

## 審議結果報告書

令和元年5月8日

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] ポートラーザ点滴静注液800mg  
[一般名] ネシツムマブ（遺伝子組換え）  
[申請者名] 日本イーライリリー株式会社  
[申請年月日] 平成30年6月29日

### [審議結果]

平成31年4月19日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

### [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。

## 審査報告書

平成 31 年 4 月 10 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販 売 名] ポートラーザ点滴静注液 800 mg
- [一 般 名] ネシツムマブ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] 日本イーライリリー株式会社
- [申 請 年 月 日] 平成 30 年 6 月 29 日
- [剤 形 ・ 含 量] 1 バイアル中にネシツムマブ（遺伝子組換え）800 mg を含有する注射剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
- [本 質] ネシツムマブは、ヒト上皮成長因子受容体に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。ネシツムマブは、マウスミエローマ（NS0）細胞により産生される。ネシツムマブは、451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ $\gamma$ 1 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ $\kappa$ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 148,000）である。
- Necitumumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against human epidermal growth factor receptor. Necitumumab is produced in mouse myeloma (NS0) cells. Necitumumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains ( $\gamma$ 1-chains) consisting of 451 amino acid residues each and 2 L-chains ( $\kappa$ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

[構造]

アミノ酸配列：

L鎖

```

EIVMTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQKP GQAPRLLIYD
ASNRATGIPA RFSGSGSGTD FTLTISSLEP EDFAVYYCHQ YGSTPLTFGG
GTKAEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEK
    
```

H鎖

```

QVQLQESGPG LVKPSQTLISL TCTVSGGSIS SGDYYWSWIR QPPGKGLEWI
GYIYYSGSTD YNPSLKSRVT MSVDTSKNQF SLKVNSTAA DTAVYYCARV
SIFGVGTFDY WGQGLVTVS SASTKGPSVL PLAPSSKSTS GGTAALGCLV
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ
TYICNVNHKP SNTKVDKRVE PKSCDKHTC PPCAPELLG GPSVFLFPPK
PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY
NSTYRVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP
QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTPP
VLDSGDSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG
    
```

K

鎖内ジスルフィド結合：実線

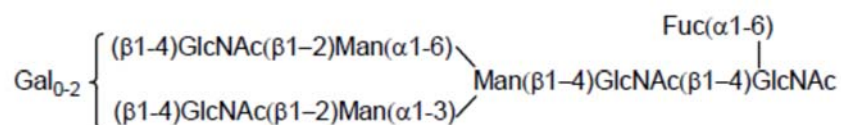
鎖間ジスルフィド結合：L鎖 C214-H鎖 C224、H鎖 C230-H鎖 C230、H鎖 C233-H鎖 C233

ピログルタミン酸：H鎖 Q1

糖鎖結合：H鎖 N301

部分的プロセッシング：H鎖 K451

主な糖鎖構造の推定構造



Gal：ガラクトース、GlcNAc：N-アセチルグルコサミン、Man：マンノース、Fuc：フコース

分子式：C<sub>6436</sub>H<sub>9952</sub>N<sub>1700</sub>O<sub>2020</sub>S<sub>42</sub>（タンパク部分）

分子量：約 148,000

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、動脈血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症及び低マグネシウム血症について、製造販売後においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌

[用法及び用量]

ゲムシタビン及びシスプラチンとの併用において、通常、成人にはネシツムマブ（遺伝子組換え）として1回 800 mg をおよそ 60 分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

[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。

## 審査報告(1)

平成31年2月26日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

[販売名]	ポートルーザ点滴静注液 800 mg
[一般名]	ネシツムマブ（遺伝子組換え）
[申請者]	日本イーライリリー株式会社
[申請年月日]	平成30年6月29日
[剤形・含量]	1バイアル中にネシツムマブ（遺伝子組換え）800 mg を含有する注射剤
[申請時の効能・効果]	切除不能な進行・再発の肺癌（扁平上皮癌）
[申請時の用法・用量]	ゲムシタピン及びシスプラチンとの併用において、通常、成人にはネシツムマブ（遺伝子組換え）として1回800 mg をおよそ60分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	11
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	13
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	16
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	22
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	73
9. 審査報告(1)作成時における総合評価 .....	73

## [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

### 1.1 申請品目の概要

EGFR は、EGF 等のリガンドと結合することで二量体を形成し、その下流のシグナル伝達を活性化することにより、細胞の増殖、生存等に関与すると考えられている。

本薬は、米国 ImClone Systems 社により創製された、ヒト EGFR に対する IgG1 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体であり、EGFR に結合し、EGFR を介したシグナル伝達を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

### 1.2 開発の経緯等

海外において、米国 ImClone Systems 社により、進行固形癌患者を対象とした第 I 相試験 (JFCE 試験) が 2004 年 11 月から実施された。その後、米国 ImClone Systems 社により、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC 患者を対象とした海外第 III 相試験 (SQUIRE 試験) が 2010 年 1 月から実施された。

米国及び EU では、SQUIRE 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2014 年 12 月及び 2014 年 11 月に本薬の承認申請が行われ、米国では 2015 年 11 月に「PORTRAZZA is indicated, in combination with gemcitabine and cisplatin, for first-line treatment of patients with metastatic squamous non-small cell lung cancer.」、EU では 2016 年 2 月に「Portrazza in combination with gemcitabine and cisplatin chemotherapy is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic epidermal growth factor receptor (EGFR) expressing squamous non-small cell lung cancer who have not received prior chemotherapy for this condition.」を効能・効果として承認された。

なお、2019 年 1 月時点において、本薬は、SQ-NSCLC に関する効能・効果にて、44 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、米国 ImClone Systems 社により、進行固形癌患者を対象とした国内第 I 相試験 (JFCA 試験) が 2010 年 1 月から実施された。また、申請者により、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC 患者を対象とした国内第 I b/II 試験 (JFCM 試験) が 2013 年 5 月から実施された。

今般、SQUIRE 試験を主要な試験成績として、本薬の申請が行われた。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

#### 2.1.1 細胞基材の調製及び管理

ヒト Fab 抗体ライブラリーのスクリーニングにより、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及び XXXXXXXXXXに基づき Fab が選択された。当該 Fab の重鎖可変領域及び軽鎖可変領域をコードする遺伝子配列並びに IgG1 定常領域及び kappa 定常領域の遺伝子配列を含む発現ベクターを用いて、本薬の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体をマウス骨髄腫由来 NS0 細胞株に導入し、得られた細胞株から本薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び CAL に対する特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R1)、Q5B 及び Q5D ガイドラインに基づき実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、実施された試験項目の範囲で、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外にウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は [ ] °C 以下で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

### 2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、拡大培養、生産培養、ハーベスト・初期回収、[ ] 処理によるウイルス不活化、[ ] クロマトグラフィー、[ ] ウイルス不活化、[ ] ろ過（[ ]）、[ ] クロマトグラフィー、[ ] ろ過、[ ] ろ過（[ ]）及びバルク充填工程からなる。

重要工程は、生産培養、[ ] 処理によるウイルス不活化、[ ] クロマトグラフィー、[ ] ウイルス不活化、[ ] クロマトグラフィー、[ ] ろ過、[ ] ろ過（[ ]）及びバルク充填工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

### 2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である NS0 細胞以外の生物由来の原料等として、MCB 及び WCB 調製時に用いる培地、並びに細胞培養工程で用いる培地に BSA が使用されているが、いずれも生物由来原料基準に適合することが確認されている。

MCB、WCB 及び CAL について純度試験が実施されている（2.1.1 参照）。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未精製バルクについて、マイコプラズマ試験、*in vitro* ウイルス試験、マウス微小ウイルス試験、バイオバーデン、透過型電子顕微鏡観察等が実施され、実施された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質による汚染は認められなかった。なお、ハーベスト前の未精製バルクに対するマイコプラズマ試験、*in vitro* ウイルス試験、マウス微小ウイルス試験及びバイオバーデン試験は工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された（表 1）。

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log <sub>10</sub> )			
	異種指向性マウス白血球ウイルス	マウス微小ウイルス	仮性狂犬病ウイルス	ウシウイルス性下痢ウイルス
[ ] 処理によるウイルス不活化	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
[ ] クロマトグラフィー	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
[ ] ウイルス不活化	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
[ ] クロマトグラフィー	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
[ ] ろ過	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
総ウイルスクリアランス指数	≥19.21	≥13.31	≥22.89	≥15.80

### 2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである（それぞれの製法を製法 A、B 及び C、並びに申請製法とする）。

- 製法 A から製法 B : [ ]、[ ] ウイルス不活化処理の条件、[ ] の [ ] の変更等
- 製法 B から製法 C : [ ]、[ ]、[ ]、[ ] ウイルス不活化処理の条件の変更等

- 製法 C から申請製法：[REDACTED]、[REDACTED] 条件、[REDACTED] 処理によるウイルス不活化の導入、ナノろ過フィルターの変更等

①第 I 相試験、②第 II 相試験、及び③第 III 相試験において、それぞれ①製法 A、製法 C 及び申請製法、②製法 B、製法 C 及び申請製法、並びに③製法 C の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

製法変更前後において、原薬の品質特性に関する同等性/同質性評価が実施された。また、製法 B から製法 C への変更にあたっては、サルによる PK 試験<sup>1)</sup> が実施された。上記の同等性/同質性評価及び PK 試験の結果から、各製法変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている (2.3 参照)。

## 2.1.5 特性

### 2.1.5.1 構造及び特性

実施された特性解析は、表 2 のとおりである。

表 2 特性解析における評価項目

一次構造/高次構造	アミノ酸組成、アミノ酸配列、N 末端及び C 末端アミノ酸配列、翻訳後修飾、ジスルフィド結合、遊離スルフィドリル基、二次構造、三次構造、熱安定性
物理的・化学的性質	分子量、電荷不均一性、吸光係数、分子変化体、IgG サブクラス、流体力学的半径
糖鎖構造	糖鎖プロファイル、糖鎖構造解析、単糖結合解析、中性単糖組成、シアル酸含量
生物学的性質	EGFR 結合活性
	[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 結合活性
	EGFR 結合阻害による [REDACTED] 活性
	ADCC 活性、[REDACTED]

生物学的性質について検討が行われ、以下のとおりであった。

- ELISA 法又は SPR 法により、本薬の EGFR 結合活性並びに IgG1 抗体における特徴的な [REDACTED] 及び [REDACTED] への結合活性が確認された。
- [REDACTED] を発現する [REDACTED] 由来 [REDACTED] 細胞株又は [REDACTED] 由来 [REDACTED] 細胞株を用いた [REDACTED] アッセイにより、本薬の EGFR 結合阻害による [REDACTED] 活性が確認された。
- [REDACTED] 細胞を標的細胞として、エフェクター細胞として① [REDACTED] を発現する [REDACTED] 由来 [REDACTED] 細胞株を用いたレポーター遺伝子アッセイ及び② [REDACTED] を用いた測定法により、本薬の ADCC 活性が認められた (3.1.4 参照) 一方、[REDACTED] を用いた試験において [REDACTED] は認められなかった。

### 2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

「2.1.5.1 構造及び特性」の項における特性解析結果等に基づき、電荷変異体及び N 結合型糖鎖バリエーションが目的物質関連物質とされた。また、凝集体及び切断体が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物は、原薬及び製剤の規格及び試験方法により適切に管理されている。

<sup>1)</sup> 雌雄サルに、製法 B 又は C で製造した本薬 12 mg/kg を単回静脈内投与した試験。



### 2.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来 DNA、BSA、不純物A\*、不純物B\*、不純物C\*、元素不純物、不純物D\* 及び 不純物E\* が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。

### 2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（イオン交換クロマトグラフィー、細胞増殖阻害活性及びペプチドマップ）、浸透圧、pH、純度試験（**■**-HPLC、CE-**■**）及び CE-**■**）、電荷不均一性、N 結合型糖鎖組成、微生物限度、力価（細胞増殖阻害活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

### 2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 原薬の主要な安定性試験の概略

	ロット数*1	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	2~8℃	24 カ月	フレキシブルバッグ*2
加速試験	3	23~27℃/55~65%RH	12 カ月	
苛酷試験	1	38~42℃	6 カ月	

\*1：申請製法で製造された原薬、\*2：**■**ポリエチレン（内側）並びに**■**、**■**及び**■**（外側）から構成される多層構造のバッグ

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、**■**における**■**の増加及び**■**の減少、**■**-HPLC における**■**の減少傾向、**■**の増加及び**■**の増加傾向、**■**における**■**の減少傾向、切断体の増加傾向等が認められたが、**■**や凝集体の増加は認められなかった。生物活性**■**には変化が認められなかった。

苛酷試験では、加速試験で認められた変化に加えて、**■**-HPLC における**■**及び凝集体の増加傾向等が認められたが、生物活性**■**には変化が認められなかった。

以上より、原薬の有効期間は、フレキシブルバッグを用いて、遮光下、2~8℃で保存するとき、24 カ月とされた。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル（50 mL）あたり本薬 800 mg を含有する注射剤である。製剤には、クエン酸ナトリウム水和物、無水クエン酸、グリシン、塩化ナトリウム、D-マンニトール、ポリソルベート 80 及び注射用水が添加剤として含まれる。

### 2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、緩衝液調製、薬液調製、無菌ろ過、充填・打栓・閉栓、保管、表示・包装・試験及び保管工程からなる。

重要工程は、薬液調製、無菌ろ過及び充填・打栓・閉栓工程とされている。

製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

### 2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階において、主に [ ]、 [ ]、 [ ] 及び [ ] が変更された。

製法変更前後において、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、製法変更前後の製剤の同等性/同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている (2.3 参照)。

### 2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (イオン交換クロマトグラフィー及び細胞増殖阻害活性)、pH、純度試験 ( [ ]-HPLC、CE- [ ] ) 及び [ ] )、電荷不均一性、ポリソルベート 80、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、力価 (細胞増殖阻害活性) 及び定量法 (紫外可視吸光度測定法) が設定されている。

### 2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 4 のとおりである。

表 4 製剤の主要な安定性試験の概略

		ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験		3 <sup>*1</sup>	2~8℃	36 カ月	クロロブチルゴム栓及びガラスバイアル
		3 <sup>*2</sup>			
加速試験		3 <sup>*1</sup>	23~27℃	12 カ月	
		3 <sup>*2</sup>			
苛酷試験	温度	1 <sup>*1</sup>	38~42℃	6 カ月	
		3 <sup>*2</sup>			
	凍結融解試験	1 <sup>*1</sup>	長期保存試験 (2~8℃) において保存した製剤を製造後 6~9 カ月の間に、-22~-18℃で 3 日間保存後、23~27℃で 3 日間保存する温度サイクルを 3 回繰り返した後、2~8℃で製造後 36 カ月まで保存		
	光安定性試験	1 <sup>*1,*3</sup>	積算照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m <sup>2</sup> 以上		

\*1: 申請製法で製造された原薬を用いて、旧製法で製造された製剤、\*2: 申請製法で製造された原薬を用いて、申請製法で製造された製剤、\*3: 直接包装 (ラベルを貼付していない一次容器)、中間包装 (ラベルを貼付した一次容器) 及び二次包装 (ラベルを貼付した一次容器を紙箱に入れたもの) について各 1 ロット

長期保存試験及び苛酷試験 (凍結融解試験) では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、 [ ]-HPLC における [ ] の減少傾向、 [ ] 及び [ ] の増加傾向、 [ ] における [ ] の増加及び [ ] の減少等が認められた。また、 [ ] における [ ] の減少、切断体の増加等が認められた。

苛酷試験 (38~42℃) では、加速試験で認められた変化に加え、 [ ]-HPLC における [ ] の増加傾向等が認められた。

苛酷試験 (光安定性試験) の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器としてクロロブチルゴム栓及びガラスバイアルを用いて紙箱で遮光下、2~8℃で保存するとき、24 カ月とされた。

## 2.3 QbD

原薬及び製剤の開発には QbD の手法が利用され、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築された。

- CQA の特定：  
目的物質関連物質、目的物質由来不純物、製造工程由来不純物（2.1.5.2 及び 2.1.5.3 参照）及び製剤特性を含む品質特性について、本薬の開発段階で得られた情報、関連する知見等に基づき、下記の CQA が特定された。
  - 力価、XXXXXXXXXX、凝集体、切断体、XXXXXXXXXX含量、XXXXXXXXXX含量、外観、同一性、タンパク含量、pH、HCP、宿主細胞由来 DNA、BSA、不純物C\*、不純物A\*、微生物学的安全性、ウイルス安全性、不溶性微粒子
- 工程の特性解析：  
CQA に影響を及ぼす工程の特定、並びに当該工程において CQA 及び工程の性能に重要な影響を及ぼす工程管理パラメータをリスクアセスメント等から選定し、許容範囲が確認された。
- 管理方法の策定：  
上記の工程の特性解析を含む工程知識、ロット分析結果、安定性試験結果等に基づき、工程パラメータ及び性能特性の管理、工程内管理並びに規格及び試験方法の組合せによる本薬の品質特性の管理方法が策定された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.2 及び 2.1.5.3 参照）。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されていると判断した。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 EGFR に対する結合性 (CTD 4.2.1.1.1、4.2.1.1.2、4.2.1.1.3)

ヒト EGFR (組換えタンパク) に対する本薬及びセツキシマブの結合性が、SPR 法により検討された。その結果、本薬及びセツキシマブの  $K_d$  値 (平均値±標準誤差、 $n \geq 3$ ) は、それぞれ  $0.32 \pm 0.05$  及び  $0.38 \pm 0.18$  nmol/L であった。

ヒト EGFR (HER1)、HER2、HER3 及び HER4 (組換えタンパク) に対する本薬の結合性が、ELISA 法により検討された。その結果、EGFR に対する本薬の  $EC_{50}$  値 ( $n=1$ ) は  $0.015$  nmol/L であった一方、HER2、HER3 及び HER4 に対する本薬の結合は認められなかった。

ヒト、カニクイザル、ウサギ、マウス及びラット EGFR (組換えタンパク) に対する本薬、セツキシマブ及びパニツムマブの結合性が、ELISA 法により検討された。その結果、本薬、セツキシマブ及びパニツムマブの  $EC_{50}$  値は表 5 のとおりであった。

表 5 EGFR に対する本薬、セツキシマブ及びパニツムマブの結合性

動物種	EC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)		
	本薬	セツキシマブ	パニツムマブ
ヒト	0.007	0.009	0.007
カニクイザル	0.006	0.008	0.006
ウサギ	2.236	0.007	0.007
マウス	—	—	—
ラット	—	—	2.215

n=1、—：算出できず

### 3.1.2 EGFR シグナル伝達に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1.1、4.2.1.1.4)

本薬存在下で培養した EGFR を発現するヒト SQ-NSCLC 由来 LK-2 細胞株を用いて、7 種類の EGFR リガンドの結合による EGFR のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、リン酸化 EGFR に対する抗体を用いて、蛍光量を指標に検討された。その結果、EGF、TGF $\alpha$ 、BTC、AREG 及び EREG の結合による EGFR のリン酸化に対する本薬の IC<sub>50</sub> 値 (n=1) は、それぞれ 0.010、0.005、0.0006、0.018 及び 0.74 nmol/L であった。なお、Epigen 及び HB-EGF の IC<sub>50</sub> 値は算出できなかった。

EGFR を発現するヒト皮膚扁平上皮癌由来 A431 細胞株を用いて、EGFR 及び EGFR の下流シグナル分子である ERK のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、EGFR 及び ERK のリン酸化に対する本薬の阻害作用が認められた。

### 3.1.3 EGFR の内在化及び分解に対する作用 (CTD 4.2.1.1.6)

GFP 標識した EGFR を発現させたヒト子宮頸癌由来 HeLa 細胞株を用いて、EGFR の内在化及び分解に対する本薬の作用が、蛍光量を指標に検討された。その結果、本薬により、EGFR の減少及びリソソーム画分における EGFR の増加が認められたことから、本薬は EGFR の内在化及びリソソーム介在性の分解を促進することが示唆された、と申請者は説明している。

### 3.1.4 ADCC 活性 (CTD 4.2.1.1.7)

ヒト CD16a (Fc $\gamma$ RIIIa) (組換えタンパク) に対する本薬の結合性が、SPR 法により検討された。その結果、CD16a に対する本薬の結合が認められた。

CD16a を発現する Jurkat 細胞株に対する本薬の結合性が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、Jurkat 細胞株に対する本薬の結合が認められた。

EGFR を発現する HCC-827 細胞株に対する本薬の ADCC 活性が①ヒト PBMC 又は②CD16a 遺伝子<sup>2)</sup> 及びルシフェラーゼ遺伝子を導入した Jurkat 細胞株<sup>3)</sup> をエフェクター細胞として、①LDH 活性又は②ルシフェラーゼ活性を指標に検討された。その結果、いずれのエフェクター細胞を用いた場合においても、本薬の ADCC 活性が認められた。

### 3.1.5 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

#### 3.1.5.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1.5)

<sup>2)</sup> Fc に高い親和性を示す CD16a の遺伝子多型の一つである CD16a-171VV が導入された。

<sup>3)</sup> 細胞膜表面に過剰発現させた CD16a の活性化により、NFAT プロモーター制御下でルシフェラーゼの発現が誘導される。

EGFR を発現するヒト CRC 由来 Difi 及び NCI-H508 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。その結果、本薬の IC<sub>50</sub> 値 (n=1) は、それぞれ 1.2 及び 0.04 nmol/L であった。

### 3.1.5.2 *in vivo*

#### 3.1.5.2.1 NSCLC 由来細胞株 (CTD 4.2.1.1.13、4.2.1.1.14、4.2.1.1.15、4.2.1.1.16、4.2.1.1.17、4.2.1.1.18、4.2.1.1.19、4.2.1.1.20、4.2.1.1.21)

野生型 EGFR<sup>4)</sup> を発現するヒト NSCLC 由来 NCI-H292 細胞株を皮下移植したヌードマウス (10 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。平均腫瘍体積が約 240 mm<sup>3</sup> に達した時点から、本薬 0.4、1.2、4 及び 40 mg/kg が週 2 回、24 日間腹腔内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、対照 (生理食塩液) 群と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (p<0.05、反復測定分散分析)。

変異型 EGFR (L858R/T790M) を発現するヒト NSCLC 由来 NCI-H1975 細胞株を皮下移植したヌードマウス (8 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。平均腫瘍体積が約 210 mm<sup>3</sup> に達した時点から、本薬 0.4、1.2、4 及び 40 mg/kg が週 2 回、26 日間腹腔内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、対照 (生理食塩液) 群と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (p<0.05、反復測定分散分析)。

変異型 EGFR (エクソン 19 欠失) を発現する HCC-827 細胞株を皮下移植したヌードマウス (10 例/群) を用いて、本薬、セツキシマブ及びパニツムマブの腫瘍増殖抑制作用が検討された。平均腫瘍体積が約 480 mm<sup>3</sup> に達した時点から、本薬、セツキシマブ又はパニツムマブ 0.06、0.6 及び 6 mg/kg<sup>5)</sup> が週 2 回、34 日間腹腔内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、対照 (ヒト IgG) 群と比較して、すべての薬剤の 0.6 及び 6 mg/kg 群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (p<0.05、反復測定分散分析)。

①野生型 EGFR を内在性に発現するヒト NSCLC 由来 NCI-H441 細胞株、及び当該細胞株に②野生型 EGFR 又は③変異型 EGFR (エクソン 19 欠失) を過剰発現させた細胞株をそれぞれ皮下移植したヌードマウス (12 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。平均腫瘍体積が約①320、②350 及び③333 mm<sup>3</sup> に達した時点から、本薬 60 mg/kg が週 2 回、①47、②53 及び③50 日間腹腔内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、最終投与日における対照 (生理食塩液) 群に対する本薬群の腫瘍体積比は、それぞれ①0.92、②0.48 及び③0.34 であった。

4) 活性型変異 (L858R (エクソン 21 の 858 番目のロイシン (L) がアルギニン (R) に置換)、エクソン 19 欠失等) 及び耐性変異 (T790M (エクソン 20 の 790 番目のスレオニン (T) がメチオニン (M) に置換) 等) を有しない。

5) 初回投与時は、それぞれ 0.15、1.5 及び 15 mg/kg が投与された。

野生型 EGFR を発現するヒト SQ-NSCLC 由来①NCI-H226、②NCI-H520 及び③NCI-H2170 細胞株<sup>6)</sup> をそれぞれ皮下移植したヌードマウス (12 例/群) を用いて、本薬単独、GEM/CDDP 又は本薬/GEM/CDDP による腫瘍増殖抑制作用が検討された。平均腫瘍体積が約①250、②300 及び③270 mm<sup>3</sup> に達した時点から、本薬 60 mg/kg が週 2 回、GEM 250 mg/kg 及び CDDP 3 mg/kg が週 1 回、①46、②34 及び③33 日間腹腔内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、いずれの細胞株を移植したヌードマウスにおいても、対照 (生理食塩液) 群と比較して、本薬単独群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた ( $p < 0.05$ 、反復測定分散分析)。また、NCI-H226 及び NCI-H2170 細胞株を移植したヌードマウスにおいて、GEM/CDDP と比較して、本薬/GEM/CDDP により、統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用の増強が認められた ( $p < 0.05$ 、反復測定分散分析) (図 1)。

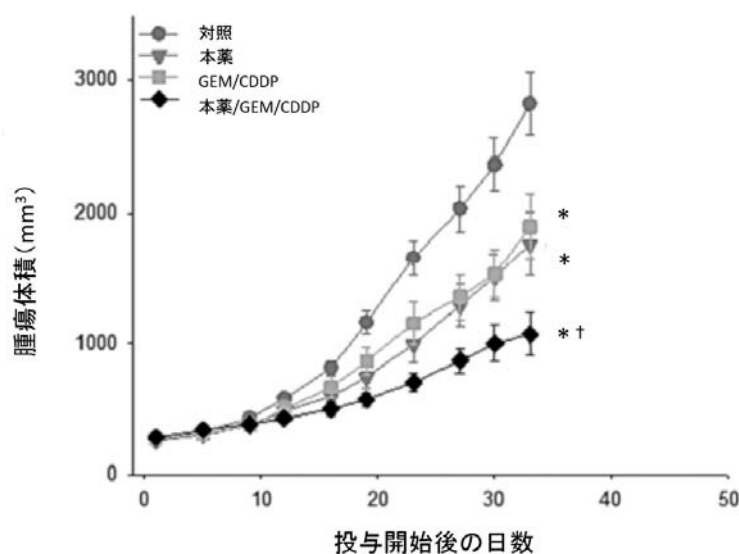


図 1 NCI-H2170 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用  
n=12、平均値±標準誤差、\* : 対照群に対して  $p < 0.05$ 、† : GEM/CDDP 群に対して  $p < 0.05$  (反復測定分散分析)

### 3.1.5.2.2 NSCLC 以外の悪性腫瘍由来細胞株 (CTD 4.2.1.1.8、4.2.1.1.9、4.2.1.1.10、4.2.1.1.12)

EGFR を発現する A431 細胞株、ヒト膵癌由来 BxPC-3 細胞株及びヒト CRC 由来 GEO 細胞株をそれぞれ皮下移植したヌードマウスを用いて本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討され、いずれの細胞株を移植したヌードマウスにおいても、本薬の腫瘍増殖抑制作用が認められた。

## 3.2 安全性薬理試験

カニクイザルを用いた 5 及び 26 週間反復投与毒性試験において、本薬投与による一般状態、心電図、心拍数、血圧及び呼吸数に対する影響が検討された (5.2 参照)。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

<sup>6)</sup> ①NCI-H226、②NCI-H520 及び③NCI-H2170 細胞株における EGFR の mRNA 発現量は、それぞれ①2,224、②1 及び③43 copies/1 ng cDNA であった。

### 3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

#### 3.R.1 本薬の作用機序及び SQ-NSCLC に対する有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び EGFR を発現する SQ-NSCLC に対する有効性について、以下のように説明している。

本薬は、ヒト EGFR に対する IgG1 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体であり、EGFR に結合し（3.1.1 参照）、EGFR を介したシグナル伝達を阻害することにより（3.1.2 参照）、腫瘍の増殖を抑制すると考えられる。また、悪性腫瘍由来細胞株に対して本薬が示した EGFR の内在化・分解作用及び ADCC 活性（3.1.3 及び 3.1.4 参照）も本薬の腫瘍増殖抑制作用に寄与する可能性があると考ええる。

上記の作用機序に加えて、本薬は、EGFR を発現するヒト SQ-NSCLC 由来細胞株に対して増殖抑制作用を示したこと（3.1.5 参照）から、EGFR を発現する SQ-NSCLC に対して、本薬の有効性は期待できると考える。

なお、EGFR の発現量と本薬の腫瘍増殖抑制作用の関連については、506 種類のヒト悪性腫瘍由来細胞株パネルを用いた *in vitro* の検討において EGFR 遺伝子の発現量と本薬の腫瘍増殖抑制作用との間に相関が認められた（申請者社内資料）一方、SQ-NSCLC 由来細胞株を用いた *in vivo* の検討においては、EGFR 遺伝子の発現量と本薬の腫瘍増殖抑制作用との間に明確な関連は認められなかったこと（3.1.5.2.1 参照）から、現時点において明確に結論付けることは困難であると考ええる。

また、申請者は、本薬と EGFR に対する抗体医薬品であるセツキシマブ及びパニツムマブとの薬理学的特性の異同について、以下のように説明している。

いずれも EGFR に結合して EGFR を介したシグナル伝達を阻害すること、及び EGFR の内在化作用を有する点は同一である。一方、IgG1 サブクラスの抗体である本薬とセツキシマブは ADCC 活性を示すのに対し、IgG2 サブクラスの抗体であるパニツムマブは ADCC 活性を示さない点が異なる（Cancer Res 2009; 69: 6179-83 等）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬の腫瘍増殖抑制作用における EGFR の内在化・分解作用及び ADCC 活性の寄与、並びに EGFR の発現量と本薬の腫瘍増殖抑制作用との関連については、現時点では不明な点が残されている。当該情報については、本薬の臨床使用時において、適切な患者選択の観点から有益な情報となる可能性があることから、今後も引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供すべきである。

### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

動物における本薬の PK は、サル等において検討された。

## 4.1 分析法

### 4.1.1 本薬の測定法

サル血清中の本薬の定量は、固相化した EGFR 及び HRP 標識したヤギ抗ヒト IgG 抗体を用いた ELISA 法により行われた。

## 4.2 吸収

### 4.2.1 反復投与

雌雄サルに本薬 6、19 及び 60 mg/kg を QW で 26 週間反復静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された (表 6)。本薬の PK パラメータに明確な性差は認められなかった。第 1 及び 176 日目における本薬の曝露量 ( $C_{max}$  及び  $AUC_{last}$ ) は、検討された用量範囲において用量比を上回って増加した。当該理由について、用量の増加に伴い本薬の標的抗原との結合を介した消失が飽和した可能性が考えられる、と申請者は説明している。また、反復投与による本薬の蓄積が認められた。

表 6 本薬の PK パラメータ (雌雄サル、26 週間反復静脈内投与)

投与日 (日)	投与量 (mg/kg)	性別	n	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$t_{max}$ (h)	$AUC_{last}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	$t_{1/2}$ (h)	CL ( $\text{mL/h/kg}$ )	$V_{ss}$ ( $\text{mL/kg}$ )
1	6	雄	5	165 $\pm 24.3$	0.360 $\pm 0.358$	8,799 $\pm 1,832$	84.6 $\pm 17.5$	0.546 $\pm 0.161$	62.1 $\pm 18.2$
		雌	6	148 $\pm 55.8$	3.73 $\pm 4.61$	6,676 $\pm 2,829$	90.6 $\pm 37.0$	0.608 $\pm 0.241$	68.0 $\pm 6.43$
	19	雄	5	609 $\pm 78.2$	0.920 $\pm 1.21$	34,644 $\pm 2,642$	163 $\pm 110$	0.316 $\pm 0.0871$	62.1 $\pm 17.6$
		雌	5	562 $\pm 65.7$	2.24 $\pm 2.34$	36,945 $\pm 3,361$	114 $\pm 39.5$	0.344 $\pm 0.0838$	52.2 $\pm 9.52$
	60	雄	6	2,031 $\pm 936$	1.60 $\pm 1.53$	151,669 $\pm 69,016$	122 $\pm 55.7$	0.288 $\pm 0.111$	51.9 $\pm 29.3$
		雌	6	1,926 $\pm 797$	4.43 $\pm 9.59$	133,212 $\pm 55,286$	404 $\pm 699$	0.238 $\pm 0.132$	60.5 $\pm 29.6$
176	6	雄	5	209 $\pm 29.1$	6.28 $\pm 10.2$	18,593 $\pm 7,141$	254 $\pm 278$	0.202 $\pm 0.133$	42.4 $\pm 15.5$
		雌	5	325 $\pm 248$	0.920 $\pm 1.21$	19,447 $\pm 8,800$	104 $\pm 49.7$	0.270 $\pm 0.184$	33.9 $\pm 12.6$
	19	雄	5	644 $\pm 122$	3.64 $\pm 2.44$	57,405 $\pm 13,982$	173 $\pm 60.3$	0.154 $\pm 0.0607$	38.9 $\pm 6.64$
		雌	5	609 $\pm 126$	1.52 $\pm 2.53$	50,313 $\pm 18,361$	118 $\pm 58.4$	0.274 $\pm 0.120$	41.4 $\pm 11.8$
	60	雄	6	3,374 $\pm 733$	2.77 $\pm 4.65$	265,197 $\pm 78,656$	180 $\pm 151$	0.135 $\pm 0.0536$	28.6 $\pm 12.5$
		雌	5	2,168 $\pm 250$	1.68 $\pm 2.45$	195,311 $\pm 73,645$	272 $\pm 137$	0.144 $\pm 0.0817$	45.7 $\pm 15.5$

算術平均値 $\pm$ 標準偏差

## 4.3 分布

サルを用いた反復投与試験における本薬の  $V_{ss}$  (4.2.1 参照) は、サルの血漿量 (44.8 mL/kg) (Pharm Res 1993; 10: 1093-5) と同程度であったことを考慮すると、本薬は主に循環血中へ分布すると考えられること等から、本薬の組織分布に関する検討を実施しなかった、と申請者は説明している。

また、本薬の胎盤通過性及び胎児移行性について、ヒト IgG が胎盤を通過し、胎児に移行する旨が報告されていること (Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2013; 98: 459-85) 等から、IgG1 サブクラスのヒト型抗体医薬品である本薬についても胎盤を通過し、胎児に移行する可能性がある、と申請者は説明



している。

#### 4.4 代謝及び排泄

本薬は抗体医薬品であり、タンパク分解経路等を介して消失すると考えることから、「「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について」（平成 24 年 3 月 23 日付け薬食審査発 0323 第 1 号）に基づき、本薬の代謝及び排泄に関する検討を実施しなかった、と申請者は説明している。

また、本薬の乳汁中への移行について、ヒト IgG が乳汁中に排泄される旨が報告されていること（Int J Womens Dermatol 2017; 3: 21-5 等）から、IgG1 サブクラスのヒト型抗体医薬品である本薬についても乳汁中に排泄される可能性がある、と申請者は説明している。

#### 4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬は、ヒト及びカニクイザルの EGFR に対して高い結合親和性を示すこと（3.1.1 参照）等から、本薬の毒性はカニクイザルを用いた試験に基づき評価された。

#### 5.1 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施されていないものの、カニクイザルを用いた反復静脈内投与毒性試験（5.2 参照）における初回投与後の結果に基づき本薬の急性毒性が評価され、概略の致死量は 60 mg/kg 超と判断された（表 7）。

表 7 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイザル	静脈内	0 <sup>a)</sup> 、6、19、60	急性毒性について、26 週間反復静脈内投与毒性試験にて評価  毒性変化なし	>60	4.2.3.2.2

a) 溶媒 (10 mmol/L クエン酸、40 mmol/L 塩化ナトリウム、50 mmol/L マンニトール、133 mmol/L グリシン及び 0.01% ポリソルベート 80 を含む溶液：pH6) のみが投与された

#### 5.2 反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた 5 及び 26 週間反復静脈内投与毒性試験が実施された（表 8）。26 週間反復静脈内投与毒性試験における最小毒性量<sup>7)</sup>（6 mg/kg/週）での本薬の定常状態における平均血清中曝露量（ $C_{ave,ss}$ ：113  $\mu\text{g}/\text{mL}$ <sup>8)</sup>）は、臨床曝露量<sup>9)</sup>の等倍未満であった。

<sup>7)</sup> 無毒性量は 6 mg/kg 未満であったことから、最小毒性量に基づき検討された。

<sup>8)</sup> 26 週間反復静脈内投与毒性試験における最小毒性量 (6 mg/kg/週) での本薬の定常状態における血清中曝露量 ( $AUC_{168h}$ : 19,020  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ) を投与間隔 (168 時間) で除した値。

<sup>9)</sup> 日本人の SQ-NSCLC 患者を対象とした JFCM 試験において、3 週間を 1 サイクルとして、第 1 及び 8 日目に本薬 800 mg を投与した際の PPK 解析におけるシミュレーション結果より算出した血清中曝露量 ( $AUC_{504h}$ : 130,000  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ) を投与間隔 (504 時間) で除した値 ( $C_{ave,ss}$ ) は 259  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。

なお、抗ネシツムマブ抗体陽性と判断された動物は、5週間反復静脈内投与毒性試験における1例のみであり、当該動物において、反復投与による本薬の血清中濃度の低下等は認められなかったことから、抗ネシツムマブ抗体の産生による毒性評価への影響はないと判断された。

表8 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイザル	静脈内	5週間 <sup>a)</sup> + 休薬6週 <sup>b)</sup>	0 <sup>e)</sup> 、4、12、40	≧4：顎下腺の重量増加 <sup>d)</sup>	40	4.2.3.2.1
雌雄 カニクイザル	静脈内	26週間 (QW) + 休薬8週	0 <sup>e)</sup> 、6、19、60	瀕死屠殺：60（雌1/6例）、敗血症を示唆する所見 <sup>f)</sup> （速浅呼吸、心拍数増加、血液凝固パラメータの異常 <sup>g)</sup> 、総白血球数・好中球数・単球数の増加、肺水腫・うっ血・出血、心室中隔の急性出血、大腿・顔面・腋窩の点状出血等） ≧6：円背位、掻く動作、皮膚の所見（紅斑、落屑、乾燥、皮膚観察スコアの増加、腹部・鼠径部・口・鼻・耳等における皮膚病変 <sup>h)</sup> ）、血小板数の増加、血清中グロブリンの増加、血清中アルブミン・アルブミン/グロブリン比の低下  回復性：あり <sup>i)</sup>	<6	4.2.3.2.2

a) 第1、15、22及び29日目の計4回投与された、b) 休薬期間終了後の剖検は実施されなかった、c) 溶媒（リン酸緩衝生理食塩液）のみが投与された、d) 病理組織学的検査において重量増加に関連する顎下腺の異常は認められなかったこと等から、毒性学的意義は低いと判断された、e) 溶媒（10 mmol/L クエン酸、40 mmol/L 塩化ナトリウム、50 mmol/L マンニトール、133 mmol/L グリシン及び0.01%ポリソルベート80を含む溶液：pH6）のみが投与された、f) 瀕死動物において感染症を示唆する所見は得られていないものの、敗血症の診断基準に一致する所見（頻呼吸、血液凝固異常、白血球数増加等：N Engl J Med 2013; 369: 840-51）が認められていること等から、瀕死状態は敗血症に起因すると申請者は説明している、g) 血液凝固異常は瀕死動物1例のみに認められ、他の動物には認められていないこと、臨床試験において血液凝固異常を示唆するデータは得られていないこと等から、本薬投与と血液凝固異常との関連は低いと判断された、h) 表皮過形成、過角化及びリンパ球性表皮真皮境界部炎症を含む、i) 19 mg/kg/週以上の群では皮膚の所見に完全な回復が認められなかったものの、回復傾向が認められた

### 5.3 遺伝毒性試験

本薬は抗体医薬品であり、DNA及び他の染色体成分に直接相互作用するとは考えられないことから、遺伝毒性試験は実施されていない。

### 5.4 がん原性試験

本薬は進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。

### 5.5 生殖発生毒性試験

本薬の受胎能及び着床までの初期胚発生並びに胚・胎児発生に対する影響を検討した試験は実施されていない。

申請者は、本薬の受胎能及び着床までの初期胚発生への影響について、以下のように説明している。

- カニクイザルを用いた反復静脈内投与毒性試験（5.2 参照）において、性成熟した動物に本薬を26週間投与した結果、雄性生殖器に本薬の投与に関連する病理組織学的所見は認められなかったこと等から、本薬が雄受胎能に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

- 着床及び胎盤の発生に EGFR が重要であることが報告されており (Biol Reprod 2010; 83: 1036-45 等)、他の抗 EGFR 抗体医薬品において流産が認められていること (「平成 20 年 5 月 7 日付け審査報告書 アービタックス注射液 100 mg」参照) 等から、本薬は雌受胎能及び着床までの初期胚発生に影響を及ぼす可能性があると考えられる。

また、申請者は、本薬の胚・胎児発生に対する影響について、以下の理由等から、本薬は胚・胎児発生に影響を及ぼす可能性がある旨を説明している。

- EGFR 遺伝子ノックアウト動物において胚・胎児死亡 (Nature 1995; 376: 337-41 等)、眼瞼開裂、肺胞虚脱、口蓋裂、脳組織における神経変性等 (Cell Mol Life Sci 2003; 60: 113-8、EMBO J 1998; 17: 719-31) が認められていること。
- 他の抗 EGFR 抗体医薬品において、胚・胎児死亡が認められていること (「平成 20 年 5 月 7 日付け審査報告書 アービタックス注射液 100 mg」参照)。

申請者は、上記のとおり、本薬は胚・胎児発生に対して影響を及ぼす可能性があることから、本薬の妊婦への投与について、以下のように説明している。

- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与は望ましくないものの、本薬の投与対象は重篤な疾患であること等を考慮すると、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合には、本薬投与により胎児に悪影響を及ぼす可能性がある旨が患者及びその家族に十分に説明されることを前提として、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与は許容され得ると考える。
- 添付文書等において、本薬投与により胎児に悪影響を及ぼす可能性がある旨並びに本薬投与中及び投与終了後の一定期間は適切な避妊を行う必要がある旨を注意喚起する。

## 5.6 局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施されていないものの、カニクイザルを用いた反復静脈内投与毒性試験 (5.2 参照) において、本薬の投与部位に対する影響が病理組織学的検査の結果等に基づき評価され、最高用量である 60 mg/kg/週まで局所刺激性を示唆する所見は認められなかった。

## 5.7 その他の試験

### 5.7.1 組織交差反応性試験

ヒト及びカニクイザルの正常組織を用いた組織交差反応性試験が実施された (表 9)。その結果、本薬の特異的な染色は、EGFR の発現が知られる多くの組織に認められ、ヒト及びカニクイザルにおける組織交差反応性は類似していた。一方、心臓及び骨格筋の神経終末、子宮内膜の腺上皮並びに唾液腺及び前立腺の筋上皮では、ヒト組織のみに細胞膜への結合が認められた。

表 9 組織交差反応性試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
ヒト及びカニクイザル正常組織	凍結切片に本薬 1 又は 40 µg/mL を処理し、間接的酵素免疫測定法により、組織への結合を検出	ヒト及びカニクイザルの組織ともに、皮膚、消化管、乳腺、眼を含む種々の組織において、上皮細胞、内分泌細胞等への結合が認められた。	4.2.3.7.7.1

申請者は、以下の理由等から、細胞膜への結合がヒトのみに認められた組織において、安全性上の懸念となる毒性が惹起される可能性は低い旨を説明している。

- 組織交差反応性試験における被験物質の組織に対する結合は、必ずしも *in vivo* での生物学的活性や毒性の発現を示唆するものではないこと（「「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について」（平成 24 年 3 月 23 日付け薬食審査発 0323 第 1 号））。
- 反復静脈内投与毒性試験において、カニクイザルの正常組織で細胞膜に結合が認められた組織・器官（腎臓、肝臓、肺、精巣等）に毒性所見は認められていないこと（5.2 参照）。また、SQUIRE 試験及び JFCM 試験の本薬投与群において、ヒト組織のみに結合が認められた組織と関連する可能性のある有害事象の明確な増加は認められていないこと。

## 5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

#### 6.1.1 分析法

##### 6.1.1.1 本薬の測定法

ヒト血清中の本薬の定量は、固相化した EGFR 及び HRP 標識したマウス抗ヒト IgG 抗体を用いた ELISA 法<sup>10)</sup> により行われ、定量下限値は 1,750 ng/mL であった。

##### 6.1.1.2 抗ネシツムマブ抗体及び抗ネシツムマブ中和抗体の測定法

ヒト血清中の抗ネシツムマブ抗体の検出は、固相化した本薬、ビオチン標識した本薬及び HRP 標識したストレプトアビジンを用いた ELISA 法により行われ、検出感度は 24.0 ng/mL であった。

ヒト血清中の抗ネシツムマブ中和抗体の検出は、固相化したストレプトアビジン、ビオチン標識した本薬及びルテニウム標識した EGFR を用いた ECL 法により行われ、検出感度は 124.9 ng/mL であった。

#### 6.1.2 開発過程における原薬及び製剤の製造工程の変更

開発過程において、原薬及び製剤の製造工程の変更が行われた（2.1.4 参照）。今般の申請で提出された臨床試験において使用された製剤は、表 10 のとおりであった。原薬の製法変更時には、品質特性に関する同等性/同質性の評価が実施され、製法の変更前後で原薬は同等/同質であることが確認された（2.1.4 参照）。

<sup>10)</sup> JFCA 試験、JFCM 試験、INSPIRE 試験、SQUIRE 試験、JFCI 試験、JFCJ 試験、JFCK 試験及び JFCL 試験で用いられた。

表 10 各臨床試験で使用された製剤

原薬の製法	試験名
製法 A	海外第 I 相試験 (JFCE 試験)
製法 B	海外第 II 相試験 (JFCD 試験)
製法 C	国内第 I 相試験 (JFCA 試験)、海外第 II 相試験 (JFCI 試験、JFCJ 試験 (コホート 1) 及び JFCL 試験)、海外第 III 相試験 (INSPIRE 試験及び SQUIRE 試験)
申請製法	国内第 I b/II 相試験 (JFCM 試験)、海外第 II 相試験 (JFCJ 試験 (コホート 2) 及び JFCK 試験)

## 6.2 臨床薬理試験

癌患者における本薬の PK は、本薬単独投与時及び本薬/GEM/CDDP 投与時について検討された。

### 6.2.1 国内臨床試験

#### 6.2.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2.1 : JFCA 試験<2010 年 1 月~2012 年 2 月>)

進行固形癌患者 15 例 (PK 解析対象は 15 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、6 週間を 1 サイクルとして、①本薬 600 mg を第 1、8、22 及び 29 日目 (コホート 1)、②本薬 800 mg を第 1、15 及び 29 日目 (コホート 2) 又は③本薬 800 mg を第 1、8、22 及び 29 日目 (コホート 3) に静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 11 のとおりであった。

抗ネシツムマブ抗体の測定が実施された 15 例において、本薬投与後の血清中に抗ネシツムマブ抗体及び中和抗体は検出されなかった。

表 11 本薬の PK パラメータ

用量 (mg)	投与回数 (回目)	n	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> *1 (h)	AUC <sub>168h</sub> (µg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL*6 (mL/h)	V <sub>ss</sub> (L)
600*2	1	3	306 (29)	1.57 (1.55, 2.60)	23,000 (17)	126 (14)	—	—
	4	3	396 (5)	8.67 (2.50, 48.67)	38,200 (19)	190 (36)	—	—
800*2	1	6	352 (20)	2.73 (1.70, 6.92)	31,300 (17)	146 (18)	—	—
	4	5	629 (16)	1.73 (1.22, 2.77)	65,800 (12)	286 (18)	—	—
800*3	1	6	417 (46)	1.79 (1.73, 24.9)	32,500 (27)	207 (31)	12.0 (21) *4	2.78 (31) *4
	3	6	523 (17)	6.19 (1.78, 45.7)	51,000 (18)	233 (18) *5	9.83 (19)	—

幾何平均値 (幾何変動係数%)、\*1 : 中央値 (範囲)、\*2 : 6 週間を 1 サイクルとして第 1、8、22 及び 29 日目に静脈内投与、\*3 : 6 週間を 1 サイクルとして第 1、15 及び 29 日目に静脈内投与、\*4 : n=3、\*5 : n=5、\*6 : 投与 1 回目は AUC<sub>inf</sub>、投与 3 回目は AUC<sub>336h</sub> に基づき算出された、— : 算出せず

#### 6.2.1.2 国内第 I b/II 相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : JFCM 試験<2013 年 5 月~実施中 [データカットオフ日 : 2017 年 6 月 28 日] >)

化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC 患者 190 例 (PK 解析対象は 99 例)<sup>11)</sup> を対象に、本薬/GEM/CDDP 投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は、それぞれ以下のとおりとされ、血清中本薬濃度が検討された。

- 第 I b 相パート :  
3 週間を 1 サイクルとして、本薬 800 mg 及び GEM 1,000 mg/m<sup>2</sup> (コホート 1) 又は 1,250 mg/m<sup>2</sup> (コホート 2) を第 1 及び 8 日目に、CDDP 75 mg/m<sup>2</sup> を第 1 日目に静脈内投与する。
- 第 II 相パート :

<sup>11)</sup> 第 I b 相パートにおいて、コホート 1 及び 2 でそれぞれ 3 及び 6 例 (PK 解析対象は、それぞれ 3 及び 6 例)、第 II 相パートにおいて、181 例 (PK 解析対象は 90 例) とされた。

3週間を1サイクルとして、本薬 800 mg 及び GEM 1,250 mg/m<sup>2</sup> を第 1 及び 8 日目に、CDDP 75 mg/m<sup>2</sup> を第 1 日目に静脈内投与する。

第 I b 相パートにおける本薬の PK パラメータは表 12 のとおりであった。また、第 II 相パートにおける投与 3、5、7 及び 9 回目の本薬の血清中トラフ濃度（幾何平均値（幾何変動係数%））は、それぞれ 77.9 (30)、110 (32)、130 (36) 及び 137 (41) µg/mL であり、投与 7 回目以降は概ね一定であった。

抗ネシツムマブ抗体の測定が実施された 9 例において、本薬投与後の血清中に抗ネシツムマブ抗体及び中和抗体は検出されなかった。

表 12 本薬の PK パラメータ

コホート	投与回数 (回目)	n	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> <sup>*1</sup> (h)	AUC <sub>168h</sub> (µg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (mL/h)	V <sub>ss</sub> (L)
1	1	3	454 (6)	0.88 (0.78, 0.92)	31,600 (11)	76.3、 89.0	18.7、20.3	2.04、 2.68
2	1	6	371 (32)	1.95 (0.85, 6.82)	27,200 (19)	94.3 <sup>*2</sup> (16)	20.6 <sup>*2</sup> (28)	2.80 <sup>*2</sup> (22)
	5	3	372 (15)	0.93 (0.87, 1.87)	30,700、 36,700	—	—	—

幾何平均値（幾何変動係数%）（n=2 の場合は個別値）、\*1：中央値（範囲）、\*2：n=4、—：算出せず

## 6.2.2 海外臨床試験

### 6.2.2.1 海外第 II 相試験（CTD 5.3.4.2.1：JFCI 試験<2012 年 8 月～実施中 [データカットオフ日：2014 年 5 月 ■ 日] >）

進行固形癌患者 75 例を対象に、QT/QTc 間隔に対する本薬の影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は、6 週間を 1 サイクルとして、本薬 800 mg を QW で静脈内投与することとされた。その結果、第 1 サイクルにおいて、ΔQTcF の 90%CI の上限値は 2 回目の投与後に最大 (10.47 ms) となったものの、その他の測定時点において 10 ms を下回った。

また、血清中本薬濃度と ΔQTcF との関連について、線形混合効果モデルにより検討された。その結果、血清中本薬濃度と ΔQTcF との間に明確な関連は認められなかった。

以上より、申請用法・用量で本薬を投与した際に、本薬が QT/QTc 間隔延長を引き起こす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

### 6.2.2.2 海外第 II 相試験（CTD 5.3.3.4.1：JFCJ 試験<2012 年 8 月～実施中 [データカットオフ日：2013 年 ■ 月 ■ 日] >）

進行固形癌患者 35 例（PK 解析対象は 35 例）を対象に、GEM 又は CDDP の PK に及ぼす本薬の影響等を検討することを目的とした 2 期非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は以下のとおりとされ、血漿中 GEM、CDDP 濃度等が検討された。

- PK 評価期（3 週間）：  
GEM 1,250 mg/m<sup>2</sup> 及び CDDP 75 mg/m<sup>2</sup> を第 1 日目に、本薬 800 mg を第 3 日目に静脈内投与する。
- 併用投与期：  
3 週間を 1 サイクルとして、本薬 800 mg 及び GEM 1,250 mg/m<sup>2</sup> を第 1 及び 8 日目に、CDDP 75 mg/m<sup>2</sup> を第 1 日目に静脈内投与する。

その結果、GEM の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  について、本薬非併用投与時に対する本薬併用投与時の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.66 [1.18, 2.32] 及び 1.18 [0.96, 1.46] であった。また、CDDP の  $C_{max}$  及び  $AUC_{5h}$  について、本薬非併用投与時に対する本薬併用投与時の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.18 [1.11, 1.25] 及び 1.11 [1.06, 1.15] であった。

以上の結果に加え、 $C_{max}$  のばらつきを考慮すると、本薬が GEM 又は CDDP の PK に臨床的意義のある影響を及ぼす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

## 6.2.3 PPK 解析

### 6.2.3.1 JFCA 試験、INSPIRE 試験、SQUIRE 試験、JFCI 試験及び JFCJ 試験に基づく PPK 解析

国内臨床試験（JFCA 試験）及び海外臨床試験（INSPIRE 試験、SQUIRE 試験、JFCI 試験及び JFCJ 試験）で得られた本薬の PK データ（807 例、4,920 測定時点）に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.3）。なお、本薬の PK は、一次消失過程及び Michaelis-Menten 型の消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析において検討された PK パラメータ及び共変量は表 13 のとおりであった。

表 13 検討された共変量

PK パラメータ	共変量
CL	年齢、体重、除脂肪体重、体表面積、性別、人種、民族、CrCL*、AST、ALT、総ビリルビン、アルブミン、ECOG PS、並びに GEM 又は CDDP の併用
Q	体重、除脂肪体重及び体表面積
V1 及び V2	年齢、体重、除脂肪体重、体表面積、性別、人種、民族、AST、ALT、総ビリルビン、アルブミン、ECOG PS、並びに GEM 又は CDDP の併用

\*：Cockcroft-Gault 式により算出された

CL、Q、V1 及び V2 に対する有意な共変量として体重が選択された。申請者は、体重が本薬の PK に及ぼす影響について、以下のように説明している。

構築された PPK モデルを用いて、3 週間を 1 サイクルとして、本薬 800 mg を第 1 及び 8 日目に静脈内投与した際の  $CL_{tot}$  及び  $V_{ss}$  をシミュレーションした。その結果、体重が 50 kg (5%点) 及び 102 kg (95%点) の患者における① $CL_{tot}$  及び② $V_{ss}$  の推定値（それぞれ①10.8 及び 18.5 mL/h、並びに②5.67 及び 8.08 L）は、全体集団における① $CL_{tot}$  及び② $V_{ss}$  の予測値の範囲（5～95%点：それぞれ①7.61～26.7 mL/h 及び②4.34～11.7 L）に含まれており、体重が  $CL_{tot}$  及び  $V_{ss}$  に及ぼす影響は限定的であった。

以上の結果等から、体重が本薬の PK に臨床的意義のある影響を及ぼす可能性は低いと考える。

### 6.2.3.2 JFCA 試験、JFCM 試験、INSPIRE 試験、SQUIRE 試験、JFCI 試験、JFCJ 試験及び JFCK 試験に基づく PPK 解析

国内臨床試験（JFCA 試験及び JFCM 試験）及び海外臨床試験（INSPIRE 試験、SQUIRE 試験、JFCI 試験、JFCJ 試験及び JFCK 試験）で得られた本薬の PK データ（967 例、6,099 測定時点）に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.3）。

本解析では、JFCA 試験、INSPIRE 試験、SQUIRE 試験、JFCI 試験及び JFCJ 試験成績に基づき構築された PPK モデル（6.2.3.1 参照）を用いて、最終モデルが構築された。本薬の  $CL_{tot}$ 、CL、 $K_m$ 、 $V_{max}$ 、V1、V2 及び  $V_{ss}$  に対する共変量として、民族（日本人又は外国人）及び試験（JFCM 試験又は JFCM 試験以外）が検討された。その結果、 $CL_{tot}$ 、CL、 $K_m$ 、 $V_{max}$ 、V1、V2 及び  $V_{ss}$  に対する有意な共変量は選択されなかった。

#### 6.2.4 曝露量と有効性及び安全性との関連

JFCM 試験及び SQUIRE 試験から得られたデータに基づき、PPK 解析（6.2.3.2 参照）により推定された本薬の曝露量と有効性及び安全性との関連が検討された。

##### 6.2.4.1 曝露量と有効性との関連

本薬の  $C_{ave,ss}$  と腫瘍の縮小率及び OS との関連が検討された。その結果、 $C_{ave,ss}$  の増加に伴い、腫瘍の縮小率が増加すること、及び OS が延長することが示唆された。

##### 6.2.4.2 曝露量と安全性との関連

本薬の  $C_{ave,ss}$  と血栓塞栓関連事象の発現率、並びに低マグネシウム血症関連事象及び発疹関連事象<sup>12)</sup> の発現率及び重症度との関連が検討された。その結果、 $C_{ave,ss}$  と血栓塞栓関連事象の発現率との間に明確な関連は認められなかった。また、 $C_{ave,ss}$  と低マグネシウム血症関連事象及び発疹関連事象の発現率及び重症度との間に明確な関連は認められなかった。

#### 6.2.5 腎機能及び肝機能の低下が本薬の PK に及ぼす影響

腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者を対象に、本薬の PK を検討する臨床試験は実施されていない。

しかしながら、申請者は、以下の点等を考慮すると、腎機能及び肝機能の低下が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

- 本薬は、標的抗原との結合を介した経路及びタンパク分解経路により消失すると考えられることから、腎機能及び肝機能の低下が本薬の曝露量に影響を及ぼす可能性は低いと考えること。
- PPK 解析において、CrCL、AST、ALT 及び総ビリルビンは、本薬の CL、Q、V1 及び V2 に対する有意な共変量として選択されなかったこと（6.2.3.1 参照）。

#### 6.2.6 本薬の PK の国内外差

申請者は、以下の点等を考慮すると、本薬単独投与及び本薬/GEM/CDDP 投与時の本薬の PK に明確な国内外差は認められないと考える旨を説明している。

- 国内第 I 相試験（JFCA 試験）及び海外第 II 相試験（JFCI 試験）において本薬 800 mg を静脈内投与した際の本薬の PK パラメータに、日本人患者と外国人患者との間で明確な差異は認められなかったこと（表 14）。
- 国内第 I b/II 相試験（JFCM 試験）の第 I b 相パート及び海外第 II 相試験（JFCJ 試験）において GEM 1,250 mg/m<sup>2</sup> と CDDP 75 mg/m<sup>2</sup> との併用投与下で本薬 800 mg を静脈内投与した際の本薬の PK パラメータに、日本人患者と外国人患者との間で明確な差異は認められなかったこと（表 14）。

<sup>12)</sup> JFCM 試験及び SQUIRE 試験において認められた有害事象のうち、重症度 (Grade 3 以上) 及び発現率 (本薬/GEM/CDDP 群で 5%以上、かつ GEM/CDDP 群と比較して本薬/GEM/CDDP 群において 2%より高い) を考慮して選択された。



表 14 初回投与時の本薬の PK パラメータ

		試験名	n	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>168h</sub> (µg·h/mL)
本薬単独	日本人	JFCA 試験*1	12	383 (35)	31,900 (21)
	外国人	JFCI 試験	71	270 (27)	20,300 (28)
本薬/GEM/CDDP	日本人	JFCM 試験の第 I b 相パート	6	371 (32)	27,200 (19)
	外国人	JFCJ 試験*2	12	315 (23)	22,900 (34) *3

幾何平均値（幾何変動係数%）、\*1：コホート 2 及び 3 を統合した結果、\*2：製法 C の製剤を用いたコホート 1 の併用投与期の結果、\*3：n=11

## 6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

### 6.R.1 抗ネシツムマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について

抗ネシツムマブ抗体の発現状況が、国内第 I 相試験 (JFCA 試験)、国内第 I b/II 相試験 (JFCM 試験)、海外第 I 相試験 (JFCE 試験)、海外第 II 相試験 (JFCD 試験、JFCI 試験、JFCJ 試験、JFCK 試験及び JFCL 試験) 及び海外第 III 相試験 (INSPIRE 試験及び SQUIRE 試験) において検討された。抗ネシツムマブ抗体の測定が実施された患者 (1,109 例) のうち、84 例 (7.6%) で抗ネシツムマブ抗体が検出され、16 例 (1.4%) で中和抗体が認められた。

申請者は、検体中の本薬が抗ネシツムマブ抗体の測定に及ぼす影響について、以下のように説明している。

抗ネシツムマブ抗体の測定法 (6.1.1.2 参照) における、抗ネシツムマブ抗体の測定に影響を及ぼさない検体中本薬濃度は 500 µg/mL 超であった。当該方法が用いられた臨床試験において、抗ネシツムマブ抗体が測定された時点における血清中本薬濃度の最高値は 487 µg/mL であったことを考慮すると、検体中の本薬が抗ネシツムマブ抗体の測定に影響を及ぼした可能性は低いと考える。

また、申請者は、抗ネシツムマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について、以下のように説明している。

抗ネシツムマブ抗体の測定時点で本薬の PK が検討可能であった SQUIRE 試験において、3 週間を 1 サイクルとして、本薬 800 mg 及び GEM 1,250 mg/m<sup>2</sup> を第 1 及び 8 日目に、CDDP 75 mg/m<sup>2</sup> を第 1 日目に静脈内投与した際の本薬の血清中トラフ濃度は、抗ネシツムマブ抗体陰性例と比較して陽性例で低値を示した (表 15)。しかしながら、抗ネシツムマブ抗体が陽性の患者数は限定的であったこと等を考慮すると、抗ネシツムマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について明確に結論付けることは困難であると考える。

表 15 本薬の血清中トラフ濃度 (µg/mL)

測定時点	n	抗ネシツムマブ抗体陽性例	n	抗ネシツムマブ抗体陰性例
第 3 サイクルの第 1 日目投与前	3	10.50 (5.05, 167.75)	173	94.50 (5.15, 180.50)
第 5 サイクルの第 1 日目投与前	1	4.45	106	122.25 (7.95, 340.50)

中央値 (範囲) (n=1 の場合は個別値)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承した。ただし、抗ネシツムマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響については引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

## 7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 16 に示す国内第 I 相試験 1 試験、国内第 I b/II 相試験 1 試験及び海外第 III 相試験 1 試験の計 3 試験が提出された。また、参考資料として、表 16 に示す海外第 I 相試験 1 試験、海外第 II 相試験 5 試験及び海外第 III 相試験 1 試験の計 7 試験が提出された。

表 16 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	JFCA	I	進行固形癌患者	15 ①3 ②6 ③6	6 週間を 1 サイクルとして、 ①本薬 600 mg を第 1、8、22 及び 29 日目に静脈内投与 ②本薬 800 mg を第 1、15 及び 29 日目に静脈内投与 ③本薬 800 mg を第 1、8、22 及び 29 日目に静脈内投与	安全性 忍容性 PK
		JFCM	I b/II	化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC 患者	第 I b 相パート 9 第 II 相パート ①91 ②92	第 I b 相パート： 3 週間を 1 サイクルとして、GEM/CDDP との併用で本薬 800 mg を第 1 及び 8 日目に最大 4 サイクル静脈内投与した後、本薬 800 mg を第 1 及び 8 日目に静脈内投与 第 II 相パート： 3 週間を 1 サイクルとして、 ①GEM/CDDP との併用で本薬 800 mg を第 1 及び 8 日目に最大 4 サイクル静脈内投与した後、本薬 800 mg を第 1 及び 8 日目に静脈内投与 ②GEM/CDDP を最大 4 サイクル静脈内投与	有効性 安全性 忍容性 PK
	海外	SQUIRE	III	化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC 患者	1,093 ①545 ②548	3 週間を 1 サイクルとして、 ①GEM/CDDP との併用で本薬 800 mg を第 1 及び 8 日目に最大 6 サイクル静脈内投与した後、本薬 800 mg を第 1 及び 8 日目に静脈内投与 ②GEM/CDDP を最大 6 サイクル静脈内投与	有効性 安全性
参考	海外	JFCE	I	進行固形癌患者	60 ①29 ②31	6 週間を 1 サイクルとして ①本薬 100、200、400、600、800 又は 1,000 mg を QW で静脈内投与 ②本薬 100、200、400、600、800 又は 1,000 mg を Q2W で静脈内投与	安全性 忍容性 PK
		JFCI	II	進行固形癌患者	78	本薬 800 mg を QW で静脈内投与	安全性
		JFCJ	II	進行固形癌患者	37	3 週間を 1 サイクルとして、GEM/CDDP との併用で本薬 800 mg を第 1 サイクルは第 3 日目に、第 2 サイクル以降は第 1 及び 8 日目に最大 6 サイクル静脈内投与した後、本薬 800 mg を第 1 及び 8 日目に静脈内投与	安全性 PK
		JFCL	II	化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC 患者	167 ①110 ② 57	3 週間を 1 サイクルとして、 ①CBDCA/PTX との併用で本薬 800 mg を第 1 及び 8 日目に最大 6 サイクル静脈内投与した後、本薬 800 mg を第 1 及び 8 日目に静脈内投与 ②CBDCA/PTX を最大 6 サイクル静脈内投与	有効性 安全性

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
		JFCK	II	化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC 患者	61	3 週間を 1 サイクルとして、GEM/CDDP との併用で本薬 800 mg を第 1 及び 8 日目に最大 6 サイクル静脈内投与した後、本薬 800 mg を第 1 及び 8 日目に静脈内投与	有効性 安全性
		JFCD	II	化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者	44	2 週間を 1 サイクルとして、mFOLFOX との併用で本薬 800 mg を第 1 日目に静脈内投与	有効性 安全性
		INSPIRE	III	化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSQ-NSCLC 患者	633 ①315 ②318	3 週間を 1 サイクルとして、 ①PEM/CDDP との併用で本薬 800 mg を第 1 及び 8 日目に最大 6 サイクル静脈内投与した後、本薬 800 mg を第 1 及び 8 日目に静脈内投与 ②PEM/CDDP を最大 6 サイクル静脈内投与	有効性 安全性

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。また、各臨床試験において用いられた本薬以外の抗悪性腫瘍剤の用法・用量は表 17 のとおりであった。なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する試験成績は、「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

表 17 各臨床試験において用いられた本薬以外の抗悪性腫瘍剤の用法・用量の一覧

	用法・用量
CBDCA/PTX	3 週間を 1 サイクルとして、CBDCA AUC 6 mg・min/mL 相当量及び PTX 200 mg/m <sup>2</sup> を第 1 日目に投与
GEM/CDDP	<JFCM 試験の第 I b 相パート> 3 週間を 1 サイクルとして、GEM 1,000 又は 1,250 mg/m <sup>2</sup> を第 1 及び 8 日目に、CDDP 75 mg/m <sup>2</sup> を第 1 日目に投与 <JFCM 試験の第 II 相パート、SQUIRE 試験、JFCJ 試験及び JFCK 試験> 3 週間を 1 サイクルとして、GEM 1,250 mg/m <sup>2</sup> を第 1 及び 8 日目に、CDDP 75 mg/m <sup>2</sup> を第 1 日目に投与
mFOLFOX	2 週間を 1 サイクルとして、L-OHP 85 mg/m <sup>2</sup> 、LV 400 mg/m <sup>2</sup> 及び 5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> を第 1 日目に投与した後、5-FU 2,400 mg/m <sup>2</sup> を 46 時間かけて投与
PEM/CDDP	3 週間を 1 サイクルとして、PEM 500 mg/m <sup>2</sup> 及び CDDP 75 mg/m <sup>2</sup> を第 1 日目に投与

## 7.1 評価資料

### 7.1.1 国内臨床試験

#### 7.1.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2.1 : JFCA 試験<2010 年 1 月~2012 年 2 月>)

進行固形癌患者 (目標症例数 : 9~18 例) を対象に、本薬の安全性、忍容性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、6 週間を 1 サイクルとして、①本薬 600 mg を第 1、8、22 及び 29 日目 (コホート 1)、②本薬 800 mg を第 1、15 及び 29 日目 (コホート 2) 又は③本薬 800 mg を第 1、8、22 及び 29 日目 (コホート 3) に静脈内投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 15 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

本薬投与開始後 42 日目までが DLT 評価期間とされ、DLT の発現は認められなかった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内に発現し死亡に至った有害事象<sup>13)</sup> は認められなかった。

<sup>13)</sup> 死亡に至った有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象については、試験終了時まで発現し死亡に至った有害事象が集計の対象とされた。

**7.1.1.2 国内第 I b/II 相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : JFCM 試験<2013 年 5 月～実施中 [データカットオフ日 : 2017 年 6 月 28 日] >)**

化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC 患者 (目標症例数 : 第 I b 相パート : 9~18 例、第 II 相パート : 180 例) を対象に、本薬/GEM/CDDP 投与の安全性、忍容性等を検討することを目的とした第 I b 相パート (非盲検非対照試験)、並びに本薬/GEM/CDDP 投与と GEM/CDDP 投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした第 II 相パート (非盲検無作為化比較試験) から構成される試験が、国内 39 施設で実施された。

用法・用量は、それぞれ以下のとおりとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

- 第 I b 相パート :  
3 週間を 1 サイクルとして、GEM/CDDP (表 17 参照) との併用で、本薬 800 mg を第 1 及び 8 日目に最大 4 サイクル静脈内投与した後、本薬 800 mg を第 1 及び 8 日目に静脈内投与する。
- 第 II 相パート :  
3 週間を 1 サイクルとして、本薬/GEM/CDDP 群では、GEM/CDDP (表 17 参照) との併用で、本薬 800 mg を第 1 及び 8 日目に最大 4 サイクル静脈内投与した後、本薬 800 mg を第 1 及び 8 日目に静脈内投与する。GEM/CDDP 群では、GEM/CDDP (表 17 参照) を最大 4 サイクル静脈内投与する。

本試験の第 I b 相パートに登録された 9 例 (コホート 1 (GEM 1,000 mg/m<sup>2</sup>) : 3 例、コホート 2 (GEM 1,250 mg/m<sup>2</sup>) : 6 例) 全例に治験薬が投与され、第 I b 相パートの安全性の解析対象とされた。第 II 相パートに登録された 183 例 (本薬/GEM/CDDP 群 : 91 例、GEM/CDDP 群 : 92 例) のうち、治験薬が投与された 181 例 (本薬/GEM/CDDP 群 : 90 例、GEM/CDDP 群 : 91 例) が FAS とされ、有効性の解析対象とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象とされた。

第 I b 相パートにおいて、本薬投与開始後 21 日目までが DLT 評価期間とされ、DLT の発現は認められず、本薬/CDDP との併用における GEM の推奨用量は 1,250 mg/m<sup>2</sup> と決定された。

本試験の第 II 相パートにおける主要評価項目は OS とされ、OS に関する 137 件のイベントが発生した時点で主要解析を実施することとされた。

有効性について、主要評価項目とされた OS の主要解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 18 及び図 2 のとおりであった。

**表 18 OS の主要解析結果 (FAS、2017 年 6 月 28 日データカットオフ)**

	本薬/GEM/CDDP 群	GEM/CDDP 群
例数	90	91
死亡数 (%)	63 (70.0)	74 (81.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	14.92 [13.37, 18.17]	10.84 [8.90, 14.39]
ハザード比 [95%CI] *1		0.656 [0.465, 0.926]
p 値 (両側) *2		0.0161

\*1 : ECOG PS (0, 1) 及び性別 (男性、女性) を層別因子とした層別 Cox 回帰、\*2 : ECOG PS (0, 1) 及び性別 (男性、女性) を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準 (両側) 0.4

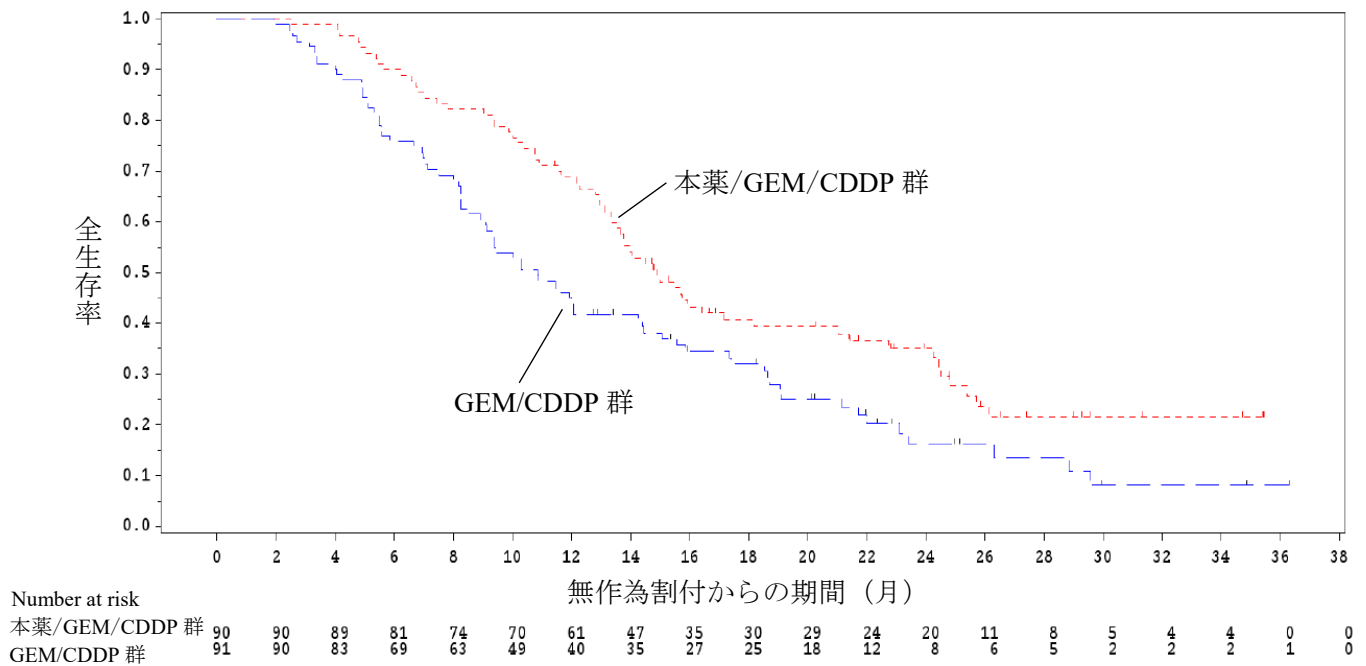


図2 OSの主要解析時のKaplan-Meier曲線 (FAS、2017年6月28日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内に発現し死亡に至った有害事象<sup>13)</sup>は認められなかった。

## 7.1.2 海外臨床試験

### 7.1.2.1 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.2 : SQUIRE 試験<2010年1月～実施中 [データカットオフ日 : 2013年6月17日] >)

化学療法歴のない切除不能な進行・再発のSQ-NSCLC患者(目標症例数:1,080例<sup>14)</sup>)を対象に、本薬/GEM/CDDP投与とGEM/CDDP投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外26の国又は地域、184施設で実施された。

用法・用量は、3週間を1サイクルとして、①本薬/GEM/CDDP群では、GEM/CDDP(表17参照)との併用で、本薬800mgを第1及び8日目に最大6サイクル静脈内投与した後、本薬800mgを第1及び8日目に静脈内投与する、②GEM/CDDP群では、GEM/CDDP(表17参照)を最大6サイクル静脈内投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録され、無作為化された1,093例(本薬/GEM/CDDP群:545例、GEM/CDDP群:548例)全例がITT集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、治験薬が投与されなかった14例(本薬/GEM/CDDP群:7例、GEM/CDDP群:7例)を除く1,079例(本薬/GEM/CDDP群:538例、GEM/CDDP群:541例)が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目はOSとされ、OSに関する844件のイベントが発生した時点で主要解析を実施することとされた。

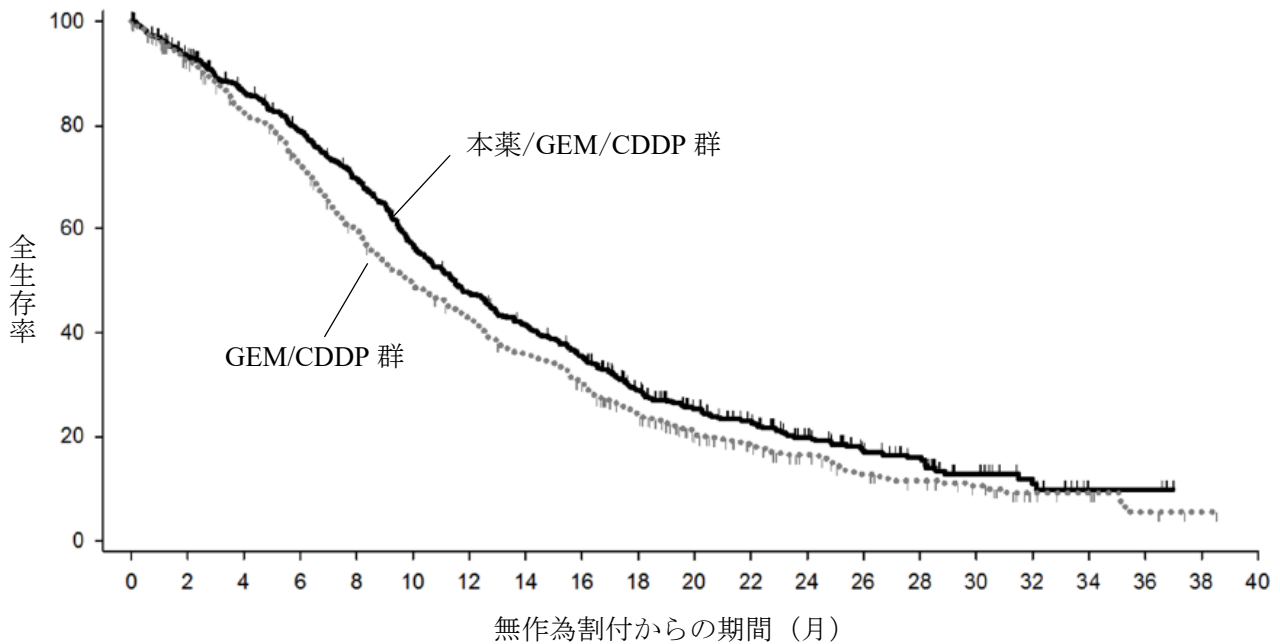
有効性について、主要評価項目とされたOSの解析の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表19及び図3のとおりであり、GEM/CDDP群に対する本薬/GEM/CDDP群の優越性が示された。

<sup>14)</sup> 試験開始時には947例と設定されていたものの、本試験における検出力を85%から90%に高めることを目的として1,080例に変更された(治験実施計画書改訂第■版(20■年■月■日付け))。

表 19 OS の解析結果 (ITT 集団、2013 年 6 月 17 日データカットオフ)

	本薬/GEM/CDDP 群	GEM/CDDP 群
例数	545	548
死亡数 (%)	418 (76.7)	442 (80.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	11.5 [10.4, 12.6]	9.9 [8.9, 11.1]
ハザード比 [95%CI] *1		0.842 [0.736, 0.962]
p 値 (両側) *2		0.0120

\*1 : ECOG PS (0 又は 1、2) 及び地域 (北アメリカ、欧州又は豪州、南アメリカ、南アフリカ又はインド、東アジア) を層別因子とした層別 Cox 回帰、\*2 : ECOG PS (0 又は 1、2) 及び地域 (北アメリカ、欧州又は豪州、南アメリカ、南アフリカ又はインド、東アジア) を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準 (両側) 0.05



Number at risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40
本薬/GEM/CDDP 群	545	496	450	407	358	291	243	208	176	130	101	84	61	42	32	20	11	3	3	0	0
GEM/CDDP 群	548	494	435	379	308	254	219	182	153	115	80	63	49	33	27	19	9	7	3	1	0

図 3 OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2013 年 6 月 17 日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内に発現し死亡に至った有害事象<sup>13)</sup>は、本薬/GEM/CDDP 群で 66/538 例 (12.3%)、GEM/CDDP 群で 57/541 例 (10.5%) に認められた。疾患進行による死亡例 (本薬/GEM/CDDP 群 : 24 例、GEM/CDDP 群 : 20 例) を除く患者の死因は、本薬/GEM/CDDP 群で死亡 8 例、喀血及び肺炎各 4 例、心肺停止 3 例、心停止、心筋梗塞、突然死及び細菌性上気道感染各 2 例、急性呼吸不全、脳浮腫、うっ血性心不全、慢性閉塞性肺疾患、胃出血、全身健康状態低下、ILD、虚血性脳卒中、肺感染、ネフローゼ症候群、汎血球減少症、肺塞栓症、肺出血、呼吸不全及び敗血症各 1 例、GEM/CDDP 群で喀血 5 例、肺出血 4 例、肺炎 3 例、死亡、脳症、気道出血及び敗血症性ショック各 2 例、心不全、心肺停止、心筋梗塞、急性呼吸不全、呼吸不全、敗血症、急性心不全、自殺既遂、血液量減少性ショック、腸間膜静脈血栓症、好中球減少性敗血症、急性膵炎、肺高血圧症、腎不全、急性腎不全、尿路性敗血症及び心不全/腸閉塞各 1 例であった。このうち、本薬/GEM/CDDP 群の死亡 5 例<sup>15)</sup>、肺炎 2 例、脳浮腫、全身健康状態低下、喀血、ILD、汎血球減少症、肺塞栓症及び細菌性上気道感染各 1 例、GEM/CDDP 群の気道出血 2 例、急性呼吸不全、心不全、好中球減少性敗血症、

<sup>15)</sup> 当該 5 例は原因不明の心肺停止として検討されている (7.R.3.11 参照)。

肺高血圧症、腎不全、急性腎不全、敗血症及び尿路性敗血症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

## 7.2 参考資料

### 7.2.1 臨床薬理試験

進行固形癌患者を対象とした臨床薬理試験 2 試験が提出され (6.2 参照)、当該試験において、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内に発現し死亡に至った有害事象<sup>13)</sup>は 6 例に認められ (JFCI 試験 : 5/75 例、JFCJ 試験 : 1/35 例)、死因は疾患進行 5 例、急性腎不全 1 例であり、うち、急性腎不全 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

**7.2.1.1 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.4.2.1 : JFCI 試験<2012 年 8 月～実施中 [データカットオフ日 : 2014 年 5 月 ■■日] >)**

**7.2.1.2 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.3.4.1 : JFCJ 試験<2012 年 8 月～実施中 [データカットオフ日 : 2013 年 ■■月■■日] >)**

### 7.2.2 海外臨床試験

**7.2.2.1 海外第Ⅰ相試験 (CTD 5.3.3.2.2 : JFCE 試験<2004 年 11 月～2007 年 2 月>)**

進行固形癌患者 (目標症例数 : 48～60 例) を対象に、本薬の安全性、忍容性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 2 施設で実施された。

本試験に登録され、本薬が投与された 60 例 (100 mg QW 群 : 4 例、200 mg QW 群 : 3 例、400 mg QW 群 : 3 例、600 mg QW 群 : 3 例、800 mg QW 群 : 7 例、1,000 mg QW 群 : 9 例、100 mg Q2W 群 : 3 例、200 mg Q2W 群 : 4 例、400 mg Q2W 群 : 3 例、600 mg Q2W 群 : 5 例、800 mg Q2W 群 : 7 例、1,000 mg Q2W 群 : 9 例) が安全性の解析対象とされた。

用量漸増期において、本薬の投与開始後 42 日目までが DLT 評価期間とされ、忍容性が評価された。その結果、QW 投与では DLT が認められず、Q2W 投与では 1,000 mg 群で 2/9 例 (Grade 3 の頭痛 1 例、Grade 3 の頭痛/悪心/嘔吐 1 例) において DLT が認められ、本薬の MTD は 800 mg QW 又は 800 mg Q2W であることが示された。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内に発現し死亡に至った有害事象<sup>13)</sup>は、100 mg QW 群で 1/4 例 (25.0%)、800 mg QW 群で 1/7 例 (14.3%)、1,000 mg QW 群で 3/8 例<sup>16)</sup> (37.5%)、1,000 mg Q2W 群で 2/9 例 (22.2%) に認められた。死因は、100 mg QW 群で脳血管発作 1 例、800 mg QW 群で肝不全 1 例、1,000 mg QW 群で安楽死、胸水/腹水及び胸水/呼吸困難各 1 例、1,000 mg Q2W 群で消化管穿孔及びイレウス各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

**7.2.2.2 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1.3 : JFCL 試験<2013 年 1 月～実施中 [データカットオフ日 : 2015 年 4 月 9 日] >)**

化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC 患者 (目標症例数 : 162 例) を対象に、本薬/CBDCA/PTX 投与と CBDCA/PTX 投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為比較試験が、海外 44 施設で実施された。

<sup>16)</sup> 本薬の投与量が不明であった 1 例は、有害事象の発現例数の集計から除外された。なお、当該患者においては本薬の初回投与中に Grade 2 の気胸が認められ、転帰は未回復であった。

本試験に登録された167例（本薬/CBDCA/PTX群：110例、CBDCA/PTX群：57例）のうち、治験薬が投与された161例（本薬/CBDCA/PTX群：106例、CBDCA/PTX群：55例）が安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内に発現し死亡に至った有害事象<sup>13)</sup>は、本薬/CBDCA/PTX群で10/106例（9.4%）、CBDCA/PTX群で3/55例（5.5%）に認められた。死因は、本薬/CBDCA/PTX群で急性呼吸不全、うっ血性心不全、循環虚脱、血液量減少性ショック、肺感染、肺炎、肺塞栓症、呼吸不全、敗血症性ショック及び脳死/心停止各1例、CBDCA/PTX群で死亡、突然死及び敗血症/肺炎各1例であり、うち、本薬/CBDCA/PTX群の循環虚脱、肺感染及び呼吸不全各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

#### 7.2.2.3 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2.1：JFCK試験<2013年3月～実施中[データカットオフ日：2014年8月■日]>）

化学療法歴のない切除不能な進行・再発のSQ-NSCLC患者（目標症例数：60例）を対象に、本薬/GEM/CDDP投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外21施設で実施された。

本試験に登録された61例全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了30日以内に発現し死亡に至った有害事象<sup>13)</sup>は7/61例（11.5%）に認められた。死因は、心筋梗塞、呼吸窮迫、肺炎、倦怠感、胸痛、喀血及び胃穿孔/十二指腸穿孔/肺塞栓症各1例であり、うち、胸痛及び胃穿孔/十二指腸穿孔/肺塞栓症各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

#### 7.2.2.4 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.4.1：JFCD試験<2007年8月～2010年10月>）

化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発のCRC患者（目標症例数：40例）を対象に、本薬/mFOLFOX投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外5施設で実施された。

本試験に登録された44例全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内に発現し死亡に至った有害事象<sup>13)</sup>は4/44例（9.1%）に認められた。死因は、全身健康状態低下、腸閉塞、器質化肺炎及び呼吸不全各1例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

#### 7.2.2.5 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.4.2：INSPIRE試験<2009年11月～実施中[データカットオフ日：2012年11月14日]>）

化学療法歴のない切除不能な進行・再発のNSQ-NSCLC患者（目標症例数：974例）を対象に、本薬/PEM/CDDP投与とPEM/CDDP投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外103施設で実施された。



本試験に登録された 633 例<sup>17)</sup> (本薬/PEM/CDDP 群 : 315 例、PEM/CDDP 群 : 318 例) のうち、治験薬が投与された 616 例 (本薬/PEM/CDDP 群 : 304 例、PEM/CDDP 群 : 312 例<sup>18)</sup>) が安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内に発現し死亡に至った有害事象<sup>13)</sup> は、本薬/PEM/CDDP 群で 49/304 例 (16.1%)、PEM/CDDP 群で 32/312 例 (10.3%) に認められた。疾患進行による死亡例(本薬/PEM/CDDP 群:20 例、PEM/CDDP 群:9 例)を除く患者の死因は、本薬/PEM/CDDP 群で死亡、肺塞栓症、呼吸不全及び敗血症各 3 例、肺炎 2 例、好中球減少性敗血症、急性 B 型肝炎、急性肺水腫、急性呼吸不全、上室性不整脈、心肺不全、脳虚血、全身健康状態低下、腸管穿孔、心筋梗塞、末梢性虚血、胸水、敗血性ショック、好中球減少性敗血症/多臓器不全及び心肺停止各 1 例、PEM/CDDP 群で肺塞栓症 4 例、脳血管発作、肺炎、呼吸困難及び腎不全各 2 例、死亡、呼吸不全、心筋梗塞、敗血症性ショック、急性呼吸窮迫症候群、塞栓症、白血球減少症、肺感染、肺出血、気管支炎/全身状態低下及び脳血管発作各 1 例であり、うち、本薬/PEM/CDDP 群の敗血症 3 例、肺塞栓症及び好中球減少性敗血症各 2 例、急性 B 型肝炎、上室性不整脈、脳虚血、死亡、全身健康状態低下、腸管穿孔、肺炎及び呼吸不全各 1 例、PEM/CDDP 群の腎不全 2 例、死亡、肺炎、脳血管発作、白血球減少症、肺感染、敗血症性ショック及び気管支炎/全身状態低下各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (SQUIRE 試験) であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。また、日本人患者における本薬の有効性及び安全性については、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC 患者を対象とした国内第Ⅰb/Ⅱ相試験 (JFCM 試験) の第Ⅱ相パートを中心に評価する方針とした。

### 7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC 患者に対して、本薬/GEM/CDDP 投与の有効性は示されたと判断した。

#### 7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、①SQUIRE 試験及び②JFCM 試験の第Ⅱ相パートにおける対照群として GEM/CDDP 投与を設定した理由について、それぞれ以下のように説明している。

- ① SQUIRE 試験の計画時点における NCCN ガイドライン (NSCLC) (v.2.2009) 等において、SQUIRE 試験の対象患者に対して、ETP/CDDP 投与と比較して GEM/CDDP 投与の高い有効性が認められた旨等の報告 (J Clin Oncol 1999; 17: 12-8、N Engl J Med 2002; 346: 92-8) に基づき GEM/CDDP 投与が推奨されていたことから、SQUIRE 試験の対照群として GEM/CDDP 投与を設定した。
- ② JFCM 試験の計画時点における国内診療ガイドライン (肺癌) 等において、JFCM 試験の対象患者に

<sup>17)</sup> 633 例が登録された時点で、重篤な血栓症が本薬/PEM/CDDP 群において高頻度に認められたため、IDMC の勧告に従って試験が中止された。また、本薬/PEM/CDDP 群のうち、投与回数が 2 サイクル未満の患者は、本薬の投与が中止された。

<sup>18)</sup> 本薬/PEM/CDDP 群に割り付けられたものの、本薬が投与されなかった 2 例は安全性評価において PEM/CDDP 群として取り扱われた。

対して、他の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法と同様に GEM/CDDP 投与の高い有効性が認められた旨の報告(Ann Oncol 2007; 18: 317-23)等に基づき GEM/CDDP 投与が推奨されていたことから、JFCM 試験の対照群として GEM/CDDP 投与を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.2.2 有効性の評価項目及び評価結果について

SQUIRE 試験において、主要評価項目として OS が設定され、GEM/CDDP 群に対する本薬/GEM/CDDP 群の優越性が検証された (7.1.2.1 参照)。

また、申請者は、日本人の化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC 患者における本薬/GEM/CDDP 投与の有効性について、以下のように説明している。

JFCM 試験の第Ⅱ相パートにおいて、主要評価項目とされた OS の中央値 [95%CI] (カ月) は本薬/GEM/CDDP 群及び GEM/CDDP 群で、それぞれ 14.92 [13.37, 18.17] 及び 10.84 [8.90, 14.39] であり、GEM/CDDP 群と比較して本薬/GEM/CDDP 群で OS が延長する傾向が示されたこと等から、日本人患者においても本薬/GEM/CDDP 投与の有効性は期待できると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC 患者に対する治療は延命を期待して施行されるものであり、SQUIRE 試験及び JFCM 試験の第Ⅱ相パートの主要評価項目として OS が設定されたことは適切であった。

また、SQUIRE 試験において、GEM/CDDP 群と比較して本薬/GEM/CDDP 群で OS の優越性が検証されたこと (7.1.2.1 参照) から、下記の点等も考慮すると、日本人患者を含め、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC 患者に対する本薬/GEM/CDDP 投与の有効性は示されたと判断した。

- JFCM 試験の第Ⅱ相パートにおいて GEM/CDDP 群と比較して本薬/GEM/CDDP 群で OS が延長する傾向が認められたこと。
- 本薬/GEM/CDDP 投与時における本薬の PK に明確な国内外差は認められていないこと (6.2.6 参照)。
- 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC の診断及び治療体系に明確な国内外差は認められていないこと。

#### 7.R.3 安全性について (有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC 患者に対する本薬/GEM/CDDP 投与時に特に注意を要する有害事象は、静脈血栓塞栓症、動脈血栓塞栓症、低マグネシウム血症、ILD、重度の皮膚障害、発熱性好中球減少症、IRR、重度の下痢及び出血であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると考える。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬及び併用する抗悪性腫瘍

剤の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬/GEM/CDDP 投与は忍容可能であると判断した。

### 7.R.3.1 本薬の安全性プロファイル及び国内外差について

申請者は、SQUIRE 試験及び JFCM 試験の第Ⅱ相パートにおいて認められた安全性情報を基に、本薬/GEM/CDDP 投与の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

SQUIRE 試験及び JFCM 試験の第Ⅱ相パートにおける、安全性の概要は表 20 のとおりであった。

表 20 安全性の概要 (SQUIRE 試験及び JFCM 試験の第Ⅱ相パート)

	例数 (%)			
	SQUIRE 試験		JFCM 試験の第Ⅱ相パート	
	本薬/GEM/CDDP 群 538 例	GEM/CDDP 群 541 例	本薬/GEM/CDDP 群 90 例	GEM/CDDP 群 91 例
全有害事象	533 (99.1)	529 (97.8)	90 (100)	91 (100)
Grade 3 以上の有害事象	388 (72.1)	333 (61.6)	74 (82.2)	74 (81.3)
死亡に至った有害事象*1	66 (12.3)	57 (10.5)	0	0
重篤な有害事象	257 (47.8)	203 (37.5)	32 (35.6)	22 (24.2)
投与中止に至った有害事象				
本薬	109 (20.3)	—	10 (11.1)	—
GEM	131 (24.3)	124 (22.9)	5 (5.6)	6 (6.6)
CDDP	92 (17.1)	93 (17.2)	5 (5.6)	6 (6.6)
中断又は延期に至った有害事象*2				
本薬	239 (44.4)	—	49 (54.4)	—
GEM	298 (55.4)	307 (56.7)	47 (52.2)	42 (46.2)
CDDP	228 (42.4)	220 (40.7)	39 (43.3)	41 (45.1)
休薬に至った有害事象*3				
本薬	NA	NA	14 (15.6)	—
GEM	NA	NA	42 (46.7)	38 (41.8)
CDDP	NA	NA	0	0
減量に至った有害事象				
本薬	NA	NA	23 (25.6)	—
GEM	NA	NA	24 (26.7)	22 (24.2)
CDDP	NA	NA	21 (23.3)	14 (15.4)

\*1：治験薬投与中又は投与終了後 30 日以内に発現し死亡に至った有害事象とされた、\*2：SQUIRE 試験では投与開始後に投与自体の中断に至った、又は治験薬の投与予定日から 3 日を超えて投与が延期された有害事象とされ、JFCM 試験では投与開始後に投与自体の中断に至った、又は治験薬の投与予定日から 1 日以上投与が延期された有害事象とされた、\*3：治験薬の投与が次回以降の投与予定日まで延期された有害事象、—：該当なし、NA：データなし

SQUIRE 試験において、GEM/CDDP 群と比較して本薬/GEM/CDDP 群で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、発疹 (本薬/GEM/CDDP 群：235 例 (43.7%)、GEM/CDDP 群：30 例 (5.5%)、以下、同順)、低マグネシウム血症 (159 例 (29.6%)、82 例 (15.2%) )、ざ瘡様皮膚炎 (81 例 (15.1%)、3 例 (0.6%) )、体重減少 (72 例 (13.4%)、34 例 (6.3%) )、ざ瘡 (47 例 (8.7%)、3 例 (0.6%) )、そう痒症 (38 例 (7.1%)、5 例 (0.9%) )、爪囲炎 (36 例 (6.7%)、1 例 (0.2%) )、皮膚乾燥 (35 例 (6.5%)、8 例 (1.5%) )、皮膚亀裂 (27 例 (5.0%)、0 例) であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade3 以上の有害事象は、低マグネシウム血症 (47 例 (8.7%)、6 例 (1.1%) )、発現率が 2%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は、血小板減少症 (19 例 (3.5%)、8 例 (1.5%) )、発現率が 2%以上高かった治験薬の中断又は延期に至った有害事象は、発疹 (18 例 (3.3%)、0 例)、低マ

グネシウム血症（13例（2.4%）、0例）であった。発現率が2%以上高かった死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった<sup>19)</sup>。

JFCM試験の第Ⅱ相パートにおいて、GEM/CDDP群と比較して本薬/GEM/CDDP群で発現率が5%以上高かった全Gradeの有害事象は、ざ瘡様皮膚炎（本薬/GEM/CDDP群：72例（80.0%）、GEM/CDDP群：6例（6.6%）、以下、同順）、食欲減退（63例（70.0%）、48例（52.7%））、便秘（58例（64.4%）、53例（58.2%））、好中球数減少（53例（58.9%）、45例（49.5%））、白血球数減少（49例（54.4%）、39例（42.9%））、皮膚乾燥（48例（53.3%）、8例（8.8%））、爪囲炎（44例（48.9%）、0例）、口内炎（37例（41.1%）、11例（12.1%））、低マグネシウム血症（35例（38.9%）、8例（8.8%））、下痢（27例（30.0%）、21例（23.1%））、味覚異常（19例（21.1%）、9例（9.9%））、AST増加（16例（17.8%）、9例（9.9%））、鼻出血（12例（13.3%）、2例（2.2%））、発熱性好中球減少症（11例（12.2%）、3例（3.3%））、低カルシウム血症（9例（10.0%）、3例（3.3%））、ALP増加（9例（10.0%）、2例（2.2%））、そう痒症（8例（8.9%）、3例（3.3%））、結膜炎（7例（7.8%）、1例（1.1%））、手掌・足底発赤知覚不全症候群（6例（6.7%）、0例）、血中クレアチンキナーゼ増加（5例（5.6%）、0例）及び皮膚亀裂（5例（5.6%）、0例）であった。同様に、発現率が5%以上高かったGrade3以上の有害事象は、好中球数減少（38例（42.2%）、32例（35.2%））、発熱性好中球減少症（11例（12.2%）、3例（3.3%））、食欲減退（10例（11.1%）、4例（4.4%））及びざ瘡様皮膚炎（5例（5.6%）、0例）、発現率が2%以上高かった重篤な有害事象は、肺炎（6例（6.7%）、1例（1.1%））、発熱性好中球減少症（6例（6.7%）、0例）及び食欲減退（3例（3.3%）、0例）、発現率が2%以上高かった治験薬の中止に至った有害事象は、ILD（2例（2.2%）、0例）、発現率が2%以上高かった治験薬の中断又は延期に至った有害事象は、食欲減退（8例（8.9%）、2例（2.2%））、発熱性好中球減少症（7例（7.8%）、1例（1.1%））、注射部位反応（4例（4.4%）、0例）、悪心（4例（4.4%）、1例（1.1%））、疲労（3例（3.3%）、0例）、倦怠感（3例（3.3%）、0例）、爪囲炎（3例（3.3%）、0例）、ざ瘡様皮膚炎（2例（2.2%）、0例）、低マグネシウム血症（2例（2.2%）、0例）、発現率が2%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、好中球数減少（18例（20.0%）、10例（11.0%））、悪心（5例（5.6%）、2例（2.2%））、好中球減少症（5例（5.6%）、2例（2.2%））、下痢（2例（2.2%）、0例）、爪囲炎（2例（2.2%）、0例）、嘔吐（2例（2.2%）、0例）、発現率が2%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は、食欲減退（7例（7.8%）、2例（2.2%））、ざ瘡様皮膚炎（5例（5.6%）、0例）、発熱性好中球減少症（7例（7.8%）、1例（1.1%））、悪心（3例（3.3%）、0例）、低マグネシウム血症（2例（2.2%）、0例）、爪囲炎（2例（2.2%）、0例）、嘔吐（2例（2.2%）、0例）であった。発現率が2%以上高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、SQUIRE試験及びJFCM試験の第Ⅱ相パートの本薬/GEM/CDDP群の成績を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

外国人患者と比較して日本人患者で発現率が10%以上高かった全Gradeの有害事象は、ざ瘡様皮膚炎（日本人患者：72例（80.0%）、外国人患者：81例（15.1%）、以下、同順）、食欲減退（63例（70.0%）、159例（29.6%））、便秘（58例（64.4%）、111例（20.6%））、悪心（55例（61.1%）、267例（49.6%））、好中球数減少（53例（58.9%）、8例（1.5%））、白血球数減少（49例（54.4%）、9例（1.7%））、血小板数減少（49例（54.4%）、8例（1.5%））、皮膚乾燥（48例（53.3%）、35例（6.5%））、爪囲炎

<sup>19)</sup> SQUIRE試験において、治験薬の休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象に関する情報は収集されなかった。

(44例(48.9%)、36例(6.7%))、しゃっくり(42例(46.7%)、8例(1.5%))、口内炎(37例(41.1%)、59例(11.0%))、倦怠感(34例(37.8%)、2例(0.4%))、下痢(27例(30.0%)、84例(15.6%))、味覚異常(19例(21.1%)、33例(6.1%))、ALT増加(17例(18.9%)、27例(5.0%))、AST増加(16例(17.8%)、17例(3.2%))、不眠症(15例(16.7%)、28例(5.2%))、低アルブミン血症(12例(13.3%)、13例(2.4%))、発熱性好中球減少症(11例(12.2%)、6例(1.1%))であり、うち、対照群と比較して発現率が10%以上高かった事象は、ざ瘡様皮膚炎、食欲減退、皮膚乾燥、爪囲炎、口内炎及び味覚異常であった。同様に、発現率が5%以上高かったGrade 3以上の有害事象は、好中球数減少(38例(42.2%)、3例(0.6%))、白血球数減少(23例(25.6%)、1例(0.2%))、血小板数減少(18例(20.0%)、3例(0.6%))、発熱性好中球減少症(11例(12.2%)、4例(0.7%))、食欲減退(10例(11.1%)、5例(0.9%))であり、うち、対照群と比較して発現率が5%以上高かった事象は、好中球数減少、発熱性好中球減少症及び食欲減退であった。同様に、発現率が5%以上高かった重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症(6例(6.7%)、6例(1.1%))、発現率が5%以上高かった治験薬の中断又は延期に至った有害事象は、好中球数減少(23例(25.6%)、6例(1.1%))、食欲減退(8例(8.9%)、2例(0.4%))、発熱性好中球減少症(7例(7.8%)、3例(0.6%))であった。発現率が5%以上高かった死亡に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった<sup>19)</sup>。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

SQUIRE試験及びJFCM試験の第II相パートにおいて、GEM/CDDP群と比較して本薬/GEM/CDDP群で発現率が高かった有害事象は、本薬/GEM/CDDP投与により発現する事象として特に注意が必要であり、当該事象の発現状況については、添付文書等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。また、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かったざ瘡様皮膚炎、食欲減退、好中球減少等の有害事象については注意が必要と考えるものの、外国人患者と比較して日本人患者において死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率が高い傾向は認められなかったこと等を考慮すると、日本人患者において本薬/GEM/CDDP投与は忍容可能と判断した。

機構は、以下の項では、SQUIRE試験及びJFCM試験の第II相パートにおける安全性の結果を基に、GEM/CDDP群と比較して本薬/GEM/CDDP群で発現率の高かった有害事象、並びに既存の抗EGFR抗体医薬品<sup>20)</sup>において注意が必要とされている有害事象に着目して検討を行った。

### 7.R.3.2 静脈血栓塞栓症

申請者は、本薬投与による静脈血栓塞栓症について、以下のように説明している。

静脈血栓塞栓症として、MedDRA PTの「腋窩静脈血栓症」、「深部静脈血栓症」、「頸静脈拡張」、「頸静脈血栓症」、「腸間膜静脈血栓症」、「肺動脈血栓症」、「肺塞栓症」、「肺血栓症」、「肺静脈血栓症」、「鎖骨下静脈血栓症」、「上大静脈症候群」、「血栓性静脈炎」、「表在性血栓性静脈炎」、「血栓症」、「医療機器内血栓」、「大静脈塞栓症」、「大静脈血栓症」、「静脈血栓症」及び「四肢静脈血栓症」に該当する事象を集計した。

SQUIRE試験及びJFCM試験の第II相パートにおける静脈血栓塞栓症の発現状況は、表21のとおりであった。

<sup>20)</sup> 本邦では、セツキシマブがCRC及び頭頸部癌、並びにパニツムマブがCRCに対して承認されている。

表 21 静脈血栓塞栓症の発現状況 (SQUIRE 試験及び JFCM 試験の第 II 相パート)

PT*	例数 (%)							
	SQUIRE 試験				JFCM 試験の第 II 相パート			
	本薬/GEM/CDDP 群 538 例		GEM/CDDP 群 541 例		本薬/GEM/CDDP 群 90 例		GEM/CDDP 群 91 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
静脈血栓塞栓症	49 (9.1)	27 (5.0)	29 (5.4)	14 (2.6)	5 (5.6)	2 (2.2)	2 (2.2)	1 (1.1)
肺塞栓症	26 (4.8)	19 (3.5)	13 (2.4)	10 (1.8)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
深部静脈血栓症	10 (1.9)	5 (0.9)	5 (0.9)	0	2 (2.2)	0	1 (1.1)	0
血栓症	4 (0.7)	1 (0.2)	3 (0.6)	0	1 (1.1)	0	0	0
腸間膜静脈血栓症	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0
肺動脈血栓症	2 (0.4)	0	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
肺静脈血栓症	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
四肢静脈血栓症	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
腋窩静脈血栓症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
血栓性静脈炎	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (1.1)	0	0	0
医療機器内血栓	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
大静脈血栓症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
静脈血栓症	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	0
鎖骨下静脈血栓症	0	0	2 (0.4)	0	0	0	0	0
上大静脈症候群	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
表在性血栓性静脈炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
頸静脈血栓症	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0
肺血栓症	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0

\* : SQUIRE 試験では MedDRA ver.16.0、JFCM 試験では MedDRA ver.19.1

SQUIRE 試験において、死亡に至った静脈血栓塞栓症は本薬/GEM/CDDP 群で 1/538 例 (0.2% : 肺塞栓症 1 例)、GEM/CDDP 群で 1/541 例 (0.2% : 腸間膜静脈血栓症 1 例) に認められ、うち、本薬/GEM/CDDP 群の 1 例 (肺塞栓症 1 例) は、本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な静脈血栓塞栓症は本薬/GEM/CDDP 群で 27/538 例 (5.0% : 肺塞栓症 19 例、深部静脈血栓症 4 例、腸間膜静脈血栓症、肺静脈血栓症、血栓症、大静脈血栓症、静脈血栓症及び四肢静脈血栓症各 1 例 (重複あり))、GEM/CDDP 群で 16/541 例 (3.0% : 肺塞栓症 9 例、深部静脈血栓症、腸間膜静脈血栓症、血栓症、静脈血栓症、肺動脈血栓症、上大静脈症候群及び表在性血栓性静脈炎各 1 例) に認められ、うち、本薬/GEM/CDDP 群の 20 例 (肺塞栓症 14 例、深部静脈血栓症 3 例、腸間膜静脈血栓症、血栓症、大静脈血栓症及び四肢静脈血栓症各 1 例 (重複あり)) は、本薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った静脈血栓塞栓症は本薬/GEM/CDDP 群で 11/538 例 (2.0% : 深部静脈血栓症及び肺塞栓症各 4 例、腸間膜静脈血栓症、肺動脈血栓症及び肺静脈血栓症各 1 例)、GEM/CDDP 群で 2/541 例 (0.4% : 肺塞栓症及び腸間膜静脈血栓症各 1 例) に認められた。治験薬の中断又は延期に至った静脈血栓塞栓症は本薬/GEM/CDDP 群で 15/538 例 (2.8% : 肺塞栓症 9 例、深部静脈血栓症 2 例、肺動脈血栓症、血栓性静脈炎、血栓症、大静脈血栓症及び四肢静脈血栓症各 1 例 (重複あり))、GEM/CDDP 群で 4/541 例 (0.7% : 肺塞栓症、肺動脈血栓症、血栓症及び表在性血栓性静脈炎各 1 例) に認められた。

JFCM 試験の第 II 相パートにおいて、死亡に至った静脈血栓塞栓症は認められなかった。重篤な静脈血栓塞栓症は本薬/GEM/CDDP 群で 2/90 例 (2.2% : 深部静脈血栓症 2 例、肺動脈血栓症及び肺塞栓症各 1 例 (重複あり))、GEM/CDDP 群で 2/91 例 (2.2% : 深部静脈血栓症及び上大静脈症候群各 1 例) に認められ、うち、本薬/GEM/CDDP 群の 2 例 (深部静脈血栓症 2 例、肺動脈血栓症及び肺塞栓症各 1 例 (重複あり)) は、本薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った静脈血栓塞栓症は認められなかった。治験薬の中断又は延期に至った静脈血栓塞栓症は本薬/GEM/CDDP 群で 2/90 例 (2.2% :

肺動脈血栓症及び肺塞栓症各 1 例) に認められ、GEM/CDDP 群では認められなかった。治験薬の休薬に至った静脈血栓塞栓症は認められなかった。治験薬の減量に至った静脈血栓塞栓症は本薬/GEM/CDDP 群で 2/90 例 (2.2% : 肺動脈血栓症及び肺塞栓症各 1 例) に認められ、GEM/CDDP 群では認められなかった。

静脈血栓塞栓症の発現時期の中央値 (範囲) は、①SQUIRE 試験及び②JFCM 試験の第 II 相パートの本薬/GEM/CDDP 群及び GEM/CDDP 群において、それぞれ①64.0 日 (5~352 日) 及び 43.0 日 (1~122 日)、並びに②42.0 日 (37~87 日) 及び 78.0 日 (72~84 日) であった。

なお、切除不能な進行・再発の NSQ-NSCLC 患者を対象とした INSPIRE 試験においては、PEM/CDDP 群と比較して本薬/PEM/CDDP 群で死亡に至った事象を含む血栓塞栓関連事象<sup>21)</sup>の発現率が高かったことから、IDMC の勧告により当該試験への患者の組入れが早期中止された。INSPIRE 試験における①重篤及び②死亡に至った血栓塞栓関連事象の発現率は、本薬/PEM/CDDP 群及び PEM/CDDP 群においてそれぞれ①14.5 及び 7.4%、並びに②5.6 及び 2.9%であり、群間差が認められ、試験は中止された。一方、同時期に実施されていた SQUIRE 試験については、血栓塞栓関連事象の発現率に明確な群間差は認められなかったことから、当該群間差の差異は、対象疾患及び併用された薬剤の違いによると判断され、試験は継続された。

機構は、静脈血栓塞栓症発現のリスク因子について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

SQUIRE 試験の本薬/GEM/CDDP 群と GEM/CDDP 群を併せた解析<sup>22)</sup>において、リスク因子のカテゴリ間で静脈血栓塞栓症発現の相対リスクの CI の下限値が 1 を超える因子は、静脈血栓塞栓症の既往 (既往のない患者に対する既往のある患者の相対リスク [95%CI] : 2.629 [1.296, 5.335] ) のみであった。しかしながら、①本薬/GEM/CDDP 群及び②GEM/CDDP 群について、群ごとにリスク因子を解析した場合には、静脈血栓塞栓症の既往の相対リスク [95%CI] は、それぞれ①1.606 [0.543, 4.744] 及び②4.649 [1.807, 11.962] であり、静脈血栓塞栓症の既往は本薬に特有のリスク因子ではないと考えられた。その他の因子についても本薬に特有のリスク因子は認められなかった。

以上より、本薬に特有の静脈血栓塞栓症発現のリスク因子は認められなかったものの、SQUIRE 試験において本薬/GEM/CDDP 群と GEM/CDDP 群に共通して、静脈血栓塞栓症の既往が発現のリスク因子として認められたことから、静脈血栓塞栓症の既往のある患者に対しては本薬の投与の可否を慎重に判断すべきである。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点を考慮すると、本薬の投与中は臨床症状、血液凝固検査等のモニタリングを継続的に行い、静脈血栓塞栓症が疑われる臨床症状等が発現した場合には、本薬の投与中止等の適切な対応を行う必要がある。

- SQUIRE 試験において、本薬/GEM/CDDP 投与により、本薬との因果関係が否定できない死亡に至った静脈血栓塞栓症及び重篤な静脈血栓塞栓症が認められており、血栓塞栓症が影響した可能性の否定できない原因不明の心肺停止が認められていること (7.R.3.11 参照)。

<sup>21)</sup> 治験依頼者により静脈血栓塞栓症及び動脈血栓塞栓症に関連すると判断された事象が集計された。

<sup>22)</sup> リスク因子の候補として、静脈血栓塞栓症の既往あり、BMI ( $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ )、ヘモグロビン値 ( $< 10 \text{ g/dL}$ )、喫煙歴あり、年齢 ( $\geq 65$  歳)、白血球数 ( $> 11,000/\mu\text{L}$ )、血小板数 ( $\geq 350,000/\mu\text{L}$ )、Khorana risk score における高リスク群 (Blood 2008; 111: 4902-7) 及び ECOG PS  $\geq 2$  の 9 項目について単変量解析が実施された。

- JFCM 試験の第Ⅱ相パートにおいては、SQUIRE 試験と比較して静脈血栓塞栓症の発現率は低い傾向を示したものの、Grade 3 以上の事象や重篤例も認められていること。
- SQUIRE 試験及び JFCM 試験の第Ⅱ相パートにおいて、Grade 3 以上も含め、GEM/CDDP 群と比較して本薬/GEM/CDDP 群で静脈血栓塞栓症の発現率は高い傾向を示していること。

また、本薬に特有のリスク因子については明らかにされていないものの、SQUIRE 試験のリスク因子に関する解析を踏まえ、本薬/GEM/CDDP 投与にあたっては静脈血栓塞栓症の既往歴を確認した上で、適応患者の選択を慎重に行う必要がある。

以上より、静脈血栓塞栓症の既往歴のある患者に対しては慎重に投与がなされるよう注意喚起を行うとともに、上記の対応が適切に行われるよう、本事象の発現状況等について添付文書等を用いて医療現場に情報提供する必要があると判断した。

### 7.R.3.3 動脈血栓塞栓症

申請者は、本薬投与による動脈血栓塞栓症について、以下のように説明している。

動脈血栓塞栓症として、MedDRA PT の「急性冠動脈症候群」、「急性心筋梗塞」、「一過性黒内障」、「狭心症」、「大動脈血栓症」、「冠動脈硬化症」、「失明」、「頸動脈閉塞」、「脳梗塞」、「脳虚血」、「脳血管発作」、「虚血性大腸炎」、「冠動脈疾患」、「冠動脈狭窄」、「心筋虚血の心電図所見」、「心電図 T 波逆転」、「塞栓症」、「大腿動脈閉塞」、「腸骨動脈塞栓症」、「腸骨動脈閉塞」、「腸梗塞」、「腸管虚血」、「虚血性四肢痛」、「虚血性脳卒中」、「心筋梗塞」、「心筋虚血」、「虚血性壊死」、「末梢動脈閉塞性疾患」、「末梢動脈狭窄」、「末梢動脈血栓症」、「末梢血管塞栓症」、「末梢性虚血」、「腎梗塞」、「脾臓梗塞」、「一過性脳虚血発作」、「トロポニン I 増加」及び「移植血管閉塞」に該当する事象を集計した。

SQUIRE 試験及び JFCM 試験の第Ⅱ相パートにおける動脈血栓塞栓症の発現状況は、表 22 のとおりであった。



表 22 動脈血栓塞栓症の発現状況 (SQUIRE 試験及び JFCM 試験の第Ⅱ相パート)

PT*	例数 (%)							
	SQUIRE 試験				JFCM 試験の第Ⅱ相パート			
	本薬/GEM/CDDP 群 538 例		GEM/CDDP 群 541 例		本薬/GEM/CDDP 群 90 例		GEM/CDDP 群 91 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
動脈血栓塞栓症	29 (5.4)	21 (3.9)	21 (3.9)	11 (2.0)	6 (6.7)	1 (1.1)	2 (2.2)	0
虚血性脳卒中	4 (0.7)	4 (0.7)	0	0	0	0	0	0
脳虚血	3 (0.6)	2 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.1)	0
急性心筋梗塞	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0
大動脈血栓症	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0
脳梗塞	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
心筋梗塞	2 (0.4)	2 (0.4)	3 (0.6)	2 (0.4)	0	0	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0
末梢動脈血栓症	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0
一過性脳虚血発作	2 (0.4)	2 (0.4)	3 (0.6)	3 (0.6)	0	0	0	0
狭心症	1 (0.2)	0	2 (0.4)	0	1 (1.1)	0	0	0
脳血管発作	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
虚血性大腸炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
冠動脈疾患	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
末梢動脈狭窄	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
末梢血管塞栓症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
末梢性虚血	1 (0.2)	0	2 (0.4)	0	0	0	0	0
腎梗塞	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
脾臓梗塞	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0
移植血管閉塞	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
急性冠動脈症候群	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0
冠動脈狭窄	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
心筋虚血の心電図所見	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0
塞栓症	0	0	1 (0.2)	0	4 (4.4)	1 (1.1)	1 (1.1)	0
大腿動脈閉塞	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0
心筋虚血	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0
心電図 T 波逆転	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0

\* : SQUIRE 試験では MedDRA ver.16.0、JFCM 試験では MedDRA ver.19.1

SQUIRE 試験において、死亡に至った動脈血栓塞栓症は本薬/GEM/CDDP 群で 3/538 例 (0.6% : 心筋梗塞 2 例、虚血性脳卒中 1 例)、GEM/CDDP 群で 1/541 例 (0.2% : 心筋梗塞 1 例) に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。重篤な動脈血栓塞栓症は本薬/GEM/CDDP 群で 21/538 例 (3.9% : 虚血性脳卒中 4 例、急性心筋梗塞、脳虚血、心筋梗塞、末梢動脈血栓症及び一過性脳虚血発作各 2 例、脳梗塞、虚血性大腸炎、冠動脈疾患、末梢動脈閉塞性疾患、末梢血管塞栓症、腎梗塞及び移植血管閉塞各 1 例)、GEM/CDDP 群で 9/541 例 (1.7% : 心筋梗塞 2 例、急性心筋梗塞、末梢動脈血栓症、一過性脳虚血発作、急性冠動脈症候群、心筋虚血の心電図所見、大腿動脈閉塞及び心筋虚血各 1 例) に認められ、うち、本薬/GEM/CDDP 群の 8 例 (虚血性脳卒中 2 例、脳虚血、末梢動脈血栓症、冠動脈疾患、末梢動脈閉塞性疾患、末梢血管塞栓症及び腎梗塞各 1 例) は、本薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った動脈血栓塞栓症は本薬/GEM/CDDP 群で 13/538 例 (2.4% : 虚血性脳卒中 4 例、急性心筋梗塞、脳虚血、虚血性大腸炎、冠動脈疾患、末梢動脈閉塞性疾患、末梢動脈血栓症、末梢血管塞栓症、脾臓梗塞及び一過性脳虚血発作各 1 例)、GEM/CDDP 群で 7/541 例 (1.3% : 一過性脳虚血発作及び心筋梗塞各 2 例、急性心筋梗塞、末梢動脈血栓症及び急性冠動脈症候群各 1 例) に認められた。治験薬の中断又は延期に至った動脈血栓塞栓症は本薬/GEM/CDDP 群で 4/538 例 (0.7% : 一過性脳虚血発作 2 例、

末梢動脈血栓症及び移植血管閉塞各 1 例)、GEM/CDDP 群で 2/541 例 (0.4% : 大腿動脈閉塞及び心筋虚血各 1 例) に認められた。

JFCM 試験の第Ⅱ相パートにおいて、死亡に至った動脈血栓塞栓症は認められなかった。重篤な動脈血栓塞栓症は本薬/GEM/CDDP 群では認められず、GEM/CDDP 群で 1/91 例 (1.1% : 脳虚血 1 例) に認められた。治験薬の投与中止に至った動脈血栓塞栓症は認められなかった。治験薬の中断又は延期に至った動脈血栓塞栓症は本薬/GEM/CDDP 群で 1/90 例 (1.1% : 塞栓症 1 例) に認められ、GEM/CDDP 群では認められなかった。治験薬の休薬に至った動脈血栓塞栓症は本薬/GEM/CDDP 群では認められず、GEM/CDDP 群で 1/91 例 (1.1% : 脳虚血 1 例) に認められた。治験薬の減量に至った動脈血栓塞栓症は本薬/GEM/CDDP 群で 1/90 例 (1.1% : 塞栓症 1 例) に認められ、GEM/CDDP 群では認められなかった。

動脈血栓塞栓症の発現時期の中央値 (範囲) は、①SQUIRE 試験及び②JFCM 試験の第Ⅱ相パートの本薬/GEM/CDDP 群及び GEM/CDDP 群において、それぞれ①88.0 日 (5~837 日) 及び 43.0 日 (1~143 日)、並びに②83.0 日 (37~108 日) 及び 96.5 日 (69~124 日) であった。

機構は、動脈血栓塞栓症発現のリスク因子について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

SQUIRE 試験の本薬/GEM/CDDP 群と GEM/CDDP 群を併せた解析<sup>23)</sup>において、リスク因子のカテゴリ間で動脈血栓塞栓症発現の相対リスクの CI の下限が 1 を超える因子は、動脈血栓塞栓症の既往 (既往のない患者に対する既往のある患者の相対リスク [95%CI] : 2.696 [1.494, 4.867] ) のみであった。しかしながら、①本薬/GEM/CDDP 群及び②GEM/CDDP 群について、群ごとにリスク因子を解析した場合には、動脈血栓塞栓症の既往の相対リスク [95%CI] は、それぞれ①2.093 [0.928, 4.719] 及び②3.662 [1.535, 8.735] であり、動脈血栓塞栓症の既往は本薬に特有のリスク因子ではないと考えられた。その他の因子についても本薬に特有のリスク因子は認められなかった。

以上より、本薬に特有の動脈血栓塞栓症発現のリスク因子は認められなかったものの、SQUIRE 試験において本薬/GEM/CDDP 群と GEM/CDDP 群に共通して、動脈血栓塞栓症の既往が発現のリスク因子として認められたことから、動脈血栓塞栓症の既往のある患者に対しては本薬の投与の可否を慎重に判断すべきである。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点を考慮すると、本薬の投与中は臨床症状、血液凝固検査、心電図検査等のモニタリングを継続的に行い、動脈血栓塞栓症が疑われる臨床症状等が発現した場合には、本薬の投与中止等の適切な対応を行う必要がある。

- SQUIRE 試験において、本薬/GEM/CDDP 投与により、本薬との因果関係が否定できない重篤な動脈血栓塞栓症が認められており、血栓塞栓症が影響した可能性の否定できない原因不明の心肺停止が認められていること (7.R.3.11 参照)。
- SQUIRE 試験及び JFCM 試験の第Ⅱ相パートにおいて、Grade 3 以上も含め、GEM/CDDP 群と比較して本薬/GEM/CDDP 群で動脈血栓塞栓症の発現率は高い傾向を示していること。

<sup>23)</sup> リスク因子の候補として、動脈血栓塞栓症の既往あり、BMI ( $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ )、高血圧の既往あり、糖尿病の既往あり、動脈硬化症の既往あり、喫煙歴あり、年齢 ( $\geq 65$  歳)、ヘモグロビン値 ( $< 10 \text{ g/dL}$ )、白血球数 ( $> 11,000/\mu\text{L}$ )、血小板数 ( $\geq 350,000/\mu\text{L}$ )、Khorana risk score における高リスク群及び高脂血症又は高コレステロール血症の既往ありの 12 項目について単変量解析が実施された。

また、本薬に特有のリスク因子については明らかにされていないものの、SQUIRE 試験のリスク因子に関する解析を踏まえ、本薬/GEM/CDDP 投与にあたっては動脈血拴塞栓症の既往歴を確認した上で、適応患者の選択を慎重に行う必要がある。

以上より、動脈血拴塞栓症の既往歴のある患者に対しては慎重に投与がなされるよう注意喚起を行うとともに、上記の対応が適切に行われるよう、本事象の発現状況等について添付文書等を用いて医療現場に情報提供する必要があると判断した。

#### 7.R.3.4 低マグネシウム血症

申請者は、本薬投与による低マグネシウム血症について、以下のように説明している。

低マグネシウム血症として、MedDRA PT の「血中マグネシウム減少」、「低マグネシウム血症」及び「マグネシウム欠乏」に該当する事象を集計した。

SQUIRE 試験及び JFCM 試験の第 II 相パートにおける低マグネシウム血症の発現状況は、表 23 のとおりであった。

表 23 低マグネシウム血症の発現状況 (SQUIRE 試験及び JFCM 試験の第 II 相パート)

PT*	例数 (%)							
	SQUIRE 試験				JFCM 試験の第 II 相パート			
	本薬/GEM/CDDP 群 538 例		GEM/CDDP 群 541 例		本薬/GEM/CDDP 群 90 例		GEM/CDDP 群 91 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
低マグネシウム血症	168 (31.2)	50 (9.3)	85 (15.7)	6 (1.1)	35 (38.9)	4 (4.4)	8 (8.8)	0
低マグネシウム血症	159 (29.6)	47 (8.7)	82 (15.2)	6 (1.1)	35 (38.9)	4 (4.4)	8 (8.8)	0
血中マグネシウム減少	10 (1.9)	3 (0.6)	3 (0.6)	0	0	0	0	0
マグネシウム欠乏	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0

\* : SQUIRE 試験では MedDRA ver.16.0、JFCM 試験では MedDRA ver.19.1

SQUIRE 試験において、死亡に至った低マグネシウム血症は認められなかった。重篤な低マグネシウム血症は本薬/GEM/CDDP 群で 3/538 例 (0.6% : 低マグネシウム血症 3 例)、GEM/CDDP 群で 1/541 例 (0.2% : 低マグネシウム血症 1 例) に認められ、うち、本薬/GEM/CDDP 群の 2 例 (低マグネシウム血症 2 例) は、本薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った低マグネシウム血症は本薬/GEM/CDDP 群で 3/538 例 (0.6% : 低マグネシウム血症 2 例、血中マグネシウム減少 1 例) に認められ、GEM/CDDP 群では認められなかった。治験薬の中断又は延期に至った低マグネシウム血症は本薬/GEM/CDDP 群で 13/538 例 (2.4% : 低マグネシウム血症 13 例) に認められ、GEM/CDDP 群では認められなかった。

JFCM 試験の第 II 相パートにおいて、死亡に至った低マグネシウム血症、重篤な低マグネシウム血症及び治験薬の投与中止に至った低マグネシウム血症は認められなかった。治験薬の中断又は延期に至った低マグネシウム血症は本薬/GEM/CDDP 群で 2/90 例 (2.2% : 低マグネシウム血症 2 例) に認められ、GEM/CDDP 群では認められなかった。治験薬の休薬に至った低マグネシウム血症は本薬/GEM/CDDP 群で 1/90 例 (1.1% : 低マグネシウム血症 1 例) に認められ、GEM/CDDP 群では認められなかった。治験薬の減量に至った低マグネシウム血症は本薬/GEM/CDDP 群で 2/90 例 (2.2% : 低マグネシウム血症 2 例) に認められ、GEM/CDDP 群では認められなかった。

低マグネシウム血症の初回発現時期の中央値 (範囲) は、①SQUIRE 試験及び②JFCM 試験の第 II 相パートの本薬/GEM/CDDP 群及び GEM/CDDP 群において、それぞれ①49.5 日 (8~394 日) 及び 64.0 日

(7~163日)、並びに②35.0日(8~138日)及び54.0日(14~122日)であった。SQUIRE試験において血清中マグネシウム値のベースラインからの平均変化率は、約12週間にわたって時間依存的な減少を示し、それ以降は減少を示さなかった。

また、本申請で提出されたすべての臨床試験において、本薬投与により重篤な低マグネシウム血症を発現した患者の詳細は表24のとおりであった。

表24 本薬の臨床試験において重篤な低マグネシウム血症を発現した患者一覧(本薬投与群)

試験	年齢	性別	PT (MedDRA ver.16.0)	Grade	症状	二次的事象	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	本薬 の 処置	本薬 との 因果 関係	転帰
SQUIRE	6	男	低マグネシウム血症	3	なし	低カルシウム血症	28	114	継続	あり	軽快
			低マグネシウム血症	3	なし	低カルシウム血症	345	不明	中止	あり	未回復
	5	女	低マグネシウム血症	4	なし	低カルシウム血症	40	92	延期	なし	軽快
	6	男	低マグネシウム血症	4	なし	なし	99	14	継続	あり	軽快
INSPIRE	5	男	低マグネシウム血症	4	なし	低カルシウム血症 低カリウム血症	83	不明	中止	なし	未回復
	7	男	低マグネシウム血症	4	倦怠感	低カルシウム血症	29	35	継続	なし	軽快
	2	男	低マグネシウム血症	4	なし	なし	127	不明	中止	なし	未回復
	6	女	低マグネシウム血症	4	なし	低カルシウム血症 低カリウム血症 高リン血症	83	56	中止	なし	軽快
JFCL	7	女	低マグネシウム血症	3	筋痙縮	低カルシウム血症 低カリウム血症	33	60	継続	あり	回復
JFCK	7	男	低マグネシウム血症	3	振戦	なし	80	2	継続	あり	回復
	7	男	低マグネシウム血症	3	なし	なし	70	65	中止	なし	回復

申請者は、実施された本薬の臨床試験における低マグネシウム血症に対する対応状況等について、以下のように説明している。

SQUIRE試験及びJFCM試験の第II相パートでは下記の規定が設定され、加えてJFCM試験では、低マグネシウム血症が認められた場合には、その後の本薬投与前後に必要に応じてマグネシウム製剤の治療的投与を行い、血中マグネシウム値が基準値範囲内になるまで観察することが推奨された。その結果、①SQUIRE試験及び②JFCM試験の第II相パートの本薬/GEM/CDDP群において、マグネシウム製剤の前投与が行われた患者の割合はそれぞれ①7.8及び②85.6%、治療的投与が行われた患者の割合はそれぞれ①20.1及び②4.4%であった。

- 血中マグネシウム値の測定をベースライン、各サイクルの第1及び8日目、投与中止時並びに投与中止30日後に行う。
- 低マグネシウム血症に対する前投与及び治療的投与については、担当医の判断で行う。

また、申請者は、本薬投与による低マグネシウム血症の発現のリスク因子について、以下のように説明している。

本薬投与による低マグネシウム血症の発現のリスク因子は不明である。ただし、既存の抗EGFR抗体医薬品であるセツキシマブ及びパニツムマブの投与によって発現した低マグネシウム血症の重症度は、投与期間、白金系抗悪性腫瘍剤との併用、加齢及びベースライン時の血清マグネシウム値と関連することが報告されており(Clin Colorectal Cancer 2016; 15: e117-23)、本薬に関してもこれらがリスク因子である可能性がある。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

SQUIRE 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な低マグネシウム血症が認められていること、低マグネシウム血症の影響した可能性の否定できない原因不明の心肺停止が認められていること（7.R.3.11 参照）等を考慮すると、本薬投与に際しては低マグネシウム血症の発現に注意が必要である。

ただし、下記の点等を考慮すると、①本薬投与前の血中マグネシウム値が基準値の範囲外だった場合のマグネシウム製剤の補充、②本薬投与中の血液生化学検査のモニタリング、及び③低マグネシウム血症発現時のマグネシウム製剤の投与等の適切な対応により、本薬投与による低マグネシウム血症は管理可能と判断した。

- JFCM 試験において重篤な低マグネシウム血症は認められなかったこと。
- JFCM 試験では大部分の患者がマグネシウム製剤の前投与を受けており、SQUIRE 試験と比較して Grade 3 以上の低マグネシウム血症の発現が少ない傾向であったこと。
- 低マグネシウム血症の発現率は、既存の抗 EGFR 抗体医薬品の臨床試験における低マグネシウム血症の発現率（「平成 20 年 5 月 7 日付け審査報告書 アービタックス注射液 100 mg」、「平成 22 年 2 月 10 日付け審査報告書 ベクティビックス点滴静注 100 mg、ベクティビックス点滴静注 100 mg 「タケダバイオ」」及び「平成 24 年 11 月 19 日付け審査報告書 アービタックス注射液 100 mg」参照）と比較して、明らかに高い傾向は認められなかったこと。

以上より、臨床試験におけるマグネシウム製剤の前投与の状況、及び低マグネシウム血症の発現状況（発現率、発現時期等）について医療現場に情報提供し、上記の対応が適切に行われるよう、添付文書等を用いて適切に注意喚起を行う必要があると判断した。

### 7.R.3.5 ILD

申請者は、本薬投与による ILD について、以下のように説明している。

ILD として、MedDRA PT の「急性呼吸窮迫症候群」、「ILD」、「器質化肺炎」、「壊死性肺炎」、「肺臓炎」、「肺線維症」及び「重症急性呼吸器症候群」に該当する事象を集計した。

SQUIRE 試験及び JFCM 試験の第 II 相パートにおける ILD の発現状況は表 25 のとおりであった。

表 25 ILD の発現状況（SQUIRE 試験及び JFCM 試験の第 II 相パート）

PT*	例数 (%)							
	SQUIRE 試験				JFCM 試験の第 II 相パート			
	本薬/GEM/CDDP 群 538 例		GEM/CDDP 群 541 例		本薬/GEM/CDDP 群 90 例		GEM/CDDP 群 91 例	
全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	
ILD	5 (0.9)	2 (0.4)	4 (0.7)	3 (0.6)	3 (3.3)	1 (1.1)	0	0
壊死性肺炎	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
ILD	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	2 (2.2)	1 (1.1)	0	0
肺臓炎	1 (0.2)	0	3 (0.6)	2 (0.4)	0	0	0	0
重症急性呼吸器症候群	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
急性呼吸窮迫症候群	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0
器質化肺炎	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0

\*: SQUIRE 試験では MedDRA ver.16.0、JFCM 試験では MedDRA ver.19.1

SQUIRE 試験において、死亡に至った ILD は本薬/GEM/CDDP 群で 1/538 例 (0.2% : ILD) に認められ、GEM/CDDP 群では認められず、うち、本薬/GEM/CDDP 群の 1 例 (ILD 1 例) は、本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な ILD は本薬/GEM/CDDP 群で 3/538 例 (0.6% : 壊死性肺炎 2 例、ILD 1 例)、GEM/CDDP 群で 2/541 例 (0.4% : 急性呼吸窮迫症候群 1 例、肺臓炎 1 例) に認められ、うち、本薬/GEM/CDDP 群の 1 例 (ILD 1 例) は、本薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った ILD は認められなかった。治験薬の中断又は延期に至った ILD は本薬/GEM/CDDP 群で 1/538 例 (0.2% : 重症急性呼吸器症候群 1 例) に認められ、GEM/CDDP 群では認められなかった。

JFCM 試験の第 II 相パートにおいて、死亡に至った ILD は認められなかった。重篤な ILD は本薬/GEM/CDDP 群で 1/90 例 (1.1% : ILD 1 例) に認められ、GEM/CDDP 群では認められず、うち、本薬/GEM/CDDP 群の 1 例 (ILD 1 例) は本薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った ILD は 2/90 例 (2.2% : ILD 2 例) に認められ、GEM/CDDP 群では認められなかった。治験薬の中断又は延期に至った ILD は認められなかった。治験薬の休薬に至った ILD は本薬/GEM/CDDP 群で 1/90 例 (1.1% : ILD 1 例) に認められ、GEM/CDDP 群では認められなかった。治験薬の減量に至った ILD は認められなかった。

ILD の発現時期の中央値 (範囲) は、①SQUIRE 試験及び②JFCM 試験の第 II 相パートの本薬/GEM/CDDP 群及び GEM/CDDP 群において、それぞれ①41.0 日 (1~182 日) 及び 8.0 日 (2~44 日)、並びに②128.0 日 (105~172 日) であった。

また、本申請で提出されたすべての臨床試験において、本薬投与により重篤な ILD を発現した患者の詳細は表 26 のとおりであった。

表 26 本薬の臨床試験において重篤な ILD を発現した患者一覧 (本薬投与群)

試験	年齢	性別	原疾患	喫煙歴	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の処置	本薬との因果関係	転帰	
SQUIRE	5	■	男	SQ-NSCLC	あり	壊死性肺炎	3	47	11	継続	なし	回復
	5	■	男	SQ-NSCLC	あり	壊死性肺炎	2	1	9	継続	なし	回復
	6	■	男	SQ-NSCLC	あり	ILD	5	182	13	中止	あり	死亡
JFCM 第 II 相パート	7	■	男	SQ-NSCLC	あり	ILD	3	105	71	中止	あり	軽快
INSPIRE	5	■	男	NSQ-NSLCL	あり	肺臓炎	1	35	17	中止	なし	回復
JFCD	8	■	男	直腸癌	不明	器質化肺炎	5	177	11	中止	なし	死亡
JFCL	5	■	男	SQ-NSCLC	不明	肺臓炎	3	156	4	中止	あり	回復
JFCK	6	■	女	SQ-NSCLC	不明	ILD	4	121	不明	中止	なし	死亡

\* : SQUIRE 試験、INSPIRE 試験、JFCD 試験及び JFCL 試験では MedDRA ver.16.0、JFCM 試験では MedDRA ver.19.1、JFCK 試験では MedDRA ver.21.1

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

SQUIRE 試験における本薬/GEM/CDDP 群の ILD の発現率は GEM/CDDP 群と同程度であるものの、本薬投与により、①本薬との因果関係が否定できない死亡に至った ILD 及び重篤な ILD が認められていること、②JFCM 試験において本薬/GEM/CDDP 群においてのみ ILD が認められていること等を考慮すると、本薬投与に際しては ILD の発現に注意が必要である。

ただし、本薬投与による ILD の発現について、発現した患者数が限られているため発現の特徴やリスク因子等は不明であるものの、JFCM 試験において認められた事象の大部分が Grade 2 以下であったこ

と等を考慮すると、本薬投与時において、ILD の合併及び既往歴の有無等を確認し、適応患者の選択を慎重に行うとともに、本薬の投与中は臨床症状、画像検査等のモニタリングを継続的に行い、ILD が疑われる臨床症状等が発現した場合には、本薬の投与中止等の適切な対応を行うことにより、本薬投与によるILD は管理可能と判断した。

以上より、臨床試験におけるILD の発現状況について医療現場に情報提供し、上記の対応が適切に行われるよう、添付文書を用いて適切に注意喚起を行う必要があると判断した。

### 7.R.3.6 皮膚障害

申請者は、本薬投与による皮膚障害について、以下のように説明している。

皮膚障害として、MedDRA PT の「ざ瘡」、「蜂巣炎」、「皮膚擦傷術」、「皮膚炎」、「ざ瘡様皮膚炎」、「アレルギー性皮膚炎」、「水疱性皮膚炎」、「剥脱性皮膚炎」、「感染性皮膚炎」、「薬疹」、「皮膚乾燥」、「湿疹」、「丹毒」、「紅斑」、「多形紅斑」、「剥脱性発疹」、「毛包炎」、「皮膚真菌感染」、「全身紅斑」、「毛髪成長異常」、「男性型多毛症」、「多毛症」、「膿痂疹」、「間擦疹」、「瘢痕そう痒感」、「裂傷」、「汗疹」、「手掌紅斑」、「手掌・足底発赤知覚不全症候群」、「丘疹」、「光線過敏性反応」、「色素沈着障害」、「足底紅斑」、「そう痒症」、「全身性そう痒症」、「発疹」、「紅斑性皮疹」、「毛孔性皮疹」、「全身性皮疹」、「斑状皮疹」、「斑状丘疹状皮疹」、「丘疹性皮疹」、「そう痒性皮疹」、「膿疱性皮疹」、「小水疱性皮疹」、「痂皮」、「皮膚擦過傷」、「皮膚細菌感染」、「皮膚灼熱感」、「皮膚変色」、「皮膚不快感」、「皮膚障害」、「皮膚びらん」、「皮膚剥脱」、「皮膚亀裂」、「皮膚色素過剰」、「皮膚感染」、「皮膚刺激」、「皮膚病変」、「皮膚局面」、「皮膚反応」、「皮膚毒性」、「皮膚潰瘍」、「皮下組織膿瘍」、「サンバーン」、「白癬感染」、「中毒性皮疹」、「蕁麻疹」、「乾皮症」及び「爪囲炎」に該当する事象を集計した。

SQUIRE 試験及び JFCM 試験の第II相パートにおける皮膚障害の発現状況は、表 27 のとおりであった。

表 27 いずれかの群で発現率が2%以上の皮膚障害の発現状況 (SQUIRE 試験及び JFCM 試験の第II相パート)

PT*	例数 (%)							
	SQUIRE 試験				JFCM 試験の第II相パート			
	本薬/GEM/CDDP 群 538 例		GEM/CDDP 群 541 例		本薬/GEM/CDDP 群 90 例		GEM/CDDP 群 91 例	
全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	
皮膚障害	424 (78.8)	44 (8.2)	62 (11.5)	3 (0.6)	88 (97.8)	9 (10.0)	40 (44.0)	2 (2.2)
発疹	235 (43.7)	20 (3.7)	30 (5.5)	1 (0.2)	10 (11.1)	0	7 (7.7)	0
ざ瘡様皮膚炎	81 (15.1)	7 (1.3)	3 (0.6)	0	72 (80.0)	5 (5.6)	6 (6.6)	0
ざ瘡	47 (8.7)	2 (0.4)	3 (0.6)	0	3 (3.3)	0	0	0
そう痒症	38 (7.1)	1 (0.2)	5 (0.9)	1 (0.2)	8 (8.9)	0	3 (3.3)	0
爪囲炎	36 (6.7)	2 (0.4)	1 (0.2)	0	44 (48.9)	4 (4.4)	0	0
皮膚乾燥	35 (6.5)	0	8 (1.5)	0	48 (53.3)	0	8 (8.8)	0
全身性皮疹	28 (5.2)	5 (0.9)	2 (0.4)	0	0	0	0	0
皮膚亀裂	27 (5.0)	2 (0.4)	0	0	5 (5.6)	0	0	0
紅斑	15 (2.8)	0	5 (0.9)	0	0	0	4 (4.4)	0
斑状丘疹状皮疹	14 (2.6)	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.2)	6 (6.7)	1 (1.1)	11 (12.1)	0
手掌・足底発赤 知覚不全症候群	9 (1.7)	1 (0.2)	0	0	6 (6.7)	0	0	0
毛包炎	8 (1.5)	0	0	0	2 (2.2)	0	0	0
蕁麻疹	4 (0.7)	0	3 (0.6)	1 (0.2)	4 (4.4)	0	6 (6.6)	1 (1.1)
膿疱性皮疹	4 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (2.2)	0	0	0
皮膚感染	4 (0.7)	0	0	0	2 (2.2)	0	4 (4.4)	0

\* : SQUIRE 試験では MedDRA ver.16.0、JFCM 試験では MedDRA ver.19.1

SQUIRE 試験において、死亡に至った皮膚障害は認められなかった。重篤な皮膚障害は本薬/GEM/CDDP 群で 5/538 例 (0.9% : ざ瘡様皮膚炎、斑状丘疹状皮疹、皮膚亀裂、皮膚毒性及び皮膚潰瘍各 1 例)、GEM/CDDP 群で 1/541 例 (0.2% : アレルギー性皮膚炎 1 例) に認められ、うち、本薬/GEM/CDDP 群の 4 例 (ざ瘡様皮膚炎、斑状丘疹状皮疹、皮膚亀裂及び皮膚毒性各 1 例) は、本薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った皮膚障害は本薬/GEM/CDDP 群で 12/538 例 (2.2% : 発疹 6 例、ざ瘡様皮膚炎及び全身性皮疹各 2 例、そう痒症、皮膚亀裂、皮膚毒性及び皮膚潰瘍各 1 例 (重複あり))、GEM/CDDP 群で 1/541 例 (0.2% : 蕁麻疹 1 例) に認められた。治験薬の中断又は延期に至った皮膚障害は本薬/GEM/CDDP 群で 42/538 例 (7.8% : 発疹 18 例、全身性皮疹 6 例、ざ瘡様皮膚炎 5 例、ざ瘡、爪囲炎、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹及び皮膚亀裂各 2 例、手掌・足底発赤知覚不全症候群、そう痒症、斑状皮疹、皮膚感染、皮膚反応、皮膚潰瘍及び蕁麻疹各 1 例 (重複あり))、GEM/CDDP 群で 2/541 例 (0.4% : アレルギー性皮膚炎及び皮下組織膿瘍各 1 例) に認められた。

JFCM 試験の第Ⅱ相パートにおいて、死亡に至った皮膚障害、重篤な皮膚障害及び治験薬の投与中止に至った皮膚障害は認められなかった。治験薬の中断又は延期に至った皮膚障害は本薬/GEM/CDDP 群で 6/90 例 (6.7% : 爪囲炎 3 例、ざ瘡様皮膚炎 2 例、皮膚乾燥 1 例)、GEM/CDDP 群では 1/91 例 (1.1% : 斑状丘疹状皮疹 1 例) に認められた。治験薬の休薬に至った皮膚障害は本薬/GEM/CDDP 群で 3/90 例 (3.3% : 爪囲炎 2 例、ざ瘡様皮膚炎 1 例) に認められ、GEM/CDDP 群では認められなかった。治験薬の減量に至った皮膚障害は本薬/GEM/CDDP 群で 8/90 例 (8.9% : ざ瘡様皮膚炎 5 例、爪囲炎 2 例、多形紅斑、発疹及び斑状丘疹状皮疹各 1 例 (重複あり))、GEM/CDDP 群で 2/91 例 (2.2% : 発疹及び斑状丘疹状皮疹各 1 例) に認められた。

皮膚障害の発現時期の中央値 (範囲) は、①SQUIRE 試験及び②JFCM 試験の第Ⅱ相パートの本薬/GEM/CDDP 群及び GEM/CDDP 群において、それぞれ①15.0 日 (1~231 日) 及び 19.5 日 (2~127 日)、並びに②11.0 日 (1~102 日) 及び 13.5 日 (3~124 日) であった。

なお、皮膚障害に関連した感染症も認められており、①SQUIRE 試験及び②JFCM 試験の第Ⅱ相パートのいずれかの群で 2%以上に認められた全 Grade の有害事象は、本薬/GEM/CDDP 群及び GEM/CDDP 群で、それぞれ皮膚感染①4 例 (0.7%) 及び 0 例、並びに②2 例 (2.2%) 及び 4 例 (4.4%)、膿疱性皮疹①4 例 (0.7%) 及び 1 例 (0.2%)、並びに②2 例 (2.2%) 及び 0 例であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与により、既存の抗 EGFR 抗体医薬品と同様に、ざ瘡様皮膚炎等の皮膚障害が高頻度で認められていることに加え、SQUIRE 試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害が認められていること及び JFCM 試験において多形紅斑 (Grade 3) が認められていることから、本薬投与に際しては重度の皮膚障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における皮膚障害の発現状況を医療現場に情報提供するとともに、皮膚障害に対する用量調節基準について添付文書を用いて適切に注意喚起する必要があると判断した。

### 7.R.3.7 発熱性好中球減少症

申請者は、本薬投与による発熱性好中球減少症を含む好中球減少について、以下のように説明している。



好中球減少として、MedDRA PT の「好中球数減少」、「好中球減少症」及び「発熱性好中球減少症」に該当する事象を集計した。

SQUIRE 試験及び JFCM 試験の第 II 相パートにおける好中球減少の発現状況は、表 28 のとおりであった。

表 28 好中球減少の発現状況 (SQUIRE 試験及び JFCM 試験の第 II 相パート)

PT*	例数 (%)							
	SQUIRE 試験				JFCM 試験の第 II 相パート			
	本薬/GEM/CDDP 群 538 例		GEM/CDDP 群 541 例		本薬/GEM/CDDP 群 90 例		GEM/CDDP 群 91 例	
全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	
好中球減少	239 (44.4)	134 (24.9)	254 (47.0)	156 (28.8)	66 (73.3)	47 (52.2)	59 (64.8)	41 (45.1)
好中球減少症	228 (42.4)	128 (23.8)	242 (44.7)	146 (27.0)	13 (14.4)	7 (7.8)	13 (14.3)	8 (8.8)
好中球数減少	8 (1.5)	3 (0.6)	9 (1.7)	4 (0.7)	53 (58.9)	38 (42.2)	45 (49.5)	32 (35.2)
発熱性好中球減少症	6 (1.1)	4 (0.7)	8 (1.5)	7 (1.3)	11 (12.2)	11 (12.2)	3 (3.3)	3 (3.3)

\* : SQUIRE 試験では MedDRA ver.16.0、JFCM 試験では MedDRA ver.19.1

SQUIRE 試験において、死亡に至った好中球減少は認められなかった。重篤な好中球減少は本薬/GEM/CDDP 群で 26/538 例 (4.8% : 好中球減少症 20 例、発熱性好中球減少症 6 例)、GEM/CDDP 群で 40/541 例 (7.4% : 好中球減少症 33 例、発熱性好中球減少症 7 例) に認められ、うち、本薬/GEM/CDDP 群の 7 例 (好中球減少症 7 例) は、本薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った好中球減少は本薬/GEM/CDDP 群で 30/538 例 (5.6% : 好中球減少症 29 例、好中球数減少 1 例)、GEM/CDDP 群で 37/541 例 (6.8% : 好中球減少症 36 例、発熱性好中球減少症 1 例) に認められた。治験薬の中断又は延期に至った好中球減少は本薬/GEM/CDDP 群で 179/538 例 (33.3% : 好中球減少症 170 例、好中球数減少 6 例、発熱性好中球減少症 3 例)、GEM/CDDP 群で 181/541 例 (33.5% : 好中球減少症 173 例、好中球数減少及び発熱性好中球減少症各 5 例 (重複あり)) に認められた。

JFCM 試験の第 II 相パートにおいて、死亡に至った好中球減少は認められなかった。重篤な好中球減少は本薬/GEM/CDDP 群で 6/90 例 (6.7% : 発熱性好中球減少症 6 例)、GEM/CDDP 群で 1/91 例 (1.1% : 好中球数減少 1 例) に認められ、うち、本薬/GEM/CDDP 群の 4 例 (発熱性好中球減少症 4 例) は、本薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った好中球減少は認められなかった。治験薬の中断又は延期に至った好中球減少は本薬/GEM/CDDP 群で 29/90 例 (32.2% : 好中球数減少 23 例、発熱性好中球減少症 7 例、好中球減少症 3 例 (重複あり))、GEM/CDDP 群で 33/91 例 (36.3% : 好中球数減少 26 例、好中球減少症 6 例、発熱性好中球減少症 1 例) に認められた。治験薬の休薬に至った好中球減少は本薬/GEM/CDDP 群で 23/90 例 (25.6% : 好中球数減少 18 例、好中球減少症 5 例)、GEM/CDDP 群で 12/91 例 (13.2% : 好中球数減少 10 例、好中球減少症 2 例) に認められた。治験薬の減量に至った好中球減少は本薬/GEM/CDDP 群で 13/90 例 (14.4% : 発熱性好中球減少症 7 例、好中球数減少 5 例、好中球減少症 1 例)、GEM/CDDP 群で 9/91 例 (9.9% : 好中球数減少 6 例、好中球減少症 2 例、発熱性好中球減少症 1 例) に認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

SQUIRE 試験及び JFCM 試験の第 II 相パートにおいて、GEM/CDDP 群と本薬/GEM/CDDP 群との間で好中球減少の発現率に明確な差異は認められておらず、また、SQUIRE 試験においては発熱性好中球減

少症についても発現率に明確な差異は認められていない。したがって、本薬投与による好中球減少及び発熱性好中球減少症のリスクについて、現時点で明確ではない。ただし、本薬との因果関係が否定できない重篤な発熱性好中球減少症が認められていること、JFCM 試験の第Ⅱ相パートにおいて、GEM/CDDP 群と比較して本薬/GEM/CDDP 群で発熱性好中球減少症の発現率が高かったこと等を考慮すると、本薬投与に際しては発熱性好中球減少症の発現に注意が必要である。以上より、臨床試験における発熱性好中球減少症の発現状況等について、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

### 7.R.3.8 IRR

申請者は、本薬投与による IRR について、以下のように説明している。

IRR として、MedDRA PT の「アナフィラキシー反応」、「アナフィラキシー様反応」、「適用部位小水疱」、「カテーテル留置部位発疹」、「薬物過敏症」、「溶血」、「注入に伴う反応」、「注入部位反応」、「全身性炎症反応症候群」及び「舌浮腫」に該当する事象を集計した。

SQUIRE 試験及び JFCM 試験の第Ⅱ相パートにおける IRR の発現状況は、表 29 のとおりであった。

表 29 IRR の発現状況 (SQUIRE 試験及び JFCM 試験の第Ⅱ相パート)

PT*	例数 (%)							
	SQUIRE 試験				JFCM 試験の第Ⅱ相パート			
	本薬/GEM/CDDP 群 538 例		GEM/CDDP 群 541 例		本薬/GEM/CDDP 群 90 例		GEM/CDDP 群 91 例	
全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	
IRR	8 (1.5)	2 (0.4)	12 (2.2)	0	4 (4.4)	1 (1.1)	4 (4.4)	0
注入に伴う反応	5 (0.9)	1 (0.2)	7 (1.3)	0	3 (3.3)	1 (1.1)	3 (3.3)	0
薬物過敏症	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.6)	0	0	0	0	0
アナフィラキシー反応	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
アナフィラキシー様反応	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
全身性炎症反応症候群	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
注射部位反応	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0

\* : SQUIRE 試験では MedDRA ver.16.0、JFCM 試験では MedDRA ver.19.1

SQUIRE 試験において、死亡に至った IRR は認められなかった。重篤な IRR は本薬/GEM/CDDP 群で 2/538 例 (0.4% : 薬物過敏症 2 例) に認められ、GEM/CDDP 群では認められず、うち、本薬/GEM/CDDP 群の 2 例 (薬物過敏症 2 例) は、本薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った IRR は本薬/GEM/CDDP 群で 2/538 例 (0.4% : 薬物過敏症及び注入に伴う反応各 1 例) に認められ、GEM/CDDP 群では認められなかった。治験薬の中断又は延期に至った IRR は本薬/GEM/CDDP 群で 4/538 例 (0.7% : 注入に伴う反応 3 例、薬物過敏症 1 例)、GEM/CDDP 群で 4/541 例 (0.7% : 注入に伴う反応 4 例) に認められた。

JFCM 試験の第Ⅱ相パートにおいて、死亡に至った IRR 及び重篤な IRR は認められなかった。治験薬の投与中止に至った IRR は本薬/GEM/CDDP 群で 1/90 例 (1.1% : 注入に伴う反応 1 例) に認められ、GEM/CDDP 群では認められなかった。治験薬の中断又は延期に至った IRR は本薬/GEM/CDDP 群で 1/90 例 (1.1% : 注入に伴う反応 1 例)、GEM/CDDP 群で 1/91 例 (1.1% : 注入に伴う反応 1 例) に認められた。治験薬の休薬に至った IRR 及び治験薬の減量に至った IRR は認められなかった。

IRR の発現時期の中央値（範囲）は、①SQUIRE 試験及び②JFCM 試験の第 II 相パートの本薬/GEM/CDDP 群及び GEM/CDDP 群において、それぞれ①11.5 日（1～176 日）及び 46.5 日（1～94 日）、並びに②24.5 日（1～71 日）及び 16.0 日（8～32 日）であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与により、アナフィラキシーを含め、本薬との因果関係が否定できない重篤な IRR が認められていることから、本薬投与に際しては IRR の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における IRR の発現状況を医療現場に情報提供するとともに、IRR に対する用量調節基準について添付文書を用いて適切に注意喚起する必要があると判断した。

### 7.R.3.9 下痢

申請者は、本薬投与による下痢について、以下のように説明している。

下痢として、MedDRA PT の「下痢」に該当する事象を集計した。

SQUIRE 試験及び JFCM 試験の第 II 相パートにおける下痢の発現状況は表 30 のとおりであった。

表 30 下痢の発現状況（SQUIRE 試験及び JFCM 試験の第 II 相パート）

PT*	例数 (%)							
	SQUIRE 試験				JFCM 試験の第 II 相パート			
	本薬/GEM/CDDP 群 538 例		GEM/CDDP 群 541 例		本薬/GEM/CDDP 群 90 例		GEM/CDDP 群 91 例	
全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	
下痢	84 (15.6)	9 (1.7)	61 (11.3)	8 (1.5)	27 (30.0)	5 (5.6)	21 (23.1)	1 (1.1)

\* : SQUIRE 試験では MedDRA ver.16.0、JFCM 試験では MedDRA ver.19.1

SQUIRE 試験において、死亡に至った下痢は認められなかった。重篤な下痢は本薬/GEM/CDDP 群で 8/538 例（1.5%）、GEM/CDDP 群で 5/541 例（0.9%）に認められ、うち、本薬/GEM/CDDP 群の 5 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った下痢は本薬/GEM/CDDP 群で 1/538 例（0.2%）に認められ、GEM/CDDP 群では認められなかった。治験薬の中断又は延期に至った下痢は本薬/GEM/CDDP 群で 7/538 例（1.3%）、GEM/CDDP 群で 1/541 例（0.2%）に認められた。

JFCM 試験の第 II 相パートにおいて、死亡に至った下痢は認められなかった。重篤な下痢は本薬/GEM/CDDP 群で 1/90 例（1.1%）に認められ、GEM/CDDP 群では認められず、うち、本薬/GEM/CDDP 群の 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った下痢及び治験薬の中断又は延期に至った下痢は認められなかった。治験薬の休薬に至った下痢は本薬/GEM/CDDP 群で 2/90 例（2.2%）に認められ、GEM/CDDP 群では認められなかった。治験薬の減量に至った下痢は本薬/GEM/CDDP 群で 1/90 例（1.1%）に認められ、GEM/CDDP 群では認められなかった。

下痢の発現時期の中央値（範囲）は、①SQUIRE 試験及び②JFCM 試験の第 II 相パートの本薬/GEM/CDDP 群及び GEM/CDDP 群において、それぞれ①27.5 日（1～321 日）及び 28.0 日（1～140 日）、並びに②11.0 日（1～180 日）及び 24.0 日（4～74 日）であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

SQUIRE 試験において、本薬/GEM/CDDP 群と GEM/CDDP 群との間で Grade 3 以上の下痢の発現率に明確な差異はなく、本薬投与による重度の下痢のリスクは明確ではない。しかしながら、JFCM 試験に

において①GEM/CDDP 群と比較して本薬/GEM/CDDP 群で Grade 3 以上の下痢の発現率が高い傾向にあること及び②本薬との因果関係が否定できない重篤な下痢が認められていること、並びに③既存の抗 EGFR 抗体医薬品において下痢は既知のリスクであることを考慮すると、本薬投与に際しては重度の下痢の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における重度の下痢の発現状況について添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

### 7.R.3.10 出血

申請者は、本薬投与による出血について、以下のように説明している。

出血として、MedDRA PT の「肺出血」、「気道出血」、「気管出血」、「胃出血」、「出血」、「胃腸出血」、「吐血」、「メレナ」、「出血性胃潰瘍」、「出血性十二指腸潰瘍」、「直腸出血」、「痔出血」、「喀血」、「上部消化管出血」、「下部消化管出血」、「脳出血」、「鼻出血」、「歯肉出血」、「結膜出血」、「皮下出血」、「口腔内出血」及び「播種性血管内凝固」に該当する事象を集計した。

SQUIRE 試験及び JFCM 試験の第 II 相パートにおける出血の発現状況は、表 31 のとおりであった。

表 31 出血の発現状況 (SQUIRE 試験及び JFCM 試験の第 II 相パート)

PT*	例数 (%)							
	SQUIRE 試験				JFCM 試験の第 II 相パート			
	本薬/GEM/CDDP 群 538 例		GEM/CDDP 群 541 例		本薬/GEM/CDDP 群 90 例		GEM/CDDP 群 91 例	
全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	
出血	94 (17.5)	11 (2.0)	54 (10.0)	17 (3.1)	20 (22.2)	3 (3.3)	13 (14.3)	2 (2.2)
喀血	53 (9.9)	7 (1.3)	27 (5.0)	5 (0.9)	5 (5.6)	0	3 (3.3)	0
鼻出血	40 (7.4)	0	17 (3.1)	1 (0.2)	12 (13.3)	0	2 (2.2)	0
直腸出血	5 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸出血	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
歯肉出血	2 (0.4)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
口腔内出血	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
脳出血	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
結膜出血	1 (0.2)	0	2 (0.4)	0	1 (1.1)	0	0	0
胃出血	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
皮下出血	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
メレナ	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
肺出血	1 (0.2)	1 (0.2)	5 (0.9)	5 (0.9)	1 (1.1)	0	5 (5.5)	0
播種性血管内凝固	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0
出血性十二指腸潰瘍	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0
吐血	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0
痔出血	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
気道出血	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	0	0
上部消化管出血	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0
出血性胃潰瘍	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
気管出血	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0
下部消化管出血	0	0	0	0	0	0	2 (2.2)	2 (2.2)
痔出血	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0

\* : SQUIRE 試験では MedDRA ver.16.0、JFCM 試験では MedDRA ver.19.1

SQUIRE 試験において、死亡に至った出血は本薬/GEM/CDDP 群で 6 例 (1.1% : 喀血 4 例、胃出血及び肺出血各 1 例)、GEM/CDDP 群で 11 例 (2.0% : 喀血 5 例、肺出血 4 例、気道出血 2 例) に認められ、うち、本薬/GEM/CDDP 群の 1 例 (喀血 1 例) は、本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な出血は本薬/GEM/CDDP 群で 14/538 例 (2.6% : 喀血 11 例、脳出血、胃出血及び肺出血各 1 例)、GEM/CDDP

群で 19/541 例 (3.5% : 喀血 9 例、肺出血 5 例、気道出血 2 例、鼻出血、吐血及び上部消化管出血各 1 例) に認められ、うち、本薬/GEM/CDDP 群の 1 例 (喀血 1 例) は、本薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った出血は本薬/GEM/CDDP 群で 4/538 例 (0.7% : 喀血 3 例、脳出血 1 例)、GEM/CDDP 群で 3/541 例 (0.6% : 喀血 2 例、肺出血 1 例) に認められた。治験薬の中断又は延期に至った出血は本薬/GEM/CDDP 群で 5/538 例 (0.9% : 喀血 4 例、鼻出血 1 例)、GEM/CDDP 群で 3/541 例 (0.6% : 喀血、鼻出血及び上部消化管出血各 1 例) に認められた。

JFCM 試験の第 II 相パートにおいて、死亡に至った出血は認められなかった。重篤な出血は本薬/GEM/CDDP 群で 4/90 例 (4.4% : 出血性胃潰瘍、胃腸出血、喀血及び気管出血各 1 例)、GEM/CDDP 群で 3/91 例 (3.3% : 下部消化管出血 2 例、肺出血 1 例) に認められ、うち、本薬/GEM/CDDP 群の 2 例 (出血性胃潰瘍及び気管出血各 1 例) は、本薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った出血は認められなかった。治験薬の中断又は延期に至った出血は本薬/GEM/CDDP 群で 1/90 例 (1.1% : 喀血 1 例) に認められ、GEM/CDDP 群では認められなかった。治験薬の休薬に至った出血及び治験薬の減量に至った出血は認められなかった。

また、本申請で提出されたすべての臨床試験において、本薬との因果関係がある重篤な出血を発現した患者の詳細は表 32 のとおりであった。

表 32 臨床試験において重篤な出血を発現した患者一覧 (本薬投与群、本薬との因果関係あり)

試験	年齢	性別	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の処置	転帰
SQUIRE	7■	男	喀血	5	54	1	中止	死亡
JFCM	6■	女	出血性胃潰瘍	3	9	5	継続	回復
第 II 相パート	4■	男	気管出血	3	37	8	中止	回復
INSPIRE	5■	男	出血性十二指腸潰瘍	3	38	34	中止	回復

\* : SQUIRE 試験及び INSPIRE 試験では MedDRA ver.16.0、JFCM 試験では MedDRA ver.19.1

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬/GEM/CDDP 群と GEM/CDDP 群との間で Grade 3 以上の出血の発現率に明確な差異はなく、本薬投与による出血のリスクは明確ではない。しかしながら、本薬投与により、喀血等の本薬との因果関係が否定できない死亡を含む重篤な出血が認められていること及び GEM/CDDP 群と比較して本薬/GEM/CDDP 群で出血の発現率が高い傾向が認められたことから、本薬投与に際しては出血の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における出血の発現状況について、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

#### 7.R.3.11 その他

機構は、本薬の作用機序、並びに既存の抗 EGFR 抗体医薬品であるセツキシマブ及びパニツムマブにおいて注意が必要とされている有害事象の発現状況から、本薬/GEM/CDDP 投与により発現が想定される①電解質異常 (低マグネシウム血症を除く) 及び②消化管障害 (下痢を除く)、並びに本薬の海外添付文書において注意喚起されている上記以外の有害事象である③心肺停止の発現状況について申請者に説明を求め、申請者は以下のように回答した。

①電解質異常（低マグネシウム血症を除く）：

電解質異常（低マグネシウム血症を除く）として、MedDRA PT の「血中カルシウム増加」、「高カルシウム血症」、「血中カリウム増加」、「高カリウム血症」、「血中マグネシウム増加」、「高マグネシウム血症」、「血中ナトリウム増加」、「高ナトリウム血症」、「血中リン増加」、「高リン酸塩血症」、「血中カルシウム減少」、「カルシウム欠乏」、「低カルシウム血症」、「血中カリウム減少」、「低カリウム血症」、「血中ナトリウム減少」、「低ナトリウム血症」、「血中リン減少」及び「低リン酸血症」に該当する事象を集計した。

SQUIRE 試験及び JFCM 試験の第Ⅱ相パートにおける電解質異常（低マグネシウム血症を除く）の発現状況は、表 33 のとおりであった。

表 33 電解質異常（低マグネシウム血症を除く）の発現状況（SQUIRE 試験及び JFCM 試験の第Ⅱ相パート）

PT*	例数 (%)							
	SQUIRE 試験				JFCM 試験の第Ⅱ相パート			
	本薬/GEM/CDDP 群 538 例		GEM/CDDP 群 541 例		本薬/GEM/CDDP 群 90 例		GEM/CDDP 群 91 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
電解質異常 （低マグネシウム 血症を除く）	102 (19.0)	52 (9.7)	82 (15.2)	35 (6.5)	26 (28.9)	13 (14.4)	35 (38.5)	17 (18.7)
低カリウム血症	38 (7.1)	16 (3.0)	28 (5.2)	8 (1.5)	3 (3.3)	1 (1.1)	3 (3.3)	1 (1.1)
高カリウム血症	26 (4.8)	6 (1.1)	19 (3.5)	4 (0.7)	8 (8.9)	4 (4.4)	11 (12.1)	4 (4.4)
低カルシウム血症	26 (4.8)	8 (1.5)	8 (1.5)	2 (0.4)	9 (10.0)	0	3 (3.3)	0
低ナトリウム血症	25 (4.6)	20 (3.7)	30 (5.5)	22 (4.1)	12 (13.3)	9 (10.0)	24 (26.4)	12 (13.2)
高カルシウム血症	10 (1.9)	5 (0.9)	7 (1.3)	4 (0.7)	2 (2.2)	0	4 (4.4)	0
低リン酸血症	10 (1.9)	3 (0.6)	10 (1.8)	6 (1.1)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
血中カリウム減少	3 (0.6)	0	3 (0.6)	0	0	0	0	0
血中カルシウム 減少	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
血中リン減少	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0
高ナトリウム血症	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (1.1)	0
血中カリウム増加	0	0	2 (0.4)	0	0	0	0	0
血中ナトリウム 減少	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
高マグネシウム 血症	0	0	1 (0.2)	0	2 (2.2)	2 (2.2)	1 (1.1)	0
高リン酸塩血症	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0

\*：SQUIRE 試験では MedDRA ver.16.0、JFCM 試験では MedDRA ver.19.1

SQUIRE 試験において、死亡に至った電解質異常（低マグネシウム血症を除く）は認められなかった。重篤な電解質異常（低マグネシウム血症を除く）は本薬/GEM/CDDP 群で 14/538 例（2.6%：低ナトリウム 4 例、高カルシウム血症及び低カリウム血症各 3 例、低カルシウム血症 2 例、血中リン減少、高カリウム血症及び低リン酸血症各 1 例（重複あり）、GEM/CDDP 群で 8/541 例（1.5%：低ナトリウム血症 6 例、低カリウム血症 2 例、高カルシウム血症 1 例（重複あり））に認められ、うち、本薬/GEM/CDDP 群の 4 例（低ナトリウム血症 2 例、血中リン減少及び高カリウム血症各 1 例）は、本薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った電解質異常（低マグネシウム血症を除く）は本薬/GEM/CDDP 群では認められず、GEM/CDDP 群で 1/541 例（0.2%：低ナトリウム血症 1 例）に認められた。治験薬の中断又は延期に至った電解質異常（低マグネシウム血症を除く）は本薬/GEM/CDDP 群で 8/538 例（1.5%：低カルシウム血症 4 例、低カリウム血症及び低ナトリウム血症各 2 例、低リン酸血症

症 1 例（重複あり）、GEM/CDDP 群で 11/541 例（2.0%：低ナトリウム血症 8 例、低カリウム血症 4 例、低カルシウム血症 1 例（重複あり））に認められた。

JFCM 試験の第Ⅱ相パートにおいて、死亡に至った電解質異常（低マグネシウム血症を除く）、重篤な電解質異常（低マグネシウム血症を除く）及び治験薬の投与中止に至った電解質異常（低マグネシウム血症を除く）は認められなかった。治験薬の中断又は延期に至った電解質異常（低マグネシウム血症を除く）は本薬/GEM/CDDP 群で 3/90 例（3.3%：低ナトリウム血症 2 例、高カリウム血症 1 例）に認められ、GEM/CDDP 群では認められなかった。治験薬の休薬に至った電解質異常（低マグネシウム血症を除く）は本薬/GEM/CDDP 群で 1/90 例（1.1%：低ナトリウム血症 1 例）、GEM/CDDP 群で 1/91 例（1.1%：高カリウム血症）に認められた。治験薬の減量に至った電解質異常（低マグネシウム血症を除く）は本薬/GEM/CDDP 群で 1/90 例（1.1%：低ナトリウム血症 1 例）、GEM/CDDP 群で 1/91 例（1.1%：低ナトリウム血症及び高カリウム血症各 1 例（重複あり））に認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与により、本薬との因果関係が否定できない重篤な電解質異常（低マグネシウム血症を除く）が認められているものの、各事象の発現例数は限定的であること、及び GEM/CDDP 群と比較して本薬/GEM/CDDP 群において発現率が明らかに高い傾向は認められていないことを考慮すると、電解質異常（低マグネシウム血症を除く）について、現時点では特別な注意喚起は必要ないと判断した。

## ②消化管障害（下痢を除く）：

消化管障害（下痢を除く）として、MedDRAPT の「腹部不快感」、「腹部膨満」、「腹部ヘルニア」、「腹痛」、「下腹部痛」、「上腹部痛」、「腹部圧痛」、「肛門びらん」、「痔瘻」、「肛門の炎症」、「アフタ性口内炎」、「唾液欠乏」、「呼気臭」、「頬粘膜のまれ」、「口唇のひび割れ」、「口唇炎」、「大腸炎」、「虚血性大腸炎」、「結腸閉塞」、「結腸狭窄」、「便秘」、「齲歯」、「憩室穿孔」、「憩室」、「口内乾燥」、「十二指腸潰瘍」、「出血性十二指腸潰瘍」、「穿孔性十二指腸潰瘍」、「十二指腸炎」、「消化不良」、「嚥下障害」、「小腸炎」、「腸炎」、「おくび」、「鼓腸」、「胃障害」、「胃出血」、「胃粘膜紅斑」、「胃潰瘍」、「出血性胃潰瘍」、「胃炎」、「出血性胃炎」、「胃十二指腸潰瘍」、「胃腸管血管異形成」、「胃腸障害」、「胃食道逆流性疾患」、「歯肉出血」、「歯肉の炎症」、「歯肉退縮」、「舌炎」、「舌痛」、「吐血」、「血便排泄」、「痔出血」、「痔核」、「裂孔ヘルニア」、「胃酸過多」、「イレウス」、「兎径ヘルニア」、「腸管粘膜肥厚」、「腸閉塞」、「過敏性腸症候群」、「大腸ポリープ」、「口唇浮腫」、「口唇痛」、「口唇腫脹」、「下部消化管出血」、「メレナ」、「腸間膜静脈血栓症」、「口腔内出血」、「口腔内潰瘍形成」、「悪心」、「嚥下痛」、「食道痛」、「食道狭窄」、「食道炎」、「口腔障害」、「口腔内痛」、「口腔そう痒症」、「急性腭炎」、「歯周病」、「門脈圧亢進性胃障害」、「肛門周囲痛」、「直腸出血」、「直腸しぶり」、「吐き戻し」、「レッチング」、「流涎過多」、「小腸閉塞」、「口内炎」、「舌潰瘍」、「歯の障害」、「歯痛」、「膺ヘルニア」、「上部消化管出血」、「嘔吐」、「十二指腸穿孔」、「胃穿孔」、「消化管穿孔」、「食欲減退」及び「味覚異常」に該当する事象を集計した。

SQUIRE 試験及び JFCM 試験の第Ⅱ相パートにおける消化管障害（下痢を除く）の発現状況は、表 34 のとおりであった。

表 34 いずれかの群で発現率が 2%以上の消化管障害（下痢を除く）の発現状況（SQUIRE 試験及び JFCM 試験の第 II 相パート）

PT*	例数 (%)							
	SQUIRE 試験				JFCM 試験の第 II 相パート			
	本薬/GEM/CDDP 群 538 例		GEM/CDDP 群 541 例		本薬/GEM/CDDP 群 90 例		GEM/CDDP 群 91 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
消化管障害 （下痢を除く）	385 (71.6)	52 (9.7)	385 (71.2)	34 (6.3)	88 (97.8)	13 (14.4)	85 (93.4)	9 (9.9)
悪心	267 (49.6)	15 (2.8)	283 (52.3)	14 (2.6)	55 (61.1)	2 (2.2)	54 (59.3)	3 (3.3)
食欲減退	159 (29.6)	5 (0.9)	151 (27.9)	8 (1.5)	63 (70.0)	10 (11.1)	48 (52.7)	4 (4.4)
嘔吐	157 (29.2)	15 (2.8)	135 (25.0)	5 (0.9)	17 (18.9)	1 (1.1)	16 (17.6)	0
便秘	111 (20.6)	3 (0.6)	98 (18.1)	1 (0.2)	58 (64.4)	1 (1.1)	53 (58.2)	1 (1.1)
口内炎	59 (11.0)	6 (1.1)	34 (6.3)	3 (0.6)	37 (41.1)	1 (1.1)	11 (12.1)	0
味覚異常	33 (6.1)	1 (0.2)	18 (3.3)	0	19 (21.1)	0	9 (9.9)	0
上腹部痛	32 (5.9)	1 (0.2)	28 (5.2)	0	5 (5.6)	0	2 (2.2)	0
消化不良	27 (5.0)	1 (0.2)	22 (4.1)	0	0	0	1 (1.1)	0
嚥下障害	16 (3.0)	6 (1.1)	12 (2.2)	1 (0.2)	0	0	0	0
腹痛	15 (2.8)	2 (0.4)	21 (3.9)	1 (0.2)	2 (2.2)	0	1 (1.1)	0
胃食道逆流性疾患	2 (0.4)	0	7 (1.3)	1 (0.2)	1 (1.1)	0	2 (2.2)	0
口唇炎	0	0	0	0	6 (6.7)	0	2 (2.2)	0
胃炎	0	0	0	0	3 (3.3)	0	1 (1.1)	0
痔核	0	0	0	0	3 (3.3)	0	1 (1.1)	0
腹部不快感	0	0	0	0	2 (2.2)	0	1 (1.1)	0
十二指腸潰瘍	0	0	0	0	2 (2.2)	1 (1.1)	0	0
歯痛	0	0	0	0	2 (2.2)	0	1 (1.1)	0
下部消化管出血	0	0	0	0	0	0	2 (2.2)	2 (2.2)

\* : SQUIRE 試験では MedDRA ver.16.0、JFCM 試験では MedDRA ver.19.1

SQUIRE 試験において、死亡に至った消化管障害（下痢を除く）は本薬/GEM/CDDP 群で 1/538 例（0.2%：胃出血 1 例）、GEM/CDDP 群で 3/541 例（0.6%：腸閉塞、腸間膜静脈血栓症及び急性膵炎各 1 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。重篤な消化管障害（下痢を除く）は本薬/GEM/CDDP 群で 31/538 例（5.8%：嘔吐 12 例、悪心 4 例、嚥下障害 3 例、腹痛、血便排泄及び口内炎各 2 例、上腹部痛、虚血性大腸炎、便秘、胃出血、胃十二指腸潰瘍、胃腸障害、腸閉塞、腸間膜静脈血栓症、急性膵炎、小腸閉塞及び食欲減退各 1 例（重複あり））、GEM/CDDP 群で 17/541 例（3.1%：口内炎 3 例、嘔吐及び悪心各 2 例、嚥下障害、腹痛、便秘、腸閉塞、腸間膜静脈血栓症、急性膵炎、十二指腸潰瘍、穿孔性十二指腸潰瘍、小腸炎、胃潰瘍、吐血、イレウス、上部消化管出血及び食欲減退各 1 例（重複あり））に認められ、うち、本薬/GEM/CDDP 群の 11 例（嘔吐 5 例、血便排泄 2 例、悪心、口内炎、胃十二指腸潰瘍、胃腸障害、腸間膜静脈血栓症及び食欲減退各 1 例（重複あり））は、本薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った消化管障害（下痢を除く）は本薬/GEM/CDDP 群で 10/538 例（1.9%：嘔吐 5 例、食欲減退 2 例、虚血性大腸炎、腸間膜静脈血栓症及び急性膵炎各 1 例）、GEM/CDDP 群で 6/541 例（1.1%：悪心 3 例、嘔吐、腸間膜静脈血栓症、腹痛及び口内炎各 1 例（重複あり））に認められた。治験薬の中断又は延期に至った消化管障害（下痢を除く）は本薬/GEM/CDDP 群で 27/538 例（5.0%：悪心 12 例、嘔吐 11 例、口内炎 3 例、食欲減退及び血便排泄各 2 例、十二指腸潰瘍、消化不良、嚥下障害、胃炎、胃十二指腸潰瘍及び歯痛各 1 例（重複あり））、GEM/CDDP 群で 31/541 例（5.7%：悪心 13 例、嘔吐 11 例、食欲減退 7 例、口内炎 2 例、十二指腸潰瘍、腹痛、上腹部痛、肛門の炎症、穿孔性十二指腸潰瘍、胃潰瘍、歯肉の炎症、イレウス、流涎過多及び上部消化管出血各 1 例（重複あり））に認められた。



JFCM 試験の第Ⅱ相パートにおいて、死亡に至った消化管障害（下痢を除く）は認められなかった。重篤な消化管障害（下痢を除く）は本薬/GEM/CDDP 群で 7/90 例（7.8%：食欲減退 3 例、腹部ヘルニア、憩室穿孔、十二指腸潰瘍、胃潰瘍、出血性潰瘍及び胃腸出血各 1 例（重複あり））、GEM/CDDP 群で 3/91 例（3.3%：下部消化管出血 2 例、憩室穿孔 1 例）に認められ、うち、本薬/GEM/CDDP 群の 5 例（食欲減退 3 例、憩室穿孔、十二指腸潰瘍及び出血性胃潰瘍各 1 例（重複あり））は、本薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った消化管障害（下痢を除く）は本薬/GEM/CDDP 群で 2/90 例（2.2%：憩室穿孔及び味覚異常各 1 例）に認められ、GEM/CDDP 群では認められなかった。治験薬の中断又は延期に至った消化管障害（下痢を除く）は本薬/GEM/CDDP 群で 12/90 例（13.3%：食欲減退 8 例、悪心 4 例、憩室穿孔及び口内炎各 1 例（重複あり））、GEM/CDDP 群で 2/91 例（2.2%：食欲減退 2 例、悪心及び嘔吐各 1 例（重複あり））に認められた。治験薬の休薬に至った消化管障害（下痢を除く）は本薬/GEM/CDDP 群で 9/90 例（10.0%：悪心 5 例、食欲減退 4 例、嘔吐 2 例、憩室穿孔、十二指腸潰瘍及び胃潰瘍各 1 例（重複あり））、GEM/CDDP 群で 6/91 例（6.6%：食欲減退 3 例、悪心 2 例、腸炎 1 例）に認められた。治験薬の減量に至った消化管障害（下痢を除く）は本薬/GEM/CDDP 群で 8/90 例（8.9%：食欲減退 7 例、悪心 3 例、嘔吐 2 例、便秘、口内炎及び味覚異常各 1 例（重複あり））、GEM/CDDP 群で 2/91 例（2.2%：食欲減退 2 例）に認められた。

また、SQUIRE 試験及び JFCM 試験の第Ⅱ相パートにおいて、本薬との因果関係がある重篤な消化管障害（下痢を除く）を発現した患者の詳細は表 35 のとおりであった。

表 35 重篤な消化管障害（下痢を除く）を発現した患者一覧（本薬投与群、本薬との因果関係あり）

試験	年齢	性別	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
SQUIRE	6	男	血便排泄	3	14	11	継続	回復
	4	男	嘔吐	3	42	21	継続	回復
	6	女	嘔吐	3	10	3	継続	回復
	6	女	腸間膜静脈血栓症	3	83	45	中止	回復
	6	男	嘔吐	3	2	22	中止	回復
	6	女	胃腸障害	3	145	7	中止	回復
	6	男	血便排泄	2	19	2	継続	回復
	7	男	口内炎	3	8	不明	中止	未回復
			食欲減退	2	9	不明	中止	未回復
	7	男	悪心	3	10	8	中止	回復
			嘔吐	3	10	6	中止	回復
	6	男	嘔吐	4	6	2	継続	回復
	6	男	胃十二指腸潰瘍	3	21	1	継続	回復
	JFCM 第Ⅱ相パート	7	女	食欲減退	3	29	3	継続
6		男	憩室穿孔	2	5	42	中止	回復
			食欲減退	3	42	16	継続	回復
7		男	十二指腸潰瘍	2	42	16	継続	回復
6		女	出血性胃潰瘍	3	9	5	継続	回復
			食欲減退	3	13	10	継続	軽快
7		男	食欲減退	2	22	8	継続	回復

\*：SQUIRE 試験は MedDRA ver.16.0、JFCM 試験では MedDRA ver.19.1

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与により、本薬との因果関係が否定できない重篤な消化管障害（下痢を除く）が認められているものの、重篤な消化管障害（下痢を除く）の大部分は短期間で回復していること、GEM/CDDP 群と比

較して本薬/GEM/CDDP群において発現率が明らかに高い傾向は認められていないこと等を考慮すると、消化管障害（下痢を除く）について、現時点では特別な注意喚起は必要ないと判断した。

### ③心肺停止：

原因不明の心肺停止として、MedDRA PTの「心肺停止」、「心停止」、「突然死」及び「死亡」に該当する事象を集計した。

SQUIRE試験において、原因不明の心肺停止は本薬/GEM/CDDP群で15/538例（2.8%：死亡8例、心肺停止3例、心停止及び突然死各2例）、GEM/CDDP群で3/541例（0.6%：死亡2例、心肺停止1例）に認められ、うち、本薬/GEM/CDDP群の4例（死亡4例）は、本薬との因果関係が否定されなかった。

JFCM試験の第Ⅱ相パートにおいて、原因不明の心肺停止は認められなかった。

また、INSPIRE試験において、原因不明の死亡<sup>24)</sup>は本薬/PEM/CDDP群で11/304例（3.6%：死亡及び呼吸不全各3例、上室性不整脈、心肺不全、心肺停止、急性呼吸不全及び急性肺水腫各1例）、PEM/CDDP群で5/312例（1.6%：呼吸困難2例、死亡、急性呼吸窮迫症候群及び呼吸不全各1例）に認められ、うち、本薬/PEM/CDDPの1例（呼吸不全1例）は、本薬との因果関係が否定されなかった。なお、本薬/PEM/CDDP群の8例の死因については血栓塞栓関連事象の潜在的な可能性があるとは判断された。

申請者は、原因不明の心肺停止の発現要因について、以下のように説明している。

SQUIRE試験において原因不明の心肺停止が認められた患者の詳細は表36のとおりであり、原疾患の増悪以外の要因として、血栓塞栓症を疑わせる突然の経過であった患者及び致死的な不整脈をきたしうる低マグネシウム血症を有する患者が存在することから、血栓塞栓症及び低マグネシウム血症が原因不明の心肺停止の発現に影響した可能性がある。なお、SQUIRE試験及び海外製造販売後の安全性調査の結果において明らかな他のリスク因子は認められなかった。

---

<sup>24)</sup> 死因が確定診断されていない、又は死因に関する情報が限られている症例が「原因不明の死亡」に分類された。

表 36 SQUIRE 試験において原因不明の心肺停止が認められた患者一覧

年齢	性別	PT (MedDRA ver.16.0)	発現 時期 (日)	本薬 の 投与 回数	本薬 との 因果 関係	主な既往歴 ・合併症	死亡時に合併を認めた有害事象	想定される 死因
本薬/GEM/CDDP 群								
6■	男	死亡	85	8	あり	高血圧、慢性閉塞性肺疾患、冠動脈疾患	皮膚亀裂 (G1)	原疾患の増悪、冠動脈疾患
6■	男	死亡	112	10	なし	慢性閉塞性肺疾患、下肢血栓症、パーキンソン病、うつ病	脱毛症 (G1)、低マグネシウム血症 (G1)、発疹 (G1)	血栓塞栓症
4■	男	心肺停止	85	7	なし	消化性潰瘍	貧血 (G2)、無尿 (G3)、便秘 (G2)、食欲減退 (G2)、脱水 (G3)、ケトアシドーシス (G3)、嘔吐 (G2)、急性腎不全 (G3)、体重減少 (G2)	腎不全
5■	男	突然死	245	21	なし	慢性閉塞性肺疾患、動脈硬化症	なし	血栓塞栓症
6■	男	死亡	21	2	なし	報告なし	なし	血栓塞栓症
6■	男	死亡	59	6	あり	安定型冠動脈疾患	なし	血栓塞栓症
5■	男	死亡	148	12	あり*	脂肪腫	食欲減退 (G2)、疲労 (G1)、末梢性運動ニューロパチー (G1)、体重減少 (G1)	血栓塞栓症、原疾患の増悪
8■	男	死亡	90	5	あり	高血圧、心房細動	ALT 増加 (G2)、AST 増加 (G2)、血中ビリルビン増加 (G2)、血中クレアチニン増加 (G2)、食欲減退 (G2)、発疹 (G1)	原疾患の増悪
5■	男	突然死	16	2	なし	冠動脈疾患、心筋梗塞	癌疼痛 (G3)、食欲減退 (G2)、斑状皮疹 (G2)	原疾患の増悪
5■	男	心肺停止	164	14	なし	心嚢ドレナージ、高血圧	末梢性感覚ニューロパチー (G1)	原疾患の増悪
6■	男	心停止	81	7	なし	慢性閉塞性肺疾患、高血圧	AST 増加 (G1)、疲労 (G3)、低マグネシウム血症 (G3)、低ナトリウム血症 (G3)、体重減少 (G1)	原疾患の増悪
6■	男	死亡	31	3	なし	報告なし	食欲減退 (G1)、神経毒性 (G1)、発疹 (G2)	不明
7■	男	死亡	9	1	なし	報告なし	浮動性めまい (G3)、口内乾燥 (G2)、頭痛 (G1)、好中球減少症 (G2)、そう痒症 (G1)、口内炎 (G3)	原疾患の増悪
5■	女	心肺停止	78	8	なし	報告なし	貧血 (G1)、食欲減退 (G1)、浮動性めまい (G2)、味覚異常 (G1)、疲労 (G1)、ほてり (G1)、水頭症 (G4)、胃酸過多 (G1)、低ナトリウム血症 (G1)、白血球減少症 (G1)、中枢神経系転移 (G4)、悪心 (G1)、嘔吐 (G1)	原疾患の増悪
6■	男	心停止	10	2	なし	冠動脈疾患、高血圧	なし	血栓塞栓症
GEM/CDDP 群								
6■	男	死亡	74	—	—	報告なし	貧血 (G1)、疲労 (G1)、体重増加 (G2)	不明
4■	男	死亡	6	—	—	髄膜炎、糖尿病	なし	不明
6■	男	心肺停止	50	—	—	慢性閉塞性肺疾患、高血圧	背部痛 (G2)、チアノーゼ (G2)、食欲減退 (G1)、脱水 (G4)、下痢 (G4)、呼吸困難 (G2)、胃腸炎 (G2)、倦怠感 (G1)、急性腎不全 (G4)	急性胃腸炎に続発した高度の脱水、腎不全

\*：データカットオフ時点において治験薬との因果関係の評価が未実施であったため因果関係が否定できないとして集計されたが、その後に因果関係なしと判断された、—：該当なし、G1：Grade 1、G2：Grade 2、G3：Grade 3、G4：Grade 4

また、申請者は、日本人を対象とした JFCM 試験では原因不明の心肺停止を認めなかったことについて、以下の点が関与している可能性がある旨を説明している。

- 一般に、日本人患者は外国人患者に比べて、血栓塞栓症のリスク因子（肥満、高脂血症等）を有する割合が低いこと。
- JFCM 試験では本薬投与前及び投与終了後にマグネシウムのモニタリング及び必要に応じて補充が実施され、SQUIRE 試験と比較して、Grade 3 以上の低マグネシウム血症の発現率が低いこと（7.R.3.4 参照）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与による心肺停止を発現した患者数及び発現例における情報が限られていること等から、当該事象の発現要因等について現時点で結論付けることは困難である。また、血栓塞栓症及び低マグネシウム血症に対する対応のみで原因不明の心肺停止を予防可能かについては不明である。しかしながら、SQUIRE 試験において、GEM/CDDP 群と比較して本薬/GEM/CDDP 群で原因不明の心肺停止の発現率が高い傾向が認められていることから、当該情報については、添付文書を用いて医療現場に適切に情報提供を行う必要があると判断した。

#### 7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「切除不能な進行・再発の肺癌（扁平上皮癌）」と設定されていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項については、以下の旨が設定されていた。

- 本薬の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する使用上の注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を、「切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌」と設定することが適切であると判断した。

- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

##### 7.R.4.1 本薬/GEM/CDDP 投与の臨床的位置付け及び効能・効果について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC 患者に対する本薬の記載内容は、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- ESMO ガイドライン（2018 年版）：

切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC 患者に対する本薬/GEM/CDDP 投与は慎重に検討する必要がある。

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のよう説明している。

化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC 患者を対象とした SQUIRE 試験及び JFCM 試験の結果、当該患者に対する既存の治療である GEM/CDDP 投与を対照群として、本薬/GEM/CDDP 投与の臨床的有用性が示されたこと等から、本薬/GEM/CDDP 投与は化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC 患者に対する初回治療の一つとして位置付けられる。また、現時点では、本薬の術後補助療法としての有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないことから、術後補助療法としての本薬の投与は推奨されないと考える。なお、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC 患者における本薬/GEM/CDDP 投与と既承認の抗悪性腫瘍剤（ペムブロリズマブ単独投与及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法とペムブロリズマブとの併用投与）との使分けについては、本薬/GEM/CDDP 投与とペムブロリズマブ単独投与又は白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法とペムブロリズマブとの併用投与との有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られておらず、現時点では不明であるが、本薬/GEM/CDDP 投与も選択肢の一つとして考慮すべきである。

以上より、添付文書の臨床成績の項に SQUIRE 試験及び JFCM 試験の対象患者や試験成績等の情報を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項で下記の旨を注意喚起した上で、本薬の申請効能・効果を「切除不能な進行・再発の肺癌（扁平上皮癌）」と設定した。

- 本薬の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の上記の説明を概ね了承し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌」と記載整備し、設定することが適切であると判断した。

なお、適応患者の選択にあたり特記して注意すべき内容はないこと、本薬はがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師により使用されること等を考慮すると、添付文書の「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う旨を効能・効果に関連する使用上の注意の項において注意喚起する必要はないと判断した。

#### 7.R.4.2 EGFR の発現状況別の本薬の有効性及び安全性並びに投与対象について

機構は、本薬が EGFR に対する抗体医薬品であることから、EGFR の発現状況別の本薬の有効性及び安全性、並びに本薬の投与対象について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

SQUIRE 試験及び JFCM 試験では、Dako 社の EGFR PharmDx kit を用いて腫瘍組織検体中の EGFR の発現状況について情報収集し、EGFR の発現状況別の本薬の有効性及び安全性に関して、①SQUIRE 試験及び②JFCM 試験別にそれぞれ下記のように検討を行った。

##### ①SQUIRE 試験：

EGFR の発現状況別の本薬/GEM/CDDP 投与の有効性について、SQUIRE 試験において EGFR が評価可能であった患者集団を対象に検討した。EGFR 発現は H スコア<sup>25)</sup>にて評価され、EGFR の発現状況別

<sup>25)</sup> H スコアの算出方法は、細胞膜における EGFR の染色強度を、0：染色なし、+1：わずかな染色、+2：中程度の染色、+3：強い染色とし、H スコア = [0 × [染色なしの細胞の割合 (%) ] + 1 × [染色強度が+1の細胞の割合 (%) ] + 2 × [染色強度が+2の細胞の割合 (%) ] + 3 × [染色強度が+3の細胞の割合 (%) ] ] とされた。

の OS の結果は、表 37 及び図 4 のとおりであった。事前に設定された、H スコア 200 をカットオフ<sup>26)</sup> とした解析においては、EGFR 陽性 (H スコア  $\geq 200$ ) の患者集団 (374 例) 及び EGFR 陰性 (H スコア  $< 200$ ) の患者集団 (608 例) のいずれにおいても、OS は本薬/GEM/CDDP 群が GEM/CDDP 群を上回る傾向が認められた。一方、探索的な解析として行われた、H スコア 0 をカットオフとした解析においては、EGFR の発現を認めない (H スコア 0) 患者集団 (47 例) におけるハザード比の点推定値は 1 を上回った。しかしながら、H スコア 0 の患者数が限定的であったこと等を考慮すると、EGFR の発現状況が OS に関する本薬の効果予測因子であると結論付けることは困難である。

表 37 EGFR の発現状況別の有効性 (SQIRE 試験、2013 年 6 月 17 日データカットオフ)

H スコア	投与群	例数	OS		
			中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]	交互作用の p 値
<200	本薬/GEM/CDDP	295	11.07 [9.95, 12.78]	0.90 [0.75, 1.07]	0.235
	GEM/CDDP	313	10.94 [8.90, 12.35]		
$\geq 200$	本薬/GEM/CDDP	191	11.96 [10.41, 13.60]	0.75 [0.60, 0.94]	
	GEM/CDDP	183	9.69 [8.18, 11.14]		
0	本薬/GEM/CDDP	24	6.47 [4.50, 11.17]	1.86 [0.94, 3.65]	0.018
	GEM/CDDP	23	17.35 [7.59, 27.14]		
>0	本薬/GEM/CDDP	462	11.73 [10.68, 12.88]	0.81 [0.70, 0.93]	
	GEM/CDDP	473	9.99 [8.90, 11.40]		

\* : 非層別化 Cox 回帰

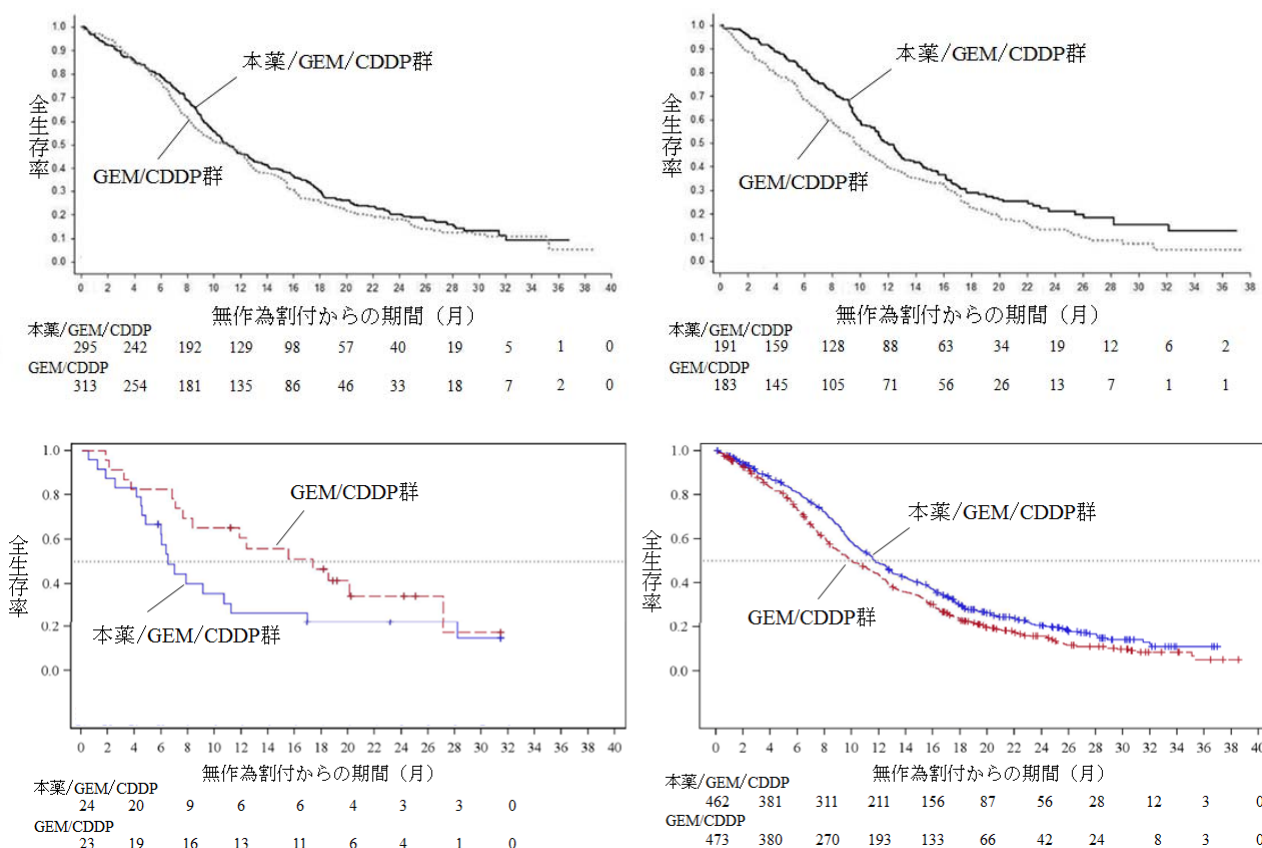


図 4 EGFR の発現状況別の OS の Kaplan-Meier 曲線 (2013 年 6 月 17 日データカットオフ)  
(SQIRE 試験、左上図 : H スコア  $< 200$ 、右上図 : H スコア  $\geq 200$ 、左下図 : H スコア 0、右下図 : H スコア  $> 0$ )

<sup>26)</sup> NSCLC 患者を対象とした抗 EGFR 抗体医薬品であるセツキシマブの試験の検討結果から、H スコア 200 以上であることがセツキシマブの効果予測因子であることが示唆されたため (Lancet Oncol 2012; 13: 33-42)、当該カットオフが事前に設定された。

SQUIRE 試験における EGFR の発現状況別の安全性の概要は表 38 のとおりであり、腫瘍組織検体中の EGFR の発現状況と本薬の安全性との間に明確な関連は認められなかった。

表 38 EGFR の発現状況別の安全性の概要 (SQUIRE 試験)

	例数 (%)			
	H スコア < 200 の患者集団		H スコア ≥ 200 の患者集団	
	本薬/GEM/CDDP 群 290 例	GEM/CDDP 群 309 例	本薬/GEM/CDDP 群 190 例	GEM/CDDP 群 182 例
全有害事象	287 (99.0)	300 (97.1)	188 (98.9)	179 (98.4)
Grade 3 以上の有害事象	211 (72.8)	174 (56.3)	132 (69.5)	124 (68.1)
死亡に至った有害事象	34 (11.7)	20 (6.5)	20 (10.5)	28 (15.4)
重篤な有害事象	135 (46.6)	115 (37.2)	90 (47.4)	72 (39.6)
投与中止に至った有害事象	79 (27.2)	78 (25.2)	64 (33.7)	47 (25.8)
中断又は延期に至った有害事象	168 (57.9)	164 (53.1)	120 (63.2)	113 (62.1)

	例数 (%)			
	H スコア 0 の患者集団		H スコア > 0 の患者集団	
	本薬/GEM/CDDP 群 24 例	GEM/CDDP 群 23 例	本薬/GEM/CDDP 群 456 例	GEM/CDDP 群 468 例
全有害事象	24 (100)	23 (100)	451 (98.9)	456 (97.4)
Grade 3 以上の有害事象	20 (83.3)	17 (73.9)	323 (70.8)	281 (60.0)
死亡に至った有害事象	4 (16.7)	2 (8.7)	50 (11.0)	46 (9.8)
重篤な有害事象	10 (41.7)	6 (26.1)	215 (47.1)	181 (38.7)
投与中止に至った有害事象	4 (16.7)	7 (30.4)	139 (30.5)	118 (25.2)
中断又は延期に至った有害事象	11 (45.8)	18 (78.3)	277 (60.7)	259 (55.3)

②JFCM 試験の第 II 相パート：

EGFR の発現状況別の本薬/GEM/CDDP 投与の有効性について、JFCM 試験において EGFR が評価可能であった患者集団を対象に検討した。EGFR の発現は H スコアにて評価され、EGFR の発現状況別の OS の結果は、表 39 及び図 5 のとおりであった。H スコア 200 をカットオフとしたいずれの集団においても、GEM/CDDP 群と比較して本薬/GEM/CDDP 群が上回る結果であった。H スコア 0 の患者数が限定的であったこと等を考慮すると、EGFR の発現状況が OS に関する本薬の効果予測因子であると結論付けることは困難である。

表 39 EGFR の発現状況別の有効性 (JFCM 試験の第 II 相パート、2017 年 6 月 28 日データカットオフ)

H スコア	投与群	例数	OS		
			中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]	交互作用の p 値
<200	本薬/GEM/CDDP	74	14.92 [13.34, 21.39]	0.64 [0.44, 0.95]	0.915
	GEM/CDDP	65	10.28 [8.25, 14.46]		
≥200	本薬/GEM/CDDP	13	14.00 [11.66, 25.69]	0.58 [0.26, 1.30]	
	GEM/CDDP	23	10.28 [6.93, 15.57]		
0	本薬/GEM/CDDP	12	19.71 [4.86, -]	0.78 [0.27, 2.25]	0.695
	GEM/CDDP	9	19.09 [8.25, 21.72]		
>0	本薬/GEM/CDDP	75	14.75 [13.14, 18.17]	0.62 [0.43, 0.89]	
	GEM/CDDP	79	9.43 [8.25, 11.99]		

—：推定不可、\*：非層別化 Cox 回帰

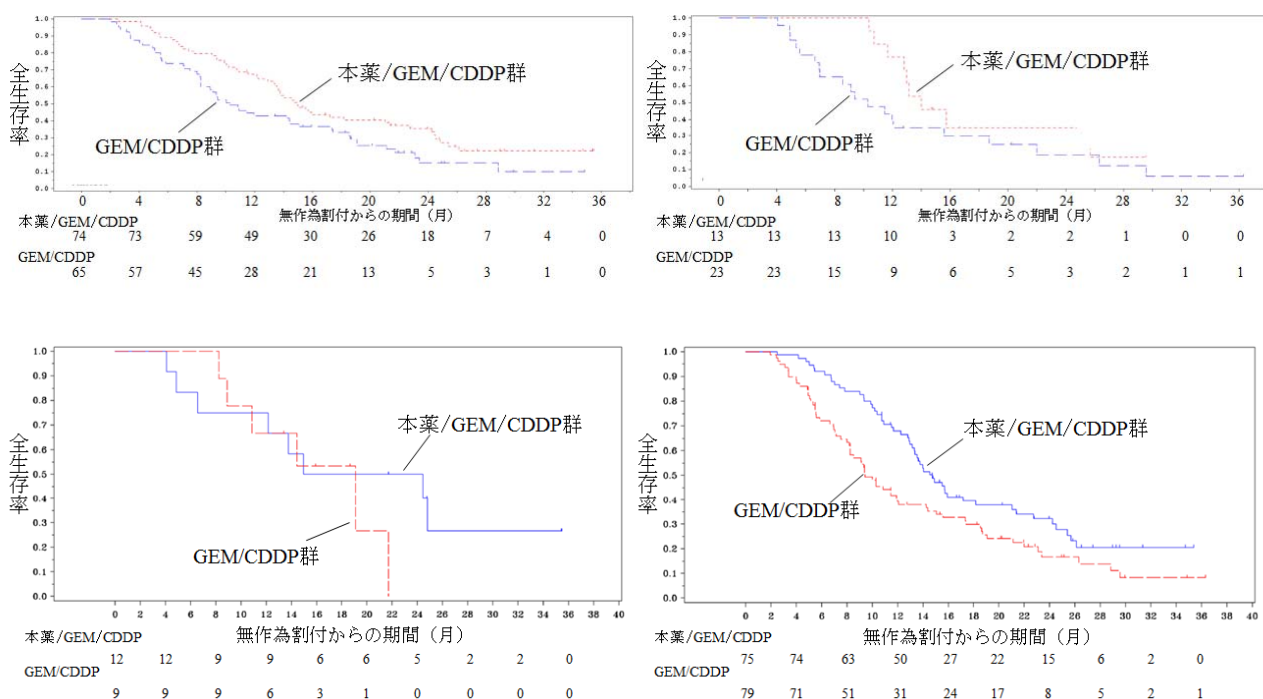


図5 EGFRの発現状況別のOSのKaplan-Meier曲線(2017年6月28日データカットオフ)

(JFCM試験の第II相パート、左上図：Hスコア<200、右上図：Hスコア≥200、左下図：Hスコア0、右下図：Hスコア>0)

JFCM試験の第II相パートにおけるEGFRの発現状況別の安全性の概要は表40のとおりであり、腫瘍組織検体中のEGFRの発現状況と本薬の安全性との間に明確な関連は認められなかった。

表40 EGFRの発現状況別の安全性の概要(JFCM試験の第II相パート)

	例数 (%)			
	Hスコア<200の患者集団		Hスコア≥200の患者集団	
	本薬/GEM/CDDP群	GEM/CDDP群	本薬/GEM/CDDP群	GEM/CDDP群
	74例	65例	13例	23例
全有害事象	74 (100)	65 (100)	13 (100)	23 (100)
Grade 3以上の有害事象	63 (85.1)	52 (80.0)	9 (69.2)	19 (82.6)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	27 (36.5)	16 (24.6)	4 (30.8)	6 (26.1)
投与中止に至った有害事象	9 (12.2)	4 (6.2)	2 (15.4)	2 (8.7)
中断又は延期に至った有害事象	48 (64.9)	32 (49.2)	11 (84.6)	11 (47.8)

	例数 (%)			
	Hスコア0の患者集団		Hスコア>0の患者集団	
	本薬/GEM/CDDP群	GEM/CDDP群	本薬/GEM/CDDP群	GEM/CDDP群
	12例	9例	75例	79例
全有害事象	12 (100)	9 (100)	75 (100)	79 (100)
Grade 3以上の有害事象	12 (100)	7 (77.8)	60 (80.0)	64 (81.0)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	4 (33.3)	0	27 (36.0)	22 (27.8)
投与中止に至った有害事象	1 (8.3)	2 (22.2)	10 (13.3)	4 (5.1)
中断又は延期に至った有害事象	9 (75.0)	2 (22.2)	50 (66.7)	41 (51.9)
休業に至った有害事象	6 (50.0)	4 (44.4)	38 (50.7)	33 (41.8)
減量に至った有害事象	6 (50.0)	3 (33.3)	28 (37.3)	21 (26.6)

上記①及び②の検討の結果、EGFRの発現状況別の本薬/GEM/CDDP投与の有効性及び安全性に明確な差異は認められないと考える。



なお、薬理的な観点からは、抗 EGFR 抗体である本薬の有効性が期待できるのは EGFR を発現する SQ-NSCLC であると考えられるものの (3.R.1 参照)、以下の点を考慮すると、H スコア 0 の SQ-NSCLC 患者においても実際には腫瘍組織中に EGFR が発現している可能性があるため、当該患者に対する本薬の有効性は期待できると考える。

- NSCLC の腫瘍組織中における EGFR の発現は不均一であり (Eur J Cancer 2013; 49: 2494-503)、EGFR 発現検査のために採取された腫瘍組織の部位によって診断結果が異なる可能性があること。
- EGFR の発現を検出するために用いられた IHC 法 (Dako 社の EGFR PharmDx kit) では、ホルマリン固定・パラフィン包埋組織中において 35,000 (受容体/細胞) 未満の EGFR 発現については検出できないこと。

以上より、EGFR の発現状況にかかわらず、切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC 患者において、本薬/GEM/CDDP 投与が推奨されると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

SQUIRE 試験において H スコア 0 の患者と H スコア >0 の患者との間に交互作用が存在し、EGFR の発現状況が本薬の効果予測因子である可能性が示唆されるものの、H スコア 0 の患者数が限定的であったこと等から、現時点では、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC 患者に対して、EGFR の発現状況にかかわらず、本薬/GEM/CDDP 投与が推奨される旨の申請者の説明について受入れ可能と判断した。

ただし、本薬の効果予測因子に関する情報については、EGFR 発現以外の因子も含めて引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

#### 7.R.4.3 RAS 遺伝子変異について

国内外の診療ガイドラインにおいて RAS 遺伝子変異を有する CRC 患者に対して抗 EGFR 抗体医薬品の投与は推奨されていないこと (NCCN ガイドライン (結腸癌) (v.4.2018)、NCCN ガイドライン (直腸癌) (v.3.2018)、国内診療ガイドライン (大腸癌)) から、機構は、RAS 遺伝子変異を有する SQ-NSCLC 患者に対する本薬/GEM/CDDP 投与の有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

SQUIRE 試験において RAS 遺伝子変異について解析を行っていないことから、当該遺伝子変異の有無が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響は不明である。しかしながら、SQ-NSCLC においては当該遺伝子変異の頻度は極めて低いこと (Clin Cancer Res 2012; 18: 1167-76) 等から、本薬の投与対象を RAS 遺伝子変異に基づいて判定することは適切ではないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承した。ただし、本薬の効果予測因子に関する情報については、RAS 遺伝子変異以外の因子も含めて引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

#### 7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は「ゲムシタビン及びシスプラチンとの併用において、通常、成人にはネシツムマブ (遺伝子組換え) として 1 回 800 mg をおよそ 60 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 2 週連続し、

3週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 本薬は、GEM 及び CDDP との併用により開始すること。また、併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。
- 副作用発現時の本薬の休薬・減量・中止の目安について。
- 注射液の調製法について。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を申請どおり設定することが適切であると判断した。

- 副作用発現時の本薬の休薬・減量・中止の目安について。

#### 7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

下記の試験成績等を基に設定した用法・用量で SQUIRE 試験及び JFCM 試験の第Ⅱ相パートが実施され、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC 患者に対して、本薬/GEM/CDDP 投与の臨床的有用性が示されたことから、SQUIRE 試験及び JFCM 試験の第Ⅱ相パートの設定に基づき、本薬の申請用量・用量を設定した。

- 海外第Ⅰ相試験（JFCE 試験）において、本薬単独投与の MTD が 800 mg QW 又は 800 mg Q2W であることが示されたこと（7.2.2.1 参照）。
- JFCE 試験で得られた本薬の PK データに基づく解析の結果から、3週間を1サイクルとして本薬 800 mg を第1及び8日目に投与された患者の本薬の血清中トラフ濃度<sup>27)</sup>が、非臨床試験で抗腫瘍効果を示した本薬の血中トラフ濃度である 40 µg/mL<sup>28)</sup>を上回ると推定されたこと。
- 国内第Ⅰ相試験（JFCA 試験）において、①本薬 800 mg Q2W 投与及び②3週間を1サイクルとして、本薬 800 mg を第1及び8日目に投与の忍容性が確認されたこと（7.1.1.1 参照）。
- 国内第Ⅰb相試験（JFCM 試験の第Ⅰb相パート）において、上記②と GEM/CDDP との併用の忍容性が確認されたこと（7.1.1.2 参照）。

なお、本薬の投与時間について、SQUIRE 試験及び JFCM 試験の第Ⅱ相パートにおいて、それぞれ「50分以上」及び「50分」と設定されていたものの、以下の点等を考慮して、申請用法・用量においては「およそ60分」と設定した。

- SQUIRE 試験及び JFCM 試験の第Ⅱ相パートにおいて、本薬の実際の投与時間の中央値〔第一四分位数、第三四分位数〕（分）はそれぞれ 50.0 [50.0, 60.0] 及び 52.0 [50.0, 54.0] であったこと。
- 本薬の半減期（6.2.1 参照）を考慮すると、投与時間を50分から60分に延長することによる本薬の PK への影響は限定的であると考えたこと。

<sup>27)</sup> 第1サイクルの第8日目（投与168時間後）及び第2サイクルの第1日目（投与504時間後）の本薬の血清中トラフ濃度（幾何平均値）は、それぞれ126及び66.3 µg/mLと予測された。

<sup>28)</sup> ヒト膀胱癌由来 BxPC-3 細胞株を皮下移植したマウスにおいて、本薬 6、20 及び 60 mg/kg を週2回で反復腹腔内投与した際の血漿中トラフ濃度（平均値）は、それぞれ 40、100 及び 465 µg/mL であり、本薬の血漿中トラフ濃度が 40 µg/mL を超えて維持された際に 50%超の腫瘍増殖抑制作用が認められた。

機構は、本薬と併用する GEM/CDDP の最大投与期間について、SQUIRE 試験において 6 サイクルとされていた一方、JFCM 試験においては、4 サイクルとされていたことから、両試験における最大投与期間の設定根拠、及び日本人の化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC 患者に対して、本薬と併用投与する際に推奨される GEM/CDDP 投与の最大投与期間について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

SQUIRE 試験では、計画当時の NCCN ガイドライン (NSCLC) (v2.2009) において、切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する初回治療としての白金系抗悪性腫瘍剤を含む併用療法の投与期間について、最大 4~6 サイクル行うことが推奨されていたため、GEM/CDDP 投与の最大投与期間を 6 サイクルとした。一方、JFCM 試験では、計画当時の国内診療ガイドライン (肺癌) において、切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する白金系抗悪性腫瘍剤を含む併用療法の最大投与サイクルは 6 サイクル以下とされていたものの、下記の点等を踏まえ、GEM/CDDP の最大投与期間を 4 サイクルとした。

- 白金系抗悪性腫瘍剤を含む併用療法について、3 又は 4 サイクルと 6 サイクルとの有効性は同様であったと報告されていたこと (J Clin Oncol 2007; 25: 5233-9)。
- 国内の臨床試験における GEM/CDDP 投与の投与期間の平均値は 3.2 サイクルと報告されていたこと (Ann Oncol 2007; 18: 317-23)。

日本人の化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC 患者において、本薬/GEM/CDDP 投与する際の GEM/CDDP について、4 サイクルを超えて投与した場合の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないこと等を考慮し、当該患者に対して、本薬/GEM/CDDP 投与する際に推奨される GEM/CDDP の最大投与期間は 4 サイクルと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、①本薬を GEM 及び CDDP との併用により開始する必要がある旨、②併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読する必要がある旨、並びに③注射液の調製法に関する注意喚起については、それぞれ下記の理由から、いずれも用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定する必要はないと判断した。また、日本人患者において本薬と併用する GEM/CDDP について、4 サイクルを超えて投与した場合の有効性及び安全性の成績は得られていないことから、本薬と併用される GEM/CDDP の投与サイクルについては、各臨床試験における設定を、添付文書等を用いて臨床現場に適切に情報提供することが必要と判断した。

- ① GEM 及び CDDP と併用することは用法・用量に明記されていること。
- ② 併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読する必要がある旨の注意喚起については、一般的な内容であり、本薬の投与に際して特記すべき注意事項ではないこと。
- ③ 注射液の調製法については、添付文書の適用上の注意の項に記載すべき内容であること。

#### 7.R.5.2 本薬の用量調節について

申請者は、本薬の休薬・減量・中止の目安について、以下のように説明している。

SQUIRE 試験及び JFCM 試験の第Ⅱ相パートでは、本薬の休薬・減量・中止基準が設定され、当該設定に従うことにより本薬/GEM/CDDP 投与の臨床的有用性が確認されたことから、当該基準を基にした用量調節の目安を本薬の用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定する予定である。

なお、JFCM 試験においては結膜炎、電解質異常（低マグネシウム血症を含む）、ILD 及び血栓塞栓症に関する用量調節並びに一般的な有害事象に関する用量調節について設定されていたものの、下記の点を考慮して、用法・用量に関連する使用上の注意の項に記載する必要性は乏しいと考える。

- 結膜炎、ILD 及び血栓塞栓症に関する用量調節については、発現した場合には中止する旨の注意喚起であり、用法・用量に関連する使用上の注意以外の項で注意可能な内容であること。
- 本薬ががん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師により使用される薬剤であること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、低マグネシウム血症と原因不明の死亡との関連が指摘されていること、及び一般的な有害事象に関する用量調節は、JFCM試験において具体的な用量調節基準が設定されていたことを考慮し、臨床試験で設定された低マグネシウム血症に対する休薬基準、及び一般的な有害事象に関する用量調節基準については用法・用量の関連する使用上の注意の項に明記する必要があると判断した。

以上より、承認申請時に設定された本薬の休薬・減量・中止の目安を下記のように修正した上で、用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定する事が適切であると判断した。

- 本薬投与により有害事象が発現した場合には、下記の基準を参考に、本薬を休薬・減量又は中止すること。

副作用発現時の本薬の用量調節基準

副作用	程度 <sup>注1)</sup>	処置
infusion reaction	グレード1	投与速度を50%減速 <sup>注2)</sup> する。
	グレード2	グレード1以下に回復するまで中断する。再開する場合は、投与速度を50%減速 <sup>注2)</sup> する。
	グレード3又は4	直ちに投与を中止し、再投与しない。
皮膚障害	グレード3	休薬する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6週間以内にグレード2以下に回復した場合、400 mg に減量して再開する。            ① 再開後、1 コースの間グレード3以上の症状が発現しなければ、600 mg に増量してもよい。600 mg に増量後、1 コースの間グレード3以上の症状が発現しなければ、800 mg に増量してもよい。            ② 再開後、400 mg でグレード3以上の症状が発現する、又は忍容性に問題がある場合は、投与を中止し、再投与しない。</li> <li>• 6週間以内にグレード2以下に回復しなかった場合は、投与を中止し、再投与しない。</li> </ul>
	グレード3の硬結又は線維化	直ちに投与を中止し、再投与しない。
	グレード4	直ちに投与を中止し、再投与しない。
低マグネシウム血症	グレード3又は4	グレード2以下に回復するまで休薬する。
上記以外の副作用	グレード3又は4	休薬する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6週間以内にグレード2以下に回復した場合、600 mg に減量して再開する。            ① 600 mg でグレード3又は4の症状が発現する場合は、400 mg に減量する。            ② 400 mg でグレード3又は4の症状が発現する場合は、投与を中止し、再投与しない。</li> <li>• 6週間以内にグレード2以下に回復しなかった場合は、投与を中止し、再投与しない。</li> </ul>

注1) グレードは有害事象共通用語規準（Ver.3.0）に準じる、注2) 減速した場合は、その後のすべての投与においても減速した投与速度で投与することが望ましい。また、投与時間は2時間を超えないこと。

## 7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、SQUIRE 試験及び JFCM 試験における本薬の安全性検討事項に設定する事象の発現状況を踏まえ、安全性検討事項のうち動脈血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症及び低マグネシウム血症について、以下の内容を目的とした製造販売後データベース調査の実施を計画している。

- ① 使用実態下での本薬/GEM/CDDP 投与時の切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC 患者における、動脈血栓塞栓症及び静脈血栓塞栓症の発現頻度の検討。
- ② 使用実態下での本薬/GEM/CDDP 投与時の切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC 患者における、低マグネシウム血症に対する対処法の検討。

機構は申請者の説明を了承した。

## 7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

### 7.3.1 国内第 I 相試験 (JFCA 試験)

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が 40%以上の有害事象は、コホート 1 でそう痒症及び発疹各 3 例 (100%)、低アルブミン血症及び頭痛各 2 例 (66.7%)、コホート 2 で頭痛 5 例 (83.3%)、皮膚乾燥及び口内炎各 4 例 (66.7%)、食欲減退、そう痒症及び発疹各 3 例 (50.0%)、コホート 3 で皮膚乾燥 5 例 (83.3%)、頭痛 4 例 (66.7%)、悪心、発熱、食欲減退、そう痒症、ざ瘡及び手掌・足底発赤知覚不全症候群各 3 例 (50.0%) であった。

重篤な有害事象はコホート 1 で 1/3 例 (33.3%)、コホート 3 で 1/6 例 (16.7%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、コホート 1 で呼吸困難及び口腔咽頭不快感各 1 例 (33.3%)、コホート 3 で肝機能異常 1 例 (16.7%) であった。このうち、コホート 1 の口腔咽頭不快感 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.3.2 国内第 I b/II 相試験 (JFCM 試験)

#### 7.3.2.1 第 I b 相パート

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が 50%以上の有害事象は、コホート 1 で血小板減少症、便秘、悪心、口内炎、ALT 増加、食欲減退、味覚異常、不眠症、しゃっくり及びざ瘡様皮膚炎各 2 例 (66.7%)、コホート 2 で貧血及び悪心各 5 例 (83.3%)、血小板減少症、白血球減少症、便秘及び食欲減退各 4 例 (66.7%)、好中球減少症、口内炎、嘔吐、疲労、好中球数減少、鼻出血、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥及び脱毛症各 3 例 (50.0%) であった。

重篤な有害事象はコホート 1 で 1/3 例 (33.3%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、腫瘍疼痛 1 例 (33.3%) であり、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象はコホート 1 で 1/3 例 (33.3%)、コホート 2 で 2/6 例 (33.3%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、コホート 1 で心電図 QT 延長 1 例

(33.3%)、コホート2で好中球減少症及び低マグネシウム血症各1例(16.7%)であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.2.2 第II相パート

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が20%以上の有害事象は、表41のとおりであった。

表41 いずれかの群で発現率が20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.19.1)	例数 (%)			
	本薬/GEM/CDDP 群 90 例		GEM/CDDP 群 91 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	90 (100)	74 (82.2)	91 (100)	74 (81.3)
血液及びリンパ系障害				
貧血	43 (47.8)	17 (18.9)	53 (58.2)	20 (22.0)
胃腸障害				
便秘	58 (64.4)	1 (1.1)	53 (58.2)	1 (1.1)
悪心	55 (61.1)	2 (2.2)	54 (59.3)	3 (3.3)
口内炎	37 (41.1)	1 (1.1)	11 (12.1)	0
下痢	27 (30.0)	5 (5.6)	21 (23.1)	1 (1.1)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
倦怠感	34 (37.8)	0	32 (35.2)	0
発熱	18 (20.0)	0	16 (17.6)	0
感染症及び寄生虫症				
爪囲炎	44 (48.9)	4 (4.4)	0	0
臨床検査				
好中球数減少	53 (58.9)	38 (42.2)	45 (49.5)	32 (35.2)
血小板数減少	49 (54.4)	18 (20.0)	46 (50.5)	21 (23.1)
白血球数減少	49 (54.4)	23 (25.6)	39 (42.9)	20 (22.0)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	63 (70.0)	10 (11.1)	48 (52.7)	4 (4.4)
低マグネシウム血症	35 (38.9)	4 (4.4)	8 (8.8)	0
低ナトリウム血症	12 (13.3)	9 (10.0)	24 (26.4)	12 (13.2)
神経系障害				
味覚異常	19 (21.1)	0	9 (9.9)	0
精神障害				
不眠症	15 (16.7)	0	19 (20.9)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
しゃっくり	42 (46.7)	0	49 (53.8)	0
皮膚及び皮下組織障害				
ざ瘡様皮膚炎	72 (80.0)	5 (5.6)	6 (6.6)	0
皮膚乾燥	48 (53.3)	0	8 (8.8)	0
脱毛症	18 (20.0)	0	18 (19.8)	0

重篤な有害事象は本薬/GEM/CDDP 群で 32/90 例 (35.6%)、GEM/CDDP 群で 22/91 例 (24.2%) に認められた。各群で2例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/GEM/CDDP 群で発熱性好中球減少症及び肺炎各6例(6.7%)、食欲減退3例(3.3%)、深部静脈血栓症及び肺感染各2例(2.2%)、GEM/CDDP 群で肺感染3例(3.3%)、下部消化管出血2例(2.2%)であった。このうち、本薬/GEM/CDDP 群の発熱性好中球減少症6例、食欲減退3例、深部静脈血栓症2例、肺感染1例、GEM/CDDP 群の肺感染及び下部消化管出血各2例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬/GEM/CDDP 群で 11/90 例 (12.2%)、GEM/CDDP 群で 6/91 例 (6.6%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/GEM/CDDP 群で ILD

2例(2.2%)、腎機能障害、憩室穿孔、味覚異常、注入に伴う反応、視神経炎、圧迫骨折、胃癌、パニック障害及びショック各1例(1.1%)、GEM/CDDP群で貧血2例(2.2%)、腎機能障害、血中クレアチニン増加、感染及び急性腎障害各1例(1.1%)であった。このうち、本薬/GEM/CDDP群のILD2例、腎機能障害、憩室穿孔、味覚異常、注入に伴う反応、視神経炎及びショック各1例、GEM/CDDP群の貧血2例、腎機能障害、血中クレアチニン増加、感染及び急性腎障害各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.3 海外第Ⅲ相試験 (SQUIRE 試験)

有害事象は本薬/GEM/CDDP群で533/538例(99.1%)、GEM/CDDP群で529/541例(97.8%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬/GEM/CDDP群で518/538例(96.3%)、GEM/CDDP群で501/541例(92.6%)に認められた。発現率が10%以上の有害事象は、表42のとおりであった。

表 42 いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.16.0)	例数 (%)			
	本薬/GEM/CDDP 群 538 例		GEM/CDDP 群 541 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	533 (99.1)	388 (72.1)	529 (97.8)	333 (61.6)
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	228 (42.4)	128 (23.8)	242 (44.7)	146 (27.0)
貧血	223 (41.4)	56 (10.4)	248 (45.8)	59 (10.9)
血小板減少症	110 (20.4)	53 (9.9)	132 (24.4)	54 (10.0)
白血球減少症	73 (13.6)	22 (4.1)	87 (16.1)	36 (6.7)
胃腸障害				
悪心	267 (49.6)	15 (2.8)	283 (52.3)	14 (2.6)
嘔吐	157 (29.2)	15 (2.8)	135 (25.0)	5 (0.9)
便秘	111 (20.6)	3 (0.6)	98 (18.1)	1 (0.2)
下痢	84 (15.6)	9 (1.7)	61 (11.3)	8 (1.5)
口内炎	59 (11.0)	6 (1.1)	34 (6.3)	3 (0.6)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
無力症	125 (23.2)	23 (4.3)	113 (20.9)	20 (3.7)
疲労	114 (21.2)	17 (3.2)	122 (22.6)	18 (3.3)
発熱	74 (13.8)	6 (1.1)	60 (11.1)	2 (0.4)
臨床検査				
体重減少	72 (13.4)	4 (0.7)	34 (6.3)	3 (0.6)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	159 (29.6)	5 (0.9)	151 (27.9)	8 (1.5)
低マグネシウム血症	159 (29.6)	47 (8.7)	82 (15.2)	6 (1.1)
神経系障害				
浮動性めまい	58 (10.8)	2 (0.4)	42 (7.8)	2 (0.4)
頭痛	57 (10.6)	0	31 (5.7)	2 (0.4)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	87 (16.2)	0	69 (12.8)	3 (0.6)
呼吸困難	87 (16.2)	15 (2.8)	79 (14.6)	21 (3.9)
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	235 (43.7)	20 (3.7)	30 (5.5)	1 (0.2)
ざ瘡様皮膚炎	81 (15.1)	7 (1.3)	3 (0.6)	0
脱毛症	76 (14.1)	0	70 (12.9)	0

重篤な有害事象は本薬/GEM/CDDP群で257/538例(47.8%)、GEM/CDDP群で203/541例(37.5%)に認められた。各群で15例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/GEM/CDDP群でNSCLC26例

(4.8%)、貧血 22 例 (4.1%)、好中球減少症 20 例 (3.7%)、肺塞栓症 19 例 (3.5%)、血小板減少症 17 例、GEM/CDDP 群で好中球減少症 33 例 (6.1%)、NSCLC 23 例 (4.3%)、投与過誤 21 例 (3.9%)、血小板減少症 20 例 (3.7%)、肺炎 19 例 (3.5%)、貧血 17 例 (3.1%) であった。このうち、本薬/GEM/CDDP 群の貧血 21 例、好中球減少症 20 例、肺塞栓症 14 例、血小板減少症 16 例、GEM/CDDP 群の好中球減少症 31 例、血小板減少症 20 例、貧血 15 例、肺炎 6 例、投与過誤 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬/GEM/CDDP 群で 168/538 例 (31.2%)、GEM/CDDP 群で 133/541 例 (24.6%) に認められた。各群で 10 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、好中球減少症 29 例 (5.4%)、血小板減少症 19 例 (3.5%)、貧血 10 例 (1.9%)、GEM/CDDP 群で好中球減少症 36 例 (6.7%)、血中クレアチニン増加 13 例 (2.4%) であった。このうち、本薬/GEM/CDDP 群の好中球減少症 28 例、血小板減少症 19 例、貧血 8 例、GEM/CDDP 群の好中球減少症 36 例、血中クレアチニン増加 11 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

#### 7.3.4 海外第 I 相試験 (JFCE 試験)

有害事象は①100 mg QW 群、②200 mg QW 群、③400 mg QW 群、④600 mg QW 群、⑤800 mg QW 群、⑥1,000 mg QW 群、⑦100 mg Q2W 群、⑧200 mg Q2W 群、⑨400 mg Q2W、⑩600 mg Q2W 群、⑪800 mg Q2W 群、⑫1,000 mg Q2W 群の全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ①1/4 例 (25.0%)、②3/3 例 (100%)、③3/3 例 (100%)、④3/3 例 (100%)、⑤7/7 例 (100%)、⑥6/8 例 (75.0%)、⑦0 例、⑧4/4 例 (100%)、⑨3/3 例 (100%)、⑩5/5 例 (100%)、⑪7/7 例 (100%)、⑫9/9 例 (100%) に認められた。各群で発現率が 60%以上の有害事象は、それぞれ①悪心及び嘔吐各 3 例 (75.0%) ②ざ瘡 3 例 (100%)、悪心、腹痛、背部痛、頸部痛及び頻尿各 2 例 (66.7%)、③悪心及びざ瘡各 3 例 (100%)、嘔吐、腹痛、上腹部痛、下痢、外耳炎、爪囲炎、頭痛及び皮膚乾燥各 2 例 (66.7%)、④ざ瘡 3 例 (100%)、悪心及び嘔吐各 2 例 (66.7%)、⑤悪心及び頭痛各 5 例 (71.4%)、⑦口内炎、疲労及び呼吸困難各 2 例 (66.7%)、⑧頭痛 3 例 (75.0%)、⑨頭痛及びざ瘡各 2 例 (66.7%)、⑩頭痛 5 例 (100%)、悪心 4 例 (80.0%)、便秘、嘔吐、発熱、食欲減退、呼吸困難及びざ瘡各 3 例 (60.0%)、⑪発熱 6 例 (85.7%)、頭痛及びざ瘡様皮膚炎各 5 例 (71.4%) であった。

重篤な有害事象は上記の各群のうち、①で 3/4 例 (75.0%)、⑤で 2/7 例 (28.6%)、⑥で 5/8 例 (62.5%)、⑧で 2/4 例 (50.0%)、⑨で 1/3 例 (33.3%)、⑩で 1/5 例 (20.0%)、⑪で 1/7 例 (14.3%)、⑫で 6/9 例 (66.7%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、⑥で胸水 2 例 (25.0%) ⑫で頭痛 2 例 (22.2%) であり、うち、⑫の頭痛 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は上記の各群のうち、①で 1/4 例 (25.0%)、⑤で 2/7 例 (28.6%)、⑥で 3/8 例 (37.5%)、⑩で 1/5 例 (20.0%)、⑫で 2/9 例 (22.2%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、⑥で胸水 2 例 (25.0%) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

#### 7.3.5 海外第 II 相試験 (JFCI 試験)

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、頭痛 44 例 (58.7%)、発疹 31 例 (41.3%)、悪心 29 例 (38.7%)、貧血及び疲労各 27 例 (36.0%)、心電図 QT 延長及びざ瘡様皮膚炎各 25 例 (33.3%)、低マグネシウム血症 23



例 (30.7%)、リンパ球数減少 21 例 (28.0%)、嘔吐及び低アルブミン血症各 20 例 (26.7%)、下痢及び食欲減退各 19 例 (25.3%)、低カリウム血症 17 例 (22.7%)、皮膚乾燥 16 例 (21.3%) であった。

重篤な有害事象は 28/75 例 (37.3%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、悪性新生物進行 5 例 (6.7%)、呼吸困難、小腸閉塞及び肺塞栓症各 3 例 (4.0%)、尿路感染、注入に伴う反応及び頭痛各 2 例 (2.7%) であった。このうち、注入に伴う反応、頭痛及び肺塞栓症各 2 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 10/75 例 (13.3%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、注入に伴う反応 4 例 (5.3%)、下痢 2 例 (2.7%)、ALT 増加、心電図 QT 延長、過敏症、悪心、嘔吐、肺塞栓症及びび瘡様皮膚炎各 1 例 (1.3%) であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.6 海外第Ⅱ相試験 (JFCJ 試験)

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が 25%以上の有害事象は、コホート 1 で疲労 14 例 (77.8%)、悪心 12 例 (66.7%)、血小板減少症及び AST 増加各 11 例 (61%)、貧血、嘔吐、白血球数減少及び低マグネシウム血症各 10 例 (55.6%)、好中球減少症、ALT 増加及び血小板数減少及び低カリウム血症各 8 例 (44.4%)、便秘、リンパ球数減少、好中球数減少、食欲減退及び斑状丘疹状皮疹各 7 例 (38.9%)、下痢 6 例 (33.3%)、耳鳴り、フィブリン D ダイマー増加、好中球数増加及び手掌・足底発赤知覚不全症候群各 5 例 (27.8%)、コホート 2 で貧血 12 例 (70.6%)、疲労 9 例 (52.9%)、悪心、AST 増加及び低マグネシウム血症各 7 例 (41.2%)、好中球減少症 6 例 (35.3%)、血小板減少症、便秘、下痢、白血球数減少、血中クレアチニン増加、低カリウム血症、低アルブミン血症、低カルシウム血症及びび瘡様皮膚炎各 5 例 (29.4%) であった。

重篤な有害事象はコホート 1 で 4/18 例 (22.2%)、コホート 2 で 4/17 例 (23.5%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、コホート 1 で急性心筋梗塞、貧血、喘息、下痢、発熱性好中球減少症、腸閉塞、肺塞栓症、皮膚感染及び血小板減少症各 1 例 (5.6%)、コホート 2 で無力症、食欲減退、脱水、虚血性脳卒中、急性腎不全及び低酸素症各 1 例 (5.9%) であった。このうち、コホート 1 の急性心筋梗塞、貧血、下痢、発熱性好中球減少症及び血小板減少症各 1 例、コホート 2 の無力症、食欲減退、脱水及び急性腎不全各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、コホート 1 で 0 例、コホート 2 で 2/17 例 (11.8%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、しゃっくり、無力症、筋肉痛、排尿困難及び急性腎不全各 1 例 (5.9%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.7 海外第Ⅱ相試験 (JFCL 試験)

有害事象は、本薬/CBDCA/PTX 群で 104/106 例 (98.1%)、CBDCA/PTX 群で 51/55 例 (92.7%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬/CBDCA/PTX 群で 99/106 例 (93.4%)、CBDCA/PTX 群で 48/55 例 (87.3%) に認められた。発現率が 15%以上の有害事象は、表 43 のとおりであった。

表 43 いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.16.0)	例数 (%)			
	本薬/CBDCA/PTX 群 106 例		CBDCA/PTX 群 55 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	104 (98.1)	69 (65.1)	51 (92.7)	38 (69.1)
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	41 (38.7)	32 (30.2)	17 (30.9)	13 (23.6)
貧血	35 (33.0)	13 (12.3)	30 (54.5)	12 (21.8)
血小板減少症	28 (26.4)	7 (6.6)	14 (25.5)	5 (9.1)
白血球減少症	11 (10.4)	4 (3.8)	9 (16.4)	5 (9.1)
胃腸障害				
悪心	27 (25.5)	0	20 (36.4)	1 (1.8)
下痢	26 (24.5)	3 (2.8)	12 (21.8)	1 (1.8)
便秘	25 (23.6)	0	15 (27.3)	2 (3.6)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	33 (31.1)	7 (6.6)	23 (41.8)	6 (10.9)
無力症	19 (17.9)	6 (5.7)	3 (5.5)	1 (1.8)
臨床検査				
体重減少	31 (29.2)	0	14 (25.5)	0
代謝及び栄養障害				
食欲減退	34 (32.1)	2 (1.9)	15 (27.3)	1 (1.8)
低マグネシウム血症	25 (23.6)	5 (4.7)	7 (12.7)	0
脱水	14 (13.2)	4 (3.8)	10 (18.2)	3 (5.5)
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	24 (22.6)	4 (3.8)	13 (23.6)	0
筋肉痛	18 (17.0)	3 (2.8)	12 (21.8)	0
神経系障害				
末梢性感覚ニューロパチー	31 (29.2)	2 (1.9)	13 (23.6)	2 (3.6)
末梢性ニューロパチー	14 (13.2)	2 (1.9)	9 (16.4)	1 (1.8)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
呼吸困難	23 (21.7)	10 (9.4)	6 (10.9)	3 (5.5)
咳嗽	18 (17.0)	1 (0.9)	10 (18.2)	0
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	28 (26.4)	0	10 (18.2)	0
ざ瘡様皮膚炎	23 (21.7)	0	0	0
発疹	22 (20.8)	0	1 (1.8)	0

重篤な有害事象は本薬/CBDCA/PTX 群で 42/106 例 (39.6%)、CBDCA/PTX 群で 19/55 例 (34.5%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/CBDCA/PTX 群で肺炎 13 例 (12.3%)、発熱性好中球減少症 6 例 (5.7%)、好中球減少症、呼吸困難及び無力症各 5 例 (4.7%)、貧血及び心房細動各 4 例 (3.8%)、敗血症及び脱水各 3 例 (2.8%)、CBDCA/PTX 群で心房細動 4 例 (7.3%)、肺炎及び貧血各 3 例 (5.5%)、発熱性好中球減少症、好中球減少症及び敗血症各 2 例 (3.6%) であった。このうち、本薬/CBDCA/PTX 群の無力症及び発熱性好中球減少症各 5 例、貧血、好中球減少症、肺炎及び敗血症各 3 例、脱水 2 例、CBDCA/PTX 群の貧血 3 例、発熱性好中球減少症及び好中球減少症各 2 例、肺炎及び敗血症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬/CBDCA/PTX 群で 17/106 例 (16.0%)、CBDCA/PTX 群で 10/55 例 (18.2%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/CBDCA/PTX 群で末梢性感覚ニューロパチー 4 例 (3.8%)、末梢性ニューロパチー 2 例 (1.9%)、CBDCA/PTX 群で貧血 3 例 (5.5%) であった。このうち、本薬/CBDCA/PTX 群の末梢性感覚ニューロパチー 4 例、末梢性ニューロパチー 2 例、CBDCA/PTX 群の貧血 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.8 海外第Ⅱ相試験 (JFCK 試験)

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 60 例 (98.4%) に認められた。発現率が 15%以上の有害事象は、悪心 45 例 (73.8%)、食欲減退 35 例 (57.4%)、発疹 28 例 (45.9%)、無力症 25 例 (41.0%)、疲労 23 例 (37.7%)、嘔吐 22 例 (36.1%)、口内炎及び低マグネシウム血症各 21 例 (34.4%)、便秘 20 例 (32.8%)、好中球減少症 19 例 (31.1%)、下痢及び体重減少各 18 例 (29.5%)、咳嗽及び呼吸困難各 16 例 (26.2%)、貧血 15 例 (24.6%)、浮動性めまい 14 例 (23.0%)、発熱、爪囲炎、ざ瘡様皮膚炎及び皮膚乾燥各 12 例 (19.7%)、不眠症 11 例 (18.0%)、血小板減少症及び頭痛各 10 例 (16.4%) であった。

重篤な有害事象は 32/61 例 (52.5%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎 5 例 (8.2%)、発熱性好中球減少症 3 例 (4.9%)、貧血、心房細動、胸痛、疲労、低マグネシウム血症、倦怠感、発熱及び気道感染各 2 例 (3.3%) であった。このうち、発熱性好中球減少症 3 例、貧血、胸痛、疲労及び低マグネシウム血症各 2 例、肺炎、倦怠感及び発熱各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 12/61 例 (19.7%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、貧血及び疲労各 2 例 (3.3%)、好中球減少症、血小板減少症、聴力低下、十二指腸穿孔、嚥下障害、胃穿孔、気管支炎、敗血症、注入に伴う反応、血中クレアチニン増加、血小板数減少、低マグネシウム血症、運動失調、肺塞栓症及び大動脈血栓症各 1 例 (1.6%) であった。このうち、貧血及び疲労各 2 例、好中球減少症、血小板減少症、聴力低下、十二指腸穿孔、嚥下障害、胃穿孔、注入に伴う反応、血中クレアチニン増加、血小板数減少、低マグネシウム血症、運動失調、肺塞栓症及び大動脈血栓症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.9 海外第Ⅱ相試験 (JFCD 試験)

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、無力症 36 例 (81.8%)、発疹 31 例 (70.5%)、下痢 24 例 (54.5%)、好中球減少症 23 例 (52.3%)、粘膜の炎症 19 例 (43.2%)、食欲減退 18 例 (40.9%)、悪心 17 例 (38.6%)、嘔吐、爪囲炎及び錯感覚各 16 例 (36.4%)、体重減少 14 例 (31.8%)、便秘及び異常感覚各 13 例 (29.5%)、結膜炎 11 例 (25.0%)、発熱、末梢性感覚ニューロパチー、脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び皮膚亀裂各 10 例 (22.7%)、貧血及び神経毒性各 9 例 (20.5%) であった。

重篤な有害事象は 16/44 例 (36.4%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、腸閉塞 3 例 (6.8%)、下痢 2 例 (4.5%)、腹痛、錯乱状態、発熱性好中球減少症、胃腸管閉塞、全身健康状態低下、過敏症、大腸穿孔、医療機器合併症、筋力低下、器質性肺炎、発熱、直腸出血、呼吸不全、敗血症、医療機器関連の血栓症及び嘔吐各 1 例 (2.3%) であった。このうち、下痢 2 例、発熱性好中球減少症、過敏症、敗血症及び嘔吐各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 25/44 例 (56.8%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、錯感覚 8 例 (18.2%)、無力症 4 例 (9.1%)、末梢性感覚ニューロパチー及び発疹各 3 例 (6.8%)、異常感覚及び腸閉塞各 2 例 (4.5%) であった。このうち、錯感覚 8 例、末梢性感覚ニューロパチー及び発疹各 3 例、無力症及び異常感覚各 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.10 海外第Ⅲ相試験 (INSPIRE 試験)

有害事象は本薬/PEM/CDDP 群で 301/304 例 (99.0%)、PEM/CDDP 群で 310/312 例 (99.4%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬/PEM/CDDP 群で 291/304 例 (95.7%)、PEM/CDDP 群で 298/312 例 (95.5%) に認められた。発現率が 15%以上の有害事象は、表 44 のとおりであった。

表 44 いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.16.0)	例数 (%)			
	本薬/PEM/CDDP 群 304 例		PEM/CDDP 群 312 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	301 (99.0)	220 (72.4)	310 (99.4)	185 (59.3)
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	93 (30.6)	53 (17.4)	101 (32.4)	56 (17.9)
貧血	73 (24.0)	22 (7.2)	93 (29.8)	24 (7.7)
胃腸障害				
悪心	179 (58.9)	17 (5.6)	185 (59.3)	13 (4.2)
嘔吐	109 (35.9)	20 (6.6)	106 (34.0)	10 (3.2)
下痢	93 (30.6)	13 (4.3)	54 (17.3)	7 (2.2)
便秘	91 (29.9)	3 (1.0)	83 (26.6)	3 (1.0)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
無力症	92 (30.3)	21 (6.9)	69 (22.1)	6 (1.9)
疲労	90 (29.6)	14 (4.6)	98 (31.4)	14 (4.5)
粘膜の炎症	53 (17.4)	7 (2.3)	27 (8.7)	1 (0.3)
発熱	48 (15.8)	2 (0.7)	22 (7.1)	0
代謝及び栄養障害				
食欲減退	120 (39.5)	5 (1.6)	104 (33.3)	6 (1.9)
低マグネシウム血症	75 (24.7)	23 (7.6)	36 (11.5)	7 (2.2)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	57 (18.8)	2 (0.7)	48 (15.4)	2 (0.6)
呼吸困難	52 (17.1)	16 (5.3)	42 (13.5)	8 (2.6)
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	125 (41.1)	24 (7.9)	20 (6.4)	0

重篤な有害事象は本薬/PEM/CDDP 群で 155/304 例 (51.0%)、PEM/CDDP 群で 127/312 例 (40.7%) に認められた。各群で 10 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/PEM/CDDP 群で NSCLC 22 例 (7.2%)、肺炎 13 例 (4.3%)、貧血及び肺塞栓症各 12 例 (3.9%)、下痢 10 例 (3.3%)、PEM/CDDP 群で貧血 12 例 (3.8%)、肺塞栓症 11 例 (3.5%)、NSCLC 10 例 (3.2%) であった。このうち、本薬/PEM/CDDP 群の貧血 12 例、肺塞栓症 10 例、下痢 8 例、肺炎 4 例、PEM/CDDP 群の貧血 11 例、肺塞栓症 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬/PEM/CDDP 群で 77/304 例 (25.3%)、PEM/CDDP 群で 50/312 例 (16.0%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/PEM/CDDP 群で血中クレアチニン増加及び発疹各 7 例 (2.3%)、貧血 6 例 (2.0%)、NSCLC 5 例 (1.6%)、無力症及び肺塞栓症各 4 例 (1.3%)、ざ瘡様皮膚炎、悪心及び血小板減少症各 3 例 (1.0%)、PEM/CDDP 群で疲労 5 例 (1.6%)、悪心 4 例 (1.3%)、血中クレアチニン増加、肺塞栓症、血小板減少症、好中球減少症及び腎不全各 3 例 (1.0%) であった。このうち、本薬/PEM/CDDP 群の血中クレアチニン増加及び発疹各 7 例、貧血 6 例、無力症及び肺塞栓症各 4 例、ざ瘡様皮膚炎及び血小板減少症各 3

例、悪心 2 例、PEM/CDDP 群の疲労 5 例、悪心 4 例、血中クレアチニン増加、血小板減少症、好中球減少症及び腎不全各 3 例、肺塞栓症 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

## 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC 患者に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、EGFR に結合し、EGFR を介したシグナル伝達を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている新有効成分含有医薬品であり、切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC 患者に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また、機構は、効能・効果、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

平成 31 年 4 月 9 日

### 申請品目

[販 売 名]                   ポートルーザ点滴静注液 800 mg  
[一 般 名]                   ネシツムマブ（遺伝子組換え）  
[申 請 者]                   日本イーライリリー株式会社  
[申請年月日]               平成 30 年 6 月 29 日

[略語等一覧]  
別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（SQUIRE 試験）において、主要評価項目とされた OS について、GEM/CDDP 群に対する本薬/GEM/CDDP 群の優越性が示されたこと等から、当該患者に対する本薬/GEM/CDDP 投与の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

#### 1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC 患者に対する本薬/GEM/CDDP 投与時に特に注意を要する有害事象は、静脈血栓塞栓症、動脈血栓塞栓症、低マグネシウム血症、ILD、重度の皮膚障害、発熱性好中球減少症、IRR、重度の下痢及び出血であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬及び併用する抗悪性腫瘍剤の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬/GEM/CDDP 投与は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 臨床現場では、マグネシウム値の多少の低下ではマグネシウム製剤による補充を行わないことが多く、また、重度の低マグネシウム血症に対する治療方法は確立していない。そのため、臨床試験に

において用いられたマグネシウム製剤の補充方法（投与量、投与間隔等）等の情報は重要と考えられるため、当該情報について医療現場に情報提供してほしい。

- 低マグネシウム血症は検査値異常のみとして認識されることが多いため、臨床試験において認められた当該事象に伴う症状・二次的事象の発現状況についても医療現場に情報提供してほしい。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

専門協議における議論を踏まえると、低マグネシウム血症に対する具体的な対処法、及び低マグネシウム血症に伴う症状・二次的事象の発現状況については重要な情報であることから、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

以上より、機構は、上記について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

### 1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬/GEM/CDDP 投与は、腫瘍組織検体中の EGFR の発現状況にかかわらず、切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC 患者に対する治療選択肢になること等から、効能・効果に関連する使用上の注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

専門協議において、専門委員から以下の意見が出された上で、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

- CRC における抗 EGFR 抗体医薬品での科学的な知見を踏まえると、EGFR の発現状況は抗 EGFR 抗体医薬品の効果予測因子ではなく、RAS 遺伝子変異の有無が抗 EGFR 抗体医薬品の効果予測因子であると考えられ、また、SQUIRE 試験の全体集団において GEM/CDDP 群に対する本薬/GEM/CDDP 群での OS の優越性が示されたことを踏まえると、本薬/GEM/CDDP 投与は、EGFR の発現状況にかかわらず切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC 患者に対して治療選択肢になり得ると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の専門協議における議論等を踏まえ、添付文書の臨床成績の項に臨床試験における EGFR の発現状況別の結果を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌」と設定することが適切であると判断した。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

以上より、機構は、効能・効果を「切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌」と設定した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項を以下のように設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

#### 1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を申請どおり「ゲムシタビン及びシスプラチンとの併用において、通常、成人にはネシツムマブ（遺伝子組換え）として1回800 mgをおよそ60分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 本薬投与により有害事象が発現した場合には、下記の基準を参考に、本薬を休薬・減量又は中止すること。



副作用発現時の本薬の用量調節基準

副作用	程度 <sup>注1)</sup>	処置
infusion reaction	グレード1	投与速度を50%減速 <sup>注2)</sup> する。
	グレード2	グレード1以下に回復するまで中断する。再開する場合は、投与速度を50%減速 <sup>注2)</sup> する。
	グレード3又は4	直ちに投与を中止し、再投与しない。
皮膚障害	グレード3	休薬する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>6週間以内にグレード2以下に回復した場合、400 mg に減量して再開する。                             <ol style="list-style-type: none"> <li>再開後、1コースの間グレード3以上の症状が発現しなければ、600 mg に増量してもよい。600 mg に増量後、1コースの間グレード3以上の症状が発現しなければ、800 mg に増量してもよい。</li> <li>再開後、400 mg でグレード3以上の症状が発現する、又は忍容性に問題がある場合は、投与を中止し、再投与しない。</li> </ol> </li> <li>6週間以内にグレード2以下に回復しなかった場合は、投与を中止し、再投与しない。</li> </ul>
	グレード3の硬結又は線維化	直ちに投与を中止し、再投与しない。
	グレード4	直ちに投与を中止し、再投与しない。
低マグネシウム血症	グレード3又は4	グレード2以下に回復するまで休薬する。
上記以外の副作用	グレード3又は4	休薬する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>6週間以内にグレード2以下に回復した場合、600 mg に減量して再開する。                             <ol style="list-style-type: none"> <li>600 mg でグレード3又は4の症状が発現する場合は、400 mg に減量する。</li> <li>400 mg でグレード3又は4の症状が発現する場合は、投与を中止し、再投与しない。</li> </ol> </li> <li>6週間以内にグレード2以下に回復しなかった場合は、投与を中止し、再投与しない。</li> </ul>

注1) グレードは有害事象共通用語規準 (Ver.3.0) に準じる、注2) 減速した場合は、その後のすべての投与においても減速した投与速度で投与することが望ましい。また、投与時間は2時間を超えないこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するよう指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

### 1.5 医薬品リスク管理計画 (案) について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、以下の内容を製造販売後データベース調査により検討する方針は受け入れ可能と判断した。

- ① 使用実態下での本薬/GEM/CDDP 投与時の切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC 患者における、動脈血栓塞栓症及び静脈血栓塞栓症の発現率。
- ② 使用実態下での本薬/GEM/CDDP 投与時の切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC 患者における、低マグネシウム血症に対する対処法。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 動脈血栓塞栓症及び静脈血栓塞栓症のリスク評価を行う目的で対照群を設定する場合には、GEM/CDDP 投与された患者の症例数が限定されることから、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法を受けた患者を対照群とすることも一案である。
- 低マグネシウム血症に伴う症状・二次的事象の発現状況に関する情報収集は重要と考える。

機構は、上記の専門委員の意見を踏まえ、製造販売後データベース調査による情報収集の手法等の詳細について引き続き検討するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 45 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 46 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

**表 45 医薬品リスク管理計画（案）における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
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 静脈血栓塞栓症</li> <li>• 動脈血栓塞栓症</li> <li>• 低マグネシウム血症</li> <li>• ILD</li> <li>• 重度の皮膚障害</li> <li>• IRR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 発熱性好中球減少症</li> <li>• 重度の下痢</li> <li>• 出血</li> <li>• 胚・胎児毒性</li> </ul>	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

**表 46 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要**

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
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 市販直後調査</li> <li>• 製造販売後データベース調査（静脈血栓塞栓症、動脈血栓塞栓症、低マグネシウム血症）</li> </ul>	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 市販直後調査による情報提供</li> <li>• 医療従事者向け資材の作成及び提供</li> </ul>

## 2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法

に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は8年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌

[用法・用量]

ゲムシタビン及びシスプラチンとの併用において、通常、成人にはネシツムマブ（遺伝子組換え）として1回800 mgをおよそ60分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

[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。

[警告]

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

[禁忌]

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する使用上の注意]

- 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

本剤投与により有害事象が発現した場合には、下記の基準を参考に、本剤を休薬・減量又は中止すること。

副作用	程度 <sup>注1)</sup>	処置
infusion reaction	グレード1	投与速度を50%減速 <sup>注2)</sup> する。
	グレード2	グレード1以下に回復するまで中断する。再開する場合は、投与速度を50%減速 <sup>注2)</sup> する。
	グレード3又は4	直ちに投与を中止し、再投与しない。
皮膚障害	グレード3	<p>休薬する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>6週間以内にグレード2以下に回復した場合、400 mg に減量して再開する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>① 再開後、1コースの間グレード3以上の症状が発現しなければ、600 mg に増量してもよい。600 mg に増量後、1コースの間グレード3以上の症状が発現しなければ、800 mg に増量してもよい。</li> <li>② 再開後、400 mg でグレード3以上の症状が発現する、又は忍容性に問題がある場合は、投与を中止し、再投与しない。</li> </ul> </li> <li>6週間以内にグレード2以下に回復しなかった場合は、投与を中止し、再投与しない。</li> </ul>
	グレード3の硬結又は線維化	直ちに投与を中止し、再投与しない。
	グレード4	直ちに投与を中止し、再投与しない。
低マグネシウム血症	グレード3又は4	グレード2以下に回復するまで休薬する。
上記以外の副作用	グレード3又は4	<p>休薬する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>6週間以内にグレード2以下に回復した場合、600 mg に減量して再開する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>① 600 mg でグレード3又は4の症状が発現する場合は、400 mg に減量する。</li> <li>② 400 mg でグレード3又は4の症状が発現する場合は、投与を中止し、再投与しない。</li> </ul> </li> <li>6週間以内にグレード2以下に回復しなかった場合は、投与を中止し、再投与しない。</li> </ul>

注1) グレードは有害事象共通用語規準 (Ver.3.0) に準じる、注2) 減速した場合は、その後のすべての投与においても減速した投与速度で投与することが望ましい。また、投与時間は2時間を超えないこと。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADCC	antibody dependent cellular cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AREG	amphiregulin	
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BSA	bovine serum albumin	ウシ血清アルブミン
BTC	betacellulin	
CAL	cells at the limit of <i>in vitro</i> cell age	<i>in vitro</i> 細胞齢の上限まで培養された細胞
C <sub>ave, ss</sub>	average serum concentration at steady state	定常状態における平均血清中濃度
CBDCA	carboplatin	カルボプラチン
CBDCA/PTX		CBDCA と PTX との併用
CDC	complement dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CDDP	cisplatin	シスプラチン
cDNA	complementary deoxyribonucleic acid	相補的デオキシリボ核酸
CI	confidence interval	信頼区間
CL <sub>tot</sub>	total clearance	全身クリアランス
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CRC	colorectal cancer	結腸・直腸癌
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
EGF	epidermal growth factor	上皮増殖因子
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
EREG	epiregulin	
ERK	extracellular signal-regulated kinase	細胞外シグナル調節キナーゼ
ESMO ガイドライン	Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	
ETP	etoposide	エトポシド
ETP/CDDP		ETP と CDDP との併用
Fab	fragment antigen binding	抗原結合領域
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
Fc	fragment crystallizable	結晶性フラグメント
FcRn	neonatal Fc receptor	新生児型 Fc 受容体
Fc $\gamma$ R	Fc $\gamma$ receptor	Fc $\gamma$ 受容体
GEM	gemcitabine hydrochloride	ゲムシタビン塩酸塩
GEM/CDDP		GEM と CDDP との併用
GFP	green fluorescent protein	緑色蛍光タンパク

HB-EGF	heparin-binding EGF-like growth factor	
HCP	host cell protein	宿主細胞由来タンパク
HER	human epidermal growth factor receptor	ヒト上皮増殖因子受容体
HRP	horseradish peroxidase	西洋ワサビペルオキシダーゼ
IDMC	independent data monitoring committee	独立データモニタリング委員会
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IRR	infusion related reaction	インフュージョンリアクション
ITT	intention-to-treat	
K <sub>d</sub>	dissociation constant	解離定数
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
L-OHP	oxaliplatin	オキサリプラチン
LV	folinate calcium	ホリナートカルシウム
MCB	master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mFOLFOX		5-FU、LV 及び L-OHP の併用
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
NCCN ガイドライン (NSCLC)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer	
NCCN ガイドライン (結腸癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Colon Cancer	
NCCN ガイドライン (直腸癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Rectal Cancer	
NFAT	nuclear factor of activated T cells	活性化 T 細胞核内因子
■■■■■	■■■■■	■■■■■
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NSQ-NSCLC	non-squamous non-small cell lung cancer	扁平上皮癌以外の非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核球
PEM	pemetrexed sodium hydrate	ペメトレキセドナトリウム水和物
PEM/CDDP		PEM と CDDP との併用
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PS	performance status	全身状態
PT	preferred term	基本語
PTX	paclitaxel	パクリタキセル
Q	inter-compartmental clearance	コンパートメント間クリアランス
QbD	quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
QTcF		Fridericia の式で補正した QT 間隔
ΔQTcF		QTcF のベースラインからの変化量
QW	quaque 1 week	1 週間間隔
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間間隔
RAS	rat sarcoma proto-oncogene	ラット肉腫ウイルス癌遺伝子
RH	relative humidity	相対湿度
■■■■■-HPLC	■■■■■-high performance liquid chromatography	■■■■■ 高速液体クロマトグラフィー

SOC	system organ class	器官別大分類
SPR	surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
SQ-NSCLC	squamous non-small cell lung cancer	扁平上皮非小細胞肺癌
TGF $\alpha$	transforming growth factor $\alpha$	形質転換増殖因子 $\alpha$
V <sub>ss</sub>	volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
V1	central volume of distribution	中央コンパートメント分布容積
V2	peripheral volume of distribution	末梢コンパートメント分布容積
WCB	working cell bank	ワーキングセルバンク
5-FU	5-fluorouracil	フルオロウラシル
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン (大腸癌)		大腸癌治療ガイドライン 2016 年版 大腸癌研究会編
国内診療ガイドライン (肺癌)		肺癌診療ガイドライン 日本肺癌学会編 2012 年版
INSPIRE 試験		I4X-IE-JFCB 試験
JFCA 試験		I4X-IE-JFCA 試験
JFCD 試験		I4X-IE-JFCD 試験
JFCE 試験		I4X-IE-JFCE 試験
JFCI 試験		I4X-IE-JFCI 試験
JFCJ 試験		I4X-IE-JFCJ 試験
JFCK 試験		I4X-MC-JFCK 試験
JFCL 試験		I4X-MC-JFCL 試験
JFCM 試験		I4X-JE-JFCM 試験
SQUIRE 試験		I4X-IE-JFCC 試験
申請		製造販売承認申請
セツキシマブ	cetuximab (genetical recombination)	セツキシマブ (遺伝子組換え)
パニツムマブ	panitumumab (genetical recombination)	パニツムマブ (遺伝子組換え)
ペムブロリズマブ	pembrolizumab (genetical recombination)	ペムブロリズマブ (遺伝子組換え)
本薬	necitumumab (genetical recombination)	ネシツムマブ (遺伝子組換え)
本薬/CBDCA/PTX		本薬、CBDCA 及び PTX の併用
本薬/CDDP		本薬と CDDP との併用
本薬/GEM/CDDP		本薬、GEM 及び CDDP の併用
本薬/mFOLFOX		本薬、5-FU、LV 及び L-OHP の併用
本薬/PEM/CDDP		本薬、PEM 及び CDDP の併用