、INR 値 0.95、APTT 値 80.0 秒、ヘモグロビン値は低く 117 g/L（正常範

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

囲：120～160 g/L）であった。
翌年＊　1月 29 日、血小板数は 118×10⁹/L、ヘモグロビン値は 96 g/L 及び 86 g/L と低かった。
翌年＊　1月 30 日、血小板数 113×10⁹/L、INR 値 0.93、APTT 値 34.50 秒、ヘモグロビン値は 95 g/L と低かった。翌年＊　1月 29 日、nadroparin を減量し、次いで翌年＊　1月 30 日～1月 31 日に一時的に中断した。翌年＊　1月 30 日に大腸内視鏡検査を実施し、痔核が確認され、検査でヘモグロビン値は 95 g/L と低かった。翌年＊　1月 30 日、患者は痔出血から回復した。
翌年＊　2月 1日、nadroparin を更に減量して再開した。
翌年＊　2月 2日、患者は状態が安定して退院した。
翌年＊　2月 7日、検査により、好中球数が 1720×10⁹/L であることが明らかになった。
翌年＊　2月 9日、患者はイリノテカン及びホリナートカルシウムを再度投与され、翌年＊　2月 9日～2月 11 日に 5-フルオロウラシルを再度投与された。
翌年＊　2月 13 日、患者は CTC グレード 3 の痔出血を再発した。翌年＊　2月 13 日、痔出血を再発のため nadroparin を中止した。
翌年＊　2月 14 日（イリノテカン及びホリナートカルシウムの最終投与 6 日後、5-フルオロウラシル最終投与 4 日後、ラムシルマブの最終投与約 6 週間後）、患者は CTC グレード 3 の痔出血再発により観察と手術を予定して入院した。翌年＊　2月 14 日、ヘモグロビン値は 124 g/L（120～160）であった。翌年＊　2月 14 日、患者は痔出血再発から回復した。痔核手術は翌年＊　2月 17 日に予定された。
翌年＊　2月 17 日、直腸鏡検査により、出血のない内痔核が明らかになり、検査でヘモグロビン値は 119 g/L と低かった。出血のない内痔核のため痔核手術は実施されず、代わりに policresulen／ジブカイン塩酸塩による局所療法が同日に行われた。治験担当医師は、出血が止まったため肛門の吸収性ゼラチンスポンジは必要なかったと述べた。
翌年＊　2月 18 日、nadroparin 投与を再開した。イリノテカン、ホリナートカルシウム及び 5-フルオロウラシルの投与は継続中であった。
翌年＊　2月 21 日、患者は出血がなく状態が安定して退院した。
翌年＊　2月 23 日、患者は部分的な肺塞栓症から回復した。

【治験担当医師が判定した因果関係】
部分的な肺塞栓症はラムシルマブと関連あり、イリノテカン、ホリナートカルシウム、5-フルオロウラシル及び治験手順とは関連なし。痔出血及びその再発は、抗凝固療法によるものであり、治験薬及び治験手順との関連なし。好中球数減少は、イリノテカン及び 5-フルオロウラシルと関連あり、ラムシルマブ、ホリナートカルシウム及び治験手順とは関連なし。

（LSS CZ201202000191）

実施医療機関番号/被験者番号：0266-[redacted]	
報告用語： scar dehiscence after venous port implantation、グレード 2	MedDRA 基本語： Wound dehiscence（創離開）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	
経過： 5[redacted]歳白人男性の症例。 【併用薬】フェンタニルクエン酸塩、塩酸メトクロプラミド 【病歴】 ファーストライン治療としてベバシズマブ、オキサリプラチン、フルオロピリミジンの投与実施。 関連病歴なし。関連症例 CZ201206007557 にて多発性関節炎、骨粗鬆症および腹痛が報告されている。	

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

【経過】
20[redacted]/04/07
静脈ポート留置。
同年＊/04/20
転移性結腸直腸癌に対し、ラムシルマブとイリノテカン 180 mg/m2、ホリナートカルシウム 400 mg/m2 の投与開始（ともに静注、q14d、day 1）および 5-フルオロウラシル 400 mg/m2 ボーラス投与（q14d、day 1）の後に 2400 mg/m2 静注（q14d、day 1 および 2）の投与開始。
同年＊/06/06
事象発現前のイリノテカンおよびホリナートカルシウムの直近投与。
同年＊/6/08
事象発現前の 5-フルオロウラシルの直近投与。
同年＊/06/22
事象発現前の治験薬の直近投与。
同年＊/07/09（発現日）
静脈ポート留置の後に創し開が認められた（CTC グレード 3、入院の延長）。また創傷感染も報告されたが、治験責任医師によって事象前の発現ではないことが確認された。好中球減少症およびカテーテル血栓症はなし。治療として、腹痛に対し metamizole sodium、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、予防のためラクツロースを投与。
同年＊/07/12
創傷からの微生物培養により、コアグラーゼ陰性ブドウ球菌陽性。
同年＊/07/13
ANC：3.890×10^9/L
同年＊/07/15
ANC：2.700×10^9/L
同年＊/07/16
静脈ポート抜去。転帰は回復とされた。
同年＊/07/18
全身状態良好で退院となった。治験薬の投与に変更なし。

【治験担当医師が判定した因果関係】
創し開とラムシルマブとの因果関係はあり、イリノテカン、ホリナートカルシウム、5-フルオロウラシルとの因果関係はなし。

（医薬品副作用・感染症症例票 201211406）

実施医療機関番号/被験者番号：0266-[redacted]	
報告用語： thromboembolic event （phlebothrombosis）、グレード 2	MedDRA 基本語： Venous thrombosis（静脈血栓症）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	
経過： 8[redacted] 歳白人男性の症例。 【併用薬】 高血圧に対するペリンドプリル、amiloride hydrochloride 及びヒドロクロロチアジド、予防用のオメプラゾール及びピラセタム、静脈瘤に対するトリベノシド 【病歴】高血圧、静脈瘤 【経過】 20[redacted] 年 3 月 6 日、転移性結腸・直腸癌に対し、イリノテカン 180 mg/m2 及びホリナートカルシウム 400 mg/m2 静脈内投与（14 日ごと、Day 1）、5-フルオロウラシル 400 mg/m2	

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

静脈内投与（14 日ごと、Day 1）、その後 2400 mg/m² 静脈内投与（14 日ごと、Day 1 及び Day 2）と併用して、ラムシルマブを初回静脈内投与した。事象発現前の最終投与日は、ラムシルマブ、イリノテカン及びホリナートカルシウムが 同年＊　3 月 20 日、5-フルオロウラシルが 同年＊　3 月 22 日であった。
同年＊　4 月 3 日（ラムシルマブ、イリノテカン及びホリナートカルシウムの最終投与 15 日後、5-フルオロウラシルの最終投与 13 日後）、患者はグレード 2 の血栓塞栓事象（静脈血栓症）により抗凝固療法を受けるために入院した。左下肢静脈のドップラー検査で、深部静脈血栓症及び表在性血栓性静脈炎が認められた。同年＊　4 月 3 日、低分子量ヘパリン（nandoparin calcium）0.8 mL 1 日 2 回皮下投与による治療が開始され、継続された。同年＊　4 月 3 日、正常範囲を外れた臨床検査値は、アルブミン値 34 g/dL（基準値：39～49）、高密度リポタンパク値 1.94 mol/L（基準値：0.78～1.81）、グルコース値 7.4 mol/L（基準値：4.6～6.1）、アルカリホスファターゼ値 2.08 µkat/L（基準値：0.67～1.64）、抱合型ビリルビン値 3.8 µmol/L（基準値：0～3.4）であり、プロトロンビン時間／フィブリノーゲン、活性化部分プロトロンビン時間、肝機能検査、血液学的検査は正常範囲内であった。ラムシルマブ、イリノテカン、ホリナートカルシウム及び 5-フルオロウラシルは 同年＊　4 月 3 日に中断された。
同年＊　4 月 9 日、患者は回復し、状態が安定して退院した。患者には、同年＊　4 月 16 日に次回サイクル（サイクル 5）の試験治療の継続を予定していることが報告された。
同年＊　4 月 16 日、4 剤すべての治験薬が再開された。患者は 同年＊　4 月 16 日に予定したサイクルを開始し、全期間中及び予定した検査時でも治験薬投与を継続し、同年＊　9 月に事象から回復した。
同年＊　5 月、予定した超音波検査により、静脈血栓症が持続しており、患者はまだ完全には回復していないことが明らかになった。低分子量ヘパリンによる治療が継続された。
同年＊　9 月 13 日、左下肢静脈のドップラー検査では正常であり、血栓症の徴候はなく、患者は本事象から回復したと判断された。fraxiparin は予防のため継続中であった。

【治験担当医師が判定した因果関係】
静脈血栓症はラムシルマブ、イリノテカン及び 5-フルオロウラシルと関連あり、ホリナートカルシウム及び治験手順とは関連なし。
根拠：悪性疾患は通常、凝固亢進状態を随伴し、患者は血栓症のリスクが高く、ラムシルマブはこのリスクを高める可能性があるため。

（LSS CZ201304001211）

実施医療機関番号/被験者番号：0266-[redacted]	
報告用語： heart failure、グレード 3 dilated cardiomyopathy、グレード 3	MedDRA 基本語： Cardiac failure（心不全） Congestive cardiomyopathy（うっ血性心筋症）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	
経過： 6[redacted] 歳白人男性の症例。 【併用薬】 オメプラゾール、タムスロシン塩酸塩、フィナステリド、ゾルピデム酒石酸塩、ジクロフェナクナトリウム、ムピロシンカルシウム水和物、FLUOCINOLONI ACETONIDUM、トリアムシノロン、コデインリン酸塩水和物（1%以下） 【病歴】 胃食道逆流性疾患、前立腺肥大症、不眠症 上記以外の事象に関連する病歴：なし 心血管疾患（虚血性心疾患、高血圧、弁膜性心疾患、心筋症等）の既往：なし	

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

治験薬投与開始前に心エコー検査は施行されておらず、駆出率は不明。
Anthracycline による前治療はなし。

【経過】
20[redacted]/04/17
転移性結腸直腸癌に対し、盲検下にてラムシルマブ、イリノテカン（180 mg/m2、静脈内投与、day 1、q14d）、ホリナートカルシウム（400 mg/m2、静脈内投与、day 1、q14d）、および 5-フルオロウラシル（400 mg/m2、静脈内投与、day 1、q14d）を初回投与。続いて 5-フルオロウラシル（2400 mg/m2、静脈内投与、day 1 および day 2、q14d）を投与。
同年＊/05/10
事象発現前直近のイリノテカンおよびホリナートカルシウムの投与。
同年＊/05/12
事象発現前直近の 5-フルオロウラシルの投与。
同年＊/05/24
事象発現前直近の治験薬投与。
好中球減少症（グレード 2）のため、イリノテカン、ホリナートカルシウム、フルオロウラシルは投与されず、ラムシルマブを単独投与。
同年＊/05/30
疾患進行により治験から脱落。
同年＊/06/06（発現日）
Summary visit 施行のため受診し、別の抗癌剤治療（詳細不明）施行のため入院。しかし、息切れ（心不全の症状）を発現したため、新たな抗癌剤治療は施行されなかった。
心不全（CTC グレード 3）および拡張型心筋症（CTC グレード 3）のため入院。
トロポニン T ：0.025 µg/L（NR：0～0.020）、NT-proBNP：5322 ng/L（NR：8～128）
事象は急性心不全であることが確認され、治験治療が原因と考えられる心血管系毒性、および拡張型心筋症に起因する可能性があると報告された。
同年＊/06/07
心エコー検査施行。
左室駆出率 <30%、左室拡張、左心房やや肥大、僧帽弁逆流（グレード I）、三尖弁逆流（グレード I）、TR-PG（三尖弁の圧較差） 27 mmHg、拡張型心筋症の所見を認めた。
トロポニン T ：0.042 µg/L（NR：0～0.020）、NT-proBNP：7411 ng/L（NR：8～128）
また同日、心不全はカルベジロール、下肢の腫脹はフロセミドにて治療開始。
同年＊/06/10
心不全に対しジゴキシンおよび ramipril、下肢の腫脹に対しスピロノラクトンによる治療を開始。
同年＊/06/21
最終的に、セツキシマブおよびイリノテカン（抗癌剤）を投与（隔週）。
同年＊/06/25
容体良好にて退院。心肺機能は代償されていた。同日カルベジロール中止。
同年＊/06/28
心不全の転帰は軽快。
フロセミド、スピロノラクトン、ramipril、およびジゴキシンによる治療は継続。
拡張型心筋症は未回復。
治験担当医師によると、患者は心不全の治療中であり、容体は良好であるが回復はしていない。コントロール心エコー検査は施行されていない。

【治験担当医師が判定した因果関係】
「心不全」「拡張型心筋症」はラムシルマブおよび 5-フルオロウラシルと関連あり（理由：ラムシルマブおよび 5-フルオロウラシルには心血管系毒性のリスクがあるため）。
「心不全」「拡張型心筋症」はイリノテカンおよびホリナートカルシウムとは関連なし。

（医薬品副作用・感染症症例票 201312315）

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

実施医療機関番号/被験者番号：0280-[redacted]	
報告用語： Thromboembolic event、グレード 1	MedDRA 基本語： Embolism（塞栓症）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	
経過： 4[redacted]歳白人男性の症例。 【併用薬】不眠に対するゾピクロン、不安に対するロラゼパム 【病歴】 関連病歴はなかった。リスク因子は、事象発現直近の 1 月のニューヨークへの飛行機旅行並びに事象発現直近の手術として、20[redacted]年 8 月 31 日の試験開腹術及び同年＊　9 月 21 日の PAC 中心静脈カテーテル挿入であった。肥満、心疾患、運動抑制及び外傷のリスク因子は該当しないと報告され、抗リン脂質抗体及び凝固亢進状態は不明と報告された。 【経過】 翌年＊　9 月 29 日、転移性結腸・直腸癌に対し、イリノテカン 180 mg/m^2 及びホリナートカルシウム 400 mg/m^2 静脈内投与（14 日ごと、Day 1）、5-フルオロウラシル 400 mg/m^2 急速静脈内投与（14 日ごと、Day 1）、その後 2400 mg/m^2 静脈内投与（14 日ごと、Day 1 及び Day 2）と併用して、ラムシルマブを初回静脈内投与した。事象発現前の治験薬の最終投与は、翌年＊　2 月 28 日であった。 翌年＊　3 月 8 日（治験薬の最終投与 9 日後）、患者はグレード 2 の血栓塞栓事象を発現し、CT スキャンにより中心静脈カテーテル（肺動脈カテーテル）の先端に血栓が認められた。本事象は、医学的に重要であるため重篤と判断された。患者は翌年＊　3 月 8 日に来院し、症状は認められなかったと報告された。肺塞栓症は該当しないと報告された。患者は、同日チンザパリンナトリウムによる治療を受け、中心静脈カテーテルを留置している限り治療を継続することが報告された。 翌年＊　3 月 12 日までに患者は本事象から回復したと判断され、依然として症状はなかった。治験薬投与は継続中であった。 【治験担当医師が判定した因果関係】 本事象は、ラムシルマブ及び治験手順と関連あり、イリノテカン、ホリナートカルシウム及び 5-フルオロウラシルと関連なし。 治験担当医師は、本事象の原因として中心静脈カテーテル（肺動脈カテーテル）を挙げた。	

（LSS DK201203002541）

実施医療機関番号/被験者番号：0280-[redacted]	
報告用語： Diarrhea、グレード 3	MedDRA 基本語： Diarrhoea（下痢）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	
経過： 7[redacted]歳白人男性の症例。 【併用薬】 抗凝固薬のアスピリン、腎結石に対するアロプリノール、高コレステロール血症に対するシンバスタチン、低カリウム血症予防用の塩化カリウム、高血圧に対するアムロジピン、エナラプリル及びスピロノラクトン 【病歴】 関連病歴はなく、尿路感染、尿路閉塞、（腫瘍）、腎結石症、中心静脈アクセス、憩室	

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

症、憩室炎及び胆石症の既往はなく、海外旅行歴はなかった。

【経過】
20[redacted]年10月30日、転移性結腸・直腸癌に対し、ラムシルマブ初回静脈内投与、イリノテカン180 mg/m^{2}静脈内投与（14日ごと、Day 1）、ホリナートカルシウム400 mg/m^{2}静脈内投与（14日ごと、Day 1）、5-フルオロウラシル400 mg/m^{2}急速静脈内投与、その後2400 mg/m^{2}静脈内投与（14日ごと、Day 1及びDay 2）した。ラムシルマブ、イリノテカン及びホリナートカルシウムに関しては、事象発現前の最終投与であり、5-フルオロウラシルの最終投与日は同年＊　11月1日であった。
患者は便秘（非重篤）を発現し、同年＊　11月5日から必要に応じて緩下剤を投与され、同日下痢が始まった。
同年＊　11月8日（ラムシルマブ、イリノテカン及びホリナートカルシウムの最終投与10日後、5-フルオロウラシルの最終投与8日後）、患者はCTCグレード3の下痢のため入院した（1日あたり最高10回の排便）し、必要に応じてロペラミドによる治療を受けた。同年＊　11月8日、C反応性タンパク（CRP）値は19 mg/L（<10）であった。
同年＊　11月10日、便の培養及び感受性試験（陰性）、血液培養検査（結果は保留）が実施された。またCRP値は47 mg/L、体温は38.6（単位は未提供）であった。同日、シプロフロキサシンによる治療が開始された。
同年＊　11月11日（治験薬の最終投与12日後）、CTCグレード3の菌血症（真陽性）と診断された。本事象は入院延長のため重篤であった。
同年＊　11月12日、予備的な血液培養の結果は陽性であり、シプロフロキサシンを継続し、メロペネムを開始した。同年＊　11月12日、下痢は止まり、患者は本事象から回復したと判断された。CRP値51 mg/L、体温37.6（単位は未提供）、ヘモグロビン値6.8 mmol/L（8.3～10.5）、白血球数5.0×10^9/L（8.8～35.5）、好中球数2.63×10^9/L（1.8～7.4）、血小板数154×10^9/L（145～390）、血中クレアチニン値91 µmol/L（60～105）、アラニンアミノトランスフェラーゼ値9 U/L（10～70）、血中ビリルビン値7 µmol/L（5～25）であった。同日（同年＊　11月12日）、治験薬は中断された。
同年＊　11月13日、血液培養検査で大腸菌が検出された。尿路感染により大腸菌敗血症が引き起こされたことが疑われた。しかし、尿培養検査及び感受性試験は陰性であった。これはメロペネム投与、静脈内輸液及び高尿排泄量の結果と判断された。同日、便の培養検査では病原性腸内細菌及びクロストリジウム・ディフィシルは証明されず、CRP値は34 mg/Lであり、メロペネム及びシプロフロキサシンを継続し、セフロキシムナトリウム及びセフィキシムを開始した。浮動性めまいのため、脳転移が疑われたが、同年＊　11月13日に実施した脳のCTスキャンでは異常は認められなかった（転移なし）。
同年＊　11月14日、房室（AV）ブロックが疑われたため、心電図が実施された。脈拍は45～47/分、不整脈の症状はなく、遠隔測定ではAVブロックの徴候は認められなかった。CRP値は同年＊　11月14日に22 mg/L、同年＊　11月16日に16 mg/Lであった。その他の画像検査は実施されなかった。
同年＊　11月18日、患者は菌血症から回復したと判断され、同日退院した。患者は同年＊　12月10日にサイクル3の予定があったが、全般的な状態不良及び体重減少のため投与を中断し、同年＊　12月27日に治療を再開する予定であった（可能な場合）。

【治験担当医師が判定した因果関係】
下痢はラムシルマブ、イリノテカン及び5-フルオロウラシルと関連あり、ホリナートカルシウム及び治験手順との関連なし。
根拠：下痢は5-フルオロウラシル及びイリノテカンのよく知られた副作用であり、本事象はラムシルマブに起因する可能性は少ないため。
グレード3の菌血症は、いずれの治験薬及び治験手順とも関連なし。

（LSS DK201211003850）

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

実施医療機関番号/被験者番号：0288-[redacted]	
報告用語： hematemesis、グレード 4	MedDRA 基本語： Haematemesis（吐血）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	

経過：
4[redacted] 歳白人男性の症例。
【併用薬】
モルヒネ塩酸塩水和物、オキシコドン塩酸塩水和物、GALACTOSE、乳糖水和物、ラクツロース

【病歴】
食道静脈瘤なし。試験開始前に肝硬変の発現なし。ベースライン時（試験開始前）、肝転移がみられた。
抗凝固療法および非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）による治療歴なし。

【経過】
20[redacted]/04/18
遠隔転移を伴う結腸直腸癌に対し、盲検下にて、ラムシルマブ（静注）、イリノテカン（180 mg/m^2、d1、q 14d、静注）、ホリナートカルシウム（400 mg/m^2、d1、q 14d、静注）および 5-フルオロウラシル（400 mg/m^2、d1、q 14d、ボーラス投与後 2400 mg/m^2、d1、2、q 14d、静注）の併用投与を開始。
ヘモグロビン：87 g/L、MCV：78、血小板数：294×10E9/L、AL-P：341u/L
同年＊/05/02
ラムシルマブ、イリノテカン、ホリナートカルシウムおよび 5-フルオロウラシルの最終投与となった。
同年＊/05/07（発現日）
患者は吐血を呈するようになり、胃内視鏡検査にて吐血と診断された。活動性出血（胃腸出血）を伴う食道胃接合部潰瘍を認めた。
グレード 4 の吐血のため入院。
ヘモグロビン：72 g/L（基準域：134～167 g/L）、AL-P：40 u/L、血小板数：167×10E9/L
アドレナリン、赤血球輸血（出血を認めた期間中、29 単位投与）、ヒト血漿蛋白質分画製剤、および組織接着剤にて治療を施行。
同年＊/05/08
胃内視鏡検査にて、活動性出血を伴うマロリー・ワイス症候群と診断された。上部食道に所見は認められなかったが、中部食道から下部食道に食道炎様病変および紅斑を認めた。
同年＊/05/10
白血球数：6.1×10E9/L、ヘモグロビン：79 g/L、赤血球数：2.7×10E12/L、血小板数：168×10E9/L
胃内視鏡検査：活動性出血を伴わない重症食道炎を認めた。
腹部 CT スキャン：活動性出血なし。特に胃内部に既往の出血によると考えられる多量の血腫の貯留を認め、結腸部の血液とも一致した。新たに、多量の腹水を認めた（同年＊ /03/28 に施行したスキャン画像にて、腹腔に腹水は認めなかった）。肝硬変が示唆される肝臓には転移性腫瘍の多発が認められた。内臓動脈および静脈は開存。転移巣の部分石灰化を示唆する多数の浸潤影および低吸収域の肝転移が認められ、過去のスキャン画像と著変はなかった。肝臓はかなり肥大しており、区分の破壊を認めた。左葉および尾状葉は突出、肝硬変が示唆され、この点においては状態に著変はないが、前年＊に施行したスキャン画像と比較すると肝臓のサイズはかなり縮小していた。
脾臓、膵臓、両副腎および腎臓は所見なし。後腹膜腔にリンパ節症を認めなかった。結腸腫瘍は不鮮明であった。
アドレナリンにて治療し、出血は停止。
同年＊/05/11

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

ヘモグロビン：62 g/dL、AL-P：176 u/L、γGT：152 u/L

同年＊/05/12
CT スキャンを施行。メレナは引き続き認められた。ヘモグロビン値は安定（最終の赤血球輸血時）。
胃腸出血のため、同年＊/05/13 に 4 回目の胃内視鏡検査が予定された。前回の内視鏡検査では、下部食道に重度の食道炎およびマロリー・ワイス症候群と思われる病変を認めた。
週末（5/11、5/12）、血小板減少症を認めた。
同年＊/05/13
胃内視鏡検査：上部食道に重度の食道炎、下部食道に明らかな出血の所見を認めたが、胃内に血餅は認めなかった。胃体部および胃前庭部の粘膜に異常はみられなかったが、下部食道から胃側へ向かう明らかな出血の所見を認めた。
幽門部、十二指腸球部、十二指腸下行部に異常は認めなかった。
下部食道の治療時、マロリー・ワイス症候群であることが確認され、下部食道全体に活動性出血を認めた。出血部洗浄により、出血は停止。下部食道は、マロリー・ワイス症候群の治療の後にアドレナリン（8 mL）注射および組織接着剤にて処置を行い、出血はなくなった。
今後、活動性出血が持続する場合には止血用バルーンを使用することが推奨された。
白血球数：15.8×10E9/L、ヘモグロビン：123 g/L、ヘマトクリットレベル：0.36、赤血球数：4.2×10E12/L、血小板数：138×10E9/L
低色素血、赤血球大小不同症および色素形成過多（すべて軽症）を認めた。
吐血は回復。
同年＊/05/16
出血は認められず、患者は退院。
ラムシルマブ、イリノテカン、ホリナートカルシウムおよび 5-フルオロウラシルの投与中止が決定され、同日、患者は治験より脱落。
AL-P：302 u/L
治験薬投与中止後の事象の再発なし。

【治験担当医師が判定した因果関係】
吐血はラムシルマブと因果関係あり。イリノテカン、ホリナートカルシウムおよび 5-フルオロウラシルと関連なし。
事象発現時には血小板減少症は認められず、悪心の既往歴もないことから、出血には抗血管新生作用が関与していると考えられる。

（医薬品副作用・感染症症例票 201403475）

実施医療機関番号/被験者番号：0324-[redacted]	
報告用語： global aphasia、グレード 3 confusion、グレード 4	MedDRA 基本語： Aphasia（失語症） Confusional state（錯乱状態）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	
経過： 7[redacted] 歳白人男性の症例。 【併用薬】 RAMIPRIL、TORASEMIDE SODIUM、PANTOPRAZOLE SODIUM SESQUIHYDRATE、スピロノラクトン、たん白アミノ酸製剤 【病歴】 高血圧、尿路感染、肝転移、肺転移、腹壁転移、憩室、胃食道逆流性疾患、びらん性胃炎、バレット食道	

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

【経過】
20[redacted]/03/25
転移性結腸直腸癌に対し、盲検下にてラムシルマブおよびイリノテカン（180 mg/m2、day 1）＋ホリナートカルシウム（400 mg/m2、day 1）＋フルオロウラシル［ボーラス投与：400 mg/m2（day 1）、持続投与：2400 mg/m2（day 1、2）］（FOLFIRI）の静脈内投与開始（14 日サイクル）。
事象発現前直近のラムシルマブおよび FOLFIRI の投与日は不明。
同年＊/04/10（発現日）
全失語症（CTC グレード 4）および錯乱（CTC グレード 4）の臨床所見を認め入院。
失語症は一過性脳虚血発作（TIA）または発作による一過性のものであったと報告されたが、どちらか鑑別診断することは不可能であった。頭部 CT、頭部 MRI、神経学的検査を行ったが、原因は不明であった。虚血および黄疸は除外された。
心電図は洞調律。心エコーおよび経食道心エコーにて心内血栓および卵円孔開存は認めず、狭窄および閉塞の兆候もなかった。
同年＊/04/11
ラムシルマブおよび FOLFIRI の投与は中止された。
同日、全失語症および錯乱は回復。
同年＊/04/17
臨床的、神経学的に状態は安定しており、患者は退院。
同年＊/04/24
患者は治験担当医師を受診。全身状態は未だ低下していたが、改善傾向にあった。しかし、全身状態低下が続いていたため、化学療法は中断されたままであった。

【治験担当医師が判定した因果関係】
失語症および錯乱は、ラムシルマブ、イリノテカン、ホリナートカルシウムおよびフルオロウラシルと関連あり。

（医薬品副作用・感染症症例票 201307008）

実施医療機関番号/被験者番号：0350-[redacted]	
報告用語： epigastric pain、グレード 2 epigastric pain、グレード 2	MedDRA 基本語： Abdominal pain upper（上腹部痛） Abdominal pain upper（上腹部痛）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	

経過：
7[redacted]歳白人男性の症例。
【併用薬】
バルサルタン・アムロジピンベシル酸塩配合、キナプリル塩酸塩、アテノロール、ACETYLCARNITINE HYDROCHLORIDE、アスピリン、ジクロフェナクナトリウム、アセトアミノフェン

【病歴】
関連病歴：腹痛（原因不明と患者より報告、診察記録はなし）および腸低位前方切除術。
膵炎、胆石症、憩室炎および炎症性腸疾患の既往歴はなし。

【経過】
20[redacted]/11/08
転移性結腸直腸癌に対し、ラムシルマブ、イリノテカン 180 mg/m2、ホリナートカルシウム 400 mg/m2 および 5-フルオロウラシル 400 mg/m2 のボーラス投与（q14、Day 1）後に、5-フルオロウラシル 2400 mg/m2 を静注にて投与（q14、Day 1、2）。ラムシルマブおよびイリノテカンおよびホリナートカルシウムは、この日の投与が事象発現前の直近

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

投与。
同年＊/11/10
事象発現前の 5-フルオロウラシルの直近投与。
同年＊/11/29（発現日）
予定訪問の際、患者は 4 日間続いていた心窩部痛を訴えた。
中程度の心窩部痛（CTC グレード 2）のため入院。症状として痛みが確認された。臨床検査結果：白血球　4270、好中球　52%、リンパ球　26%、単球　19%、好酸球　1%、ヘモグロビン　13.9、ヘマトクリット　38.5、血小板　67000、ALT　63 U/L、総ビリルビン　2.2 mg/dL。アミラーゼは検査されていない。本事象のため、治験薬は一時的に休止された。オメプラゾールナトリウムおよび水酸化マグネシウム・algeldrate 配合剤およびパラセタモール・リン酸コデイン配合剤の投与にて治療。
同年＊/11/30
腹部超音波検査：正常。
事象は軽快（CTC グレード 1）。
同年＊/12/01
退院。
同年＊/12/04
緊急治療室を受診。再び、心窩部痛（中程度の消化器痛、CTC グレード 2）を訴え、再入院。臨床検査結果：白血球　6940、好中球　69%、リンパ球　15%、単球　14%、好酸球　0.4%、ヘモグロビン　13.1、ヘマトクリット　37.2、血小板　61000、ALT　73 U/L、総ビリルビン　1.8 mg/dL。
同年＊/12/06
S 状結腸の検査にて、局所再発を認めた。オメプラゾールナトリウム、水酸化マグネシウム・algeldrate 配合剤、フェンタニル、プレガバリン、パラフィンおよびアテノロールにて治療。
心窩部痛の原因は不明であったが、関連痛として結腸癌が関与している可能性が考えられた。
同年＊/12/08
心窩部痛（CTC グレード 1）は軽快し、患者は退院。
同年＊/12/19
ラムシルマブ、イリノテカン、ホリナートカルシウムおよび 5-フルオロウラシルは中止された。

【治験担当医師が判定した因果関係】
ラムシルマブおよびイリノテカンにて、びまん性腹痛が報告されていることから、両剤と関連あり。
ホリナートカルシウムおよび 5-フルオロウラシルとの関連性はなし。

（医薬品副作用・感染症症例票 201115995）

実施医療機関番号/被験者番号：0354-[redacted]	
報告用語： Anal Hemorrhage、グレード 2 Anal Hemorrhage、グレード 3	MedDRA 基本語： Anal haemorrhage（肛門出血） Anal haemorrhage（肛門出血）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	
経過： 8[redacted]歳白人女性の症例。 【併用薬】 冠動脈疾患に対する一硝酸イソソルビド、高血圧に対するメトプロロール酒石酸塩、高脂血症に対するアロプリノール、糖尿病に対するグリメピリド、甲状腺機能低下症に対するレボチロキシンナトリウム 【病歴】関連病歴はなかった。	

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

【経過】
20[redacted]年5月29日、転移性結腸・直腸癌に対し、イリノテカン180 mg/m2静脈内投与（14日ごと、Day 1）、ホリナートカルシウム400 mg/m2静脈内投与（14日ごと、Day 1）、5-フルオロウラシル400 mg/m2急速静脈内投与（14日ごと、Day 1）、その後2400 mg/m2静脈内投与（14日ごと、Day 1及びDay 2）と併用して、ラムシルマブを初回投与した。事象発現前の治験薬の最終投与日は、ラムシルマブ、イリノテカン及びホリナートカルシウムに関しては同年＊　6月26日、5-フルオロウラシルに関しては同年＊　6月28日であった。
同年＊　6月28日10時00分（ラムシルマブ、イリノテカン及びホリナートカルシウムの最終投与3日後、5-フルオロウラシルの持続投与中）、患者は結腸瘻造設部からの中等度の出血（肛門出血）を発現し、入院した。同日のヘモグロビン値は11.4 g/dL（11.5～15.0）、血小板数は154 k/L（140～450）であった。臨床検査からは、凝固障害は認められなかったが、患者は観察のため引き続き入院した。14時30分、再度肛門出血を発現したが、治療を行わず自然に止まった。
同年＊　6月29日、患者はそれ以上の出血を発現しなかった。同年＊　6月29日の臨床検査結果では、凝固障害及びヘモグロビン減少は認められなかった。ヘモグロビン値は10.9 g/dL、血小板数は148 k/L、国際標準比（INR）は1.0（単位なし）（0.8～1.2）であった。同年＊　6月29日、患者の事象は消失したと判断され、同日退院した。
同年＊　7月5日（ラムシルマブ、イリノテカン及びホリナートカルシウム最終投与10日後、5-フルオロウラシル最終投与8日後）、患者は同年＊　7月4日以来の高度の肛門出血のため再入院した。ヘモグロビン値は7.0 g/dL、INRは1.0、血小板数は119 k/Lであった。同年＊　7月5日、患者はラムシルマブを中止し、試験を中断した。患者は赤血球輸血による治療を受けた。
同年＊　7月6日、大腸内視鏡検査を実施し、粘膜炎及び腫瘍脆弱性が明らかになった。大腸鏡内視鏡検査の部位は腸骨窩であった。出血部位を記録できなかったことが報告された。
同年＊　7月8日、ヘモグロビン値は9.8 g/dLであった。
同年＊　7月9日に患者は2回目の肛門出血から回復したと判断された。
同年＊　7月10日、患者は治療を受けるため入院を継続した。残りの治験薬投与に変更はなかった。

【治験担当医師が判定した因果関係】
2回の肛門出血はラムシルマブと関連あり、イリノテカン、ホリナートカルシウム、5-フルオロウラシル及び治験手順とは関連なし。出血はラムシルマブによる有害事象の可能性がある。

（LSS GR201206009566）

実施医療機関番号/被験者番号：0394-[redacted]	
報告用語： pneumonia、グレード3	MedDRA基本語： Pneumonia（肺炎）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	
経過： 6[redacted]歳日本人男性の症例。 【併用薬】 アズレンスルホン酸ナトリウム水和物/炭酸水素ナトリウム、ベンゼトニウム塩化物、トリアムシノロンアセトニド、酸化マグネシウム、ロキソプロフェンナトリウム水和物、テプレノン、半夏瀉心湯 【病歴】 ［原疾患］転移性結腸直腸癌（診断日：20[redacted]年9月30日）	

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

［合併症］多発肝転移（診断日：同年＊　9 月 30 日）
［手術歴］腹腔鏡補助下低位前方切除術（同年＊　10 月 13 日）
［前治療歴］ベバシズマブ・オキサリプラチン・フッ化ピリミジン併用による一次療法（同年＊　12 月 2 日開始、翌年＊　6 月 26 日 CT にて PD となる）

【経過】
翌年＊/07/24
転移性結腸直腸癌に対し、二次療法としてラムシルマブ、イリノテカン・フルオロウラシル・ホリナートカルシウム（FOLFIRI）の静脈内投与開始。
翌年＊/08/07
口内炎（G2）発現。
翌年＊/08/14
サイクル 2 開始。
口内炎発現のため、フルオロウラシルの投与量を 1 段階減量。
翌年＊/08/27
発熱あり。塩酸シプロフロキサシンの経口投与開始。
翌年＊/08/28
サイクル 3 の投与延期となる。
白血球：10.5×10^3/μL（基準値：4～9）、ヘモグロビン：12.3 g/dL（基準値：12.5～17.5）、血小板数：243×10^3/μL（基準値：150～350）、CEA：117 ng/mL（基準値：0～5）、CA19-9：138.4 U/mL（基準値：0～37）、総ビリルビン：0.8 mg/dL（基準値：0.2～1.2）、BUN：10.1 mg/dL（基準値：8～20）、クレアチニン：0.6 mg/dL（基準値：0.5～1.05）、CRP：13.8 mg/dL（基準値：0～0.3）
翌年＊/08/31
発熱継続。CRP 上昇。
白血球：9.3×10^3/μL、ヘモグロビン：12.3 g/dL、血小板数：273×10^3/μL、総ビリルビン：0.5 mg/dL、BUN：8.5 mg/dL、クレアチニン：0.56 mg/dL、CRP：17.4 mg/dL
翌年＊/09/03
胸部 CT 検査にて左肺尖部に小葉間隔壁の肥厚と浸潤影を認め、肺炎疑いとなる。
CT 検査所見詳細：両葉に LAA 多発し、重度肺気腫。左肺尖部に小葉間隔壁の肥厚と浸潤影を認め、肺炎疑い。左下葉の小結節は meta の可能性あり。縦隔：LN 腫大なし。
白血球：14.4×10^3/μL、ヘモグロビン：12.1 g/dL、血小板数：303×10^3/μL、総ビリルビン：0.4 mg/dL、BUN：9.9 mg/dL、クレアチニン：0.51 mg/dL、CRP：16.6 mg/dL
翌年＊/09/04
発熱継続。塩酸シプロフロキサシン投与中止。
外来にてセフトリアキソンナトリウム水和物の投与開始。
翌年＊/09/07（発現日）
胸部 X 線でも肺炎の改善認めず、入院となる。メロペネム水和物（1.5 g/日）の投与開始。
白血球：13.9×10^3/μL、ヘモグロビン：12.2 g/dL、血小板数：313×10^3/μL、総ビリルビン：0.3 mg/dL、BUN：7.8 mg/dL、クレアチニン：0.53 mg/dL、CRP：17.2 mg/dL
翌年＊/09/08
咳と痰が増加したため、アンブロキソール塩酸塩（15 mg/日）の経口投与開始。
翌年＊/09/10
白血球：11.1×10^3/μL、ヘモグロビン：11.1 g/dL、血小板数：279×10^3/μL、総ビリルビン：0.2 mg/dL、BUN：6.7 mg/dL、クレアチニン：0.43 mg/dL、CRP：10.4 mg/dL
翌年＊/09/13
白血球：11.3×10^3/μL、ヘモグロビン：11.4 g/dL、血小板数：334×10^3/μL、総ビリルビン：0.2 mg/dL、BUN：6.4 mg/dL、クレアチニン：0.43 mg/dL、CRP：6.6 mg/dL
翌年＊/09/14
白血球：11.3×10^3/μL、CRP：6.6 mg/dL と炎症反応残存のため、レボフロキサシン水和物（500 mg/日）の静脈内投与開始。
翌年＊/09/18
白血球：9.4×10^3/μL、ヘモグロビン：11.4 g/dL、血小板数：423×10^3/μL、総ビリルビン：0.3 mg/dL、BUN：9.5 mg/dL、クレアチニン：0.47 mg/dL、CRP：3.9 mg/dL

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

翌年＊/09/21
胸部 X 線で肺炎の改善傾向あり。発熱なし。
メロペネム水和物およびレボフロキサシン水和物の投与中止。
白血球：9.7×10^3/μL、ヘモグロビン：12.6 g/dL、血小板数：466×10^3/μL、総ビリルビン：0.4 mg/dL、BUN：8.0 mg/dL、クレアチニン：0.53 mg/dL、CRP：3.2 mg/dL
翌年＊/09/22
肺炎軽快にて退院。再燃予防のため、レボフロキサシン水和物（500 mg/日）の経口投与開始。
翌年＊/09/26
ラムシルマブ（用量変更なし）、イリノテカン（1 段階減量）・フルオロウラシル（1 段階減量）・ホリナートカルシウム（用量変更なし）の投与再開。
翌年＊/10/17
CT 検査：器質化肺炎の疑いあり
翌々年＊/01/22
1 月 7 日施行の CT にて肺炎の回復を確認。

【治験担当医師が判定した因果関係】
ラムシルマブおよびイリノテカン・フルオロウラシルとの因果関係：あり
ホリナートカルシウム：なし
サイクル 2 投与後の事象であり、治験薬との因果関係は否定できないと判断した。

（医薬品副作用・感染症症例票 201214264）

実施医療機関番号/被験者番号：0404-[redacted]	
報告用語： Anorexia、グレード 3 Anorexia、グレード 2	MedDRA 基本語： Decreased appetite（食欲減退） Decreased appetite（食欲減退）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	

経過：
7[redacted]歳日本人男性の症例。
【併用薬】
グリメピリド、ボグリボース、アムロジピンベシル酸塩、ロペラミド塩酸塩、酸化マグネシウム、センノシド、大腸菌死菌・ヒドロコルチゾン、白色ワセリン、アスピリン・ダイアルミネート

【病歴】
［病歴］高血圧、血栓症、糖尿病、下痢、痔核、便秘、擦過傷
［治療歴］ベバシズマブ、オキサリプラチン、フッ化ピリミジン併用による 1 次療法。

【経過】
20[redacted]/08/22
転移性結腸直腸癌に対し、2 次療法として二重盲検下にてイリノテカン、ホリナートカルシウム、5-フルオロウラシル（FOLFOLI）併用にてラムシルマブの投与開始。
同年＊/09/13
FOLFOLI 投与（サイクル 2、Day 8）
同年＊/09/17
便秘、食欲不振、体重減少が始まる。
同年＊/09/18
便秘、食欲不振、体重減少続く。食事が取れなくなってくる。
同年＊/09/19
便秘、食欲不振、体重減少続く。食事が取れなくなる。
同年＊/09/20
便秘、食欲不振、体重減少続く。食事が取れなくなる。鼻出血が少量あるも 1 回のみ。
同年＊/09/21

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

症状変わらず。水分は摂取可能。
同年＊/09/27
定期にて来院。便秘に対して、グリセリン浣腸、摘便施術にて便排出あり。脱水予防のため補液開始。その後帰宅。
同年＊/09/29
便秘解消。
同年＊/09/30
下痢に変わり始めた。脱水予防のため補液。その後帰宅。
同年＊/10/02
定期の CT 撮影のため来院。症状変わりなく脱水予防のため補液、その後帰宅。
同年＊/10/04
定期の来院。下痢は回数少なく軟便程度。食事は少量の摂取は出来るようになった。しかし食欲不振（グレード 2）のため治験薬投与は見送った。脱水予防のため補液、その後帰宅。
同年＊/10/06
下痢回復。食欲低下は変わらず。
同年＊/10/11
定期来院。食事も少ないが、3 食食べられている。食欲不振（グレード 1）へ回復したため、ラムシルマブ + FOLFOLI 投与（サイクル 3、Day 1）。［プロトコールに従い減量あり、IMC-1121B 489.6 mg、イリノテカン 259.5 mg、ホリナートカルシウム 692 mg、5FU 346 mg（10/11）、3460 mg（10/11-10/13）］

同年＊/10/15
被験者の家族より入電あり、また食べられなくなったとのこと。水分は摂取できているとのことであり、自宅で様子を見ることになった。
同年＊/10/16
ご家族に連絡を取り、水分は取れているとのこと。ので自宅にて様子を見て、18 日に外来受診を決定。
同年＊/10/17
下痢 7-8 回/日あり。
同年＊/10/18（発現日）
食事を取りたくなく、水分は取れている。牛乳は飲めていたとのこと。家族の希望もあり、脱水症状と症状観察のため、緊急入院。輸液（ブドウ糖/アミノ酸/電解質/ビタミン/微量元素）を開始（同年＊ /10/23 まで）。
同年＊/10/19
食欲不振変わらず。下痢は治まった。
同年＊/10/20
排便なく、下痢再開。
同年＊/10/21
便秘あり。
同年＊/10/22
便秘あり。
同年＊/10/23
排便あり。
同年＊/10/24
輸液（アミノ酸/糖/電解質/ビタミン）を行った。Cycle 3 Day 14 として、採血等実施。食欲不振グレード 2、好中球減少グレード 4。しかし、感染兆候ないため経過観察。
同年＊/10/25
輸液（ブドウ糖/アミノ酸/電解質/ビタミン/微量元素）を再開（同年＊ /10/31 まで）。
食事は少しずつ摂取できているが、食欲は相変わらず。
同年＊/10/27
一時的に 38 度まで発熱あり、ロキソプロフェンナトリウム内服あり。
同年＊/11/01
好中球減少グレード 0 に回復、食欲不振グレード 1、PS1 となり状態改善。
同年＊/11/03
退院。
同年＊/11/06

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

退院後のフォローにて外来受診。退院後は 3 食食べられており、全身状態も改善傾向。食欲不振は悪化なく経過しているため、回復とする。

【治験担当医師が判定した因果関係】
ホリナートカルシウムと食欲不振との因果関係：否定できない。
ホリナートカルシウム以外の要因：IMC-1121B（ラムシルマブ）、イリノテカン、5-フルオロウラシル

（医薬品副作用・感染症症例票 201216782）

実施医療機関番号/被験者番号：0406-[redacted]	
報告用語： Renal and urinary disorders - Other, specify：Nephrotic syndrome 注）、グレード 3 Pelvic infection、グレード 3	MedDRA 基本語： Nephrotic syndrome（ネフローゼ症候群） Pelvic infection（骨盤内感染）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	

経過：
7[redacted]歳日本人男性の症例。
【併用薬】
オルメサルタン　メドキソミル、トラセミド、アムロジピンベシル酸塩、エプレレノン

【病歴】
［病歴］高血圧
［既往歴］超低位前方切除術、D3 郭清、横行結腸 1 時的ストマ増設（20[redacted]/04/14）。特筆すべき合併症なし。人工肛門（横行結腸）閉鎖（同年＊ /11/--）。特筆すべき合併症なし。局所再発に対し腹会陰式直腸切断術施行(翌々年＊ /04/05）。特筆すべき合併症なし。

【経過】
翌々年＊/10/05
本試験（プラセボ対照二重盲検試験）に参加。盲検下にてラムシルマブ（8 mg/kg、day 1、q14d）、イリノテカン（150 mg/m^2、day 1、q14d）・ホリナートカルシウム（400 mg/m^2、day 1、q14d）・フルオロウラシル（400 mg/m^2、day 1、q14d）・フルオロウラシル（2400 mg/m^2、day 1、2）を投与開始。
翌々年＊/10/18
サイクル 2day 1 血小板減少（86000/μL、Gr.3）、好中球減少（1041/μL、Gr.2）のためイリノテカン・ホリナートカルシウム・フルオロウラシル投与延期。ラムシルマブのみ投与。有害事象発現前の最終ラムシルマブ投与。
翌々年＊/10/25
サイクル 2day 15 血小板減少（87000/μL、Gr.3）、好中球減少（860/μL、Gr.2）のため、イリノテカン・ホリナートカルシウム・フルオロウラシル投与延期。
翌々年＊/10/28
体重 54.4 kg（+ 3.8 kg/+ 7.5%/Gr.1）
翌々年＊/11/01
サイクル 2day 22 血小板減少（43000/μL、Gr.3）のためイリノテカン・ホリナートカルシウム・フルオロウラシル投与延期、蛋白尿 4+、体重増加、浮腫増悪よりラムシルマブの投与も延期。高血圧、蛋白尿に対しオルメサルタン メドキソミル増量（20 mg から 40 mg/day）。

翌々年＊/11/04
体重 58.6 kg（+ 8.0 kg/+ 15.8%/Gr.2）。体重増加に対しトラセミド 8 mg 処方。
翌々年＊/11/07
蓄尿結果確認（11/5　7：00～11/6　7：00）6.273 g/24h（Gr.3）より、治験薬投与中止。高血圧に対しアムロジピンベシル酸塩増量（5 mg から 10 mg）。

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

翌々年*/11/15
降圧剤増量するも血圧コントロール不良、蛋白尿 3+。浮腫持続のため、入院加療必要と判断し、緊急入院。
ネフローゼ症候群発現。
翌々年*/11/16（発現日）
入院後より体温 39.1 度まで上昇。旧肛門周囲の圧痛（11/13 頃より自覚症状あり）及び軽度の発赤と腫張を認め、骨盤死腔炎と診断。切開排膿（血性・嫌気臭伴う排液）、ペンローズドレーン留置及び抗生剤（スルバクタムナトリウム）、絶食開始。高血圧に対しエプレレノン 50 mg 追加処方。
翌々年*/11/17
蓄尿結果確認（11/16～11/17）6.132 g/24h（Gr.3）より、ネフローゼ症候群と確定診断。
翌々年*/11/19
体重増加に対し、フロセミド 10 mg 静脈投与。
翌々年*/11/21
蓄尿によるモニタリング。高血圧に対する治療を維持。高血圧、浮腫は改善傾向。ドレーン留置、抗生剤にて解熱し炎症反応改善傾向。尿蛋白定量/蓄尿 1800 g/24h（Gr.2）、体重 56.4 kg（Gr.2）
翌々年*/11/22
食事再開。ペンローズドレーン入れ替え施行。
翌々年*/11/24
尿蛋白定量/蓄尿 1364 g/24h（Gr.2）、体重 55.4 kg（Gr.1）
翌々年*/11/28
膿培養から起因菌はアクチノマイセツと判断し、長期（半年から 1 年）の抗菌薬内服継続が必要と判断。
尿蛋白定量/蓄尿 1587 g/24h（Gr.2）、フロセミド 10 mg 静脈投与中止。体重 53.4 kg（Gr.1）
翌々年*/11/29
炎症改善のため内服の抗生剤（クラブラン酸カリウム、アモキシシリン水和物）へ変更。
翌々年*/11/30
外来治療可能と判断し退院。ネフローゼ症候群の転帰は軽快。
翌々年*/12/22
CT にて骨盤死腔炎治癒と判断。今後は炎症予防の為、抗生剤内服を継続する。

【治験担当医師が判定した因果関係】
骨盤死腔炎とラムシルマブとの因果関係：否定できない
骨盤死腔炎と化学療法との因果関係：あり

（医薬品副作用・感染症症例票 201114874）
注）LSS では報告用語として nephrotic syndrome と記載されている。

実施医療機関番号/被験者番号：0406-[redacted]	
報告用語： gastrointestinal perforation、グレード 4	MedDRA 基本語： Gastrointestinal perforation（消化管穿孔）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	
経過： 6[redacted]歳日本人男性の症例。 【併用薬】オルメサルタン メドキソミル、アムロジピン 【病歴】 病歴の報告はなかった。高血圧症を併発していた。20[redacted]年 7 月 8 日、肝臓及びリンパ節に転移が認められる 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は行わなかった。不明日、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	

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

を用いた一次治療を行った。

【経過】
3年後＊　1月4日、S状結腸癌に対し、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）と併用して、ラムシルマブの投与を開始した（用量不明）。最終投与日は、ラムシルマブ及びFOLFIRI療法が3年後＊　1月4日であった。
3年後＊　1月18日（ラムシルマブとFOLFIRI療法の併用投与開始15日後）、38.3°Cの発熱のため治験薬投与を延期した。発熱、C反応性タンパク（CRP）上昇（15.13 mg/dL）、総蛋白（TP）低下（5.7 g/dL）、及びアルブミン（Alb）低下（2.8 g/dL）により緊急入院となった。血液培養、腹部超音波検査、腹部CT検査を含む精密検査を行った。セフェピムを用いた抗生剤の投与を開始した。3年後＊　1月18日に行ったその他の臨床検査値は、白血球数（WBC）2750/μL、ヘモグロビン（Hb）11.3 g/dLであった。3年後＊　1月21日、40.5°Cの発熱が継続した。悪寒、振戦、腹部膨満及び腹痛が発現した。3年後＊　1月21日に行った臨床検査値は、TP 4.7 g/dL、Alb 2.5 g/dL、CRP 12.84 mg/dL、WBC 12370/μL及びHb 11.8 g/dLであった。腹水培養で、GPC 1+、GPCR 1+、WBC 3+及び扁平上皮（-）が認められた。中間尿培養は陰性であった。S状結腸癌原発部位周辺の穿孔が原因である続発性腹膜炎と診断された。原発部位の切除及び結腸瘻造設を行った。抗生剤をセフェピムから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。消化管穿孔により試験中止となった。
3年後＊　1月22日、症状は改善し、監視下に置かれた。続発性腹膜炎のため、絶食及び抗生剤投与を継続した。3年後＊　1月22日に行った臨床検査値は、TP 4.3 g/dL、Alb 1.9 g/dL、WBC 11440/μL及びHb 10.7 g/dLであった。
3年後＊　1月23日に行った臨床検査値は、TP 4.6 g/dL、Alb 2.5 g/dL、CRP 19.47 mg/dL、WBC 8910/μL及びHb 10.2 g/dLであった。
3年後＊　1月24日、右横隔膜下腔、左横隔膜下腔及びダグラス窩膿瘍からの腹腔ドレナージを行った。結果は、WBC 1+であった。培養はすべて陰性であった。
3年後＊　1月25日、抗生剤をピペラシリンナトリウム／タゾバクタムナトリウムからアンピシリンナトリウム／スルバクタムナトリウムに切り替えた。
3年後＊　1月26日に行った臨床検査値は、TP 5.0 g/dL、Alb 2.3 g/dL、CRP 11.14 mg/dL、WBC 9080/μL及びHb 11.4 g/dLであった。
3年後＊　1月27日、水を飲み始めた。
3年後＊　1月28日、ドレーンを抜管した。流動食を開始した。3年後＊　1月28日に行った臨床検査値は、TP 5.0 g/dL、Alb 2.3 g/dL、CRP 8.84 mg/dL、WBC 7490/μL及びHb 11.5 g/dLであった。
3年後＊　1月31日に行った臨床検査値は、TP 5.5 g/dL、Alb 2.4 g/dL、CRP 5.95 mg/dL、WBC 7410/μL及びHb 11.5 g/dLであった。
3年後＊　2月1日、抗生剤をアンピシリンナトリウム／スルバクタムナトリウムからアモキシシリン及びアモキシシリンナトリウム／クラブラン酸カリウムに切り替えた。
3年後＊　2月4日、退院となった。
3年後＊　2月7日、抗生剤投与を終了し、事象は消失したと判断した。

【治験担当医師が判定した因果関係】
本事象はラムシルマブと関連あり、FOLFIRI療法とは関連なし。本事象と治験手順とは関連なし。

（LSS JP201301006371）

実施医療機関番号/被験者番号：0410-[redacted]（1件目／4件）	
報告用語： cholecystitis、グレード2	MedDRA基本語： Cholecystitis（胆嚢炎）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

経過：
4[redacted]歳日本人男性の症例。
【併用薬】
ランソプラゾール、アムロジピンベシル酸塩、テルミサルタン、ジフェンヒドラミン、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム、パロノセトロン塩酸塩、デキサメタゾン、レボフロキサシン水和物、セフメタゾールナトリウム

【病歴】
［既往歴］胆嚢炎の既往なし。合併症：高血圧、脂肪肝、胆嚢腺筋症、カテーテル関連感染。手術歴：人工肛門造設術（20[redacted]年 11 月 13 日）、CV ポート造設術（翌々年＊ 9 月 27 日）

【経過】
同年＊/09/--
S 状結腸癌と診断された（胆道または肝臓付近の転移なし）。
----/--/--
ベバシズマブ・オキサリプラチン・フッ化ピリミジン併用による一次療法を施行。
翌々年＊/09/28
TP 7.1 g/dL、Alb 4.4 g/dL、T-Bil 1.1 mg/dL、D-Bil 0.3 mg/dL、I-Bil 0.8 mg/dL、AST 42 IU/L、ALT 74 IU/L、LDH 210 IU/L、ALP 247 IU/L、γ-GTP 110 IU/L、CRP 0.37 mg/dL、WBC 4720/μL
翌々年＊/10/05
S 状結腸癌に対し盲検下でのラムシルマブ 702.4 mg、FOLFIRI（5-FU iv： 800 mg、5-FU infusion： 4800 mg、イリノテカン 360 mg、ホリナートカルシウム 800 mg）の投与開始。
3年後＊/01/22
TP 6.9 g/dL、Alb 3.7 g/dL、T-Bil 0.5 mg/dL、AST 18 IU/L、ALT 15 IU/L、LDH 178 IU/L、ALP 238 IU/L、γ-GTP 56 IU/L、CRP 0.22 mg/dL、WBC 5610/μL
3年後＊/01/23
サイクル 5
盲検下でのラムシルマブ 499.2 mg、FOLFIRI（5-FU infusion：2400 mg、イリノテカン 200 mg、ホリナートカルシウム 800 mg）の投与。
3年後＊/01/31
TP 6.9 g/dL、Alb 3.8 g/dL、T-Bil 0.4 mg/dL、AST 20 IU/L、ALT 29 IU/L、LDH 157 IU/L、ALP 261 IU/L、γ-GTP 53 IU/L、CRP 0.87 mg/dL、WBC 5340/μL、
3年後＊/02/06（発現日）
2 日前より心窩部痛あり。発熱なし。採血にて白血球増多は認められないものの ALP、γ-GTP 上昇、CRP 上昇あり。腹部エコー実施し、胆嚢炎と診断。入院にて絶食管理、スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム 4 g/日開始。TP 7.0 g/dL、Alb 3.5 g/dL、T-Bil 0.7 mg/dL、AST 39 IU/L、ALT 68 IU/L、LDH 165 IU/L、ALP 453 IU/L、γ-GTP 206 IU/L、CRP 7.13 mg/dL、WBC 6670/μL
3年後＊/02/08
37 8°C 発熱あり。
3年後＊/02/09
TP 6.5 g/dL、Alb 3.3 g/dL、T-Bil 1.1 mg/dL、AST 26 IU/L、ALT 48 IU/L、LDH 177 IU/L、ALP 457 IU/L、γ-GTP 235 IU/L、CRP 7.64 mg/dL、WBC 4340/μL
3年後＊/02/12
発熱なし。CRP、ALP、γ-GTP 低下。食事再開。
TP 6.7 g/dL、Alb 3.5 g/dL、T-Bil 0.6 mg/dL、AST 17 IU/L、ALT 26 IU/L、LDH 136 IU/L、ALP 359 IU/L、γ-GTP 160 IU/L、CRP 1.85 mg/dL、WBC 2910/μL
3年後＊/02/14
発熱なし。CRP、ALP、γ-GTP 低下。胆嚢炎回復と判断。CV ポート造設術施行。
TP 6.7 g/dL、Alb 3.4 g/dL、T-Bil 0.4 mg/dL、AST 14 IU/L、ALT 18 IU/L、LDH 138 IU/L、ALP 318 IU/L、γ-GTP 129 IU/L、CRP 1.30 mg/dL、WBC 3960/μL

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

【治験担当医師が判定した因果関係】
胆嚢炎は、胆嚢腺筋症が合併症として存在しており、胆嚢炎発症リスクはあったと考えられる。しかしながら、ラムシルマブおよびFOLFIRI投与後に発現していることから、ラムシルマブおよびFOLFIRIの各剤の因果関係は否定できないと判断した。

（医薬品副作用・感染症症例票 201302556）

実施医療機関番号/被験者番号：0410-[redacted]	（2～4件目／4件）
報告用語： catheter related infection、グレード3 catheter related infection、グレード2 wound infection、グレード2	MedDRA基本語： Device related infection（医療機器関連感染） Device related infection（医療機器関連感染） Wound infection（創傷感染）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	

経過：
4[redacted]歳日本人男性の症例。
【併用薬】
テルミサルタン、ランソプラゾール、アムロジピンベシル酸塩、ジフェンヒドラミン塩酸塩、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム、パロノセトロン塩酸塩、デキサメタゾン

【病歴】
［原疾患］直腸S状結腸癌（20[redacted]年9月）
［合併症］高血圧（翌々年＊ 2月1日）、脂肪肝（翌々年＊ 5月10日）
［その他］人工肛門造設術（同年＊　11月13日）

【経過】
3年後＊ /09/27
左鎖骨下CVポート造設術施行。
3年後＊ /10/05
直腸S状結腸癌に対し、ラムシルマブおよびイリノテカン・ホリナートカルシウム・5-フルオロウラシル（FOLFIRI）の静脈内投与開始。
CRP：0.25 mg/dL（基準値：0.0～0.3）、WBC：4.33×10^3/μL（基準値：3.5～8.5）
3年後＊ /11/05
ラムシルマブおよびFOLFIRI投与（サイクル3）。
ポート留置部創し開（G2）、滲出液培養（-）
CRP：0.50 mg/dL、WBC：6.49×10^3/μL
外科医診察し、CVポート使用に問題ないことを確認。
3年後＊ /11/15（発現日）
ポート留置部の創し開について、外科医診察。
創部感染を認め、CVポート抜去のため入院。入院後、CVポート抜去。
培養検査結果：Corynebacterium speciesを少量認める
レボフロキサシン水和物（500 mg/日）の経口投与開始。
3年後＊ /11/17
外科医診察。創部膿（-）
CRP：0.27 mg/dL、WBC：4.04×10^3/μL
3年後＊ /11/19
外科医診察。創部膿（-）
3年後＊ /11/20
外科医診察。創部膿（-）
3年後＊ /11/21
発熱なく経過しているため、レボフロキサシン水和物の投与終了。
3年後＊ /11/28
創部の膿は消失し、発熱なく経過したため、CVポート挿入可能と判断し、右鎖骨下CV

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

ポート挿入。
3年後＊ /12/04
外科医診察。左鎖骨下のポート抜去部感染なしと判断。
創部感染の転帰は回復。
3年後＊ /12/06
退院。
3年後＊ /12/12
左鎖骨下ポート抜去部、右鎖骨下ポート留置部は投与問題なしと判断し、ラムシルマブおよびイリノテカン・ホリナートカルシウム・5-フルオロウラシル（FOLFIRI）の静脈内投与再開（サイクル 4）。
CRP：0.25 mg/dL
3年後＊ /12/25
外科医創部診察。左鎖骨下創部回復。右鎖骨下ポート留置部両端に痂疲形成あり。
左鎖骨下創部、右鎖骨下ポート留置部の違和感、発熱なし。
3年後＊ /12/26
自宅にて 38°C の発熱ありと治験施設へ電話連絡。
レボフロキサシン水和物（500 mg/日）の経口投与開始を指示。
3年後＊ /12/28
来院時、体温：37.3°C、CRP：13.4 mg/dL、WBC：2.61×10^3/μL
レボフロキサシン水和物（500 mg/日）の経口投与継続。
左鎖骨下創部、右鎖骨下ポート留置部の違和感なし。
胸部 X 線施行。問題なしと判断。
4年後＊ /01/01
体温 36°C 台に解熱したため、レボフロキサシン水和物の投与を自己中止。
4年後＊ /01/04
来院時、CRP：4.21 mg/dL、WBC：6.29×10^3/μL
レボフロキサシン水和物（500 mg/日）の経口投与再開指示。
4年後＊ /01/07
自宅にて 37°C 台の発熱再発。
4年後＊ /01/09（発現日）
来院時、体温：37.1°C、CRP：20.34 mg/dL、WBC：12.53×10^3/μL
CT 検査（前回 3年後＊　12 月 25 日と比較）：両肺の胸膜側に浸潤影が多発。臨床症状とあわせて気管支肺炎などの非特異的な活動性炎症性変化が疑われる。明らかな胸水貯留は認めない。
腹部骨盤領域は前回所見と変化なし。積極的に活動性炎症を疑う所見なし。
CV ポート末梢血より採取し、血液培養検査にてメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）検出。
同日、カテーテル関連感染のため入院となる。
セフメタゾールナトリウム（4 g/日）にて処置。
4年後＊ /01/11
右鎖骨下 CV ポート抜去。体温：36.2°C
4年後＊ /01/12
発熱なし。CRP：6.42 mg/dL、WBC：4.5×10^3/μL
4年後＊ /01/15
発熱なし。CRP：1.12 mg/dL、WBC：4.36×10^3/μL
4年後＊ /01/16
ミノサイクリン塩酸塩（200 mg/日）の経口投与開始。
4年後＊ /01/17
カテーテル関連感染の転帰は軽快。退院。
4年後＊ /01/22
カテーテル関連感染の転帰は回復。
右鎖骨下の創部の状態に関して、抜糸後経過観察継続するが、現時点で創傷治癒の遅延はないと判断。
発熱なし。CRP：0.22 mg/dL、WBC：5.61×10^3/μL
4年後＊ /01/23

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

ラムシルマブ（1 段階減量）およびイリノテカン（1 段階減量）・5-フルオロウラシル（1 段階減量）・ホリナートカルシウム（用量変更無）の投与（サイクル 5）。

【治験担当医師が判定した因果関係】
［創傷感染］
本事象は CV ポート留置部の感染が認められ、CV ポート抜去のための入院が必要となったため、重篤な有害事象と判断した。
ラムシルマブは血管新生阻害剤のひとつであり、血管新生阻害剤は一般に創傷治癒障害があり、感染を併発したため、ラムシルマブとの因果関係は否定できないと判断した。
FOLFIRI については、化学療法による易感染状態となったため、因果関係は否定できないと判断した。
感染のあった創部は、外科医診察時に感染なしと確認されたため、回復と判断した。
ラムシルマブ投与再開後、左鎖骨下創部の継続観察を行い、創傷感染の再発はないと判断。
［カテーテル関連感染］
今回発現した肺炎は、CT 所見において、同時多発性に末梢に肺浸潤影が出現しており、CV ポートおよび末梢血、抜去したカテーテル先端の培養結果から MRSA を検出したことから、右鎖骨下に挿入した CV ポートによる血行感染と考えられるため、事象名はカテーテル関連感染と再考した。ラムシルマブ投与後に発現した事象であることから、ラムシルマブとの因果関係は否定できないと判断した。
FOLFIRI 投与後、骨髄抑制があり、易感染状態となったため、FOLFIRI の各薬剤との因果関係は否定できないと判断した。

（医薬品副作用・感染症症例票 201218619）

実施医療機関番号/被験者番号：0412-[redacted]	
報告用語： Optic nerve infections and inflammations、グレード 3	MedDRA 基本語： Optic neuritis（視神経炎）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	

経過：
6[redacted] 歳日本人男性の症例。
【併用薬】
オルメサルタン　メドキソミル、クロルフェニラミンマレイン酸塩、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム、パロノセトロン塩酸塩、センノシド、セチリジン塩酸塩

【病歴】
［既往歴・合併症］虫垂炎（19[redacted] 年）、大腸癌（47年後＊ 9 月）、四肢末梢神経障害 G1（47年後＊ 9 月 25 日～）、高血圧（49年後＊ 10 月～）、便秘
［その他手術歴］下行結腸癌 + 小腸切除術（47年後＊ 9 月 17 日）、肝部分切除術（48年後＊ 5 月 18 日）、再発腫瘤切除術（後腹膜）（49年後＊ 4 月 11 日）、中心静脈ポート植え込み術（50年後＊ 1 月 12 日）
［前治療歴］一次療法（ベバシズマブ + オキサリプラチン + フッ化ピリミジン）
多発性硬化症および糖尿病の既往・合併なし

【経過】
50年後＊/01/24
転移性結腸・直腸癌に対し、二重盲検下にてラムシルマブおよびホリナートカルシウム + イリノテカン塩酸塩水和物 + フルオロウラシル（FOLFIRI）の静脈内投与開始。
50年後＊/02/07
ラムシルマブおよび FOLFIRI のサイクル 2 投与日であったが、採血にてグレード 2 好中球を認める。
50年後＊/02/08

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

好中球グレード 1 へ回復したため、ラムシルマブおよび FOLFIRI 投与（サイクル 2）。
50年後＊/02/10
感冒症状出現（KT37 度台、くしゃみ、鼻水、咳、頭痛）。
50年後＊/02/16
感冒症状のため近医を受診し、セチリジン塩酸塩処方。
50年後＊/02/19
左眼のみ視界の暗さを感じる。
50年後＊/02/21
治験薬投与（サイクル 3、Da 1）のため来院するも、下痢症状、食欲不振及び左眼の症状があるため、投与延期。
CRP：0.32 mg/dL、WBC：2690/μL、（以下検査単位不明）アルブミン：3.5、クレアチニン：0.76、ヘモグロビン：12.1、血小板：19.3、リンパ球：26.1、尿蛋白：+-
50年後＊/02/22
左眼瞼下垂したため、近医眼科受診。
50年後＊/02/24（発現日）
2 月 22 日受診の近医眼科にて「視神経疾患を含む頭蓋内病変の「疑い」ありとの診察結果を受け、治験施設眼科受診。
頭部 MRI 検査にて視神経周囲炎と診断。精査加療のため入院となる。
頭部 MRI 検査所見：左視神経鞘は中枢側で強い造影効果を認め、視神経周囲炎疑いあり。鑑別としては、髄膜播種やリンパ腫などが挙げられる。左眼球は軽度突出しているが、脂肪織の腫張のためと考えられる。脳転移は認めない。
脳神経外科医よりステロイドパルス療法を勧められ、治療開始。
50年後＊/02/27
脳神経外科受診。ウイルス性の感染による視神経周囲炎が考えられると診断。
CRP：0.07 mg/dL、WBC：4740/μL、アルブミン：3.3、クレアチニン：0.76、ヘモグロビン：11.7、血小板：20.2、リンパ球：6.5、尿蛋白：2+
50年後＊/02/28
左眼の視力回復みられる。プレドニゾロン 60 mg/日（1 日 2 回）へ変更。
50年後＊/03/01
CRP：0.10 mg/dL、WBC：4720/μL、アルブミン：2.7、クレアチニン：0.74、ヘモグロビン：12.0、血小板：17.0、リンパ球：14.6、尿蛋白：+-
50年後＊/03/02
頭部 MRI 検査所見：左視神経周囲の造影効果と、眼窩内の脂肪織の乱れは前回同様。他に abnormal enhancement（-）。
ステロイド治療開始後より改善傾向。血管障害は否定的。
50年後＊/03/03
プレドニゾロン 60 mg/日から 10 mg/日ずつ減量。3 月 8 日プレドニゾロン終了予定。
50年後＊/03/05
CRP：0.03 mg/dL、WBC：10520/μL、アルブミン：2.7、クレアチニン：0.75、ヘモグロビン：11.8、血小板：14.2、リンパ球：5.5、尿蛋白：-
50年後＊/03/07
患者より治験中止の申し出があり、同日治験中止となる。
50年後＊/03/08
プレドニゾロン終了。
体温：37.7 度
胸部 X 線検査にて明らかな肺炎像なし。視力低下なし。
50年後＊/03/09
眼科受診。眼瞼下垂改善、外転制限まだあり、視力完全回復は困難と思われる。
体温：37.9 度、CRP：4.37 mg/dL、WBC：16950/μL、アルブミン：3.0、クレアチニン：0.76、ヘモグロビン：11.9、血小板：12.0、リンパ球：5.5、尿蛋白：-
レボフロキサシン水和物内服開始。
50年後＊/03/12
体温：36 度台へ下降。
事象転帰は軽快。
CRP：2.75 mg/dL、WBC：4700/μL、アルブミン：2.8、クレアチニン：0.71、ヘモグロビ

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

ン：10.7、血小板：11.3、リンパ球：9.8、尿蛋白：+-
50年後＊/03/13
FOLFIRI + ベバシズマブ開始。

【治験担当医師が判定した因果関係】
治験薬投与中の有害事象であり、ラムシルマブおよび化学療法との因果関係は否定できない。
視力低下の完全回復までは望めないが、生活に支障のない程度まで回復しているため、重篤ではない状態に軽快したと考える。
50年後＊ 3月 13 日より次治療のための入院であり、本事象による入院期間延長ではない。

（医薬品副作用・感染症症例票 201202985）

実施医療機関番号/被験者番号：0412-[redacted]	
報告用語： Anorexia、グレード 3 Diarrhea、グレード 3 Skin ulceration、グレード 2	MedDRA 基本語： Decreased appetite（食欲減退） Diarrhoea（下痢） Skin ulcer（皮膚潰瘍）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	

経過：
7[redacted]歳日本人男性の症例。
【併用薬】
クロルフェニラミンマレイン酸塩、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム、パロノセトロン塩酸塩、オルメサルタン　メドキソミル、アムロジピンベシル酸塩、メチルジゴキシン、ワルファリンカリウム、ロキソプロフェンナトリウム水和物、タムスロシン塩酸塩、オキシコドン塩酸塩水和物、ランソプラゾール、酸化マグネシウム、パンテチン、センノシド、メトクロプラミド、アミノ酸・糖・電解質・ビタミン（4）、ハロペリドール、乳酸ビペリデン、フルニトラゼパム、アミノ酸・糖・電解質・ビタミン（2-2）、フェンタニル

【病歴】
［合併症］腹膜転移、高血圧、心房細動、疼痛、前立腺肥大症、便秘、せん妄
［既往歴］得られていない

【経過】
20[redacted]/10/16
転移性直腸癌に対し二重盲検下にてラムシルマブおよびホリナートカルシウム 660 mg/日 + イリノテカン塩酸塩水和物 297 mg/日 + フルオロウラシル（660 mg/日：ボーラス投与、3960 mg/日：持続投与）（FOLFIRI）の静脈内投与開始。事象発現前のラムシルマブ、ホリナートカルシウム、およびイリノテカン塩酸塩水和物の直近の投与。
同年＊/10/18
事象発現前のフルオロウラシル（3960 mg）の直近の投与。
同年＊/10/19
便秘を訴えたため、下剤（センノシド 2 錠）内服。脱水予防のため、補液を行った。
同年＊/10/20
下剤の反応にて排便あるも、下痢 G1。
同年＊/10/22
下痢が消失したことを確認したため、補液終了し退院。
同年＊/10/28
患者の妻より TEL にて「退院後も普段通り水分摂取していたが、それより下痢の回数が 5～6 回/日あり、食事もあまり摂らない。昨夜、リクライニング椅子から立ち上がろうとして頭をぶつけたのも心配。」との連絡を受け、当直医の判断にて、脱水を疑い緊急入

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

院となった。頭部 CT 上、筋委縮のみ。CRP 12.10 mg/dL、WBC 2480/mm3、アルブミン 2.8 g/dL
同年＊/10/29
食欲不振 G3、下痢 G3 にて補液増量し、ロペラミド塩酸塩 1 cap 服用。
同年＊/10/30
看護師より臀部に褥瘡形成しているとの報告を受けた。PS3。CRP 9.36 mg/dL、WBC 2550/mm3、アルブミン 2.3 g/dL
同年＊/10/31
下痢一旦止まり、患者より食事したいとの要求があった。
同年＊/11/01
食事開始するも、下痢 G2 再燃。CRP 4.52 mg/dL、WBC 3810/mm3、アルブミン 2.4 g/dL
同年＊/11/02
下痢に対し、ロペラミド塩酸塩 1cap 服用。整腸剤を追加した。
同年＊/11/03
経口摂取が乏しいため、中心静脈栄養を開始した。
同年＊/11/05
7 割経口摂取できており、食欲不振は回復と判断。
同年＊/11/07
CRP 1.15 mg/dL、WBC 5570/mm3、アルブミン 2.7 g/dL
同年＊/11/12
回復みられず、今後もプロトコール治療継続は困難と判断し、治験中止となった。
同年＊/11/14
CRP 0.70 mg/dL、WBC 5460/mm3、アルブミン 2.8 g/dL
同年＊/11/15
下痢は回復と判断。PS は改善せず。
同年＊/11/17
CRP 3.41 mg/dL、WBC 3610/mm3、アルブミン 2.3 g/dL
同年＊/11/29
CRP 4.37 mg/dL、WBC 7420/mm3、アルブミン 2.7 g/dL
同年＊/12/06
CRP 4.33 mg/dL、WBC 5270/mm3、アルブミン 2.7 g/dL
同年＊/12/07
転居に伴い転院の方針となった。皮膚潰瘍形成は軽快と判断。
皮膚潰瘍形成に対する処置は得られていない。

【治験担当医師が判定した因果関係】
「皮膚潰瘍形成」および「食欲不振」について、ラムシルマブおよびホリナートカルシウムを含む併用抗癌剤（FOLFIRI）との因果関係は否定できない。経口摂取不良による低栄養に伴う皮膚潰瘍形成が考えられる。

（医薬品副作用・感染症症例票 201217243）

実施医療機関番号/被験者番号：0412-[redacted]	
報告用語： Nephrotic symdrome、グレード 3	MedDRA 基本語： Nephrotic syndrome（ネフローゼ症候群）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	
経過： 5[redacted] 歳日本人男性の症例。 【併用薬】 ロキソプロフェンナトリウム水和物、レバミピド、ファモチジン、ニフェジピン、オルメサルタン　メドキソミル、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム、クロルフェニラミンマレイン酸塩、パロノセトロン塩酸塩 【病歴】 ［原疾患］直腸癌　骨盤内リンパ節再発（20[redacted] 年 7 月）	

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

［合併症］高血圧（～前年＊　10 月）
［前治療歴］直腸低位前方切除術（3年前＊　7 月 21 日）、一次療法（ベバシズマブ＋オキサリプラチン＋フッ化ピリミジン）
腎疾患、糖尿病、膠原病、心疾患の既往なし。

【経過】
同年＊/12/07
尿蛋白：（-）
翌年＊/01/25
尿蛋白：（-）
翌年＊/02/07
総蛋白：6.4、アルブミン：4.2、体重：71.1 kg
翌年＊/02/08
直腸癌に対し、二重盲検下にてラムシルマブおよびホリナートカルシウム＋イリノテカン塩酸塩水和物＋フルオロウラシル（FOLFIRI）の静脈内投与開始。
事象発現前直近の投与となる。
翌年＊/02/22
サイクル 2 の Day 1 にて治験施設来院。
血小板：93000 のため投与延期。
総蛋白：6.0、アルブミン：3.9、体重：75.2 kg
翌年＊/02/26
サイクル 2 の Day 1 にて治験施設来院。
血小板：53000 のため投与延期。
体重 78 kg（ベースラインより＋2.8 kg）のため、尿検査実施。尿蛋白（+-）
総蛋白：5.8、アルブミン：3.7
翌年＊/03/01
浮腫に伴い体重増加について不安もあり治験施設来院。
フロセミドの経口投与開始。
翌年＊/03/05
体重：79 kg、尿蛋白（3+）、総蛋白：5.8、アルブミン：3.6
下肢浮腫あり。
翌年＊/03/12（発現日）
体重：84 kg、尿蛋白：17.79 g/day（3+）、総蛋白：4.7、アルブミン：2.6
ネフローゼ症候群を認めた（重篤性：その他医学的に重要）。
入院を勧めるも拒否。患者本人および患者家族に栄養指導（塩分 7 g まで。飲水 1 L まで）。安静を指示。
患者本人より治験中止希望あり。
翌年＊/03/15
体重：78.8 kg、尿蛋白：7.84 g/day（3+）、総蛋白：4.9、アルブミン：2.6
減塩食および水分制限にて改善傾向。引き続き食事療法と利尿剤にて治療継続。
患者本人より治験中止の強い希望あり、治験中止となる。
翌年＊/03/18
患者家族より下記の情報入手。
体重：73 kg、血圧：130 台/80 台、下肢浮腫なし
翌年＊/03/19
フロセミドの経口投与終了。
翌年＊/03/22
ネフローゼ症候群の転帰は回復と判断。
体重：72 kg、尿蛋白：1.48 g/day（2+）、総蛋白：5.8、アルブミン：3.1、血圧：130 台/90 台
翌年＊/03/28
尿蛋白：（-）
翌年＊/04/12
尿蛋白：0.24 g/day（-）

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

【治験担当医師が判定した因果関係】
ネフローゼ症候群とラムシルマブおよびFOLFIRIとの因果関係：あり
今回の事象は既知であり、ラムシルマブおよびFOLFIRI投与後に発現したこと、さらに患者にネフローゼ症候群の既往がないことより、事象とラムシルマブおよびFOLFIRIとの因果関係は否定できない。

（医薬品副作用・感染症症例票 201304509）

実施医療機関番号/被験者番号：0418-[redacted]	
報告用語： Febrile neutropenia、グレード3 Septic shock、グレード5	MedDRA基本語： Febrile neutropenia（発熱性好中球減少症） Septic shock（敗血症性ショック）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	

経過：
5[redacted]歳日本人男性患者。
【併用薬】
ラベプラゾールナトリウム、d-クロルフェニラミンマレイン酸塩、アセトアミノフェン、ピリドキサールリン酸エステル水和物、メコバラミン、アムロジピンベシル酸塩、カンデサルタン　シレキセチル、ロキソプロフェンナトリウム水和物、レバミピド、インスリン　グラルギン（遺伝子組換え）、インスリン　リスプロ（遺伝子組換え）

【病歴】合併症：多発性肝転移（20[redacted]/08/14～）、皮疹、末梢神経障害、高血圧、糖尿病

【経過】
翌年＊/02/20
本治験参加の同意を得る。
白血球：8.07×10E3/μL、赤血球：3.78×10E6/μL、ヘモグロビン：13.5 g/dL、血小板：201×10E3/μL、好中球：60.6%、リンパ球：22.0%、好中球数：4.89×10E3/μL、リンパ球数：1.77×10E3/μL
翌年＊/02/22
大腸癌（盲腸）に対し、盲検下にてラムシルマブ、イリノテカン塩酸塩水和物（180 mg/m^2）、ホリナートカルシウム（400 mg/m^2）、フルオロウラシル急速（400 mg/m^2）、フルオロウラシル持続注入（2400 mg/m^2）投与開始となる。PS = 0
翌年＊/04/05
前サイクル中に口腔粘膜炎Grade2発現したため、フルオロウラシル減量（フルオロウラシル急速：200 mg/m^2、フルオロウラシル持続注入：2000 mg/m^2）にて4サイクル目治験薬投与。
翌年＊/10/31
前サイクル中に口腔粘膜炎Grade 2が再度発現したため、フルオロウラシル減量（フルオロウラシル急速：中止、フルオロウラシル持続注入：1600 mg/m^2）にて19サイクル目治験薬投与。PS = 0、体温 36.3℃
白血球：3.73×10E3/μL、赤血球：3.41×10E6/μL、ヘモグロビン：10.1 g/dL、血小板：121×10E3/μL、好中球：54.1%、リンパ球：28.3%、好中球数：2.02×10E3/μL、リンパ球数：1.05×10E3/μL
翌年＊/11/4
嘔気・嘔吐発現。
翌年＊/11/05（発現日）
前日からの嘔気・嘔吐のため、予約外受診。採血の結果、発熱性好中球減少症と診断され入院となる。入院後、フィルグラスチム、セフェピム塩酸塩投与。輸液開始。血圧 80台、呼吸苦あり酸素吸入開始。
臨床検査値は次の通り：
白血球：0.94×10E3/μL、赤血球：3.66×10E6/μL、ヘモグロビン：11.6 g/dL、ヘマトクリ

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

ット：37.5%、血小板：155×10E3/μL、好中球：41.9%、リンパ球：48.8%、好中球数：0.39×10E3/μL、リンパ球数：0.46×10E3/μL、総蛋白：5.6 g/dL、ALP：949 IU/L、GOT（AST）：55 IU/L、GPT（ALT）：37 IU/L、LDH：367 IU/L、BUN：23 mg/dL、クレアチニン：1.03 mg/dL、尿酸：3.8 mg/dL、血糖：157 mg/dL、プロカルシトニン定量：43.74 ng/mL、敗血症リスク：3+、直接ビリルビン：0.8 mg/dL、間接ビリルビン：0.7 mg/dL、CRP：5.76 mg/dL
翌年＊/11/06（発現日）
夜間、血圧 80 台と低値続くためドパミン塩酸塩開始。血液培養にてグラム陽性桿菌検出。
徐々に血圧低下し、9 時 30 分頃血圧測定不可、意識レベル低下。人血清アルブミン投与、ドパミン塩酸塩増量、ノルアドレナリン投与開始となる。
臨床検査値は次の通り（検査実施の時間帯は得られていない）：
白血球：3.85×10E3/μL、赤血球：3.21×10E6/μL、ヘモグロビン：10.1 g/dL、ヘマトクリット：34.3%、血小板：45×10E3/μL、好中球：81.9%、リンパ球：13.9%、好中球数：3.15×10E3/μL、リンパ球数：0.54×10E3/μL、PT：25%、PT-INR：2.01、APTT：58.0sec、AT-III：28%、D-D ダイマー：17.1 μg/mL、総蛋白：3.9 g/dL、アルブミン：1.5 g/dL、総ビリルビン：2.9 mg/dL、ALP：607 IU/L、GOT（AST）：609 IU/L、GPT（ALT）：161 IU/L、LDH：1034 IU/L、BUN：38 mg/dL、クレアチニン：3.30 mg/dL、尿酸：7.4 mg/dL、血糖：5 mg/dL、K：6.4 mEq/L、Cl：100 mEq/L、Ca：7.9 mg/dL、プロカルシトニン定量：>100.00 ng/mL、敗血症リスク：3+、直接ビリルビン：2.0 mg/dL、間接ビリルビン：0.9 mg/dL、CRP：16.50 mg/dL
採血の結果、敗血症性ショックからの多臓器不全の状態と考えられた。
ノルアドレナリン増量するが反応せず、徐々に心拍低下。
16 時 43 分、敗血症性ショックのため死亡。
発熱性好中球減少症の転帰は未回復。
剖検は未実施。

【治験担当医師が判定した因果関係】
［発熱性好中球減少症］
ラムシルマブとの因果関係：あり　FOLFIRI との因果関係：あり
［敗血症性ショック］
ラムシルマブとの因果関係：あり　FOLFIRI との因果関係：あり
FOLFIRI による事象と考えるが、ラムシルマブも併用しているため、ラムシルマブとの因果関係も否定できない。

（医薬品副作用・感染症症例票 201320610）

実施医療機関番号/被験者番号：0422-[redacted]	
報告用語： renal and urinary disorders-other,specify nephrotic syndrome、グレード 3 renal and urinary disorders-other,specify nephrotic syndrome、グレード 4 renal and urinary disorders-other,specify nephrotic syndrome、グレード 3 renal and urinary disorders-other,specify nephrotic syndrome、グレード 1	MedDRA 基本語： Nephrotic syndrome（ネフローゼ症候群） Nephrotic syndrome（ネフローゼ症候群） Nephrotic syndrome（ネフローゼ症候群） Nephrotic syndrome（ネフローゼ症候群）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	
経過： 6[redacted] 歳日本人女性の症例。 【併用薬】ニフェジピン、カルテオロール塩酸塩	

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

【病歴】
既往歴：得られていない。
合併症：高血圧

【経過】
20[redacted]/06/21
大腸癌に対し、盲検下でのラムシルマブ 468 mg/日およびイリノテカン 276 mg/日、ホリナートカルシウム 614 mg/日、フルオロウラシル 614 mg/日の投与開始。イリノテカンおよびホリナートカルシウムの最終投与日。
尿蛋白（-）
同年＊/06/22
フルオロウラシル（3687 mg/日）の最終投与日。
同年＊/06/28
アルブミン：3.7 g/dL、尿蛋白（1+）
同年＊/07/05
好中球数減少（グレード 2）のため、ラムシルマブのみ投与。ラムシルマブの最終投与日。
アルブミン：3.6 g/dL、尿蛋白（1+）、総蛋白：6.2 g/dL
同年＊/07/12
蛋白尿（グレード 3）、顔面浮腫（グレード 1）、四肢浮腫（グレード 1）出現。
イリノテカン、ホリナートカルシウム、フルオロウラシルの投与延期。
アルブミン：3.2 g/dL、尿蛋白（3+）
同年＊/07/18
前日より蓄尿施行、尿蛋白定量が 3 g/日を超えるためラムシルマブ中止。
血小板数減少（グレード 1）のためイリノテカン、ホリナートカルシウム、フルオロウラシル延期。
腎臓・膠原病内科に対診となる。自宅にて食事療法開始。
アルブミン：3.0 g/dL、尿蛋白（3+）、総蛋白：5.3 g/dL
同年＊/07/24
血小板数減少（グレード 1）のためイリノテカン、ホリナートカルシウム、フルオロウラシル延期。
体幹浮腫（グレード 1）、体重増加（グレード 1）出現。
アルブミン：2.7 g/dL、尿蛋白（3+）、総蛋白：4.9 g/dL
同年＊/08/01
ネフローゼ状態改善せず、投与は不適切と判断し、治験中止。
アルブミン：2.6 g/dL、尿蛋白（3+）、総蛋白：4.9 g/dL
同年＊/08/03（発現日）
ネフローゼ症候群にて入院となる。安静加療、食事療法実施。
同年＊/08/04
下腿浮腫軽減。
同年＊/08/05
体重増加回復。
同年＊/08/06
アルブミン：2.8 g/dL、尿蛋白（3+）、総蛋白：5.3 g/dL
同年＊/08/08
尿蛋白（2+）
［腎生検結果］依頼材料：腎左腎実質、施行した特殊染色：PAS 反応、PAM 染色、Azan 染色、蛍光所見：IgG、IgA、IgM、C3c、fibrinogen いずれも陰性。光顕所見：膜性増殖性糸球体腎炎（membranoproliferative glomerulonephritis、MPGN）に相当する像ですが、観察した糸球体数が少なく、所見の記載にとどめる。
同年＊/08/09
尿蛋白（2+）
同年＊/08/10
尿蛋白（3+）
同年＊/08/11

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

顔面浮腫、四肢浮腫、体幹浮腫回復。
同年＊/08/14
アルブミン：3.0 g/dL、尿蛋白（3+）、総蛋白：5.5 g/dL
同年＊/08/18
退院。
同年＊/08/22
腎臓・膠原病内科受診。在宅下でも蛋白尿、アルブミン改善傾向。
アルブミン：3.4 g/dL、尿蛋白（1+）、総蛋白：6.2 g/dL
同年＊/08/29
腎臓・膠原病内科受診。浮腫、倦怠感回復。食事療法継続。
アルブミン：3.5 g/dL、尿蛋白（1+）、総蛋白：6.1 g/dL
同年＊/09/19
アルブミン：3.8 g/dL、尿蛋白（1+）、総蛋白：6.6 g/dL
同年＊/10/17
アルブミン：3.4 g/dL、尿蛋白（+/-）、総蛋白：6.0 g/dL
同年＊/11/14
アルブミン：3.9 g/dL、尿蛋白（-）、総蛋白：6.1 g/dL
同年＊/12/05
アルブミン：4.2 g/dL、尿蛋白（-）、総蛋白：6.7 g/dL
翌年＊/01/09
アルブミン：4.0 g/dL、尿蛋白（2+）、総蛋白：6.5 g/dL
翌年＊/02/06
アルブミン：4.0 g/dL、尿蛋白（1+）、総蛋白：6.5 g/dL
翌年＊/02/20
アルブミン：4.1 g/dL、尿蛋白（-）
翌年＊/03/13
アルブミン：3.9 g/dL、尿蛋白（-）、総蛋白：6.3 g/dL
翌年＊/03/27
アルブミン：4.1 g/dL、尿蛋白（-）
翌年＊/04/10
退院後も腎臓・膠原病内科を定期受診していたが、 翌年＊ 2月より尿蛋白（-）が継続しており、腎機能安定しているため、定期受診終了となる。
ネフローゼ症候群の転帰は回復。
アルブミン：4.1 g/dL、尿蛋白（-）、総蛋白：6.7 g/dL

【治験担当医師が判定した因果関係】
治験薬との因果関係：否定できない
本事象は既知の情報であるということ、同じ作用機序を持つ薬剤であるベバシズマブに関しても同様の副作用報告があるということ、また治験薬投与後のアルブミン値の低下及び尿蛋白の上昇がみられたことから、本治験薬との因果関係は否定できない。

（医薬品副作用・感染症症例票 201211983）

実施医療機関番号/被験者番号：0430-[redacted]	
報告用語： interstitial pneumonia、グレード 3 interstitial pneumonia、グレード 3 interstitial pneumonia、グレード 5	MedDRA 基本語： Interstitial lung disease（間質性肺疾患） Interstitial lung disease（間質性肺疾患） Interstitial lung disease（間質性肺疾患）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	
経過： 5[redacted]歳日本人男性の症例。 【併用薬】 オキシコドン塩酸塩水和物、ロキソプロフェンナトリウム水和物、酸化マグネシウム、フロセミド	

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

【病歴】
既往歴：なし、合併症：疼痛、浮腫、皮膚転移（腹部）、腹壁転移、肺転移（左肺）、肺門リンパ節転移。30 年の喫煙歴あり。呼吸器疾患の治療歴なく、その他本事象のリスクファクターは該当なし。

【経過】
20[redacted]/02/19
S 状結腸癌と診断され、S 状結腸切除術を施行。
同年＊/04/07
前医で、術後補助化学療法として BV + XELOX 療法を開始。同年＊/10/5 まで 8 コース施行した。
翌年＊/10/--
腹壁再発およびリンパ節への転移出現。
翌年＊/11/29
翌々年＊/6/21 まで、BV + XELOX 療法を施行［BV（500 mg/回）、OX（220 mg/回）：翌々年＊/6/7 最終投与、Xeloda（3000 mg/回）：翌々年＊/6/21 最終投与］。
翌々年＊/06/26
CT 検査画像評価にて増悪認めたため、治療変更について検討し、本治験候補となった。
翌々年＊/07/30
本治験登録時
PS：1、KT：36.8°C、血圧：106/64 mmHg、脈拍：64 回/分、呼吸数：17 回/分、SpO_2：96%（room air）、心電図検査結果：正常。
本試験開始以前の聴取にも、慢性的閉塞性肺疾患の既往歴はなく、治験薬開始前も所見は認められていなかった。
翌々年＊/07/31
S 状結腸癌に対し 2 次治療として盲検下でのラムシルマブ 540.8 mg/body、およびイリノテカン 313.2 mg/body、ホリナートカルシウム 696 mg/body、5-フルオロウラシル 急速静注 696 mg/body、5-フルオロウラシル 持続静注 4176 mg/body（FOLFIRI）の投与開始。
PS：1、KT：37.0°C、血圧：118/77 mmHg、脈拍：68 回/分、呼吸数：12 回/分、SpO_2：96%（room air）。
翌々年＊/08/23
2 サイクル目 day 1/1 サイクル目 day 24
臨床検査結果より、好中球数 Grade 4 の減少を認めた。ラムシルマブ、FOLFIRI とも因果関係を否定できず、2 サイクル目の投与用量をラムシルマブは 1 レベル減量し、FOLFIRI は 2 レベル減量とした。
ラムシルマブ 405.6 mg/body、イリノテカン 208.8 mg/body、ホリナートカルシウム 696 mg/body、5-フルオロウラシル急速静注 0 mg/body、5-フルオロウラシル 2784 mg/body
翌々年＊/10/18
4 サイクル目投与開始前より、左足の浮腫出現（Grade 2）。下肢超音波検査施行するも、血栓の検出はなく、利尿剤内服開始にて、治験薬の投与は継続。
PS：1、KT：36.2°C、血圧：112/74 mmHg、脈拍：66 回/分、呼吸数：14 回/分、SpO_2：96%（room air）
翌々年＊/12/27
ラムシルマブ、イリノテカン、ホリナートカルシウムの直近の投与日。
PS：1、発熱なし、臨床検査結果（WBC：5800/μL、Neu：2088/μL、LDH：217 U/L、CRP：2.37）。
労作時に息切れ自覚あるも軽度であり、日常生活上の支障は来たしていなかった。ラムシルマブ、FOLFIRI 療法とも投与開始基準に抵触せず、予定通り投与開始した。
翌々年＊/12/29
5-フルオロウラシルの直近の投与日。
3年後＊/01/10（発現日）
11 サイクル目 day15
前日 38.7°C の発熱あり。自然解熱するも、労作時の呼吸困難感が増強傾向にあったと報

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

告された。また、臨床検査結果（WBC：5400/μL、Neu：2279/μL、LDH：257 U/L、CRP 4.85）より、炎症項目の上昇を認めた。本治験薬投与による有効性評価のための CT 検査、画像評価あり。RECIST 評価で、腫瘍の増大は SD 範囲であるも、両肺にすりガラス陰影を認めた。また、安静時酸素飽和濃度 90%と低値であり、入院して加療を要するものと判断したため、同日緊急入院となった。入院後、1～3 L/分の酸素吸入とステロイドパルス療法（プレドニゾロン 1 g/日を 3 日間静脈内投与）を開始した。また、感染性の因子確認のため採血実施し、同日よりレボフロキサシン 500 mg/日、ミカファンギンナトリウム 50 mg/日の投与を開始した。
3年後＊ /01/13
11 サイクル目 day18
ステロイドパルス療法終了し、プレドニゾロン 60 mg 経口内服開始。1 L/分の酸素吸入は継続しているが、呼吸困難感は軽快傾向となってきた。
3年後＊ /01/15
11 サイクル目 day 20
CRP 0.26 と低下。
3年後＊ /01/16
11 サイクル目 day 21
1/10 の臨床検査結果［CMV 抗原 C7-HRP：陰性、アスペルギルス抗原：（-）、マイコプラズマ菌：<40、KL-6：964、β-D グルカン：60.4、尿中レジオネラ：（-）］より、細菌性およびアスペルギルス肺炎、カリニ肺炎は否定された。また、非透視下気管支鏡による気管支肺胞洗浄液からも、CMV DNA_PCR・P.カリニ DNA_PCR とも陰性との結果であった。原因菌の特定もできないため、薬剤性肺障害は否定できないものと考えられた。
3年後＊ /01/17
11 サイクル目 day 22
酸素吸入中止。呼吸困難感も再増悪せず経過。プレドニゾロン 55 mg へ減量。
3年後＊ /01/18
11 サイクル目 day 23
SpO_2 95%（room air）。KT 36.0°C 台で経過。胸部単純 CT を行い、画像上でも間質性肺炎の軽快を認めた。間質性肺炎 Grade 1、呼吸困難 Grade 1。
3年後＊ /01/21
11 サイクル目 day 26
CRP 0.15 とさらに低下。プレドニゾロン 50 mg/日へ減量。
3年後＊ /01/25
11 サイクル目 day 30
1/22 で注射薬投与中止し、1/23 より、スルファメトキサゾール・トリメトプリムの内服を開始した。プレドニゾロンは 40 mg/日へ減量。SpO_2 98%（room air）と酸素化良好にて回復傾向を認めた。しかし、患者の家族が危篤との知らせを受け、一旦外泊を許可した。
3年後＊ /01/29
11 サイクル目 day 34
1/28 に帰院。胸部 X 線上は再増悪を認めず、SpO_2 95～98%（room air）と良好。CRP：0.70。発熱なし。プレドニゾロンは 30 mg/日へ減量。
3年後＊ /01/30
11 サイクル目 day 35
今後の原疾患に対する治療方針について説明。本有害事象の発現因子として、ラムシルマブ及び化学療法薬との関連性が否定できず、再投与開始は難しいため、本治験は中止することで合意を得た。
3年後＊ /01/31
CRP：0.51。発熱なし。SpO_2 95%（room air）。1/29 の臨床検査結果（KL-6：
741 U/mL、SP-D：36.3 ng/mL）低下傾向。プレドニゾロン 25 mg/日へと投与量漸減することができており、肺炎症状軽快にて退院となった。
間質性肺炎および呼吸困難は軽快。
3年後＊ /02/07

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

CRP：1.58。臨床検査結果（KL-6：728 U/mL、SP-D：45.1 ng/mL）。胸部レントゲン上も増悪なく経過しており、プレドニゾロン 25 mg～20 mg/日へと投与量減量。がん性疼痛増強傾向。
3年後＊ /02/14
CRP：3.77。胸部レントゲン画像上肺炎像の悪化を認めた。自覚症状として呼吸困難感の増強もあり、プレドニゾロンを 50 mg/日へ増量した。また皮膚転移増悪にて、オピオイドの投与量を増量し、皮膚科検診となった。
3年後＊ /02/21
後治療開始のため、入院。入院後、本治験の追跡調査のため CT 検査を実施した。画像評価では、TL：不変、NTL：全て（肺・皮膚・肺門部リンパ節）増悪、新病変あり（傍大動脈リンパ節）。画像診断による進行が確認されたため、画像評価の追跡終了となった。
3年後＊ /02/22
三次治療として、パニツムマブの投与を開始した。
3年後＊ /02/25
自宅退院（HOT：在宅酸素療法導入）となった。
3年後＊ /03/07
治験薬投与中止後 30 日後の安全性追跡評価
CRP：0.96 と低下。発熱なし。胸部レントゲン画像上、間質性肺炎の再増悪はなく、評価 Grade 1。呼吸困難 Grade 3 であったが、原疾患の増悪によるものも要因として考えられた。プレドニゾロンは 40 mg/日へ減量。同日 2 回目のパニツムマブの投与を実施した。パニツムマブ投与による有害事象（手足症候群 Grade 2）も発現しているが、間質性肺炎については、治験実施計画書に準じて、消失またはベースラインに回復するまで、できる限り追跡することとし、患者本人の意思を確認した。
3年後＊ /03/18
在宅酸素療法中、自宅で呼吸困難症状を訴え、治験施設へ救急搬送された。間質性肺炎の再増悪を確認した。
PS：3。発熱なし。臨床検査結果（WBC：15600/μL、LDH：342 U/L、CRP：14.90）より、炎症項目の上昇を認めた。動脈血ガス分析結果（PO_2：63.9、PCO_2：38.1、HCO3：26.5、PH：7.461）。酸素マスク 11～12 L/分へと流量を上げて吸入開始するも、SpO_2 90%を満たさず。CT（造影なし）検査では、両肺広範囲にスリガラス陰影が認められた。自宅では酸素吸入 5 L/分下で SpO_2 68%と十分な供給得られず、入院して加療を要するものと判断したため、同日緊急入院となった。入院後、ステロイドパルス療法（プレドニゾロン 1 g/日を 3 日間静脈内投与）を開始した。また、感染性の因子確認のため採血実施し、レボフロキサシン 500 mg/日、ミカファンギンナトリウム 320 mg×3/日の投与を開始した。疼痛コントロールは、塩酸モルヒネ注の持続注入へ切り替えた。
3年後＊ /03/20
ステロイドパルス療法終了。プレドニゾロン注 60 mg/日で静脈内投与継続。
3年後＊ /03/21
胸部レントゲン画像上は、肺炎像はやや改善傾向となったが、SpO_2 90%（リザーバーマスク下 15 L/分）を超える状態には至らなかった。
3年後＊ /03/22
PS：4。臨床検査結果（WBC：15500/μL、LDH：352 U/L、CRP：2.17）。KT：38.3℃まで上昇し、SpO_2 70%台（リザーバーマスク下 15 L/分）へ低下した。また、体動による SpO_2 値低下が著明となり、塩酸モルヒネ注によるレスキューも効果なし。安静の保持もできない状態であったため、ご本人・ご家族の意向確認の上、ミダゾラムの持続投与によるセデーションを開始した。24:00 過ぎより、喘鳴著明。SpO_2 40%前後（リザーバーマスク下 15 L/分）へ低下。呼吸不全の状態となった。
3年後＊ /03/23
02:06 死亡確認。剖検なし。
3/18 の臨床検査結果（CMV 抗原 C7-HRP：陰性、アスペルギルス抗原：(-)、マイコプラズマ菌：<40、KL-6：1292 U/mL、β-D グルカン：8.6）より、細菌性およびアスペルギルス肺炎、カリニ肺炎は否定された。原因菌の特定はできないため、薬剤性肺障害の再燃は否定できないものと考えた。臨床上、死亡の直接の要因は、間質性肺炎と診断し

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

た。

【治験担当医師が判定した因果関係】
本事象はラムシルマブおよびFOLFIRI療法投与中に発現した肺障害である。原因としては、気管支鏡ならびに気管支肺胞洗浄液まで検査を行ったが、細菌、レジオネラ、マイコプラズマ、真菌、カリニ性肺炎などについては明らかな感染の兆候を認めなかったことから、薬剤との因果関係は否定できないものと判断した。有害事象の重篤性については、呼吸困難症状による日常生活動作の制限を認め、さらに低酸素状態、肺実質の線維化の進行などの所見から、生命を脅かす可能性が十分に考えられたため、重篤と判断した。肺感染症については、採血による臨床検査結果からは、感染の兆候を認めなかった。また、3年後＊/1/10に発現した重篤な事象の再燃と考えると、薬剤との関連性は否定できない。治験実施計画書との因果関係は、盲検下のラムシルマブおよびイリノテカン投与終了後2カ月以上経過しており、パニツムマブの投与を開始していたことから、明確に証明することは非常に困難であるが、死亡診断上、間質性肺炎が直接の死因であるため、いずれの薬剤も否定はできないと判断した。

（医薬品副作用・感染症症例票 201300593）

実施医療機関番号/被験者番号：0436-[redacted]	
報告用語： Esophageal varices hemorrhage、グレード3	MedDRA基本語： Oesophageal varices haemorrhage（食道静脈瘤出血）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	

経過：
5[redacted]歳日本人男性の症例。
【併用薬】
癌性疼痛に対するアセトアミノフェン、予防用の枯草菌／好酸性乳酸桿菌／大便連鎖球菌、胃炎予防用のランソプラゾール、消化管運動障害予防用の大建中湯、便秘に対する酸化マグネシウム

【病歴】
癌性疼痛、便秘。20[redacted]年4月9日に上行結腸の悪性腫瘍と診断され、同年＊　5月17日に腹腔鏡下右半結腸切除を行った。ベバシズマブ（同年＊　12月9日～翌々年＊12月5日）、オキサリプラチン（同年＊　12月9日～翌年＊　7月1日）及び5-フルオロウラシル（同年＊　12月9日～翌々年＊12月5日）の併用による一次治療を行った（有害反応：肝機能障害）。

【経過】
3年後＊　1月11日（サイクル1、Day 1）、上行結腸の悪性腫瘍に対し、ラムシルマブとイリノテカン、ホリナートカルシウム、及び5-フルオロウラシル（FOLFIRI療法）を併用投与した（静脈内投与、2週ごと）。
3年後＊　2月8日（サイクル2、Day 1）、治験薬を投与した。用量減量規定に従い、イリノテカン及び5-フルオロウラシルの用量を減量した。
3年後＊　2月22日（サイクル2、Day 15）、CTCグレード2の好中球減少症及びグレード2の血小板減少症によりラムシルマブとFOLFIRI療法の投与を延期した。3年後＊　2月22日、造影剤を用いたCT検査で、腹膜への転移、脾腫、側副血行、門脈圧亢進の疑いが認められた。
3年後＊　3月1日の臨床検査値は、白血球数（WBC）$2.9\times10^3/\mu L$（正常範囲：4～9）、赤血球数（RBC）$4.01\times10^6/\mu L$（正常範囲：4.5～5.6）、ヘモグロビン12.9 g/dL（正常範囲：14～17）、血小板数$100\times10^3/\mu L$（正常範囲：157～382）、プロトロンビン時間90%（正常範囲：75～105）、プロトロンビン時間国際標準比1.05（正常範囲：0.9～1.2）、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）33.5秒（正常範囲：25～35）、アスパラギ

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

ン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）（GOT）48 IU/L（正常範囲：11～32）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）（GPT）36 IU/L（正常範囲：7～37）、総ビリルビン 1.2 mg/dL（正常範囲：0.2～1.2）、クレアチニン 0.61 mg/dL（正常範囲：0.61～1.04）、血中尿素窒素（BUN）10.5 mg/dL（正常範囲：8.0～22.0）であった。
3年後＊　3 月 7 日午前 2 時 00 分（サイクル 2、Day 28、治験薬投与開始約 2 ヵ月後）、グレード 1 の嘔吐があった。3年後＊　3 月 7 日午前 9 時 00 分、鮮血の吐血があった。その後、吐血の頻回発作がみられた。3年後＊　3 月 7 日午後 12 時 30 分頃、救急部門に搬送された。救急部門到着時、意識レベルは鮮明、血圧 135/89 mmHg、心拍数 118/分、呼吸数 19/分、経皮的酸素飽和度 99%（室内）、体温 36.9°C であった。搬送中及び到着時に、鮮血の吐血が継続した（総量で膿盆 2 杯）。診察時の臨床検査値は、WBC 6.7×10^3/μL、RBC 4.49×10^6/μL、ヘモグロビン 14.5 g/dL、血小板数 173×10^3/μL、プロトロンビン時間 87%、プロトロンビン時間国際標準比 1.06、APTT 30.6 秒、AST 35 IU/L、ALT 27 IU/L、総ビリルビン 1.6 mg/dL、クレアチニン 0.67 mg/dL、BUN 16.4 mg/dL、血中尿素窒素／クレアチニン比 15.6/0.72 であった。造影剤を用いた CT 検査の所見で、胃食道接合部に静脈瘤が示唆され、出血及び大量の腹水の原因である可能性があった。緊急上部消化管内視鏡検査を行った。内視鏡検査で、胃食道接合部の静脈瘤からの活動性出血が認められた。内視鏡検査所見は、食道静脈瘤破裂（胃食道接合部から 3 時方向）であったが、胃静脈瘤、十二指腸の異常は認められなかった。内視鏡的食道静脈瘤結紮術（EVL）を行い、止血を確認した。CT 検査の所見でイレウスの疑いが認められたため、経鼻胃管も挿入した。その後、食道静脈瘤破裂により入院となった。入院後、食事の経口摂取、薬剤の経口投与を中止した。静脈内輸液、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム及びトラネキサム酸の投与を開始した。貧血の悪化は認められなかったが［ヘモグロビン 11.8 g/dL（グレード 1）］、大量の吐血及び頻脈（120～130/分）がみられたため、濃厚赤血球 4 単位も投与した。内視鏡治療後の臨床検査値は、WBC 6.0×10^3/μL、RBC 3.71×10^6/μL、ヘモグロビン 11.8 g/dL、血小板数 124×10^3/μL、AST 29 IU/L、ALT 22 IU/L、総ビリルビン 1.2 mg/dL、クレアチニン 0.65 mg/dL、BUN 16.2 mg/dL であった。
3年後＊　3 月 8 日、貧血の悪化はみられず（ヘモグロビン 13.1 g/dL）、頻脈はいくらか消失した。経鼻チューブ挿管後、血性排液はみられなかった。軽度のむかつきが持続した。3年後＊　3 月 8 日の臨床検査値は、WBC 5.6×10^3/μL、RBC 4.00×10^6/μL、ヘモグロビン 13.1 g/dL、血小板数 123×10^3/μL、AST 28 IU/L、ALT 20 IU/L、総ビリルビン 1.1 mg/dL、クレアチニン 0.61 mg/dL、BUN 14.7 mg/dL であった。
3年後＊　3 月 11 日の臨床検査値は、WBC 6.9×10^3/μL、RBC 4.48×10^6/μL、ヘモグロビン 14.5 g/dL、血小板数 145×10^3/μL、プロトロンビン時間 77%、プロトロンビン時間国際標準比 1.14、APTT 31.3 秒、AST 38 IU/L、ALT 25 IU/L、総ビリルビン 1.8 mg/dL、クレアチニン 0.72 mg/dL、BUN 15.6 mg/dL であった。
3年後＊　3 月 13 日、経鼻チューブ挿管後、血性排液はみられなかった。3年後＊　3 月 13 日時点で、食道静脈瘤破裂は消失しつつあった。治験実施計画書に定められた基準に従い、ラムシルマブを中止した。FOLFIRI 療法の投与については腫瘍評価後の判断とした。
3年後＊　3 月 14 日の臨床検査値は、WBC 4.2×10^3/μL、RBC 3.95×10^6/μL、ヘモグロビン 12.8 g/dL、血小板数 117×10^3/μL、AST 41 IU/L、ALT 27 IU/L、総ビリルビン 1.3 mg/dL、クレアチニン 0.59 mg/dL、BUN 8.2 mg/dL であった。
3年後＊　3 月 15 日、上部消化管内視鏡検査所見で、食道静脈瘤 LmF2CbRc（-）、Lg-cf（-）、EVL 後の潰瘍、滑脱ヘルニアが認められ、止血を確認した。食道静脈瘤破裂は3年後＊　3 月 15 日時点で消失と判断した。
3年後＊　3 月 19 日、流動食を開始した。
3年後＊　3 月 28 日、試験中止となった。
3年後＊　3 月 30 日、朝食を粥に切り替えた。
3年後＊　4 月 5 日、退院となった。

【治験担当医師が判定した因果関係】
食道静脈瘤破裂はラムシルマブと関連あり。患者は、ベバシズマブ、オキサリプラチン

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

及び 5-フルオロウラシルの一次治療中にトランスアミナーゼ値が上昇しており、ベバシズマブ、オキサリプラチン及び 5-フルオロウラシルと関連がある。トランスアミナーゼ値は、治験薬投与開始後に正常範囲内に戻った。3年後＊ 2 月 22 日、CT スキャン所見で脾腫が認められ、肝機能障害と関連する門脈圧亢進が発現した可能性があったが、CT 所見では静脈瘤は認められず、翌々年＊ 4 月以降に内視鏡検査を行っていないため静脈瘤破裂の診断はなかった。本事象は食道静脈瘤からの出血と考えられ、潜在的門脈圧亢進の増悪により発現した。しかし、ラムシルマブは出血傾向につながる可能性のある抗 VEGF 抗体であることから、本事象発現とも関連がある。本事象は治験手順及び FOLFIRI 療法と関連なし。治験実施計画書に定められた基準（グレード 3 又はグレード 4 の出血事象がみられた場合は投与中止）に従いラムシルマブ投与を中止し、治験実施計画書の基準（中断が 28 日間継続した場合、投与中止とする）に従い FOLFILI 療法の中止を判断した。

（LSS JP201303002185）

実施医療機関番号/被験者番号：0444-[redacted]	
報告用語： Hypertension、グレード 3	MedDRA 基本語： Hypertension（高血圧）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	

経過：
4[redacted] 歳アジア人男性の症例。
【併用薬】
アプレピタント、デキサメタゾン及びアトロピンであり、適応はすべてイリノテカンの前投与であった。

【病歴】関連する病歴はなし。蛋白尿、腎不全、又は高血圧の既往はなし。

【経過】
20[redacted] 年 8 月 21 日、転移性結腸・直腸癌に対し、イリノテカン 180 mg/m^2 及びホリナートカルシウム 400 mg/m^2 静脈内投与（14 日ごと、Day 1）、5-フルオロウラシル 400 mg/m^2 急速静脈内投与（14 日ごと、Day 1）、その後 2400 mg/m^2 静脈内投与（14 日ごと、Day 1 及び Day 2）と併用して、ラムシルマブを初回静脈内投与した。
同年＊　9 月 20 日、化学療法のサイクル 2 の事象発現前にラムシルマブ最終投与を行った。
同年＊　9 月 21 日（ラムシルマブ最終投与 2 日後）、CTC グレード 3 の高血圧により入院となった。同年＊　9 月 21 日、160/100 mmHg の高血圧（正常範囲不明）に加え、グレード 1 の顔面浮腫、グレード 1 の悪心、グレード 1 の嘔吐、グレード 2 の下痢、及びグレード 1 の腹痛も訴えた（すべて化学療法の症状であったが、重篤な有害事象ではないことを確認した）。同年＊　9 月 21 日に救急部門に来院し、初回血圧測定値は 182/107 mmHg であった。同日、尿中アルブミンが 4+（単位及び範囲不明）であった。
同年＊　9 月 21 日朝に腹痛は和らいだとのことであった。投与は行わずに診断を行った。
同年＊　9 月 22 日、血圧は 3 時 35 分で 139/80 mmHg、尿中アルブミンは 3+（単位不明）であった。メトクロプラミド、dioctahedral 及びロペラミドを投与した後、悪心、嘔吐、及び下痢は改善した。しかし、顔面浮腫の変化はみられなかった。症状の悪化はなく、患者は退院を希望したため、回復に向かっていると判断し、同年＊　9 月 22 日に退院となった。
同年＊　9 月 26 日、事象は消失したと判断した。
同年＊　9 月 27 日、降圧薬を投与開始し、治験実施計画書に従い 24 時間蓄尿を行ったが、正常範囲内であった。
同年＊　10 月 4 日、ラムシルマブ以外の化学療法のサイクル 3 の投与を行った。

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

同年＊　10 月 9 日及び 同年＊　10 月 17 日の両日に行った 24 時間蓄尿結果は正常範囲内であった。
同年＊　10 月 18 日、蛋白尿は消失せず、治験実施計画書に従いラムシルマブを中止し、ラムシルマブ以外の化学療法のサイクル 4 の投与を行った。不明日に、イリノテカン投与量を 150 mg/m2 に減量し、5-フルオロウラシルの 2 回目投与量を 2000 mg/m2 に減量した。本事象に対して、ホリナートカルシウムに関する措置は実施しなかった。

【治験担当医師が判定した因果関係】
高血圧はラムシルマブと関連あり、イリノテカン、ホリナートカルシウム、5-フルオロウラシル及び治験手順とは関連なし。
根拠：ラムシルマブは高血圧の有害事象を伴うため。

（LSS KR201209007199）

実施医療機関番号/被験者番号：0454-[redacted]（1 件目／2 件）	
報告用語： pulmonary embolism a symptomatic、グレード 1	MedDRA 基本語： Pulmonary embolism（肺塞栓症）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	

経過：
7[redacted]歳白人女性の症例。
【併用薬】
高血圧に対するイルベサルタン、消化不良に対するエソメプラゾールマグネシウム、高コレステロールに対するシンバスタチン

【病歴】
結腸半切除術、20[redacted]年の留置ポート植込み、高血圧、虫垂切除、高コレステロール血症。悪性腫瘍及び化学療法以外のリスク因子はみられなかった。旅行又は運動抑制はなかった。

【経過】
同年＊　5 月 15 日、転移性結腸・直腸癌に対し、イリノテカン 180 mg/m2 静脈内投与（14 日ごと、Day 1）、ホリナートカルシウム 400 mg/m2 静脈内投与（14 日ごと、Day 1）、5-フルオロウラシル 400 mg/m2 急速静脈内投与（14 日ごと、Day 1）、その後 2400 mg/m2 静脈内投与（14 日ごと、Day 1 及び Day 2）と併用して、ラムシルマブを初回静脈内投与した。事象発現前の最終投与日は、ラムシルマブ、イリノテカン、ホリナートカルシウム及び 5-フルオロウラシルが 同年＊　10 月 30 日であった。
同年＊　11 月 8 日（ラムシルマブ、イリノテカン、ホリナートカルシウム及び 5-フルオロウラシルの最終投与 10 日後）、CT 検査で偶然発見された CTC グレード 1 の肺塞栓症のため入院となった。息切れ、頻脈及び喀血の合併症はなかった。ダルテパリンによる治療を実施した。
同年＊　11 月 12 日、本事象は消失し退院となった。本事象に対するラムシルマブ、イリノテカン、ホリナートカルシウム及び 5-フルオロウラシルに関する措置は実施しなかった。

【治験担当医師が判定した因果関係】
本事象はいずれの治験薬とも関連あり、治験手順とは関連なし。
根拠：肺塞栓症は通常診断の CT 検査で認められ、偶発的な発見であったため。

（LSS NL201311006297）

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

実施医療機関番号/被験者番号：0454-[redacted]（2 件目／2 件）	
報告用語： vomiting、グレード 1	MedDRA 基本語： Vomiting（嘔吐）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	
経過： 7[redacted]歳白人女性の症例。 【併用薬】 制酸薬としてのエソメプラゾールマグネシウム、疼痛緩和のためのオキシコドン塩酸塩 【病歴】肺塞栓症 【経過】 20[redacted]年 5 月 15 日、転移性結腸・直腸癌に対し、イリノテカン 180 mg/m^2 及びホリナートカルシウム 400 mg/m^2 静脈内投与（いずれも 14 日ごと、Day 1）、5-フルオロウラシル 400 mg/m^2 静脈内投与（14 日ごと、Day 1）、その後 2400 mg/m^2 静脈内投与（14 日ごと、Day 1 及び Day 2）と併用して、ラムシルマブを初回静脈内投与した。 同年＊　11 月 8 日、オキシコドン塩酸塩 5 mg 1 日 2 回投与を開始し、不明日に、必要に応じ 5 mg 1 日 4 回投与に切り替えた。全 4 種類の治験薬の事象発現前最終投与日は、 同年＊　12 月 18 日であった。患者が脱力を感じ、治験薬の投与を望まなかったため、 同年＊　12 月 18 日以降の 14 日間は投与を行わなかった。 翌年＊　1 月 7 日（全 4 種類の治験薬最終投与後 20 日）、前日からの CTC グレード 1 の嘔吐により入院となった。悪心、腹痛及び摂食減少がみられ、不確定の疾病及び悪化により観察した。C 反応性タンパク（CRP）が 46（基準値：10 未満）であった。疼痛に対するオキシコドン塩酸塩、肺塞栓症に対するダルテパリン、及び緩下剤としてセンノシドを投与したとの報告があった。診断的検査は行われていないことが確認されたが、治験担当医師は、最終的な診断は「全体的身体衰弱」であったことを確認した。全体的身体衰弱に関する詳細は、疲労及び傾眠、運動不良、適切な摂食不可、腹痛の変化、悪心及び嘔吐と報告された。 翌年＊　1 月 11 日、緩下剤により便通が良好となったため、退院となった。同日、本事象は消失したと判断した。 翌年＊　1 月 22 日、悪心及び嘔吐により再入院となった。 翌年＊　1 月 27 日、化学療法及び試験の中止が報告された。 【治験担当医師が判定した因果関係】 嘔吐は全治験薬と関連あり、治験手順とは関連なし。嘔吐はオキシコドン塩酸塩のオピオイドが原因の便秘に続発した可能性がある。	

（LSS NL201401003029）

実施医療機関番号/被験者番号：0490-[redacted]	
報告用語： hypertensive crisis、グレード 4	MedDRA 基本語： Hypertensive crisis（高血圧クリーゼ）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	
経過： 6[redacted]歳白人男性の症例。 【併用薬】 カンデサルタン　シレキセチル、メトプロロール酒石酸塩、インダパミド、アムロジピンベシル酸塩、メトホルミン塩酸塩、MAGNESIUM ASPARTATE、L-アスパラギン酸カリウム	

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

【病歴】高血圧、肥満、2 型糖尿病

【経過】
20[redacted]/07/31
遠隔転移を伴う結腸直腸癌に対し、盲検下にてラムシルマブ、イリノテカン（180 mg/m^2、静注、day 1）、ホリナートカルシウム（400 mg/m^2、静注、day 1）、5-フルオロウラシル（400 mg/m^2、急速静注、day 1）および 5-フルオロウラシル（2400 mg/m^2、静注、day 1、2）の投与開始（全て q14d）。
同年＊/10/23（発現日）
サイクル 7、患者は腫瘍科を受診。
13:45～14:45、ラムシルマブ投与。有害事象なし。
14:50～16:10、イリノテカンを投与。
16:10～18:10、ホリナートカルシウム（720 mg）を投与。
18:10～18:13、5-フルオロウラシル（急速静注、720 mg）を投与。
18:20、5-フルオロウラシル（4300 mg）の注入ポンプをセットし、患者は帰宅。
5-フルオロウラシルの注入ポンプは周期的投与の前に使用されていたことを確認。
ラムシルマブ、イリノテカン、ホリナートカルシウム、5-フルオロウラシルの直近投与となった。
18:40、自宅にて、突発性脱力感、構音障害、精神錯乱および頭痛が発現。
18:54、患者は神経内科へ入院となった。
パニック発作が起こり、続けて高血圧性クリーゼ（CTC グレード 4）が発現した。
その後、患者の血圧は 200/110 mmHg、左側不全麻痺があり（重篤事象とはみなされなかった）、2 度の CT スキャンでは急性脳卒中の兆候は認められなかった。治験担当医は、左側不全麻痺の原因として一過性脳虚血発作が除外されるかどうかわからなかった。
この間、5-フルオロウラシルは投与継続。
同年＊/10/--
ネフローゼ症候群の症状はなし。事象発現時および発現後の腎機能は正常。当初 200/110 mmHg まで上昇した血圧は、残りの入院期間の間に正常値へと戻った。
治験担当医は、自宅にて患者は同じ疾患を持つ血縁者の凶報を受けており、高血圧性クリーゼはラムシルマブまたはパニック発作によるものかもしれないと述べていた。
同年＊/10/25
左側不全麻痺は完全に回復。
経過観察 CT スキャンを実施（結果は得られていない）。
同年＊/10/29
容態は完全に回復し、患者は退院。

ラムシルマブ、イリノテカン、ホリナートカルシウム、5-フルオロウラシルは継続し、患者は治験から脱落しなかった。

【治験担当医師が判定した因果関係】
高血圧性クリーゼはラムシルマブと関連あり。ホリナートカルシウムおよび 5-フルオロウラシルとは関連なし。
自宅にて患者は、同じ疾患を持つ血縁者の凶報を受け、高血圧性クリーゼはラムシルマブまたはパニック発作によるものかもしれない。

（医薬品副作用・感染症症例票 201323180）

実施医療機関番号/被験者番号：0498-[redacted]	
報告用語： peritonitis、グレード 3	MedDRA 基本語： Peritonitis（腹膜炎）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

経過：
5[redacted]歳白人男性の症例。
【併用薬】
トラマドール塩酸塩、アセトアミノフェン、オメプラゾール、イブプロフェン

【病歴】
薬物アレルギーなし、心血管リスクファクターなし。喫煙歴あり（18 年前まで）。過度の飲酒歴なし。腸穿孔、腹膜炎、癒着、憩室、腹部の放射線照射、肝硬変の病歴はなく、結腸癌以外に事象の誘発因子はなし。

【経過】
20[redacted]/07/06
転移性結腸直腸癌に対し、ラムシルマブ、イリノテカン 180 mg/m^2、ホリナートカルシウム 400 mg/m^2 の投与（q14d Day 1）、およびフルオロウラシル（400 mg/m^2、ボーラス投与、q14d Day 1、その後 2400 mg/m^2、q14d Day 1、2）の投与開始（いずれの薬剤も静注）。
同年＊/09/28
事象発現前の治験薬 4 剤全て最終投与。
同年＊/09/29
急性腹痛の症状を発現。
同年＊/09/30（発現日）
24 時間持続する急性腹痛および 4～5 回の下痢のため、救急診療科を受診。同日、CTC グレード 3 の腹膜炎のため入院。発熱なし、臥床状態では疼痛の改善が見られた。診察時、腹部は柔軟で表在的触診に対し筋性防御あり。臍周囲および右腸骨窩に疼痛あり。腸音微弱、マーフィー徴候なし、ブルンベルグ徴候あり。

CT スキャン：腹腔内遊離ガスの気泡像（気腹）が数枚の画像に見られ、横隔膜下腔、肝周囲および肝下、脾周囲、両側結腸傍溝、小骨盤に少量の遊離液体を認めた。所見は、管腔臓器穿孔（S 状結腸新生物）の疑いの診断と一致していた。
同年＊/10/01
腫瘍科病棟に転床。X 線、臨床検査、CT および身体的診察にて腹膜炎と確定診断された。入院時の臨床検査結果：クレアチニン 1.6 mg/dL（基準値 0.5～1.1）、WBC 10540（単位と基準値は得られていない）、Hb 115、INR 1.1。

臨床検査結果（同日その後）：クレアチニン 1.42 mg/dL、尿素 57 mg/dL（10～40）、好中球百分率 94.6%（25～65）、血小板数 83×10E9/L（130～440）。S 状結腸切除および結腸瘻造設を施行。
入院期間中、患者は発熱なく血行動態安定。処方された鎮痛剤で疼痛コントロール良好。基準食摂取にて悪心嘔吐なし。

結腸瘻を通じて腸管通過が復元され、経過良好。腹部ドレナージは入院 6 日目に問題なく完了した。創下端部の小さい漿液腫を除けば手術創部に感染徴候はなし。アセトアミノフェン、スルピリン、オメプラゾール、シプロフロキサシン、エノキサパリンの投与施行。
翌年＊/10/07
事象から回復し同日退院。
翌年＊/10/26
患者は治験から脱落。

【治験担当医師が判定した因果関係】
腹膜炎はラムシルマブ、イリノテカンおよびフルオロウラシルと関連あるが、ホリナートカルシウムとは関連なし。

（医薬品副作用・感染症症例票 201113000）

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

実施医療機関番号/被験者番号：0498-[redacted]	
報告用語： thrombotic microangiopathy、グレード 5	MedDRA 基本語： Thrombotic microangiopathy（血栓性微小血管症）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	

経過：
6[redacted] 歳白人女性の症例。
【併用薬】
エナラプリルマレイン酸塩、アテノロール、クロルタリドン、鉄化合物製剤（有機酸鉄を含む。）、オメプラゾール、ロラゼパム、PARACETAMOL、イブプロフェン

【病歴】
大腸癌、高血圧、高コレステロール血症、子宮摘出（30 年以上前）。腎疾患の病歴なし。

【経過】
（20[redacted]/10/--）腺癌、対側肺内転移（pT4NOM1）（sigma pT4NOM1）との診断を受け、腫瘍内科を受診。結腸壁への浸潤、臓側腹膜を貫通し K-ras 遺伝子に変異した低分化腺癌を認めた。カペシタビン、ベバシズマブ、オキサリプラチン投与（ファーストライン治療）。オキサリプラチンにて有害事象（詳細不明）があった為、減量に続いて中止された。
翌年＊/05/07
転移性大腸癌に対し、セカンドラインとして盲検下、ラムシルマブ投与開始。イリノテカン（静注、180 mg/ m^2、day one、q14d）、ホリナートカルシウム（静注、400 mg/m^2、day one、q14d）、フルオロウラシル［静注、400 mg/m^2、day 1、q14d、後に投与量変更（静注、2400 mg/m^2、day 1、day 2、q14d）］投与開始。
翌年＊/07/04
イリノテカン、ホリナートカルシウム、5－フルオロウラシル事象発現前の直近投与。
翌年＊/07/24
ラムシルマブ事象発現前の直近投与。
血小板減少症のため、3 サイクル以後はラムシルマブ投与を継続していた。
翌年＊/--/--
腹痛、嘔吐を訴え、緊急受診。口腔内に少量の出血が見られた。
翌年＊/08/09（発現日）
生化学検査所見：下記のうち、いくつかの検査項目は溶血による影響を受けた可能性があった。
［増加：カリウム、乳酸脱水素酵素、AST、CPK、マグネシウム、ALT、エノラーゼ、クレアチンキナーゼ（CK）、CK-MB、ADA。減少：直接ビリルビン、インスリン、ガンマ GTP。］
溶血は血液採取によるものであった。
腹部 X 線検査：特記すべき所見は確認されず。
痛みに対し、静注投与にてモルヒネにより継続治療。
腸閉塞により入院。同日、大腸癌進行のため死亡。患者は腸閉塞の発現時、蛋白尿陰性であったが、乏尿症状を伴う腎不全を呈しており、クレアチニン増加があったと報告された。神経学的症状はなかった。腸閉塞および血栓性微小血管症（剖検により確認）も死因として報告された。
死因は、原疾患および血栓性微小血管症による多臓器不全。
治験医師によると、はじめ死因は腸管虚血か腹部の進行疾患によるものだと考えられていたが、剖検（前年＊ /08/10 実施）により直腸 S 状結腸部の腺癌（ステージ IV）、肺転移（微小転移巣）、肝臓転移、リンパ節転移、腸転移が確認された。肺、腎臓への転移血栓性微小血管症、急性細尿管壊死、腎血管硬化症、多臓器病巣確認。剖検により、肺の中小動脈に血栓、毛細血管内および腎臓小動脈内にも血栓が確認された。溶血性貧血を

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

示唆する所見はなかった。末梢血塗抹検査は実施せず。
スライド検体の病理学的所見：心筋の静脈、細動脈および毛細血管内に微小血栓確認。大腸および小腸にて壊死（虚血性壊死）を認めた。
〔剖検結果サマリー〕中分化上皮腺癌の多数転移（主に肝臓、膵臓周囲リンパ節）。微小血管障害に伴う全身性の内臓障害。慢性の腎血管硬化症及び急性尿細管壊死が確認された。免疫組織検査にて、腫瘍は、上皮腫瘍であり、大腸が原病巣であるとされた。

【治験担当医師が判定した因果関係】
血栓性微小血管症とラムシルマブとの因果関係：あり
血栓性微小血管症と因果関係のあるその他の要因：腫瘍
血栓性微小血管症とフルオロウラシル、イリノテカンおよびホリナートカルシウムとの因果関係：なし

治験担当医は、剖検の後、死因が血栓性微小血管症によるものか、原疾患によるものか不明と述べた。

（医薬品副作用・感染症症例票 201216844）

実施医療機関番号/被験者番号：0498-[redacted]	
報告用語： intestinal perforation、グレード 5	MedDRA 基本語： Intestinal perforation（腸管穿孔）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	

経過：
6[redacted]歳白人女性の症例。
【併用薬】
エナラプリルマレイン酸塩、オメプラゾール、クロラゼプ酸二カリウム

【病歴】病歴なし。

【経過】
20[redacted]/05/29
転移性結腸直腸癌に対し、盲検下にてラムシルマブおよびイリノテカン（180 mg/m^2、q14d、day 1）＋ホリナートカルシウム（400 mg/m^2、q14d、day 1）＋5-フルオロウラシル（5-FU）（ボーラス投与：400 mg/m^2、q14d、day 1、持続投与：2400 mg/m^2、q14d、day 1、2）の静脈内投与開始。
同年＊/07/09
事象発現前直近のイリノテカンおよびホリナートカルシウムの投与。
同年＊/07/11
事象発現前直近の 5-FU の投与。
同年＊/07/22
事象発現前直近のラムシルマブの投与。
同年＊/08/12（発現日）
腸管穿孔（CTC グレード 4）により入院。
患者は腹痛および便秘により緊急治療室を受診し、部分腸閉塞の疑いにより入院。
疾患進行もしくはイリノテカンとの関連をみるため、画像検査が予定された。
腹部超音波検査にて肝転移を認めた。
同日、事象発現によりラムシルマブの投与は中断された（確認中）。イリノテカンは増量（250 mg/m^2）、5-FU は減量（ボーラス投与：200 mg/m^2、持続投与：2000 mg/m^2）とも報告されている（以前はラムシルマブ、イリノテカン、ホリナートカルシウムおよび 5-FU は全て投与中止と報告されていた）。
同年＊/08/15
腹部コンピュータ断層撮影（CT）にて、腸管穿孔を認めた。
腸管穿孔に対して、末端 S 状結腸瘻造設を施行。手術所見として、直腸 S 状結腸接合部

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

に、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（腹膜炎は腸管穿孔の一連の症状であり、別事象とはしない）。
治験担当医は腸管穿孔とラムシルマブとが関連していると考えた。
同年*/08/31
患者は最終的に腸管穿孔により死亡。死因は腸管穿孔であることが確認された。剖検は未実施。

【治験担当医師が判定した因果関係】
腸管穿孔はラムシルマブとおそらく関連あり。腹部 CT において、肝転移に変化はなかったが、腸管穿孔は疾患進行ともおそらく関連あり。
腸管穿孔とイリノテカン、ホリナートカルシウムおよび 5-FU とは関連なし。

（医薬品副作用・感染症症例票 201316343）

実施医療機関番号/被験者番号：0500-[redacted]	
報告用語： Hernia obstructive、グレード 2	MedDRA 基本語： Hernia obstructive（閉塞性ヘルニア）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	

経過：
5[redacted] 歳白人女性の症例。
【併用薬】フロセミド、アムロジピンベシル酸塩

【病歴】
［病歴］コデインに対する薬物不耐性、肝転移、胆嚢切除、うつ病性障害、異所性妊娠
［手術歴］直腸切除および胆のう切除（20[redacted]/02/--施行）、帝王切開、外反母趾に対する手術
［処置歴］術前放射能療法および化学療法（直腸腫瘍に対して）直腸腫瘍に対する処置中に閉塞性の症状が有り、横断的大腸内視鏡検査が必要であった。
直腸切除術中に、肝転移の所見（生体検査：直腸腺癌による転移が示唆された。）

【経過】
同年*/09/10
転移性結腸直腸癌に対し、盲検下にてラムシルマブ、イリノテカン（180 mg/m^2、day 1）、ホリナートカルシウム（400 mg/m^2、day 1）、5-フルオロウラシル（400 mg/m^2、急速静注、day 1）、5-フルオロウラシル（2400 mg/m^2、day 1、2）（全て静注、q14d）の初回投与。
事象発現前のラムシルマブ、イリノテカン及びホリナートカルシウムの直近投与。
同年*/09/12
事象発現前の 5-フルオロウラシル最終投与。
この数ヶ月の間に人工肛門の脱肛、粘液分泌の増加があり、嵌頓のおそれがあった。
また、数日間にわたる脱肛の増加と粘膜病変を伴う嵌頓が報告されていた。
同年*/10/02
患者は内臓ヘルニアを患った。
同年*/10/08（発現日）
患者は嵌頓ヘルニア（人工肛門の脱肛）に対する外科手術の為緊急入院（同年* /10/05、11:31 との報告もあり）。手術前に、抗生物質の予防投与および血栓塞栓に対する低分子量ヘパリンの投与。
治験薬は休薬された。

同年*/10/09
人工肛門閉鎖手術が施行された。手術にて、検体用の組織は取られなかった。
術後、手術痕に感染を認め、腹部の部分的創離開を伴った（共に非重篤）。
術後感染に対し、抗生物質にて治療。患者が転院したため、抗生物質の種類は不明。積

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

極的な経口食物摂取が開始された（忍容性良好）。患者は部分的創離開に対し、局所治療も受けた。便秘があり、浣腸を施行した（効果あり）。
X 線体軸断層撮影（胸郭、 腹部、 骨盤）により、肺野に異常所見なし。 肝臓にて前回の検査と同数、同サイズの壊死した傷が多数。腹壁（右水平レベル）には傷感染による炎症があり、腹腔に堆積した組織は認められなかった。結腸直腸吻合部に繊維質への変化がみられたが、放射線療法以降の腫瘍再発は認められなかった。

分析のため、検査を実施（日付不明）：ガンマ - グルタミルトランスフェラーゼ：197 U/L、ヘマトクリット：28%、ヘモグロビン：9.5 g/dL、白血球及び血小板：基準値以内、アルカリフォスファターゼ：167 u/L、その他の検査値は基準値内だった。
術後感染時の絶対好中球数の値は不明。
同年＊/10/31
嵌頓ヘルニアは回復（後遺症あり）。同日、退院した。
同年＊/11/08
治験薬は再開された。同年＊/11/30 に再検査予定。

【治験担当医師が判定した因果関係】
嵌頓ヘルニアとラムシルマブとの関連：あり（あるかもしれない）。
ヘルニアは便秘および手術前からの癒着と関連なしのため、ラムシルマブとの関連はあるかもしれない。
イリノテカン、ホリナートカルシウム、5-フルオロウラシルとの関連はない。

（医薬品副作用・感染症症例票 201216744）

実施医療機関番号/被験者番号：0502-[redacted]	
報告用語： asthenia、グレード 3	MedDRA 基本語： Asthenia（無力症）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	

経過：
3[redacted] 歳白人女性の症例。
【併用薬】
腫瘍性疼痛に対するナロキソン塩酸塩／オキシコドン塩酸塩及びデキサメタゾン、便秘予防用のマグネシウム塩酸塩、神経障害性疼痛緩和用のプレガバリン

【病歴】喫煙及び 20[redacted] 年に行った乳房の美容外科手術

【経過】
3年後＊　6 月 12 日、転移性結腸・直腸癌に対し、イリノテカン 180 mg/m2 及びホリナートカルシウム 400 mg/m2 静脈内投与（14 日ごと、Day 1）、5-フルオロウラシル（5-FU）400 mg/m2 急速静脈内投与（14 日ごと、Day 1）、その後 2400 mg/m2 静脈内投与（14 日ごと、Day 1 及び Day 2）と併用して、ラムシルマブを初回静脈内投与した。事象発現前の最終投与日はラムシルマブ、イリノテカン及びホリナートカルシウムが 3年後＊　10 月 23 日、5-FU が 3年後＊　10 月 25 日であった。
3年後＊　10 月 29 日（ラムシルマブ、イリノテカン及びホリナートカルシウムの最終投与 7 日後、5-FU の最終投与 5 日後）、CTC グレード 4 の無力症により、症状管理のための救急部門への入院となった。口腔内粘膜炎も発現していた。血清クレアチンホスホキナーゼは 60 U/L であった。本事象に対する治療は、患者の併用薬と類似した薬剤に加え、3年後＊　10 月 29 日からのフルコナゾールの静脈内投与、betadine の食後経口投与、塩化ナトリウム及びグルコースであった。臨床検査値に異常は認められず、血尿及び細菌培養はすべて陰性であった。
3年後＊　11 月 7 日に行った腹部 CT 検査で、原疾患の増悪がみられた。入院中、腫瘍性発熱のため抗生剤も投与したことが報告されているが、治験担当医師は、腫瘍性発熱を重

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

篤な有害事象ではないことを確認した。抗生剤投与は、静脈内セフトリアキソン、経口メトロニダゾール、経口ナプロキセン、静脈内メロペネム及び経口アセトアミノフェンであった。
3年後＊　11月9日、無力症は消失したと判断し、同日に退院となった。治療薬はすべて
3年後＊　11月9日に中止した。
3年後＊　11月20日、原疾患の増悪により治験薬投与中止を決定した。

【治験担当医師が判定した因果関係】
無力症は4剤すべての治験薬に関連あり、治験手順とは関連なし。本事象はおそらくすべての治験薬の毒性によるものであるが、重篤な有害事象の最終転帰は、原疾患の増悪及び試験中止であった。

（LSS ES201210010138）

実施医療機関番号/被験者番号：0504-[redacted]	
報告用語： SMALL INTESTINAL PERFORATION、グレード5	MedDRA基本語： Small intestinal perforation（小腸穿孔）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	

経過：
4[redacted]歳白人女性の症例。
【併用薬】
アセトアミノフェン、イブプロフェン、アルプラゾラム、メトクロプラミド、トラマドール塩酸塩、オメプラゾール

【病歴】
帝王切開（12年前）、近視の外科的矯正（レーザー手術）。
腸管穿孔のリスク因子（憩室炎、憩室症、クローン病および感染性大腸炎）なし。

【経過】
20[redacted]/02/14
ベバシズマブ、オキサリプラチン、Fluoropyrimidineの併用療法による治療後の転移進行性結腸直腸癌に対し、ラムシルマブをイリノテカン（180 mg/m^2）、ホリナートカルシウム（400 mg/m^2）、5-フルオロウラシル（400 mg/m^2、ボーラス投与）を併用して初回投与（全てq14d、day 1）。その後5-フルオロウラシル（2400 mg/m^2、q14d、day 1およびday 2）投与（全薬剤静注）。5-フルオロウラシル（day 2）を除き、これが事象発現前の治験薬の最終投与だった。
同年＊/02/15
事象発現前の5-フルオロウラシル（day 2）投与。
同年＊/02/25（発現日）
腹痛（CTCグレード3）および小腸閉塞の事象により、患者は入院。疼痛に対してモルヒネによる治療を受けた。
同年＊/02/26
疼痛はなく、悪心や嘔吐なしに経口食摂取可能であったため、患者は回復と判断され、退院した。
同年＊/02/27
経口摂取後の胆汁性嘔吐、満腹感、僅かな腹囲増加、顕著な無力症および食欲不振を認めた。
同年＊/02/28
食後の嘔吐（CTCグレード3）および亜閉塞性の胃腸障害（CTCグレード3）により、患者は再入院。腹部X線により大量のガスと便が上行結腸中に認められた。事象により、治験薬は中止。
同年＊/02/29

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

血行動態は安定。熱はなく、維持治療により臨床的に改善し、嘔吐から回復したと判断された。亜閉塞性の事象からは未回復。
同年＊/03/01
腹部ＣＴスキャンが施行された結果、小腸に閉塞が認められ、明らかな臨床的悪化を示した。
同年＊/03/03（発現日）
腫瘍におそらく起因する小腸穿孔と診断されたが、穿孔の要因として抗血管新生も否定できなかった。重症度および成功する可能性が低いことから、手術は施行しないことが決定された。総体的な症状の管理が行われた。
同日、小腸穿孔のため、患者は死亡。同日の CRP：28 mg/dL。剖検は行われなかった。

【治験担当医師が判定した因果関係】
小腸穿孔は治験薬と関連ありと考えるが、他の併用薬との関連はなし。
腹痛は治験薬とおそらく関連なしと考える。

（医薬品副作用・感染症症例票 201205867）

実施医療機関番号/被験者番号：0504-[redacted]	
報告用語： DIARRHEA、グレード 3	MedDRA 基本語： Diarrhoea（下痢）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	

経過：
7[redacted] 歳白人男性の症例。
【併用薬】
血栓症予防用のエノキサパリン、止瀉用のロペラミド、疼痛予防用のコデイン及びジクロフェナク

【病歴】動脈性高血圧、深部静脈塞栓症、鼠径ヘルニア及び痔瘻

【経過】
20[redacted] 年 5 月 21 日、転移性結腸・直腸癌に対し、イリノテカン 180 mg/m^2 静脈内投与（14 日ごと、Day 1）、ホリナートカルシウム 400 mg/m^2 静脈内投与（14 日ごと、Day 1）、5-フルオロウラシル 400 mg/m^2 急速静脈内投与（14 日ごと、Day 1）、その後 2400 mg/m^2 静脈内投与（14 日ごと、Day 1 及び Day 2）と併用して、ラムシルマブを初回静脈内投与した。
同年＊　12 月 3 日、ラムシルマブ、イリノテカン、ホリナートカルシウム及び 5-フルオロウラシルを投与した。これが事象発現前の最終投与であった。
同年＊　12 月 9 日（ラムシルマブ、イリノテカン、ホリナートカルシウム及び 5-フルオロウラシルの最終投与 7 日後）、CTC グレード 3 の下痢のため入院となった。発熱、呼吸変化はなかった。動脈圧は 112/58 mmHg（正常範囲不明）、心拍数は 62 bpm であった。静脈内輸液投与を行った（血清療法）。悪心、嘔吐はなかった。血液検査及び胸部 X 線検査では重要な変化はみられなかった。臨床的に意義のある臨床検査値はなしと報告された。便培養は行わなかった。
同年＊　12 月 10 日、良好な臨床的改善がみられ、事象は消失したと判断した。同日、退院となった。本事象に対し、治験薬に関する措置は実施しなかった。

【治験担当医師が判定した因果関係】
下痢はラムシルマブと関連なし、イリノテカン、ホリナートカルシウム及び 5-フルオロウラシルと関連あり。本事象は化学療法後の毒性である。本事象は治験手順とは関連なし。

（LSS ES201312005115）

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

実施医療機関番号/被験者番号：0510-[redacted]	
報告用語： Large intestinal haemorrhage、グレード 5	MedDRA 基本語： Large intestinal haemorrhage（大腸出血）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	
経過： 6[redacted] 歳白人女性の症例。 【併用薬】メトクロプラミド、ブロマゼパム、アセトアミノフェン 【病歴】 鼻茸、拡大左半結腸切除術 患者は出血および内出血傾向はなし（歯科治療および手術時）、フォンウィルブランド病といった出血をもたらす疾患なし、アルコール依存や不正薬剤使用、肝疾患、免疫疾患、うっ血性心不全、糖尿病、肥満、炎症性腸疾患はなし。 【経過】 20[redacted]/04/26 転移性結腸直腸癌に対し、ラムシルマブ、イリノテカン 180 mg/m^2、ホリナートカルシウム 400 mg/m^2 を初回投与（静注、14 日毎 day 1）。また、フルオロウラシル 400 mg/m^2 をボーラス投与（静注、14 日毎 day 1）に続いて、2400 mg/m^2（静注、14 日毎 day 1、2）を投与した。 同年＊/10/08 ラムシルマブ、イリノテカン、ホリナートカルシウム、フルオロウラシルの直近投与（サイクル 10）。 同年＊/10/12（発現日） 回腸瘻からの出血のため救急病棟へと搬送され、同日入院。黄疸は認められなかった。 臨床検査結果：Hb 5.5 g/dL（基準値：11.4～15.1） 内視鏡検査により、食道に縦状のびらんおよび静脈瘤を認めた。また大腸内視鏡検査により、粘膜面の至る所に鮮血がみられる、門脈圧亢進症（非重篤）に続発した大腸内の多発性血管拡張を認めた。門脈圧亢進症は原疾患あるいは抗血管新生薬によるものと考えられた。 肝胆道の超音波検査は実施されなかった。 治療として濃厚赤血球（7 ユニット）の輸血を実施したが出血は回復せず。専門医の判断により患者の全身状態が不良であったことから血管塞栓術は実施されなかった。 同年＊/10/13 臨床検査結果：Hb 4.3 g/dL、血小板 62×10E3（基準値：140～450） 鉄剤（hematite：iron oxide）により治療。専門医の判断により外科手術および血管塞栓術は指示されなかった。 同年＊/10/15 大腸出血により患者死亡。死因は結腸出血であった。剖検は施行されなかった。 【治験担当医師が判定した因果関係】 ラムシルマブと関連あり。イリノテカン、ホリナートカルシウム、フルオロウラシルと関連なし。 輸血を実施したにも関わらず出血は続いており、患者の全身状態は悪化していたため血管塞栓術は実施できなかった。	

（医薬品副作用・感染症症例票 201216559）

実施医療機関番号/被験者番号：0522-[redacted]	
報告用語： obstipation、グレード 3	MedDRA 基本語： Constipation（便秘）
投与群：ラムシルマブ	

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

治験依頼者が判定した因果関係：否定できる
経過： 5[redacted]歳白人男性の症例。 【併用薬】高血圧に対するフェロジピン、腹痛緩和用のモルヒネ 【病歴】高血圧 【経過】 20[redacted]年 11 月 27 日、転移性結腸・直腸癌に対し、イリノテカン 180 mg/m2 及びホリナートカルシウム 400 mg/m2 静脈内投与（14 日ごと、Day 1）、5-フルオロウラシル（5-FU）400 mg/m2 急速静脈内投与（14 日ごと、Day 1）、その後 2400 mg/m2 静脈内投与（14 日ごと、Day 1 及び Day 2）と併用して、ラムシルマブを初回静脈内投与した。すべての治験薬の事象発現前の最終投与日は翌年＊　2 月 26 日であった。 翌年＊　3 月 11 日（ラムシルマブ、イリノテカン、ホリナートカルシウム及び 5-FU の最終投与 14 日後）、腹痛（CTC グレード 3）及び悪心の症状の増悪により入院となったが、嘔吐はなく、CTC グレード 3 の便秘と診断された。著しい疲労感もみられた。治験担当医師は悪心及び著しい疲労感について、重篤な事象ではないと判断した。虫垂炎、膿瘍又は大腸炎の疑いがあった。超音波検査で、膿瘍及び大腸炎は認められず、腹部 CT 検査を行った（不明日）が、虫垂炎は認められなかった。C 反応性タンパク（CRP）及び白血球の臨床検査値は正常であった。 翌年＊　3 月 12 日、本事象により全治験薬を中断した。便秘治療のためピコスルファートナトリウム及びマクロゴール 3350／塩化カリウム／炭酸水素ナトリウム／塩化ナトリウムを投与し、モルヒネ投与を延長した。 翌年＊　3 月 13 日、便秘は部分的に消失し（便秘傾向は依然みられた）、同日に退院となった。 翌年＊　3 月 26 日、全治験薬を再開した。事象は再発しなかった。 【治験担当医師が判定した因果関係】 便秘はラムシルマブ、イリノテカン、ホリナートカルシウム及び 5-フルオロウラシル、又は治験手順とは関連なし。

（LSS SE201303004128）

実施医療機関番号/被験者番号：0522-[redacted]	
報告用語： colon perforation、グレード 5	MedDRA 基本語： Large intestine perforation（大腸穿孔）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	
経過： 5[redacted]歳白人男性の症例。 【併用薬】 オメプラゾール、メトクロプラミド、PROPIOMAZINE、BETAMETASONE、オキシコドン塩酸塩水和物、HYOSCINE BUTYLBROMIDE、ミルタザピン 【病歴】病歴なし。 【経過】 20[redacted]/11/28 転移性結腸直腸癌に対し、盲検下でのラムシルマブ、イリノテカン 180 mg/m2、ホリナートカルシウム 400 mg/m2、5-フルオロウラシル急速静注 400 mg/m2、5-フルオロウラシル静注 2400 mg/m2 の投与開始。 同年＊/12/10 イレウスのため患者は入院。この日以前にイレウスに関連する既往歴はなかった。 同年＊/12/14	

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

イレウスは回復し、退院。しかしながら、経皮的内視鏡下胃瘻造設術（PEG）および静脈栄養補給を行ったこと、食べる量が少ないこと、腹痛に対し詳細不明の鎮痛剤を投与したことから、患者は完全には回復していなかった。
翌年＊/01/02
治験薬 2 サイクル目の投与後、CT スキャンにて肝転移の退縮（安定）を認めた。疾患進行があるかどうかを確認するための診断は行われなかった。
翌年＊/01/24
有害事象発現前直近のラムシルマブ、イリノテカン、ホリナートカルシウム、5-フルオロウラシルの投与。
翌年＊/01/27（発現日）
イレウス（グレード 4）のため入院（治験担当医により治験薬との因果関係は否定されている）。イレウスの原因は不明。腹痛および嘔吐を呈し、腹部 CT にてイレウスと診断された。詳細不明の鎮痛剤を投与し、胃管を挿入した。
同日、結腸の造影 CT にて PEG カテーテルが結腸内にあり、横行結腸穿孔に至っていることを認めた。

患者の状態は悪く、手術は不可能と考えられた。穿孔により全身状態が悪化し、鎮痛剤および栄養補給による緩和ケアを行った。
翌年＊/01/28
治験薬の投与を中止し、治験より脱落。
翌年＊/02/07
患者は死亡。死因は結腸穿孔の合併と報告された。剖検は行われていない。
死亡時、イレウスは未回復であった。

【治験担当医師が判定した因果関係】
大腸穿孔はラムシルマブと関連があるが、イリノテカン、ホリナートカルシウム、5-フルオロウラシルと関連なし。

（医薬品副作用・感染症症例票 201302754）

実施医療機関番号/被験者番号：0530-[redacted]	
報告用語： Neuropneic fever、グレード 3	MedDRA 基本語： Febrile neutropenia（発熱性好中球減少症）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	

経過：
4[redacted]歳アジア人女性の症例。
【併用薬】
セフロキシム　アキセチル、アセトアミノフェン、トリアムシノロン、スルファメトキサゾール、トラマドール塩酸塩、NEOMYCIN SULFATE、トリアムシノロンアセトニド、GRAMICIDIN、ベンザルコニウム塩化物、EDETATE DISODIUM、HYPROMELLOSE、塩化カリウム、塩化ナトリウム、ピリドキシン塩酸塩、パントテン酸カルシウム、ニコチン酸アミド、リボフラビン、THIAMINE HYDROCHLORIDE、アスコルビン酸、ジクロフェナクナトリウム、アルプラゾラム、LEVOCETIRIZINE、ナイスタチン、COUGH MIXTURE A

【病歴】
ホリナートカルシウム/フルオロウラシル/オキサリプラチン（FOLFOX）による治療後の咽喉痛および胃炎。治験開始前には咽頭痛はなかった。治験の開始前には放射線、歯科装置、歯の不衛生、既存の口腔病変または喫煙のような、粘膜炎、副鼻腔炎または乳様突起炎を引き起こす危険因子はなかった。しかしながら、本治験に参加する前に FOLFOX およびベバシズマブによる治療が行われたが、その期間中には口内炎を認めなかった。

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

【経過】
20[redacted]/05/26
治療開始前の好中球絶対数：5.09* (61.3 + 0) = 312.02。
同年＊/06/08
転移性結腸直腸癌の治療として、ラムシルマブ、イリノテカン（180 mg/m^2、静脈内、day 1、q14d）、ホリナートカルシウム（400mg/m^2、静脈内、day 1、q14d）、5-フルオロウラシル［400 mg/m^2 ボーラス投与（静脈内、day 1、q14d）後、2400 mg/m^2（静脈内、dav 1、2、q14d）投与］の投与開始。
同年＊/--/--
サイクル 1 における好中球絶対数：4.25* (50.1 + 0) = 212.93。
同年＊/--/--
サイクル 2 における好中球絶対数：4.77* (56.7 + 0) = 270.46
同年＊/--/--
サイクル 3 における好中球絶対数：6.52* (69.7 + 0) = 454.44
同年＊/06/28
患者は霧視、複視、羞明、眼痛、弛緩歯、咽喉乾燥、全耳鼻咽喉領域に広がる疼痛、嗄声、鼻出血を呈した（すべて非重篤）。粘膜炎、好中球減少性発熱、副鼻腔炎および乳様突起炎（全てグレード 3）と診断された。
同年＊/07/25
事象が重篤となる前の治験薬の最終投与。
同年＊/08/05（発現日）
患者は入院（入院により、粘膜炎、好中球減少性発熱、副鼻腔炎および乳様突起炎は重篤となった）。上気道感染とは診断されず。入院後、栄養障害に対して静脈内輸液を、重度の粘膜炎に対して mycostatin を投与。CT により、肺への多発性転移が見られた。好中球減少性発熱に対して mexipin を、白血球数 360（単位および基準範囲は得られていない）に対して GCSF（顆粒球コロニー刺激因子）を投与。
同年＊/08/08
事象により全治験薬を休薬。
同年＊/08/12
臨床検査結果は全て正常であったが、意識障害を呈したため、脳 CT が緊急に必要とされた。
同年＊/08/13
CT では脳病変を認めず。
同年＊/08/14
37 8 の発熱。シラスタチンにより治療。
同年＊/08/17
臨床検査結果：アルブミン 3.2 g/dL（基準範囲 3.5～5.0）、ナトリウム 132 mmol/L（基準範囲 135～148）、赤血球数 2.92M/μL（基準範囲 3.78～4.99）、ヘモグロビン 7.1 g/dL（基準範囲 10.8～14.9）、ヘマトクリット 20.9%（基準範囲 35.6～45.4）、血小板 64.0K/μL（基準範囲 150～361）、カルシウム 2.01 mmol/L（基準範囲 2.02～2.60）。他の臨床検査結果は全て基準範囲内であった。鼻出血が見られ耳鼻咽喉科を受診したが、乾性咳嗽の再発は見られなかった。他の関連する検査は施行されなかった。患者に発熱はなく、意識もはっきりしていたため、同日、患者は回復と判断された。
同年＊/08/18
患者は退院。
同年＊/09/02
全治験薬の完全な中止が決定され、患者は治験から脱落。

【治験担当医師が判定した因果関係】
粘膜炎および好中球減少性発熱はラムシルマブ、イリノテカン、5-フルオロウラシルと関連あり、ホリナートカルシウムと関連なし。
副鼻腔炎および乳様突起炎はラムシルマブと関連あり、イリノテカン、5-フルオロウラシル、ホリナートカルシウムと関連なし。
出血はラムシルマブにおいて知られている副作用である。

（医薬品副作用・感染症症例票 201111049）

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

実施医療機関番号/被験者番号：0547-[redacted]（1 件目／4 件）	
報告用語： Gastritis、グレード 3	MedDRA 基本語： Gastritis（胃炎）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	

経過：
3[redacted] 歳白人男性の症例。
【併用薬】オキシコドン塩酸塩水和物、ロラゼパム

【病歴】髄膜炎、痙攣、結腸瘻造設、白質切断および転移性直腸癌。

【経過】
20[redacted]/03/30
転移性結腸直腸癌に対し、14 日ごと投与のイリノテカン 180 mg/m^2 静注およびホリナートカルシウム 400 mg/m^2 静注、5-フルオロウラシル（400 mg/m^2 静注 1 回の後に 14 日周期の第 1、2 日目に 2400 mg/m^2 投与）との併用により、盲検下にて 14 日ごとに本剤静注投与開始。
同年＊/05/11
事象発現前の本剤および併用薬最終投与。
同年＊/05/25
5 コース目の投与日であったが、患者は気分が優れず、治療の延期を要請した。同年＊6 月 1 日に変更された。
同年＊/06/01
患者は 5 コース目の投与の為に来院した。好中球絶対数 1.13。治験薬は中止された。
同年＊/06/08（発現日）
患者は来院し、持続性悪心、嘔吐および腹部痛を訴えた。治療は延期され、患者は詳細検査とグレート 3 の悪心、グレード 3 の嘔吐およびグレード 2 の腹部痛の治療のため入院した。本剤および併用薬は中止された。入院後、患者は補液で治療され、胃腸検査が施行された。その後患者は pantprazole 40 mg 1 日 1 回経口およびオンダンセトロン塩酸塩 8 mg 経口に加え、必要に応じてオンダンセトロン塩酸塩 4 mg を 8 時間ごとに静注にて治療された。胸部 CT（病的な縦隔腫瘤またはアデノパシーはなし：両肺内に持続性両側性異常結節性浸潤あり、右上葉前方にて 2 つ、左上葉前方にて 1 つ微小に増大）、腹部および股関節 CT（肝臓全体にわたり低濃度の持続性腫瘤あり、右葉前方にて最大に、左葉にて微小に増大するものあり：肝内胆管拡張に顕著な変化なし：肝右葉の長下端、左結腸傍溝内に少量の遊離液体の発達：軟部組織腫瘤が持続的に存在するも、大きさに顕著な変化なし）が施行された。
同年＊/06/08 の時点では治験薬は中断されていた。
同年＊/06/09
磁気共鳴胆道膵管撮影が施行され、陰性であった（肝周囲に少量から中程度の量の腹水：肝内外に軽度の胆管拡張。結石や新生物は確認されなかった）。
同年＊/06/10
患者は食道胃十二指腸内視鏡検査および生検を受け、CTC グレード 3 の胃炎と診断された。悪心、嘔吐および腹部痛は胃炎の症状と判断された。
病理検査にて、反応性胃障害と一致する胃粘膜の軽度炎症および限局的な胃小窩過形成を認めた。新生物は認めなかった。MWG 染色にて H.ピロリ菌は同定されなかった。
食道生検にて、胃噴門部の胃底粘膜に間質浮腫および軽度の慢性炎症を認めた。化生、異形成、新生物は認めなかった。アルシアンブルー染色では限局的な軽度の染色を認めた。杯細胞は認めなかった。
治療後、患者の状態は改善した。同日、胃炎は回復し、患者は退院した。退院時、患者はモルヒネ硫酸塩、オキシコドン、pantoprazole およびオンダンセトロン塩酸塩を投与されていた。
同年＊/06/15
治験薬再開。

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

同年＊/08/10
疾患進行のため、治験プロトコールから離脱。

【治験担当医師が判定した因果関係】
胃炎はラムシルマブ、ホリナートカルシウムおよびイリノテカンと関連する可能性があるが、5-フルオロウラシルとの関連は恐らくない。

（医薬品副作用・感染症症例票 201107217）

実施医療機関番号/被験者番号：0547-[redacted]	（2～4 件目／4 件）
報告用語： Liver failure、グレード 4 Pulmonary Emboli、グレード 4 Intermittant Vomiting、グレード 3	MedDRA 基本語： Hepatic failure（肝不全） Pulmonary embolism（肺塞栓症） Vomiting（嘔吐）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	

経過：
3[redacted] 歳白人男性の症例。
【併用薬】
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、pantoprazole、ロラゼパム

【病歴】
髄膜炎、白質切断、痙攣発作、直腸癌、結腸瘻造設および胃炎。肺塞栓症のリスクファクターなし。

【経過】
20[redacted]/03/16
プロトロンビン時間（PT）11.4 秒（基準値 10.0～13.0）、国際標準化比（INR）0.93 RATIO（基準値 0.95～3.0）、APTT 32.5 秒（23.1～33.5：基準値 28.8 秒）。治験前、D-ダイマーは検出されなかった。
同年＊/05/30
転移性結腸直腸癌に対し、ラムシルマブ、イリノテカン 180 mg/m^2、ホリナートカルシウム 400 mg/m^2 および 5-フルオロウラシル 400 mg/m^2（FOLFIRI）を静注により投与開始（q14、Day 1）、その後 5-フルオロウラシル 2500 mg/m^2（FOLFIRI）を静注投与（q14、Dav 1、2）。
同年＊/07/13
事象発現前の治験薬最終投与。
同年＊/07/29
胸部 CT 所見：両肺の不明瞭な実質性小結節形成部位は変化無し。（右）肺門下の小リンパ節は変化なし、急性骨破壊性変化はなし。
腹部および骨盤の CT 所見：進行性の腹水および皮下浮腫。過去の治験の多くと比較すると肝転移は持続性だが極めて安定、肝内胆管の拡張あり、仙骨前の軟部組織濃度は変化なし。標的病変において疾患進行を示す肝転移が 24%増加。
同年＊/08/10
疾患進行（同年＊ /07/29 の CT 結果に基づく）により治験から脱落。
同年＊/08/11
臨床検査結果：白血球 5.9、ヘマトクリット 33.2。
同年＊/08/12（発現日）
労作時の息切れにて緊急治療室に入院。
CT の結果：上・中・下肺葉の区域気管支および亜区域気管支につながる肺動脈に多発性肺塞栓、両肺に多発性の境界不明瞭な陰影があり、転移により認められるような同様の混濁が肝臓にも認められた。また、大量の腹水を認めた。
患者は発熱、悪寒、動悸、発汗および失神を否定。

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

精査および肺塞栓（グレード 4、死亡の恐れあり）の治療のため、患者入院。治療にはワルファリンナトリウム、エノキサパリンナトリウム、疼痛管理、腫瘍学および手術に関するコンサルティングが含まれた。
同年＊/08/14
臨床検査結果：PT 18.0。
同年＊/08/15
臨床検査結果：PT 21.7、INR 2.0。
同年＊/08/16
臨床検査結果：PT 40.1、INR 3.5。D-ダイマーは検出されなかった。超音波、心エコーは施行せず。
同年＊/08/17
臨床検査結果：PT 64.8、INR 5.6。
肺塞栓症は軽快し、患者は退院した。肺塞栓症の消失を確定する記載なし。
同年＊/08/25（発現日）
グレード 4 の肝不全およびグレード 3 の嘔吐により入院。事象発現前の約 2 週間前に治験薬は中止された。
腎臓/尿管/腸（KUB）の単一ビュー：腸内ガスの閉塞性パターンなし。腹水あり。遊離ガスなし。
腹部超音波検査：多発性肝転移あり。肝内胆管拡張はあるが肝外胆管拡張は認めず（総胆管径 4.9 mm）。膵臓につながる腹部大動脈および下大静脈は腸内ガスに遮られて検出できず。
白血球 11.5、赤血球 4.29、ヘモグロビン 12.1、ヘマトクリット 35.9、血小板 415、Na 131、K 3.9、Cl 92、クレアチニン 0.5、 総ビリルビン 12.0、AST 300、ALT 189、ALP 1681、血清総蛋白 6.3、アルブミン 3.2、PT 51.9、INR 4.5、部分トロンボプラスチン時間 37 7。
同年＊/08/26
超音波ガイド下穿刺が施行され、疼痛管理および栄養補給に関するコンサルティングが行われた。
腹部および骨盤 CT の結果：肺および肝の転移が進行。仙骨前の軟部組織濃度で見られる病変（腔内構造のある膀胱後壁に浸潤しているように見える）を再度同定。軽度の突出が見られる腹部リンパ節肥大。大量の腹水。進行した持続性の肝内胆管拡張があり、肝内胆管系の合流近辺には腫瘤病変はなし。恐らく閉塞によるもの。
患者は入院時の夜にもワルファリン 1 mg を維持した。
今回、腰部 CT の再検査なし。ワルファリン治療を見送り、凝固系を詳細にモニターすることが奨励された。
同年＊/08/27
関連検査結果：PT 13.2、INR 1.2、APTT 24.5。
同日、退院。

【治験担当医師が判定した因果関係】
事象（肺塞栓症、肝不全）はラムシルマブと関連あり。事象はイリノテカン、ホリナートカルシウム、5-フルオロウラシルと関連しないと考えられた。
嘔吐はラムシルマブ、イリノテカン、ホリナートカルシウム、5-フルオロウラシルと関連あり注）。

（医薬品副作用・感染症症例票 201110019）
注）嘔吐の因果関係は LSS US201108004700 を参照。

実施医療機関番号/被験者番号：0603-[redacted]	
報告用語： Lung Interstitial Infiltrates、グレード 5	MedDRA 基本語： Lung infiltration（肺浸潤）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

経過：
5[redacted]歳白人男性の症例。
【併用薬】
アスピリン、アトルバスタチンカルシウム水和物、ビソプロロールフマル酸塩、ヒドロクロロチアジド、キナプリル塩酸塩、タムスロシン塩酸塩、ロラゼパム、塩酸セルトラリン、ガバペンチン、オメプラゾールナトリウム、オキシコドン塩酸塩水和物、PARACETAMOL、塩化カリウム、フェンタニル

【病歴】肺転移、高血圧、元タバコ使用者、酸素補充

【経過】
20[redacted]/02/11
スクリーニング時の胸部 CT 検査：間質性浸潤影に関して言及なし
同日、咳嗽（緑色の喀痰）、圧痕浮腫（1+）を伴う左下肢痛（発赤や熱感なし）を訴えた。発熱なし。
ドップラー超音波検査を施行するも、深部静脈血栓症（DVT）は否定的。
同年＊/02/12
湿性咳嗽を訴えた（発熱なし）。
レボフロキサシン水和物（500 mg/日）の投与開始（10 日間投与）。
同年＊/02/13
結腸直腸癌に対し、盲検下にて、ラムシルマブ（8 mg/kg）、イリノテカン（180 mg/m^2）、ホリナートカルシウム（400 mg/m^2）、フルオロウラシル（ボーラス投与：400 mg、持続投与：2400 mg/m^2）の静脈内投与開始（14 日毎）。事象発現前直近の投与となる。
不調訴えなし。
同年＊/02/15
左下肢疼痛は軽減。
同年＊/02/18
発熱（38.1 度）を認め、 セフロキシム（500 mg）の投与開始（7 日間投与）。
その後、発熱は入院時（2 月 28 日）までに改善した。
同年＊/02/19
体温：35.2 度
発汗および呼吸困難を認めた。
同年＊/02/20
状態やや改善。
同年＊/02/25
末梢性浮腫（1+）、疲労感、中等度の呼吸困難を認めた。
ドップラー超音波検査を施行するも深部静脈血栓症（DVT）の所見はなし。
SAO_2：安静時 99%、動作時 93%、好中球絶対数（ANC）：1000、リンパ球：18、単球：19、クレアチニンクリアランス増加：217.39（正常値：70～135）、アルブミン減少（2 月 25 日時点では値は得られていない）、尿酸減少、総タンパク減少：5.6、体温：36.4 度、ALP：795（正常値：50～136）、体重減少：96 kg（2 月 13 日時点では 101 kg）
同年＊/02/27（発現日）
SAO_2：安静時 91%、動作時 83%
咳嗽や喀血は認められなかった。冠動脈や肺疾患の既往なし。
胸部 CT 検査：両肺の上葉および下葉（特に上葉）に間質性陰影（浸潤あるいは両肺結節を伴うリンパ管への転移が考えられた）、肺塞栓なし。（検査にて粟粒性疾患の可能性が示唆されたが、その後の検査所見にて否定された）
両側上下葉の間質性陰影について初めて言及。しかし、X 線検査では認められなかった。
治験医師によると、この時点において感染症蔓延には最適の環境であったとのこと。
聴診上、肺クリア。ANC：1300
フロセミド投与。酸素療法開始。
原因確定まで予防のため、レボフロキサシン水和物、スルファメトキサゾール/トリメト

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

プリム、バンコマイシン塩酸塩、ミカファンギンナトリウムを投与。
同日、治験薬投与中止。
同年＊/02/28
グレード 3 の両側性肺浸潤のため入院となった。
断続的な努力呼吸を認めた（鼻カニューラ、6 L 酸素にて SpO_2 は 89～90%）。
下肢に圧痕浮腫（2+）を認め、また、激しい悪寒および錯乱を認めた。
呼吸数：28、体温：38.6 度
胸部 X 線検査（2013 年 2 月 11 日施行所見と比較）：上葉の浸潤影増加、上葉および下葉の間質性浸潤影増加、両側性肺炎継続（わずかに変化あり）、転移性肺疾患
酸素流量 2 L/分にて SAO_2 は 86～91%。ベンチマスクにて酸素療法（50%）開始し、SpO_2 は 93～95%に改善。
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、ミカファンギンナトリウム）の投与開始。
尿および血液培養、MRSA 検査：陰性
ANC：3100、クレアチニンクリアランス：120.77、ALP：880
同年＊/03/01
時折咳嗽を認めるも喀痰なし。日常活動の制限あり。最小限の労作にて SpO_2 は 80%に低下。
肺感染または薬剤（化学療法あるいはラムシルマブ）誘発によるものと考えられた。
発熱は 37 度まで改善。
血液、尿培養、MRSA：陰性
心エコー検査：正常、駆出率正常
ドップラー超音波検査：DVT の所見なし
同年＊/03/02
喀痰培養にてグラム陽性球菌検出。しかし、白血球数は 5.6 であり、院内感染の可能性が考えられる。
4 種の抗生剤投与継続。
ANC：5000
同年＊/03/03
4 種の抗生剤投与継続。
痰（中等度の量）を伴う咳嗽、激しい呼吸困難による食事摂取量低下を認めた。
胸部 X 線検査：不変、培養検査：陰性、ANC：7200
気管支鏡検査および生検実施の是非について協議。
同日夕刻、呼吸窮迫を呈し、ベンチマスク（100%）および鼻カニューラ（6L）にて酸素療法開始となり、ICU に移動。
同年＊/03/04
胸部 X 線検査にて改善を認めるも、PaO_2 は 61%。
喀痰グラム染色：肺炎球菌、リンパ球：11、白血球：11.5
同日夜より、二相性陽圧換気法（BiPAP）（100%）開始。
同日、治験より脱落。
同年＊/03/05
容態は安定し、腫瘍科病棟に戻る。
呼吸困難は減少。
同日朝、SAO_2：90%
喀痰培養：グラム陽性球菌［環境性（院内感染）による可能性あり］
血液および尿培養：陰性
4 種の抗生剤投与継続。
X 線検査にて肺血管床減少、両側性間質性浸潤影を認めた。
同日深夜、non-rebreather（100%）にて安静時にもかかわらず SpO_2 は 80%台前半まで低下。BiPAP 使用。
同年＊/03/06
ANC：14699

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

喀痰検体採取。
急性所見なし。
胸部 X 線検査：両側性間質性浸潤影不変、血液培養陰性
同年＊/03/07
ANC：16300、白血球：17.3
酸素および呼吸状態安定。
喀痰培養：グラム陽性球菌、グラム陰性桿菌、酵母菌（環境性の可能性あり）
喀痰培養検体を再度採取。
胸部 X 線検査：両側性間質性浸潤影不変
4 種の抗生剤投与継続。ステロイド剤を追加。
同年＊/03/08
BiPAP 使用継続。4 種の抗生剤およびステロイド剤投与継続。
ANC：15900、血液培養検査：陰性
胸部 X 線検査：右下葉（RLL）わずかに改善。他の所見は不変
同年＊/03/09
酸素（100%）療法下にても酸素飽和度低下を認め、中等度の呼吸窮迫を認めた。
BiPAP 使用。4 種の抗生剤およびステロイド剤投与継続。
胸部 X 線検査所見不変。
同年＊/03/11
昇圧剤にてもコントロール不能なグレード 3 の低血圧が発現。
呼吸不全を呈し、挿管。人工呼吸器装着。
治験医師によると、最大換気補助にて PCO_2 の上昇を認めたことより換気量が大幅に低下したとみられ、胸腔内圧上昇により静脈還流が低下したため、低血圧を呈したものと考えられた。
4 種の抗生剤投与継続。
胸部 X 線検査：両側性間質性浸潤影増加
ANC：27500、血液、尿および喀痰培養（3 回目）：陰性
同年＊/03/12
ANC：21200
新たに採取した検体の培養検査は陰性。
挿管継続。酸素化状態不安定。
胸部 X 線検査所見不変。
同年＊/03/13
ANC：21200
全ての培養検査陰性。
胸部 X 線検査：両側にびまん性の間質性浸潤影、浮腫
挿管継続。換気補助最大。PCO_2 増加。
昇圧剤開始。4 種の抗生剤継続。
治験医師によると、喀痰（3 月 2 日付の喀痰培養にて陽性を示したが、白血球は 5.6 であり、院内感染の疑い）以外の全ての培養検査は陰性であるため、白血球増加（発熱なし）の原因は、薬剤［デキサメタゾン（2 mg、1 日 2 回）およびメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（40 mg、8 時間毎）］およびストレスによる影響が考えられた。
敗血症の兆候なし。末梢血スメアは実施していない。
同年＊/03/14
挿管継続。換気補助最大。PCO_2 増加。
レジメン変更なく継続。
胸部 X 線検査：両側にびまん性の間質性浸潤影
同年＊/03/15
低血圧はグレード 4 まで増悪。
午前 10 時 30 分、死亡。死因は急性間質性肺炎と報告された。
治験医師によると、治験開始 2 日前より開始していた抗生剤治療は死亡時まで継続。
呼吸不全、呼吸困難、低酸素症、発熱は、間質性肺浸潤の一連の症状と判断された。
同年＊/03/18

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

剖検施行。
両側にびまん性肺胞障害を伴う急性間質性肺炎。両側の全葉に浸潤している粟粒型の転移性腺癌であり、原発巣結腸癌からの特徴的転移所見である。
肺障害に至った原因は特定されていないが、多数の併用薬、ショック、複数の感染症、放射線療法、輸血療法、誤嚥や化学療法薬剤などによる可能性も考えられる。
剖検結果より死因は間質性肺炎とされた。治験医師の見解では、間質性浸潤により免疫が低下したことで肺炎を引き起こしたと考えられ、死因は間質性浸潤と考えられる。

【治験担当医師が判定した因果関係】
肺浸潤は、治験薬と関連あるかもしれない。
治験薬投与開始時まで間質性浸潤影は認められていなかったが、投与開始後死亡時まで浸潤影を認めたため、治験薬との関連している可能性は高いと考えられる。
剖検結果より死因は間質性肺炎とされた。治験医師の見解では、間質性浸潤により免疫が低下したことで肺炎を引き起こしたと考えられ、死因は間質性浸潤と考えられる。

（医薬品副作用・感染症症例票 201304815）

実施医療機関番号/被験者番号：0625-[redacted]	
報告用語： hypokalemia、グレード 4	MedDRA 基本語： Hypokalaemia（低カリウム血症）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できる	

経過：
6[redacted]歳白人女性の症例。
【併用薬】
Clacks 溶液、モキシフロキサシン塩酸塩、リドカイン、プロカイン、simeticone、hydromorphone、ロペラミド塩酸塩、アトロピン硫酸塩、diphenoxylate hydrochloride、dronabinol、プロメタジン、docusate sodium、シアノコバラミン、葉酸、ピリドキシン塩酸塩、アルプラゾラム、オンダンセトロン塩酸塩

【病歴】
重要な病歴は低カリウム血症（20[redacted]年 4 月）であった。試験治療前に、糖尿病、高血圧、利尿薬使用、又は腎疾患の病歴はなかった。試験治療開始前のベースラインのカリウム値は 4.1 であった（不明日）。

【経過】
同年＊　8 月 15 日、転移性結腸・直腸癌に対し、イリノテカン 180 mg/m^2（14 日ごと、Day 1）及びホリナートカルシウム 400 mg/m^2 静脈内投与（14 日ごと、Day 1）（FOLFIRI 療法）、5-フルオロウラシル 400 mg/m^2 静脈内投与（14 日ごと、Day 1）、その後 2500 mg/m^2 静脈内投与（14 日ごと、Day 1 及び Day 2）（FOLFIRI 療法）と併用して、ラムシルマブを初回静脈内投与した。
同年＊　9 月 17 日、カリウム値は 3.3 であった。
同年＊　9 月 19 日、事象発現前の治験薬最終投与であった。
同年＊　9 月 21 日、反復分析でのカリウム値は 2.9 であった。
同年＊　9 月 24 日（治験薬最終投与 6 日後）、グレード 3 の低カリウム血症（K^+ 3.1）並びに関連症状である脱力及び疲労のため入院となった。水分補給のための静脈内輸液及びカリウム点滴による治療が実施された。
同年＊　9 月 28 日、本事象は消失したと判断した。
同年＊　10 月 1 日、試験中止を決定した。
同年＊　10 月 2 日、カリウムを経口投与とし、退院した。カリウム値の報告単位は mmol/L であり、正常範囲は 3.5～5.1 であった。

【治験担当医師が判定した因果関係】

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

本事象と治験薬及び治験手順は関連なし。低カリウム血症による入院はラムシルマブ及び化学療法とは関連なしであり、液体摂取不良、拒食、及び水分補給のための来院拒否と関連あり。

（LSS US201209007415）

実施医療機関番号/被験者番号：0630-[redacted]	
報告用語： nausea、グレード 3 vomit、グレード 3	MedDRA 基本語： Nausea（悪心） Vomiting（嘔吐）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	

経過：
6[redacted] 歳白人女性の症例。
【併用薬】
メトホルミン、メトプロロール、ロラゼパム、ビタミン剤（詳細不明）、ゲムフィブロジル、ガバペンチン、prochlorperazine edisylate

【病歴】
転移性大腸癌であった。20[redacted] 年 9 月 20 日に行った CT 検査で、大動脈肺動脈窓（AP 窓）に新たな疾患が認められたが、膵頭部領域の、安定的からおそらく縮小する病変であった。同年＊　11 月 3 日の検査で、AP 窓内リンパ節#1 の縦隔アデノパシーに 3.0×2.4 cm の肥大が認められた。肝密度低下もみられた。同年＊　11 月 8 日の臨床検査値はナトリウム 143、カリウム 4.4、血中尿素窒素 20、クレアチニン 0.6、白血球数 8.1、ヘモグロビン 14.3、ヘマトクリット 41.0、血小板数 275 であり、尿検査は正常であった。

【経過】
同年＊　11 月 14 日、結腸・直腸癌に対し、イリノテカン 180 mg/m^2 静脈内投与（14 日ごと、Day 1）、ホリナートカルシウム 400 mg/m^2 静脈内投与（14 日ごと、Day 1）、5-フルオロウラシル 400 mg/m^2 急速静脈内投与（14 日ごと、Day 1）と併用して、ラムシルマブを静脈内投与（14 日ごと）した。事象発現前の治験薬投与は初回投与のみであった。
同年＊　11 月 14 日の臨床検査値は、ナトリウム 147、カリウム 4.3、血中尿素窒素 22、クレアチニン 0.5、白血球数 8.7、ヘモグロビン 14.5、ヘマトクリット 42.0、血小板数 268 であった。
同年＊　11 月 15 日（治験薬初回投与 2 日後）、悪心及び嘔吐により入院となった。患者の報告によると、同年＊　11 月 14 日午後から、悪心、嘔吐及び頭痛があった。ロラゼパム及び prochlorperazine edisylate を投与したが改善しなかった。病院でファモチジン、デキサメタゾン及びオンダンセトロン塩酸塩を投与したが改善しなかった。経過観察並びに水分補給及び制吐剤を用いた治療のため入院となった。
同年＊　11 月 15 日午後までに頭痛は消失した。臨床検査値は、ナトリウム 138、カリウム 4.0、血中尿素窒素 19、アルブミン 3.5、総ビリルビン 0.7、及びクレアチニン 0.9 であった。白血球数は 9.2、ヘモグロビン 12.8、ヘマトクリット 37.9、血小板数 116 であった。アミラーゼ又はリパーゼ値は提供されていない。入院中の画像検査は行わなかった。
同年＊　11 月 16 日、退院となり、事象は消失したと判断した。
同年＊　11 月 30 日、口内炎（重篤な有害事象ではない）のため治験薬を一時中断した。歯科医が口内炎を診察し、抗生剤（詳細不明）を投与した。口内炎は消失した（不明日）。
同年＊　12 月 7 日、治験薬の投与を再開した。イリノテカン投与量に変更はなく、制吐剤を増量した。治験担当医師は、初回投与時（同年＊　11 月 14 日）には適切な制吐剤治療は行われなかったと述べた。

【治験担当医師が判定した因果関係】

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

本事象はラムシルマブ及びイリノテカンと関連あり、ホリナートカルシウム、5-フルオロウラシル及び治験手順と関連なし。ラムシルマブ及びイリノテカンが悪心及び嘔吐の原因となり得る。

（LSS US201111005479）

実施医療機関番号/被験者番号：0633-[redacted]	
報告用語： diarrhea with recent c.diff colitis、グレード 3	MedDRA 基本語： Clostridium difficile colitis（クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	

経過：
4[redacted]歳白人男性の症例。
【併用薬】
HYDROMORPHONE、アトロピン硫酸塩水和物、DIPHENOXYLATE HYDROCHLORIDE、スクラルファート水和物、オキシコドン塩酸塩水和物、メチルフェニデート塩酸塩、ヒドロクロロチアジド、メトロニダゾール、SACCHAROMYCES BOULARDII

【病歴】高血圧、肛門周囲痛、低カリウム血症、下痢、クロストリジウム感染。

【経過】
20[redacted]年 6 月から同年＊　7 月にかけて、直腸癌の原発巣への放射線療法施行。
翌年＊/04/12
転移性結腸直腸癌に対し、盲検下にて本剤およびイリノテカン 180 mg/m^2、葉酸 400 mg/m^2、5-フルオロウラシル 400 mg/m^2 を 14 日おきに静注にて投与開始。
翌年＊/04/25
治験薬の直近投与。
翌年＊/05/02
下痢を発症したが、ロペラミドやジフェノキシラート・アトロピンでは回復しなかった。
翌年＊/05/05
便培養にてクロストリジウム・ディフィシルに対して陽性であったため、メトロニダゾール 500 mg（1 日 3 回）及びサッカロミセス・ブラウディ（連日）の投与開始。直腸周囲の痛み及び下痢は継続。
翌年＊/05/09
下痢の増悪について診察を受けるため、救急治療室へ搬送。静脈内輸液、バンコマイシン及び痛み止めが投与されたが、入院はしなかった。治験薬は休薬。
翌年＊/05/10（発現日）
難治性直腸痛のため、再び救急治療室へ搬送。クロストリジウム・ディフィシルに起因する重度の下痢と慢性直腸痛のためにその後入院。入院時所見：カリウム 2.9、白血球 2.6、ヘモグロビン 11.5、好中球 62%、血小板 216。治療はバンコマイシン 250 mg（1 日 4 回）を継続。
翌年＊/05/12
ファイバースコープ S 状結腸鏡検査にて重度の直腸潰瘍を確認。同年＊　6 月から同年＊　7 月にかけて施行された直腸癌の原発巣への放射線療法によるものと考えられた。メサラミン浣腸による治療を開始し、バンコマイシンとプロバイオティックスによる治療を継続。便流変更結腸瘻造設の外科的処置も計画された。
翌年＊/05/17
直腸潰瘍は回復し、患者は退院。
翌年＊/05/31
下痢は退院時には大幅に改善されており、回復。
患者は治験から脱落はしていない。

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

【治験担当医師が判定した因果関係】
関連あり。免疫システムの低下による可能性ありと考えられる。

（医薬品副作用・感染症症例票 201106053）

実施医療機関番号/被験者番号：0639-[redacted]	
報告用語： vaginal hemorrhage - tumor related、グレード 2	MedDRA 基本語： Tumour haemorrhage（腫瘍出血）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	

経過：
6[redacted]歳白人女性の症例。
【併用薬】hydrocodone bitartrate／アセトアミノフェン、塩化マグネシウム、エソメプラゾール、塩化カリウム、プロクロルペラジンマレイン酸塩、ワルファリン、インスリン

【病歴】生検後の持続的な斑形成がみられた。20[redacted]年 8 月 31 日の生検後、斑形成が断続的に発現した。手術又は放射線治療には不適格であった。腫瘤は静脈及び右仙骨に浸潤していた。同年＊　11 月 29 日、腫瘍関連膣出血が多少みられた。10年前＊ 10 月に補助治療としての骨盤及び背部の放射線治療歴があった。翌年＊　1 月より深部静脈血栓症（DVT）予防のため、抗凝固剤治療を行っていた。ワルファリン投与開始前である同年＊　11 月 30 日のベースライン時の臨床検査値は、プロトロンビン時間 9.6 秒、国際標準比（INR）1.0、部分トロンボプラスチン時間 27.4 秒であった。血小板数は、翌年＊　1 月 3 日の 203 から翌年＊　1 月 9 日の 108 に減少し、翌年＊　1 月 17 日までに 169 に回復した。翌年＊　10 月 19 日のベースライン時の肝機能検査値は、総ビリルビン（TB）0.5、血中アルカリホスファターゼ（ALP）91、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）24.0、及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）33.0 であった。

【経過】
同年＊　10 月 19 日、転移性結腸・直腸癌に対し、イリノテカン 180 mg/m^2 及びホリナートカルシウム 400 mg/m^2 静脈内投与（14 日ごと、Day 1）、5-フルオロウラシル 400 mg/m^2 急速静脈内投与（14 日ごと、Day 1）、その後 2400 mg/m^2 静脈内投与（14 日ごと、Day 1 及び Day 2）と併用して、ラムシルマブ 8 mg/kg を静脈内投与（14 日ごと）した。事象発現前の治験薬の最終投与日は翌年＊　7 月 3 日であった。
翌年＊　7 月 17 日（初回投与約 9 ヵ月後）、グレード 2 の膣出血及び INR 上昇により入院となった。化学療法予定日の前日に外来受診のために来院した。外来受診中、患者は膣からの多量の出血が過去 2 週間継続していることを報告した。患者の娘によると、患者は過去 2 週間で出血の多い日には生理用パッドを 1 日 4～5 枚使用しており、患者は脱力感を訴えた。ヘモグロビン（Hgb）が 10.7 から 8.1 に低下したため、ワルファリンを 3 日間中断し、ビタミン K を 3 日間処方するとともに、外来で輸血を依頼した。輸血には約 24 時間を要する事前の許可が必要なため、救急部門に搬送し、膣出血による入院となった。翌年＊　2 月からのワルファリン投与は治療的用量であった。外来での INR は 4.3 であり、入院時には 6.7 であった。赤血球輸血前に末梢スティックで測定した部分トロンボプラスチン時間及びプロトロンビン時間は 93.5 と 69.3 であった。血小板数は 170 であった。翌年＊　7 月 17 日に行ったプロトロンビン時間及び部分トロンボプラスチン時間延長時の肝機能検査値は以下のとおりであった：TB 0.5、ALP 83.0、AST<13.0 及び ALT 24.0。同日の血小板数は 174000/μL で正常範囲内であった。プロトロンビン時間及び部分トロンボプラスチン時間の延長を評価するための検査は行わなかったが、治験担当医師は、体重減少に加えてワルファリンを投与したことが要因となり、プロトロンビン時間及び部分トロンボプラスチン時間検査値に影響を及ぼしたと考えた（治験担当医師により、部分トロンボプラスチン時間延長は重篤な有害事象ではないと判断された）。濃厚赤血球の輸血及びビタミン K の投与を行った。治験薬は翌年＊　7 月 17 日に中断した。

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

翌年＊　7月 19 日までに膣出血は止まり、抗凝固剤治療を中断した。3 単位の輸血後、ヘモグロビンが上昇した。ヘモグロビンは 12、ヘマトクリットは 35.1、プロトロンビン時間は 57.4、INR は 5.5 であった。
翌年＊　7月 20 日までの期間に出血は認められず、安定的であったため同日の退院となった。
翌年＊　7月 23 日、プロトロンビン時間延長は消失した。
翌年＊　8月 1 日、全治験薬を再開した。両事象は消失した。
翌年＊　12 月 14 日、最終来院時に部分トロンボプラスチン時間が依然延長していたとの治験担当医師の報告があった。膣出血は、転移部位の腫瘍が原因であったことが明らかになった。膣出血は数個の斑形成のみを伴い改善した。

【治験担当医師が判定した因果関係】
治験協力者の意見では、本膣出血はラムシルマブに関連する可能性があり、その他の治験薬とは関連なしと評価された。INR 上昇はいずれの治験薬とも関連なしと評価された。両事象ともに治験手順と関連なし。治験担当医師は更に、他の要因が関わっていたものの（腫瘍、INR 上昇）、膣出血と治験薬との因果関係は否定できないとした。INR 上昇は、患者が抗凝固治療を行っていたため、関連なしであった。転移性大腸疾患の子宮頸部への転移が生検で認められたため、膣出血関連腫瘍出血と 5-フルオロウラシル及びイリノテカンとは関連なし。

（LSS US201207006392）

実施医療機関番号/被験者番号：0643-[redacted]	
報告用語： Mental Status Change、グレード 4	MedDRA 基本語： Mental status changes（精神状態変化）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	

経過：
7[redacted] 歳白人女性の症例。
【併用薬】
酸素、コレスチラミン、アジスロマイシン水和物、BENZONATATE、沈降炭酸カルシウム、COLECALCIFEROL、WARFARIN SODIUM、フロセミド、ガバペンチン、ヒドロクロロチアジド、INSULIN BOVINE、インスリン　グラルギン（遺伝子組換え）、ロサルタンカリウム、ナイスタチン

【病歴】肺転移、肝転移、高血圧、うつ病、不安、糖尿病

【経過】
20[redacted]/02/22
転移性結腸直腸癌に対し、盲検下でのラムシルマブおよびイリノテカン（180 mg/m^2、静注、q14d、day 1）、ホリナートカルシウム（400 mg/m^2、静注、q14d、day 1）、フルオロウラシル（400 mg/m^2、ボーラス静注、q14d、day 1→2400 mg/m^2、静注、q14d、dav 1、2）の投与開始。
翌年＊/01/17
事象発現前のラムシルマブ、イリノテカン、ホリナートカルシウム、フルオロウラシルの直近投与。
翌年＊/01/28
患者は上気道感染を呈した（～翌年＊/02/04）。経口および静注の抗生物質（アジスロマイシン等）による治療を受けた。
翌年＊/02/04
頭部の CT スキャンの結果：特別な所見なし。
翌年＊/02/05（発現日）
精神状態変化（グレード 3）のため入院。さらに、血圧上昇および頭痛を発現。尿培養

は陽性、胸部 X 線検査では肺病変の急激な悪化は認められなかった。脳 MRI にて副鼻腔炎を認めた。尿検査の結果、患者は尿路感染と診断された。尿路感染はレボフロキサシン（静注）にて治療され、患者は急速に改善した。事象発現時、血液培養は施行されなかった。
翌年＊/02/06
事象回復。患者はレボフロキサシン（経口、7 日間）を処方され自宅退院となった。
治験薬は継続された。

【治験担当医師が判定した因果関係】
ラムシルマブおよび同種の薬剤は脳卒中や可逆性後白質脳症を引き起こすことが知られており、精神状態変化はラムシルマブと関連しているかもしれない。イリノテカン、ホリナートカルシウムおよびフルオロウラシルとの関連はないと考える。
また、精神状態変化は既存の感染症により生じたとも考える。

（医薬品副作用・感染症症例票 201302528）

実施医療機関番号/被験者番号：0918-[redacted]	
報告用語： UTI、グレード 3	MedDRA 基本語： Urinary tract infection（尿路感染）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できる	

経過：
7[redacted] 歳白人女性の症例。
【併用薬】胸焼けに対するオメプラゾール

【病歴】20[redacted] 年 6 月からの腎結石症であった。

【経過】
翌年＊　11 月 6 日、転移性結腸・直腸癌に対し、イリノテカン 180 mg/m^2 静脈内投与（14 日ごと、Day 1）、ホリナートカルシウム 400 mg/m^2 静脈内投与（14 日ごと、Day 1）、5-フルオロウラシル（5-FU）400 mg/m^2 急速静脈内投与（14 日ごと、Day 1）、その後 2400 mg/m^2 静脈内投与（14 日ごと、Day 1 及び Day 2）と併用して、ラムシルマブを静脈内投与した。事象発現前の最終投与日は、ラムシルマブ、イリノテカン及びホリナートカルシウムが 翌年＊　12 月 18 日、5-FU が 翌年＊　12 月 20 日であった。
翌々年＊ 1 月 4 日（ラムシルマブ、イリノテカン及びホリナートカルシウムの最終投与 18 日後、5-FU の最終投与 16 日後）、グレード 3 の尿路感染により入院となった。高度の疲労、両下肢の浮腫の悪化、及び腹部腫脹の悪化を伴っていたことが報告された（重篤な有害事象として報告はされなかった）。飲食を拒否し、やがて自力で立つことができなくなった。両下肢の浮腫の悪化はおそらく低アルブミン血症が原因と考えられたが、静脈系に影響する腹部の所見を除外できなかった。翌々年＊ 1 月 4 日の臨床検査値は、カリウム 3.33 mEq/L（3.50～5.10）、アルブミン 2.9 g/dL（3.2～4.6）、クレアチニン 1.5 mg/dL（0.50～0.15）及びヘモグロビン 10.7 g/dL（12.0～16.0）であった。
翌々年＊ 1 月 6 日、腹部超音波検査を実施し、大網ケーキを含むエコー源性所見が複数認められた。尿検査では尿路感染が示唆されたため、オフロキサシン及びフロセミドによる治療を行った。さらに、蜂巣炎に対するセファレキシン一水和物及び低カリウム血症に対するカリウムも投与した（両事象とも重篤な有害事象としての報告はなかった）。同日、尿路感染は消失し、同日に退院し、高齢者用施設に入所した。
翌々年＊ 1 月 15 日、治験薬投与中止を決定し、試験を中止した。

【治験担当医師が判定した因果関係】
グレード 3 の尿路感染はラムシルマブ、イリノテカン、ホリナートカルシウム及び 5-FU と関連あり、治験手順とは関連なし。治療により血球数が減少したことが感染の原因となった可能性がある。

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

【治験依頼者の見解】
治験担当医師は本事象について、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と関連あり、治験手順とは関連なしと報告した。治験薬概要書に基づくと、本事象はラムシルマブに関して予測できる事象ではなく、関連する参考安全性情報に基づくと、5-FU、ホリナートカルシウム及びイリノテカンで記載がある。翌々年＊ 1 月 28 日時点で、ラムシルマブに関する治験依頼者の有害事象データベースに基づき尿路感染（基本語）の過去の報告を確認したところ、過去に尿路感染 31 件、細菌性尿路感染 1 件、腸球菌性尿路感染 1 件、尿路性敗血症 3 件、膀胱炎 1 件及び腎感染 1 件が報告されていた。しかし、本症例での事象がラムシルマブと関連する合理的な可能性を示唆する重要なエビデンスが存在すると治験依頼者は考えていない。治験担当医師は、治験薬投与により血球数減少が起き、それが感染の原因になった可能性があることを根拠に因果関係を判断した。血球数の検査結果は提供されていない。感染及び好中球減少は、5-FU 及びイリノテカンで既知のリスクとして知られているため、治験依頼者は、尿路感染事象が 5-FU 及びイリノテカンに関連する可能性があると考える。しかし、好中球減少はラムシルマブ及びホリナートカルシウムでは既知のリスクとして知られていない。したがって、尿路感染事象がラムシルマブ及びホリナートカルシウムに関連することを示す意義のあるエビデンスはないと考える。因果関係の判定には、患者は腎瘻造設を行っており、尿路感染のリスクが上昇するという事実が交絡している。

（LSS IL201301001782）

実施医療機関番号/被験者番号：0928-[redacted]	
報告用語： HEMATEMESIS、グレード 5	MedDRA 基本語： Haematemesis（吐血）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	
経過： 6[redacted] 歳白人男性の症例。 【併用薬】アスピリン 【病歴】 心筋梗塞、冠動脈ステント挿入、心カテーテル、血管腫、静脈血栓症、高比重リポ蛋白減少、結腸直腸癌、憩室炎、直腸出血、痔核 【経過】 20[redacted]/11/04 転移性結腸直腸癌に対し、ラムシルマブ、イリノテカン 180 mg/m^2、ホリナートカルシウム 400 mg/m^2 の投与（q14d Day 1）、およびフルオロウラシル（400 mg/m^2、ボーラス投与、q14d Day 1、その後 2400 mg/m^2、q14d Day 1、2）の投与開始（いずれの薬剤も静注、事象発現前のラムシルマブ、イリノテカンおよびホリナートカルシウム最終投与）。 同年＊/11/06 事象発現前のフルオロウラシル最終投与。 同年＊/11/14 患者は疲労およびメレナ［ヘモグロビン値：9（単位は得られず）］により来院。1 週間前に直腸出血があり、腫瘍科外来受診前に 2 日間でほぼ消失したと述べた。理学的検査にて、血行動態は安定しており、発熱および活動性出血は認められなかった。 出血源および出血部位を特定するために施行された診断検査の結果は得られていない。 血液培養（好気培養）：Roseomonas 属グラム陰性球桿菌 同年＊/11/15 患者は輸血を受けた。 同年＊/11/16（発現日）	

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

自宅にて死亡。死因は確定していないが、鑑別診断により上部消化管出血（コーヒー残渣様の大量喀血）、心イベント、および敗血症が示唆された。
感染症専門医との協議により敗血症の可能性はおそらくなしと判断された。血液サンプルにて認められた Roseomonas 属グラム陰性球桿菌はおそらくコンタミネーションによるものと考えられた。
剖検は施行されなかった。

【治験担当医師が判定した因果関係】
ラムシルマブと関連あり。
出血の原因は不明であるが、抗血管新生薬が有害事象を引き起こした可能性があるため、ラムシルマブとの関連性を除外することはできない。
イリノテカン、フルオロウラシル：関連なし（血小板数は正常範囲内のため）
ホリナートカルシウム：関連なし

（医薬品副作用・感染症症例票 201218920）

実施医療機関番号/被験者番号：0952-[redacted]	
報告用語： Venous thrombosis、グレード 2	MedDRA 基本語： Venous thrombosis（静脈血栓症）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	

経過：
6[redacted] 歳白人男性の症例。
【併用薬】事象の徴候以前 7 日間に併用薬投与はなかった。

【病歴】
病歴は得られていない。患者は、喫煙、転移性癌及び化学療法のリスク因子を有していると報告された。

【経過】
20[redacted] 年 2 月 18 日、転移性結腸・直腸癌に対し、イリノテカン 180 mg/m^2 静脈内投与（14 日ごと、Day 1）、ホリナートカルシウム 400 mg/m^2 静脈内投与（14 日ごと、Day 1）、5-フルオロウラシル 400 mg/m^2 急速静脈内投与（14 日ごと、Day 1）、その後 2400 mg/m^2 静脈内投与（14 日ごと、Day 1 及び Day 2）と併用して、ラムシルマブを初回投与した。事象発現前の最終投与日は、ラムシルマブ、イリノテカン及びホリナートカルシウムが同年＊　2 月 18 日（初回投与日と同日）、5-フルオロウラシルが同年＊　2 月 20 日であった。
同年＊　2 月 28 日（ラムシルマブ、イリノテカン及びホリナートカルシウムの最終投与から 11 日後かつ 5-フルオロウラシルの最終投与から 9 日後）、静脈血栓症（CTC グレード 2）のため入院となった。当初、同年＊　2 月 28 日に丹毒の疑いで病院に搬送されたが、超音波検査で両下肢の静脈血栓が確認された。同年＊　2 月 28 日の臨床検査値は、血小板数が 146×10^9/L であった（正常範囲：150～400）。同年＊　2 月 28 日に nadroparin 投与を開始した。
同年＊　3 月 1 日、ドップラー検査で、総大腿静脈及び浅大腿静脈並びに小伏在静脈にも血栓が認められた。下肢は浮腫状であった。鼠径管に数個のリンパ節腫大があった（最大は直径 17×12 mm）。
同年＊　3 月 2 日、D-ダイマーが 3.12 μg/mL であった（正常値：<0.35）。
同年＊　3 月 6 日、下肢の浮腫が持続していたため、後遺症を伴う回復と判断した。同日、退院となった。本事象に対して、全治験薬に関する措置は行わなかった。

【治験担当医師が判定した因果関係】
ラムシルマブ及び／又は化学療法に血栓作用があるため、静脈血栓症は全治験薬と関連あり、治験手順とは関連なし。

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

（LSS HU201303000760）

実施医療機関番号/被験者番号：0980-[redacted]	
報告用語： dehydration、グレード 1 Laryngeal mucositis、グレード 3 Mucositis、グレード 2 Neutropenia、グレード 4 Pulmonary Embolism、グレード 4	MedDRA 基本語： Dehydration（脱水） Laryngeal inflammation（喉頭の炎症） Mucosal inflammation（粘膜の炎症） Neutropenia（好中球減少症） Pulmonary embolism（肺塞栓症）
投与群：ラムシルマブ	
治験依頼者が判定した因果関係：否定できない	

経過：
5[redacted]歳白人女性の症例。
【併用薬】
ジフェンヒドラミン塩酸塩、アセトアミノフェン、フェキソフェナジン塩酸塩・塩酸プソイドエ、デキサメタゾン、マクロゴール、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、乾燥硫酸鉄（2）

【病歴】口内刺激と乾燥に対し magic mouth wash が処方されていた。

【経過】
20[redacted]/02/13
ベースラインの CT 検査にて両下肺野に軽微な依存性無気肺（dependent atelectasis）を認めた。
同年＊/02/14
CT 再検査を施行。前日（2/13）検査分と比較し、両下肺野の無気肺の増強とわずかな両側胸水の増加を認めた。
同年＊/06/12
初期の遠隔転移を伴う結腸直腸癌に対し、盲検下にてラムシルマブ、イリノテカン（180 mg/m^2、静注、q14d、day1）、ホリナートカルシウム（400 mg/m^2、静注、q14d、day 1）、フルオロウラシル（400 mg/m^2、ボーラス静注、q14d、day 1→2400 mg/m^2、静注、q14d、day 1、2）の投与開始。
同年＊/06/24
ラムシルマブ、イリノテカン、ホリナートカルシウム、フルオロウラシルの直近投与。
同年＊/06/28（発現日）
重度の嚥下困難のため来院。患者は重度の口内炎/粘膜炎（グレード 4）、喉頭粘膜炎（グレード 4）、咽頭炎を呈していたと報告された。
患者は帰宅を希望。すでに処方されていたナイスタチンおよびその他の経口鎮痛薬の作用を促進させる viscous xylocaine が投与されたが、その夜、症状は悪化。
さらに患者は、腹痛（痛みは 10 中 6）および下痢（グレード 3）を発現し、救急治療室を受診。軽度の脱水、好中球減少症（グレード 4）と診断され、嚥下不能であった。腹部 X 線検査にて右胸水貯留の可能性を認めた。
同年＊/06/29（発現日）
下痢（グレード 3）、腹痛（グレード 3）、化学療法による粘膜炎（グレード 4）、好中球減少症（グレード 4）、脱水（グレード 1）、喉頭粘膜炎（グレード 3）、胸水（グレード 1、非重篤）のため内科・外科病棟に入院。
疼痛の原因として、腹部の粘膜炎または口内炎、下痢の原因として粘膜炎が考えられた。おそらく化学療法に起因する粘膜炎が 2 箇所認められた。口腔および咽頭の炎症は痛みがひどく、患者は摂食および嚥下不能となった。また、腹部の炎症は、下痢および腹痛を引き起こした。喉頭粘膜炎、咽頭炎、および口腔粘膜炎はいずれも口腔および咽頭内であり、腸炎、口内炎、および粘膜炎はおそらく胃および腸に原因があると考えら

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

れた。クロストリジウム・ディフィシレの便培養検査および便中ラクトフェリン検査を施行したが、どちらも陰性であった。
栄養管理、水分管理および粘膜炎が続いている消化器系の養生のため、静注輸液、非経口栄養剤、および清澄流動食にて治療され、シプロフロキサシン、フラジール、ヘパリン（点滴）、疼痛管理、プロトンポンプ阻害薬（静注）も投与された。フィルグラスチム、hydromorphone（PCA ポンプを使用）、炎症軽減のため糖質コルチコイド、インスリン、リドカインを含む magic mouthwash（洗口液）、ロラゼパム（静注）、モルヒネ（静注）、食欲増進のため megesterol を投与。好中球減少症および貧血に対し、neulasta および経口鉄剤が投与され、血球数は正常値に改善。便検査は陰性であったため、抗生物質の投与は中止された。
定期的 X 線検査にて胸水を認めたが、症状はなく胸水ドレナージは行われなかった。
入院中、粘膜炎はいくらか改善を認めたが、状態は深刻であった。
同年＊/07/03（発現日）
依然として入院中であり、胸痛を発現。肺塞栓症が疑われたため、胸部および腹部造影 CT 検査を施行し、左肺に肺塞栓症（グレード 4）および左総腸骨静脈に血栓を認めた。血栓は下大静脈まで及び、患者が新たな肺塞栓症を発現する危険性は高かった。抗凝血剤投与および凝固モニタリングが開始された。ヘパリンの点滴投与が開始され、ワルファリンの処方を受けた。
転帰は、粘膜炎：未回復、好中球減少症：軽快、脱水：軽快、喉頭粘膜炎：軽快、肺塞栓症：軽快。
同年＊/07/10
退院。
同年＊/07/16
経過観察のため来院。粘膜炎は継続しており、患者は粘膜炎のために経口摂取が著しく低下し、体重は同年＊/6/24 から 4.4%減少したが、BMI 値 20.2（18.5～24.9）あり基準値内であったため、重篤な有害事象とみなされなかった。患者は脱水の症状を呈し、脈拍は 118 と軽度の低血圧状態であった。食欲不振、粘膜炎、回復には至らず、悪心、嘔吐といった症状が持続していた。
患者は coumadin を投与された。magic mouthwash は継続され、静注輸液が 1 日 1 回行われた。
化学療法の毒性のため、ラムシルマブ、イリノテカン、ホリナートカルシウム、フルオロウラシルの投与中止が決定され、患者は治験から脱落。今後の化学療法について検討されることとなった。
同年＊/07/18
腹痛は持続。救急治療室を受診し、X 線検査を受けたが新たな所見は得られず、患者は帰宅。
同年＊/07/19
患者は、症状は改善していると述べた。
同年＊/07/23
経過観察のため、再来院。体調はさらに軽快し、経口摂取は増加したが、口腔・咽頭粘膜炎は継続していた。脱水は回復。
同年＊/07/26
肺塞栓症は回復。症状が消失し外来にて coumadin を継続となり、PT/INR の経過観察となった。
転帰は、粘膜炎：グレード 2 に軽快、好中球減少症：回復、喉頭粘膜炎：グレード 1 に軽快。
経過観察および検査のため、同年＊/07/29 に再来院が予定された。
同年＊/07/29
粘膜炎および喉頭粘膜炎は回復。
同年＊/08/14
胸部・骨盤部造影 CT 検査にて胸水の回復と両下肺野の無気肺のほぼ完全な回復を認めた。
既存の胸水についても回復と判断された。

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

【治験担当医師が判定した因果関係】
「肺塞栓症」はラムシルマブと関連があるが、イリノテカン、ホリナートカルシウム、フルオロウラシルと関連なし。
治験薬概要書によると、ラムシルマブ投与および細胞毒性化学療法を受けている患者にて静脈血栓塞栓症（VTE）の発現が認められた。

「粘膜炎」、「脱水」、「喉頭粘膜炎」はラムシルマブ、イリノテカン、フルオロウラシルと関連があり、ホリナートカルシウムと関連なし。
粘膜炎は、ラムシルマブおよび併用抗癌剤（イリノテカン、ホリナートカルシウム、フルオロウラシル）において一般的な副作用であり、喉頭粘膜炎および胸水は、ラムシルマブおよび併用抗癌剤投与による副作用かもしれない。
脱水は、粘膜炎（ラムシルマブおよび併用抗癌剤投与の副作用かもしれない）による嚥下困難のために発現した。

（医薬品副作用・感染症症例票 201312305）

2.7.6.5 I4T-IE-JVBH（IMCL CP12-0709）試験（参考資料、添付資料番号：第5.3.5.2.1 項）

2.7.6.5.1 試験方法

項　目	内　　容
標題	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非盲検、多施設共同、第 II 相臨床試験
実施医療機関数及び実施国	8 施設（カナダ、スペイン）
試験実施期間	2009 年 4 月 ■ 日～2011 年 8 月 ■ 日
開発の相	第 II 相
目的	1. 主要目的 転移性結腸・直腸癌患者を対象に、一次治療としてラムシルマブ（IMC-1121B；LY3009806）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。 2. 副次的目的 以下の項目をそれぞれ評価する。 · 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、免疫原性
試験デザイン	本試験は、未治療の局所進行又は転移性の結腸・直腸癌患者を対象に、2 週ごとにラムシルマブを mFOLFOX-6 と併用投与する非盲検、多施設共同、多国間、第 II 相臨床試験であった。原疾患の増悪や許容できない毒性、治験実施計画書の不遵守が認められるか、同意が撤回される又は治験担当医師が判断するまで投与を継続した。
症例数	計画例数：45 例 投与例数：48 例
診断及び主要な組み入れ基準	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組織学的又は細胞学的に確認された 18 歳以上の患者で、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）Version 1.0 で定義された測定可能な標的病変を 1 つ以上有し、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（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を対象とした。 結腸・直腸癌に対して前治療として全身性の化学療法（アジュバント療法は許容した）、生物学的製剤、治験薬又は血管新生阻害剤による治療を受けた患者、長期的な全身性ステロイド療法を受けている患者、急性又は亜急性の腸閉塞、症候性の脳又は軟髄膜転移を有する患者、ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼが欠損している患者、進行中又は活動性の感染症もしくはコントロール不良の高血圧又は他の疾患を有する患者は除外した。
治験薬の用量及び投与方法	＜ラムシルマブ＞ ラムシルマブを 5 mg/mL 又は 10 mg/mL の濃度で調製した注射液（250 mg/50 mL 又は 500 mg/50 mL の 1 回使い切りバイアル）として供給された。 ラムシルマブ 8 mg/kg を 2 週間に 1 回、各サイクルの Day 1 に 60 分か

	けて静脈内投与した。投与速度は 25 mg/分を超えないこととした。 ラムシルマブ投与前（初回投与前を含む）の前投薬は必須ではなく、治験担当医師の判断で行うこととした。グレード 1 又は 2 の infusion-related reaction（IRR）関連事象が発現した場合、次のラムシルマブ投与前に前投薬としてジフェンヒドラミン塩酸塩 50 mg 静脈内投与を行い、治験担当医師の判断でその他の前投薬も追加できることとした。グレード 1 又は 2 の IRR 関連事象が 2 回発現した場合、次のラムシルマブ投与前に前投薬としてジフェンヒドラミン塩酸塩 50 mg 静脈内投与、アセトアミノフェン 650 mg 経口投与及びデキサメタゾン 10 mg 静脈内投与（又は相当する薬剤）を行うこととした。 ＜オキサリプラチン＞ オキサリプラチン 85 mg/m^2 を 2 週間に 1 回、ラムシルマブの投与終了 1 時間後に 2 時間かけて静脈内投与した。 ＜ホリナートカルシウム＞ ホリナートカルシウム 400 mg/m^2 を 2 週間に 1 回、オキサリプラチンの投与終了直後又はオキサリプラチンと同時（投与バッグは別にする）に 2 時間かけて静脈内投与した。 ＜5-FU＞ 5-FU 400 mg/m^2 を 2 週間に 1 回、ホリナートカルシウムの投与終了直後に 2～4 分かけて急速静脈内投与し、その後 5-FU 2400 mg/m^2 を 46 時間かけて持続静脈内投与した。
投与期間	原疾患の増悪や許容できない毒性、治験実施計画書の不遵守が認められるか、同意が撤回されるまで（又は他の投与中止基準に該当するまで）2 週ごとの投与を継続した。
評価項目	＜有効性＞ 無増悪生存期間、奏効率（最良総合効果による）、奏効期間、全生存期間 ＜安全性＞ 有害事象、重篤な有害事象、有害事象による投与中止、死亡、理学的所見、臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学検査を含む）、併用薬 ＜薬物動態＞ 投与前及び投与終了 1 時間後（その他の時点も追加可能）の血清中濃度を [redacted] 社で Original assay により測定した［測定方法の詳細について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）時の概要（第 2.7.1 項）参照）］。 ＜免疫原性（抗ラムシルマブ抗体）＞ 初回投与前、第 5 及び第 9 サイクルの投与前、最終投与後 30 日の来院時に検体を採取した。
解析方法	＜有効性＞ 有効性の解析対象集団は、治験薬を投与されたすべての被験者とした。 無増悪生存期間、全生存期間及び奏効期間について、SAS の Lifetest Procedure を用いて Kaplan-Meier 法により生存曲線を推定し、中央値の 95%信頼区間を算出した。 最良総合効果の頻度を集計し、奏効率［最良総合効果で完全奏効

	（complete response：CR）又は部分奏効（partial response：PR）が認められた被験者の割合］と 95%信頼区間（直接確率計算）を算出した。 ＜安全性＞ 安全性の解析対象集団は、治験薬を投与されたすべての被験者とした。 有害事象は、MedDRA Version 12.0 の器官別大分類（system organ class：SOC）及び基本語（preferred term：PT）別に集計した。当該 PT が 1 件以上発現した被験者の数及び割合を、National Cancer Institute（NCI）-有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）Version 3.0 の最悪グレード別に集計した。 因果関係（mFOLFOX-6 のいずれかの薬剤との関連性及びラムシルマブとの関連性）別の集計も別途行った。投与中止又は変更に至った有害事象も集計した。治験実施計画書の定義による重篤な有害事象を、SOC、PT 及び治験薬との因果関係別に集計した。 臨床検査所見（臨床検査値異常を含む）を要約し、シフトテーブルを用いてベースラインから投与開始後の最悪グレードへの変化を要約した。 ＜薬物動態＞ サイクルごと及び測定時点ごとのラムシルマブの血清中濃度を要約した。 ＜薬力学＞ 9 例の被験者から得られた検体を用いて、以下に示すような薬力学的バイオマーカーを探索的に分析した。 · 血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor ：VEGF） · 可溶性血管内皮増殖因子受容体（vascular endothelial growth factor receptor：VEGFR）-1 · 可溶性 VEGFR-2

2.7.6.5.2 試験成績

2.7.6.5.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

48 例から文書同意を取得し、全例に治験薬が投与された。

試験中止理由は、原疾患の増悪が 32 例（66.7%）と最も多く、有害事象が 7 例（14.6%）、同意撤回が 4 例（8.3%）、その他の理由が 3 例（6.3%）、死亡が 2 例（4.2%）であった。

有効性及び安全性の解析には、治験薬を投与された 48 例すべてを含めた。

2.7.6.5.2.2 人口統計学的及び他の疾患特性

治験薬を投与された 48 例のうち 25 例（52.1%）が男性であり、すべての被験者が白人であった。年齢の中央値は 60.5 歳（範囲：28～81 歳）であり、31 例（64.6%）が 65 歳未満であった。ECOG PS は 30 例（62.5%）が 0 であった。

治験薬を投与されたすべての被験者の疾患特性を表 2.7.6.5-2（付録）に示す。

すべての被験者で転移が認められ、転移部位は肝臓が 38 例（79.2%）と最も多く、13 例（27.1%）では肝臓のみに転移が認められた。結腸・直腸癌の手術歴を有する被験者は 33 例（68.8%）であった。

2.7.6.5.2.3 有効性

無増悪生存期間（主要評価項目）の中央値は 11.5 ヵ月（95%信頼区間：8.6～13.1 ヵ月）であった。RECIST Version 1.0 で定義された進行（progressive disease：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。無増悪生存期間の感度分析で、11 例に加えて試験期間中に病変を外科的に切除した被験者（5 例）を切除前の最終の腫瘍評価日で打ち切ったとき［打ち切り例は 16 例（33.3%）］、無増悪生存期間の中央値は 9.8 ヵ月（95%信頼区間：8.2～13.4 ヵ月）であった。

奏効率は 58.3%（95%信頼区間：43.21～72.39%）であった。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 ヵ月（95%信頼区間：6.9～12.6 ヵ月）であった。

全生存期間の中央値は 20.4 ヵ月（95%信頼区間：18.5～25.1 ヵ月）であった。

2.7.6.5.2.4 薬物動態

血清中濃度は [redacted] 社で Original assay により測定した［測定方法の詳細については初回申請時の概要（第 2.7.1 項）参照］。

薬物動態の検体は 9 例から採取された。ラムシルマブ 8 mg/kg を 2 週間に 1 回反復投与したとき、第 5 サイクル以降では、トラフ濃度の幾何平均値は非臨床モデルで抗腫瘍活性が示された目標濃度を超えていた。

2.7.6.5.2.5 薬力学

投与開始後にほとんどの被験者で、胎盤増殖因子（placental growth factor：PlGF）、VEGF-A 及び VEGF-D は増加したが、VEGF-C、可溶性 fms 様チロシンキナーゼ（fms-like tyrosine kinase：Flt）-1（可溶性 VEGFR-1）、アンジオポエチン-1、及びインターロイキン（interleukin：IL）-8 は減少した。第 5 サイクルでの PlGF の増加率は、ベースライン値の 2～14 倍であった。

2.7.6.5.2.6 安全性

2.7.6.5.2.6.1 治験薬の曝露状況

ラムシルマブ+mFOLFOX-6 の投与期間の中央値は 34.1 週［最大値：104.9 週（ラムシルマブの投与回数 48 回）］であった。被験者の 64.6%は計画された投与の 80%以上を受けた。多くの被験者が投与開始 5～8 ヵ月後にオキサリプラチンの投与を中止したが、病勢がコントロールされた状態でラムシルマブ+5-FU 及びホリナートカルシウムの投与を継続した被験者も多く、48 例のうち 11 例（23%）ではラムシルマブ+5-FU 及びホリナートカルシウムがオキサリプラチンの投与中止後 5 ヵ月を超えて投与された。

2.7.6.5.2.6.2 有害事象の要約

有害事象は、治験薬の初回投与以降、最終投与後 30 日まで（治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 30 日に限定しなかった）に発現した事象、又は初回投与前に発現

し投与中に悪化した事象と定義した。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が否定できない有害事象として集計した。有害事象の要約を表 2.7.6.5-1 に示す。

表 2.7.6.5-1 有害事象の要約（治験薬を投与されたすべての被験者）（JVBH 試験）

Adverse Event[a, b]	Number (%) of patients Ramucirumab + mFOLFOX-6 N=48
Any event	48 (100.0)
Related to any study drug[c]	48 (100.0)
Related to ramucirumab[c]	45 (93.8)
Any Grade ≥3 event	45 (93.8)
Related to any study drug[c]	42 (87.5)
Related to ramucirumab[c]	19 (39.6)
Any event with outcome of death	3 (6.3)
Related to any study drug[c]	2 (4.2)
Related to ramucirumab[c]	2 (4.2)
Any SAE	17 (35.4)
Related to any study drug[c]	12 (25.0)
Related to ramucirumab[c]	10 (20.8)
Any event leading to discontinuation of any study drug	24 (50.0)
Any event leading to discontinuation of ramucirumab	11 (22.9)
Any event leading to dose modification of any study drug	46 (95.8)
Any event leading to dose modification of ramuricumab	36 (75.0)
SUSARs/SURs	12 (25.0)

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, N = number of patients treated with ramucirumab + mFOLFOX-6, SAE = serious adverse event, SUSARs/SURs = Suspected, unexpected, serious adverse reactions/serious, unexpected, reportable events.

a Patients may be counted in more than one category.

b Toxicity grade based on the National Cancer Institute CTCAE version 3.0.

c Considered related based on investigator judgment; all events reported as definite/certain, probable, or possible in relationship to study drug are included.

（JVBH CSR Table JVBH.12.3.）

2.7.6.5.2.6.3 有害事象

有害事象は 48/48 例（100.0%）に認められ、ラムシルマブとの因果関係が否定できない有害事象（治験担当医師判断に基づく）は 45/48 例（93.8%）に認められた（表 2.7.6.5-1）。

発現割合が 5%以上の有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.5-3（付録）に示す。

発現割合が 50%以上の因果関係を問わない有害事象は、無力症（35/48 例、72.9%）、下痢及び神経毒性（それぞれ 32/48 例、66.7%）、高血圧及び好中球減少症（それぞれ 27/48 例、56.3%）、並びに粘膜の炎症（26/48 例、54.2%）であった。

グレード 1 又は 2 のラムシルマブとの因果関係が否定できない注入に伴う反応が 9/48 例（18.8%）に発現した。9 例のうち 8 例では、次のラムシルマブ投与時に、前投薬を行うこと及び／又はラムシルマブの投与速度を下げることにより、過敏性の症状が再発することはなかった。

有害事象の最悪グレードが 3 の被験者は 34/48 例（70.8%）であった。発現割合が 5%以上のグレード 3 の有害事象は、好中球減少症［16/48 例（33.3%）］、高血圧［8/48 例

（16.7%）］、神経毒性［7/48 例（14.6%）］、無力症［6/48 例（12.5%）］、異常感覚［4/48 例（8.3%）］及び下痢［3/48 例（6.3%）］であった。発現割合が 5%以上のグレード 3 のラムシルマブとの因果関係が否定できない有害事象は、高血圧［7/48 例（14.6%）］のみであった。

有害事象の最悪グレードが 4 の被験者は 8/48 例（16.7%）であった。グレード 4 の有害事象の内訳は、好中球減少症［4/48 例（8.3%）］、凝血異常、発熱性好中球減少症、下痢、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、ネフローゼ症候群及び肺塞栓症［各 1/48 例（2.1%）］であった。凝血異常、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、ネフローゼ症候群及び肺塞栓症は、ラムシルマブとの因果関係が否定されなかった。

グレード 5 の有害事象は 3/48 例（6.3%）に発現し、その内訳は疾患進行、急性心筋梗塞及び心肺停止［各 1/48 例（2.1%）］であった。

2.7.6.5.2.6.4 死亡及びその他重篤な有害事象

治験薬最終投与後 30 日以内の死亡は 2/48 例（4.2%）に認められ、死因はいずれも有害事象（急性心筋梗塞及び心肺停止が各 1 例）であった。いずれの死亡に至った有害事象もラムシルマブとの因果関係が否定されなかった。急性心筋梗塞は mFOLFOX-6 療法との因果関係が否定されなかった。

重篤な有害事象は 17/48 例（35.4%）に 26 件認められた。ラムシルマブとの因果関係が否定できない重篤な有害事象は 10/48 例（20.8%）に 11 件認められた。

認められた重篤な有害事象は、発熱及び肺塞栓症が各 2/48 例（4.2%）、凝血異常、発熱性好中球減少症、好中球減少症、急性心筋梗塞、心肺停止、腹痛、下痢、疾患進行、腹部膿瘍、肛門膿瘍、ヘモフィルス感染、骨盤膿瘍、肺炎、尿路性敗血症、股関節部骨折、ネフローゼ症候群、卵巣捻転、低酸素症、深部静脈血栓症及び頚静脈血栓症が各 1/48 例（2.1%）であった。このうち、肺塞栓症 2 例、凝血異常、急性心筋梗塞、心肺停止、発熱、肛門膿瘍、ネフローゼ症候群、低酸素症、深部静脈血栓症及び頚静脈血栓症の各 1 例は、ラムシルマブとの因果関係が否定されなかった。

2.7.6.5.2.6.5 その他の重要な有害事象

2.7.6.5.2.6.5.1 いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象

いずれかの治験薬（ラムシルマブ及び／又は mFOLFOX-6 療法のいずれか、もしくは両方）の投与中止に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.5-4（付録）に示す。いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は 24/48 例（50.0%）に認められた。このうち、22/48 例（45.8%）は mFOLFOX-6、11/48 例（22.9%）はラムシルマブを中止した。認められたいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象の内訳は、異常感覚、末梢性ニューロパチー及び神経毒性が各 4/48 例（8.3%）、腹痛、発熱、肺塞栓症及び高血圧が各 2/48 例（4.2%）、骨髄毒性、血小板減少症、下痢、嚥下障害、嘔吐、悪寒、治癒不良、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、痙攣、感覚鈍麻、錯感覚、失神、ネフローゼ症候群、蛋白尿、低酸素症、蕁麻疹及び低血圧が各 1/48 例（2.1%）であり、SOC が

神経系障害の有害事象の発現割合が高かった。ラムシルマブの投与中止に至った有害事象のうち 2 例以上に発現した事象は、肺塞栓及び高血圧［各 2/48 例（4.2%）］であった。

このうち、ラムシルマブの投与を中止したアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミントランスフェラーゼ増加、骨髄抑制、高血圧及び痙攣の各 1 例はラムシルマブ及び mFOLFOX-6 療法との因果関係が否定されず、肺塞栓症の 2 例並びにネフローゼ症候群、治癒不良、蛋白尿、蕁麻疹、高血圧、嚥下障害、嘔吐及び失神の各 1 例はラムシルマブとの因果関係が否定されなかった。いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象の多くはグレード 3 以下であった。グレード 4 の事象は 2 例のみに認められた。

2.7.6.5.2.6.5.2 投与変更（投与延期、減量又は休薬）に至った有害事象

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、もしくは両方）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を表 2.7.6.5-5（付録）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）に至った有害事象は 46/48 例（95.8%）に発現し、SOC が血液およびリンパ系障害及び神経系障害の有害事象の発現割合が高かった。46/48 例（95.8%）が mFOLFOX-6、36/48 例（75.0%）がラムシルマブを延期、減量又は変更した。10%以上に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は、好中球減少症 21/48 例（43.8%）、神経毒性 16/48 例（33.3%）、血小板減少症 13/48 例（27.1%）、無力症 8/48 例（16.7%）、下痢 7/48 例（14.6%）、高血圧 6/48 例（12.5%）及び異常感覚 5/48 例（10.4%）であった。

2.7.6.5.2.6.5.3 入院

19 例が入院し、有害事象又はその他の理由による入院が各 9 例と多かった。

2.7.6.5.2.6.5.4 ニューロパチー

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ニューロパチー（統合語）とし、その発現割合を追加解析により評価した。

ニューロパチーは 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。ニューロパチーに関連する有害事象のためラムシルマブの投与を中止した被験者はいなかった。ニューロパチーのため mFOLFOX-6 の投与を中止した被験者は 10/48 例（20.8%）であり、そのうち 6/48 例（12.5%）はグレード 3 の事象のため投与を中止した。

2.7.6.5.2.6.6 臨床検査値

臨床検査値のベースラインから投与開始後の最悪グレードへの変化を表 2.7.6.5-6（付録）に示す。

投与開始後にグレード 4 が認められた項目は、クレアチニン高値（1 例）であった。投与開始後にグレード 3 が認められた項目は、アルブミン低値（2 例）、アルカリホス

ファターゼ高値（3 例）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ高値（1 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ高値（1 例）、リン酸塩低値（1 例）であった。その他の臨床検査結果で、臨床的に意義のある変化は認められなかった。

2.7.6.5.2.6.7 バイタルサイン

個々の異常所見は有害事象として記録された。バイタルサインの結果に関し、臨床的に意義のある変化は認められなかった。

2.7.6.5.3 結論

本試験に組み入れられた被験者は少なかったが、転移性結腸・直腸癌患者でのラムシルマブと mFOLFOX-6 の併用投与の有効性が示唆された。主要目的として無増悪生存期間を評価した。奏効率は 58.3%、病勢コントロール率［CR+PR+安定（stable disease）］は 93.8%、無増悪生存期間の中央値は 11.5 ヵ月であり、ラムシルマブは mFOLFOX-6 の効果を増強する可能性が示唆された。

ラムシルマブと mFOLFOX-6 を併用投与したときの有害事象の発現割合は、転移性結腸・直腸癌での mFOLFOX-6 の既知の有害事象プロファイルと一致していた。高血圧（グレード 3 を含む）及び蛋白尿（グレード 4 のネフローゼ症候群を含む）が発現し、ラムシルマブとの因果関係が否定されなかった。高度の動脈血栓塞栓関連事象（グレード 5 の事象、動脈血栓塞栓関連事象が疑われる事象を含む）が発現した。ラムシルマブを投与された被験者での動脈血栓塞栓関連事象の発現については、無作為化第 III 相臨床試験で評価することとした。本試験の有害事象プロファイルは、mFOLFOX-6 の各薬剤の既知の毒性プロファイル、VEGF/VEGFR 阻害剤による副作用及び今までに報告されたラムシルマブの既知の安全性プロファイルと一致していた。本試験は被験者数が少なく、単群デザインであるため明確に結論付けることはできないが、本試験の安全性の結果から、mFOLFOX-6 の毒性のラムシルマブの併用による顕著な増強は示唆されなかった。

2.7.6.5.4 付録

表 2.7.6.5-2 疾患特性（治験薬を投与されたすべての被験者）（JVBH 試験）

	Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=48)
Duration of Disease (months)	
N	48
Mean (SD)	8.6 (19.86)
Median	1.3
Min - Max	(0.2-86.3)
Type of Cancer (%)	
Colon	32 (66.7)
Colorectal	7 (14.6)
Rectum	9 (18.8)
Initial Staging at Diagnosis (%)	
T-Stage	48 (100)
T3	19 (39.6)
T4	17 (35.4)
TX	12 (25.0)
N-Stage	48 (100)
N0	5 (10.4)
N1	13 (27.1)
N2	17 (35.4)
NX	13 (27.1)
M-Stage	48 (100)
M0	6 (12.5)
M1	35 (72.9)
MX	7 (14.6)
Grade (%)	
Well Differentiated	9 (18.8)
Moderately Differentiated	18 (37.5)
Poorly Differentiated	10 (20.8)
Unknown	11 (22.9)

	Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=48)
Histological/Pathological Type (%)	
Adenocarcinom	1 (2.1)
Adenocarcinoma	34 (70.8)
Adenocarcinoma (Tubular)	1 (2.1)
Adenocarcinoma Moderately Differenciated	1 (2.1)
Adenocarcinoma Mucinoso	1 (2.1)
Adenocarcinoma Ulcero-Infiltrante	1 (2.1)
Adenocarcinoma, Mucinous Type	1 (2.1)
Adenocarcinomy	8 (16.7)
Is Primary Tumor Present? (%)	
Yes	16 (33.3)
No	32 (66.7)
Site of Metastatic Disease (%)	
Liver	38 (79.2)
Lung	17 (35.4)
Lymph Nodes(Abd)	14 (29.2)
Peritoneal	11 (22.9)
Lymph Nodes(Thoracic)	9 (18.8)
Gi Tract	3 (6.3)
Pleural	1 (2.1)
Soft Tissue	1 (2.1)
Spleen	1 (2.1)
Lymph Nodes(Other)	1 (2.1)
Pelvic	1 (2.1)
Pelvis	1 (2.1)
Cervical Nodule	1 (2.1)
Number of Metastatis Sites (%)	
1	17 (35.4)
2 or more	31 (64.6)
Patients with Liver Only Metastases (%)	13 (27.1)
Patients with Lung Only Metastases (%)	1 (2.1)
Patients with Previous Surgery for Colorectal Cancer (%)	33 (68.8)

Duration of Disease = (informed consent date - diagnosis date +1)/30.4375

（JVBH CSR Table JVBH.11.2.）

表 2.7.6.5-3 発現割合が 5%以上の有害事象の発現例数及び割合（治験薬を投与されたすべての被験者）（JVBH 試験）

		Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=48)	
基本語	Preferred Term	Number of Patients (%)	Number of Events
無力症	ASTHENIA	35 (72.9)	154
下痢	DIARRHOEA	32 (66.7)	151
神経毒性	NEUROTOXICITY	32 (66.7)	71
高血圧	HYPERTENSION	27 (56.3)	42
好中球減少症	NEUTROPENIA	27 (56.3)	104
粘膜の炎症	MUCOSAL INFLAMMATION	26 (54.2)	61
異常感覚	DYSAESTHESIA	23 (47.9)	97
悪心	NAUSEA	21 (43.8)	52
血小板減少症	THROMBOCYTOPENIA	17 (35.4)	41
鼻出血	EPISTAXIS	15 (31.3)	20
腹痛	ABDOMINAL PAIN	14 (29.2)	15
発熱	PYREXIA	14 (29.2)	24
嘔吐	VOMITING	12 (25.0)	28
食欲不振	ANOREXIA	11 (22.9)	15
末梢性浮腫	OEDEMA PERIPHERAL	11 (22.9)	19
手掌・足底発赤知覚不全症候群	PALMAR-PLANTAR ERYTHRODYSAESTHESIA SYNDROME	11 (22.9)	22
便秘	CONSTIPATION	10 (20.8)	13
脱毛症	ALOPECIA	9 (18.8)	10
注入に伴う反応	INFUSION RELATED REACTION	9 (18.8)	18
貧血	ANAEMIA	8 (16.7)	12
白血球減少症	LEUKOPENIA	8 (16.7)	22
気道感染	RESPIRATORY TRACT INFECTION	8 (16.7)	11
口内炎	STOMATITIS	8 (16.7)	16

基本語	Preferred Term	Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=48) Number of Patients (%)	Number of Events
背部痛	BACK PAIN	7 (14.6)	11
味覚異常	DYSGEUSIA	7 (14.6)	10
頭痛	HEADACHE	7 (14.6)	11
錯感覚	PARAESTHESIA	7 (14.6)	12
咽頭知覚不全	DYSAESTHESIA PHARYNX	6 (12.5)	8
呼吸困難	DYSPNOEA	6 (12.5)	7
蛋白尿	PROTEINURIA	6 (12.5)	10
関節痛	ARTHRALGIA	5 (10.4)	6
咳嗽	COUGH	5 (10.4)	5
消化不良	DYSPEPSIA	5 (10.4)	7
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	GAMMA-GLUTAMYLTRANSFERASE INCREASED	5 (10.4)	9
鼻咽頭炎	NASOPHARYNGITIS	5 (10.4)	8
末梢性ニューロパチー	NEUROPATHY PERIPHERAL	5 (10.4)	11
末梢性感覚ニューロパチー	PERIPHERAL SENSORY NEUROPATHY	5 (10.4)	9
尿路感染	URINARY TRACT INFECTION	5 (10.4)	10
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 (8.3)	6
結膜炎	CONJUNCTIVITIS	4 (8.3)	4
ざ瘡様皮膚炎	DERMATITIS ACNEIFORM	4 (8.3)	5
発声障害	DYSPHONIA	4 (8.3)	5
紅斑	ERYTHEMA	4 (8.3)	7
疲労	FATIGUE	4 (8.3)	10
不眠症	INSOMNIA	4 (8.3)	4
四肢痛	PAIN IN EXTREMITY	4 (8.3)	5
直腸出血	RECTAL HAEMORRHAGE	4 (8.3)	9

基本語	Preferred Term	Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=48) Number of Patients (%)	Number of Events
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	3 (6.3)	6
浮動性めまい	DIZZINESS	3 (6.3)	3
排尿困難	DYSURIA	3 (6.3)	4
鼓腸	FLATULENCE	3 (6.3)	3
血尿	HAEMATURIA	3 (6.3)	3
ヘモグロビン血症	HAEMOGLOBINAEMIA	3 (6.3)	3
痔核	HAEMORRHOIDS	3 (6.3)	3
感覚鈍麻	HYPOAESTHESIA	3 (6.3)	10
肛門周囲痛	PROCTALGIA	3 (6.3)	6
肺塞栓症	PULMONARY EMBOLISM	3 (6.3)	3
鼻漏	RHINORRHOEA	3 (6.3)	4
体重減少	WEIGHT DECREASED	3 (6.3)	3

MedDRA Version 12.0
（JVBH CSR Table JVBH.12.4.）

表 2.7.6.5-4 いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例数及び割合（治験薬を投与されたすべての被験者）（JVBH 試験）

		Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=48) n(%)		
器官別大分類／基本語	SOC/Preferred Term	All Grades	Grade 3	Grade>=4
	Patients with Any TEAE Resulting in Discontinuation	**24 (50.0)**	**11 (22.9)**	**2 (4.2)**
血液およびリンパ系障害	**BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS**	**2 (4.2)**	**0**	**0**
骨髄毒性	BONE MARROW TOXICITY	1 (2.1)	0	0
血小板減少症	THROMBOCYTOPENIA	1 (2.1)	0	0
胃腸障害	**GASTROINTESTINAL DISORDERS**	**4 (8.3)**	**0**	**0**
腹痛	ABDOMINAL PAIN	2 (4.2)	0	0
下痢	DIARRHOEA	1 (2.1)	0	0
嚥下障害	DYSPHAGIA	1 (2.1)	0	0
嘔吐	VOMITING	1 (2.1)	0	0
全身障害および投与局所様態	**GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS**	**4 (8.3)**	**0**	**0**
発熱	PYREXIA	2 (4.2)	0	0
悪寒	CHILLS	1 (2.1)	0	0
治癒不良	IMPAIRED HEALING	1 (2.1)	0	0
臨床検査	**INVESTIGATIONS**	**1 (2.1)**	**1 (2.1)**	**0**
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	1 (2.1)	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 (2.1)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	GAMMA-GLUTAMYLTRANSFERASE INCREASED	1 (2.1)	1 (2.1)	0

器官別大分類／基本語	SOC/Preferred Term	Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=48) n(%) All Grades	Grade 3	Grade>=4
神経系障害	**NERVOUS SYSTEM DISORDERS**	**15 (31.3)**	**9 (18.8)**	**0**
異常感覚	DYSAESTHESIA	4 (8.3)	4 (8.3)	0
末梢性ニューロパチー	NEUROPATHY PERIPHERAL	4 (8.3)	1 (2.1)	0
神経毒性	NEUROTOXICITY	4 (8.3)	1 (2.1)	0
痙攣	CONVULSION	1 (2.1)	1 (2.1)	0
感覚鈍麻	HYPOAESTHESIA	1 (2.1)	0	0
錯感覚	PARAESTHESIA	1 (2.1)	1 (2.1)	0
失神	SYNCOPE	1 (2.1)	1 (2.1)	0
腎および尿路障害	**RENAL AND URINARY DISORDERS**	**2 (4.2)**	**0**	**1 (2.1)**
ネフローゼ症候群	NEPHROTIC SYNDROME	1 (2.1)	0	1 (2.1)
蛋白尿	PROTEINURIA	1 (2.1)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS**	**3 (6.3)**	**2 (4.2)**	**1 (2.1)**
肺塞栓症	PULMONARY EMBOLISM	2 (4.2)	1 (2.1)	1 (2.1)
低酸素症	HYPOXIA	1 (2.1)	1 (2.1)	0
皮膚および皮下組織障害	**SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS**	**1 (2.1)**	**1 (2.1)**	**0**
蕁麻疹	URTICARIA	1 (2.1)	1 (2.1)	0
血管障害	**VASCULAR DISORDERS**	**2 (4.2)**	**1 (2.1)**	**0**
高血圧	HYPERTENSION	2 (4.2)	1 (2.1)	0
低血圧	HYPOTENSION	1 (2.1)	1 (2.1)	0

SOC/Preferred Term is sorted by SOC and then by descending frequency of PT in ‘All Grades’ column.
Note 1: For each SOC and Preferred Term, each patient was counted only once according to the worst grade of the AE.
Note 2: If an AE grade was missing, the AE was counted into 'All Grades'.
MedDRA Version 12.0
（JVBH CSR Table JVBH.12.7.）

表 2.7.6.5-5 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（治験薬を投与されたすべての被験者）（JVBH 試験）

器官別大分類／基本語	SOC/Preferred Term	Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=48) n(%) All Grades	Grade 3	Grade>=4
	Patients with any TEAE Resulting in Dose Modification	**46 (95.8)**	**30 (62.5)**	**5 (10.4)**
血液およびリンパ系障害	**BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS**	**27 (56.3)**	**15 (31.3)**	**5 (10.4)**
好中球減少症	NEUTROPENIA	21 (43.8)	13 (27.1)	4 (8.3)
血小板減少症	THROMBOCYTOPENIA	13 (27.1)	1 (2.1)	0
貧血	ANAEMIA	1 (2.1)	1 (2.1)	0
凝血異常	COAGULOPATHY	1 (2.1)	0	1 (2.1)
ヘモグロビン血症	HAEMOGLOBINAEMIA	1 (2.1)	0	0
白血球減少症	LEUKOPENIA	1 (2.1)	0	0
耳および迷路障害	**EAR AND LABYRINTH DISORDERS**	**1 (2.1)**	**0**	**0**
回転性めまい	VERTIGO	1 (2.1)	0	0
胃腸障害	**GASTROINTESTINAL DISORDERS**	**10 (20.8)**	**4 (8.3)**	**0**
下痢	DIARRHOEA	7 (14.6)	4 (8.3)	0
嘔吐	VOMITING	2 (4.2)	0	0
嚥下障害	DYSPHAGIA	1 (2.1)	0	0
悪心	NAUSEA	1 (2.1)	0	0
全身障害および投与局所様態	**GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS**	**16 (33.3)**	**5 (10.4)**	**0**
無力症	ASTHENIA	8 (16.7)	4 (8.3)	0
注入に伴う反応	INFUSION RELATED REACTION	3 (6.3)	0	0
粘膜の炎症	MUCOSAL INFLAMMATION	2 (4.2)	0	0

器官別大分類／基本語	SOC/Preferred Term	Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=48) n(%) All Grades	Grade 3	Grade>=4
末梢性浮腫	OEDEMA PERIPHERAL	2 (4.2)	1 (2.1)	0
治癒不良	IMPAIRED HEALING	1 (2.1)	0	0
非心臓性胸痛	NON-CARDIAC CHEST PAIN	1 (2.1)	0	0
浮腫	OEDEMA	1 (2.1)	0	0
発熱	PYREXIA	1 (2.1)	0	0
感染症および寄生虫症	**INFECTIONS AND INFESTATIONS**	**8 (16.7)**	**4 (8.3)**	**0**
尿路感染	URINARY TRACT INFECTION	2 (4.2)	1 (2.1)	0
肛門膿瘍	ANAL ABSCESS	1 (2.1)	1 (2.1)	0
気管支炎	BRONCHITIS	1 (2.1)	1 (2.1)	0
下気道感染	LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION	1 (2.1)	0	0
鼻咽頭炎	NASOPHARYNGITIS	1 (2.1)	0	0
臍炎	OMPHALITIS	1 (2.1)	0	0
骨盤膿瘍	PELVIC ABSCESS	1 (2.1)	1 (2.1)	0
気道感染	RESPIRATORY TRACT INFECTION	1 (2.1)	0	0
尿路性敗血症	UROSEPSIS	1 (2.1)	1 (2.1)	0
臨床検査	**INVESTIGATIONS**	**4 (8.3)**	**1 (2.1)**	**0**
血中クレアチニン増加	BLOOD CREATININE INCREASED	1 (2.1)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	GAMMA-GLUTAMYLTRANSFERASE INCREASED	1 (2.1)	1 (2.1)	0
糸球体濾過率減少	GLOMERULAR FILTRATION RATE DECREASED	1 (2.1)	0	0
体重減少	WEIGHT DECREASED	1 (2.1)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	**MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS**	**2 (4.2)**	**1 (2.1)**	**0**
背部痛	BACK PAIN	1 (2.1)	0	0
四肢痛	PAIN IN EXTREMITY	1 (2.1)	1 (2.1)	0

		Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=48) n(%)		
器官別大分類／基本語	SOC/Preferred Term	All Grades	Grade 3	Grade>=4
神経系障害	**NERVOUS SYSTEM DISORDERS**	**26 (54.2)**	**7 (14.6)**	**0**
神経毒性	NEUROTOXICITY	16 (33.3)	6 (12.5)	0
異常感覚	DYSAESTHESIA	5 (10.4)	0	0
感覚鈍麻	HYPOAESTHESIA	2 (4.2)	0	0
錯感覚	PARAESTHESIA	2 (4.2)	0	0
頭痛	HEADACHE	1 (2.1)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	PERIPHERAL SENSORY NEUROPATHY	1 (2.1)	0	0
失神	SYNCOPE	1 (2.1)	1 (2.1)	0
腎および尿路障害	**RENAL AND URINARY DISORDERS**	**3 (6.3)**	**0**	**0**
蛋白尿	PROTEINURIA	2 (4.2)	0	0
腎不全	RENAL FAILURE	1 (2.1)	0	0
皮膚および皮下組織障害	**SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS**	**4 (8.3)**	**1 (2.1)**	**0**
手掌・足底発赤知覚不全症候群	PALMAR-PLANTAR ERYTHRODYSAESTHESIA SYNDROME	2 (4.2)	0	0
多汗症	HYPERHIDROSIS	1 (2.1)	0	0
蕁麻疹	URTICARIA	1 (2.1)	1 (2.1)	0
血管障害	**VASCULAR DISORDERS**	**7 (14.6)**	**6 (12.5)**	**0**
高血圧	HYPERTENSION	6 (12.5)	5 (10.4)	0
頚静脈血栓症	JUGULAR VEIN THROMBOSIS	1 (2.1)	1 (2.1)	0

SOC/Preferred Term is sorted by SOC and then by descending frequency of PT in ‘All Grades’ column.
Note 1: For each SOC and Preferred Term, each patient was counted only once according to the worst grade of the AE.
Note 2: If an AE grade was missing, the AE was counted into 'All Grades'.
MedDRA Version 12.0
（JVBH CSR Table JVBH.12.8.）

表 2.7.6.5-6 臨床検査値のベースラインから投与開始後の最悪グレードへの変化（治験薬を投与されたすべての被験者）（JVBH 試験）

Treatment: Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=48)
Category: Chemistry

					Worst Post Baseline CTC Grade					
Parameter	CTC Lab Range	Baseline Grade	n	Reverse Trend*	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Missing
ALB, Low, (g/L)	>ULN	High	1(2.1)	0	0	1(2.1)	0	0	0	0
	ULN-LLN	Grade 0	42(87.5)	0	15(31.3)	20(41.7)	6(12.5)	1(2.1)	0	0
	<LLN-30	Grade 1	1(2.1)	0	0	1(2.1)	0	0	0	0
		Missing	4(8.3)	0	1(2.1)	1(2.1)	0	1(2.1)	0	1(2.1)
ALP, High, (U/L)	<LLN	Low	4(8.3)	0	4(8.3)	0	0	0	0	0
	LLN-ULN	Grade 0	20(41.7)	0	12(25.0)	7(14.6)	1(2.1)	0	0	0
	>ULN-2.5xULN	Grade 1	15(31.3)	0	1(2.1)	8(16.7)	4(8.3)	2(4.2)	0	0
	>2.5-5.0xULN	Grade 2	4(8.3)	0	0	1(2.1)	2(4.2)	1(2.1)	0	0
		Missing	5(10.4)	0	0	0	0	0	0	5(10.4)
ALT, High, (U/L)	<LLN	Low	1(2.1)	0	1(2.1)	0	0	0	0	0
	LLN-ULN	Grade 0	37(77.1)	0	20(41.7)	13(27.1)	4(8.3)	0	0	0
	>ULN-2.5xULN	Grade 1	8(16.7)	0	0	4(8.3)	3(6.3)	1(2.1)	0	0
	>2.5-5.0xULN	Grade 2	1(2.1)	0	0	0	1(2.1)	0	0	0
		Missing	1(2.1)	0	0	0	0	0	0	1(2.1)
AST, High, (U/L)	LLN-ULN	Grade 0	34(70.8)	0	13(27.1)	16(33.3)	5(10.4)	0	0	0
	>ULN-2.5xULN	Grade 1	12(25.0)	0	0	10(20.8)	1(2.1)	1(2.1)	0	0
		Missing	2(4.2)	0	0	0	1(2.1)	0	0	1(2.1)

Treatment: Ramucirumab + mFOLFOX-6 (N=48)
Category: Chemistry

Parameter	CTC Lab Range	Baseline Grade	n	Reverse Trend*	Worst Post Baseline CTC Grade: Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Missing
BILI, High, (umol/L)	LLN-ULN	Grade 0	46(95.8)	0	36(75.0)	9(18.8)	1(2.1)	0	0	0
	>ULN-1.5xULN	Grade 1	1(2.1)	0	0	0	1(2.1)	0	0	0
		Missing	1(2.1)	0	0	0	0	0	0	1(2.1)
CREAT, High, (umol/L)	<LLN	Low	1(2.1)	0	0	1(2.1)	0	0	0	0
	LLN-ULN	Grade 0	46(95.8)	0	33(68.8)	7(14.6)	5(10.4)	0	1(2.1)	0
		Missing	1(2.1)	0	0	0	0	0	0	1(2.1)
PHOS, Low, (mmol/L)	>ULN	High	2(4.2)	0	2(4.2)	0	0	0	0	0
	ULN-LLN	Grade 0	36(75.0)	0	27(56.3)	4(8.3)	4(8.3)	1(2.1)	0	0
	<LLN-0.8	Grade 1	4(8.3)	0	0	1(2.1)	3(6.3)	0	0	0
		Missing	6(12.5)	0	1(2.1)	3(6.3)	1(2.1)	0	0	1(2.1)

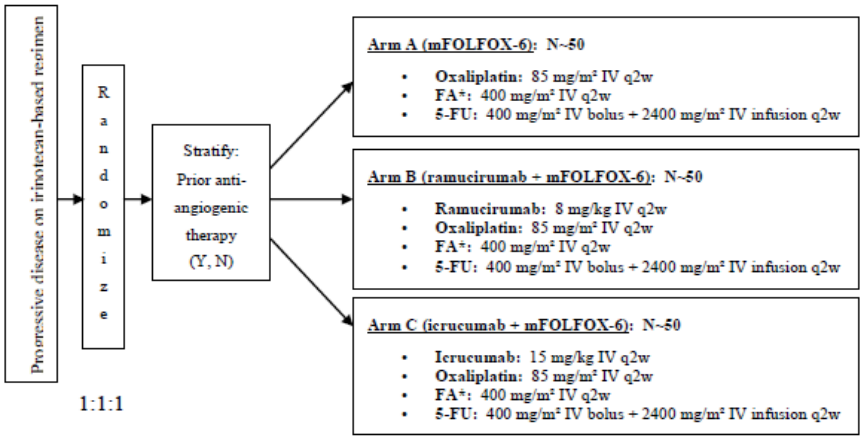
Note:* For 'low' or 'decreased' lab parameters, reverse trend includes patients with post-baseline results that are above the normal range and hence not covered by grades listed.
For 'high' or 'increased' lab parameters, reverse trend includes patients with post-baseline results that are below the normal range and hence not covered by grades listed.
Note: Each Patient is counted only once in this table. If a patient had both high and low post-baseline test values, patient is counted in CTC grade column instead of reverse trend column.

（JVBH CSR Table JVBH.12.11.）

2.7.6.6　I4Y-IE-JCDB（IMCL CP20-0801）試験（参考資料、添付資料番号：第5.3.5.4.1 項）

2.7.6.6.1　試験方法

項　目	内　　容
標題	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非盲検、多施設共同、無作為化、第 II 相臨床試験
実施医療機関数及び実施国	19 施設（カナダ、米国）
試験実施期間	2010 年 8 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データ・カットオフ時点）
開発の相	第 II 相
目的	1.　主要目的 転移性結腸・直腸癌患者を以下のレジメンのいずれかに無作為に割り付け、二次治療として mFOLFOX-6 療法（オキサリプラチン、ホリナートカルシウム及び 5-FU）施行下、無増悪生存期間を 3 レジメン間で比較する。 · mFOLFOX-6 療法のみ投与（A 群） · mFOLFOX-6 療法とラムシルマブ（IMC-1121B；LY3009806）を併用投与（B 群） · mFOLFOX-6 療法と icrucumab（IMC-18F1；LY3012212）を併用投与（C 群） 2.　副次的目的 3 レジメン（mFOLFOX-6 療法のみ投与、mFOLFOX-6 療法とラムシルマブ併用、及び mFOLFOX-6 療法と icrucumab 併用）で以下の項目を評価する。 · 奏効率 · 全生存期間 · 奏効期間 · 安全性プロファイル · ラムシルマブ及び icrucumab の薬物動態プロファイル及び免疫原性 3.　探索的目的 · 薬力学的バイオマーカーの様々な可能性を探索的に評価する。 · 結腸・直腸癌患者の肝転移での、第 1 サイクルの治験薬（mFOLFOX-6 療法をラムシルマブ又は icrucumab と併用、もしくは mFOLFOX-6 療法のみ）投与後の血管新生阻害作用の特性を定量的に示す。 · 結腸・直腸癌患者の肝転移での、第 1 サイクルの治験薬（mFOLFOX-6 療法をラムシルマブ又は icrucumab と併用、もしくは mFOLFOX-6 療法のみ）投与後の血管新生阻害作用と臨床的アウトカムとの相関性を示す。
試験デザイン	本試験は、mFOLFOX-6 療法のみ投与する単独群と、mFOLFOX-6 療法施行下、2 種類の抗体薬ラムシルマブ及び icrucumab をそれぞれ併用したときの抗腫瘍活性と安全性プロファイルを比較できるようデザインした。 試験デザインを以下の図に示す。

	 Abbreviations: 5-FU = 5-fluorouracil; FA = folinic acid; IV = intravenous(ly); LFA = levofolinic acid; q2w = every 2 weeks. * Levofolinic acid (LFA) may have been used in circumstances in which FA was not available due to a shortage. If LFA was used, it was to be administered in place of FA at a dose of 200 mg/m^2 every 2 weeks. （JCDB CSR Figure JCDB.9.1.） 原疾患の増悪、許容できない毒性又は治験実施計画書の不遵守が認められるまで、同意が撤回されるまで、もしくは治験担当医師が判断するまで、治験薬の投与を継続した。本試験は、外来患者を対象とした。 無作為割付では、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を層別因子とした。
症例数	計画例数：150 例（A 群、B 群、C 群で各 50 例） 投与例数：153 例（A 群 49 例、B 群 52 例、C 群 52 例）
診断及び主要な組み入れ基準	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・直腸癌患者を対象とした。 18 歳以上の患者で、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、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 で定義された 1 次元で測定可能な標的病変を一つ以上有し、一次治療で FOLFIRI（ホリナートカルシウム+ 5-FU +イリノテカン）又は CAPIRI（カペシタビン+イリノテカン）の投与を 2 回以上完了し、当該治療中又は最終投与後 6 ヵ月以内に増悪した患者を本試験に組み入れることとした。
治験薬の用量及び投与方法	＜A 群：mFOLFOX-6 療法、以下 mFOL6 群＞ · オキサリプラチン 85 mg/m^2 を各サイクル（1 サイクル 2 週間）の Day 1 に、2 時間かけて静脈内投与した。 · ホリナートカルシウム 400 mg/m^2（ホリナートカルシウムを入手できない場合は、レボホリナートカルシウム 200 mg/m^2）を各サイクルの Day 1 に、オキサリプラチンの投与終了直後又はオキサリプラチンと同時（投与バッグは別にする）に 2 時間かけて静脈内投与した。 · 5-FU 400 mg/m^2 を各サイクルの Day 1 に、ホリナートカルシウムの投与終了直後に 2～4 分かけて急速静脈内投与した。 · 5-FU 2400 mg/m^2 を各サイクルの Day 1～2 に、5-FU の急速静脈内投与終了直後に 46 時間かけて持続静脈内投与した。 ＜B 群：mFOLFOX-6 療法とラムシルマブ併用、以下 Ram+mFOL6 群＞ · ラムシルマブは 10 mg/mL の濃度で調製した注射液

	（500 mg/50 mL の 1 回使い切りバイアル）として供給された。 ラムシルマブ 8 mg/kg を各サイクル（1 サイクル 2 週間）の Day 1 に、約 60 分かけて静脈内投与した。投与速度は 25 mg/分を超えないこととした。 · mFOLFOX-6 療法の用量及び投与方法は、mFOL6 群と同様とし、オキサリプラチンをラムシルマブの投与終了後 1 時間に投与することとした。最初の 2 回のラムシルマブ投与中に infusion-related reaction（IRR）関連事象が認められなかった場合は、その後の投与サイクルではオキサリプラチン投与前の 1 時間の観察時間は不要とした。 ＜C 群：mFOLFOX-6 療法と icrucumab 併用、以下 Icr+mFOL6 群＞ · Icrucumab は 5 mg/mL の濃度で調製した注射液（250 mg/50 mL の 1 回使い切りバイアル）として供給された。 Icrucumab 15 mg/kg を各サイクル（1 サイクル 2 週間）の Day 1 に、約 60 分かけて静脈内投与した。投与速度は 25 mg/分を超えないこととした。 · mFOLFOX-6 療法の用量及び投与方法は、mFOL6 群と同様とし、オキサリプラチンを icrucumab 投与終了後 1 時間に投与することとした。最初の 2 回の icrucumab 投与中に IRR 関連事象が認められなかった場合は、その後の投与サイクルではオキサリプラチン投与前の 1 時間の観察時間は不要とした。 ＜前投薬＞ ラムシルマブの投与前（初回投与前を含む）は前投薬を推奨した。前投薬の薬剤としてヒスタミン H1 受容体拮抗薬（例：ジフェンヒドラミン塩酸塩 50 mg 静脈内投与又は相当する薬剤）などを推奨し、治験担当医師の判断でその他の前投薬も追加できることとした。 Icrucumab の投与前（初回投与前を含む）は前投薬を必須とはせず、治験担当医師の判断で行うこととした。 グレード 1 又は 2 の IRR 関連事象が発現した場合、次のラムシルマブ又は icrucumab の投与前に前投薬としてジフェンヒドラミン塩酸塩 50 mg 静脈内投与を行い、治験担当医師の判断でその他の前投薬も追加できることとした。グレード 1 又は 2 の IRR 関連事象が 2 回発現した場合、次のラムシルマブ又は icrucumab の投与前に前投薬としてジフェンヒドラミン塩酸塩 50 mg 静脈内投与、アセトアミノフェン 650 mg 経口投与及びデキサメタゾン 8～10 mg 静脈内投与（又は相当する薬剤）を行うこととした。
投与期間	各被験者は、原疾患の増悪、許容できない毒性又は治験実施計画書の不遵守が認められるまで、同意が撤回されるまで、もしくは治験担当医師が判断するまで、治験薬の投与を継続した。
評価項目	＜有効性＞ 無増悪生存期間、奏効率、全生存期間、奏効期間 ＜安全性＞ 有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、特に注目すべき有害事象、未知の重篤な有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、理学的所見及び Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS）、心電図、併用療法及び追加治療 ＜薬物動態＞ ラムシルマブの薬物動態プロファイル［ラムシルマブの血清中濃度

	は[redacted]社で Modified assay により測定した［測定方法の詳細について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）時の概要（第 2.7.1 項）参照］。 Icrucumab の血清中濃度は別途測定した。 ＜免疫原性＞ 抗ラムシルマブ抗体及び抗 icrucumab 抗体 ＜薬力学＞ 血中及び組織中の薬力学的バイオマーカーの分析
解析方法	＜有効性＞ 有効性の解析は、modified Intent-to-Treat（mITT）解析対象集団［適格性又は治験実施計画書の遵守にかかわらず、無作為割付され、いずれかの治験薬を（投与量にかかわらず）投与されたすべての被験者］を対象とした。 主要解析では、無増悪生存期間について、ベバシズマブによる前治療を層別因子とした層別ログランク検定を用いて、Ram+mFOL6 群及び Icr+mFOL6 群を mFOL6 群とそれぞれ比較した。Kaplan-Meier 法を用いて各投与群の無増悪生存期間の中央値を推定し、両側 95%信頼区間を併せて示した。各併用投与（Ram+mFOL6 群及び Icr+mFOL6 群）の mFOLFOX-6 療法のみ投与（mFOL6 群）に対するハザード比は、ベバシズマブによる前治療を層別因子とした層別 Cox の比例ハザードモデルを用いて算出した。ログランク検定及び Cox の比例ハザードモデル（非層別）を用いた解析も併せて実施した。全生存期間及び奏効期間（適切な場合）は、無増悪生存期間と同じ方法で解析した。 各投与群の奏効率及び両側 95%信頼区間を算出した。奏効率について、層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて、Ram+mFOL6 群及び Icr+mFOL6 群を mFOL6 群とそれぞれ比較した。 無増悪生存期間及び全生存期間について以下の部分集団解析を実施した。（1）イリノテカンを含む一次治療でのベバシズマブ併用（有／無）、（2）年齢区分（65 歳未満／65 歳以上）、（3）性別（男性／女性）、（4）ECOG PS（0／1）。非層別ログランク検定を用いて投与群間で比較した。各部分集団で、各投与群の Kaplan-Meier 曲線を示してパラメーターの推定値を算出し、Cox の比例ハザードモデルを用いて mFOL6 群に対する Ram+mFOL6 群及び Icr+mFOL6 群のハザード比をそれぞれ算出した。 ＜安全性＞ 安全性の解析は、安全性解析対象集団［適格性又は治験実施計画書の遵守にかかわらず、無作為割付され、いずれかの治験薬を（投与量にかかわらず）投与されたすべての被験者］を対象とした。各治験薬の累積投与量、relative dose intensity（計画した総投与量に基づく）、減量、投与延期、投与速度変更又は点滴中断を投与群ごとに算出又は要約した。 各投与群で発現した有害事象を MedDRA Version 12.0 の器官別大分類（system organ class：SOC）及び基本語（preferred term：PT）別に集計した。死亡及び入院を投与群ごとに要約した。ベースライン及び投与開始後の臨床検査値異常、並びにベースラインから投与開始後の National Cancer Institute（NCI）-有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）Version 4.03 の最悪グレードへの臨床検査値の変化を投与群ごとに要約し

	た。ベースライン及び投与開始後のバイタルサイン、理学的所見異常、ECOG PS、心電図異常を投与群ごとに要約した。併用及び追加療法を投与群ごとに要約した。 ＜薬物動態＞ 血清中ラムシルマブ濃度及び血清中 icrucumab 濃度について、トラフ値及び投与終了後 1 時間値を要約した。ラムシルマブ及び icrucumab の血清中濃度 - 時間プロファイル（平均値及び被験者ごと）を示した。 ＜免疫原性＞ 本試験でラムシルマブ又は icrucumab を投与した被験者の血液検体を採取し、抗ラムシルマブ及び icrucumab 抗体の有無を解析することとしたが、計画の変更により icrucumab の免疫原性は、解析しなかった。 ＜薬力学（探索的）＞ mFOL6 群及び Ram+mFOL6 群の被験者から血液検体を採取し、潜在的薬力学的バイオマーカー［血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor：VEGF）、可溶性血管内皮増殖因子受容体（vascular endothelial growth factor receptor：VEGFR）-1、可溶性 VEGFR-2 など］の血中濃度を解析することとした。Icr+mFOL 群の被験者からも血液検体を採取したが、計画の変更により、潜在的薬力学的バイオマーカーの血中濃度は解析しなかった。
症例数の設定根拠	組み入れ期間 12 ヵ月間（定率）、追跡期間 10 ヵ月、追跡不能がなく、かつイベント発生までの時間が指数分布に従うとの仮定に基づき症例数を設定した。無増悪生存期間の中央値が、mFOLFOX-6 療法のみを投与したときの 4.5 ヵ月から、mFOLFOX-6 療法にラムシルマブ又は icrucumab を併用投与したときに 7.0 ヵ月へ延長すると期待し、期待される延長を検出するために必要な症例数を各投与群で約 50 例（合計 150 例）とした。本症例数により、無増悪生存期間の（各実薬群での）延長について、有意水準片側 0.075 の検定（二回の検定に対する Bonferroni の補正なし）での検出力は 72%である。

2.7.6.6.2　試験成績

試験成績のうち第 2.7.6.6.2.1 項（被験者の内訳及び解析対象集団）、並びに第 2.7.6.6.2.2 項（人口統計学的及び他の疾患特性）を除く第 2.7.6.6.2.3 項（有効性）以降については、icrucumab の成績を割愛した（第 5.3.5.4.1 項参照）。

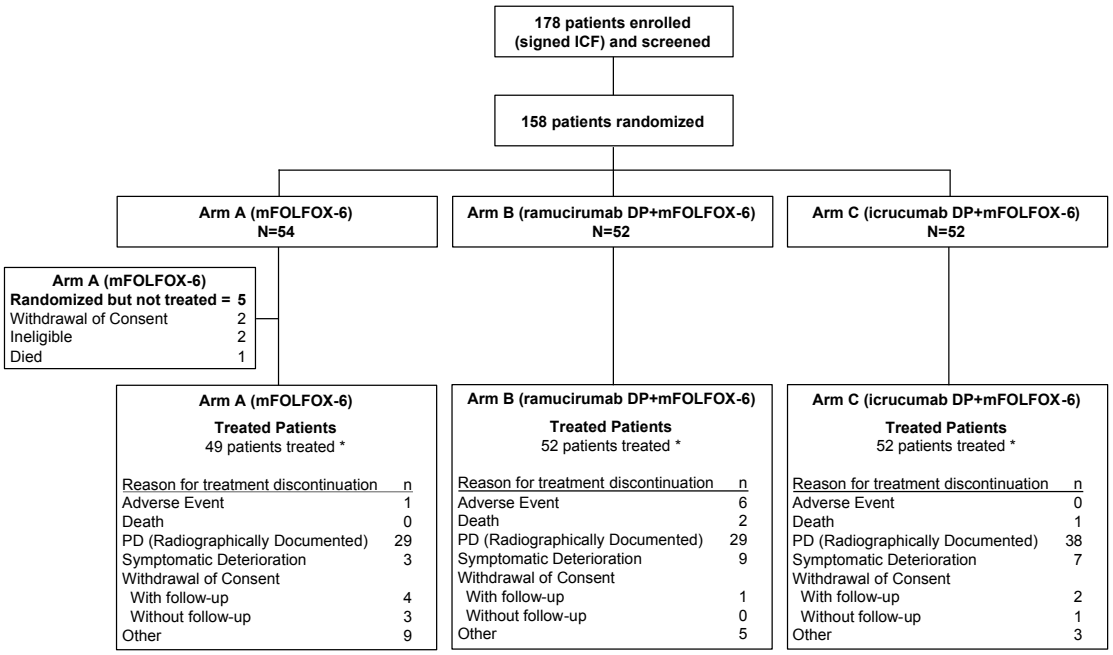
2.7.6.6.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団

被験者の内訳を図 2.7.6.6-1 に示す。

158 例が無作為割付され（mFOL6 群 54 例、Ram+mFOL6 群 52 例、Icr+mFOL6 群 52 例）、そのうち 153 例に治験薬が投与された（mFOL6 群 49 例、Ram+mFOL6 群 52 例、Icr+mFOL6 群 52 例）。5 例（いずれも mFOL6 群）は治験薬投与前に治験を中止し、その内訳は 2 例が同意撤回、2 例が不適格と判断、1 例が死亡であった。mITT 解析対象集団及び安全性解析対象集団には、治験薬が投与された 153 例すべてが採用された（mFOL6 群 49 例、Ram+mFOL6 群 52 例、Icr+mFOL6 群 52 例）。

データ・カットオフ日（2013 年 10 月 31 日）の時点で、治験薬の投与を継続していた被験者はいなかったが、2 例（Ram+mFOL6 群、Icr+mFOL6 群で各 1 例）は治験を継続していた［いずれの被験者も、RECIST Version 1.1 で定義された進行（progressive disease：PD）が画像診断で確認できなかったが症状悪化のため試験を中止した］。

試験中止理由は、無作為割付された 158 例のうち、有害事象が 7 例（4.4%、mFOL6 群 1 例、Ram+mFOL6 群 6 例）、画像診断で確認された PD が 96 例（60.8%、mFOL6 群 29 例、Ram+mFOL6 群 29 例、Icr+mFOL6 群 38 例）、（画像診断で PD が確認できない）原疾患の増悪が 19 例（12.0%、mFOL6 群 3 例、Ram+mFOL6 群 9 例、Icr+mFOL6 群 7 例）であった。その他の中止理由は、死亡が 3 例（1.9%、Ram+mFOL6 群 2 例、Icr+mFOL6 群 1 例）、同意撤回が 11 例（6.9%、mFOL6 群 7 例、Ram+mFOL6 群 1 例、Icr+mFOL6 群 3 例）、その他が 17 例（10.8%、mFOL6 群 9 例、Ram+mFOL6 群 5 例、Icr+mFOL6 群 3 例）であった。



Abbreviations: DP = drug product; ICF = informed consent form; mFOLFOX-6 = modified FOLFOX-6 (oxaliplatin + folinic acid + 5-fluorouracil); mITT = modified intent-to-treat (population); PD = progressive disease.
* This represents the mITT population, which includes all randomized patients who received any amount of any study drug, regardless of eligibility or protocol compliance.

図 2.7.6.6-1 被験者の内訳（JCDB 試験）

（JCDB CSR Figure JCDB.10.1.）

2.7.6.6.2.2　人口統計学的及び他の疾患特性

mITT 解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.6.6-3（付録）に、疾患特性を表 2.7.6.6-4（付録）に示す。

年齢の中央値は 61.0 歳（範囲：33～81 歳）であり、投与群間で均衡がとれていた。女性の割合は、mFOL6 群（42.9%）及び Ram+mFOL6 群（40.4%）に比べて Icr+mFOL6 群

（55.8%）で高かった。ベースラインの ECOG PS は、0（35.3%）又は 2（1.3%）に比べて 1（63.4%）が多かった。ベースラインの ECOG PS が 1 以上の被験者は、mFOL6 群（57.1%）又は Ram+mFOL6 群（61.5%）に比べて Icr+mFOL6 群（75.0%）で多かった。

腫瘍の KRAS 変異状態は、ほとんどの被験者で不明であった（88/153 例、57.5%）。残りの被験者では KRAS 変異状態が判明しており、変異型が 40/153 例（26.1%）、野生型が 25/153 例（16.3%）であった。KRAS 野生型の割合は、投与群間で同様であった。KRAS 変異型の割合は Icr+mFOL6 群で均衡がとれていなかった（mFOL6 群 28.6%、Ram+mFOL6 群 32.7%、Icr+mFOL6 群 17.3%）。被験者の 94.8%が一次治療でベバシズマブを併用していた（mFOL6 群 93.9%、Ram+mFOL6 群 96.2%、Icr+mFOL6 群 94.2%）。

罹病期間の中央値は、mFOL6 群（20.8 ヵ月）及び Ram+mFOL6 群（21.1 ヵ月）に比べて Icr+mFOL6 群（16.1 ヵ月）で短かった。がんの病期分類の特性は、診断時及び組み入れ時のいずれでも、投与群間で均衡がとれていた。組み入れ時に多く認められた転移性病変は、被験者全体及び各投与群のいずれでも、肝転移（83.0%）、肺転移（58.2%）及びリンパ節転移（46.4%）であった。ただし、各投与群での転移部位の割合は、肝転移（mFOL6 群 83.7%、Ram+mFOL6 群 88.5%、Icr+mFOL6 群 76.9%）及び肺転移（mFOL6 群 55.1%、Ram+mFOL6 群 67.3%、Icr+mFOL6 群 51.9%）でやや均衡がとれておらず、mFOL6 群に比べて Ram+mFOL6 群で高く、Icr+mFOL6 群で低かった。

2.7.6.6.2.3　有効性

2.7.6.6.2.3.1　主要評価項目：無増悪生存期間

mITT 解析対象集団の無増悪生存期間を表 2.7.6.6-1 に、無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.6-2 に示す。

mITT 解析対象集団（mFOL6 群 49 例、Ram+mFOL6 群 52 例）のうち、無増悪生存期間のイベント数は mFOL6 群で 36 イベント、Ram+mFOL6 群で 43 イベントであった。最も多いデータ打ち切りの理由は、PD が事前に認められない状態での新たな抗癌剤による治療の開始（mFOL6 群 6 例、Ram+mFOL6 群 4 例）であった。無増悪生存期間の中央値（Kaplan-Meier 法による推定値）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。無増悪生存期間は、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。Ram+mFOL6 群の mFOL6 群に対するハザード比（層別 Cox の比例ハザードモデルによる推定値）は、1.116（95%信頼区間：0.713～1.745）であった。

表 2.7.6.6-1 無増悪生存期間（mITT 解析対象集団）（JCDB 試験）

	mFOL6 N=49	Ram+mFOL6 N=52
Number of Events, n (%)	36(73.5)	43(82.7)
Number Censored, n (%)	13(26.5)	9(17.3)
Median[a] (Weeks)	18.4	21.4
95% CI[a]	(15.7, 24.4)	(16.1, 25.0)
Stratified Log-rank p-value[bd]		0.6228
Stratified Hazard Ratio[cd] (95% CI)		1.116 (0.713, 1.745)
Unstratified Log-rank p-value[bd]		0.6494
Unstratified Hazard Ratio[cd] (95% CI)		1.106 (0.707, 1.730)

Data cut-off date: [redacted], 20[redacted].
a Estimated by the Kaplan-Meier method.
b Derived from a two-sided test.
c Hazard ratio is expressed as combination therapy/mFOLFOX-6 and estimated from Cox model.
d Between combination therapy arm and mFOLFOX-6 arm.

（JCDB CSR Figure JCDB.11.1.、Table JCDB.11.4.）

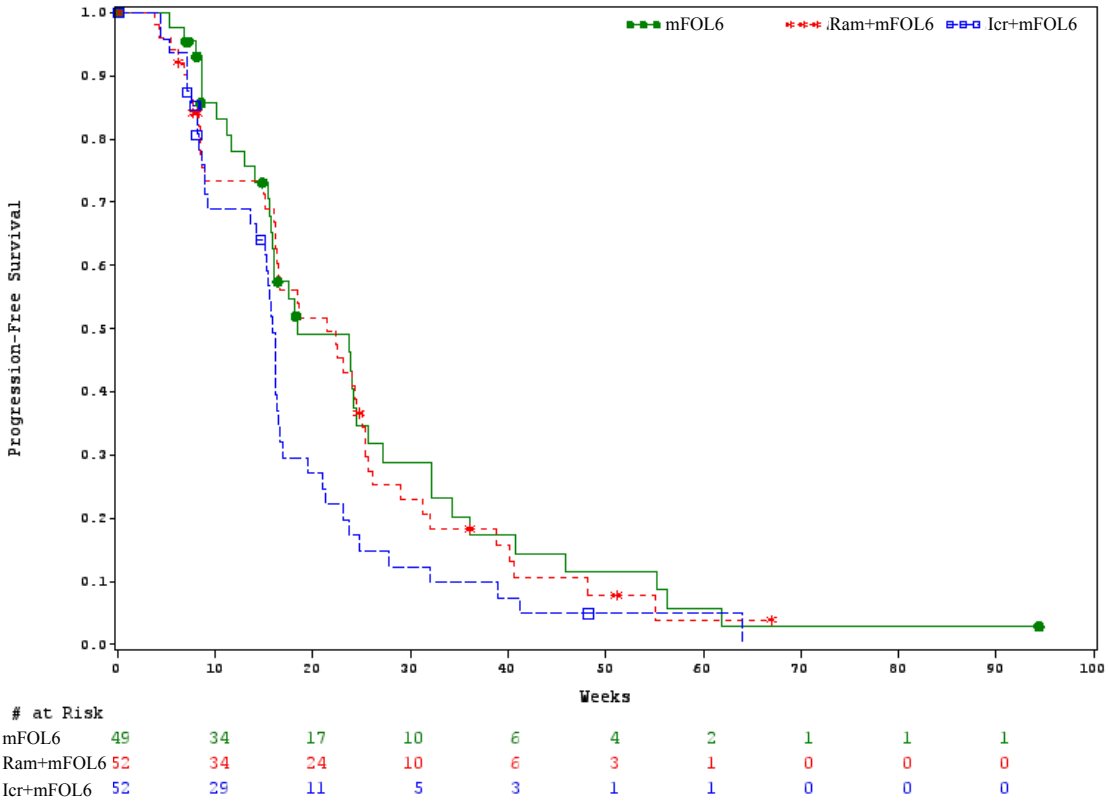


図 2.7.6.6-2 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（mITT 解析対象集団）（JCDB 試験）

（JCDB CSR Figure JCDB.11.1.）

2.7.6.6.2.3.2　副次的評価項目

副次的評価項目について mITT 解析対象集団の結果を以下に示す。

mFOL6 群では、奏効率［完全奏効（complete response：CR）+部分奏効（partial response：PR）］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。Ram+mFOL6 群では、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［CR+PR+安定（stable disease：SD）］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。

全生存期間のイベント数は mFOL6 群で 37 イベント、Ram+mFOL6 群で 41 イベントであった。最も多いデータ打ち切りの理由は、被験者の生存（mFOL6 群 9 例、Ram+mFOL6 群 11 例）であった。全生存期間の中央値（Kaplan-Meier 法による推定値）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。全生存期間は、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。Ram+mFOL6 群の mFOL6 群に対するハザード比（層別 Cox の比例ハザードモデルによる推定値）は、1.183（95%信頼区間：0.754～1.854）であった。

2.7.6.6.2.4　薬物動態

ラムシルマブの血清中濃度は [redacted] 社で Modified assay により測定した［測定方法の詳細については初回申請時の概要（第 2.7.1 項）参照］。

本試験では、少数例から得たサンプルでトラフ濃度を測定した（除外基準に全く抵触しなかった第 1 サイクルで 9 例、第 2 サイクル以降で 3 例）。これらのトラフ濃度の結果から、反復投与後にラムシルマブの蓄積が認められた（2 回目投与前のトラフ濃度 29.7 μg/mL に対し、5 及び 6 回目投与前のトラフ濃度はそれぞれ 53.6 μg/mL 及び 73.3 μg/mL）。また、3 例中 2 例で、5 及び 6 回目投与前のトラフ濃度が同程度であったことから、5 回目投与までに定常状態へ達したと考えられた。

2.7.6.6.2.5　安全性

2.7.6.6.2.5.1　治験薬の曝露状況

mFOLFOX-6 療法各薬剤の投与期間中央値は、mFOL6 群ではオキサリプラチンで 15.0 週（範囲：2.0～42.0 週）、ホリナートカルシウムで 15.4 週（範囲：2.0～62.7 週）、5-FU（急速静脈内投与）で 14.0 週（範囲：2.0～62.7 週）、5-FU（持続静脈内投与）で 15.3 週（範囲：2.3～63.0 週）であり、Ram+mFOL6 群（各薬剤で 16.1～16.5 週）では mFOL6 群に比べて約 1～2 週長かった。Ram+mFOL6 群での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。

mFOLFOX-6 療法各薬剤の relative dose intensity 中央値は、mFOL6 群ではオキサリプラチンで 85.7%、ホリナートカルシウムで 93.5%、5-FU（急速静脈内投与）で 85.7%、5-FU（持続静脈内投与）で 83.7%であり、Ram+mFOL6 群（各薬剤で 82.2～89.4%）では mFOL6 群と同様であった。mFOLFOX-6 療法各薬剤の用量を、計画時の 90%以上投与した被験者は、mFOL6 群では 49 例中 16～26 例（32.7～53.1%）であり、Ram+mFOL6 群［52 例中 16～24 例（30.8～46.2%）］では mFOL6 群に比べて割合が低かった。Ram+mFOL6 群でのラムシルマブの relative dose intensity 中央値は 91.8%であり、ラムシルマブの用量を、計画時の 90%以上投与した被験者は 52 例中 28 例（53.8%）であった。

mFOLFOX-6 療法各薬剤を減量した被験者の割合は、mFOL6 群［オキサリプラチン 21 例（42.9%）、ホリナートカルシウム 0 例（0.0%）、5-FU（急速静脈内投与）17 例（34.7%）、5-FU（持続静脈内投与）19 例（38.8%）、以下同順］に比べて、Ram+mFOL6 群で高かった［30 例（57.7%）、2 例（3.8%）、24 例（46.2%）、26 例（50.0%）］。Ram+mFOL6 群でラムシルマブを減量した被験者は 7 例（13.5%）であった。

なお、mFOL6 群及び Ram+mFOL6 群の各 1 例はレボホリナートカルシウムを投与された［レボホリナートカルシウムを投与された合計 2 例の曝露状況については治験総括報告書（第 5.3.5.4.1 項）の Table JCDB.14.8.参照］。

2.7.6.6.2.5.2　有害事象の要約

有害事象は、治験薬の初回投与以降、最終投与後 30 日まで（治験薬との因果関係が否定できない場合は 30 日に限定しなかった）に発現した事象、又は初回投与前に発現し投与中に悪化した事象と定義した。

治験担当医師がラムシルマブ及び／又は mFOLFOX-6 療法との因果関係が「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、ラムシルマブ及び／又は mFOLFOX-6 療法との因果関係が否定できない有害事象として集計した。因果関係が判断されなかった有害事象についても、因果関係が否定できない有害事象とした。

有害事象の要約を表 2.7.6.6-2 に示す。

表 2.7.6.6-2 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（JCDB 試験）

	Number of Patients (%)	
	mFOL6 N=49	Ram+mFOL6 N=52
Patients with[a]		
Any AE with outcome of death	0	3 (5.8)
Any SAE	11 (22.4)	17 (32.7)
Any AE leading to discontinuation of any study drug	6 (12.2)	18 (34.6)
Any AE leading to DC of mFOLFOX-6	6 (12.2)	11 (21.2)
Any AE leading to DC of ramucirumab	NA	16 (30.8)
Any Grade ≥3 AE	30 (61.2)	37 (71.2)
Any TEAE	49 (100.0)	52 (100.0)
Any serious unexpected reportable adverse event	4 (8.2)	6 (11.5)
Any adverse reaction[b]	48 (98.0)	52 (100.0)

Abbreviations: AE = adverse event; DC = discontinuation; mFOLFOX-6 = oxaliplatin + folinic acid + 5-fluorouracil; NA = not applicable; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: In this table, “adverse event” refers to events that were treatment-emergent.
a Patients may be counted in more than one category.
b Adverse reactions are adverse events that were considered possibly, probably, or definitely related to study drug, as judged by the investigator.
（JCDB CSR Table JCDB.12.2.）

2.7.6.6.2.5.3　有害事象

有害事象は mFOL6 群で 49/49 例（100.0%）、Ram+mFOL6 群で 52/52 例（100.0%）に認められ、発現割合は、両投与群で同様であった。

発現割合が 5%以上の有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.6-5（付録）に示す。

発現割合が高かった有害事象は、mFOL6 群では疲労［35/49 例（71.4%）］、悪心［31/49 例（63.3%）］及び末梢性感覚ニューロパチー［27/49 例（55.1%）］、Ram+mFOL6 群では疲労［45/52 例（86.5%）］、下痢［30/52 例（57.7%）］及び末梢性感覚ニューロパチー［25/52 例（48.1%）］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%以上高かった有害事象は、下痢［mFOL6 群 19/49 例（38.8%）、Ram+mFOL6 群 30/52 例（57.7%）、以下同順］、便秘［12/49 例（24.5%）、18/52 例（34.6%）］、口内炎［12/49 例（24.5%）、19/52 例（36.5%）］、歯痛［0/49 例（0.0%）、6/52 例（11.5%）］、疲労［35/49 例（71.4%）、45/52 例（86.5%）］、末梢性浮腫［5/49 例（10.2%）、15/52 例（28.8%）］、体重減少［7/49 例（14.3%）、14/52 例（26.9%）］、頭痛［8/49 例（16.3%）、16/52 例（30.8%）］、呼吸困難［4/49 例（8.2%）、11/52 例（21.2%）］、咳嗽［9/49 例（18.4%）、16/52 例（30.8%）］、鼻出血［5/49 例（10.2%）、14/52 例（26.9%）］、発疹［3/49 例（6.1%）、15/52 例（28.8%）］及び高血圧［1/49 例（2.0%）、15/52 例（28.8%）］であった。

グレード 3 以上の有害事象の発現割合は Ram+mFOL6 群［37/52 例（71.2%）］で mFOL6 群［30/49 例（61.2%）］に比べて高かった。

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［mFOL6 群 6/49 例（12.2%）、Ram+mFOL6 群 12/52 例（23.1%）、以下同順：いずれもグレード 3］、高血圧［1/49 例（2.0%）、7/52 例（13.5%）：いずれもグレード 3］、下痢［0/49 例（0.0%）、4/52 例（7.7%）：いずれもグレード 3］、血小板減少症［0/49 例（0.0%）、3/52 例（5.8%）：いずれもグレード 3］及び血小板数減少［0/49 例（0.0%）、3/52 例（5.8%）：いずれもグレード 3］及びであった。これらの事象でグレード 4 以上の有害事象は、両投与群ともに認められなかった。

ラムシルマブ又は mFOLFOX-6 療法との因果関係が否定できない有害事象は mFOL6 群で 48/49 例（98.0%）、Ram+mFOL6 群で 52/52 例（100.0%）に認められ、発現割合は両投与群で同様であった。そのうち、Ram+mFOL6 群でラムシルマブとの因果関係が否定できない有害事象は 51/52 例（98.1%）に認められた。発現割合が高かったラムシルマブとの因果関係が否定できない有害事象は、疲労［34/52 例（65.4%）］、下痢［18/52 例（34.6%）］、悪心［15/52 例（28.8%）］及び高血圧［14/52 例（26.9%）］であった。

2.7.6.6.2.5.4　死亡及びその他重篤な有害事象

本試験では、いずれかの治験薬投与開始後データ・カットオフ時点（投与開始後から最終投与後 30 日を過ぎてからの死亡を含む）までに、mFOL6 群で 37 例、Ram+mFOL6 群で 41 例が死亡した。

このうち、投与中又は最終投与後 30 日以内の死亡は Ram+mFOL6 群で 3/52 例（5.8%）に認められ、mFOL6 群では認められなかった。死因は原疾患の増悪（有害事象として報告されていない）1 例及び有害事象 2 例であった。有害事象による死亡の内訳は、新生物進行 1 例（治験担当医師が有害事象として報告）及び脳血管発作 1 例であった。このうち、脳血管発作 1 例はラムシルマブ及び mFOLFOX-6 療法との因果関係が否定されなかった。

重篤な有害事象は mFOL6 群で 11/49 例（22.4%）、Ram+mFOL6 群で 17/52 例（32.7%）に認められた。重篤な有害事象の発現割合は、Ram+mFOL6 群［17/52 例（32.7%）］で mFOL6 群［11/49 例（22.4%）］に比べて高かった。Ram+mFOL6 群での発現例数が mFOL6 群より 3 例以上多かった重篤な有害事象はなかった。グレード 3 以上の重篤な有害事象の発現割合は、両投与群で同様であった［mFOL6 群 11/49 例（22.4%）、Ram+mFOL6 群 15/52 例（28.8%）］。ラムシルマブとの因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現割合は、Ram+mFOL6 群で 11/52 例（21.2%）であった。

認められた重篤な有害事象は mFOL6 群では嘔吐及び敗血症が各 2 例（4.1%）、発熱性好中球減少症、白内障、悪心、腹痛、大腸穿孔、小腸閉塞、注入に伴う反応、胆管狭窄、好中球減少性感染、水腎症及び尿管閉塞が各 1 例（2.0%）、Ram+mFOL6 群では疲労及び胆管閉塞が各 2 例（3.8%）、発熱性好中球減少症、急性心筋梗塞、腹痛、便秘、下痢、肝不全、膀胱炎、医療機器関連感染、感染性小腸結腸炎、尿路感染、投薬過誤、低ナトリウム血症、新生物進行、脳血管発作、ネフローゼ症候群、急性腎不全、尿閉、胸水、肺塞栓症、呼吸困難及び塞栓症が各 1 例（1.9%）であった。Ram+mFOL6 群に認められた重篤な事象のうち、肺塞栓症、腹痛、便秘、ネフローゼ症候群及び塞栓症の各 1 例はラムシルマブとの因果関係が否定されず、下痢、膀胱炎、脳血管発作、発熱性好中球減少症、尿路感染、胸水及び急性心筋梗塞の各 1 例はラムシルマブ及び mFOLFOX-6 療法との因果関係が否定されなかった。

2.7.6.6.2.5.5　その他の重要な有害事象

2.7.6.6.2.5.5.1　いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象

いずれかの治験薬（ラムシルマブ又は mFOLFOX-6 療法のいずれか、もしくは両方）の投与中止に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.6-6（付録）に示す。いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は mFOL6 群で 6/49 例（12.2%）、Ram+mFOL6 群で 18/52 例（34.6%）と、ラムシルマブ投与群に多く認められた。ラムシルマブの投与中止に至った有害事象は、Ram+mFOL6 群で 16/52 例（30.8%）、mFOLFOX-6 療法の投与中止に至った有害事象は、mFOL6 群で 6/49 例（12.2%）、Ram+mFOL6 群で 11/52 例（21.2%）に認められた。

認められたいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は mFOL6 群では疲労、注入に伴う反応、血中ビリルビン増加、血小板数減少、末梢性ニューロパチー及び神経毒性が各 1 例（2.0%）、Ram+mFOL6 群では好中球減少症及び疲労が各 2 例（3.8%）、貧血、血小板減少症、急性心筋梗塞、硝子体出血、下痢、無力症、非心臓性胸痛、医療機器関連感染、眼感染、脳血管発作、末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、

ネフローゼ症候群、蛋白尿、呼吸困難、胸水、皮膚潰瘍及び高血圧が各 1 例（1.9%）であった。このうち、Ram+mFOL6 群で認められ、ラムシルマブの投与を中止した硝子体出血、高血圧、ネフローゼ症候群及び蛋白尿の各 1 例はラムシルマブとの因果関係が否定されず、好中球減少症、血小板減少症、下痢、無力症、貧血、急性心筋梗塞、非心臓性胸痛及び脳血管発作の各 1 例は、ラムシルマブ及び mFOLFOX-6 療法との因果関係が否定されなかった。

2.7.6.6.2.5.5.2　　投与延期、休薬又は減量に至った有害事象

いずれかの治験薬（ラムシルマブ及び／又は mFOLFOX-6 療法）の投与延期、休薬又は減量に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.6-7（付録）に、ラムシルマブの投与延期、休薬又は減量に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.6-8（付録）に示す。

ラムシルマブ又は mFOLFOX-6 療法のいずれかの投与延期、休薬又は減量に至った有害事象は、mFOL6 群で 28/49 例（57.1%）、Ram+mFOL6 群で 38/52 例（73.1%）に認められた。Ram+mFOL6 群でラムシルマブの投与延期、休薬又は減量に至った有害事象は、36/52 例（69.2%）であり、そのうち 2 例以上に認められた事象は、好中球減少症 10 例（19.2%）、血小板数減少 8 例（15.4%）、疲労 7 例（13.5%）、下痢 5 例（9.6%）、血小板減少症 4 例（7.7%）、高血圧 3 例（5.8%）、無力症、上気道感染及び末梢性ニューロパチーが各 2 例（3.8%）であった。

2.7.6.6.2.5.5.3　　特に注目すべき有害事象

ラムシルマブの特に注目すべき有害事象のうち、Ram+mFOL6 群での発現割合が mFOL6 群より 10%以上高かった事象は、出血関連事象［mFOL6 群 9/49 例（18.4%）、Ram+mFOL6 群 25/52 例（48.1%）、以下同順］、高血圧関連事象［1/49 例（2.0%）、15/52 例（28.8%）］、蛋白尿関連事象［1/49 例（2.0%）、7/52 例（13.5%）］であった。mFOL6 群と Ram+mFOL6 群で発現割合が同様であった事象（発現割合の差が 10%未満）は、動脈血栓塞栓関連事象［0/49 例（0.0%）、2/52 例（3.8%）］、うっ血性心不全関連事象［0/49 例（0.0%）、1/52 例（1.9%）］、胃腸出血関連事象［2/49 例（4.1%）、6/52 例（11.5%）］、消化管穿孔関連事象［1/49 例（2.0%）、0/52 例（0.0%）］、IRR 関連事象［5/49 例（10.2%）、7/52 例（13.5%）］、静脈血栓塞栓関連事象［2/49 例（4.1%）、4/52 例（7.7%）］であった。その他の特に注目すべき有害事象である瘻孔、創傷治癒障害、可逆性後白質脳症症候群はいずれも認められなかった。肝損傷／肝不全の発現割合は両投与群で同様であった［7/49 例（14.3%）、9/52 例（17.3%）］。Ram+mFOL6 群の 1 例にグレード 5 の肝不全が発現したが、治験担当医師によりラムシルマブ及び mFOLFOX-6 療法との因果関係は否定された。特に注目すべき有害事象のほか、腎不全関連事象及び血栓性微小血管症を評価した。腎不全関連事象は mFOL6 群と Ram+mFOL6 群で発現割合が同様であった［1/49 例（2.0%）、3/52 例（5.8%）］。血栓性微小血管症は mFOL6 群、Ram+mFOL6 群のいずれも認められなかった。

2.7.6.6.2.6　臨床検査値

臨床的に意義のある臨床検査値の異常は、有害事象として記録された。

臨床検査値の投与開始後の最悪グレードを表 2.7.6.6-9（付録）に示す。

mFOL6 群では、投与開始後にグレード 4 が認められた項目は、リンパ球数低値［2/49 例（4.1%）］、好中球数低値［6/49 例（12.2%）］、白血球数低値［1/49 例（2.0%）］、グルコース低値［1/49 例（2.0%）］であり、20%以上の被験者で投与開始後にグレード 3 が認められた項目は、好中球数低値［10/49 例（20.4%）］であった。

Ram+mFOL6 群では、投与開始後にグレード 4 が認められた項目は、好中球数低値［3/52 例（5.8%）］、ナトリウム低値［1/52 例（1.9%）］であり、20%以上の被験者で投与開始後にグレード 3 が認められた項目はなかった。

2.7.6.6.2.7　バイタルサイン

バイタルサインの個々の異常所見は有害事象として記録された。

2.7.6.6.2.8　心電図

Ram+mFOL6 群で臨床的に意義のある心電図の異常（治験担当医師判断に基づく）は認められなかった。

2.7.6.6.2.9　前投薬

前投薬の使用割合は、mFOL6 群、Ram+mFOL6 群いずれも 100.0%であった。多く使用された前投薬の分類は、グルココルチコイド（mFOL6 群 91.8%、Ram+mFOL6 群 98.1%）及び 5-HT_3 受容体拮抗薬（mFOL6 群 93.9%、Ram+mFOL6 群 98.1%）であった。なお、ジフェンヒドラミンの使用割合は mFOL6 群で 6.1%、Ram+mFOL6 群で 59.6%、ジフェンヒドラミン塩酸塩の使用割合は mFOL6 群で 2.0%、Ram+mFOL6 群で 40.4%であった。

2.7.6.6.2.10　入院

投与中又は最終投与後 30 日以内に mFOL6 群 10 例、Ram+mFOL6 群 16 例が入院し、このうち mFOL6 群 10 例、Ram+mFOL6 群 15 例が有害事象による入院であった。有害事象による入院の割合は、Ram+mFOL6 群［15/52 例（28.8%）］では mFOL6 群［10/49 例（20.4%）］に比べて高かった。

2.7.6.6.2.11　併用療法及び追加治療

併用療法（治験薬の投与中に実施された治療）の使用割合は、両投与群で高かった［mFOL6 群 48/49 例（98%）、Ram+mFOL6 群 52/52 例（100%）］。

追加治療（治験薬の投与終了／中止後に実施された治療）の使用割合は、Ram+mFOL6 群［21/52 例（40.4%）］では mFOL6 群［32/49 例（65.3%）］に比べて低かった。最も多く使用された追加治療の分類は、ベバシズマブ、セツキシマブ及びパニ

ツムマブを含むモノクローナル抗体［mFOL6 群 18/49 例（36.7%）、Ram+mFOL6 群 15/52 例（28.8%）］であった。

2.7.6.6.3　結論

無増悪生存期間の中央値はラムシルマブ投与により延長が認められず、本試験の主要目的は達成されなかった。しかしながら、各投与群の被験者数は少なく（投与例数：mFOL6 群 49 例、Ram+mFOL6 群 52 例）、mFOLFOX-6 療法併用下でのラムシルマブの効果を結論付けることはできなかった。

本試験での Ram+mFOL6 群の安全性プロファイルから、ラムシルマブと mFOLFOX-6 療法の併用投与は安全であり、忍容性は良好であることが示された。ラムシルマブと mFOLFOX-6 療法の併用投与により未知の毒性は認められなかった。ラムシルマブを投与された被験者で認められた既知の有害事象の種類は、これまでに実施したラムシルマブの臨床試験で認められた事象と同様であった。

2.7.6.6.4　付録

表 2.7.6.6-3 人口統計学的特性（mITT 解析対象集団）（JCDB 試験）

	mFOLFOX-6 N=49	mFOLFOX-6 + IMC-1121B N=52	mFOLFOX-6 + IMC-18F1 N=52	Total N=153
Sex n (%)				
Male	28 (57.1)	31 (59.6)	23 (44.2)	82 (53.6)
Female	21 (42.9)	21 (40.4)	29 (55.8)	71 (46.4)
Race n (%)				
Asian	7 (14.3)	5 (9.6)	7 (13.5)	19 (12.4)
Black Or African American	3 (6.1)	1 (1.9)	0	4 (2.6)
Native Hawaiian Or Other Pacific Islander	1 (2.0)	0	0	1 (0.7)
White	35 (71.4)	45 (86.5)	45 (86.5)	125 (81.7)
White,Other	0	1 (1.9)	0	1 (0.7)
Other	3 (6.1)	0	0	3 (2.0)
Ethnicity n (%)				
Hispanic Or Latino	0	0	1 (1.9)	1 (0.7)
Not Hispanic Or Latino	49 (100.0)	52 (100.0)	51 (98.1)	152 (99.3)
Age (yrs)				
N	49	52	52	153
Mean (SD)	60.8 (9.23)	59.9 (10.95)	58.2 (10.15)	59.6 (10.14)
Median	61.0	62.0	60.0	61.0
Min - Max	39 - 78	33 - 78	41 - 81	33 - 81
Age Category n (%)				
18 - <65 yrs	29 (59.2)	34 (65.4)	38 (73.1)	101 (66.0)
>=65 yrs	20 (40.8)	18 (34.6)	14 (26.9)	52 (34.0)
Height (cm)				
N	49	51	51	151
Mean (SD)	168.1 (9.79)	168.9 (10.54)	166.7 (9.88)	167.9 (10.05)
Median	168.0	167.5	167.0	167.5
Min - Max	150 - 185	153 - 191	148 - 193	148 - 193

	mFOLFOX-6 N=49	mFOLFOX-6 + IMC-1121B N=52	mFOLFOX-6 + IMC-18F1 N=52	Total N=153
Weight (kg)				
N	49	52	52	153
Mean (SD)	78.0 (16.94)	79.2 (16.81)	74.6 (18.95)	77.2 (17.60)
Median	77.2	77.7	70.2	74.2
Min - Max	48.0 - 128.0	51.7 - 129.0	40.5 - 122.0	40.5 - 129.0
BSA (m2)				
N	49	52	52	153
Mean (SD)	1.9 (0.21)	1.9 (0.23)	1.8 (0.25)	1.9 (0.23)
Median	1.8	1.9	1.8	1.8
Min - Max	1.4 - 2.3	1.5 - 2.5	1.3 - 2.4	1.3 - 2.5
ECOG Performance Status n (%)				
0	21 (42.9)	20 (38.5)	13 (25.0)	54 (35.3)
1	27 (55.1)	31 (59.6)	39 (75.0)	97 (63.4)
2	1 (2.0)	1 (1.9)	0	2 (1.3)
KRAS Status n (%)				
Wildtype	9 (18.4)	7 (13.5)	9 (17.3)	25 (16.3)
Mutant	14 (28.6)	17 (32.7)	9 (17.3)	40 (26.1)
Unknown	26 (53.1)	28 (53.8)	34 (65.4)	88 (57.5)
Stratification Factor n (%)				
Bevacizumab as a component of first-line regimen	46 (93.9)	50 (96.2)	49 (94.2)	145 (94.8)
No bevacizumab as a component of first-line regimen	3 (6.1)	2 (3.8)	3 (5.8)	8 (5.2)

Data cut-off date: [redacted], 20[redacted].

（JCDB CSR Table JCDB.11.1.）

表 2.7.6.6-4 疾患特性（mITT 解析対象集団）（JCDB 試験）

	mFOLFOX-6 N=49	mFOLFOX-6 + IMC-1121B N=52	mFOLFOX-6 + IMC-18F1 N=52	Total N=153
Duration of Disease (months)				
N	49	51	52	152
Mean (Sd)	24.7 (16.34)	26.3 (26.12)	25.7 (23.88)	25.6 (22.45)
Median	20.8	21.1	16.1	19.5
Min - Max	2.9 - 84.7	2.1 - 133.9	4.3 - 113.0	2.1 - 133.9
Initial TNM Staging at Diagnosis (%)				
T1	0	1 (1.9)	0	1 (0.7)
T2	2 (4.1)	1 (1.9)	2 (3.8)	5 (3.3)
T3	23 (46.9)	21 (40.4)	24 (46.2)	68 (44.4)
T4	15 (30.6)	17 (32.7)	16 (30.8)	48 (31.4)
Tx	3 (6.1)	5 (9.6)	6 (11.5)	14 (9.2)
Unknown	6 (12.2)	7 (13.5)	4 (7.7)	17 (11.1)
N0	6 (12.2)	3 (5.8)	5 (9.6)	14 (9.2)
N1	15 (30.6)	15 (28.8)	9 (17.3)	39 (25.5)
N2	16 (32.7)	18 (34.6)	26 (50.0)	60 (39.2)
Nx	3 (6.1)	8 (15.4)	6 (11.5)	17 (11.1)
Unknown	9 (18.4)	8 (15.4)	6 (11.5)	23 (15.0)
M0	9 (18.4)	8 (15.4)	7 (13.5)	24 (15.7)
M1	24 (49.0)	28 (53.8)	32 (61.5)	84 (54.9)
Mx	11 (22.4)	9 (17.3)	9 (17.3)	29 (19.0)
Unknown	5 (10.2)	7 (13.5)	3 (5.8)	15 (9.8)
Current TNM Staging (%)				
T0	2 (4.1)	1 (1.9)	2 (3.8)	5 (3.3)
T2	2 (4.1)	2 (3.8)	0	4 (2.6)
T3	13 (26.5)	13 (25.0)	15 (28.8)	41 (26.8)
T4	14 (28.6)	13 (25.0)	14 (26.9)	41 (26.8)
Tx	8 (16.3)	9 (17.3)	9 (17.3)	26 (17.0)
Unknown	9 (18.4)	13 (25.0)	11 (21.2)	33 (21.6)

	mFOLFOX-6 N=49	mFOLFOX-6 + IMC-1121B N=52	mFOLFOX-6 + IMC-18F1 N=52	Total N=153
N0	5 (10.2)	3 (5.8)	3 (5.8)	11 (7.2)
N1	13 (26.5)	7 (13.5)	7 (13.5)	27 (17.6)
N2	12 (24.5)	16 (30.8)	18 (34.6)	46 (30.1)
Nx	7 (14.3)	10 (19.2)	10 (19.2)	27 (17.6)
Unknown	11 (22.4)	15 (28.8)	13 (25.0)	39 (25.5)
M0	1 (2.0)	1 (1.9)	0	2 (1.3)
M1	43 (87.8)	45 (86.5)	44 (84.6)	132 (86.3)
Mx	2 (4.1)	1 (1.9)	3 (5.8)	6 (3.9)
Unknown	2 (4.1)	4 (7.7)	4 (7.7)	10 (6.5)
Type of Cancer (%)				
Colon	29 (59.2)	33 (63.5)	33 (63.5)	95 (62.1)
Colorectal	7 (14.3)	11 (21.2)	9 (17.3)	27 (17.6)
Rectum	13 (26.5)	8 (15.4)	10 (19.2)	31 (20.3)
Grade (%)				
Moderately Differentiated	25 (51.0)	27 (51.9)	26 (50.0)	78 (51.0)
Poorly Differentiated	3 (6.1)	12 (23.1)	7 (13.5)	22 (14.4)
Unknown	13 (26.5)	8 (15.4)	12 (23.1)	33 (21.6)
Well Differentiated	8 (16.3)	4 (7.7)	7 (13.5)	19 (12.4)
Primary Tumor Present				
Yes	22 (44.9)	14 (26.9)	19 (36.5)	55 (35.9)
No	27 (55.1)	38 (73.1)	33 (63.5)	98 (64.1)
Sites of Metastatic Disease				
Bone	7 (14.3)	6 (11.5)	4 (7.7)	17 (11.1)
Liver	41 (83.7)	46 (88.5)	40 (76.9)	127 (83.0)
Lung	27 (55.1)	35 (67.3)	27 (51.9)	89 (58.2)
Lymph Nodes	25 (51.0)	23 (44.2)	23 (44.2)	71 (46.4)
Peritoneal	12 (24.5)	12 (23.1)	15 (28.8)	39 (25.5)

	mFOLFOX-6 N=49	mFOLFOX-6 + IMC-1121B N=52	mFOLFOX-6 + IMC-18F1 N=52	Total N=153
Pleural	1 (2.0)	3 (5.8)	6 (11.5)	10 (6.5)
Soft Tissue	9 (18.4)	4 (7.7)	8 (15.4)	21 (13.7)
Other	9 (18.4)	5 (9.6)	7 (13.5)	21 (13.7)

Data cut-off date: [redacted], 20[redacted].
(JCDB CSR Table JCDB.11.

表 2.7.6.6-5 発現割合が 5%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）（JCDB 試験）

器官別大分類 基本語	System Organ Class/ Preferred Term	mFOLFOX-6 N=49		mFOLFOX-6 + IMC-1121B N=52	
		No. of Patients (%)	No. of Events	No. of Patients (%)	No. of Events
血液およびリンパ系障害	**Blood and Lymphatic System Disorders**	**25 (51.0)**	**86**	**21 (40.4)**	**97**
好中球減少症	Neutropenia	16 (32.7)	37	16 (30.8)	39
貧血	Anaemia	9 (18.4)	12	7 (13.5)	19
血小板減少症	Thrombocytopenia	12 (24.5)	35	9 (17.3)	37
眼障害	**Eye Disorders**	**3 (6.1)**	**11**	**7 (13.5)**	**8**
流涙増加	Lacrimation Increased	3 (6.1)	4	2 (3.8)	2
胃腸障害	**Gastrointestinal Disorders**	**45 (91.8)**	**268**	**50 (96.2)**	**273**
悪心	Nausea	31 (63.3)	62	24 (46.2)	42
嘔吐	Vomiting	18 (36.7)	33	13 (25.0)	21
下痢	Diarrhoea	19 (38.8)	53	30 (57.7)	55
腹痛	Abdominal Pain	14 (28.6)	22	16 (30.8)	21
便秘	Constipation	12 (24.5)	21	18 (34.6)	28
口内炎	Stomatitis	12 (24.5)	30	19 (36.5)	30
腹部膨満	Abdominal Distension	3 (6.1)	3	6 (11.5)	10
腹水	Ascites	2 (4.1)	2	6 (11.5)	11
歯肉出血	Gingival Bleeding	0	0	5 (9.6)	5
消化不良	Dyspepsia	7 (14.3)	11	2 (3.8)	2
口内乾燥	Dry Mouth	2 (4.1)	5	3 (5.8)	3
肛門周囲痛	Proctalgia	5 (10.2)	5	2 (3.8)	2
歯痛	Toothache	0	0	6 (11.5)	6
上腹部痛	Abdominal Pain Upper	1 (2.0)	1	3 (5.8)	3
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal Reflux Disease	2 (4.1)	2	4 (7.7)	4
全身障害および投与局所様態	**General Disorders and Administration Site**	**40 (81.6)**	**218**	**51 (98.1)**	**196**

器官別大分類 基本語	System Organ Class/ Preferred Term	mFOLFOX-6 N=49		mFOLFOX-6 + IMC-1121B N=52	
		No. of Patients (%)	No. of Events	No. of Patients (%)	No. of Events
	Conditions				
疲労	Fatigue	35 (71.4)	86	45 (86.5)	93
末梢性浮腫	Oedema Peripheral	5 (10.2)	13	15 (28.8)	28
温度変化不耐症	Temperature Intolerance	21 (42.9)	76	13 (25.0)	33
発熱	Pyrexia	11 (22.4)	12	9 (17.3)	13
注入に伴う反応	Infusion Related Reaction	5 (10.2)	20	7 (13.5)	9
無力症	Asthenia	0	0	5 (9.6)	6
悪寒	Chills	4 (8.2)	4	1 (1.9)	1
非心臓性胸痛	Non-Cardiac Chest Pain	2 (4.1)	2	3 (5.8)	5
粘膜の炎症	Mucosal Inflammation	1 (2.0)	1	3 (5.8)	3
感染症および寄生虫症	**Infections and Infestations**	**14 (28.6)**	**20**	**22 (42.3)**	**38**
口腔カンジダ症	Oral Candidiasis	0	0	3 (5.8)	4
尿路感染	Urinary Tract Infection	1 (2.0)	1	3 (5.8)	5
上気道感染	Upper Respiratory Tract Infection	1 (2.0)	1	5 (9.6)	5
副鼻腔炎	Sinusitis	0	0	3 (5.8)	3
臨床検査	**Investigations**	**20 (40.8)**	**89**	**25 (48.1)**	**117**
好中球数減少	Neutrophil Count Decreased	7 (14.3)	12	5 (9.6)	9
血小板数減少	Platelet Count Decreased	3 (6.1)	16	8 (15.4)	50
体重減少	Weight Decreased	7 (14.3)	8	14 (26.9)	18
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate Aminotransferase Increased	6 (12.2)	7	3 (5.8)	6
白血球数減少	White Blood Cell Count Decreased	3 (6.1)	8	4 (7.7)	6
血中アルカリホスファターゼ増加	Blood Alkaline Phosphatase Increased	6 (12.2)	10	5 (9.6)	7
代謝および栄養障害	**Metabolism and Nutrition Disorders**	**27 (55.1)**	**71**	**29 (55.8)**	**70**
食欲不振	Anorexia	16 (32.7)	29	20 (38.5)	26
低カリウム血症	Hypokalaemia	4 (8.2)	5	3 (5.8)	3
低アルブミン血症	Hypoalbuminaemia	3 (6.1)	7	4 (7.7)	7

器官別大分類 基本語	System Organ Class/ Preferred Term	mFOLFOX-6 N=49 No. of Patients (%)	 No. of Events	mFOLFOX-6 + IMC-1121B N=52 No. of Patients (%)	 No. of Events
脱水	Dehydration	3 (6.1)	4	6 (11.5)	13
低マグネシウム血症	Hypomagnesaemia	3 (6.1)	8	2 (3.8)	2
食欲減退	Decreased Appetite	3 (6.1)	3	1 (1.9)	2
低ナトリウム血症	Hyponatraemia	2 (4.1)	5	4 (7.7)	12
高血糖	Hyperglycaemia	2 (4.1)	4	3 (5.8)	3
低リン酸血症	Hypophosphataemia	3 (6.1)	3	0	0
筋骨格系および結合組織障害	**Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders**	**23 (46.9)**	**49**	**16 (30.8)**	**26**
背部痛	Back Pain	7 (14.3)	14	8 (15.4)	9
関節痛	Arthralgia	3 (6.1)	4	3 (5.8)	4
筋力低下	Muscular Weakness	4 (8.2)	4	2 (3.8)	3
顎痛	Pain In Jaw	5 (10.2)	9	0	0
側腹部痛	Flank Pain	4 (8.2)	5	0	0
四肢痛	Pain In Extremity	5 (10.2)	7	1 (1.9)	2
神経系障害	**Nervous System Disorders**	**39 (79.6)**	**158**	**43 (82.7)**	**197**
末梢性感覚ニューロパチー	Peripheral Sensory Neuropathy	27 (55.1)	94	25 (48.1)	72
味覚異常	Dysgeusia	5 (10.2)	5	6 (11.5)	9
末梢性ニューロパチー	Neuropathy Peripheral	12 (24.5)	22	12 (23.1)	23
頭痛	Headache	8 (16.3)	12	16 (30.8)	29
浮動性めまい	Dizziness	2 (4.1)	3	7 (13.5)	9
錯感覚	Paraesthesia	2 (4.1)	4	3 (5.8)	11
異常感覚	Dysaesthesia	3 (6.1)	5	7 (13.5)	27
記憶障害	Memory Impairment	1 (2.0)	2	3 (5.8)	3
精神障害	**Psychiatric Disorders**	**10 (20.4)**	**11**	**14 (26.9)**	**17**
不眠症	Insomnia	7 (14.3)	8	7 (13.5)	8
うつ病	Depression	0	0	3 (5.8)	3
腎および尿路障害	**Renal and Urinary Disorders**	**8 (16.3)**	**12**	**15 (28.8)**	**27**

器官別大分類 基本語	System Organ Class/ Preferred Term	mFOLFOX-6 N=49 No. of Patients (%)	 No. of Events	mFOLFOX-6 + IMC-1121B N=52 No. of Patients (%)	 No. of Events
蛋白尿	Proteinuria	1 (2.0)	1	6 (11.5)	11
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders**	**20 (40.8)**	**46**	**32 (61.5)**	**73**
呼吸困難	Dyspnoea	4 (8.2)	6	11 (21.2)	14
咳嗽	Cough	9 (18.4)	10	16 (30.8)	19
胸水	Pleural Effusion	0	0	3 (5.8)	4
鼻出血	Epistaxis	5 (10.2)	6	14 (26.9)	17
発声障害	Dysphonia	2 (4.1)	3	4 (7.7)	7
湿性咳嗽	Productive Cough	4 (8.2)	4	2 (3.8)	2
皮膚および皮下組織障害	**Skin and Subcutaneous Tissue Disorders**	**21 (42.9)**	**47**	**29 (55.8)**	**58**
発疹	Rash	3 (6.1)	5	15 (28.8)	22
皮膚乾燥	Dry Skin	3 (6.1)	4	1 (1.9)	1
そう痒症	Pruritus	3 (6.1)	4	4 (7.7)	5
手掌・足底発赤知覚不全症候群	Palmar-Plantar Erythrodysaesthesia Syndrome	3 (6.1)	5	6 (11.5)	10
脱毛症	Alopecia	5 (10.2)	6	0	0
皮膚色素過剰	Skin Hyperpigmentation	3 (6.1)	4	3 (5.8)	3
血管障害	**Vascular Disorders**	**3 (6.1)**	**3**	**23 (44.2)**	**36**
高血圧	Hypertension	1 (2.0)	1	15 (28.8)	24

Data Cut-off Date: [redacted], 20[redacted]
Note 1: Summary of SOC includes all treatment-emergent adverse events. Summary of preferred term only includes treatment-emergent adverse event preferred terms with frequency >= 5% in any arm.
MedDRA Version 12.0
（JCDB CSR Table JCDB.12.3.）

表 2.7.6.6-6 いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）（JCDB 試験）

器官別大分類 基本語	System Organ Class/ Preferred Term	Number of Patients (%)					
		mFOLFOX-6 N=49			mFOLFOX-6 + IMC-1121B N=52		
		Any Grade	Grade 3	Grade >=4	Any Grade	Grade 3	Grade >=4
	Patients with Any AE	**6 (12.2)**	**3 (6.1)**	**0**	**18 (34.6)**	**9 (17.3)**	**3 (5.8)**
血液およびリンパ系障害	**Blood and Lymphatic System Disorders**	**0**	**0**	**0**	**3 (5.8)**	**1 (1.9)**	**1 (1.9)**
貧血	Anaemia	0	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)
好中球減少症	Neutropenia	0	0	0	2 (3.8)	0	0
血小板減少症	Thrombocytopenia	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0
心臓障害	**Cardiac Disorders**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.9)**	**1 (1.9)**	**0**
急性心筋梗塞	Acute Myocardial Infarction	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0
眼障害	**Eye Disorders**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.9)**	**0**	**0**
硝子体出血	Vitreous Haemorrhage	0	0	0	1 (1.9)	0	0
胃腸障害	**Gastrointestinal Disorders**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.9)**	**1 (1.9)**	**0**
下痢	Diarrhoea	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0
全身障害および投与局所様態	**General Disorders and Administration Site Conditions**	**2 (4.1)**	**2 (4.1)**	**0**	**4 (7.7)**	**2 (3.8)**	**0**
疲労	Fatigue	1 (2.0)	1 (2.0)	0	2 (3.8)	1 (1.9)	0
注入に伴う反応	Infusion Related Reaction	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
無力症	Asthenia	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0
非心臓性胸痛	Non-Cardiac Chest Pain	0	0	0	1 (1.9)	0	0
感染症および寄生虫症	**Infections and Infestations**	**0**	**0**	**0**	**2 (3.8)**	**1 (1.9)**	**0**
医療機器関連感染	Device Related Infection	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0
眼感染	Eye Infection	0	0	0	1 (1.9)	0	0
臨床検査	**Investigations**	**2 (4.1)**	**1 (2.0)**	**0**	**0**	**0**	**0**
血中ビリルビン増加	Blood Bilirubin Increased	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
血小板数減少	Platelet Count Decreased	1 (2.0)	0	0	0	0	0

器官別大分類 基本語	System Organ Class/ Preferred Term	Number of Patients (%) mFOLFOX-6 N=49			mFOLFOX-6 + IMC-1121B N=52		
		Any Grade	Grade 3	Grade >=4	Any Grade	Grade 3	Grade >=4
神経系障害	**Nervous System Disorders**	**2 (4.1)**	**0**	**0**	**3 (5.8)**	**1 (1.9)**	**1 (1.9)**
脳血管発作	Cerebrovascular Accident	0	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)
末梢性ニューロパチー	Neuropathy Peripheral	1 (2.0)	0	0	1 (1.9)	0	0
神経毒性	Neurotoxicity	1 (2.0)	0	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	Peripheral Sensory Neuropathy	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0
腎および尿路障害	**Renal and Urinary Disorders**	**0**	**0**	**0**	**2 (3.8)**	**1 (1.9)**	**1 (1.9)**
ネフローゼ症候群	Nephrotic Syndrome	0	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)
蛋白尿	Proteinuria	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders**	**0**	**0**	**0**	**2 (3.8)**	**1 (1.9)**	**0**
呼吸困難	Dyspnoea	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0
胸水	Pleural Effusion	0	0	0	1 (1.9)	0	0
皮膚および皮下組織障害	**Skin and Subcutaneous Tissue Disorders**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.9)**	**1 (1.9)**	**0**
皮膚潰瘍	Skin Ulcer	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0
血管障害	**Vascular Disorders**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.9)**	**1 (1.9)**	**0**
高血圧	Hypertension	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0

Data Cut-off Date: [redacted], 20[redacted]
Note 1: Within each SOC, patient with multiple occurrence of a preferred term is counted only once according to the worst grade of the AE.
Note 2: If an AE grade was missing, the AE will be counted into 'Any Grade'.
MedDRA Version 12.0
（JCDB CSR Table JCDB.12.7.）

表 2.7.6.6-7 いずれかの治験薬の投与延期、休薬又は減量に至った有害事象（安全性解析対象集団）（JCDB 試験）

器官別大分類 基本語	System Organ Class/ Preferred Term	Number of Patients (%)					
		mFOLFOX-6 N=49			mFOLFOX-6 + IMC-1121B N=52		
		Any Grade	Grade 3	Grade >=4	Any Grade	Grade 3	Grade >=4
	Patients with Any AE	**28 (57.1)**	**12 (24.5)**	**4 (8.2)**	**38 (73.1)**	**18 (34.6)**	**5 (9.6)**
血液およびリンパ系障害	**Blood and Lymphatic System Disorders**	**16 (32.7)**	**5 (10.2)**	**4 (8.2)**	**16 (30.8)**	**5 (9.6)**	**4 (7.7)**
好中球減少症	Neutropenia	13 (26.5)	5 (10.2)	4 (8.2)	13 (25.0)	4 (7.7)	4 (7.7)
貧血	Anaemia	0	0	0	2 (3.8)	0	1 (1.9)
血小板減少症	Thrombocytopenia	8 (16.3)	0	0	5 (9.6)	1 (1.9)	0
汎血球減少症	Pancytopenia	1 (2.0)	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	**Ear and Labyrinth Disorders**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.9)**	**1 (1.9)**	**0**
回転性めまい	Vertigo	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0
胃腸障害	**Gastrointestinal Disorders**	**2 (4.1)**	**0**	**0**	**12 (23.1)**	**5 (9.6)**	**0**
下痢	Diarrhoea	0	0	0	5 (9.6)	3 (5.8)	0
悪心	Nausea	0	0	0	1 (1.9)	0	0
口内炎	Stomatitis	2 (4.1)	0	0	3 (5.8)	0	0
腹痛	Abdominal Pain	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0
裂肛	Anal Fissure	0	0	0	1 (1.9)	0	0
便秘	Constipation	0	0	0	1 (1.9)	0	0
歯肉出血	Gingival Bleeding	0	0	0	1 (1.9)	0	0
痔核	Haemorrhoids	0	0	0	1 (1.9)	0	0
下部消化管出血	Lower Gastrointestinal Haemorrhage	0	0	0	1 (1.9)	0	0
口腔内痛	Oral Pain	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0
直腸出血	Rectal Haemorrhage	0	0	0	1 (1.9)	0	0
歯痛	Toothache	0	0	0	1 (1.9)	0	0

器官別大分類 基本語	System Organ Class/ Preferred Term	Number of Patients (%) mFOLFOX-6 N=49 Any Grade	Grade 3	Grade >=4	mFOLFOX-6 + IMC-1121B N=52 Any Grade	Grade 3	Grade >=4
全身障害および投与局所様態	**General Disorders and Administration Site Conditions**	**10 (20.4)**	**2 (4.1)**	**0**	**16 (30.8)**	**8 (15.4)**	**0**
疲労	Fatigue	4 (8.2)	1 (2.0)	0	10 (19.2)	7 (13.5)	0
注入に伴う反応	Infusion Related Reaction	4 (8.2)	1 (2.0)	0	6 (11.5)	1 (1.9)	0
温度変化不耐症	Temperature Intolerance	1 (2.0)	0	0	0	0	0
発熱	Pyrexia	1 (2.0)	0	0	1 (1.9)	0	0
無力症	Asthenia	0	0	0	2 (3.8)	1 (1.9)	0
インフルエンザ様疾患	Influenza Like Illness	0	0	0	1 (1.9)	0	0
肝胆道系障害	**Hepatobiliary Disorders**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.9)**	**0**	**0**
胆石症	Cholelithiasis	0	0	0	1 (1.9)	0	0
門脈圧亢進症	Portal Hypertension	0	0	0	1 (1.9)	0	0
感染症および寄生虫症	**Infections and Infestations**	**2 (4.1)**	**0**	**0**	**6 (11.5)**	**1 (1.9)**	**0**
上気道感染	Upper Respiratory Tract Infection	0	0	0	2 (3.8)	0	0
乳房腫瘍	Breast Abscess	1 (2.0)	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位感染	Catheter Site Infection	0	0	0	1 (1.9)	0	0
歯肉感染	Gingival Infection	0	0	0	1 (1.9)	0	0
爪囲炎	Paronychia	1 (2.0)	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	Sinusitis	0	0	0	1 (1.9)	0	0
皮膚感染	Skin Infection	0	0	0	1 (1.9)	0	0
尿路感染	Urinary Tract Infection	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0
創傷感染	Wound Infection	0	0	0	1 (1.9)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	**Injury, Poisoning and Procedural Complications**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.9)**	**0**	**0**
創合併症	Wound Complication	0	0	0	1 (1.9)	0	0
臨床検査	**Investigations**	**7 (14.3)**	**4 (8.2)**	**0**	**12 (23.1)**	**4 (7.7)**	**0**
好中球減少	Neutrophil Count Decreased	6 (12.2)	4 (8.2)	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0

器官別大分類 基本語	System Organ Class/ Preferred Term	Number of Patients (%) mFOLFOX-6 N=49 Any Grade	Grade 3	Grade >=4	mFOLFOX-6 + IMC-1121B N=52 Any Grade	Grade 3	Grade >=4
血小板数減少	Platelet Count Decreased	1 (2.0)	0	0	8 (15.4)	3 (5.8)	0
血中クリアチニン増加	Blood Creatinine Increased	0	0	0	1 (1.9)	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	1(1.9)	0	0
体重減少	Weight Decreased	1 (2.0)	0	0	1 (1.9)	0	0
代謝および栄養障害	**Metabolism and Nutrition Disorders**	**0**	**0**	**0**	**3 (5.8)**	**0**	**0**
食欲不振	Anorexia	0	0	0	1 (1.9)	0	0
高血糖	Hyperglycaemia	0	0	0	1 (1.9)	0	0
低ナトリウム血症	Hyponatraemia	0	0	0	1 (1.9)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	**Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.9)**	**1 (1.9)**	**0**
筋肉痛	Myalgia	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0
神経系障害	**Nervous System Disorders**	**6 (12.2)**	**3 (6.1)**	**0**	**6 (11.5)**	**2 (3.8)**	**0**
末梢性感覚ニューロパチー	Peripheral Sensory Neuropathy	4 (8.2)	3 (6.1)	0	3 (5.8)	1 (1.9)	0
末梢性ニューロパチー	Neuropathy Peripheral	2 (4.1)	0	0	3 (5.8)	1 (1.9)	0
腎および尿路障害	**Renal and Urinary Disorders**	**1 (2.0)**	**1 (2.0)**	**0**	**2 (3.8)**	**0**	**1 (1.9)**
水腎症	Hydronephrosis	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
ネフローゼ症候群	Nephrotic Syndrome	0	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)
尿閉	Urinary Retention	0	0	0	1 (1.9)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders**	**0**	**0**	**0**	**2 (3.8)**	**1 (1.9)**	**0**
喀血	Haemoptysis	0	0	0	1 (1.9)	0	0
肺塞栓症	Pulmonary Embolism	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0
皮膚および皮下組織障害	**Skin and Subcutaneous Tissue Disorders**	**4 (8.2)**	**1 (2.0)**	**0**	**2 (3.8)**	**0**	**0**
そう痒症	Pruritus	1 (2.0)	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	Dry Skin	1 (2.0)	0	0	0	0	0

器官別大分類 基本語	System Organ Class/ Preferred Term	Number of Patients (%) mFOLFOX-6 N=49 Any Grade	Grade 3	Grade >=4	mFOLFOX-6 + IMC-1121B N=52 Any Grade	Grade 3	Grade >=4
爪甲離床症	Onycholysis	1 (2.0)	0	0	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	Palmar-Plantar Erythrodysaesthesia Syndrome	1 (2.0)	1 (2.0)	0	1 (1.9)	0	0
発疹	Rash	1 (2.0)	0	0	0	0	0
そう痒性皮疹	Rash Pruritic	1 (2.0)	0	0	0	0	0
皮膚硬結	Skin Induration	0	0	0	1 (1.9)	0	0
蕁麻疹	Urticaria	1 (2.0)	0	0	0	0	0
血管障害	**Vascular Disorders**	**0**	**0**	**0**	**3 (5.8)**	**1 (1.9)**	**0**
高血圧	Hypertension	0	0	0	3 (5.8)	1 (1.9)	0

Data Cut-off Date: [redacted], 20[redacted]
Note 1: Within each SOC, patient with multiple occurrence of a preferred term is counted only once according to the worst grade of the AE.
Note 2: If an AE grade was missing, the AE will be counted into 'Any Grade'.
MedDRA Version 12.0
（JCDB CSR Table JCDB.14.25.）

表 2.7.6.6-8 ラムシルマブの投与延期、休薬又は減量に至った有害事象（安全性解析対象集団）（JCDB 試験）

器官別大分類 基本語	System Organ Class/ Preferred Term	Number of Patients (%) mFOLFOX-6 + IMC-1121B N=52 Any Grade	Grade 3	Grade >=4
	Patients with Any AE	**36 (69.2)**	**15 (28.8)**	**4 (7.7)**
血液およびリンパ系障害	**Blood and Lymphatic System Disorders**	**12 (23.1)**	**2 (3.8)**	**4 (7.7)**
好中球減少症	Neutropenia	10 (19.2)	2 (3.8)	4 (7.7)
貧血	Anaemia	1 (1.9)	0	0
血小板減少症	Thrombocytopenia	4 (7.7)	0	0
胃腸障害	**Gastrointestinal Disorders**	**10 (19.2)**	**4 (7.7)**	**0**
悪心	Nausea	1 (1.9)	0	0
下痢	Diarrhoea	5 (9.6)	3 (5.8)	0
腹痛	Abdominal Pain	1 (1.9)	1 (1.9)	0
裂肛	Anal Fissure	1 (1.9)	0	0
便秘	Constipation	1 (1.9)	0	0
歯肉出血	Gingival Bleeding	1 (1.9)	0	0
痔核	Haemorrhoids	1 (1.9)	0	0
下部消化管出血	Lower Gastrointestinal Haemorrhage	1 (1.9)	0	0
直腸出血	Rectal Haemorrhage	1 (1.9)	0	0
口内炎	Stomatitis	1 (1.9)	0	0
歯痛	Toothache	1 (1.9)	0	0
全身障害および投与局所様態	**General Disorders and Administration Site Conditions**	**9 (17.3)**	**4 (7.7)**	**0**
疲労	Fatigue	7 (13.5)	4 (7.7)	0
注入に伴う反応	Infusion Related Reaction	1 (1.9)	0	0
発熱	Pyrexia	1 (1.9)	0	0
無力症	Asthenia	2 (3.8)	1 (1.9)	0
インフルエンザ様疾患	Influenza Like Illness	1 (1.9)	0	0

器官別大分類 基本語	System Organ Class/ Preferred Term	Number of Patients (%) mFOLFOX-6 + IMC-1121B N=52 Any Grade	Grade 3	Grade >=4
肝胆道系障害	**Hepatobiliary Disorders**	**1 (1.9)**	**0**	**0**
胆石症	Cholelithiasis	1 (1.9)	0	0
感染症および寄生虫症	**Infections and Infestations**	**6 (11.5)**	**1 (1.9)**	**0**
上気道感染	Upper Respiratory Tract Infection	2 (3.8)	0	0
カテーテル留置部位感染	Catheter Site Infection	1 (1.9)	0	0
歯肉感染	Gingival Infection	1 (1.9)	0	0
副鼻腔炎	Sinusitis	1 (1.9)	0	0
皮膚感染	Skin Infection	1 (1.9)	0	0
尿路感染	Urinary Tract Infection	1 (1.9)	1 (1.9)	0
創傷感染	Wound Infection	1 (1.9)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	**Injury, Poisoning and Procedural Complications**	**1 (1.9)**	**0**	**0**
創合併症	Wound Complication	1 (1.9)	0	0
臨床検査	**Investigations**	**10 (19.2)**	**3 (5.8)**	**0**
血小板数減少	Platelet Count Decreased	8 (15.4)	3 (5.8)	0
血中クリアチニン増加	Blood Creatinine Increased	1 (1.9)	0	0
ECOGパフォーマンスステータス悪化	Eastern Cooperative Oncology Group　Performance Status Worsened	1 (1.9)	0	0
代謝および栄養障害	**Metabolism and Nutrition Disorders**	**3 (5.8)**	**0**	**0**
食欲不振	Anorexia	1 (1.9)	0	0
高血糖	Hyperglycaemia	1 (1.9)	0	0
低ナトリウム血症	Hyponatraemia	1 (1.9)	0	0
神経系障害	**Nervous System Disorders**	**2 (3.8)**	**1 (1.9)**	**0**
末梢性ニューロパチー	Neuropathy Peripheral	2 (3.8)	1 (1.9)	0
腎および尿路障害	**Renal and Urinary Disorders**	**1 (1.9)**	**0**	**0**
尿閉	Urinary Retention	1 (1.9)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders**	**2 (3.8)**	**1 (1.9)**	**0**
喀血	Haemoptysis	1 (1.9)	0	0

器官別大分類 基本語	System Organ Class/ Preferred Term	Number of Patients (%) mFOLFOX-6 + IMC-1121B N=52 Any Grade	Grade 3	Grade >=4
肺塞栓症	Pulmonary Embolism	1 (1.9)	1 (1.9)	0
血管障害	**Vascular Disorders**	**3 (5.8)**	**1 (1.9)**	**0**
高血圧	Hypertension	3 (5.8)	1 (1.9)	0

Data Cut-off Date: [redacted], 20[redacted]
Note 1: Within each SOC, patient with multiple occurrence of a preferred term is counted only once according to the worst grade of the AE.
Note 2: If an AE grade was missing, the AE will be counted into 'Any Grade'.
MedDRA Version 12.0
（JCDB CSR Table JCDB.14.26.）

表 2.7.6.6-9 臨床検査値の投与開始後の最悪グレード（安全性解析対象集団）（JCDB 試験）

	Number of Patients (%)									
	mFOLFOX-6 N=49 CTC Grade					mFOLFOX-6 + IMC-1121B N=52 CTC Grade				
	n	1	2	3	4	n	1	2	3	4
Hematology										
Hemoglobin, Low	49	35 (71.4)	10 (20.4)	0	0	52	31 (59.6)	11 (21.2)	0	0
Lymphocytes, Low	49	16 (32.7)	11 (22.4)	6 (12.2)	2 (4.1)	52	19 (36.5)	9 (17.3)	5 (9.6)	0
Lymphocytes, High	49	0	0	0	0	52	0	3 (5.8)	0	0
Neutrophils, Low	49	8 (16.3)	8 (16.3)	10 (20.4)	6 (12.2)	52	9 (17.3)	9 (17.3)	9 (17.3)	3 (5.8)
Platelet, Low	49	23 (46.9)	10 (20.4)	0	0	52	25 (48.1)	9 (17.3)	4 (7.7)	0
Leukocytes, Low	49	8 (16.3)	15 (30.6)	7 (14.3)	1 (2.0)	52	13 (25.0)	13 (25.0)	3 (5.8)	0
Activated Partial Thromboplastin Time, High	43	6 (14.0)	0	0	0	42	7 (16.7)	0	0	0
Prothrombin Intl. Normalized Ratio, High	45	3 (6.7)	0	0	0	45	5 (11.1)	0	1 (2.2)	0
Chemistry										
Albumin, Low	49	24 (49.0)	6 (12.2)	0	0	52	18 (34.6)	22 (42.3)	3 (5.8)	0
Alkaline Phosphatase, High	49	21 (42.9)	6 (12.2)	3 (6.1)	0	52	24 (46.2)	14 (26.9)	5 (9.6)	0
Alanine Aminotransferase, High	49	15 (30.6)	1 (2.0)	1 (2.0)	0	52	22 (42.3)	4 (7.7)	0	0
Aspartate Aminotransferase, High	49	27 (55.1)	3 (6.1)	2 (4.1)	0	52	32 (61.5)	7 (13.5)	2 (3.8)	0
Bilirubin, High	49	1 (2.0)	3 (6.1)	2 (4.1)	0	52	5 (9.6)	4 (7.7)	3 (5.8)	0
Calcium, Low	49	3 (6.1)	0	0	0	52	4 (7.7)	1 (1.9)	0	0
Calcium, High	49	9 (18.4)	1 (2.0)	0	0	52	14 (26.9)	0	0	0
Creatinine, High	49	4 (8.2)	0	0	0	52	5 (9.6)	2 (3.8)	0	0
Glucose, Low	49	0	0	0	1 (2.0)	52	2 (3.8)	0	0	0
Glucose, High	49	14 (28.6)	7 (14.3)	1 (2.0)	0	52	14 (26.9)	11 (21.2)	4 (7.7)	0
Potassium, Low	49	14 (28.6)	0	1 (2.0)	0	52	15 (28.8)	0	1 (1.9)	0
Potassium, High	49	0	0	0	0	52	3 (5.8)	1 (1.9)	1 (1.9)	0
Magnesium, Low	48	10 (20.8)	0	0	0	52	13 (25.0)	0	0	0
Magnesium, High	48	4 (8.3)	0	0	0	52	7 (13.5)	0	1 (1.9)	0
Phosphate, Low	48	3 (6.3)	9 (18.8)	0	0	52	3 (5.8)	11 (21.2)	0	0
Sodium, Low	49	12 (24.5)	0	6 (12.2)	0	52	15 (28.8)	0	7 (13.5)	1 (1.9)
Sodium, High	49	2 (4.1)	0	0	0	52	3 (5.8)	0	0	0

Data cut-off date: [redacted], 20[redacted].
Note: The denominator for each time point is the total number of patients who had a non-missing value (n).
The denominator for worst is the total number of patients who had at least one non-missing post baseline value (n).
（JCDB CSR Table JCDB.14.45.）

2.7.6.7 I4T-IE-JVBF（IMCL CP12-0919）試験（参考資料、添付資料番号：第5.3.5.4.2 項）

2.7.6.7.1 試験方法

項　目	内　　容
標題	ソラフェニブによる一次治療後の肝細胞癌患者を対象に、二次治療として best supportive care（BSC）併用下でラムシルマブ（IMC-1121B）とプラセボを比較する多施設共同、無作為化、二重盲検、第 III 相臨床試験
実施医療機関数及び実施国	154 施設（オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ブラジル、ブルガリア、カナダ、チェコ、フィンランド、フランス、ドイツ、香港、ハンガリー、イスラエル、イタリア、日本、韓国、ノルウェー、フィリピン、ポルトガル、ルーマニア、スペイン、スェーデン、スイス、台湾、タイ、オランダ、米国）
試験実施期間	2010 年 11 月 [redacted] 日～2014 年 3 月 18 日（データ・カットオフ時点）
開発の相	第 III 相
目的	1. 主要目的 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進行肝細胞癌患者を対象に、BSC 併用下、全生存期間（無作為割付された日から死亡した日までの期間）に及ぼす影響をラムシルマブ（IMC-1121B；LY3009806）とプラセボ間で比較する。 2. 副次的目的 以下の項目をラムシルマブとプラセボ間で比較する。 · 無増悪生存期間 · 奏効率 · 無増悪期間 · Patient reported outcome 評価 · 安全性プロファイル · 抗ラムシルマブ抗体（免疫原性） ラムシルマブの薬物動態についても評価する。 3. 探索的目的 Child-Pugh 分類で重症度がグレード B に該当する患者の有効性及び安全性解析対象集団を対象として、主要な有効性の評価項目（全生存期間、無増悪生存期間、奏効率及び無増悪期間）、並びに安全性を探索的に解析する。また、ラムシルマブの薬力学的作用も探索的に評価する。
試験デザイン	本試験は、ソラフェニブによる一次治療を実施中又は実施後に増悪した、もしくはソラフェニブに忍容性が認められなかった肝細胞癌患者を対象に、BSC 併用下で、ラムシルマブ（以下、ラムシルマブ群）とプラセボ（以下、プラセボ群）の有効性を比較する、国際共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、多施設共同、第 III 相臨床試験であった。 被験者は割付比 1：1 で無作為に割り付けられ、BSC 併用下、ラムシルマブ 8 mg/kg 又はプラセボを 2 週間に 1 回静脈内投与された。 無作為割付は、地域（地域 1：ブラジル、カナダ、米国／地域 2：欧州、イスラエル、オーストラリア、ニュージーランド／地域 3：東アジア）及び肝細胞癌の病因と考えられる既往の肝疾患（B 型肝炎／C 型肝炎／その他の病因）を層別因子として行った。

	治験薬の初回投与後 6 ヵ月間は約 6 週ごと、その後は 9 週ごとに、放射線画像により腫瘍を評価した。原疾患の増悪、許容できない毒性又は治験実施計画書の不遵守が認められるまで、同意が撤回されるまで、もしく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。いずれの投与群でも治験担当医師が適切と判断した BSC を、試験を通して実施した。原疾患の増悪後の試験終了時の来院後に、投与中止後に実施した全身性抗癌剤治療及び生存状況に関する追跡調査を 2 ヵ月（±7 日）ごとに実施した。画像で確認された原疾患の増悪以外の理由（症状悪化など）により投与中止した被験者は、画像で原疾患の増悪が確認されるまで腫瘍評価を継続した。追跡調査は、被験者の生存中又は試験完了まで継続した。 試験完了後に、ラムシルマブの投与が持続して有効であった非盲検化被験者を、継続投与期でのラムシルマブ投与の継続に適格とし、原疾患の増悪又は許容できない毒性が認められるまで、同意が撤回されるまで、新たな抗癌剤治療を開始するまで、治験依頼者が判断するまで、もしくは実施医療機関が参加を中止するまで継続した。継続投与期では、生存状況の追跡調査を継続しなかった。 なお、本試験では、Barcelona Clinic Liver Cancer（BCLC）の病期分類でステージ C に該当する患者を適格とした。局所療法が実施できない又は無効となった原疾患を有する場合は、BCLC の病期分類でステージ B に該当する患者も適格とした。一方、治験実施計画書 Version 1.0～4.0 では、Child-Pugh 分類のスコアが 9 未満［Child-Pugh 分類で重症度がグレード A 又は B（B7 又は B8）］の患者を組み入れ可としたが、治験実施計画書 Version 5.0 で試験デザインを改訂し、それ以降 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を除外した［Child-Pugh 分類で重症度がグレード A に該当する患者に比べてグレード B に該当する患者で、ラムシルマブによる肝障害に関連する重篤な有害事象や肝性脳症が多く認められたことを受け、独立データモニタリング委員会（Independent Data Monitoring Committee：IDMC）が、Child-Pugh 分類でグレード B に該当する患者の組み入れ除外及び肝性脳症に関するリスク低減措置の設定を勧告した。IDMC の勧告に基づき、治験依頼者は治験デザインを変更し Child-Pugh 分類でグレード B に該当する患者の組み入れを除外することとした］。
症例数	計画例数：interactive voice/web response system（IVRS/IWRS）データに基づくベースライン時の Child-Pugh 分類で重症度がグレード A に該当する被験者として 544 例 投与例数：553 例（ラムシルマブ群 277 例、プラセボ群 276 例）
診断及び主要な組み入れ基準	病理組織学的又は細胞学的に確定診断された肝細胞癌を有する 18 歳以上の男性又は女性患者を対象とした（病理組織学的に確定診断されていない場合は、試験登録時に、肝硬変の診断に一致する臨床所見、臨床検査所見又は放射線画像所見を有する、及び／又は特徴的な血管新生を伴う 2 cm 以上の肝腫瘤が 3 相 CT スキャン又はガドリニウム造影 MRI で確認された）。 進行肝細胞癌に対する唯一の全身化学療法であるソラフェニブによる前治療を受け、無作為割付前 14 日よりも前に中止しており、ソラフェニブ療法中又はソラフェニブ中止後に画像診断で原疾患の増悪が確認された患者、もしくはソラフェニブを減量してもなお副作用が発現し、その後にソラフェニブ療法を中止した患者を適格とした。組み入れ時に BCLC の病期分類でステージ C、Child-Pugh 分類のスコアが 7 未満、及び Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）

	performance status（PS）が 0 又は 1 の患者とした。 無作為割付前 28 日以内に肝臓の局所療法（放射線療法、手術、肝動脈塞栓術、化学塞栓術、高周波アブレーション、冷凍アブレーション又は経皮的エタノール注入法を含む）を受けた患者、もしくは前治療として血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor：VEGF）又は血管内皮増殖因子受容体（vascular endothelial growth factor receptor：VEGFR）のシグナル伝達経路を標的とする、ソラフェニブ以外の全身化学療法を受けた患者は除外した。
治験薬の用量及び投与方法	＜ラムシルマブ／プラセボ＞ ラムシルマブは 10 mg/mL の濃度で調製した注射液（500 mg/50 mL の 1 回使い切りバイアル）として供給された。ラムシルマブのプラセボは緩衝液のみを含有する 50 mL の 1 回使い切りバイアルとして供給された。 ラムシルマブ 8 mg/kg 又はプラセボを 2 週間に 1 回、約 60 分かけて静脈内投与した。投与速度は 25 mg/分を超えないこととした。 ＜前投薬＞ ラムシルマブ又はプラセボの投与前は、ヒスタミン H1 受容体拮抗薬（例：ジフェンヒドラミン塩酸塩 50 mg 投与又は相当する薬剤）などの薬剤による前投薬を推奨し、治験担当医師の判断でその他の前投薬も追加できることとした。以前にグレード 1 又は 2 の infusion-related reaction（IRR）関連事象が発現した場合は、ジフェンヒドラミン塩酸塩による前投薬（及び治験担当医師の判断により追加した前投薬）を行うこととした。
投与期間	ラムシルマブ又はプラセボを 2 週間ごとに投与し、原疾患の増悪、許容できない毒性又は治験実施計画書の不遵守が認められるまで、同意が撤回されるまで、もしく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。
評価項目	＜有効性＞ 主要評価項目は全生存期間とした。副次的評価項目は、無増悪生存期間、無増悪期間、奏効率及び patient reported outcome 評価とした。腫瘍を CT スキャン又は相当する方法を用いて測定し、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 に従って評価した。画像による腫瘍評価は、治験薬の初回投与後 6 ヵ月間は 6 週（±3 日）ごと、その後は 9 週（±3 日）ごとに実施することとした。無増悪生存期間、無増悪期間及び奏効率には、治験担当医師による腫瘍評価を用いた。 ＜安全性＞ 有害事象、重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象、理学的所見、バイタルサイン、臨床検査値、入院、心電図、心エコー図の異常所見、毒性による投与中止 ＜免疫原性＞ 抗ラムシルマブ抗体 免疫原性分析用の血液検体は第 1、第 4 及び第 7 サイクルの投与前、並びに 30 日後のフォローアップ来院時に採取した。 ＜ヘルスアウトカム＞ Patient reported outcome 測定データ［Hepatobiliary Symptom Index-8（FHSI-8）及び EuroQol 5-dimensional Scale（EQ-5D）］

	＜薬物動態＞ 血清中ラムシルマブ濃度のトラフ値及び投与終了後 1 時間値［最高血清中濃度（C_{max}）付近］ 血清中ラムシルマブ濃度測定用の血液検体は第 1、第 4 及び第 7 サイクルの投与前後、並びに 30 日後のフォローアップ来院時に採取した。血清中濃度は [redacted] 社で Modified assay により測定した［測定方法の詳細について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）時の概要（第 2.7.1 項）参照］。 ＜薬力学＞ 検体が得られた被験者の血漿タンパクを探索的に分析した。
解析方法	＜有効性＞ 有効性の解析は、intent-to-treat（ITT）解析対象集団（無作為割付され、IVRS/IWRS データに基づくベースライン時の Child-Pugh 分類で重症度がグレード A に該当するすべての被験者）を対象とした。 主要解析及び副次的解析では、地域及び肝細胞癌の病因と考えられる肝疾患を層別因子として解析した。主要評価項目（全生存期間）及び主要な副次的評価項目（まず無増悪生存期間、次いで奏効率）の解析では、ITT 解析対象集団を対象に、全体の第一種の過誤を片側 0.025 に制御するため、gate-keeping 法を適用した。主要評価項目の全生存期間は、無作為割付時の層別因子による層別ログランク検定を用いて検定した。全生存期間の解析は、ITT 解析対象集団で 438 イベントが確認された時点で、計画上の全体の有意水準 0.025 を維持するために名目上の片側有意水準 0.0241 を用いて行った。有意水準は、有効性の中間解析における α の消費を調整し 0.0241 とした。ハザード比及び 95%信頼区間は、層別 Cox 回帰モデルを用いて推定した。各投与群の全生存期間の中央値、6 及び 12 ヵ月生存率を Kaplan-Meier 法で推定し、95%信頼区間を併せて示した。全生存期間の restricted mean も算出し、全生存期間の平均値の投与群間差を推定した。無増悪生存期間及び無増悪期間は、ITT 解析対象集団を対象に、全生存期間と同様の方法で解析した。無増悪生存期間の中央値、3 及び 6 ヵ月の無増悪生存率、並びに 6 及び 9 ヵ月の無増悪率を算出した。全生存期間及び無増悪生存期間に対してその他に、潜在的な予後因子で調整した多変量 Cox 回帰分析、及びログランク検定（非層別）による解析も行った。 奏効率及び病勢コントロール率は、層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定により解析した。 全生存期間及び無増悪生存期間の感度分析では、per-protocol（PP）解析対象集団（無作為割付され、治験薬を投与された被験者のうち、治験実施計画書の重要な基準を遵守し、統計解析計画書に事前に規定した基準に違反していない被験者）を対象とした解析を事前に規定した。Child-Pugh 分類で重症度がグレード B に該当する有効性解析対象集団（無作為割付され、IVRS/IWRS データに基づくベースライン時の Child-Pugh 分類で重症度がグレード B に該当するすべての被験者）を対象として、有効性を探索的に解析した。 ＜安全性＞ 安全性の解析は、安全性解析対象集団［無作為割付され、投与量にかかわらず治験薬（ラムシルマブ又はプラセボ）を投与された、IVRS/IWRS データに基づくベースライン時の Child-Pugh 分類で重症度がグレード A に該当するすべての被験者］を対象とした。割り付

	けられた投与群にかかわらず、被験者は初回投与で実際に投与された薬剤に基づいた投与群に含められた。 有害事象は、治験担当医師による報告用語を MedDRA Version 16.1 の器官別大分類（system organ class：SOC）及び基本語（preferred term：PT）に分類し、集計した。有害事象の重症度は、治験担当医師が判定した National Cancer Institute（NCI）-有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）Version 4.0 の最悪グレードに基づいて集計した。治験担当医師が評価した治験薬との因果関係（治験薬との関連性）を別途集計した。また、安全性に関連するアウトカム（死亡、重篤な有害事象、有害事象、特に注目すべき有害事象、入院及び選択した併用薬など）を要約した。 Child-Pugh 分類で重症度がグレード B に該当する安全性解析対象集団［無作為割付され、投与量にかかわらず治験薬（ラムシルマブ又はプラセボ）を投与された、IVRS/IWRS データに基づくベースライン時の Child-Pugh 分類で重症度がグレード B に該当するすべての被験者］についても、安全性を探索的に解析した。 ＜ヘルスアウトカム＞ ITT 解析対象集団を対象として、patient reported outcome 測定データ（FHSI-8 及び EQ-5D）を要約した。FHSI-8 では、評価時点ごとに、各投与群でスコアが悪化、改善、不変であった被験者の割合を記述的に要約し、図に示した。EQ-5D では、質問票に回答した被験者数及び割合、インデックス及び visual analogue scale（VAS）のスコアを、投与群ごと及び評価時点ごとに示した。 ＜薬物動態＞ 1、4 及び 7 回目投与時の血清中ラムシルマブ濃度のトラフ値（C_{min}）及び投与終了後 1 時間値について、記述統計量を用いて要約した。 ＜薬力学＞ 別途、報告書にて評価することとした。 ＜免疫原性＞ 抗ラムシルマブ抗体に陽性を示した被験者数及び割合を要約した。
症例数の設定根拠	全生存期間が指数分布に従い、ハザード比を 0.75［全生存期間の中央値を対照群（プラセボ群）で 8.0 ヵ月、被験群（ラムシルマブ群）で 10.67 ヵ月］と仮定し、ベースライン時の Child-Pugh 分類で重症度がグレード A に該当する被験者 544 例（438 イベント）を本試験の目標症例数と設定した。片側有意水準 0.025 の検定における本試験の検出力は 85%である。

2.7.6.7.2 試験成績

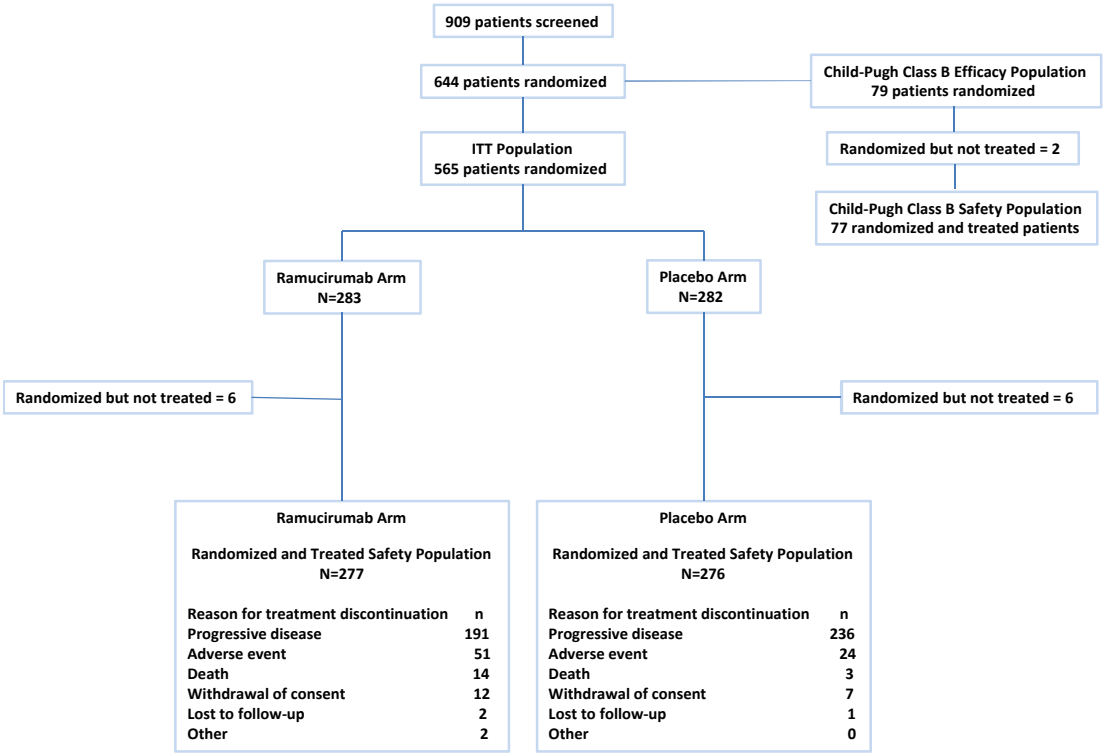
2.7.6.7.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

被験者の内訳を図 2.7.6.7-1 に示す。

644 例が無作為割付され、そのうち 565 例はベースライン時（IVRS/IWRS データに基づく）の Child-Pugh 分類で重症度がグレード A に該当する被験者であり、残りの 79 例はベースライン時の Child-Pugh 分類で重症度がグレード B に該当する被験者であった。

Child-Pugh 分類で重症度がグレード A に該当する被験者 565 例は、ITT 解析対象集団に採用された（ラムシルマブ群 283 例、プラセボ群 282 例、以下同順）。ITT 解析対象集団のうち、治験薬が投与されなかった 12 例を除く 553 例が安全性解析対象集団に採用された（277 例、276 例）。データ・カットオフ日（2014 年 3 月 18 日）の時点で、ITT 解析対象集団のうち 10 例が治験薬の投与を継続していた［5 例（1.8%）、5 例（1.8%）］。427 例（75.6%）が原疾患の増悪により試験を中止しており、その多くが画像診断で確認された原疾患の増悪であった［164 例（58.0%）、218 例（77.3%）］。

計画時の ITT 解析対象集団及び安全性解析対象集団には、Child-Pugh 分類で重症度がグレード B に該当する被験者も含めることとしたが、治験実施計画書 Version 5.0 で試験デザインを改訂し、それ以降、Child-Pugh 分類で重症度がグレード A に該当する被験者のみを組み入れることとした。ベースライン時の Child-Pugh 分類で重症度がグレード B に該当する被験者は 79 例全例が有効性解析対象集団（41 例、38 例）に、治験薬が投与されなかった 2 例を除く 77 例が安全性解析対象集団（40 例、37 例）に採用された。



Abbreviations: ITT = intent-to-treat; N = number of randomized patients; n = number of patients in category.

図 2.7.6.7-1 被験者の内訳（JVBF 試験）

（JVBF CSR Figure JVBF.10.1.1.）

2.7.6.7.2.2　人口統計学的及び他の疾患特性

ITT 解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.6.7-1 に、疾患特性を表 2.7.6.7-2 に、前治療の局所治療及び全身化学療法歴を表 2.7.6.7-3 に示す。

人口統計学的特性及び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おり、本試験に組み入れられた患者集団は、二次治療を要する肝細胞癌患者として一般的な集団と考えられた。

年齢の中央値は 63 歳（範囲：25～87 歳）であり、被験者の 84.6%が男性、48.8%が白人であり、44.8%では ECOG PS が 1 であった。

被験者の 97.9%で Child-Pugh 分類で重症度がグレード A、88.1%で BCLC の病期分類でステージ C、90.1%で転移病変が 0～2 ヵ所、72.0%が肝外進展あり、71.5%が大血管浸潤なし、54.9%でベースライン時の α-フェトプロテイン（alpha-fetoprotein：AFP）が 400 ng/mL 未満であった。また、被験者の 99.6%が測定可能病変を有し、90.1%が原発腫瘍を有していた。被験者の 72.9%がソラフェニブ療法施行前に局所療法を受けていた。すべての被験者がソラフェニブによる前治療を受けており、このうち 88.0%が単独投与、12.0%が他の全身化学療法との併用又は順次投与であった。ソラフェニブによる前治療の中止理由は、原疾患の増悪が 85.8%と最も多く、次いで毒性が 14.2%であった。

表 2.7.6.7-1 人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）（JVBF 試験）

Variable	Ramucirumab N = 283	Placebo N = 282	Total N = 565
Sex n (%)			
Male	236 (83.4)	242 (85.8)	478 (84.6)
Female	47 (16.6)	40 (14.2)	87 (15.4)
Age (years)			
Median age (range)	64 (28 – 87)	62 (25 – 85)	63 (25 – 87)
Age group n (%)			
Age <65 years	150 (53.0)	162 (57.4)	312 (55.2)
Age ≥65 years	133 (47.0)	120 (42.6)	253 (44.8)
Age <75 years	235 (83.0)	241 (85.5)	476 (84.2)
Age ≥75 years	48 (17.0)	41 (14.5)	89 (15.8)
Race n (%)			
White	139 (49.1)	137 (48.6)	276 (48.8)
Asian	131 (46.3)	135 (47.9)	266 (47.1)
Black or African American	5 (1.8)	3 (1.1)	8 (1.4)
Other	8 (2.8)	7 (2.5)	15 (2.7)
Ethnicity n (%)			
Hispanic or Latino	23 (8.1)	20 (7.1)	43 (7.6)
Not Hispanic or Latino	253 (89.4)	260 (92.2)	513 (90.8)
Missing	7 (2.5)	2 (0.7)	9 (1.6)
ECOG PS n (%)			
0	159 (56.2)	153 (54.3)	312 (55.2)
1	124 (43.8)	129 (45.7)	253 (44.8)

Abbreviations: ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; ITT = intent-to-treat; N = number of randomized patients; n = number of patients in category.
（JVBF CSR Table JVBF.11.3.1.）

表 2.7.6.7-2 疾患特性（ITT 解析対象集団）（JVBF 試験）

	Ramucirumab N = 283	Placebo N = 282	Total N = 565
Duration of Disease (months)[a]			
N	216	222	438
Mean (SD)	28.03 (30.35)	24.78 (23.72)	26.38 (27.21)
Median	17.60	16.80	17.10
Min – Max	0.2 - 208.3	0.1 - 161.3	0.1 - 208.3
Baseline Child-Pugh Score[b], n (%)			
A - 5 points	176 (62.2)	177 (62.8)	353 (62.5)
A - 6 points	101 (35.7)	99 (35.1)	200 (35.4)
B - 7 points	3 (1.1)	5 (1.8)	8 (1.4)
B - 8 points	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (0.7)
Baseline BCLC Score, n (%)			
Stage B	33 (11.7)	34 (12.1)	67 (11.9)
Stage C	250 (88.3)	248 (87.9)	498 (88.1)
Primary Tumor Present, n (%)			
Yes	257 (90.8)	252 (89.4)	509 (90.1)
No	26 (9.2)	30 (10.6)	56 (9.9)
Measurable Disease, n (%)			
Yes	282 (99.6)	281 (99.6)	563 (99.6)
No	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Etiology of Liver Disease[c]			
Hepatitis B	109 (38.5)	107 (37.9)	216 (38.2)
Hepatitis C	83 (29.3)	77 (27.3)	160 (28.3)
Significant alcohol use	59 (20.8)	63 (22.3)	122 (21.6)
Steatohepatitis (NASH, fatty liver)	19 (6.7)	20 (7.1)	39 (6.9)
Hemachromatosis	2 (0.7)	7 (2.5)	9 (1.6)
Other	6 (2.1)	10 (3.5)	16 (2.8)
Unknown	40 (14.1)	34 (12.1)	74 (13.1)
Number of Metastatic Sites Involved, n (%)[d]			
0 – 2	254 (89.8)	255 (90.4)	509 (90.1)
≥3	29 (10.2)	27 (9.6)	56 (9.9)
Macrovascular Invasion Present			
Yes	82 (29.0)	79 (28.0)	161 (28.5)
No	201 (71.0)	203 (72.0)	404 (71.5)
Extrahepatic Spread Present			
Yes	207 (73.1)	200 (70.9)	407 (72.0)
No	76 (26.9)	82 (29.1)	158 (28.0)
Baseline Alpha Fetoprotein, n (%)			
<400 ng/ml	160 (56.5)	150 (53.2)	310 (54.9)
≥400 ng/ml	119 (42.0)	131 (46.5)	250 (44.2)
Missing	4 (1.4)	1 (0.4)	5 (0.9)

Abbreviations: BCLC = Barcelona Clinic Liver Cancer; CRF = case report form; ITT = intent-to-treat; IVRS/IWRS = interactive voice/web response system; N = number of randomized patients; n = number of patients in category; SD = standard deviation.

a Duration was calculated from date of diagnosis to date of randomization.

b IVRS /IWRS data, entered by the investigator at the time of enrollment, indicated that all patients in the ITT population had Child-Pugh Class A liver function; however, based on data from the CRFs, a small number of patients in the ITT population (12 [2.1%]; 6 patients in each treatment arm) were determined to have liver function of Child-Pugh Class B rather than Child-Pugh Class A.

c As reported on the CRF.

d Number of sites involved is derived from the CRF pages of 'sites of metastatic disease' and 'additional sites of metastatic disease'. Unknown and missing categories are counted as not involved.

（JVBF CSR Table JVBF.11.3.2.）

表 2.7.6.7-3 前治療の局所治療及び全身化学療法治療歴（ITT 解析対象集団）（JVBF 試験）

	Ramucirumab N=283	Placebo N=282	Total N=565
Previous locoregional therapy prior to sorafenib, n (%)			
Yes[a]	205 (72.4)	207 (73.4)	412 (72.9)
TACE	150 (53.0)	141 (50.0)	291 (51.5)
Partial hepatic resection	108 (38.2)	121 (42.9)	229 (40.5)
No	78 (27.6)	75 (26.6)	153 (27.1)
Previous surgery for HCC, n (%)			
Yes	138 (48.8)	145 (51.4)	283 (50.1)
Surgical Tumor Resection	112 (39.6)	124 (44.0)	236 (41.8)
Biopsy	36 (12.7)	38 (13.5)	74 (13.1)
Other	9 (3.2)	6 (2.1)	15 (2.7)
No	145 (51.2)	137 (48.6)	282 (49.9)
Prior Radiotherapy for HCC, n (%)			
Yes	39 (13.8)	39 (13.8)	78 (13.8)
No	243 (85.9)	243 (86.2)	486 (86.0)
Missing	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Prior systemic anticancer therapy, any regimen, n (%)	283 (100.0)	282 (100.0)	565 (100.0)
Sorafenib only	244 (86.2)	253 (89.7)	497 (88.0)
One line	243 (85.9)	250 (88.7)	493 (87.3)
More than one line	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (0.7)
Sorafenib + chemotherapy	39 (13.8)	29 (10.3)	68 (12.0)
One line	18 (6.4)	10 (3.5)	28 (5.0)
More than one line	21 (7.4)	19 (6.7)	40 (7.1)
Reason for discontinuation of sorafenib, n (%)			
Progressive Disease	246 (86.9)	239 (84.8)	485 (85.8)
Toxicity	37 (13.1)	43 (15.2)	80 (14.2)
Duration of prior sorafenib treatment, n (%)			
<5 months	164 (58.0)	151 (53.5)	315 (55.8)
≥5 months	119 (42.0)	131 (46.5)	250 (44.2)
Time from last sorafenib treatment to randomization, n (%)			
<1 months	148 (52.3)	161 (57.1)	309 (54.7)
≥1 months	135 (47.7)	121 (42.9)	256 (45.3)

Abbreviations: BSC = best supportive care; HCC = hepatic cell carcinoma; ITT = intent-to-treat; N = number of randomized patients; n = number of patients in category; TACE = transarterial chemoembolization.

a Includes radiofrequency ablation, percutaneous ethanol injection, radioembolization, and other therapies in addition to those presented in this table (TACE and partial hepatic resection).

（JVBF CSR Table JVBF.11.3.3.）

2.7.6.7.2.3 有効性

2.7.6.7.2.3.1 主要評価項目：全生存期間

ITT 解析対象集団の全生存期間を表 2.7.6.7-4 に、全生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.7-2 に示す。

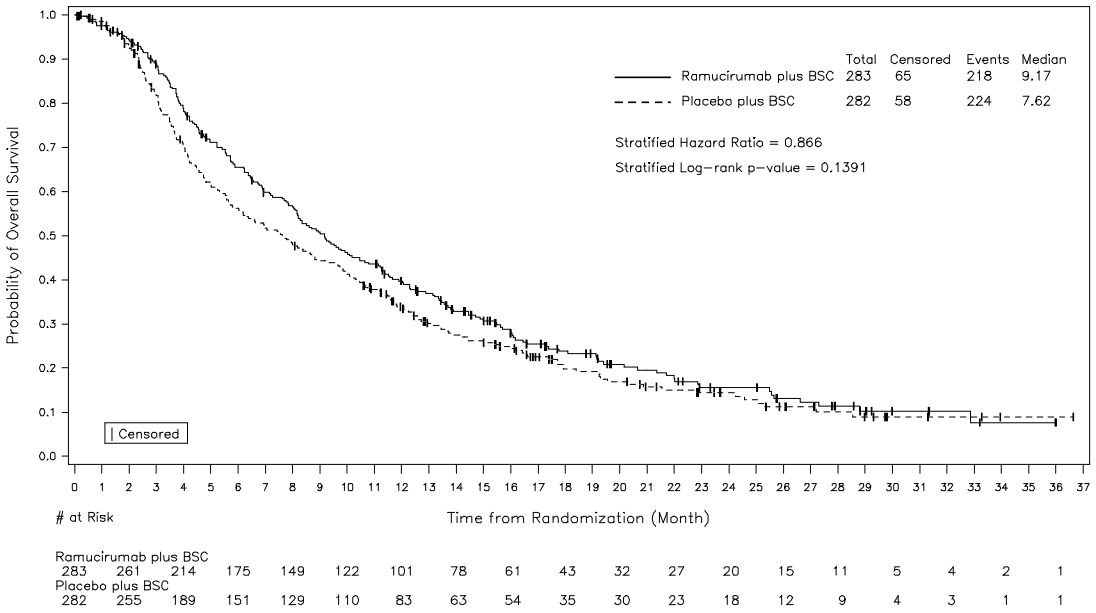
ラムシルマブのプラセボに対する全生存期間のハザード比は 0.866（95%信頼区間：0.717～1.046、p=0.1391）であり、全生存期間の中央値は、ラムシルマブ群（9.17 ヵ月、95%信頼区間：8.05～10.64 ヵ月）でプラセボ群（7.62 ヵ月、95%信頼区間：6.01～9.33 ヵ

月）に比べて 1.54 ヵ月長かった。生存率は、ラムシルマブ群及びプラセボ群の順にそれぞれ、6 ヵ月時点で 65.46%及び 56.13%、12 ヵ月時点で 39.70%及び 33.88%であった。主要目的である ITT 解析対象集団の全生存期間では、ラムシルマブ投与により数値的な延長が認められたものの、投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.7-4 全生存期間（ITT 解析対象集団）（JVBF 試験）

	Ramucirumab N = 283	**Placebo N = 282**	**Treatment Effect/Difference**
Number of deaths, n (%)	218 (77.0)	224 (79.4)	
Number censored, n (%)	65 (23.0)	58 (20.6)	
Median survival (95% CI), months	9.17 (8.05, 10.64)	7.62 (6.01, 9.33)	1.54
Log-rank p-value (2-sided) stratified[a]	0.1391		
Hazard ratio (95% CI) stratified bstratified[b, c]	0.866 (0.717, 1.046)		
Survival rate (95% CI)[c], %			
6-month	65.46 (59.48, 70.79)	56.13 (50.00, 61.80)	9.33 (1.15, 17.52)
12-month	39.70 (33.80, 45.52)	33.88 (28.26, 39.58)	5.82 (-2.36, 13.99)

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; N = number of randomized patients; n = number of patients in category.
Note: Median and survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method.
Note: The nominal significance level of the final analysis was 0.0468 after adjustment for the efficacy interim analysis at 78% of the information.
a Primary analysis; stratified by the randomization strata (geographic region [Region 1: United States, Canada, Brazil; Region 2: Europe (Austria, Belgium, Bulgaria, Czech Republic, Finland, France, Germany, Hungary, Italy, Netherlands, Norway, Portugal, Romania, Spain, Sweden, and Switzerland), Israel, Australia, and New Zealand; Region 3: Hong Kong, Japan, Philippines, South Korea, Taiwan, and Thailand] and etiology of liver disease [hepatitis B, hepatitis C, and other]).
b Hazard ratio and 95% CI (Wald) were estimated using the Cox model.
c 95% CIs for difference were calculated using a normal approximation.
（JVBF CSR Table JVBF.11.5.1.）



Abbreviations: BSC = best supportive care; ITT = intent-to-treat.

図 2.7.6.7-2 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 解析対象集団）（JVBF 試験）

（JVBF CSR Figure JVBF.11.5.1.）

2.7.6.7.2.3.2 副次的評価項目

副次的評価項目について ITT 解析対象集団の結果を以下に示す。

進行（progressive disease：PD）又は死亡のリスクはラムシルマブの投与により 37.5%減少し（ハザード比 0.625、95%信頼区間：0.522～0.750、p<0.0001）、無増悪生存期間の中央値はラムシルマブ群（2.79 ヵ月）でプラセボ群（2.10 ヵ月）に比べて 32.9%（0.69 ヵ月）長かった。無増悪生存率は、ラムシルマブ群及びプラセボ群の順にそれぞれ、6 週時点で 81.72%及び 75.67%、3 ヵ月時点で 47.42%及び 32.61%、6 ヵ月時点で 32.12%及び 12.90%、9 ヵ月時点で 20.73%及び 8.28%であった。

PD のリスクはラムシルマブの投与により 40.7%減少し（ハザード比 0.593、95%信頼区間：0.487～0.722、p<0.0001）、無増悪期間の中央値はラムシルマブ群（3.48 ヵ月）でプラセボ群（2.63 ヵ月）に比べて 0.85 ヵ月長かった。奏効率は、ラムシルマブ群（7.1%、95%信頼区間：4.6～10.7%）でプラセボ群（0.7%、95%信頼区間：0.2～2.5%）に比べて約 10 倍の改善が認められた（p<0.0001）。病勢コントロール率も、ラムシルマブ群（56.2%、95%信頼区間：50.4～61.8%）でプラセボ群（45.7%、95%信頼区間：40.0～51.6%）に比べて改善が認められた（p=0.0110）。

全生存期間では、事前に規定した部分集団のほとんどでラムシルマブのプラセボに対する HR 推定値は 1 未満であった。無増悪生存期間では、事前に規定した部分集団の多くでラムシルマブによる統計学的に有意な延長が認められた。

投与群と部分集団との交互作用の検定から、ベースライン時の AFP のみが投与群との顕著な交互作用を有する臨床的に意義のある因子として確認され、ベースライン時の AFP（各実施医療機関での測定値）が全生存期間に対するラムシルマブの有効性の予測

マーカーとなる可能性が示唆された。「ベースライン時の AFP が 400 ng/mL 以上」の集団 250 例（44.2%）では、死亡のリスクはラムシルマブの投与により 32.6%減少した（ハザード比 0.674、95%信頼区間：0.508～0.895、p=0.0059）。全生存期間の中央値はラムシルマブ群（7.8 ヵ月）でプラセボ群（4.2 ヵ月）のほぼ 2 倍であった。一方、「ベースライン時の AFP が 400 ng/mL 未満」の集団 310 例（54.9%）の生存期間では、プラセボに対するラムシルマブの有効性が確認できなかった（ハザード比 1.093、95%信頼区間：0.836～1.428、p=0.5059）。

クオリティ・オブ・ライフ（quality of life：QOL）の主要解析では、FHSI-8 のいずれのスコアも悪化するまでの期間が投与群間で同様であり、ITT 解析対象集団でのラムシルマブはプラセボに比べて QOL に悪影響を及ぼさないことが示唆された。

2.7.6.7.2.4 薬物動態

ラムシルマブの血清中濃度は [redacted] 社で Modified assay により測定した［測定方法の詳細については初回申請時の概要（第 2.7.1 項）参照］。

IVRS/IWRS データに基づくベースライン時の Child-Pugh 分類で重症度がグレード A に該当する被験者では、4 及び 7 回目の投与前の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 µg/mL 及び 55.5 µg/mL であり、7 回目の投与前が 4 回目の投与前に比べて約 30.6%高かった。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 回目の投与と比べて約 23.3%高かった。しかしながら、投与終了後 1 時間濃度の幾何平均値は 4 回目と 7 回目の投与で同様であった（それぞれ 189.5 µg/mL 及び 184.4 µg/mL）。

ラムシルマブのトラフ濃度及び投与終了後 1 時間濃度の幾何平均値は、Child-Pugh 分類で重症度がグレード A に該当する被験者とグレード B に該当する被験者で同様であった。

2.7.6.7.2.5 安全性

第 2.7.6.7.2.11 項以外は、Child-Pugh 分類で重症度がグレード A に該当する被験者を対象とした安全性の成績を示す。Child-Pugh 分類で重症度がグレード B に該当する被験者の安全性の要約を第 2.7.6.7.2.11 項に示す。

2.7.6.7.2.5.1 治験薬の曝露状況

投与期間（投与サイクル：1 サイクル 14 日）の中央値は、ラムシルマブ群がプラセボ群に比べて長かった［ラムシルマブ群で 12.0 週（6 サイクル）、プラセボ群で 8.0 週（4 サイクル）］。

曝露人年は、ラムシルマブ群で 106.08 人年、プラセボ群で 79.66 人年であった。

ラムシルマブの relative dose intensity の中央値（98.5%）は、プラセボ（99.0%）と同様であった。ラムシルマブ群でのラムシルマブの累積投与量の中央値は 43.48 mg/kg であった。プラセボ群でのプラセボの累積投与量の中央値は 32.11 mg/kg であった。

2.7.6.7.2.5.2 有害事象の要約

有害事象は、治験薬（ラムシルマブ又はプラセボ）の初回投与日以降、最終投与後 30 日まで（治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 30 日に限定しなかった）に発現した事象、又は初回投与前に発現し投与中又は最終投与後 30 日まで（治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 30 日に限定しなかった）に悪化した事象と定義した。

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が否定できない有害事象として集計した。有害事象の要約を表 2.7.6.7-5 に示す。

表 2.7.6.7-5 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（JVBF 試験）

	Ramucirumab N = 277 n (%)	**Placebo N = 276 n (%)**
Any TEAE	270 (97.5)	260 (94.2)
Any Grade ≥3 TEAE	172 (62.1)	132 (47.8)
Any Treatment-Emergent Serious Adverse Event	122 (44.0)	89 (32.2)
Any TEAE Leading to Discontinuation of Study Drug	59 (21.3)	26 (9.4)
Any TEAE Leading to Dose Adjustments	94 (33.9)	52 (18.8)
Any TEAE with Outcome of Death	28 (10.1)	18 (6.5)

Abbreviations: N = number of treated patients; n = number of patients in category; TEAE = treatment-emergent adverse event.
（JVBF CSR Table JVBF.12.2.1.）

2.7.6.7.2.5.3 有害事象

有害事象はラムシルマブ群 270/277 例（97.5%）、プラセボ群 260/276 例（94.2%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はラムシルマブ群で 213/277 例（76.9%）、プラセボ群で 158/276 例（57.2%）に認められた。

ラムシルマブ群での発現割合が 5%以上の有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.7-10（付録）に示す。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%以上高かった有害事象は、末梢性浮腫［101/277 例（36.5%）、50/276 例（18.1%）］、腹水［74/277 例（26.7%）、40/276 例（14.5%）］、高血圧［55/277 例（19.9%）、20/276 例（7.2%）］、頭痛［53/277 例（19.1%）、15/276 例（5.4%）］、無力症［51/277 例（18.4%）、36/276 例（13.0%）］、血小板減少症［48/277 例（17.3%）、12/276 例（4.3%）］、発熱［46/277 例（16.6%）、26/276 例（9.4%）］、蛋白尿［45/277 例（16.2%）、13/276 例（4.7%）］、咳嗽［41/277 例（14.8%）、24/276 例（8.7%）］、鼻出血［38/277 例

（13.7%）、17/276 例（6.2%）］及び低アルブミン血症［33/277 例（11.9%）、13/276 例（4.7%）］であった。

グレード 3 以上の有害事象の発現割合は、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて高かった［172/277 例（62.1%）、132/276 例（47.8%）］。しかしながら、曝露期間で調整したグレード 3 以上の有害事象の 100 人年あたりの発現率は、両投与群で同様であった（162.1、165.7）。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 5%以上高かったグレード 3 以上の有害事象は、高血圧［34/277 例（12.3%）、10/276 例（3.6%）］であった。

ラムシルマブ群での発現割合が 10%以上で、かつプラセボ群より 5%以上高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、高血圧［42/277 例（15.2%）、10/276 例（3.6%）］、蛋白尿［41/277 例（14.8%）、12/276 例（4.3%）］、末梢性浮腫［36/277 例（13.0%）、11/276 例（4.0%）］、鼻出血［29/277 例（10.5%）、9/276 例（3.3%）］及び血小板減少症［29/277 例（10.5%）、5/276 例（1.8%）］であった。

2.7.6.7.2.5.4 死亡及びその他重篤な有害事象

死亡の要約を表 2.7.6.7-6 に示す。

投与中又は最終投与後 30 日以内の死亡は 43/553 例（7.8%）［ラムシルマブ群 26/277 例（9.4%）、プラセボ群 17/276 例（6.2%）、以下同順］に認められ、死因は原疾患の増悪 22/553 例（12/277 例、10/276 例）及び有害事象 21/553 例（3.8%）［14/277 例（5.1%）、7/276 例（2.5%）］であった。

死亡に至った有害事象［原疾患の増悪（PT：悪性新生物進行）を発現したラムシルマブ群 12 例、プラセボ群 10 例の合計 22 例を含む］の発現割合に、臨床的意義のある投与群間差は認められなかった［28/277 例（10.1%）、18/276 例（6.5%）］。

原疾患の増悪（PT：悪性新生物進行）22 例を除く、その他の死亡に至った有害事象の内訳は、ラムシルマブ群では肝不全が 3 例、肝不全／食道静脈瘤出血（同一症例で認められた事象、以下同様に表記）、敗血症／尿路感染、敗血症、急性腎不全、多臓器不全、出血性ショック、急性肝不全、突然死、悪液質、無力症及び肝癌破裂が各 1 例、プラセボ群では肝不全が 2 例、肺塞栓症、食道静脈瘤出血、悪液質、急性呼吸窮迫症候群及び肺炎が各 1 例であった。このうち、ラムシルマブ群の肝不全 2 例、敗血症／尿路感染、多臓器不全及び急性肝不全の各 1 例、プラセボ群の肺塞栓症、食道静脈瘤出血、急性呼吸窮迫症候群の各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。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、両投与群で同様であった。

また、ラムシルマブ群及びプラセボ群の各 3 例が、有害事象により治験薬の最終投与後 30 日を過ぎてから死亡した。いずれの被験者でも、死亡に至った有害事象の発現日は治験薬の最終投与後 30 日以内であり、有害事象の内訳はラムシルマブ群では肝腎症候群、腎不全及び死亡（心停止を伴う原因不明の死亡）が各 1 例、プラセボ群では肝不全、多臓器不全及び敗血症性ショックが各 1 例であった。このうち腎不全（おそらく関連あり）及び死亡（関連があるかもしれない）は、治験担当医師によりラムシルマブとの因果関係が否定されなかったため、有害事象として集計した。

表 2.7.6.7-6 死亡の要約（安全性解析対象集団）（JVBF 試験）

	Ramucirumab N = 277 n (%)	Placebo N = 276 n (%)
All Deaths[a]	**215 (77.6)**	**220 (79.7)**
Disease Progression	189 (68.2)	195 (70.7)
Adverse Event	17 (6.1)	10 (3.6)
Other	9 (3.2)	15 (5.4)
Deaths on treatment or within 30 days of last dose[a]	**26 (9.4)**	**17 (6.2)**
Disease Progression	12 (4.3)	10 (3.6)
Adverse Event	14 (5.1)	7 (2.5)

Abbreviations: N = number of treated patients; n = number of patients in category.
a Primary cause of death as classified by investigator.
（JVBF CSR Table JVBF.12.3.1.）

いずれかの投与群で発現割合が 1%以上の重篤な有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.7-7 に示す。

重篤な有害事象の発現割合は、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて高かった［ラムシルマブ群 122/277 例（44.0%）、プラセボ群 89/276 例（32.2%）、以下同順］。曝露期間で調整した重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現率は、両投与群で同様であった（115.0、111.7）。グレード 3 以上の重篤な有害事象の発現割合は、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて高かった［100/277 例（36.1%）、79/276 例（28.6%）］。

ラムシルマブ群での発現割合が 1%以上の重篤な有害事象は、悪性新生物進行［19 例（6.9%）、12 例（4.3%）］、肝性脳症［12 例（4.3%）、1 例（0.4%）］、全身健康状態低下［8 例（2.9%）、3 例（1.1%）］、胃腸出血［7 例（2.5%）、0 例］、発熱［7 例（2.5%）、3 例（1.1%）］、腹水［6 例（2.2%）、3 例（1.1%）］、胆管炎［5 例（1.8%）、0 例］、肝不全［5 例（1.8%）、5 例（1.8%）］、腹痛［4 例（1.4%）、9 例（3.3%）］、無力症［4 例（1.4%）、0 例］、食欲減退［3 例（1.1%）、0 例］、肝腎症候群［3 例（1.1%）、1 例（0.4%）］、食道静脈瘤出血［3 例（1.1%）、10 例（3.6%）］、肺炎［3 例（1.1%）、3 例（1.1%）］、急性腎不全［3 例（1.1%）、1 例（0.4%）］、敗血症［3 例（1.1%）、1 例（0.4%）］及び尿路感染［3 例（1.1%）、0 例］であった。

表 2.7.6.7-7 いずれかの投与群で発現割合が 1%以上の重篤な有害事象の発現例数及び割合（安全性解析対象集団）（JVBF 試験）

基本語	Preferred Terms[a]	Ramucirumab N = 277 n (%) Any Grade	Ramucirumab N = 277 n (%) Grade ≥3	Placebo N = 276 n (%) Any Grade	Placebo N = 276 n (%) Grade ≥3
	Patients with any serious TEAE	**122 (44.0)**	**100 (36.1)**	**89 (32.2)**	**79 (28.6)**
悪性新生物進行	Malignant neoplasm progression	19 (6.9)	17 (6.1)	12 (4.3)	11 (4.0)
肝性脳症	Hepatic encephalopathy	12 (4.3)	7 (2.5)	1 (0.4)	1 (0.4)
全身健康状態低下	General physical health deterioration	8 (2.9)	7 (2.5)	3 (1.1)	3 (1.1)
胃腸出血	Gastrointestinal haemorrhage	7 (2.5)	4 (1.4)	0	0
発熱	Pyrexia	7 (2.5)	1 (0.4)	3 (1.1)	1 (0.4)
腹水	Ascites	6 (2.2)	3 (1.1)	3 (1.1)	3 (1.1)
胆管炎	Cholangitis	5 (1.8)	5 (1.8)	0	0
肝不全	Hepatic failure	5 (1.8)	5 (1.8)	5 (1.8)	5 (1.8)
腹痛	Abdominal pain	4 (1.4)	3 (1.1)	9 (3.3)	7 (2.5)
無力症	Asthenia	4 (1.4)	3 (1.1)	0	0
食欲減退	Decreased appetite	3 (1.1)	3 (1.1)	0	0
肝腎症候群	Hepatorenal syndrome	3 (1.1)	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)
食道静脈瘤出血	Oesophageal varices haemorrhage	3 (1.1)	3 (1.1)	10 (3.6)	10 (3.6)
肺炎	Pneumonia	3 (1.1)	1 (0.4)	3 (1.1)	3 (1.1)
急性腎不全	Renal failure acute	3 (1.1)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)
敗血症	Sepsis	3 (1.1)	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)
尿路感染	Urinary tract infection	3 (1.1)	2 (0.7)	0	0
胸水	Pleural effusion	2 (0.7)	0	3 (1.1)	2 (0.7)
背部痛	Back pain	0	0	3 (1.1)	2 (0.7)
腫瘍疼痛	Tumour pain	0	0	4 (1.4)	3 (1.1)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category; TEAE = treatment-emergent adverse event.
a MedDRA Version 16.1.
（JVBF CSR Table JVBF.14.4.36.）

2.7.6.7.2.5.5 その他の重要な有害事象

2.7.6.7.2.5.5.1 いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象

いずれかの投与群で 2 例以上に発現した、いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.7-8 に示す。

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［ラムシルマブ群 59/277 例（21.3%）、プラセボ群 26/276 例（9.4%）、以下同順］。

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に至った有害事象は、蛋白尿［7 例（2.5%）、0 例］、肝性脳症［6 例（2.2%）、0 例］、悪性新生物進行［5 例（1.8%）、2 例（0.7%）］及び無力症［3 例（1.1%）、1 例（0.4%）］であった。

治験実施計画書 Version 5.0 以降、肝硬変から肝性脳症及び／又は肝腎症候群を新たに発現した被験者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が、いずれの投与群でも肝腎症候群により投与を中止した被験者はいなかった。

表 2.7.6.7-8 いずれかの投与群で 2 例以上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の発現例数及び割合（安全性解析対象集団）（JVBF 試験）

		Ramucirumab N = 277 n (%)		Placebo N = 276 n (%)	
基本語	Preferred Terms[a]	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
	Patients with any TEAE Leading to Ramcirumab/Placebo Discontinuation	**59 (21.3)**	**48 (17.3)**	**26 (9.4)**	**26 (9.4)**
蛋白尿	Proteinuria	7 (2.5)	3 (1.1)	0	0
肝性脳症	Hepatic encephalopathy	6 (2.2)	3 (1.1)	0	0
悪性新生物進行	Malignant neoplasm progression	5 (1.8)	5 (1.8)	2 (0.7)	2 (0.7)
無力症	Asthenia	3 (1.1)	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)
アナフィラキシー反応	Anaphylactic reaction	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0
全身健康状態低下	General physical health deterioration	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0
肝不全	Hepatic failure	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)
肝癌破裂	Liver carcinoma ruptured	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)
食道静脈瘤出血	Oesophageal varices haemorrhage	2 (0.7)	2 (0.7)	7 (2.5)	7 (2.5)
腎不全	Renal failure	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0
血小板減少症	Thrombocytopenia	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0
上部消化管出血	Upper gastrointestinal haemorrhage	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0
腹水	Ascites	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	0
疲労	Fatigue	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.1)	3 (1.1)
高ビリルビン血症	Hyperbilirubinaemia	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category; TEAE = treatment-emergent adverse event.
a MedDRA Version 16.1.
（JVBF CSR Table JVBF.14.4.42.）

いずれかの治験薬の投与変更に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.7-11（付録）に示す。

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、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて高かった［ラムシルマブ群 94/277 例（33.9%）、プラセボ群 52/276 例（18.8%）］。

2.7.6.7.2.5.5.2 特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.7-9 に示す。IRR 関連事象は、ラムシルマブ群 20/277 例（7.2%）、プラセボ群 2/276 例（0.7%）に認められた。グレード 3 の IRR 関連事象は、ラムシルマブ群で 3/277 例（1.1%）に認められ、プラセボ群では認められなかった。

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 例（7.2%）、以下同順］。グレード 3 の高血圧関連事象も、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%）］。

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［48/277 例（17.3%）、13/276 例（4.7%）］。グレード 3 の蛋白尿関連事象は、ラムシルマブ群で 6/277 例（2.2%）に認められ、プラセボ群では認められなかった。IRR 関連事象、高血圧関連事象及び蛋白尿関連事象では、グレード 4 又は 5 の事象はいずれの投与群でも認められなかった。

出血関連事象の発現割合は、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて高かった［90/277 例（32.5%）、55/276 例（19.9%）］。グレード 3 以上の出血関連事象の発現割合は、ラムシルマブ群とプラセボ群で同様であった［17/277 例（6.1%）、21/276 例（7.6%）］。

動脈血栓塞栓症関連事象、静脈血栓塞栓症関連事象、胃腸出血関連事象、うっ血性心不全関連事象及び創傷治癒障害の発現割合は、いずれの投与群でも低かった。消化管穿孔関連事象、瘻孔及び可逆性後白質脳症症候群はいずれも認められなかった。

肝不全／肝損傷（臨床症状及び臨床検査値関連の事象を含む）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［140/277 例（50.5%）、103/276 例（37.3%）］ものの、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 の肝不全／肝損傷の発現割合は、両投与群で同様であった［53/277 例（19.1%）、62/276 例（22.5%）］。臨床症状関連の肝不全／肝損傷（臨床検査値以外）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 の臨床症状関連の肝不全／肝損傷の発現割合は、両投与群で同様であった［30/277 例（10.8%）、31/276 例（11.2%）］。全グレードの臨床症状関連の肝不全／肝損傷のうち、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、肝性脳症及び腹水であった。グレード 5 の肝性脳症又は腹水は認められなかった。肝不全（急性肝不全及び肝性昏睡を含む）の発現割合は、両投与群で同様であった。肝性脳症（肝性脳症は、臨床的に同義と考えられる複数の PT を一語の「肝性脳症」として評価した）の発現割合は、治験実施計画書の Version 5.0（肝性脳症の既往を有する患者を除外）への改訂以降、両投与群で低下が認められたが、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて肝性脳症の発現割合が高い傾向に変化はなかった。しかし、認められた事象はグレードの低い（グレード 1 又は 2）ものがほとんどであった。

表 2.7.6.7-9 特に注目すべき有害事象の発現例数及び割合（安全性解析対象集団）
（JVBF 試験）

	Ramucirumab N = 277 n (%)		Placebo N = 276 n (%)	
特に注目すべき有害事象	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
IRR 関連事象	20 (7.2)	3 (1.1)	2 (0.7)	0
高血圧関連事象	56 (20.2)	35 (12.6)	20 (7.2)	10 (3.6)
蛋白尿関連事象	48 (17.3)	6 (2.2)	13 (4.7)	0
動脈血栓塞栓関連事象	2 (0.7)	0	4 (1.4)	1 (0.4)
静脈血栓塞栓関連事象	6 (2.2)	2 (0.7)	4 (1.4)	4 (1.4)
出血関連事象	90 (32.5)	17 (6.1)	55 (19.9)	21 (7.6)
胃腸出血関連事象	25 (9.0)	11 (4.0)	23 (8.3)	17 (6.2)
うっ血性心不全関連事象	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)
創傷治癒障害	0	0	1 (0.4)	0
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
肝不全／肝損傷	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

Abbreviations: IRR = infusion-related reaction; N = number of treated patients; n = number of patients in each category.
（JVBF CSR Table JVBF.14.4.47、Table JVBF.12.3.12）

2.7.6.7.2.6　臨床検査値

臨床検査値の投与開始後の最悪グレードを表 2.7.6.7-12（付録）に示す。

アラニン・アミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びアルカリホスファターゼは、ベースラインでグレード 1 又は 2 の異常が認められた被験者の割合が両投与群で高く、ベースラインからの変化が両投与群で同様であった。グレード 1 又は 2 のアルブミン低値は、ラムシルマブ群のみで多く認められ、有害事象として低アルブミン血症が報告された。その他の臨床的に意義のある臨床検査値の異常は、有害事象として記録された。

2.7.6.7.2.7　バイタルサイン

バイタルサインの個々の異常所見は有害事象として記録された。

血圧を含むバイタルサインの測定値及びベースラインからの変化では、有害事象での評価と同様であり、新たな安全性に関する知見はなかった。

2.7.6.7.2.8　心電図

心電図所見では、有害事象での評価と同様であり、新たな安全性に関する知見はなかった。

2.7.6.7.2.9 入院

入院した被験者の割合は、ラムシルマブ群でプラセボ群に比べて多かった［ラムシルマブ群 117/277 例（42.2%）、プラセボ群 90/276 例（32.6%）、以下同順］。有害事象による入院期間の中央値はラムシルマブ群で 9.5 日、プラセボ群で 10.0 日であった。

2.7.6.7.2.10 輸血及び支持療法

グレード 3 以上の貧血、好中球減少症、血小板減少症及び出血関連事象の発現割合が低かったことと一貫して、輸血の実施割合はラムシルマブ群で低かった。ラムシルマブ群の 1 例及びプラセボ群の 2 例は、試験期間中に granulocyte colony-stimulating factor（G-CSF）／granulocyte-macrophage colony-stimulating factor（GM-CSF）を使用した。

併用薬が 1 時点以上で投与された被験者は、ラムシルマブ群で 275/277 例（99.3%）、プラセボ群で 269/276 例（97.5%）であった。

2.7.6.7.2.11 Child-Pugh 分類で重症度がグレード B に該当する被験者を対象とした安全性の成績

Child-Pugh 分類で重症度がグレード B に該当する安全性解析対象集団では、グレード A に該当する安全性解析対象集団に比べて、死亡に至った有害事象の発現割合に、投与群間差は認められなかった。一方、有害事象（肝不全／肝損傷の事象を含む）の発現割合及び重症度は両投与群で高かった。ただし、グレード B に該当する被験者数は少なかったため、解析対象集団間及び投与群間で認められた発現割合の差を結論付けるには、限界があると考えられた。グレード B に該当する安全性解析対象集団を対象とした安全性の結果の詳細は、治験総括報告書（第 5.3.5.4.2 項）の第 14.6 項に示した。

2.7.6.7.3 結論

ラムシルマブの投与により統計学的に有意な全生存期間の延長が認められず、本試験の主要目的は達成されなかった。しかし、ラムシルマブ投与により全生存期間に数値的な延長が認められ、副次的評価項目では、ラムシルマブが肝細胞癌患者に対する抗腫瘍活性を有することが示唆された。これまで、肝細胞癌患者の一次及び二次治療として検討された臨床試験の多くで有効性に否定的な結果が示されている。そのため、全生存期間で有効性を示すためには、全身化学療法で有効となる可能性が高い患者の選択が必要と考えられた。

有害事象の発現割合については、新たな安全性の懸念は示されなかった。その他にも、本試験で得られた安全性プロファイルから、肝細胞癌患者に対する安全性はマネジメント可能であると考えられた。

2.7.6.7.4 付録

表 2.7.6.7-10 ラムシルマブ群での発現割合が 5%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）（JVBF 試験）

		Ramucirumab N = 277 n (%)		Placebo N = 276 n (%)	
基本語	Preferred Term[a]	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
	Patients with any TEAE	**270 (97.5)**	**172 (62.1)**	**260 (94.2)**	**132 (47.8)**
末梢性浮腫	Oedema peripheral	101 (36.5)	1 (0.4)	50 (18.1)	1 (0.4)
腹水	Ascites	74 (26.7)	13 (4.7)	40 (14.5)	11 (4.0)
疲労	Fatigue	64 (23.1)	6 (2.2)	58 (21.0)	8 (2.9)
食欲減退	Decreased appetite	61 (22.0)	5 (1.8)	50 (18.1)	2 (0.7)
高血圧	Hypertension	55 (19.9)	34 (12.3)	20 (7.2)	10 (3.6)
頭痛	Headache	53 (19.1)	2 (0.7)	15 (5.4)	0
悪心	Nausea	52 (18.8)	0	52 (18.8)	0
無力症	Asthenia	51 (18.4)	14 (5.1)	36 (13.0)	5 (1.8)
下痢	Diarrhoea	51 (18.4)	3 (1.1)	38 (13.8)	1 (0.4)
血小板減少症	Thrombocytopenia	48 (17.3)	13 (4.7)	12 (4.3)	1 (0.4)
腹痛	Abdominal pain	47 (17.0)	5 (1.8)	62 (22.5)	12 (4.3)
発熱	Pyrexia	46 (16.6)	1 (0.4)	26 (9.4)	1 (0.4)
蛋白尿	Proteinuria	45 (16.2)	6 (2.2)	13 (4.7)	0
咳嗽	Cough	41 (14.8)	1 (0.4)	24 (8.7)	0
鼻出血	Epistaxis	38 (13.7)	0	17 (6.2)	0
便秘	Constipation	36 (13.0)	0	34 (12.3)	0
低アルブミン血症	Hypoalbuminaemia	33 (11.9)	3 (1.1)	13 (4.7)	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	30 (10.8)	15 (5.4)	39 (14.1)	23 (8.3)

基本語	Preferred Term[a]	Ramucirumab N = 277 n (%)		Placebo N = 276 n (%)	
		Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
嘔吐	Vomiting	30 (10.8)	2 (0.7)	40 (14.5)	2 (0.7)
貧血	Anaemia	29 (10.5)	8 (2.9)	31 (11.2)	9 (3.3)
そう痒症	Pruritus	28 (10.1)	0	29 (10.5)	1 (0.4)
呼吸困難	Dyspnoea	27 (9.7)	1 (0.4)	27 (9.8)	1 (0.4)
上腹部痛	Abdominal pain upper	26 (9.4)	2 (0.7)	26 (9.4)	1 (0.4)
背部痛	Back pain	23 (8.3)	0	25 (9.1)	3 (1.1)
浮動性めまい	Dizziness	23 (8.3)	0	16 (5.8)	0
発疹	Rash	23 (8.3)	0	12 (4.3)	0
悪性新生物進行	Malignant neoplasm progression	21 (7.6)	18 (6.5)	14 (5.1)	11 (4.0)
腹部膨満	Abdominal distension	20 (7.2)	0	27 (9.8)	2 (0.7)
関節痛	Arthralgia	19 (6.9)	3 (1.1)	10 (3.6)	0
血中ビリルビン増加	Blood bilirubin increased	19 (6.9)	5 (1.8)	24 (8.7)	14 (5.1)
不眠症	Insomnia	19 (6.9)	0	20 (7.2)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	Blood alkaline phosphatase increased	18 (6.5)	5 (1.8)	14 (5.1)	2 (0.7)
歯肉出血	Gingival bleeding	18 (6.5)	0	4 (1.4)	0
肝性脳症	Hepatic encephalopathy	18 (6.5)	8 (2.9)	3 (1.1)	2 (0.7)
筋骨格痛	Musculoskeletal pain	18 (6.5)	0	12 (4.3)	0
皮膚乾燥	Dry skin	16 (5.8)	0	12 (4.3)	0
好中球減少症	Neutropenia	16 (5.8)	8 (2.9)	4 (1.4)	3 (1.1)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	15 (5.4)	0	14 (5.1)	0
高カリウム血症	Hyperkalaemia	14 (5.1)	1 (0.4)	11 (4.0)	2 (0.7)
低ナトリウム血症	Hyponatraemia	14 (5.1)	10 (3.6)	16 (5.8)	12 (4.3)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category; TEAE = treatment-emergent adverse event.
a　MedDRA Version 16.1.

A patient was only counted once for each category. Missing grades are counted in 'Any Grade.'
（JVBF CSR Table JVBF.12.2.2.）

表 2.7.6.7-11 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の発現例数及び割合（安全性解析対象集団）（JVBF 試験）

		Ramucirumab N = 277 n (%)		Placebo N = 276 n (%)	
基本語	Preferred Term	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
	Patients with any TEAE Leading to Ramucirumab/Placebo Dose Adjustments	94 (33.9)	54 (19.5)	52 (18.8)	31 (11.2)
蛋白尿	Proteinuria	12 (4.3)	1 (0.4)	0	0
腹水	Ascites	9 (3.2)	3 (1.1)	2 (0.7)	0
血小板減少症	Thrombocytopenia	9 (3.2)	6 (2.2)	1 (0.4)	0
無力症	Asthenia	8 (2.9)	7 (2.5)	3 (1.1)	3 (1.1)
注入に伴う反応	Infusion related reaction	6 (2.2)	0	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	Aspartate aminotransferase increased	5 (1.8)	5 (1.8)	4 (1.4)	4 (1.4)
血中ビリルビン増加	Blood bilirubin increased	5 (1.8)	1 (0.4)	3 (1.1)	0
高血圧	Hypertension	5 (1.8)	5 (1.8)	0	0
胆管炎	Cholangitis	4 (1.4)	4 (1.4)	0	0
疲労	Fatigue	4 (1.4)	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)
肝性脳症	Hepatic encephalopathy	4 (1.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	0
好中球減少症	Neutropenia	4 (1.4)	4 (1.4)	2 (0.7)	1 (0.4)
末梢性浮腫	Oedema peripheral	4 (1.4)	0	1 (0.4)	0
発熱	Pyrexia	4 (1.4)	0	0	0
関節痛	Arthralgia	3 (1.1)	2 (0.7)	0	0
食欲減退	Decreased appetite	3 (1.1)	2 (0.7)	0	0
腹痛	Abdominal pain	2 (0.7)	1 (0.4)	5 (1.8)	3 (1.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0
サイトカイン放出症候群	Cytokine release syndrome	2 (0.7)	0	0	0
呼吸困難	Dyspnoea	2 (0.7)	0	0	0
全身健康状態低下	General physical health deterioration	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)

基本語	Preferred Term	Ramucirumab N = 277 n (%)		Placebo N = 276 n (%)	
		Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
胸水	Pleural effusion	2 (0.7)	0	0	0
上気道感染	Upper respiratory tract infection	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0
上腹部痛	Abdominal pain upper	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
肛門膿瘍	Anal abscess	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
大動脈弁閉鎖不全症	Aortic valve incompetence	1 (0.4)	0	0	0
菌血症	Bacteraemia	1 (0.4)	0	0	0
血中アルブミン減少	Blood albumin decreased	1 (0.4)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	Blood alkaline phosphatase increased	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
気管支炎	Bronchitis	1 (0.4)	0	0	0
カンピロバクター感染	Campylobacter infection	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
カンジダ性敗血症	Candida sepsis	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
心筋症	Cardiomyopathy	1 (0.4)	0	0	0
結膜出血	Conjunctival haemorrhage	1 (0.4)	0	0	0
痙攣	Convulsion	1 (0.4)	0	0	0
脱水	Dehydration	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
下痢	Diarrhoea	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
十二指腸潰瘍	Duodenal ulcer	1 (0.4)	0	0	0
鼻出血	Epistaxis	1 (0.4)	0	0	0
顔面浮腫	Face oedema	1 (0.4)	0	0	0
胃腸炎	Gastroenteritis	1 (0.4)	0	0	0
全身健康状態異常	General physical condition abnormal	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
喀血	Haemoptysis	1 (0.4)	0	0	0
肝機能異常	Hepatic function abnormal	1 (0.4)	0	0	0
閉塞性ヘルニア	Hernia obstructive	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0

		Ramucirumab N = 277 n (%)		Placebo N = 276 n (%)	
基本語	**Preferred Term**	**Any Grade**	**Grade ≥3**	**Any Grade**	**Grade ≥3**
高カリウム血症	Hyperkalaemia	1 (0.4)	0	0	0
高熱	Hyperthermia	1 (0.4)	0	0	0
低ナトリウム血症	Hyponatraemia	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
感染	Infection	1 (0.4)	0	0	0
注入部位そう痒感	Infusion site pruritus	1 (0.4)	0	0	0
喉頭炎	Laryngitis	1 (0.4)	0	0	0
白血球減少症	Leukopenia	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
肝障害	Liver disorder	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
肝機能検査異常	Liver function test abnormal	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
リンパ球減少症	Lymphopenia	1 (0.4)	0	0	0
悪心	Nausea	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
頚部痛	Neck pain	1 (0.4)	0	0	0
便潜血	Occult blood	1 (0.4)	0	0	0
食道出血	Oesophageal haemorrhage	1 (0.4)	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
咽頭炎	Pharyngitis	1 (0.4)	0	0	0
咽頭扁桃炎	Pharyngotonsillitis	1 (0.4)	0	0	0
細菌性肺炎	Pneumonia bacterial	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
門脈血栓症	Portal vein thrombosis	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
尿中蛋白陽性	Protein urine present	1 (0.4)	0	0	0
肺敗血症	Pulmonary sepsis	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
腎機能障害	Renal impairment	1 (0.4)	0	0	0
網膜剥離	Retinal detachment	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
皮膚潰瘍	Skin ulcer	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0

		Ramucirumab N = 277 n (%)		Placebo N = 276 n (%)	
基本語	**Preferred Term**	**Any Grade**	**Grade ≥3**	**Any Grade**	**Grade ≥3**
小腸閉塞	Small intestinal obstruction	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
上室性頻脈	Supraventricular tachycardia	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
腱鞘炎	Tenosynovitis	1 (0.4)	0	0	0
歯膿瘍	Tooth abscess	1 (0.4)	0	0	0
腫瘍性血栓症	Tumour thrombosis	1 (0.4)	0	0	0
食道静脈瘤	Varices oesophageal	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
嘔吐	Vomiting	1 (0.4)	0	0	0
体重減少	Weight decreased	1 (0.4)	0	0	0
貧血	Anaemia	0	0	3 (1.1)	1 (0.4)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	0	0	1 (0.4)	0
Ｃ－反応性蛋白増加	C-reactive protein increased	0	0	1 (0.4)	0
癌疼痛	Cancer pain	0	0	1 (0.4)	0
白内障	Cataract	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)
慢性閉塞性肺疾患	Chronic obstructive pulmonary disease	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
咳嗽	Cough	0	0	1 (0.4)	0
深部静脈血栓症	Deep vein thrombosis	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
浮動性めまい	Dizziness	0	0	1 (0.4)	0
胃腸出血	Gastrointestinal haemorrhage	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
出血	Haemorrhage	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
肝不全	Hepatic failure	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
高ビリルビン血症	Hyperbilirubinaemia	0	0	4 (1.4)	4 (1.4)
高血糖	Hyperglycaemia	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
低血圧	Hypotension	0	0	1 (0.4)	0
インフルエンザ様疾患	Influenza like illness	0	0	1 (0.4)	0

		Ramucirumab N = 277 n (%)		Placebo N = 276 n (%)	
基本語	Preferred Term	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
黄疸	Jaundice	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)
白血球増加症	Leukocytosis	0	0	1 (0.4)	0
倦怠感	Malaise	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)
筋骨格痛	Musculoskeletal pain	0	0	1 (0.4)	0
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	0	0	1 (0.4)	0
浮腫	Oedema	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)
食道静脈瘤出血	Oesophageal varices haemorrhage	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
末梢性運動ニューロパチー	Peripheral motor neuropathy	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
末梢性感覚ニューロパチー	Peripheral sensory neuropathy	0	0	1 (0.4)	0
肺炎	Pneumonia	0	0	3 (1.1)	2 (0.7)
クレブシエラ菌性肺炎	Pneumonia klebsiella	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
肺臓炎	Pneumonitis	0	0	1 (0.4)	0
肺塞栓症	Pulmonary embolism	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
直腸出血	Rectal haemorrhage	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
網膜血管障害	Retinal vascular disorder	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
敗血症	Sepsis	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
小腸腺癌	Small intestine adenocarcinoma	0	0	1 (0.4)	0
咬舌	Tongue biting	0	0	1 (0.4)	0
舌の悪性新生物、病期不明	Tongue neoplasm malignant stage unspecified	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)

TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event. Dose Adjustment refers to Dose delayed/modified.
A patient was only counted once for each category. Missing grades are counted in 'Any Grade'.
Adverse events were coded using MedDRA version 16.1.
Cutoff Date: 18MAR2014
（JVBF CSR Table JVBF.14.4.44.）

表 2.7.6.7-12 臨床検査値の投与開始後の最悪グレード（安全性解析対象集団）（JVBF 試験）

Treatment Group: Ramucirumab plus BSC (N=277)

Parameter/ CTC Lab Range	Worst Post Baseline CTC Grade					
	n	Opp Dir(2)	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hematology							
Hemoglobin, Low (mmol/L) (1)	274 (100.0)	1 (0.4)	82 (29.9)	137 (50.0)	47 (17.2)	7 (2.6)	0
Hemoglobin, High (mmol/L) (1)	274 (100.0)	93 (33.9)	175 (63.9)	5 (1.8)	1 (0.4)	0	0
Leukocytes, Low (10^9/L) (1)	274 (100.0)	7 (2.6)	166 (60.6)	61 (22.3)	33 (12.0)	7 (2.6)	0
Leukocytes, High (10^9/L) (1)	274 (100.0)	13 (4.7)	198 (72.3)	63 (23.0)	0	0	0
Lymphocytes, Low (10^9/L) (1)	194 (100.0)	0	74 (38.1)	46 (23.7)	50 (25.8)	24 (12.4)	0
Lymphocytes, High (10^9/L) (1)	194 (100.0)	44 (22.7)	141 (72.7)	5 (2.6)	4 (2.1)	0	0
Neutrophils, Low (10^9/L) (1)	214 (100.0)	8 (3.7)	159 (74.3)	25 (11.7)	16 (7.5)	3 (1.4)	3 (1.4)
Platelets, Low (10^9/L) (1)	274 (100.0)	8 (2.9)	89 (32.5)	107 (39.1)	49 (17.9)	18 (6.6)	3 (1.1)
Coagulation							
Activated Partial Thromboplastin Time, High (sec) (1)	229 (100.0)	3 (1.3)	171 (74.7)	50 (21.8)	2 (0.9)	3 (1.3)	0
Prothrombin Intl. Normalized Ratio, High (1)	241 (100.0)	1 (0.4)	155 (64.3)	81 (33.6)	3 (1.2)	1 (0.4)	0
Serum Chemistry							
Alanine Aminotransferase, High (U/L) (1)	273 (100.0)	1 (0.4)	100 (36.6)	128 (46.9)	27 (9.9)	16 (5.9)	1 (0.4)
Albumin, Low (g/L) (1)	271 (100.0)	0	67 (24.7)	106 (39.1)	91 (33.6)	7 (2.6)	0
Alkaline Phosphatase, High (U/L) (1)	269 (100.0)	1 (0.4)	60 (22.3)	128 (47.6)	52 (19.3)	26 (9.7)	2 (0.7)
Aspartate Aminotransferase, High (U/L) (1)	272 (100.0)	0	26 (9.6)	146 (53.7)	55 (20.2)	40 (14.7)	5 (1.8)
Bilirubin, High (µmol/L) (1)	273 (100.0)	0	135 (49.5)	55 (20.1)	56 (20.5)	21 (7.7)	6 (2.2)
Calcium, Low (mmol/L) (1)	270 (100.0)	0	144 (53.3)	92 (34.1)	32 (11.9)	2 (0.7)	0
Calcium, High (mmol/L) (1)	270 (100.0)	5 (1.9)	244 (90.4)	20 (7.4)	0	1 (0.4)	0
Creatinine, High (µmol/L) (1)	274 (100.0)	14 (5.1)	201 (73.4)	41 (15.0)	16 (5.8)	2 (0.7)	0
Glucose, Low (mmol/L) (1)	263 (100.0)	35 (13.3)	202 (76.8)	23 (8.7)	3 (1.1)	0	0
Magnesium, Low (mmol/L) (1)	264 (100.0)	2 (0.8)	203 (76.9)	57 (21.6)	2 (0.8)	0	0
Magnesium, High (mmol/L) (1)	264 (100.0)	3 (1.1)	229 (86.7)	30 (11.4)	0	2 (0.8)	0
Phosphate, Low (mmol/L) (1)	269 (100.0)	0	176 (65.4)	8 (3.0)	70 (26.0)	14 (5.2)	1 (0.4)
Potassium, Low (mmol/L) (1)	273 (100.0)	4 (1.5)	230 (84.2)	36 (13.2)	0	3 (1.1)	0
Potassium, High (mmol/L) (1)	273 (100.0)	1 (0.4)	192 (70.3)	53 (19.4)	26 (9.5)	1 (0.4)	0
Sodium, Low (mmol/L) (1)	274 (100.0)	0	158 (57.7)	79 (28.8)	0	36 (13.1)	1 (0.4)
Sodium, High (mmol/L) (1)	274 (100.0)	11 (4.0)	253 (92.3)	9 (3.3)	1 (0.4)	0	0
Urate, High (µmol/L) (1)	269 (100.0)	6 (2.2)	170 (63.2)	76 (28.3)	0	0	17 (6.3)

Treatment Group: Placebo plus BSC (N=276)

Parameter/ CTC Lab Range	n	Opp Dir(2)	Worst Post Baseline CTC Grade: Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hematology							
Hemoglobin, Low (mmol/L) (1)	272 (100.0)	0	59 (21.7)	147 (54.0)	61 (22.4)	5 (1.8)	0
Hemoglobin, High (mmol/L) (1)	272 (100.0)	122 (44.9)	142 (52.2)	8 (2.9)	0	0	0
Leukocytes, Low (10^9/L) (1)	272 (100.0)	11 (4.0)	192 (70.6)	38 (14.0)	25 (9.2)	5 (1.8)	1 (0.4)
Leukocytes, High (10^9/L) (1)	272 (100.0)	8 (2.9)	190 (69.9)	74 (27.2)	0	0	0
Lymphocytes, Low (10^9/L) (1)	192 (100.0)	0	76 (39.6)	35 (18.2)	59 (30.7)	19 (9.9)	3 (1.6)
Lymphocytes, High (10^9/L) (1)	192 (100.0)	44 (22.9)	143 (74.5)	1 (0.5)	4 (2.1)	0	0
Neutrophils, Low (10^9/L) (1)	219 (100.0)	10 (4.6)	184 (84.0)	11 (5.0)	10 (4.6)	3 (1.4)	1 (0.5)
Platelets, Low (10^9/L) (1)	272 (100.0)	6 (2.2)	126 (46.3)	115 (42.3)	24 (8.8)	1 (0.4)	0
Coagulation							
Activated Partial Thromboplastin Time, High (sec) (1)	215 (100.0)	8 (3.7)	158 (73.5)	46 (21.4)	2 (0.9)	1 (0.5)	0
Prothrombin Intl. Normalized Ratio, High (1)	239 (100.0)	1 (0.4)	164 (68.6)	71 (29.7)	3 (1.3)	0	0
Serum Chemistry							
Alanine Aminotransferase, High (U/L) (1)	271 (100.0)	1 (0.4)	86 (31.7)	138 (50.9)	24 (8.9)	20 (7.4)	2 (0.7)
Albumin, Low (g/L) (1)	270 (100.0)	0	103 (38.1)	99 (36.7)	64 (23.7)	4 (1.5)	0
Alkaline Phosphatase, High (U/L) (1)	269 (100.0)	0	48 (17.8)	142 (52.8)	54 (20.1)	25 (9.3)	0
Aspartate Aminotransferase, High (U/L) (1)	271 (100.0)	0	32 (11.8)	125 (46.1)	49 (18.1)	62 (22.9)	3 (1.1)
Bilirubin, High (µmol/L) (1)	272 (100.0)	0	136 (50.0)	49 (18.0)	39 (14.3)	41 (15.1)	7 (2.6)
Calcium, Low (mmol/L) (1)	269 (100.0)	4 (1.5)	180 (66.9)	69 (25.7)	16 (5.9)	0	0
Calcium, High (mmol/L) (1)	269 (100.0)	4 (1.5)	230 (85.5)	31 (11.5)	3 (1.1)	1 (0.4)	0
Creatinine, High (µmol/L) (1)	272 (100.0)	18 (6.6)	198 (72.8)	42 (15.4)	11 (4.0)	2 (0.7)	1 (0.4)
Glucose, Low (mmol/L) (1)	262 (100.0)	56 (21.4)	180 (68.7)	18 (6.9)	6 (2.3)	1 (0.4)	1 (0.4)
Magnesium, Low (mmol/L) (1)	261 (100.0)	0	206 (78.9)	52 (19.9)	3 (1.1)	0	0
Magnesium, High (mmol/L) (1)	261 (100.0)	10 (3.8)	224 (85.8)	22 (8.4)	0	5 (1.9)	0
Phosphate, Low (mmol/L) (1)	261 (100.0)	0	177 (67.8)	10 (3.8)	63 (24.1)	11 (4.2)	0
Potassium, Low (mmol/L) (1)	269 (100.0)	0	236 (87.7)	31 (11.5)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Potassium, High (mmol/L) (1)	269 (100.0)	0	205 (76.2)	43 (16.0)	15 (5.6)	5 (1.9)	1 (0.4)
Sodium, Low (mmol/L) (1)	271 (100.0)	0	135 (49.8)	102 (37.6)	0	32 (11.8)	2 (0.7)
Sodium, High (mmol/L) (1)	271 (100.0)	19 (7.0)	246 (90.8)	5 (1.8)	0	0	1 (0.4)
Urate, High (µmol/L) (1)	261 (100.0)	8 (3.1)	168 (64.4)	69 (26.4)	0	0	16 (6.1)

Note: (1) refers to the low (or high) end of the parameter being graded with CTCAE V4.0.
(2) Opp Dir refers to shift to opposite direction.
Note: Grade 0 includes patients with post-baseline results that are within the local normal range.

Note: Each Patient is counted only once in this table. If a patient had both high and low post-baseline test values, patient is counted in CTC grade column instead of Opp Dir column.
Note: The denominator is the total number of patients who had non-missing values at baseline and at least one post-baseline.
Note: Lab grades were derived based on lab values only. Clinical review might elevate to a higher grade than reported.
Cutoff Date: 18MAR2014

（JVBF CSR Table JVBF.14.4.81.、Table JVBF.14.4.82.、Table JVBF.14.4.83.）