

サイラムザ点滴静注液 100 mg

サイラムザ点滴静注液 500 mg

に関する資料

当該資料に記載された情報に係る権利並びに記載内容及びマスキング箇所の責任は日本イーライリリー株式会社に帰属するものであります。
当該製品の適正使用の利用目的以外の営利目的に本資料を利用することは出来ません。

日本イーライリリー株式会社

再審査資料

1 資料概要

**（治癒切除不能な進行・再発の胃癌、
治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌、
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、
がん化学療法後に増悪した血清 AFP 値が 400 ng/mL 以上の
切除不能な肝細胞癌）**

（一般名）ラムシルマブ（遺伝子組換え）

（販売名）サイラムザ点滴静注液 100 mg

（販売名）サイラムザ点滴静注液 500 mg

日本イーライリリー株式会社

目 次

章	頁
再審査資料.....	1
1 資料概要（治癒切除不能な進行・再発の胃癌、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌、 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、がん化学療法後に増悪した血清 AFP 値が 400 ng/mL 以上の切除不能な肝細胞癌）.....	1
1.1 再審査申請品目の概要	3
1.2 承認時の状況	3
1.2.1 作用機序及び薬効薬理	3
1.2.2 薬物動態	20
1.2.3 臨床試験成績の概要	36
1.2.4 承認条件	59
1.3 承認から再審査申請に至るまでの経緯	60
1.3.1 承認事項の一部変更、剤形追加の経緯	60
1.3.2 使用上の注意の改訂の経緯	61
1.3.3 医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯	61
1.3.4 国内における使用状況	67
1.3.5 外国における承認、販売状況	67
1.3.6 再審査申請資料のデータソース	70
1.4 安全性に関する検討	71
1.4.1 副作用・感染症発現状況	71
1.4.2 追加の医薬品安全性監視計画の実施結果	87
1.4.3 安全性に関する措置	90
1.4.4 安全性に関する研究報告	91
1.4.5 特定の背景を有する患者への投与に関する情報	91
1.4.6 追加のリスク最小化計画の実施結果	92
1.4.7 その他の安全性に関する事項	92
1.4.8 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察	92
1.5 有効性に関する検討	99
1.5.1 有効性に関する調査・試験の実施結果	99
1.5.2 有効性に関する措置	100
1.5.3 有効性に関する研究報告	100
1.5.4 その他の有効性に関する事項	100
1.5.5 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察	100
1.6 総合評価	101
1.6.1 用法及び用量、効能又は効果の変更の要否	101
1.6.2 承認条件の見直しの要否	101
1.6.3 添付文書等記載事項の改訂の要否	101
1.6.4 医薬品リスク管理計画の変更、追加又は終了の要否	101
1.7 引用文献の一覧	102

1.1 再審査申請品目の概要

再審査申請品目の概要は別紙様式 1 を参照。

1.2 承認時の状況

1.2.1 作用機序及び薬効薬理

1.2.1.1 作用部位・作用機序

ラムシルマブはヒト血管内皮増殖因子受容体（Vascular Endothelial Growth Factor Receptor : VEGFR）-2に対する抗体であり、血管内皮増殖因子（Vascular Endothelial Growth Factor : VEGF）-A、VEGF-C 及び VEGF-D の VEGFR-2 への結合を阻害することにより、VEGFR-2 の活性化を阻害する。ラムシルマブは、VEGFR-2 の活性化阻害により、内皮細胞の増殖、遊走及び生存を阻害し、腫瘍血管新生を阻害すると考えられる（図 1.2.1-1）。

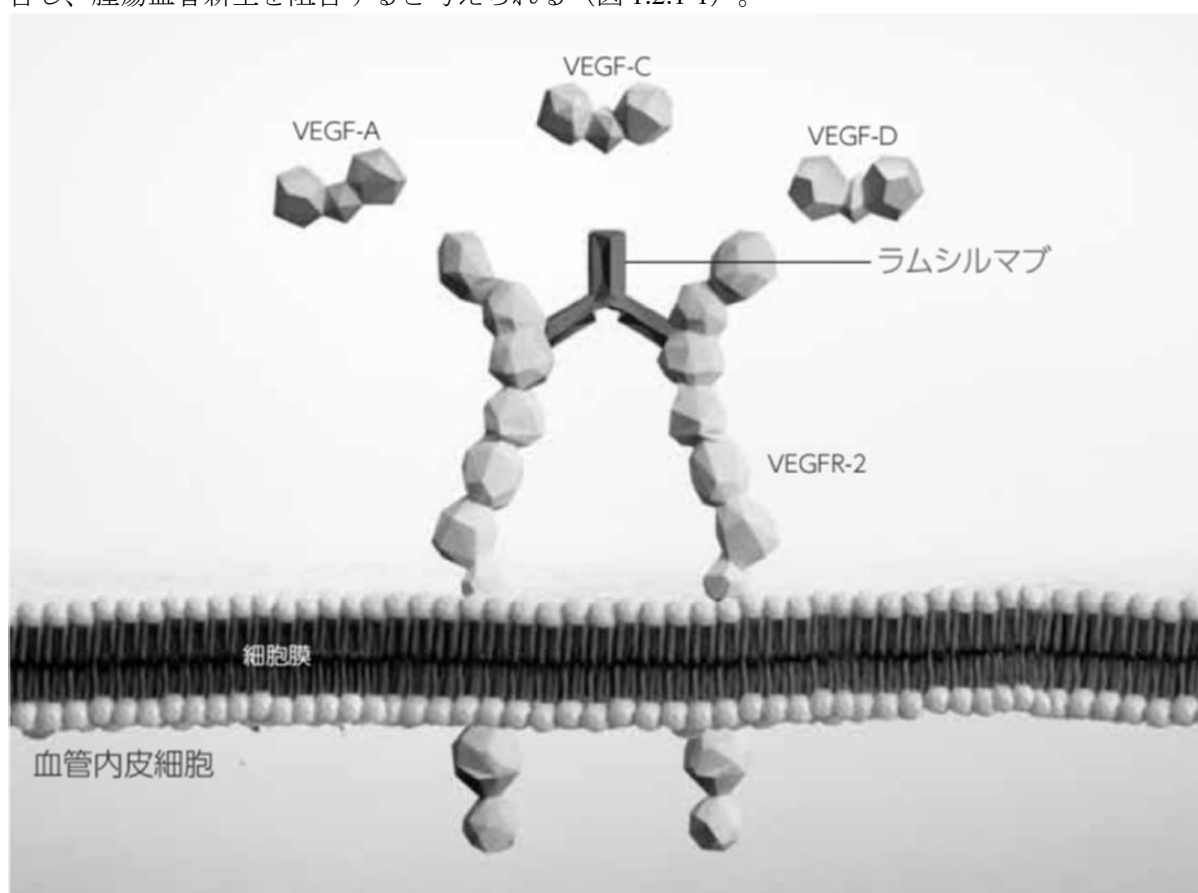


図 1.2.1-1 ラムシルマブの作用機序

1.2.1.2 薬効を裏付ける試験成績

1.2.1.2.1 *in vitro* 試験

1.2.1.2.1.1 ヒト VEGFR-2 に対するラムシルマブの結合能及び阻害能

- ・ヒト VEGFR-2 に対するラムシルマブの結合能

ラムシルマブのヒト VEGFR-2 に対する結合能を表面プラズモン共鳴分析法を用いて検討したところ、ラムシルマブの解離定数 (K_d) は約 $0.05^1)$ 又は 0.01 nM であった。酵素免疫測定法 (Enzyme-linked Immunosorbent Assay : ELISA) を用いた検討でもラムシルマブはヒト VEGFR-2 に強く結合し、50%効果濃度 (EC_{50}) は 0.16 nM であった。

- ・ヒト VEGFR-2 に対するラムシルマブの阻害能

VEGF-A のヒト VEGFR-2 への結合に対するラムシルマブの阻害能を ELISA で検討したところ、ラムシルマブの 50%阻害濃度 (IC_{50}) は、約 0.8 nM であった¹⁾。

1.2.1.2.1.2 ラムシルマブの VEGFR-2 に対する結合特異性

ヒト VEGFR-2 に対するラムシルマブの結合能について、ヒト VEGFR-1、ヒト VEGFR-3、並びに他の増殖因子受容体型チロシンキナーゼと ELISA を用いて比較した結果、ラムシルマブはヒト VEGFR-2 に特異的に結合した。セツキシマブ (抗ヒト EGFR 抗体) は上皮増殖因子受容体 (Epidermal Growth Factor Receptor : EGFR) に結合したが、VEGFR-2 を含む他の受容体には結合しなかった (図 1.2.1-2)。

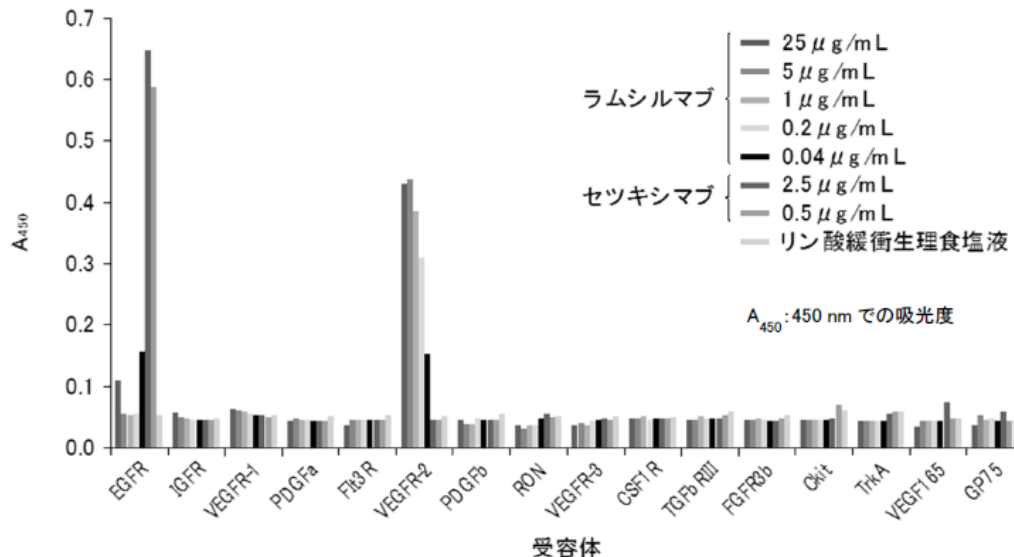


図 1.2.1-2 増殖因子受容体パネルを用いたスクリーニングアッセイにおける
ラムシルマブの VEGFR-2 への結合特異性

1.2.1.2.1.3 VEGF-A、VEGF-C、VEGF-D の VEGFR-2 への結合に対するラムシルマブの阻害能

VEGF ファミリーである VEGF-C 及び VEGF-D も VEGFR-2 を活性化させたことから、各リガンドのヒト VEGFR-2 への結合に対するラムシルマブの阻害能について評価した。

可溶性 VEGFR-2 細胞外ドメイン (VEGFR-2-Fc) をコートしたプレートにラムシルマブとリガンド (VEGF-A、VEGF-C 又は VEGF-D) の混合液を添加し、各リガンドのヒト VEGFR-2 への結合に対するラムシルマブの阻害能を ELISA を用いて検討したところ、ラムシルマブは VEGFR-2-Fc への各リガンドの結合を濃度依存的に阻害した。VEGF-A、VEGF-C 及び VEGF-D の IC₅₀ はそれぞれ 2.3、0.7 及び 0.3 nM で、VEGFR-2 の各リガンドに対する親和性の序列 (VEGF-A>VEGF-C>VEGF-D) と一致した (図 1.2.1-3)。

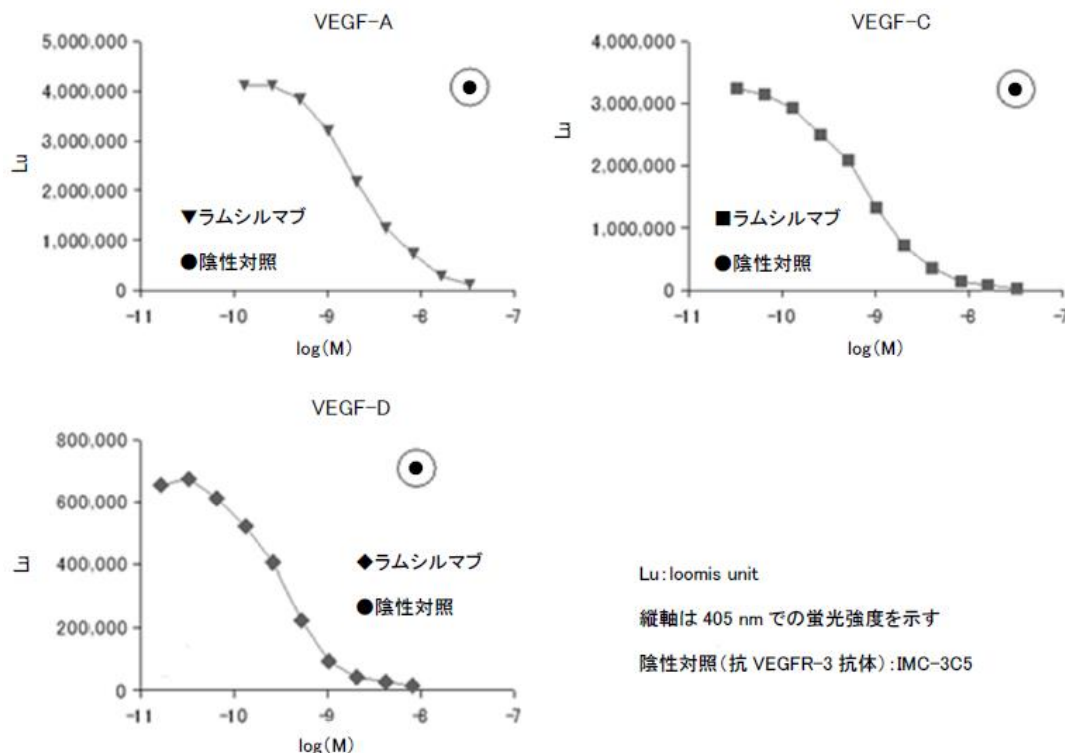


図 1.2.1-3 VEGF-A、VEGF-C、VEGF-D のヒト VEGFR-2-Fc への結合に対するラムシルマブの阻害能

1.2.1.2.1.4 ラムシルマブの細胞機能に対する作用

1.2.1.2.1.4.1 リン酸化阻害作用

ヒト臍帯静脈内皮細胞 (Human Umbilical Vein Endothelial Cells : HUVEC) 及びヒト VEGFR-2 を遺伝子導入したブタ大動脈内皮細胞 (Pig Aortic Endothelial - Kinase insert Domain Receptor Cells : PAE-KDRC) にラムシルマブ及び IMC-2C6 (ラムシルマブの親抗体) を様々な濃度 (2~50 nM) で添加し培養した後、VEGF により刺激した。その後、細胞を溶解させ、ポリクローナル抗 VEGFR-2 抗体とプロテイン A セファロビーズを用いた免疫沈降法により細胞で発現する VEGFR-

2 を単離し、抗リン酸化チロシン抗体を用いたウェスタンブロット法により VEGFR-2 のリン酸化シグナルを検出した。

ラムシルマブは VEGF によるリン酸化を用量依存的に阻害した。いずれの細胞を用いた試験においても、ラムシルマブの効力は IMC-2C6 よりも 5～25 倍強力であった¹⁾ (図 1.2.1-4)。

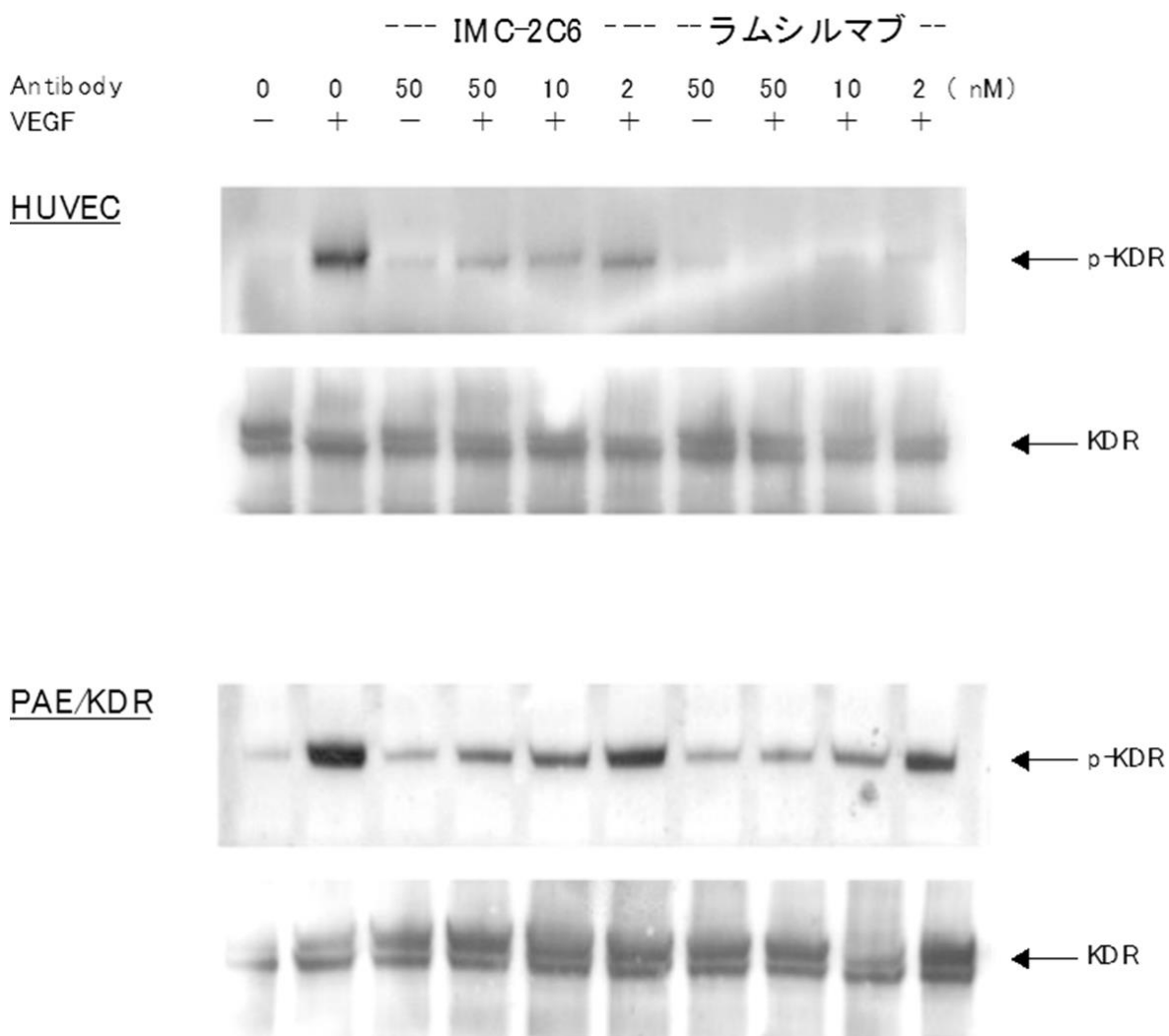


図 1.2.1-4 HUVEC 及び PAE-KDR 細胞における VEGF 刺激性 VEGFR-2 自己リン酸化に対するラムシルマブの阻害作用

1.2.1.2.1.4.2 血管内皮細胞増殖阻害作用

HUVEC を用いて、VEGF 誘発性の内皮細胞増殖に対するラムシルマブの阻害作用を ³H 標識したチミジンをを用いて評価した。

評価した抗 VEGFR-2 抗体のうち、ラムシルマブは VEGFR-2 に対し最も高い親和性を有し、これに一致して、ラムシルマブの増殖阻害作用は最も強く EC₅₀ は約 0.7 nM であった。それに対し、他の抗体 (IMC-1C11 及び IMC-2C6) の EC₅₀ は約 1.5 nM であった。陰性対照として用いたセツキシマブ (抗 EGFR 抗体) は明らかな作用を示さなかった²⁾ (図 1.2.1-5)。

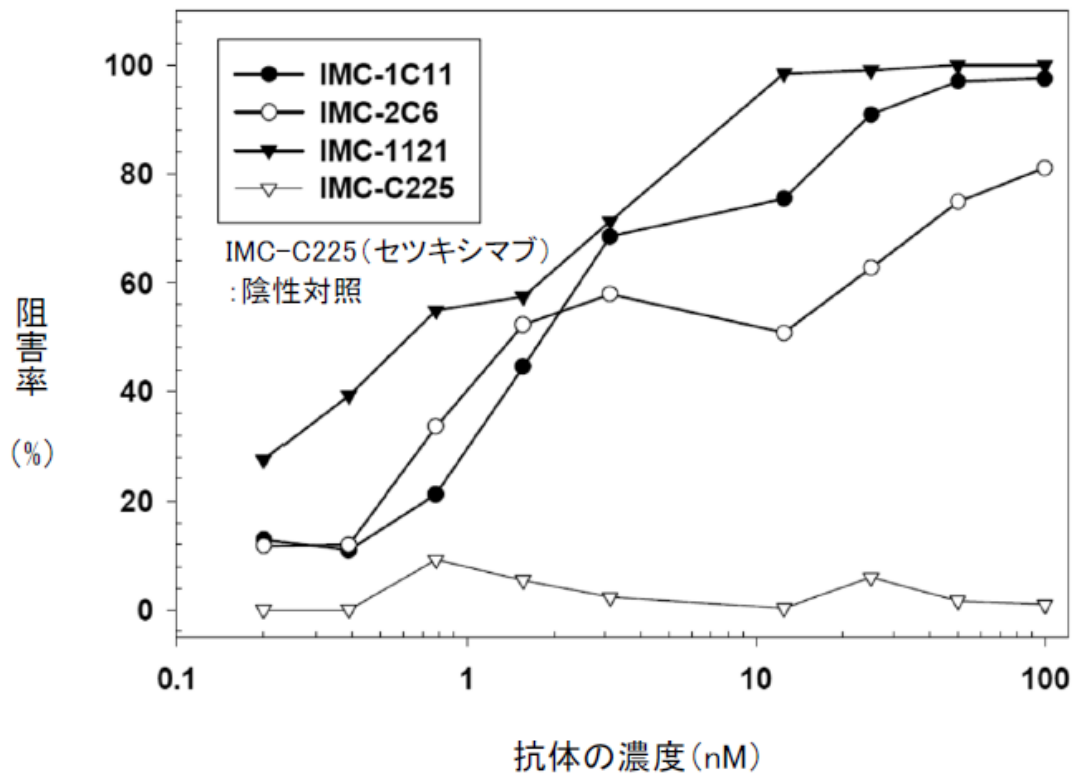


図 1.2.1-5 HUVEC における VEGF 誘発性細胞増殖に対するラムシルマブ（IMC-1121）の阻害作用

1.2.1.2.1.4.3 血管内皮細胞遊走阻害作用

VEGFR-2 を遺伝子導入した PAE-KDRC にラムシルマブの Fab フラグメント（1121 Fab）を様々な濃度で添加し、Boyden チャンバーを用いたアッセイより、内皮細胞遊走に対するラムシルマブの阻害作用を評価した。

VEGF 刺激による PAE-KDR 細胞の遊走を 1121 Fab は用量依存的に阻害した（図 1.2.1-6）。

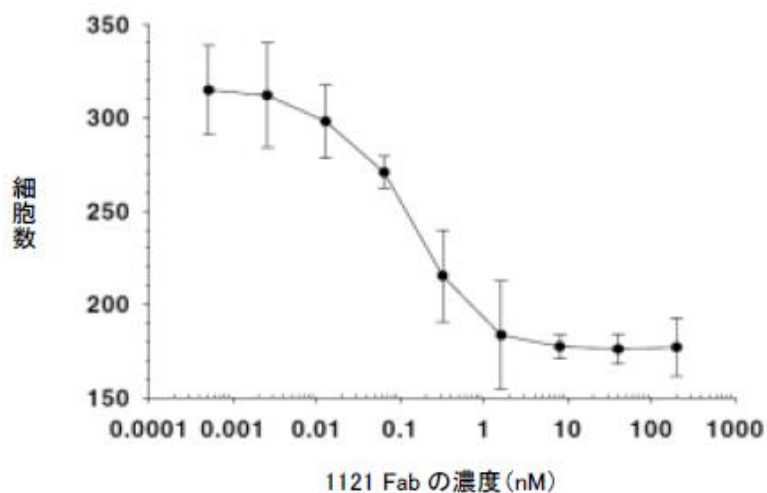


図 1.2.1-6 VEGF による PAE-KDR 細胞の遊走に対する 1121 Fab の阻害作用

1.2.1.2.1.4.4 白血病細胞遊走阻害作用

ヒト白血病細胞（HL60、HEL 及び U937）を VEGF で刺激すると遊走が見られたが、ラムシルマブ及び他の抗 VEGFR-2 抗体（IMC-1C11、IMC-2C6）は、VEGFR-2 を発現する HL60、HEL 細胞に対して VEGF 誘発性の遊走を用量依存的に阻害した。一方、VEGFR-2 を発現しない U937 細胞の遊走は阻害しなかった²⁾。以上のように、ラムシルマブは VEGFR-2 を介した作用を選択的に抑制することが示唆された（図 1.2.1-7）。

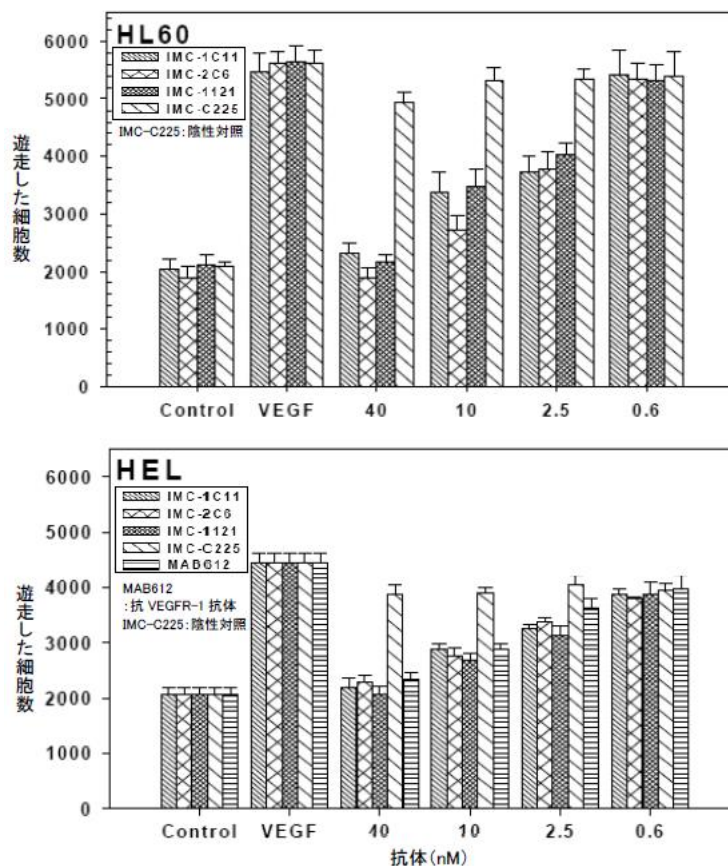


図 1.2.1-7 VEGF 刺激性ヒト白血病細胞遊走に対するラムシルマブ (IMC-1121) の阻害作用

1.2.1.2.1.5 ラムシルマブによる VEGFR-2 の内在化^a

PAE-KDRC に、抗 keyhole limpet hemocyanin (KLH) 抗体を陰性コントロールとし、様々な濃度 (3.125～800 nM) のラムシルマブを添加し 24 時間培養したところ、細胞膜に発現した VEGFR-2 の減少がみられた。最高濃度の 800 nM では、中間濃度 (25～400 nM) よりラムシルマブの作用は弱い傾向がみられた。ヒト初代培養内皮細胞を用いた検討でも、ラムシルマブ処理により、細胞膜に発現した VEGFR-2 を減少させたが、PAE-KDR 細胞と同様に高濃度では作用の減弱が見られた。以上から、ラムシルマブは VEGF リガンドを介した VEGFR-2 シグナル伝達阻害に加えて、細胞膜受容体の内在化により VEGFR-2 の機能を阻害する可能性があることが示唆された (図 1.2.1-8)。

^a. エンドサイトーシスにより細胞膜受容体を減少させる作用

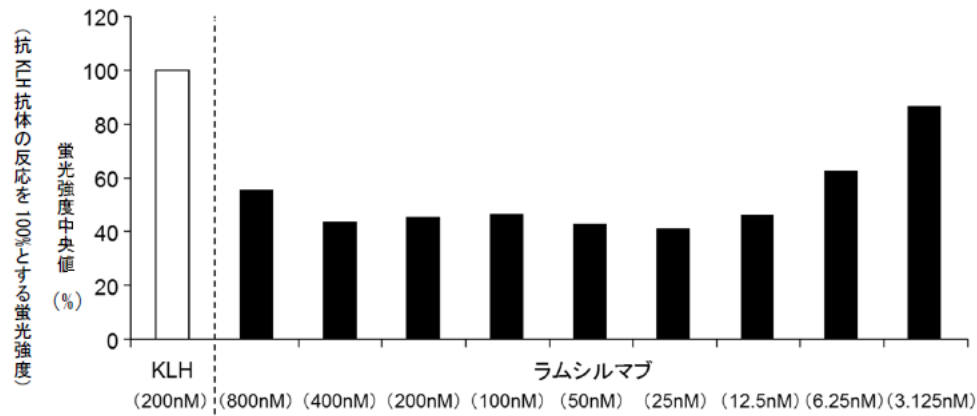


図 1.2.1-8 PAE-KDR 細胞におけるラムシルマブによる VEGFR-2 の内在化

1.2.1.2.1.6 ラムシルマブのエフェクター活性

ラムシルマブが補体成分 C1q 又は Fcγ 受容体 (CD64、CD32b 及び CD16a) への作用を介してエフェクター活性を示す可能性を *in vitro* 結合アッセイ及び細胞を用いた抗体依存性細胞障害活性 (ADCC) アッセイにより評価した。

CD64 及び C1q への結合能については ELISA により、CD32、CD16 及び FcRn 受容体への結合能は表面プラズモン共鳴分析法で評価した結果、ラムシルマブは C1q 及び Fcγ 受容体への結合能を示したが、これは IgG1 抗体に予測される結果であった。

エフェクター細胞として Jurkat-NFAT レポーター細胞、標的細胞として HT-144 細胞及び P/K/G 細胞 (VEGFR-2 を遺伝子導入したブタ内皮細胞) を用いて ADCC レポーター遺伝子アッセイによりラムシルマブの ADCC 活性を評価した結果、ラムシルマブは評価した最大濃度においても明らかな ADCC 活性を示さなかった (図 1.2.1-9)。

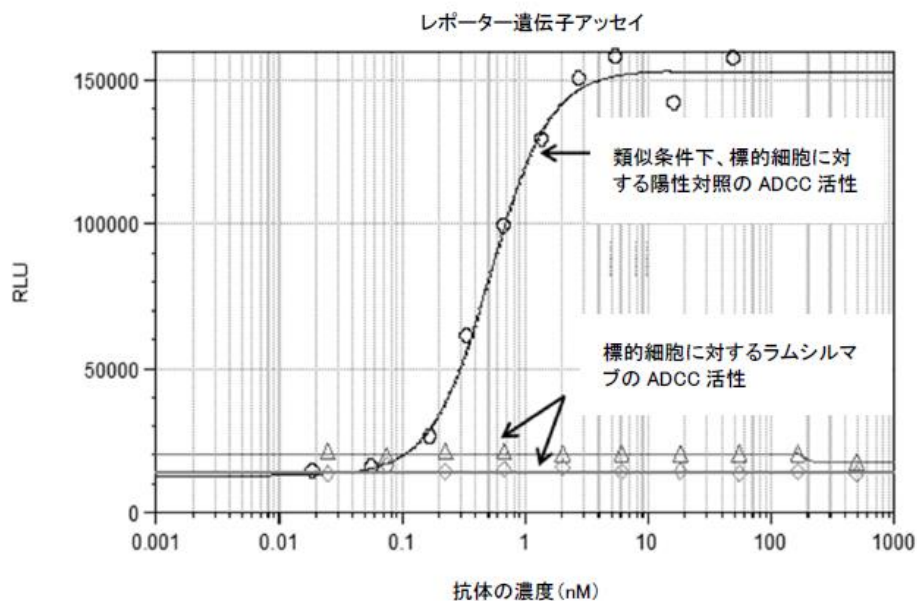


図 1.2.1-9 ラムシルマブ及び抗 EGFR 抗体の ADCC 活性

結論として、ラムシルマブは *in vitro* 結合アッセイにおいて Fc γ 受容体及び C1q に対する結合能を示したが、細胞を用いたアッセイでは明らかな ADCC 活性を示さなかったことから、ラムシルマブがエフェクター活性を示す可能性は低いと考えられた。

1.2.1.2.2 *in vivo* 試験

ラムシルマブはマウス VEGFR-2 に対する結合能は低いことから、ヒト腫瘍移植マウスを用いて抗腫瘍効果を検討した *in vivo* 試験にはマウス VEGFR-2 に阻害作用を示す DC101 をサロゲート抗体として用いた。DC101 は、VEGF のマウス VEGFR-2 への結合を阻害するが、ヒト VEGFR-2 への結合は阻害しないことが示されており、VEGFR-2 を標的とするラムシルマブの薬効をヒト腫瘍移植マウスモデルで評価するのに適したサロゲート抗体である。DC101 のマウス VEGFR-2 に対する結合能の EC₅₀ は 0.28 nM (ELISA での検討)、K_d は 0.11 nM (表面プラズモン共鳴分析法での検討) であった。

1.2.1.2.2.1 ラムシルマブの血管新生阻害作用

ラムシルマブはげっ歯類の VEGFR-2 には結合せず、標準的なモデルではその血管新生阻害作用を評価できないため、ヒト細胞を用いた *in vivo* 試験を実施した。

ヒト血管内皮前駆細胞とヒト脂肪由来幹細胞をマトリゲル中で混合し、混合物を雌胸腺欠損ヌードマウスに皮下投与して脈管形成の *in vivo* モデルを作製した。マトリゲル混合物を皮下投与する 5 時間前にラムシルマブ又は対照抗体 (ヒト IgG4) を 10 mg/kg の用量でマウスに腹腔内投与し、6 日後にマトリゲルプラグを採取し、ヘモグロビン量を測定した。ラムシルマブは対照抗体と比較して有意にヘモグロビン濃度が低下し ($p=0.000021$ 、Student の *t* 検定)、毛細血管ネットワークの形成を阻害した (図 1.2.1-10)。

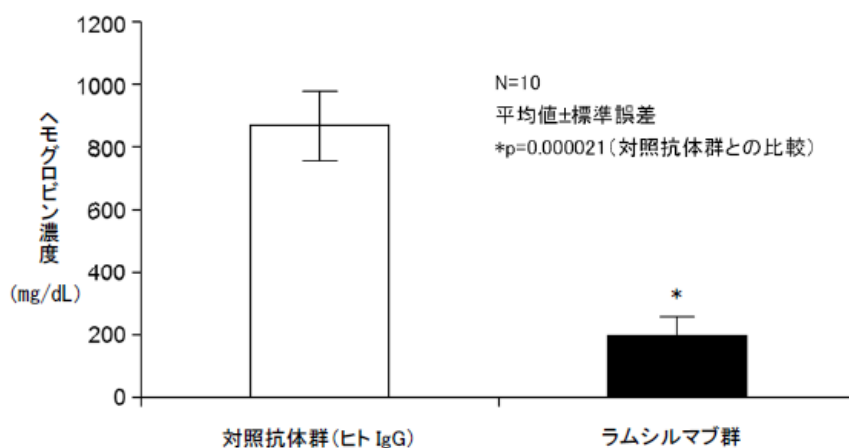


図 1.2.1-10 ヒト血管内皮前駆細胞とヒト脂肪由来幹細胞を用いたマウス血管新生モデルにおけるラムシルマブの作用

1.2.1.2.2.2 ヒト非小細胞肺癌のマウス異種移植モデルにおける DC101 の腫瘍血管に対する作用

ヒト非小細胞肺癌細胞株 HCC827 を皮下移植したヌードマウスにおいて、DC101 の腫瘍血管退縮作用を検討した。ヌードマウスに HCC827 細胞を皮下移植し、腫瘍体積が約 620 mm³ に達したとき、担癌マウスを腫瘍体積でラット IgG 投与群（陰性対照群）又は DC101（6 又は 20 mg/kg）投与群に無作為割付（各群 12 匹）し、週 3 回、10 日間腹腔内投与した。マウス内皮細胞特異抗原（Meca32）陽性細胞の染色を行い、腫瘍微小血管密度及び面積率を測定した。その結果、DC101 は 6 及び 20 mg/kg 投与群において Meca32 陽性の腫瘍微小血管密度を対照群と比較して統計学的に有意に減少させた（いずれも $p < 0.05$ 、1-way ANOVA）。腫瘍微小血管面積率については、DC101 の 20 mg/kg 投与群において、対照群と比較して統計学的に有意な減少がみられた（ $p < 0.05$ 、1-way ANOVA）（図 1.2.1-11）。

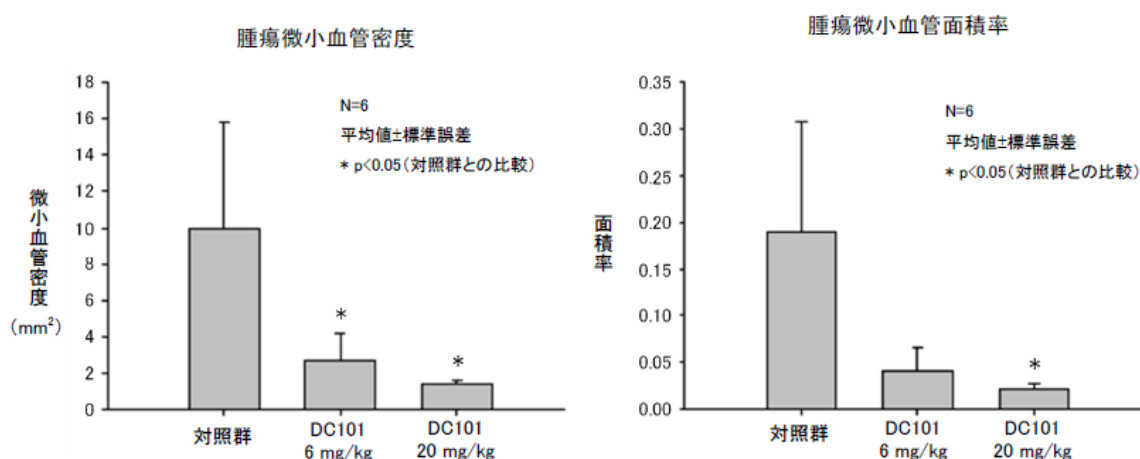


図 1.2.1-11 ヒト非小細胞肺癌細胞 HCC827 異種移植マウスにおける DC101 の腫瘍血管退縮作用

1.2.1.2.2.3 ヒト膵臓癌マウス異種移植モデルにおける DC101 の抗腫瘍効果と薬物動態 ＜抗腫瘍効果＞

ヒト膵臓癌由来 BxPC-3 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、DC101 の抗腫瘍効果及び薬物動態を評価した。腫瘍体積が 300 mm³ に達したとき、担癌マウスを DC101（4、15、40 mg/kg）又は生理食塩水（溶媒対照）の各投与群に無作為割付（各群 12 匹）し、週 3 回計 17 回腹腔内投与した。腫瘍体積を週 2 回測定した。また、対照群（C）に対する被験薬群（T）の腫瘍体積の比（T/C%）を算出した。

DC101 は溶媒対照群と比較し、すべての用量で腫瘍増殖を有意に阻害した（いずれも $p < 0.0005$ 、RM ANOVA）。4 mg/kg 群の腫瘍体積は 15、40 mg/kg 群と比較し、有意に大きかった（ $p < 0.003$ 、RM ANOVA）。最終測定時点（36 日目）での腫瘍体積の T/C%は、4、15 及び 40 mg/kg 群でそれぞれ 51%、42%及び 35%であった（図 1.2.1-12）。

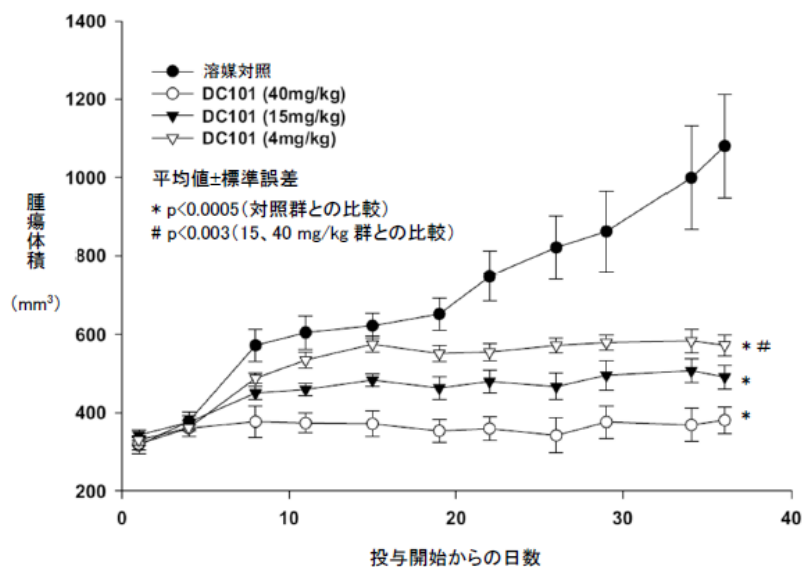


図 1.2.1-12 ヒト膀胱癌移植モデルにおける DC101 の抗腫瘍効果

<薬物動態>

最終投与の 0、3、6、24、48 及び 168 時間後に血液を採取し血漿中の DC101 濃度を測定した。

4 mg/kg 群の定常状態における血漿中濃度 $[AUC_{(0-48 \text{ hr})} / 48]$ は 22 $\mu\text{g/mL}$ であった。最終投与前及び最終投与 48 時間後のトラフ濃度はそれぞれ 4 及び 18 $\mu\text{g/mL}$ であった。DC101 の抗腫瘍効果を考慮すると、本モデルにおいて DC101 が 50%以上の腫瘍増殖阻害を示すには血漿中濃度がおよそ 18 $\mu\text{g/mL}$ 以上に維持される必要があることが示唆された。

1.2.1.2.2.4 ヒト胃癌のマウス異種移植モデルにおける DC101 の抗腫瘍効果

1.2.1.2.2.4.1 DC101 の単独投与試験

17 種の胃癌患者由来腫瘍組織片を用いたマウス異種移植モデル (HuPrime モデル) における DC101 単独投与時の抗腫瘍効果を評価した。直径 2~4 mm の腫瘍組織片を雌 BALB/c ノードマウスの右脇腹に皮下移植し、腫瘍体積が約 150 mm^3 に達したとき、担癌マウスを陰性対照 (ヒト IgG) 又は DC101 の各投与群に無作為割付 (各群 7~8 匹) し、試験 21 日目までそれぞれ 40 mg/kg の用量で週 3 回腹腔内投与した。体重及び腫瘍体積を週 2 回測定し、最終投与の 24 時間後に腫瘍重量を測定した。対照群 (C) に対する被験薬群 (T) の腫瘍体積又は重量の比 (T/C% b) を算出し抗腫瘍効果の指標とした。

DC101 は移植した腫瘍組織片ごとに異なる抗腫瘍効果を示した (T/C : 17~94%) が、50%以上の腫瘍増殖抑制効果 (T/C : 50%以下) を示した組織のうち、7 種において統計学的に有意 ($p<0.05$ 、ANOVA) な抑制効果が見られた。また、体重への明らかな影響は認められず、DC101 の忍容性は良好であった。

b. $T/C\% = 100 \times \Delta T / \Delta C$

ΔT = 試験最終日での平均値 - 投与開始日での平均値 (DC101 投与群)

ΔC =試験最終日での平均値－投与開始日での平均値（陰性対照群）

1.2.1.2.2.4.2 DC101 とパクリタキセルの併用投与試験

ヒト胃癌由来 MKN-45 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、DC101 をパクリタキセルと併用投与した際の抗腫瘍効果を検討した。20 mg/kg の用量で DC101 を週 2 回、又はパクリタキセルを週 1 回単独投与し、対照群（C、生理食塩水）に対する被験薬群（T）の腫瘍体積の比（T/C%）を算出した結果、DC101 単独投与では 37%、パクリタキセル単独投与では 27%で、対照群と比較して両剤とも MKN-45 の増殖を有意に阻害した（ $p<0.001$ 、2-way RM ANOVA）。併用投与時にも有意な増殖抑制（T/C：22%）が見られた（ $p<0.001$ 、2-way RM ANOVA）が、単独投与時と同用量の併用投与では明らかな相加作用は認められなかった。

DC101 及びパクリタキセルの用量を 10 mg/kg（それぞれ週 2 回及び週 1 回）に減量したところ、T/C%は DC101 投与群で 84%、パクリタキセル投与群で 58%と、単独投与時の抗腫瘍効果はいずれも 20 mg/kg 単独投与時と比較して低かった。同用量で両剤を併用投与したとき、単独投与との比較でいずれも統計学的有意差は認められなかった（DC101 及びパクリタキセル単独投与群と併用投与群の比較、 $p=0.076$ 及び $p=0.066$ 、2-way RM ANOVA）が、併用投与による相加作用が示唆された。両剤併用時の T/C%は 51%で、対照群と比較して有意な増殖抑制が見られた（ $p=0.016$ 、2-way RM ANOVA）（図 1.2.1-13）。

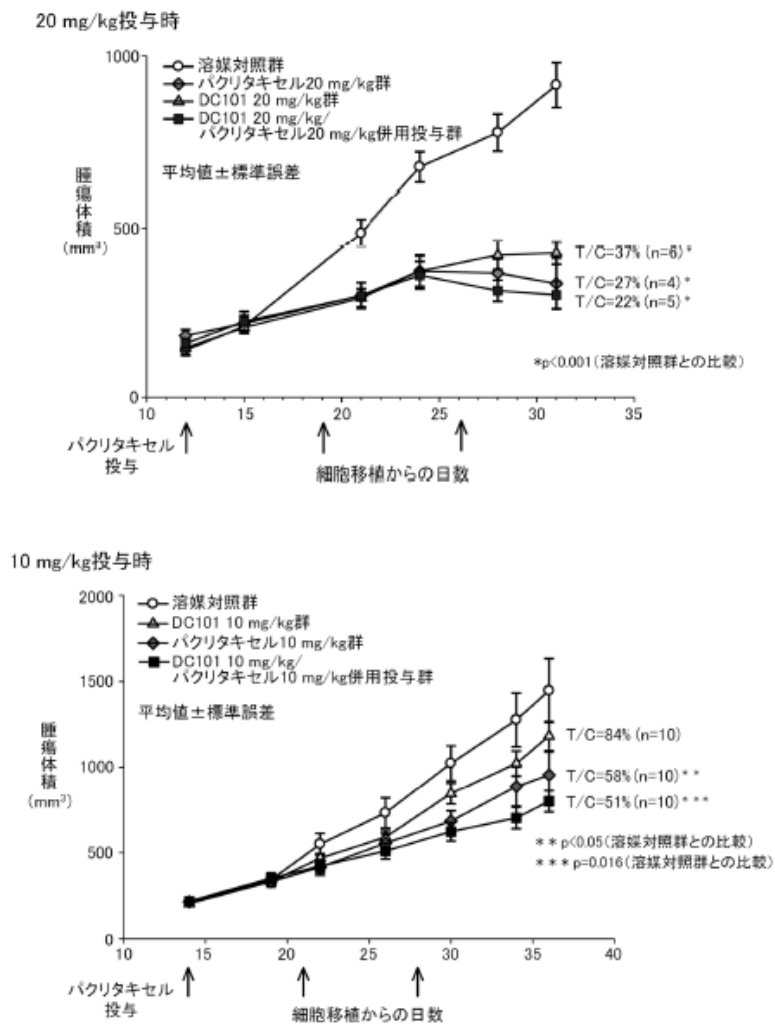


図 1.2.1-13 胃癌異種移植マウスモデルにおける DC101 単独又はパクリタキセル併用投与時の抗腫瘍効果

1.2.1.2.2.5 ヒト結腸・直腸癌のマウス異種移植モデルにおける DC101 の抗腫瘍効果

1.2.1.2.2.5.1 DC101 の単独投与試験

・抗腫瘍効果

ヒト結腸・直腸癌細胞株 HCT-8 又は HCT-116 に対する DC101 の増殖抑制作用を検討した。ヌードマウスに HCT-8 又は HCT-116 を皮下移植し、DC101 を 40 mg/kg の用量で週 3 回腹腔内投与した。

それぞれの試験において、溶媒対照群 (C) に対する被験薬群 (T) の腫瘍体積の比 (T/C%) を算出した結果、HCT-8 を用いた試験では試験 41 日の T/C% は 33%、HCT-116 を用いた試験では試験 24 日の T/C% は 44% であり、いずれも対照群と比較して統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた ($p<0.0001$ 、RM ANOVA)。

・抗腫瘍効果の用量依存性

ヒト結腸・直腸癌細胞株 HT-29 に対する DC101 の増殖抑制作用の用量依存性を検討した。ヌードマウスに HT-29 細胞を皮下移植し、腫瘍体積が約 300 mm³ に達したとき、担癌マウスを腫瘍体積で生理食塩液投与群（溶媒対照群）、ヒト IgG（40 mg/kg）投与群（陰性対照群）又は DC101（3 用量）投与群に無作為割付（各群 12 匹）し、試験 27 日まで週 3 回腹腔内投与した。DC101 の投与量は、初回投与量として 0.6、6 及び 60 mg/kg、その後、維持量として 0.4、4 及び 40 mg/kg とした。溶媒対照群（C）に対する被験薬群（T）の腫瘍体積の比（T/C%）を算出した結果、DC101 の 4 mg/kg 投与群の T/C%は 60%であり、抑制傾向が認められたが、溶媒対照群と比較して統計学的に有意ではなかった（ $p=0.16$ 、RM ANOVA）。40 mg/kg 投与群の T/C%は 43%であり、溶媒対照群と比較して腫瘍の増殖を統計学的に有意に抑制した（ $p=0.02$ 、RM ANOVA）。以上、DC101 は HT-29 の増殖を用量依存的に抑制し、T/C%を指標とした 50%効果用量（ED₅₀）は 4~40 mg/kg の間であった（図 1.2.1-14）。

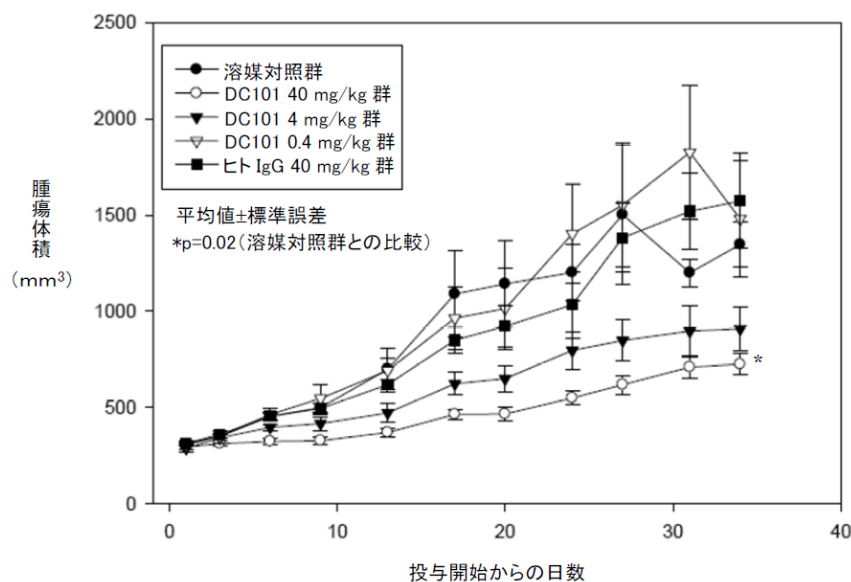


図 1.2.1-14 ヒト結腸・直腸癌細胞 HT-29 異種移植マウスにおける DC101 の抗腫瘍効果

1.2.1.2.2.5.2 DC101 の併用投与試験

・オキサリプラチン／抗 VEGF 化学療法不応性癌に対する抗腫瘍効果 (1)

オキサリプラチン／抗 VEGF 化学療法に不応性のヒト結腸・直腸癌細胞 HT-29 に対する DC101 の単独投与及び IFL（イリノテカン塩酸塩水和物 100 mg/kg、フルオロウラシル 40 mg/kg、ホリナートカルシウム塩水和物 20 mg/kg）との併用投与における抗腫瘍効果を検討した。ヌードマウスに HT-29 細胞を皮下移植し、腫瘍体積が約 340 mm³ に達した担癌マウスにオキサリプラチン 10 mg/kg を試験 1 日から週 1 回、S12（ヒト及びマウス VEGF に対するモノクローナル抗体）40 mg/kg を試験 2 日から週 3 回腹腔内投与した。試験 37 日に腫瘍体積が 2 倍以上に増加したマウスを不応性とし、腫瘍体積で生理食塩液投与群（溶媒対照群）、IFL 単独投与群、DC101（40 mg/kg）単独投与群及び DC101 と IFL の併用投与群に無作為割付（各群 12 匹）し、IFL は週

1 回、DC101 は週 3 回腹腔内投与した。試験 59 日に各群の溶媒対照群 (C) に対する被験薬群 (T) の腫瘍体積の比 (T/C%) の算出と、試験 37~59 日の腫瘍体積及び体重変化の統計学的な解析を行った。その結果、各群の T/C%は、IFL 単独投与群で 71%、DC101 単独投与群で 60%、DC101 と IFL の併用投与群で 42%であり、いずれも HT-29 の増殖を溶媒対照群と比較して統計学的に有意に抑制した (それぞれ $p=0.0051$ 、 $p=0.0004$ 、及び $p<0.0001$ 、RM ANOVA)。また、DC101 と IFL の併用投与群では、IFL 単独投与群及び DC101 単独投与群と比較して、統計学的に有意に腫瘍増殖抑制効果を増強した (それぞれ $p<0.0001$ 及び $p=0.0032$ 、RM ANOVA)。試験 37 日以降の体重には各群で有意な差は見られなかった ($p>0.05$ 、RM ANOVA)。

以上、DC101 の単独投与により、オキサリプラチン/S12 不応性 HT-29 の増殖が統計学的に有意に抑制された。さらに、IFL と DC101 を併用投与した場合では、それぞれの単独投与と比較してより高い抗腫瘍効果が認められた (図 1.2.1-15)。

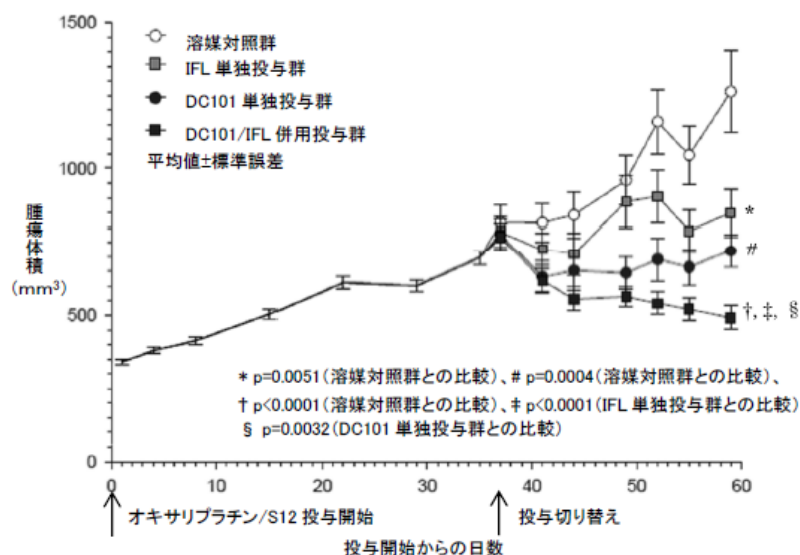


図 1.2.1-15 オキサリプラチン/S12 不応性ヒト結腸・直腸癌細胞 HT-29 に対する DC101 と IFL との併用効果 (1)

・オキサリプラチン/抗 VEGF 化学療法不応性癌に対する抗腫瘍効果 (2)

オキサリプラチン/抗 VEGF 化学療法不応性の HT-29 に対して DC101 と IFL (イリノテカン塩酸塩水和物 100 mg/kg、フルオロウラシル 40 mg/kg、ホリナートカルシウム塩水和物 20 mg/kg) との併用投与と、S12 (ヒト及びマウス VEGF に対するモノクローナル抗体) と IFL との併用投与の効果を比較検討した。ヌードマウスに HT-29 細胞を皮下移植し、腫瘍体積が約 250 mm³ に達した担癌マウスにオキサリプラチン (10 mg/kg) を週 1 回及び S12 (40 mg/kg) を週 3 回腹腔内投与した。試験 32 日に腫瘍体積が 2 倍以上に増加したマウスを不応性とし、腫瘍体積で生理食塩液投与群 (溶媒対照群)、オキサリプラチンと S12 の継続併用投与群、IFL と S12 の併用投与群及び IFL と DC101 (40 mg/kg) の併用投与群に無作為割付 (各群 12 匹) し、IFL は試験 32 日から週 1 回、DC101 及び S12 は試験 33 日から週 3 回腹腔内投与した。試験 49 日に各群の溶媒対照群

(C) に対する被験薬群 (T) の腫瘍体積の比 (T/C%) の算出と、試験 32～49 日の腫瘍体積及び体重変化の統計学的な解析を行った。各群の T/C%は、オキサリプラチンと S12 継続併用投与群で 92%、IFL と S12 の併用投与群で 86%であり、溶媒対照群との明らかな差は見られなかった。DC101 と IFL の併用投与群の T/C%は 46%であり、溶媒対照群及び IFL と S12 併用投与群と比較して腫瘍の増殖が統計学的に有意に抑制された (いずれも $p<0.0001$ 、RM ANOVA)。また、DC101 と IFL 併用投与群の体重は溶媒対照群と比較して統計学的に有意に低かった ($p=0.0032$ 、RM ANOVA) (図 1.2.1-16)。

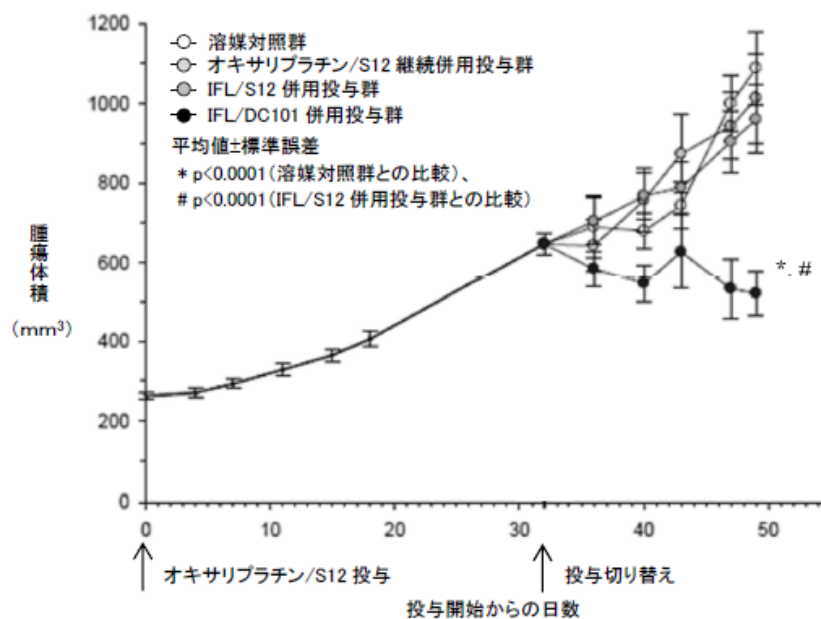


図 1.2.1-16 オキサリプラチン/S12 不応性ヒト結腸・直腸癌細胞 HT-29 に対する DC101 と IFL との併用効果 (2)

以上、これらの結果は、オキサリプラチン/抗 VEGF 化学療法不応性の結腸・直腸癌患者を対象とする臨床試験でラムシルマブの有効性を検証することの妥当性を支持するものであった。

1.2.1.2.2.6 ヒト非小細胞肺癌のマウス異種移植モデルにおける DC101 の抗腫瘍効果

1.2.1.2.2.6.1 DC101 の単独投与試験

ヒト非小細胞肺癌細胞株 6 種 (HCC827、NCI-H441、NCI-H460、NCI-H292、NCI-H2122 及び NCI-H1975) を皮下移植したヌードマウスにおいて、対照群 (C) に対する被験薬群 (T) の腫瘍体積の比 (T/C%) を指標とし、DC101 の腫瘍増殖抑制効果を検討した。HCC827 細胞及び NCI-H441 細胞を用いて DC101 の抗腫瘍効果の用量依存性を検討した結果、いずれの細胞株に対しても用量依存的な腫瘍増殖抑制作用を示し、HCC827 細胞に対しては 6～60 mg/kg の用量で、NCI-H441 細胞に対しては 10～40 mg/kg の用量で、対照群と比較して統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (それぞれ $p<0.05$ 及び $p<0.001$ 、RM ANOVA)。また、DC101 は NCI-H1975 細胞に対しては 5 及び 20 mg/kg の用量で対照群と比較して統計学的に有意に腫瘍増殖を抑制し (い

ずれも $p < 0.05$ 、RM ANOVA)、NCI-H460、NCI-H292 及び NCI-H2122 細胞に対しては、それぞれ 40、40 及び 20 mg/kg の用量で対照群と比較して統計学的に有意に腫瘍増殖を抑制した (いずれも $p < 0.001$ 、RM ANOVA)。

1.2.1.2.2.6.2 DC101 とドセタキセルの併用投与試験

ヒト非小細胞肺癌細胞株 NCI-H1975 を皮下移植したヌードマウスにおいて、DC101 をドセタキセルと併用投与した際の抗腫瘍効果を検討した。ヌードマウスに NCI-H1975 細胞を皮下移植し、腫瘍体積が約 230 mm³ に達したとき、担癌マウスを腫瘍体積でラット IgG (20 mg/kg) 投与群 (陰性対照群)、DC101 (5 又は 20 mg/kg) 単独投与群、ドセタキセル (10 mg/kg) 単独投与群及び DC101 (5 又は 20 mg/kg) とドセタキセル (10 mg/kg) との併用投与群に無作為割付 (各群 9~10 匹) し、DC101 は週 2 回、ドセタキセルは週 1 回腹腔内投与を行った。試験 36 日に各群の陰性対照群 (C) に対する被験薬群 (T) の腫瘍体積の比 (T/C%) を計算し、腫瘍体積について統計学的な解析を行った。その結果、DC101 の 5 又は 20 mg/kg 単独投与群の T/C% は、それぞれ 53% 及び 22% であり、20 mg/kg 投与群では陰性対照群と比較して統計学的に有意に腫瘍増殖を抑制した ($p < 0.01$ 、RM ANOVA)。ドセタキセル単独投与群の T/C% は 31% で、DC101 の 5 又は 20 mg/kg とドセタキセルとの併用投与群の T/C% は、それぞれ 30% 及び 13% であり、DC101 の 20 mg/kg とドセタキセルとの併用投与群では陰性対照群と比較して統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が見られたが、統計学的に有意な相加作用は認められなかった (図 1.2.1-17)。

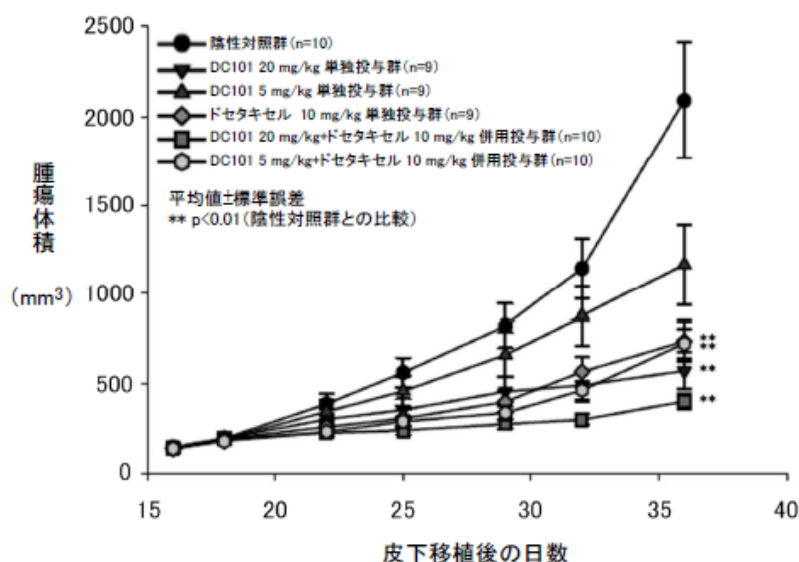


図 1.2.1-17 ヒト非小細胞肺癌細胞株 NCI-H1975 に対する DC101 とドセタキセルとの併用効果

1.2.1.2.2.7 ヒト肝細胞癌のマウス異種移植モデルにおける DC101 の抗腫瘍効果

1.2.1.2.2.7.1 DC101 の単独投与試験

・抗腫瘍効果

ヒト肝細胞癌細胞株 HuH-7 に対する DC101 の増殖抑制作用を検討した。ヌードマウスに HuH-7 を移植したマウス異種移植モデルにおいて、ソラフェニブに不応性の担癌マウスに DC101 を 40 mg/kg の用量で週 3 回腹腔内投与した。対照群 (C) に対する被験薬群 (T) の腫瘍体積の比 (T/C%) を算出した結果、T/C%は 47%であり、対照群と比較して統計学的に有意 ($p<0.0001$ 、反復測定分散分析) な腫瘍増殖抑制作用が認められた。

1.2.2 薬物動態

1.2.2.1 血中濃度の推移

1.2.2.1.1 臨床試験で確認された血中濃度

1.2.2.1.1.1 ラムシルマブ単回投与時の薬物動態 (日本人) : 胃腺癌又は胃食道接合部腺癌

日本人転移性又は局所再発の胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者 6 例にラムシルマブ 8 mg/kg をおよそ 60 分かけて点滴静注したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。平均半減期は、約 8 日 (範囲: 6~10 日、約 183 時間) であった³⁾ (図 1.2.2-1、表 1.2.2-1)。

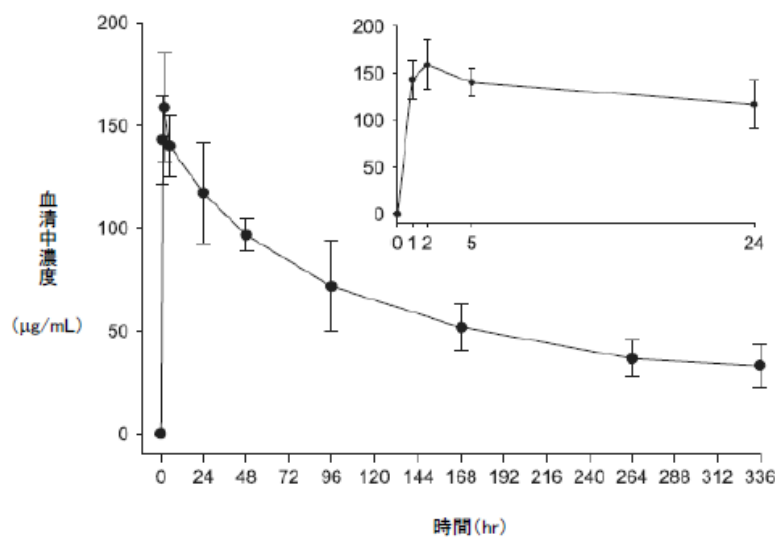


図 1.2.2-1 ラムシルマブ単回投与後の血清中ラムシルマブ濃度の推移
(N=6、平均値及び標準偏差)

表 1.2.2-1 ラムシルマブ単回投与後の薬物動態パラメータ

C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} ^a (h)	$AUC_{0-\infty}$ ^b ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	CL ^b (L/h)	$t_{1/2}$ ^c (h)	V_{ss} ^b (L)
161 (16)	2.05 (1.07 - 2.12)	25600 (34)	0.0150 (20)	183 (138 - 228)	3.29 (27)

N=6、幾何平均値及び変動係数%

a. 中央値及び範囲、b. N=3、c. 幾何平均値及び範囲

1.2.2.1.1.2 パクリタキセル併用下でのラムシルマブ単回及び3回反復投与時の薬物動態 (日本人)：胃腺癌又は胃食道接合部腺癌

日本人進行胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者 6 例に、4 週間を 1 サイクルとして、ラムシルマブ 8 mg/kg を Day 1 及び 15、パクリタキセル 80 mg/m² を Day 1、8 及び 15 に静脈内投与した（投与の際は、ラムシルマブの投与終了後 1 時間にパクリタキセルの投与を開始、両剤とも約 60 分かけて投与）。ラムシルマブ 8 mg/kg をパクリタキセル併用下で単回及び反復静脈内投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。ラムシルマブを 3 回反復投与したときほぼ定常状態に達し、AUC は単回投与後の 1.52~1.53 倍であった⁴⁾（図 1.2.2-2、表 1.2.2-2）。

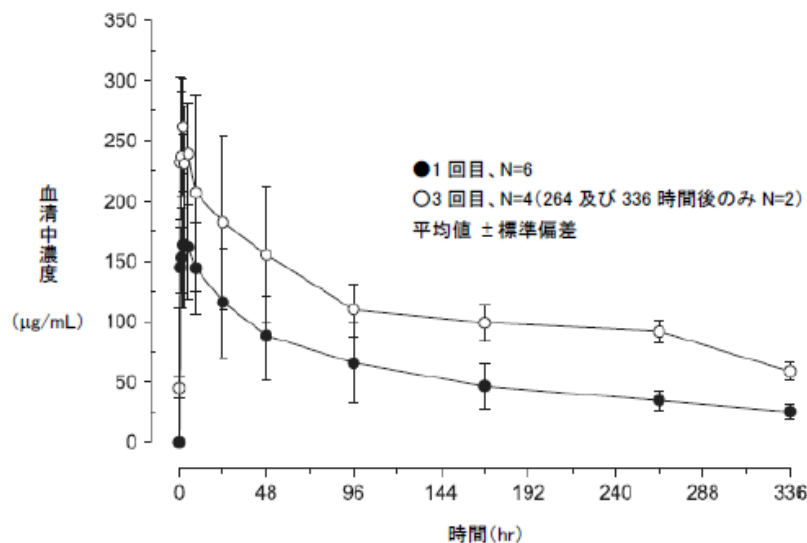


図 1.2.2-2 パクリタキセル併用下でラムシルマブを単回及び3回反復静脈内投与したときの血清中ラムシルマブ濃度の推移

表 1.2.2-2 パクリタキセル併用下でラムシルマブを単回及び 3 回反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _(0-τ) (µg·h/mL)	CL (L/h)	t _{1/2} (h)
1回目 (N=6)	171 (26)	4.00 (1.02 - 9.05)	18300 (35)	0.0166 ^b	181 (138 - 225) ^c
3回目 (N=4)	282 (15)	1.82 (1.03 - 2.15)	41300, 42600 ^d	0.0133, 0.0138 ^d	218 ^b

N=6、幾何平均値及び変動係数%

a. 中央値及び範囲、b. 各被験者の値(N=1)、c. 幾何平均値及び範囲(N=4)、d. 各被験者の値(N=2)、τ: 投与間隔

1.2.2.1.1.3 ラムシルマブを反復投与したときの血清中ラムシルマブのトラフ濃度 (外国人) : 胃腺癌又は胃食道接合部腺癌

進行胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者 236 例を対象に、ラムシルマブ 8 mg/kg を 2 週間に 1 回およそ 60 分かけて静脈内投与し、そのうち 58 例から 3 回目及び 6 回目の投与後の血清中トラフ濃度が得られた。3 回目及び 6 回目投与後の血清中トラフ濃度の幾何平均値は、それぞれ 49.5 µg/mL (変動係数% : 80.6%) 及び 74.4 µg/mL (変動係数% : 58.3%) であった。

1.2.2.1.1.4 パクリタキセル併用下でラムシルマブを反復投与したときの血清中ラムシルマブのトラフ及びピーク濃度 (日本人を含む) : 胃腺癌又は胃食道接合部腺癌

プラチナ製剤又はフッ化ピリミジン系薬剤を含む化学療法が無効の進行胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者に、パクリタキセル併用下でラムシルマブ 8 mg/kg を 2 週間に 1 回反復投与したとき、4 回目及び 7 回目投与前の血清中トラフ濃度の幾何平均値は、それぞれ、45.0 µg/mL (範囲 : 12.4 ~ 177.0 µg/mL) 及び 62.8 µg/mL (範囲 : 14.5 ~ 164.5 µg/mL)、1 回目、4 回目、7 回目投与後 1 時間の血清中濃度の幾何平均値は、それぞれ、146 µg/mL (範囲 : 66.0 ~ 274.0 µg/mL)、193 µg/mL (範囲 : 58.0 ~ 492.0 µg/mL) 及び 216 µg/mL (範囲 : 84.0 ~ 382.0 µg/mL) であった (表 1.2.2-3)。

表 1.2.2-3 ラムシルマブを反復投与したときの血清中ラムシルマブ濃度
(進行胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者)

	投与前濃度(トラフ濃度) (µg/mL)		投与終了後1時間の濃度(ピーク濃度) (µg/mL)	
	解析対象数	幾何平均値 (範囲)	解析対象数	幾何平均値 (範囲)
1回目投与	—	—	259	146 (66.0 - 274.0)
4回目投与	203	45.0 (12.4 - 177.0)	200	193 (58.0 - 492.0)
7回目投与	142	62.8 (14.5 - 164.5)	127	216 (84.0 - 382.0)

1.2.2.1.1.5 FOLFIRI 併用下でラムシルマブを反復投与したときの血清中ラムシルマブのトラフ濃度（日本人を含む）：結腸・直腸癌

ベバシズマブ、オキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系薬剤の併用投与による一次治療中又はその後に増悪した転移性結腸・直腸癌患者に、フルオロウラシル、ホリナート及びイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法（FOLFIRI）併用下でラムシルマブ 8 mg/kg を2週間に1回反復投与したとき、3回目及び5回目投与前の血清中トラフ濃度の幾何平均値は、それぞれ、46.3 µg/mL（範囲：7.65～118.75 µg/mL）及び 65.1 µg/mL（範囲：14.50～204.50 µg/mL）であった（表 1.2.2-4）。

表 1.2.2-4 ラムシルマブを反復投与したときの血清中ラムシルマブ濃度（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）

	投与前濃度(トラフ濃度) (µg/mL)	
	解析対象数	幾何平均値 (範囲)
3回目投与	248 ^a	46.3 (7.65 - 118.75)
5回目投与	154 ^a	65.1 (14.50 - 204.50)

a. 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、濃度集計時には欠測データとして扱った。

1.2.2.1.1.6 ドセタキセル併用下でラムシルマブを反復投与したときの血清中ラムシルマブのトラフ濃度（日本人）：非小細胞肺癌

プラチナ製剤を含む一次治療の施行中又は施行後に増悪が認められた進行・再発の非小細胞肺癌の日本人患者を対象とした国内第Ⅱ相無作為化比較試験において、ドセタキセル併用下でラムシルマブ 10 mg/kg を3週間に1回反復投与したとき、3回目及び5回目投与前の血清中トラフ濃度の幾何平均値は、それぞれ 30.1 µg/mL（範囲：7.35～60.0 µg/mL）及び 39.9 µg/mL（範囲：16.0～121 µg/mL）であった（表 1.2.2-5）。

表 1.2.2-5 ラムシルマブを反復投与したときの血清中ラムシルマブ濃度（プラチナ製剤を含む一次治療の施行中又は施行後に増悪が認められた非小細胞肺癌）

	投与前濃度(トラフ濃度)(µg/mL)	
	解析対象数	幾何平均値 (範囲)
3回目投与	52	30.1 (7.35 - 60.0)
5回目投与	30 ^a	39.9 (16.0 - 121)

a. 2例はトラフ濃度が定量下限未満と報告され、濃度集計時には欠測データとして扱った。

1.2.2.1.1.7 エルロチニブ併用下でラムシルマブを反復投与したときの血清中ラムシルマブのトラフ濃度（日本人を含む）：非小細胞肺癌

化学療法歴のない進行・再発の非小細胞肺癌患者に、エルロチニブ併用下でラムシルマブ 10 mg/kg を 2 週間に 1 回反復投与したとき、2 回目及び 4 回目投与前の血清中トラフ濃度の幾何平均値は、それぞれ、39.6 µg/mL（範囲：10.3～82.5 µg/mL）及び 68.5 µg/mL（範囲：20.3～142 µg/mL）であった⁵⁾（表 1.2.2-6）。

表 1.2.2-6 ラムシルマブを反復投与したときの血清中ラムシルマブ濃度（化学療法歴のない進行・再発の非小細胞肺癌患者〔エルロチニブ併用〕）

	投与前濃度(トラフ濃度) (µg/mL)	
	解析対象数	幾何平均値 (範囲)
2回目投与	185	39.6 (10.3 – 82.5)
4回目投与	145	68.5 (20.3 – 142)

1.2.2.1.1.8 ゲフィチニブ併用下でラムシルマブを反復投与したときの血清中ラムシルマブのトラフ濃度（日本人を含む）：非小細胞肺癌

化学療法歴のない進行・再発の非小細胞肺癌患者に、ゲフィチニブ併用下でラムシルマブ 10 mg/kg を 2 週間に 1 回反復投与したとき、2 回目及び 4 回目投与前の血清中トラフ濃度の幾何平均値は、それぞれ、44.9 µg/mL（範囲：13.2～78.9 µg/mL）及び 80.1 µg/mL（範囲：37.5～156 µg/mL）であった（表 1.2.2-7）。

表 1.2.2-7 ラムシルマブを反復投与したときの血清中ラムシルマブ濃度（化学療法歴のない進行・再発の非小細胞肺癌患者〔ゲフィチニブ併用〕）

	投与前濃度(トラフ濃度) (µg/mL)	
	解析対象数	幾何平均値 (範囲)
2回目投与	76	44.9 (13.2 – 78.9)
4回目投与	55	80.1 (37.5 – 156)

1.2.2.1.1.9 ラムシルマブを反復投与したときの血清中ラムシルマブのトラフ濃度（日本人を含む）：肝細胞癌

ソラフェニブに不耐容、又はソラフェニブによる治療中もしくは治療後に増悪した切除不能な肝細胞癌患者のうち、ベースライン時の血清 AFP 値が 400 ng/mL 以上の患者に、ラムシルマブ 8 mg/kg を 2 週間に 1 回反復投与したとき、2 回目、4 回目、7 回目及び 10 回目投与前の血清中ラムシルマブのトラフ濃度の幾何平均値は、それぞれ 23.5 µg/mL（範囲：2.85～76.5 µg/mL）、

44.1 µg/mL（範囲：4.20～137 µg/mL）、60.2 µg/mL（範囲：18.3～123 µg/mL）及び 63.2 µg/mL（範囲：25.4～135 µg/mL）であった（表 1.2.2-8）。

表 1.2.2-8 ラムシルマブを反復投与したときの血清中ラムシルマブ濃度（ソラフェニブに不耐容、又はソラフェニブによる治療中もしくは治療後に増悪した切除不能な肝細胞癌患者）

	投与前濃度（トラフ濃度）（µg/mL）	
	解析対象数	幾何平均値 （範囲）
2回目投与	162 ^a	23.5 (2.85 - 76.5)
4回目投与	120	44.1 (4.20 - 137)
7回目投与	69	60.2 (18.3 - 123)
10回目投与	45	63.2 (25.4 - 135)

a. 1 例はトラフ濃度が定量下限未満と報告され、濃度集計時には欠測データとして扱った。

1.2.2.1.2 食事・併用薬の影響

1.2.2.1.2.1 パクリタキセルとの併用（外国人）⁶⁾

進行性悪性固形癌患者を対象に、試験を以下の 2 部構成（パート A 及び B）に分け、薬物動態を評価した。

<方法>

パート A：ラムシルマブとパクリタキセルの併用投与がパクリタキセルの薬物動態に及ぼす影響を評価する単群の cross-comparison 試験

進行性悪性固形癌患者 24 例を対象に、第 1 サイクルは 2 週間を 1 サイクルとして、パクリタキセル 80 mg/m² を Day 1 に投与し、第 2 サイクルは 4 週間を 1 サイクルとして、ラムシルマブ 8 mg/kg を Day 1 及び 15、パクリタキセル 80 mg/m² を Day 1、8 及び 15 に静脈内投与した（投与の際は、ラムシルマブの投与終了後 1 時間にパクリタキセルの投与を開始、両剤とも約 60 分かけて投与）。

パート B：ラムシルマブを単独投与したときのラムシルマブの薬物動態を評価する単群試験

進行性悪性固形癌患者 16 例を対象に、第 1 サイクル（3 週間）にラムシルマブ 8 mg/kg をおよそ 60 分かけて Day 1 に単独投与した。

<結果>

パクリタキセルの薬物動態パラメータ

ラムシルマブを併用したときとパクリタキセルを単独投与したときのパクリタキセルの薬物動態パラメータは類似していた。パクリタキセルの投与量で標準化した AUC_{0-∞} 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比（パート A の第 2 サイクル/第 1 サイクル）はそれぞれ 1.09（90%信頼区間：

0.93～1.29) 及び 0.97 (90%信頼区間：0.83～1.13) であり、パクリタキセルの薬物動態はラムシルマブの併用投与による影響を受けなかった (表 1.2.2-9)。

表 1.2.2-9 パクリタキセルの薬物動態パラメータ (パート A)

	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^b (h)	t _{1/2} ^c (h)	AUC _(0-∞) (ng·h/mL)
RAM+PAC 第2サイクル Day 1 (N=20) ^a	2662.40 (47)	1.00 (0.00 - 1.63)	11.4 ^d (6.97 - 15.6)	4560 ^d (46)
PAC 第1サイクル Day 1 (N=23) ^a	2742.61 (30)	1.00 (0.97 - 1.08)	11.4 ^e (8.26 - 18.9)	4280 ^e (29)

幾何平均値及び変動係数%

a. 少なくとも1つはパラメータを算出できた症例数、b. 中央値及び範囲、c. 幾何平均値及び範囲、d. N=17、e. N=21

ラムシルマブの薬物動態パラメータ

ラムシルマブをパクリタキセルと併用したとき (パート A) 及びラムシルマブを単独投与 (パート B) したときのラムシルマブの薬物動態パラメータは類似していた。ラムシルマブの AUC_{0-∞} 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比 (パート A/パート B) は、それぞれ 1.00 (90%信頼区間：0.84～1.19) 及び 1.07 (90%信頼区間：0.93～1.24) であり、ラムシルマブの薬物動態はパクリタキセルの併用投与による影響を受けないことが示唆された (表 1.2.2-10、図 1.2.2-3、図 1.2.2-4)。

表 1.2.2-10 ラムシルマブの薬物動態パラメータ (パクリタキセル併用 [パート A] 及び単独投与 [パート B])

	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^a (h)	t _{1/2} ^b (h)	AUC _(0-∞) (µg·h/mL)
RAM+PAC パートA 第2サイクル Day 1 (N=21)	216.41 (24)	2.37 (1.00 - 23.25)	139 ^c (78.5 - 193)	29100 ^c (28)
RAM パートB 第1サイクル Day 1 (N=16)	205.71 (14)	1.75 (1.00 - 23.53)	157 ^d (77.9 - 241)	32100 ^d (29)

幾何平均値及び変動係数%

a. 中央値及び範囲、b. 幾何平均値及び範囲、c. N=13、d. N=15

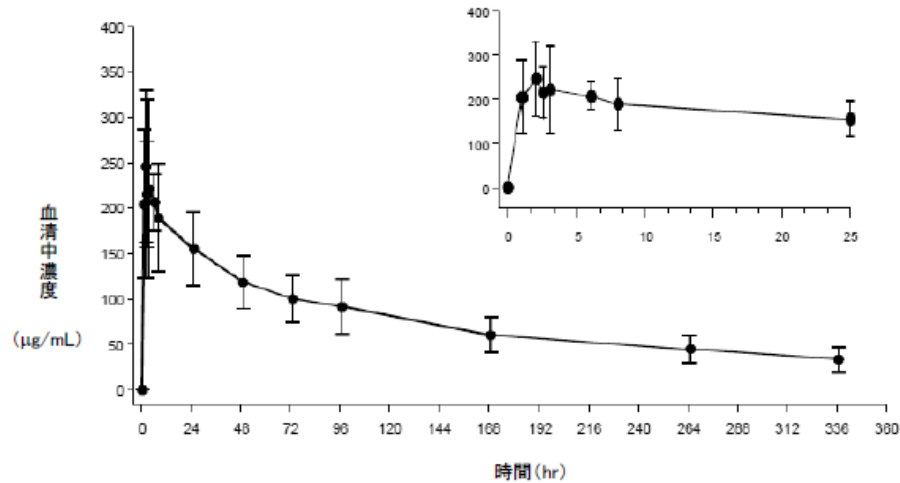


図 1.2.2-3 ラムシルマブとパクリタキセルを併用投与したときの血清中ラムシルマブ濃度の推移（パート A：第 2 サイクル、Day 1）（N=21、平均値及び標準偏差）

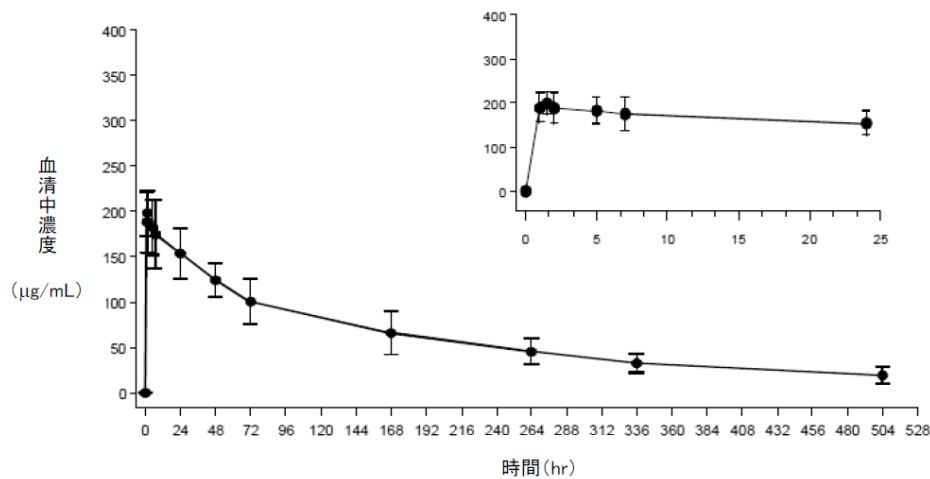


図 1.2.2-4 ラムシルマブを単独投与したときの血清中ラムシルマブ濃度の推移（パート B：第 1 サイクル、Day 1）（N=16、平均値及び標準偏差）

1.2.2.1.2.2 ドセタキセルとの併用（外国人）⁷⁾

<方法>

進行性悪性固形癌患者 22 例を対象に、ラムシルマブの併用投与がドセタキセルの薬物動態に及ぼす影響を評価する単群の cross-comparison 試験を実施した。3 週間を 1 サイクルとして、第 1 サイクルは Day 1 にドセタキセル 75 mg/m² を投与し、第 2 サイクルでは Day 1 にラムシルマブ 10 mg/kg の投与後にドセタキセル 75 mg/m² を投与した（両剤とも約 60 分かけて投与）。

<結果>

ドセタキセルの薬物動態パラメータ

ラムシルマブとドセタキセルを併用投与した第2サイクルでのドセタキセルの投与量で標準化した $AUC_{(0-\infty)}$ 及び C_{max} は、ドセタキセルを単独投与した第1サイクルと類似しており、最小二乗幾何平均値の比（第2サイクル/第1サイクル）はそれぞれ0.97（90%信頼区間：0.84～1.10）及び1.14（90%信頼区間：0.84～1.55）であり、ラムシルマブの併用による影響を受けなかった（表 1.2.2-11）。

表 1.2.2-11 ドセタキセルの薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	t_{max}^a (h)	$t_{1/2}^b$ (h)	$AUC_{(0-\infty)}$ (ng·h/mL)
RAM+DTX 第2サイクル Day 1 (N=17)	1294.77 (35)	1.00 (0.82 – 2.02)	30.2 ^c (16.5 – 61.8)	1920 ^c (32)
DTX 第1サイクル Day 1 (N=21)	1210.51 (88)	1.02 (1.00 – 1.50)	25.2 ^d (7.62 – 66.9)	1970 ^d (47)

幾何平均値及び変動係数%

a. 中央値及び範囲、b. 幾何平均値及び範囲、c. N=16、d. N=20

<参考>

ラムシルマブの薬物動態パラメータ

ドセタキセルと併用したときのラムシルマブの薬物動態パラメータを以下に示す（表 1.2.2-12、図 1.2.2-5）。

表 1.2.2-12 ラムシルマブの薬物動態パラメータ（ドセタキセル併用）

	C_{max} (µg/mL)	t_{max}^a (h)	$t_{1/2}^b$ (h)	$AUC_{(0-\infty)}$ (µg·h/mL)
RAM+DTX 第2サイクル Day 1 (N=18)	303.6 (28)	2.90 (0.97 – 50.58)	137 ^c (95.2 – 180)	42400 ^c (32)

幾何平均値及び変動係数%

a. 中央値及び範囲、b. 幾何平均値及び範囲、c. N=11

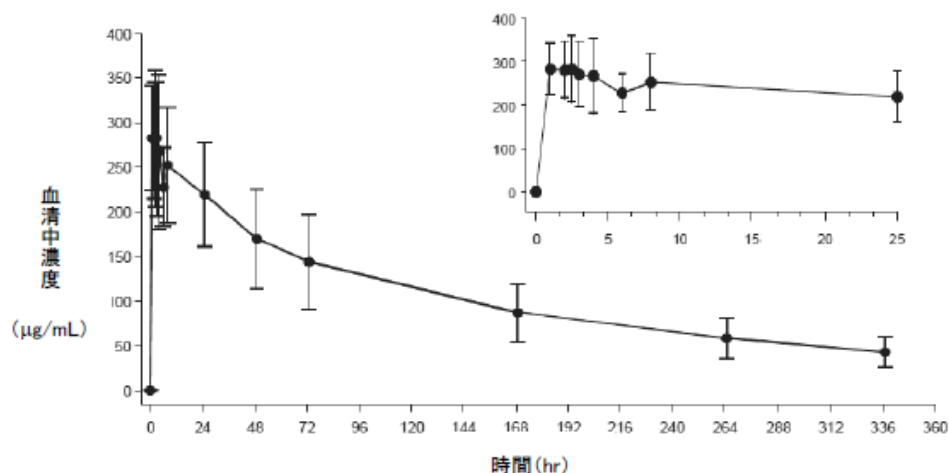


図 1.2.2-5 ラムシルマブとドセタキセルを併用投与したときの血清中ラムシルマブ濃度の推移
(第 2 サイクル、Day 1) (N=18、平均値及び標準偏差)

1.2.2.1.2.3 エルロチニブとの併用（外国人）

<方法>

化学療法歴のない進行・再発の非小細胞肺癌患者 26 例（ラムシルマブ+エルロチニブ群 11 例、プラセボ+エルロチニブ群 15 例）を対象に、ラムシルマブの併用投与がエルロチニブの薬物動態に及ぼす影響を検討するための薬物相互作用を評価した。2 週間を 1 サイクルとして、Day 1 にラムシルマブ 10 mg/kg 又はプラセボを約 60 分かけて投与し、エルロチニブ 150 mg を 1 日 1 回経口投与した。2 回目投与の Day 1、及び 2 回目投与の 24 時間後（2 回目投与の Day 2）までの経時的な血液試料を採取し、血漿中エルロチニブ濃度を測定した。

<結果>

エルロチニブの薬物動態パラメータ

プラセボ+エルロチニブ群に対するラムシルマブ+エルロチニブ群のエルロチニブの AUC_t 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ 1.23（1.02～1.50）及び 1.14（0.97～1.34）であり、ラムシルマブの併用によるエルロチニブの薬物動態への明らかな影響は認められなかった（表 1.2.2-13）。

表 1.2.2-13 エルロチニブの薬物動態パラメータ

	AUC _τ (ng·h /mL)	C _{max} (ng/mL)
RAM+ERL 第2サイクル Day 1～Day 2 (N=11)	41237.24 (35759.06, 47554.66)	2516.17 (2222.08, 2849.18)
プラセボ+ERL 第2サイクル Day 1～Day 2 (N=15)	33437.78 ^a (29328.82, 38122.41)	2213.59 (1990.08, 2462.19)
最小二乗幾何平均値の比 (RAM+ERL/プラセボ+ERL)	1.23 (1.02, 1.50)	1.14 (0.97, 1.34)

最小二乗幾何平均値及び 90%信頼区間

a. N=13

1.2.2.1.2.4 FOLFIRI^a との併用（外国人）⁸⁾

<方法>

進行悪性固形癌患者 29 例を対象に、ラムシルマブの併用投与がイリノテカン及びその代謝物である SN-38 の薬物動態に及ぼす影響を評価する、単群の cross-comparison 試験を実施した。2 週間を 1 サイクルとして第 1 サイクルでは FOLFIRI のみを投与し、第 2 サイクル以降は、ラムシルマブ 8 mg/kg をおよそ 60 分かけて投与した後、FOLFIRI を投与した。

- a. ・イリノテカン（イリノテカン塩酸塩水和物として）180 mg/m² を各サイクルの Day 1 に約 90 分かけて静脈内投与。
- ・ホリナート 400 mg/m² 又はレボホリナートカルシウム（レボホリナートとして）200 mg/m² を各サイクルの Day 1 に約 120 分かけて静脈内投与。
- ・5-FU 400 mg/m² を各サイクルの Day 1 に急速静脈内投与した後、5-FU 2400 mg/m² を Day 1～2 に 46～48 時間かけて持続静脈内投与。

<結果>

イリノテカンの薬物動態パラメータ

FOLFIRI のみを投与したときとラムシルマブを併用投与したときのイリノテカンの薬物動態パラメータは同様であった。イリノテカンの投与量で標準化した AUC_{0-∞} 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）は、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）であり、ラムシルマブはイリノテカンの薬物動態に影響を及ぼさなかった（表 1.2.2-14）。

表 1.2.2-14 イリノテカンの薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	t _{1/2} ^b (h)	AUC _(0-∞) (ng·h/mL)
RAM+FOLFIRI 第2サイクル Day 1 (N=25)	1174.859 ^c (24)	2.00 ^d (1.38 - 2.17)	18.6 ^d (8.21 - 30.3)	7000 ^d (27)
FOLFIRI 第1サイクル Day 1 (N=28)	1114.364 ^e (35)	2.00 (1.57 - 9.75)	18.8 (11.3 - 26.9)	7840 (46)

幾何平均値及び変動係数%

a. 中央値及び範囲、b. 幾何平均値及び範囲、c. N=21、d. N=23、e. N=25

SN-38 の薬物動態パラメータ

FOLFIRI のみを投与したときとラムシルマブを併用投与したときの SN-38 の薬物動態パラメータは同様であった。イリノテカンの投与量で標準化した AUC_{0-∞} 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）は、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）であり、ラムシルマブは SN-38 の薬物動態に影響を及ぼさなかった（表 1.2.2-15）。

表 1.2.2-15 SN-38 の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	t _{1/2} ^b (h)	AUC _(0-∞) (ng·h/mL)
RAM+FOLFIRI 第2サイクル Day 1 (N=25)	16.724 ^c (60)	2.00 ^d (1.83 - 5.00)	34.9 ^e (15.2 - 64.0)	257 ^e (49)
FOLFIRI 第1サイクル Day 1 (N=28)	17.739 ^f (56)	2.03 (1.87 - 8.00)	32.2 (13.4 - 62.9)	302 (57)

幾何平均値及び変動係数%

a. 中央値及び範囲、b. 幾何平均値及び範囲、c. N=21、d. N=23、e. N=22、f. N=25

<参考>

ラムシルマブの薬物動態パラメータ

FOLFIRI と併用したときのラムシルマブの薬物動態パラメータを以下に示す（表 1.2.2-16、図 1.2.2-6）。

表 1.2.2-16 ラムシルマブの薬物動態パラメータ（FOLFIRI と併用）

	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{\max}$ ^a (h)	$t_{1/2}$ ^b (h)	$AUC_{(0-\infty)}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
RAM+FOLFIRI 第2サイクル Day 1 (N=25)	201.6 (31)	1.98 (1.00 – 7.00)	144 ^c (100 – 212)	28300 ^c (35)

幾何平均値及び変動係数%

a. 中央値及び範囲、b. 幾何平均値及び範囲、c. N=18

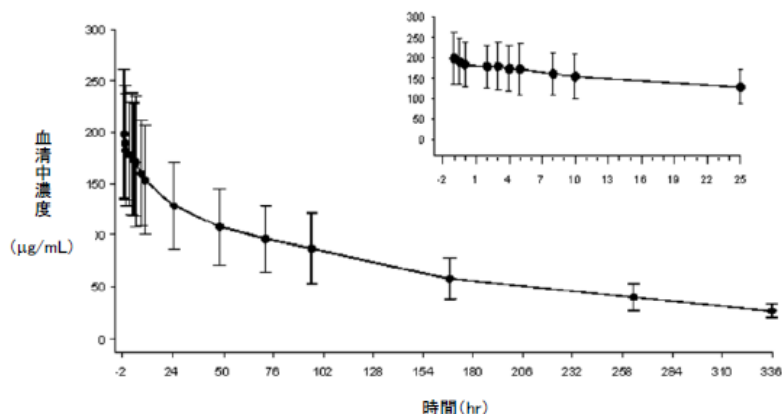


図 1.2.2-6 FOLFIRI とラムシルマブを併用投与したときの血清中ラムシルマブ濃度の推移
(第 2 サイクル、Day 1) (N=25、平均値及び標準偏差)

1.2.2.2 薬物速度論的パラメータ

1.2.2.2.1 解析方法

日本人胃癌患者を対象とし、ラムシルマブ 8 mg/kg を単回投与したときの薬物動態パラメータはノンコンパートメント解析により算出した。

1.2.2.3 母集団（ポピュレーション）解析

1.2.2.3.1 解析方法

クリアランスの経時変化を組み込んだ 2-コンパートメントモデル

1.2.2.3.2 パラメータ変動要因

日本人を含む各種悪性腫瘍患者注）（胃癌、非小細胞肺癌、肝細胞癌、結腸・直腸癌等を含む）2820 例から得られた 12797 検体の血清中ラムシルマブ濃度データを用いて母集団薬物動態解析を行った。薬物動態パラメータの幾何平均値（変動係数%）はクリアランスで 0.0132 L/h（30.3%）、定常状態における分布容積は 4.47 L（19.9%）、半減期は 10.2 日（27.3%）と推定された。また、性別、年齢、人種、癌種、血清アルブミン、AFP、肝機能、腎機能の影響は認められなかったが、体重はラムシルマブの薬物動態に影響を及ぼす共変量であることが確認された。

注）上記は本剤の承認された効能又は効果と異なる内容を含む。

1.2.2.4 吸収

該当資料なし。

1.2.2.5 分布

1.2.2.5.1 乳汁への移行性

本剤の乳汁中への移行は不明であるが、ヒト IgG はヒト乳汁中に移行するため、本剤は乳児に影響を及ぼす可能性がある。

1.2.2.5.2 その他の組織への移行性

該当資料なし。

<参考>

ラムシルマブはモノクローナル抗体であり、静脈内投与後、そのほとんどが細胞外に分布すると推測されることから、組織分布に関する試験は実施していない。この推測はサルにおけるラムシルマブの分布容積が比較的小さいことから裏付けられ、ヒトにおいても分布容積は 2.51～3.95 L と、ヒトの血漿容積（体重 70 kg の場合、約 3 L）⁹⁾ とほぼ同等であり、静脈内投与されたラムシルマブが血管外に広範に分布する可能性は低いと考えられる。

1.2.2.6 代謝

該当資料なし。

1.2.2.7 排泄

該当資料なし。

1.2.2.8 その他

母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーション

母集団薬物動態モデル（最終モデル）を用い、患者データ（500 例）に基づき生成した個別の血清中濃度推定値より算出した、初回投与及び定常状態における $C_{\max}$ 及び $C_{\min}$ を以下に示す。各投与レジメンでラムシルマブを 30 又は 60 分の投与時間で投与したときの $C_{\max}$ 及び $C_{\min}$ はいずれも、30 及び 60 分の投与時間で同程度であった（表 1.2.2-17）。

表 1.2.2-17 母集団薬物動態モデルによるラムシルマブの薬物動態パラメータ

投与量及び投与時間	パラメータ ^a	ラムシルマブ推定曝露量 (µg/mL)
8mg/kg 2週に1回		
60分	C_{min1}	24.9 (9.31 – 53.8)
	C_{max1}	161 (98.6 – 261)
	$C_{min,ss}$	63.6 (28.5 – 143.9)
	$C_{max,ss}$	231 (132 – 399)
30分	C_{min1}	26.0 (9.45 – 54.7)
	C_{max1}	158 (91.0 – 275)
	$C_{min,ss}$	63.4 (24.9 – 145)
	$C_{max,ss}$	231 (129 – 387)
10mg/kg 2週に1回		
60分	C_{min1}	30.6 (11.3 – 69.7)
	C_{max1}	199 (102 – 338)
	$C_{min,ss}$	79.9 (33.5 – 188)
	$C_{max,ss}$	285 (159 – 472)
30分	C_{min1}	31.7 (13.5 – 62.2)
	C_{max1}	200 (119 – 320)
	$C_{min,ss}$	79.1 (33.1 – 160)
	$C_{max,ss}$	280 (159 – 476)
10mg/kg 3週に1回		
60分	C_{min1}	18.9 (4.27 – 43.3)
	C_{max1}	198 (119 – 335)
	$C_{min,ss}$	40.0 (13.8 – 92.6)
	$C_{max,ss}$	248 (140 – 425)
30分	C_{min1}	18.1 (4.21 – 40.4)
	C_{max1}	196 (122 – 332)
	$C_{min,ss}$	39.9 (14.3 – 97.7)
	$C_{max,ss}$	249 (142 – 420)

中央値及び 90%予測区間

a. C_{min1} は、初回投与後の最低血清中濃度 (2 週に 1 回の場合は 336 時間、3 週に 1 回の場合は 504 時間)。 $C_{min,ss}$ は、定常状態での最低血清中濃度 (投与開始後 18 週 [3024 時間]: 2 週に 1 回の場合は 9 回目投与、3 週に 1 回の場合は 6 回目投与)。 C_{max1} は、初回投与後の点滴静注終了時の濃度。 $C_{max,ss}$ は、定常状態での点滴静注終了時の濃度 (2 週に 1 回の場合は 9 回目投与、3 週に 1 回の場合は 6 回目投与)。

また、各投与レジメンでラムシルマブを 30 又は 60 分の投与時間で投与したときの、投与開始後 18 週間における薬物動態プロファイルの比較結果を以下に示す。ラムシルマブの薬物動態プロファイルは 30 及び 60 分の投与時間でほぼ同程度であった (図 1.2.2-7、図 1.2.1-12)。

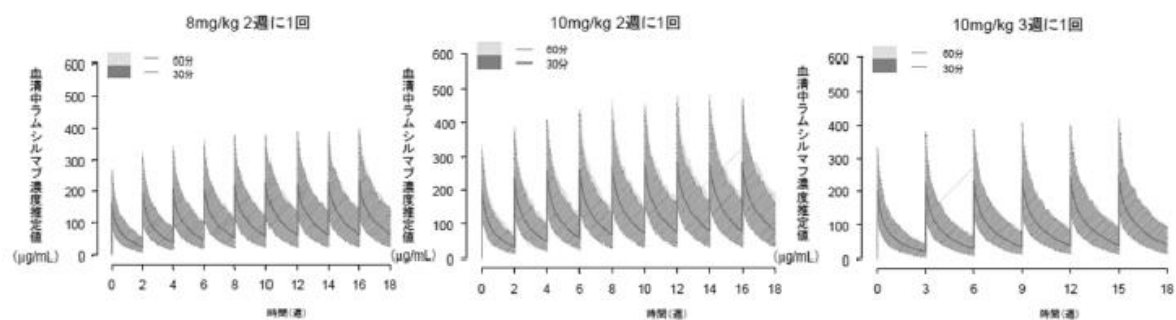


図 1.2.2-7 母集団薬物動態モデルによる血清中ラムシルマブ濃度推定値
(投与開始後 18 週間) (中央値及び 90%予測区間)

1.2.3 臨床試験成績の概要

本剤の安全性及び有効性は、表 1.2.3-1 に記載の各試験の成績に基づいて評価した。
各試験の概要を以下に示す。

表 1.2.3-1 日本人患者を含む臨床試験の概要

試験（被験者数 a）	目的	試験 デザイン	対象集団	投与方法（用法及び用量）
治癒切除不能な進行・再発の胃癌承認時				
JVBI 試験 (15 例)	用量漸増	第 I 相 (国内)	進行固形癌 (日本人)	・ラムシルマブ 6 又は 8 mg/kg を 2 週間に 1 回投与 ・ラムシルマブ 10 mg/kg を 3 週間に 1 回投与
JVBW 試験 (6 例)	パクリタキセル併用投与における安全性、忍容性の検討	第 Ib 相 (国内)	進行胃又は胃食道接合部の腺癌 (日本人)	ラムシルマブ 8 mg/kg を 2 週間に 1 回投与+パクリタキセル
JVBM 試験 (37 例)	用量漸増	第 I 相 (外国)	進行固形癌 (外国人)	ラムシルマブ 2~16 mg/kg を 1 週間に 1 回で 4 週間投与
JVBN 試験 (25 例)	用量漸増	第 I 相 (外国)	進行固形癌 (外国人)	・ラムシルマブ 6~10 mg/kg を 2 週間に 1 回で 4 週間投与 ・ラムシルマブ 15 又は 20 mg/kg を 3 週間に 1 回で 6 週間投与
JVBK 試験 (66 例)	QTc 延長に及ぼす影響の検討	第 II 相 (外国)	進行固形癌 (外国人)	ラムシルマブ 10 mg/kg を 3 週間に 1 回で 9 週間以上投与
JVBE 試験 (RAINBOW 試験) (656 例 [うち日本人 139 例])	パクリタキセル併用投与におけるラムシルマブとプラセボとの比較	第 III 相 (国際共同)	進行胃又は胃食道接合部の腺癌 (日本人/外国人)	・ラムシルマブ 8 mg/kg を 2 週間に 1 回投与+パクリタキセル ・プラセボを 2 週間に 1 回投与+パクリタキセル
JVBD 試験 (REGARD 試験) (351 例)	ラムシルマブ単独投与とプラセボとの比較	第 III 相 (外国)	進行胃又は胃食道接合部の腺癌 (外国人)	・ラムシルマブ 8 mg/kg を 2 週間に 1 回投与 ・プラセボを 2 週間に 1 回投与
治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌承認時				
JVBY 試験 (6 例)	FOLFIRI（イリノテカン+レボホリナート+5-FU）併用投与における安全性、忍容性の検討	第 Ib 相 (国内)	転移性結腸・直腸癌 (日本人)	ラムシルマブ 8 mg/kg を 2 週間に 1 回投与+FOLFIRI
JVBB 試験 (RAISE 試験) (1057 例 [うち日本人 136 例])	FOLFIRI（イリノテカン+ホリナート+5-FU）併用投与におけるラムシルマブとプラセボの比較	第 III 相 (国際共同)	転移性結腸・直腸癌 (日本人/外国人)	・ラムシルマブ 8 mg/kg を 2 週間に 1 回投与+FOLFIRI ・プラセボを 2 週間に 1 回投与+FOLFIRI
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌承認時				
JVBX 試験 (7 例)	ドセタキセル併用投与における安全性、忍容性の検討	第 Ib 相 (国内)	局所進行又は転移性乳癌 (日本人)	ラムシルマブ 10 mg/kg を 3 週間に 1 回投与+ドセタキセル
JVCG 試験 (192 例)	ドセタキセル併用投与におけるラムシルマブとプラセボとの比較	第 II 相 (国内)	進行・再発非小細胞肺癌 (日本人)	・ラムシルマブ 10 mg/kg を 3 週間に 1 回投与+ドセタキセル ・プラセボを 3 週間に 1 回投与+ドセタキセル
JVBA 試験 (REVEL 試験) (1245 例)	ドセタキセル併用投与におけるラムシルマブとプラセボとの比較	第 III 相 (外国)	進行・再発非小細胞肺癌 (外国人)	・ラムシルマブ 10 mg/kg を 3 週間に 1 回投与+ドセタキセル ・プラセボを 3 週間に 1 回投与+ドセタキセル

表 1.2.3-1 日本人患者を含む臨床試験の概要（続き）

試験（被験者数 a）	目的	試験 デザイン	対象集団	投与方法（用法及び用量）
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌における用法及び用量の承認事項一部変更時				
JVCY 試験（RELAY 試験） （パート A：14 例 パート B：446 例 [うち日本人 210 例] パート C [Period 1]：82 例 [うち日本人 68 例]）	<パート A> エルロチニブ併用投与における安全性、忍容性の検討 <パート B> エルロチニブ併用投与におけるラムシルマブとプラセボの比較 <パート C（Period 1）> ゲフィチニブ併用投与における有効性、安全性の検討	第 IIb/III 相（国際共同）	化学療法歴のない <i>EGFR</i> 遺伝子変異陽性の進行・再発の非小細胞肺癌（日本人／外国人）	<パート A> ラムシルマブ 10 mg/kg を 2 週間に 1 回投与+エルロチニブ <パート B> ・ラムシルマブ 10 mg/kg を 2 週間に 1 回投与+エルロチニブ ・プラセボを 2 週間に 1 回投与+エルロチニブ <パート C（Period 1）> ラムシルマブ 10 mg/kg を 2 週間に 1 回投与+ゲフィチニブ
がん化学療法後に増悪した血清 AFP 値が 400 ng/mL 以上の切除不能な肝細胞癌承認時				
JVDE （REACH-2 試験）（292 例 [うち日本人 59 例]）	ラムシルマブ単独投与とプラセボの比較	第 III 相（国際共同）	AFP 高値（AFP 400 ng/mL 以上）を示す切除不能な肝細胞癌（日本人／外国人）	・ラムシルマブ 8 mg/kg を 2 週間に 1 回投与+ Best Supportive Care（BSC） ・プラセボを 2 週間に 1 回投与+BSC
JVBF （REACH 試験）（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]）	ラムシルマブ単独投与とプラセボの比較	第 III 相（国際共同）	切除不能な肝細胞癌（日本人／外国人）	・ラムシルマブ 8 mg/kg を 2 週間に 1 回投与+BSC ・プラセボを 2 週間に 1 回投与+BSC

a. 治験薬が投与された被験者数

1.2.3.1 安全性

承認時までの副作用・感染症の発現状況を別紙様式2に示す。なお、表1.2.3-1のうち、日本人が参加している試験について詳細を示す。

1.2.3.1.1 治癒切除不能な進行・再発の胃癌承認時

1.2.3.1.1.1 国内第Ⅰ相臨床試験（JVBI 試験）

-固形癌に対するラムシルマブの第Ⅰ相臨床試験-

- ・本試験の用量及び投与スケジュールで、ラムシルマブの忍容性は良好であり、用量制限毒性（Dose Limiting Toxicity : DLT）の発現、死亡及び有害事象による投与中止はなかった。
- ・すべての被験者に1件以上の有害事象が発現し、全サイクルで多く見られた（発現割合25%以上）ラムシルマブとの因果関係を否定できない有害事象（治験担当医師判断に基づく）は、頭痛10例（66.7%）、高血圧及び発熱各6例（40.0%）、AST増加5例（33.3%）、下痢、疲労、ALT増加及びび瘡各4例（26.7%）であり、いずれもグレード1又は2であった。
- ・ラムシルマブとの因果関係を否定できないグレード3かつ重篤な有害事象は1例（失神）であり、試験中止後30日を過ぎて発現し、入院となった。

1.2.3.1.1.2 国内第Ⅱb相臨床試験（JV BW 試験）⁴⁾ -進行胃腺癌に対するパクリタキセル+ラムシルマブ併用療法第Ⅱb相臨床試験-

- ・ラムシルマブとパクリタキセルを併用投与したとき、DLT、ラムシルマブとの因果関係を否定できない死亡例は認められず、忍容性は良好であった。
- ・すべての被験者に1件以上の有害事象が発現し、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を否定できない有害事象（治験担当医師判断に基づく）は、鼻出血5例（83.3%）、発疹4例（66.7%）、蛋白尿3例（50.0%）、貧血、痔出血、悪心、肺炎、食欲減退各2例（33.3%）であった。
- ・ラムシルマブとの因果関係を否定できないグレード3の有害事象は、全サイクルで2例（33.3%）に発現し、いずれも肺炎であった。グレード4又は5のラムシルマブとの因果関係を否定できない有害事象は認められなかった。
- ・ラムシルマブとの因果関係を否定できない重篤な有害事象は肺炎2例（33.3%）、胃腸出血1例（16.7%）であった。

1.2.3.1.1.3 第Ⅲ相無作為化比較試験（国際共同試験：RAINBOW [JVBE] 試験）-プラチナ製剤とフッ化ピリミジンによる一次治療が無効又は実施後に増悪が認められた転移性胃腺癌患者を対象とした、パクリタキセル毎週投与法とパクリタキセル毎週投与法／ラムシルマブ併用療法の比較試験-

表 1.2.3-2 有害事象の発現状況（RAINBOW [JVBE] 試験）

	ラムシルマブ群 (ラムシルマブ+ パクリタキセル)	プラセボ群 (プラセボ+ パクリタキセル)
安全性解析対象例数	327	329
有害事象発現例数 n(%)	324(99.1)	322(97.9)
グレード3以上の有害事象発現例数 n(%)	267(81.7)	206(62.6)
有害事象により投与を中止した例数 n(%)	102(31.2)	80(24.3)
ラムシルマブ/プラセボの投与を中止した 例数 n(%)	68(20.8)	68(20.7)
パクリタキセルの投与を中止した例数 n(%)	91(27.8)	76(23.1)
死亡に至った有害事象発現例数 n(%)	39(11.9)	51(15.5)

- ・ラムシルマブ群での発現割合が 10%以上で、かつプラセボ群より高かったグレード 3 以上の有害事象は、好中球減少症（133 例 [40.7%]、62 例 [18.8%]）、白血球減少症（57 例 [17.4%]、22 例 [6.7%]）及び高血圧（46 例 [14.1%]、8 例 [2.4%]）であった。
- ・治験薬との因果関係を否定できない死亡例は、ラムシルマブ群 6 例（1.8%）（敗血症性ショック、吸収不良、胃腸出血、死亡、肺塞栓症、敗血症各 1 例 [0.3%]）、プラセボ群 5 例（1.5%）（急性腎不全、心不全、肺塞栓症、脳出血各 1 例 [0.3%]、敗血症性ショック、肺塞栓症、発熱性好中球減少症 1 例 [0.3%] 3 件）に発現した。

1.2.3.1.2 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌承認時

1.2.3.1.2.1 国内第 1b 相臨床試験（JVBY 試験）-転移性結腸・直腸癌に対する FOLFIRI+ラムシルマブ併用療法第 1b 相臨床試験-

- ・本試験の用量及びスケジュールでラムシルマブと FOLFIRI を併用投与したときの忍容性は良好であり、死亡及びその他重篤な有害事象は報告されなかった。
- ・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を否定できないグレード 2 の蛋白尿、イリノテカン及び 5-FU との因果関係を否定できないグレード 4 の好中球減少症が発現した。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、あらかじめ定義された期間以降に投与が延期されたため、DLT と判断された。
- ・すべての被験者に 1 件以上の有害事象が発現し、2 例以上に発現したラムシルマブとの因果関係を否定できない有害事象（治験担当医師判断に基づく）は、血小板減少症、鼻出血各 3 例（50.0%）、蛋白尿、疲労各 2 例（33.3%）であった。
- ・ラムシルマブとの因果関係を否定できないグレード 3 以上の有害事象は、蛋白尿 2 例（33.3%）、貧血、好中球減少症、高血圧、血小板減少症各 1 例（16.7%）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を否定できない有害事象は認められなかった。
- ・ラムシルマブとの因果関係が否定できず、投与中止に至った有害事象は、蛋白尿 2 例（33.3%）であり、いずれも最悪グレードは 3 であった。

1.2.3.1.2.2 第 III 相無作為化比較試験（国際共同試験：RAISE [JVBB] 試験）-ベバシズマブ、オキサリプラチン及びフツ化ピリミジン系薬剤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、5-FU（FOLFIRI）併用におけるラムシルマブとプラセボの比較試験-

表 1.2.3-3 有害事象の発現状況（RAISE [JVBB] 試験）

	ラムシルマブ群 (ラムシルマブ+ FOLFIRI)	プラセボ群 (プラセボ+ FOLFIRI)
安全性解析対象例数	529	528
有害事象発現例数 n(%)	522 (98.7)	519 (98.3)
グレード3以上の有害事象発現例数 n(%)	418 (79.0)	329 (62.3)
有害事象によりいずれかの治験薬の投与を中止した例数 ^a n(%)	154 (29.1)	70 (13.3)
ラムシルマブ/プラセボの投与を中止した例数 n(%)	19 (3.6)	7 (1.3)
FOLFIRI (1剤以上) の投与を中止した例数 n(%)	142 (26.8)	66 (12.5)
死亡に至った有害事象発現例数 n(%)	21 (4.0)	19 (3.6)

a. 試験中止時を除く

- ・ラムシルマブ群での発現割合が 10%以上で、かつプラセボ群より 5%以上高かったグレード 3 以上の有害事象は、好中球減少症（115 例 [21.7%]、59 例 [11.2%]）、好中球数減少（92 例 [17.4%]、64 例 [12.1%]）、高血圧（57 例 [10.8%]、15 例 [2.8%]）であった。
- ・治験薬との因果関係を否定できない死亡例は、ラムシルマブ群 12 例（2.3%）（腸管穿孔 2 例 [0.4%]、吐血、大腸出血、大腸穿孔、小腸穿孔、敗血症性ショック、全身性炎症反応症候群、間質性肺疾患、肺浸潤、血栓性微小血管症、右室不全各 1 例 [0.2%]）、プラセボ群 7 例（1.3%）（大腸出血、気管支肺アスペルギルス症、クレブシエラ性敗血症、心不全、心筋梗塞、急性肝不全、自殺企図各 1 例 [0.2%]）に発現した。

1.2.3.1.3 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌承認時

1.2.3.1.3.1 国内第 Ib 相臨床試験（JVBX 試験）-局所進行又は転移性乳癌に対するドセタキセル+ラムシルマブ併用療法第 Ib 相臨床試験-

- ・ラムシルマブとドセタキセルを併用投与したとき、毒性の対処ができる程度に良好な忍容性が認められ、死亡例は認められなかった。
- ・DLT は 2 例に発現し、グレード 3 の発熱性好中球減少症及びグレード 3 の歯肉炎が各 1 例であった。
- ・すべての被験者に 1 件以上の有害事象が発現し、全サイクルで 3 例以上に発現した治験薬との因果関係を否定できない有害事象（治験担当医師判断に基づく）は、末梢性浮腫 7 例（100%）、

好中球数減少、脱毛症各 6 例（85.7%）、鼻出血、爪の障害各 5 例（71.4%）、発熱性好中球減少症、顔面浮腫、倦怠感、粘膜の炎症、味覚異常各 4 例（57.1%）、末梢性感覚ニューロパチー、蛋白尿、流涙増加、口内炎、食欲不振各 3 例（42.9%）であった。

- ・ 治験薬との因果関係を否定できないグレード 3 の有害事象は、発熱性好中球減少症 3 例（42.9%）、歯肉炎、倦怠感、血小板数減少、白血球数減少、発疹各 1 例（14.3%）、グレード 4 の有害事象は、好中球数減少 6 例（85.7%）、発熱性好中球減少症 1 例（14.3%）であった。
- ・ 治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 3 例（42.9%）、胸水 2 例（28.6%）、心不全、好中球数減少、鼻出血、間質性肺疾患各 1 例（14.3%）であった。
- ・ 治験薬との因果関係を否定できない投与中止に至った有害事象は、顔面浮腫、末梢性浮腫、血小板数減少、間質性肺疾患の各 1 例（14.3%）であった。

1.2.3.1.3.2 国内第Ⅱ相無作為化比較試験（JVCG 試験）- プラチナ製剤を含む一次化学療法施行中又は施行後に進行したⅣ期^a非小細胞肺癌患者を対象としたドセタキセルとの併用におけるラムシルマブとプラセボの比較試験-

a. 米国癌合同委員会（American Joint Committee on Cancer：AJCC）癌病期分類指針第 7 版に基づく

表 1.2.3-4 有害事象の発現状況（JVCG 試験）

	ラムシルマブ群 (ラムシルマブ+ ドセタキセル)	プラセボ群 (プラセボ+ ドセタキセル)
安全性解析対象例数	94	98
有害事象発現例数 n(%)	94(100.0)	98(100.0)
グレード3以上の有害事象発現例数 n(%)	89(94.7)	93(94.9)
有害事象により投与を中止した例数 n(%)	38(40.4)	20(20.4)
死亡に至った有害事象発現例数 n(%)	1(1.1)	1(1.0)

- ・ グレード 3 以上の有害事象のうち、ラムシルマブ群で発現割合が 10%超であり、プラセボ群より 5%以上高かった事象は、好中球数減少（69 例 [73.4%]、63 例 [64.3%]）、白血球数減少（60 例 [63.8%]、54 例 [55.1%]）及び発熱性好中球減少症（32 例 [34.0%]、18 例 [18.4%]）であった。
- ・ 治験薬との因果関係を否定できない死亡例はプラセボ群 1 例（1.0%）（敗血症性ショック）に発現した。

1.2.3.1.4 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌における用法及び用量の承認事項一部変更時

1.2.3.1.4.1 国際共同第Ⅱb相臨床試験（RELAY [JVCY] 試験）：パート A⁵⁾-切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対するエルロチニブ+ラムシルマブ併用療法第Ⅱb相臨床試験-

- ・ ラムシルマブとエルロチニブを併用投与したとき、重篤な有害事象及び治験薬の投与中又は投与中止後 30 日以内の有害事象による死亡は認められなかった。

- ・DLTは1例に発現し、グレード3のALT増加であった。
- ・すべての被験者に1件以上の有害事象が発現し、7例（50.0%）以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、下痢13例（92.9%）、爪囲炎10例（71.4%）、ざ瘡様皮膚炎及び皮膚乾燥各9例（64.3%）であった。
- ・治験薬との因果関係を否定できないグレード3以上の有害事象は、高血圧4例（28.6%）、下痢、ざ瘡様皮膚炎各2例（14.3%）、結膜炎、ALT増加、AST増加、発疹、斑状丘疹状皮疹各1例（7.1%）であった。
- ・すべての治験薬の投与中止に至った有害事象は、間質性肺疾患及びALT増加各1例（7.1%）であった。

1.2.3.1.4.2 国際共同第Ib/III相試験（RELAY [JVCY] 試験）：パートB⁵⁾-化学療法歴のないEGFR遺伝子変異陽性の進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象としたエルロチニブとの併用におけるラムシルマブとプラセボの比較試験-

表 1.2.3-5 有害事象の発現状況（RELAY [JVCY] 試験）

	ラムシルマブ群 (ラムシルマブ+ エルロチニブ)	プラセボ群 (プラセボ+ エルロチニブ)
安全性解析対象例数	221	225
有害事象発現例数 n(%)	221(100.0)	225(100.0)
グレード3以上の有害事象発現例数 n(%)	159(71.9)	121(53.8)
有害事象によりすべての治験薬の投与を中止した例数 n(%)	29(13.1)	24(10.7)
死亡に至った有害事象発現例数* n(%)	6(2.7)	0

*:投与中又は投与中止後30日以内に死亡に至った有害事象

- ・ラムシルマブ群での発現割合が5%以上でプラセボ群に比べて2%以上高かったグレード3以上の有害事象は高血圧（52例 [23.5%]、12例 [5.3%]）、ざ瘡様皮膚炎（33例 [14.9%]、20例 [8.9%]）及び下痢（16例 [7.2%]、3例 [1.3%]）であった。
- ・治験薬との因果関係を否定できない死亡例は、ラムシルマブ群1例（0.5%）[血胸による死亡]に発現した。

1.2.3.1.4.3 国際共同第Ib/III相試験（RELAY [JVCY] 試験）：パートC（Period 1）⁵⁾-化学療法歴のないEGFR遺伝子変異陽性の進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象としたゲフィチニブとの併用におけるラムシルマブの単群試験-

表 1.2.3-6 有害事象の発現状況（RELAY [JVCY] 試験）

	ラムシルマブ群 (ラムシルマブ+ゲフィチニブ)
安全性解析対象例数	82
有害事象発現例数 n(%)	82(100.0)
グレード3以上の有害事象発現例数 n(%)	53(64.6)
有害事象によりすべての治験薬の投与を中止した例数 n(%)	14(17.1)
死亡に至った有害事象発現例数* n(%)	2(2.4)

*: 投与中又は投与中止後 30 日以内に死亡に至った有害事象

- ・発現割合が 5%以上のグレード 3 以上の有害事象は ALT 増加（19 例 [23.2%]）、高血圧（18 例 [22.0%]）、AST 増加（10 例 [12.2%]）であった。
- ・治験薬との因果関係を否定できない死亡例は、2 例（2.4%）（急性心不全及びうっ血性心不全各 1 例 [1.2%]）に発現した。

1.2.3.1.5 がん化学療法後に増悪した血清 AFP 値が 400 ng/mL 以上の切除不能な肝細胞癌承認時

1.2.3.1.5.1 国際共同第 III 相無作為化比較試験（REACH-2 [JVDE] 試験）-ソラフェニブによる一次治療後に AFP 高値を示す肝細胞癌患者を対象とした二次治療としての BSC 併用-

表 1.2.3-7 有害事象の発現状況（REACH-2 [JVDE] 試験）

	ラムシルマブ群 (ラムシルマブ+ BSC)	プラセボ群 (プラセボ+ BSC)
安全性解析対象例数	197	95
有害事象発現例数 n(%)	191(97.0)	82(86.3)
グレード3以上の有害事象発現例数 n(%)	116(58.9)	42(44.2)
有害事象により投与を中止した例数 n(%)	35(17.8)	10(10.5)
死亡に至った有害事象発現例数* n(%)	6(3.0)	3(3.2)

*: 投与中に死亡に至った有害事象

- ・ラムシルマブ群での発現割合が 5%以上で、かつプラセボ群より 2%以上高かったグレード 3 以上の有害事象は、高血圧（24 例 [12.2%]、5 例 [5.3%]）及び低ナトリウム血症（11 例 [5.6%]、0 例 [0%]）であった。
- ・治験薬との因果関係が否定できない有害事象による死亡はラムシルマブ群で 3 例（1.5%）に認められ、その内訳は急性腎障害、肝腎症候群及び腎不全が各 1 例（0.5%）であった。

1.2.3.1.5.2 国際共同第 III 相無作為化比較試験（REACH [JVBF] 試験）-ソラフェニブによる一次治療後の肝細胞癌患者を対象とした二次治療としての BSC 併用下におけるラムシルマブとプラセボの比較試験-

表 1.2.3-8 有害事象の発現状況（REACH [JVBF] 試験）

	ラムシルマブ群 (ラムシルマブ+ BSC)	プラセボ群 (プラセボ+ BSC)
安全性解析対象例数	277	276
有害事象発現例数 n(%)	270(97.5)	260(94.2)
グレード3以上の有害事象発現例数 n(%)	172(62.1)	132(47.8)
有害事象により投与を中止した例数 n(%)	59(21.3)	26(9.4)
死亡に至った有害事象発現例数 n(%)	28(10.1)	18(6.5)

- ・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 例 [12.3%]、10 例 [3.6%]）であった。
- ・治験薬との因果関係を否定できない死亡例はラムシルマブ群 5 例（1.8%）（肝不全 2 例 [0.7%]、多臓器不全、急性肝不全、敗血症／尿路感染各 1 例 [0.4%]）、プラセボ群 3 例（1.1%）（肺塞栓症、食道静脈瘤出血、急性呼吸窮迫症候群各 1 例 [0.4%]）に発現した。

1.2.3.2 有効性

1.2.3.2.1 治癒切除不能な進行・再発の胃癌承認時

1.2.3.2.1.1 第 III 相無作為化比較試験（国際共同試験：RAINBOW [JVBE] 試験）-プラチナ製剤とフッ化ピリミジンによる一次治療が無効又は実施後に増悪が認められた転移性胃腺癌患者を対象とした、パクリタキセル毎週投与法とパクリタキセル毎週投与法／ラムシルマブ併用療法の比較試験-

主要評価項目：全生存期間（OS）

全生存期間の中央値はラムシルマブ群 9.6 ヶ月、プラセボ群 7.4 ヶ月であり、ラムシルマブとパクリタキセルの併用投与により全生存期間の有意な延長が認められた（ハザード比 0.807、95% 信頼区間：0.678～0.962、 $p=0.0169$ 、層別 Log-rank 検定）。

表 1.2.3-9 全生存期間 (OS) (RAINBOW [JVBE] 試験)

	ラムシルマブ群 (ラムシルマブ+パクリタキセル) N=330	プラセボ群 (プラセボ+パクリタキセル) N=335
イベント発現例数	256	260
全生存期間(OS)		
中央値(月) (95%信頼区間)	9.6 (8.5, 10.8)	7.4 (6.3, 8.4)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.807 (0.678, 0.962)	
p値(両側)	0.0169*	

* 層別Log-rank検定

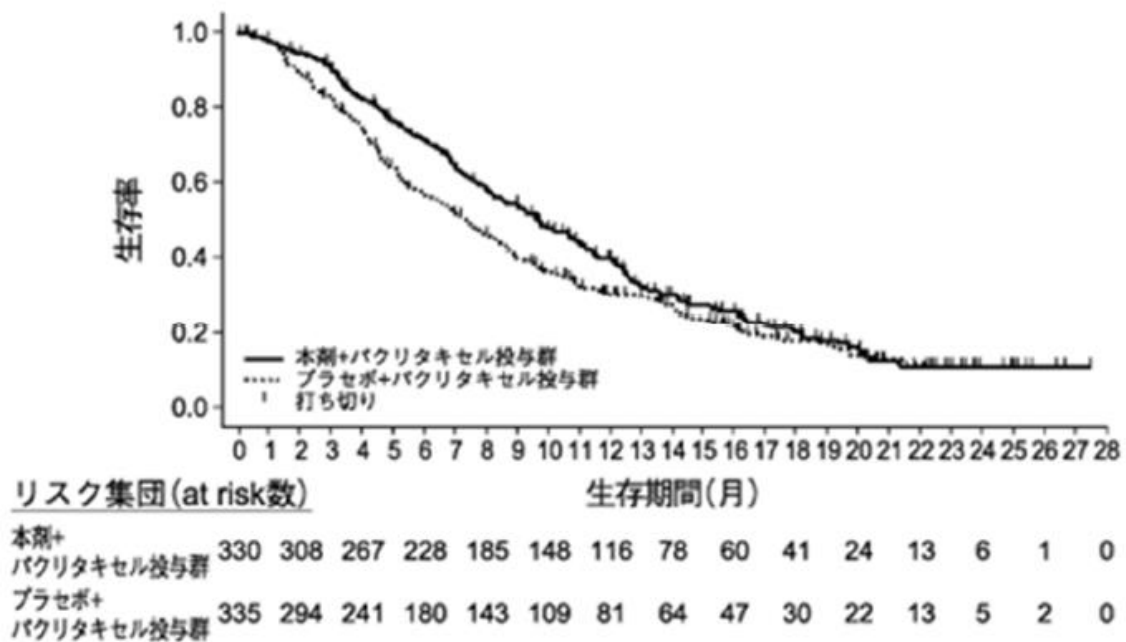


図 1.2.3-1 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (RAINBOW [JVBE] 試験)

副次的評価項目：無増悪生存期間 (PFS)

無増悪生存期間の中央値はラムシルマブ群で4.4ヵ月、プラセボ群2.9ヵ月であり、ラムシルマブとパクリタキセルの併用投与により無増悪生存期間の有意な延長が認められた (ハザード比 0.635、95%信頼区間：0.536～0.752、 $p<0.0001$ 、層別 Log-rank 検定)。

表 1.2.3-10 無増悪生存期間 (PFS) (RAINBOW [JVBE] 試験)

	ラムシルマブ群 (ラムシルマブ+パクリタキセル) N=330	プラセボ群 (プラセボ+パクリタキセル) N=335
無増悪生存期間(PFS)		
中央値(月) (95%信頼区間)	4.4 (4.2, 5.3)	2.9 (2.8, 3.0)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.635 (0.536, 0.752)	
p値(両側)	<0.0001*	

* 層別Log-rank検定

副次的評価項目：奏効率及び病勢コントロール率

- ・奏効率 (CR+PR) は、ラムシルマブ群 27.9% (92/330 例) (95%信頼区間：23.3～33.0%)、プラセボ群 16.1% (54/335 例) (95%信頼区間：12.6～20.4%) で、ラムシルマブ群で有意な改善が認められた (オッズ比 2.14、95%信頼区間：1.45～3.16、 $p=0.0001$ 、層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。
- ・病勢コントロール率 (CR+PR+SD) は、ラムシルマブ群 80.0% (264/330 例) (95%信頼区間：75.4～84.0%)、プラセボ群 63.6% (213/335 例) (95%信頼区間：58.3～68.6%) で、ラムシルマブ群で有意に高い値であった (オッズ比 2.32、95%信頼区間：1.63～3.31、 $p<0.0001$ 、層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。

表 1.2.3-11 奏効率及び病勢コントロール率 (RAINBOW [JVBE] 試験)

		ラムシルマブ群 (ラムシルマブ+パクリタキセル) N=330	プラセボ群 (プラセボ+パクリタキセル) N=335
症例数 n(%)	CR	2 (0.6)	1 (0.3)
	PR	90 (27.3)	53 (15.8)
	SD	172 (52.1)	159 (47.5)
奏効率 (CR+PR)			
n(%) (95%信頼区間)		92 (27.9) (23.3, 33.0)	54 (16.1) (12.6, 20.4)
オッズ比 (95%信頼区間)		2.14 (1.45, 3.16)	
p値 (両側)		0.0001*	
病勢コントロール率 (CR+PR+SD)			
n(%) (95%信頼区間)		264 (80.0) (75.4, 84.0)	213 (63.6) (58.3, 68.6)
オッズ比 (95%信頼区間)		2.32 (1.63, 3.31)	
p値 (両側)		<0.0001*	

* 層別Cochran-Mantel-Haenszel検定

1.2.3.2.2 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌承認時

1.2.3.2.2.1 第Ⅲ相無作為化比較試験（国際共同試験：RAISE [JVBB] 試験）-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、5-FU（FOLFIRI）併用におけるラムシルマブとプラセボの比較試験-
主要評価項目：全生存期間（OS）

全生存期間の中央値は本剤+FOLFIRI 投与群 13.3 カ月、プラセボ+FOLFIRI 投与群 11.7 カ月であり、ラムシルマブと FOLFIRI の併用投与により全生存期間の有意な延長を認めた（ハザード比 0.844、95%信頼区間：0.730～0.976、 $p=0.0219$ 、層別 Log-rank 検定）。

なお、日本人集団（サブグループ解析）（本剤+FOLFIRI 投与群 74 例、プラセボ+FOLFIRI 投与群 62 例）におけるハザード比は 1.193（95%信頼区間：0.762～1.868）、全生存期間の中央値（95%信頼区間）は本剤+FOLFIRI 投与群 16.4 カ月（13.4～20.9）、プラセボ+FOLFIRI 投与群 19.4 カ月（14.2～25.3）であった。

表 1.2.3-12 全生存期間（OS）（RAISE [JVBB] 試験）

	ラムシルマブ群 (ラムシルマブ+FOLFIRI) N=536	プラセボ群 (プラセボ+FOLFIRI) N=536
イベント発現例数	372	397
全生存期間(OS)		
中央値(月) (95%信頼区間)	13.3 (12.4, 14.5)	11.7 (10.8, 12.7)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.844 (0.730, 0.976)	
p値	0.0219*	

* 層別Log-rank検定

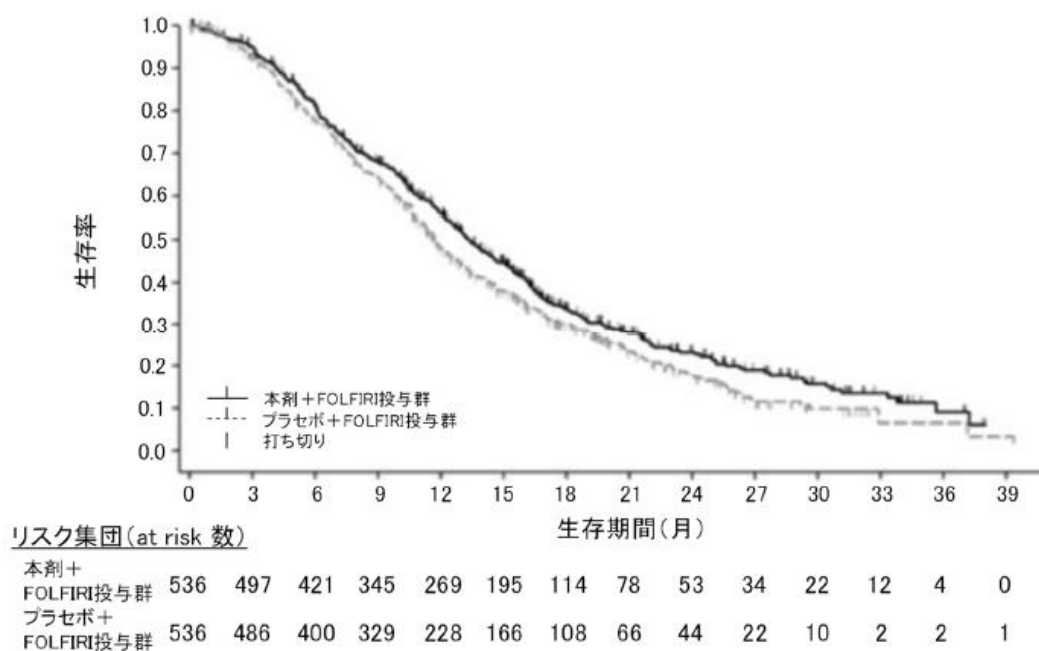


図 1.2.3-2 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (RAISE [JVBB] 試験)、全体集団)

副次的評価項目：無増悪生存期間 (PFS)

無増悪生存期間の中央値はラムシルマブ群で 5.7 カ月、プラセボ群 4.5 カ月であり、ラムシルマブと FOLFIRI の併用投与により無増悪生存期間の有意な延長が認められた (ハザード比 0.793、95%信頼区間：0.697～0.903、 $p=0.0005$ 、層別 Log-rank 検定)。

なお、日本人集団 (サブグループ解析) (ラムシルマブ群 74 例、プラセボ群 62 例) におけるハザード比は 0.835 (95%信頼区間：0.584～1.192)、無増悪生存期間の中央値 (95%信頼区間) はラムシルマブ群で 5.7 カ月 (4.3～7.1)、プラセボ群 4.3 カ月 (3.7～6.9) であった。

表 1.2.3-13 無増悪生存期間 (PFS) (RAISE [JVBB] 試験)

	ラムシルマブ群 (ラムシルマブ+FOLFIRI) N=536	プラセボ群 (プラセボ+FOLFIRI) N=536
無増悪生存期間 (PFS)		
中央値 (月) (95%信頼区間)	5.7 (5.5, 6.2)	4.5 (4.2, 5.4)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.793 (0.697, 0.903)	
p値	0.0005*	

* 層別 Log-rank 検定

副次的評価項目：奏効率及び病勢コントロール率

- ・奏効率（CR+PR）は、ラムシルマブ群 13.4%（72/536 例）（95%信頼区間：10.7～16.6%）、プラセボ群 12.5%（67/536 例）（95%信頼区間：9.8～15.6%）であった（ $p=0.6336$ 、層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。
- ・病勢コントロール率（CR+PR+SD）は、ラムシルマブ群 74.1%（397/536 例）（95%信頼区間：70.1～77.7%）、プラセボ群 68.8%（369/536 例）（95%信頼区間：64.7～72.7%）であった（ $p=0.0587$ 、層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。

表 1.2.3-14 奏効率及び病勢コントロール率（RAISE [JVBB] 試験）

		ラムシルマブ群 (ラムシルマブ+FOLFIRI) N=536	プラセボ群 (プラセボ+FOLFIRI) N=536
症例数 n(%)	CR	0	2(0.4)
	PR	72(13.4)	65(12.1)
	SD	325(60.6)	302(56.3)
奏効率(CR+PR)			
n(%) (95%信頼区間)		72(13.4) (10.7, 16.6)	67(12.5) (9.8, 15.6)
p値(両側)		0.6336*	
病勢コントロール率(CR+PR+SD)			
n(%) (95%信頼区間)		397(74.1) (70.1, 77.7)	369(68.8) (64.7, 72.7)
p値		0.0587*	

* 層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定

1.2.3.2.3 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌承認時

1.2.3.2.3.1 国内第Ⅱ相無作為化比較試験（JVCG 試験）-プラチナ製剤を含む一次化学療法施行中又は施行後に進行したⅣ期^a非小細胞肺癌患者を対象としたドセタキセルとの併用におけるラムシルマブとプラセボの比較試験

a. 米国癌合同委員会（American Joint Committee on Cancer：AJCC）癌病期分類指針第7版に基づく

主要評価項目：無増悪生存期間（PFS）

無増悪生存期間の中央値はラムシルマブ群で 5.22 ヲ月、プラセボ群で 4.21 ヲ月であった（ハザード比 0.83、95%信頼区間：0.59～1.16）。

表 1.2.3-15 無増悪生存期間 (PFS) (JVCG 試験)

	ラムシルマブ群 (ラムシルマブ+ドセタキセル) N=76	プラセボ群 (プラセボ+ドセタキセル) N=81
無増悪生存期間 (PFS)		
中央値 (月) (95%信頼区間)	5.22 (3.52, 6.97)	4.21 (2.83, 5.62)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.83 (0.59, 1.16)	

副次的評価項目：全生存期間 (OS)

全生存期間の中央値はラムシルマブ群で 15.15 カ月、プラセボ群で 14.65 カ月であった (ハザード比 0.86、95%信頼区間：0.56～1.32)。

表 1.2.3-16 全生存期間 (OS) (JVCG 試験)

	ラムシルマブ群 (ラムシルマブ+ドセタキセル) N=76	プラセボ群 (プラセボ+ドセタキセル) N=81
全生存期間 (OS)		
中央値 (月) (95%信頼区間)	15.15 (12.45, 26.55)	14.65 (11.93, 24.44)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.86 (0.56, 1.32)	

副次的評価項目：奏効率及び病勢コントロール率

- ・ 奏効率 (CR+PR) は、ラムシルマブ群で 28.9% (22/76 例) (95%信頼区間：19.1～40.5%)、プラセボ群で 18.5% (15/81 例) (95%信頼区間：10.8～28.7%) であった。
- ・ 病勢コントロール率 (CR+PR+SD) は、ラムシルマブ群で 78.9% (60/76 例) (95%信頼区間：68.1～87.5%)、プラセボ群 70.4% (57/81 例) (95%信頼区間：59.2～80.0%) であった。

表 1.2.3-17 奏効率及び病勢コントロール率（JVCG 試験）

		ラムシルマブ群 (ラムシルマブ+ドセタキセル) N=76	プラセボ群 (プラセボ+ドセタキセル) N=81
症例数 n(%)	CR	0	0
	PR	22 (28.9)	15 (18.5)
	SD	38 (50.0)	42 (51.9)
奏効率 (CR+PR)			
n(%) (95%信頼区間)		22 (28.9) (19.1, 40.5)	15 (18.5) (10.8, 28.7)
病勢コントロール率 (CR+PR+SD)			
n(%) (95%信頼区間)		60 (78.9) (68.1, 87.5)	57 (70.4) (59.2, 80.0)

1.2.3.2.4 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌における用法及び用量の承認事項一部変更時

1.2.3.2.4.1 国際共同第 Ib/III 相試験（RELAY [JVCY] 試験）⁵⁾ -化学療法歴のない *EGFR* 遺伝子変異陽性の進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象としたエルロチニブとの併用におけるラムシルマブとプラセボの比較試験：パート B-

主要評価項目：無増悪生存期間（PFS）

無増悪生存期間の中央値はラムシルマブ群 19.35 ヶ月、プラセボ群 12.39 ヶ月であり、ラムシルマブとエルロチニブの併用投与により無増悪生存期間の有意な延長が認められた（ハザード比 0.591、95%信頼区間：0.461～0.760、 $p<0.0001$ 、層別 Log-rank 検定）。

表 1.2.3-18 無増悪生存期間（PFS）（RELAY [JVCY] 試験）

	ラムシルマブ群 (ラムシルマブ+エルロチニブ) N=224	プラセボ群 (プラセボ+エルロチニブ) N=225
無増悪生存期間 (PFS)		
中央値(月) (95%信頼区間)	19.35 (15.38, 21.55)	12.39 (10.97, 13.50)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.591 (0.461, 0.760)	
p値(両側)	<0.0001*	

* 層別 Log-rank 検定

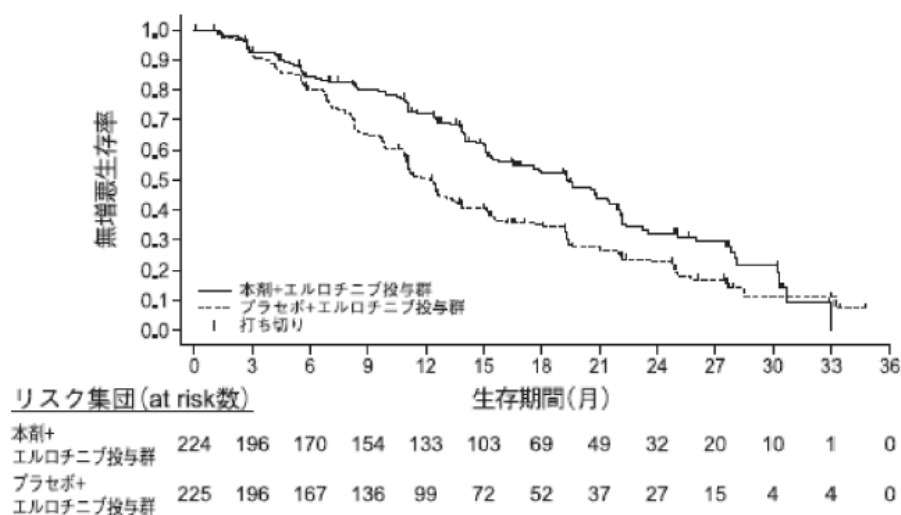


図 1.2.3-3 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (RELAY [JVCY] 試験)

副次的評価項目：全生存期間 (OS)：中間解析

データ・カットオフ時点で全生存期間のイベント数は十分ではなく、中央値は推定不能であった (層別ハザード比 0.832、95%信頼区間：0.532～1.303、打ち切り率は、ラムシルマブ群 83.5%、プラセボ群 81.3%)。

表 1.2.3-19 全生存期間 (OS)：中間解析 (RELAY [JVCY] 試験)

	ラムシルマブ群 (ラムシルマブ+エルロチニブ) N=224	プラセボ群 (プラセボ+エルロチニブ) N=225
イベント発現例数	37	42
全生存期間(OS)		
中央値(月) (95%信頼区間)	推定不能	
ハザード比 (95%信頼区間)	0.832 (0.532, 1.303)	

副次的評価項目：奏効率及び病勢コントロール率

- ・奏効率 (CR+PR) は、ラムシルマブ群 76.3% (171/224 例) (95%信頼区間：70.8～81.9%)、プラセボ群 74.7% (168/225 例) (95%信頼区間：69.0～80.3%) であった。
- ・病勢コントロール率 (CR+PR+SD) は、ラムシルマブ群で 95.1% (213/224 例) (95%信頼区間：92.3～97.9%)、プラセボ群 95.6% (215/225 例) (95%信頼区間：92.9～98.2%) であった。

表 1.2.3-20 奏効率及び病勢コントロール率（RELAY [JVCY] 試験）

		ラムシルマブ群 (ラムシルマブ+エルロチニブ) N=224	プラセボ群 (プラセボ+エルロチニブ) N=225
症例数 n(%)	CR	3(1.3)	2(0.9)
	PR	168(75.0)	166(73.8)
	SD	42(18.8)	47(20.9)
奏効率(CR+PR)			
n(%) (95%信頼区間)		171(76.3) (70.8, 81.9)	168(74.7) (69.0, 80.3)
病勢コントロール率(CR+PR+SD)			
n(%) (95%信頼区間)		213(95.1) (92.3, 97.9)	215(95.6) (92.9, 98.2)

1.2.3.2.4.2 化学療法歴のない *EGFR* 遺伝子変異陽性の進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象としたゲフィチニブとの併用におけるラムシルマブの単群試験：パート C
(Period 1)

主要評価項目：1年時点の無増悪生存率

ラムシルマブとゲフィチニブの併用による 1 年時点の無増悪生存率は 65.0%（95%信頼区間：52.4%～75.1%）であった。また、無増悪生存期間の中央値は 15.24 ヶ月（95%信頼区間：12.45～19.52 ヶ月）であった。

表 1.2.3-21 1 年時点の無増悪生存率（化学療法歴のない *EGFR* 遺伝子変異陽性の進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象としたゲフィチニブとの併用におけるラムシルマブの単群試験：パート C [Period 1] ）

	ラムシルマブ群 (ラムシルマブ+ゲフィチニブ) N=82
無増悪生存率	
1年無増悪生存率(%) (95%信頼区間)	65.0 (52.4, 75.1)

副次的評価項目：奏効率及び病勢コントロール率

- ・ラムシルマブとゲフィチニブの併用投与による奏効率（CR+PR）は、70.7%（95%信頼区間：59.7%～80.3%）であった。
- ・病勢コントロール率（CR+PR+SD）は、98.8%（95%信頼区間：93.4%～100.0%）であった。

表 1.2.3-22 奏効率及び病勢コントロール率（化学療法歴のない *EGFR* 遺伝子変異陽性の進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象としたゲフィチニブとの併用におけるラムシルマブの単群試験：パート C [Period 1]）

		ラムシルマブ群 (ラムシルマブ+ゲフィチニブ) N=82
症例数 n(%)	CR	0
	PR	58 (70.7)
	SD	23 (28.0)
奏効率 (CR+PR)		
n(%) (95%信頼区間)		58 (70.7) (59.7, 80.3)
病勢コントロール率 (CR+PR+SD)		
n(%) (95%信頼区間)		81 (98.8) (93.4, 100.0)

1.2.3.2.5 がん化学療法後に増悪した血清 AFP 値が 400 ng/mL 以上の切除不能な肝細胞癌承認時

1.2.3.2.5.1 国際共同第 III 相無作為化比較試験（REACH-2 [JVDE] 試験）-ソラフェニブによる一次治療後に AFP 高値を示す肝細胞癌患者を対象とした二次治療としての BSC 併用下におけるラムシルマブとプラセボの比較試験-

主要評価項目：全生存期間（OS）

全生存期間の中央値は、ラムシルマブ群で 8.5 カ月、プラセボ群 7.3 カ月であり、ラムシルマブの単独投与により全生存期間の有意な延長が認められた（ハザード比 0.710、95%信頼区間：0.531～0.949、 $p=0.0199$ 、層別 Log-rank 検定）

注）局所療法の適応とならない、肝機能の状態が Child-Pugh 分類 A の患者が組み入れられた。

表 1.2.3-23 全生存期間（OS）（REACH-2 [JVDE] 試験）

	ラムシルマブ群 (ラムシルマブ+BSC) N=197	プラセボ群 (プラセボ+BSC) N=95
イベント発現例数	147	74
全生存期間 (OS)		
中央値 (月) (95%信頼区間)	8.5 (7.0, 10.6)	7.3 (5.4, 9.1)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.710 (0.531, 0.949)	
p値 (両側)	0.0199*	

* 層別 Log-rank 検定

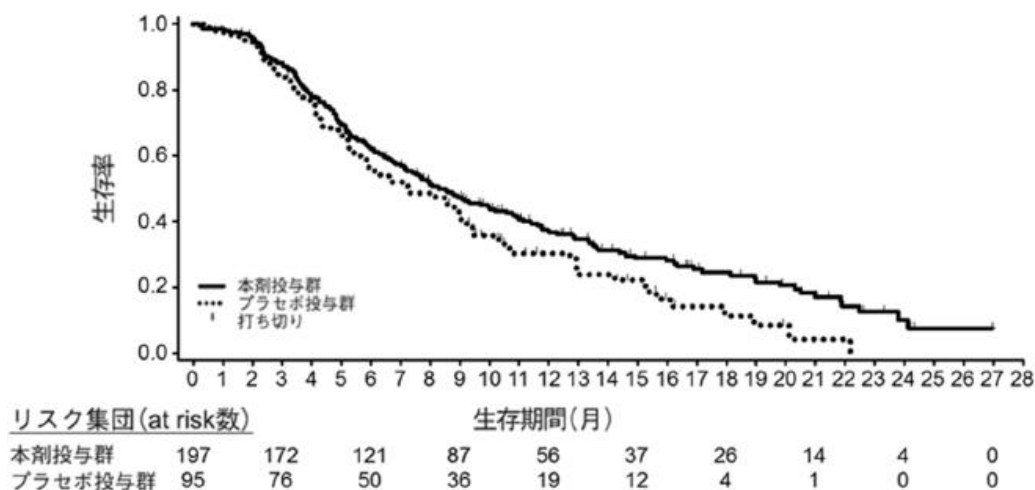


図 1.2.3-4 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (REACH-2 [JVDE] 試験)

副次的評価項目：無増悪生存期間 (PFS)

無増悪生存期間の中央値はラムシルマブ群で2.8ヵ月、プラセボ群で1.6ヵ月であり、ラムシルマブの単独投与により無増悪生存期間の有意な延長が認められた (ハザード比 0.452、95%信頼区間：0.339～0.603、 $p < 0.0001$ 、層別 Log-rank 検定)。

表 1.2.3-24 無増悪生存期間 (PFS) (REACH-2 [JVDE] 試験)

	ラムシルマブ群 (ラムシルマブ+BSC) N=197	プラセボ群 (プラセボ+BSC) N=95
無増悪生存期間(PFS)		
中央値(月) (95%信頼区間)	2.8 (2.8, 4.1)	1.6 (1.5, 2.7)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.452 (0.339, 0.603)	
p値(両側)	<0.0001*	

* 層別 Log-rank 検定

副次的評価項目：奏効率及び病勢コントロール率

- ・奏効率 (CR+PR) は、ラムシルマブ群 4.6% (9/197 例) (95%信頼区間：1.7～7.5%)、プラセボ群で 1.1% (1/95 例) (95%信頼区間：0.0～3.1%) であった。
- ・病勢コントロール率 (CR+PR+SD) は、ラムシルマブ群で 59.9% (118/197 例) (95%信頼区間：53.1～66.7%)、プラセボ群で 38.9% (37/95 例) (95%信頼区間：29.1～48.8%) であった。

表 1.2.3-25 奏効率及び病勢コントロール率（REACH-2 [JVDE] 試験）

		ラムシルマブ群 (ラムシルマブ+BSC) N=197	プラセボ群 (プラセボ+BSC) N=95
症例数 n(%)	CR	0	0
	PR	9 (4.6)	1 (1.1)
	SD	109 (55.3)	36 (37.9)
奏効率 (CR+PR)			
n(%) (95%信頼区間)		9 (4.6) (1.7, 7.5)	1 (1.1) (0.0, 3.1)
p値(両側)		0.1697*	
病勢コントロール率 (CR+PR+SD)			
n(%) (95%信頼区間)		118 (59.9) (53.1, 66.7)	37 (38.9) (29.1, 48.8)

1.2.3.2.5.2 国際共同第 III 相無作為化比較試験（REACH [JVBF] 試験）-ソラフェニブによる
一次治療後の肝細胞癌患者を対象とした二次治療としての BSC 併用下におけるラ
ムシルマブとプラセボの比較試験

主要評価項目：全生存期間（OS）

全生存期間の中央値はラムシルマブ群で 9.2 ヶ月、プラセボ群で 7.6 ヶ月であった（ハザード比 0.866、95%信頼区間：0.717～1.046、p=0.1391、層別 Log-rank 検定）。

表 1.2.3-26 全生存期間（OS）（REACH [JVBF] 試験）

	ラムシルマブ群 (ラムシルマブ+BSC) N=283	プラセボ群 (プラセボ+BSC) N=282
イベント発現例数	218	224
全生存期間(OS)		
中央値(月) (95%信頼区間)	9.2 (8.1, 10.6)	7.6 (6.0, 9.3)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.866 (0.717, 1.046)	
p値(両側)	0.1391*	

* 層別 Log-rank 検定

事前に規定したベースライン時の AFP 値が 400 ng/mL 以上の部分集団解析において、全生存期間の中央値はラムシルマブ群で 7.8 ヶ月、プラセボ群で 4.2 ヶ月であり、ラムシルマブの単独投与により全生存期間の有意な延長が認められた（ハザード比 0.674、95%信頼区間：0.508～0.895、p=0.0059、層別 Log-rank 検定）。一方、AFP 値が 400 ng/mL 未満の部分集団解析において、全生存期間の中央値はラムシルマブ群で 10.1 ヶ月、プラセボ群で 11.8 ヶ月であった（ハザード比 1.093、95%信頼区間：0.836～1.428、p=0.5059、層別 Log-rank 検定）。

表 1.2.3-27 全生存期間 (OS) (REACH [JVBF] 試験、部分集団解析)

部分集団解析	AFP値 $\geq$ 400 ng/mL		AFP値 $<$ 400 ng/mL	
	ラムシルマブ群 (ラムシルマブ+BSC) N=119	プラセボ群 (プラセボ+BSC) N=131	ラムシルマブ群 (ラムシルマブ+BSC) N=160	プラセボ群 (プラセボ+BSC) N=150
イベント発現例数	99	116	116	108
全生存期間 (OS)				
中央値 (月) (95%信頼区間)	7.8 (5.8, 9.3)	4.2 (3.7, 4.8)	10.1 (8.7, 12.3)	11.8 (9.9, 13.1)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.674 (0.508, 0.895)		1.093 (0.836, 1.428)	
p値 (両側)	0.0059*		0.5059*	

* 層別 Log-rank 検定

副次的評価項目：無増悪生存期間 (PFS)

無増悪生存期間の中央値はラムシルマブ群で 2.8 ヶ月、プラセボ群で 2.1 ヶ月であった (ハザード比 0.625、95%信頼区間：0.522～0.750)。

表 1.2.3-28 無増悪生存期間 (PFS) (REACH [JVBF] 試験)

	ラムシルマブ群 (ラムシルマブ+BSC) N=283	プラセボ群 (プラセボ+BSC) N=282
無増悪生存期間 (PFS)		
中央値 (月) (95%信頼区間)	2.8 (2.7, 3.9)	2.1 (1.6, 2.7)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.625 (0.522, 0.750)	

事前に規定したベースライン時の AFP 値が 400 ng/mL 以上の部分集団解析において、無増悪生存期間の中央値はラムシルマブ群で 2.7 ヶ月、プラセボ群で 1.5 ヶ月であった (ハザード比 0.699、95%信頼区間：0.531～0.920)。一方、AFP 値が 400 ng/mL 未満の部分集団解析において、無増悪生存期間の中央値はラムシルマブ群で 4.5 ヶ月、プラセボ群で 2.8 ヶ月であった (ハザード比 0.605、95%信頼区間：0.471～0.779)。

表 1.2.3-29 無増悪生存期間（PFS）（REACH [JVBF] 試験、部分集団解析）

部分集団解析	AFP値 $\geq$ 400 ng/mL		AFP値 $<$ 400 ng/mL	
	ラムシルマブ群 (ラムシルマブ +BSC) N=119	プラセボ群 (プラセボ +BSC) N=131	ラムシルマブ群 (ラムシルマブ +BSC) N=160	プラセボ群 (プラセボ +BSC) N=150
無増悪生存期間(PFS)				
中央値(月) (95%信頼区間)	2.7 (1.5, 2.8)	1.5 (1.4, 2.1)	4.5 (3.0, 5.6)	2.8 (2.2, 3.0)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.699 (0.531, 0.920)		0.605 (0.471, 0.779)	

副次的評価項目：奏効率及び病勢コントロール率

- ・奏効率（CR+PR）は、ラムシルマブ群で 7.1%（20/283 例）（95%信頼区間：4.6%～10.7%）、プラセボ群で 0.7%（2/282 例）（95%信頼区間：0.2%～2.5%）であった。
- ・病勢コントロール率（CR+PR+SD）は、ラムシルマブ群で 56.2%（159/283 例）（95%信頼区間：50.4%～61.8%）、プラセボ群で 45.7%（129/282 例）（95%信頼区間：40.0%～51.6%）であった。

表 1.2.3-30 奏効率及び病勢コントロール率（REACH [JVBF] 試験）

		ラムシルマブ群 (ラムシルマブ+BSC) N=283	プラセボ群 (プラセボ+BSC) N=282
症例数 n(%)	CR	1(0.4)	0
	PR	19(6.7)	2(0.7)
	SD	139(49.1)	127(45.0)
奏効率(CR+PR)			
n(%) (95%信頼区間)		20(7.1) (4.6, 10.7)	2(0.7) (0.2, 2.5)
病勢コントロール率(CR+PR+SD)			
n(%) (95%信頼区間)		159(56.2) (50.4, 61.8)	129(45.7) (40.0, 51.6)

- ・事前に規定したベースライン時の AFP 値が 400 ng/mL 以上の部分集団解析において、奏効率（CR+PR）は、ラムシルマブ群で 6.7%（8/119 例）（95%信頼区間：3.4%～12.7%）、プラセボ群で 0.8%（1/131 例）（95%信頼区間：0.1%～4.2%）であった。一方、AFP 値が 400 ng/mL 未満の部分集団解析において、奏効率（CR+PR）は、ラムシルマブ群で 6.9%（11/160 例）（95%信頼区間：3.9%～11.9%）、プラセボ群で 0.7%（1/150 例）（95%信頼区間：0.1%～3.7%）であった。
- ・事前に規定したベースライン時の AFP 値が 400 ng/mL 以上の部分集団解析において、病勢コントロール率（CR+PR+SD）は、ラムシルマブ群で 50.4%（60/119 例）（95%信頼区間：41.6%～59.2%）、プラセボ群で 35.9%（47/131 例）（95%信頼区間：28.2%～44.4%）であった。一方、

AFP 値が 400 ng/mL 未満の部分集団解析において、病勢コントロール率（CR+PR+SD）は、ラムシルマブ群で 60.6%（97/160 例）（95%信頼区間：52.9%～67.9%）、プラセボ群で 54.7%（82/150 例）（95%信頼区間：46.7%～62.4%）であった。

表 1.2.3-31 奏効率及び病勢コントロール率（REACH [JVBF] 試験、部分集団解析）

部分集団解析		AFP値≥400 ng/mL		AFP値<400 ng/mL	
		ラムシルマブ群 (ラムシルマブ +BSC) N=119	プラセボ群 (プラセボ +BSC) N=131	ラムシルマブ群 (ラムシルマブ +BSC) N=160	プラセボ群 (プラセボ +BSC) N=150
症例数 n(%)	CR	1(0.8)	0	0	0
	PR	7(5.9)	1(0.8)	11(6.9)	1(0.7)
	SD	52(43.7)	46(35.1)	86(53.8)	81(54.0)
奏効率(CR+PR)					
n(%) (95%信頼区間)		8(6.7) (3.4, 12.7)	1(0.8) (0.1, 4.2)	11(6.9) (3.9, 11.9)	1(0.7) (0.1, 3.7)
病勢コントロール率(CR+PR+SD)					
n(%) (95%信頼区間)		60(50.4) (41.6, 59.2)	47(35.9) (28.2, 44.4)	97(60.6) (52.9, 67.9)	82(54.7) (46.7, 62.4)

1.2.4 承認条件

承認条件：医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

1.3 承認から再審査申請に至るまでの経緯

1.3.1 承認事項の一部変更、剤形追加の経緯

1.3.1.1 承認事項の一部変更

申請日：2015年5月26日、承認日：2016年5月23日

承認内容：「効能又は効果」及び「用法及び用量」の追加として治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

再審査期間：2016年5月23日～2023年3月25日

申請日：2015年7月23日、承認日：2016年6月20日

承認内容：「効能又は効果」及び「用法及び用量」の追加として切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

再審査期間：2016年6月20日～2023年3月25日

申請日：2018年7月31日、承認日：2019年6月18日

承認内容：「効能又は効果」及び「用法及び用量」の追加としてがん化学療法後に増悪した血清 AFP 値が 400 ng/mL 以上の切除不能な肝細胞癌

再審査期間：2019年6月18日～2023年3月25日

申請日：2019年12月13日、承認日：2020年11月27日

承認内容：「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」に対する「用法及び用量」について「*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合、エルロチニブ塩酸塩又はゲフィチニブとの併用において、通常、成人には2週間に1回、ラムシルマブ（遺伝子組換え）として1回 10 mg/kg（体重）をおよそ 60 分かけて点滴静注する。」ことの追加

再審査期間：2020年11月27日～2023年3月25日

申請日：2020年7月3日、承認日：2020年11月27日

承認内容：すべての適応症に対する「用法及び用量」について「初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。」ことの追加

再審査期間：2020年11月27日～2023年3月25日

1.3.1.2 再審査期間の延長

該当なし

1.3.1.3 剤形追加

該当なし

1.3.2 使用上の注意の改訂の経緯

使用上の注意の改訂の経緯を別紙様式 3 に示す。

1.3.3 医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯

医薬品リスク管理計画の実施状況を別紙様式 4 に示す。また、変更の経緯を表 1.3.3-1 に示す。

表 1.3.3-1 医薬品リスク管理計画の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項の変更の経緯

変更年月	変更項目	変更の概要
2015 年 4 月	－	初版作成
2016 年 5 月	1. 医薬品リスク管理計画の概要 2. 医薬品安全性監視計画の概要 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要 4. リスク最小化計画の概要 5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧	1. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に関する情報を追加 1-1. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に関する情報を安全性検討事項の各項に追加 1-2. 安全性検討事項として重要な特定されたリスクである「蛋白尿」を「蛋白尿／ネフローゼ症候群」に変更し、重要な潜在的リスクとして「間質性肺疾患」を追加 1-3. 追加の安全性監視活動として特定使用成績調査を追加 1-4. 追加のリスク最小化活動に使用する医療従事者向け資材（医薬品リスク解説書）に治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に関する情報を追加 2. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌に関する市販直後調査の記載を削除又は活動状況を更新 3. 各安全性検討事項の通常のリスク最小化活動として患者向医薬品ガイドを追加
2016 年 7 月	1. 医薬品リスク管理計画の概要 2. 医薬品安全性監視計画の概要 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要 4. リスク最小化計画の概要 5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧	・切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に関する情報を追加 1. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に関する情報を安全性検討事項の各項に追加 2. 安全性検討事項として重要な特定されたリスクである「好中球減少症／白血球減少症」を「好中球減少症／発熱性好中球減少症／白血球減少症」に変更 3. 追加の安全性監視活動として特定使用成績調査を追加 4. 追加のリスク最小化活動である医療従事者向け資材（医薬品リスク解説書）に切除不能な進行・再発非小細胞肺癌に関する情報を追加

表 1.3.3- 1 医薬品リスク管理計画の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項の変更の経緯
(続き)

変更年月	変更項目	変更の概要
2019 年 6 月	1. 医薬品リスク管理計画の概要 5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧 6. 医薬品リスク管理計画のための組織体制 7. 添付資料	①がん化学療法後に増悪した血清 AFP 値が 400 ng/mL 以上の切除不能な肝細胞癌に関する情報を追加 1. がん化学療法後に増悪した血清 AFP 値が 400 ng/mL 以上の切除不能な肝細胞癌に関する情報を安全性検討事項の各項に追加 2. 追加のリスク最小化活動である医療従事者向け資料（医薬品リスク解説書）に肝細胞癌に関する情報、既承認の試験における肝性脳症の発現状況を追加、一部ページを削除、及びその他の記載整備 ②1.1 安全性検討事項の重要な潜在的リスクである「肝不全／肝障害」について JVBD 試験、JVBE 試験、JVBB 試験、JVBA 試験、JVCG 試験の肝不全及び肝性脳症の発現状況を追記、及びその他の記載整備 ③5.1 医薬品安全性監視計画の一覧における実施状況を更新 ④5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧における実施状況を更新 ⑤6.1 責任者を変更 ⑥6.2 安全管理業務のための組織体制を変更 ⑦6.3 製造販売後調査等業務のための組織体制を変更 ⑧7. 添付資料の記載整備
2020 年 7 月	1. 医薬品リスク管理計画の概要 5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧 6. 医薬品リスク管理計画のための組織体制 7. 添付資料	①治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における特定使用成績調査終了に伴い記載を変更 1. 1.1.安全性検討事項の追加の安全性監視活動、2.医薬品安全性監視計画の概要、3.有効性に関する調査・試験の計画の概要、7.添付資料から、「治癒切除不能な進行・再発胃癌患者における特定使用成績調査」に関する記載削除 2. 1.2.有効性に関する検討事項のうち、「使用実態下での治癒切除不能な進行・再発胃癌患者における有効性」の記載更新 3. 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧における実施状況を更新 4. 5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧における実施状況を更新 ② 6.1 責任者を変更 ③ 6.2 安全管理業務のための組織体制を変更 ④ 6.3 製造販売後調査等業務のための組織体制を変更 ⑤ 7. 添付資料の記載整備

表 1.3.3- 1 医薬品リスク管理計画の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項の変更の経緯
(続き)

変更年月	変更項目	変更の概要
2020 年 12 月	1. 医薬品リスク管理計画の概要 2. 医薬品安全性監視計画の概要 4. リスク最小化計画の概要 5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧	・切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する新用法及び用量に関する情報を追加 1. 1. 安全性検討事項の各項へ切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する新用法及び用量に関する情報を追記すると共に、表記方法を変更 2. 1. 安全性検討事項の重要な特定されたリスクとして「感染症」を追加、並びに 4. リスク最小化計画の概要の「医療従事者向け資材（医薬品リスク解説書）の作成及び配布」について、【安全性検討事項】に「感染症」を追加 3. 追加のリスク最小化活動である医療従事者向け資材（医薬品リスク解説書）に切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する新用法及び用量に関する情報を追加 4. 2. 医薬品安全性監視計画の概要、5.1 医薬品安全性監視計画の一覧及び 7. 添付資料に製造販売後臨床試験に関する情報を追加 5. 新記載要領に基づく添付文書改訂に伴い、1. 安全性検討事項のリスク最小化活動の内容及びその選択理由の項目番号及び項目名を変更
2021 年 1 月	7. 添付資料	医療従事者向け資材（医薬品リスク解説書）の改訂（軽微変更）

表 1.3.3- 1 医薬品リスク管理計画の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項の変更の経緯
(続き)

変更年月	変更項目	変更の概要
2021 年 7 月	1. 医薬品リスク管理計画の概要 2. 医薬品安全性監視計画の概要 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要 5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧 6. 医薬品リスク管理計画のための組織体制 7. 添付資料	① 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における特定使用成績調査及び切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者における特定使用成績調査終了に伴い、記載を変更 1. 1.1. 安全性検討事項の追加の安全性監視活動、2. 医薬品安全性監視活動の概要、3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要、7. 添付資料から、「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における特定使用成績調査」及び「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者における特定使用成績調査」に関する記載を削除 2. 1.2. 有効性に関する検討事項のうち、「使用実態下での治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における有効性」及び「使用実態下での切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者における有効性」の記載を更新 3. 5.1 医薬品安全監視計画の一覧における実施状況を更新 4. 5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧における実施状況を更新 ② 6.2. 安全管理業務のための組織体制及び 6.3. 製造販売後調査等業務のための組織体制を変更 ③ 7. 添付資料の医療従事者向け資料（医薬品リスク解説書）の改訂（軽微変更） ④ 7. 添付資料の記載整備
2022 年 8 月	1. 医薬品リスク管理計画の概要 4. リスク最小化計画の概要 5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧	① 1.1 安全性検討事項の「重要な特定されたリスク」に「血栓性微小血管症」を追加、及び 4. リスク最小化計画の概要の「追加のリスク最小化活動」のうち医療従事者向け資料（「医薬品リスク解説書」）の安全性検討事項に「血栓性微小血管症」を追加 ② 医療従事者向け資料（医薬品リスク解説書）の改訂 ③ 4. リスク最小化計画の概要の「追加のリスク最小化活動」の改訂 ④ 1.1 安全性検討事項、4. リスク最小化計画の概要及び 5.3 リスク最小化計画の一覧における通常のリスク最小化活動の記載を変更（軽微変更） ⑤ 新通知に基づき様式を変更（軽微変更）

表 1.3.3- 1 医薬品リスク管理計画の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項の変更の経緯
(続き)

変更年月	変更項目	変更の概要
2022 年 11 月	2. 医薬品安全性監視計画の概要 5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧	「2. 医薬品安全性監視計画の概要」及び「5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧」から製造販売後臨床試験（JVCY 試験）を削除

1.3.3.1 追加の医薬品安全性監視計画及び有効性に関する調査・試験の計画の概要

表 1.3.3-2 のとおり、特定使用成績調査を実施した。各調査の概要を別紙様式 5 に示す。製造販売後臨床試験については、別紙様式 7 に記載する通り、通知に基づき、2022 年 11 月 15 日に RMP を変更し、治療歴のない *EGFR* 遺伝子変異を有する転移性非小細胞肺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験（JVCY 試験）を RMP から削除しているため、本申請資料に含めていない。なお、製造販売後データベース調査は実施していないため、別紙様式 6 は添付していない。

表 1.3.3-2 再審査期間中に実施した特定使用成績調査及び実施期間

調査名	実施期間
治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における特定使用成績調査（I4T-JE-B001）	2015 年 7 月～2019 年 6 月
治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における特定使用成績調査（I4T-JE-B006）	2016 年 8 月～2020 年 4 月
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者における特定使用成績調査（I4T-JE-B005）	2016 年 8 月～2020 年 1 月

1.3.3.2 追加のリスク最小化計画の概要

追加のリスク最小化活動の概要を別紙様式 8 に示す。

1.3.4.1 出荷数量の推移

表 1.3.4-1 出荷数量の推移

1) 調査単位期間

第1回：2014年10月22日～2015年4月21日	第2回：2015年4月22日～2015年10月21日
第3回：2015年10月22日～2016年4月21日	第4回：2016年4月22日～2016年10月21日
第5回：2016年10月22日～2017年4月21日	第6回：2017年4月22日～2017年10月21日
第7回：2017年10月22日～2018年4月21日	第8回：2018年4月22日～2019年4月21日
第9回：2019年4月22日～2020年4月21日	第10回：2020年4月22日～2021年4月21日
第11回：2021年4月22日～2022年4月21日	第11回～再審査期間終了：2022年4月22日～2023年3月25日

2) 製品番号

①サイラムザ点滴静注液 100 mg	②サイラムザ点滴静注液 500 mg
--------------------	--------------------

再審査期間中の使用患者数は、[]人と推定する。これは []をもとに算出した。

本剤は2014年4月に米国で承認されて以来、2023年3月時点で、米国及び欧州を含む80カ国以上で承認されている。

2023 年 3 月時点の米国及び欧州の承認、販売状況をそれぞれ表 1.3.5-1 及び表 1.3.5-2 に示す。

表 1.3.5-1 米国における承認、販売状況

国名	米国
販売名	CYRAMZA
会社名	Eli Lilly and Company
承認年月	胃癌(単剤投与):2014年4月、胃癌(パクリタキセル併用投与):2014年11月、非小細胞肺癌(ドセタキセル併用投与):2014年12月、結腸・直腸癌:2015年4月、肝細胞癌:2019年5月、非小細胞肺癌(エルロチニブ併用投与):2020年5月
剤形	注射剤
含量	100 mg/10 mL:1バイアル 500 mg/50 mL:1バイアル
効能又は効果	<u>胃癌</u> フルオロピリミジン又はプラチナ製剤による化学療法施行中又は施行後に疾患の増悪が認められた進行又は転移性の胃又は胃食道接合部腺癌患者 <u>非小細胞肺癌</u> ドセタキセル併用投与 プラチナ製剤ベースの化学療法施行中又は施行後に疾患の増悪が認められた転移性の非小細胞肺癌患者 (NSCLC) エルロチニブ併用投与(一次治療) エクソン19欠失変異又はエクソン21(L858R)置換変異のEGFR遺伝子変異を有する転移性の非小細胞肺癌患者 (NSCLC) <u>結腸・直腸癌</u> ベバシズマブ、オキサリプラチン、フルオロピリミジンによる治療施行中又は施行後に疾患の増悪が認められた転移性の結腸・直腸癌患者 <u>肝細胞癌</u> ソラフェニブ治療歴のあるAFP400 ng/mL以上の肝細胞癌患者
用法及び用量	<u>胃癌</u> ・単剤又はweeklyパクリタキセルとの併用のいずれにおいても、2週間に1回8 mg/kgであり、60分かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。疾患の増悪が認められるか、許容できない毒性が見られるまで投与を続ける。 ・併用に際して、サイラムザの投与は、パクリタキセルの投与前に行うこと。 <u>非小細胞肺癌</u> ・ドセタキセル併用においては、21日サイクルの1日目に1回10 mg/kgであり、ドセタキセル投与前におよそ60分かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。疾患の増悪が認められるか、許容できない毒性が見られるまで投与を続ける。 ・エルロチニブ併用においては、2週間に1回10 mg/kgであり、60分かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。疾患の増悪が認められるか、許容できない毒性が見られるまで投与を続ける。 <u>結腸・直腸癌</u> ・2週間に1回8mg/kgであり、FOLFIRI療法の前におよそ60分かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。疾患の増悪が認められるか、許容できない毒性が見られるまで投与を続ける。 <u>肝細胞癌</u> ・2週間に1回8 mg/kgであり、およそ60分かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。疾患の増悪が認められるか、許容できない毒性が見られるまで投与を続ける。

表 1.3.5-2 欧州における承認、販売状況

国名	欧州 ^a
販売名	Cyramza
会社名	Eli Lilly and Company
承認年月	胃癌(単剤投与):2014年12月、胃癌(パクリタキセル併用投与):2014年12月、結腸・直腸癌及び非小細胞肺癌(ドセタキセル併用投与):2016年1月、肝細胞癌:2019年8月、非小細胞肺癌(エルロチニブ併用投与):2020年1月
剤形	注射剤
含量	100 mg/10 mL:1バイアル 500 mg/50 mL:1バイアル
効能又は効果	<u>胃癌</u> パクリタキセルとの併用投与 プラチナ製剤及びフルオロピリミジンによる化学療法施行後に疾患の増悪が認められた進行性の胃又は胃食道接合部腺癌の成人患者 単剤投与 プラチナ製剤又はフッ化ピリミジン系薬剤による化学療法施行後に疾患の増悪が認められた進行性の胃又は胃食道接合部腺癌の成人患者で、パクリタキセルとの併用療法が不適切な患者に対する治療を適応症とする。 <u>結腸・直腸癌</u> FOLFIRI(イリノテカン、フォリン酸及び5-FU)との併用投与 ベバシズマブ、オキサリプラチン、フルオロピリミジンによる治療施行中又は施行後に疾患の増悪が認められた転移性の結腸・直腸癌の成人患者 <u>非小細胞肺癌</u> ドセタキセルとの併用投与 プラチナ製剤ベースの化学療法施行後に疾患の増悪が認められた局所進行性又は転移性の非小細胞肺癌の成人患者 エルロチニブ併用投与(一次治療) EGFR遺伝子変異を有する転移性の非小細胞肺癌の成人患者 <u>肝細胞癌</u> ソラフェニブ治療歴のあるAFP400 ng/mL以上の肝細胞癌患者
用法及び用量	<u>胃癌</u> パクリタキセルとの併用投与 ・ラムシルマブの推奨用量は1回8 mg/kgであり、28日サイクルの1及び15日目にパクリタキセル投与前に点滴静注する。 ・パクリタキセルの推奨用量は80 mg/m²であり、28日サイクルの1.8及び15日目におよそ60分かけて点滴静注する。 単剤投与 ・推奨用量は、2週間に1回8 mg/kgを点滴静注する。 <u>結腸・直腸癌</u> ・ラムシルマブの推奨用量は1回8 mg/kgであり、2週間ごとにFOLFIRI投与前に点滴静注する。 <u>非小細胞肺癌</u> ドセタキセルとの併用 ・ラムシルマブの推奨用量は1回10 mg/kgであり、21日サイクルの1日目にドセタキセル投与前に点滴静注する。 ・ドセタキセルの推奨用量は75 mg/m²であり、21日サイクルの1日目に約60分かけて点滴静注する。東アジアの患者の初回投与量は60 mg/m²への減量を考慮する。ドセタキセルの添付文書を参照する。 エルロチニブとの併用 ・ラムシルマブの推奨用量は1回10 mg/kgであり、2週間ごとに点滴静注する。 ・エルロチニブの用法・用量は、エルロチニブの添付文書を参照する。 <u>肝細胞癌</u> ・推奨用量は、2週間に1回8 mg/kgを点滴静注する。

a. 中央審査方式により承認

1.3.6 再審査申請資料のデータソース

製造販売後に収集した情報に基づき作成した 1.4 項以降の本申請資料概要の各項と各再審査申請資料の集計に用いたデータベースを表 1.3.6-1 に、各データベースの特性を表 1.3.6-2 に示す。

表 1.3.6-1 再審査申請資料における各資料の集計時に用いたデータベース

再審査申請資料名	データベース
1.4.1 副作用・感染症発現状況	安全性データベース
1.4.2 追加の医薬品安全性監視計画の実施結果	調査票データベース
1.4.3 安全性に関する措置	安全性データベース
1.4.4 安全性に関する研究報告	安全性データベース
1.4.5 特定の背景を有する患者への投与に関する情報	調査票データベース
1.4.6 追加のリスク最小化計画の実施結果	安全性データベース
1.4.7 その他の安全性に関する事項	安全性データベース
1.5.1 有効性に関する調査・試験の実施結果	調査票データベース
1.5.2 有効性に関する措置	安全性データベース
1.5.3 有効性に関する研究報告	安全性データベース
1.5.4 その他の有効性に関する事項	安全性データベース
別紙様式 9 「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況	安全性データベース
別紙様式 10 副作用・感染症症例報告における発現状況	安全性データベース
別紙様式 12 追加の医薬品安全性監視計画における副作用・感染症発現状況	調査票データベース
別紙様式 15 製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況	調査票データベース
別紙様式 16 製造販売後調査等における症例概要	調査票データベース

表 1.3.6-2 安全性データベースと調査票データベース

	安全性データベース	調査データベース
データベースに集積された情報	自発報告、文献・学会情報、製造販売後調査等すべての情報源から報告された安全性情報（企業判断で選択した事象を含み、企業評価〔因果関係、重篤性等〕が反映されている）	個々の特定使用成績調査 実施計画書に基づき、調査担当医師により調査票を介して報告されたデータ
更新状況	追加で報告された情報や MedDRA/J の更新等に基づき適宜更新される	当該調査の終了（データベースロック）後は更新されない

1.4 安全性に関する検討

1.4.1 副作用・感染症発現状況

「使用上の注意」から予測できない（以下、未知）副作用・感染症の発現状況を別紙様式 9 に、副作用・感染症症例報告における発現状況を別紙様式 10 に示す。なお、製造販売承認時から一貫して電子的に報告を行っているため、「副作用・感染症症例報告の目次」（別紙様式 11）は添付していない。また、感染症に関する報告はなかった。

1.4.1.1 未知事象

未知の副作用は 2,533 例 3,553 件で、うち重篤な副作用は 874 例 1,143 件、非重篤な副作用は 1,784 例 2,410 件であった。報告の多かった主な未知の重篤副作用は、腹膜炎 58 例 58 件、悪性新生物進行 35 例 35 件、間質性肺疾患 34 例 34 件及び死亡 31 例 31 件であった。詳細については、1.4.8.1 項で検討結果を述べる。

1.4.1.2 重篤事象

重篤な副作用は 2,920 例 4,078 件であった。報告の多かった主な重篤な副作用は、発熱性好中球減少症 410 件、好中球数減少 365 件、好中球減少症 200 件、間質性肺疾患 184 件、ネフローゼ症候群 137 件、蛋白尿 107 件であった。

重篤な副作用のうち、転帰が死亡であった副作用は 297 例 386 件であった。15 件以上報告された主な転帰死亡副作用は、悪性新生物進行 32 件、死亡及び間質性肺疾患各 31 件、発熱性好中球減少症及び肺炎各 17 件、胃穿孔及び消化管穿孔各 15 件であった。なお、報告事象名が死亡であった症例 31 例については、表 1.4.1-1 に示すとおり、死因となる情報が得られなかった。転帰が死亡であった間質性肺疾患、発熱性好中球減少症の症例一覧を表 1.4.1-2～表 1.4.1-3 に示す。詳細については、1.4.8.2 項で検討結果を述べる。

表 1.4.1-1 報告事象名が死亡であった症例一覧

年齢/性別	基本語	原疾患	合併症/既往歴	発現までの 日数	併用薬	本剤以外の要因
50 歳代 ■ 性	死亡	胃癌	不明	不明	パクリタキセル	情報不十分
60 歳代 ■ 性	死亡	不明	不明	不明	不明	情報不十分
60 歳代 ■ 性	死亡	胃癌	糖尿病、動脈疾患、右甲状腺腫瘍	不明	パクリタキセル	情報不十分
60 歳代 ■ 性	死亡	胃癌	不明	不明	パクリタキセル	情報不十分
60 歳代 ■ 性	死亡	胃癌	イレウス、下大静脈血栓症、食欲不振	不明	パクリタキセル	情報不十分
70 歳代 ■ 性	死亡	胃癌	なし	■	パクリタキセル	情報不十分
60 歳代 ■ 性	死亡	非小細胞 肺癌	鎖骨骨折、痛風	不明	アムホテリシン B、ドセ タキセル水和物	情報不十分
60 歳代 ■ 性	死亡	結腸・直 腸癌	不明	不明	フルオロウラシル、イリ ノテカン塩酸塩水和物、 レボホリナートカルシウ ム	情報不十分
70 歳代 ■ 性	死亡	胃癌	貧血気味、脂質異常症、 便秘、心筋梗塞、心臓弁 膜症	不明	デキサメタゾン、パクリ タキセル、メコバラミン	情報不十分
70 歳代 ■ 性	死亡	非小細胞 肺癌	糖尿病、胸椎（T8）転 移、左胸水、右対側肺転 移、食思不振	■	人血清アルブミン、ドセ タキセル	情報不十分
不明/不明	死亡	胃癌	不明	不明	パクリタキセル、ヒトイ ンスリン	情報不十分
70 歳代 ■ 性	死亡	結腸・直 腸癌	不明	不明	5-FU、イリノテカン 塩酸塩水和物、ロイコボ リン	情報不十分

表 1.4.1-1 報告事象名が死亡であった症例一覧（続き）

年齢/性別	基本語	原疾患	合併症/既往歴	発現までの 日数	併用薬	本剤以外の要因
60 歳代 ■ 性	死亡	胃癌	不明	■	ガベキサートメシル酸塩、ボノプラザンフマル酸塩、パクリタキセル（アルブミン懸濁型）、ヘパリン、アズレンスルホン酸ナトリウム水和物・L-グルタミン、酪酸菌製剤、ピコスルファートナトリウム水和物、ベタメタゾン、乾燥濃縮人アンチトロンビン3、酸化マグネシウム	情報不十分
70 歳代 ■ 性	死亡	非小細胞肺癌	気腫合併肺線維症、前立腺癌、髄膜腫、慢性閉塞性肺疾患、バレット食道癌	■	セフェピム塩酸塩水和物、デキサメタゾン、ドセタキセル、プレドニゾン、クロルフェニラミンマレイン酸塩、メチルプレドニゾン、酸素	情報不十分
70 歳代 ■ 性	死亡	非小細胞肺癌	不明	不明	不明	情報不十分
80 歳代 ■ 性	死亡	不明	間質性肺疾患、高血圧	不明	パクリタキセル	情報不十分
不明 ■ 性	死亡	非小細胞肺癌	不明	不明	ドセタキセル	情報不十分
60 歳代 ■ 性	死亡	結腸・直腸癌	多発肝腫瘍、尋常性乾癬、乾癬性関節炎	不明	イリノテカン塩酸塩水和物、フルオロウラシル、レボホリナート	情報不十分
60 歳代 ■ 性	死亡	非小細胞肺癌	不明	不明	ドセタキセル	情報不十分
70 歳代 ■ 性	死亡	結腸・直腸癌	直腸 S 状結腸腺癌、異時性肺転移、骨盤内再発、リンパ節転移	不明	イリノテカン塩酸塩水和物、フルオロウラシル、レボホリナートカルシウム	情報不十分

表 1.4.1-1 報告事象名が死亡であった症例一覧（続き）

年齢/性別	基本語	原疾患	合併症/既往歴	発現までの 日数	併用薬	本剤以外の要因
不明/不明	死亡	不明	不明	不明	不明	情報不十分
不明/不明	死亡	不明	不明	不明	不明	情報不十分
不明/不明	死亡	結腸・直腸癌	不明	不明	不明	情報不十分
60 歳代■性	死亡	肝細胞癌	重度の腎障害（透析あり）	不明	不明	情報不十分
不明/不明	死亡	不明	不明	不明	不明	情報不十分
不明/不明	死亡	不明	不明	不明	不明	情報不十分
70 歳代■性	死亡	非小細胞肺癌	甲状腺がん	不明	エルロチニブ塩酸塩	情報不十分
70 歳代■性	死亡	非小細胞肺癌	糖尿病、下肢深部静脈血栓塞栓症、肺癌手術	■	ウルソ、アピキサバン、シタグリブチンリン酸塩水和物、エルロチニブ塩酸塩	情報不十分
70 歳代■性	死亡	胃癌	閉経後乳がん（トリプルネガティブ）	不明	パクリタキセル	情報不十分
50 歳代■性	死亡	結腸・直腸癌	不明	不明	イリノテカン塩酸塩水和物、フルオロウラシル、レボホリナート	情報不十分
50 歳代/不明	死亡	胃癌	VTE	不明	直接経口抗凝固薬、パクリタキセル	情報不十分

表 1.4.1-2 間質性肺疾患（転帰死亡）の症例一覧

年齢/性別	基本語	原疾患	合併症/既往歴	発現までの 日数	併用薬	本剤以外の要因
60 歳代 ■ 性	間質性 肺疾患	胃癌	脳転移、骨転移、リンパ 節転移、口内炎、痙攣発 作、脳梗塞	■	オキシコドン塩酸塩水和 物、デキサメタゾン、パ ルプロ酸ナトリウム、パ クリタキセル、ミコナゾ ール、セフェピム塩酸塩 水和物	併用薬（パクリタキ セル）、患者背景 （年齢、喫煙歴）
70 歳代 ■ 性	間質性 肺疾患	胃癌	腹膜播種、前立腺癌、心 拍出量の低下	■	エソメプラゾールマグネ シウム水和物、パクリタ キセル、酸化マグネシウ ム、メチルプレドニゾロ ン、ビフィズス菌製剤	併用薬（パクリタキ セル）、患者背景 （年齢、喫煙歴）
70 歳代 ■ 性	間質性 肺疾患	胃癌	肺気腫、S 状結腸癌、癌 性疼痛、左総腸骨静脈血 栓症、末梢神経障害、多 発骨転移、肺転移、副腎 転移、肝転移	■	アピキサバン、メチルプ レドニゾロン、フェンタ ニル、エソメプラゾール マグネシウム水和物、パ クリタキセル、メコバラ ミン	併用薬（パクリタキ セル）、患者背景 （年齢、喫煙歴）、 合併症/既往歴（肺気 腫）
60 歳代 ■ 性	間質性 肺疾患	非小細胞 肺癌	認知症	■	ドセタキセル水和物、プ レドニゾロン、メチルプ レドニゾロン	併用薬（ドセタキセ ル）、患者背景（年 齢、喫煙歴）
60 歳代 ■ 性	間質性 肺疾患	非小細胞 肺癌	高血圧症	■	ペグフィルグラスチム （遺伝子組換え）、デキ サメタゾン、ドセタキセ ル水和物、プレドニゾロ ン、メチルプレドニゾロ ン、酸素	併用薬（ドセタキセ ル）、患者背景（年 齢、喫煙歴）、前治 療薬（ニボルマブ）
60 歳代 ■ 性	間質性 肺疾患	非小細胞 肺癌	不明	不明	ドセタキセル水和物	併用薬（ドセタキセ ル）、患者背景（年 齢）

表 1.4.1-2 間質性肺疾患（転帰死亡）の症例一覧（続き）

年齢/性別	基本語	原疾患	合併症/既往歴	発現までの 日数	併用薬	本剤以外の要因
70 歳代 ■ 性	間質性 肺疾患	非小細胞 肺癌	高血圧、胃潰瘍、前立腺 肥大症、腰痛症、左肺全 摘	■	ドセタキセル水和物、プ レドニゾロン、メチルプ レドニゾロン、モルヒネ 塩酸塩水和物、シロドシ ン、ランソプラゾール	併用薬（ドセタキセ ル）、患者背景（年 齢、喫煙歴）
70 歳代 ■ 性	間質性 肺疾患	非小細胞 肺癌	慢性化学骨髄炎、高血 圧、貧血	■	ランソプラゾール、ドセ タキセル、ニボルマブ （遺伝子組換え）、プレ ドニゾロン、メチルプレ ドニゾロン、デノスマブ （遺伝子組換え）、トラ マドール塩酸塩	併用薬（ドセタキセ ル）、患者背景（年 齢、喫煙歴）、前治 療薬（ニボルマブ）
70 歳代 ■ 性	間質性 肺疾患	結腸・直 腸癌	なし	■	イリノテカン塩酸塩水和 物、フルオロウラシル、 レボホリナートカルシウ ム、酸素	併用薬（イリノテカ ン塩酸塩水和物、フ ルオロウラシル、レ ボホリナートカルシ ウム）、患者背景 （年齢）
60 歳代 ■ 性	間質性 肺疾患	胃癌	深部静脈血栓症	不明	パクリタキセル	併用薬（パクリタキ セル）、患者背景 （年齢）

表 1.4.1-2 間質性肺疾患（転帰死亡）の症例一覧（続き）

年齢/性別	基本語	原疾患	合併症/既往歴	発現までの日数	併用薬	本剤以外の要因
70 歳代 ■ 性	間質性肺疾患	胃癌	心筋梗塞、高血圧症	■	ファモチジン、クエン酸第一鉄Na、フィルグラスチム（遺伝子組換え）、ロスバスタチンカルシウム、シベレスタットナトリウム水和物、タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム、デキサメタゾン、トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合剤、ニコランジル、エソメプラゾールマグネシウム水和物、パクリタキセル、注射用プレドニゾン、クロルフェニラミンマレイン酸塩、メチルプレドニゾン酢酸エステル、メロペネム水和物、フロセミド、プレガバリン、アデニン	併用薬（パクリタキセル）、患者背景（年齢、喫煙歴）
70 歳代 ■ 性	間質性肺疾患	非小細胞肺癌	高血圧、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、肺気腫、腰椎椎間板ヘルニア	■	ドセタキセル	併用薬（ドセタキセル）、患者背景（年齢、喫煙歴）、合併症/既往歴（慢性閉塞性肺疾患、肺気腫）
60 歳代 ■ 性	間質性肺疾患	非小細胞肺癌	不明	不明	ドセタキセル、ニボルマブ（遺伝子組換え）	併用薬（ドセタキセル）、患者背景（年齢）、前治療薬（ニボルマブ）

表 1.4.1-2 間質性肺疾患（転帰死亡）の症例一覧（続き）

年齢/性別	基本語	原疾患	合併症/既往歴	発現までの 日数	併用薬	本剤以外の要因
80 歳代 男性	間質性 肺疾患	非小細胞 肺癌	胸部リンパ節転移、慢性 閉塞性肺疾患、特発性肺 線維症、肺気腫、肺炎	■	セフェピム塩酸塩水和 物、タゾバクタムナトリ ウム・ピペラシリンナト リウム、ドセタキセル、 フィルグラスチム（遺伝 子組換え）、ペグフィル グラスチム（遺伝子組換 え）、メロペネム、レボ フロキサシン水和物、酸 素	併用薬（ドセタキセ ル）、患者背景（年 齢、喫煙歴）、合併 症/既往歴（慢性閉塞 性肺疾患、特発性肺 線維症、肺気腫、肺 炎）
70 歳代 男性	間質性 肺疾患	非小細胞 肺癌	癌性胸膜炎、胸腔ドレナ ー、胸膜癒着	■	ペグフィルグラスチム （遺伝子組換え）、ドセ タキセル、メチルプレド ニゾロン	併用薬（ドセタキセ ル）、患者背景（年 齢、喫煙歴）
60 歳代 男性	間質性 肺疾患	胃癌	なし	■	パクリタキセル、パクリ タキセル（アルブミン懸 濁型）	併用薬（パクリタキ セル、パクリタキセ ル（アルブミン懸濁 型））、患者背景 （年齢）
60 歳代 男性	間質性 肺疾患	非小細胞 肺癌	肝疾患、元喫煙者（30 本/日×35 年）、骨転 移、胸膜転移、放射性肺 炎、低アルブミン血症、 閉塞性肺炎	■	ペグフィルグラスチム （遺伝子組換え）、ドセ タキセル	併用薬（ドセタキセ ル）、患者背景（年 齢、喫煙歴）、合併 症/既往歴（放射性肺 炎、閉塞性肺炎）、 前治療薬（ペムプロ リズマブ）、前治療 歴（放射線治療）
70 歳代 男性	間質性 肺疾患	胃癌	癌性腹膜炎、高血圧、再 発十二指腸断末	■	シベレスタットナトリウ ム水和物、パクリタキセ ル、フィルグラスチム （遺伝子組換え）、メロ ペネム	併用薬（パクリタキ セル）、患者背景 （年齢、喫煙歴）

表 1.4.1-2 間質性肺疾患（転帰死亡）の症例一覧（続き）

年齢/性別	基本語	原疾患	合併症/既往歴	発現までの日数	併用薬	本剤以外の要因
70 歳代 ■ 性	間質性肺疾患	非小細胞肺癌	不明	■■■■■	ニボルマブ（遺伝子組換え）、ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）、メチルプレドニゾロン、ドセタキセル、プレドニゾロン、トコフェロール酢酸エステル	併用薬（ドセタキセル）、患者背景（年齢、喫煙歴）、前治療薬（ニボルマブ）、前治療歴（放射線治療）
60 歳代 ■ 性	間質性肺疾患	結腸・直腸癌	肺異常結節、気腫性変化（両肺）、脊柱管狭窄症、COPD、左腎癌、回盲部切除、D3 リンパ節郭清、肝部分切除	■■■■■	イリノテカン塩酸塩水和物、シクロホスファミド水和物、スルバクタム・アンピシリン、フルオロウラシル、プレドニゾロン、ミダゾラム、メチルプレドニゾロン、モルヒネ系製剤、レボフロキサシン水和物、レボホリナート	併用薬（イリノテカン塩酸塩水和物、フルオロウラシル、レボホリナートカルシウム）、患者背景（年齢、喫煙歴）、合併症/既往歴（気腫性変化（両肺）、COPD）
70 歳代 ■ 性	間質性肺疾患	非小細胞肺癌	COPD	不明	ドセタキセル、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）	併用薬（ドセタキセル）、患者背景（年齢、喫煙歴）、合併症/既往歴（COPD）、前治療薬（ペムブロリズマブ）、前治療歴（放射線治療）
70 歳代 ■ 性	間質性肺疾患	非小細胞肺癌	転移（骨、肝、リンパ管、軟部組織）、心房細動、脊柱管狭窄症、髄膜腫	■■■■■	ドセタキセル水和物、プレドニゾロン、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）	併用薬（ドセタキセル）、患者背景（年齢）、前治療薬（ペムブロリズマブ）、前治療歴（放射線治療）

表 1.4.1-2 間質性肺疾患（転帰死亡）の症例一覧（続き）

年齢/性別	基本語	原疾患	合併症/既往歴	発現までの日数	併用薬	本剤以外の要因
70 歳代 ■ 性	間質性肺疾患	非小細胞肺癌	間質性肺炎、高尿酸血症、糖尿病、高血圧症、心臓弁膜症	不明	ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）、ドセタキセル、ミダゾラム、フィルグラスチム（遺伝子組換え）、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルNa、モルヒネ塩酸塩水和物	併用薬（ドセタキセル）、患者背景（年齢、喫煙歴）、合併症/既往歴（間質性肺炎）
60 歳代 ■ 性	間質性肺疾患	非小細胞肺癌	高血圧、転移性肝癌、リンパ節転移、ステロイド糖尿病、早期胃癌、薬剤性間質性肺炎	■	カモスタットメシル酸塩、メチルプレドニゾロン、ボノプラザンフマル酸塩、ドセタキセル、プレドニゾロン、フロセミド、ボグリボース、ボラプレジンク、レバミピド、ロキソプロフェン	併用薬（ドセタキセル）、患者背景（年齢）、合併症/既往歴（薬剤性間質性肺炎）、前治療薬（ペムプロリズマブ）
60 歳代 ■ 性	間質性肺疾患	結腸・直腸癌	肺転移	■	イリノテカン塩酸塩水和物、メチルプレドニゾロン、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、フルオロウラシル、プレドニゾロン、レボホリナートカルシウム	併用薬（イリノテカン塩酸塩水和物、フルオロウラシル、レボホリナートカルシウム）、患者背景（年齢）
50 歳代 ■ 性	間質性肺疾患	非小細胞肺癌	不明	■	ペメトレキセドナトリウム水和物、カルボプラチン、ドセタキセル、ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）、メチルプレドニゾロン	併用薬（ドセタキセル）、前治療薬（ペムプロリズマブ）
40 歳代 ■ 性	間質性肺疾患	非小細胞肺癌	不明	不明	ドセタキセル	併用薬（ドセタキセル）

表 1.4.1-2 間質性肺疾患（転帰死亡）の症例一覧（続き）

年齢/性別	基本語	原疾患	合併症/既往歴	発現までの日数	併用薬	本剤以外の要因
不明/■性	間質性肺疾患	非小細胞肺癌	間質性肺炎	不明	ドセタキセル水和物、メチルプレドニゾロン	併用薬（ドセタキセル）、合併症/既往歴（間質性肺炎）
70 歳代/■性	間質性肺疾患	非小細胞肺癌	高血圧、高コレステロール血症	不明	ドセタキセル、酸素	併用薬（ドセタキセル）、患者背景（年齢）
不明/■性	間質性肺疾患	胃癌	不明	不明	不明	情報不十分
60 歳代/■性	間質性肺疾患	非小細胞肺癌	間質性肺炎	不明	ドセタキセル	併用薬（ドセタキセル）、合併症/既往歴（間質性肺炎）

表 1.4.1-3 発熱性好中球減少症（転帰死亡）の症例一覧

年齢/性別	基本語	原疾患	合併症/既往歴	発現までの日数	併用薬	本剤以外の要因
60 歳代/■性	発熱性好中球減少症	胃癌	なし	不明	パクリタキセル	併用薬（パクリタキセル）、患者背景（年齢）、化学療法歴
50 歳代/■性	発熱性好中球減少症	胃癌	不明	■	パクリタキセル	併用薬（パクリタキセル）、化学療法歴
60 歳代/■性	発熱性好中球減少症	胃癌	閉塞性黄疸、胆道感染（胆管炎）	■	クロルフェニラミンマレイン酸塩、デキサメタゾン、パクリタキセル、ファモチジン	併用薬（パクリタキセル）、患者背景（年齢）、合併症/既往歴（胆道感染）、化学療法歴

表 1.4.1-3 発熱性好中球減少症（転帰死亡）の症例一覧（続き）

年齢/性別	基本語	原疾患	合併症/既往歴	発現までの日数	併用薬	本剤以外の要因
70 歳代 ■ 性	発熱性好中球減少症	胃癌	糖尿病、高血圧症	■	カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物、アンピシリン、アセトアミノフェン、グロベニン、メナテトレノン、アモキシシリン水和物、ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）、シプロフロキサシン、ランソプラゾール、トラネキサム酸、ノルアドリナリン、パクリタキセル、ポラプレジック、酪酸菌製剤、リコモジュリン、新鮮凍結血漿	併用薬（パクリタキセル）、患者背景（年齢）、化学療法歴
60 歳代 ■ 性	発熱性好中球減少症	胃癌	腹膜播種、肝転移、鼠径ヘルニア、腸閉塞、小腸部分切除術（開腹）	■	イントラリポス 10%、クラビット、グロベニン-Ⅰ、パクリタキセル、バンコマイシン製剤、ファンガード、フサン	併用薬（パクリタキセル）、患者背景（年齢）、化学療法歴
70 歳代 ■ 性	発熱性好中球減少症	非小細胞肺癌	肺気腫、心房細動、前立腺癌、間質性肺炎、大腸憩室出血、grade4 の骨髄抑制（1 次療法施行時）	■	アルギン酸ナトリウム、フィルグラスチム（遺伝子組換え）、セフェピム塩酸塩水和物、ドセタキセル水和物、トラネキサム酸、バンコマイシン塩酸塩	併用薬（ドセタキセル）、患者背景（年齢）、化学療法歴

表 1.4.1-3 発熱性好中球減少症（転帰死亡）の症例一覧（続き）

年齢/性別	基本語	原疾患	合併症/既往歴	発現までの日数	併用薬	本剤以外の要因
50 歳代 ■ 性	発熱性好中球減少症	非小細胞肺癌	肺転移、骨転移、副腎転移、脳転移、統合失調症、左自然気胸	■	ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）、セフェピム塩酸塩水和物、タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム、ドセタキセル、レノグラスチム（遺伝子組換え）、ピペラシリンナトリウム	併用薬（ドセタキセル）、化学療法歴
60 歳代 ■ 性	発熱性好中球減少症	非小細胞肺癌	不眠症、脳転移	■	ドパミン塩酸塩、セフェピム塩酸塩水和物、ゾルピデム酒石酸塩、ドセタキセル、アミノ酸・糖・電解質・ビタミン、フィルグラスチム（遺伝子組換え）、乳酸リンゲル液	併用薬（ドセタキセル）、化学療法歴
60 歳代 ■ 性	発熱性好中球減少症	非小細胞肺癌	不明	不明	フィルグラスチム（遺伝子組換え）、ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）、ドセタキセル	併用薬（ドセタキセル）
不明/不明	発熱性好中球減少症	不明	不明	不明	パクリタキセル	併用薬（パクリタキセル）
70 歳代 ■ 性	発熱性好中球減少症	胃癌	十二指腸癌、胆嚢結石、総胆管結石、B 型肝炎キャリア	■	人血清アルブミン、経腸成分栄養剤、エンテカビル水和物、クリンダマイシン塩酸塩、牛車腎気丸エキス、ドパミン、パクリタキセル、ピリドキサルリン酸エステル水和物、フロセミド、メコバラミン、メロペネム、酸素	併用薬（パクリタキセル）、患者背景（年齢）、化学療法歴

表 1.4.1-3 発熱性好中球減少症（転帰死亡）の症例一覧（続き）

年齢/性別	基本語	原疾患	合併症/既往歴	発現までの日数	併用薬	本剤以外の要因
70 歳代 ■ 性	発熱性好中球減少症	非小細胞肺癌	関節リウマチ、右胸水貯留	■	ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）、セフェピム塩酸塩水和物、ドセタキセル	併用薬（ドセタキセル）、患者背景（年齢、PS）、化学療法歴
70 歳代 ■ 性	発熱性好中球減少症	胃癌	癌性腹膜炎、腹膜播種転移、癌性腹水貯留、多発肝転移、全身浮腫	■	パクリタキセル、フィルグラスチム（遺伝子組換え）	併用薬（パクリタキセル）、患者背景（年齢、PS）、化学療法歴
60 歳代 ■ 性	発熱性好中球減少症	胃癌	なし	■	パクリタキセル、フィルグラスチム（遺伝子組換え）、メロペネム、トロンボモデュリンアルファ（遺伝子組換え）	併用薬（パクリタキセル）、化学療法歴
70 歳代 ■ 性	発熱性好中球減少症	胃癌	肺塞栓症	■	パクリタキセル（アルブミン懸濁型）、ダプトマイシン、タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム、バンコマイシン、フィルグラスチム（遺伝子組換え）、pH 4 処理酸性人免疫グロブリン、セフェピム塩酸塩水和物	併用薬（パクリタキセル（アルブミン懸濁型））、患者背景（年齢）

表 1.4.1-3 発熱性好中球減少症（転帰死亡）の症例一覧（続き）

年齢/性別	基本語	原疾患	合併症/既往歴	発現までの日数	併用薬	本剤以外の要因
70 歳代 ■ 性	発熱性好中球減少症	胃癌	2 型糖尿病	■	パクリタキセル（アルブミン懸濁型）、アムホテリシン B、スピロノラクトン、セフェピム塩酸塩水和物、ノルアドレナリン、フィルグラスチム（遺伝子組換え）、含糖酸化鉄、フロセミド	併用薬（パクリタキセル（アルブミン懸濁型））、患者背景（年齢）、化学療法歴
60 歳代 ■ 性	発熱性好中球減少症	非小細胞肺癌	関節リウマチ	■	タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナト、デキサメタゾン、ドセタキセル、ジフェンヒドラミン	併用薬（ドセタキセル

1.4.1.3 医薬品リスク管理計画における安全性検討事項

2015 年 6 月 22 日～2023 年 3 月 25 日に収集した副作用等のうち、本剤の医薬品リスク管理計画において安全性検討事項として設定している副作用の発現状況を以下に示す。詳細については、1.4.8.3 項で検討結果を述べる。

1.4.1.3.1 重要な特定されたリスク

1.4.1.3.1.1 動脈血栓塞栓症

動脈血栓塞栓症は 173 件（うち重篤は 150 件、死亡は 23 件）報告された。

1.4.1.3.1.2 静脈血栓塞栓症

静脈血栓塞栓症は 106 件（うち重篤は 65 件、死亡は 3 件）報告された。

1.4.1.3.1.3 Infusion Reaction

Infusion Reaction は 317 件（うち重篤は 76 件、死亡はなし）報告された。また、2020 年 11 月 27 日の投与時間短縮に関する承認取得後に報告された重篤事象のうち、本剤の予定投与時間が 30 分であったことを確認出来た事象は認められなかった。

1.4.1.3.1.4 消化管穿孔

消化管穿孔は 281 件（うち重篤は 280 件、死亡は 59 件）報告された。

1.4.1.3.1.5 出血

1.4.1.3.1.5.1 出血

出血は 820 件（うち重篤は 376 件、死亡は 74 件）報告された。

1.4.1.3.1.5.2 消化管出血

出血のうち、消化管出血は 201 件（うち重篤は 142 件、死亡は 18 件）報告された。

1.4.1.3.1.5.3 肺出血

出血のうち、肺出血は 62 件（うち重篤は 21 件、死亡は 10 件）報告された。

肺出血 62 件のうち、非小細胞肺癌患者からの報告は 44 件（うち重篤は 15 件、死亡は 7 件）であった。組織型の情報が得られている患者のうち、扁平上皮癌は 6 件（うち重篤は 4 件、死亡は 2 件）、非扁平上皮癌は 12 件（うち重篤は 7 件、死亡は 4 件）であった。

1.4.1.3.1.6 好中球減少症／発熱性好中球減少症／白血球減少症

1.4.1.3.1.6.1 好中球減少症

好中球減少症は 1,969 件（うち重篤は 565 件、死亡は 3 件）報告された。

1.4.1.3.1.6.2 発熱性好中球減少症

発熱性好中球減少症は 494 件（うち重篤は 410 件、死亡は 17 件）報告された。

1.4.1.3.1.6.3 白血球減少症

白血球減少症は 344 件（うち重篤は 60 件、死亡は 1 件）報告された。

1.4.1.3.1.7 うっ血性心不全

うっ血性心不全は 437 件（うち重篤は 96 件、死亡は 2 件）報告された。

1.4.1.3.1.8 創傷治癒障害

創傷治癒障害は 51 件（うち重篤は 30 件、死亡はなし）報告された。

1.4.1.3.1.9 瘻孔

瘻孔は 16 件（うち重篤は 14 件、死亡はなし）報告された。

1.4.1.3.1.10 可逆性後白質脳症症候群

可逆性後白質脳症症候群は 9 件（うち重篤 8 件、死亡は 1 件）報告された。

1.4.1.3.1.11 高血圧

高血圧は 689 件（うち重篤は 90 件、死亡はなし）報告された。注目すべき事象として、悪性高血圧の発現はなく、高血圧クリーゼが 1 件報告された。

1.4.1.3.1.12 蛋白尿／ネフローゼ症候群

蛋白尿は 1,172 件（うち重篤は 253 件、死亡はなし）報告された。また、ネフローゼ症候群は 153 件（うち重篤は 137 件、死亡はなし）報告された。

1.4.1.3.1.13 感染症

感染症は 466 件（うち重篤は 289 件、死亡は 61 件）報告された。

1.4.1.3.1.14 血栓性微小血管症

血栓性微小血管症は 37 件（すべて重篤、死亡は 2 件）報告された。

1.4.1.3.2 重要な潜在的リスク

1.4.1.3.2.1 肝障害／肝不全

肝障害／肝不全は 229 件（うち重篤は 109 件、死亡は 11 件）報告された。

肝障害／肝不全のうち、肝細胞癌患者からの報告は 76 件（うち重篤は 38 件、死亡は 8 件）であった。Child-Pugh 分類の情報が得られている症例における Child-Pugh 分類別の主な副作用は、Child-Pugh 分類 A で腹水 18 件（うち重篤は 3 件、死亡はなし）、肝性脳症 6 件（うち重篤は 5 件、死亡はなし）、食道静脈瘤出血 4 件（すべて重篤、死亡はなし）、肝障害 4 件（すべて重篤、死亡はなし）、Child-Pugh 分類 B で腹水 5 件（うち重篤は 1 件、死亡はなし）、食道静脈瘤出血 3 件（すべて重篤、うち死亡 1 件）、肝不全 3 件（すべて死亡）であった。肝性脳症は 11 件（うち重篤は 9 件、死亡はなし）であり、本剤投与前の Child-Pugh 分類は A が 6 件、B が 1 件、不明が 4 件であった。

1.4.1.3.2.2 間質性肺疾患

間質性肺疾患は 299 件（うち重篤は 259 件、死亡は 51 件）報告された。

1.4.1.3.3 重要な不足情報

本剤の医薬品リスク管理計画書では、重要な不足情報は設定していない。

1.4.2 追加の医薬品安全性監視計画の実施結果

1.4.2.1 治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における特定使用成績調査 —I4T-JE-B001—

2015 年 7 月から 2019 年 6 月まで治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における特定使用成績調査（以下、B001 調査）を実施した。詳細は「205_製造販売後調査等の報告書-1-1」及び「205_製造販売後調査等の報告書-1-2」参照。

B001 調査では 687 例が登録され、658 例を安全性解析対象症例とした。医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項に該当する副作用・感染症発現状況を別紙様式 12(1)に、副作用・感染症の発現状況を別紙様式 15(1)に示す。

B001 調査での副作用発現割合は 70.52% (464/658 例) であり、非重篤な副作用及び重篤な副作用の発現割合は、それぞれ 66.57% (438/658 例)、14.29% (94/658 例) であった。主な副作用 (5%以上発現したもの) は、好中球数減少 30.09% (198/658 例)、高血圧 15.20% (100/658 例)、食欲減退 10.94% (72/658 例)、白血球数減少 8.21% (54/658 例)、貧血及び蛋白尿各 6.53% (43/658 例)、鼻出血及び倦怠感各 6.38% (42/658 例)、疲労 5.78% (38/658 例)、発熱性好中球減少症 5.17% (34/658 例)、末梢性ニューロパチー 5.02% (33/658 例) であった。主な副作用のうち重篤であったものは、好中球数減少 3.65% (24/658 例)、発熱性好中球減少症 3.19% (21/658 例)、食欲減退 1.52% (10/658 例)、白血球数減少 1.06% (7/658 例)、貧血及び倦怠感各 0.46% (3/658 例)、疲労 0.30% (2/658 例)、高血圧、蛋白尿及び鼻出血各 0.15% (1/658 例) であった。末梢性ニューロパチーには重篤例は認められなかった。

重点調査項目とした有害事象 (動脈血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症、Infusion reaction、消化管穿孔、出血、うっ血性心不全、創傷治癒障害、瘻孔、可逆性後白質脳症症候群、高血圧、蛋白尿及び肝障害/肝不全)、重要な特定されたリスク (好中球減少症/白血球減少症)、重要な潜在的リスク (間質性肺疾患) 及び神経毒性に分類された有害事象について検討した結果、新たに注意喚起が必要な安全性上の懸念は認められなかった。

副作用発現割合に統計的有意差が認められた要因は、BMI、薬剤アレルギーの有無、胃癌に対する前治療歴の有無及び ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) PS (Performance Status) であった。しかしながら、各サブグループの事象数及び患者数が少ないことにより有意差が認められた可能性があり、結果の解釈には注意が必要である。

高齢者 (65 歳以上)、腎機能障害患者、肝機能障害患者、腹水患者等の特殊な背景を有する患者における安全性を評価した結果、懸念事項は認められなかった。また、小児 (15 歳未満) 及び妊婦に該当する患者の情報は収集されず、これらの患者に関するデータは得られなかった。以上の結果から、新たな対策が必要な安全性懸念事項はなかった。

以上より、B001 調査では新たな安全性懸念事項は認められなかったため、新たな対応は不要と考える。

1.4.2.2 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における特定使用成績調査

—I4T-JE-B006—

2016 年 8 月から 2020 年 4 月まで治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における特定使用成績調査 (以下、B006 調査) を実施した。詳細は「205_製造販売後調査等の報告書-2-1」及び「205_製造販売後調査等の報告書-2-2」参照。

B006 調査では 366 例が登録され、362 例を安全性解析対象症例とした。医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項に該当する副作用・感染症発現状況を別紙様式 12(2)に、副作用・感染症の発現状況を別紙様式 15(2)に示す。

B006 調査での副作用発現割合は 71.27% (258/362 例) で、主な副作用 (上位 5 位) は、好中球数減少 25.14% (91/362 例)、高血圧 15.47% (56/362 例)、蛋白尿 13.54% (49/362 例)、倦怠感 9.12% (33/362 例)、食欲減退 8.01% (29/362 例) であった。重篤な副作用発現割合は 12.43%

(45/362 例) で、主な重篤な副作用 (5 例以上に発現) は、好中球数減少 2.76% (10/362 例) 及び高血圧 1.38% (5/362 例) であった。

B006 調査を含むラムシルマブの製造販売後調査で重点調査項目とした有害事象 (動脈血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症、Infusion reaction、消化管穿孔、出血、うっ血性心不全、創傷治癒障害、瘻孔、可逆性後白質脳症症候群、高血圧、尿蛋白／ネフローゼ症候群、肝障害／肝不全、間質性肺疾患)、重要な特定されたリスク (好中球減少症／発熱性好中球減少症／白血球減少症) について検討した結果、新たに注意喚起が必要な安全性上の懸念は認められなかった。

副作用発現割合に統計的有意差が認められた要因は、RAS (*Kras/Nras*) 遺伝子変異の有無及び原発巣の有無であった。しかしながら、各有無別の副作用発現割合の差は小さく、安全性に関する新たな懸念を示唆するものではないと考える。

高齢者 (65 歳以上)、肝機能障害患者、腎機能障害患者、高血圧患者、ECOG PS 不良患者 (PS 2 以上) 等の特別な背景を有する患者における安全性を評価した結果、懸念事項は認められなかった。また、小児 (15 歳未満) 及び妊婦に該当する患者の登録はなかった。以上の結果から、新たな対策が必要な安全性懸念事項はなかった。

以上より、B006 調査では新たな安全性懸念事項は認められなかったため、新たな対応は不要と考える。

1.4.2.3 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者における特定使用成績調査

—I4T-JE-B005—

2016 年 8 月から 2020 年 1 月まで切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者における特定使用成績調査 (以下、B005 調査) を実施した。詳細は「205_製造販売後調査等の報告書-3-1」及び「205_製造販売後調査等の報告書-3-2」参照。

B005 調査では 401 例が登録され、398 例を安全性及び有効性解析対象症例とした。医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項に該当する副作用・感染症発現状況を別紙様式 12(3)に、副作用・感染症の発現状況を別紙様式 15(3)に示す。

B005 調査での副作用発現割合は 70.85% (282/398 例) で、主な副作用 (上位 5 位) は、倦怠感 11.31% (45/398 例)、食欲減退及び好中球数減少が各 11.06% (44/398 例)、口内炎 9.05% (36/398 例)、発熱性好中球減少症及び鼻出血が各 8.54% (34/398 例) であった。重篤な副作用発現割合は 27.14% (108/398 例) で、主な重篤な副作用 (5 例以上に発現) は、発熱性好中球減少症 7.04% (28/398 例)、好中球数減少 4.52% (18/398 例)、好中球減少症 3.27% (13/398 例)、間質性肺疾患 2.26% (9/398 例)、肺炎 1.51% (6/398 例) であった。

重点調査項目とした有害事象 (動脈血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症、Infusion reaction、消化管穿孔、出血 [特に肺出血]、うっ血性心不全、創傷治癒障害、瘻孔、可逆性後白質脳症症候群、高血圧、蛋白尿／ネフローゼ症候群、肝障害／肝不全、発熱性好中球減少症、間質性肺疾患) に分類された有害事象について検討した結果、新たに注意喚起が必要な安全性上の懸念は認められなかった。

副作用発現割合に統計的有意差が認められた要因は、年齢区分 (70 歳未満／70 歳以上) であった。しかしながら、年齢区分 (65 歳未満／65 歳以上) 及び (75 歳未満／75 歳以上) において

は、統計学的な有意差は認められなかった。なお、背景因子の調整や詳細な解析は行われていないため、70 歳未満／70 歳以上で認められた統計学的有意差については慎重に解釈する必要がある。

高齢者（65 歳以上）、腎機能障害患者、肝機能障害患者等の特別な背景を有する患者における安全性を評価した結果、懸念事項は認められなかった。また、小児（15 歳未満）及び妊婦に該当する患者の登録はなかった。以上の結果から、新たな対策が必要な安全性懸念事項はなかった。

以上より、B005 調査では新たな安全性懸念事項は認められなかったため、新たな対応は不要と考える。

1.4.3 安全性に関する措置

1.4.3.1 国内

該当なし。

1.4.3.2 外国

外国措置報告の状況を別紙様式 13 に示す。再審査期間中に総合機構に報告した外国措置報告は 7 報であった。

1 報目は、血栓性微小血管症について Safety Topic Report が作成された報告であった。また、2 報目は、中核データシートに血栓性微小血管症及び血管腫が追記された報告であった。本報告を受け、国内の添付文書改訂を改訂した。

3 報目は、Core Risk Management Plan（Core RMP）が version ■ に改訂された報告であった。変更点として、重要な特定されたリスクから高血圧、Infusion Reaction、蛋白尿、うっ血性心不全が削除された。また、重要な潜在的リスクから創傷治癒障害、瘻孔が削除され、好中球減少症に続発する重篤な感染症が追加された。新たに重要な潜在的リスクに追加された好中球減少症に続発する重篤な感染症に関しては、日本の RMP において好中球減少症／発熱性好中球減少症／白血球減少症が重要な特定されたリスクに位置づけられているため、対応不要とした。

4 報目は、欧州の規制当局からの要請を受けて製品概要に動脈瘤及び動脈解離が追記されたことについての報告であった。また、5 報目は、米国の規制当局からの指示に基づき、米国添付文書（United States Package Inserts）に大動脈を含む動脈瘤、動脈解離及び動脈破裂が追記されたことについての報告であった。国内の添付文書及び医薬品リスク管理計画書の改訂について総合機構からの照会事項を受領し対応を協議した結果、いずれも改訂は不要とすることで合意を得た。

6 報目は、香港での品質上の問題がある可能性のある本剤 1 ロットの回収に関する報告であった。本件においては、日本へ輸入された当該ロット製品について国内にて全数目視選別を実施し、これまでに当該ロットに関連する健康被害の報告は受けていない。

7 報目は、企業中核データシート（Core Company Data Sheet）の改訂により C.4 “Special Warnings and Special Precautions for Use” の項に Heart Failure に関する注意喚起が追加された事についての報告であった。国内においては、うっ血性心不全について添付文書の重大な副作用の項及び医薬品リスク管理計画書の重要な特定されたリスクに記載をして注意喚起を行っており、本件に伴う対応はいずれも不要と判断した。

1.4.4 安全性に関する研究報告

該当なし。

1.4.5 特定の背景を有する患者への投与に関する情報

特定の背景を有する患者については、主に特定使用成績調査（B001 調査、B006 調査、B005 調査）において収集された情報をもとに検討した。

1.4.5.1 小児

いずれの特定使用成績調査においても小児（15 歳未満）に該当する症例はなかった。

1.4.5.2 高齢者

特定使用成績調査において収集された年齢区分（65 歳未満／65 歳以上）別の副作用発現割合は、B001 調査では 65 歳未満が 68.64%（151/220 例）、高齢者（65 歳以上）が 71.46%（313/438 例）であり、B006 調査では 65 歳未満が 72.22%（104/144 例）、高齢者（65 歳以上）が 70.64%（154/218 例）、B005 調査では 65 歳未満が 66.24%（104/157 例）、高齢者（65 歳以上）が 73.86%（178/241 例）であった。なお、B005 調査において 70 歳未満／70 歳以上で統計学的有意差が認められたが、他の背景因子の調整や詳細な解析は行われていないため、慎重に解釈する必要がある。

以上の結果から、新たな対策が必要な安全性懸念事項はなかった。

1.4.5.3 妊婦

いずれの特定使用成績調査においても妊娠症例はなかった。

1.4.5.4 腎機能障害を有する患者

特定使用成績調査において収集された腎機能障害有無別の副作用発現割合は、B001 調査では腎機能障害ありが 78.57%（55/70 例）、なしが 69.51%（408/587 例）であり、B006 調査では腎機能障害ありが 77.27%（17/22 例）、なしが 70.88%（241/340 例）、B005 調査では腎機能障害ありが 84.62%（33/39 例）、なしが 69.36%（249/359 例）であった。いずれの調査においても統計学的有意差は認められなかった。

以上の結果から、新たな対策が必要な安全性懸念事項はなかった。

1.4.5.5 肝機能障害を有する患者

特定使用成績調査において収集された肝機能障害有無別の副作用発現割合は、B001 調査では肝機能障害ありが 68.75%（22/32 例）、なしが 70.56%（441/625 例）であり、B006 調査では肝機能障害ありが 66.67%（14/21 例）、なしが 71.55%（244/341 例）、B005 調査では肝機能障害ありが 80.77%（21/26 例）、なしが 70.16%（261/372 例）であった。いずれの調査においても統計学的有意差は認められなかった。

以上の結果から、新たな対策が必要な安全性懸念事項はなかった。

1.4.6 追加のリスク最小化計画の実施結果

別紙様式 8 に示したとおり、追加のリスク最小化活動として、市販直後調査、医療従事者向け資材（医薬品リスク解説書）の作成及び配布を実施した。

市販直後調査は、2015 年 6 月 22 日（販売開始日）から 2015 年 12 月 21 日まで実施し、対象医療機関数は 1,085 施設であった。当該期間中に収集した副作用は 518 例 758 件であり、このうち重篤な副作用は 200 例 267 件であった。本調査結果からは、本剤の安全性プロファイルに変更をきたすような重大な副作用の集積は認められなかった。

医療従事者向け資材（医薬品リスク解説書）の作成及び配布は、販売開始時から実施中である。再審査期間終了時までには安全性上新たな問題は認められておらず、医薬品リスク管理計画書の改訂に伴う内容の変更を除き、内容の変更も行っていない。

以上のことから、新たな追加のリスク最小化計画は必要ないと考える。

1.4.7 その他の安全性に関する事項

該当なし。

1.4.8 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察

1.4.8.1 未知重篤事象

報告の多かった主な未知の重篤副作用のうち特記すべき副作用について、以下に検討結果を記載する。

1.4.8.1.1 腹膜炎

腹膜炎については、情報が十分に得られている 57 件のうち、消化器癌患者からの報告が 53 件、先行事象ありが 52 件（先行事象：消化管穿孔 50 件、粘膜皮膚接合部離開 1 件、十二指腸球部破裂 1 件）、腹膜播種または腹膜転移ありが 30 件であった。また 53 件で他の化学療法と併用されていた。腹膜炎のリスク因子である原疾患（消化器癌）や合併症／既往歴（腹膜播種又は腹膜転移）を有する患者、消化管穿孔等の先行事象および併用化学療法等の本剤以外の要因が考えられ、本剤との因果関係を強く示唆する情報は得られていないことから、特段の対応は不要と考えた。

1.4.8.1.2 間質性肺疾患

間質性肺疾患については、情報が十分に得られている 33 件のうち、非小細胞肺癌患者からの報告が 20 件であった。間質性肺疾患の合併症／既往歴ありが 6 件、慢性閉塞性肺疾患や肺気腫等の肺疾患の合併症／既往歴ありが 5 件、60 歳以上の高齢者が 30 件、喫煙歴ありが 16 件、胸部への放射線治療歴ありが 5 件であった。また、33 件で他の化学療法と併用されており、8 件で免疫チェックポイント阻害剤による治療歴を有していた。間質性肺疾患のリスク因子である原疾患（非小細胞肺癌）、合併症／既往歴（間質性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患または肺気腫）、患者背景（60 歳以上、喫煙歴あり、放射線治療歴あり）を有する患者、併用化学療法や免疫チェックポ

イント阻害剤による治療歴等の本剤以外の要因が考えられた。本剤との因果関係を強く示唆する情報が得られていないことから、特段の対応は不要と考えた。

1.4.8.1.3 死亡

報告事象名が死亡であった事象については、再調査を依頼し追加の情報入手を試みたものの、死因または死亡に至る経過等の詳細情報が入手できず評価が困難であった。本剤との因果関係を強く示唆する情報が得られていないことから、追加の安全対策は不要と考えた。

1.4.8.2 転帰が死亡であった事象

1.4.8.2.1 間質性肺疾患

転帰が死亡であった間質性肺疾患は、表 1.4.1-2 及び 1.4.8.1.2 項に示したとおり、本剤以外の要因として原疾患（非小細胞肺癌）、合併症／既往歴（間質性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患または肺気腫）、患者背景（60 歳以上、喫煙歴あり、放射線治療歴あり）、併用化学療法や免疫チェックポイント阻害剤による治療歴等が考えられた。間質性肺疾患は致死的な転帰を辿りうる事象であることが知られている。添付文書の重大な副作用に間質性肺疾患を記載し注意喚起を行っており、現行の添付文書の注意喚起での想定を超える集積状況ではないことから、追加の安全対策は不要と考えた。

1.4.8.2.2 発熱性好中球減少症

表 1.4.1-3 に示したとおり、転帰が死亡であった発熱性好中球減少症 17 件のうち、10 件は発熱性好中球減少症に続発する感染症（敗血症性ショック 4 件、肺炎 4 件、敗血症 1 件、細菌性肺炎 1 件）により死亡に至った。化学療法による治療歴ありが 13 件、65 歳以上の高齢者が 11 件、PS 2 以上が 2 件であった。また、17 件中全てにおいて、他の化学療法（パクリタキセル、パクリタキセル〔アルブミン懸濁型〕又はドセタキセル）と併用されていた。担癌患者は免疫力低下による易感染状態にあり、重篤感染症に感染した場合は致死的な転帰を辿ることも想定される。添付文書の重要な基本的注意及び重大な副作用に発熱性好中球減少症を記載し注意喚起を行っており、現行の添付文書の注意喚起での想定を超える集積状況ではないことから、追加の安全対策は不要と考えた。

1.4.8.2.3 肺炎

転帰が死亡であった肺炎については、本剤以外の要因として、併用薬、併存症（好中球減少症、発熱性好中球減少症、消化管穿孔）、原疾患による低免疫状態などの影響が考えられた。担癌患者は免疫力低下による易感染状態にあり、重篤感染症に感染した場合は致死的な転帰を辿ることも想定される。添付文書の重大な副作用に肺炎を記載し注意喚起を行っており、現行の添付文書の注意喚起での想定を超える集積状況ではないことから、追加の安全対策は不要と考えた。

1.4.8.2.4 胃穿孔、消化管穿孔

転帰が死亡であった胃穿孔又は消化管穿孔については、情報が十分に得られている 24 件のうち、非小細胞肺癌の 1 件を除きいずれも消化器癌（胃癌又は結腸・直腸癌）患者からの報告であった。潰瘍、ステント留置、狭窄、イレウス、通過障害等の合併症／既往歴ありが 14 件であった。一般的に胃穿孔、消化管穿孔等の消化管穿孔関連事象は致死率が高いと考えられており、治験時にも死亡例は報告されている。添付文書の警告、特定の背景を有する患者に関する注意及び重大な副作用にて、消化管穿孔にて、死亡に至る例が報告されていることも含めて記載し注意喚起を行っており、現行の添付文書の注意喚起での想定を超える集積状況ではないことから、追加の安全対策は不要と考えた。

1.4.8.3 医薬品リスク管理計画における安全性検討事項

1.4.8.3.1 動脈血栓塞栓症

動脈血栓塞栓症のうち、転帰死亡であった播種性血管内凝固、脳梗塞、心筋梗塞等に関しては、本剤以外の要因として原疾患、合併症及び併発症（敗血症、消化管出血、高血圧、心房細動など）が考えられた。死亡のおそれ及び重篤例では多くが転帰回復または軽快であった。添付文書の警告、特定の背景を有する患者に関する注意及び重大な副作用にて動脈血栓塞栓症に関して記載し注意喚起を行っており、現行の添付文書の注意喚起での想定を超える集積状況ではないことから、追加の安全対策は不要と考えた。

1.4.8.3.2 静脈血栓塞栓症

静脈血栓塞栓症のうち、転帰死亡であった遊走性血栓静脈炎、血栓症、肺塞栓症に関しては、本剤以外の要因として原疾患（肺癌、胃癌等の悪性腫瘍）、患者背景（長期臥床、肥満）、併存症（癌性髄膜炎）などが考えられ、本剤との因果関係を強く示唆する情報は得られなかった。添付文書の特定の背景を有する患者に関する注意及び重大な副作用にて静脈血栓塞栓症に関して記載し注意喚起を行っており、現行の添付文書の注意喚起での想定を超える集積状況ではないことから、追加の安全対策は不要と考えた。

1.4.8.3.3 Infusion Reaction

Infusion Reaction のうち、生命を脅かすと報告された注入に伴う反応 7 件は全例転帰が回復または軽快であった。添付文書の重要な基本的注意及び重大な副作用にて Infusion Reaction に関して記載し注意喚起を行っており、現行の添付文書の注意喚起での想定を超える集積状況ではないことから、追加の安全対策は不要と考えた。

1.4.8.3.4 消化管穿孔

消化管穿孔のうち、転帰死亡であった胃穿孔、消化管穿孔、腹膜炎等に関しては消化器癌からの報告が多く、本剤以外の要因として原疾患の影響が考えられた。添付文書の警告、特定の背景を有する患者に関する注意及び重大な副作用にて消化管穿孔に関して記載し注意喚起を行ってお

り、現行の添付文書の注意喚起での想定を超える集積状況ではないことから、追加の安全対策は不要と考えた。

1.4.8.3.5 出血

1.4.8.3.5.1 出血

出血のうち、転帰死亡であった腫瘍出血、播種性血管内凝固等に関しては、本剤以外の要因として原疾患（胃癌等の悪性腫瘍）、先行事象（播種性血管内凝固、消化管穿孔）、併用薬（抗凝固剤）などが考えられた。添付文書の警告、特定の背景を有する患者に関する注意及び重大な副作用にて出血に関して記載し注意喚起を行っており、現行の添付文書の注意喚起での想定を超える集積状況ではないことから、追加の安全対策は不要と考えた。

1.4.8.3.5.1.1 消化管出血

消化管出血のうち、転帰死亡であった胃腸出血、胃出血等に関しては、本剤以外の要因として原疾患（胃癌等の悪性腫瘍）、併用薬（抗凝固剤）などが考えられた。

1.4.8.3.5.1.2 肺出血

肺出血のうち、転帰死亡であった肺胞出血、肺出血等に関しては、本剤以外の要因として原疾患、放射線治療歴及び併用薬（抗凝固剤）などが考えられた。

非小細胞肺癌患者からの肺出血の報告のうち、組織型の情報が得られている患者において、扁平上皮癌と非扁平上皮癌の報告件数に大きな違いは認められず、本剤による肺出血のリスクは組織型別で大きな差はないと考えられた。

1.4.8.3.6 好中球減少症／発熱性好中球減少症／白血球減少症

1.4.8.3.6.1 好中球減少症

好中球減少症のうち、転帰死亡であった事象は好中球減少症に続発する感染症（肺炎または敗血症）により死亡に至ったが、本剤以外の要因として併用薬（パクリタキセル）の影響も考えられ、本剤との因果関係を強く示唆する情報は得られなかった。添付文書の重要な基本的注意及び重大な副作用に好中球減少症に関して記載し注意喚起を行っており、現行の添付文書の注意喚起での想定を超える集積状況ではないことから、追加の安全対策は不要と考えた。

1.4.8.3.6.2 発熱性好中球減少症

発熱性好中球減少症のうち、転帰死亡であった事象については 1.4.8.2.2 項で述べたとおりである。添付文書の重要な基本的注意及び重大な副作用に発熱性好中球減少症を記載し注意喚起を行っており、現行の添付文書の注意喚起での想定を超える集積状況ではないことから、追加の安全対策は不要と考えた。

1.4.8.3.6.3 白血球減少症

白血球減少症のうち、転帰死亡であった 1 例は本剤以外の要因として併用薬（パクリタキセル）、患者背景（褥瘡、ポート増設、低アルブミン血症による浮腫などによる皮膚バリア破綻等の易感染状態であった）などが考えられ、本剤との因果関係を強く示唆する情報は得られなかった。添付文書の重要な基本的注意及び重大な副作用にて白血球減少症に関して記載し注意喚起を行っており、現行の添付文書の注意喚起での想定を超える集積状況ではないことから、追加の安全対策は不要と考えた。

1.4.8.3.7 うっ血性心不全

うっ血性心不全のうち、転帰死亡であった心不全及び肺水腫は、本剤以外の要因として患者背景（癌性リンパ管症及び本剤投与前からの心機能低下等）が考えられ、本剤との因果関係を強く示唆する情報は得られなかった。添付文書の重大な副作用にてうっ血性心不全に関して記載し注意喚起を行っており、現行の添付文書の注意喚起での想定を超える集積状況ではないことから、追加の安全対策は不要と考えた。

1.4.8.3.8 創傷治癒障害

創傷治癒障害に関しては、添付文書の重要な基本的注意、特定の背景を有する患者に関する注意及び重大な副作用にて創傷治癒障害に関して記載し注意喚起を行っており、現行の添付文書の注意喚起での想定を超える集積状況ではないことから、追加の安全対策は不要と考えた。

1.4.8.3.9 瘻孔

瘻孔に関しては、添付文書の重大な副作用にて瘻孔に関して記載し注意喚起を行っており、現行の添付文書の注意喚起での想定を超える集積状況ではないことから、追加の安全対策は不要と考えた。

1.4.8.3.10 可逆性後白質脳症症候群

可逆性後白質脳症症候群のうち、転帰死亡であった事象は本剤以外の要因として特筆すべきものはなかった。添付文書の重大な副作用にて可逆性後白質脳症症候群に関して記載し注意喚起を行っており、現行の添付文書の注意喚起での想定を超える集積状況ではないことから、追加の安全対策は不要と考えた。

1.4.8.3.11 高血圧

高血圧に関しては、添付文書の重要な基本的注意、特定の背景を有する患者に関する注意及びその他の副作用にて高血圧に関して記載し注意喚起を行っており、現行の添付文書の注意喚起での想定を超える集積状況ではないことから、追加の安全対策は不要と考えた。

1.4.8.3.12 蛋白尿／ネフローゼ症候群

蛋白尿／ネフローゼ症候群に関しては、添付文書の重要な基本的注意及び重大な副作用にて蛋白尿／ネフローゼ症候群に関して記載し注意喚起を行っており、現行の添付文書の注意喚起での想定を超える集積状況ではないことから、追加の安全対策は不要と考えた。

1.4.8.3.13 感染症

感染症のうち、転帰死亡であった事象のうち肺炎、腹膜炎、誤嚥性肺炎、敗血症、敗血症性ショック等に関しては、本剤以外の要因として、併用薬、併存症（好中球減少症、発熱性好中球減少症、消化管穿孔）、患者背景（原疾患による低免疫状態）などのその他の要因を有している症例が多く、本剤との因果関係を強く示唆する情報は得られなかった。添付文書の重大な副作用にて感染症に関して記載し注意喚起を行っており、現行の添付文書の注意喚起での想定を超える集積状況ではないことから、追加の安全対策は不要と考えた。

1.4.8.3.14 血栓性微小血管症

血栓性微小血管症のうち、血栓性微小血管症及び微小血管症性溶血性貧血に関しては、本剤以外の要因として特筆すべきものはなかった。添付文書の重大な副作用にて血栓性微小血管症に関して記載し注意喚起を行っており、現行の添付文書の注意喚起での想定を超える集積状況ではないことから、追加の安全対策は不要と考えた。

1.4.8.3.15 肝障害／肝不全

肝障害／肝不全のうち、転帰死亡であった事象はいずれも肝細胞癌患者からの報告であった。複数例報告された肝不全に関しては、詳細情報が得られている症例では本剤以外の要因として原疾患の進行、併存症（食道静脈瘤の破裂、消化管出血など）などのその他の要因を有しており、本剤との因果関係を強く示唆する情報は得られなかった。添付文書の特定の背景を有する患者に関する注意及び重大な副作用にて肝障害／肝不全に関して記載し注意喚起を行っており、現行の添付文書の注意喚起での想定を超える集積状況ではないことから、追加の安全対策は不要と考えた。

1.4.8.3.16 間質性肺疾患

間質性肺疾患のうち、転帰死亡であった間質性肺疾患、肺臓炎等に関しては、詳細情報が得られている症例では本剤以外の要因として、前治療（ペムブロリズマブ等）、併用薬（ドセタキセル又はパクリタキセル等）、合併症／既往歴（特発性肺線維症）などの本剤以外の要因が認められ、本剤との因果関係を強く示唆する情報は得られなかった。添付文書の重大な副作用にて間質性肺疾患に関して記載し注意喚起を行っており、現行の添付文書の注意喚起での想定を超える集積状況ではないことから、追加の安全対策は不要と考えた。

1.4.8.4 特定使用成績調査

1.4.2.1～1.4.2.3 項で述べたとおり、特定使用成績調査（B001 調査、B006 調査、B005 調査）において副作用発現状況及び重点調査項目とした有害事象、特殊な背景を有する患者における安全性等について検討した結果、新たに注意喚起が必要な安全性上の懸念は認められなかった。

以上のことから、新たな追加のリスク最小化計画は不要と考える。

1.4.8.5 安全性に関する考察のまとめ

1.4.8.1～1.4.8.4 項での考察のとおり、安全性上の新たな懸念を示唆する報告はなかった。また、外国措置報告においても、安全性に関する新たな問題は認められなかったことから、新たな対応は不要と考える。

1.5 有効性に関する検討

1.5.1 有効性に関する調査・試験の実施結果

1.5.1.1 治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における特定使用成績調査—I4T-JE-B001—

2015 年 7 月から 2019 年 6 月まで治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における特定使用成績調査を実施した。詳細は「205_製造販売後調査等の報告書-1-1」及び「205_製造販売後調査等の報告書-1-2」参照。

B001 調査では 687 例が登録され、658 例を有効性解析対象症例とした。

有効性について、患者背景因子別の死亡率と Kaplan-Meier 法による生存曲線を用いて検討した結果、懸念事項及び有効性の欠如を示唆する所見は認められなかった。また、高齢者（65 歳以上）、腎機能障害患者、肝機能障害患者及び腹水患者等の特別な背景を有する患者における有効性を評価した結果、懸念事項は認められなかった。

以上より、B001 調査では有効性の欠如を示唆する所見は認められなかったため、新たな対応は不要と考える。

1.5.1.2 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における特定使用成績調査—I4T-JE-B006—

2016 年 8 月から 2020 年 4 月まで治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における特定使用成績調査を実施した。詳細は「205_製造販売後調査等の報告書-2-1」及び「205_製造販売後調査等の報告書-2-2」参照。

B006 調査では 366 例が登録され、362 例を有効性解析対象症例とした。

有効性について、患者背景因子別の死亡率と Kaplan-Meier 法による生存曲線を用いて検討した結果、有効性に影響を及ぼす背景因子及び有効性の欠如を示唆する所見は認められなかった。また、高齢者（65 歳以上）、腎機能障害患者、肝機能障害患者等の特別な背景を有する患者における有効性を評価した結果、懸念事項は認められなかった。

以上より、B006 調査では有効性の欠如を示唆する所見は認められなかったため、新たな対応は不要と考える。

1.5.1.3 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者における特定使用成績調査—I4T-JE-B005—

2016 年 8 月から 2020 年 1 月まで切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者における特定使用成績調査を実施した。詳細は「205_製造販売後調査等の報告書-3-1」及び「205_製造販売後調査等の報告書-3-2」参照。

B005 調査では 401 例が登録され、398 例を有効性解析対象症例とした。

有効性について、患者背景因子別の死亡率と Kaplan-Meier 法による生存曲線を用いて検討した結果、有効性に影響を及ぼす背景因子及び有効性の欠如を示唆する所見は認められなかった。また、高齢者（65 歳以上）、腎機能障害患者及び肝機能障害患者等の特別な背景を有する患者における有効性を評価した結果、懸念事項は認められなかった。

以上より、B005 調査では有効性の欠如を示唆する所見は認められなかったため、新たな対応は不要と考える。

1.5.2 有効性に関する措置

1.5.2.1 国内

該当なし。

1.5.2.2 外国

該当なし。

1.5.3 有効性に関する研究報告

該当なし。

1.5.4 その他の有効性に関する事項

該当なし。

1.5.5 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察

特定使用成績調査（B001 調査、B006 調査、B005 調査）の結果から、有効性の欠如を示唆する所見は認められなかった。

1.6 総合評価

1.6.1 用法及び用量、効能又は効果の変更の要否

再審査期間中に集積した副作用情報の検討結果、特定使用成績調査の実施結果並びに外国措置報告より、本剤の安全性に関する新たな懸念及び有効性の欠如を示す結果は認められず、現行の用法及び用量、効能又は効果からの変更は不要と考える。

1.6.2 承認条件の見直しの要否

「1.2.4 承認条件」に記載したとおり、本剤の 2015 年 3 月 26 日の製造販売承認取得時に、医薬品リスク管理計画の策定及び実施が承認条件とされた。

再審査期間終了時まで安全性上の新たな懸念及び有効性に関する問題は認められていないことから、医薬品リスク管理計画書に基づく医薬品リスク管理計画は終了する。

1.6.3 添付文書等記載事項の改訂の要否

未知事象、重篤事象及び医薬品リスク管理計画における安全性検討事項を確認した結果、安全性上の新たな懸念を示唆する報告はなく、特段の問題は認められないため、添付文書等記載事項の改訂は不要と考える。

1.6.4 医薬品リスク管理計画の変更、追加又は終了の要否

通常の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動は継続して実施するが、安全性上の新たな懸念及び有効性に関する問題は認められていないことを踏まえ、医薬品リスク管理計画書に基づく医薬品リスク管理計画は終了する。

1.7 引用文献の一覧

- 1) Lu, D. et al. : J Biol Chem., 2003, 278 (44) , 43496-43507
- 2) Zhu, Z. et al. : Leukemia, 2003, 17 (3) , 604-611
- 3) Yamaguchi, K. et al.: Gastric Cancer, 2018, 21 (6) , 1041-1049
- 4) Ueda, S. et al. : Oncologist, 2015, 20 (5) , 493-494
- 5) Nakagawa K, et al.: Lancet Oncol. 2019, 20 (12) , 1655-1669
- 6) Chow, L. Q. M. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol., 2016, 78 (2) ,433-441
- 7) Stein, M. N. et al. : Clin. Pharmacol. Biopharm., 2016, 5 (4) , 161
- 8) Wang, D. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol., 2016, 78 (4) , 727-733
- 9) Davies, B. et al. : Pharm Res., 1993, 10, 1093-1095

再審査申請品目の概要

承認番号	1) 22700AMX00664000 2) 22700AMX00665000	承認年月日	2015 年 3 月 26 日
薬効分類	874291	再審査期間	8 年 (2015 年 3 月 26 日 ～2023 年 3 月 25 日)
販売名	1) サイラムザ点滴静注液 100 mg 2) サイラムザ点滴静注液 500 mg		
有効成分名	ラムシルマブ (遺伝子組換え)		
申請者名	日本イーライリリー株式会社		
含量及び剤形	1) 1 バイアル (10 mL) 中ラムシルマブ (遺伝子組換え) 100 mg 含有する注射剤 2) 1 バイアル (50 mL) 中ラムシルマブ (遺伝子組換え) 500 mg 含有する注射剤		
用法及び用量	1. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌、がん化学療法後に増悪した血清 AFP 値が 400 ng/mL 以上の切除不能な肝細胞癌 通常、成人には 2 週間に 1 回、ラムシルマブ (遺伝子組換え) として 1 回 8 mg/kg (体重) をおよそ 60 分かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。なお、患者の状態により適宜減量する。 2. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 イリノテカン塩酸塩水和物、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用において、通常、成人には 2 週間に 1 回、ラムシルマブ (遺伝子組換え) として 1 回 8 mg/kg (体重) をおよそ 60 分かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。なお、患者の状態により適宜減量する。 3. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合、ドセタキセルとの併用において、通常、成人には 3 週間に 1 回、ラムシルマブ (遺伝子組換え) として 1 回 10 mg/kg (体重) をおよそ 60 分かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。なお、患者の状態により適宜減量する。 EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合、エルロチニブ塩酸塩又はゲフィチニブとの併用において、通常、成人には 2 週間に 1 回、ラムシルマブ (遺伝子組換え) として 1 回 10 mg/kg (体重) をおよそ 60 分かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。なお、患者の状態により適宜減量する。		
効能又は効果	治癒切除不能な進行・再発の胃癌 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 がん化学療法後に増悪した血清 AFP 値が 400 ng/mL 以上の切除不能な肝細胞癌		
薬価収載年月日	2015 年 5 月 20 日	発売年月日	2015 年 6 月 22 日

再審査申請品目の概要（続き）

承認事項の一部変更 年月日及びその事項	2016 年 5 月 23 日に治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の効能・効果で承認事項一部変更の承認を取得。 2016 年 6 月 20 日に切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の効能・効果で承認事項一部変更の承認を取得。 2019 年 6 月 18 日にがん化学療法後に増悪した血清 AFP 値が 400 ng/mL 以上の切除不能な肝細胞癌の効能・効果で承認事項一部変更の承認を取得。 2020 年 11 月 27 日に切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する新用法及び用量で承認事項一部変更の承認を取得。 2020 年 11 月 27 日に全ての効能及び効果に対する新用法で承認事項一部変更の承認を取得。
備考	製造販売後調査等管理責任者： [redacted] [redacted] [redacted] 担当者： [redacted] 連絡先： TEL [redacted] FAX [redacted]

承認時までの副作用・感染症の発現状況

試験名：治療切除不能な進行・再発の胃癌、結腸・直腸癌、非小細胞肺癌及びがん化学療法後に増悪した
血清AFP値が400 ng/mL以上の切除不能な肝細胞癌患者を対象とした国内外第II相もしくは第III相臨床試験
[単独投与：JVDE試験、併用投与：JVBE試験、JVBB試験、JVCB試験、JVCY試験 (Part B and C)]

解析対象集団：ラムシルマブを投与された日本人集団

	承認時までの状況 (単独投与)	承認時までの状況 (併用投与)
安全性解析対象症例数	41	409
副作用等の発現症例数	31	407
副作用等の発現割合	75.61	99.51
副作用等の種類	副作用等の種類別 発現症例数 (発現割合：%)	副作用等の種類別 発現症例数 (発現割合：%)
感染症および寄生虫症	1 (2.44)	178 (43.52)
異型肺炎	0 (0.00)	1 (0.24)
気管支炎	0 (0.00)	1 (0.24)
蜂巣炎	0 (0.00)	2 (0.49)
結膜炎	0 (0.00)	17 (4.16)
膀胱炎	0 (0.00)	4 (0.98)
眼感染	0 (0.00)	1 (0.24)
毛包炎	0 (0.00)	1 (0.24)
胃腸炎	0 (0.00)	1 (0.24)
歯肉炎	0 (0.00)	8 (1.96)
ヘルペスウイルス感染	0 (0.00)	1 (0.24)
感染	0 (0.00)	5 (1.22)
インフルエンザ	0 (0.00)	1 (0.24)
鼻前庭炎	0 (0.00)	1 (0.24)
上咽頭炎	0 (0.00)	5 (1.22)
骨髄炎	0 (0.00)	2 (0.49)
中耳炎	0 (0.00)	1 (0.24)
爪囲炎	0 (0.00)	112 (27.38)
歯周炎	0 (0.00)	2 (0.49)
咽頭炎	0 (0.00)	5 (1.22)
肺炎	0 (0.00)	7 (1.71)
歯髄炎	0 (0.00)	1 (0.24)
膿疱性皮疹	0 (0.00)	2 (0.49)
鼻炎	0 (0.00)	1 (0.24)
敗血症	0 (0.00)	1 (0.24)
敗血症性ショック	0 (0.00)	2 (0.49)
皮膚感染	0 (0.00)	9 (2.20)
扁桃炎	0 (0.00)	1 (0.24)
上気道感染	0 (0.00)	11 (2.69)
尿路感染	0 (0.00)	1 (0.24)
創傷感染	0 (0.00)	2 (0.49)
肛門膿瘍	1 (2.44)	0 (0.00)
骨盤内感染	0 (0.00)	1 (0.24)
感染性小腸結腸炎	0 (0.00)	2 (0.49)
白癬感染	0 (0.00)	1 (0.24)
細菌感染	0 (0.00)	1 (0.24)
肺感染	0 (0.00)	6 (1.47)
肛門直腸感染	0 (0.00)	1 (0.24)
胆道感染	0 (0.00)	1 (0.24)
マイコプラズマ感染	0 (0.00)	1 (0.24)
医療機器関連感染	0 (0.00)	1 (0.24)
口唇感染	0 (0.00)	2 (0.49)
粘膜感染	0 (0.00)	1 (0.24)
口腔ヘルペス	0 (0.00)	1 (0.24)
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)	1 (2.44)	12 (2.93)
血管腫	0 (0.00)	2 (0.49)
化膿性肉芽腫	0 (0.00)	7 (1.71)
皮膚乳頭腫	0 (0.00)	1 (0.24)
腫瘍疼痛	0 (0.00)	1 (0.24)
腫瘍出血	1 (2.44)	0 (0.00)
腸間膜新生物	0 (0.00)	1 (0.24)
血液およびリンパ系障害	2 (4.88)	146 (35.70)
貧血	1 (2.44)	70 (17.11)
好酸球増加症	0 (0.00)	1 (0.24)
発熱性好中球減少症	0 (0.00)	35 (8.56)
白血球減少症	0 (0.00)	63 (15.40)
リンパ球減少症	0 (0.00)	2 (0.49)
好中球減少症	1 (2.44)	81 (19.80)

承認時までの副作用・感染症の発現状況

試験名：治癒切除不能な進行・再発の胃癌、結腸・直腸癌、非小細胞肺癌及びがん化学療法後に増悪した
血清AFP値が400 ng/mL以上の切除不能な肝細胞癌患者を対象とした国内外第II相もしくは第III相臨床試験
[単独投与：JVDE試験、併用投与：JVBE試験、JVBB試験、JVCB試験、JVCY試験 (Part B and C)]

解析対象集団：ラムシルマブを投与された日本人集団

	承認時までの状況 (単独投与)	承認時までの状況 (併用投与)
安全性解析対象症例数	41	409
副作用等の発現症例数	31	407
副作用等の発現割合	75.61	99.51
副作用等の種類	副作用等の種類別 発現症例数 (発現割合：%)	副作用等の種類別 発現症例数 (発現割合：%)
血小板減少症	0 (0.00)	16 (3.91)
骨髄機能不全	0 (0.00)	1 (0.24)
免疫系障害	0 (0.00)	4 (0.98)
過敏症	0 (0.00)	4 (0.98)
内分泌障害	2 (4.88)	3 (0.73)
甲状腺機能低下症	2 (4.88)	2 (0.49)
甲状腺炎	0 (0.00)	1 (0.24)
代謝および栄養障害	10 (24.39)	191 (46.70)
脱水	1 (2.44)	3 (0.73)
高カリウム血症	1 (2.44)	6 (1.47)
高トリグリセリド血症	0 (0.00)	1 (0.24)
高尿酸血症	0 (0.00)	4 (0.98)
低アルブミン血症	1 (2.44)	45 (11.00)
低カルシウム血症	0 (0.00)	2 (0.49)
低血糖	0 (0.00)	3 (0.73)
低カリウム血症	0 (0.00)	7 (1.71)
低マグネシウム血症	0 (0.00)	2 (0.49)
低ナトリウム血症	0 (0.00)	9 (2.20)
低リン酸血症	0 (0.00)	8 (1.96)
低蛋白血症	0 (0.00)	3 (0.73)
食欲減退	8 (19.51)	155 (37.90)
精神障害	0 (0.00)	13 (3.18)
不安	0 (0.00)	2 (0.49)
譫妄	0 (0.00)	1 (0.24)
うつ病	0 (0.00)	1 (0.24)
摂食障害	0 (0.00)	1 (0.24)
不眠症	0 (0.00)	8 (1.96)
神経系障害	4 (9.76)	179 (43.77)
脱力発作	0 (0.00)	1 (0.24)
脳梗塞	0 (0.00)	2 (0.49)
脳血管発作	1 (2.44)	0 (0.00)
コリン作動性症候群	0 (0.00)	9 (2.20)
浮動性めまい	0 (0.00)	7 (1.71)
構語障害	1 (2.44)	0 (0.00)
味覚異常	1 (2.44)	90 (22.00)
てんかん	1 (2.44)	0 (0.00)
頭痛	0 (0.00)	34 (8.31)
嗜眠	0 (0.00)	1 (0.24)
末梢性ニューロパチー	1 (2.44)	11 (2.69)
視神経炎	0 (0.00)	1 (0.24)
末梢性運動ニューロパチー	0 (0.00)	2 (0.49)
末梢性感覚ニューロパチー	0 (0.00)	68 (16.63)
味覚障害	0 (0.00)	1 (0.24)
眼障害	0 (0.00)	50 (12.22)
眼瞼炎	0 (0.00)	2 (0.49)
結膜出血	0 (0.00)	4 (0.98)
ドライアイ	0 (0.00)	7 (1.71)
眼脂	0 (0.00)	6 (1.47)
眼瞼浮腫	0 (0.00)	7 (1.71)
虹彩炎	0 (0.00)	1 (0.24)
流涙増加	0 (0.00)	14 (3.42)
眼充血	0 (0.00)	2 (0.49)
眼窩周囲浮腫	0 (0.00)	2 (0.49)
網膜出血	0 (0.00)	1 (0.24)
睫毛乱生	0 (0.00)	1 (0.24)
霧視	0 (0.00)	2 (0.49)
硝子体浮遊物	0 (0.00)	2 (0.49)
結膜充血	0 (0.00)	1 (0.24)
後天性涙道狭窄	0 (0.00)	1 (0.24)
角膜障害	0 (0.00)	1 (0.24)
眼瞼内反	0 (0.00)	2 (0.49)

承認時までの副作用・感染症の発現状況

試験名：治療切除不能な進行・再発の胃癌、結腸・直腸癌、非小細胞肺癌及びがん化学療法後に増悪した
血清AFP値が400 ng/mL以上の切除不能な肝細胞癌患者を対象とした国内外第II相もしくは第III相臨床試験
[単独投与：JVDE試験、併用投与：JVBE試験、JVBB試験、JVCG試験、JVCY試験(Part B and C)]

解析対象集団：ラムシルマブを投与された日本人集団

	承認時までの状況 (単独投与)	承認時までの状況 (併用投与)
安全性解析対象症例数	41	409
副作用等の発現症例数	31	407
副作用等の発現割合	75.61	99.51
副作用等の種類	副作用等の種類別 発現症例数（発現割合：％）	副作用等の種類別 発現症例数（発現割合：％）
耳および迷路障害	1（2.44）	9（2.20）
耳痛	0（0.00）	1（0.24）
耳鳴	1（2.44）	2（0.49）
回転性めまい	0（0.00）	5（1.22）
耳不快感	0（0.00）	1（0.24）
心臓障害	0（0.00）	10（2.44）
狭心症	0（0.00）	1（0.24）
左脚ブロック	0（0.00）	1（0.24）
心不全	0（0.00）	3（0.73）
急性心不全	0（0.00）	1（0.24）
うっ血性心不全	0（0.00）	1（0.24）
心筋梗塞	0（0.00）	1（0.24）
洞性徐脈	0（0.00）	1（0.24）
洞性頻脈	0（0.00）	1（0.24）
上室性期外収縮	0（0.00）	1（0.24）
上室性頻脈	0（0.00）	1（0.24）
血管障害	8（19.51）	175（42.79）
動脈硬化症	0（0.00）	1（0.24）
毛細血管漏出症候群	0（0.00）	1（0.24）
静脈塞栓症	0（0.00）	1（0.24）
潮紅	0（0.00）	6（1.47）
高血圧	8（19.51）	143（34.96）
低血圧	0（0.00）	1（0.24）
リンパ浮腫	0（0.00）	3（0.73）
静脈炎	0（0.00）	2（0.49）
血管炎	0（0.00）	8（1.96）
深部静脈血栓症	0（0.00）	3（0.73）
出血	0（0.00）	1（0.24）
ほてり	0（0.00）	5（1.22）
塞栓症	0（0.00）	7（1.71）
末梢静脈疾患	0（0.00）	1（0.24）
内出血	0（0.00）	3（0.73）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7（17.07）	233（56.97）
咳嗽	1（2.44）	2（0.49）
発声障害	2（4.88）	8（1.96）
呼吸困難	0（0.00）	4（0.98）
鼻出血	4（9.76）	187（45.72）
喀血	0（0.00）	7（1.71）
しゃっくり	0（0.00）	17（4.16）
低酸素症	0（0.00）	1（0.24）
間質性肺疾患	0（0.00）	5（1.22）
鼻乾燥	0（0.00）	1（0.24）
鼻茸	0（0.00）	1（0.24）
咽頭出血	0（0.00）	1（0.24）
胸水	0（0.00）	15（3.67）
胸膜炎	0（0.00）	1（0.24）
胸膜痛	0（0.00）	1（0.24）
肺臓炎	0（0.00）	6（1.47）
気胸	0（0.00）	7（1.71）
湿性咳嗽	0（0.00）	2（0.49）
肺出血	0（0.00）	3（0.73）
肺血栓症	0（0.00）	1（0.24）
アレルギー性鼻炎	0（0.00）	4（0.98）
鼻漏	0（0.00）	5（1.22）
上気道の炎症	0（0.00）	1（0.24）
声帯萎縮	0（0.00）	1（0.24）
鼻部不快感	0（0.00）	1（0.24）
副鼻腔障害	0（0.00）	2（0.49）
咽頭知覚不全	0（0.00）	1（0.24）
口腔咽頭痛	0（0.00）	10（2.44）
鼻粘膜びらん	0（0.00）	1（0.24）

承認時までの副作用・感染症の発現状況

試験名：治癒切除不能な進行・再発の胃癌、結腸・直腸癌、非小細胞肺癌及びがん化学療法後に増悪した
血清AFP値が400 ng/mL以上の切除不能な肝細胞癌患者を対象とした国内外第II相もしくは第III相臨床試験
[単独投与：JVDE試験、併用投与：JVBE試験、JVBB試験、JVCB試験、JVCY試験(Part B and C)]

解析対象集団：ラムシルマブを投与された日本人集団

	承認時までの状況 (単独投与)	承認時までの状況 (併用投与)
安全性解析対象症例数	41	409
副作用等の発現症例数	31	407
副作用等の発現割合	75.61	99.51
副作用等の種類	副作用等の種類別 発現症例数（発現割合：％）	副作用等の種類別 発現症例数（発現割合：％）
胃腸障害	8（19.51）	339（82.89）
腹部不快感	0（0.00）	1（0.24）
腹部膨満	1（2.44）	4（0.98）
腹痛	1（2.44）	13（3.18）
上腹部痛	1（2.44）	9（2.20）
口角口唇炎	0（0.00）	6（1.47）
腹水	1（2.44）	3（0.73）
口唇炎	1（2.44）	12（2.93）
便秘	0（0.00）	42（10.27）
齦歯	0（0.00）	3（0.73）
下痢	2（4.88）	206（50.37）
口内乾燥	0（0.00）	6（1.47）
消化不良	0（0.00）	2（0.49）
嚥下障害	0（0.00）	1（0.24）
変色便	0（0.00）	1（0.24）
胃出血	0（0.00）	1（0.24）
胃潰瘍	0（0.00）	1（0.24）
出血性胃潰瘍	0（0.00）	1（0.24）
胃炎	0（0.00）	9（2.20）
胃食道逆流性疾患	0（0.00）	1（0.24）
消化管穿孔	0（0.00）	2（0.49）
歯肉出血	0（0.00）	12（2.93）
歯肉痛	0（0.00）	4（0.98）
舌炎	0（0.00）	3（0.73）
舌痛	0（0.00）	1（0.24）
血便排泄	0（0.00）	2（0.49）
痔核	0（0.00）	4（0.98）
イレウス	0（0.00）	1（0.24）
腸閉塞	0（0.00）	1（0.24）
大腸穿孔	0（0.00）	1（0.24）
口腔内出血	0（0.00）	20（4.89）
口腔内潰瘍形成	0（0.00）	1（0.24）
悪心	2（4.88）	110（26.89）
食道潰瘍	0（0.00）	1（0.24）
食道静脈瘤出血	0（0.00）	1（0.24）
食道炎	0（0.00）	1（0.24）
口腔内痛	0（0.00）	2（0.49）
急性膵炎	0（0.00）	1（0.24）
歯周病	0（0.00）	8（1.96）
肛門周囲痛	0（0.00）	3（0.73）
直腸炎	0（0.00）	1（0.24）
口内炎	1（2.44）	208（50.86）
歯の脱落	0（0.00）	1（0.24）
歯痛	0（0.00）	6（1.47）
腸の軸捻転	0（0.00）	1（0.24）
嘔吐	0（0.00）	48（11.74）
肛門出血	0（0.00）	11（2.69）
肛門の炎症	0（0.00）	3（0.73）
下部消化管出血	0（0.00）	4（0.98）
大腸ポリープ	0（0.00）	1（0.24）
小腸出血	0（0.00）	1（0.24）
痔出血	0（0.00）	12（2.93）
唾液管の炎症	0（0.00）	1（0.24）
腸壁気腫症	0（0.00）	1（0.24）
口腔粘膜びらん	0（0.00）	1（0.24）
口腔障害	0（0.00）	1（0.24）
舌色素沈着	0（0.00）	1（0.24）
軟便	0（0.00）	1（0.24）

承認時までの副作用・感染症の発現状況

試験名：治療切除不能な進行・再発の胃癌、結腸・直腸癌、非小細胞肺癌及びがん化学療法後に増悪した
血清AFP値が400 ng/mL以上の切除不能な肝細胞癌患者を対象とした国内外第II相もしくは第III相臨床試験
[単独投与：JVDE試験、併用投与：JVBE試験、JVBB試験、JVCB試験、JVCY試験 (Part B and C)]

解析対象集団：ラムシルマブを投与された日本人集団

	承認時までの状況 (単独投与)	承認時までの状況 (併用投与)
安全性解析対象症例数	41	409
副作用等の発現症例数	31	407
副作用等の発現割合	75.61	99.51
副作用等の種類	副作用等の種類別 発現症例数 (発現割合：%)	副作用等の種類別 発現症例数 (発現割合：%)
肝胆道系障害	0 (0.00)	11 (2.69)
胆嚢炎	0 (0.00)	1 (0.24)
肝硬変	0 (0.00)	1 (0.24)
肝機能異常	0 (0.00)	7 (1.71)
肝障害	0 (0.00)	2 (0.49)
薬物性肝障害	0 (0.00)	1 (0.24)
皮膚および皮下組織障害	8 (19.51)	353 (86.31)
脱毛症	2 (4.88)	209 (51.10)
皮膚嚢腫	0 (0.00)	1 (0.24)
皮膚炎	0 (0.00)	2 (0.49)
ざ瘡様皮膚炎	1 (2.44)	154 (37.65)
水疱性皮膚炎	0 (0.00)	3 (0.73)
接触皮膚炎	0 (0.00)	2 (0.49)
薬疹	0 (0.00)	1 (0.24)
皮膚乾燥	2 (4.88)	91 (22.25)
湿疹	0 (0.00)	4 (0.98)
皮脂欠乏性湿疹	0 (0.00)	1 (0.24)
紅斑	1 (2.44)	4 (0.98)
多形紅斑	0 (0.00)	2 (0.49)
皮下出血	0 (0.00)	6 (1.47)
毛髪障害	0 (0.00)	2 (0.49)
多汗症	0 (0.00)	4 (0.98)
過角化	0 (0.00)	3 (0.73)
多毛症	0 (0.00)	1 (0.24)
嵌入爪	0 (0.00)	2 (0.49)
爪変色	0 (0.00)	25 (6.11)
爪の障害	0 (0.00)	7 (1.71)
皮膚疼痛	0 (0.00)	2 (0.49)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (2.44)	38 (9.29)
掌蹠角皮症	0 (0.00)	1 (0.24)
そう痒症	0 (0.00)	27 (6.60)
紫斑	0 (0.00)	9 (2.20)
発疹	2 (4.88)	31 (7.58)
紅斑性皮疹	0 (0.00)	1 (0.24)
全身性皮疹	0 (0.00)	2 (0.49)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.00)	29 (7.09)
脂漏性皮膚炎	1 (2.44)	4 (0.98)
皮膚萎縮	0 (0.00)	3 (0.73)
皮膚障害	0 (0.00)	1 (0.24)
皮膚剥脱	0 (0.00)	5 (1.22)
皮膚亀裂	0 (0.00)	4 (0.98)
皮膚色素過剰	0 (0.00)	20 (4.89)
皮膚潰瘍	0 (0.00)	8 (1.96)
蕁麻疹	0 (0.00)	2 (0.49)
黄色皮膚	0 (0.00)	1 (0.24)
爪破損	0 (0.00)	2 (0.49)
爪甲脱落症	0 (0.00)	13 (3.18)
爪色素沈着	0 (0.00)	1 (0.24)
爪線状隆起	0 (0.00)	7 (1.71)
皮膚出血	0 (0.00)	2 (0.49)
爪床障害	0 (0.00)	1 (0.24)

承認時までの副作用・感染症の発現状況

試験名：治癒切除不能な進行・再発の胃癌、結腸・直腸癌、非小細胞肺癌及びがん化学療法後に増悪した
血清AFP値が400 ng/mL以上の切除不能な肝細胞癌患者を対象とした国内外第II相もしくは第III相臨床試験
[単独投与：JVDE試験、併用投与：JVBE試験、JVBB試験、JVCG試験、JVCY試験 (Part B and C)]

解析対象集団：ラムシルマブを投与された日本人集団

	承認時までの状況 (単独投与)	承認時までの状況 (併用投与)
安全性解析対象症例数	41	409
副作用等の発現症例数	31	407
副作用等の発現割合	75.61	99.51
副作用等の種類	副作用等の種類別 発現症例数 (発現割合：%)	副作用等の種類別 発現症例数 (発現割合：%)
筋骨格系および結合組織障害	3 (7.32)	67 (16.38)
関節痛	0 (0.00)	29 (7.09)
背部痛	0 (0.00)	7 (1.71)
骨痛	0 (0.00)	1 (0.24)
筋痙攣	0 (0.00)	5 (1.22)
筋力低下	1 (2.44)	0 (0.00)
筋骨格痛	2 (4.88)	1 (0.24)
筋肉痛	0 (0.00)	34 (8.31)
頸部痛	0 (0.00)	3 (0.73)
四肢痛	1 (2.44)	2 (0.49)
顎骨壊死	0 (0.00)	1 (0.24)
腎および尿路障害	6 (14.63)	166 (40.59)
血尿	0 (0.00)	21 (5.13)
ネフローゼ症候群	0 (0.00)	3 (0.73)
頻尿	0 (0.00)	1 (0.24)
蛋白尿	6 (14.63)	158 (38.63)
腎障害	0 (0.00)	1 (0.24)
尿道障害	0 (0.00)	1 (0.24)
尿失禁	0 (0.00)	1 (0.24)
尿路痛	0 (0.00)	1 (0.24)
非感染性膀胱炎	0 (0.00)	1 (0.24)
生殖系および乳房障害	0 (0.00)	6 (1.47)
性器発疹	0 (0.00)	1 (0.24)
不規則月経	0 (0.00)	1 (0.24)
不正子宮出血	0 (0.00)	1 (0.24)
子宮出血	0 (0.00)	1 (0.24)
膣出血	0 (0.00)	2 (0.49)
性器出血	0 (0.00)	1 (0.24)
先天性・家族性および遺伝性障害	0 (0.00)	2 (0.49)
表皮融解	0 (0.00)	2 (0.49)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (24.39)	273 (66.75)
無力症	0 (0.00)	2 (0.49)
胸部不快感	0 (0.00)	1 (0.24)
悪寒	0 (0.00)	1 (0.24)
顔面浮腫	2 (4.88)	30 (7.33)
疲労	1 (2.44)	101 (24.69)
肉芽腫	0 (0.00)	1 (0.24)
治癒不良	0 (0.00)	2 (0.49)
インフルエンザ様疾患	0 (0.00)	1 (0.24)
注射部位漏出	0 (0.00)	1 (0.24)
注射部位反応	0 (0.00)	3 (0.73)
足のもつれ	0 (0.00)	1 (0.24)
倦怠感	4 (9.76)	99 (24.21)
粘膜乾燥	0 (0.00)	1 (0.24)
粘膜の炎症	0 (0.00)	6 (1.47)
浮腫	1 (2.44)	8 (1.96)
末梢性浮腫	4 (9.76)	110 (26.89)
疼痛	0 (0.00)	1 (0.24)
発熱	1 (2.44)	58 (14.18)
末梢腫脹	0 (0.00)	1 (0.24)
限局性浮腫	0 (0.00)	5 (1.22)
全身健康状態悪化	0 (0.00)	1 (0.24)
非心臓性胸痛	0 (0.00)	1 (0.24)
注入部位血管外漏出	0 (0.00)	1 (0.24)
粘膜障害	0 (0.00)	1 (0.24)

承認時までの副作用・感染症の発現状況

試験名：治療切除不能な進行・再発の胃癌、結腸・直腸癌、非小細胞肺癌及びがん化学療法後に増悪した
血清AFP値が400 ng/mL以上の切除不能な肝細胞癌患者を対象とした国内外第II相もしくは第III相臨床試験
[単独投与：JVDE試験、併用投与：JVBE試験、JVBB試験、JVCB試験、JVCY試験 (Part B and C)]

解析対象集団：ラムシルマブを投与された日本人集団

	承認時までの状況 (単独投与)	承認時までの状況 (併用投与)
安全性解析対象症例数	41	409
副作用等の発現症例数	31	407
副作用等の発現割合	75.61	99.51
副作用等の種類	副作用等の種類別 発現症例数 (発現割合：%)	副作用等の種類別 発現症例数 (発現割合：%)
臨床検査	8 (19.51)	325 (79.46)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.00)	129 (31.54)
アミラーゼ増加	0 (0.00)	1 (0.24)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.00)	136 (33.25)
血中アルブミン減少	0 (0.00)	3 (0.73)
血中ビリルビン増加	0 (0.00)	49 (11.98)
血中コレステロール増加	0 (0.00)	1 (0.24)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.00)	8 (1.96)
血中クレアチニン増加	0 (0.00)	8 (1.96)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.00)	9 (2.20)
血中カリウム増加	0 (0.00)	1 (0.24)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0 (0.00)	5 (1.22)
C-反応性蛋白増加	0 (0.00)	4 (0.98)
心電図QT延長	0 (0.00)	8 (1.96)
好酸球数増加	0 (0.00)	1 (0.24)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.44)	17 (4.16)
尿中ブドウ糖	1 (2.44)	0 (0.00)
尿中血陽性	0 (0.00)	7 (1.71)
ヘモグロビン減少	0 (0.00)	4 (0.98)
国際標準比増加	0 (0.00)	1 (0.24)
リンパ球数減少	1 (2.44)	10 (2.44)
好中球数減少	2 (4.88)	151 (36.92)
血小板数減少	2 (4.88)	68 (16.63)
総蛋白減少	0 (0.00)	3 (0.73)
体重減少	2 (4.88)	33 (8.07)
体重増加	0 (0.00)	7 (1.71)
白血球数減少	1 (2.44)	112 (27.38)
血中リン減少	0 (0.00)	2 (0.49)
心電図異常T波	0 (0.00)	1 (0.24)
駆出率減少	0 (0.00)	3 (0.73)
尿中蛋白陽性	0 (0.00)	3 (0.73)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.00)	27 (6.60)
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント増加	0 (0.00)	1 (0.24)
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.44)	22 (5.38)
凍瘡	0 (0.00)	1 (0.24)
圧迫骨折	0 (0.00)	1 (0.24)
転倒	0 (0.00)	3 (0.73)
創離開	0 (0.00)	1 (0.24)
注入に伴う反応	1 (2.44)	10 (2.44)
創傷	0 (0.00)	1 (0.24)
ストーマ部出血	0 (0.00)	5 (1.22)
睫毛損傷	0 (0.00)	1 (0.24)

MedDRA/J version (22.0)

使用上の注意の改訂の経緯

改訂年月	改訂内容	改訂理由
2015 年 6 月	適用上の注意について「ルート」を「ライン」へ用語統一及び記載整備。	自主改訂
2016 年 5 月	「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の効能・効果の追加に係る記載の追加及び変更。	「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」に係る医薬品製造販売承認事項一部変更承認に基づく改訂
	適用上の注意について「調整後の室温（30℃以下）での保存時間」を「12 時間以内」に変更。	自主改訂
2016 年 6 月	「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の効能・効果の追加に係る記載の追加及び変更。	「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」に係る医薬品製造販売承認事項一部変更承認に基づく改訂
2018 年 8 月	重大な副作用の Infusion reaction の説明に「アナフィラキシー」を追記。	自主改訂
2019 年 6 月	「がん化学療法後に増悪した血清 AFP 値が 400 ng/mL 以上の切除不能な肝細胞癌」の効能・効果の追加に係る記載の追加及び変更。	「がん化学療法後に増悪した血清 AFP 値が 400 ng/mL 以上の切除不能な肝細胞癌」に係る医薬品製造販売承認事項一部変更承認に基づく改訂
2019 年 11 月	その他の副作用に「血管腫」を追記。	自主改訂
2020 年 11 月	「EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する本剤とエルロチニブ又はゲフィチニブとの併用投与」の用法及び用量の追加に係る記載の追加及び変更。	「EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する本剤とエルロチニブ又はゲフィチニブとの併用投与」に係る医薬品製造販売承認事項一部変更承認に基づく改訂
	用法及び用量に「全ての効能又は効果において、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる」旨を追記。	全ての効能又は効果における本剤の投与時間の短縮に係る医薬品製造販売承認事項一部変更承認に基づく改訂
	その他の副作用に「発声障害」「甲状腺機能低下症」を追記。	自主改訂
	添付文書の様式を変更及び「11.副作用」の発現頻度について算出方法を変更。	医療用医薬品添付文書の記載要領改正に基づく改訂
2022 年 8 月	重大な副作用に「血栓性微小血管症」を追記。	厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知（薬生安発 0830 第 1 号、令和 4 年 8 月 30 日付）に基づく改訂

医薬品リスク管理計画の実施状況

再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ 動脈血栓塞栓症 ・ 静脈血栓塞栓症 ・ Infusion Reaction ・ 消化管穿孔 ・ 出血 ・ 好中球減少症／発熱性好中球減少症／白血球減少症 ・ うっ血性心不全 ・ 創傷治癒障害 ・ 瘻孔 ・ 可逆性後白質脳症症候群 ・ 高血圧 ・ 蛋白尿／ネフローゼ症候群 ・ 感染症 ・ 血栓性微小血管症	・ 肝障害／肝不全 ・ 間質性肺疾患	・ 該当なし
有効性に関する検討事項		
・ 使用実態下での治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における有効性 ・ 使用実態下での治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における有効性 ・ 使用実態下での切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者における有効性		

医薬品リスク管理計画の実施状況（続き）

再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・ 治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における市販直後調査 ・ 治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における特定使用成績調査 ・ 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における特定使用成績調査 ・ 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者における特定使用成績調査 ・ 治療歴のない <i>EGFR</i> 遺伝子変異を有する転移性非小細胞肺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験（JVCY 試験）	・ 治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における特定使用成績調査 ・ 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における特定使用成績調査 ・ 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者における特定使用成績調査	・ 治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における市販直後調査 ・ 医療従事者向け資材（医薬品リスク解説書）の作成及び配布

使用成績調査の概要

調査の名称：治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における特定使用成績調査－I4T-JE-B001－

目的	使用実態下における以下の事項を検出又は確認するために実施する。 ・有害事象の発現状況（休薬、減量の状況を含む）及びその患者背景の探索 ・安全性、有効性等に影響を与えと考えられる要因 ・未知の副作用及び使用実態下における副作用発生状況
安全性検討事項	動脈血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症、Infusion Reaction、消化管穿孔、出血、好中球減少症／白血球減少症、うっ血性心不全、創傷治癒障害、瘻孔、可逆性後白質脳症症候群、高血圧、蛋白尿、肝障害／肝不全
有効性に関する検討事項	使用実態下での治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における有効性
調査方法	連続登録方式により行う。 本剤が採用・納入された医療機関に対し、調査の目的、調査対象、調査方法を説明し、協力が得られる場合は、文書にて依頼を行い、契約を交わし実施する。
対象患者	治癒切除不能な進行・再発の胃癌と診断され、本剤を初めて投与する患者
実施期間	2015 年 7 月～2019 年 6 月 (症例登録期間：2015 年 7 月～2017 年 6 月)
目標症例数	650 例（安全性評価対象症例数として 610 例）
観察期間	本剤投与開始から最大 12 ヶ月間とする。ただし、本剤の投与を中止した場合、最終投与日から 30 日後もしくは後治療を開始した日のどちらか早い方を観察期間終了日とする。
実施施設数	114 施設（症例登録があった施設数）
収集症例数	683 例
安全性解析対象症例数	658 例
有効性解析対象症例数	658 例
備考	・調査の詳細な報告書：205_製造販売後調査等の報告書-1-1、205_製造販売後調査等の報告書-1-2 参照 ・実施計画書の主な変更点：いずれも軽微な変更

使用成績調査の概要（続き）

調査の名称：治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における特定使用成績調査

－I4T-JE-B006－

目的	使用実態下における以下の事項を検出又は確認するために実施する。 ・有害事象の発現状況（休薬、減量の状況を含む）及びその患者背景の探索 ・安全性、有効性等に影響を与えられとされる要因 ・未知の副作用及び使用実態下における副作用発生状況
安全性検討事項	動脈血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症、Infusion Reaction、消化管穿孔、出血、好中球減少症／発熱性好中球減少症／白血球減少症、うっ血性心不全、創傷治癒障害、瘻孔、可逆性後白質脳症症候群、高血圧、蛋白尿／ネフローゼ症候群、肝障害／肝不全、間質性肺疾患
有効性に関する検討事項	使用実態下での治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における有効性
調査方法	連続登録方式により行う。 本剤が採用・納入された医療機関に対し、調査の目的、調査対象、調査方法を説明し、協力が得られる場合は、文書にて依頼を行い、契約を交わし実施する。
対象患者	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌と診断され、本剤を初めて投与する患者
実施期間	2016 年 8 月～2020 年 4 月 （症例登録期間：2016 年 8 月～2019 年 5 月）
目標症例数	350 例（安全性評価対象症例数として 315 例）
観察期間	本剤投与開始から最大 12 ヶ月間とする。ただし、本剤の投与を中止した場合、最終投与日から 30 日後もしくは後治療を開始した日のどちらか早い方を観察期間終了日とする。
実施施設数	72 施設（症例登録があった施設数）
収集症例数	366 例
安全性解析対象症例数	362 例
有効性解析対象症例数	362 例
備考	・調査の詳細な報告書：205_製造販売後調査等の報告書-2-1、205_製造販売後調査等の報告書-2-2 参照 ・実施計画書の主な変更点：いずれも軽微な変更

使用成績調査の概要（続き）

調査の名称：切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者における特定使用成績調査

－I4T-JE-B005－

目的	使用実態下における以下の事項を検出又は確認するために実施する。 ・有害事象の発現状況（休薬、減量の状況を含む）及びその患者背景の探索 ・安全性、有効性等に影響を与えと考えられる要因 ・未知の副作用及び使用実態下における副作用発生状況
安全性検討事項	動脈血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症、Infusion Reaction、消化管穿孔、出血（特に肺出血）、うっ血性心不全、創傷治癒障害、瘻孔、可逆性後白質脳症症候群、高血圧、蛋白尿／ネフローゼ症候群、肝障害／肝不全、好中球減少症／発熱性好中球減少症／白血球減少症、間質性肺疾患
有効性に関する検討事項	使用実態下での切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者における有効性
調査方法	連続登録方式により行う。 本剤が採用・納入された医療機関に対し、調査の目的、調査対象、調査方法を説明し、協力が得られる場合は、文書にて依頼を行い、契約を交わし実施する。
対象患者	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌と診断され、本剤を初めて投与する患者
実施期間	2016 年 8 月～2020 年 1 月 （症例登録期間：2016 年 8 月～2019 年 1 月）
目標症例数	350 例（安全性評価対象症例数として 317 例）
観察期間	本剤投与開始から最大 12 ヶ月間とする。ただし、本剤の投与を中止した場合、最終投与日から 30 日後もしくは後治療を開始した日のどちらか早い方を観察期間終了日とする。
実施施設数	65 施設（症例登録があった施設数）
収集症例数	401 例
安全性解析対象症例数	398 例
有効性解析対象症例数	398 例
備考	・調査の詳細な報告書：205_製造販売後調査等の報告書-3-1、205_製造販売後調査等の報告書-3-2 参照 ・実施計画書の主な変更点：いずれも軽微な変更

製造販売後臨床試験の概要

通知に基づき、2022 年 11 月 15 日に Risk Management Plan (RMP) を変更し、治療歴のない *EGFR* 遺伝子変異を有する転移性非小細胞肺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験（JVCY 試験）（切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する新用法及び用量の一変承認時より製造販売後臨床試験に切り替えて実施）を RMP から削除している。

追加のリスク最小化活動の概要（その 1）

治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における市販直後調査	
目的	サイラムザ点滴静注液 100 mg 及び 500 mg（以下、本剤）の「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」に対する承認、及びその販売直後において、医療機関に対し確実な情報提供、注意喚起等を行い、適正使用に関する理解を促す（以下、注意喚起等）とともに、重篤な副作用及び感染症（以下、副作用等）の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施することにより、副作用等の被害を最小限にすることを主な目的とする。
安全性検討事項	-
具体的な方法	本剤の納入を予定する医療機関の医師等を対象に「納入前の説明と協力依頼」及び「納入後の定期的な協力依頼と注意喚起」を行う。 有害事象情報を入手した場合には、製造販売後安全管理業務手順書に定める手順に従う。
実施期間	2015 年 6 月 22 日（販売開始日）～2015 年 12 月 21 日
備考	-

追加のリスク最小化活動の概要（その 2）

医療従事者向け資材（医薬品リスク解説書）の作成及び配布	
目的	ラムシルマブにおける安全性検討事項の発現状況、対処方法、患者選択における注意点等について情報提供し、医療従事者の適正な使用に関する理解を促す。
安全性検討事項	動脈血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症、Infusion Reaction、消化管穿孔、出血、好中球減少症／発熱性好中球減少症／白血球減少症、うっ血性心不全、創傷治癒障害、瘻孔、可逆性後白質脳症症候群、高血圧、蛋白尿／ネフローゼ症候群、感染症、血栓性微小血管症、肝障害／肝不全、間質性肺疾患
具体的な方法	医療従事者への直接的な情報提供 企業ホームページ及び PMDA ホームページへの掲載
実施期間	販売開始時より実施中
備考	204_RMP／製造販売後調査等基本計画書-3

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総数 ^{注1)}		重篤 ^{注1)}		非重篤 ^{注1)}	
	症例数	件数 ^{注2)}	症例数	件数 ^{注2)}	症例数	件数 ^{注2)}
合計	2533	3553	874	1143	1784	2410
感染症および寄生虫症	179	197	152	165	30	32
膿瘍	5	5	2	2	3	3
虫垂炎	2	2	1	1	1	1
脳膿瘍	1	1	1	1		
気管支肺アスペルギルス症	2	2	1	1	1	1
蜂巣炎	1	1	1	1		
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1	1	1	1		
サイトメガロウイルス感染	1	1	1	1		
フルニエー壊疽	2	2	2	2		
消化管感染	1	1			1	1
感染	2	2	2	2		
肝膿瘍	2	2	2	2		
細菌性髄膜炎	1	1	1	1		
歯冠周囲炎	1	1			1	1
腹膜炎	58	58	58	58		
肺炎	18	18	18	18		
誤嚥性肺炎	9	10	7	7	2	3
サイトメガロウイルス性肺炎	1	1	1	1		
シュードモナス性肺炎	1	1	1	1		
術後創感染	7	7	4	4	3	3
偽膜性大腸炎	4	4	2	2	2	2
肺結核	2	2	2	2		
腎盂腎炎	3	3	2	2	1	1
敗血症	8	8	8	8		
敗血症性ショック	7	7	7	7		
全身性カンジダ	1	1	1	1		
尿道炎	1	1	1	1		
創傷感染	2	2	1	1	1	1
直腸膿瘍	1	1	1	1		
四肢膿瘍	2	2			2	2
化膿性心膜炎	1	1	1	1		
術後膿瘍	1	1	1	1		
コロナウイルス感染	1	1			1	1
大腸菌性尿路感染	1	1	1	1		
全身性真菌症	1	1	1	1		
ブドウ球菌感染	1	1	1	1		
クロストリジウム性大腸炎	1	1	1	1		
感染性腸炎	2	2	2	2		
好中球減少性感染	2	2	2	2		
埋込み部位感染	2	2	1	1	1	1
腹部膿瘍	4	4	4	4		
細菌感染	1	1	1	1		
細菌性肺炎	2	2	2	2		
感染性滑液包炎	1	1			1	1
化膿	3	3	2	2	1	1
気道感染	1	1	1	1		
ストーマ部感染	1	1			1	1
歯槽骨炎	1	1			1	1
口腔ヘルペス	1	1			1	1
処置後感染	1	1	1	1		
真菌性肛門感染	1	1			1	1
感染性胸水	2	2	2	2		
ニューモシスチス・イロベチ肺炎	6	6	6	6		
バチルス性菌血症	1	1	1	1		
帯状疱疹性髄膜脳炎	1	1	1	1		
医療機器使用部位感染	1	1			1	1
脊髄膿瘍	1	1	1	1		
血管デバイス感染	3	3	1	1	2	2
COVID-19	1	1			1	1
COVID-19肺炎	1	1			1	1
医療機器関連菌血症	1	1	1	1		
限局性腹膜炎	1	1	1	1		
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）	128	133	73	75	57	58
成人T細胞リンパ腫・白血病	1	1	1	1		
胃癌	1	1	1	1		
皮膚血管腫	9	9	2	2	7	7
悪性腹水	1	1			1	1
悪性胸水	4	4	2	2	2	2
骨転移	1	1			1	1
骨髄異形成症候群	4	4	4	4		
新生物	1	1			1	1
化膿性肉芽腫	40	40	2	2	38	38
腫瘍フレア	1	1			1	1
肝臓破裂	3	3	3	3		
悪性新生物進行	35	35	35	35		
髄膜転移	3	3	2	2	1	1

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総数 ^{注1)}		重篤 ^{注1)}		非重篤 ^{注1)}	
	症例数	件数 ^{注2)}	症例数	件数 ^{注2)}	症例数	件数 ^{注2)}
癌性リンパ管症	3	3	3	3		
癌疼痛	4	4			4	4
腫瘍随伴症候群	1	1	1	1		
前立腺癌	1	1	1	1		
腫瘍穿孔	14	14	14	14		
腫瘍破裂	1	1	1	1		
腫瘍空洞形成	5	5	3	3	2	2
血液およびリンパ系障害	287	302	98	108	189	194
無顆粒球症	3	3	3	3		
貧血	131	135	27	27	104	108
再生不良性貧血	1	1	1	1		
凝血異常	1	1	1	1		
播種性血管内凝固	29	29	29	29		
発熱性好中球減少症	17	17	17	17		
顆粒球減少症	1	1			1	1
溶血性貧血	1	1	1	1		
リンパ節症	1	1			1	1
微小血管症性溶血性貧血	1	1	1	1		
骨髄抑制	72	72	9	9	63	63
好中球減少症	2	2	2	2		
汎血球減少症	8	8	7	7	1	1
赤血球増加症	1	1			1	1
脾臓出血	1	1	1	1		
血栓性血小板減少性紫斑病	2	2	2	2		
リンパ管閉塞	1	1	1	1		
血液毒性	6	6	1	1	5	5
骨髄機能不全	2	2	1	1	1	1
血球減少症	12	12			12	12
失血性貧血	5	5	4	4	1	1
免疫系障害	50	50	20	20	30	30
アナフィラキシー反応	3	3	3	3		
アナフィラキシーショック	11	11	11	11		
薬物過敏症	4	4	1	1	3	3
過敏症	30	30	5	5	25	25
1型過敏症	1	1			1	1
アレルギー性浮腫	1	1			1	1
内分泌障害	11	11	7	7	4	4
副腎障害	1	1			1	1
副腎機能不全	4	4	2	2	2	2
副甲状腺機能亢進症	1	1	1	1		
下垂体機能低下症	1	1			1	1
甲状腺機能低下症	1	1	1	1		
続発性副腎皮質機能不全	1	1	1	1		
抗利尿ホルモン不適分泌	2	2	2	2		
代謝および栄養障害	107	113	45	49	64	64
脱水	15	15	12	12	3	3
コントロール不良の糖尿病	1	1	1	1		
糖尿病性ケトアシドーシス	1	1	1	1		
糖尿病性ケトアシトーシス	1	1	1	1		
体液貯留	3	3			3	3
高アンモニア血症	11	11	5	5	6	6
高カルシウム血症	2	2	1	1	1	1
高血糖	2	2			2	2
高カリウム血症	9	9	4	4	5	5
高トリグリセリド血症	1	1	1	1		
低アルブミン血症	2	2			2	2
低カルシウム血症	1	1			1	1
低クロール血症	1	1			1	1
低血糖	3	3	2	2	1	1
低ナトリウム血症	1	1	1	1		
代謝性アシドーシス	2	2	2	2		
腫瘍崩壊症候群	3	3	3	3		
過少体重	1	1			1	1
栄養補給障害	1	1			1	1
食欲減退	48	48	12	12	36	36
過小食	1	1	1	1		
1型糖尿病	1	1	1	1		
劇症1型糖尿病	1	1	1	1		
ステロイド糖尿病	1	1			1	1
精神障害	22	23	3	3	19	20
攻撃性	1	1			1	1
不安	2	2			2	2
錯乱状態	1	1			1	1
譫妄	6	6	3	3	3	3
うつ病	2	2			2	2
失見当識	2	2			2	2
不快気分	1	1			1	1
摂食障害	2	2			2	2

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総数 ^{注1)}		重篤 ^{注1)}		非重篤 ^{注1)}	
	症例数	件数 ^{注2)}	症例数	件数 ^{注2)}	症例数	件数 ^{注2)}
不眠症	1	1			1	1
落ち着きのなさ	1	1			1	1
抑うつ症状	1	1			1	1
精神障害	2	2			2	2
異常行動	1	1			1	1
神経系障害	365	396	55	59	315	337
アカシジア	2	2			2	2
意識変容状態	12	13	10	10	3	3
健忘	1	1			1	1
運動失調	1	1			1	1
脳出血	1	1	1	1		
コリン作動性症候群	2	2	1	1	1	1
昏睡	2	2	2	2		
認知症	1	1			1	1
意識レベルの低下	5	5	5	5		
浮動性めまい	18	18	1	1	17	17
構語障害	7	7	1	1	6	6
味覚不全	26	26			26	26
ジスキネジア	1	1	1	1		
構音障害	2	2			2	2
脳症	2	2	1	1	1	1
頭部不快感	1	1			1	1
頭痛	1	1	1	1		
感覚鈍麻	68	68	1	1	67	67
味覚減退	1	1			1	1
低血糖昏睡	1	1	1	1		
運動低下	1	1			1	1
白質脳症	1	1	1	1		
意識消失	6	6	6	6		
記憶障害	1	1			1	1
片頭痛	1	1	1	1		
単麻痺	2	2	1	1	1	1
運動障害	1	1			1	1
ミオクロヌス	1	1	1	1		
神経痛	3	3			3	3
末梢性ニューロパチー	116	119	5	5	111	114
視神経炎	1	1			1	1
錯感覚	3	3			3	3
反回神経麻痺	1	1	1	1		
末梢性運動ニューロパチー	1	1			1	1
末梢性感覚ニューロパチー	34	34	1	1	33	33
腓骨神経麻痺	1	1			1	1
多発ニューロパチー	1	1	1	1		
破裂性脳動脈瘤	2	2	2	2		
痙攣発作	4	4	4	4		
感覚障害	1	1			1	1
傾眠	12	12			12	12
会話障害	1	1	1	1		
失神	2	2	2	2		
第6脳神経麻痺	1	1			1	1
硬膜下ヒグローム	1	1	1	1		
脊髄硬膜外血腫	2	2	2	2		
交感神経緊張	1	1			1	1
認知障害	3	3			3	3
尺骨神経麻痺	1	1			1	1
顔面痙攣	1	1			1	1
橋本脳症	1	1	1	1		
可逆性後白質脳症症候群	1	1	1	1		
味覚障害	28	28	1	1	27	27
眼障害	41	45	8	9	33	36
閉塞隅角緑内障	1	1	1	1		
白内障	1	1			1	1
霰粒腫	1	1			1	1
結膜浮腫	1	1			1	1
角膜びらん	1	1			1	1
角膜浸潤	1	1	1	1		
ドライアイ	2	2			2	2
眼瞼紅斑	1	1			1	1
眼脂	1	1			1	1
眼痛	2	2			2	2
眼瞼下垂	2	2			2	2
流涙増加	2	2			2	2
黄斑浮腫	2	2			2	2
眼充血	3	3			3	3
光視症	1	1			1	1
網膜動脈閉塞	1	1	1	1		
網膜静脈閉塞	1	1			1	1
眼瞼腫脹	1	1			1	1

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総数 ^{注1)}		重篤 ^{注1)}		非重篤 ^{注1)}	
	症例数	件数 ^{注2)}	症例数	件数 ^{注2)}	症例数	件数 ^{注2)}
霧視	7	7	1	1	6	6
視力低下	2	2			2	2
視力障害	2	2	2	2		
硝子体出血	2	2	1	1	1	1
眼筋無力症	1	1	1	1		
眼瞼そう痒症	1	1			1	1
眼そう痒症	1	1			1	1
角膜障害	2	2			2	2
裂孔原性網膜剥離	1	1	1	1		
眼症状	1	1			1	1
耳および迷路障害	13	14			13	14
難聴	4	4			4	4
感音性難聴	1	1			1	1
耳鳴	2	2			2	2
鼓膜穿孔	1	1			1	1
回転性めまい	4	4			4	4
聴力低下	1	1			1	1
耳不快感	1	1			1	1
心臓障害	43	48	23	25	21	23
冠動脈攣縮	1	1	1	1		
心房細動	3	3	2	2	1	1
心房頻脈	1	1			1	1
徐脈	5	5	1	1	4	4
右脚ブロック	1	1	1	1		
心停止	1	1	1	1		
心不全	2	2	1	1	1	1
慢性心不全	1	1	1	1		
心拡大	1	1	1	1		
心筋症	3	3	3	3		
伝導障害	1	1			1	1
動悸	6	6	1	1	5	5
心嚢液貯留	3	3	1	1	2	2
右室不全	1	1	1	1		
上室性頻脈	1	1	1	1		
頻脈	2	2	1	1	1	1
発作性頻脈	1	1			1	1
心室性期外収縮	2	2	1	1	1	1
心室細動	1	1	1	1		
心毒性	1	1			1	1
心房血栓症	2	2			2	2
心室血栓症	2	2	2	2		
心室障害	1	1			1	1
心障害	1	1			1	1
非感染性心内膜炎	1	1	1	1		
ストレス心筋症	2	2	2	2		
心機能障害	1	1	1	1		
血管障害	60	62	32	33	28	29
動脈瘤	1	1	1	1		
大動脈解離	7	7	7	7		
大動脈炎	1	1			1	1
出血性静脈瘤	1	1	1	1		
血圧変動	1	1			1	1
循環虚脱	2	2	2	2		
潮紅	3	3			3	3
血腫	2	2			2	2
高血圧クリーゼ	1	1	1	1		
低血圧	1	1			1	1
蒼白	1	1			1	1
末梢冷感	1	1			1	1
静脈炎	3	3			3	3
結節性多発動脈炎	3	3			3	3
ショック	3	3	3	3		
上大静脈症候群	1	1	1	1		
血栓性静脈炎	1	1	1	1		
游走性血栓静脈炎	2	2	2	2		
静脈瘤性潰瘍	1	1	1	1		
静脈瘤	1	1			1	1
静脈瘤破裂	1	1	1	1		
血管痛	1	1			1	1
血管炎	3	3			3	3
動脈瘤破裂	1	1	1	1		
出血性ショック	6	6	6	6		
リンパ漏	1	1	1	1		
コントロール不良の血圧	2	2			2	2
白衣性高血圧	1	1			1	1
末梢動脈瘤	1	1	1	1		
四肢壊死	1	1	1	1		
ほてり	2	2			2	2

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総数 ^{注1)}		重篤 ^{注1)}		非重篤 ^{注1)}	
	症例数	件数 ^{注2)}	症例数	件数 ^{注2)}	症例数	件数 ^{注2)}
末梢動脈閉塞性疾患	1	1			1	1
表在静脈隆起	1	1			1	1
末梢動脈血栓症	1	1	1	1		
内出血	1	1			1	1
大動脈穿孔	1	1	1	1		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	229	246	129	136	103	110
急性呼吸窮迫症候群	3	3	3	3		
急性呼吸不全	1	1	1	1		
誤嚥	2	2	1	1	1	1
無気肺	1	1			1	1
咳嗽	7	7			7	7
呼吸困難	4	4	1	1	3	3
肺気腫	1	1			1	1
好酸球性肺炎	1	1			1	1
血胸	1	1			1	1
しゃっくり	4	5			4	5
低酸素症	2	2	2	2		
特発性肺線維症	1	1	1	1		
間質性肺疾患	34	34	34	34		
肺障害	15	15	13	13	2	2
口呼吸	1	1	1	1		
鼻中隔穿孔	1	1			1	1
口腔咽頭痙攣	1	1			1	1
胸膜癒着	1	1	1	1		
胸水	56	56	13	13	43	43
肺臓炎	10	10	10	10		
気胸	24	24	16	16	8	8
自然気胸	1	1	1	1		
肺胞出血	4	4	4	4		
肺うつ血	1	1	1	1		
肺塞栓症	1	1			1	1
肺線維症	1	1	1	1		
肺高血圧症	3	3	2	2	1	1
肺梗塞	1	1			1	1
肺水腫	6	6	5	5	1	1
呼吸不全	4	4	4	4		
アレルギー性鼻炎	1	1			1	1
鼻漏	6	6			6	6
くしゃみ	1	1			1	1
喀痰増加	1	1			1	1
咽喉刺激感	2	2			2	2
喘鳴	1	1	1	1		
上気道の炎症	1	1			1	1
気縦隔症	2	2			2	2
乳び胸	4	4	4	4		
肺空洞形成	2	2			2	2
気管支胸膜癒着	1	1	1	1		
横隔膜破裂	1	1	1	1		
痰貯留	1	1			1	1
びまん性肺胞障害	1	1	1	1		
肺毒性	6	6	5	5	1	1
咽頭の炎症	1	1	1	1		
肺癰	1	1	1	1		
肝性胸水	1	1	1	1		
口腔咽頭不快感	2	2			2	2
口腔咽頭痛	7	7			7	7
横隔膜交通症	1	1	1	1		
肺嚢胞	1	1	1	1		
鼻汁変色	1	1			1	1
肺陰影	3	3			3	3
過敏性肺臓炎	1	1	1	1		
口腔咽頭瘻	1	2	1	2		
胃腸障害	492	569	131	140	368	429
腹部膨満	8	8	1	1	7	7
上腹部痛	1	1			1	1
異常便	1	1			1	1
裂肛	1	1			1	1
肛門潰瘍	1	1			1	1
腹水	111	112	25	25	86	87
口唇炎	1	1			1	1
大腸炎	3	3	2	2	1	1
虚血性大腸炎	2	2	2	2		
便秘	58	59	2	2	56	57
便意切迫	1	1			1	1
齲歯	2	2			2	2
横隔膜ヘルニア	1	1			1	1
出血性腸憩室	3	3	3	3		
口内乾燥	1	1			1	1

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総数 ^{注1)}		重篤 ^{注1)}		非重篤 ^{注1)}	
	症例数	件数 ^{注2)}	症例数	件数 ^{注2)}	症例数	件数 ^{注2)}
十二指腸潰瘍	3	3	2	2	1	1
出血性十二指腸潰瘍	7	7	7	7		
穿孔性十二指腸潰瘍	2	2	2	2		
消化不良	2	2			2	2
嚥下障害	7	7			7	7
小腸炎	1	1	1	1		
腸ヘルニア	2	2	2	2		
腸炎	6	6	3	3	3	3
変色便	1	1	1	1		
白色便	1	1			1	1
鼓腸	1	1			1	1
胃潰瘍	9	9	8	8	1	1
出血性胃潰瘍	11	11	11	11		
胃炎	2	2	1	1	1	1
出血性胃炎	1	1	1	1		
胃食道逆流性疾患	2	2			2	2
胃十二指腸潰瘍	1	1	1	1		
胃腸障害	3	3			3	3
歯肉出血	2	2			2	2
歯肉痛	1	1			1	1
歯肉腫脹	1	1			1	1
舌炎	1	1	1	1		
痔核	6	6			6	6
嵌頓裂孔ヘルニア	1	1	1	1		
鼠径ヘルニア	1	1	1	1		
腸管拡張症	1	1	1	1		
腸管虚血	1	1	1	1		
大腸潰瘍	1	1	1	1		
口唇腫脹	1	1			1	1
腸間膜静脈血栓症	3	3	2	2	1	1
口腔内潰瘍形成	1	1			1	1
悪心	137	141	13	13	124	128
食道狭窄	4	4	3	3	1	1
食道潰瘍	2	2	2	2		
食道静脈瘤出血	9	9	9	9		
食道炎	4	4	3	3	1	1
口腔粘膜疹	1	1			1	1
口腔内痛	1	1			1	1
腭炎	1	1	1	1		
歯周病	2	2	1	1	1	1
嚢炎	1	1	1	1		
肛門周囲痛	1	1			1	1
直腸潰瘍	5	5	3	3	2	2
レッチング	1	1			1	1
流涎過多	1	1			1	1
小腸潰瘍	1	1	1	1		
口内炎	9	9			9	9
歯の脱落	1	1			1	1
歯痛	1	1			1	1
腸の軸捻転	1	1			1	1
嘔吐	58	58	6	6	52	52
胃静脈瘤	1	1	1	1		
心窩部不快感	1	1			1	1
食道静脈瘤	1	1			1	1
腸壁気腫症	5	5	2	2	3	3
直腸しぶり	1	1			1	1
口の感覚鈍麻	1	1			1	1
口の錯感覚	1	1			1	1
胃静脈瘤出血	1	1	1	1		
消化管浮腫	4	4	2	2	2	2
胃腸毒性	3	3			3	3
腹部症状	1	1	1	1		
胃腸潰瘍	1	1	1	1		
出血性小腸潰瘍	1	1	1	1		
口腔粘膜びらん	1	1			1	1
弛緩歯	3	3			3	3
食道瘻	1	1	1	1		
口腔障害	13	13	1	1	12	12
大腸狭窄	1	1	1	1		
尿性腹水	1	1	1	1		
肛門失禁	1	1			1	1
排便障害	1	1	1	1		
肝胆道系障害	61	66	46	50	15	16
胆管結石	1	1	1	1		
胆管炎	6	6	5	5	1	1
硬化性胆管炎	1	1			1	1
胆嚢炎	6	6	5	5	1	1
急性胆嚢炎	2	2	2	2		

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総数 ^{注1)}		重篤 ^{注1)}		非重篤 ^{注1)}	
	症例数	件数 ^{注2)}	症例数	件数 ^{注2)}	症例数	件数 ^{注2)}
胆石症	2	2	1	1	1	1
肝萎縮	7	7	4	4	3	3
肝硬変	4	4	4	4		
肝不全	6	6	6	6		
肝線維症	1	1	1	1		
肝壊死	1	1	1	1		
肝炎	1	1	1	1		
肝腫大	1	1			1	1
高ビリルビン血症	2	3	1	1	1	2
黄疸	9	9	7	7	2	2
胆汁うっ滞性黄疸	3	3	3	3		
肝障害	2	2	2	2		
門脈圧亢進症	2	2	2	2		
門脈シャント	3	3	1	1	2	2
結節性再生性過形成	1	1			1	1
偽性肝硬変	3	3	3	3		
胆道閉塞	1	1			1	1
皮膚および皮下組織障害	273	311	20	20	254	291
さ瘡	5	5	1	1	4	4
脱毛症	91	92			91	92
水疱	6	6	2	2	4	4
血性水疱	1	1			1	1
冷汗	1	1			1	1
皮膚血管炎	1	1			1	1
褥瘡性潰瘍	1	1			1	1
皮膚炎	4	4			4	4
さ瘡様皮膚炎	2	2			2	2
アレルギー性皮膚炎	2	2			2	2
水疱性皮膚炎	1	1			1	1
斑状出血	1	1			1	1
湿疹	1	1			1	1
皮脂欠乏性湿疹	1	1			1	1
紅斑	13	14			13	14
多形紅斑	1	1			1	1
皮膚肉芽腫	1	1			1	1
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	1	1	1	1		
多汗症	4	4			4	4
過角化	3	3			3	3
網状皮斑	1	1			1	1
爪変色	8	8			8	8
爪の障害	13	13			13	13
爪甲鉤窩症	1	1			1	1
爪甲剥離症	1	1			1	1
皮膚疼痛	1	1			1	1
手掌・足底発赤知覚不全症候群	6	6	2	2	4	4
点状出血	2	2	1	1	1	1
光線過敏性反応	1	1	1	1		
そう痒症	25	26			25	26
乾癬	1	1			1	1
紫斑	4	4			4	4
斑状丘疹状皮疹	1	1			1	1
皮膚硬化症	1	1			1	1
皮膚変色	5	5			5	5
皮膚障害	22	22	4	4	18	18
皮膚びらん	2	2			2	2
皮膚剥脱	17	17	1	1	16	16
皮膚亀裂	1	1			1	1
皮膚肥厚	1	1			1	1
皮膚壊死	2	2	2	2		
皮膚潰瘍	5	5	3	3	2	2
皮膚熱感	1	1			1	1
うっ滞性皮膚炎	2	2			2	2
ステューヴンス・ジョンソン症候群	2	2	2	2		
毛細血管拡張症	1	1			1	1
蕁麻疹	18	18			18	18
黄色皮膚	1	1			1	1
爪破損	1	1			1	1
爪床出血	2	2			2	2
爪甲脱落症	2	2			2	2
皮膚硬結	2	2			2	2
爪色素沈着	1	1			1	1
皮膚毒性	1	1			1	1
色素沈着障害	7	7			7	7
爪痛	1	1			1	1
反応性穿孔性膠原線維症	1	1			1	1
皮膚症状	2	2			2	2
腫瘍随伴性皮膚症	1	1			1	1
筋骨格系および結合組織障害	62	66	16	16	46	50

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総数 ^{注1)}		重篤 ^{注1)}		非重篤 ^{注1)}	
	症例数	件数 ^{注2)}	症例数	件数 ^{注2)}	症例数	件数 ^{注2)}
関節痛	4	4			4	4
関節炎	1	1			1	1
背部痛	13	13	2	2	11	11
骨痛	2	2			2	2
瘻孔	1	1	1	1		
咀嚼障害	1	1			1	1
筋痙攣	2	2			2	2
筋力低下	3	3	2	2	1	1
筋肉痛	11	11			11	11
筋炎	3	3	2	2	1	1
頸部痛	1	1			1	1
四肢痛	4	4	1	1	3	3
横紋筋融解症	3	3	3	3		
トリismus	1	1			1	1
運動性低下	1	1			1	1
筋骨格系胸痛	1	1			1	1
筋骨格硬直	2	2			2	2
四肢不快感	1	1			1	1
顎骨壊死	9	9	4	4	5	5
瘻孔の炎症	1	1			1	1
不動症候群	1	1	1	1		
腎および尿路障害	85	87	47	49	38	38
出血性膀胱炎	2	2	2	2		
排尿困難	1	1			1	1
糸球体血管障害	1	1	1	1		
糸球体腎炎	1	1	1	1		
急速進行性糸球体腎炎	1	1	1	1		
血尿	1	1			1	1
水腎症	3	3			3	3
IgA腎症	1	1	1	1		
尿意切迫	1	1			1	1
中毒性腎症	1	1	1	1		
腎嚢胞	1	1			1	1
腎障害	9	9	6	6	3	3
腎不全	4	4	4	4		
腎尿細管障害	1	1	1	1		
尿管狭窄	1	1	1	1		
尿閉	6	6	1	1	5	5
尿異常	1	1			1	1
尿細管間質性腎炎	1	1	1	1		
尿道出血	1	1	1	1		
腎機能障害	31	31	10	10	21	21
膀胱タンポナーデ	1	1	1	1		
慢性腎臓病	1	1			1	1
尿管出血	1	1	1	1		
巣状分節性糸球体硬化症	2	2	2	2		
急性腎障害	12	12	12	12		
免疫性腎炎	1	1	1	1		
生殖系および乳房障害	9	11	1	1	8	10
女性化乳房	1	1			1	1
不規則月経	1	1			1	1
陰部そう痒症	1	1			1	1
陰嚢浮腫	2	2			2	2
女性外陰部潰瘍	1	1			1	1
会陰瘻	1	1			1	1
膣穿孔	1	1	1	1		
会陰嚢胞	1	1			1	1
卵巣静脈血栓症	1	1			1	1
重度月経出血	1	1			1	1
先天性、家族性および遺伝性障害	1	1			1	1
あざ	1	1			1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	493	532	90	91	407	441
無力症	1	1			1	1
胸部不快感	3	3			3	3
胸痛	4	4			4	4
悪寒	9	17	1	1	8	16
状態悪化	4	4			4	4
死亡	31	31	31	31		
活動性低下	2	2			2	2
顔面浮腫	2	2			2	2
顔面痛	2	3			2	3
疲労	13	13	1	1	12	12
異常感	3	3	1	1	2	2
冷感	4	4			4	4
歩行障害	1	1			1	1
全身性浮腫	26	28	4	4	22	24
肉芽腫	1	1			1	1
治癒不良	2	2			2	2

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総数 ^{注1)}		重篤 ^{注1)}		非重篤 ^{注1)}	
	症例数	件数 ^{注2)}	症例数	件数 ^{注2)}	症例数	件数 ^{注2)}
注射部位硬結	1	1			1	1
注射部位疼痛	1	1			1	1
注射部位反応	1	1			1	1
倦怠感	107	108	4	4	103	104
浮腫	188	193	21	21	167	172
疼痛	7	7			7	7
発熱	22	23	3	3	19	20
突然死	4	4	4	4		
腫脹	1	1			1	1
口渇	3	3			3	3
潰瘍	3	3			3	3
注入部位紅斑	1	1			1	1
活動状態低下	5	5			5	5
限局性浮腫	3	3			3	3
全身健康状態悪化	8	8	3	3	5	5
腎疾患による浮腫	1	1			1	1
全身性炎症反応症候群	1	1	1	1		
体調不良	5	5			5	5
薬剤耐性	1	1			1	1
炎症	2	2			2	2
異物感	1	2			1	2
潰瘍性出血	1	1			1	1
疾患進行	2	2			2	2
薬物不耐性	1	1			1	1
閉塞	1	1	1	1		
注入部位溢出	4	4			4	4
粘膜壊死	1	1	1	1		
カテーテル留置部位腫脹	1	1			1	1
カテーテル留置部位皮膚炎	1	1	1	1		
カテーテル留置部位損傷	1	1			1	1
カテーテル留置部位痂皮	2	2			2	2
投与部位浮腫	1	1			1	1
埋込み部位離開	2	2			2	2
穿孔	10	10	9	9	1	1
医療機器関連合併症	1	1			1	1
多臓器機能不全症候群	3	3	3	3		
カテーテル留置部位血栓症	3	3	1	1	2	2
血管デバイス閉塞	1	1			1	1
粘膜障害	3	3	1	1	2	2
臨床検査	178	196	35	43	145	153
アンモニア増加	6	6	1	1	5	5
出血時間延長	2	2			2	2
血中アルブミン減少	2	2			2	2
血中アルブミン増加	2	2			2	2
血中ビリルビン増加	8	8	1	1	7	7
血中カルシウム減少	1	1			1	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4	4	2	2	2	2
血中クレアチニン増加	3	3			3	3
血中ブドウ糖減少	2	2	2	2		
血中ブドウ糖増加	1	1			1	1
血中カリウム増加	1	1			1	1
血圧低下	9	9	5	5	4	4
血中ナトリウム減少	1	1			1	1
血中尿素増加	2	2	1	1	1	1
体温低下	1	1			1	1
Cー反応性蛋白増加	17	18	2	2	15	16
癌胎児性抗原増加	1	1			1	1
コンピュータ断層撮影異常	1	1			1	1
腎クレアチニン・クリアランス減少	2	2	2	2		
好酸球数増加	5	5			5	5
フィブリンDダイマー増加	10	10	2	2	8	8
フィブリン分解産物増加	2	2	2	2		
糸球体濾過率減少	1	1	1	1		
尿中ブドウ糖	1	1			1	1
尿中ブドウ糖陽性	2	2			2	2
ヘモグロビン減少	41	41	9	9	32	32
国際標準比増加	1	1	1	1		
眼圧上昇	1	1			1	1
リンパ球数減少	1	1	1	1		
単球数減少	1	1			1	1
好中球数減少	1	1	1	1		
好中球数増加	3	3			3	3
酸素飽和度低下	2	2	1	1	1	1
血小板数減少	1	1	1	1		
プロトロンビン量減少	2	2	1	1	1	1
赤血球数減少	1	1	1	1		
体重減少	3	3			3	3
体重増加	3	3			3	3

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総数 ^{注1)}		重篤 ^{注1)}		非重篤 ^{注1)}	
	症例数	件数 ^{注2)}	症例数	件数 ^{注2)}	症例数	件数 ^{注2)}
白血球数減少	1	1	1	1		
白血球数増加	4	4			4	4
腫瘍マーカー上昇	4	4			4	4
駆出率減少	1	1	1	1		
尿中白血球	1	1			1	1
尿中クレアチニン増加	1	1			1	1
糖鎖抗原19-9増加	2	2			2	2
血中 β -D-グルカン増加	1	1			1	1
好酸球百分率増加	1	1			1	1
尿潜血陽性	6	6			6	6
尿中蛋白陽性	2	2			2	2
尿中蛋白/クレアチニン比異常	1	1	1	1		
血中アルカリホスファターゼ増加	7	7			7	7
尿量減少	2	2	1	1	1	1
細胞マーカー増加	1	1			1	1
KL-6増加	1	1			1	1
E C O Gパフォーマンスステータス悪化	8	8	1	1	7	7
画像検査異常	1	1	1	1		
SARS-CoV-2検査陽性	1	1			1	1
尿潜血	1	1			1	1
傷害、中毒および処置合併症	64	69	41	44	23	25
吻合部潰瘍	3	3	3	3		
出血性吻合部潰瘍	1	1	1	1		
転倒	11	11	7	7	4	4
大腿骨骨折	2	2	2	2		
骨折	8	8	5	5	3	3
爪裂離	3	3	1	1	2	2
交通事故	1	1	1	1		
脊椎圧迫骨折	1	1	1	1		
皮下血腫	2	2	1	1	1	1
創離開	1	1			1	1
気脳体	1	1	1	1		
血管偽動脈瘤	2	2	2	2		
処置後出血	1	1			1	1
創傷	1	1			1	1
血管偽動脈瘤破裂	1	1	1	1		
口唇損傷	1	1			1	1
吻合合併症	6	6	6	6		
皮膚裂傷	1	1			1	1
リコール現象	1	1			1	1
四肢損傷	1	1			1	1
処置後瘻孔	1	1	1	1		
血管確保合併症	1	1			1	1
気管出血	1	1	1	1		
歯牙骨折	2	2			2	2
消化管ストーマ壊死	2	2	1	1	1	1
胃腸吻合部漏出	1	1			1	1
吻合部瘻孔	1	1	1	1		
リンパ管損傷	1	1	1	1		
処置による腸管穿孔	1	1	1	1		
ストーマ部潰瘍	4	4	1	1	3	3
血管偽動脈瘤血栓症	1	1	1	1		
切開部位治癒不良	1	1	1	1		
胃腸吻合部出血	1	1	1	1		
十二指腸破裂	1	1	1	1		
ストーマ脱出	1	1	1	1		
外科および内科処置	2	2			2	2
抜歯	2	2			2	2
製品の問題	3	3			3	3
医療機器不具合	3	3			3	3

MedDRA/J version (25.1)

注1) 各副作用等の種類の「総数」「重篤」「非重篤」の「症例数」については、それぞれを計算した。「総数」の「件数」については、「重篤」と「非重篤」の和とした。

注2) 同一症例において、基本語 (PT) が同一となる副作用・感染症が複数回発現した場合の「件数」は発現回数にて計算した。

副作用・感染症症例報告における発現状況

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数												再審査期間中の合計
	2014年10月22日 ～ 2015年04月21日	2015年04月22日 ～ 2015年10月21日	2015年10月22日 ～ 2016年04月21日	2016年04月22日 ～ 2016年10月21日	2016年10月22日 ～ 2017年04月21日	2017年04月22日 ～ 2017年10月21日	2017年10月22日 ～ 2018年04月21日	2018年04月22日 ～ 2019年04月21日	2019年04月22日 ～ 2020年04月21日	2020年04月22日 ～ 2021年04月21日	2021年04月22日 ～ 2022年04月21日	2022年04月22日 ～ 2023年03月25日	
感染症および寄生虫症		11	19	20	25	28	18	46	36	22	19	14	258
膿瘍				1								1	2
虫垂炎			1										1
穿孔性虫垂炎					1								1
菌血症								1	1				2
脳膿瘍								1					1
気管支炎								2					2
気管支肺炎スベルギルス症					1								1
結核炎						1			1		1		3
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎						1					1		1
サイトメガロウイルス感染													1
顔面炎				1					1				2
フルニエー壊疽							1			1			2
胃腸炎								1					1
筋肉炎								1	1	1			3
带状疱疹						1			1				2
感染					1		1	1	4	1	2		10
喉頭炎								1					1
肝膿瘍					1			1					2
肺膿瘍			1	1				1					3
髄膜炎												1	1
細菌性髄膜炎						1							1
口腔カンジダ症				1									1
骨髄炎										1			1
爪囲炎								1	1				2
腹膜炎		3	7	3	11	8	5	5	6	4	2	4	58
肺炎		6	3	5	3	9	3	14	9	6	4	1	63
組織性肺炎					1		1	2	1	1		1	7
サイトメガロウイルス性肺炎										1			1
シェーグレン氏性肺炎					1								1
術後創感染													4
偽膜性大腸炎			1				1	1	1		2		2
肺結核			1					1					2
腎盂腎炎						1		1					2
敗血症		2	2	3	2	3	2	3	1	2	2	1	23
敗血症性ショック				3	1	3	2	2		1	2		14
皮膚感染									2			1	3
皮下組織膿瘍				1			1						2
全身性カンジダ								1					1
上気道感染				1									1
尿道炎												1	1
尿路感染				1				1	2		2		6
創傷感染													1
肛門膿瘍			1	1				1	1				3
直腸膿瘍								1					1
化膿性心膜炎						1							1
術後膿瘍									1				1
大腸菌性尿路感染						1							1
全身性真菌症												1	1
クレブシエラ性敗血症					1								1
ブドウ球菌感染						1							1
クロストリジウム性大腸炎									1				1
感染性肺炎					1		1						2
好中球減少性感染					2								2
埋込み部位感染												1	1
腹部膿瘍					1		1	2					4
細菌感染											1		1
細菌性肺炎									1	1	3	1	6
化膿								2					2
気道感染					1		1						2
医療機器関連感染									1				1
処置後感染					1								1
感染性胸水							1	1		1			4
カンジダ・モネチア・イロペチ肺炎			2		1			1		2			6
バチルス性菌血症								1					1
带状疱疹性髄膜脳炎						1							1
脊髄膿瘍								1					1
血管デバイス感染						1							1
医療機器関連菌血症						1							1
限局性腹膜炎											1		1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびリンパ管を含む）		11	15	16	11	12	14	12	14	9	14	8	136
成人T細胞リンパ腫・白血病												1	1
腎臓										1			1
血管腫						1							1
皮膚血管腫							1				1		2

副作用・感染症症例報告における発現状況

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数												再審査期間中の合計
	2014年10月22日 ～ 2015年04月21日	2015年04月22日 ～ 2015年10月21日	2015年10月22日 ～ 2016年04月21日	2016年04月22日 ～ 2016年10月21日	2016年10月22日 ～ 2017年04月21日	2017年04月22日 ～ 2017年10月21日	2017年10月22日 ～ 2018年04月21日	2018年04月22日 ～ 2019年04月21日	2019年04月22日 ～ 2020年04月21日	2020年04月22日 ～ 2021年04月21日	2021年04月22日 ～ 2022年04月21日	2022年04月22日 ～ 2023年03月25日	
悪性腫瘍							1	1	3	1			2
骨髄異形成症候群												1	4
化膿性肉芽腫				1									2
腫瘍出血		6	6	8	4	6	5	5	4	2	6		52
肝臓破裂										2	1		3
悪性新生物進行		4	4	4	7	3	3	3	2	1	3	2	36
腫瘍転移				2									2
急性リンパ管症							2		1				3
腫瘍腫瘍症候群								1	1				1
前立腺癌								1					1
腫瘍穿孔		1	5	1		2	3	1	2	1	3	4	23
腫瘍破裂			1										1
腫瘍癒				1									1
腫瘍空洞形成								1	1	1			3
血液およびリンパ系障害		37	46	48	90	79	73	118	77	34	45	45	692
無顆粒球症		1						1	1				3
貧血		5	2	4	2	2	4	4	2	2	2	3	32
再生不良性貧血										1			1
凝血異常				1									1
播種性血管内凝固		4	2	3	5	3	3	4		1	3	1	29
発熱性好中球減少症		13	25	34	38	47	43	84	58	11	20	24	397
溶血性貧血												1	1
白血球減少症		3	1					1	2		1		8
微小血管症性溶血性貧血		1											1
骨髄抑制			1	2	1			2	1	1	1		9
好中球減少症		15	16	8	43	26	24	21	6	16	8	9	192
汎血球減少症			2		1	1				1		2	7
脾臓出血								1					1
血小板減少症					2			1	2			2	7
血栓性微小血管症				1	1	3	1	5	4	4	8	7	34
血栓性血小板減少性紫斑病								1			1		2
リンパ管閉塞			1										1
血液毒性									1				1
骨髄機能不全									1				1
リンパ節出血					1								1
失血性貧血					2				1		1		4
免疫系障害		1	1	2	2	3	2	5	5	5	4	1	31
アナフィラキシー反応		1			2		1	3	2	1	2		13
アナフィラキシーショック			1	2		1	1	1	1	3	1		11
アナフィラキシー様反応								1					1
薬物過敏症												1	1
過敏症						1			2	1			5
内分泌障害				1		1		1		1	2	4	10
副腎機能不全						1						1	2
副甲状腺機能亢進症												1	1
甲状腺機能低下症								1		1	1		4
続発性副腎皮質機能不全												1	1
抗利尿ホルモン不適合分泌				1							1		2
代謝および栄養障害			8	3	14	13	14	14	24	6	2	6	104
脱水			2	1		1	1	2	3	2			12
コントロール不良の糖尿病						1							1
糖尿病性ケトアシドーシス												1	1
糖尿病性ケトアシ										1			1
高アンモニア血症					2		1	1	1				5
高カルシウム血症												1	1
高カリウム血症					1	1	1			1			4
高トリグリセリド血症											1		1
低アルブミン血症				1		1						2	4
低血糖					1				1				2
低ナトリウム血症				1	1	1	5	2					10
代謝性アシドーシス									1		1		2
腫瘍崩壊症候群					1				2				3
食欲減退			6		7	9	6	10	18	3		2	61
過小食					1								1
1型糖尿病										1			1
劇症1型糖尿病												1	1
精神障害				1	1			1					3
譫妄				1	1			1					3
神経系障害		9	5	16	23	18	16	17	20	17	14	10	165
意識障害状態		1				1	1	4	3				10
脳幹出血									1			1	2
脳幹梗塞			1										1
頸動脈血栓症						1							1
小脳出血				1		1	1			1			4
小脳梗塞									2				2
脳出血		4	2	1	3	3		5	3	3	1	2	27

副作用・感染症例報告における発現状況

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数												再審査期間中の合計
	2014年10月22日 ～ 2015年04月21日	2015年04月22日 ～ 2015年10月21日	2015年10月22日 ～ 2016年04月21日	2016年04月22日 ～ 2016年10月21日	2016年10月22日 ～ 2017年04月21日	2017年04月22日 ～ 2017年10月21日	2017年10月22日 ～ 2018年04月21日	2018年04月22日 ～ 2019年04月21日	2019年04月22日 ～ 2020年04月21日	2020年04月22日 ～ 2021年04月21日	2021年04月22日 ～ 2022年04月21日	2022年04月22日 ～ 2023年03月25日	
脳梗塞		1	1	4	7	3	5	1	1	1	4	2	30
脳血管発作							1		1				1
コリン作動性症候群													1
昏睡								1	1				2
肝性昏睡		1											1
意識レベルの低下						2				1		2	5
浮動性めまい						1							1
構音障害						1							1
ジスキネジア								1		1			1
脳症													1
頭蓋内出血				1		1				1			2
頭痛				2	2								4
肝性脳症				1		2	1	1	6	1	4	1	17
感覚鈍麻					1								1
低血糖昏睡											1		1
脳室内出血										1			1
白質脳症		1											1
意識消失		1		1	1		2					1	6
片頭痛								1					1
車酔い									1				1
ミオクローヌス												1	1
末梢性ニューロパチー			1			1				1	1		5
反回神経麻痺									1				1
末梢性感覚ニューロパチー										1			1
多発ニューロパチー										1			1
破裂性脳動脈瘤					1		1						2
虚寒発作				2						1		1	4
会話障害					1								1
くも膜下出血				2		1	1			1			6
失神					1		1						2
一過性脳虚血発作												1	2
硬膜下ヒモローマ									1				1
脊髄硬膜外血腫								1		1			2
ラクナ梗塞										1			1
視床出血							1						1
被殻出血				1	1	1							3
塞栓性脳梗塞				1									1
視床梗塞					1								1
血栓性脳梗塞							1						1
橋本脳症								1					1
可逆性後白質脳症症候群					2	1	2	1	2				8
味覚障害					1								1
眼障害			2	1	1			1	1		1	1	8
閉塞隅角緑内障			1		1								1
角膜炎			1										1
網膜動脈閉塞												1	1
霧視											1		1
視力障害				1	1								2
硝子体出血								1	1				1
眼筋無力症													1
裂孔原性網膜剥離													1
心臓障害		1	6	7	10	7	11	12	6	8	5	7	80
急性心筋梗塞		1					1	2					4
冠動脈狭窄										1			1
心房細動							1	1					2
徐脈			1										1
右腿ブロック			1										1
心停止						1							1
心不全			1	3	4	1	4	5		3	2	5	28
急性心不全			1		3		1			1			6
慢性心不全				1		2			3		1	1	1
うつ血性心不全			1	1	3		1	2		1			15
心拡大						1							1
心筋症			1							1		1	3
心筋梗塞				1		1	1		2	1	2		8
動悸												1	1
心嚢液貯留				1									1
右室不全							1						1
上室性頻脈								1					1
頻脈							1						1
心室性期外収縮						1							1
心室細動								1					1
急性冠動脈症候群				1									1
心室血栓症							1			1			2
非致急性心内臓炎									1				1
ストレス心筋症			1	1									2

副作用・感染症例報告における発現状況

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数												再審査期間中の合計
	2014年10月22日 ～ 2015年04月21日	2015年04月22日 ～ 2015年10月21日	2015年10月22日 ～ 2016年04月21日	2016年04月22日 ～ 2016年10月21日	2016年10月22日 ～ 2017年04月21日	2017年04月22日 ～ 2017年10月21日	2017年10月22日 ～ 2018年04月21日	2018年04月22日 ～ 2019年04月21日	2019年04月22日 ～ 2020年04月21日	2020年04月22日 ～ 2021年04月21日	2021年04月22日 ～ 2022年04月21日	2022年04月22日 ～ 2023年03月25日	
心機能障害										1			1
血管障害		9	8	11	21	21	15	16	24	8	11	12	156
動脈瘤					1								1
大動脈解離					1		2		1		2	1	7
動脈血栓症										1			1
出血性静脈瘤										1			1
循環虚脱				1			1						2
動脈塞栓症					2	2	1			1	1		2
静脈塞栓症													5
高血圧		4	3	6	11	9	8	11	18	3	4	4	81
高血圧クリーゼ								1					1
頭静脈血栓症						1							1
ショック					1		1	1					3
上大静脈症候群				1									1
血栓性静脈炎				1									1
游走性血栓静脈炎					1			1					2
血栓症		1			1				1		1	1	5
静脈瘤性潰瘍									1				1
静脈瘤破裂										1			1
大静脈血栓症		1				1			1				3
静脈血栓症											1		1
動脈瘤破裂												1	1
鎖骨下静脈血栓症		1											1
出血性ショック		1			1	3		1					6
リンパ漏							1						1
深部静脈血栓症		1	3	1	2	3	1	2	1		1	4	19
出血			1			2						1	4
末梢動脈瘤				1									1
四肢壊死											1		1
動脈出血				1	1			1					2
塞栓症													1
末梢血管塞栓症						1			1				1
四肢静脈血栓症			1										1
末梢動脈血栓症										1			1
大動脈穿孔								1					1
呼吸器・胸郭および縦隔障害		10	19	18	39	22	41	72	47	49	33	35	385
急性呼吸窮迫症候群					1		1				1		3
急性呼吸不全				1									1
誤嚥												1	1
発声障害									1				1
呼吸困難							1		1	2	1		5
急性呼吸困難										1			1
鼻出血			1	2	5	3	4	6	5	2	3	1	32
咯血		1			1			3	1		2		8
血胸						1							1
低酸素症							1			1			2
特発性肺線維症								1					1
間質性肺疾患		6	12	10	15	10	21	41	20	22	14	13	184
肺障害				1	4	2	1	3	4	2	1	1	19
口呼吸										1			1
胸膜癒着											1		1
胸水		1					2	1	2	4	3		13
肺臓炎			2		6	2	6	2	3	6	2	5	35
気胸		1	3					1	3	4	2	2	16
自然気胸				1							2		1
肺胞出血						1		3					6
肺動脈血栓症		1						1	2	1		1	6
肺うっ血									1				1
肺塞栓症		1	1	1	1		2	3		3		3	15
肺線維症												1	1
肺出血				1		1		1	2				5
肺高血圧症				1									2
肺水腫					2	1	1				1		5
呼吸不全						1				2	1		4
肺腫								1					1
乳び胸							1	1		1		1	4
気管支胸膜癒着							1						1
横隔膜破裂								1					1
食道気管支癒着					3						1		4
びまん性肺胞障害								1					1
肺毒性												5	5
咽頭の炎症					1								1
肺膿							1						1
び性胸水									1				1
肺膿化肺炎								2					2
横隔膜交通症											1		1

副作用・感染症例報告における発現状況

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数													再審査期間中の合計
	2014年10月22日 ～ 2015年04月21日	2015年04月22日 ～ 2015年10月21日	2015年10月22日 ～ 2016年04月21日	2016年04月22日 ～ 2016年10月21日	2016年10月22日 ～ 2017年04月21日	2017年04月22日 ～ 2017年10月21日	2017年10月22日 ～ 2018年04月21日	2018年04月22日 ～ 2019年04月21日	2019年04月22日 ～ 2020年04月21日	2020年04月22日 ～ 2021年04月21日	2021年04月22日 ～ 2022年04月21日	2022年04月22日 ～ 2023年03月25日		
肺真菌病											1		1	
特発性間質性肺炎										1			1	
過敏性肺臓炎								1					1	
口腔咽頭癌									1				1	
胃腸障害		22	46	41	58	56	53	97	64	42	41	36	556	
腹部膨満								1					1	
腹痛		1		2	1	2	1	4	2				13	
痔瘻		1											1	
腹水				1									2	
大腸炎					3			1	4	3		3	25	
虚血性大腸炎					1			1					2	
結腸癌				1					1				1	
便秘					1	1							2	
下痢			1	2	2	5	5	9	8	6	5	3	46	
出血性腸憩室		1	1		1					1	2		6	
十二指腸穿孔			2	1	1				1	1		2	8	
十二指腸潰瘍								1	1				2	
出血性十二指腸潰瘍					1		1		2	3	1		8	
穿孔性十二指腸潰瘍									1			1	2	
小腸炎							1						1	
腸ヘルニア											1	1	2	
腸炎				1	1				1				3	
変色便										1			1	
胃出血		1	2	3	1	5	1	4		1	1		19	
胃穿孔		2	6	5	8	8	3	10	4	1	1	1	49	
胃潰瘍					2	1	1	1		1	2		8	
出血性胃潰瘍					2		1	3	1	2	2		11	
胃炎											1		1	
出血性胃炎					1								1	
胃腸管癌			1				1						1	
胃十二指腸潰瘍						1							1	
胃腸出血		4	6	2	3	3	1	3		3	1	5	31	
消化管穿孔		5	10	3	13	7	8	6	4	1	1	2	60	
舌炎							1						1	
吐血		2	2				1	1	1				7	
回腸穿孔			1			1			1				3	
回腸潰瘍穿孔				1									1	
イレウス		1	2	5	1	3	5	3	1		1	1	23	
麻痺性イレウス		1		2						1			4	
散在型ヘルニア								1					1	
鼠径ヘルニア										1			1	
腸管拡張症								1					1	
腸管虚血									1				1	
腸閉塞		1	3	2	1		1	4	1		1		14	
腸管穿孔		1	1		2	3			2	1	1		11	
空腸穿孔			1	1				2	1		1		6	
大腸潰瘍				1									1	
大腸穿孔			3	3	4	2	4	8	1	3	1	2	31	
メレナ		1			2	1	2				2	2	10	
腸間膜静脈血栓症								2			1	1	2	
口腔内潰瘍形成													2	
嚢心				1		3	1	4	4				13	
胃閉塞								1					1	
食道出血							1						1	
食道穿孔		1						1			1		3	
食道狭窄								1	1		1		3	
食道潰瘍						1					1		2	
食道静脈瘤出血					1			1	4	2	1		9	
食道炎			1		1			1					3	
膵炎								1					1	
膵臓病									1				1	
嚢炎													1	
直腸出血										1			1	
直腸穿孔							1	1				1	3	
直腸狭窄												1	1	
直腸潰瘍					2			1					3	
小腸閉塞											2		2	
小腸穿孔			1	4	5	3	1	1	4	1	3	1	24	
小腸潰瘍							1						1	
口内炎			1	2	3	8	5	17	3	1		4	44	
上部消化管出血			1	2		1	2			1	1	1	9	
嘔吐			1			1		2	1	1			6	
十二指腸狭窄								1					1	
幽門前部狭窄							1						1	
下部消化管出血			1				1	1	1	2			6	

副作用・感染症例報告における発現状況

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数													再審査期間中の合 計
	2014年10月22日 ～ 2015年04月21日	2015年04月22日 ～ 2015年10月21日	2015年10月22日 ～ 2016年04月21日	2016年04月22日 ～ 2016年10月21日	2016年10月22日 ～ 2017年04月21日	2017年04月22日 ～ 2017年10月21日	2017年10月22日 ～ 2018年04月21日	2018年04月22日 ～ 2019年04月21日	2019年04月22日 ～ 2020年04月21日	2020年04月22日 ～ 2021年04月21日	2021年04月22日 ～ 2022年04月21日	2022年04月22日 ～ 2023年03月25日		
胃静脈瘤												1	1	
機械的イレウス							1						1	
腸管皮膚瘻											1		1	
大腸出血				1				2	1				4	
小腸出血			1		1		3		4		2		11	
痔出血								1					1	
腸壁気腫症									1			1	2	
胃静脈瘤出血								1					1	
消化管浮腫								1		1			2	
腹部膨満											1		1	
胃腸潰瘍				1									1	
出血性小腸潰瘍								1					1	
憩室穿孔						1			1	1		1	4	
大腸閉塞						1							2	
腸膀胱瘻		1						1					1	
胃瘻				1									1	
食道瘻						1							1	
口腔瘻瘻									1				1	
大腸憩室				1									1	
尿性腹水									1				1	
上部消化管穿孔					1	1				1			3	
下部消化管穿孔									1			1	2	
排便障害												1	1	
肝胆道系障害		3	6	2	4	4	8	14	14	7	10	13	85	
胆管結石							1						1	
胆管炎					1			2				2	5	
胆嚢炎					1		1	1	1			1	5	
急性胆嚢炎										1	1		2	
胆石症												1	1	
肝萎縮		1				1					1	1	4	
肝硬変								1	1	1	1		4	
肝不全		1					1	1	2	2	1	1	9	
肝線維症										1			1	
肝機能異常			2	1	1	2	1	2	2		1	2	14	
肝壊死								1					1	
肝炎										1			1	
高ビリルビン血症								1					1	
黄疸			2				1	2		1	1		7	
胆汁うっ滞性黄疸		1						1	1	1			3	
肝障害				1		1	1	1	3	1	2		12	
門脈圧亢進症									1			1	2	
門脈シャント								1					1	
門脈血栓症			1				1	1	1	1		1	6	
血性胆汁			1		1								2	
薬物性肝障害		1					1		2		1	1	6	
偽性肝硬変									1		1	1	3	
皮膚および皮下組織障害			1	2	3		2	7	5	2	8	5	35	
水疱											1		1	
水痘				1	1								2	
多発性皮膚炎					1			1				1	3	
湿疹									1				1	
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病											1		1	
手袋・足底発赤知覚不全症候群			1		1		2	1	1			1	7	
点状出血									1				1	
光線過敏性反応										1			1	
発疹								1			4	1	6	
皮膚障害				1				1				2	4	
皮膚剥脱								1					1	
皮膚壊死								1			1		2	
皮膚潰瘍								1	1		1		3	
スティーブンス・ジョンソン症候群									1	1			2	
筋骨格系および結合組織障害			1	2	2	6	1	2	5	2			21	
関節痛					1								1	
背骨痛				1	1								2	
腫れ						2	1		2				5	
筋肉内出血						1							1	
筋力低下		1							1				2	
筋炎				1				1					2	
四肢痛					1								1	
横紋筋融解症						1			2				3	
顎骨壊死						1		1		2			4	
不動症候群						1							1	
腎および尿路障害		3	8	14	19	21	31	49	51	31	34	27	288	
出血性膀胱炎				1				1					2	
糸球体血管障害									1				1	
糸球体腎炎								1					1	

副作用・感染症例報告における発現状況

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数												再審査期間中の合計
	2014年10月22日 ～ 2015年04月21日	2015年04月22日 ～ 2015年10月21日	2015年10月22日 ～ 2016年04月21日	2016年04月22日 ～ 2016年10月21日	2016年10月22日 ～ 2017年04月21日	2017年04月22日 ～ 2017年10月21日	2017年10月22日 ～ 2018年04月21日	2018年04月22日 ～ 2019年04月21日	2019年04月22日 ～ 2020年04月21日	2020年04月22日 ～ 2021年04月21日	2021年04月22日 ～ 2022年04月21日	2022年04月22日 ～ 2023年03月25日	
急速進行性糸球体腎炎			1	1			2	1			1		1
血尿											1		6
IgA腎症												1	1
中毒性腎症										1			1
ネフローゼ症候群			3	9	9	9	9	27	27	20	17	16	137
蛋白尿		2	6	6	8	11	16	14	20	8	10	6	107
腎障害		1		1			1	2		1			6
腎不全			1						1	1		1	4
腎臓機能障害												1	1
尿管狭窄									1				1
膀胱出血				1							1		2
尿閉					1								1
尿細管間質性腎炎											1		1
尿道出血								1					1
腎機能障害					1		1	1	3		1	3	10
膀胱タンポナーデ											1		1
尿管出血									1				1
風状分節性糸球体硬化症		1						1					2
急性腎障害				3		1	3	3	1		1		12
急性腎炎													1
生殖系および乳房障害				1	1						1		3
腺出血										1			1
女性生殖器腫				1									1
腺穿孔					1								1
一般・全身障害および投与部位の状態		4	5	11	27	12	13	27	31	18	11	18	177
無力症						1							1
悪寒										1			1
死亡		1	1	3	4	2	1	5	3	5	2	4	31
顔面浮腫					1		1		1			1	4
顔面					3	1	1	1	1		1	1	9
過労										1			1
全身性浮腫					2			2					4
治療不良			2	3	3			1	2	1	1		10
倦怠感			2	1	7	1	5	5	6		2	1	30
粘膜の炎症					1								1
浮腫				1	3	1	1		4	6	4	1	21
末梢性浮腫			1	1		1		4	6	1			15
発熱		3	1	3	1		2	7	7	3	1	4	32
突然死						1	1		1			1	4
全身腫瘍状態悪化								2	1				3
全身性炎症反応症候群						1							1
体置不良							1						1
潰瘍性出血						1							1
閉塞						1							1
粘膜壊死								1					1
カテーテル留置部位皮膚炎										1			1
穿孔					3	1		1					9
多臓器機能不全症候群					1	1			1				3
カテーテル留置部位血栓症												1	1
粘膜障害					1								1
臨床検査		26	47	42	48	50		79	61	22	23	15	458
アミンアミノトランスフェラーゼ増加							1				1		2
アンモニア増加							1						1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加							1				1		1
血中ビリルビン増加									1				1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加									1	1			2
血中クレアチニン増加									1				1
血中ブドウ糖減少			1			1							2
血圧低下							1			1	3		5
血圧上昇				2		2	1		1	1	1		8
血中ナトリウム減少					1								1
血中尿酸増加													1
C-反応性蛋白増加							1		1				2
腎クレアチニン・クリアランス減少				2									2
フィブリノゲン増加							1				1		2
フィブリン分解産物増加							1				1		2
糸球体濾過率減少											1		1
ヘモグロビン減少			2	2	1	1		1	1	1			9
国際標準比増加										1			1
リンパ球数減少									1				1
好中球数減少		22	37	33	41	40	35	66	45	15	11	9	354
酸素飽和度低下										1			1
血小板数減少		2	4	6	1	2	4	6	8	2	5	1	41
尿蛋白		1			1		1					1	4
プロトロンビン量減少											1		1
赤血球数減少								1					1

副作用・感染症症例報告における発現状況

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数												再審査期間中の合計
	2014年10月22日 ～ 2015年04月21日	2015年04月22日 ～ 2016年04月21日	2016年04月22日 ～ 2017年04月21日	2017年04月22日 ～ 2018年04月21日	2018年04月22日 ～ 2019年04月21日	2019年04月22日 ～ 2020年04月21日	2020年04月22日 ～ 2021年04月21日	2021年04月22日 ～ 2022年04月21日	2022年04月22日 ～ 2023年03月25日	2023年03月26日 ～ 2024年03月25日	2024年03月26日 ～ 2025年03月25日	2025年03月26日 ～ 2026年03月25日	
白血球数減少		3	7	3	5	10	6	8	2	4	1	3	52
尿中蛋白陽性					1	1		2	1		1		5
尿中蛋白／クレアチニン比異常								1					1
トランスアミナーゼ上昇											1		1
尿量減少											1		1
肝酵素上昇									1				1
ECOGパフォーマンスステータス悪化								1					1
画像検査異常											1		1
肝機能検査値上昇					1								1
痛基・中毒および処置合併症		5	9	8	9	13	12	17	15	20	10	8	126
吻合部潰瘍								1	1	1			3
出血性吻合部潰瘍								1					1
転倒						3	2	1		1			7
大腿骨骨折									1			1	2
骨折						2		2	1				5
爪剥離			1										1
交通事故				1									1
骨圧迫骨折							1						1
皮下血腫									1				1
創腫開			1							2		1	4
縫合部腫開				1	2		2		2				7
気腹体												1	1
血管偽動脈瘤					1						1		2
注入に伴う反応		4	6	6	6	6	5	10	6	11	5	4	69
血管偽動脈瘤破裂						1							1
吻合部出血						1							1
吻合合併症								2		2	2		6
処置後膿孔								1					1
気管出血										1			1
消化管ストーマ壊死							1						1
腹部創腫開										1			1
吻合部膿孔								1					1
リンパ管損傷									1				1
経腸外出血		1											1
処置による腸管穿孔									1				1
ストーマ部出血			1			1							2
ストーマ部潰瘍						1							1
血管偽動脈瘤血栓症											1		1
切開部位治癒不良									1				1
胃腸吻合部出血												1	1
十二指腸破裂												1	1
ストーマ脱出									1				1
出荷数量 ①100mg ②500mg													

MedDRA/J version (25.1)

追加の医薬品安全性監視計画における副作用・感染症発現状況

調査名：ラムシルマブ（サイラムザ®点滴静注液100 mg サイラムザ®点滴静注液500 mg）胃癌特定使用成績調査

解析対象集団：安全性評価対象集団

安全性解析対象症例数		658	
安全性検討事項		重篤	非重篤
		発現症例数（発現割合）（%）	発現症例数（発現割合）（%）
動脈血栓塞栓症関連事象		4（0.61）	0（0.00）
	脳梗塞	4（0.61）	0（0.00）
静脈血栓塞栓症関連事象		1（0.15）	3（0.46）
	肺塞栓症	0（0.00）	1（0.15）
	静脈血栓症	0（0.00）	1（0.15）
	心房血栓症	0（0.00）	1（0.15）
	深部静脈血栓症	1（0.15）	0（0.00）
Infusion reaction関連事象		1（0.15）	3（0.46）
	過敏症	0（0.00）	1（0.15）
	注入に伴う反応	1（0.15）	2（0.30）
消化管穿孔関連事象		5（0.76）	0（0.00）
	胃穿孔	2（0.30）	0（0.00）
	消化管穿孔	3（0.46）	0（0.00）
出血関連事象		11（1.67）	57（8.66）
	結膜出血	0（0.00）	1（0.15）
	鼻出血	2（0.30）	41（6.23）
	胃出血	4（0.61）	2（0.30）
	胃腸出血	1（0.15）	2（0.30）
	歯肉出血	0（0.00）	1（0.15）
	血尿	0（0.00）	2（0.30）
	メレナ	0（0.00）	1（0.15）
	肺出血	0（0.00）	1（0.15）
	上部消化管出血	1（0.15）	1（0.15）
	膀胱出血	1（0.15）	1（0.15）
	口唇出血	0（0.00）	1（0.15）
	肛門出血	0（0.00）	1（0.15）
	腫瘍出血	2（0.30）	0（0.00）
	下部消化管出血	0（0.00）	2（0.30）
	出血	0（0.00）	1（0.15）
	吻合部出血	0（0.00）	1（0.15）
好中球減少症/白血球減少症		44（6.69）	225（34.19）
	好中球数減少	24（3.65）	183（27.81）
	発熱性好中球減少症	21（3.19）	13（1.98）
	好中球減少症	3（0.46）	21（3.19）
	白血球数減少	7（1.06）	48（7.29）
	白血球減少症	0（0.00）	9（1.37）
うつ血性心不全関連事象		0（0.00）	1（0.15）
	心不全	0（0.00）	1（0.15）
創傷治癒障害関連事象		0（0.00）	0（0.00）
瘻孔関連事象		0（0.00）	0（0.00）
可逆性後白質脳症症候群		0（0.00）	0（0.00）

追加の医薬品安全性監視計画における副作用・感染症発現状況

調査名：ラムシルマブ（サイラムザ®点滴静注液100 mg サイラムザ®点滴静注液500 mg）胃癌特定使用成績調査

解析対象集団：安全性評価対象集団

安全性解析対象症例数		658	
安全性検討事項		重篤	非重篤
		発現症例数（発現割合）（%）	発現症例数（発現割合）（%）
高血圧関連事象		1（0.15）	100（15.20）
	高血圧	1（0.15）	100（15.20）
蛋白尿関連事象		1（0.15）	57（8.66）
	尿蛋白	0（0.00）	14（2.13）
	蛋白尿	1（0.15）	42（6.38）
	尿中蛋白陽性	0（0.00）	1（0.15）
肝障害／肝不全関連事象		2（0.30）	26（3.95）
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0（0.00）	10（1.52）
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0（0.00）	18（2.74）
	肝機能異常	1（0.15）	5（0.76）
	高ビリルビン血症	0（0.00）	1（0.15）
	黄疸	1（0.15）	0（0.00）
	薬物性肝障害	0（0.00）	1（0.15）

副作用は「ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）Ver. 21.1」に基づき分類した。

追加の医薬品安全性監視計画における副作用・感染症発現状況

調査名：ラムシルマブ（サイラムザ®点滴静注液100 mg サイラムザ®点滴静注液500 mg）結腸・直腸癌
特定使用成績調査

解析対象集団：安全性評価対象症例

安全性解析対象症例数	362	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数（発現割合）（%）	発現症例数（発現割合）（%）
動脈血栓塞栓関連事象	1（0.28）	1（0.28）
脳梗塞	0（0.00）	1（0.28）
肺動脈血栓症	1（0.28）	0（0.00）
静脈血栓塞栓関連事象	0（0.00）	8（2.21）
肺梗塞	0（0.00）	1（0.28）
深部静脈血栓症	0（0.00）	3（0.83）
塞栓症	0（0.00）	1（0.28）
四肢静脈血栓症	0（0.00）	3（0.83）
Infusion reaction関連事象	0（0.00）	3（0.83）
注入に伴う反応	0（0.00）	3（0.83）
消化管穿孔関連事象	3（0.83）	0（0.00）
大腸穿孔	2（0.55）	0（0.00）
小腸穿孔	1（0.28）	0（0.00）
出血関連事象	3（0.83）	19（5.25）
結膜出血	0（0.00）	1（0.28）
鼻出血	1（0.28）	13（3.59）
歯肉出血	0（0.00）	3（0.83）
血便排泄	0（0.00）	1（0.28）
血尿	0（0.00）	2（0.55）
食道静脈瘤出血	1（0.28）	0（0.00）
腫瘍出血	0（0.00）	1（0.28）
下部消化管出血	1（0.28）	0（0.00）
処置後出血	0（0.00）	1（0.28）
好中球減少症/発熱性好中球減少症/白血球減少症	16（4.42）	96（26.52）
発熱性好中球減少症	4（1.10）	3（0.83）
白血球減少症	1（0.28）	0（0.00）
好中球減少症	1（0.28）	8（2.21）
好中球数減少	10（2.76）	81（22.38）
白血球数減少	0（0.00）	25（6.91）
うっ血性心不全関連事象	1（0.28）	0（0.00）
心不全	1（0.28）	0（0.00）
創傷治癒障害関連事象	0（0.00）	1（0.28）
治癒不良	0（0.00）	1（0.28）
瘻孔関連事象	0（0.00）	0（0.00）
可逆性後白質脳症症候群	0（0.00）	0（0.00）
高血圧関連事象	5（1.38）	52（14.36）
血圧上昇	0（0.00）	1（0.28）
高血圧	5（1.38）	51（14.09）
蛋白尿／ネフローゼ症候群関連事象	4（1.10）	59（16.30）
ネフローゼ症候群	1（0.28）	2（0.55）
尿蛋白	0（0.00）	9（2.49）
蛋白尿	2（0.55）	47（12.98）
尿中蛋白陽性	0（0.00）	3（0.83）
尿中蛋白／クレアチニン比異常	1（0.28）	0（0.00）

追加の医薬品安全性監視計画における副作用・感染症発現状況

調査名：ラムシルマブ（サイラムザ®点滴静注液100 mg サイラムザ®点滴静注液500 mg）結腸・直腸癌
特定使用成績調査

解析対象集団：安全性評価対象症例

安全性解析対象症例数	362	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数（発現割合）（%）	発現症例数（発現割合）（%）
肝障害／肝不全関連事象	3（0.83）	11（3.04）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0（0.00）	3（0.83）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0（0.00）	3（0.83）
肝機能異常	0（0.00）	7（1.93）
肝障害	2（0.55）	0（0.00）
食道静脈瘤出血	1（0.28）	0（0.00）
間質性肺疾患関連事象	2（0.55）	0（0.00）
肺臓炎	2（0.55）	0（0.00）

副作用は「ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J） Ver. 23. 0」に基づき分類した。

追加の医薬品安全性監視計画における副作用・感染症発現状況

調査名：ラムシルマブ（サイラムザ®点滴静注液100 mg サイラムザ®点滴静注液500 mg）非小細胞肺癌
特定使用成績調査

解析対象集団：安全性評価対象症例

安全性解析対象症例数	398	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数（発現割合）（%）	発現症例数（発現割合）（%）
動脈血栓塞栓関連事象	1（0.25）	0（0.00）
脳梗塞	1（0.25）	0（0.00）
静脈血栓塞栓関連事象	0（0.00）	2（0.50）
血栓症	0（0.00）	1（0.25）
塞栓症	0（0.00）	1（0.25）
Infusion reaction関連事象	0（0.00）	0（0.00）
消化管穿孔関連事象	0（0.00）	0（0.00）
出血関連事象	13（3.27）	42（10.55）
脳出血	1（0.25）	0（0.00）
結膜出血	0（0.00）	1（0.25）
出血性膀胱炎	1（0.25）	0（0.00）
出血性十二指腸潰瘍	2（0.50）	0（0.00）
鼻出血	4（1.01）	30（7.54）
出血性胃潰瘍	2（0.50）	0（0.00）
歯肉出血	0（0.00）	1（0.25）
血便排泄	0（0.00）	1（0.25）
血尿	0（0.00）	1（0.25）
喀血	1（0.25）	5（1.26）
肺出血	1（0.25）	2（0.50）
上部消化管出血	1（0.25）	0（0.00）
肛門出血	0（0.00）	1（0.25）
痔出血	0（0.00）	2（0.50）
うっ血性心不全関連事象	1（0.25）	0（0.00）
右室不全	1（0.25）	0（0.00）
創傷治癒障害関連事象	0（0.00）	0（0.00）
瘻孔関連事象	0（0.00）	1（0.25）
痔瘻	0（0.00）	1（0.25）
可逆性後白質脳症症候群	0（0.00）	0（0.00）
高血圧関連事象	0（0.00）	13（3.27）
高血圧	0（0.00）	13（3.27）
蛋白尿／ネフローゼ症候群関連事象	0（0.00）	24（6.03）
尿蛋白	0（0.00）	6（1.51）
蛋白尿	0（0.00）	15（3.77）
尿中蛋白陽性	0（0.00）	3（0.75）
肝障害／肝不全関連事象	1（0.25）	13（3.27）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0（0.00）	2（0.50）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0（0.00）	2（0.50）
肝機能異常	0（0.00）	7（1.76）
肝障害	0（0.00）	2（0.50）
肝酵素上昇	0（0.00）	2（0.50）
薬物性肝障害	1（0.25）	0（0.00）

追加の医薬品安全性監視計画における副作用・感染症発現状況

調査名：ラムシルマブ（サイラムザ®点滴静注液100 mg サイラムザ®点滴静注液500 mg）非小細胞肺癌
特定使用成績調査

解析対象集団：安全性評価対象症例

安全性解析対象症例数	398	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数（発現割合）（%）	発現症例数（発現割合）（%）
好中球減少症/発熱性好中球減少症/白血球減少症	56（14.07）	53（13.32）
発熱性好中球減少症	28（7.04）	7（1.76）
好中球数減少	18（4.52）	26（6.53）
好中球減少症	13（3.27）	13（3.27）
白血球数減少	3（0.75）	13（3.27）
白血球減少症	0（0.00）	2（0.50）
間質性肺疾患関連事象	11（2.76）	3（0.75）
急性呼吸窮迫症候群	1（0.25）	0（0.00）
間質性肺疾患	9（2.26）	2（0.50）
肺臓炎	1（0.25）	1（0.25）

副作用は「ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）Ver. 22.1」に基づき分類した。

外国措置報告の状況

外国措置報告の概要	公表国	外国における措置の公表状況	PMDA 識別番号	種類
血栓性微小血管症（Thrombotic Microangiopathy : TMA）について Safety Topic Report が作成され、TMA が本剤の副作用であると判断された。	アメリカ	Eli Lilly and Company. RAMUCIRUMAB (LY3009806) Safety Topic Report : Thrombotic Microangiopathy. 2011-31. 社内レポートのため未公表	7-18000361	安全性
中核データシート（Core Data Sheet : CDS）に TMA 及び血管腫が追記された。	アメリカ	未公表/Eli Lilly and Company. Ramucirumab: Core Data Sheet. 2011	7-18000489	安全性
Core Risk Management Plan（Core-RMP）が version 1.0 に改訂され、重要な特定されたリスクから高血圧、Infusion Reaction、蛋白尿、うっ血性心不全が削除された。また、重要な潜在的リスクから創傷治癒障害、瘻孔が削除され、好中球減少症に続発する重篤な感染症が追加された。さらに、不足情報からがん原性及び遺伝毒性が削除された。	アメリカ	未公表/Eli Lilly and Company. Ramucirumab Core Risk Management Plan (version 1.0)	7-18000616	安全性
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee の signal assessment report に基づき製品概要（Summary of Product Characteristics : SmPC）が改訂された。 「4.4 Special warnings and precautions for use」の項に動脈瘤及び動脈解離が追記され、「4.8 Undesirable effects」の項に動脈瘤及び動脈解離の頻度について追記された。	欧州連合	Eli Lilly and Company. SmPC	AG-19100917	安全性
品質上、問題の可能性がある本剤 1 ロットについて、卸売業者からの回収を実施した。香港当局（Hong Kong, Drug office Department of Health）は、当該ロットに関連する副作用報告は受けていない。	香港	Hong Kong, Drug office Department of Health (DH). Safety Alerts and Products Recalls	AG-19101228	安全性

外国措置報告の状況（続き）

外国措置報告の概要	公表国	外国における措置の公表状況	PMDA 識別番号	種類
米国食品医薬品局の指示に基づき米国添付文書（United States Package Insert : USPI）が改訂され、「6.3 Postmarketing Experience」の項に大動脈を含む動脈瘤、動脈解離及び動脈破裂が追記された。	アメリカ	Eli Lilly and Company. USPI. 2020	AG- 20000273	安全性
CDS が改訂され、「C.4 Special Warnings and Special Precautions for Use」の項に Heart Failure に関する注意喚起が追加された。	アメリカ	未公表/Eli Lilly and Company. Ramucirumab: Core Data Sheet. 2020	AG- 21000642	安全性

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査名：治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における特定使用成績調査（I4T-JE-B001）

解析対象集団：安全性評価対象症例

		製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数		658	
副作用等の発現症例数		464	
副作用等の発現割合		70.52	
副作用等の種類		副作用等の種類別発現症例数 (発現割合：%)	
感染症および寄生虫症		25	(3.80)
	気管支炎	1	(0.15)
	歯肉炎	3	(0.46)
	帯状疱疹	1	(0.15)
	インフルエンザ	1	(0.15)
	上咽頭炎	1	(0.15)
	口腔カンジダ症	1	(0.15)
	爪囲炎	2	(0.30)
	歯周炎	1	(0.15)
	肺炎	4	(0.61)
	皮膚感染	1	(0.15)
	上気道感染	3	(0.46)
	尿路感染	2	(0.30)
	肺感染	4	(0.61)
	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1	(0.15)
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）		3	(0.46)
	化膿性肉芽腫	1	(0.15)
	腫瘍出血	2	(0.30)
血液およびリンパ系障害		97	(14.74)
	貧血	43	(6.53)
	発熱性好中球減少症	34	(5.17)
	白血球減少症	9	(1.37)
	好中球減少症	23	(3.50)
	血小板減少症	2	(0.30)
免疫系障害		1	(0.15)
	過敏症	1	(0.15)
代謝および栄養障害		80	(12.16)
	高カリウム血症	3	(0.46)
	低アルブミン血症	3	(0.46)
	低カルシウム血症	1	(0.15)
	低カリウム血症	2	(0.30)
	低ナトリウム血症	1	(0.15)
	食欲減退	72	(10.94)
精神障害		1	(0.15)
	うつ病	1	(0.15)

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査名：治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における特定使用成績調査（I4T-JE-B001）

解析対象集団：安全性評価対象症例

		製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数		658	
副作用等の発現症例数		464	
副作用等の発現割合		70.52	
副作用等の種類		副作用等の種類別発現症例数 (発現割合：%)	
神経系障害		77	(11.70)
	運動失調	1	(0.15)
	脳梗塞	4	(0.61)
	浮動性めまい	1	(0.15)
	味覚異常	12	(1.82)
	頭痛	3	(0.46)
	感覚鈍麻	3	(0.46)
	末梢性ニューロパチー	33	(5.02)
	錯感覚	1	(0.15)
	末梢性感覚ニューロパチー	21	(3.19)
	感覚障害	1	(0.15)
眼障害		2	(0.30)
	結膜出血	1	(0.15)
	流涙増加	1	(0.15)
耳および迷路障害		1	(0.15)
	回転性めまい	1	(0.15)
心臓障害		4	(0.61)
	心不全	1	(0.15)
	動悸	1	(0.15)
	心房血栓症	1	(0.15)
	心障害	1	(0.15)
血管障害		102	(15.50)
	高血圧	100	(15.20)
	末梢冷感	1	(0.15)
	深部静脈血栓症	1	(0.15)
	出血	1	(0.15)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		59	(8.97)
	咳嗽	2	(0.30)
	呼吸困難	1	(0.15)
	鼻出血	42	(6.38)
	しゃっくり	2	(0.30)
	間質性肺疾患	5	(0.76)
	胸水	1	(0.15)
	肺臓炎	4	(0.61)
	肺塞栓症	1	(0.15)
	肺出血	1	(0.15)
	アレルギー性鼻炎	1	(0.15)
	上気道の炎症	1	(0.15)

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査名：治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における特定使用成績調査（I4T-JE-B001）

解析対象集団：安全性評価対象症例

製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数	658
副作用等の発現症例数	464
副作用等の発現割合	70.52
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合：%)
胃腸障害	111 (16.87)
腹痛	5 (0.76)
腹水	3 (0.46)
便秘	23 (3.50)
下痢	32 (4.86)
口内乾燥	1 (0.15)
嚥下障害	1 (0.15)
胃出血	5 (0.76)
胃穿孔	2 (0.30)
胃腸出血	3 (0.46)
消化管穿孔	3 (0.46)
歯肉出血	1 (0.15)
痔核	1 (0.15)
腸閉塞	1 (0.15)
メレナ	1 (0.15)
悪心	22 (3.34)
口内炎	27 (4.10)
上部消化管出血	2 (0.30)
嘔吐	13 (1.98)
口唇出血	1 (0.15)
肛門出血	1 (0.15)
下部消化管出血	1 (0.15)
口腔障害	2 (0.30)
肝胆道系障害	11 (1.67)
胆嚢炎	1 (0.15)
肝機能異常	6 (0.91)
高ビリルビン血症	1 (0.15)
黄疸	1 (0.15)
門脈血栓症	1 (0.15)
薬物性肝障害	1 (0.15)
皮膚および皮下組織障害	50 (7.60)
脱毛症	32 (4.86)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.15)
皮膚乾燥	3 (0.46)
過角化	1 (0.15)
爪変色	3 (0.46)
爪の障害	1 (0.15)
皮膚疼痛	1 (0.15)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	3 (0.46)
そう痒症	1 (0.15)
発疹	7 (1.06)
斑状丘疹状皮疹	3 (0.46)
皮膚障害	1 (0.15)
爪甲脱落症	1 (0.15)
皮膚硬結	1 (0.15)

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査名：治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における特定使用成績調査（I4T-JE-B001）

解析対象集団：安全性評価対象症例

		製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数		658	
副作用等の発現症例数		464	
副作用等の発現割合		70.52	
副作用等の種類		副作用等の種類別発現症例数 (発現割合：%)	
筋骨格系および結合組織障害		6	(0.91)
	関節痛	3	(0.46)
	背部痛	1	(0.15)
	筋肉痛	2	(0.30)
腎および尿路障害		47	(7.14)
	血尿	2	(0.30)
	蛋白尿	43	(6.53)
	膀胱出血	2	(0.30)
	急性腎障害	1	(0.15)
一般・全身障害および投与部位の状態		110	(16.72)
	顔面浮腫	3	(0.46)
	疲労	38	(5.78)
	注射部位反応	1	(0.15)
	倦怠感	42	(6.38)
	浮腫	10	(1.52)
	末梢性浮腫	16	(2.43)
	疼痛	1	(0.15)
	発熱	18	(2.74)
	活動状態低下	1	(0.15)
	限局性浮腫	2	(0.30)
	体調不良	1	(0.15)
	炎症	1	(0.15)
	注入部位血管外漏出	1	(0.15)
臨床検査		234	(35.56)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10	(1.52)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18	(2.74)
	血中アルブミン減少	1	(0.15)
	血中クレアチニン増加	2	(0.30)
	血中ナトリウム減少	1	(0.15)
	C－反応性蛋白増加	2	(0.30)
	心電図QT延長	1	(0.15)
	ヘモグロビン減少	6	(0.91)
	好中球数減少	198	(30.09)
	血小板数減少	13	(1.98)
	尿蛋白	14	(2.13)
	体重減少	1	(0.15)
	白血球数減少	54	(8.21)
	尿中蛋白陽性	1	(0.15)
傷害、中毒および処置合併症		4	(0.61)
	注入に伴う反応	3	(0.46)
	吻合部出血	1	(0.15)

副作用は「ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）Ver. 21.1」に基づき分類した。

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査名：治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における特定使用成績調査（I4T-JE-B006）

解析対象集団：安全性評価対象症例

製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数	362
副作用等の発現症例数	258
副作用等の発現割合	71.27
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合：%)
感染症および寄生虫症	13 (3.59)
歯肉炎	1 (0.28)
帯状疱疹	2 (0.55)
インフルエンザ	1 (0.28)
口腔カンジダ症	1 (0.28)
肺炎	1 (0.28)
腎盂腎炎	1 (0.28)
皮膚感染	1 (0.28)
上気道感染	1 (0.28)
尿路感染	1 (0.28)
創傷感染	1 (0.28)
帯状疱疹性髄膜炎	1 (0.28)
医療機器使用部位感染	1 (0.28)
血管デバイス感染	1 (0.28)
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）	1 (0.28)
腫瘍出血	1 (0.28)
血液およびリンパ系障害	24 (6.63)
貧血	5 (1.38)
発熱性好中球減少症	7 (1.93)
白血球減少症	1 (0.28)
好中球減少症	9 (2.49)
血小板減少症	2 (0.55)
骨髓機能不全	3 (0.83)
代謝および栄養障害	31 (8.56)
低アルブミン血症	1 (0.28)
低ナトリウム血症	1 (0.28)
食欲減退	29 (8.01)
神経系障害	16 (4.42)
意識変容状態	1 (0.28)
脳梗塞	1 (0.28)
浮動性めまい	1 (0.28)
頭痛	1 (0.28)
感覚鈍麻	3 (0.83)
末梢性ニューロパチー	2 (0.55)
反回神経麻痺	1 (0.28)
末梢性運動ニューロパチー	1 (0.28)
末梢性感覚ニューロパチー	3 (0.83)
味覚障害	3 (0.83)
眼障害	1 (0.28)
結膜出血	1 (0.28)
耳および迷路障害	1 (0.28)
耳鳴	1 (0.28)
心臓障害	1 (0.28)
心不全	1 (0.28)

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査名：治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における特定使用成績調査（I4T-JE-B006）

解析対象集団：安全性評価対象症例

製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数	362
副作用等の発現症例数	258
副作用等の発現割合	71.27
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合：%)
血管障害	63 (17.40)
潮紅	1 (0.28)
高血圧	56 (15.47)
深部静脈血栓症	3 (0.83)
塞栓症	1 (0.28)
四肢静脈血栓症	3 (0.83)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	20 (5.52)
咳嗽	2 (0.55)
発声障害	2 (0.55)
鼻出血	14 (3.87)
しゃっくり	1 (0.28)
肺臓炎	2 (0.55)
肺動脈血栓症	1 (0.28)
肺梗塞	1 (0.28)
口腔咽頭痛	1 (0.28)
胃腸障害	68 (18.78)
腹痛	2 (0.55)
上腹部痛	1 (0.28)
腹水	1 (0.28)
便秘	6 (1.66)
下痢	24 (6.63)
十二指腸潰瘍	1 (0.28)
腸炎	1 (0.28)
胃潰瘍	1 (0.28)
歯肉出血	3 (0.83)
血便排泄	1 (0.28)
痔核	2 (0.55)
イレウス	2 (0.55)
腸閉塞	1 (0.28)
大腸穿孔	2 (0.55)
悪心	9 (2.49)
食道静脈瘤出血	1 (0.28)
肛門周囲痛	1 (0.28)
直腸潰瘍	1 (0.28)
小腸穿孔	1 (0.28)
口内炎	24 (6.63)
嘔吐	2 (0.55)
下部消化管出血	1 (0.28)
大腸閉塞	1 (0.28)
肝胆道系障害	9 (2.49)
肝機能異常	7 (1.93)
肝障害	2 (0.55)
皮膚および皮下組織障害	15 (4.14)
脱毛症	2 (0.55)
水疱性皮膚炎	1 (0.28)
皮膚乾燥	2 (0.55)
紅斑	1 (0.28)

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査名：治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における特定使用成績調査（I4T-JE-B006）

解析対象集団：安全性評価対象症例

		製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数		362	
副作用等の発現症例数		258	
副作用等の発現割合		71.27	
副作用等の種類		副作用等の種類別発現症例数 (発現割合：%)	
	手掌・足底発赤知覚不全症候群	5	(1.38)
	発疹	3	(0.83)
	色素沈着障害	3	(0.83)
筋骨格系および結合組織障害		2	(0.55)
	開口障害	1	(0.28)
	顎骨壊死	1	(0.28)
腎および尿路障害		52	(14.36)
	血尿	2	(0.55)
	ネフローゼ症候群	3	(0.83)
	蛋白尿	49	(13.54)
一般・全身障害および投与部位の状態		61	(16.85)
	顔面浮腫	1	(0.28)
	疲労	12	(3.31)
	全身性浮腫	2	(0.55)
	治癒不良	1	(0.28)
	倦怠感	33	(9.12)
	浮腫	10	(2.76)
	末梢性浮腫	6	(1.66)
	疼痛	1	(0.28)
	発熱	6	(1.66)
臨床検査		116	(32.04)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	(0.83)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(0.83)
	血圧上昇	1	(0.28)
	Cー反応性蛋白増加	1	(0.28)
	ヘモグロビン減少	3	(0.83)
	好中球数減少	91	(25.14)
	血小板数減少	20	(5.52)
	尿蛋白	9	(2.49)
	体重減少	1	(0.28)
	白血球数減少	25	(6.91)
	尿中蛋白陽性	3	(0.83)
	尿中蛋白／クレアチニン比異常	1	(0.28)
	血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.28)
傷害、中毒および処置合併症		6	(1.66)
	処置後出血	1	(0.28)
	注入に伴う反応	3	(0.83)
	処置後瘻孔	1	(0.28)
	ストーマ部潰瘍	1	(0.28)
製品の問題		1	(0.28)
	医療機器閉塞	1	(0.28)

副作用は「ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）Ver. 23.0」に基づき分類した。

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査名：切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者における特定使用成績調査（I4T-JE-B005）

解析対象集団：安全性評価対象症例

製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数	398
副作用等の発現症例数	282
副作用等の発現割合	70.85
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合：%)
感染症および寄生虫症	34 (8.54)
虫垂炎	1 (0.25)
気管支炎	2 (0.50)
爪の皮膚糸状菌症	1 (0.25)
胃腸炎	1 (0.25)
歯肉炎	1 (0.25)
带状疱疹	2 (0.50)
感染	2 (0.50)
インフルエンザ	1 (0.25)
上咽頭炎	1 (0.25)
骨髄炎	1 (0.25)
中耳炎	2 (0.50)
爪囲炎	7 (1.76)
歯周炎	1 (0.25)
咽頭炎	1 (0.25)
肺炎	8 (2.01)
偽膜性大腸炎	1 (0.25)
尿路感染	1 (0.25)
直腸膿瘍	1 (0.25)
四肢膿瘍	1 (0.25)
感染性滑液包炎	1 (0.25)
感染性胸水	1 (0.25)
脊髄膿瘍	1 (0.25)
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）	3 (0.75)
悪性胸水	1 (0.25)
骨転移	1 (0.25)
癌疼痛	1 (0.25)
血液およびリンパ系障害	67 (16.83)
貧血	11 (2.76)
発熱性好中球減少症	34 (8.54)
白血球減少症	2 (0.50)
好中球減少症	25 (6.28)
血小板減少症	1 (0.25)
骨髓機能不全	1 (0.25)
代謝および栄養障害	45 (11.31)
体液貯留	1 (0.25)
高カリウム血症	1 (0.25)
低ナトリウム血症	1 (0.25)
食欲減退	44 (11.06)
神経系障害	29 (7.29)
脳出血	1 (0.25)
脳梗塞	1 (0.25)
浮動性めまい	2 (0.50)
頭痛	4 (1.01)
感覚鈍麻	3 (0.75)
末梢性ニューロパチー	7 (1.76)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (0.50)

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査名：切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者における特定使用成績調査（I4T-JE-B005）

解析対象集団：安全性評価対象症例

		製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数		398	
副作用等の発現症例数		282	
副作用等の発現割合		70.85	
副作用等の種類		副作用等の種類別発現症例数 (発現割合：%)	
	味覚障害	12	(3.02)
眼障害		3	(0.75)
	結膜出血	1	(0.25)
	眼瞼浮腫	1	(0.25)
	光視症	1	(0.25)
心臓障害		1	(0.25)
	右室不全	1	(0.25)
血管障害		15	(3.77)
	高血圧	13	(3.27)
	静脈炎	1	(0.25)
	血栓症	1	(0.25)
	塞栓症	1	(0.25)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		63	(15.83)
	急性呼吸窮迫症候群	1	(0.25)
	咳嗽	1	(0.25)
	鼻出血	34	(8.54)
	喀血	6	(1.51)
	間質性肺疾患	11	(2.76)
	胸水	5	(1.26)
	誤嚥性肺炎	1	(0.25)
	肺臓炎	2	(0.50)
	肺出血	3	(0.75)
	肺高血圧症	1	(0.25)
	口腔咽頭痛	1	(0.25)
胃腸障害		88	(22.11)
	腹痛	2	(0.50)
	痔瘻	1	(0.25)
	便秘	8	(2.01)
	下痢	19	(4.77)
	十二指腸潰瘍	1	(0.25)
	出血性十二指腸潰瘍	2	(0.50)
	胃潰瘍	1	(0.25)
	出血性胃潰瘍	2	(0.50)
	歯肉出血	1	(0.25)
	血便排泄	1	(0.25)
	痔核	1	(0.25)
	悪心	25	(6.28)
	口腔粘膜疹	1	(0.25)
	歯周病	1	(0.25)
	口内炎	36	(9.05)
	上部消化管出血	1	(0.25)
	嘔吐	11	(2.76)
	肛門出血	1	(0.25)
	痔出血	2	(0.50)
	口腔障害	1	(0.25)
肝胆道系障害		12	(3.02)
	胆管炎	2	(0.50)

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査名：切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者における特定使用成績調査（I4T-JE-B005）

解析対象集団：安全性評価対象症例

		製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数		398	
副作用等の発現症例数		282	
副作用等の発現割合		70.85	
副作用等の種類		副作用等の種類別発現症例数 (発現割合：%)	
	肝機能異常	7	(1.76)
	肝障害	2	(0.50)
	薬物性肝障害	1	(0.25)
	皮膚および皮下組織障害	35	(8.79)
	脱毛症	16	(4.02)
	ざ瘡様皮膚炎	1	(0.25)
	皮膚乾燥	1	(0.25)
	紅斑	1	(0.25)
	爪の障害	2	(0.50)
	手掌・足底発赤知覚不全症候群	2	(0.50)
	そう痒症	3	(0.75)
	発疹	9	(2.26)
	皮膚障害	1	(0.25)
	皮膚剥脱	2	(0.50)
	皮膚熱感	1	(0.25)
	蕁麻疹	1	(0.25)
	筋骨格系および結合組織障害	9	(2.26)
	関節痛	6	(1.51)
	筋肉痛	3	(0.75)
	筋炎	1	(0.25)
腎および尿路障害		19	(4.77)
	出血性膀胱炎	1	(0.25)
	血尿	1	(0.25)
	蛋白尿	15	(3.77)
	腎障害	1	(0.25)
	腎機能障害	1	(0.25)
一般・全身障害および投与部位の状態		94	(23.62)
	胸痛	1	(0.25)
	悪寒	6	(1.51)
	顔面浮腫	1	(0.25)
	疲労	7	(1.76)
	全身性浮腫	1	(0.25)
	倦怠感	45	(11.31)
	浮腫	13	(3.27)
	末梢性浮腫	10	(2.51)
	発熱	30	(7.54)
臨床検査		79	(19.85)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(0.50)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(0.50)
	血中クレアチニン増加	1	(0.25)
	C-反応性蛋白増加	2	(0.50)
	好中球数減少	44	(11.06)
	血小板数減少	23	(5.78)
	尿蛋白	6	(1.51)
	白血球数減少	16	(4.02)
	尿中蛋白陽性	3	(0.75)
	肝酵素上昇	2	(0.50)

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査名：切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者における特定使用成績調査（I4T-JE-B005）

解析対象集団：安全性評価対象症例

製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数	398
副作用等の発現症例数	282
副作用等の発現割合	70.85
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合：%)
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.50)
爪裂離	1 (0.25)
投与に伴う反応	1 (0.25)

副作用は「ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）Ver. 22.1」に基づき分類した。