ポートラーザ点滴静注液 800mg

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本イーライリリー株式会社にあります。
当該製品の適正使用の利用目的以外の営利目的に本資料を利用することは出来ません。

日本イーライリリー株式会社

ポートラーザ点滴静注液 800mg

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

日本イーライリリー株式会社

目次

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 1
1.5.1　起原又は発見の経緯 1
1.5.2　肺癌（扁平上皮癌）（扁平上皮非小細胞肺癌）の現状と問題点 1
1.5.3　開発の経緯 2
1.5.3.1　非臨床試験の概略 2
1.5.3.1.1　薬理試験 2
1.5.3.1.2　薬物動態試験 2
1.5.3.1.3　毒性試験 2
1.5.3.2　臨床開発試験の概略 2
1.5.3.2.1　非小細胞肺癌を対象としたネシツムマブの臨床開発 2
1.5.3.2.2　肺癌（扁平上皮癌）（扁平上皮非小細胞肺癌）を対象とした国内臨床開発 3
1.5.3.2.3　規制当局からの助言 4
1.5.3.3　臨床データパッケージ 4
1.5.4　参考資料 5

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

ネシツムマブは、ヒト上皮成長因子受容体（EGFR）に対する遺伝子組換えヒト免疫グロブリン G1（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、451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 148,000）である。

EGFR の発現は、悪性腫瘍の増悪、血管新生の誘発、及びアポトーシスの抑制と相関しており、化学療法抵抗性や放射線抵抗性とも関連している。細胞内の EGFR へのリガンドの結合を阻害することにより、細胞周期の抑制と有糸分裂の阻害、血管新生の抑制、及びアポトーシスが誘発される。肺癌を含め多くの癌細胞には、EGFR の発現が認められる（Salomon et al. 1995）。

ネシツムマブは、EGFR に高い親和性を示し、リガンドによる受容体のリン酸化及びシグナル伝達を遮断する。また、in vitro 試験で EGFR 依存性の腫瘍細胞増殖を阻害し、腫瘍細胞に対して抗体依存性細胞傷害作用を示したことから、悪性腫瘍を対象としたネシツムマブの開発を行うこととなった。

1.5.2 肺癌（扁平上皮癌）（扁平上皮非小細胞肺癌）の現状と問題点

肺癌は、最も罹患数の多い癌であり、がん死亡原因の第 1 位である（Ferlay et al. 2015）。日本においても、肺癌は胃癌、大腸癌に次いで罹患数の多い癌であり、2016 年のがん死亡原因の第 1 位である。2013 年度の罹患数は約 11 万人、2016 年度の死亡患者数は男性で 52,430 人（がん死亡原因の第 1 位）、女性で 21,408 人（がん死亡原因の第 2 位）であった（国立がん研究センターがん情報サービス. 2018）。

非小細胞肺癌は、肺癌の 85%を占めている（Erickson and Wistuba. 2010）。進行性の非小細胞肺癌に対する治療の選択は、患者の全身状態を表す指標（performance status：PS）、組織型及び遺伝子変異の種類などの因子に基づき行われる。

肺癌（扁平上皮癌）（扁平上皮非小細胞肺癌、Sq CLC）では、効果及び毒性の観点から、ペメトレキセドやベバシズマブによる治療は推奨されていない（日本肺癌学会. 2017）。また、Sq CLC では EGFR 変異及び未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）転座は稀であることから（Perez-Moreno et al. 2012; Rekhtman et al. 2012; Rose-James and Sreelekha 2012; Gerber et al. 2014）、これらの遺伝子変異を標的とする EGFR チロシンキナーゼ阻害剤や ALK 阻害剤による治療の対象となることは少ない。したがって、Sq CLC 患者は扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌患者と比べて、治療の選択肢が限られている。

進行又は再発の非小細胞肺癌に対する新たな治療として免疫療法が可能となり、扁平上皮癌に対しても適応がある。しかし、進行又は再発の Sq CLC 患者に対する初回化学療法としてはプラチナベースの 2 剤併用療法が標準治療であり、国内外の治療体系に差異はない（日本肺癌学会. 2017; NCCN. 2018）。

罹患数や死亡率が高い非小細胞肺癌領域では、さらなる治療の開発が望まれている。中でも、進行又は再発の Sq CLC に対しては治療選択肢が限られている現状から、プラチナベースの 2 剤併用療法に上乗せして生存期間を延長させる新たな治療選択肢に対するメディカル・ニーズは、高いと考えられる。

1.5.3　開発の経緯

ネシツムマブの製造販売承認申請に係る品質、非臨床及び臨床（評価資料）の開発の経緯図を図 1.5-1 に示す。非臨床試験及び臨床試験の概略、規制当局からの助言、並びに臨床データパッケージ等について、以下に記載する。

1.5.3.1　非臨床試験の概略

1.5.3.1.1　薬理試験

ネシツムマブの薬理学的特徴を明らかにする目的で、EGFR に対する結合能、並びにリガンド刺激による EGFR 活性化及びその下流シグナル伝達に対する阻害能を各種 in vitro 試験で評価した。また、マウス腫瘍異種移植モデルを用いて、ネシツムマブの抗腫瘍効果と血漿中曝露量との関連性を評価したところ、血漿中トラフ濃度が 40 μg/mL を超えて維持されたとき、50%を超える腫瘍増殖抑制が認められた。さらに、ヒトの Sq CLC 細胞を異種移植したマウスにネシツムマブをゲムシタビン及びシスプラチンと併用投与する試験を実施し、臨床効果の裏付けとなる成績を得た。

1.5.3.1.2　薬物動態試験

薬物動態試験はマウス及びサルを用いて実施した。ファーマコキネティクスはマウス及びサルを用いた単回投与試験で、トキシコキネティクス（TK）はサルを用いた反復投与毒性試験の一部としてそれぞれ評価した。投与経路には臨床で予定している静脈内投与を主に用いた。ネシツムマブはモノクローナル抗体であることから、分布、代謝、排泄に関する試験は実施しなかった（第 2.4.2.1 項）。

1.5.3.1.3　毒性試験

ネシツムマブは悪性腫瘍の治療を目的とした抗体医薬品であることから、毒性試験は医薬品規制調和国際会議（ICH）S6(R1)、S9 及び M3 ガイドラインに準じて実施した。サルを用いた 5 週間及び 26 週間反復投与毒性試験、並びに組織交差反応性試験は、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準 ［Good Laboratory Practice（GLP）］を適用して実施した。ネシツムマブの反復投与毒性試験では、安全性薬理（心血管系、呼吸系及び中枢神経系）及び生殖能（生殖器官の病理組織学的検査）についての評価も実施した。遺伝毒性、がん原性及び生殖発生毒性を評価する試験は実施しなかった（第 2.4.2.2 項）。なお、反復投与毒性試験の一部（TK 及び免疫原性評価）については非 GLP 下で実施したが、適切な科学的基準及び信頼性の確保された手順で実施したものであり、試験の全体的な結論に影響を及ぼさなかった（第 2.6.6.3 項）。このほか、試験の信頼性及び結果に影響を及ぼす GLP 逸脱は認められなかった。

1.5.3.2　臨床開発試験の概略

1.5.3.2.1　非小細胞肺癌を対象としたネシツムマブの臨床開発

ネシツムマブの臨床試験は、外国人進行固形癌患者を対象とした第 1 相試験である I4X-IE-JFCE 試験（JFCE 試験）から開始した。JFCE 試験の結果から、ネシツムマブの最大耐量（MTD）

が 800 mg の週 1 回投与又は 2 週間に 1 回投与であることが示された（Kuenen et al. 2010）。また、JFCE 試験の薬物動態データを用いたシミュレーションの結果、ネシツムマブ 800 mg を 3 週間サイクルの Day 1 及び Day 8 に投与したときに血清中ネシツムマブのトラフ濃度が腫瘍異種移植モデルで抗腫瘍活性を示した 40 μg/mL を上回ることが示唆された。

JFCE 試験の結果を踏まえ、非小細胞肺癌患者を対象に 2 つの第 3 相試験（SQUIRE 試験［I4X-IE-JFCC 試験（JFCC 試験）］及び INSPIRE 試験［I4X-IE-JFCB 試験（JFCB 試験）］）を実施した。

JFCC 試験は、化学療法未治療の進行又は再発の Sq CLC 患者に対し、ネシツムマブを化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）（GC+N）と併用したときの有効性及び安全性を、化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）（GC）と比較した無作為化第 3 相試験である。JFCC 試験では、GC＋N 群は GC 群と比較して主要評価項目である全生存期間について統計学的に有意な延長を示した。また、安全性では、認められた有害事象は管理可能であり、良好なベネフィット・リスクプロファイルが示された。JFCC 試験の結果に基づき、欧米ではネシツムマブは化学療法未治療の Sq CLC 患者に対して、プラチナベースの化学療法（GC）を選択した際の併用薬剤として承認されている。

なお、扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌に対する無作為化第 3 相試験である JFCB 試験では、プラチナベースの化学療法としてペメトレキセド＋シスプラチンが採用された。本試験では 633 例を組み入れた後、試験を監視する独立データモニタリング委員会（IDMC）が安全性の懸念から本試験への被験者の組み入れを中止するように勧告し、治験依頼者は被験者の組み入れを早期に中止している。

1.5.3.2.2 肺癌（扁平上皮癌）（扁平上皮非小細胞肺癌）を対象とした国内臨床開発

国内では、進行固形癌患者を対象に、第 1 相試験である I4X-IE-JFCA 試験（JFCA 試験）より臨床開発を開始した。JFCA 試験の結果、国内でもネシツムマブ 800 mg を 2 週間ごとに投与、又は 800 mg を 3 週間ごとの Day 1 及び Day 8 に投与の忍容性が確認された。

JFCA 試験終了後、医薬品[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施、[redacted]）での独立行政法人医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency：PMDA）からの助言を踏まえ、[redacted]、国内で Sq CLC 患者を対象とした第 1b/2 相試験である I4X-JE-JFCM 試験（JFCM 試験）を実施した（第 1.5.3.2.3 項）。JFCM 試験では、ネシツムマブ 800 mg を 3 週間ごとの Day 1 及び Day 8 投与の検討が行われた。第 1b 相パートでは、初回化学療法として GC+N の忍容性を評価した。第 2 相パートでは、JFCC 試験と同じく化学療法未治療の進行又は再発の Sq CLC 患者を対象に、GC+N の有効性及び安全性を検討した。JFCM 試験でも、主要評価項目の全生存期間について、GC+N 群は GC 群と比較して臨床的に意味のある延長が示された。また、JFCM 試験でも認められた有害事象は管理可能であり、良好なベネフィット・リスクプロファイルが示された。

これらの結果から、化学療法未治療の進行又は再発の Sq CLC 患者に対し、ネシツムマブを化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）に併用する治療は、有用な治療選択肢となると考えられた。

1.5.3.2.3　規制当局からの助言

国内におけるネシツムマブの開発計画に対する助言を得るため、PMDA と医薬品[redacted]相談（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日実施、[redacted]）を実施した。本相談では、[redacted]、及び臨床データパッケージの内容について PMDA の助言を求め、以下の見解を得た。

- [redacted]は以下の問題点があると考える。したがって、[redacted]は勧められないと考える。

  【問題点】

  - [redacted]を考慮した場合、[redacted]と考える。したがって、[redacted]が困難になると考えること。
  - 本剤の非小細胞肺癌に対する[redacted]こと。
- [redacted]と考えており、また国内で本剤の承認申請を実施する場合には、[redacted]必要があると考える。したがって、[redacted]必要があると考える。
- 海外では[redacted]を踏まえると、本剤の[redacted]と考える。[redacted]することを勧める。

なお、扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌に対しては第 1.5.3.2.1 項で述べたように、安全性の懸念から外国第 3 相試験である JFCB 試験が中止されたため、国内開発は行っていない。

1.5.3.3　臨床データパッケージ

本申請では、Sq CLC 患者を対象とした外国第 3 相試験である JFCC 試験を主要な臨床試験と位置付けた。JFCC 試験、Sq CLC 患者を対象とした国内第 1b/2 相試験である JFCM 試験、及び固形癌患者を対象とした国内第 1 相試験である JFCA 試験の結果を、本申請の評価資料とした。また、外国において実施した 7 試験の結果を参考資料とした。

- JFCC 試験は、化学療法未治療の進行又は再発の Sq CLC 患者を対象として、GC+N 群を標準治療である GC 群と比較した多施設共同、無作為化、非盲検、外国第 3 相試験であった。本試験の主要目的は、両投与群の全生存期間の比較であった。
- JFCM 試験は、化学療法未治療の進行又は再発の Sq CLC 患者を対象に国内で実施した多施設共同、無作為化、非盲検、国内第 1b/2 相試験であった。第 1b 相パートの主要目的は、GC+N 群の忍容性を用量制限毒性により評価し、第 2 相パートで使用するゲムシタビンの用量（1000 mg/m^2 又は 1250 mg/m^2）を決定することであった。第 2 相パートの主要目的は、進行又は再発の Sq CLC 患者を対象に、初回化学療法としての GC+N の有効性を全生存期間により評価することであった。

- JFCA 試験は、日本人の進行固形癌患者を対象に、6 週間を 1 サイクルとし、ネシツムマブを 3 週間ごとの Day 1 及び Day 8 に投与したとき、あるいは 2 週間に 1 回投与したときの安全性及び薬物動態の検討を目的とした単一施設、単群、非盲検、第 1 相試験であった。

本申請の臨床データパッケージに含めた試験の概要は、表 2.5.1-1 に示す。本申請に含めたすべての臨床試験は、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）を遵守して実施した。

以上のように、JFCC 試験及び JFCM 試験成績、品質に関する試験成績、及び非臨床試験成績において、ネシツムマブの Sq CLC に対する良好なベネフィット・リスクが得られたことから、医薬品製造販売承認申請することとした。

1.5.4 参考資料：

Erickson HS, Wistuba II. Pathology of Lung Cancer. In Lung Cancer: A Multidisciplinary Approach to Diagnosis and Management. Kernstine K, Reckamp K, Thomas C (eds). New York, NY: *DemosMedical, Inc*; 2010.

Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136:E359–E386.

Gerber DE, Gandhi L, Costa DB. Management and future directions in non-small cell lung cancer with known activating mutations. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2014:e353-e365.

Kuenen B, Witteveen PO, Ruijter R, Giaccone G, Dontabhaktuni A, Fox F, et al. A phase I pharmacologic study of necitumumab (IMC-11F8), a fully human IgG1 monoclonal antibody directed against EGFR in patients with advanced solid malignancies. *Clin Cancer Res.* 2010;16(6):1915-1923.

[NCCN] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Non-Small Cell Lung Cancer version 2. 2018.

Perez-Moreno P, Brambilla E, Thomas R, Soria JC. Squamous cell carcinoma of the lung: molecular subtypes and therapeutic opportunities. *Clin Cancer Res*. 2012;18(9):2443-2451.

Rekhtman N, Paik PK, Arcila ME, Tafe LJ, Oxnard GR, Moreira AL, et al. Clarifying the spectrum of driver oncogene mutations in biomarker-verified squamous carcinoma of lung: Lack of EGFR/KRAS and presence of PIK3CA/AKT1 mutations. *Clin Cancer R*es. 2012;18(4):1167-1176.

Rose-James A, Sreelekha TT. Molecular Markers with Predictive and Prognostic Relevance in Lung Cancer. *J Lung Cancer Internat*. 2012; 22:1-12.

Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F, Normanno N. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1995;19(3):183-232.

国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」.2018. Available at: https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html. Accessed Apr 12, 2018

日本肺癌学会. EBM の手法による肺癌診療ガイドライン 2017 年版. Available at: https://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content_id=3. Accessed Jan 24, 2018.

試験項目		[redacted]
品質に関する試験	物理的化学的性質 規格試験 [redacted]	
	安定性	
非臨床試験	薬理試験 [redacted]	
	薬物動態試験 [redacted]	
	毒性試験 [redacted]	
臨床試験	評価資料	

[redacted]

図 1.5-1 ネシツムマブの開発の経緯図

ポートラーザ点滴静注液 800mg

1.6　外国における使用状況等に関する資料

日本イーライリリー株式会社

目次

1.6　外国における使用状況等に関する資料 1
1.6.1　外国における申請・承認状況 1
1.6.2　外国における添付文書 2

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における申請・承認状況

ネシツムマブの 2019 年 1 月 31 日時点での外国における申請・承認状況を表 1.6.1-1 に示す。

ネシツムマブは、2015 年 11 月に米国で化学療法未治療の扁平上皮非小細胞肺癌に対してゲムシタビン及びシスプラチンとの併用投与で承認を取得した。2016 年 2 月に欧州連合（EU）で化学療法未治療の EGFR 発現の扁平上皮非小細胞肺癌に対してゲムシタビン及びシスプラチンとの併用投与で承認を取得した。

なお、2019 年 1 月 31 日時点で、ネシツムマブについて承認申請中の国又は地域は無い。

表 1.6.1-1 外国におけるネシツムマブの申請・承認状況（2019 年 1 月調査）

国名又は地域	申請日	承認日
米国	2014 年 12 月 2 日	2015 年 11 月 24 日
オーストリア*	2014 年 11 月 28 日	2016 年 2 月 15 日
ベルギー*	2014 年 11 月 28 日	2016 年 2 月 15 日
ブルガリア*	2014 年 11 月 28 日	2016 年 2 月 15 日
クロアチア*	2014 年 11 月 28 日	2016 年 2 月 15 日
キプロス*	2014 年 11 月 28 日	2016 年 2 月 15 日
チェコ*	2014 年 11 月 28 日	2016 年 2 月 15 日
デンマーク*	2014 年 11 月 28 日	2016 年 2 月 15 日
エストニア*	2014 年 11 月 28 日	2016 年 2 月 15 日
フィンランド*	2014 年 11 月 28 日	2016 年 2 月 15 日
フランス*	2014 年 11 月 28 日	2016 年 2 月 15 日
ドイツ*	2014 年 11 月 28 日	2016 年 2 月 15 日
ギリシャ*	2014 年 11 月 28 日	2016 年 2 月 15 日
ハンガリー*	2014 年 11 月 28 日	2016 年 2 月 15 日
アイスランド*	2014 年 11 月 28 日	2016 年 2 月 15 日
アイルランド*	2014 年 11 月 28 日	2016 年 2 月 15 日
イタリア*	2014 年 11 月 28 日	2016 年 2 月 15 日
ラトビア*	2014 年 11 月 28 日	2016 年 2 月 15 日
リトアニア*	2014 年 11 月 28 日	2016 年 2 月 15 日
ルクセンブルク*	2014 年 11 月 28 日	2016 年 2 月 15 日
マルタ*	2014 年 11 月 28 日	2016 年 2 月 15 日
オランダ*	2014 年 11 月 28 日	2016 年 2 月 15 日
ノルウェー*	2014 年 11 月 28 日	2016 年 2 月 15 日
ポーランド*	2014 年 11 月 28 日	2016 年 2 月 15 日
ポルトガル*	2014 年 11 月 28 日	2016 年 2 月 15 日
ルーマニア*	2014 年 11 月 28 日	2016 年 2 月 15 日
スロバキア*	2014 年 11 月 28 日	2016 年 2 月 15 日
スロベニア*	2014 年 11 月 28 日	2016 年 2 月 15 日
スペイン*	2014 年 11 月 28 日	2016 年 2 月 15 日
スウェーデン*	2014 年 11 月 28 日	2016 年 2 月 15 日
英国*	2014 年 11 月 28 日	2016 年 2 月 15 日
リヒテンシュタイン*	2014 年 11 月 28 日	2016 年 2 月 29 日
クウェート	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	2016 年 6 月 7 日
レバノン	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	2016 年 8 月 11 日

国名又は地域	申請日	承認日
エクアドル	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	2016 年 10 月 31 日
カタール	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	2016 年 11 月 2 日
アラブ首長国連邦	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	2017 年 2 月 26 日
カナダ	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	2017 年 3 月 16 日
メキシコ	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	2017 年 3 月 24 日
イスラエル	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	2017 年 4 月 4 日
台湾	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	2017 年 5 月 25 日
香港	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	2017 年 6 月 23 日
バーレーン	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	2017 年 7 月 3 日
シンガポール	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	2017 年 7 月 7 日

*：EU の中央審査方式により承認

1.6.2 外国における添付文書

米国の添付文書（2015 年 11 月版）の概要を表 1.6.2-1 に、EU の「製品特性の要約」（2016 年 2 月版）の概要を表 1.6.2-2 に示す。

また、米国の添付文書、EU の「製品特性の要約」及び企業中核データシートの原文を添付する。

表 1.6.2-1 米国における効能・効果、用法・用量等

国名	米国
販売名	PORTRAZZA™
黒枠警告	心肺停止及び低マグネシウム血症 • PORTRAZZA とゲムシタビン及びシスプラチンの併用投与を受けた患者の 3%において心肺停止及び／又は突然死が認められた。PORTRAZZA の投与中から投与後まで、血清中のマグネシウム、カリウム、及びカルシウムなどの電解質を十分にモニタリングし、必要に応じて積極的な補充を行うこと*［警告及び使用上の注意（5.1、5.2）を参照のこと］*。 • PORTRAZZA とゲムシタビン及びシスプラチンの併用投与を受けた患者の 83%において低マグネシウム血症が認められ、20%で重度であった。PORTRAZZA の投与中は、毎回投与前に低マグネシウム血症、低カルシウム血症、及び低カリウム血症がみられないかをモニタリングし、PORTRAZZA の最終投与後少なくとも 8 週間まで同様にモニタリングすること。グレード 3 又は 4 の電解質異常が認められた場合は PORTRAZZA を中断すること。医学的に妥当と判断される場合は、電解質を補充する*［警告及び使用上の注意（5.2）を参照のこと］*。
1.　効能・効果	1.1　扁平上皮非小細胞肺癌 PORTRAZZA は、ゲムシタビン及びシスプラチン併用において、転移性の扁平上皮非小細胞肺癌患者に対する一次治療に適用される。 1.2　使用制限 PORTRAZZA は、扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌の治療には適用されない*［警告及び使用上の注意（5.6）並びに臨床成績（14.2）を参照のこと］*。
2.　用法・用量	2.1　推奨用量及び投与スケジュール PORTRAZZA の推奨用量は 800 mg であり、3 週間サイクルの 1 日目及び 8 日目に、ゲムシタビン及びシスプラチンを投与する前におよそ 60 分間の点滴静注として投与する。病勢進行まで、又は忍容できない毒性が発現するまで PORTRAZZA の投与を継続する。 2.2　前投薬 • 過去に PORTRAZZA の投与によりグレード 1 又は 2 の注入に伴う反応（infusion-related reaction）が認められた患者に対しては、その後は、PORTRAZZA の投与前に毎回ジフェンヒドラミン塩酸塩（又は同等の薬）を前投与すること*［用法・用量（2.3）を参照のこと］*。 • PORTRAZZA の投与により 2 回目のグレード 1 又は 2 の注入に伴う反応が認められた患者に対しては、その後は、PORTRAZZA の投与前に毎回ジフェンヒドラミン塩酸塩（又は同等の薬）、アセトアミノフェン（又は同等薬）、及びデキサメタゾン（又は同等の薬）を前投与すること*［用法・用量（2.3）を参照のこと］*。 2.3　用量調節 <u>注入に伴う反応</u> • グレード 1 の注入に伴う反応が認められた場合は、PORTRAZZA の投与速度を 50%遅くする*［用法・用量（2.2）並*

	びに警告及び使用上の注意（5.5）を参照のこと］。 • *グレード 2 の注入に伴う反応が認められた場合は、徴候・症状がグレード 0 又は 1 に軽快するまで PORTRAZZA の投与を中断し、その後のすべての投与で、PORTRAZZA の投与速度を 50%遅くする［用法・用量（2.2）並びに警告及び使用上の注意（5.5）を参照のこと］*。 • *グレード 3 又は 4 の注入に伴う反応が認められた場合は、PORTRAZZA の投与を中止し、再投与しない［用法・用量（2.2）並びに警告及び使用上の注意（5.5）を参照のこと］*。 <u>皮膚毒性</u> • *グレード 3 の発疹又はざ瘡様皮疹が認められた場合は、症状がグレード 2 以下に軽快するまで PORTRAZZA を中断し、その後、少なくとも 1 サイクルは用量を 400 mg に減量すること。症状が悪化しなければ、その後のサイクルでは 600 mg あるいは 800 mg に増量してもよい。* • *以下に該当する場合は PORTRAZZA の投与を中止し、再投与しない。* - *グレード 3 の発疹又はざ瘡様皮疹が 6 週間以内にグレード 2 以下に軽快しない場合* - *400 mg の用量で反応が悪化した場合又は忍容できない場合* - *グレード 3 の皮膚硬結／線維症が認められた場合［警告及び使用上の注意（5.4）並びに副作用（6.1）を参照のこと］又は* - *グレード 4 の皮膚毒性が認められた場合［警告及び使用上の注意（5.4）並びに副作用（6.1）を参照のこと］* 2.4　投与前の準備 希釈前に、バイアルの内容物に異物や変色がないかを確認する*［組成・性状（11）を参照のこと］*。異物や変色が確認された場合はバイアルを廃棄すること。バイアルは使用まで 2˚C～8˚C（36˚F～46˚F）で冷蔵する。遮光のため、バイアルは外箱に入れたままで保管すること*［供給方法／保管及び取扱い（16.2）を参照のこと］*。 • 輸注容器内で、PORTRAZZA の必要量を 0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）で希釈し、最終量が 250 mL になるようにする。ブドウ糖を含む溶液を用いてはならない。 • 容器を緩やかに反転させ、十分に混合する。 • 投与液を凍結又は振盪させてはならない。また、他の溶液で希釈したり、他の電解質や薬物と同時に注入したりしてはならない。 • 希釈した投与液は 2˚C～8˚C（36˚F～46˚F）で 24 時間以内、室温［25˚C（77˚F）まで］で 4 時間まで保管できる。 • PORTRAZZA の未使用分が残っているバイアルは廃棄すること。 2.5　投与 投与前に、希釈液に異物や変色がないか、目視により確認する。異物や変色があった場合は希釈液を廃棄すること。 希釈した PORTRAZZA を、独立した輸液ラインから輸液ポンプを用いて 60 分かけて投与する。点滴終了時に 0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）でライ

	ンをフラッシュすること。
3.　剤形・含量	注射剤：単回投与分としてバイアルに 800 mg/50 mL（16 mg/mL）の溶液を含有
4.　禁忌	なし
5.　警告及び使用上の注意	5.1　　心肺停止 試験 1［扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象に PORTRAZZA とゲムシタビン及びシスプラチン（GC）の併用（GC+N）を GC と比較した試験］における心肺停止又は突然死の発現割合は、GC 群では 541 例中 3 例（0.6%）であったのに対し、GC+N 群では 538 例中 15 例（3%）であった。この 15 例中 12 例は PORTRAZZA の最終投与後 30 日以内に死亡し、併存症状として冠動脈疾患の既往歴（3 例）、低マグネシウム血症（4 例）、慢性閉塞性肺疾患（7 例）、及び高血圧（5 例）が認められた。12 例中 11 例は目撃者のいない死であった。試験 1 では、重大な冠動脈疾患、6 ヵ月以内の心筋梗塞、コントロール不良の高血圧、及びコントロール不良のうっ血性心不全の患者は除外した。冠動脈疾患、うっ血性心不全、又は不整脈の既往歴がある患者において、これらの併存症状のない患者に比べて心肺停止又は突然死のリスクが高まるか否かは不明である。 PORTRAZZA を投与中は、毎回投与前に血清中のマグネシウム、カリウム、及びカルシウムを含む電解質を十分にモニタリングし、PORTRAZZA の投与終了後は最終投与後少なくとも 8 週間まで同様にモニタリングを行うこと。グレード 3 又は 4 の電解質異常が認められた場合は PORTRAZZA を中断し、電解質異常がグレード 2 以下に軽快した時点で、その後のサイクルを再開してよい。医学的に妥当と判断される場合は、電解質を補充する *［黒枠警告並びに警告及び使用上の注意（5.2）を参照のこと］*。 5.2　　低マグネシウム血症 試験 1 において、GC+N 群（538 例）では臨床検査値が得られた 461 例の 83%に、GC 群（541 例）では臨床検査値が得られた 457 例の 70%に低マグネシウム血症が認められた。重度（グレード 3 又は 4）の低マグネシウム血症が認められた患者は、GC 群では 7%、GC+N 群では 20%であった。低マグネシム血症及びそれに伴う電解質異常が発現するまでの時間（中央値）は、PORTRAZZA 投与開始後 6 週間（25 パーセンタイル 4 週間、75 パーセンタイル 9 週間）であった。PORTRAZZA を投与中は、毎回投与前に低マグネシウム血症、低カルシウム血症、及び低カリウム血症がみられないかをモニタリングし、PORTRAZZA の投与終了後は最終投与後少なくとも 8 週間まで同様にモニタリングを行うこと。グレード 3 又は 4 の電解質異常が認められた場合は PORTRAZZA を中断すること。低マグネシウム血症及びそれに関連する電解質異常がグレード 2 以下に軽快した時点で、その後のサイクルを再開してよい。医学的に妥当と判断される場合は電解質を補充する。 *［黒枠警告、警告及び使用上の注意（5.1）、並びに副作用（6.1）を参照のこと］*。 5.3　　静脈血栓塞栓症及び動脈血栓塞栓症 PORTRAZZA とゲムシタビン及びシスプラチンを併用したときに、静脈血栓塞栓症及び動脈血栓塞栓症（VTE 及び ATE）が認められており、死亡に至った事象もあった。試験 1 における VTE の発現率は、GC+N 群で 9%、GC 群で 5%であり、グレード 3 以上の VTE の発現率は、それぞれ 5%及び 3%であった。死亡に至った VTE の発現率は両群で同程度であった（0.2% vs. 0.2%）。最も高頻度で認められた VTE は、肺塞栓症（5%）及び深部静脈血

	栓症（2%）であった。 試験 1 におけるグレードを問わない ATE の発現率は、GC+N 群で 5%、GC 群で 4%であり、グレード 3 以上の ATE の発現率は、それぞれ 4%及び 2%であった。最も高頻度で認められた ATE は、脳卒中及び脳虚血（2%）並びに心筋梗塞（1%）であった。 試験 1 の探索的解析によると、VTE 又は ATE の既往歴が報告された患者では、それらの既往歴のない患者に比べて VTE 又は ATE の相対リスクが約 3 倍に上昇した。 重篤又は生命を脅かす VTE 又は ATE が認められた患者では、PORTRAZZA を中止すること。 5.4　皮膚毒性 試験 1 において GC+N 群の 79%において、発疹、ざ瘡様皮疹、ざ瘡、皮膚乾燥、そう痒症、全身性皮疹、皮膚亀裂、斑状丘疹状皮疹、及び紅斑などの皮膚毒性が認められた。重度の皮膚毒性が認められた患者は 8%であった。これらの皮膚毒性は、通常は治療開始後 2 週間以内に発現し、発症後 17 週間以内に消失した。グレード 3 の皮膚反応が認められた場合は、PORTRAZZA の用量を調節すること*［用法・用量（2.3）及び副作用（6.1）を参照のこと］*。日光への曝露を避けること*［患者への情報提供（17）を参照のこと］*。 重度（グレード 4）の皮膚反応又はグレード 3 の皮膚硬結／線維症が認められた場合は、PORTRAZZA を中止すること。 5.5　注入に伴う反応 試験 1 において、GC+N 群における重症度を問わない注入に伴う反応の発現率は 1.5%、グレード 3 の注入に伴う反応の発現率は 0.4%であった。試験 1 において、PORTRAZZA の初回投与時に注入に伴う反応に対する前投薬を受けた患者はいなかった。ほとんどの注入に伴う反応は PORTRAZZA の初回又は 2 回目の投与後に発現した。PORTRAZZA の投与中及び投与後は、注入に伴う反応の徴候・症状をモニタリングすること。重篤な又は生命を脅かす注入に伴う反応が認められた場合は、PORTRAZZA を中止すること*［用法・用量（2.3）及び副作用（6.1）を参照のこと］*。 5.6　非扁平上皮癌（非小細胞肺癌）毒性の増加及び死亡率の上昇 PORTRAZZA は、扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌患者の治療には適用されない。PORTRAZZA とペメトレキセド及びシスプラチン（PC）の併用（PC+N）と PC 単独を比較した試験（試験 2）において、PC+N 群では、PC 群に比べて重篤な事象（51% vs. 41%）、死亡に至った事象（16% vs. 10%）、及び治験薬最終投与後 30 日以内の心肺停止／突然死（3.3% vs. 1.3%）が多く認められた*［臨床成績（14.2）を参照のこと］*。 5.7　胚・胎児毒性 動物データ及び作用機序に基づき、PORTRAZZA は妊婦に投与すると胎児に害を及ぼす可能性がある。動物モデルにおいて EGFR を阻害又は除去すると、胚・胎児発生が障害される（胎盤、肺、心臓、皮膚、及び神経の発達に対する影響など）。動物では、EGFR シグナル伝達がなくなると、胚死亡及び出生後死亡が引き起こされる。妊婦に対しては、胎児への潜在的リスクを説明すること。妊娠可能な女性に対しては、PORTRAZZA の投与中から最終投与後 3 ヵ月まで有効な避妊法を使用するように助言すること*［特別な患者*

	集団での使用（8.1、8.3）及び臨床薬理（12.1）を参照のこと］。
6.　副作用	以下の副作用については、本処方情報の別の項で詳細に考察する。 • 心肺停止*［警告（冒頭）並びに警告及び使用上の注意（5.1）を参照のこと］* • 低マグネシウム血症*［警告（冒頭）並びに警告及び使用上の注意（5.2）を参照のこと］* • 静脈及び動脈血栓塞栓性事象*［警告及び使用上の注意（5.3）を参照のこと］* • 皮膚毒性*［用法・用量（2.3）並びに警告及び使用上の注意（5.4）を参照のこと］* • 注入に伴う反応*［用法・用量（2.2、2.3）並びに警告及び使用上の注意（5.5）を参照のこと］* • 扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌－毒性の増加及び死亡率の上昇*［警告及び使用上の注意（5.6）並びに臨床成績（14.2）を参照のこと］* 6.1　臨床試験での使用経験 臨床試験は多様な条件下で実施されることから、ある薬物の臨床試験で観察された副作用発現率は、別の薬物の臨床試験での副作用発現率と直接的に比較することはできず、かつ臨床現場での副作用発現率を反映しない可能性がある。 PORTRAZZA の安全性は、2 件の無作為化非盲検試験において評価された。それらの試験は、扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象に PORTRAZZA とゲムシタビン及びシスプラチン（GC）の併用（GC+N）を GC のみと比較した試験（試験 1）並びに扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌患者を対象に PORTRAZZA とペメトレキセド及びシスプラチンの併用をペメトレキセド及びシスプラチンのみと比較した試験（試験 2）であった。試験 2 のデータによると、対照と比較して、副作用の発現率は試験 1 と同程度であったため、以下では試験 1 の安全性データのみを示す。 試験 1 において 1 回以上投与を受けた患者は、年齢中央値が 62 歳（範囲 32～84 歳）、男性が 83%、白人が 84%、喫煙者が 92%であった。ベースライン時点で ECOG performance status 0 又は 1 の患者が 91%、performance status 2 の患者が 9%であった。90%の患者で 2 ヵ所以上の転移が認められた。21 日サイクルの 1 日目及び 8 日目に PORTRAZZA800 mg を静脈内投与し、最大 6 サイクルのゲムシタビン（1 日目及び 8 日目に 1250 mg/m^2）及びシスプラチン（1 日目に 75 mg/m^2）を併用した。PORTRAZZA の投与は病勢進行まで、又は忍容できない毒性が発現するまで継続した。 GC 群では最大 6 サイクルまで投与を行い、GC+N 群では、安定以上の効果が認められた患者は、6 サイクル以降も病勢進行まで、又は忍容できない毒性が発現するまで PORTRAZZA の投与サイクルを継続できるものとした。試験 1 において 1 回以上投与を受けた 538 例の患者における PORTRAZZA への曝露期間の中央値は 4.6 ヵ月（範囲 0.5～34 ヵ月）であり、そのうち曝露期間が 6 ヵ月以上であった患者は 182 例、1 年超であった患者は 41 例であった。投与中止後 30 日まで、また試験治療下で発現した有害事象が消失するまで、患者の安全性をモニタリングした。 GC+N 群の患者において、発現率 15%以上かつ GC 群よりも 2%以上多く発現した副作用（グレードを問わない）のうち頻度が高かったのは、発疹（44%）、嘔吐（29%）、下痢（16%）、及びざ瘡様皮疹（15%）であった。GC+N 群において GC 群よりも 2%以上多く発現した重度（グレード 3 以

上）の有害事象のうち頻度が高かったのは、静脈血栓塞栓性事象（5%、肺塞栓症を含む）、発疹（4%）、及び嘔吐（3%）であった。
表 1 に、試験 1 の GC+N 群における発現率が 5%以上であった副作用及び対照群よりも 2%以上多く発現した副作用を示す。

表 1：試験 1 の GC+N 群において発現率 5%以上（全グレード）又は群間差が 2%以上（グレード 3～4）であった副作用

副作用（MedDRA）器官系大分類	GC+N 群 N=538（%）		GC 群 N=541（%）	
	全グレード（頻度%）	グレード 3～4（頻度%）	全グレード（頻度%）	グレード 3～4（頻度%）
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	44	4	6	0.2
ざ瘡様皮膚炎	15	1	0.6	0
ざ瘡	9	0.4	0.6	0
そう痒症	7	0.2	0.9	0.2
皮膚乾燥	7	0	1	0
皮膚亀裂	5	0.4	0	0
胃腸障害				
嘔吐	29	3	25	0.9
下痢	16	2	11	1
口内炎	11	1	6	0.6
臨床検査				
体重減少	13	0.7	6	0.6
呼吸器、胸郭、及び縦隔障害				
喀血	10	1	5	0.9
肺塞栓症 [a]	5	4	2	2
神経系障害				
頭痛	11	0	6	0.4
血管障害				
静脈血栓塞栓性事象（VTE）[b]	9	5	5	3
感染症及び寄生虫症				
爪囲炎	7	0.4	0.2	0
眼障害				
結膜炎 [c]	7	0.4	2	0

[a] 肺塞栓症は、器官別大分類「血管障害」の項目下の静脈血栓塞栓性事象（複合用語）にも含まれる。
[b] VTE は以下の事象を含む複合用語である：肺塞栓症、深部静脈血栓症、血栓症、腸間膜静脈血栓症、肺動脈血栓症、肺静脈血栓症、四肢静脈血栓症、腋窩静脈血栓症、血栓性静脈炎、医療機器内血栓、大静脈血栓症、静脈血栓症、鎖骨下静脈血栓症、上大静脈症候群、及び表在性血栓性静脈炎。
[c] 結膜炎は、以下の事象を含む複合用語である：結膜炎、眼刺激、霧視、細菌性結膜炎、眼乾燥、視力低下、眼瞼炎、アレルギー性眼瞼炎、結膜出血、眼感染、眼痛、流涙増加、眼充血、シェーグレン症候群、視力障害、及び眼そう痒症。

GC+N 群において 1%以上、5%未満の頻度で報告された副作用（グレードを問わない）のうち、臨床的に意味があると考えられる副作用は、嚥下障害（3%）、口腔咽頭痛（1%）、筋痙縮（2%）、静脈炎（2%）、及び過敏症／注入に伴う反応（1.5%）であった。

試験 1 において GC+N 群の患者の 12%が副作用のために治験薬投与中止に

至った。PORTRAZZA との因果関係を否定できない PORTRAZZA 中止に至った毒性のうち、最も頻度が高かったのは皮疹（1%）であった。
表 2 に、試験 1 の GC+N 群において臨床検査に基づき観察された電解質異常のうち、発現率が 10%超であり、かつ対照群に比べて 2%超多く発現したものを示す。
低マグネシウム血症が発現するまでの時間の中央値は 6 週間（25 パーセンタイル 4 週間、75 パーセンタイル 9 週間）であった。低マグネシウム血症は、GC+N 群の 43%において消散したと報告された。試験 1 では、GC+N 群 32%、GC 群 16%の患者が、マグネシウム補充を受けた。

表 2：試験 1 の GC+N 群において臨床検査に基づき観察された、発現率 10%超かつ群間差 2%超の電解質異常 [a]

臨床検査値	GC+N 群 N=538			GC 群 N=541		
	N[a]	全グレード（頻度%）	グレード 3 又は 4（頻度%）	N[a]	全グレード（頻度%）	グレード 3 又は 4（頻度%）
低マグネシウム血症	461	83	20	457	70	7
低カリウム血症	505	28	5	505	18	3
低カルシウム血症	502	45	6	499	30	2
低カルシウム血症（アルブミン補正）	477	36	4	480	23	2
低リン酸血症	462	31	8	454	23	6

[a] ベースライン時及びベースライン後の 1 時点以上で結果が得られた患者のみを対象とした。

6.2　免疫原性
他の蛋白質医薬品と同じく、PORTRAZZA も免疫原性を示す可能性がある。臨床試験において、酵素結合免疫測定法（ELISA）によって、試験治療下で発現した抗ネシツムマブ抗体（ADA）が検出された患者は 4.1%（33/814 例）であった。PORTRAZZA を投与後に中和抗体が検出された患者は 1.4%（11/814 例）であった。ADA の存在と注入に伴う反応の発現との間に関連性は認められなかった。試験治療下で発現した ADA が検出された患者の数が少なかったため、有効性（全生存期間）に及ぼす ADA の影響を評価することはできなかった。試験 1 では、投与後に ADA が検出された患者におけるネシツムマブへの曝露量は、ADA が検出されなかった患者に比べて小さかった*［臨床薬理（12.3）を参照のこと］*。
抗体産生を検出しうるかどうかは、アッセイの感度と特異度に大きく依存する。このほかに、抗体（中和抗体を含む）陽性例をアッセイで確認しうるかどうかは、いくつもの因子に左右され、このようなものには、アッセイ法、試料の取扱い、試料採取時期、併用薬、基礎疾患がある。ここに挙げた理由から、PORTRAZZA に対する抗体の発現率をほかの製剤に対する抗体の発現率と比較することは、誤解を生む可能性がある。

8.　特別な患者集団での使用

8.1　妊婦
リスクの概要
動物データ及び作用機序に基づき、PORTRAZZA は妊婦に投与すると胎児に害を及ぼす可能性がある*［臨床薬理（12.1）を参照のこと］*。動物モデルに

	おいてEGFRを阻害又は除去させると、胚・胎児発生が障害される（胎盤、肺、心臓、皮膚、及び神経の発達に対する影響など）。動物では、EGFRシグナル伝達がなくなると、胚死亡及び出生後死亡が引き起こされる*（データを参照のこと）*。ネシツムマブを用いた動物生殖試験は実施されていない。妊婦にPORTRAZZAを投与したデータは得られていない。妊婦に対しては、胎児への潜在的リスク及び出生後の発育に関するリスクを説明すること。 米国の一般的な集団では、臨床的に確認された妊娠における重大な先天性欠損及び自然流産の推定基礎リスクは、それぞれ2～4%及び15～20%である。 *データ* *動物データ* 生殖及び胎児発生に及ぼすネシツムマブの影響を評価する動物試験は実施されていないが、その作用機序に基づくと、PORTRAZZAは胎児に害を及ぼしたり、発生異常を引き起こしたりするおそれがある。マウスでは、EGFRは、胚盤包の着床、胎盤発育、並びに胚・胎児／出生後の生存及び発育などの生殖・発生過程において極めて重要である。胚・胎児又は母体におけるEGFRシグナル伝達が低下又は消失すると、着床を妨げ、（胎盤発育への影響を介して）妊娠の様々な段階における胚・胎児損失が引き起こされるおそれがあり、また発生異常や生存胎児の早期死亡が引き起こされる可能性もある。EGFRシグナル伝達を途絶させたマウスの胚／新生児では、多くの臓器において発生への有害な影響が認められた。ヒトIgG1は胎盤を通過することが明らかになっている。したがって、ネシツムマブは母体から発生中の胎児に移行する可能性がある。 サルでは、ネシツムマブと重複するエピトープに結合するキメラ抗EGFR抗体を器官形成期に投与したところ、投与した母体の羊水中及び胚血清中において抗体への曝露が検出された。出生児において、胎児奇形又はその他の明らかな催奇形性は認められなかったが、胚死亡及び流産の発現率は高まった。 8.2　授乳婦 リスクの概要 ネシツムマブのヒト乳汁中への分泌や、授乳による乳児への影響、乳汁生成に対する影響についての情報はない。授乳された乳児においてPORTRAZZAによる重篤な副作用が発現する可能性があるため、授乳婦に対しては、PORTRAZZAの投与中から最終投与後3ヵ月までは授乳を行わないよう、助言すること。 8.3　生殖可能な男女 避妊 *女性* PORTRAZZAは、作用機序に基づき、妊婦に投与すると胎児に害を及ぼすおそれがある*［特別な患者集団での使用（8.1）を参照のこと］*。生殖可能な女性に対しては、PORTRAZZAの投与中から最終投与後3ヵ月までは有効な避妊法を使用するよう、助言すること。 8.4　小児での使用 小児患者におけるPORTRAZZAの安全性や有効性は確立されていない。 8.5　高齢者での使用

	試験 1 において GC+N 群 545 例のうち、213 例（39%）が 65 歳以上であり、108 例（20%）が 70 歳以上であった。試験 1 の探索的サブグループ解析において、70 歳以上の患者における全生存期間のハザード比は 1.03（95% CI：0.75～1.42）であった。70 歳以上の患者では、70 歳未満の患者と比較して、表 1 *［副作用（6.1）を参照のこと］*に示した副作用のうち、肺塞栓症を含む静脈血栓塞栓性事象の発現率が（3%以上）高かった。 8.6　　腎機能障害 腎機能障害がネシツムマブの曝露量に及ぼす影響を評価する正式な試験は実施されていない。臨床試験のデータを用いた母集団薬物動態解析によると、腎機能はネシツムマブ曝露量に影響を及ぼさないと考えられる *［臨床薬理（12.3）を参照のこと］*。 8.7　　肝機能障害 肝機能障害がネシツムマブの曝露量に及ぼす影響を評価する正式な試験は実施されていない。母集団薬物動態解析によると、軽度又は中等度の肝機能障害は、ネシツムマブ曝露量に影響を及ぼさないと考えられる。PORTRAZZA の臨床試験では、重度肝機能障害の患者は組み入れられなかった *［臨床薬理（12.3）を参照のこと］*。
10.　過量投与	ヒト臨床試験における PORTRAZZA の過量投与の経験は限られたものである。 ヒト用量漸増第 I 相試験において臨床的に検討された PORTRAZZA の最高用量は、1000 mg 週 1 回投与及び隔週投与であった。隔週投与コホートの 9 例中 2 例において、用量制限毒性（グレード 3 の頭痛、嘔吐、及び悪心の併発など）が認められた。PORTRAZZA の過量投与に対する解毒薬は知られていない。

表 1.6.2-2 EU における効能・効果、用法・用量等

国名	EU
（冒頭）	▼本剤は、追加モニタリングの対象である。追加モニタリングによって、新たな安全性情報を速やかに検出することができるようになる。医療関係者は副作用が疑われる事象を全て報告すること。副作用報告に関しては、4.8 項を参照のこと。
1.　販売名	Portrazza 800 mg concentrate for infusion
2.　成分及び含量	50 mL バイアル中に 800 mg のネシツムマブを含有する。 溶液の 1 mL 中に 16 mg のネシツムマブを含有する。 溶液は希釈してから使用する（6.6 項を参照のこと）。 ネシツムマブは、遺伝子組換え技術によりマウス（NS0）細胞で産生されるヒト IgG1 モノクローナル抗体である。 既知の作用を有する添加剤 50 mL バイアル中に約 244.4 mg のナトリウムを含有する。 詳細な添加剤一覧については、6.1 項を参照のこと。
3.　剤形	注射用溶液（無菌溶液）。 微乳白色、無色から微黄色の澄明な液体で pH 6.0 である。
4.　臨床に関する項目	4.1　適応症 ネシツムマブは、ゲムシタビン及びシスプラチン化学療法との併用において、以前に同疾患に対して化学療法を受けたことのない成人の局所進行又は転移性の上皮細胞増殖因子受容体（EGFR）発現の扁平上皮非小細胞肺癌患者に適用される。 4.2　用法及び用量 Portrazza は、癌化学療法の経験のある医師の監督の下で投与すること。 Portrazza の点滴静注時には、重度の注入反応に備えて適切な医療資源を用意しておく必要がある。蘇生用機器を利用できるようにしておくこと。 用量 Portrazza は、ゲムシタビン及びシスプラチンをベースとする化学療法に追加して最大 6 サイクル投与したのち、病勢が進行していない患者に対して病勢進行あるいは忍容できない毒性が認められるまで単独で投与する。 Portrazza の推奨用量は 800 mg（一定用量）を 3 週サイクルの 1 日目及び 8 日目におよそ 60 分かけて点滴静注する。注入速度を下げることが指示された場合、注入時間が 2 時間を超えないようにすること。 注入に伴う反応の徴候について、注入時に患者を観察すること（4.4 項を参照のこと）。

前投与

以前に Portrazza に対してグレード 1～2 の過敏症又は注入に伴う反応が発現した患者には、抗ヒスタミン薬に加えてコルチコステロイド及び解熱薬を前投与することが推奨される。

Portrazza 投与の前には、注入に伴い起こりうる皮膚反応に対して前投与を検討する必要がある（4.4 項を参照のこと）。

用量調節

注入に伴う反応及び皮膚反応の管理に関する推奨事項を表 1 及び表 2 に示す。

過敏症／注入に伴う反応

表 1 – 過敏症／注入に伴う反応の管理に関する推奨事項

グレード[a]	管理に関する推奨事項 （全ての発現）
グレード 1	・注入時間中、注入速度を50%下げる[b]。 ・状態の悪化について患者を観察する。 ・その後の投与については、前投与の項を参照する。
グレード 2	・注入を中止する。反応がグレード1以下に回復した場合、注入速度を50%下げて注入を再開する[b]。 ・状態の悪化について患者を観察する。 ・その後の投与については、前投与の項を参照する。
グレード 3～4	・直ちに投与を中止し、再投与しない。

[a] 有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE、バージョン3.0）に従ったグレード

[b] グレード1又は2の過敏症／注入に伴う反応のために注入速度を下げた場合、その後の注入ではその下げた注入速度を用いることが推奨される。
注入時間は 2 時間を超えないようにすること。

皮膚反応

表 2 – 皮膚反応の管理に関する推奨事項

グレード[a]	管理に関する推奨事項 （全ての発現）
グレード1及び2	・用量調整の必要はない。
グレード 3	・症状がグレード2以下に回復するまで直近の治療サイクルの1日目から最長6週間、一時的に休薬する。2サイクル連続して（6週間）休薬しても症状がグレード2以下に回復しない場合は、投与を中止し、再投与しない。 ・グレード2以下に改善したのち、400 mgに減量して投与を再開する。400 mgで症状が悪化した場合は、投与を中止し、再投与しない。 ・400 mgで1回以上の治療サイクルの間に症状が悪化しなかった場合、600 mgまで増量することができる。600 mgで症状が悪化した場合、症状がグレード2以下に回復するまで直近の治療サイクルの1日目から最長6週間、一時的に休薬する。グレード2以下に回復したのち、400 mgに減量して投与を再開する。 ・600 mgでさらに1回の治療サイクルの間症状が悪化しなかった場合には、800 mgまで増量することができる。 ・グレード 3 の皮膚硬結／線維症が発現した場合には、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。

[a] NCI-CTCAE、バージョン 3.0 に従ったグレード

特別な集団

	小児患者 非小細胞肺癌の適応症に関して、小児に対するネシツムマブの使用経験はない。 *高齢者* すべての患者に推奨されているもの以外の用量調整の必要はない（4.4項及び5.1項を参照のこと）。 *腎障害* 軽度又は中等度の腎障害患者においては、用量調整の必要はない（5.2項を参照のこと）。 重度の腎障害患者に対するネシツムマブ投与に関するデータはない。投与量は減量しないことが望ましい。 *肝障害* 中等度又は重度の肝機能障害患者に対するネシツムマブ投与に関するデータはない（5.2項を参照のこと）。投与量は減量しないことが望ましい。 投与法 Portrazzaは静注用である。注入ポンプを使用して約60分かけて点滴静注する。Portrazzaはプッシュ静注あるいはボーラス注射してはならない。過敏症又は注入に伴う反応の既往がある場合、表1の過敏症／注入に伴う反応の管理に関する推奨事項に従うこと。 注射用塩化ナトリウム9 mg/mL（0.9%）溶液のみを用いて希釈すること。 Portrazzaは、ブドウ糖溶液と混注又は混合しないこと。 投与前の医薬品の希釈に関する指示については、6.6項を参照のこと。 4.3　禁忌 有効成分又は 6.1 項に掲載した添加剤に対する重度又は生命を脅かす過敏症の既往がある患者（4.4 項を参照のこと）。 4.4　特別な警告及び使用上の注意 血栓塞栓事象 ネシツムマブとゲムシタビン及びシスプラチンとの併用で、死亡例を含め、静脈血栓塞栓症（VTE）及び動脈血栓塞栓症（ATE）が認められた（4.8項も参照のこと）。 血栓塞栓事象（肺塞栓症、深部静脈血栓症、心筋梗塞、脳卒中など）の既往がある患者又は血栓塞栓事象の既存の危険因子（高齢、長期臥床の患者、重度の血液量減少がある患者、後天的又は先天的な血栓性疾患など）がある患者に対しては、ネシツムマブの投与を慎重に検討すること。VTE又はATEの既往がある患者では、VTE又はATE発症の相対リスクが約3倍高かった。

	血栓塞栓事象の危険因子が複数ある患者に対しては、ベネフィットがリスクを上回らない限り、ネシツムマブを投与してはならない。 血栓予防は、患者の危険因子（腫瘍空洞形成又は中枢大血管への腫瘍浸潤がある患者における重篤な出血リスク増大など）を慎重に評価してから検討すること。 患者及び医師は、血栓塞栓症の徴候及び症状を知っておく必要がある。息切れ、胸痛、腕や脚の腫脹などの症状が発現した場合には、医師の診察を受けるように患者に指示すること。 VTE又はATEが発現している患者に対してネシツムマブの投与を中止する場合は、個々の患者について十分にリスクベネフィット評価を行ってから検討すること。 進行性の扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌の臨床試験では、ペメトレキセド及びシスプラチンを投与した群より、ペメトレキセド及びシスプラチンにネシツムマブを併用投与した群の方が、重篤な血栓塞栓事象（死亡例も含む）の発現率が高かった（4.8項も参照のこと）。進行性の扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌では、ネシツムマブを追加しても、ペメトレキセド及びシスプラチンのみを投与する群を超える有効性の改善はみられなかった。 <u>心肺機能障害</u> ネシツムマブで心肺停止又は突然死の発現率の上昇が認められた。化学療法のみを受けた患者の0.6%（3/541例）に対して、ペメトレキセド及びシスプラチンにネシツムマブを併用投与した患者の2.8%（15/538例）に心肺停止又は突然死が認められた。ネシツムマブの最終投与から30日以内に15例中12例が死亡し、12例には冠動脈疾患（3例）、低マグネシウム血症（4例）、慢性閉塞性肺疾患（7例）及び高血圧（5例）の既往をはじめとする併存疾患があった。12例中11例が目撃者のいない死亡であった。重大な冠動脈疾患、6ヵ月以内の心筋梗塞、コントロール不良の高血圧及びコントロール不良のうっ血性心不全を有する患者は、主要な試験に登録しなかった。冠動脈疾患、うっ血性心不全又は不整脈がない患者と比較した、これらの併存疾患の既往がある患者における心肺停止又は突然死のリスク増加については明らかではない。 <u>過敏症／注入に伴う反応</u> ネシツムマブで過敏症／注入に伴う反応（IRR）が認められた。事象の発現は通常、ネシツムマブの初回又は2回目の投与後であった。蘇生装置及び適切な医療資源を容易に利用できる状態にして、注入中及び注入後に、過敏症及び注入に伴う反応の徴候について患者を観察すること。以前にグレード1又は2の過敏症又は注入に伴う反応を発現した患者においては、抗ヒスタミン薬に加えてコルチコステロイド及び解熱薬による前投与が推奨される。管理及び用量調整については、4.2項を参照のこと。

	皮膚反応 ネシツムマブで皮膚反応が認められた（4.8項を参照のこと）。皮膚反応は主に治療の初回サイクル中に発現した。管理及び用量調整については4.2項を参照のこと。皮膚の保湿液、日焼け止め、局所ステロイドクリーム（1%ヒドロコルチゾン）及び経口抗生物質（ドキシサイクリンなど）をはじめとする皮膚の予防的治療は、臨床上必要に応じて皮膚反応を管理する際に有用である。患者に対し、保湿液、日焼け止め、局所ステロイドクリームを顔面、手、足、首、背中及び胸部に塗るよう、指導すること。 電解質異常 血清マグネシウム濃度の漸進的な低下が頻繁に発現し（81.3%）、重度の低マグネシウム血症に至る可能性がある（18.7%）（4.8項も参照のこと）。低マグネシウム血症は、投与延期後に同じグレードで再発するか、悪化する可能性がある。ネシツムマブの投与前及び投与終了後に血清マグネシウム、カリウム及びカルシウムなどの血清電解質について、正常範囲内になるまで慎重に患者を観察すること。必要に応じて、電解質を迅速に補充することが望ましい。 高齢者 70歳超の患者では、有効性における全体の群間差は認められなかった。したがって、70歳超の患者の治療を開始する前には、心臓血管の併存疾患、performance status及びネシツブマブを追加した化学療法に対する忍容性について十分に評価すること。 妊娠の可能性のある女性／女性における避妊 ネシツムマブの作用機序及びEGFRの発現が阻害される動物モデルに基づくと、ネシツムマブにより胎児への障害又は発達異常を引き起こす可能性がある。妊娠の可能性のある女性には、ネシツムマブの投与を受けている間に妊娠しないように指導すること。妊娠の可能性のある女性は、ネシツムマブ投与中及び最終投与から3ヵ月間有効な避妊法を用いる必要がある。避妊措置又は禁欲が推奨される（4.6項を参照のこと）。 ナトリウム制限食 Portrazzaには1回の投与当たり244 mgのナトリウムが含有されている。ナトリウム制限食を摂っている患者には考慮すること。 4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用 Portrazza とゲムシタビン／シスプラチンとの間には、薬物相互作用は認められなかった。ゲムシタビン／シスプラチンの薬物動態はネシツムマブとの併用時に影響を受けず、ネシツムマブの薬物動態はゲムシタビン／シスプラチンとの併用時に影響を受けなかった。

	その他のヒトを対象としたネシツムマブとの正式な相互作用試験は実施されていない。 4.6　受胎能、妊娠及び授乳期の使用 妊娠の可能性のある女性／女性における避妊 妊娠の可能性のある女性には、ネシツムマブの投与中に妊娠しないように指導し、妊娠及び胎児に有害である可能性があることを伝えること。妊娠の可能性のある女性は、ネシツムマブ投与中及び最終投与から最長3ヵ月間有効な避妊法を用いる必要がある。避妊措置又は禁欲が推奨される。 妊娠 妊婦にネシツムマブを投与したデータはない。ネシツムマブでは動物の生殖試験は実施されていない。動物モデルに基づくと、上皮成長因子受容体（EGFR）は出生前発生に関与し、発育中の胚における正常な器官形成、増殖及び分化に不可欠であると考えられる。妊婦又は有効な避妊法を実施していない女性には、ベネフィットが胎児へのリスクを上回る場合にのみPortrazzaを投与すること。 授乳 ネシツムマブがヒト乳汁中に移行するかは不明である。乳汁中への移行率及び経口による吸収率は低いと予想される。新生児／乳児へのリスクを排除することはできない。Portrazzaによる治療中及び最終投与から少なくとも4ヵ月は授乳を中止すること。 受胎能 ヒト受胎能に対するネシツムマブの影響に関するデータはない。受胎能を直接評価する動物試験は実施されていない（5.3項を参照のこと）。 4.7　自動車運転及び機械操作の能力に対する影響 Portrazza は、自動車運転及び機械操作の能力に及ぼす影響は知られていない。患者は、治療に伴い集中力や反応力に影響を及ぼす症状が発現した場合、影響が消失するまで自動車運転や機械操作を行わないことが望ましい。 4.8　副作用 安全性プロファイルの概要 ネシツムマブが投与された患者に認められた最も多い重篤な副作用（グレード3以上）は、皮膚反応（6.3 %）及び静脈血栓塞栓事象（4.3%）である。 最も多い副作用は、皮膚反応、静脈血栓塞栓事象及び臨床検査値異常（低マグネシウム血症及びアルブミン補正低カルシウム血症）であった。

副作用の一覧表

扁平上皮非小細胞肺癌の患者に報告された薬物有害反応（ADR）を、MedDRA器官別大分類、頻度及び重症度に基づいて以下に記載する。以下に挙げる慣例に基づいて、頻度の分類を割り当てる：

very common（1/10以上）

common（1/100以上1/10未満）

uncommon（1/1,000以上1/100未満）

rare（1/10,000以上1/1,000未満）

very rare（1/10,000未満）

ADRは、頻度の分類別に重篤度の高いものから順に提示する。

下表には、ネシツムマブとゲムシタビン／シスプラチン（GC）との併用投与（GC+N）群又はGC群に無作為に割り付けられた扁平上皮非小細胞肺癌の成人患者を対象とした国際多施設共同2群無作為化第3相試験であるSQUIRE試験の結果に基づき、ADRの頻度及び重症度を示す。

表 3　SQUIRE 試験で GC+N 群の 1%以上に報告された ADR

器官別大分類	頻度	ADR[a]	GC+N群[b]（N = 538）		GC 群（N = 541）	
			全グレード（%）	グレード 3 以上（%）	全グレード（%）	グレード 3 以上（%）
感染症及び寄生虫症	common	尿路感染	4.1	0.2	1.7	0.2
神経系障害	common	頭痛	8.6	0	5.7	0.4
	common	味覚異常	5.9	0.2	3.3	0
眼障害	common	結膜炎	5.6	0	2.2	0
血管障害	common	静脈血栓塞栓事象	8.2	4.3	5.4	2.6
	common	動脈血栓塞栓事象	4.3	3.0	3.9	2.0
	common	静脈炎	1.7	0	0.4	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	common	喀血	8.2	0.9	5.0	0.9
	common	鼻出血	7.1	0	3.1	0.2
	common	口腔咽頭痛	1.1	0	0.7	0
胃腸障害	very common	嘔吐	28.8	2.8	25.0	0.9
	very common	口内炎	10.4	1.1	6.3	0.6
	common	嚥下障害	2.2	0.6	2.2	0.2
	common	口腔内潰瘍形成	1.5	0	0.4	0
皮膚及び皮下組織障害	very common	皮膚反応	77.9	6.3	11.8	0.6
	common	過敏症反応／注入に伴う反応	1.5	0.4	2.0	0
筋骨格系及び結合組織障害	common	筋痙縮	1.7	0	0.6	0
腎及び尿路障害	common	排尿困難	2.4	0	0.9	0
全身障害及び投与局所様態	very common	発熱	12.3	1.1	11.1	0.4

臨床検査	very common	低マグネシウム血症 [c]	81.3	18.7	70.2	7.2
	very common	アルブミン補正低カルシウム血症 [c]	33.0	4.2	22.9	2.3
	very common	低リン酸血症 [c]	28.9	6.3	22.7	5.7
	very common	低カリウム血症 [c]	23.6	4.4	17.6	3.2
	very common	体重減少	12.1	0.6	6.3	0.6

略語：GC＝ゲムシタビン及びシスプラチン；Portrazza＋GC＝ネシツムマブ＋ゲムシタビン及びシスプラチン；MedDRA＝医薬品規制用語集

a　MedDRAの基本語（バージョン16）。

b　この表は、Portrazza＋GCとGCを直接比較した試験治療の化学療法期間中に発現したADRの頻度を反映したものである。

c　臨床検査項目に基づく。ベースラインと1回以上のベースライン後の結果を有する患者のみを対象とする。

特定の副作用に関する詳細

血栓塞栓事象

静脈血栓塞栓症（VTE）は患者の約8%に認められ、主に肺塞栓症及び深部静脈血栓症として発現した。重度のVTEは患者の約4%に認められた。致死的なVTEの発現率は、両群でほぼ同じであった（0.2%）。動脈血栓塞栓症（ATE）は患者の約4%に認められ、主に脳卒中及び心筋梗塞として発現した。重度のATEは患者の3%に認められた。致死的なATEの発現率は試験群で0.6%、対照群で0.2%であった（4.4項も参照のこと）。

進行性の扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌の臨床試験では、静脈血栓塞栓症（VTE）はPC+N群（ペメトレキセド及びシスプラチンにネシツムマブを併用投与）の約11%に認められ［PC群（ペメトレキセド及びシスプラチンのみを投与）では8%］、主に肺塞栓症及び深部静脈血栓症として発現した。重度のVTEは、PC+N群の約6%に認められた（PC群では4%）。
動脈血栓塞栓症（ATE）はPC+N群の約4%に認められ（PC群では6%）、主に脳卒中及び心筋梗塞として発現した。重度のATEは、PC+N群の約3%に認められた（PC群では4%）。

皮膚反応

皮膚反応は患者の約78%に認められ、主にざ瘡様皮疹、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥、そう痒症、皮膚亀裂、爪囲炎及び手掌・足底発赤知覚不全症候群として発現した。重度の皮膚反応は患者の約6%に認められ、患者の約1.7%が皮膚反応のために投与を中止した。皮膚反応のほとんどは治療の初回サイクル中に発現し、発現から17週間以内に回復した（4.4項も参照のこと）。

注入に伴う反応

注入に伴う反応は患者の1.5%に認められ、主に悪寒、発熱又は呼吸困難として発現した。重度の注入に伴う反応は患者の0.4%に認められた。注入に伴う反応のほとんどは、ネシツムマブの初回又は2回目の投与後に発現した。

	高齢者又はECOG performance status 2の患者における毒性 高齢者及びECOG（米国東海岸癌臨床試験グループ）performance statusスコア2（ECOG PS2）の患者における臨床的に関連する毒性は、ゲムシタビン及びシスプラチンからなる化学療法にネシツムマブを併用投与した患者集団全体とほぼ同じであった。 *長睫毛症* ネシツムマブを投与した患者にグレード1の長睫毛症の孤発例が報告されている。 副作用が疑われる報告 医薬品の承認後に得られた副作用が疑われる事例の報告は重要である。これによって、当該医薬品のベネフィット／リスクのバランスを継続的に確認することが可能となる。医療従事者は、付録Vに示す全国報告システムを通じて、副作用の疑いがある場合にはいかなる事象も報告することを求められる。 4.9　過量投与 ヒト臨床試験ではネシツムマブの過量投与の実績は少ない。第1相ヒト用量漸増試験にて臨床的に検討されたネシツムマブの最高用量は、1000 mgの1週間に1回又は2週間に1回投与である。認められた有害事象は頭痛、嘔吐及び悪心であり、推奨用量における安全性プロファイルと一致するものであった。ネシツブマブの過量投与に対する解毒剤は知られていない。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use PORTRAZZA safely and effectively. See full prescribing information for PORTRAZZA.

PORTRAZZA (necitumumab) injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 2015

WARNING: CARDIOPULMONARY ARREST and HYPOMAGNESEMIA

See full prescription information for complete boxed warning

- **Cardiopulmonary arrest and/or sudden death occurred in 3% of patients treated with PORTRAZZA in combination with gemcitabine and cisplatin. Closely monitor serum electrolytes, including serum magnesium, potassium, and calcium, with aggressive replacement when warranted during and after PORTRAZZA administration. (5.1, 5.2)**
- **Hypomagnesemia occurred in 83% of patients receiving PORTRAZZA in combination with gemcitabine and cisplatin, and was severe in 20%. Monitor patients for hypomagnesemia, hypocalcemia, and hypokalemia prior to each dose of PORTRAZZA during treatment and for at least 8 weeks following completion of PORTRAZZA. Withhold PORTRAZZA for Grade 3 or 4 electrolyte abnormalities. Replete electrolytes as medically appropriate. (5.2)**

---------- INDICATIONS AND USAGE ----------

PORTRAZZA™ is an epidermal growth factor receptor (EGFR) antagonist indicated, in combination with gemcitabine and cisplatin, for first-line treatment of patients with metastatic squamous non-small cell lung cancer. (1.1)

Limitation of Use: PORTRAZZA is not indicated for treatment of non-squamous non-small cell lung cancer. (1.2, 5.6, 14.2)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

Recommended dose of PORTRAZZA is 800 mg (absolute dose) as an intravenous infusion over 60 minutes on Days 1 and 8 of each 3-week cycle. (2.1)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Injection: 800 mg/50 mL (16 mg/mL) solution in a single-dose vial. (3)

---------- CONTRAINDICATIONS ----------

None (4)

---------- WARNINGS AND PRECAUTIONS ----------

- Cardiopulmonary Arrest: Closely monitor serum electrolytes during and after PORTRAZZA. (5.1)
- Hypomagnesemia: Monitor prior to each infusion and for at least 8 weeks following the completion of PORTRAZZA. Withhold PORTRAZZA for Grade 3 or 4 electrolyte abnormalities; subsequent cycles of PORTRAZZA may be administered in these patients once electrolyte abnormalities have improved to Grade ≤2. Replete electrolytes as necessary. (5.2)
- Venous and Arterial Thromboembolic Events (VTE and ATE): Discontinue PORTRAZZA for severe VTE or ATE. (5.3)
- Dermatologic Toxicities: Monitor for dermatologic toxicities and withhold or discontinue PORTRAZZA for severe toxicity. Limit sun exposure. (2.3, 5.4)
- Infusion-Related Reactions: Monitor for signs and symptoms during and following infusion. Discontinue PORTRAZZA for severe reactions. (2.3, 5.5)
- Increased Toxicity: Non-Squamous NSCLC - Increased toxicity and increased mortality. (5.6)
- Embryo-Fetal Toxicity: Can cause fetal harm. Advise females of reproductive potential of the potential risk to a fetus and to use effective contraception. (5.7, 8.1, 8.3)

----------ADVERSE REACTIONS----------

The most common adverse reactions (all grades) observed in PORTRAZZA-treated patients at a rate of ≥30% and ≥2% higher than gemcitabine and cisplatin alone arm were rash and hypomagnesemia. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Eli Lilly and Company at 1-800-LillyRx (1-800-545-5979) or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

Lactation: Do not breastfeed. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION

Revised: 11/2015

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: CARDIOPULMONARY ARREST and HYPOMAGNESEMIA

1 INDICATIONS AND USAGE
- 1.1 Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)
- 1.2 Limitation of Use

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 2.1 Recommended Dose and Schedule
- 2.2 Premedication
- 2.3 Dose Modifications
- 2.4 Preparation for Administration
- 2.5 Administration

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
- 5.1 Cardiopulmonary Arrest
- 5.2 Hypomagnesemia
- 5.3 Venous and Arterial Thromboembolic Events
- 5.4 Dermatologic Toxicities
- 5.5 Infusion-Related Reactions
- 5.6 Non-Squamous NSCLC - Increased Toxicity and Increased Mortality
- 5.7 Embryo-Fetal Toxicity

6 ADVERSE REACTIONS
- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Immunogenicity

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment
- 8.7 Hepatic Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 12.1 Mechanism of Action
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES
- 14.1 Squamous Non-Small Cell Lung Cancer
- 14.2 Non-Squamous NSCLC - Lack of Efficacy

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
- 16.1 How Supplied
- 16.2 Storage and Handling

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: CARDIOPULMONARY ARREST and HYPOMAGNESEMIA

- **Cardiopulmonary arrest and/or sudden death occurred in 3.0% of patients treated with PORTRAZZA in combination with gemcitabine and cisplatin. Closely monitor serum electrolytes, including serum magnesium, potassium, and calcium, with aggressive replacement when warranted during and after PORTRAZZA administration *[see Warnings and Precautions (5.1, 5.2)]*.**
- **Hypomagnesemia occurred in 83% of patients receiving PORTRAZZA in combination with gemcitabine and cisplatin, and was severe in 20% of patients. Monitor patients for hypomagnesemia, hypocalcemia, and hypokalemia prior to each dose of PORTRAZZA during treatment and for at least 8 weeks following completion of PORTRAZZA. Withhold PORTRAZZA for Grade 3 or 4 electrolyte abnormalities. Replete electrolytes as medically appropriate *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.**

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

PORTRAZZA™ is indicated, in combination with gemcitabine and cisplatin, for first-line treatment of patients with metastatic squamous non-small cell lung cancer.

1.2 Limitation of Use

PORTRAZZA is not indicated for treatment of non-squamous non-small cell lung cancer *[see Warnings and Precautions (5.6) and Clinical Studies (14.2)]*.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dose and Schedule

The recommended dose of PORTRAZZA is 800 mg administered as an intravenous infusion over 60 minutes on Days 1 and 8 of each 3-week cycle prior to gemcitabine and cisplatin infusion. Continue PORTRAZZA until disease progression or unacceptable toxicity.

2.2 Premedication

- For patients who have experienced a previous Grade 1 or 2 infusion-related reaction (IRR), pre-medicate with diphenhydramine hydrochloride (or equivalent) prior to all subsequent PORTRAZZA infusions *[see Dosage and Administration (2.3)]*.
- For patients who have experienced a second Grade 1 or 2 occurrence of IRR, pre-medicate for all subsequent infusions, with diphenhydramine hydrochloride (or equivalent), acetaminophen (or equivalent), and dexamethasone (or equivalent) prior to each PORTRAZZA infusion *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

2.3 Dose Modifications

Infusion-Related Reactions (IRR)

- Reduce the infusion rate of PORTRAZZA by 50% for Grade 1 IRR *[see Dosage and Administration (2.2) and Warnings and Precautions (5.5)]*.
- Stop the infusion for Grade 2 IRR until signs and symptoms have resolved to Grade 0 or 1; resume PORTRAZZA at 50% reduced rate for all subsequent infusions *[see Dosage and Administration (2.2) and Warnings and Precautions (5.5)]*.
- Permanently discontinue PORTRAZZA for Grade 3 or 4 IRR *[see Dosage and Administration (2.2) and Warnings and Precautions (5.5)]*.

Dermatologic Toxicity

- Withhold PORTRAZZA for Grade 3 rash or acneiform rash until symptoms resolve to Grade ≤2, then resume PORTRAZZA at reduced dose of 400 mg for at least 1 treatment cycle. If symptoms do not worsen, may increase dose to 600 mg and 800 mg in subsequent cycles.
- Permanently discontinue PORTRAZZA if:
  - Grade 3 rash or acneiform rash do not resolve to Grade ≤2 within 6 weeks,
  - Reactions worsen or become intolerable at a dose of 400 mg

- Patient experiences Grade 3 skin induration/fibrosis *[see Warnings and Precautions (5.4) and Adverse Reactions (6.1)]* or
- Grade 4 dermatologic toxicity *[see Warnings and Precautions (5.4) and Adverse Reactions (6.1)]*.

2.4 Preparation for Administration

Inspect vial contents for particulate matter and discoloration prior to dilution *[see Description (11)]*. Discard the vial if particulate matter or discoloration is identified. Store vials in a refrigerator at 2° to 8°C (36˚ to 46˚F) until time of use. Keep the vial in the outer carton in order to protect from light *[see How Supplied/Storage and Handling (16.2)]*.

- Dilute the required volume of PORTRAZZA with 0.9% Sodium Chloride Injection, USP in an intravenous infusion container to a final volume of 250 mL. Do not use solutions containing dextrose.
- Gently invert the container to ensure adequate mixing.
- DO NOT FREEZE OR SHAKE the infusion solution. DO NOT dilute with other solutions or co-infuse with other electrolytes or medication.
- Store diluted infusion solution for no more than 24 hours at 2° to 8°C (36° to 46°F), or no more than 4 hours at room temperature (up to 25°C [77°F]).
- Discard vial with any unused portion of PORTRAZZA.

2.5 Administration

Visually inspect the diluted solution for particulate matter and discoloration prior to administration. If particulate matter or discoloration is identified, discard the solution.

Administer diluted PORTRAZZA infusion via infusion pump over 60 minutes through a separate infusion line. Flush the line with 0.9% Sodium Chloride Injection, USP at the end of the infusion.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 800 mg/50 mL (16 mg/mL) solution in a single-dose vial

4 CONTRAINDICATIONS

None

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Cardiopulmonary Arrest

Cardiopulmonary arrest or sudden death occurred in 15 (3%) of 538 patients treated with PORTRAZZA plus gemcitabine and cisplatin as compared to 3 (0.6%) of 541 patients treated with gemcitabine and cisplatin alone in Study 1. Twelve of the fifteen patients died within 30 days of the last dose of PORTRAZZA and had comorbid conditions including history of coronary artery disease (n=3), hypomagnesemia (n=4), chronic obstructive pulmonary disease (n=7), and hypertension (n=5). Eleven of the 12 patients had an unwitnessed death. Patients with significant coronary artery disease, myocardial infarction within 6 months, uncontrolled hypertension, and uncontrolled congestive heart failure were not enrolled in Study 1. The incremental risk of cardiopulmonary arrest or sudden death in patients with a history of coronary artery disease, congestive heart failure, or arrhythmias as compared to those without these comorbid conditions is not known.

Closely monitor serum electrolytes, including serum magnesium, potassium, and calcium prior to each infusion of PORTRAZZA during treatment and after PORTRAZZA administration for at least 8 weeks after the last dose. Withhold PORTRAZZA for Grade 3 or 4 electrolyte abnormalities; subsequent cycles of PORTRAZZA may be administered in these patients once electrolyte abnormalities have improved to Grade ≤2. Replete electrolytes as medically appropriate *[see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.2)]*.

5.2 Hypomagnesemia

Hypomagnesemia occurred in 83% of 461/538 patients with available laboratory results treated with PORTRAZZA as compared to 70% of 457/541 patients with available laboratory results treated with gemcitabine and cisplatin alone in Study 1. Hypomagnesemia was severe (Grade 3 or 4) in 20% of the patients treated with PORTRAZZA compared to 7% of the patients treated with gemcitabine and cisplatin alone. The median time to development of hypomagnesemia and accompanying electrolyte abnormalities was 6 weeks (25^{th} percentile 4 weeks; 75^{th} percentile 9 weeks) after initiation of PORTRAZZA. Monitor patients for hypomagnesemia, hypocalcemia, and hypokalemia prior to each infusion of PORTRAZZA during treatment and for at least 8 weeks following the completion of PORTRAZZA. Withhold PORTRAZZA

for Grade 3 or 4 electrolyte abnormalities; subsequent cycles of PORTRAZZA may be administered in these patients once hypomagnesemia and related electrolyte abnormalities have improved to Grade ≤2. Replete electrolytes as medically appropriate *[see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.1), and Adverse Reactions (6.1)].*

5.3 Venous and Arterial Thromboembolic Events

Venous and arterial thromboembolic events (VTE and ATE), some fatal, were observed with PORTRAZZA in combination with gemcitabine and cisplatin. In Study 1, the incidence of VTE was 9% in patients receiving PORTRAZZA plus gemcitabine and cisplatin versus 5% in patients receiving gemcitabine and cisplatin alone and the incidence of Grade 3 or higher VTE was 5% versus 3%, respectively. The incidence of fatal VTEs was similar between arms (0.2% versus 0.2%). The most common VTEs were pulmonary embolism (5%) and deep-vein thrombosis (2%).

The incidence of ATEs of any grade was 5% versus 4% and the incidence of Grade 3 or higher ATE was 4% versus 2% in the PORTRAZZA containing and gemcitabine and cisplatin arms, respectively, in Study 1. The most common ATEs were cerebral stroke and ischemia (2%) and myocardial infarction (1%).

In an exploratory analysis of Study 1, the relative risk of VTE or ATE was approximately 3-fold higher in patients with a reported history of VTE or ATE than in patients with no reported history of VTE or ATE.

Discontinue PORTRAZZA for patients with serious or life threatening VTE or ATE.

5.4 Dermatologic Toxicities

Dermatologic toxicities, including rash, dermatitis acneiform, acne, dry skin, pruritus, generalized rash, skin fissures, maculo-papular rash and erythema, occurred in 79% of patients receiving PORTRAZZA in Study 1. Skin toxicity was severe in 8% of patients. Skin toxicity usually developed within the first 2 weeks of therapy and resolved within 17 weeks after onset. For Grade 3 skin reactions, modify the dose of PORTRAZZA *[see Dosage and Administration (2.3) and Adverse Reactions (6.1)]*. Limit sun exposure *[see Patient Counseling Information (17)]*.

Discontinue PORTRAZZA for severe (Grade 4) skin reactions, or for Grade 3 skin induration/fibrosis.

5.5 Infusion-Related Reactions

In Study 1, 1.5% of PORTRAZZA treated patients experienced IRRs of any severity with 0.4% Grade 3 IRR. No patients received premedication for IRR for the first dose of PORTRAZZA in Study 1. Most IRRs occurred after the first or second administration of PORTRAZZA. Monitor patients during and following PORTRAZZA infusion for signs and symptoms of IRR. Discontinue PORTRAZZA for serious or life-threatening IRR *[see Dosage and Administration (2*.3) *and Adverse Reactions (6.1)]*.

5.6 Non-Squamous NSCLC - Increased Toxicity and Increased Mortality

PORTRAZZA is not indicated for the treatment of patients with non-squamous NSCLC. In a study of PORTRAZZA plus pemetrexed and cisplatin (PC) versus PC alone (Study 2), patients treated with PORTRAZZA and PC experienced more serious (51% versus 41%) and fatal toxicities (16% versus 10%) and cardiopulmonary arrest/sudden death within 30 days of the last study drug (3.3% versus 1.3%) compared to patients who received PC alone *[see Clinical Studies (14.2)]*.

5.7 Embryo-Fetal Toxicity

Based on animal data and its mechanism of action, PORTRAZZA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Disruption or depletion of EGFR in animal models results in impairment of embryofetal development including effects on placental, lung, cardiac, skin, and neural development. The absence of EGFR signaling has resulted in embryolethality as well as post-natal death in animals. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with PORTRAZZA and for three months following the final dose *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)* and *Clinical Pharmacology (12.1)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse drug reactions are discussed in greater detail in other sections of the label:

- Cardiopulmonary Arrest *[see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)]*.
- Hypomagnesemia *[see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.2)]*.
- Venous and Arterial Thromboembolic Events *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.
- Dermatologic Toxicities *[see Dosage and Administration (2.3) and Warnings and Precautions (5.4)]*.
- Infusion-Related Reactions *[see Dosage and Administration (2.2, 2.3) and Warnings and Precautions (5.5)]*.
- Non-Squamous NSCLC - Increased Toxicity and Increased Mortality *[see Warnings and Precautions (5.6) and Clinical Studies (14.2)]*.

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety of PORTRAZZA was evaluated in two randomized, open-label trials comparing PORTRAZZA plus gemcitabine and cisplatin to gemcitabine and cisplatin alone in patients with squamous NSCLC (Study 1), and PORTRAZZA plus pemetrexed and cisplatin to pemetrexed and cisplatin alone in patients with non-squamous NSCLC (Study 2). Since the data in Study 2 demonstrated similar incidence of adverse reactions over control as observed in Study 1, the safety data from Study 1 alone is described below.

For patients who received at least 1 dose of treatment in Study 1, the median age was 62 years (range 32 to 84), 83% were male; 84% were Caucasian; and 92% were smokers. Baseline ECOG performance status was 0 or 1 for 91%, and 2 for 9% of patients; 90% had metastatic disease in 2 or more sites. Patients received PORTRAZZA 800 mg intravenously on days 1 and 8 of each 21 day cycle in combination with up to six cycles of gemcitabine (1250 mg/m^2 on days 1 and 8) and cisplatin (75 mg/m^2 on day 1). Patients received PORTRAZZA until progressive disease or unacceptable toxicity.

Patients in the gemcitabine and cisplatin alone arm received a maximum of 6 cycles, while patients in the PORTRAZZA plus gemcitabine and cisplatin arm demonstrating at least stable disease were permitted to continue to receive additional cycles of PORTRAZZA until disease progression or unacceptable toxicity. The median duration of exposure to PORTRAZZA in 538 patients who received at least 1 dose of treatment in Study 1 was 4.6 months (range 0.5 months to 34 months), including 182 patients exposed for at least 6 months and 41 patients exposed for greater than 1 year. Patients were monitored for safety until 30 days after treatment discontinuation and resolution of treatment-emergent adverse events.

The most common adverse reactions (all grades) observed in PORTRAZZA-treated patients at a rate of ≥15% and ≥2% higher than gemcitabine and cisplatin alone were rash (44%), vomiting (29%), diarrhea (16%), and dermatitis acneiform (15%). The most common severe (Grade 3 or higher) adverse events that occurred at a ≥2% higher rate in PORTRAZZA-treated patients compared to patients treated with gemcitabine and cisplatin alone were venous thromboembolic events (5%; including pulmonary embolism), rash (4%), and vomiting (3%).

Table 1 contains selected adverse drug reactions observed in Study 1 at an incidence of ≥5% in the PORTRAZZA arm and at ≥2% higher incidence than the control arm.

Table 1: Adverse Reactions Occurring at Incidence Rate ≥5% All Grades or a ≥2% Grade 3-4 Difference Between Arms in Patients Receiving PORTRAZZA in Study 1

Adverse Reactions (MedDRA) System Organ Class	PORTRAZZA PLUS GEMCITABINE AND CISPLATIN N=538 (%)		GEMCITABINE AND CISPLATIN N=541 (%)	
	All Grades (Frequency %)	Grade 3-4 (Frequency %)	All Grades (Frequency %)	Grade 3-4 (Frequency %)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders				
Rash	44	4	6	0.2
Dermatitis Acneiform	15	1	0.6	0
Acne	9	0.4	0.6	0
Pruritus	7	0.2	0.9	0.2
Dry Skin	7	0	1	0
Skin fissures	5	0.4	0	0
Gastrointestinal Disorders				
Vomiting	29	3	25	0.9
Diarrhea	16	2	11	1
Stomatitis	11	1	6	0.6
Investigations				
Weight decreased	13	0.7	6	0.6
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders				
Hemoptysis	10	1	5	0.9
Pulmonary embolism[a]	5	4	2	2
Nervous System Disorders				
Headache	11	0	6	0.4
Vascular Disorders				
Venous Thromboembolic Events (VTE)[b]	9	5	5	3
Infections and Infestations				
Paronychia	7	0.4	0.2	0
Eye Disorders				
Conjunctivitis[c]	7	0.4	2	0

[a] Pulmonary embolism is also included in the composite term venous thromboembolic events under system organ class vascular disorders.

[b] VTE is a composite term which includes: pulmonary embolism, deep vein thrombosis, thrombosis, mesenteric veins thrombosis, pulmonary artery thrombosis, pulmonary venous thrombosis, venous thrombosis limb, axillary vein thrombosis, thrombophlebitis, thrombosis in device, vena cava thrombosis, venous thrombosis, subclavian vein thrombosis, superior vena cava syndrome, and thrombophlebitis superficial.

[c] Conjunctivitis is a composite term that includes conjunctivitis, eye irritation, vision blurred, conjunctivitis bacterial, dry eye, visual acuity reduced, blepharitis, allergic blepharitis, conjunctiva hemorrhage, eye infection, eye pain, lacrimation increased, ocular hyperemia, Sjogren's syndrome, visual impairment, and eye pruritus.

Clinically relevant adverse reactions (all grades) reported in ≥1% and <5% of patients treated with PORTRAZZA were: dysphagia (3%), oropharyngeal pain (1%), muscle spasms (2%), phlebitis (2%), and hypersensitivity/IRR (1.5%).

In Study 1, 12% of the patients on the PORTRAZZA arm discontinued study treatment due to an adverse reaction. The most common PORTRAZZA related toxicity leading to PORTRAZZA discontinuation was skin rash (1%).

Table 2 contains selected electrolyte abnormalities observed in Study 1 according to laboratory assessment at an incidence of >10% in the PORTRAZZA arm and at >2% higher incidence than the control arm.

The median time to onset of hypomagnesemia was 6 weeks (25^{th} percentile 4 weeks; 75^{th} percentile 9 weeks). Hypomagnesemia was reported as resolved in 43% of the patients who received PORTRAZZA. In Study 1, 32% of the patients in the PORTRAZZA arm and 16% of the patients who received gemcitabine and cisplatin alone received magnesium replacement.

Table 2: Electrolyte Abnormalities according to Laboratory Assessment at Incidence Rate >10% and a >2% Difference between Arms in Patients Receiving PORTRAZZA in Study 1[a]

LABORATORY PARAMETER	PORTRAZZA PLUS GEMCITABINE AND CISPLATIN N=538			GEMCITABINE AND CISPLATIN N=541		
	N[a]	All Grades (Frequency %)	Grade 3 or 4 (Frequency %)	N[a]	All Grades (Frequency %)	Grade 3 or 4 (Frequency %)
Hypomagnesemia	461	83	20	457	70	7
Hypokalemia	505	28	5	505	18	3
Hypocalcemia	502	45	6	499	30	2
Hypocalcemia (albumin corrected)	477	36	4	480	23	2
Hypophosphatemia	462	31	8	454	23	6

[a] Only patients with baseline and at least one post-baseline result are included.

6.2 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is the potential for immunogenicity. In clinical trials, treatment-emergent anti-necitumumab antibodies (ADA) were detected in 4.1% (33/814) of patients using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Neutralizing antibodies were detected in 1.4% (11/814) of patients post exposure to PORTRAZZA. No relationship was found between the presence of ADA and incidence of infusion-related reactions. The impact of ADA on efficacy (overall survival) could not be assessed due to the limited number of patients with treatment-emergent ADA. In Study 1, the exposure to necitumumab was lower in patients with ADA post-treatment than in patients without detectable ADA *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of incidence of antibodies to PORTRAZZA with the incidences of antibodies to other products may be misleading.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on animal data and its mechanism of action, PORTRAZZA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Clinical Pharmacology (12.1)].* Disruption or depletion of EGFR in animal models results in impairment of embryo-fetal development including effects on placental, lung, cardiac, skin, and neural development. The absence of EGFR signaling has resulted in embryolethality as well as post-natal death in animals *(see Data)*. No animal reproduction studies have been conducted with necitumumab. There are no available data for PORTRAZZA exposure in pregnant women. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus, and the risk to postnatal development.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Data

Animal Data

No animal studies have been conducted to evaluate the effect of necitumumab on reproduction and fetal development; however, based on its mechanism of action, PORTRAZZA can cause fetal harm or developmental anomalies. In mice, EGFR is critically important in reproductive and developmental processes including blastocyst implantation, placental development, and embryo-fetal/postnatal survival and development. Reduction or elimination of embryo-fetal or maternal EGFR signaling can prevent implantation, can cause embryo-fetal loss during various stages of gestation (through effects on placental development) and can cause developmental anomalies and early death in surviving fetuses. Adverse developmental outcomes were observed in multiple organs in embryos/neonates of mice with disrupted EGFR signaling. Human IgG1 is known to cross the placenta; therefore, necitumumab has the potential to be transmitted from the mother to the developing fetus.

In monkeys, administration of a chimeric anti-EGFR antibody that binds to an epitope overlapping that of necitumumab during the period of organogenesis resulted in detectable exposure of the antibody in the amniotic fluid and

in the serum of embryos from treated dams. While no fetal malformations or other clear teratogenic effects occurred in offspring, there was an increased incidence of embryolethality and abortions.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of necitumumab in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed infants from PORTRAZZA, advise a nursing woman not to breastfeed during treatment with PORTRAZZA and for three months following the final dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

Females

Based on its mechanism of action, PORTRAZZA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Use in Specific Populations (8.1)]*. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with PORTRAZZA and for three months following the final dose.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of PORTRAZZA have not been established in pediatric patients.

8.5 Geriatric Use

Of the 545 patients in the PORTRAZZA plus gemcitabine and cisplatin arm in Study 1, 213 (39%) were 65 years and over, while 108 (20%) were 70 years and over. In an exploratory subgroup analysis of Study 1, the hazard ratio for overall survival in patients 70 years or older was 1.03 (95% CI: 0.75, 1.42). Of the adverse reactions listed in Table 1 *[see Adverse Reactions (6.1)]*, there was a higher incidence (≥3%) of venous thromboembolic events including pulmonary embolism in patients age 70 and over compared to those who were younger than age 70.

8.6 Renal Impairment

No formal studies have been conducted to evaluate the effect of renal impairment on the exposure to necitumumab. Renal function has no influence on the exposure to necitumumab based on the population pharmacokinetic analysis of data from clinical trials *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.7 Hepatic Impairment

No formal studies have been conducted to evaluate the effect of hepatic impairment on the exposure to necitumumab. Mild or moderate hepatic impairment has no influence on the exposure to necitumumab based on the population pharmacokinetic analysis. No patients with severe hepatic impairment were enrolled in the clinical trials with PORTRAZZA *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

10 OVERDOSAGE

There has been limited experience with PORTRAZZA overdose in human clinical trials.

The highest dose of PORTRAZZA studied clinically in a human dose-escalation Phase 1 study was 1000 mg once a week and once every other week. Two out of 9 patients in the every other week cohort experienced dose-limiting toxicities (e.g., a combination of Grade 3 headache, vomiting, and nausea). There is no known antidote for PORTRAZZA overdose.

11 DESCRIPTION

Necitumumab is an anti-EGFR recombinant human monoclonal antibody of the IgG1 kappa isotype that specifically binds to the ligand binding site of the human EGFR. Necitumumab has an approximate molecular weight of 144.8 kDa. Necitumumab is produced in genetically engineered mammalian NS0 cells.

PORTRAZZA is a sterile, preservative free, clear to slightly opalescent and colorless to slightly yellow solution. PORTRAZZA is available in single-dose vials for intravenous infusion following dilution. Each vial contains 800 mg PORTRAZZA in 50 mL (16 mg/mL).

Each mL contains necitumumab (16 mg), citric acid anhydrous (0.256 mg), glycine (9.984 mg), mannitol (9.109 mg), polysorbate 80 (0.1 mg), sodium chloride (2.338 mg), sodium citrate dihydrate (2.55 mg), and water for injection, pH 6.0.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Necitumumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody that binds to the human epidermal growth factor receptor (EGFR) and blocks the binding of EGFR to its ligands. Expression and activation of EGFR has been correlated with malignant progression, induction of angiogenesis, and inhibition of apoptosis. Binding of necitumumab induces EGFR internalization and degradation in vitro. In vitro, binding of necitumumab also led to antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) in EGFR-expressing cells.

In in vivo studies using xenograft models of human cancer, including non-small cell lung carcinoma, administration of necitumumab to implanted mice resulted in increased antitumor activity in combination with gemcitabine and cisplatin as compared to mice receiving gemcitabine and cisplatin alone.

12.3 Pharmacokinetics

Based on population pharmacokinetic (popPK) analysis of serum concentration data from patients in clinical studies with PORTRAZZA, necitumumab exhibits dose-dependent kinetics. Following the administration of PORTRAZZA 800 mg on Days 1 and 8 of each 21 day cycle, the estimated mean total systemic clearance (CL_{tot}) at steady state is 14.1 mL/h (CV=39%), the steady state volume of distribution (V_{ss}) is 7.0 L (CV=31%) and the elimination half-life is approximately 14 days. The predicted time to reach steady state is approximately 100 days.

Specific Populations

Effect of Age, Body Weight, Sex and Race:

Based on the popPK analysis with data obtained in 807 patients, age (range 19-84 years), sex (75% males), and race (85% Whites) have no effect on the systemic exposure of necitumumab.

Body weight is identified as a covariate in the popPK analysis; however, weight-based dosing is not expected to significantly decrease the variability in exposure. No dose adjustment based on body weight is necessary.

Renal Impairment

Patients with Renal Impairment — PopPK analysis did not identify a correlation between necitumumab exposure and renal function as assessed by estimated creatinine clearance ranging from 11-250 mL/min.

Hepatic Impairment

Patients with Hepatic Impairment — PopPK analysis did not identify a correlation between the exposure of necitumumab and hepatic function as assessed by alanine aminotransferase (ranging from 2-615 U/L), aspartate transaminase (ranging from 1.2-619 U/L) and total bilirubin (ranging from 0.1-106 µmol/L).

Drug Interactions

Effect of Necitumumab on Gemcitabine and Cisplatin

In 12 patients with advanced solid tumors who received gemcitabine and cisplatin in combination with PORTRAZZA, the geometric mean dose-normalized AUC of gemcitabine was increased by 22% and C_{max} increased by 63% compared to administration of gemcitabine and cisplatin alone while exposure to cisplatin was unchanged.

Effect of Gemcitabine and Cisplatin on Necitumumab

Concomitant administration of gemcitabine and cisplatin had no effect on the exposure of necitumumab.

Immunogenicity

In Study 1, the CL_{tot} of necitumumab was 26% higher and $C_{ss,ave}$ was 34% lower in patients who tested positive for anti-necitumumab antibodies (ADA) post-treatment than patients who tested negative for ADA post-treatment.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No studies have been performed to assess the potential of necitumumab for carcinogenicity or genotoxicity.

Fertility studies have not been performed with necitumumab.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Squamous Non-Small Cell Lung Cancer

Study 1 was a randomized, multi-center open-label, controlled trial conducted in 1093 patients receiving gemcitabine and cisplatin first-line chemotherapy for metastatic squamous NSCLC. Patients were randomized (1:1) to receive PORTRAZZA plus gemcitabine and cisplatin or gemcitabine and cisplatin alone. Stratification factors were ECOG performance status (0, 1 versus 2) and geographic region (North America, Europe, and Australia versus South America, South Africa, and India versus Eastern Asia). Gemcitabine (1250 mg/m^2, Days 1 and 8) plus cisplatin (75 mg/m^2, Day 1) were administered every 3 weeks (1 cycle) for a maximum of 6 cycles in the absence of disease progression or unacceptable toxicity. PORTRAZZA (800 mg by intravenous infusion on Days 1 and 8 of each 3-week cycle) was administered prior to gemcitabine and cisplatin. Patients demonstrating at least stable disease on PORTRAZZA plus gemcitabine and cisplatin were to continue PORTRAZZA as a single agent in the absence of disease progression or unacceptable toxicity after completion of 6 planned courses of chemotherapy or if chemotherapy was discontinued for toxicity.

Of the 1093 randomized patients, the median age was 62 years (range 32 to 86), 83% were male; 84% were Caucasian; and 91% were smokers. The majority of the patients (87%) were enrolled in North America, Europe and Australia, 36 patients (3%) were enrolled at clinical sites in the U.S., 6% of the patients were enrolled in South America, South Africa and India and 8% enrolled at clinical sites in Eastern Asia. Baseline ECOG performance status was 0 or 1 for 91%, and 2 for 9% of patients; 91% had metastatic disease in 2 or more sites. In the PORTRAZZA plus gemcitabine and cisplatin arm, 51% of patients continued PORTRAZZA after completion or discontinuation of chemotherapy. Use of post-study systemic therapy was 47% in the PORTRAZZA plus gemcitabine and cisplatin arm, and 45% in the gemcitabine and cisplatin arm.

The main outcome measure was overall survival (OS). Investigator-assessed progression-free survival (PFS) and overall response rate (ORR) were also assessed. Overall survival and PFS were statistically significantly improved in patients randomized to receive PORTRAZZA plus gemcitabine and cisplatin compared to gemcitabine and cisplatin alone. There was no difference in ORR between arms, with an ORR of 31% (95% CI 27, 35) for PORTRAZZA plus gemcitabine and cisplatin arm and an ORR of 29% (95% CI 25, 33) for gemcitabine and cisplatin arm, p-value 0.40.

Efficacy results are shown in Table 3 and Figure 1.

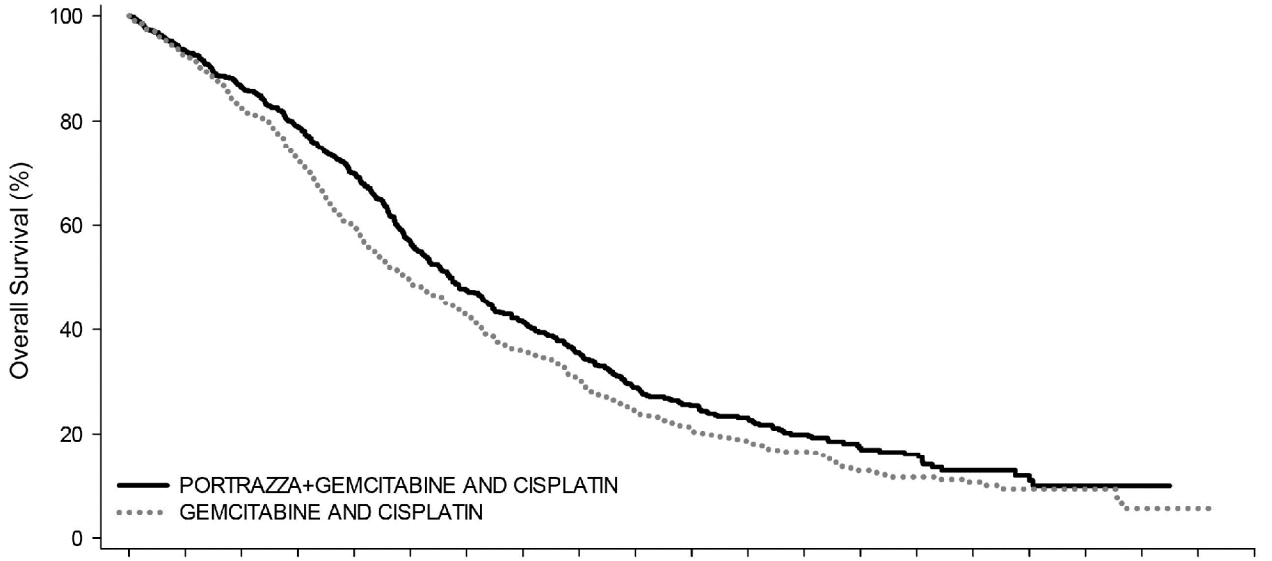
Table 3: Efficacy Results for Metastatic Squamous Non-Small Cell Lung Cancer

	PORTRAZZA PLUS GEMCITABINE AND CISPLATIN N=545	**GEMCITABINE AND CISPLATIN N=548**
Overall Survival		
Number of deaths (%)	418 (77%)	442 (81%)
Median – months (95% CI)[a]	11.5 (10.4, 12.6)	9.9 (8.9, 11.1)
Stratified Hazard Ratio (95% CI)	0.84 (0.74, 0.96)	
Stratified Log-rank p-value	0.01	
Progression-Free Survival[b]		
Number of events (%)	431 (79%)	417 (76%)
Median – months (95% CI)	5.7 (5.6, 6.0)	5.5 (4.8, 5.6)
Stratified Hazard Ratio (95% CI)	0.85 (0.74, 0.98)	
Stratified Log-rank p-value	0.02	

[a] Abbreviations: CI = confidence interval

[b] Investigator assessed

Figure 1: Kaplan-Meier Curves of Overall Survival in Patients with Metastatic Squamous Non-Small Cell Lung Cancer



Number at Risk

PORTRAZZA+GEMCITABINE AND CISPLATIN	545	496	450	407	358	291	243	208	176	130	101	84	61	42	32	20	11	3	3	0	0
GEMCITABINE AND CISPLATIN	548	494	435	379	308	254	219	182	153	115	80	63	49	33	27	19	9	7	3	1	0

14.2 Non-Squamous NSCLC - Lack of Efficacy

Lack of efficacy of PORTRAZZA in combination with pemetrexed and cisplatin for the treatment of patients with metastatic non-squamous non-small cell lung cancer was determined in one randomized, open-label, multicenter trial (Study 2). The study was closed prematurely after 633 patients were enrolled due to increased incidence of death due to any cause and of thromboembolic events in the PORTRAZZA arm. Patients with no prior chemotherapy for metastatic disease were randomized (1:1) to receive PORTRAZZA plus pemetrexed and cisplatin or pemetrexed and cisplatin alone. Stratification factors were smoking status (non-smokers versus light smokers versus smokers), ECOG performance status (0 - 1 versus 2), histology (adenocarcinoma/large cell versus others), and geographic region. PORTRAZZA (800 mg, Days 1 and 8 of each 3-week cycle) was administered prior to pemetrexed and cisplatin. Patients demonstrating at least stable disease on PORTRAZZA plus pemetrexed and cisplatin were to continue PORTRAZZA as a single agent in the absence of disease progression or unacceptable toxicity after completion of 6 planned courses of chemotherapy.

Of the 633 patients, 315 were randomized to PORTRAZZA plus pemetrexed and cisplatin arm and 318 in the pemetrexed and cisplatin arm. The median age was 61 years, 67 % were male, 93% were Caucasian and 94% had ECOG PS 0 or 1. More than 75% were smokers and 89% had adenocarcinoma histology.

The main efficacy outcome was OS. Progression-free survival and ORR were also assessed. Addition of PORTRAZZA to pemetrexed and cisplatin did not improve OS [HR=1.01; 95%CI (0.84, 1.21); p-value = 0.96)]; PFS [HR=0.96; 95% CI (0.8, 1.16)] or ORR (31% in the PORTRAZZA plus pemetrexed and cisplatin arm and 32% in the pemetrexed and cisplatin alone arm).

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

PORTRAZZA is supplied in single-dose vials as a sterile, preservative-free solution:

- 800 mg/50 mL (16 mg/mL) NDC 0002-7716-01

16.2 Storage and Handling

Store vials in a refrigerator at 2° to 8°C (36° to 46°F) until time of use. Keep the vial in the outer carton in order to protect from light. DO NOT FREEZE OR SHAKE the vial.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Hypomagnesemia

Advise patients of risk of decreased blood levels of magnesium, potassium and calcium. Take medicines to replace the electrolytes exactly as advised by the physician. *[see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.2)]*

Venous and Arterial Thromboembolic Events

Advise patients of increased risk of venous and arterial thromboembolic events *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Skin reactions

Advise patients to minimize sun exposure with protective clothing and use of sunscreen while receiving PORTRAZZA *[see Dosage and Administration (2.3) and Warnings and Precautions (5.4)].*

Infusion-Related Reactions

Advise patients to report signs and symptoms of infusion reactions such as fever, chills, or breathing problems *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

Embryo-Fetal Toxicity

Advise pregnant women of the potential risk to a fetus *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.
Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with PORTRAZZA and for three months following final dose *[see Use in Specific Populations (8.3)].*

Lactation

Advise women not to breastfeed during treatment with PORTRAZZA and for three months following the final dose *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Literature issued November 2015

Manufactured by: Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN 46285

US License No. 1891

Marketed by: Lilly USA, LLC, Indianapolis, IN 46285, USA

Copyright © 2015, Eli Lilly and Company. All rights reserved.

POR-0001-USPI-20151124

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Portrazza 800 mg concentrate for solution for infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each 50 mL vial contains 800 mg of necitumumab.
Each mL of concentrate for solution for infusion contains 16 mg of necitumumab.
The concentrate must be diluted before use (see section 6.6).

Necitumumab is a human IgG1 monoclonal antibody produced in murine (NS0) cells by recombinant DNA technology.

Excipient with known effect
Each 50 mL vial contains approximately 244.4 mg sodium.
For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Concentrate for solution for infusion (sterile concentrate).

Clear to slightly opalescent and colourless to slightly yellow liquid, with pH 6.0.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

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.

4.2 Posology and method of administration

Necitumumab therapy must be administered under the supervision of a physician qualified in the use of anti-cancer chemotherapy.
Appropriate medical resources for the treatment of severe infusion reactions should be available during necitumumab infusions. Availability of resuscitation equipment must be ensured.

Posology

Portrazza is administered in addition to gemcitabine and cisplatin-based chemotherapy for up to 6 cycles of treatment followed by Portrazza as a single agent in patients whose disease has not progressed, until disease progression or unacceptable toxicity.

The recommended dose of Portrazza is 800 mg (flat dose) administered as an intravenous infusion over 60 minutes on Days 1 and 8 of each 3-week cycle. If a decreased infusion rate is indicated, the infusion duration should not exceed 2 hours.

Patients should be monitored during infusion for signs of infusion-related reactions (see section 4.4).

Premedication
In patients who have experienced a previous Grade 1-2 hypersensitivity or infusion-related reaction to Portrazza, premedication with a corticosteroid and an antipyretic in addition to an antihistamine is recommended.

Prior to each necitumumab infusion, premedication for possible skin reactions must be considered (see section 4.4).

Posology adjustments
Recommendations for the management of infusion-related and skin reactions are provided in tables 1 and 2.

Hypersensitivity/Infusion-related reactions

Table 1 – Management recommendations for hypersensitivity/infusion-related reactions

Toxicity grade[a]	**Management recommendations (any occurrence)**
Grade 1	• Decrease infusion rate by 50 % for the duration of infusion.[b] • Monitor patient for worsening of condition. • For subsequent infusions, please see premedication section.
Grade 2	• Stop the infusion; when the reaction has resolved to Grade ≤ 1, resume infusion at a 50 % decreased infusion rate.[b] • Monitor patient for worsening of condition. • For subsequent infusions, please see premedication section.
Grade 3-4	• Immediately and permanently discontinue treatment with necitumumab.

[a] Grade per NCI-CTCAE, Version 3.0
[b] Once the infusion rate has been reduced for a Grade 1 or 2 hypersensitivity/infusion-related reaction, it is recommended that the lower infusion rate be utilized for all subsequent infusions. The infusion duration should not exceed 2 hours.

Skin reactions

Table 2 – Management recommendations for skin reactions

Toxicity grade[a]	**Management recommendations (any occurrence)**
Grades 1 and 2	• No dose adjustment necessary
Grade 3	• Temporarily withhold, for a maximum of 6 weeks following Day 1 of the most recent treatment cycle, until symptoms resolve to Grade ≤ 2. Permanently discontinue if symptoms do not resolve to Grade ≤ 2 after holding for 2 consecutive cycles (6 weeks) • Following improvement to Grade ≤ 2, resume at reduced dose of 400 mg. If symptoms worsen at 400 mg, permanently discontinue. • If symptoms do not worsen at 400 mg for at least 1 treatment cycle, the dose may be increased to 600 mg If symptoms worsen at 600 mg, temporarily withhold, for a maximum of 6 weeks following Day 1 of the most recent treatment cycle, until symptoms resolve to Grade ≤ 2. Following improvement to Grade ≤ 2, resume at reduced dose of 400 mg. • If symptoms do not worsen at 600 mg for another treatment cycle, the dose may be further increased to 800 mg. • Permanently discontinue if patients experience Grade 3 skin induration/fibrosis.
Grade 4	• Immediately and permanently discontinue treatment with necitumumab.

[a] Grade per NCI-CTCAE, Version 3.0

Special populations

Paediatric population
There is no relevant use of necitumumab in the paediatric population in the non-small cell lung cancer indication.

Elderly
No dose reductions other than those recommended for all patients are necessary (see sections 4.4 and 5.1).

Renal impairment
No dose adjustments are required in patients with mild or moderate renal impairment (see section 5.2). There are no data regarding necitumumab administration in patients with severe renal impairment. No dose reductions are recommended.

Hepatic impairment
There are no data regarding necitumumab administration in patients with moderate or severe hepatic impairment (see section 5.2). No dose reductions are recommended.

Method of administration
Portrazza is for intravenous use only. It is administered as an intravenous infusion over approximately 60 minutes via an infusion pump. Portrazza must not be administered as an intravenous bolus or push. In case of previous hypersensitivity or infusion-related reaction, recommendations for management of hypersensitivity/infusion-related reactions should be followed, as for Table 1.

Only sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) solution for injection should be used as a diluent. Portrazza infusions should not be administered or mixed with glucose solutions.
For instructions on dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Patients with a history of severe or life-threatening hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 (see section 4.4).

4.4 Special warnings and precautions for use

Thromboembolic events
Venous thromboembolic events (VTE) and arterial thromboembolic events (ATE), including fatal cases, were observed with necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin (see also section 4.8).
Administration of necitumumab should be carefully considered in those patients with a history of thromboembolic events (such as pulmonary embolism, deep vein thrombosis, myocardial infarction, stroke) or preexisting risk factors for thromboembolic events (such as advanced age, patients with prolonged periods of immobilisation, severely hypovolemic patients, patients with acquired or inherited thrombophilic disorders). The relative risk of VTE or ATE was approximately three-fold higher in patients with a reported history of VTE or ATE.
Necitumumab should not be administered to patients with multiple risk factors for thromboembolic events unless the benefits outweigh the risks to the patient.
Thromboprophylaxis should be considered after careful assessment of a patient's risk factors (including the increased risk of serious bleeding in patients with tumour cavitation or tumour involvement of large central blood vessels).
Patients and physicians should be aware of signs and symptoms of thromboembolism. Patients should be instructed to seek medical care if they develop symptoms such as shortness of breath, chest pain, arm or leg swelling.
Discontinuation of necitumumab in patients who experience a VTE or ATE should be considered after a thorough benefit risk assessment for the individual patient.

In a clinical trial in advanced non-squamous NSCLC, patients experienced an increased rate of serious thromboembolic events (including fatal events) in the necitumumab plus pemetrexed and cisplatin arm as compared to the pemetrexed and cisplatin arm (see also section 4.8). The addition of necitumumab did not improve the efficacy outcome over pemetrexed and cisplatin alone in advanced non-squamous NSCLC.

Cardiorespiratory disorders
An increased frequency of cardiorespiratory arrest or sudden death was observed with necitumumab. Cardiorespiratory arrest or sudden death was reported in 2.8% (15/538) of patients treated with necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared to 0.6% (3/541) of patients treated with chemotherapy alone. Twelve of the fifteen patients died within 30 days of the last dose of necitumumab and had comorbid conditions including history of coronary artery disease (n=3), hypomagnesemia (n=4), chronic obstructive pulmonary disease (n=7), and hypertension (n=5). Eleven of the 12 patients had an unwitnessed death. Patients with significant coronary artery disease, myocardial infarction within 6 months, uncontrolled hypertension, and uncontrolled congestive heart failure were not enrolled in the pivotal study. The incremental risk of cardiopulmonary arrest or sudden death in patients with a history of coronary artery disease, congestive heart failure, or arrhythmias as compared to those without these comorbid conditions is not known.

Hypersensitivity/infusion-related reactions
Hypersensitivity/infusion-related reactions (IRRs) were reported with necitumumab. The onset of events usually occurred after the first or second administration of necitumumab. Monitor patients during and following the infusion for signs of hypersensitivity and infusion-related reactions with

resuscitation equipment and appropriate medical resources readily available. In patients who have experienced a previous Grade 1 or 2 hypersensitivity or infusion related reaction to Portrazza, premedication with a corticosteroid and an antipyretic in addition to an antihistamine is recommended. For management and dose adjustments, see section 4.2.

Skin reactions
Skin reactions were reported with necitumumab (see section 4.8). The onset of events occurred mainly during the first cycle of treatment. For management and dose adjustments, see section 4.2.
Pre-emptive skin treatment including skin moisturiser, sun screen, topical steroid cream (1 % hydrocortisone) and an oral antibiotic (e.g. doxycycline) may be useful in the management of dermatologic reactions as clinically appropriate. Patients may be advised to apply moisturiser, sunscreen and topical steroid cream to face, hands, feet, neck, back and chest.

Electrolyte abnormalities
Progressively decreasing serum magnesium levels occur frequently (81.3%) and may lead to severe Hypomagnesaemia (18.7%) (see also section 4.8). Hypomagnesaemia may reoccur at the same grade or worse after a dose delay. Patients should be carefully monitored for serum electrolytes, including serum magnesium, potassium, and calcium, prior to each necitumumab administration and after completion of necitumumab treatment, until within normal limits. Prompt electrolyte repletion is recommended, as appropriate.

Elderly
No overall differences in efficacy between arms were observed in patients above 70 years of age. Cardiovascular comorbidities, performance status and the likely tolerability to chemotherapy with add-on necitumumab should therefore be thoroughly evaluated prior to the initiation of treatment in patients above 70 years of age.

Women of childbearing potential/contraception in females
Based on its mechanism of action and animal models where EGFR expression is disrupted, necitumumab may cause foetal harm or developmental anomalies. Women of childbearing potential should be advised to avoid becoming pregnant while on necitumumab. Effective contraception has to be used during necitumumab treatment and up to 3 months after last administration of necitumumab treatment. Contraceptive measures or abstinence are recommended (see section 4.6).

Sodium restricted diet
This medicinal product contains 244 mg sodium per dose. To be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No drug-drug interactions were observed between Portrazza and gemcitabine/cisplatin. The pharmacokinetics of gemcitabine/cisplatin were not affected when co-administered with necitumumab and the pharmacokinetics of necitumumab were not affected when co-administered with gemcitabine/cisplatin.

No other formal interaction studies with necitumumab have been performed in humans.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/contraception in females
Women of childbearing potential should be advised to avoid becoming pregnant while on necitumumab and should be informed of the potential hazard to the pregnancy and foetus. Women of childbearing potential have to use effective contraception during necitumumab treatment and up to 3 months after last administration of necitumumab treatment. Contraceptive measures or abstinence are recommended.

Pregnancy
There are no data from the use of necitumumab in pregnant women. Animal reproduction studies have not been conducted with necitumumab. Based on animal models, epidermal growth factor receptor (EGFR) is involved in prenatal development and may be essential for normal organogenesis, proliferation, and differentiation in the developing embryo. Portrazza should not be used during pregnancy or in women not using effective contraception, unless the potential benefit justifies the potential risk to the foetus.

Breast-feeding
It is unknown whether necitumumab is excreted in human milk. Excretion in milk and oral absorption is expected to be low. A risk to newborns/infants cannot be excluded. Breast-feeding should be discontinued during treatment with Portrazza and for at least 4 months after the last dose.

Fertility
There are no data on the effect of necitumumab on human fertility. Animal studies to assess fertility directly have not been conducted (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Portrazza has no known influence on the ability to drive and use machines. If patients experience treatment-related symptoms affecting their ability to concentrate and react, it is recommended that they do not drive or use machines until the effect subsides.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile
The most common serious adverse reactions (Grade ≥3) observed in necitumumab-treated patients are skin reactions (6.3 %) and venous thromboembolic events (4.3 %).

The most common adverse reactions were skin reactions, venous thromboembolic events and laboratory abnormalities (hypomagnesaemia and albumin-corrected hypocalcaemia).

Tabulated list of adverse reactions
Adverse drug reactions (ADRs) which were reported in patients with squamous non-small cell lung cancer are listed below in MedDRA body system organ class, frequency and grade of severity. The following convention has been used for classification of frequency:
Very common (≥1/10)
Common (≥1/100 to <1/10)
Uncommon (≥1/1,000 to <1/100)
Rare (≥1/10,000 to <1/1,000)
Very rare (<1/10,000)

Within each frequency grouping, ADRs are presented in order of decreasing seriousness.

The following table provides the frequency and severity of ADRs based on results from SQUIRE, a global, multicenter, two-arm, randomized Phase 3 study in adult patients with squamous NSCLC randomised to treatment with necitumumab in combination with gemcitabine/cisplatin or gemcitabine/cisplatin.

Table 3. ADRs reported in ≥ 1 % of necitumumab treated patients in SQUIRE

System organ class	Frequency	ADR[a]	Portrazza + GC[b] (N=538)		GC (N=541)	
			Any grade (%)	Grade ≥ 3 (%)	Any grade (%)	Grade ≥ 3 (%)
Infections and infestations	Common	Urinary tract infection	4.1	0.2	1.7	0.2
Nervous system disorders	Common	Headache	8.6	0	5.7	0.4
	Common	Dysgeusia	5.9	0.2	3.3	0
Eye disorders	Common	Conjunctivitis	5.6	0	2.2	0
Vascular disorders	Common	Venous thromboembolic events	8.2	4.3	5.4	2.6
	Common	Arterial thromboembolic events	4.3	3.0	3.9	2.0
	Common	Phlebitis	1.7	0	0.4	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Common	Haemoptysis	8.2	0.9	5.0	0.9
	Common	Epistaxis	7.1	0	3.1	0.2
	Common	Oropharyngeal pain	1.1	0	0.7	0
Gastrointestinal disorders	Very common	Vomiting	28.8	2.8	25.0	0.9
	Very common	Stomatitis	10.4	1.1	6.3	0.6
	Common	Dysphagia	2.2	0.6	2.2	0.2
	Common	Mouth ulceration	1.5	0	0.4	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	Very common	Skin reactions	77.9	6.3	11.8	0.6
	Common	Hypersensitivity reactions/infusion-related reactions	1.5	0.4	2.0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Common	Muscle spasms	1.7	0	0.6	0
Renal and urinary disorders	Common	Dysuria	2.4	0	0.9	0

General disorders and administration site conditions	Very common	Pyrexia	12.3	1.1	11.1	0.4
Investigations	Very common	Hypomagnesaemia[c]	81.3	18.7	70.2	7.2
	Very common	Albumin-corrected hypocalcaemia[c]	33.0	4.2	22.9	2.3
	Very common	Hypophosphataemia[c]	28.9	6.3	22.7	5.7
	Very common	Hypokalaemia[c]	23.6	4.4	17.6	3.2
	Very common	Weight decreased	12.1	0.6	6.3	0.6

Abbreviations: GC = gemcitabine and cisplatin alone; Portrazza+GC = necitumumab plus gemcitabine and cisplatin; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

a MedDRA preferred term (Version 16).

b The table reflects the frequency of ADRs during the chemotherapy phase of study treatment in which Portrazza+GC was directly compared with GC.

c Based on laboratory assessments. Only patients with baseline and at least one post-baseline result are included.

Description of selected adverse reactions

Thromboembolic events

Venous thromboembolic events (VTEs) were reported in approximately 8 % of patients and mainly present as pulmonary embolism and deep vein thrombosis. Severe VTEs were reported in approximately 4 % of patients. The incidence of fatal VTEs was similar between arms (0.2%). Arterial thromboembolic events (ATEs) were reported in approximately 4 % of patients and mainly present as stroke and myocardial infarction. Severe ATEs were reported in 3 % of patients. The incidence of fatal ATEs was 0.6% in the experimental arm versus 0.2% in the control arm (see also section 4.4).

In a clinical trial in advanced non-squamous NSCLC, venous thromboembolic events (VTEs) were reported in approximately 11 % of patients treated with necitumumab in combination with pemetrexed and cisplatin (versus 8 % in the pemetrexed and cisplatin alone arm) and mainly presented as pulmonary embolism and deep vein thrombosis. Severe VTEs were reported in approximately 6 % of patients treated with necitumumab in combination with pemetrexed and cisplatin (versus 4 % in the pemetrexed and cisplatin alone arm).
Arterial thromboembolic events (ATEs) were reported in approximately 4 % of patients treated with necitumumab in combination with pemetrexed and cisplatin (versus 6 % in the pemetrexed and cisplatin alone arm) and mainly present as stroke and myocardial infarction. Severe ATEs were reported in approximately 3 % of patients treated with necitumumab in combination with pemetrexed and cisplatin (versus 4 % in the pemetrexed and cisplatin alone arm).

Skin reactions

Skin reactions were reported in approximately 78 % of patients and mainly presented as acneiform rash, dermatitis acneiform, dry skin, pruritus, skin fissures, paronychia and palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome. Severe skin rections were reported in approximately 6 % of patients while 1.7 % of patients discontinued due to skin reactions. The majority of skin reactions developed during the first cycle of treatment and resolved within 17 weeks after onset (see also section 4.4).

Infusion-related reactions
Infusion-related reactions were reported in 1.5 % of patients and mainly present as chills, fever or dyspnoea. Severe infusion-related reactions were reported in 0.4 % of patients. The majority of infusion-related reactions developed after the first or second administration of necitumumab.

Toxicity in the elderly or in patients with ECOG PS 2
Clinically relevant toxicities with respect to the elderly and those patients with Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status score 2 (ECOG PS2) were similar to the overall population in patients receiving necitumumab plus chemotherapy consisting of gemcitabine and cisplatin.

Eyelash trichomegaly
Isolated cases of Grade 1 trichomegaly have been reported in patients treated with necitumumab.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

There has been limited experience with necitumumab overdose in human clinical trials. The highest dose of necitumumab studied clinically in a human dose-escalation Phase 1 study is 1,000 mg once a week or once every other week. Adverse events observed included headache, vomiting and nausea and were consistent with the safety profile at the recommended dose. There is no known antidote for necitumumab overdose.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agents, monoclonal antibodies, ATC code: L01XC22

Mechanism of action
Necitumumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody that binds with high affinity and specificity to the human epidermal growth factor receptor 1 (EGFR) and blocks the ligand binding site, blocking activation by all known ligands and inhibiting relevant biological consequences *in vitro*. Activation of EGFR has been correlated with malignant progression, induction of angiogenesis and inhibition of apoptosis or cell death. In addition, necitumumab induces EGFR internalization and degradation *in vitro*. *In vivo* studies in cell line-derived xenograft models of human cancer, including non-small cell lung carcinoma, demonstrate that necitumumab has antitumor activity both in monotherapy and in combination with gemcitabine and cisplatin.

Immunogenicity
As with all therapeutic proteins, there is the potential for immunogenicity.

Overall, there was a low incidence of both treatment-emergent anti-drug antibodies and neutralizing antibodies among necitumumab-treated patients, and no correlation with safety outcomes in these patients. There was no relationship between immunogenicity and IRRs or treatment emergent adverse events.

Clinical efficacy

SQUIRE, a global, multicenter, two-arm, randomized study of Portrazza, was conducted in 1,093 patients with stage IV (American Joint Committee on Cancer Version 7) squamous NSCLC, including patients with ECOG PS2, who had received no prior anticancer therapy for metastatic disease. Patients were randomised to receive first-line Portrazza at 800 mg plus chemotherapy consisting of gemcitabine at 1,250 mg/m^2 and cisplatin at 75 mg/m^2 (Portrazza+GC Arm), or gemcitabine-cisplatin chemotherapy alone (GC Arm). Portrazza and gemcitabine were administered on days 1 and 8 of each 3-week treatment cycle, and cisplatin was administered on day 1 of each 3-week treatment cycle. There was no premedication for Portrazza mandated by the study. Pre-emptive treatment for skin reaction was not permitted prior to the beginning of the second treatment cycle. Patients received a maximum of six cycles of chemotherapy in each arm; patients in the Portrazza+GC arm who had no progression continued to receive single-agent Portrazza until disease progression, unacceptable toxicity, or withdrawal of consent. The major efficacy outcome measure was overall survival (OS) and the supportive efficacy outcome measure was progression-free survival (PFS). Patients underwent radiographic assessment of disease status every six weeks, until radiographic documentation of progressive disease (PD).

Demographics and baseline characteristics were balanced between arms. Median age was 62 (32-86), 83 % of patients were men; 83.5 % were Caucasian; and 91 % were smokers. The ECOG PS was 0 for 31.5 %, 1 for 59.7 %, and 2 for 9 % of patients; over 50 % had metastatic disease at more than 2 sites. In the Portrazza+GC arm, 51 % of patients continued with single-agent Portrazza after completing chemotherapy. Use of post-study systemic therapy was similar in the 2 arms (47.3 % in the Portrazza+GC arm and 44.7 % in the GC arm).

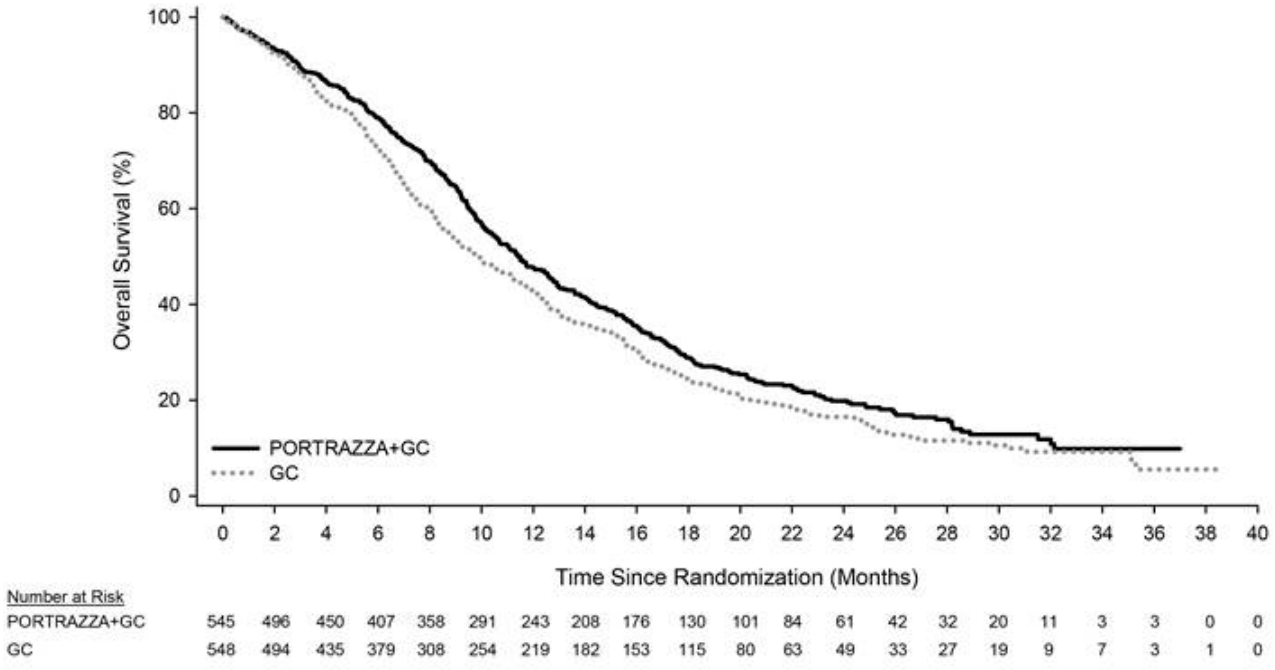
Efficacy results are shown in Table 4.

Table 4. Summary of efficacy data (ITT population)

	Portrazza+GC Arm N=545	**GC Arm N=548**
Overall survival		
Number of events (n)	418	442
Median – months (95 % CI[a])	11.5 (10.4, 12.6)	9.9 (8.9, 11.1)
Hazard ratio (95 % CI)[b, c]	0.84 (0.74, 0.96)	
Two-sided log-rank p-value[c]	0.012	
1-year Overall survival rate (%)	47.7	42.8
Progression free survival		
Number of events (n)	431	417
Median – months (95 % CI)	5.7 (5.6, 6.0)	5.5 (4.8, 5.6)
Hazard ratio (95 % CI) [b, c]	0.85 (0.74, 0.98)	
Two-sided log-rank p-value[c]	0.020	

a Abbreviations: CI = confidence interval
b Hazard ratio is expressed as treatment/control and estimated from Cox model
c Stratified by the randomization strata (ECOG PS [0-1 vs. 2], and geographic region [North America, Europe, and Australia vs. South America, South Africa, and India vs. Eastern Asia])

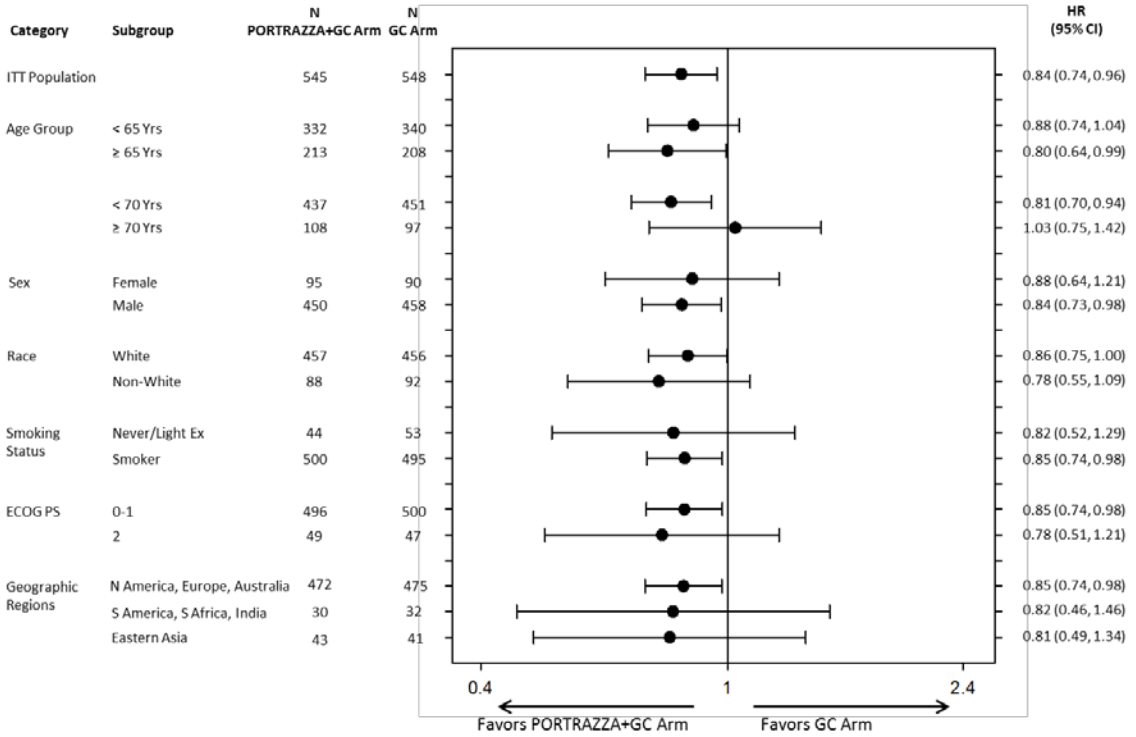
Figure 1. Kaplan Meier plot of overall survival (ITT population)



Abbreviations: C = cisplatin; G = gemcitabine.

An improvement was observed in subgroups for OS and PFS including the pre-specified stratification factors [ECOG PS score (0-1 vs. 2) and geographic region (North America, Europe, and Australia vs. South America, South Africa, and India vs. Eastern Asia)]; in patients age 70 and over, the hazard ratio for overall survival was 1.03 (0.75, 1.42) (see Figure 2).

Figure 2. Forest plot for subgroup analysis of overall survival (ITT population)



Abbreviations: C = cisplatin; G = gemcitabine; ITT = intent-to-treat.

A pre-planned exploratory analysis performed after the primary analysis, determined clinical efficacy outcome according to the level of tumour EGFR protein expression.
Of the ITT population, 982 patients (89.8%) were evaluable for an EGFR protein expression analysis by immunohistochemistry (IHC) using Dako PharmDx Kit. A tumour was considered to be EGFR-expressing if at least one stained cell could be identified. The large majority of patients (95.2% of evaluable patients; n = 935) had tumor samples expressing EGFR protein; 4.8% (n = 47) were not detectable for EGFR protein expression. There were no relevant differences in the distribution of demographics, disease characteristics, or the use of post-study systemic therapy between the subset of patients with detectable EGFR protein expression and the ITT population.

In patients with detectable EGFR protein expression (indicated patient population), overall survival was statistically significantly improved in the Portrazza+GC Arm as compared to the GC Arm with an estimated reduction in risk of death of 21% (hazard ratio [HR] = 0.79 [0.69, 0.92]; p = 0.002) and a median OS of 11.7 months in the Portrazza+GC Arm and 10.0 months in the GC Arm.
A statistically significant improvement in progression-free survival was also observed (HR = 0.84 [0.72, 0.97]; p = 0.018), with a median PFS of 5.7 months in the Portrazza+GC Arm and 5.5 months in the GC Arm.
In patients with detectable EGFR protein expression, there was no trend observed for increased efficacy with increasing levels of EGFR expression.
In patients with no detectable EGFR protein expression, no improvement in overall survival (hazard ratio [HR] = 1.52 [0.74, 3.12]) or progression free survival (hazard ratio [HR] = 1.33 [0.65, 2.70] was observed.

Paediatric population
The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Portrazza in all subsets of the paediatric population in non-small cell lung cancer (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Following the dose regimen of 800 mg necitumumab on day 1 and day 8 of a 21 day schedule, the geometric mean of necitumumab C_{min} was 98.5 µg/mL (Coefficient of Variation 80 %) in serum from patients with squamous NSCLC after five cycles of treatment in combination with gemcitabine and cisplatin.

Absorption
Portrazza is administered as an intravenous infusion. There have been no studies performed with other routes of administration.

Distribution
Distribution of Portrazza follow a biphasic decline. Based on population pharmacokinetic approach (PopPK), the mean volume of distribution at steady state (Vss) for necitumumab was 6.97 L (CV 31 %).

Elimination
Necitumumab exhibits concentration-dependent clearance. Mean total systemic clearance (CLtot) at steady state following 800 mg on Day 1 and Day 8 of a 21-day cycle was 0.014 l/hr (CV 39 %). This corresponds to a half-life of approximately 14 days. The predicted time to reach steady state was approximately 70 days.

Special populations
Population pharmacokinetic analysis suggested age, gender, and race had no effect on the pharmacokinetics of necitumumab, while CL and volume of distribution had a less than proportional positive correlation with body weight. Although modeling results suggest that the disposition of necitumumab was statistically dependent on body weight, simulations indicated that weight-based dosing would not significantly decrease PK variability. No dose adjustment is necessary for these sub-populations.

Elderly
Based on the results of the population pharamacokinetic analysis, there was no impact of age on necitumumab exposure.

Renal impairment
No formal studies have been conducted to evaluate the effect of renal impairment on the PK of necitumumab. Based on the results of the population pharmacokinetic analysis, there was no impact of renal function as assessed by creatinine clearance [CrCl] on the pharmacokinetics of necitumumab.

Hepatic impairment
No formal studies have been conducted to evaluate the effect of hepatic impairment on the PK of necitumumab. Based on the results of the population pharmacokinetic analysis, hepatic status (as assessed by alanine aminotransferase, aspartate transaminase and total bilirubin) had no significant effect on the pharmacokinetics of necitumumab.

5.3 Preclinical safety data

Dose dependent reversible skin toxicity was observed in the 26-week monkey study. The skin effects were consistent with the known class effects of EGFR inhibitors.

Specific animal studies to test necitumumab for carcinogenic potential or potential to impair fertility have not been performed. The risk of fertility impairment is unknown. However, no adverse effects on male or female reproductive organs were observed in monkeys treated for 26 weeks with necitumumab.

Human IgG1 is known to cross the placenta; therefore, necitumumab has the potential to be transmitted from the mother to the developing foetus. No animal studies have been specifically conducted to evaluate the effect of necitumumab on reproduction and foetal development; however, based on its mechanism of action and animal models where EGFR expression is disrupted, necitumumab may cause foetal harm or developmental anomalies.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sodium citrate dihydrate (E331)
Citric acid anhydrous (E330)
Sodium chloride
Glycine (E640)
Mannitol (E421)
Polysorbate 80 (E433)
Water for injections

6.2 Incompatibilities

Portrazza infusions should not be administered or mixed with glucose solutions. This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

Unopened vial
2 years.

After dilution
When prepared as directed, infusion solutions of Portrazza contain no antimicrobial preservatives.

It is recommended that the prepared dosing solution be used immediately in order to minimize the risk of microbial contamination. If not used immediately, the prepared necitumumab dosing solution must be stored at 2°C to 8°C for a duration not to exceed 24 hours, or may be held at 9°C to 25°C for up to 4 hours. Store protected from light. Brief exposure to ambient light is acceptable while preparation and administration is taking place.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigator (2˚C - 8˚C).
Do not freeze.
Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

For storage conditions after dilution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

50 mL solution in a vial (Type I glass) with a chlorobutyl elastomer stopper, an aluminium seal and a polypropylene cap.

Pack of 1 vial.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Prepare the infusion solution using aseptic technique to ensure the sterility of the prepared solution.

Each vial is intended for single use only. Inspect the contents of the vials for particulate matter and discolouration. The concentrate for solution for infusion must be clear to slightly opalescent and colourless to slightly yellow prior to dilution. If particulate matter or discolouration is identified, discard the vial.

Vials contain 800 mg as a 16 mg/mL solution of necitumumab; one 50 mL vial contains the complete dose. Only use sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) solution for injection as a diluent.

To administer using pre-filled intravenous infusion containers
Aseptically remove 50 mL of sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) solution for injection from the prefilled 250 mL container and transfer 50 mL of necitumumab medicinal product into the container to bring the final volume in the container back to 250 mL. Gently invert the container to mix. DO NOT FREEZE OR SHAKE the infusion solution. DO NOT dilute with other solutions or co-infuse with other electrolytes or medicines.

To administer using empty intravenous infusion containers
Aseptically transfer 50 mL of necitumumab medicinal product into an empty intravenous container and add 200 mL of sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) solution for injection to the container to bring the total volume to 250 mL. Gently invert the container to mix. DO NOT FREEZE OR SHAKE the infusion solution. DO NOT dilute with other solutions or co-infuse with other electrolytes or medicines.

Administer via an infusion pump. A separate infusion line must be used and the line must be flushed with sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) solution for injection at the end of the infusion.

Parenteral medicinal products should be inspected visually for particulate matter prior to administration. If particulate matter is identified, discard the infusion solution.

Discard any unused portion of necitumumab left in a vial, as the product contains no antimicrobial preservatives.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
The Netherlands

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/15/1084/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 15 February 2016

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURER(S) OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE(S) AND MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER(S) OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE(S) AND MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer(s) of the biological active substance(s)

ImClone Systems LLC
33 ImClone Drive
Branchburg
New Jersey
NJ 08876
United States

Name and address of the manufacturer(s) responsible for batch release

Lilly, S.A.
Avda. de la Industria, 30
Alcobendas
Madrid
28108
Spain

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports**

The requirements for submission of periodic safety update reports for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder shall submit the first periodic safety update report for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or

as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

- **Additional risk minimisation measures**

Prior to launch of Portrazza (necitumumab) in each Member State the MAH must agree about the content and format of the educational material, including communication media, distribution modalities, and any other aspects of the programme, with the National Competent Authority.

The MAH shall ensure that in each Member State where Portrazza (necitumumab) is marketed, all physicians (i.e. oncologists) are notified about the key conditions for the safe use of necitumumab. The materials will address the risks concerning arterial / venous thromboembolic events and cardiorespiratory disorders.

Key elements of the physician educational material:

- Importance of assessing the risks before starting treatment with necitumumab
- Description of thromboembolic events including incidence rates from clinical trials
- Advice that patients and physicians should be aware of signs and symptoms of thromboembolism. Patients should be instructed to seek medical care if they develop symptoms of thromboembolism such as shortness of breath, chest pain, arm or leg swelling.
- The need to carefully consider use of necitumumab in patients with a history of thromboembolic events or pre-existing risk factors for thromboembolic events
- Information on relative risk of VTE or ATE in patients with a history of VTE or ATE
- Advice that necitumumab should not be administered to patients with multiple risk factors for thromboembolic events unless the benefits outweigh the risks to the patient
- The need to consider thromboprophylaxis after careful assessment of a patient's risk factors
- Discontinuation of necitumumab in patients who experience a VTE or ATE should be considered after a thorough benefit risk assessment for the individual patient.
- Description of cardiorespiratory disorders including incidence rates from clinical trials
- Information that the incremental risk of cardiopulmonary arrest or sudden death in patients with a history of coronary artery disease, congestive heart failure, or arrhythmias as compared to those without these comorbid conditions is not known.
- Instruction for healthcare professionals to read the materials in conjunction with the SmPC.

The physician educational material package should also contain:

- The Summary of Product Characteristics
- Patient Information Leaflet

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Portrazza 800 mg concentrate for solution for infusion
necitumumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One vial of 50 mL contains 800 mg necitumumab (16 mg/mL).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: sodium citrate dihydrate, citric acid anhydrous, sodium chloride, glycine, mannitol, polysorbate 80 and water for injections. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Concentrate for solution for infusion

800 mg/ 50 mL
1 vial

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

For intravenous use after dilution.
For single use only.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

Do not shake.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.
Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
The Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/15/1084/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted.

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

VIAL LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Portrazza 800 mg sterile concentrate
necitumumab
For IV use after dilution.

2. METHOD OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

800 mg/50 mL

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

Portrazza 800 mg concentrate for solution for infusion
necitumumab

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you are given this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor.
- If you get any side effects, talk to your doctor. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Portrazza is and what it is used for
2. What you need to know before you are given Portrazza
3. How you are given Portrazza
4. Possible side effects
5. How to store Portrazza
6. Contents of the pack and other information

1. What Portrazza is and what it is used for

Portrazza contains the active substance necitumumab, which belongs to a group of substances called monoclonal antibodies.

Necitumumab recognises and binds specifically to a protein on the surface of some cancer cells. The protein is known as epidermal growth factor receptor (EGFR). Other body proteins (called growth factors) can attach to the EGFR and stimulate the cancer cell to grow and divide. Necitumumab hinders other proteins from binding to the EGFR and thus prevents the cancer cell from growth and division.

Portrazza is used in combination with other anti-cancer medicines for the treatment of adults with certain type of lung cancer at an advanced stage (squamous non-small cell lung cancer), whose cancer cells have the EGFR protein on their surface. The anti-cancer medicines it is combined with are gemcitabine and cisplatin.

2. What you need to know before you are given Portrazza

You must not be given Portrazza
- if you have ever had a severe allergic reaction to necitumumab or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

Warnings and precautions
Talk to your doctor or nurse **immediately** if any of the following applies to you (or you are not sure) **during or after treatment** with Portrazza:

– **Blood clots in the arteries or the veins**
Portrazza can cause blood clots in your arteries or your veins. Symptoms may include swelling, pain and tenderness of the limb, difficulty breathing, chest pain, or an abnormal heartbeat and

discomfort. Your doctor will discuss with you whether you need any preventive measures. See also section 4 for the symptoms of blood clots.

- **Cardiorespiratory disorders**
  Cases of cardiorespiratory disorders and unexplained death were observed in patients treated with Portrazza in combination with gemcitabine and cisplatin and in patients treated with gemcitabine and cisplatin alone. The causes of these deaths and their relationship to treatment were not always known. Portrazza may increase this risk. Your doctor will discuss this with you.

- **Infusion-related reaction**
  Infusion-related reactions may occur during treatment with Portrazza. Such reactions may be allergic. Your doctor will discuss with you whether you need any preventive measures or early treatment. Your doctor or nurse will check for side effects during your infusion. If you have a severe infusion-related reaction, your doctor may recommend adjusting the dose of Portrazza, or stop your treatment with Portrazza. See section 4 for more details about infusion-related reactions which may occur during or after the infusion.

- **Skin reactions**
  Portrazza may cause side effects involving the skin. Your doctor will discuss with you whether you need any preventive measures or early treatment. If you have a severe skin reaction, your doctor may recommend adjusting the dose of Portrazza, or stop your treatment with Portrazza. See section 4 for more details about skin reactions.

- **Blood levels of magnesium, calcium, potassium and phosphate**
  During treatment, your doctor will check your blood periodically for levels of several substances such as magnesium, calcium, potassium and phosphate. If these levels are too low, your doctor may prescribe appropriate supplements.

Children and adolescents
Portrazza should not be given to patients under the age of 18 years because there is no information about how it works in this age group.

Other medicines and Portrazza
Tell your doctor if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. This includes medicines obtained without a prescription and herbal medicines.

Pregnancy and breast-feeding
Before starting treatment you must tell your doctor if you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby.

Avoid getting pregnant while receiving this medicine and for at least 3 months after the last dose of Portrazza as this medicine may potentially cause harm to your unborn child. Talk to your doctor about the best contraception for you.

Do not breast-feed your baby during treatment with Portrazza and for at least 4 months after you receive the last dose, as this medicine may harm the growth and development of your baby.

Driving and using machines
If you experience any symptoms affecting your ability to concentrate and react, do not drive or use machines until the effect goes away.

Portrazza contains sodium
This medicine contains 244 mg sodium per dose. This should be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet.

3. How you are given Portrazza

A doctor experienced in the use of anti-cancer medicines will supervise your Portrazza therapy.

Premedication
You may be given medicines to reduce the risk of an infusion-related reaction or a skin reaction before you receive Portrazza.

Dose and administration
The recommended dose of Portrazza is 800 mg on days 1 and 8 of each 3-week cycle. Portrazza is given in combination with the medicines gemcitabine and cisplatin for up to 6 cycles and then it is given on its own. The number of infusions that you receive will depend on how and for how long you respond to treatment with Portrazza. Your doctor will discuss this with you.

This medicine is given as an intravenous (into a vein) infusion via a drip. The drip lasts about 60 minutes.

Detailed instructions for your doctor or your nurse on how to prepare Portrazza infusion are included at the end of this package leaflet (see 'Handling instructions').

Dose adjustments
During each infusion, your doctor or nurse will check for side effects. If you have an infusion-related reaction during treatment, your drip will be slowed down and future doses will also be given more slowly. The infusion duration should not exceed 2 hours. See also section 2 under "Warnings and precautions".

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

The important side effects of Portrazza are skin reactions and blood clots in the veins.

Seek medical help immediately if you experience any of the following:

Blood clots in the veins
Venous blood clots are likely to occur in approximately 8 out of 100 patients. In approximately 4 out of 100 patients these side effects are likely to be severe. They can lead to a blockage of a blood vessel in the leg. Symptoms may include swelling, pain and tenderness of the limb. Blood clots can also lead to a blockage in the blood vessels of the lung. Symptoms may include difficulty breathing, chest pain, or an abnormal heartbeat and discomfort.

Skin reactions
Skin reactions may occur in approximately 80 out of 100 patients who take Portrazza and are usually mild to moderate. In approximately 5 out of 100 patients these skin reactions are likely to be severe. Symptoms of severe skin reactions may include acne-like skin conditions and skin rash. The skin rash commonly resembles acne and often involves the face, upper chest and back, but can affect any area of the body. Most of these side effects usually disappear over time after the end of Portrazza therapy.

Other side effects include:

Very common (may affect more than 1 in 10 people):
- itching; dry skin; scaling; nail disorders (skin reactions)
- vomiting
- fever or high temperature (pyrexia)
- decreased weight

- mouth ulcers and cold sores (stomatitis)

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- headache
- coughing up blood (haemoptysis)
- nosebleed (epistaxis)
- strange tastes; metallic taste (dysgeusia)
- eye inflammation (conjunctivitis)
- blood clots in the arteries
- urinary tract infection (bladder and/or kidneys)
- pain when passing urine (dysuria)
- difficulty in swallowing (dysphagia)
- muscle spasms
- inflammation of veins in the legs (phlebitis)
- allergic reactions
- pain in your mouth and throat (oropharyngeal pain)

Portrazza may also cause changes in the results of blood tests. These include low blood levels of magnesium, calcium, potassium or phosphate.

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Portrazza

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the outer carton and vial label after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2 °C – 8 °C).
Do not freeze.
Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

Infusion solution: After dilution and preparation, the medicine must be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2 to 8 ºC, or up to 4 hours at 9 ºC to 25 ºC. Do not freeze or shake the infusion solution. Do not administer the solution if you notice any particulate matter or discoloration.

This medicine is for single use only.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Portrazza contains
- The active substance is necitumumab. Each millilitre of the concentrate for solution for infusion contains 16 mg of necitumumab.
  Each 50 mL vial contains 800 mg of necitumumab.
- The other ingredients are sodium citrate dihydrate (E331), citric acid anhydrous (E330), sodium chloride *(see section 2 "Portrazza contains sodium")*, glycine (E640), mannitol (E421), polysorbate 80 (E433) and water for injections.

What Portrazza looks like and contents of the pack
Portrazza 800 mg concentrate for solution for infusion (sterile concentrate) is a clear to slightly opalescent and colourless to slightly yellow liquid in a glass vial with a rubber stopper.

It is available in packs of:
- 1 vial of 50 mL

Marketing Authorisation Holder
Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, The Netherlands

Manufacturer
Lilly S.A., Avda de la Industria, 30, Alcobendas, Madrid, 28108, Spain

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

Belgique/België/Belgien
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

България
ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika
ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark
Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 60 00

Deutschland
Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti
Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +372 6 817 280

Ελλάδα
ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España
Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

Lietuva
Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Magyarország
Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta
Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland
Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge
Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich
Eli Lilly Ges.m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska
Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 440 33 00

France
Lilly France SAS
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska
Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland
Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland
Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia
Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija
Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Portugal
Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

România
Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija
Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika
Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland
Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige
Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom
Eli Lilly and Company Limited
Tel: + 44-(0) 1256 315000

This leaflet was last revised in <{**month YYYY**}>.

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu.

Handling instructions
Portrazza 800 mg
concentrate for solution for infusion
necitumumab

The following information is intended for healthcare professionals only:

Prepare the infusion solution using the aseptic technique to ensure the sterility of the prepared solution.

Each vial is intended for single use only. Inspect the contents of the vials for particulate matter and discolouration. The concentrate for solution for infusion must be clear to slightly opalescent and colourless to slightly yellow prior to dilution. If particulate matter or discolouration is identified, discard the vial.

Vials contain 800 mg as a 16 mg/mL solution of necitumumab; one 50 mL vial contains the complete dose. Only use sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection as a diluent.

To administer using pre-filled intravenous infusion containers
Aseptically remove 50 mL of sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection from the prefilled 250 mL container and transfer 50 mL of necitumumab medicine into the container to bring the final volume in the container back to 250 mL. Gently invert the container to mix. DO NOT FREEZE OR SHAKE the infusion solution. DO NOT dilute with other solutions or co-infuse with other electrolytes or medicines.

To administer using empty intravenous infusion containers
Aseptically transfer 50 mL of necitumumab medicine into an empty intravenous container and add 200 mL of sterile sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection to the container to bring the total volume to 250 mL. Gently invert the container to mix. DO NOT FREEZE OR SHAKE the infusion solution. DO NOT dilute with other solutions or co-infuse with other electrolytes or medicines.

Administer via an infusion pump. A separate infusion line must be used and the line must be flushed with sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection at the end of the infusion.

Parenteral medicines should be inspected visually for particulate matter prior to administration. If particulate matter is identified, discard the infusion solution.

Discard any unused portion of necitumumab left in a vial, as the product contains no antimicrobial preservatives.

Any unused medicines or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

NECITUMUMAB: Core Data Sheet

[redacted]

ポートラーザ点滴静注液 800mg

1.7　同種同効品一覧表

日本イーライリリー株式会社

目次

1.7　同種同効品一覧表 1

1.7　同種同効品一覧表

日本において、切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌の効能又は効果を有する抗上皮細胞増殖因子受容体（EGFR）モノクローナル抗体はない。したがって、本項には、化学療法未治療の局所進行性又は転移性の扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした外国第 3 相比較臨床試験及び国内第 1b/2 試験の併用薬に用いられた「シスプラチン」及び「ゲムシタビン塩酸塩」、並びに他の治療薬である「ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）」を参考として同種同効薬に選択した。

「シスプラチン」、「ゲムシタビン塩酸塩」及び「ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）」の効能又は効果などを、本剤の案と共に表 1.7-1 に示す（2019 年 3 月 25 日現在）。

最新の添付文書を参照すること

表 1.7-1 同種同効品一覧表

販売名	ポートラーザ点滴静注液 800 mg	ランダ注 10 mg/20 mL ランダ注 25 mg/50 mL ランダ注 50 mg/100 mL	ジェムザール注射用 200 mg ジェムザール注射用 1 g	キイトルーダ点滴静注 20 mg キイトルーダ点滴静注 100 mg
一般名	ネシツムマブ（遺伝子組換え）	シスプラチン	ゲムシタビン塩酸塩	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
会社名	日本イーライリリー株式会社	日本化薬株式会社	日本イーライリリー株式会社	MSD 株式会社
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	睾丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌、卵巣癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、食道癌、子宮頸癌、神経芽細胞腫、胃癌、小細胞肺癌、骨肉腫、胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）、悪性胸膜中皮腫、胆道癌 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 悪性骨腫瘍、子宮体癌（術後化学療法、転移・再発時化学療法）、再発・難治性悪性リンパ腫、小児悪性固形腫瘍（横紋筋肉腫、神経芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、髄芽腫等）	非小細胞肺癌、膵癌、胆道癌、尿路上皮癌、手術不能又は再発乳癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌、再発又は難治性の悪性リンパ腫	悪性黒色腫 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌 がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）
添付文書改訂日	—	2018 年 1 月	2018 年 8 月	2019 年 2 月

※※2018年１月 改訂 32
※2014年８月 改訂 31

抗 悪 性 腫 瘍 剤

日本標準商品分類番号
８７４２９１

〈規制区分〉
毒薬、処方箋医薬品*
〈貯　法〉
遮光、室温保存
〈使用期限〉
３年（バイアル及び外箱に表示）
〈取扱い上の注意〉
【取扱い上の注意】の項参照

ランダ®注 10mg/20mL
ランダ®注 25mg/50mL
ランダ®注 50mg/100mL

Randa® Inj. 10mg/20mL・25mg/50mL・50mg/100mL

シスプラチン製剤

承認番号	10mg/20mL	22000AMX01851
	25mg/50mL	22000AMX01852
	50mg/100mL	22000AMX01853
薬価収載	2008年12月	
販売開始	1984年３月	
再審査結果	1991年12月	
効能追加	2012年２月	

＊注意-医師等の処方箋により使用すること

【警　告】
（1）本剤を含むがん化学療法は、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、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。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。
（2）本剤を含む小児悪性固形腫瘍に対するがん化学療法は、小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。

【禁　忌】（次の患者には投与しないこと）
（1）重篤な腎障害のある患者
［腎障害を増悪させることがある。また、腎からの排泄が遅れ、重篤な副作用が発現することがある。］
（2）本剤又は他の白金を含む薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
（3）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
［「6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］

【組成・性状】
１．組　成
ランダ注10mg/20mL、ランダ注25mg/50mL及びランダ注50mg/100mLは、１バイアル中にそれぞれ次の成分を含有する。

	成分	含有量		
		20mL	50mL	100mL
有効成分	シスプラチン	10mg	25mg	50mg
添加物	塩化Na、pH調整剤			

２．製剤の性状
ランダ注10mg/20mL、ランダ注25mg/50mL及びランダ注50mg/100mLは、無色～微黄色澄明の 注射剤でにおいはない。

ｐＨ	2.0～5.5
浸透圧比	約１

（浸透圧比：生理食塩液に対する比）

≪効能・効果及び用法・用量≫
◇シスプラチン通常療法
【効能・効果】
睾丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌、卵巣癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、食道癌、子宮頸癌、神経芽細胞腫、胃癌、小細胞肺癌、骨肉腫、胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）、悪性胸膜中皮腫、胆道癌
以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法
悪性骨腫瘍、子宮体癌（術後化学療法、転移・再発時化学療法）、再発・難治性悪性リンパ腫、小児悪性固形腫瘍（横紋筋肉腫、神経芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、髄芽腫等）

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉
胆道癌での本剤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。

※※【用法・用量】
１．睾丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌には、A法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりC法を選択する。
卵巣癌には、B法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりA法、C法を選択する。
頭頸部癌には、D法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりB法を選択する。
非小細胞肺癌には、E法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりF法を選択する。
食道癌には、B法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりA法を選択する。
子宮頸癌には、A法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりE法を選択する。
神経芽細胞腫、胃癌、小細胞肺癌には、E法を選択する。
骨肉腫には、G法を選択する。
胚細胞腫瘍には、確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法として、F法を選択する。
悪性胸膜中皮腫には、ペメトレキセドとの併用療法として、H法を選択する。
胆道癌には、ゲムシタビン塩酸塩との併用療法として、I法を選択する。
A法:シスプラチンとして15～20mg/m²（体表面積）を1日1回、5日間連続投与し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
B法:シスプラチンとして50～70mg/m²（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
C法:シスプラチンとして25～35mg/m²（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも1週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
D法:シスプラチンとして10～20mg/m²（体表面積）を1日1回、5日間連続投与し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
E法:シスプラチンとして70～90mg/m²（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
F法:シスプラチンとして20mg/m²（体表面積）を1日1回、5日間連続投与し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
G法:シスプラチンとして100mg/m²（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
なお、A～G法の投与量は疾患、症状により適宜増減する。
H法:シスプラチンとして75mg/m²（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも20日間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
なお、H法の投与量は症状により適宜減量する。

I法:シスプラチンとして25mg/m²（体表面積）を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クールとして投与を繰り返す。

なお、I法の投与量は患者の状態により適宜減量する。

2．以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

悪性骨腫瘍の場合

ドキソルビシン塩酸塩との併用において、シスプラチンの投与量及び投与方法は、シスプラチンとして100mg/m²（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。本剤単剤では、G法を選択する。

なお、投与量は症状により適宜減量する。

子宮体癌の場合

ドキソルビシン塩酸塩との併用において、シスプラチンの投与量及び投与方法は、シスプラチンとして50mg/m²（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

なお、投与量は症状により適宜減量する。

再発・難治性悪性リンパ腫の場合

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、シスプラチンの投与量及び投与方法は、1日量100mg/m²（体表面積）を1日間持続静注し、少なくとも20日間休薬し、これを1クールとして投与を繰り返す。または1日量25mg/m²（体表面積）を4日間連続持続静注し、少なくとも17日間休薬し、これを1クールとして投与を繰り返す。

なお、投与量及び投与日数は症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。

小児悪性固形腫瘍（横紋筋肉腫、神経芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、髄芽腫等）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、シスプラチンの投与量及び投与方法は、シスプラチンとして60～100mg/m²（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

もしくは、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、シスプラチンの投与量及び投与方法は、シスプラチンとして20mg/m²（体表面積）を1日1回、5日間連続投与し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。

※※〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

（1）本剤の投与時には腎毒性を軽減するために下記の処置を行うこと。

成人の場合

1）本剤投与前、1,000～2,000mLの適当な輸液を4時間以上かけて投与する。

2）本剤投与時、投与量に応じて500～1,000mLの生理食塩液又はブドウ糖－食塩液に混和し、2時間以上かけて点滴静注する。なお、点滴時間が長時間に及ぶ場合には遮光して投与すること。

3）本剤投与終了後、1,000～2,000mLの適当な輸液を4時間以上かけて投与する。

4）本剤投与中は、尿量確保に注意し、必要に応じてマンニトール及びフロセミド等の利尿剤を投与すること。

なお、上記の処置よりも少量かつ短時間の補液法（ショートハイドレーション法）については、最新の「がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン」等[1)2)]を参考にし、ショートハイドレーション法が適用可能と考えられる患者にのみ実施すること。

小児の場合

1）本剤投与前、300～900mL /m²（体表面積）の適当な輸液を2時間以上かけて投与する。

2）本剤投与時、投与量に応じて300～900mL/m²（体表面積）の生理食塩液又はブドウ糖－食塩液に混和し、2時間以上かけて点滴静注する。なお、点滴時間が長時間に及ぶ場合には遮光して投与すること。

3）本剤投与終了後、600mL/m²（体表面積）以上の適当な輸液を3時間以上かけて投与する。

4）本剤投与中は、尿量確保に注意し、必要に応じてマンニトール及びフロセミド等の利尿剤を投与すること。

（2）胚細胞腫瘍に対する確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法（BEP療法（ブレオマイシン塩酸塩、エトポシド、シスプラチン併用療法））においては、併用薬剤の添付文書を熟読すること。

（3）再発又は難治性の胚細胞腫瘍に対する確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法（VeIP療法（ビンブラスチン硫酸塩、イホスファミド、シスプラチン併用療法））においては、併用薬剤の添付文書を熟読すること。

（4）再発・難治性悪性リンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、関連文献（「抗がん剤報告書：シスプラチン（悪性リンパ腫）」等）及び併用薬剤の添付文書を熟読すること。

（5）小児悪性固形腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、関連文献（「抗がん剤報告書：シスプラチン（小児悪性固形腫瘍）」等）及び併用薬剤の添付文書を熟読すること。

（6）悪性胸膜中皮腫に対するペメトレキセドとの併用療法においては、ペメトレキセドの添付文書を熟読すること。

◇M-VAC療法

【効能・効果】

尿路上皮癌

※※【用法・用量】

メトトレキサート、ビンブラスチン硫酸塩及びドキソルビシン塩酸塩との併用において、通常、シスプラチンとして成人1回70mg/m²（体表面積）を静注する。標準的な投与量及び投与方法は、メトトレキサート30mg/m²を1日目に投与した後に、2日目にビンブラスチン硫酸塩3mg/m²、ドキソルビシン塩酸塩30mg（力価）/m²及びシスプラチン70mg/m²を静注する。15日目及び22日目にメトトレキサート30mg/m²及びビンブラスチン硫酸塩3mg/m²を静注する。これを1コースとし、4週毎に繰り返す。

※※〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

シスプラチンの投与時には腎毒性を軽減するために、シスプラチン通常療法の〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の（1）に準じた処置を行うこと。

【使用上の注意】

1．**慎重投与**（次の患者には慎重に投与すること）

（1）腎障害のある患者

［腎機能が低下しているので、副作用が強くあらわれることがある。］

（2）肝障害のある患者

［代謝機能等が低下しているので、副作用が強くあらわれることがある。］

（3）骨髄抑制のある患者

［骨髄抑制を増悪させることがある。］

（4）聴器障害のある患者

［聴器障害を増悪させることがある。］

（5）感染症を合併している患者

［骨髄抑制により、感染症を増悪させることがある。］

（6）水痘患者

［致命的全身症状があらわれるおそれがある。］

（7）高齢者

［「5．高齢者への投与」の項参照］

（8）小児

［「7．小児等への投与」の項参照］

（9）長期間使用している患者

［腎障害、骨髄抑制等が強くあらわれ、遷延性に推移することがある。］

2．重要な基本的注意

（1）**悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状**がほとんど全例に起こるので、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。

（2）**急性腎不全等の腎障害、骨髄抑制等**の重篤な副作用が起こることがあるので、**頻回に臨床検査(腎機能検査、血液検査、肝機能検査等)**を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。なお、フロセミドによる強制利尿を行う場合は腎障害、聴器障害が増強されることがあるので、輸液等による水分補給を十分行うこと。

（3）**感染症、出血傾向**の発現又は増悪に十分注意すること。

（4）小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
[「7．小児等への投与」の項参照]

（5）小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

（6）本剤の投与にあたってはG-CSF製剤等の適切な使用に関しても考慮すること。

（7）胆道癌に本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書：シスプラチン（胆道癌）」等）を熟読すること。

3．相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状･措置方法	機序・危険因子
抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄抑制を増強することがあるので、併用療法を行う場合は、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。	ともに骨髄抑制作用を有する。
放射線照射	胸部への放射線照射の併用療法を行った場合に、重篤な皮膚炎、食道炎、嚥下障害又は肺臓炎が発現したとの報告がある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、肺陰影等が出現した場合には、本剤の投与及び放射線照射を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。	機序は不明であるが、動物試験（マウス）で本剤による放射線感受性増加が認められている。
パクリタキセル	(1)併用時、本剤をパクリタキセルの前に投与した場合、逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、本剤をパクリタキセルの後に投与すること。	本剤をパクリタキセルの前に投与した場合、パクリタキセルのクリアランスが低下し、パクリタキセルの血中濃度が上昇する。
	(2)併用により末梢神経障害が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	ともに末梢神経障害を有する。
アミノグリコシド系抗生物質 バンコマイシン塩酸塩 注射用アムホテリシンB フロセミド	腎障害が増強されることがあるので、併用療法を行う場合は慎重に投与すること。	ともに腎障害を有する。
頭蓋内放射線照射	聴器障害が増強することがあるので、併用療法を行う場合は慎重に投与すること。	機序は不明
アミノグリコシド系抗生物質 バンコマイシン塩酸塩 フロセミド ピレタニド		ともに聴覚障害を有する。
フェニトイン	フェニトインの血漿中濃度が低下したとの報告があるので、併用療法を行う場合は慎重に投与すること。	機序は不明

4．副作用

＜概 要＞

総症例8,787例（承認時1,339例、市販後調査7,448例）における副作用及び臨床検査値異常の発現率は85.6%であり、主なものは嘔気・嘔吐74.6%、食欲不振62.2%、全身倦怠感34.8%、脱毛25.7%、白血球減少36.5%、貧血28.0%、血小板減少17.0%、BUN上昇14.3%、クレアチニン・クリアランス値低下14.1%、血清クレアチニン上昇6.6%等であった。
〔再審査終了時〕

（1）**重大な副作用**

1）**急性腎不全**（0.1%未満）：急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、頻回に臨床検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。BUN、血清クレアチニン、クレアチニン・クリアランス値等に異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。その他、血尿、尿蛋白、乏尿、無尿があらわれることがある。

2）**汎血球減少**（0.1%未満）**等の骨髄抑制**：汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少等があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。

3）**ショック、アナフィラキシー様症状**（0.1%未満）：ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、チアノーゼ、呼吸困難、胸内苦悶、血圧低下等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4）**聴力低下・難聴**（1.4%）、**耳鳴**（1.7%）：高音域の聴力低下、難聴、耳鳴等があらわれることがある。また、投与量の増加に伴い聴器障害の発現頻度が高くなり、特に１日投与量では80mg/m²以上で、総投与量では300mg/m²を超えるとその傾向は顕著となるので十分な観察を行い投与すること。

5）**うっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲**（すべて0.1%未満）：うっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲等の視覚障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合は投与を中止すること。

6）**脳梗塞**（0.1%未満）、**一過性脳虚血発作**（0.1%未満）：脳梗塞、一過性脳虚血発作があらわれることがあるので、異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

7）**溶血性尿毒症症候群**（0.1％未満）：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群があらわれることがあるので、定期的に血液検査（血小板、赤血球等）及び腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8）**心筋梗塞、狭心症、うっ血性心不全、不整脈**（すべて0.1％未満）：心筋梗塞、狭心症（異型狭心症を含む）、うっ血性心不全、不整脈（心室細動、心停止、心房細動、徐脈等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、胸痛、失神、息切れ、動悸、心電図異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9）**溶血性貧血**（0.1％未満）：クームス陽性の溶血性貧血があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止すること。

10）**間質性肺炎**（0.1％未満）：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと 。

11）**抗利尿ホルモン不適合分泌症候群**（0.1％未満）：低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等の適切な処置を行うこと。

12）**劇症肝炎**（0.1％未満）、**肝機能障害**（頻度不明）、**黄疸**（0.1％未満）：劇症肝炎、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。

13）**消化管出血、消化性潰瘍、消化管穿孔**（すべて0.1％未満）：消化管出血、消化性潰瘍、消化管穿孔があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。

14）**急性膵炎**（0.1％未満）：急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血清アミラーゼ値、血清リパーゼ値等に異常が認められた場合には投与を中止すること。

15）**高血糖**（0.1％未満）、**糖尿病の悪化**（0.1％未満）：高血糖、糖尿病の悪化があらわれることがあり、昏睡、ケトアシドーシスを伴う重篤な症例も報告されているので、血糖値や尿糖に注意するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

16）**横紋筋融解症**（0.1％未満）：横紋筋融解症があらわれることがあるので、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

17）**白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）**（頻度不明）：白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）があらわれることがあるので、歩行時のふらつき、舌のもつれ、痙攣、頭痛、錯乱、視覚障害等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

18）**静脈血栓塞栓症**（頻度不明）：肺塞栓症、深部静脈血栓症等の静脈血栓塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（2）**その他の副作用**

次のような症状があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	10％以上又は頻度不明	1～10％未満	1％未満
消化器	悪心･嘔吐[注1)]、食欲不振	下痢、口内炎	イレウス､腹痛､便秘､腹部膨満感､口角炎
過敏症[注2)]			発疹、ほてり
精神神経系		末梢神経障害（しびれ、麻痺等）	言語障害､頭痛､味覚異常､意識障害､見当識障害､痙攣､レールミッテ徴候
肝臓		AST（GOT）上昇､ALT（GPT）上昇、Al-P上昇、LDH上昇	ビリルビン上昇、γ‐GTP上昇
循環器			動悸､頻脈､心電図異常、レイノー様症状
電解質		血清ナトリウム､カリウム､クロール､カルシウム、リン、マグネシウム等の異常	テタニー様症状
皮膚	脱毛		瘙痒､色素沈着､紅斑
その他	全身倦怠感、注射部位反応*（発赤、腫脹、疼痛、壊死、硬結等）、血圧上昇*	発熱	眩暈､疼痛､全身浮腫､血圧低下､吃逆､高尿酸血症､胸痛､脱水

＊：頻度不明

注1）処置として制吐剤等の投与を行う。

注2）このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5．高齢者への投与

高齢者では、一般に生理機能（骨髄機能、肝機能、腎機能等）が低下しているので、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

（1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

［動物実験で、ラットにおいて催奇形作用、胎児致死率の増加、ウサギにおいて胎児致死率の増加が認められ、また、マウスにおいて催奇形作用、胎児致死作用が報告されている。］

（2）授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。

［母乳中に移行することが報告されている。］

7．小児等への投与

（1）外国で、聴器障害が高頻度に発現するとの報告があるので、小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

（2）小児の胚細胞腫瘍に対する確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、併用療法に付随する副作用（消化器障害、骨髄抑制、肺障害等）の発現に十分注意し、慎重に投与すること。

(3) 小児悪性固形腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、骨髄抑制、腎機能障害の発現に十分注意し、慎重に投与すること。また、血球貪食症候群、好酸球増多、心嚢液貯留、ファンコニー症候群、小脳出血、脳浮腫、てんかん、骨肉腫、非ホジキンリンパ腫、無月経、呼吸窮迫症候群等が発現したとの報告があるので、発現に十分注意し、慎重に投与すること。

8．適用上の注意

(1) 調製時

1) 本剤を点滴静注する際、クロールイオン濃度が低い輸液を用いる場合には、活性が低下するので必ず生理食塩液と混和すること。
2) 本剤を点滴静注する際、アミノ酸輸液、乳酸ナトリウムを含有する輸液を用いると分解が起こるので避けること。
3) 本剤は、アルミニウムと反応して沈殿物を形成し、活性が低下するので、使用にあたってアルミニウムを含む医療用器具を用いないこと。
4) 本剤は、錯化合物であるので、他の抗悪性腫瘍剤とは混注しないこと。
5) 本剤は、細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合には、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

(2) 投与時

1) 本剤は、生理食塩液又はブドウ糖－食塩液に混和後、できるだけ速やかに投与すること。
2) 本剤は、光により分解するので直射日光を避けること。また、点滴時間が長時間に及ぶ場合には遮光して投与すること。
3) 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死等を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように慎重に投与すること。

9．その他の注意

(1) 小児悪性固形腫瘍において、肝芽腫に対し１歳未満又は体重10kg未満の小児等にはシスプラチンとして１日量を３mg/kgとした報告がある。[3~5]
(2) 本剤は、細菌に対する遺伝子突然変異誘発性が認められている。
(3) マウスに腹腔内投与した実験で、肺腺腫及び皮膚腫瘍が発生したとの報告がある。
(4) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用により、急性白血病（前白血病相を伴う場合もある）、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）が発生したとの報告がある。
(5) 進行精巣腫瘍患者に対して本剤を総量として400mg/m²以上で治療した場合には、精子濃度の回復は認められなかったとの報告がある。

【薬物動態】[6~8]

1．血中濃度

癌患者での点滴静注後の血中濃度の推移は、二相性の減衰曲線を示し、そのβ相の半減期は100時間前後と長く、投与後14日目の血中においても白金化合物が検出された。

2．尿中排泄

本剤の癌患者における尿中排泄は、非常に緩慢であった。その排泄率は、投与後24時間では15.6～51.3％で、投与後5日目でも排泄率の高い例において45～75％であった。

【臨床成績】

(1) 国内における、本剤単独投与による臨床試験成績の概要は次のとおりである。[9~18]

腫瘍別	奏効率*
睾丸腫瘍	68.9％(31/45)
膀胱癌	52.9％(27/51)
腎盂・尿管腫瘍	36.4％(4/11)
前立腺癌	19.0％(11/58)
卵巣癌	57.6％(49/85)
頭頸部癌	25.8％(17/66)
非小細胞肺癌	19.4％(21/108)
食道癌	21.3％(10/47)
子宮頸癌	35.9％(14/39)
神経芽細胞腫	37.5％(3/8)
胃癌	17.2％(16/93)

＊ 効果判定は厚生省班研究報告「固形がん化学療法直接効果判定基準」（小山、斎藤両班）に準じて行った。

(2) 外国における、本剤単独投与による臨床試験成績の概要は次のとおりである。（承認外の用法・用量の症例も含む）

腫瘍別	奏効率
小細胞肺癌	21.9％(14/64)
骨肉腫	20.4％(34/167)

【薬効薬理】

1．抗腫瘍効果[19~25]

in vitro：ヒト膀胱癌由来培養細胞株KK-47及びエールリッヒ腹水癌初代培養細胞に対し、抗腫瘍効果が認められ、その殺細胞作用様式は濃度依存性であった。

in vivo：ヌードマウス移植ヒト悪性腫瘍（睾丸腫瘍、卵巣胎児性癌、前立腺癌、膀胱癌、胃癌）に対する抗腫瘍作用が認められた。マウスのエールリッヒ癌（腹水・固型）、ザルコーマ180（腹水・固型）、L1210又はP388白血病、B16メラノーマ、colon38大腸癌、WHT扁平上皮癌に対する抗腫瘍作用が認められた。

ラット腹水肝癌、AH33、AH130、AH272、AH44、AH66及びウサギVX7癌に対する抗腫瘍作用が認められた。

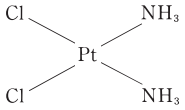
BBN誘発ラット膀胱癌に対し、マイトマイシンC、シクロホスファミド水和物より強い抗腫瘍作用が認められた。

2．作用機序[26]

癌細胞内のDNAと結合し、DNA合成及びそれに引き続く癌細胞の分裂を阻害するものと考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：シスプラチン(Cisplatin)
化学名：(*SP*-4-2)-Diamminedichloroplatinum
分子式：$Cl_2H_6N_2Pt$
分子量：300.05
構造式：



性　状：シスプラチンは、黄色の結晶性の粉末である。*N,N*-ジメチルホルムアミドにやや溶けにくく、水に溶けにくく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

(1) 本剤は輸液と混和した後、できるだけ速やかに使用すること。
(2) 包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること。
(3) 冷蔵庫保存では結晶が析出することがある。

【包　装】

10mg/20mL　：1バイアル
25mg/50mL　：1バイアル
50mg/100mL：1バイアル

※※【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

1) 日本腎臓学会、日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会、日本腎臓病薬物療法学会：がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン
2) 日本肺癌学会、日本臨床腫瘍学会：シスプラチン投与におけるショートハイドレーション法の手引き
3) Ortega, J. A. et al.：J. Clin. Oncol.,18,2665(2000)
4) Douglass, E. C. et al.：J. Clin. Oncol.,11,96(1993)
5) Katzenstein, H. M. et al.：J. Clin. Oncol.,20,2789(2002)
6) 岩崎武輝他：医学のあゆみ,121,963(1982)
7) 澤田益臣他：癌と化学療法,9,55(1982)
8) 堀内正敏他：癌と化学療法,9,632(1982)
9) 新島端夫他：癌と化学療法,9,46(1982)
10) 川井博他：癌と化学療法,9,433(1982)
11) 加藤俊他：癌と化学療法,9,694(1982)
12) 細川勉他：日本癌治療学会誌,17,31(1982)
13) 犬山征夫他：癌と化学療法,13,232(1986)
14) 福岡正博他：癌と化学療法,12,PART-Ⅰ,471(1985)
15) 松岡緑郎他：癌と化学療法,12,1407(1985)
16) 石引久弥他：癌と化学療法,16,3185(1989)
17) 杉町圭蔵他：癌と化学療法,16,PART-Ⅰ,341(1989)
18) 西平哲郎他：癌と化学療法,13,2939(1986)
19) 高橋克俊他：癌と化学療法,9,624(1982)
20) 澤田益臣他：日産婦誌,33,519(1981)
21) 岡田謙一郎他：泌尿紀要,25,993(1979)
22) 由井康雄：日泌誌,70,28(1979)
23) 中島均：日泌誌,70,849(1979)
24) 長谷川嘉成他：癌と化学療法,7,621(1980)
25) 宮川美栄子他：癌と化学療法,9,258(1982)
26) Zwelling, L. A. et al.：Cancer Treat. Rep.,63,1439(1979)

〈文献請求先〉

日本化薬株式会社　医薬品情報センター
（住所）〒100-0005 東京都千代田区丸の内二丁目1番1号
（TEL）0120-505-282（フリーダイヤル）

Ⓡ 登録商標

※製造販売元 日本化薬株式会社
東京都千代田区丸の内二丁目1番1号

K´-8-1AH

Lilly

※※2018年8月改訂(第16版)
※2013年10月改訂

劇薬
処方箋医薬品
(注意－医師等の処方箋により使用すること)

貯　　法:室温保存
使用期限:外箱等に表示

代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤

ジェムザール®注射用200mg①
ジェムザール®注射用1g②

Gemzar® Injection
注射用ゲムシタビン塩酸塩

日本標準商品分類番号
87 4224

※※

	①	②
承認番号	21300AMY00405	21300AMY00404
薬価収載	2001年9月	2001年9月
販売開始	1999年8月	1999年8月
再審査結果	2018年3月	2018年3月
効能追加	2013年2月	2013年2月

0555

【警告】

1. 本剤の投与は、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実施すること。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。
2. 週1回投与を30分間点滴静注により行うこと。[外国の臨床試験において、週2回以上あるいは1回の点滴を60分以上かけて行うと、副作用が増強した例が報告されている。]
3. 禁忌、慎重投与の項を参照して適応患者の選択に十分注意すること。
4. 高度な骨髄抑制のある患者には投与しないこと。[骨髄抑制は用量規制因子であり、感染症又は出血を伴い、重篤化する可能性がある。骨髄抑制に起因したと考えられる死亡例が報告されている。]
5. 胸部単純X線写真で明らかで、かつ臨床症状のある間質性肺炎又は肺線維症のある患者には投与しないこと。[間質性肺炎に起因したと考えられる死亡例が報告されている。]
6. 放射線増感作用を期待する胸部への放射線療法との同時併用は避けること。[外国の臨床試験において、本剤と胸部への根治的放射線療法との併用により、重篤な食道炎、肺臓炎が発現し、死亡に至った例が報告されている。「相互作用」の項参照]
7. 投与に際しては臨床症状を十分に観察し、頻回に臨床検査(血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査等)を、また、定期的に胸部X線検査等を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うとともに、投与継続の可否について慎重に検討すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 高度な骨髄抑制のある患者[骨髄抑制が増悪し、致命的となることがある。]
2. 胸部単純X線写真で明らかで、かつ臨床症状のある間質性肺炎又は肺線維症のある患者[症状が増悪し、致命的となることがある。]
3. 胸部への放射線療法を施行している患者[外国の臨床試験で本剤と胸部への根治的放射線療法との併用により、重篤な食道炎、肺臓炎が発現し、死亡に至った例が報告されている。「相互作用」の項参照]
4. 重症感染症を合併している患者[感染症が増悪し、致命的となることがある。]
5. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
6. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人[動物実験(マウス、ウサギ)で催奇形作用及び胎児致死作用が報告されている。]

【組成・性状】

販売名		ジェムザール注射用200mg	ジェムザール注射用1g
成分・含量(1バイアル中)		ゲムシタビン塩酸塩228mg(ゲムシタビンとして200mg)	ゲムシタビン塩酸塩1140mg(ゲムシタビンとして1000mg)
	添加物	D-マンニトール 200mg 無水酢酸ナトリウム 12.5mg pH調節剤 適量	D-マンニトール 1000mg 無水酢酸ナトリウム 62.5mg pH調節剤 適量
性状・剤形		白色の軽質の塊又は粉末(凍結乾燥製剤)(注射剤)	
pH注)		約3 ゲムシタビン16mg相当量/mL(生理食塩液)	約3 ゲムシタビン40mg相当量/mL(生理食塩液)
浸透圧比注)(生理食塩液に対する比)		約2 ゲムシタビン16mg相当量/mL(生理食塩液)	約3 ゲムシタビン40mg相当量/mL(生理食塩液)

注)ゲムシタビン16mg相当量/mL(生理食塩液):平均的な体表面積から換算した投与量を100mLに希釈した時の濃度(ゲムシタビン1600mg相当量/100mL生理食塩液)
ゲムシタビン40mg相当量/mL(生理食塩液):用法・用量における溶解時最高濃度(ゲムシタビン200mg相当量/5mL生理食塩液又はゲムシタビン1g相当量/25mL生理食塩液)

【効能・効果】

非小細胞肺癌、膵癌、胆道癌、尿路上皮癌、手術不能又は再発乳癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌、再発又は難治性の悪性リンパ腫

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

胆道癌の場合
本剤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。
尿路上皮癌の場合
本剤の術前・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。
手術不能又は再発乳癌の場合
1. 本剤の術前・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。
2. 本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の増悪若しくは再発例を対象とすること。

がん化学療法後に増悪した卵巣癌の場合
本剤の投与を行う場合には、白金製剤を含む化学療法施行後の症例を対象とし、白金製剤に対する感受性を考慮して本剤以外の治療法を慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。

【用法・用量】

1. 非小細胞肺癌、膵癌、胆道癌、尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌、再発又は難治性の悪性リンパ腫の場合
通常、成人にはゲムシタビンとして1回1000mg/m^{2}を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4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。
2. 手術不能又は再発乳癌の場合
通常、成人にはゲムシタビンとして1回1250mg/m^{2}を30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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

尿路上皮癌及び手術不能又は再発乳癌に本剤を使用する場合には、「臨床成績」の項の内容を十分に理解した上で投与方法を選択すること。

(注射液の調製法)

本剤の200mgバイアルは5mL以上、1gバイアルは25mL以上の生理食塩液に溶解して用いること。

【使用上の注意】※※

1．慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1) 骨髄抑制のある患者[「重要な基本的注意」の項参照]

(2) 間質性肺炎又は肺線維症の既往歴又は合併症がある患者[間質性肺炎等の重篤な肺毒性を起こすことがある。]

(3) 肝障害(肝転移、肝炎、肝硬変等)、アルコール依存症の既往又は合併のある患者[肝機能の悪化を引き起こすことがある。]

(4) 腎障害のある患者[腎機能が低下しているので、副作用があらわれやすくなることがある。]

(5) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]

(6) 心筋梗塞の既往のある患者[心筋梗塞がみられることがある。]

2．重要な基本的注意

(1) 腫瘍の明らかな増大、新病変の出現等、病態の進行が認められた場合には投与を中止し、他の適切な治療法に切り替えること。

(2) 骨髄抑制、間質性肺炎等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、投与に際しては臨床症状を十分に観察し、頻回に臨床検査(血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査等)を、また、定期的に胸部X線検査を行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

1) **骨髄抑制**

本剤の投与にあたっては、白血球数及び血小板数の変動に十分留意し、投与当日の白血球数が2000/μL未満又は血小板数が7万/μL未満であれば、骨髄機能が回復するまで投与を延期すること。また、前治療により、骨髄機能が低下している患者では、骨髄抑制が強くあらわれることがあるので、これらの患者では投与量を適宜減量し、臨床検査値に十分注意すること。本剤を週1回3週連続投与した場合、白血球数及び好中球数の最低値は投与開始平均約2～3週間後にあらわれ、最低値発現日から約1週間で回復する。

2) **間質性肺炎等の肺毒性**

本剤の投与にあたっては、臨床症状(呼吸状態、咳及び発熱等の有無)を十分に観察し、定期的に胸部X線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧(PaO_2)、肺胞気動脈血酸素分圧較差($A\text{-}aDO_2$)、肺拡散能力(DLco)などの検査を行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。間質性肺炎等の肺毒性の発症あるいは急性増悪が疑われた場合には、直ちに本剤による治療を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。

(3) 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。

(4) 過敏症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(5) 本剤投与時に傾眠が認められることがあるので、このような症状が発現しないことが確認されるまで、自動車の運転等は行わないように注意すること。

(6) 動物実験(マウス、ウサギ)において、生殖毒性(先天性異常、胚胎発育、妊娠経過、周産期発育あるいは生後発育に対する影響等)が報告されているので、生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には生殖器に対する影響を考慮すること。

(7) 卵巣癌、悪性リンパ腫に本剤を使用する際には、関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書:ゲムシタビン塩酸塩(卵巣癌)」、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書:ゲムシタビン塩酸塩(再発・難治性悪性リンパ腫)」等)を熟読すること。

3．相互作用

(1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序
胸部放射線照射	外国の臨床試験で本剤(1000mg/m²/日を週1回放射線照射前に投与)と胸部への根治的放射線療法(2Gy/日を週5回)を6週連続して併用した場合に、重篤な食道炎、肺臓炎が発現し、死亡に至った例が報告されている。放射線照射を併用した場合の本剤の至適用量は確立されていないので、放射線増感作用を期待する胸部への放射線療法との同時併用は避けること。	基礎試験で本剤は濃度依存的に放射線照射の効果を増強し、本剤による放射線感受性増加が認められている。

(2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序
腹部放射線照射	腹部放射線療法(体外照射)と同時併用する場合、重篤となる局所の合併症が発現することがある。なお、術中放射線照射と併用した際の本剤の安全性は確認されていない。	基礎試験で本剤は濃度依存的に放射線照射の効果を増強し、本剤による放射線感受性増加が認められている。
他の抗悪性腫瘍剤 アルキル化剤 代謝拮抗剤 抗生物質 アルカロイド等	骨髄抑制が増強されることがある。	両剤とも骨髄抑制を有している。

4．副作用

国内で実施された本剤の臨床試験において発現した副作用を記載した。

＜承認時＞

本剤単独投与の臨床試験における全投与例は506例であり、そのうち安全性評価対象は481例であった。これらにおいて、本剤との因果関係が完全に否定できない死亡例が、全投与例506例中9例(1.8%)に認められた。9例の死因の内訳は、腫瘍死3例、間質性肺炎2例、感染性肺炎1例、敗血症2例及び急性呼吸不全1例であった[1)～6)]。

転移・再発乳癌を対象とした本剤とパクリタキセルとの併用投与の臨床試験における全投与例は62例であり、そのうち安全性評価対象は62例であった。本剤及びパクリタキセルの因果関係が否定できない死亡例は認められなかった。

安全性評価対象62例において認められた臨床検査値異常変動を含む副作用のうち、主なものは骨髄抑制[特に、白血球減少(91.9%)、好中球減少(93.5%)、リンパ球減少(51.6%)、赤血球減少(64.5%)、ヘモグロビン減少(77.4%)及び血小板減少(69.4%)]、AST(GOT)上昇(77.4%)、ALT(GPT)上昇(64.5%)、倦怠感(62.9%)、脱毛(61.3%)、悪心(48.4%)、食欲不振(46.8%)、血管障害(43.5%)、関節痛(38.7%)、感覚鈍麻(35.5%)、味覚異常(33.9%)、筋痛(32.3%)であった。

＜再審査終了時＞

非小細胞肺癌を対象とした使用成績調査(安全性評価対象例2110例)及び製造販売後臨床試験(安全性評価対象例238例)において、それぞれ副作用発現症例は1581例(74.9%)、238例(100%)であり、副作用発現件数は4974件、4249件であった。

膵癌を対象とした使用成績調査(安全性評価対象例855例)及び製造販売後臨床試験(安全性評価対象例34例)において、それぞれ副作用発現症例は444例(51.9%)、34例(100%)であり、副作用発現件数は984件、432件であった。

(1) 重大な副作用

発現頻度については、国内の本剤単独投与の臨床試験において認められたものを記載した。

1) **骨髄抑制**：白血球減少（72.6%、ただし、2000/μL未満の減少は17.5%）、好中球減少（69.2%、ただし、1000/μL未満の減少は32.1%）、血小板減少（41.4%、ただし、5万/μL未満の減少は4.2%）、貧血［ヘモグロビン減少（66.5%、ただし、8.0g/dL未満の減少は13.1%）、赤血球減少（52.6%）］等があらわれることがあるので、血液学的検査を頻回に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。なお、高度な白血球減少に起因したと考えられる敗血症による死亡例が報告されている。
2) **間質性肺炎（1.0%）**：間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎に起因したと考えられる死亡例が報告されている。
3) **アナフィラキシー（0.2%）**：呼吸困難、血圧低下、発疹等の症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
4) **心筋梗塞（0.2%）**：心筋梗塞がみられることがある。
5) **うっ血性心不全**：うっ血性心不全があらわれることがある。
6) **肺水腫**：肺水腫があらわれることがある。
7) **気管支痙攣**：気管支痙攣があらわれることがある。
8) **成人呼吸促迫症候群（ARDS）**：成人呼吸促迫症候群（ARDS）があらわれることがある。
9) **腎不全**：腎不全があらわれることがある。
10) **溶血性尿毒症症候群（0.2%）**：溶血性尿毒症症候群があらわれることがあるので、血小板減少、ビリルビン上昇、クレアチニン上昇、BUN上昇、LDH上昇を伴う急速なヘモグロビン減少等の微小血管症性溶血性貧血の兆候が認められた場合には、投与を中止すること。腎不全は投与中止によっても不可逆的であり、透析療法が必要となることもある。
11) **皮膚障害（頻度不明）**：重篤な皮膚障害（紅斑、水疱、落屑等）があらわれることがある。
12) **肝機能障害、黄疸（頻度不明）**：AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-Pの上昇等の重篤な肝機能障害、黄疸があらわれることがある。
13) **白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）**：白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）があらわれることがあるので、高血圧、痙攣、頭痛、視覚異常、意識障害等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、臨床所見等の重篤度に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。国内の本剤単独投与の臨床試験において認められたその他の副作用をその発現頻度に基づき記載した。

副作用分類	10%以上又は頻度不明	1～10%未満	1%未満
循環器		頻脈、血圧上昇	血圧低下、狭心痛、動悸、心室性期外収縮、発作性上室頻拍、心電図異常(ST上昇)
呼吸器		呼吸困難、高炭酸ガス血症[注2]、低酸素血、咳嗽	PIE(肺好酸球浸潤)症候群、喘鳴、喀痰、息切れ
腎臓	総蛋白低下、電解質異常、アルブミン低下	BUN上昇、蛋白尿、血尿、クレアチニン上昇	乏尿
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐	下痢、便秘、口内炎、胃部不快感	歯肉炎
肝臓	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、LDH上昇、Al-P上昇	ビリルビン上昇、A/G比低下、γ-GTP上昇、ウロビリン尿	
精神神経系		頭痛、めまい、不眠、知覚異常[注3]	嗜眠、しびれ
皮膚	発疹	脱毛[注3]、そう痒感	蕁麻疹
注射部位		注射部位反応（静脈炎、疼痛、紅斑）	
血管障害		末梢性血管炎[注3]	末梢性壊疽
その他	疲労感、発熱、インフルエンザ様症状（倦怠感、無力症、発熱、頭痛、悪寒、筋痛、発汗、鼻炎等）[注1]、放射線照射リコール反応[注1]、血小板増加	体重減少、尿糖陽性、好酸球増多、関節痛[注3]、悪寒、味覚異常[注3]、鼻出血、倦怠感[注3]、浮腫、CRP上昇、体重増加、疼痛[注3]、ほてり、胸部不快感	眼底出血、体温低下、耳鳴り、眼脂、無力症、顔面浮腫

注1）頻度不明
注2）膵癌の臨床試験11例における発現頻度である
注3）国内における本剤とパクリタキセルとの併用投与の臨床試験においては30%以上の頻度で認められている

尿路上皮癌におけるシスプラチンとの併用時の安全性情報

外国で実施された本剤とシスプラチンとの併用投与による、尿路上皮癌の化学療法初回治療例に対する第Ⅲ相試験において203例が割り付けられ、これらの症例に認められた有害事象は以下のとおりであった。

項目	グレード3（%）	グレード4（%）
血液毒性		
貧血	23.5	3.5
血小板減少	28.5	28.5
好中球減少	41.2	29.9
非血液毒性		
粘膜炎	1.0	0
悪心/嘔吐	22.0	0
脱毛	10.5	0
感染	2.0	0.5
下痢	3.0	0
肺毒性	2.5	0.5
血尿	4.5	0
便秘	1.5	0
出血	2.0	0
意識状態異常（State of consciousness）	0.5	0

注）WHO毒性基準により判定し、いずれかの投与群において2%を超えた事象のみ記載

5. 高齢者への投与

高齢者では腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、骨髄抑制等の副作用の発現に注意し、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。［動物実験（マウス、ウサギ）で催奇形作用が報告されている。］
(2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。［動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。］

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立されていない。［使用経験がない。］

8. 適用上の注意

(1) 30分間で点滴静脈内投与し、皮下、筋肉内には投与しないこと。
(2) 溶解後は速やかに投与すること。溶液を冷蔵庫に保存すると結晶が析出することがあるので、保存する場合でも室温（15～30℃）で保存し、24時間以内に使用すること。溶解した残液は使用しないこと。
(3) 皮膚に薬液が付着した場合は直ちに石けんでよく洗浄し、粘膜に付着した場合は直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

9. その他の注意

変異原性試験のうち、マウスリンフォーマ細胞を用いた*in vitro*遺伝子突然変異試験及びマウスを用いた小核試験において、いずれも陽性の結果が報告されている。

【薬物動態】

1．血漿中濃度

(1) 2コンパートメントモデル薬物動態解析

膵癌患者11例に本剤1回1000mg/m²を30分間かけて点滴静注し、高速液体クロマトグラフ(HPLC)法にて未変化体(ゲムシタビン)の血漿中濃度を測定した。第1コースの第1投与日に得られたゲムシタビンの血漿中濃度推移を以下の図に示した。

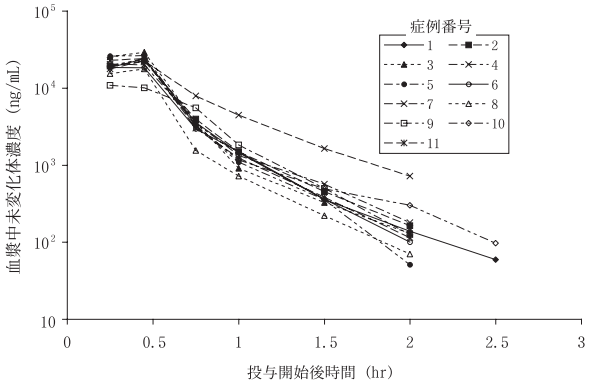


図　膵癌患者11例での血漿中未変化体濃度推移

算出された未変化体の薬物動態パラメータを以下に示した。

パラメータ	平均±標準偏差
血漿クリアランス(CL)	85.6±17.8(L/hr/m²)
中心コンパートメントの分布容積(V_1)	8.80±7.49(L/m²)
末梢コンパートメントの分布容積(V_2)	6.95±2.26(L/m²)
コンパートメント間分布クリアランス(Q)	22.3±11.1(L/hr/m²)
α相の消失半減期($t_{1/2\alpha}$)	3.1±2.0(min)
β相の消失半減期($t_{1/2\beta}$)	18.9±4.0(min)
最高血漿中濃度(C_{max})	21865±4165(ng/mL)
血漿中濃度時間下面積($AUC_{0-\infty}$)	12100±2227(ng·hr/mL)

(2) Population Pharmacokinetics解析

非小細胞肺癌患者45例に本剤1回800～1250mg/m²[注]を、30分間かけて点滴静注し、未変化体及びそのウラシル体代謝物(2'-デオキシ-2',2'-ジフルオロウリジン:dFdU)の血漿中濃度をHPLC法により測定し、本剤の薬物動態に対する症例背景(性・年齢など)の影響をNONMEM法を用いたpopulation pharmacokinetics解析により検討した。

その結果得られた未変化体の薬物動態パラメータを以下に示す。

注)本剤の非小細胞肺癌における1回用量は1000mg/m²である。

パラメータ	母集団平均値の推定値 ＜＞:個体間変動、( ):範囲
血漿クリアランス(CL)	187L/hr＜35.5%＞
中心コンパートメントの分布容積(V_1)	17.1L＜69.4%＞
末梢コンパートメントの分布容積(V_2)	26.8L
コンパートメント間分布クリアランス(Q) (男性) (女性)	 97.5L/hr 33.2L/hr
消失半減期($t_{1/2}$) (男性) (女性)	 19.7min(15～27min) 40.9min(36～44min)
定常状態における分布容積(V_{ss})	46.1L(36.2～85.3L)

血漿クリアランスは非常に大きかった。未変化体の消失半減期は男性よりも女性で長かったが、いずれも1時間以内と速やかであり男女間の差は臨床的に有意ではないと考えられた。なお、1000mg/m²投与時の血漿中濃度時間下面積($AUC_{0-\infty}$)は血漿クリアランス(CL)から、5347.6ng·hr/mL·m²と算出される。

(3) 外国での臨床試験におけるPopulation Pharmacokinetics解析

国内での成績とほぼ同様の結果であったが、外国における試験では血漿クリアランスが年齢によって影響を受けることが示唆されており、高齢者では血漿クリアランスが減少する傾向を認めた。しかしながら、血漿クリアランスは比較的高値のため、投与量を減じる必要はないものと考えられた。

(4) 乳癌患者におけるパクリタキセルとの併用

外国で実施した臨床試験において、転移性乳癌患者に本剤とパクリタキセルを併用投与(16例)(3週を1コースとして、1日目に本剤1250mg/m²及びパクリタキセル175mg/m²を投与し、8日目に本剤1250mg/m²を投与)した[7]。本剤とパクリタキセルを併用投与した1日目及び本剤を単独投与した8日目における本剤の未変化体の薬物動態パラメータを以下に示す。

パラメータ	併用投与(1日目)	単独投与(8日目)
最高血漿中濃度(C_{max})[注]	33500±18700 (ng/mL)	30300±10200 (ng/mL)
血漿中濃度時間下面積($AUC_{0-\infty}$)[注]	19100±9300 (ng·hr/mL)	16900±4670 (ng·hr/mL)
血漿クリアランス(CL)	76.4±27.3 (L/hr/m²)	78.7±19.9 (L/hr/m²)
定常状態における分布容積(V_{ss})	17.4±9.44 (L/m²)	15.9±10.1 (L/m²)
消失半減期($t_{1/2}$)	0.276±0.0531 (hr)	0.318±0.103 (hr)

平均±標準偏差
注)投与量を1250mg/m²に基準化した値

2．尿中排泄

進行性癌患者5例に^{14}C-ゲムシタビン塩酸塩1000mg/m²を点滴静注した後に、7日間採取した尿・糞中から92～98%の放射活性が回収された。そのうち99%以上が尿に回収されたので、ゲムシタビンの主な排泄経路は尿とされた。尿中総放射活性は未変化体の放射活性とウラシル体代謝物の放射活性の和に等しいことより、ヒトの主な代謝物はウラシル体と考えられた。尿中未変化体量は投与量の10%未満であった。

3．血漿中蛋白結合率[8]

*in vitro*におけるヒト血漿中蛋白結合率は約10%であった。

【臨床成績】

◇非小細胞肺癌

1．腫瘍縮小効果

本剤単独投与による非小細胞肺癌の化学療法初回治療例に対する後期第Ⅱ相試験2試験(試験A及びB)における適格例での奏効率及び効果が認められるまでの期間は以下のとおりであった[1),2)]。

試験	適格例数	奏効例数 (奏効率:%)	効果が認められる[注]までの期間[日] 中央値(範囲)
A	73	19 (26.0)	33(4～82)
B	67	14 (20.9)	34.5(20～76)
合計	140	33 (23.6)	34(4～82)

注)この場合、「投与開始後50%以上の腫瘍縮小に到達」の意味

以前に化学療法を受けたことのある非小細胞肺癌例における有効性については十分確認されておらず前期第Ⅱ相試験での16例の検討においては、奏効例は認められなかった[4]。

2．骨髄抑制発現及び回復の期間

本剤の投与後に認めた白血球減少、好中球減少、血小板減少及びヘモグロビン減少の最低値、最低値までの期間及び最低値からの回復期間を下表に示す。本データは国内で実施された臨床試験での肺癌204例でのデータであり、それぞれの副作用を認めた症例における1コース目の数値である。4コース目まで同様の解析を行ったが、いずれの副作用もコースを経るに従い増悪する傾向を認めなかった。

項目	発現例数 (%)	投与前値[/μL][注1)] 中央値(範囲)	最低値[/μL][注1)] 中央値(範囲)	最低値までの期間[日] 中央値(範囲)	最低値からの回復期間[注2)][日] 中央値(範囲)
白血球減少	131 (64.2)	6700 (4200～23800)	2800 (700～3900)	17 (3～31)	7 (1～42)
好中球減少	128 (62.7)	4060 (1872～21182)	1202.2 (49～1989)	19 (3～31)	7 (1～24)
血小板減少	42 (20.6)	22.7万 (10.0万～51.8万)	7万 (1.2万～9.9万)	14 (7～50)	7 (2～13)
ヘモグロビン減少	126 (61.8)	11.7 (9.0～15.0)	9.55 (6.3～10.9)	20 (5～48)	7 (1～65)

注1)「ヘモグロビン減少」での単位は(g/dL)
注2)回復は各副作用において、日本癌治療学会の「副作用様式」グレード0又は投与前値のいずれか低い値に回復したとき

これらの副作用で最低値に至るまでの日数は14～20日(中央値)であり、回復までの期間はいずれも7日(中央値)であった。

◇膵癌

1．症状緩和効果(Clinical Benefit Response)及び生存期間[注]

本邦における本剤単独投与による膵癌の化学療法初回治療例に対する第Ⅰ相試験(レベル2の第1コースのみ週1回7週連続投与)において、疼痛、鎮痛剤の使用量及びKarnofsky Performance Status(KPS)を総合的に評価する症状緩和効果を用いて検討を行った結果、症状緩和効果における評価対象例での有効率は28.6%(2/7例)であった[5]。

外国における本剤単独投与による膵癌の5-FU無効例に対する第Ⅱ相試験及び化学療法初回治療例に対する第Ⅲ相試験において(いずれも第1コースのみ週1回最長7週連続投与)、評価対象例での症状緩和効果における有効率及び生存期間は下表のとおりであった[9),10)]。

試験	症状緩和効果における有効率[注1]	生存期間中央値	6ヵ月生存率	9ヵ月生存率	1年生存率
第Ⅱ相試験（n=63）	27.0%（17/63）	3.85ヵ月	31%	15%	4%
第Ⅲ相試験（n=63）	23.8%（15/63）	5.7ヵ月	46%	24%	18%

注1）海外での症状緩和効果（Clinical Benefit Response）は、疼痛、鎮痛剤の使用量、Karnofsky Performance Status（KPS）及び体重を総合的に評価する評価方法である。

2．外来への移行[注]

本邦での第Ⅰ相試験（レベル2の第1コースのみ週1回7週連続投与）において、第1コースの投与で忍容性に問題の認められない患者においては、第2コース以降は外来での投与も可としていたが、第1コースのみで試験を中止又は終了した4例を除く7例全例で入院から外来へ移行することができた。

注）本剤の承認用法・用量は、ゲムシタビンとして1回1000mg/m^{2}週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。

◇胆道癌

腫瘍縮小効果及び生存期間

本剤単独投与による局所進行又は遠隔転移がある胆道癌の化学療法初回治療例に対する第Ⅱ相試験において、適格例での奏効率及び生存期間は以下のとおりであった[6]。

試験	奏効率（例数）	生存期間中央値	1年生存率
第Ⅱ相試験（n=40）	17.5%（7/40） 内訳 初発例 1/23（乳頭部癌 0/0、胆嚢癌 1/18、肝外胆管癌 0/5）術後再発例 6/17（乳頭部癌 3/6、胆嚢癌 2/4、肝外胆管癌 1/7）	7.6ヵ月	25.0%

注）腫瘍縮小効果は固形がん化学療法直接効果判定基準に従って判定した。

◇尿路上皮癌

腫瘍縮小効果及び生存期間

外国で実施された局所進行又は遠隔転移を有する尿路上皮癌の化学療法初回治療例（Stage Ⅳ）に対して、本剤とシスプラチンとの併用投与（GC療法;4週間を1コースとして、本剤1000mg/m^{2}を1日目、8日目及び15日目に、シスプラチン70mg/m^{2}を2日目に投与）をM-VAC療法（メトトレキサート、ビンブラスチン硫酸塩、ドキソルビシン塩酸塩及びシスプラチン併用療法）と比較した第Ⅲ相試験において、GC群203例、M-VAC群202例が割り付けられ、得られた結果は以下のとおりであった[11]。

	GC群	M-VAC群	HR（95%CI）	p値
生存期間中央値	12.8ヵ月	14.8ヵ月	1.08（0.84-1.40）	0.55[注1]
腫瘍増大までの期間中央値	7.4ヵ月	7.6ヵ月	1.02（0.82-1.28）	0.84[注1]
奏効率（例数）	49.4%（81/164例）	45.7%（69/151例）	−	0.51[注2]

注1）log-rank検定、注2）カイ2乗検定

◇手術不能又は再発乳癌

腫瘍縮小効果及び生存期間

外国で実施された術前又は術後にアントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬を投与された切除不能、局所再発又は転移性乳癌患者を対象[注]に本剤とパクリタキセルとの併用投与（GT群：3週を1コースとして、1日目に本剤1250mg/m^{2}及びパクリタキセル175mg/m^{2}を投与し、8日目に本剤1250mg/m^{2}を投与）をパクリタキセル単独投与（T群：3週を1コースとして、1日目にパクリタキセル175mg/m^{2}を投与）と比較した第Ⅲ相試験を実施した。その結果は以下のとおりであった[12]。

注）臨床的にアントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬の使用が禁忌で他の1レジメンの化学療法剤による術前・術後補助化学療法後の手術不能又は再発乳癌患者も対象患者に含まれている。

	GT群	T群	HR（95%CI）	p値
生存期間	18.6ヵ月[注1]	15.8ヵ月[注1]	0.817（0.667-1.000）	0.0489[注2]
無増悪生存期間	5.3ヵ月[注1]	3.4ヵ月[注1]	0.74（0.62-0.88）	0.0008[注2]
奏効率	41.4%（110/266）	26.2%（69/263）	奏効率の差[注3]：15.1%（95%CI：7.1-23.2）	

注1）中央値、注2）log-rank検定、注3）奏効率の差：GT群-T群

【薬効薬理】

1．抗腫瘍効果

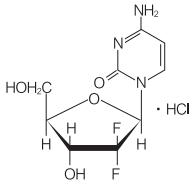
ゲムシタビン（dFdC）は、非小細胞肺癌や乳癌をはじめとする第1継代ヒト固形腫瘍細胞、並びに他の様々なマウス及びヒトの腫瘍細胞に対して殺細胞作用を示し[13)~20)]、その作用は濃度及び時間依存的であった[14), 16)]。dFdCは、異種移植ヒト固形腫瘍モデルを用いた試験においても、非小細胞肺癌細胞（CALU-6）、乳癌細胞（H-31、H-71）及び他の様々な腫瘍細胞に対してスケジュール依存的に[18)]抗腫瘍効果を示した[19), 21)~24)]。すなわち、3～4日に1回の投与により非致死量で優れた抗腫瘍効果がみられるのに対して、1日1回の投与においては毒性が強く抗腫瘍効果は認められなかった。この異種移植ヒト腫瘍モデルにおいては、従来の抗癌剤には低感受性であることが知られているヒト肺癌細胞（H-74及びCPH SCLC54B）にも有効性がみられた[22), 23)]。また、ヒト膵癌細胞（MIA PaCa-2及びPANC-1）[25)]、ヒト胆道癌細胞（TGBC2TKB及びHuCCT1）及びヒト尿路上皮癌細胞（639-V、BFTC-909、RT-4、RT-112）においても腫瘍増殖抑制効果が認められた。

2．作用機序

ゲムシタビン（dFdC）は細胞内で代謝されて活性型のヌクレオチドである二リン酸化物（dFdCDP）及び三リン酸化物（dFdCTP）となり[26)]、これらがDNA合成を直接的及び間接的に阻害することにより殺細胞作用を示す[27)]。直接的には、dFdCTPがデオキシシチジン三リン酸（dCTP）と競合しながら[27)]DNAポリメラーゼによりDNA鎖に取り込まれた後、細胞死（アポトーシス）を誘発する[28)]。また、dFdCDPはリボヌクレオチドレダクターゼを阻害することにより[29), 30)]、細胞内のdCTP濃度を低下させるため、間接的にDNA合成阻害が増強される。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ゲムシタビン塩酸塩（JAN）
Gemcitabine Hydrochloride
略　号：GEM
化学名：(+)-2'-Deoxy-2',2'-difluorocytidine monohydrochloride
分子式：$C_9H_{11}F_2N_3O_4 \cdot HCl$
分子量：299.66
構造式：



性　状：白色～微黄白色の結晶性の粉末である。
水にやや溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール及びエーテルにほとんど溶けない。
融　点：約237℃（分解）

【包装】

注射剤200mg：1バイアル
注射剤1g　　：1バイアル

【主要文献及び文献請求先】※※

1) 福岡正博 他:癌と化学療法, 23, 1825 (1996)
2) 横山晶 他:癌と化学療法, 23, 1681 (1996)
3) 田口鐵男 他:癌と化学療法, 23, 1011 (1996)
4) 福岡正博 他:癌と化学療法, 23, 1813 (1996)
5) Okada, S. et al.:Japanese Journal of Clinical Oncology, 31 (1), 7 (2001)
6) Okusaka, T. et al.:Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 57, 647 (2006)
7) 社内資料:転移性乳癌患者におけるゲムシタビンとパクリタキセル併用投与時の薬物動態
8) Esumi, Y. et al.:Xenobiotica, 24, 957 (1994)
9) Rothenberg, M. L. et al.:Annals of Oncology, 7, 347 (1996)
10) Burris, H. A. et al.:Journal of Clinical Oncology, 15, 2403 (1997)
11) Von der Maase, H. et al.:Journal of Clinical Oncology, 17, 3068 (2000)
12) Albain K. S. et al.:Journal of Clinical Oncology, 26, 3950 (2008)
13) Von Hoff, D. D. et al.:Anti-Cancer Drugs, 3, 143 (1992)
14) Peters, G. J. et al.:Purine and Pyrimidine Metabolism in Man Ⅶ, Part A, 57 (1991)
15) Bhalla, K. et al.:Gynecologic Oncology, 45, 32 (1992)
16) Momparler, R. L. et al.:Anti-Cancer Drugs, 2, 49 (1991)
17) Weber, G. et al.:Biochemical and Biophysical Research Communications, 184(2), 551 (1992)
18) Rockwell, S. et al.:Oncology Research, 4, 151 (1992)
19) Hertel, L. W. et al.:Cancer Research, 50, 4417 (1990)
20) Plunkett, W. et al.:Cancer Research, 50, 3675 (1990)
21) Braakhuis, B. J. M. et al.:Cancer Research, 51, 211 (1991)
22) Kristjansen, P. E. G. et al.:Annals Oncology, 4, 157 (1993)
23) 藤田昌英 他:癌と化学療法, 21(4), 517 (1994)
24) Peters, G. J. et al.:Seminars in Oncology, 22(4), Suppl Ⅱ, 72 (1995)
25) Schultz, R. M. et al.:Oncology Research, 5, 223 (1993)
26) Plunkett, W. et al.:Cancer Research, 48, 4024 (1988)
27) Plunkett, W. et al.:Cancer Research, 51, 6110 (1991)
28) Plunkett, W. et al.:Seminars in Oncology, 22(4), Suppl Ⅱ, 19 (1995)
29) Plunkett, W. et al.:Purine and Pyrimidine Metabolism in Man Ⅶ, Part A, 125 (1991)
30) Plunkett, W. et al.:Molecular Pharmacology, 38, 567 (1990)

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

日本イーライリリー株式会社
〒651-0086 神戸市中央区磯上通5丁目1番28号
Lilly Answers リリーアンサーズ
日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口
0120-360-605※1 (医療関係者向け)
受付時間　月曜日～金曜日 8:45～17:30※2
※1通話料は無料です。携帯電話、PHSからもご利用いただけます
※2祝祭日及び当社休日を除きます
www.lillymedical.jp

Ⓡ:登録商標

製造販売元※※
日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号
PV0555JJAP

※※2019年２月改訂（第10版）
※2018年12月改訂

日本標準商品分類番号
874291

	点滴静注 20mg	点滴静注 100mg
承認番号	22800AMX00697000	22800AMX00696000
薬価収載	2017年２月	
販売開始	2017年２月	
国際誕生	2014年９月	
※ 効能追加	2018年12月	

－抗悪性腫瘍剤－

ヒト化抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

貯法：遮光、2～8℃保存、凍結を避けること
使用期間：20mgバイアル：15箇月、100mgバイアル：24箇月
使用期限：外箱に表示

キイトルーダ®点滴静注20mg
キイトルーダ®点滴静注100mg

KEYTRUDA® Injection 20mg, 100mg
ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤

MSD

【警　　告】

(1)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、本剤の使用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本剤の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。

(2)間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」「慎重投与」「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照〕

【禁　　忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	キイトルーダ®点滴静注20mg	キイトルーダ®点滴静注100mg
有効成分	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）注1)	
含量／容量注2)（1バイアル中）	20mg／0.8mL	100mg／4mL
添加物	L-ヒスチジン（0.24mg）、L-ヒスチジン塩酸塩水和物（1.36mg）、精製白糖（56mg）、ポリソルベート80（0.16mg）	L-ヒスチジン（1.2mg）、L-ヒスチジン塩酸塩水和物（6.8mg）、精製白糖（280mg）、ポリソルベート80（0.8mg）
剤形	注射剤（バイアル）	
pH	5.2～5.8	
浸透圧比	約0.9（生理食塩液対比）	
性状	無色～微黄色で澄明～乳白色の液	

注1）本剤は遺伝子組換え技術により、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。マスター・セル・バンクの凍結保存用溶液中に、ウシ胎児血清を使用している。

注2）本剤は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されているので、実充填量は23.35mg／0.934mL及び106.25mg／4.25mLである。

【効能・効果】

※悪性黒色腫
※切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌
※がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

＜悪性黒色腫＞

※臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「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。

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

※(1)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。

※(2)本剤を単独で投与する場合には、PD-L1の発現が確認された患者に投与すること。PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合（TPS）について、「臨床成績」の項の内容を熟知すること。十分な経験を有する病理医又は検査施設において、承認された体外診断薬を用いること。

(3)臨床試験に組み入れられた患者の*EGFR*遺伝子変異又は*ALK*融合遺伝子の有無等について、「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。

＜再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫＞

臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「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。

＜がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌＞

(1)本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。

(2)臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「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。

(3)本剤の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。

※＜がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）＞

(1)十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-Highが確認された進行・再発の固形癌患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。

(2)結腸・直腸癌の場合、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

(3)結腸・直腸癌以外の固形癌の場合、本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。また、二次治療において標準的な治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。

(4)本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

(5)臨床試験に組み入れられた患者の癌腫等について、「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、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

【用法・用量】

＜悪性黒色腫＞

※通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。

※＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）＞

通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

※＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。

※＜悪性黒色腫、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）＞

他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

※＜効能共通＞

本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤を休薬又は中止すること。〔「警告」「慎重投与」「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照〕

副作用	程度	処置
間質性肺疾患	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。なお、4週間を超えてGrade 1以下に回復した場合には、本剤の投与間隔を3週間として再開する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 3以上又は再発性のGrade 2の場合	本剤を中止する。
※ 大腸炎／下痢	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 4又は再発性のGrade 3の場合	本剤を中止する。
肝機能障害	AST（GOT）若しくはALT（GPT）が基準値上限の3～5倍又は総ビリルビンが基準値上限の1.5～3倍に増加した場合	左記の基準以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後も左記の基準まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	・AST（GOT）若しくはALT（GPT）が基準値上限の5倍超又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加した場合 ・肝転移がある患者では、AST（GOT）又はALT（GPT）が治療開始時にGrade 2で、かつベースラインから50%以上の増加が1週間以上持続する場合	本剤を中止する。
腎機能障害	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 3以上の場合	本剤を中止する。
内分泌障害	・Grade 2以上の下垂体炎 ・症候性の内分泌障害（甲状腺機能低下症を除く） ・Grade 3以上の甲状腺機能障害 ・Grade 3以上の高血糖 ・1型糖尿病	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤の中止を検討する。
Infusion reaction	Grade 2の場合	本剤の投与を直ちに中止する。1時間以内に回復する場合には、投与速度を50%減速して再開する。
	Grade 3以上の場合又は再発性のGrade 2の場合	本剤を直ちに中止し、再投与しない。
※ 上記以外の副作用	・Grade 4又は再発性のGrade 3の副作用 ・Grade 3以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群 ・副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で10mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 ・12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合	以下の場合を除き、本剤を中止する。 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者においてGrade 4の血液毒性が発現した場合は、Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。

Gradeは NCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）v4.0に準じる。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1)自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者〔免疫関連の副作用が発現又は増悪するおそれがある。〕

(2)間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。(「警告」「用法・用量に関連する使用上の注意」「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照)〕

(3)臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者〔本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

(1)本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。〔「警告」「用法・用量に関連する使用上の注意」「慎重投与」及び「副作用」の項参照〕

(2)間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。〔「警告」「用法・用量に関連する使用上の注意」「慎重投与」及び「副作用」の項参照〕

(3)甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に甲状腺機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4等の測定）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて血中コルチゾール、ACTH等の臨床検査、画像検査等の実施も考慮すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「副作用」の項参照〕

(4)AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「副作用」の項参照〕

(5)ぶどう膜炎（虹彩炎及び虹彩毛様体炎を含む）等の重篤な眼障害があらわれることがあるので、定期的に眼の異常の有無を確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。〔「副作用」の項参照〕

(6)Infusion reactionがあらわれることがある。Infusion reactionが認められた場合には、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「副作用」の項参照〕

3. 副作用

＜悪性黒色腫＞

1)国内臨床試験

国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-041試験）で、本剤2mg/kgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例42例中34例（81.0%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、そう痒症6例（14.3%）、斑状丘疹状皮疹6例（14.3%）及び倦怠感5例（11.9%）であった。（承認時）

2)海外臨床試験

海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-002試験）で、本剤2mg/kgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例178例中121例（68.0%）、及び本剤10mg/kgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例179例中133例（74.3%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、本剤2mg/kgの3週間間隔投与で疲労40例（22.5%）、そう痒症37例（20.8%）及び発疹21例（11.8%）、本剤10mg/kgの3週間間隔投与で疲労52例（29.1%）、そう痒症42例（23.5%）、下痢19例（10.6%）及び発疹18例（10.1%）であった。

海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006試験）で、本剤10mg/kgを2週間間隔で投与された安全性解析対象例278例中221例（79.5%）、及び本剤10mg/kgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例277例中202例（72.9%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、本剤10mg/kgの2週間間隔投与で疲労58例（20.9%）、下痢47例（16.9%）、発疹41例（14.7%）、そう痒症40例（14.4%）、無力症32例（11.5%）及び悪心28例（10.1%）、本剤10mg/kgの3週間間隔投与で疲労53例（19.1%）、下痢40例（14.4%）、そう痒症39例（14.1%）、発疹37例（13.4%）、関節痛32例（11.6%）、悪心31例（11.2%）、無力症31例（11.2%）及び尋常性白斑31例（11.2%）であった。（承認時）

※3)国際共同臨床試験

国際共同第Ⅲ相試験（EORTC-1325-MG／KEYNOTE-054試験）で、本剤200mgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例509例中396例（77.8%）（日本人9例中5例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労143例（28.1%）、下痢94例（18.5%）、そう痒症85例（16.7%）、甲状腺機能低下症73例（14.3%）、悪心58例（11.4%）及び関節痛51例（10.0%）であった。（承認時）

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

※併用投与時

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-189試験）で、本剤200mgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例405例中372例（91.9%）（日本人4例中3例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、悪心187例（46.2%）、貧血154例（38.0%）、疲労134例（33.1%）、好中球減少症101例（24.9%）及び食欲減退84例（20.7%）であった。

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-407試験）で、本剤200mgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例278例中265例（95.3%）（日本人22例中22例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、脱毛症126例（45.3%）、貧血123例（44.2%）、好中球減少症97例（34.9%）、悪心85例（30.6%）、血小板減少症81例（29.1%）及び下痢61例（21.9%）であった。（承認時）

※単独投与時

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-042試験）で、本剤200mgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例636例中399例（62.7%）（日本人47例中34例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は甲状腺機能低下症69例（10.8%）であった。

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024試験）で、本剤200mgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例154例中113例（73.4%）（日本人21例中20例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、下痢22例（14.3%）、疲労16例（10.4%）及び発熱16例（10.4%）であった。

国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（KEYNOTE-010試験）で、本剤2mg/kgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例339例中215例（63.4%）（日本人28例中22例を含む）、及び本剤10mg/kgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例343例中226例（65.9%）（日本人34例中30例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、本剤2mg/kgの3週間間隔投与で疲労46例（13.6%）、食欲減退46例（13.6%）及び悪心37例（10.9%）、本剤10mg/kgの3週間間隔投与で疲労49例（14.3%）及び発疹44例（12.8%）であった。（承認時）

＜再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫＞

国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-087試験）で、本剤200mgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例210例中144例（68.6%）（日本人10例中8例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、甲状腺機能低下症26例（12.4%）及び発熱22例（10.5%）であった。（承認時）

＜がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌＞

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-045試験）で、本剤200mgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例266例中162例（60.9%）（日本人30例中16例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、そう痒症52例（19.5%）、疲労37例（13.9%）及び悪心29例（10.9%）であった。（承認時）

※＜がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）＞

国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-164試験）で、本剤200mgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例61例中35例（57.4%）（日本人7例中5例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、関節痛10例（16.4%）、悪心9例（14.8%）、下痢8例（13.1%）、無力症7例（11.5%）及びそう痒症7例（11.5%）であった。

国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-158試験）で、本剤200mgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例94例中58例（61.7%）（日本人7例中5例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労11例（11.7%）及びそう痒症11例（11.7%）であった。（承認時）

(1)重大な副作用

※1)間質性肺疾患

間質性肺疾患（4.0%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「警告」「用法・用量に関連する使用上の注意」「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照〕

※2)大腸炎、重度の下痢

大腸炎（1.8%）、重度の下痢（1.4%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続する下痢、腹痛、血便等の症状が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

※3)皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑

皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（0.1%未満）、多形紅斑（0.1%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

※4)類天疱瘡

類天疱瘡（0.1%未満）があらわれることがあるので、水疱、びらん等が認められた場合には、皮膚科医と相談し、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。

※ 5)神経障害
末梢性ニューロパチー（1.9%）、ギラン・バレー症候群（0.1% 未満）等の神経障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

※ 6)肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎
AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（9.2%）、肝炎（0.9%）、硬化性胆管炎（0.1% 未満）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕

※ 7)甲状腺機能障害
甲状腺機能低下症（8.7%）、甲状腺機能亢進症（4.9%）、甲状腺炎（1.0%）等の甲状腺機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕

※ 8)下垂体機能障害
下垂体炎（0.4%）、下垂体機能低下症（0.3%）等の下垂体機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法･用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕

9)副腎機能障害
副腎機能不全（0.4%）等の副腎機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕

※ 10)1 型糖尿病
1 型糖尿病（劇症 1 型糖尿病を含む）（0.3%）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1 型糖尿病が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

※ 11)腎障害
腎不全（0.9%）、尿細管間質性腎炎（0.2%）等の腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法･用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

12)膵炎
膵炎（0.3%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。

※ 13)筋炎、横紋筋融解症
筋炎（0.1%）、横紋筋融解症（頻度不明）があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

14)重症筋無力症
重症筋無力症（0.1% 未満）があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。

※ 15)心筋炎
心筋炎（0.1%）があらわれることがあるので、胸痛、CK（CPK）上昇、心電図異常等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

※ 16)脳炎、髄膜炎
脳炎（0.1% 未満）、髄膜炎（0.1%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

※※ 17)重篤な血液障害
免疫性血小板減少性紫斑病（頻度不明）、溶血性貧血（頻度不明）、赤芽球癆（頻度不明）、無顆粒球症（頻度不明）等の重篤な血液障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

※※ 18)血球貪食症候群
血球貪食症候群（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

※ 19)Infusion reaction
Infusion reaction（1.6%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕

※(2) その他の副作用
以下の副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。

	10% 以上	1～10% 未満	1% 未満
血液及びリンパ系障害		貧血、好中球減少、血小板減少、白血球減少、リンパ球減少	発熱性好中球減少症、好酸球増加症
内分泌障害		血中 TSH 増加、血中 TSH 減少	
眼障害		流涙増加、眼乾燥	霧視、ぶどう膜炎、虹彩毛様体炎、虹彩炎
胃腸障害	悪心、下痢	嘔吐、便秘、口内乾燥、腹痛、口内炎、上腹部痛	消化不良、腹部膨満
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	無力症、発熱、末梢性浮腫、インフルエンザ様疾患、粘膜の炎症、悪寒、倦怠感	疼痛、胸痛
感染症及び寄生虫症			結膜炎、肺炎、上気道感染
代謝及び栄養障害		食欲減退、低マグネシウム血症	低ナトリウム血症、低リン酸血症、低カルシウム血症、高血糖、低カリウム血症、脱水、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、血中コレステロール増加
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋肉痛、背部痛、四肢痛、筋痙縮	筋骨格痛、関節炎、筋力低下、骨痛、筋骨格硬直
精神・神経障害		頭痛、味覚異常、浮動性めまい、末梢性感覚ニューロパチー、錯感覚	不眠症、嗜眠
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽	しゃっくり、鼻出血、胸水、鼻漏、労作性呼吸困難

	10% 以上	1～10% 未満	1% 未満
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	脱毛症、皮膚乾燥、斑状丘疹状皮疹、尋常性白斑、紅斑、湿疹	ざ瘡様皮膚炎、皮膚色素減少、そう痒性皮疹、皮膚炎、蕁麻疹、全身性そう痒症、寝汗、皮膚病変、斑状皮疹、光線過敏性反応、多汗症、乾癬、丘疹、毛髪変色
血管障害			高血圧、ほてり、潮紅
その他		体重減少	体重増加、サルコイドーシス

頻度は、悪性黒色腫患者、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌患者及びがん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）患者を対象とし、本剤 2mg/kg 若しくは 200mg を 3 週間間隔又は 10mg/kg を 2 週間若しくは 3 週間間隔で投与した国内試験（KEYNOTE-041 試験）、海外試験（KEYNOTE-002 及び 006 試験）又は国際共同試験（KEYNOTE-010、024、042、045、054、087、158 及び 164 試験）、本剤 200mg とペメトレキセドナトリウム水和物及びシスプラチン又はカルボプラチンの併用療法を 3 週間間隔で投与した国際共同試験（KEYNOTE-189 試験）、本剤 200mg とカルボプラチン及びパクリタキセル又はパクリタキセル（アルブミン懸濁型）の併用療法を 3 週間間隔で投与した国際共同試験（KEYNOTE-407 試験）で発現した副作用の併合解析結果に基づく。その他の試験及び海外製造販売後で報告された事象は頻度不明とした。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠する可能性のある女性には、本剤の投与中及び本剤投与後一定期間、適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。妊娠マウスに抗 PD-1 抗体又は抗 PD-L1 抗体を投与すると、流産率が増加することが報告されていることから、妊娠中の女性に対する本剤の投与は、胎児に対して有害な影響を及ぼす可能性がある。また、ヒト IgG は母体から胎児へ移行することが知られている。〕

(2)授乳中の女性に投与する場合には授乳を中止させること。〔本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている。〕

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

7. 過量投与

本剤の過量投与に関する情報はない。過量投与が認められた場合には、患者の状態を十分に観察し、必要な対症療法を実施すること。

8. 適用上の注意

(1)調製前

・凍結を避け、バイアルを振盪しないこと。

・バイアルを常温に戻し、希釈前に保存する場合には、遮光で、25℃以下で 24 時間以内に使用すること。

・投与前に、粒子状物質や変色の有無を目視により確認すること。微粒子が認められる場合には、廃棄すること。

(2)調製時

・必要量（20mg バイアルの場合は 0.8mL 以内、100mg バイアルの場合は 4mL 以内）をバイアルから抜き取り、日局生理食塩液又は日局 5% ブドウ糖注射液の点滴バッグに注入し、最終濃度を 1～10mg/mL とする。点滴バッグをゆっくり反転させて混和すること。バイアル中の残液は廃棄すること。

・希釈液は凍結させないこと。

・本剤は保存料を含まない。希釈液をすぐに使用せず保管する場合には、25℃以下で 6 時間以内又は 2～8℃で合計 24 時間以内に使用すること。希釈液を冷所保存した場合には、投与前に点滴バッグを常温に戻すこと。

(3)投与時

・本剤は、インラインフィルター（0.2～5 μm）を使用して、30 分間かけて静脈内投与する。本剤の急速静注は行わないこと。〔「用法・用量」の項参照〕

・同一の点滴ラインを使用して他の薬剤を併用同時投与しないこと。

9. その他の注意

(1)国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

(2)臨床試験において、本剤による治療後に同種造血幹細胞移植が実施された症例で、重篤な移植片対宿主病等の移植関連合併症が認められた。

【薬物動態】

血中濃度

(1)単回投与

国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-011 試験）で、日本人の進行性固形がん患者に本剤 2 又は 10mg/kg を単回静脈内持続投与したときの、血清中濃度推移を図 1 に、薬物動態パラメータを表 1 に示す。クリアランス及び分布容積の幾何平均値は用量間（2 及び 10mg/kg）で概して同様であった。

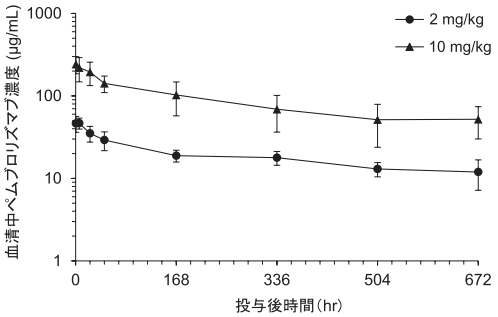


図 1　日本人患者の血清中濃度推移（平均±標準偏差）
（KEYNOTE-011 試験）

表 1　本剤 2 又は 10mg/kg を単回投与したときの薬物動態パラメータの要約統計量
（KEYNOTE-011 試験）

	C_{max} (μg/mL)	T_{max}† (day)	$AUC_{0\text{-}28day}$ (μg・day/mL)	$t_{1/2}$ (day)	CL (mL/day/kg)	Vz (mL/kg)
本剤 2mg/kg (3 例)	47.4 (18.6)	0.223 (0.00208-0.233)	507 (20.0)	18.4 (56.1) ‡	2.46 (44.7)	65.3 (21.3)
本剤 10mg/kg (7 例)	250 (23.2)	0.00903 (0.000694-0.232)	2219 (32.4)	18.1 (68.4) ‡	2.93 (56.5)	76.5 (34.4)

幾何平均（幾何変動係数［%］）

†：中央値（範囲）

‡：T_{last} を超える $t_{1/2}$ を有する患者 1 例を平均値に含む

(2)反復投与

＜悪性黒色腫＞

国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-041 試験）で、日本人の根治切除不能な悪性黒色腫患者に本剤 2mg/kg を 3 週間間隔で反復静脈内持続投与したときの、初回（サイクル 1）及び投与後 21 週（サイクル 8）の血清中濃度推移を図 2 に、サイクル 1 及びサイクル 8 の薬物動態パラメータを表 2 に示す。サイクル 8 における、本剤のトラフ濃度及び $AUC_{0\text{-}21day}$ の幾何平均は、それぞれ 24.5 μg/mL 及び 797 μg・day/mL であった。本剤のトラフ濃度はサイクル 8（21 週）までにおおむね定常状態に到達した。

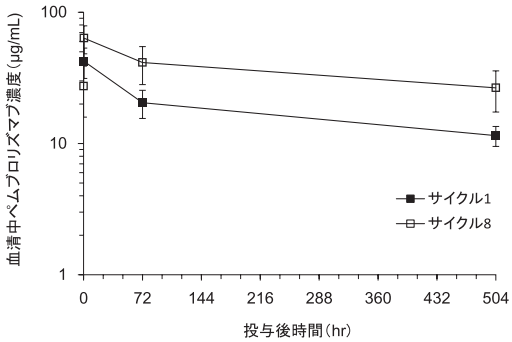


図2　日本人患者のサイクル1及びサイクル8の血清中濃度推移
（平均±標準偏差）（KEYNOTE-041 試験）

表2　本剤 2mg/kg を3週間間隔で投与したときの
薬物動態パラメータの要約統計量（KEYNOTE-041 試験）

	C_{max} (μg/mL)	C_{trough} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}21day}$ (μg・day/mL)	CL (mL/day/kg)
サイクル1 (42 例)	40.9 (28.1)	11.3†‡ (19.0)	393† (18.2)	NA
サイクル8 (28 例)	61.8 (24.5)	24.5§‖ (48.8)	797§ (32.4)	2.51§ (32.4)

幾何平均（幾何変動係数［%］）
†：41 例
‡：サイクル2投与前の血清中濃度
§：25 例
‖：サイクル9投与前の血清中濃度
NA：該当なし

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞
国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024 試験）で、PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（薬物動態解析対象 152 例、日本人 21 例を含む）に、本剤 200mg を3週間間隔で反復静脈内持続投与したときの、日本人及び外国人患者における血清中トラフ濃度推移を図3に示す。初回（サイクル1）の C_{max} の幾何平均（幾何変動係数）は 67.5μg/mL（23%）で、投与後 21 週（サイクル8）のトラフ濃度† の幾何平均（幾何変動係数）は 30.6μg/mL（50%）であった。
†：サイクル8投与前の血清中濃度

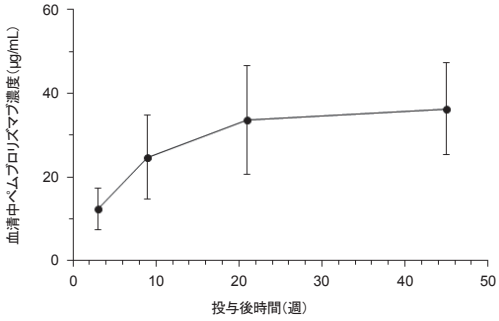


図3　日本人及び外国人患者の血清中トラフ濃度推移
（平均±標準偏差）（KEYNOTE-024 試験）

※注）本剤の承認用法・用量は、悪性黒色腫の場合、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回 200mg を3週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は 12ヵ月間までとする。切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）の場合、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回 200mg を3週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。

【臨床成績】

＜悪性黒色腫＞

1. 国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-041 試験）
化学療法歴のない又はイピリムマブを含まない2レジメンまでの化学療法歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者 42 例（有効性解析対象 37 例）を対象に、本剤 2mg/kg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目である奏効率［RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は、24%（95%信頼区間：12～41）であった。

2. 海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-002 試験）[1)]
イピリムマブによる治療歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に、本剤 2mg/kg 3週間間隔投与及び 10mg/kg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、化学療法（ダカルバジン、テモゾロミド、カルボプラチン、パクリタキセル又はカルボプラチン＋パクリタキセル）を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤は化学療法と比較して、PFS を有意に延長した（表3、図4及び図5）。

表3　有効性成績（KEYNOTE-002 試験）

		本剤 2mg/kg Q3W (180 例)	本剤 10mg/kg Q3W (181 例)	化学療法 (179 例)
OS	中央値［月］ (95% 信頼区間)	13.4 (11.0, 16.4)	14.7 (11.3, 19.5)	11.0 (8.9, 13.8)
	ハザード比‡ (95% 信頼区間) P 値§	0.86 (0.67, 1.10) 0.1173	0.74 (0.57, 0.96) 0.0106	–
PFS†	中央値［月］ (95% 信頼区間)	2.9 (2.8, 3.8)	2.9 (2.8, 4.7)	2.7 (2.5, 2.8)
	ハザード比‡ (95% 信頼区間) P 値§	0.57 (0.45, 0.73) <0.0001	0.50 (0.39, 0.64) <0.0001	–

†：RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく独立した放射線科医及び腫瘍専門医による評価
‡：層別 Cox 比例ハザードモデルによる化学療法との比較
§：層別ログランク検定
Q3W：3週間間隔投与

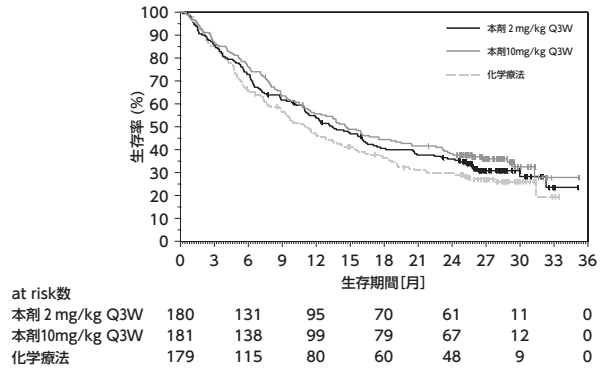


図4　OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-002 試験）

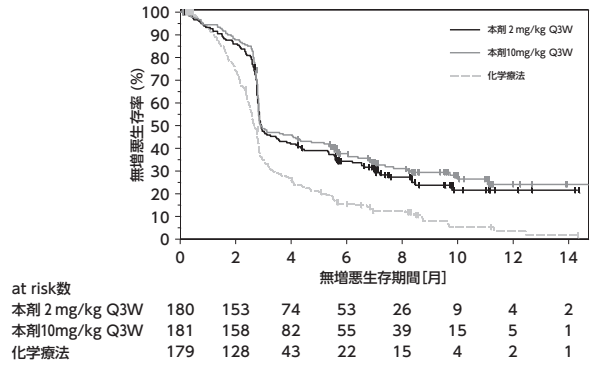


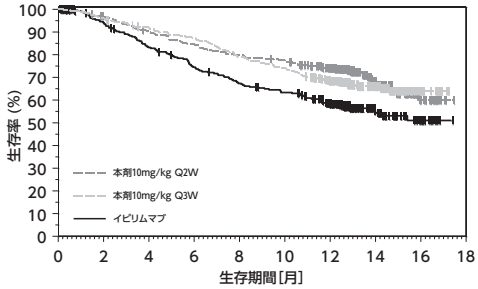
図5　PFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-002 試験）

3. 海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006 試験）[2)]
イピリムマブによる治療歴のない又はイピリムマブを含まない1レジメンまでの化学療法歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に、本剤 10mg/kg 3週間間隔投与及び 10mg/kg 2週間間隔投与の有効性及び安全性が、イピリムマブを対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤はイピリムマブと比較して、OS 及び PFS を有意に延長した（表4、図6及び図7）。

表4　有効性成績（KEYNOTE-006 試験）

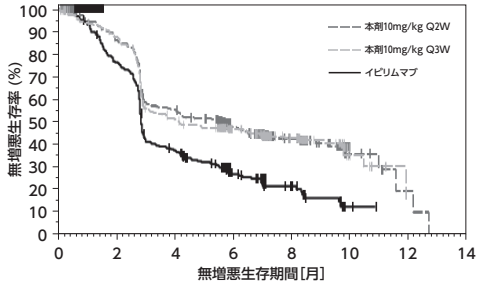
		本剤 10mg/kg Q3W（277 例）	本剤 10mg/kg Q2W（279 例）	イピリムマブ（278 例）
OS†	中央値［月］（95% 信頼区間）	NE（NE, NE）	NE（NE, NE）	NE（13, NE）
	ハザード比‡（95% 信頼区間）P 値 §	0. 69（0. 52, 0. 90）0. 00358	0. 63（0. 47, 0. 83）0. 00052	−
PFS‖¶	中央値［月］（95% 信頼区間）	4. 1（2. 9, 6. 9）	5. 5（3. 4, 6. 9）	2. 8（2. 8, 2. 9）
	ハザード比‡（95% 信頼区間）P 値 §	0. 58（0. 47, 0. 72）<0. 00001	0. 58（0. 46, 0. 72）<0. 00001	−

†：中間解析時のデータ：2015 年 3 月 3 日カットオフ
‡：層別 Cox 比例ハザードモデルによるイピリムマブとの比較
§：層別ログランク検定
‖：RECIST ガイドライン 1. 1 版に基づく独立した放射線科医及び腫瘍専門医による評価
¶：中間解析時のデータ：2014 年 9 月 3 日カットオフ
Q3W：3 週間間隔投与、Q2W：2 週間間隔投与、NE：Not Estimated



at risk数										
本剤10mg/kg Q2W	279	266	248	233	219	212	177	67	19	0
本剤10mg/kg Q3W	277	266	251	238	215	202	158	71	18	0
イピリムマブ	278	242	212	188	169	157	117	51	17	0

図6　OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-006 試験）



at risk数								
本剤10mg/kg Q2W	279	231	147	98	49	7	2	0
本剤10mg/kg Q3W	277	235	133	95	53	7	1	1
イピリムマブ	278	186	88	42	18	2	0	0

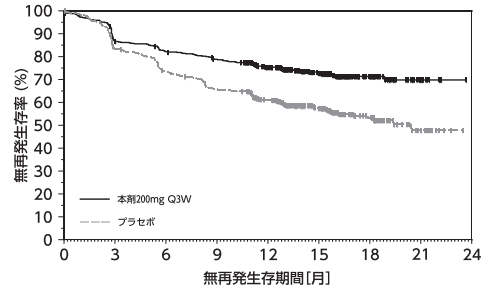
図7　PFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-006 試験）

※ 4. 国際共同第Ⅲ相試験（EORTC-1325-MG／KEYNOTE-054 試験）
完全切除後のステージⅢ［Ⅲ A 期（リンパ節転移 1mm 超）、Ⅲ B 期及びⅢ C 期］の悪性黒色腫患者（日本人 15 例を含む）を対象に、術後補助療法として本剤 200mg 3 週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラセボを対照として検討された。全患者集団で、本剤はプラセボと比較して、主要評価項目である無再発生存期間（RFS）を有意に延長した（表 5 及び図 8）。

表5　有効性成績（EORTC-1325-MG／KEYNOTE-054 試験）

		本剤 200mg Q3W（514 例）	プラセボ（505 例）
RFS†	中央値［月］（95% 信頼区間）	NE（NE, NE）	20. 4（16. 2, NE）
	ハザード比‡（98% 信頼区間）P 値 §	0. 57（0. 43, 0. 74）<0. 0001	−

†：中間解析時のデータ：2017 年 10 月 2 日カットオフ
‡：層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボとの比較
§：層別ログランク検定
Q3W：3 週間間隔投与、NE：Not Estimated



at risk数									
本剤200mg Q3W	514	438	413	392	313	182	73	15	0
プラセボ	505	415	363	323	264	157	60	15	0

図8　RFS の Kaplan-Meier 曲線
（EORTC-1325-MG／KEYNOTE-054 試験）

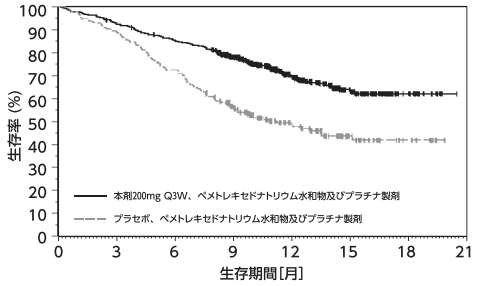
注）悪性黒色腫の場合、本剤の承認用法・用量は、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 3 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は 12ヵ月間までとする。

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞
※ 5. 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-189 試験）[3)]
化学療法歴のない、*EGFR* 遺伝子変異陰性及び *ALK* 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者 616 例（日本人 10 例を含む）を対象に、本剤 200mg、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法 3 週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法を対照とした二重盲検試験で検討された。両群とも、プラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）は担当医師が患者ごとに選択し、投与は最大 4 コースまでとした。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤とペメトレキセドナトリウム水和物の併用投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法はプラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法と比較して、OS 及び PFS を有意に延長した（表 6、図 9 及び図 10）。

表6　有効性成績（KEYNOTE-189 試験）

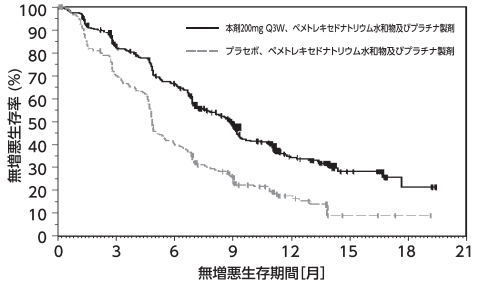
		本剤 200mg Q3W、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤[注3)]（410 例）	プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤[注4)]（206 例）
OS†	中央値［月］（95% 信頼区間）	NE（NE, NE）	11. 3（8. 7, 15. 1）
	ハザード比‡（95% 信頼区間）P 値 §	0. 49（0. 38, 0. 64）<0. 00001	−
PFS†‖	中央値［月］（95% 信頼区間）	8. 8（7. 6, 9. 2）	4. 9（4. 7, 5. 5）
	ハザード比‡（95% 信頼区間）P 値 §	0. 52（0. 43, 0. 64）<0. 00001	−

†：中間解析時のデータ：2017 年 11 月 8 日カットオフ
‡：層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法との比較
§：層別ログランク検定
‖：RECIST ガイドライン 1. 1 版に基づく盲検下独立中央判定
Q3W：3 週間間隔投与、NE：Not Estimated
注 3）本剤 200mg、ペメトレキセドナトリウム水和物 500mg/m^2、シスプラチン 75mg/m^2 又はカルボプラチン AUC 5（mg/mL/min）の順に Q3W（各コースの 1 日目に投与）で 4 コース投与後、本剤 200mg 及びペメトレキセドナトリウム水和物 500mg/m^2 を Q3W で投与した。
注 4）プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物 500mg/m^2、シスプラチン 75mg/m^2 又はカルボプラチン AUC 5（mg/mL/min）の順に Q3W（各コースの 1 日目に投与）で 4 コース投与後、プラセボ及びペメトレキセドナトリウム水和物 500mg/m^2 を Q3W で投与した。



at risk数								
本剤200mg Q3W、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤	410	377	347	278	163	71	18	0
プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤	206	183	149	104	59	25	8	0

図 9　OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-189 試験）



at risk数								
本剤200mg Q3W、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤	410	322	256	149	60	17	5	0
プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤	206	141	80	40	16	3	1	0

図 10　PFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-189 試験）

※※ 6. 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-407 試験）[41]

化学療法歴のない、切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者 559 例（日本人 50 例を含む）を対象に、本剤 200mg、カルボプラチン及びパクリタキセル又はパクリタキセル（アルブミン懸濁型）（nab-パクリタキセル）の併用療法 3 週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセルの併用療法を対照とした二重盲検試験で検討された。両群とも、パクリタキセル又は nab-パクリタキセルは、担当医師が患者ごとに選択し、投与は最大 4 コースまでとした。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセルの併用療法はプラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセルの併用療法と比較して、OS 及び PFS を有意に延長した（表 7、図 11 及び図 12）。

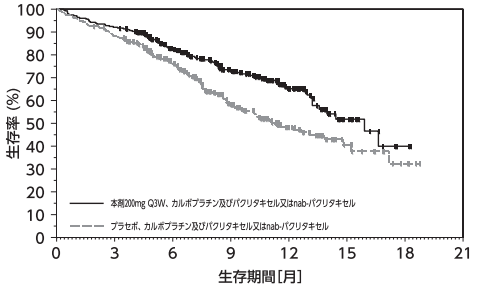
表 7　有効性成績（KEYNOTE-407 試験）

		本剤 200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル[注5]（278 例）	プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル[注6]（281 例）
OS†	中央値［月］（95% 信頼区間）	15. 9（13. 2, NE）	11. 3（9. 5, 14. 8）
	ハザード比‡（95% 信頼区間）P 値§	0. 64（0. 49, 0. 85）0. 0008	−
PFS†‖	中央値［月］（95% 信頼区間）	6. 4（6. 2, 8. 3）	4. 8（4. 3, 5. 7）
	ハザード比‡（95% 信頼区間）P 値§	0. 56（0. 45, 0. 70）<0. 0001	−

†：中間解析時のデータ：2018 年 4 月 3 日カットオフ
‡：層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセルの併用療法との比較
§：層別ログランク検定
‖：RECIST ガイドライン 1. 1 版に基づく盲検下独立中央判定
Q3W：3 週間間隔投与、NE：Not Estimated

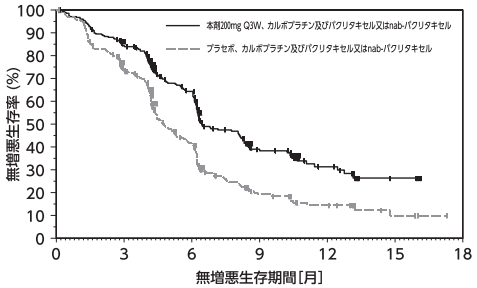
注 5）本剤 200mg、パクリタキセル 200mg/m^2 又は nab-パクリタキセル 100mg/m^2、カルボプラチン AUC 6（mg/mL/min）の順に Q3W（本剤、カルボプラチン及びパクリタキセルは各コースの 1 日目に投与、nab-パクリタキセルは各コースの 1、8、15 日目に投与）で 4 コース投与後、本剤 200mg を Q3W で投与した。

注 6）プラセボ、パクリタキセル 200mg/m^2 又は nab-パクリタキセル 100mg/m^2、カルボプラチン AUC 6（mg/mL/min）の順に Q3W（プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセルは各コースの 1 日目に投与、nab-パクリタキセルは各コースの 1、8、15 日目に投与）で 4 コース投与後、プラセボを Q3W で投与した。



at risk数								
本剤200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル	278	256	188	124	62	17	2	0
プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル	281	246	175	93	45	16	4	0

図 11　OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-407 試験）



at risk数								
本剤200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル	278	223	142	57	23	5	0	
プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル	281	190	90	26	12	4	0	

図 12　PFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-407 試験）

※ 7. 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-042 試験）

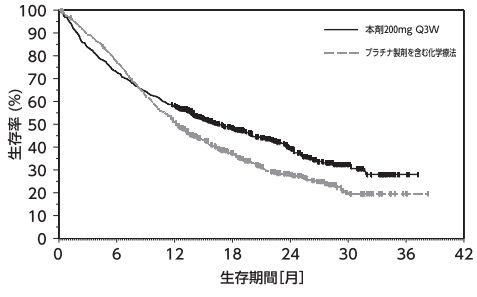
化学療法歴のない、*EGFR* 遺伝子変異陰性、*ALK* 融合遺伝子陰性及び PD-L1 陽性（TPS ≧ 1%）[注7]の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（日本人 93 例を含む）を対象に、本剤 200mg 3 週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラチナ製剤を含む化学療法を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）とされ、本剤はプラチナ製剤を含む化学療法と比較して、OS を有意に延長した（表 8 及び図 13）。

注 7）コンパニオン診断薬として製造販売承認されている PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」を用いて検査された。

表 8　有効性成績（KEYNOTE-042 試験）
（PD-L1 発現が TPS ≧ 1% の患者）

		本剤 200mg Q3W（637 例）	プラチナ製剤を含む化学療法（637 例）
OS†	中央値［月］（95% 信頼区間）	16. 7（13. 9, 19. 7）	12. 1（11. 3, 13. 3）
	ハザード比‡（95% 信頼区間）P 値§	0. 81（0. 71, 0. 93）0. 002	−

†：中間解析時のデータ：2018 年 2 月 26 日カットオフ
‡：層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラチナ製剤を含む化学療法との比較
§：層別ログランク検定
Q3W：3 週間間隔投与



at risk数								
本剤200mg Q3W	637	463	365	214	112	35	2	0
プラチナ製剤を含む化学療法	637	485	316	166	88	24	1	0

図 13　OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-042 試験）
（PD-L1 発現が TPS ≧ 1% の患者）

8. 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024 試験）[5)]

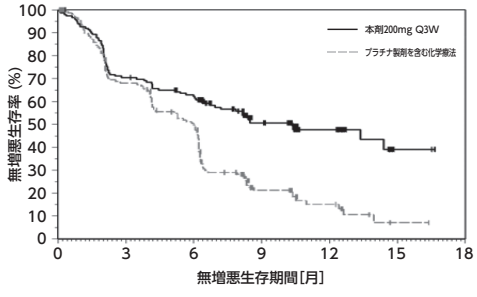
化学療法歴のない、*EGFR* 遺伝子変異陰性、*ALK* 融合遺伝子陰性及び PD-L1 陽性（TPS ≧ 50%）[注8)]の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（日本人 40 例を含む）を対象に、本剤 200mg 3 週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラチナ製剤を含む化学療法を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）、副次評価項目は全生存期間（OS）とされ、本剤はプラチナ製剤を含む化学療法と比較して、PFS 及び OS を有意に延長した（表 9、図 14 及び図 15）。

注 8）コンパニオン診断薬として製造販売承認されている PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」を用いて検査された。

表 9　有効性成績（KEYNOTE-024 試験）
（PD-L1 発現が TPS ≧ 50% の患者）

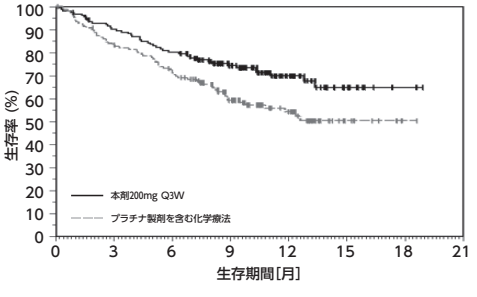
		本剤 200mg Q3W （154 例）	プラチナ製剤を含む 化学療法（151 例）
PFS†	中央値［月］ （95% 信頼区間）	10. 3 （6. 7, NE）	6. 0 （4. 2, 6. 2）
	ハザード比‡ （95% 信頼区間） P 値 §	0. 50 （0. 37, 0. 68） <0. 001	−
OS‖	中央値［月］ （95% 信頼区間）	NE （NE, NE）	NE （9. 4, NE）
	ハザード比‡ （95% 信頼区間） P 値 §	0. 60 （0. 41, 0. 89） 0. 005	−

†：RECIST ガイドライン 1. 1 版に基づく独立中央判定
‡：層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラチナ製剤を含む化学療法との比較
§：層別ログランク検定
‖：中間解析時のデータ：2016 年 5 月 9 日カットオフ
Q3W：3 週間間隔投与、NE：Not Estimated



at risk数							
本剤200mg Q3W	154	104	89	44	22	3	1
プラチナ製剤を含む化学療法	151	99	70	18	9	1	0

図 14　PFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-024 試験）
（PD-L1 発現が TPS ≧ 50% の患者）



at risk数								
本剤200mg Q3W	154	136	121	82	39	11	2	0
プラチナ製剤を含む化学療法	151	123	106	64	34	7	1	0

図 15　OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-024 試験）
（PD-L1 発現が TPS ≧ 50% の患者）

9. 国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（KEYNOTE-010 試験）[6)]

プラチナ製剤を含む化学療法歴[注9)]を有する PD-L1 陽性（TPS ≧ 1%）[注10)]の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（日本人 91 例を含む）を対象に、本剤 2mg/kg 3 週間間隔投与及び 10mg/kg 3 週間間隔投与の有効性及び安全性が、ドセタキセルを対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤はドセタキセルと比較して、OS を有意に延長した（表 10 及び図 16）。

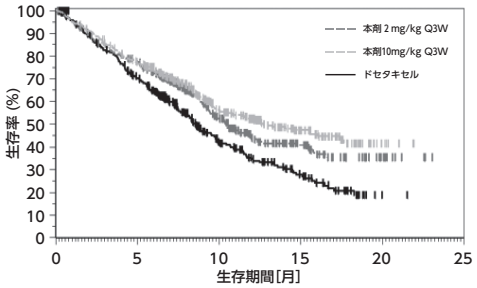
注 9）*EGFR* 遺伝子変異陽性又は *ALK* 融合遺伝子陽性の患者では、プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴に加え、それぞれ EGFR 阻害作用又は ALK 阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する患者が組み入れられた。

注 10）PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」の試作キットを用いて検査された。

表 10　有効性成績（KEYNOTE-010 試験）
（PD-L1 発現が TPS ≧ 1% の患者）

		本剤 2mg/kg Q3W （344 例）	本剤 10mg/kg Q3W （346 例）	ドセタキセル （343 例）
OS	中央値［月］ （95% 信頼区間）	10. 4 （9. 4, 11. 9）	12. 7 （10. 0, 17. 3）	8. 5 （7. 5, 9. 8）
	ハザード比† （95% 信頼区間） P 値‡	0. 71 （0. 58, 0. 88） <0. 001	0. 61 （0. 49, 0. 75） <0. 001	−

†：層別 Cox 比例ハザードモデルによるドセタキセルとの比較
‡：層別ログランク検定
Q3W：3 週間間隔投与



at risk数						
本剤 2 mg/kg Q3W	344	259	115	49	12	0
本剤10mg/kg Q3W	346	255	124	56	6	0
ドセタキセル	343	212	79	33	1	0

図 16　OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-010 試験）
（PD-L1 発現が TPS ≧ 1% の患者）

※注）切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、本剤の承認用法・用量は、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 3 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。

＜再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫＞

10. 国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-087 試験）

再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者（210 例、日本人 10 例を含む）の以下の 3 つのコホートを対象に、本剤 200mg 3 週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。

・自家造血幹細胞移植施行後に、ブレンツキシマブ ベドチンによる治療を受けた患者（コホート 1）
・自家造血幹細胞移植非適応であり、かつブレンツキシマブ ベドチンによる治療を受けた患者（コホート 2）

・自家造血幹細胞移植施行後に、ブレンツキシマブ ベドチンによる治療（一次治療又は救援化学療法の一環としてのブレンツキシマブ ベドチンによる前治療は含まない）を受けていない患者（コホート3）

なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目である奏効率［改訂 IWG criteria（2007）に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は、表11のとおりであった。なお、事前に設定された閾値奏効率は、いずれのコホートも20%であった。

表11　有効性成績（KEYNOTE-087試験）

		コホート1 （69例）	コホート2 （81例）	コホート3 （60例）
例数（%）	完全奏効（CR）	15（21.7）	18（22.2）	13（21.7）
	部分奏効（PR）	35（50.7）	35（43.2）	27（45.0）
	安定（SD）	13（18.8）	9（11.1）	13（21.7）
	進行（PD）	3（4.3）	17（21.0）	7（11.7）
	評価不能	3（4.3）	2（2.5）	0
奏効率（CR + PR）（%） （95% 信頼区間）		72.5 （60.4, 82.5）	65.4 （54.0, 75.7）	66.7 （53.3, 78.3）

＜がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌＞

11. 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-045試験）[7]

プラチナ製剤を含む化学療法歴[注11]を有する局所進行性又は転移性の尿路上皮癌患者542例（日本人52例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、化学療法（パクリタキセル、ドセタキセル又はvinflunine）[注12]を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤は化学療法と比較して、OSを有意に延長した（表12及び図17）。

注11）①プラチナ製剤を含む化学療法（一次治療）後に疾患進行を認めた患者及び②プラチナ製剤を含む化学療法による術前・術後補助化学療法後12ヵ月以内に再発した患者が組み入れられた。

注12）本邦ではvinflunineは未承認であるため、パクリタキセル又はドセタキセルのいずれかを選択した。

表12　有効性成績（KEYNOTE-045試験）

		本剤200mg Q3W （270例）	化学療法 （272例）
OS†	中央値［月］ （95% 信頼区間）	10.3 （8.0, 11.8）	7.4 （6.1, 8.3）
	ハザード比‡ （95% 信頼区間） P値§	0.73 （0.59, 0.91） 0.002	−
PFS†‖	中央値［月］ （95% 信頼区間）	2.1 （2.0, 2.2）	3.3 （2.3, 3.5）
	ハザード比‡ （95% 信頼区間） P値§	0.98 （0.81, 1.19） 0.416	−

†：中間解析時のデータ：2016年9月7日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによる化学療法との比較
§：層別ログランク検定
‖：RECISTガイドライン1.1版に基づく独立中央判定
Q3W：3週間間隔投与

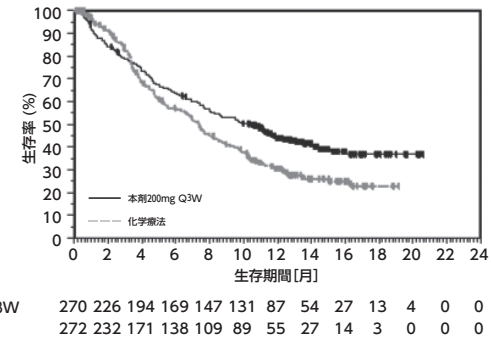


図17　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-045試験）

※＜がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）＞

12. 国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-164試験）

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による化学療法歴のある切除不能な局所進行又は転移性のミスマッチ修復（MMR）欠損又はMSI-High[注13]を有する結腸・直腸癌患者61例（日本人7例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目である奏効率［RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は表13のとおりであった。

注13）本試験ではMMR欠損及びMSI-Highの判定には、それぞれIHC法及びPCR法を用いて検査され、これらとの同等性が確認された株式会社ファルコバイオシステムズのPCR法「MSI検査キット（FALCO）」がMSI-Highの判定を目的とするコンパニオン診断薬として製造販売承認されている。

表13　有効性成績（KEYNOTE-164試験）

		61例
例数（%）	完全奏効（CR）	0
	部分奏効（PR）	17（27.9）
	安定（SD）	14（23.0）
	疾患進行（PD）	28（45.9）
	評価不能（NE）	2（3.3）
奏効率（CR+PR）（%） （95% 信頼区間）		27.9（17.1, 40.8）

13. 国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-158試験）

一次治療として標準的な化学療法歴のある切除不能な局所進行又は転移性のミスマッチ修復（MMR）欠損又はMSI-High[注14]を有する固形癌患者94例（日本人7例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。MSI-Highと診断された後に本試験に登録された83例（グループK）における主要評価項目である奏効率［RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は表14のとおりであった。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。

注14）本試験ではMMR欠損及びMSI-Highの判定には、それぞれIHC法及びPCR法を用いて検査された。

表14　有効性成績（KEYNOTE-158試験）

		グループK 83例†
例数（%）	完全奏効（CR）	4（4.8）
	部分奏効（PR）	25（30.1）
	安定（SD）	20（24.1）
	疾患進行（PD）	24（28.9）
	評価不能（NE）	10（12.0）
奏効率（CR+PR）（%） （95% 信頼区間）		34.9（24.8, 46.2）

†：日本人3例を含む

本試験に登録された94例における癌腫別の奏効率［RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は表15のとおりであった。

表15　癌腫別の有効性成績（KEYNOTE-158試験）

癌腫	例数（%） 94例	奏効（CR+PR） （奏効率（%））
子宮内膜癌	24（25.5）	13（54.2）
胃癌	13（13.8）	6（46.2）
小腸癌	13（13.8）	4（30.8）
膵癌	10（10.6）	1（10.0）
胆道癌	9（9.6）	2（22.2）
副腎皮質癌	3（3.2）	1（33.3）
中皮腫	3（3.2）	0
小細胞肺癌	3（3.2）	2（66.7）
子宮頸癌	2（2.1）	1（50.0）
神経内分泌腫瘍	2（2.1）	0
甲状腺癌	2（2.1）	0
尿路上皮癌	2（2.1）	1（50.0）

癌腫	例数（%）	奏効（CR+PR）（奏効率（%））
	94 例	
脳腫瘍	1（1.1）	0
卵巣癌	1（1.1）	0
前立腺癌	1（1.1）	0
後腹膜腫瘍	1（1.1）	1（100）
唾液腺癌	1（1.1）	1（100）
肉腫	1（1.1）	1（100）
精巣腫瘍	1（1.1）	0
扁桃癌	1（1.1）	1（100）

【薬効薬理】

作用機序

本薬はヒト PD-1 に対する抗体であり、PD-1 とそのリガンド（PD-L1 及び PD-L2）との結合を阻害することにより、腫瘍特異的な細胞傷害性 T 細胞を活性化させ、腫瘍増殖を抑制すると考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
Pembrolizumab（Genetical Recombination）
分子量：約 149,000
本　質：遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト PD-1 抗体の相補性決定部、並びにヒト IgG4 のフレームワーク部及び定常部からなり、H 鎖 228 番目のアミノ酸残基が Pro に置換されている。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される 447 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 2 本及び 218 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 2 本で構成される糖タンパク質である。

【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。

＜根治切除不能な悪性黒色腫、PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌＞

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

※**＜がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）＞**

1. がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌患者を対象に実施中の 2 つの第Ⅱ相試験について、終了後速やかにその結果を医療現場に提供すること。
2. MSI-High を有する固形癌のうち結腸・直腸癌を除く固形癌の有効性に関する情報が限られていることから、製造販売後、使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を十分に把握するとともに、本剤の有効性及び安全性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包　　装】

キイトルーダ®点滴静注 20mg　0.8mL　：1 バイアル
キイトルーダ®点滴静注 100mg　4mL　：1 バイアル

【主要文献】

1）Ribas A. et al.：Lancet Oncol., 16：908, 2015
2）Robert C. et al.：N Engl J Med., 372（26）：2521, 2015
※ 3）Gandhi L. et al.：N Engl J Med., 378（22）：2078, 2018
※※ 4）Paz-Ares L. et al.：N Engl J Med., 379（21）：2040, 2018
5）Reck M. et al.：N Engl J Med., 375（19）：1823, 2016
6）Herbst R. et al.：Lancet., 387（10027）：1540, 2016
7）Bellmunt J. et al.：N Engl J Med., 376（11）：1015, 2017

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

MSD 株式会社　MSD カスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北 1-13-12
医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

製造販売元
MSD株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12
販売提携
大鵬薬品工業株式会社
東京都千代田区神田錦町1-27

7004608207

ポートラーザ点滴静注液 800mg

1.8　添付文書（案）

日本イーライリリー株式会社

目次

1.8　添付文書（案）..... 1
1.8.1　添付文書（案）..... 1
1.8.2　効能・効果（案）及びその設定根拠..... 6
1.8.2.1　効能・効果（案）..... 6
1.8.2.2　設定根拠..... 6
1.8.3　用法・用量（案）及びその設定根拠..... 8
1.8.3.1　用法・用量（案）..... 8
1.8.3.2　設定根拠..... 9
1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠..... 12

1.8 添付文書（案）

1.8.1　添付文書（案）

ポートラーザ点滴静注液 800 mg の添付文書（案）を以下に示す。

最新の添付文書を参照すること

20xx 年 xx 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号
87 4291

抗悪性腫瘍剤　ヒト型抗 EGFR 注) モノクローナル抗体

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

ポートラーザ®点滴静注液 800mg

Portrazza® Injection

ネシツムマブ（遺伝子組換え）注射液

貯　　法：遮光、2～8℃で保存
使用期限：外箱等に表示

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2015 年 11 月
再審査結果	

注）EGFR：Epidermal Growth Factor Receptor（上皮細胞増殖因子受容体）

【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（次の患者には投与しないこと）】
本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名		ポートラーザ点滴静注液 800mg
容量（1 バイアル）		50 mL
成分・含量（1 バイアル中）		ネシツムマブ（遺伝子組換え）800 mg
	添加物	クエン酸ナトリウム水和物　127.5 mg
		無水クエン酸　12.8 mg
		グリシン　499.2 mg
		塩化ナトリウム　116.9 mg
		D-マンニトール　455.5 mg
		ポリソルベート 80　5.0 mg
性状・剤形		無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液（注射剤）
pH		5.7～6.3
浸透圧比（生理食塩液に対する比）		約 1

本剤は、マウスミエローマ細胞を用いて製造される。製造工程の培地成分としてウシ血清由来成分（アルブミン）を使用している。

【効能・効果】

切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞
1. 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。
2. 「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。［「臨床成績」の項参照］

【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 800mg 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。

＜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、以下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	程度注 1)	処置
Infusion reaction	グレード 1	投与速度を 50%減速注 2) 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%減速注 2) 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。 ● 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。 ⑴ 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。 ⑵ 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。 ● 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。
	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。 ● 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。 ● 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。

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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 血栓塞栓症又はその既往歴のある患者［心筋梗塞、脳血管障害、肺塞栓症等が悪化又は再発するおそれがある。］

(2) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者［間質性肺疾患が悪化又は再発するおそれがある。］

2. 重要な基本的注意

低マグネシウム血症があらわれることがあるので、投与開始前、投与中及び投与終了後は血清中電解質（マグネシウム、カルシウム、カリウム及びリン）をモニタリングすること。

3. 副作用

切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした本剤とゲムシタビン及びシスプラチンの併用投与による無作為化非盲検国内第Ⅰb／Ⅱ相試験（JFCM 試験）において、本剤が投与された安全性解析対象 90 例に認められた主な副作用は、皮膚障害［95.6%：ざ瘡様皮膚炎（78.9%）、皮膚乾燥（52.2%）、爪囲炎（48.9%）、そう痒（7.8%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（6.7%）、皮膚亀裂（5.6%）］、口内炎（31.1%）、体重減少（5.6%）、発熱（4.4%）、嘔吐（2.2%）等であった。

また、切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした本剤とゲムシタビン及びシスプラチンの併用投与による無作為化非盲検外国第Ⅲ相試験（SQUIRE 試験）において、本剤が投与された安全性解析対象 538 例に認められた主な副作用は、皮膚障害［75.7%：ざ瘡様皮膚炎（15.1%）、皮膚乾燥（5.9%）、爪囲炎（5.8%）、そう痒（5.6%）、皮膚亀裂（4.5%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（1.5%）］、嘔吐（8.4%）、口内炎（6.5%）、体重減少（3.3%）、発熱（3.0%）等であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

1) **動脈血栓塞栓症（2.5%）、静脈血栓塞栓症（5.4%）**：脳血管障害（虚血性脳卒中、脳虚血、脳梗塞）、虚血性心疾患（心筋梗塞、狭心症）等の動脈血栓塞栓症、肺塞栓症、深部静脈塞栓症等の静脈血栓塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) **Infusion reaction（1.1%）**：アナフィラキシー、悪寒、潮紅、低血圧、呼吸困難、気管支痙攣等の infusion reaction があらわれることがあり、2 回目以降の本剤投与時にもあらわれることがあるので、本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等、適切な処置を行うこと。

3) **低マグネシウム血症（26.4%）**：倦怠感、筋痙縮、振戦等を伴う低マグネシウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤を休薬する等、適切な処置を行うこと。低マグネシウム血症が認められた場合には、必要に応じマグネシウムの補充等の適切な処置を行うこと。

4) **間質性肺疾患（0.6%）**：間質性肺疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) **重度の皮膚障害（8.3%[注)]）**：ざ瘡様皮膚炎（1.9%[注)]）、多形紅斑（0.2%[注)]）等の重度の皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等、適切な処置を行うこと。

6) **発熱性好中球減少症（0.8%）**：発熱性好中球減少症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等、適切な処置を行うこと。

7) **重度の下痢（1.1%[注)]）**：重度の下痢があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等、適切な処置を行うこと。

8) **出血（5.1%）**：喀血（1.0%）等の出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等、適切な処置を行うこと。

注）有害事象共通用語規準（Ver.3.0）のグレード 3 以上の副作用

(2) その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には、症状に合わせて適切な処置を行うこと。

副作用分類	10%以上	5～10%未満	5%未満
眼		結膜炎	
消化器	食欲減退、口内炎	嘔吐	嚥下障害、口腔内潰瘍形成、口腔咽頭痛
一般・全身及び投与部位反応			発熱
精神神経系			頭痛、味覚異常
皮膚	皮膚障害（発疹、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥、そう痒、皮膚亀裂、爪囲炎、手掌・足底発赤知覚不全症候群等）（78.5%）		
腎臓			尿路感染、排尿困難
代謝			低カルシウム血症、低リン酸血症、低カリウム血症
肝臓			AST 増加、ALP 増加
その他			体重減少、筋痙縮、静脈炎

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠可能な女性には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。［本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。EGFR は着床、胎盤の発生、胚胎児期における正常な器官形成等に重要であることが報告されていることから、妊娠中の女性に対する本剤の投与は、胎児に対して有害な影響を及ぼす可能性がある。］

(2) 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。［本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている。］

5. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。］

6. 適用上の注意

(1) 調製時

1) 本剤は無菌的に希釈調製を行うこと。
2) 本剤は保存剤を含まないため、バイアル中の未使用残液は適切に廃棄すること。
3) 調製前に不溶性異物がないことを目視により確認すること。不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。
4) 他剤又は電解質と混和又は混注はしないこと。
5) 本剤の調製には日局生理食塩液のみを使用すること。ブドウ糖溶液との配合を避けること。
6) 本剤の投与時には必要量（通常 800mg、本剤として 50mL）を日局生理食塩液 200mL と混和して用いる。
7) 本剤及び調製した注射液を凍結又は振とうさせないこと。
8) 調製後は、速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合、冷蔵保存（2～8℃）では 24 時間以内、室温保存（30℃以下）では 4 時間以内に投与を開始すること。

(2) 投与時

1) 本剤投与前に不溶性異物がないことを目視により確認すること。不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。
2) 本剤投与終了後は、使用したラインを日局生理食塩液にてフラッシュすること。

7. その他の注意

(1) 臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

(2) 切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした外国第Ⅲ相試験（SQUIRE 試験）において、原因不明の心肺停止の発現率が、ゲムシタビン及びシスプラチンの併用投与群（0.6%）と比較して、本剤とゲムシタビン及びシスプラチンの併用投与群（2.8%）で高い傾向が認められた。本剤とゲムシタビン及びシスプラチンの併用投与群における死亡例 15 例中 12 例は、本剤の最終投与から 30 日以内に死亡した。

【薬物動態】

1. 単剤投与時の血中濃度

日本人進行固形癌患者に本剤 600mg 又は 800mg の週 1 回投与を 2 週連続し、3 週目は休薬し、これを 1 コースとして投与を繰り返したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった[1]。

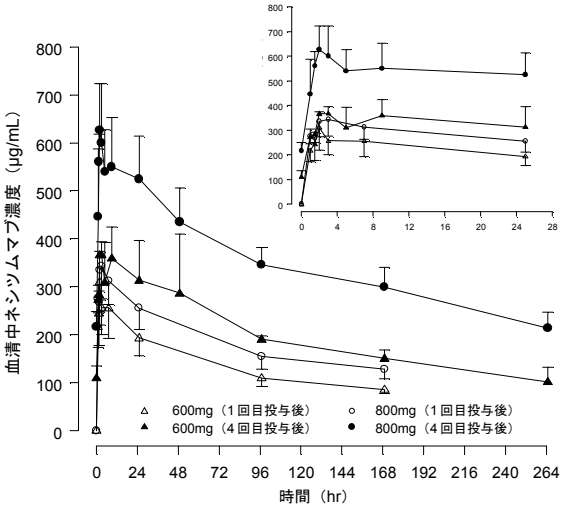


図 1）ネシツムマブ単回及び反復投与後の血清中濃度（平均及び標準偏差、600mg 1 回目及び 4 回目投与後：例数=3、800mg 1 回目投与後：例数=6、800mg 4 回目投与後：例数=5）

表 1）ネシツムマブ単回及び反復投与後の薬物動態パラメータ（幾何平均値及び変動係数%）

投与量	投与回数	例数	C_{max}（μg/mL）	t_{max} 注 1)（h）	$AUC_{0\text{-}168}$（μg･h/mL）	$t_{1/2}$（h）
600mg	1 回目	3	306（29）	1.57（1.55-2.60）	23000（17）	126（14）
	4 回目	3	396（5）	8.67（2.50-48.7）	38200（19）	190（36）
800mg	1 回目	6	352（20）	2.73（1.70-6.92）	31300（17）	146（18）
	4 回目	5	629（16）	1.73（1.22-2.77）	65800（12）	286（18）

注）中央値（最小値 - 最大値）

2. 相互作用（外国人における成績）

本剤とゲムシタビン及びシスプラチンとの相互作用試験の結果、本剤によるゲムシタビン又はシスプラチンの薬物動態に対する明らかな影響は認められなかった[2]。

【臨床成績】

1. 国内第Ⅰb／Ⅱ相試験（JFCM 試験）[3]

化学療法未治療の局所進行性又は転移性の扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象に、第Ⅰb／Ⅱ相試験を実施した。第Ⅱ相部分では、本剤及びゲムシタビン・シスプラチン療法（GC）の併用療法（GC+N）と GC を比較した。本剤は 800mg を 3 週間サイクルの 1 日目と 8 日目に投与し、GC はゲムシタビン 1250mg/m^{2}を各サイクルの 1 日目と 8 日目、シスプラチン 75mg/m^{2}を各サイクルの 1 日目に投与した。GC は両群とも最大 4 サイクルまでとし、GC+N 群での本剤の投与は GC の中止又は終了後も疾患進行等の中止基準に該当するまで継続した。第Ⅱ相部分における主要評価項目である全生存期間は、GC+N 群で GC 群と比較して延長した。

表 1）国内試験（JFCM 試験）における成績

	GC+N 群	GC 群
症例数	90	91
イベント発現例数	63	74
層別 log-rank 検定の p 値（両側、参考値）	p=0.0161	
全生存期間中央値（月）（95%信頼区間）	14.9（13.4-18.2）	10.8（8.9-14.4）
ハザード比（95%信頼区間）	0.656（0.465-0.926）	

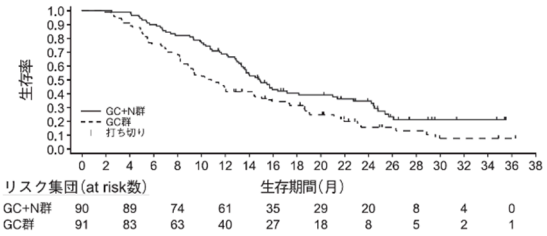


図 1）全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（JFCM 試験）

なお、EGFR の発現状況別の部分集団解析結果は、H スコア＝0（GC+N 群 12 例、GC 群 9 例）でハザード比（95%信頼区間）＝0.78（0.27-2.25）、H スコア＞0（GC+N 群 75 例、GC 群 79 例）でハザード比（95%信頼区間）＝0.62（0.43-0.89）であった。

2. 外国第Ⅲ相試験（SQUIRE 試験）[4]

化学療法未治療の局所進行性又は転移性の扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象に、GC+N と GC を比較する第Ⅲ相試験を実施した。GC は両群とも最大 6 サイクルまでとし、GC+N 群での本剤の投与は GC の中止又は終了後も疾患進行等の中止基準に該当するまで継続した。主要評価項目である全生存期間は、GC+N 群で GC 群と比較して統計学的に有意な延長を認めた。

表 2）外国試験（SQUIRE 試験）における成績

	GC+N 群	GC 群
症例数	545	548
イベント発現例数	418	442
層別 log-rank 検定の p 値（両側）	p=0.0120	
全生存期間中央値（月）（95%信頼区間）	11.5（10.4-12.6）	9.9（8.9-11.1）
ハザード比（95%信頼区間）	0.842（0.736-0.962）	

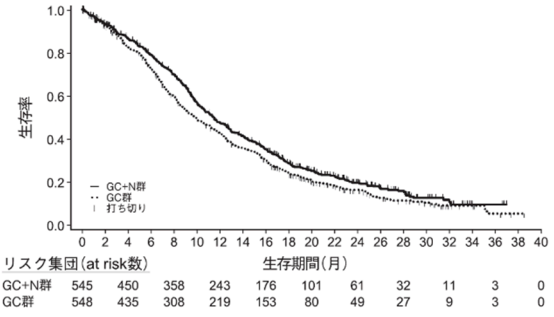


図 2）全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（SQUIRE 試験）

なお、EGFR の発現状況別の部分集団解析結果は、H スコア＝0（GC+N 群 24 例、GC 群 23 例）でハザード比（95%信頼区間）＝1.86（0.94-3.65）、H スコア＞0（GC+N 群 462 例、GC 群 473 例）でハザード比（95%信頼区間）＝0.81（0.70-0.93）であった。

【薬効薬理】

1. 作用機序[5]

ネシツムマブは、EGFR に対する抗体であり、EGFR に結合し、EGFR を介したシグナル伝達を阻害すること等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられる。

2. **抗腫瘍効果** [5)]

ネシツムマブは、ヒト扁平上皮非小細胞肺癌由来 NCI-H2170、NCI-H226 及び NCI-H520 細胞株を皮下移植したマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。また、NCI-H2170 及び NCI-H226 細胞株を皮下移植したマウスにおいて、ネシツムマブ、ゲムシタビン及びシスプラチンの併用により、ゲムシタビン及びシスプラチンの併用と比較して、腫瘍増殖抑制作用の増強が認められた。

【有効成分に関する理化学的知見】

一 般 名 ： ネシツムマブ（遺伝子組換え）（JAN）
Necitumumab （Genetical Recombination）

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（γ1 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 148,000）である。

【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。

【包装】

注射剤 800 mg/50 mL：1 バイアル

【主要文献及び文献請求先】

1) 社内資料：進行固形癌患者を対象としたネシツムマブの単独投与による国内第 I 相試験における薬物動態
2) 社内資料：ネシツムマブとゲムシタビン及びシスプラチンの薬物相互作用試験
3) 社内資料：化学療法未治療の局所進行性又は転移性の扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした、ゲムシタビン及びシスプラチンの併用投与による国内第 I b／II 相試験
4) Thatcher, N. et. al.: The Lancet Oncol., **16** （7）, 763 （2015）
5) 社内資料：ネシツムマブの薬理作用

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

日本イーライリリー株式会社
〒651-0086　神戸市中央区磯上通 5 丁目 1 番 28 号

Lilly Answers リリーアンサーズ
日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口
0120-360-605※1（医療関係者向け）
受付時間　月曜日～金曜日 8:45～17:30※2
※1通話料は無料です。携帯電話、PHSからもご利用いただけます
※2祝祭日及び当社休日を除きます
www.lillymedical.jp

製造販売元
日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

®：登録商標

1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）

【効能・効果】
切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞
1. **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。**
2. **「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。［「臨床成績」の項参照］**

1.8.2.2 設定根拠

本剤の効能・効果（案）は、国内外で実施された臨床試験結果に基づき設定した。そのうち、化学療法未治療の進行又は再発の肺癌（扁平上皮癌）（扁平上皮非小細胞肺癌、Sq CLC）患者を対象に実施した、外国第 3 相試験である SQUIRE 試験［I4X-IE-JFCC（JFCC 試験）］及び国内第 1b/2 試験である I4X-JE-JFCM 試験（JFCM 試験）の成績を主要な臨床試験成績として設定した。

JFCC 試験の主要目的は、ネシツムマブと化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）を併用する群（GC+N 群）と標準治療である化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）のみの群（GC 群）の全生存期間の比較であった。

本試験では 1 サイクルを 3 週間とし、GC+N 群及び GC 群のいずれもシスプラチン 75 mg/m^2 を Day 1 に、ゲムシタビン 1250 mg/m^2 を Day 1 及び Day 8 に、最大 6 サイクルまで投与した。GC+N 群のみ、ネシツムマブ 800 mg を Day 1 及び Day 8 に静脈内投与し、画像検査による疾患進行（PD）又はその他の中止基準に抵触するまで、最大サイクル数を設定せず、化学療法が終了した後も継続投与できることとした。

本試験で対照群とした化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）は、進行又は再発の非小細胞肺癌に対して米国及び欧州で承認されている標準治療の 1 つである。また、ネシツムマブと主な毒性に重複は見られず、併用による毒性の増強の可能性は低いと考えられたため、ゲムシタビン＋シスプラチン化学療法を併用レジメンとして選択することは妥当であると判断した。

JFCC 試験の結果、全生存イベントは GC＋N 群及び GC 群（以下同順）でそれぞれ 418 件（76.7%）及び 442 件（80.7%）に認められた。GC+N 群では、GC 群と比較して全生存期間の統計学的に有意な延長が認められ、本試験の主要目的を達成した（p=0.0120、層別 log-rank 検定）。GC+N 群では、GC 群と比較して死亡のリスクは 16%減少した（HR=0.842、95%信頼区間：0.736～0.962）。全生存期間の中央値は、GC+N 群で GC 群より長く、それぞれ 11.5 ヵ月及び 9.9 ヵ月であった。

JFCC 試験の結果、GC+N 群で GC 群と比較して発現割合が高かった有害事象は、皮膚反応関連事象（GC+N 群 78.8%、GC 群 11.8%、以下同順）及び低マグネシウム血症関連事象（31.2%、15.7%）であった。

グレード 3 以上の有害事象（72.1%、61.6%）及び重篤な有害事象（47.8%、37.5%）の発現割合は、GC+N 群で GC 群より約 10%高かった。グレード 3 以上の事象のうち GC+N 群の発現割合

が GC 群より 2%以上高かった事象は、低マグネシウム血症（8.7%、1.1%）及び発疹（3.7%、0.2%）であった。GC+N 群の発現割合が 2%以上の重篤な有害事象のうち GC+N 群の発現割合が GC 群より 1%以上高かった事象は、貧血（4.1%、3.1%）、肺塞栓症（3.5%、1.7%）、及び嘔吐（2.2%、0.4%）であった。死亡に至った有害事象の発現割合は、GC+N 群で GC 群より約 2%高かった（12.3%、10.5%）が、非小細胞肺癌を除く、死亡に至った有害事象の発現割合の投与群間の差は 1%未満であった（7.8%、7.0%）。JFCC 試験の結果、臨床上管理可能な安全性プロファイルが示された。

国内第 1b/2 試験である JFCM 試験の第 2 相パートの主要目的は、化学療法未治療の進行又は再発の Sq CLC 患者を対象にネシツムマブと化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）を併用する群（GC+N 群）と標準治療である化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）のみの群（GC 群）の有効性を全生存期間により評価することであった。

本試験では 1 サイクルを 3 週間とし、GC+N 群及び GC 群のいずれもシスプラチン 75 mg/m^2 を Day 1 に、ゲムシタビン 1250 mg/m^2 を Day 1 及び Day 8 に、最大 4 サイクルまで投与した。GC+N 群については、ネシツムマブ 800 mg を Day 1 及び Day 8 に静脈内投与し、画像検査による PD（RECIST1.1 版に基づく）又はその他の中止基準に抵触するまで、最大サイクル数を設定せず、化学療法が終了した後も継続投与できることとした。

JFCM 試験では、JFCC 試験と同様に、化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）を対照群とした。国内でも、ゲムシタビン＋シスプラチン化学療法は、化学療法未治療の進行又は再発の非小細胞肺癌に対する標準治療として確立されている。なお、化学療法のサイクル数については、事前に開催された国内専門家会議で、国内のシスプラチンベースの化学療法の臨床実態やガイドライン及びエビデンスをもとに協議した結果、国内で実施する JFCM 試験では、外国で実施した JFCC 試験で設定した最大 6 サイクルではなく、最大 4 サイクルとした。

JFCM 試験の結果、全生存イベントは、GC＋N 群及び GC 群（以下同順）でそれぞれ 63 件（70.0%）及び 74 件（81.3%）に認められた。GC+N 群では、GC 群と比較して全生存期間が延長した。GC+N 群では、GC 群と比較して、死亡のリスクは 34%減少した（HR=0.656、95%信頼区間：0.465～0.926）。全生存期間の中央値は、GC+N 群で GC 群より長く、それぞれ 14.9 ヵ月及び 10.8 ヵ月であった。

JFCM 試験の安全性の結果は、JFCC 試験の結果とおおむね同様であった。GC+N 群で GC 群と比較して発現割合が高かった有害事象は、皮膚反応関連事象（GC+N 群 97.8%、GC 群 44.0%、以下同順）、好中球減少症（統合語）（72.2%、63.7%）、及び低マグネシウム血症関連事象（38.9%、8.8%）であった。また、GC+N 群で間質性肺疾患関連事象が 3.3%に認められた。

グレード 3 以上の有害事象の発現割合の投与群間の差は約 1%であった（82.2%、81.3%）。GC+N 群の発現割合が GC 群より 5%以上高かったグレード 3 以上の事象は、好中球数減少（42.2%、35.2%）、発熱性好中球減少症（12.2%、3.3%）、食欲減退（11.1%、4.4%）、及びざ瘡様皮膚炎（5.6%、0%）であった。GC+N 群の発現割合が GC 群より 5%以上高かったグレード 4 の有害事象は、好中球数減少（15.6%、5.5%）のみであった。重篤な有害事象の発現割合は、GC+N 群で GC 群より約 10%高かった（35.6%、24.2%）。GC+N 群の発現割合が GC 群より 2%

以上高かった重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症（6.7%、0%）、肺炎（6.7%、1.1%）、及び食欲減退（3.3%、0%）であった。

JFCM 試験では初回治験薬投与以降、治験中止を判断した翌日から 30 日までに死亡に至った有害事象は認められなかった。

JFCM 試験の第 2 相パートでは管理が十分可能な安全性プロファイルが示され、JFCM 試験で JFCC 試験と異なる特別な措置の必要となる事象は認められなかった。

以上より、JFCC 試験及び JFCM 試験の結果を踏まえ、本剤は化学療法未治療の進行又は再発の Sq CLC に対する良好なベネフィット・リスクプロファイルが示されたことから、これらの試験に組み入れられた患者背景等を考慮して本剤の効能・効果（案）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。

なお、効能・効果（案）は、申請時「切除不能な進行・再発の肺癌（扁平上皮癌）」としていたが、承認審査の過程で医薬品医療機器総合機構からの指摘により、記載整備を行った。

また、本剤は、Sq CLC に対する術後補助療法の臨床試験を実施していないため、＜効能・効果に関連する使用上の注意＞に「1. 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。」を設定した。申請時に JFCC 試験及び JFCM 試験の対象患者、用法・用量、試験成績、他の抗癌剤との併用期間等について適切に情報提供を行うためとしていたが、医薬品医療機器総合機構から、EGFR タンパク発現陰性／陽性患者の有効性データを「臨床成績」の項に記載するために『2. 「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。［「臨床成績」の項参照］』が必要であるとの指摘により、本項を設定した。

なお、扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌に対する外国第 3 相試験である I4X-IE-JFCB 試験では、試験を監視する独立データモニタリング委員会（IDMC）が安全性の懸念から本試験への被験者の組み入れを早期中止するように勧告し、被験者の組み入れが中止された。そのため、国内では扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌に対するネシツムマブの開発は行っていない。

1.8.3　用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1　用法・用量（案）

【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。

＜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、以下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	程度注 1)	処置
Infusion reaction	グレード 1	投与速度を 50%減速注 2) 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%減速注 2) 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。 ● 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。 ● 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。
	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。 ● 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。 ● 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。

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

1.8.3.2 設定根拠

腫瘍異種移植片を用いた非臨床試験の結果から、ネシツムマブが抗腫瘍活性を示すためには、血清中ネシツムマブのトラフ濃度が 40 μg/mL を超えることが必要であると示唆された。

標準治療が無効又は標準治療のない外国人進行固形癌患者を対象とした、用量漸増、第 1 相試験である I4X-IE-JFCE 試験（JFCE 試験）では、ネシツムマブ 100、200、400、600、800 又は 1000 mg を 1 週間に 1 回又は 2 週間に 1 回投与した。JFCE 試験の結果から、ネシツムマブの最大耐量（MTD）は 800 mg の週 1 回投与又は 2 週間に 1 回投与であることが示された。JFCE 試験で認められたネシツムマブとの因果関係が否定できない主な有害事象は、ざ瘡［週 1 回投与合計：55.2%（グレード 3 以上：3.4%）、2 週間に 1 回投与合計：32.3%（3.2%）、以下同順］、皮膚乾燥［41.4%（0%）、19.4%（0%）］、皮膚亀裂［34.5%（0%）、9.7%（0%）］、頭痛［34.5%（0%）、48.4%（6.5%）］、悪心［31.0（0%）、35.5%（3.2%）］、嘔吐［20.7%（0%）、19.4%（3.2%）］、及び疲労［24.1%（6.9%）、29.0%（6.5%）］であった。これらの事象は、ほとんどがグレード 1 又は 2 であった。

JFCE 試験の薬物動態データを用いて探索的なシミュレーションを実施し、非小細胞肺癌の標準的な化学療法の用法である 3 週間サイクルの Day 1 及び Day 8 にネシツムマブ 600 mg 又は 800 mg を投与したときの血清中ネシツムマブのトラフ濃度を予測した。その結果、ネシツムマブ 800 mg を 3 週間サイクルの Day 1 及び Day 8 に投与した時に血清中ネシツムマブのトラフ濃度が腫瘍異種移植モデルで抗腫瘍活性を示した 40 μg/mL を上回ることが示唆された。また、JFCE 試験の結果から、ネシツムマブのクリアランスと体重との明らかな関連は認められず、ネシツムマブのクリアランスは体重に依存しないことが示された。このため、ネシツムマブを固定用量（体重で補正しない用量）で投与することは妥当であると考えられた。

これらの結果に基づき、Sq CLC 患者を対象とした主要な外国第 3 相試験である JFCC 試験では、ネシツムマブ 800 mg の固定用量を 3 週間サイクルの Day 1 及び Day 8 に投与することとした。

JFCC 試験では、ネシツムマブと化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）群で化学療法（ゲムシタビン+シスプラチン）群と比較して全生存期間の統計学的に有意な延長が認められた。また、安全性においては、臨床上管理可能な安全性プロファイルが示された。本試験結果については、第 1.8.2.2 項で述べたとおりである。

国内では、標準治療が無効又は標準治療がない進行固形癌患者を対象とした第 1 相試験である I4X-IE-JFCA 試験（JFCA 試験）を実施し、ネシツムマブ 600 mg を 3 週間ごとの Day 1 及び Day 8 に投与、800 mg を 2 週間ごとに投与、又は 800 mg を 3 週間ごとの Day 1 及び Day 8 に投与した。その結果、ネシツムマブ 800 mg を 2 週間ごとに投与、又は 800 mg を 3 週間ごとの Day 1 及び Day 8 に投与の忍容性が国内で確認された。

また、化学療法未治療の進行又は再発の Sq CLC 患者を対象として、ネシツムマブと化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）の併用療法の有効性及び安全性を確認するため、国内で第 1b/2 相試験である JFCM 試験を実施した。 JFCM 試験では、ネシツムマブと化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）は全生存期間を延長し、安全性においては、臨床上管理可能な安全性プロファイルが示された。JFCM 試験の有効性及び安全性の結果については、第 1.8.2.2 項に述べたとおりである。

JFCA 試験、JFCB 試験、JFCC 試験、固形癌患者を対象とした外国第 2 相試験である I4X-IE-JFCI 試験及び I4X-IE-JFCJ 試験の 5 試験で得られた薬物動態データを併合した母集団薬物動態解

析（JFCC-PopPK 解析）の結果、体重はネシツムマブの薬物動態に有意な影響を与えることが示唆されたが、シミュレーションの結果、ネシツムマブを固定用量で投与した場合と体重換算した用量で投与した場合で曝露量［定常状態における平均血清中ネシツムマブ濃度（Css,ave）］のばらつきに大きな違いは認められなかった。さらに、JFCC-PopPK 解析で使用したデータに Sq CLC 患者を対象とした外国第 2 相試験である I4X-MC-JFCK 試験及び JFCM 試験のデータを併合した JFCM-PopPK 解析の結果、日本人患者と外国人患者の薬物動態に大きな違いはないと考えられた。なお、JFCC 試験及び JFCM 試験のデータを併合して実施した曝露量－反応解析の結果、いずれの試験でも有効性を示すのに必要なネシツムマブの曝露量が得られていると考えられた。ネシツムマブの曝露量と安全性評価指標との間に明らかな関連性は認められず、また、曝露量と安全性評価指標との関連性に JFCC 試験と JFCM 試験で差は認められなかった。

以上より、外国で実施した JFCC 試験の用法・用量から、日本人患者に対してネシツムマブの用法・用量を調整する必要はなく、日本人の推奨用法・用量は、欧米で承認されていると用法・用量と同様に設定することは妥当であると考える。

なお、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞について、ネシツムマブは、ゲムシタビン＋シスプラチンとの併用期間終了後も投与を継続する場合があることから、「本剤は、ゲムシタビン及びシスプラチンとの併用により開始すること。［「臨床成績」の項参照］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。」を設定していたが、承認審査の過程で医薬品医療機器総合機構からの指摘により、削除することとなった。また、臨床試験の実施計画、企業中核データシート［Company Core Data Sheet（CCDS）］及び米国並びに欧州連合（EU）の添付文書の記載を参考に、申請時に本剤投与時の過敏症・infusion reaction 及び皮膚障害発現時の本剤の中止基準・減量基準等の情報を設定していたが、医薬品医療機器総合機構からの指摘により、「低マグネシウム血症」及び「上記以外の副作用」発現時に対しても、本剤の休薬・減量又は中止の基準の情報を追加した。本剤の調製法は、医薬品医療機器総合機構からの指摘により、「6. 適用上の注意」に記載することとした。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）は、化学療法未治療の局所進行性又は転移性の扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした本剤の外国第 3 相臨床試験である SQUIRE 試験［I4X-IE-JFCC（JFCC 試験）］及び国内第 1b/2 相試験である I4X-JE-JFCM 試験（JFCM 試験）の第 2 相パートの結果、海外で実施されたその他の臨床試験の結果並びに企業中核データシート［Company Core Data Sheet（CCDS）］を参考にして設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
【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。**	患者の安全確保及び適正使用の観点から、他の抗悪性腫瘍剤の添付文書の記載を参考に設定した。
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 **本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者**	添付文書で注意喚起すべき一般的な事項として設定した。
1. **慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 血栓塞栓症又はその既往歴のある患者［心筋梗塞、脳血管障害、肺塞栓症等が悪化又は再発するおそれがある。］	JFCC 試験及び JFCM 試験において、本剤と関連が否定されなかった動脈血栓塞栓症及び静脈血栓塞栓症が認められた。以上から、血栓塞栓症又はその既往歴を有する患者について投与の可否を慎重に判断する必要があると考え、設定した。
(2) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者［間質性肺疾患が悪化又は再発するおそれがある。］	JFCC 試験及び JFCM 試験において、本剤と関連が否定されなかった間質性肺疾患が認められた。以上から、間質性肺疾患又はその既往歴を有する患者について投与の可否を慎重に判断する必要があると考え、設定した。
2. **重要な基本的注意** 低マグネシウム血症があらわれることがあるので、投与開始前、投与中及び投与終了後は血清中電解質（マグネシウム、カルシウム、カリウム及びリン）をモニタリングすること。	JFCC 試験及び JFCM 試験において認められた事象のうち、特に注意が必要な重要な事象として、CCDS を基に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
3. **副作用** 切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした本剤とゲムシタビン及びシスプラチンの併用投与による無作為化非盲検国内第Ⅰb／Ⅱ相試験（JFCM 試験）において、本剤が投与された安全性解析対象 90 例に認められた主な副作用は、皮膚障害［95.6%：ざ瘡様皮膚炎（78.9%）、皮膚乾燥（52.2%）、爪囲炎（48.9%）、そう痒（7.8%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（6.7%）、皮膚亀裂（5.6%）］、口内炎（31.1%）、体重減少（5.6%）、発熱（4.4%）、嘔吐（2.2%）等であった。 また、切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした本剤とゲムシタビン及びシスプラチンの併用投与による無作為化非盲検外国第Ⅲ相試験（SQUIRE 試験）において、本剤が投与された安全性解析対象 538 例に認められた主な副作用は、皮膚障害［75.7%：ざ瘡様皮膚炎（15.1%）、皮膚乾燥（5.9%）、爪囲炎（5.8%）、そう痒（5.6%）、皮膚亀裂（4.5%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（1.5%）］、嘔吐（8.4%）、口内炎（6.5%）、体重減少（3.3%）、発熱（3.0%）等であった。（承認時）	臨床試験において認められた主な副作用について、各試験の試験成績を基に設定した。 また、「(1) 重大な副作用」及び、「(2) その他の副作用」には、本剤の副作用を CCDS に基づいて記載した。なお、事象は ADR を用い、発現頻度は、JFCM 試験及び JFCC 試験における副作用（ネシツムマブとの因果関係を否定できない有害事象）の発現頻度の集計に基づき記載した。
(1) **重大な副作用** 1) **動脈血栓塞栓症（2.5%）、静脈血栓塞栓症（5.4%）**：脳血管障害（虚血性脳卒中、脳虚血、脳梗塞）、虚血性心疾患（心筋梗塞、狭心症）等の動脈血栓塞栓症、肺塞栓症、深部静脈塞栓症等の静脈血栓塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。	
2) Infusion reaction（1.1%）：アナフィラキシー、悪寒、潮紅、低血圧、呼吸困難、気管支痙攣等の infusion reaction があらわれることがあり、2 回目以降の本剤投与時にもあらわれることがあるので、本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等、適切な処置を行うこと。	
3) **低マグネシウム血症（26.4%）**：倦怠感、筋痙縮、振戦等を伴う低マグネシウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤を休薬する等、適切な処置を行うこと。低マグネシウム血症が認められた場合には、必要に応じマグネシウムの補充等の適切な処置を行うこと。	
4) **間質性肺疾患（0.6%）**：間質性肺疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。	
5) **重度の皮膚障害（8.3%[注)]）**：ざ瘡様皮膚炎（1.9%[注)]）、多形紅斑（0.2%[注)]）等の重度の皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等、適切な処置を行うこと。	
6) **発熱性好中球減少症（0.8%）**：発熱性好中球減少症	

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等、適切な処置を行うこと。
7) 重度の下痢（1.1%注)）：重度の下痢があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等、適切な処置を行うこと。
8) 出血（5.1%）：喀血（1.0%）等の出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等、適切な処置を行うこと。
注）有害事象共通用語規準（Ver.3.0）のグレード3以上の副作用

(2) その他の副作用
以下のような副作用が認められた場合には、症状に合わせて適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th>副作用分類</th><th>10%以上</th><th>5～10%未満</th><th>5%未満</th></tr>
<tr><td>眼</td><td></td><td>結膜炎</td><td></td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>食欲減退、口内炎</td><td>嘔吐</td><td>嚥下障害、口腔内潰瘍形成、口腔咽頭痛</td></tr>
<tr><td>一般・全身及び投与部位反応</td><td></td><td></td><td>発熱</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td></td><td></td><td>頭痛、味覚異常</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>皮膚障害（発疹、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥、そう痒、皮膚亀裂、爪囲炎、手掌・足底発 赤知覚不全症 候群等）（78.5%）</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>腎臓</td><td></td><td></td><td>尿路感染、排尿困難</td></tr>
<tr><td>代謝</td><td></td><td></td><td>低カルシウム血症、低リン酸血症、低カリウム血症</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td></td><td></td><td>AST増加、ALP増加</td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td></td><td>体重減少、筋痙縮、静脈炎</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
<tr><td>4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠可能な女性には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。［本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。EGFRは着床、胎盤の発生、胚胎児期における正常な器官形成等に重要であることが報告されていることから、妊娠中の女性に対する本剤の投与は、胎児に対して有害な影響を及ぼす可能性がある。］</td><td>(1) 本剤の妊婦又は妊娠している可能性のある女性を対象とした試験は実施していないが、作用機序に基づき胎児へのリスクが想定されることから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性へ説明するよう、CCDSの記載を参考に設定した。</td></tr>
<tr><td>(2) 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。［本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。］</td><td>(2) 本剤の乳汁生成への影響及び乳汁中への移行を検討した試験はないが、授乳婦に対する一般的な注意として CCDS の記載を参考に設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
5. **小児等への投与** 小児等に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。］	小児等を対象とした試験は実施しておらず、安全性が確立していないことから設定した。
6. **適用上の注意** (1) **調製時** 1) 本剤は無菌的に希釈調製を行うこと。 2) 本剤は保存剤を含まないため、バイアル中の未使用残液は適切に廃棄すること。 3) 調製前に不溶性異物がないことを目視により確認すること。不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。 4) 他剤又は電解質と混和又は混注はしないこと。 5) 本剤の調製には日局生理食塩液のみを使用すること。ブドウ糖溶液との配合を避けること。 6) 本剤の投与時には必要量（通常 800mg、本剤として 50mL） を日局生理食塩液 200mL と混和して用いる。 7) 本剤及び調製した注射液を凍結又は振とうさせないこと。 8) 調製後は、速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合、冷蔵保存（2～8℃）では 24 時間以内、室温保存（30℃以下）では 4 時間以内に投与を開始すること。	調製時に注意すべき点について、CCDS の記載を参考に設定した。
(2) **投与時** 1) 本剤投与前に不溶性異物がないことを目視により確認すること。不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。 2) 本剤投与終了後は、使用したラインを日局生理食塩液にてフラッシュすること。	投与時に注意すべき点について、CCDS の記載を参考に設定した。
7. **その他の注意** (1) 臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。 (2) 切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした外国第Ⅲ相試験（SQUIRE 試験）において、原因不明の心肺停止の発現率が、ゲムシタビン及びシスプラチンの併用投与群（0.6%）と比較して、本剤とゲムシタビン及びシスプラチンの併用投与群（2.8%）で高い傾向が認められた。本剤とゲムシタビン及びシスプラチンの併用投与群における死亡例 15 例中 12 例は、本剤の最終投与から 30 日以内に死亡した。	(1) 臨床試験において本剤に対する抗薬剤抗体及び中和抗体が認められたことから、CCDS の記載を参考に設定した。 (2) JFCC 試験における原因不明の死亡（死亡、心肺停止、突然死及び心停止）の発現状況から、原因は不明であるものの注意すべき事象と判断し、CCDS の記載を参考に設定した。なお、JFCM 試験においては原因不明の死亡は認められなかった。

ポートラーザ点滴静注液 800mg

1.9　一般的名称に係る文書

日本イーライリリー株式会社

目次

1.9　一般的名称に係る文書 1
1.9.1　JAN 1
1.9.2　INN 2

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　JAN

医薬品名称専門協議で以下のように決定され、平成 29 年 5 月 9 日付薬生薬審発 0509 第 4 号により通知された。

ＪＡＮ：（日本名）ネシツムマブ（遺伝子組換え）
（英名）Necitumumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

L 鎖

EIVMTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQKP GQAPRLLIYD

ASNRATGIPA RFSGSGSGTD FTLTISSLEP EDFAVYYCHQ YGSTPLTFGG

GTKAEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV

DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG

LSSPVTKSFN RGEC

H 鎖

QVQLQESGPG LVKPSQTLSL TCTVSGGSIS SGDYYWSWIR QPPGKGLEWI

GYIYYSGSTD YNPSLKSRVT MSVDTSKNQF SLKVNSVTAA DTAVYYCARV

SIFGVGTFDY WGQGTLVTVS SASTKGPSVL PLAPSSKSTS GGTAALGCLV

KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ

TYICNVNHKP SNTKVDKRVE PKSCDKTHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK

PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY

NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP

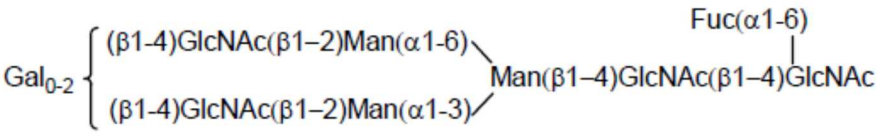
QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP

VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG

K

H 鎖 Q1：ピログルタミン酸；H 鎖 N301：糖鎖結合；H 鎖 K451：部分的プロセシング
L 鎖 C214－H 鎖 C224，H 鎖 C230－H 鎖 C230，H 鎖 C233－H 鎖 C233：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造：



$C_{6436}H_{9952}N_{1700}O_{2020}S_{42}$（タンパク質部分，4 本鎖）
H 鎖 $C_{2199}H_{3399}N_{575}O_{678}S_{15}$
L 鎖 $C_{1019}H_{1581}N_{275}O_{332}S_{6}$

化学名又は本質記載：

（日本名） 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（γ1 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 148,000）である．

（英 名） 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 (γ1-chains) consisting of 451 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

1.9.2 INN

INN：necitumumab

（r-INN List 62，WHO Drug Information Vol.23, No.3, 2009）

ポートラーザ点滴静注液 800mg

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

日本イーライリリー株式会社

目次

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 1

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	ネシツムマブ（遺伝子組換え）及びその製剤
構造式	L 鎖 EIVMTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQKP GQAPRLLIYD ASNRATGIPA RFSGSGSGTD FTLTISSLEP EDFAVYYCHQ YGSTPLTFGG GTKAEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC H 鎖 QVQLQESGPG LVKPSQTLSL TCTVSGGSIS SGDYYWSWIR QPPGKGLEWI GYIYYSGSTD YNPSLKSRVT MSVDTSKNQF SLKVNSVTAA DTAVYYCARV SIFGVGTFDY WGQGTLVTVS SASTKGPSVL PLAPSSKSTS GGTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ TYICNVNHKP SNTKVDKRVE PKSCDKTHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG K H 鎖 Q1：ピログルタミン酸；H 鎖 N301：糖鎖結合；H 鎖 K451：部分的プロセシング L 鎖 C214－H 鎖 C224，H 鎖 C230－H 鎖 C230，H 鎖 C233－H 鎖 C233：ジスルフィド結合
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 800mg 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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：ネシツムマブ（遺伝子組換え） 製剤：ポートラーザ点滴静注液 800mg（1 バイアル中、ネシツムマブ（遺伝子組換え）として 800mg 含有）

<table>
<tr><td>毒性</td><td>
単回投与毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>概略の致死量
（mg/kg）</th></tr>
<tr><td>サル</td><td>静脈内</td><td>♂♀：＞60</td></tr>
</table>
単回投与毒性試験を実施していないため、概略の致死量は 26 週間静脈内投与毒性試験の初回投与時の結果から求めた。

反復投与毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量
(mg/kg/週)</th><th>無毒性量
(mg/kg/週)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>サル</td><td>5 週間*</td><td>静脈内</td><td>4、12、40</td><td>40</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>26 週間</td><td>静脈内</td><td>6、19、60</td><td>＜6</td><td>皮膚病変（紅斑、落屑、過形成性皮膚炎）及びその二次的変化（掻く動作、円背位 、炎症を示唆する臨床検査値の変化）</td></tr>
</table>
*：計 4 回投与。
</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>
化学療法未治療の局所進行性又は転移性の扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象にした国内 第Ⅰb／II 相試験（第 II 相部分）において認められた、治験担当医師の判断によるネシツムマブとの因果関係を否定できない主な自他覚的事象、及び治験薬との関連が否定できない主な臨床検査値異常を以下に示す。

発現割合：89（発現例数）/90（臨床例数）＝98.9%
主な自他覚的事象
副作用の種類　件数／評価例数（発現率）
ざ瘡様皮膚炎　71/90 (78.9%)
皮膚乾燥　47/90 (52.2%)
爪囲炎　44/90 (48.9%)
低マグネシウム血症　34/90 (37.8%)
食欲減退　32/90 (35.6%)
等

主な臨床検査値異常
臨床検査値異常の種類　件数／評価例数（発現率）
好中球数減少　49/90（54.4%）
血小板数減少　48/90（53.3%）
白血球数減少　44/90（48.9%）
ALT（GPT）増加　14/90（15.6%）
AST（GOT）増加　13/90（14.4%）
等
</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>日本イーライリリー株式会社
製剤：輸入</td></tr>
</table>

別紙様式 1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定審査資料のまとめ

一般名：	ネシツムマブ（遺伝子組換え）
販売名：	ポートラーザ点滴静注液 800 mg
申請者：	日本イーライリリー株式会社
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。
生物由来原料等の使用の有無	■使用→　使用している場合は以下の欄を記入 □不使用
使用した生物由来原料等	□ヒト由来細胞・組織、□ヒト由来成分（血液、尿、その他）、 ■動物由来細胞・組織、■動物由来成分（血液、その他） 原材料名；マウス骨髄腫由来細胞株、ウシ血清アルブミン（アメリカ産ウシ血液由来）、ウシ血清アルブミン（ニュージーランド産ウシ血液由来）
生物由来原料等の使用目的	■宿主細胞、■培地添加物、□その他の製造原材料、 □製剤添加物、□その他（　　）
原料等の由来となるヒト･動物のスクリーニング･管理の内容：	合致する基準の告示・通知等があれば引用（　　） ウシ血清アルブミン（アメリカ産ウシ血液由来）：生物由来原料基準 反芻動物由来原料基準及び動物由来原料基準 ウシ血清アルブミン（ニュージーランド産ウシ血液由来）：生物由来原料基準 反芻動物由来原料基準及び動物由来原料基準
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	マウス骨髄腫由来細胞株：供給元の証明書で確認する。 ウシ血清アルブミン（アメリカ産ウシ血液由来）：複数工程を経て製造し、[redacted]、[redacted]処理及び[redacted]操作を行う。 ウシ血清アルブミン（ニュージーランド産ウシ血液由来）：複数工程を経て製造し、[redacted]クロマトグラフィー及び[redacted]による[redacted]操作を行う。更に[redacted]処理する。
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	別紙 2、別紙 3 及び別紙 4 参照
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別紙 1 参照

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称	マウス骨髄腫由来細胞株
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、 □ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、■動物細胞組織、□動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、■宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	履歴が明らかで特性解析が行われた細胞株を [redacted] から入手
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	ウイルスの混入がないことは [redacted] から入手した証明書で確認
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別紙 2 参照

別紙 1

ネシツムマブ（遺伝子組換え）の製造工程の概要

（下線部：ウイルスの不活化及び除去処理ステップ）

製造工程		不活化／除去条件
ステップ 1	バイアル解凍及びフラスコ拡大培養	
ステップ 2	バイオリアクター拡大培養	
ステップ 3	バイオリアクター生産培養	
ステップ 4	ハーベスト及び初期回収	
ステップ 5	[redacted]処理によるウイルス不活化	[redacted]溶液を前ステップで得られた工程中間体に加え、この液を混合しながら一定温度で保持する。
ステップ 6a	[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]カラムに試料を負荷し、[redacted]及び[redacted]を含む緩衝液を用いてカラムを洗浄する。次に、[redacted]緩衝液を用いて、ネシツムマブをカラムから溶出させる。
ステップ 6b	[redacted]処理によるウイルス不活化	[redacted]溶出液を混合しながら[redacted]溶液を加え、[redacted]を調整する。その後、混合を止め、インキュベートする。
ステップ 7	[redacted]ろ過（[redacted]）	
ステップ 8	[redacted]クロマトグラフィー	前ステップで得られた工程中間体を[redacted]カラムに負荷し、溶出液を回収する。
ステップ 9	[redacted]ろ過	前ステップで得られた工程中間体を、[redacted]フィルター（[redacted]nm）でろ過する。
ステップ 10	[redacted]ろ過（[redacted]）	
ステップ 11	バルク充填	

別紙 2

ウイルスクリアランス試験結果の概要

4 種類のモデルウイルス［異種指向性マウス白血病ウイルス（XMuLV）、マウス微小ウイルス（MMV）、仮性狂犬病ウイルス（PRV）及びウシウイルス性下痢ウイルス（BVDV）］を用いて、ネシツムマブ製造工程におけるウイルスクリアランス能を評価した。その結果を下表に示す。

表　ウイルスクリアランス試験の結果

ステップ	XMuLV	MMV	PRV	BVDV
[redacted]処理によるウイルス不活化	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]処理によるウイルス不活化	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]ろ過	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
総ウイルスクリアランス指数[a]	≥19.21	≥13.31	≥22.89	≥15.80

[redacted]

[a] 各モデルウイルスの総ウイルスクリアランス指数は、各モデルウイルスの各ステップにおけるウイルスクリアランスを合計した。

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称	ウシ血清アルブミン（アメリカ産ウシ血液由来）
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、■反芻動物由来成分、□動物細胞組織、□動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、■培地添加物、□その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト･動物のスクリーニング・管理の内容	①　当該ウシ血清アルブミン（BSA）は MCB 及び WCB に使用されている。当該 BSA の原材料となるウシ血液は、平成[redacted]年[redacted]月以前に採取されたものである。さらに当該 BSA は BSE に感染している動物由来の原料及び生物由来原料基準反芻動物由来原料基準に定める使用してはならない部位が製造工程中で混入しないように採取したウシの血液を原料として製されたものであるため、反芻動物由来原料基準に適合する。 ②　欧州医薬品品質理事会（EDQM）による適格性証明書
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	BSA は複数工程を経て製造される。ウイルスを不活化及び除去するために、[redacted]、[redacted]処理及び[redacted]操作を行っており、動物由来原料基準に適合する。
製造工程の概要(フローチャート) （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別紙 2 参照

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称	ウシ血清アルブミン（ニュージーランド産ウシ血液由来）
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、■反芻動物由来成分、□動物細胞組織、□動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、■培地添加物、□その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	①　当該 BSA は、国際獣疫事務局において、当該国における牛海綿状脳症の病原体の伝播のリスクが無視できることとされた国の一つであるニュージーランドを原産とするウシの血液に由来するものである。さらに当該 BSA は BSE に感染している動物由来の原料及び生物由来原料基準反芻動物由来原料基準に定める使用してはならない部位が製造工程中で混入しないように採取したウシの血液を原料として製されたものであるため、反芻動物由来原料基準に適合する。 ②　欧州医薬品品質理事会（EDQM）による適格性証明書
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	①　BSA は複数工程を経て製造される。その内の 2 ステップ[■■■

別紙 3

生物由来原料（BSA）のウイルスクリアランス試験

BSA 製造における精製工程の 2 ステップ［[redacted]クロマトグラフィー及び[redacted]による[redacted]操作］について、ウイルス除去効率を評価した。種々の生物物理学的及び生化学的特性を有する 4 種類のモデルウイルス［[redacted]（[redacted]）、[redacted]（[redacted]）、[redacted]（[redacted]）及び[redacted]（[redacted]）］を選択して試験を行った。その検討結果（ウイルスクリアランス指数）を下表に示す。

表　BSA 製造工程 – ウイルスクリアランス検討結果

ステップ	ウイルスクリアランス指数（$\log_{10}$）							
	[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]	
	1 回目	2 回目	1 回目	2 回目	1 回目	2 回目	1 回目	2 回目
[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]による[redacted]操作	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[a] 除去効率[redacted]は統計的に有意ではない。

別紙 4

生物由来原料（BSA）の[redacted]によるウイルス不活化

通常の製造条件における[redacted]プロセスのウイルス不活化能を確認するため、特性の異なる 2 種類のウイルス［[redacted]（[redacted]）及び[redacted]（[redacted]）］を用いて検討を行った。

[redacted]による BSA のウイルス不活化の検討は、バリデートされた[redacted]パターン及び設定[redacted]（[redacted]により計測した箇所の[redacted]及び[redacted]に基づく）を用いて行った。下表に示す検討結果（ウイルスクリアランス指数）により、[redacted]及び[redacted]を効果的に不活化できることが確認された。

表　BSA[redacted]プロセス – ウイルスクリアランス検討結果

試験検体（[redacted]）	[redacted]プロセスのウイルスクリアランス指数（$\log_{10}$）			
	[redacted]		[redacted]	
	1 回目	2 回目	1 回目	2 回目
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

ポートラーザ点滴静注液 800mg

1.12　添付資料一覧

日本イーライリリー株式会社

1.12 添付資料一覧

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
3.2.S.1	General Information	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	ImClone Systems	国外	社内報	評価資料	－
3.2.S.2	Manufacture	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	ImClone Systems	国外	社内報	評価資料	－
3.2.S.3	Characterisation	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	ImClone Systems	国外	社内報	評価資料	－
3.2.S.4	Control of Drug Substance	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	ImClone Systems	国外	社内報	評価資料	－
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	ImClone Systems	国外	社内報	評価資料	－
3.2.S.6	Container Closure System	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	ImClone Systems	国外	社内報	評価資料	－
3.2.S.7	Stability	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	ImClone Systems	国外	社内報	評価資料	－

3.2.P 製剤

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	ImClone Systems, Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	－
3.2.P.2	Pharmaceutical Development	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	ImClone Systems, Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	－
3.2.P.3	Manufacture	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	－
3.2.P.4	Control of Excipients	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	－
3.2.P.5	Control of Drug Product	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	ImClone Systems, Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	－
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	ImClone Systems	国外	社内報	評価資料	－
3.2.P.7	Container Closure System	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	－
3.2.P.8	Stability	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	ImClone Systems, Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	－

3.2.A　その他

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
3.2.A.1	Facilities and Equipment (ImClone Systems, Eli Lilly and Company)	[redacted], [redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	ImClone Systems, Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	－
3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation	[redacted], [redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	ImClone Systems, Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	－

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書
4.2　試験報告書
4.2.1　薬理試験
4.2.1.1　効力を裏付ける試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
4.2.1.1.1	IMC11F8-01: Generation and Preclinical Characterization of the Fully Human Anti-EGFR Monoclonal Antibody IMC-11F8	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	ImClone Systems, Inc.	国外	社内報	参考資料	－
4.2.1.1.2	[redacted]-20[redacted]: Necitumumab (IMC-11F8) cross-reactivity with human ErbB2, ErbB3 and ErbB4 receptors	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	ImClone Systems, Inc.	国外	社内報	評価資料	－
4.2.1.1.3	20[redacted]: Species cross-reactivity of monoclonal anti-EGFR antibodies (Cetuximab, Necitumumab, Panitumumab and ME-1)	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	ImClone Systems, Inc.	国外	社内報	評価資料	－
4.2.1.1.4	20[redacted]: Inhibition of ligand-induced EGFR phosphorylation by necitumumab in LK-2 human squamous lung cancer cells stably overexpressing wild-type human EGFR	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	ImClone Systems, Inc.	国外	社内報	評価資料	－
4.2.1.1.5	20[redacted]: Effect of necitumumab, a fully human monoclonal antibody against the human epidermal growth factor receptor, on viability of DiFi and NCI-H508 human colon carcinoma cells	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	ImClone Systems, Inc.	国外	社内報	評価資料	－
4.2.1.1.6	20[redacted]: Necitumumab mediated internalization and degradation of EGFR‐eGFP	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	ImClone Systems, Inc.	国外	社内報	評価資料	－
4.2.1.1.7	SDR-13049-20: Investigation of Ramucirumab ADCC Activity	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	ImClone Systems, Inc.	国外	社内報	評価資料	－

4.2.1.1.8	1221-02: Efficacy of human anti-EGFR mAb C11F8 on A431 epidermoid carcinoma xenografts	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	ImClone Systems, Inc.	国外	社内報	評価資料	－
4.2.1.1.9	1300-02: PANC #22: Efficacy of anti-IGF-IR mAb A12, Comparison of "Corn" (IMC-001) and Human (IMC-11F8) anti-EGFR mAbs to Cetuximab in BxPC-3 Human Pancreatic Carcinoma Xenografts	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	ImClone Systems, Inc.	国外	社内報	評価資料	－
4.2.1.1.10	3708-06: GEO #13: Comparison of human anti-EGFR mAb IMC-11F8 and Cetuximab on GEO Xenografts	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	ImClone Systems, Inc.	国外	社内報	評価資料	－
4.2.1.1.11	2219-03: HT-29 #3EC: IMC-11F8 Dose Response with HT-29 Xenografts	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	ImClone Systems, Inc.	国外	社内報	評価資料	－
4.2.1.1.12	2201-03A: BxPC-3 #4EC: PK/PD Study for IMC-11F8 Against BxPC-3 Xenografts	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	ImClone Systems, Inc.	国外	社内報	評価資料	－
4.2.1.1.13	3733-06: NCI-H292 #7PS: Efficacy Study with Monoclonal Antibody IMC-11F8 (anti-EGFR) in a Subcutaneous Human NCI-H292 Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Xenograft Model	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	ImClone Systems, Inc.	国外	社内報	評価資料	－
4.2.1.1.14	3732-06: NCI-H1975 #11PS: Efficacy Study with Monoclonal Antibody IMC-11F8 (anti-EGFR) in a Subcutaneous Human NCI-H1975 Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Xenograft Model	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	ImClone Systems, Inc.	国外	社内報	評価資料	－
4.2.1.1.15	4983-10: HCC827 #1EC: PK/PD of IMC-11F8, Cetuximab and Panitumumab in a HCC827 human NSCLC xenograft model	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	ImClone Systems, Inc.	国外	社内報	評価資料	－
4.2.1.1.16	5249-11: NCI-H441 #4HL: Efficacy of IMC-11F8 (necitumumab) in a SC xenograft model of NCI-H441 human NSCLC (IV-2152)	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	ImClone Systems, Inc.	国外	社内報	評価資料	－
4.2.1.1.17	5227-11: NCI-H441 #1HL: Efficacy of IMC-11F8 (necitumumab) in NCI-H441 NSCLC xenografts stably over-expressing wild type EGFR (IV-2130)	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	ImClone Systems, Inc.	国外	社内報	評価資料	－

4.2.1.1.18	5229-11: NCI-H441 #3HL: Efficacy of Necitumumab (IMC-11F8) in NCI-H441 NSCLC xenografts stably over-expressing mutated (Δ746-750) EGFR (IV-2132)	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	ImClone Systems, Inc.	国外	社内報	評価資料	－
4.2.1.1.19	4972-10: NCI-H226 #2SS: To determine the efficacy of IMC-11F8 in combination with Gemcitabine + Cisplatin or Gemcitabine + Cisplatin + c-Met antibody (LY2875358) in NCI-H226 NSCL cancer xenograft model (IV-1875)	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	ImClone Systems, Inc.	国外	社内報	評価資料	－
4.2.1.1.20	4645-09: NCI-H520-11F8 #1DD: Efficacy of IMC-11F8 in combination with Gemcitabine + Cisplatin, Paclitaxel + Cisplatin or Pemetrexed + Cisplatin in an NCI-H520 NSCL cancer xenograft model (IV-1548)	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	ImClone Systems, Inc.	国外	社内報	評価資料	－
4.2.1.1.21	4970-10: NCI-H2l70 #2SS: Efficacy of IMC-11F8 in combination with Gemcitabine + Cisplatin, in NCI-H2l70 NSCL cancer xenograft model (IV-1873)	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	ImClone Systems, Inc.	国外	社内報	評価資料	－
4.2.1.1.22	4430-09: A549-MOA #1DD: Mechanism of action of IMC-11F8 in combination with Gemcitabine and Cisplatin in an A549 NSCLC Xenograft Model (IV-1331)	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	ImClone Systems, Inc.	国外	社内報	評価資料	－
4.2.1.1.23	4428-09: NCI-H1650-MOA #2DD: Mechanism of action of IMC-11F8 in combination with Gemcitabine and Cisplatin in an NCI-H1650 NSCLC Xenograft Model (IV-1329)	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	ImClone Systems, Inc.	国外	社内報	評価資料	－

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
4.2.2.1.1	VR0880: Validation Report for the Biacore-based Determination of 11F8 in Monkey Serum	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	ImClone Systems, Inc.	国外	社内報	評価資料	－
4.2.2.1.2	VR1744: Validation Report for the ELISA Determination of IMC-11F8 Concentration in Cynomolgus Monkey Serum	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	ImClone Systems, Inc.	国外	社内報	評価資料	－
4.2.2.1.3	VR1864: Validation Report for a Bridging ECL Assay to Determine IMC-11F8 Immunogenicity in Cynomolgus Monkey Serum	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	ImClone Systems, Inc.	国外	社内報	評価資料	－

4.2.2.2 吸収

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
4.2.2.2.1	2089-03: 11F8PK #1: Pharmacokinetics of the EGFR mAb 11F8 in Mice	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	ImClone Systems, Inc.	国外	社内報	参考資料	－
4.2.2.2.2	SSR07006: A Pilot Single Dose Intravenous Pharmacokinetic and Immunokinetic study of IMC-C225 and C11F8 in Cynomolgus Monkeys (Study Number CR0538)	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	ImClone Systems, Inc.	国外	社内報	評価資料	－
4.2.2.2.3	[redacted].023.01: A Pilot Single Dose Intravenous Pharmacokinetic and Immunokinetic Study of IMC-C225 and C11F8 in Cynomolgus Monkeys	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料	－
4.2.2.2.4	7573-110: A Multiple Dose Pharmacokinetic Study of IMC-11F8 Administered Intravenously to Cynomolgus Monkeys	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料	－
4.2.2.2.5	SSR04010-01: Pharmacokinetic-Immunogenicity Report: a Five-Week Subchronic Intravenous Toxicity Study of IMC-11F8 in Cynomolgus Monkeys, with a Terminal Sacrifice and a Six-Week Recovery Phase	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	ImClone Systems, Inc.	国外	社内報	評価資料	－

4.2.3 毒性試験
4.2.3.2 反復投与毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
4.2.3.2.1	CR0878: A Five-Week Subchronic Intravenous Toxicity Study of IMC-11F8 in Cynomolgus Monkeys, with a Terminal Sacrifice and a Six-Week Recovery Phase	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料	－
4.2.3.2.2	[redacted]1023.07: A 26-Week Toxicity, Toxicokinetic, and Immunogenicity Study of IMC-11F8 Administered Intravenously Weekly to Cynomolgus Monkeys with an 8-Week Recovery Period	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料	－

4.2.3.7 その他の毒性試験
4.2.3.7.7 その他の試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
4.2.3.7.7.1	IM993: Tissue Binding Study of Fluorescein-Labeled Monoclonal Antibody IMC-11F8 with Normal Human and Cynomolgus Monkey Tissues	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料	－
4.2.3.7.7.2	0409: IHC staining of IMC-11F8 for frozen sections of human, monkey and rat tissues	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	ImClone Systems, Inc.	国外	社内報	参考資料	－

4.3 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	参考文献	申請電子データの提出有無
4.3.1	Functional EGF receptors are present on mouse embryo tissues.	E.D. Adamson, et al.	-	-	-	Nature. 1981;291:656-659.	参考文献	－
4.3.2	EGF receptor activities in mammalian development.	E.D. Adamson	-	-	-	Mol Reprod Dev. 1990a;27:16-22.	参考文献	－
4.3.3	Developmental activities of the epidermal growth factor receptor.	E.D. Adamson	-	-	-	Curr Top Dev Biol. 1990b;24:1-29.	参考文献	－
4.3.4	Activities of growth factors in preimplantation embryos.	E.D. Adamson	-	-	-	J Cell Biochem. 1993;53:280-287.	参考文献	－

4.3.5	HB-EGF but not amphiregulin or their receptors HER1 and HER4 is altered in endometrium of women with unexplained infertility.	L. Aghajanova, et al.	-	-	-	Reprod Sci. 2008;15: 484-492.	参考文献	-
4.3.6	Epidermal growth factor receptor signaling.	S. Bogdan, et al.	-	-	-	Curr Biol. 2001;10: R292-R295.	参考文献	-
4.3.7	The EGF receptor: a nexus for trafficking and signaling.	G. Carpenter	-	-	-	Bioessays. 2000;22: 697-707.	参考文献	-
4.3.8	Ontogenesis and characteristics of epidermal growth factor receptors in human placenta.	S.A. Carson, et al.	-	-	-	Am J Obstet Gynecol. 1983;147 :932-939.	参考文献	-
4.3.9	Changes in epidermal growth factor receptor and its messenger ribonucleic acid levels in human placenta and isolated trophoblast cells during pregnancy.	C.F. Chen, et al.	-	-	-	J Clin Endocrinol Metab. 1988;67: 1171-1177.	参考文献	-
4.3.10	EGF, TGF-alpha and EGFR expression in human preimplantation embryos.	C.M. Chia, et al.	-	-	-	Development. 1995;121 :299-307.	参考文献	-
4.3.11	Heparin-binding epidermal growth factor and its receptors mediate decidualization and potentiate survival of human endometrial stromal cells.	K. Chobotova, et al.	-	-	-	J Clin Endocrinol Metab. 2005;90: 913-919.	参考文献	-
4.3.12	Expression patterns of erbB receptor family in normal urothelium and transitional cell carcinoma. An immunohistochemical study.	N.H. Chow, et al.	-	-	-	Virchows Arch. 1997;430 :461-466.	参考文献	-
4.3.13	Inhibition of mouse mammary ductal morphogenesis and down-regulation of the EGF receptor by epidermal growth factor.	S. Coleman, et al.	-	-	-	Dev Biol. 1990;137 :425-433.	参考文献	-
4.3.14	Placental and embryonic growth restriction in mice with reduced function epidermal growth factor receptor alleles.	J. Dackor, et al.	-	-	-	Genetics. 2009;183 :207-218.	参考文献	-

4.3.15	Colocalization of transforming growth factor-alpha and a functional epidermal growth factor receptor (EGFR) to the inner cell mass and preferential localization of the EGFR on the basolateral surface of the trophectoderm in the mouse blastocyst.	A. Dardik, et al.	-	-	-	Dev Biol. 1992;154 :396-409.	参考文献	-
4.3.16	Differential expression of epidermal growth factor receptor (EGF-R) gene and regulation of EGF-R bioactivity by progesterone and estrogen in the adult mouse uterus.	S.K. Das, et al.	-	-	-	Endocrin ology. 1994;134 :971-981.	参考文献	-
4.3.17	Physiological parameters in laboratory animals and humans.	B. Davies, et al.	-	-	-	Pharm Res. 1993;10: 1093-1095.	参考文献	-
4.3.18	EGF regulates early embryonic mouse gut development in chemically defined organ culture.	G. Duh, et al.	-	-	-	Pediatr Res. 2000;48: 794-802.	参考文献	-
4.3.19	Hormone epidermal growth factor interactions in development.	D.A. Fisher	-	-	-	Horm Res. 1990;33: 69-75.	参考文献	-
4.3.20	Epidermal ADAM17 maintains the skin barrier by regulating EGFR ligand-dependent terminal keratinocyte differentiation.	C.W. Franzke, et al.	-	-	-	J Exp Med. 2012;209 :1105-1119.	参考文献	-
4.3.21	Epidermal growth factor receptor and c-erbB-2 expression in normal breast tissue during the menstrual cycle.	A. Gompel, et al.	-	-	-	Breast Cancer Res Treat. 1996;38: 227-235.	参考文献	-
4.3.22	Distribution of epidermal growth factor receptors in rat tissues during embryonic skin development, hair formation, and the adult hair growth cycle.	M.R. Green, et al.	-	-	-	J Invest Dermatol. 1984;83: 118-123.	参考文献	-
4.3.23	Developmental expression of transforming growth factor-alpha and epidermal growth factor receptor proteins in the human pancreas and digestive tract.	K. Hormi, et al.	-	-	-	Cell Tissue Res. 1994;278 :439-450.	参考文献	-
4.3.24	Estrogen regulates the synthesis of epidermal growth factor in mouse uterine epithelial cells.	Y.M. Huet-Hudson, et al.	-	-	-	Mol Endocrin ol. 1990;4:5 10-523.	参考文献	-

4.3.25	The EGF receptor - an essential regulator of multiple epidermal functions.	M. Jost, et al.	-	-	-	Eur J Dermatol. 2000;10: 505-510.	参考文献	-
4.3.26	Intrauterine growth retardation and fetal losses are caused by epidermal growth factor deficiency in mice.	Y. Kamei, et al.	-	-	-	Am J Physiol. 1993;264 (3 Pt 2):R597-R600.	参考文献	-
4.3.27	Maternal epidermal growth factor deficiency causes fetal hypoglycemia and intrauterine growth retardation in mice: possible involvement of placental glucose transporter GLUT3 expression.	Y. Kamei, et al.	-	-	-	Endocrinology. 1999;140 :4236-4243.	参考文献	-
4.3.28	Characterization and autoradiographic localization of the epidermal growth factor receptor in the jejunum of neonatal and weaned pigs.	D. Kelly, et al.	-	-	-	Reprod Fertil Dev. 1992;4:1 83-191.	参考文献	-
4.3.29	A simple orchidometric method for the preliminary assessment of maturity status in male cynomolgus monkeys (Macaca fascicularis) used for nonclinical safety studies.	W.W. Ku, et al.	-	-	-	J Pharmacol Toxicol Methods. 2010;61: 32-37.	参考文献	-
4.3.30	The epidermal growth factor receptor critically regulates endometrial function during early pregnancy.	M.J. Large, et al.	-	-	-	PLoS Genet. 2014;10:e 1004451.	参考文献	-
4.3.31	The localization of transforming growth factor alpha and epidermal growth factor receptor in stromal and epithelial compartments of developing human prostate and hyperplastic, dysplastic, and carcinomatous lesions.	I. Leav, et al.	-	-	-	Hum Pathol. 1998;29: 668-675.	参考文献	-
4.3.32	Generation and validation of mice carrying a conditional allele of the epidermal growth factor receptor.	T.C. Lee, et al.	-	-	-	Genesis. 2009;47: 85-92.	参考文献	-
4.3.33	Epidermal EGFR controls cutaneous host defense and prevents inflammation.	B.M. Lichtenberger, et al.	-	-	-	Sci Transl Med. 2013;5:1 99ra111.	参考文献	-
4.3.34	Genetic ablation of epidermal EGFR reveals the dynamic origin of adverse effects of anti-EGFR therapy.	F. Mascia, et al.	-	-	-	Sci Transl Med. 2013;5(1 99):199ra 110.	参考文献	-
4.3.35	Radioautographic localization of epidermal growth factor receptors in human fetal gut.	D. Ménard, et al.	-	-	-	Gastroenterology. 1991;101 :640-649.	参考文献	-

4.3.36	Epithelial immaturity and multiorgan failure in mice lacking epidermal growth factor receptor.	P.J. Miettinen, et al.	-	-	-	Nature. 1995;376:337-341.	参考文献	-
4.3.37	The epidermal growth factor receptor (EGFR): role in corneal wound healing and homeostasis.	Y. Nakamura, et al.	-	-	-	Exp Eye Res. 2001;72:511-517.	参考文献	-
4.3.38	Detection of epidermal growth factor-urogastrone and its receptor during fetal mouse development.	E. Nexø, et al.	-	-	-	Proc Natl Acad Sci USA. 1980;77:2782-2785.	参考文献	-
4.3.39	Perinatal development of the rat kidney: proliferative activity and epidermal growth factor.	T. Okada, et al.	-	-	-	Biol Neonate. 2001;79:46-53.	参考文献	-
4.3.40	Expression of the epidermal growth factor receptor gene is regulated in mouse blastocysts during delayed implantation.	B.C. Paria, et al.	-	-	-	Proc Natl Acad Sci USA. 1993;90:55-59.	参考文献	-
4.3.41	Expression of c-erbB receptors and ligands in human bronchial mucosa.	R. Polosa, et al.	-	-	-	Am J Respir Cell Mol Biol. 1999;20:914-923.	参考文献	-
4.3.42	Involvement of the epidermal growth factor receptor in epithelial repair in asthma.	S.M. Puddicombe, et al.	-	-	-	FASEB J. 2000;14:1362-1374.	参考文献	-
4.3.43	Epidermal growth factor receptor of the intestinal enterocyte. Localization to laterobasal but not brush border membrane.	L.A. Scheving, et al.	-	-	-	J Biol Chem. 1989;264:1735-1741.	参考文献	-
4.3.44	Strain-dependent epithelial defects in mice lacking the EGF receptor.	M. Sibilia, et al.	-	-	-	Science. 1995;269:234-238.	参考文献	-
4.3.45	A strain-independent postnatal neurodegeneration in mice lacking the EGF receptor.	M. Sibilia, et al.	-	-	-	EMBO J. 1998;17:719-731.	参考文献	-
4.3.46	Methods for predicting sexual maturity in male cynomolgus macaques on the basis of age, body weight, and histologic evaluation of the testes.	J.V. Smedley, et al.	-	-	-	Contemp Top Lab Anim Sci. 2002;41:18-20.	参考文献	-
4.3.47	The role of epidermal growth factor (EGF) and its receptor in mucosal protection, adaptation to injury, and ulcer healing: involvement of EGF-R signal transduction pathways.	A.S. Tarnawski, et al.	-	-	-	J Clin Gastroenterol. 1998;27 Suppl 1:S12-S20.	参考文献	-

4.3.48	Targeted disruption of mouse EGF receptor: effect of genetic background on mutant phenotype.	D.W. Threadgill, et al.	-	-	-	Science. 1995;269:230-234.	参考文献	-
4.3.49	Is there a neural stem cell in the mammalian forebrain?	S. Weiss, et al.	-	-	-	Trends Neurosci. 1996;19:387-393.	参考文献	-
4.3.50	Epidermal growth factor receptor mRNA and protein increase after the four-cell preimplantation stage in murine development.	L.M. Wiley, et al.	-	-	-	Dev Biol. 1992;149:247-260.	参考文献	-
4.3.51	Epidermal growth factor receptor function in early mammalian development.	L.M. Wiley, et al.	-	-	-	Bioessays. 1995;17:839-846.	参考文献	-
4.3.52	Transgenic and knock-out mice for deciphering the roles of EGFR ligands.	R.W. Wong	-	-	-	Cell Mol Life Sci. 2003;60:113-118.	参考文献	-
4.3.53	HER1 signaling mediates extravillous trophoblast differentiation in humans.	J.K. Wright, et al.	-	-	-	Biol Reprod. 2010;83:1036-1045.	参考文献	-
4.3.54	Targeted expression of a dominant negative epidermal growth factor receptor in the mammary gland of transgenic mice inhibits pubertal mammary duct development.	W. Xie, et al.	-	-	-	Mol Endocrinol. 1997;11:1766-1781.	参考文献	-
4.3.55	Distribution and function of EGFR in human tissue and the effect of EGFR tyrosine kinase inhibition.	S. Yano, et al.	-	-	-	Anticancer Res. 2003;23(5A):3639-3650.	参考文献	-
4.3.56	The EGFR family and its ligands in human cancer: signalling mechanisms and therapeutic opportunities.	Y. Yarden	-	-	-	Eur J Cancer. 2001;37 Suppl 4:S3-S8.	参考文献	-
4.3.57	Epidermal growth factor and transferrin receptor expression in human embryonic and fetal epidermal cells.	G. Zambruno, et al.	-	-	-	Arch Dermatol Res. 1990;282:544-548.	参考文献	-
4.3.58	Activation of epidermal growth factor receptor during corneal epithelial migration.	J.D. Zieske, et al.	-	-	-	Invest Ophthalmol Vis Sci. 2000;41:1346-	参考文献	-

4.3.59	Characterization of epidermal growth factor receptor in testis, epididymis and vas deferens of non-human primates.	B. Radhakrishnan, et al.	-	-	-	J Reprod Fertil. 1992;96(1):13-23.	参考文献	-

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.2 全臨床試験一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.2	全臨床試験一覧表	-	-	-	-	-	-	−

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.1.4.1	VR1405：Validation Report for the BiaCore-based Determination of 11F8 in Human Serum	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Imclone Systems Incorporated	国外	社内報	参考資料	−
5.3.1.4.2	AR4317：Quantitative Determination of IMC-11F8 (LY3012211) in Human Serum Using an Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)	[redacted]（Amendment 1、Addendum 2、Addendum 3、Addendum 4、Addendum 5、Addendum 6、Addendum 7）、[redacted]（Addendum 1）	（20[redacted]年[redacted]月 [Amendment 1]、20[redacted]年[redacted]月 [Addendum 1]、20[redacted]年[redacted]月 [Addendum 2]、20[redacted]年[redacted]月 [Addendum 3]、20[redacted]年[redacted]月 [Addendum 4]、20[redacted]年[redacted]月 [Addendum 5]、20[redacted]年[redacted]月 [Addendum 6]）、20[redacted]年[redacted]月 [Addendum 7）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	−
5.3.1.4.3	LY3012211-CROSS-COMPARE：Comparison of BIACORE (ImClone) and ELISA ([redacted]) Bioanalytical Methods for Measuring Necitumumab (LY3012211) Concentration in Human Serum	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	参考資料	−
5.3.1.4.4	RHNR2：Validation of an ELISA Method for the Quantitation of LY3012211 in Human Serum	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	参考資料	−
5.3.1.4.5	10000-091475_R3：Method Validation Report Quantification of LY2334737, LY188011, and LSN198791 in Human Plasma by LC-MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	参考資料	−

5.3.1.4.6	[redacted]001-001:VALIDATION REPORT ICPMS ANALYSIS OF CISPLATIN DERIVED PLATINUM IN HUMAN PLASMA	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	参考資料	-
5.3.1.4.7	50184:Anti-LY3012211 (Necitumumab) Validation	[redacted]	(20[redacted]年[redacted]月 [Qualification]、20[redacted]年[redacted]月 [Original]、20[redacted]年[redacted]月 [Addendum 1]、20[redacted]年[redacted]月 [Addendum 2]、20[redacted]年[redacted]月 [Addendum 3])	[redacted]	国外	社内報	参考資料	-
5.3.1.4.8	50189:A ligand binding neutralizing antibody assay for LY3012211 (Necitumumab) Validation	[redacted]	(20[redacted]年[redacted]月 [Qualification] 、20[redacted]年[redacted]月 [Validation]、20[redacted]年[redacted]月 [Addendum #1])	[redacted]	国外	社内報	参考資料	-

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.3.2.1	I4X-IE-JFCA Clinical Study Report: A Phase 1 Study of IMC-11F8 in Patients with Advanced Solid Tumors	[redacted]	2010 年1 月13 日（最初の被験者の組入れ）～2012 年2 月28 日（最後の被験者の試験完了）	[redacted]	国内	社内報	評価資料	-
5.3.3.2.2	I4X-IE-JFCE Clinical Study Report: Phase I Study of the Fully Human Anti-Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Monoclonal Antibody IMC-11F8 in Patients With Solid Tumors Who Have Failed Standard Therapy	[redacted]	2004 年11 月[redacted]日（最初の被験者の組入れ）～2007 年2 月[redacted]日（最後の被験者の試験完了）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	-

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.3.4.1	I4X-IE-JFCJ Clinical Pharmacology Study Report: An Open-Label, Non-controlled, Non-randomized Sequential Design, Drug-Interaction Study of Necitumumab (IMC-11F8) in Combination with Gemcitabine-Cisplatin in Patients with Advanced Solid Cancers	[redacted]	2012 年8 月[redacted]日（最初の被験者の組入れ）～2013 年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	-

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.3.5.1	Population Pharmacokinetic Analyses of Studies JFCA, JFCB, JFCC, JFCI, JFCJ and Exposure-Response Analysis of Study JFCC	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	-	国外	社内報	評価資料	－
5.3.3.5.1	Population Pharmacokinetic Analyses of Studies JFCA, JFCB, JFCC, JFCI, JFCJ and Exposure-Response Analysis of Study JFCC: errata	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	-	国外	社内報	評価資料	－
5.3.3.5.2	Population Pharmacokinetic Meta-Analyses and Exposure-Response Analysis of Necitumumab	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	-	国外	社内報	評価資料	－

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.4.2.1	I4X-IE-JFCI Clinical Pharmacology Study Report: A Study to Determine Whether Necitumumab (IMC-11F8) Monotherapy Affects the Corrected QT (QTc) Interval in Patients With Advanced Solid Tumors	[redacted]	2012 年8 月[redacted]日（最初の被験者の組入れ）～2014 年5 月[redacted]日（データカットオフ日）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	－

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.5.1.1	I4X-JE-JFCM Clinical Study Report Amendment: An Open-label, Multicenter, Phase 1b/2 Study to Evaluate Necitumumab in Combination with Gemcitabine and Cisplatin in the First-Line Treatment of Patients with Advanced (Stage IV) Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)	[redacted]	2013 年5 月[redacted]日（最初の被験者の組み入れ）～2017 年6 月28 日（データカットオフ日）	[redacted]	国内	社内報	評価資料	－

5.3.5.1.2	I4X-IE-JFCC Clinical Study Report Amendment: A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study of Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy Plus Necitumumab (IMC-11F8) Versus Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy Alone in the First-Line Treatment of Patients with Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)	[redacted]	2010 年1 月7 日（最初の被験者の無作為化）～2013 年6 月17 日（データカットオフ日）	[redacted]	国外	社内報	評価資料	-
5.3.5.1.3	I4X-MC-JFCL Abbreviated Clinical Study Report: A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 2 Study of Paclitaxel-Carboplatin Chemotherapy Plus Necitumumab (IMC-11F8) Versus Paclitaxel-Carboplatin Chemotherapy Alone in the First-Line Treatment of Patients With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)	[redacted]	2013 年1 月[redacted]日（最初の被験者の来院）～2015 年4 月9 日（データカットオフ日）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	-

5.3.5.2 非対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.5.2.1	I4X-MC-JFCK Clinical Study Report: A Single-Arm, Multicenter, Open-Label, Phase 2 Study of Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy Plus Necitumumab (IMC-11F8) in the First-Line Treatment of Patients with Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)	[redacted]	2013 年3 月[redacted]日（最初の被験者の組入れ）～2014 年8 月[redacted]日（データカットオフ日）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	-

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.5.3.1	Appendix to the Summary of Clinical Safety Necitumumab (IMC-11F8; LY3012211) Squamous Non-Small Cell Lung Cancer	-	-	-	国外	社内報	参考資料	-

5.3.5.4 その他の試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.5.4.1	I4X-IE-JFCD Amended Clinical Study Report: Open label, multicenter, phase II study evaluating the efficacy and safety of IMC-11F8 in combination with 5-FU/FA and oxaliplatin (mFOLFOX-6) in patients with treatment-naïve locally-advanced or metastatic colorectal cancer	[redacted]	2007 年8 月1 日（最初の被験者の組入れ）～2010 年10 月[redacted]日（最後の被験者の試験完了）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	-
5.3.5.4.2	I4X-IE-JFCB Abbreviated Clinical Study Report: A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study of Pemetrexed-Cisplatin Chemotherapy Plus Necitumumab (IMC-11F8) Versus Pemetrexed-Cisplatin Chemotherapy Alone in the First-Line Treatment of Patients With Stage IV Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)	[redacted]	2009 年11 月11 日（最初の被験者の無作為化）～2012 年11 月14 日（データカットオフ日）	[redacted]	国外	社内報	参考資料	-

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.6.1	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT (PSUR) in the Format of ICH E2C (R2): Reporting Period:[redacted]20[redacted]through [redacted]20[redacted]	Eli Lilly and Company	（20[redacted]年[redacted]月）	-	国外	社内報	参考資料	-

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

5.3.7.1 症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.7.1.1	症例一覧表 I4X-IE-JFCA試験	-	-	-	国内	社内報	評価資料	-
5.3.7.1.2	症例一覧表 I4X-JE-JFCM試験	-	-	-	国内	社内報	評価資料	-
5.3.7.1.3	症例一覧表 I4X-IE-JFCC試験	-	-	-	国外	社内報	評価資料	-

5.3.7.2 有害事象発現症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.7.2.1	有害事象発現症例一覧表 I4X-IE-JFCA試験	-	-	-	国内	社内報	評価資料	－
5.3.7.2.2	有害事象発現症例一覧表 I4X-JE-JFCM試験	-	-	-	国内	社内報	評価資料	－
5.3.7.2.3	有害事象発現症例一覧表 I4X-IE-JFCC試験	-	-	-	国外	社内報	評価資料	－

5.3.7.3 重篤な有害事象発現症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.7.3.1	重篤な有害事象発現症例一覧表 I4X-IE-JFCA試験	-	-	-	国内	社内報	評価資料	－
5.3.7.3.2	重篤な有害事象発現症例一覧表 I4X-JE-JFCM試験	-	-	-	国内	社内報	評価資料	－
5.3.7.3.3	重篤な有害事象発現症例一覧表 I4X-IE-JFCC試験	-	-	-	国外	社内報	評価資料	－

5.3.7.4 臨床検査値異常症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.7.4.1	臨床検査値異常症例一覧表 I4X-IE-JFCA試験	-	-	-	国内	社内報	評価資料	－
5.3.7.4.2	臨床検査値異常症例一覧表 I4X-JE-JFCM試験	-	-	-	国内	社内報	評価資料	－
5.3.7.4.3	臨床検査値異常症例一覧表 I4X-IE-JFCC試験	-	-	-	国外	社内報	評価資料	－

5.3.7.5 臨床検査値変動図

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.7.5.1	臨床検査値変動図 I4X-JE-JFCM試験	-	-	-	国内	社内報	評価資料	－
5.3.7.5.2	臨床検査値変動図 I4X-IE-JFCC試験	-	-	-	国外	社内報	評価資料	－

5.4 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	参考文献	申請電子データの提出有無
5.4.1	Therapeutic advances in second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer.	Bonomi PD.	-	-	-	Clin Lung Cancer. 2004;6(3):154-161.	参考文献	－

5.4.2	Lung Cancer Symptom Scale outcomes in relation to standard efficacy measures: an analysis of the phase III study of pemetrexed versus docetaxel in advanced non-small cell lung cancer.	de Marinis F, Pereira JR, Fossella F, Perry MC, Reck M, Salzberg M, et al.	-	-	-	J Thorac Oncol. 2008;3(1):30-36.	参考文献	-
5.4.3	Pathology of Lung Cancer. In Lung Cancer: A Multidisciplinary Approach to Diagnosis and Management.	Erickson HS, Wistuba II.	-	-	-	New York, NY: DemosMedical, Inc; 2010.	参考文献	-
5.4.4	Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012.	Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al.	-	-	-	Int J Cancer. 2015;136(5):E359–E386.	参考文献	-
5.4.5	Management and future directions in non-small cell lung cancer with known activating mutations.	Gerber DE, Gandhi L, Costa DB.	-	-	-	Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2014:e353-e365.	参考文献	-
5.4.6	Chemotherapy-induced thrombosis.	Haddad TC, Greeno EW.	-	-	-	Thrombosis Res. 2006;118(5):555-568.	参考文献	-
5.4.7	Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients.	Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH.	-	-	-	Cancer. 2007;110(10):2339-2346.	参考文献	-
5.4.8	A phase I pharmacologic study of necitumumab (IMC-11F8), a fully human IgG1 monoclonal antibody directed against EGFR in patients with advanced solid malignancies.	Kuenen B, Witteveen PO, Ruijter R, Giaccone G, Dontabhaktuni A, Fox F, et al.	-	-	-	Clin Cancer Res. 2010;16(6):1915-1923.	参考文献	-
5.4.9	A phase III randomised study of first-line bevacizumab combined with cisplatin/gemcitabine (CG) in patients (pts) with advanced or recurrent nonsquamous, non-small cell lung cancer (NSCLC).	Manegold C, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al.	-	-	-	Ann Oncol. 2008;19(suppl 8):LBA1.	参考文献	-

5.4.10	High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis.	Moore RA, Adel N, Riedel E, Bhutani M, Feldman DR, Tabbara NE, et al.	-	-	-	J Clin Oncol. 2011;29(25):3466-3473.	参考文献	-
5.4.11	Improving survival for stage IV non-small cell lung cancer: a surveillance, epidemiology, and end results survey from 1990 to 2005.	Morgensztern D, Waqar S, Subramanian J, Gao F, Govindan R.	-	-	-	J Thorac Oncol. 2009;4(12):1524-1529.	参考文献	-
5.4.12	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Non-Small Cell Lung Cancer version 2. 2018.	[NCCN] National Comprehensive Cancer Network.	-	-	-	-	参考文献	-
5.4.13	A randomized, open-label, Phase 3, superiority study of pemetrexed (pem) + carboplatin (cb) + bevacizumab (b) followed by maintenance pem+b versus paclitaxel (pac) + cb + b followed by maintenance b in patients (pts) with Stage IIIb or IV nonsquamous non-small cell lung cancer (NS-NSCLC).	Patel J, Socinski MA, Garon EB, Reynolds CH, Spigel DR, Hermann RC, et al.	-	-	-	J Thorac Oncol. 2012;7(9; suppl 4): LBPL1.	参考文献	-
5.4.14	Squamous cell carcinoma of the lung: molecular subtypes and therapeutic opportunities.	Perez-Moreno P, Brambilla E, Thomas R, Soria JC.	-	-	-	Clin Cancer Res. 2012;18(9):2443-2451.	参考文献	-
5.4.15	Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with anti-EGFR agents: a meta-analysis of randomized clinical trials.	Petrelli F, Cabiddu M, Borgonovo K, Barni S.	-	-	-	Ann Oncol. 2012;23(7):1672-1679.	参考文献	-
5.4.16	Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small cell lung cancer: AVAiL.	Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al.	-	-	-	J Clin Oncol. 2009;27(8):1227-1234.	参考文献	-

5.4.17	Clarifying the spectrum of driver oncogene mutations in biomarker-verified squamous carcinoma of lung: Lack of EGFR/KRAS and presence of PIK3CA/AKT1 mutations.	Rekhtman N, Paik PK, Arcila ME, Tafe LJ, Oxnard GR, Moreira AL, et al.	-	-	-	Clin Cancer Res. 2012;18(4):1167-1176.	参考文献	-
5.4.18	Molecular Markers with Predictive and Prognostic Relevance in Lung Cancer.	Rose-James A, Sreelekha TT.	-	-	-	Lung Cancer Internat. 2012;2012:729532	参考文献	-
5.4.19	Treatment outcomes by tumor histology in Eastern Cooperative Group Study E4599 of bevacizumab with paclitaxel/carboplatin for advanced non-small cell lung cancer.	Sandler A, Yi J, Dahlberg S, Kolb MM, Wang L, Hambleton J, et al.	-	-	-	J Thorac Oncol. 2010;5(9):1416-1423.	参考文献	-
5.4.20	Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer.	Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al.	-	-	-	J Clin Oncol. 2008;26(21):3543-3551.	参考文献	-
5.4.21	The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: A review of two Phase III studies.	Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, Sugarman K, Blatter J, Peterson P, et al.	-	-	-	The Oncologist. 2009;14(3):253-263.	参考文献	-
5.4.22	Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Final results of a phase III trial.	Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, Makhson AM, Vynnychenko I, Okamoto I, et al.	-	-	-	J Clin Oncol. 2012;30(17):2055-2062.	参考文献	-
5.4.23	Safety and efficacy analysis by histology of weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer.	Socinski MA, Okamoto I, Hon JK, Hirsh V, Dakhil SR, Page RD, et al.	-	-	-	Ann Oncol. 2013;24(9):2390-2396.	参考文献	-

提出すべき資料がない項目リスト

[redacted]