ポートラーザ点滴静注液 800mg

2.5　臨床に関する概括評価

日本イーライリリー株式会社

目次

2.5　臨床に関する概括評価 1
2.5.1　製品開発の根拠 3
2.5.1.1　背景及びアンメット・メディカル・ニーズ 3
2.5.1.1.1　疫学及び治療の予後 3
2.5.1.1.2　初回治療の選択肢 4
2.5.1.2　開発の科学的根拠 4
2.5.1.2.1　ネシツムマブの開発 4
2.5.1.2.2　国内での開発 5
2.5.1.3　規制当局からの助言の経緯 5
2.5.1.4　臨床データパッケージ 6
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 12
2.5.2.1　背景 12
2.5.2.2　プロセス C 及びプロセス D 原薬を用いて製造した製剤間での薬物動態の比較 12
2.5.2.3　血清中ネシツムマブ濃度分析法 12
2.5.2.4　血漿中ゲムシタビン濃度及び代謝物濃度並びに血漿中シスプラチン濃度の分析法 13
2.5.2.5　免疫原性分析法 13
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 14
2.5.3.1　背景 14
2.5.3.2　ネシツムマブの薬物動態 14
2.5.3.2.1　ノンコンパートメント解析による薬物動態 14
2.5.3.2.2　母集団薬物動態及び曝露量－反応解析 15
2.5.3.2.3　特殊集団における薬物動態 16
2.5.3.3　薬物相互作用 17
2.5.3.4　QT 間隔延長に及ぼす影響 17
2.5.3.5　免疫原性 18
2.5.3.6　結論 18
2.5.4　有効性の概括評価 20
2.5.4.1　試験デザイン 20
2.5.4.1.1　試験対象集団 21
2.5.4.1.2　解析方法 22
2.5.4.1.3　有効性の評価項目 22
2.5.4.2　試験結果の要約 23
2.5.4.2.1　被験者の内訳及び人口統計学的特性 23
2.5.4.2.2　有効性の結果の要約 24
2.5.4.2.2.1　全生存期間 26
2.5.4.2.2.2　無増悪生存期間 28
2.5.4.2.2.3　奏効率及び病勢コントロール率 30
2.5.4.2.2.4　治療成功期間 31
2.5.4.2.2.5　全生存期間及び無増悪生存期間の部分集団解析 31
2.5.4.2.2.6　ヘルスアウトカムの評価 36
2.5.4.2.2.6.1　Lung Cancer Symptom Scale（LCSS） 36
2.5.4.2.2.6.2　EQ-5D 37
2.5.4.2.2.7　探索的評価：EGFR 蛋白発現と有効性の関係 38
2.5.4.3　有効性のまとめ 40
2.5.5　安全性の概括評価 42
2.5.5.1　臨床的安全性の要約 42
2.5.5.1.1　治験薬の曝露状況 42
2.5.5.1.2　有害事象の要約 43

2.5.5.1.3　有害事象 45
2.5.5.1.3.1　治験薬との因果関係を問わない有害事象 45
2.5.5.1.3.2　治験薬との因果関係を否定できない有害事象 47
2.5.5.1.4　死亡 48
2.5.5.1.5　重篤な有害事象 50
2.5.5.1.6　治験薬の投与中止に至った有害事象 51
2.5.5.1.7　治験薬の投与変更に至った有害事象 52
2.5.5.1.8　特に注目すべき有害事象及びその他の統合された有害事象 53
2.5.5.1.8.1　血栓塞栓関連事象 55
2.5.5.1.8.2　結膜炎関連事象 56
2.5.5.1.8.3　過敏症／注入に伴う反応関連事象 56
2.5.5.1.8.4　低マグネシウム血症関連事象 57
2.5.5.1.8.5　間質性肺疾患関連事象 57
2.5.5.1.8.6　皮膚反応関連事象 58
2.5.5.1.8.7　電解質異常（統合語） 59
2.5.5.1.8.8　血液毒性［好中球減少症（統合語）、貧血（統合語）、血小板減少症（統合語）］ 59
2.5.5.1.8.9　疲労（統合語） 61
2.5.5.1.9　臨床検査値の評価 61
2.5.5.1.10　バイタルサイン及び心電図 62
2.5.5.1.11　免疫原性 62
2.5.5.1.12　有害事象の部分集団解析 63
2.5.5.2　扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌を対象とした外国第 3 相試験（JFCB 試験）の安全性の要約 64
2.5.5.3　その他の第 1 相及び第 2 相試験の特に注目すべき有害事象の要約 65
2.5.5.4　製造販売後データ 65
2.5.5.5　安全性のまとめ 65
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 68
2.5.6.1　治療の背景 68
2.5.6.1.1　疾患又は症状 68
2.5.6.1.2　現行の治療 68
2.5.6.2　ベネフィット 68
2.5.6.2.1　重要なベネフィット 68
2.5.6.2.2　ベネフィットに関するエビデンスの根拠及び限界（不確実性） 69
2.5.6.3　リスク 70
2.5.6.3.1　重要なリスク 70
2.5.6.3.2　リスクに関するエビデンスの根拠及び限界（不確実性） 73
2.5.6.3.3　リスク管理 74
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 74
2.5.7　参考文献 76

2.5　臨床に関する概括評価

略語一覧

ADA	抗薬物抗体（抗ネシツムマブ抗体）
AJCC	米国がん合同委員会
ALK	未分化リンパ腫キナーゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASBI	平均症状負担インデックス
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血中（血清中）濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-8}	0 時間から 8 時間までの血清中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-24}	0 時間から 24 時間までの血清中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-168}	0 時間から 168 時間までの血清中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-450}	0 時間から 450 時間までの血清中濃度－時間曲線下面積
CL	クリアランス
CL_{tot}	全身クリアランス
C_{max}	最高血清中濃度
CR	完全奏効
$C_{ss,ave}$	定常状態における平均血清中濃度
Ctx	化学療法
CV	変動係数
EC_{80}	80%効果濃度
ECOG	米国東海岸癌臨床試験グループ
EGFR	上皮成長因子受容体
ELISA	酵素免疫測定法
EMA	欧州医薬品庁
E_{max}	最大効果
EQ-5D	EuroQol 5 Dimension
FAS	最大の解析対象集団
FDA	米国食品医薬品局
GC	化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準
G-CSF	顆粒球コロニー刺激因子
GC+N	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
GTIC	全般 3 項目複合インデックス
HR	ハザード比
ICP-MS	誘導結合プラズマ質量分析法
IDMC	独立データモニタリング委員会
IgG	免疫グロブリン G

IgG1	免疫グロブリン G1
IHC	免疫組織化学
IRR	注入に伴う反応
ITT	intent-to-treat
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法
LCSS	Lung Cancer Symptom Scale
mFOLFOX-6	modified 5-フルオロウラシル＋フォリン酸＋オキサリプラチン化学療法
MHLW	厚生労働省
MTD	最大耐量
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PBRER	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PC	化学療法（ペメトレキセド＋シスプラチン）
PC+N	ネシツムマブと化学療法（ペメトレキセド＋シスプラチン）の併用療法
PD	疾患進行
PopPK	母集団薬物動態
PR	部分奏効
PS	performance status
Q	コンパートメント間クリアランス
QOL	クオリティ・オブ・ライフ
QTc	補正 QT
QTcB	Bazett 法を用いた補正 QT
QTcF	Fridericia 法を用いた補正 QT
RECIST	固形がんの治療効果判定のためのガイドライン
SD	安定
Sq CLC	肺癌（扁平上皮癌）、扁平上皮非小細胞肺癌
STEPP	subpopulation treatment effect pattern plot
TE-ADA	treatment emergent ADA
TMDD	標的介在性消失
TR	translational research
$t_{1/2}$	消失半減期
VAS	視覚的評価スケール
V_{ss}	定常状態における分布容積
V_1	中央コンパートメント分布容積
V_2	末梢コンパートメント分布容積

2.5.1 製品開発の根拠

本承認申請（以下、本申請）の目的は、切除不能な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）患者に対して、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と、標準療法として確立している化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）との併用療法を、国内で臨床上使用可能とすることである。

本申請では、外国第 3 相試験である SQUIRE 試験［I4X-IE-JFCC 試験（JFCC 試験）］の結果を主要な臨床試験成績とした。また、国内第 1b/2 相試験である I4X-JE-JFCM 試験（JFCM 試験）の結果及び国内第 1 相試験である I4X-IE-JFCA 試験（JFCA 試験）の結果を評価資料とした。

JFCC 試験では、化学療法未治療の進行又は再発の Sq CLC 患者を対象に、Sq CLC に対する初回化学療法の標準治療として確立されている化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）にネシツムマブを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）のみと比較検討した。JFCC 試験では、主要評価項目の全生存期間について、ネシツムマブを化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）に併用することで、化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）のみと比較して統計学的に有意な延長が示された（p=0.0120）。また、安全性について、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。

JFCM 試験では、国内で化学療法未治療の進行又は再発の Sq CLC 患者を対象に、化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）にネシツムマブを併用した場合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）のみと比較検討した。JFCM 試験でも、主要評価項目の全生存期間について、ネシツムマブを化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）と併用することにより、化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）のみと比較して臨床的に意味のある延長が示された［全生存期間の中央値はそれぞれ 14.9 ヵ月及び 10.8 ヵ月、ハザード比（HR）0.656］。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たことから、本申請を行うこととした。

2.5.1.1 背景及びアンメット・メディカル・ニーズ

2.5.1.1.1 疫学及び治療の予後

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）。全世界での 2012 年の新たな罹患数は約 180 万人、死亡患者数は約 160 万人と推定されており、癌による死亡の約 5 人に 1 人は肺癌によるものであった（Ferlay et al. 2015）。国内でも、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。2016 年の国内での肺癌による死亡者数は、1970 年度と比較し、男女ともに約 7 倍増加している（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、肺癌の約 85%を占めている（Erickson and Wistuba. 2010）。非小細胞肺癌の多くは、診断時に転移しており、全世界で非小細胞肺癌患者の約 45%が転移性である（Bonomi. 2004; Morgensztern et al. 2009）。診断時に転移している患者の予後は不良であり、5 年生存率は 5.5%である（Noone et al. 2018）。国内でも同様に、診断時に転移を有する患者の 5 年生存率は、4.9%である（がん研究振興財団. 2017）。

非小細胞肺癌は、主なサブタイプとして扁平上皮癌（Sq CLC、約 30%）、腺癌（約 45%）、及び大細胞癌（約 9%）に分類される（Erickson and Wistuba 2010）。2014 年時点の報告では、進行又は再発の Sq CLC の生存期間の中央値は 9.5～10.8 ヵ月であり、扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌（腺癌、大細胞癌、その他）の生存期間の中央値は 11.0～13.6 ヵ月であった（Manegold et al. 2008; Scagliotti et al. 2008; Reck et al. 2009; Scagliotti et al. 2009; Sandler et al. 2010; Patel et al. 2012; Socinski et al. 2012; Socinski et al. 2013）。

2.5.1.1.2 初回治療の選択肢

進行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。

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）転座は稀であり（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エルロチニブ、ゲフィチニブ、アファチニブ、オシメルチニブなどの EGFR チロシンキナーゼ阻害剤やクリゾチニブ、セリチニブなどの ALK 阻害剤は、Sq CLC 患者の治療の選択肢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（腺癌、大細胞肺癌、その他）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 Sq CLC に対する新たな治療として、近年、免疫療法が選択肢として加わったが、初回化学療法としてはプラチナベースの 2 剤併用化学療法が標準治療である。これらの標準治療に関しては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、扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌と比較して治療選択肢は限られており、免疫療法の登場後も、標準治療であるプラチナベースの化学療法に併用することで生存期間の延長が期待できる新薬の開発に対するメディカル・ニーズは、高いと考えられる。

2.5.1.2 開発の科学的根拠

2.5.1.2.1 ネシツムマブの開発

ネシツムマブは、EGFR に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体であり、EGFR に対する親和性が高く、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。In vitro 試験で EGFR 依存性の腫瘍細胞増殖を阻害し、抗体依存性細胞傷害を介して腫瘍細胞に対する細胞傷害作用が示された。

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）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（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。

第 3 相試験としては、非小細胞肺癌領域で Sq CLC を対象に JFCC 試験、扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌を対象に 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）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）と比較した外国第 3 相試験であり、主要評価項目の全生存期間の統計学的に有意な延長が示された。ネシツムマブの用法・用量は、800 mg を 3 週間ごとの Day 1 及び Day 8 に静脈内投与とした。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（ゲムシタビン＋シスプラチン）を選択した際の併用薬剤として承認されている。

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、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中止している。

2.5.1.2.2 国内での開発

国内では、進行固形癌患者を対象に、第 1 相試験である JFCA 試験を実施し、ネシツムマブ 800 mg の 2 週間ごとの投与、及び 800 mg の 3 週間ごとの投与（Day 1 及び Day 8）の忍容性が確認された。

JFCA 試験終了後に実施した医薬品[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施、[redacted]）での医薬品医療機器総合機構からの助言を踏まえ、国内開発として、JFCC 試験への参加ではなく、Sq CLC 患者を対象に JFCM 試験を実施した（第 2.5.1.3 項）。JFCM 試験は、第 1b 相パート及び第 2 相パートで構成された。第 1b 相パートでは、ネシツムマブ（800 mg）を化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）と併用したときの忍容性を評価し、第 2 相パートで使用するゲムシタビンの用量（国内承認用量 1000 mg/m^2 又は JFCC 試験で採用された 1250 mg/m^2）を評価した。第 2 相パートでは、化学療法未治療の進行又は再発の Sq CLC 患者を対象に、国内でも Sq CLC に対する標準治療の一つとして推奨されている化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）（日本肺癌学会. 2017）にネシツムマブを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）と比較検討した。第 1b 相パートの結果に基づき、第 2 相パートで用いたゲムシタビンの用量は 1250 mg/m^2 とした。

2.5.1.3 規制当局からの助言の経緯

本申請にあたり、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品医療機器総合機構との医薬品[redacted]相談（[redacted]）を実施し、臨床データパッケージ及び国内開発計画（[redacted]）について助言を得た。[redacted]ことから、[redacted]

[redacted]と想定され、[redacted]になり、[redacted]との助言を踏まえ、[redacted]、国内で第 1b/2 相試験（JFCM 試験）を実施することとした。本相談の議事録を第 1.13 項に添付する。助言を踏まえ、本申請の臨床データパッケージを第 2.5.1.4 項のとおりとした。

2.5.1.4　臨床データパッケージ

本申請に含めた試験の一覧を表 2.5.1-1 に示す。

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 試験に加え、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 試験の結果を評価資料とした。

また、扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌患者を対象とした外国第 3 相試験である JFCB 試験、固形癌患者を対象とした外国第 1 相試験である JFCE 試験、転移性結腸・直腸癌患者を対象とした外国第 2 相試験である I4X-IE-JFCD 試験（JFCD 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-JFCJ 試験（JFCJ 試験）及び I4X-IE-JFCI 試験（JFCI 試験）、Sq CLC 患者を対象とした外国第 2 相試験である I4X-MC-JFCL 試験（JFCL 試験）及び I4X-MC-JFCK 試験（JFCK 試験）の結果を参考資料とした。JFCL 試験は、JFCC 試験とは異なる化学療法のベースレジメンを用いた試験であり、JFCK 試験は、JFCM 試験で使用した治験薬及び市販用製剤に用いた原薬の製造方法によるネシツムマブ製剤を用いた試験である。

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。

なお、上述の試験以外で、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で進行中の非小細胞肺癌患者を対象とした臨床試験については、表 2.5.1-2 に記載した。

表 2.5.1-1　臨床データパッケージに含めた試験の一覧

資料区分	実施地域	試験番号	相	対象患者	試験デザイン	投与例数	用法・用量	主な評価項目
評価資料	外国	I4X-IE-JFCC (SQUIRE)	3	Sq CLC	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照	GC+N 群：538 例 GC 群：541 例	（GC+N 群のみ）ネシツムマブ 800 mg を 3 週間サイクルの Day 1 及び Day 8 に静脈内投与 ゲムシタビン 1250 mg/m^2 を 3 週間サイクルの Day 1 及び Day 8 に静脈内投与 シスプラチン 75 mg/m^2 を 3 週間サイクルの Day 1 に静脈内投与 両投与群共通：化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）は最大 6 サイクルとし、PD 又は他の中止基準に該当するまで投与を継続 GC+N 群：化学療法終了後、SD 以上の抗腫瘍効果がみられた被験者は、PD 又は他の中止基準に該当するまでネシツムマブ投与（3 週間サイクル）を継続	有効性／安全性／薬物動態
	国内	I4X-JE-JFCM	1b/2	Sq CLC	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照	第 1b 相パート：9 例 第 2 相パート： GC+N 群：90 例 GC 群：91 例	（GC+N 群のみ）ネシツムマブ 800 mg を 3 週間サイクルの Day 1 及び Day 8 に静脈内投与 ゲムシタビン 1250 mg/m^2（第 1b 相パートでは 1000 又は 1250 mg/m^2）を 3 週間サイクルの Day 1 及び Day 8 に静脈内投与 シスプラチン 75 mg/m^2 を 3 週間サイクルの Day 1 に静脈内投与 両投与群共通：化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）は最大 4 サイクルとし、PD 又は他の中止基準に該当するまで投与を継続 GC+N 群：化学療法終了後、SD 以上の抗腫瘍効果がみられた被験者は、PD 又は他の中止基準に該当するまでネシツムマブ投与（3 週間サイクル）を継続	有効性／安全性／薬物動態
	国内	I4X-IE-JFCA	1	進行固形癌	単一施設、非盲検、被験者間用量漸増、対照をおかない	15 例	コホート 1：ネシツムマブ 600 mg を 3 週間ごとの Day 1 及び Day 8 に静脈内投与（6 週間サイクル） コホート 2：ネシツムマブ 800 mg を 2 週間ごとに静脈内投与（6 週間サイクル） コホート 3：ネシツムマブ 800 mg を 3 週間ごとの Day 1 及び Day 8 に静脈内投与（6 週間サイクル） PD 又は他の中止基準に抵触するまでネシツムマブ投与（6 週間サイクル）を継続	有効性／安全性／薬物動態

資料区分	実施地域	試験番号	相	対象患者	試験デザイン	投与例数	用法・用量	主な評価項目
参考資料	外国	I4X-IE-JFCB (INSPIRE)	3	扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照	PC+N 群：304 例 PC 群：312 例	（PC+N 群のみ）ネシツムマブ 800 mg を 3 週間サイクルの Day 1 及び Day 8 に静脈内投与 ペメトレキセド 500 mg/m^2 を 3 週間サイクルの Day 1 に静脈内投与 シスプラチン 75 mg/m^2 を 3 週間サイクルの Day 1 に静脈内投与 両投与群共通：化学療法（ペメトレキセド＋シスプラチン）は最大 6 サイクルとし、PD 又は他の中止基準に該当するまで投与を継続 PC+N 群：化学療法終了後、SD 以上の抗腫瘍効果がみられた被験者は、PD 又は他の中止基準に該当するまでネシツムマブ投与（3 週間サイクル）を継続	有効性／安全性／薬物動態
	外国	I4X-MC-JFCL	2	Sq CLC	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照	TC+N 群：106 例 TC 群：55 例	（TC+N 群のみ）ネシツムマブ 800 mg を 3 週間サイクルの Day 1 及び Day 8 に静脈内投与 パクリタキセル 200 mg/m^2 を 3 週間サイクルの Day 1 に静脈内投与 カルボプラチン AUC=6 を 3 週間サイクルの Day 1 に静脈内投与 両投与群共通：化学療法（パクリタキセル＋カルボプラチン）は最大 6 サイクルとし、PD 又は他の中止基準に該当するまで投与を継続 TC+N 群：化学療法終了後、SD 以上の抗腫瘍効果がみられた被験者は、PD 又は他の中止基準に該当するまでネシツムマブ投与（3 週間サイクル）を継続	有効性／安全性／薬物動態

資料区分	実施地域	試験番号	相	対象患者	試験デザイン	投与例数	用法・用量	主な評価項目
参考資料	外国	I4X-MC-JFCK	2	Sq CLC	多施設共同、非盲検、対照をおかない	61 例	ネシツムマブ 800 mg を 3 週間サイクルの Day 1 及び Day 8 に静脈内投与 ゲムシタビン 1250 mg/m^2 を 3 週間サイクルの Day 1 及び Day 8 に静脈内投与 シスプラチン 75 mg/m^2 を 3 週間サイクルの Day 1 に静脈内投与 化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）は最大 6 サイクルとし、PD 又は他の中止基準に該当するまで投与を継続 化学療法終了後、SD 以上の抗腫瘍効果がみられた被験者は、PD 又は他の中止基準に該当するまでネシツムマブ投与（3 週間サイクル）を継続	有効性／安全性／薬物動態
	外国	I4X-IE-JFCJ	2	進行固形癌	多施設共同、非盲検、逐次デザイン、対照をおかない	35 例	ネシツムマブ 800 mg を 3 週間サイクルの Day 3 に静脈内投与（薬物動態評価期）、以降は 3 週間サイクルの Day 1 及び Day 8 に静脈内投与 ゲムシタビン 1250 mg/m^2 を 3 週間サイクルの Day 1 及び Day 8 に静脈内投与 シスプラチン 75 mg/m^2 を 3 週間サイクルの Day 1 に静脈内投与 化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）は最大 6 サイクルとし、PD 又は他の中止基準に該当するまで投与を継続 SD 以上の抗腫瘍効果がみられた被験者は、PD 又は他の中止基準に該当するまでネシツムマブ投与（3 週間サイクル）を継続	有効性／安全性／薬物動態（薬物相互作用）
	外国	I4X-IE-JFCI	2	進行固形癌	多施設共同、非盲検、対照をおかない	75 例 [a]	ネシツムマブ 800 mg を週 1 回静脈内投与 PD 又は他の中止基準に該当するまで治験薬投与（6 週間サイクル）を継続	有効性／安全性／薬物動態（QTc）

資料区分	実施地域	試験番号	相	対象患者	試験デザイン	投与例数	用法・用量	主な評価項目
参考資料	外国	I4X-IE-JFCD	2	転移性結腸・直腸癌	多施設共同、非盲検、対照をおかない	44 例	ネシツムマブ 800 mg を 2 週間サイクルの Day 1 に静脈内投与 mFOLFOX-6： オキサリプラチン 85 mg/m^2 を 2 週間サイクルの Day 1 に静脈内投与 フォリン酸 400 mg/m^2 を 2 週間サイクルの Day 1 に静脈内投与 5-FU 400 mg/m^2 を 2 週間サイクルの Day 1 にボーラス投与 5-FU 2400 mg/m^2 を 2 週間サイクルの Day 1 から 46 時間かけて持続点滴静注 PD 又は他の中止基準に該当するまで治験薬投与（2 週間サイクル）を継続	有効性／安全性／薬物動態
	外国	I4X-IE-JFCE	1	進行固形癌	多施設共同、非盲検、被験者間用量漸増、対照をおかない	60 例 A 群：29 例 B 群：31 例	A 群： ネシツムマブ 100、200、400、600、800 又は 1000 mg を週 1 回静脈内投与（1 サイクル 6 週間） B 群： ネシツムマブ 100、200、400、600、800 又は 1000 mg を 2 週間ごとに静脈内投与（1 サイクル 6 週間） PD 又は他の中止基準に抵触するまで治験薬投与（6 週間サイクル）を継続	有効性／安全性／薬物動態

略語：AUC =血中濃度－時間曲線下面積、GC = 化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）、GC+N = 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、mFOLFOX-6 = modified 5-フルオロウラシル＋フォリン酸＋オキサリプラチン化学療法、5-FU = 5-フルオロウラシル、PD = 疾患進行、PC = 化学療法（ペメトレキセド＋シスプラチン）、PC+N =ネシツムマブと化学療法（ペメトレキセド＋シスプラチン）の併用療法、QTc = 補正 QT 間隔、SD = 安定、Sq CLC = ［肺癌（扁平上皮癌）、扁平上皮非小細胞肺癌］、TC = 化学療法（パクリタキセル＋カルボプラチン）、TC+N = ネシツムマブと化学療法（パクリタキセル＋カルボプラチン）の併用療法.

a　QTc 評価集団：1 回以上のネシツムマブ投与を行い、1 時点以上の投与後の心電図データの収集を行った被験者

表 2.5.1-2 非小細胞肺癌を対象とした進行中の臨床試験（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点）

試験番号	試験の標題	実施地域
I4X-MC-JFCQ	IV 期非小細胞肺癌患者を対象にネシツムマブとペムブロリズマブ併用療法の安全性及び有効性を評価する第 1b 相、単群、非盲検、多施設共同試験及び拡大コホート試験	国際共同（日本を含む）
I4X-MC-JFCU	IV 期非小細胞肺癌患者を対象にネシツムマブとアベマシクリブ併用療法の安全性及び有効性を評価する第 1b 相、単群、非盲検、多施設共同試験及び拡大コホート試験	外国
I4T-MC-JVDL	EGFR-TKI による初回治療後に増悪した EGFR T790M 変異陽性の進行非小細胞肺癌患者を対象にラムシルマブ又はネシツムマブとオシメルチニブの併用療法を評価する第 1 相、非盲検、多施設共同試験及び拡大コホート試験	外国
I4X-MC-JFCP	IV 期扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象に初回治療としてのネシツムマブと化学療法（アルブミン懸濁型パクリタキセル＋カルボプラチン）の併用療法を評価する第 2 相、単群、非盲検、多施設共同試験	外国
I6A-MC-CBBE	転移性扁平上皮非小細胞肺癌に対する初回化学療法後に LY3023414 とネシツムマブの併用療法を評価する第 2 相試験	外国
I4X-MC-B002	扁平上皮非小細胞肺癌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）の併用療法とシスプラチンベースの 2 剤併用療法の安全性アウトカムを比較する前向き国際共同観察コホート研究	外国
I4X-MC-B003	ネシツムマブのリスク最小化計画の有用性を評価するがん専門医へのサーベイ	外国

略語：EGFR = 上皮成長因子受容体、TKI = チロシンキナーゼ阻害剤

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 背景

ネシツムマブ市販予定製剤は、ネシツムマブ濃度を 16 mg/mL に調製した 1 回使い切り用の無菌注射剤である。ネシツムマブ点滴静脈内注射液 1 バイアル（50 mL）はネシツムマブ 800 mg を含有し、投与前に 0.9%塩化ナトリウム注射液（生理食塩液）を用いて無菌的に希釈調製して使用する。

臨床試験で使用したネシツムマブ原薬は、4 種の異なる製造プロセス（プロセス A、B、C 及び D）により製造した。各製造プロセスで製造した原薬及びその製剤については、同等性／同質性が確認されている（第 2.3.S.2.6 項及び第 2.3.P.2.3 項）。プロセス A 原薬を用いて製造した製剤は第 1 相臨床試験において、プロセス B 原薬を用いて製造した製剤は開発初期の第 2 相臨床試験において、プロセス C 原薬を用いて製造した製剤は主に第 3 相臨床試験において、プロセス D 原薬を用いて製造した製剤は開発後期の第 2 相臨床試験において使用した（表 2.7.1.1-1）。プロセス B 及び C で製造したネシツムマブ原薬をサルに投与した際の薬物動態に明らかな差は認められなかった（第 2.6.4.3.4 項）。市販予定製剤として用いられるプロセス D 原薬を用いて製造した製剤は、臨床試験においてプロセス C 原薬を用いて製造した製剤と薬物動態を比較した（JFCJ 試験、第 2.5.2.2 項）。また、プロセス D 原薬を用いて製造した製剤は、臨床試験で用いた他の製剤との同等性／同質性が理化学試験により確認されている（第 2.3.S.2.6 項及び第 2.3.P.2.3 項）。

2.5.2.2 プロセス C 及びプロセス D 原薬を用いて製造した製剤間での薬物動態の比較

ネシツムマブ原薬の製法としてプロセス D を導入するため、薬物相互作用試験である JFCJ 試験にコホートを追加して、プロセス C（コホート 1）とプロセス D（コホート 2）の原薬を用いて製造した製剤で、ネシツムマブ 800 mg を約 60 分かけて静脈内投与したときのネシツムマブの薬物動態を比較した。その結果、両製法による原薬を用いて製造した製剤を投与したときのネシツムマブの薬物動態パラメータの分布は、いずれも同様であった（図 2.7.1.2-2）。また、最高血清中濃度（C_{max}）、0 時間から 8 時間までの血清中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-8}）、0 時間から 24 時間までの AUC（AUC_{0-24}）、0 時間から 168 時間までの AUC（AUC_{0-168}）、及び 0 時間から 450 時間までの AUC（AUC_{0-450}）の幾何平均値の比は 0.94～1.09 の範囲であり、幾何平均値の比の 90%信頼区間はほぼ 0.8～1.25 の範囲内であった（表 2.7.1.2-1）。JFCJ 試験において、コホート 1 とコホート 2 の複数の薬物動態パラメータが同程度であり（第 2.7.1.2.1 項）、両コホートでの薬物動態プロファイルが同様であったことは、理化学試験で認められたプロセス C 及びプロセス D 原薬の同等性／同質性の結果を裏付けるものであった。以上の結果より、市販予定製剤の原薬の製法として、プロセス D を用いることが支持された。

2.5.2.3 血清中ネシツムマブ濃度分析法

最初に開発された分析法（Biacore）は、ImClone Systems 社（以下 ImClone 社）で開発された表面プラズモン共鳴法（surface plasmon resonance）であり、この分析法を 2 試験（JFCD 試験及び JFCE 試験）の血清中ネシツムマブ濃度測定に使用した（第 2.7.1.1.4.1.1 項、表 2.7.1.1-2）。

その後、ネシツムマブの臨床開発における血清中ネシツムマブ濃度分析法として、[redacted]社（以下 [redacted]社）において酵素免疫測定法（ELISA）を開発し、バリ

デーションを実施した。なお、ELISA による分析法は、各地域の生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションのガイダンス／ガイドライン［米国食品医薬品局（FDA）2001、欧州医薬品庁（EMA）2011、厚生労働省（MHLW）2014］を満たすものであった。

ImClone 社での Biacore による分析法と[redacted]社での ELISA による分析法の比較を行うため、JFCA 試験で得られた検体を用いて、2 種類の分析法による血清中ネシツムマブ濃度の相互比較を行った。その結果、Biacore と ELISA で測定された血清中ネシツムマブ濃度は、事前に定めた同等性の基準を満たさなかった（第 2.7.1.1.4.1.3 項）。両分析法の結果が同等でなかったことから、両分析法のデータを併合して評価することはできないと判断した。Biacore と ELISA による JFCA 試験試料の結果に関して相違があり（第 2.7.1.1.4.1.3 項）、さらに、ELISA による分析法の方がより厳密なバリデーションが実施されていたことから、Biacore よりも ELISA による測定結果の方が頑健性及び信頼性が高いと考えられた。以上のことから、ELISA による分析法を用いた試験のデータをネシツムマブの薬物動態における主要なデータとすることが適切であると判断した（第 2.7.2.1.1.1 項）。

ELISA による血清中ネシツムマブ濃度分析法は、JCFM 試験の実施中に[redacted]社（以下[redacted]社）に移管され、各地域のガイダンス／ガイドライン（FDA 2001、EMA 2011、MHLW 2014）に従いバリデーションが実施された。また、[redacted]社と[redacted]社で実施した ELISA による分析法を比較するため、クロスバリデーションを実施した。その結果、両社の施設で実施された ELISA による分析法は同等であり、両社における分析法でのデータを併合して評価することに問題はないことが示された（第 2.7.1.1.4.1.3 項）。

2.5.2.4　血漿中ゲムシタビン濃度及び代謝物濃度並びに血漿中シスプラチン濃度の分析法

血漿中ゲムシタビン濃度及び代謝物濃度は、液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法（LC/MS/MS 法）を用いて測定した。詳細を第 2.7.1.1.4.3 項に記す。血漿中シスプラチン濃度は、血漿中総白金濃度をサロゲートとして、誘導結合プラズマ質量分析法（ICP-MS 法）により測定した。詳細を第 2.7.1.4.3 項に記す。

2.5.2.5　免疫原性分析法

血清中の抗薬物抗体（抗ネシツムマブ抗体）（ADA）の濃度は、バリデーションが実施された改良型の ELISA で測定した（第 2.7.1.1.4.2 項）。スクリーニングから中和抗体測定までの 4 段階のアプローチにより、ADA 及び中和抗体の有無を評価した。ADA 及び中和抗体の分析法は、共に FDA のガイダンス［Assay Development for Immunogenicity Testing of Therapeutic Proteins（FDA 2009）］に準じてバリデーションを実施した。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 背景

ネシツムマブの臨床薬理は、国内外で実施した計 10 試験（JFCA 試験、JFCB 試験、JFCC 試験、JFCD 試験、JFCE 試験、JFCI 試験、JFCJ 試験、JFCK 試験、JFCL 試験及び JFCM 試験）から得られた薬物動態データを用いて評価した。このうち 2 試験（JFCA 試験及び JFCM 試験）において日本人の薬物動態データが得られた。これら 2 試験を含む 6 試験（JFCA 試験、JFCD 試験、JFCE 試験、JFCI 試験、JFCJ 試験及び JFCM 試験）では、ノンコンパートメント解析により薬物動態パラメータを算出した。

ELISA による分析法で血清中ネシツムマブ濃度を測定した 5 試験（JFCA 試験、JFCB 試験、JFCC 試験、JFCI 試験及び JFCJ 試験）の 807 例のデータを併合し、母集団薬物動態（PopPK）解析（JFCC-PopPK 解析）を実施した。JFCC-PopPK 解析は欧米の承認申請時に提出した。JFCC-PopPK 解析に用いた 5 試験のデータに、国内第 1b/2 相試験である JFCM 試験及び外国第 2 相試験である JFCK 試験のデータを加え、合計 7 試験 967 例のデータを併合した PopPK 解析（JFCM-PopPK 解析）を実施した。なお、Biacore による分析法で血清中ネシツムマブ濃度を測定した JFCE 試験及び JFCD 試験は、いずれの PopPK 解析にも含めなかった。JFCC 試験及び JFCM 試験で得られたデータを併合し、曝露量－反応解析を実施した。

JFCJ 試験において、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の可能性を評価した。免疫原性については、全 10 試験で評価した。

2.5.3.2 ネシツムマブの薬物動態

2.5.3.2.1 ノンコンパートメント解析による薬物動態

臨床試験での血清中ネシツムマブ濃度の測定には、2 種類の分析法（第 2.5.2.3 項）が用いられた。最初に ImClone 社で開発された Biacore による分析法を用いて、開発初期に実施した 2 試験（JFCD 試験及び JFCE 試験）での血清中ネシツムマブ濃度を測定した。次に、[redacted]社で開発された ELISA による分析法で国内第 1 相試験（JFCA 試験）及び国内第 1b/2 相試験（JFCM 試験）を含む、開発初期に実施した 2 試験以降の臨床試験での血清中ネシツムマブ濃度を測定した。また、ELISA による分析法は、JFCM 試験の実施中に[redacted]社に移管され、JFCM 試験の一部の試料の血清中ネシツムマブ濃度測定は[redacted]社にて実施した。両分析法（Biacore 及び ELISA）間でのクロスバリデーションは事前に設定した基準を満たさなかったことから、より信頼性が高いと考えられる ELISA での測定結果を最終的な薬物動態評価に用い、Biacore による分析法を用いた試験結果は開発過程での用法・用量設定の際に利用した。

外国第 1 相試験である JFCE 試験において、ネシツムマブ 100～1000 mg 単回静脈内投与後の曝露量は、用量比を上回る増加を示し、用量依存性のクリアランス（CL）の低下が認められた。また、ネシツムマブ 600 mg を 1 週間に 1 回投与又は 800 mg を 2 週間に 1 回投与したときの血清中ネシツムマブのトラフ濃度の幾何平均値は、試験期間を通じて腫瘍異種移植モデルで抗腫瘍活性を示した 40 μg/mL を上回った。

日本人の進行固形癌患者を対象とした第 1 相試験である JFCA 試験では、ネシツムマブ 600 mg を 3 週間ごとの Day 1 及び Day 8 に投与、ネシツムマブ 800 mg を 2 週間に 1 回投与、又はネシツムマブ 800 mg を 3 週間ごとの Day 1 及び Day 8 に投与の 3 つの用法・用量におけるネシツムマブ

の薬物動態を検討した。ネシツムマブの消失半減期（$t_{1/2}$）は用量依存的に延長し、非線形の CL を示した。ネシツムマブ 800 mg 単回投与時の CL 及び定常状態における分布容積（V_{ss}）は、それぞれ 0.012 L/h 及び 2.78 L であった。

進行又は再発の Sq CLC 患者を対象に国内で実施した第 1b/2 相試験（JFCM 試験）では、3 週間ごとの Day 1 及び Day 8 にネシツムマブをゲムシタビン及びシスプラチン併用下で静脈内投与した。第 1b 相パートで日本人にゲムシタビン 1250 mg/m^2 及びシスプラチン 75 mg/m^2 併用下でネシツムマブ 800 mg を単回投与（初回投与）したときのネシツムマブの C_{max}、$AUC_{0\text{-}168}$、$t_{1/2}$、CL 及び V_{ss} の幾何平均値［変動係数（CV）%］は、それぞれ 371 μg/mL（32%）、27200 μg･h/mL（19%）、94.3 時間（範囲：84.4～119 時間）、0.0206 L/h（28%）及び 2.80 L（22%）であった。

外国第 2 相試験である JFCD 試験において、modified 5-フルオロウラシル＋フォリン酸＋オキサリプラチン化学療法（mFOLFOX-6）併用下でネシツムマブ 800 mg を 2 週間に 1 回静脈内投与したときのネシツムマブの薬物動態は、ネシツムマブ単独投与（JFCE 試験）の結果と同様であり、mFOLFOX-6 の併用がネシツムマブの薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。また、血清中ネシツムマブ濃度は、その長い $t_{1/2}$ を反映して、第 4～第 5 サイクル投与後に定常状態に到達した。

外国第 2 相試験である JFCJ 試験では、ネシツムマブのゲムシタビン及びシスプラチンの薬物動態への影響を評価した（第 2.5.3.3 項参照）。その結果、ネシツムマブ併用下及び非併用下で、ゲムシタビン及びシスプラチンの薬物動態に臨床的に意味のある違いは認められなかった。また、JFCJ 試験では、プロセス C あるいはプロセス D の製法による原薬の製剤のネシツムマブ 800 mg を 3 週間サイクルの Day 1 及び Day 8 に投与したときのネシツムマブの薬物動態を比較した。両プロセスの原薬のネシツムマブ単回投与時の薬物動態は同様であり、CL 及び V_{ss} は、それぞれ 0.0231 L/h 及び 3.92 L であった。

ネシツムマブが補正 QT 間隔（corrected QT interval：QTc 間隔）延長に及ぼす影響を評価した JFCI 試験の結果は第 2.5.3.4 項に示した。

2.5.3.2.2 母集団薬物動態及び曝露量－反応解析

ネシツムマブを約 60 分かけて静脈内投与したときのネシツムマブの薬物動態は、他の免疫グロブリン G（IgG）モノクローナル抗体と同様であり、標的介在性消失（TMDD）の近似モデルによって良好に記述することができた。血清中ネシツムマブ濃度は二相性の消失を示し、CL は非線形性を示した。JFCM-PopPK 解析により推定した、3 週間を 1 サイクルとしてネシツムマブ 800 mg を Day 1 及び Day 8 に静脈内投与したときの定常状態の全身クリアランス（CL_{tot}）及び V_{ss} の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 0.0137 L/h（35%）及び 6.61 L（25%）であった。$t_{1/2}$ は約 14 日であり、定常状態には投与開始後約 100 日で到達すると推定された。被験者間変動は、中程度から高度（17.9～39.9%）であった。

JFCC-PopPK 解析で実施した共変量解析（第 2.7.2.3.3.1.1 項）の結果、ネシツムマブのクリアランス［CL 及びコンパートメント間クリアランス（Q）］及び分布容積［中央コンパートメント分布容積（V_1）及び末梢コンパートメント分布容積（V_2）］に対する体重の影響が認められ、その影響は体重比を下回るものであった。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（$C_{ss,ave}$）］のばらつきに大きな違いは認められなかった（第 2.7.2.3.3.1.1 項）。したがって、ネシツムマブの投与量は、800 mg の固定用量とし、体重による調整は不要とすることが妥当であると考えられた。腎機能（Cockcroft-Gault 式により算出したクレアチニンクリアランス）及び肝機能［アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及び総ビリルビン］と、ネシツムマブの薬物動態には有意な関連性は認められなかった。また、アルブミン、性別、年齢、人種及び化学療法併用（ゲムシタビン又はシスプラチン）と、ネシツムマブの薬物動態に有意な関連性は認められなかった。また、JFCM-PopPK 解析における共変量解析（第 2.7.2.3.3.2 項）の結果、民族（日本人又は外国人）及び試験（JFCM 試験又は JFCM 試験以外）と、ネシツムマブの薬物動態に有意な関連性は認められなかった。JFCM-PopPK 解析により推定した日本人患者と外国人患者のネシツムマブの曝露量に大きな違いは認められなかった（第 2.7.2.3.4.1.2 項）。

3 週間を 1 サイクルとしてネシツムマブ 800 mg を Day 1 及び Day 8 に静脈内投与したときの $C_{ss,ave}$ をネシツムマブの曝露量の指標とし、外国の Sq CLC 患者を対象とした JFCC 試験及び国内の Sq CLC 患者を対象とした JFCM 試験のデータを併合して、曝露量－有効性解析を実施した（第 2.7.2.3.3.3.1.1 項）。その結果、ネシツムマブの曝露量が高い患者においてより良好な有効性（高い腫瘍増殖抑制及び全生存期間の延長）が得られることが示唆された。JFCC 試験と JFCM 試験での曝露量と生存期間の関連性をシミュレーションした結果、いずれの試験においても、ネシツムマブの $C_{ss,ave}$ の中央値（JFCC 試験：218 μg/mL、JFCM 試験：255 μg/mL）は最大効果（E_{max}）が得られる血清中濃度に近いものであり、大部分の患者の曝露量は全生存期間に関する 80%効果濃度（EC_{80}）（JFCC 試験：150 μg/mL、JFCM 試験：200 μg/mL）を超えていた（図 2.7.2.3-4）。

JFCC 試験及び JFCM 試験を併合して実施した曝露量－安全性解析（第 2.7.2.3.3.3.1.2 項）では、ネシツムマブの曝露量と安全性評価指標（発疹関連事象、低マグネシウム血症関連事象及び血栓塞栓関連事象）との間に関連性は認められなかった。また、ネシツムマブの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。

これらの PopPK 解析及び曝露量－反応解析の結果は、日本人及び外国人患者に 3 週間を 1 サイクルとし、ネシツムマブ 800 mg を Day 1 及び Day 8 に静脈内投与する用法・用量を支持するものであった。

2.5.3.2.3 特殊集団における薬物動態

肝機能障害及び腎機能障害患者を対象としたネシツムマブの薬物動態評価のための特別な試験は実施していないが、JFCC-PopPK 解析において、ネシツムマブの薬物動態と腎機能［Cockcroft-Gault 式により算出したクレアチニンクリアランス（検討範囲：11～250 mL/min）］又は肝機能［ALT（検討範囲：2～615 U/L）、AST（検討範囲：1.2～619 U/L）及び総ビリルビン（検討範囲：0.1～106 μmol/L）］との関連性は認められなかった。

高齢患者を対象とした薬物動態評価のための特別な試験は実施していないが、JFCC-PopPK 解析に含めた患者集団（年齢の中央値：62 歳 ）には 65 歳及び 70 歳を超える高齢患者が十分に含

まれており、JFCC-PopPK 解析においてネシツムマブの薬物動態と年齢との関連性は認められなかった。

2.5.3.3 薬物相互作用

外国第 2 相試験である JFCJ 試験において、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を評価した。ゲムシタビン 1250 mg/m^2 及びシスプラチン 75 mg/m^2 投与時とネシツムマブ 800 mg 併用時の薬物動態パラメータの結果を用いて、ネシツムマブのゲムシタビン及びシスプラチンの薬物動態への影響を評価した。その結果、ネシツムマブ非併用下と併用下でゲムシタビン及びシスプラチンを投与したときのゲムシタビン及びシスプラチンの薬物動態に臨床的に意味のある違いは認められなかった（第 2.7.2.3.2 項）。また、JFCC-PopPK 解析の結果から、化学療法併用（ゲムシタビン又はシスプラチン）は、ネシツムマブの薬物動態に影響を及ぼさないことが示唆された。

2.5.3.4 QT 間隔延長に及ぼす影響

進行固形癌外国人患者を対象とした多施設共同、非盲検、非無作為化、第 2 相試験である JFCI 試験において、ネシツムマブの QT/QTc 間隔への影響を評価した。本試験では、6 週間を 1 サイクルとし、ネシツムマブ 800 mg を 1 週間に 1 回静脈内投与した。また、ネシツムマブの投与前及び投与後の治験実施計画書で規定した時点で、時間を一致させた心電図データ（各時点 3 回測定）及び薬物動態評価用試料の採取を行った。時間を一致させたベースラインからの Fridericia 法を用いた補正 QT 間隔（QTcF）の変化量（ΔQTcF 間隔）の平均値の両側 90%信頼区間の上限値は、第 1 サイクル 2 週目の投与終了時点である 1 点を除き、6 週目（定常状態にあり血清中ネシツムマブ濃度が最も高くなっていると考えられる時点）を含め他のすべての時点で 10 msec 未満であった。QTc 間隔データのカテゴリカル解析の結果、QTcF 間隔が 500 msec を超えた又は ΔQTcF 間隔の 60 msec を超える延長が認められた被験者はいなかった。血清中ネシツムマブ濃度と ΔQTcF 間隔の関連性の解析結果から、ネシツムマブ臨床推奨用量では QTc 間隔の延長は安全性上の重大な懸念でないと示唆された。したがって、ネシツムマブ 800 mg の 1 週間に 1 回投与（1 サイクル 6 週間）は、QTc 間隔に臨床的に問題となる影響を及ぼさないと考えられた（第 2.7.2.4.2 項）。また、その他の外国人患者を対象とした 7 つの試験においても、QT 間隔延長に関する安全性上の懸念は示唆されなかった。

Sq CLC 患者を対象に国内で実施した JFCM 試験での第 1b 相パートにおいて QTc 間隔データのカテゴリカル解析を実施した結果、QTcF 間隔が 480 msec を超えた又は ΔQTcF 間隔の 60 msec を超える延長が認められた被験者はいなかった。なお、2 例に Bazett 法を用いた補正 QT 間隔（QTcB 間隔）で 500 msec を超える値が認められ、1 例では心電図 QT 延長の有害事象が報告された。しかしながら、当該 2 例では心拍数が多かったこと（100 bpm 超）による QTcB 間隔の過補正があったと考えられ、同時点の QTcF 間隔の値はともに 480 msec 未満であった。JFCM 試験の第 2 相パートにおいて、ネシツムマブ投与群及び対照群での心電図 QT 延長の有害事象の発現割合はともに 1%であり、両投与群で本事象の発現割合及び重症度に差は認められなかった。また、日本人進行固形癌患者を対象に実施した JFCA 試験においても、QT 間隔延長に関する安全

性上の懸念は示唆されなかった。以上より、QT 間隔延長に関する安全性上の懸念は、日本人患者を対象とした試験においても示唆されなかった。

2.5.3.5 免疫原性

臨床試験 10 試験すべてにおいて、ADA の分析を行うため定められた時点で血液検体を採取した。また、注入に伴う反応（IRR）が発現したときの ADA の評価を行うため、IRR の発現時、消失時、及び消失後 30 日に免疫原性評価用試料を採取した。

ネシツムマブの免疫原性のデータは、10 試験 1322 例より得られた。そのうち、1109 例からネシツムマブ投与開始後の免疫原性評価用試料が得られた。ネシツムマブ投与開始後において、ADA が検出された被験者は 84 例（7.6%）、treatment emergent ADA（TE-ADA）（定義は第 2.7.2.4.1.1 項参照）が検出された被験者は 38 例（3.4%）、中和抗体が検出された被験者は 16 例（1.4%）であり、いずれの割合も低かった。

ADA、TE-ADA 及び中和抗体が検出された被験者は少なく確定的な結論を得ることはできないが、ADA が検出された被験者での有害事象一覧を評価した結果、ADA、TE-ADA 及び中和抗体の生成と IRR 及び他の有害事象との間に関連性はなかった。

ADA が検出された試料では血清中ネシツムマブ濃度が低い傾向が認められた。しかしながら、ADA が検出された被験者は少なく、ADA の生成がネシツムマブの薬物動態に及ぼす影響を結論付けることはできなかった。

2.5.3.6 結論

ネシツムマブの薬物動態

- ネシツムマブを約 60 分かけて静脈内投与したときのネシツムマブの薬物動態は、他の IgG モノクローナル抗体と同様であり、TMDD の近似モデルによって良好に記述することができた。血清中ネシツムマブ濃度は二相性の消失を示し、CL は非線形性を示した。
- ネシツムマブ 800 mg を Day 1 及び Day 8 に投与したときの定常状態の CL_{tot} 及び V_{ss} の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 0.0137 L/h（35%）及び 6.61 L（25%）であった。$t_{1/2}$ は約 14 日であり、定常状態には投与開始後約 100 日で到達すると推定された。薬物動態パラメータの被験者間変動は、中程度から高度（17.9～39.9%）であった。
- JFCC-PopPK 解析の結果、ネシツムマブのクリアランス（CL 及び Q）及び分布容積（V_1 及び V_2）に対する体重の影響が認められ、その影響はいずれも体重比を下回るものであった。しかし、シミュレーションを実施した結果、ネシツムマブを固定用量で投与した場合と比較し、体重換算した用量で投与した場合又は体表面積換算した用量で投与した場合で、曝露量（$C_{ss,ave}$）のばらつきに大きな差は認められなかった。
- ネシツムマブの薬物動態と腎機能及び肝機能との関連性は認められなかった。また、ネシツムマブの薬物動態と性別、年齢、及び人種との関連性は認められなかった。JFCM-PopPK 解析の結果、ネシツムマブの薬物動態と民族（日本人又は外国人）及び試験（JFCM 試験又は JFCM 試験以外）との関連性は認められなかった。

曝露量－反応解析

- 曝露量－有効性解析の結果、JFCC 試験の外国人患者及び JFCM 試験の日本人患者の大部分で曝露量（$C_{ss,ave}$）は全生存期間に関する EC_{80} を超えており、$C_{ss,ave}$ の中央値は E_{max} が得られる血清中濃度に近いものであった。
- 曝露量－安全性解析の結果、JFCC 試験及び JFCM 試験でのネシツムマブの曝露量と安全性評価指標の間に明らかな関連性は認められなかった。

薬物相互作用

- ネシツムマブ非併用下と併用下でゲムシタビン及びシスプラチンを投与したときのゲムシタビン及びシスプラチンの薬物動態に臨床的に意味のある違いは認められなかった。また、JFCC-PopPK 解析の結果から、化学療法併用（ゲムシタビン又はシスプラチン）は、ネシツムマブの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

免疫原性

- 免疫原性を評価した 10 試験においてネシツムマブ投与開始後の免疫原性評価用試料が得られた 1109 例のうち、投与開始後に ADA が検出された被験者の割合は 7.6%、TE-ADA が検出された被験者の割合は 3.4%、中和抗体が検出された被験者の割合は 1.4%であり、いずれの割合も低かった。
- ADA の生成と IRR の発現に関連性は認められなかった。
- ADA が検出された試料では血清中ネシツムマブ濃度が低い傾向が認められた。しかしながら、ADA が検出された被験者は少なく、ADA がネシツムマブの薬物動態に及ぼす影響を結論付けることはできなかった。

全般的結論

- ネシツムマブの薬物動態は、他の IgG モノクローナル抗体と同様の特性を示した。JFCC-PopPK 解析及び JFCM-PopPK 解析並びに曝露量－反応解析での結果から、ネシツムマブの用量調整が必要となるような共変量は認められなかった。
- 実施した臨床試験において、ネシツムマブの免疫原性は低かった。
- PopPK 解析及び有効性及び安全性に関する曝露量－反応解析の結果は、日本人及び外国人の切除不能な進行又は再発の Sq CLC 患者に対し 3 週間を 1 サイクルとし、ゲムシタビン及びシスプラチンとの併用でネシツムマブ 800 mg の固定用量を Day 1 及び Day 8 に静脈内投与する推奨用法・用量を支持するものであった。

2.5.4 有効性の概括評価

本項には、外国第 3 相試験である JFCC 試験及び国内第 1b/2 相試験である JFCM 試験の有効性の結果を要約する。JFCM 試験については、第 2 相パートの結果を本項に記載し、第 1b 相パートの結果は第 2.7.3 項に示す。その他の試験の結果は第 2.7.6 項に示す。

2.5.4.1 試験デザイン

(1) JFCC 試験

JFCC 試験は、化学療法未治療の進行又は再発の Sq CLC 患者を対象に、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（GC+N）を、標準治療である化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）（GC）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。被験者を GC+N 群及び GC 群に 1：1 の比で無作為に割付けた。米国東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）performance status（PS）（0～1／2）及び地域（北米、欧州及びオーストラリア／南米、南アフリカ及びインド／東アジア）を層別因子とした。これまでの試験結果から、ネシツムマブによる皮疹の発現が高頻度であることがわかっており、盲検性が保てないと考えたことから、本試験は非盲検とした。

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。また、副次目的として、無増悪生存期間、奏効率、治療成功期間、安全性、ネシツムマブの薬物動態及び免疫原性、並びにヘルスアウトカムを評価した。

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 群では、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できることとした。

両投与群ともに、固形がんの治療効果判定のためのガイドライン（RECIST）1.0 版に基づく PD が確認されるまで、ベースライン、及び治験薬の初回投与後は 6 週間（±3 日）ごとに治療効果判定（画像検査）を行った。治療効果判定は、治験担当医師が行った。第三者による評価は行われていない。PD 以外の理由で投与を中止した場合でも、画像検査による PD が確認されるまで腫瘍評価を継続した。

本試験で用いた化学療法（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である。また、ネシツムマブと主な毒性に重複はみられず、併用による毒性の増強の可能性は低いと考えた。以上より、Sq CLC 患者を対象としてネシツムマブとの併用を検討する本試験での化学療法として、ゲムシタビン＋シスプラチンを選択することは妥当であると判断した。

(2) JFCM 試験

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。本試験は第 1b 相パートと第 2 相パートで構成された。第 1b 相パートの主要目的は、GC+N の忍容性の評価と、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）を決定する事であった。副次目的は、GC+N の

安全性、抗腫瘍効果、薬物動態及びネシツムマブの免疫原性の評価であった。第 2 相パートの主要目的は、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。また、副次目的として、無増悪生存期間、奏効率、治療成功期間、安全性、ネシツムマブの薬物動態及び免疫原性、並びにヘルスアウトカムを評価した。

第 2 相パートでは、被験者を GC+N 群及び GC 群に 1：1 の比で無作為に割付けた。ECOG PS（0／1）及び性別（女性／男性）を層別因子とした。ネシツムマブによる皮疹の発現が高頻度であるため、盲検性が保てないと考えたことから、本試験は非盲検とした。

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 群では、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 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できることとした。

両投与群ともに、RECIST 1.1 版に基づく PD が確認されるまで、ベースライン及び治験薬の初回投与後は 6 週間（-7~+3 労働日）ごとに治療効果判定（画像検査）を行った。治療効果判定は、治験担当医師が行った。第三者による評価は行われていない。PD 以外の理由で投与を中止した場合でも、画像検査による PD が確認されるまで効果判定を継続された。

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国内で承認された標準治療であり（日本肺癌学会. 2017）、JFCM 試験でも JFCC 試験と同様に、対照群及び併用群で用いる化学療法として採用することは妥当であると考えた。また、その際のゲムシタビンの用量として、第 2 相パートでは、第 1b 相パートの結果に基づき、JFCC 試験と同じ 1250 mg/m^2 を採用した。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（第 2.7.3.1.2.5 項）。

2.5.4.1.1 試験対象集団

(1) JFCC 試験

JFCC 試験は、米国がん合同委員会（AJCC）癌病期分類指針第 7 版（AJCC7）に基づく進行又は再発の Sq CLC であることが、組織診又は細胞診により確認された、18 歳以上の化学療法未治療の患者を対象とした。ECOG PS が 0～2 であり、十分な臓器機能を有する患者を対象とした。

(2) JFCM 試験

JFCM 試験は、AJCC7 に基づく進行又は再発の Sq CLC であることが、組織診により確認された、20 歳以上の化学療法未治療の患者を対象とした。ECOG PS が 0 又は 1 であり、十分な臓器機能を有する患者を対象とした。

2.5.4.1.2 解析方法

(1) JFCC 試験

有効性の解析は、intent-to-treat（ITT）集団を対象として実施した。主要評価項目である全生存期間及び副次評価項目である無増悪生存期間は、無作為割付に用いた因子を層とした層別 log-rank 検定によって投与群間を比較した。GC+N 群の GC 群に対するハザード比（HR）及び 95%信頼区間は、無作為割付に用いた因子を層とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより推定した。

奏効率及び病勢コントロール率とその 95%信頼区間を推定した。各投与群の奏効率を、層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて比較した。全体の有意水準を 0.05 に設定し、全生存期間、無増悪生存期間、及び奏効率に関する第一種の過誤を制御するため Hochberg 法を用いた。

有効性解析結果の頑健性を評価するため、全生存期間及び無増悪生存期間について事前に規定した感度分析を行った。また、全生存期間及び無増悪生存期間について年齢、性別、人種、喫煙歴、地域、及び試験登録時の ECOG PS 別の部分集団解析を実施した。

(2) JFCM 試験

有効性の主要解析は、第 2 相パートの最大の解析対象集団（FAS）を対象として実施した。第 2 相パートの主要評価項目である全生存期間は、Kaplan-Meier 法を用いて推定し、無作為割付に用いた因子を層とした層別 log-rank 検定によって投与群間を比較した。GC+N 群の GC 群に対する HR 及び 95%信頼区間は、無作為割付に用いた因子を層とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより推定した。

奏効率及び病勢コントロール率とその 95%信頼区間を推定した。各投与群の奏効率を、Fisher の直接確率検定を用いて比較した。無増悪生存期間及び治療成功期間は、全生存期間と同じ方法で解析した。なお、有意水準は設定していない。統計的検定は行うが、p 値は参考のためだけに表示する。

有効性解析結果の頑健性を評価するため、無増悪生存期間について事前に規定した感度分析を行った。また、全生存期間及び無増悪生存期間について年齢及び試験登録時の ECOG PS 別の部分集団解析を実施した。

2.5.4.1.3 有効性の評価項目

JFCC 試験及び JFCM 試験ともに、以下の項目を評価した。

<u>主要評価項目</u>

全生存期間とした。

全生存期間は、無作為化された日から死亡日（死因を問わない）までの期間とした。追跡期間の終了時に生存していた場合、又は試験期間中に追跡不能となった場合は、被験者の生存が最後に確認された日で打ち切りとした。

副次評価項目

無増悪生存期間、奏効率、及び治療成功期間とした。各項目の定義を表 2.5.4-1 に示す。PD、完全奏効（CR）、及び部分奏効（PR）の評価は、JFCC 試験では RECIST 1.0 版、JFCM 試験では RECIST 1.1 版を用いた判定に基づいた。

探索的目的として、EGFR 蛋白発現と主要な有効性指標（全生存期間及び無増悪生存期間、並びに JFCM 試験での奏効率）の関係を評価した。

表 2.5.4-1 副次評価項目（JFCC 試験、JFCM 試験）

評価項目	定義
無増悪生存期間	無作為化された日から画像診断による客観的な PD が最初に確認された日、又は死因を問わない死亡日までの期間
治療成功期間	無作為化された日から PD が最初に確認された日、死因を問わず死亡した日、治験薬投与の早期中止（GC 群の「投与完了」を除くすべての理由）、又は新たな抗癌治療を開始した日までの期間
最良総合効果及び奏効率	投与開始から進行／再発（投与開始以降に記録された最小の最長径による評価での PD）までの間に部分奏効又は完全奏効（PR+CR）を達成した被験者の割合。最良総合効果の判定（奏効率に使用）は、測定値の基準及び確定の基準の双方を用いて行った。CR の確定は、連続する 2 回の腫瘍評価で CR が確認された時点とし、PR の確定は、2 回目に PR と評価された時点とした。

略語：CR = 完全奏効、GC = 化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）、PD =疾患進行、PR = 部分奏効.

ヘルスアウトカムの評価

Lung Cancer Symptom Scale（LCSS）及び EuroQol 5 Dimension（EQ-5D）に基づく被験者のヘルスアウトカムの評価を行った。

2.5.4.2 試験結果の要約

2.5.4.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性

(1) JFCC 試験

JFCC 試験は、26 ヵ国の 184 施設で実施された。無作為割付された 1093 例（GC+N 群 545 例、GC 群 548 例、以下同順）を ITT 集団とした（第 2.7.3.2.1.1 項）。

データカットオフ時点で、GC+N 群の 9 例（1.7%）が治験薬の投与を継続し、GC 群では投与を継続している被験者はいなかった。投与中止理由について、死亡（6.4%、5.5%）、病状悪化（3.3%、4.2%）及び有害事象（13.6%、14.6%）のために投与を中止した被験者の割合に、投与群間の明らかな差はなかった。一方、試験期間全体で PD により投与を中止した被験者の割合（57.6%、19.0%）は、GC+N 群で GC 群より高かった。なお、化学療法期のみでは、PD により投与を中止した被験者の割合（18.0%、19.0%）に、投与群間の明らかな差はなかった。

試験中止理由について、画像検査による PD（68.1%、63.5%）、死亡（11.6%、13.0%）、病状悪化（3.7%、5.7%）、又は同意撤回（7.2%、6.4%）で試験を中止した被験者の割合に投与群間の明らかな差はなかった。

すべての人口統計学的特性は、投与群間でほぼ均衡がとれていた。被験者の 83.1%が男性、91.0%が喫煙歴を有していた。年齢の中央値は 62 歳（32～86 歳）であった。55.3%の被験者が 3 ヵ所以上の臓器転移を有し、91.2%の被験者が ECOG PS が 0 又は 1 であり、PS が 2 の被験者は 8.8%であった。被験者の 96.3%は、原疾患に対する前治療として術前又は術後補助療法を受けていなかった。原疾患に対する前治療は、投与群間でほぼ均衡がとれていた（第 2.7.3.2.1.2 項）。

(2) JFCM 試験

第 2 相パートは国内の 39 施設で実施された。無作為割付され、治験薬を投与された 181 例（GC+N 群 90 例、GC 群 91 例、以下同順）が FAS に含められた（第 2.7.3.2.2.1 項）。

無作為化された被験者のうち、データカットオフ時点で、GC+N 群の 1 例（1.1%）が治験薬の投与を継続し、GC 群では投与を継続している被験者はいなかった。死亡のために治験薬の投与を中止した被験者は、両投与群ともにいなかった。疾患進行により治験薬の投与を中止した被験者の割合は、GC+N 群で GC 群より高かった（83.5%、29.3%）。この差は、GC+N 群では治験薬を最大 4 サイクル投与後、ネシツムマブのみ最大サイクル数を設定せず、中止基準に該当するまで投与継続を可能としたためと考えられた。なお、化学療法期のみでは、疾患進行により投与を中止した被験者の割合は、GC+N 群及び GC 群でそれぞれ 17.8%及び 29.7%（安全性解析対象集団）であった。有害事象により投与を中止した被験者の割合は、それぞれ 9.9%及び 6.5%であった。

死亡により試験を中止した被験者の割合は、GC+N 群で GC 群より約 10%低かった（69.2%、80.4%）。

すべての人口統計学的特性は、投与群間でほぼ均衡がとれていた。被験者の 88.4%が男性、92.3%が喫煙歴を有していた。年齢の中央値は 66 歳（31～78 歳）であった（第 2.7.3.2.2.2 項）。

2.5.4.2.2 有効性の結果の要約

JFCC 試験及び JFCM 試験の有効性の結果の要約を、表 2.5.4-2 及び表 2.5.4-3 に示す。

JFCC 試験では、GC+N 群で GC 群と比較して全生存期間及び無増悪生存期間の統計学的に有意な延長が認められた。JFCM 試験でも、GC+N 群で GC 群と比較して全生存期間及び無増悪生存期間の延長が認められたことから、JFCC 試験の結果と同様に、JFCM 試験でも化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）へのネシツムマブの上乗せの有効性が示された。

表 2.5.4-2 全生存期間及び無増悪生存期間（JFCC 試験の ITT 集団、JFCM 試験の FAS）

	JFCC		JFCM	
	GC+N N = 545	GC N = 548	GC+N N = 90	GC N = 91
Overall survival				
Number of deaths, n (%)	418 (76.7)	442 (80.7)	63 (70.0)	74 (81.3)
Number censored, n (%)	127 (23.3)	106 (19.3)	27 (30.0)	17 (18.7)
Log-rank p-value (two-sided) Stratified[a]	0.0120		0.0161	
Hazard ratio (95% CI) Stratified[ab]	0.842 (0.736, 0.962)		0.656 (0.465, 0.926)	
Median OS – months (95% CI)	11.5 (10.4, 12.6)	9.9 (8.9, 11.1)	14.9 (13.4, 18.2)	10.8 (8.9, 14.4)
Survival rate % (95% CI)				
6-month	78.9 (75.2, 82.1)	72.3 (68.3, 75.9)	90.0 (81.7, 94.7)	75.8 (65.6, 83.4)
1-year	47.7 (43.3, 51.9)	42.8 (38.5, 47.0)	68.9 (58.2, 77.3)	44.0 (33.6, 53.8)
2-year	19.9 (16.3, 23.7)	16.5 (13.2, 20.1)	35.0 (24.9, 45.3)	16.2 (8.6, 25.9)
Progression-free survival				
Number of events, n (%)	431 (79.1)	417 (76.1)	84 (93.3)	81 (89.0)
Number censored, n (%)	114 (20.9)	131 (23.9)	6 (6.7)	10 (11.0)
Log-rank p-value (two-sided) Stratified[a]	0.0201		0.0004	
Hazard ratio (95% CI) Stratified[ab]	0.851 (0.743, 0.975)		0.562 (0.406, 0.777)	
Median PFS – months (95% CI)	5.7 (5.6, 6.0)	5.5 (4.8, 5.6)	4.2 (4.1, 4.3)	4.0 (3.5, 4.2)
PFS rate % (95% CI)				
3-month	79.3 (75.5, 82.6)	72.5 (68.4, 76.3)	83.7 (74.1, 90.0)	64.8 (53.6, 74.0)
6-month	44.6 (40.0, 49.0)	37.2 (32.7, 41.6)	23.3 (15.0, 32.6)	6.4 (2.4, 13.3)

Abbreviations: CI = confidence interval; ECOG = Easter Cooperative Oncology Group; FAS = full analysis set; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; ITT = intent-to-treat; N = number of patients in population; n = number of patients in category; OS = overall survival; PFS = progression-free survival.

a For JFCC, stratified by the randomization strata (ECOG performance status [0-1 vs. 2], and geographic region [North America, Europe, and Australia vs. South America, South Africa and India vs. Eastern Asia]) and for JFCM, stratified by the randomization strata (ECOG performance status [0 vs. 1], and Gender [females vs. males])

b Hazard ratio is expressed as GC+N/GC and estimated from Cox model.

Note: Median OS, PFS, and survival rates were estimated by the Kaplan-Meier method.

表 2.5.4-3 奏効率及び病勢コントロール率（JFCC 試験の ITT 集団、JFCM 試験の FAS）

	JFCC		JFCM	
	GC+N N = 545	GC N = 548	GC+N N = 90[c]	GC N = 91
Best Overall Response, n (%)				
CR	0	3 (0.5)	0	0
PR	170 (31.2)	155 (28.3)	46 (51.1)	19 (20.9)
SD	276 (50.6)	264 (48.2)	38 (42.2)	54 (59.3)
PD	41 (7.5)	55 (10.0)	3 (3.3)	16 (17.6)
NE	4 (0.7)	12 (2.2)	2 (2.2)	2 (2.2)
NA	54 (9.9)	59 (10.8)	–	–
Objective response (CR+PR) rate, n (%)	170 (31.2)	158 (28.8)	46 (51.1)	19 (20.9)
95% CI for response rate[b]	(27.4, 35.2)	(25.2, 32.8)	(40.8, 61.4)	(12.5, 29.2)
p-value[a]	0.400		<0.0001	
Disease control (CR+PR+SD) rate, n (%)	446 (81.8)	422 (77.0)	84 (93.3)	73 (80.2)
95% CI for disease control rate[b]	(78.4, 84.8)	(73.3, 80.3)	(88.2, 98.5)	(72.0, 88.4)
p-value[a]	0.043		0.006	

Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete response; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; FAS = full analysis set; ITT = intent-to-treat; N = number of patients in population; n = number of patients; NA = not available; NE = not evaluable; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease.

a For JFCC, derived from two-sided Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for the randomization strata: Eastern Cooperative Oncology Group performance status (0-1 vs. 2) and geographic region (North America, Europe, and Australia vs. South America, South Africa, and India vs. Eastern Asia), for JFCM, derived from Fisher's Exact test.

b For JFCC, Estimated using the Wilson formula. For JFCM, Confidence intervals were based on the normal approximation.

c Includes one patient with "not assessed".

2.5.4.2.2.1 全生存期間

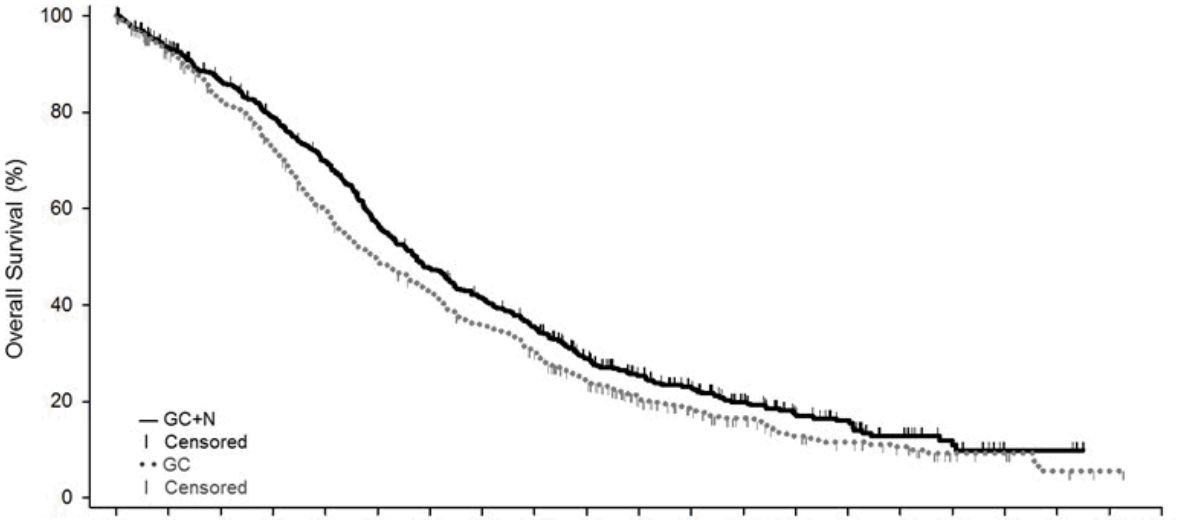
(1) JFCC 試験

JFCC 試験の全生存期間の結果を表 2.5.4-2 に、全生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4-1 に示す。

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。

Kaplan-Meier 曲線は、GC+N 群の方が良好であることを示す 2 曲線の乖離が早期に認められ、その乖離は試験期間を通して維持された。1 年生存率及び 2 年生存率ともに、GC+N 群で GC 群より良好であり、1 年生存率はそれぞれ 47.7%及び 42.8%、2 年生存率はそれぞれ 19.9%及び 16.5%であった（第 2.7.3.2.1.3.1 項）。



No. at Risk

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

Abbreviations: GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; ITT = intent-to-treat.

図 2.5.4-1　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団 － JFCC 試験）

感度分析

各感度分析の結果、いずれも GC 群と比較して GC+N 群の全生存期間の延長が示され（HR：0.833～0.857、いずれも p≤0.025）、主要解析で示された結果の頑健性が確認された（第 2.7.3.2.1.3.1 項）。

試験治療中止後の全身性の抗癌剤治療

全体の 46.0%の被験者が試験治療中止後の全身性の抗癌剤治療を行った。試験治療中止後の全身性の抗癌剤治療を受けた患者の割合は、投与群間で同様であった（47.3%、44.7%）（表 2.7.3.2-7）。

(2) JFCM 試験

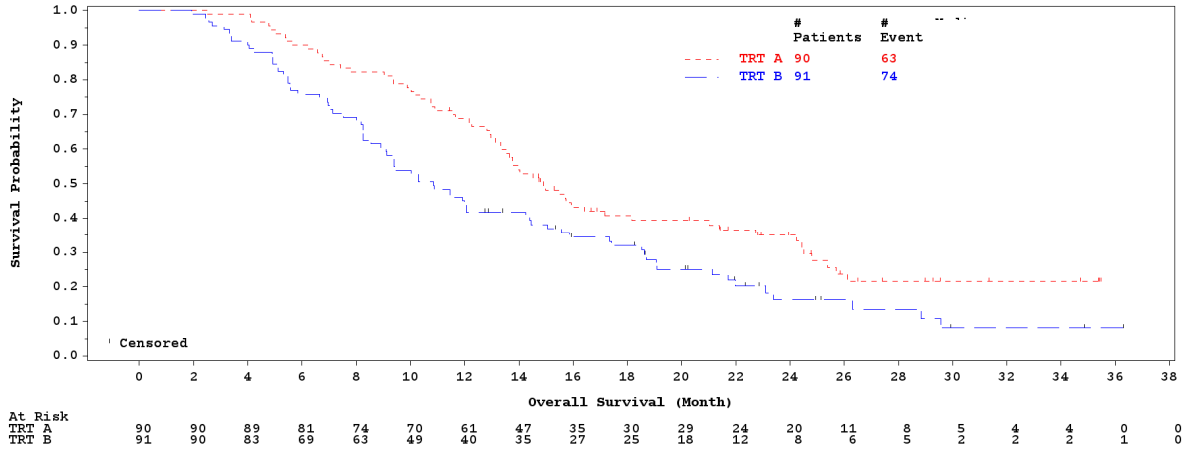
全生存期間の結果を表 2.5.4-2 に、全生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4-2 に示す。

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。

Kaplan-Meier 曲線は、GC+N 群の方が良好であることを示す 2 曲線の乖離が早期に認められ、その乖離は試験期間を通して維持された（p=0.0161、層別 log-rank 検定）。

6 ヵ月生存率、1 年生存率、及び 2 年生存率は、GC+N 群で GC 群より良好であり、6 ヵ月生存率はそれぞれ 90.0%及び 75.8%、1 年生存率はそれぞれ 68.9%及び 44.0%、2 年生存率はそれぞれ 35.0%及び 16.2%であった（第 2.7.3.2.2.4.1 項）。



Abbreviations: FAS = full analysis set; TRT A = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; TRT B = gemcitabine and cisplatin.

図 2.5.4-2　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS ― JFCM 試験：第 2 相パート）

<u>試験治療中止後の全身性の抗癌剤治療</u>

GC+N 群及び GC 群（以下同順）のそれぞれ 87.8%及び 78.0%が、試験治療中止後に他の全身性の抗癌剤治療を行った。試験治療中止後の一次治療（進行又は再発の Sq CLC に対する二次治療）では、投与群間で 10%以上の差がみられたものはドセタキセルのみであった（44.4%、29.7%）。全体で使用した被験者の割合に投与群間で 10%以上の差がみられたものはニボルマブであった（44.4%、28.6%）（表 2.7.3.2-25）。その一因として、ニボルマブの国内での承認効能・効果に非小細胞肺癌が追加された時点（2015 年 12 月 17 日）が本試験実施中であったことにより、ニボルマブの治療機会を得られうる被験者数が、GC+N 群の方が多かったことが考えられた（第 2.7.3.2.2.4.1 項）。

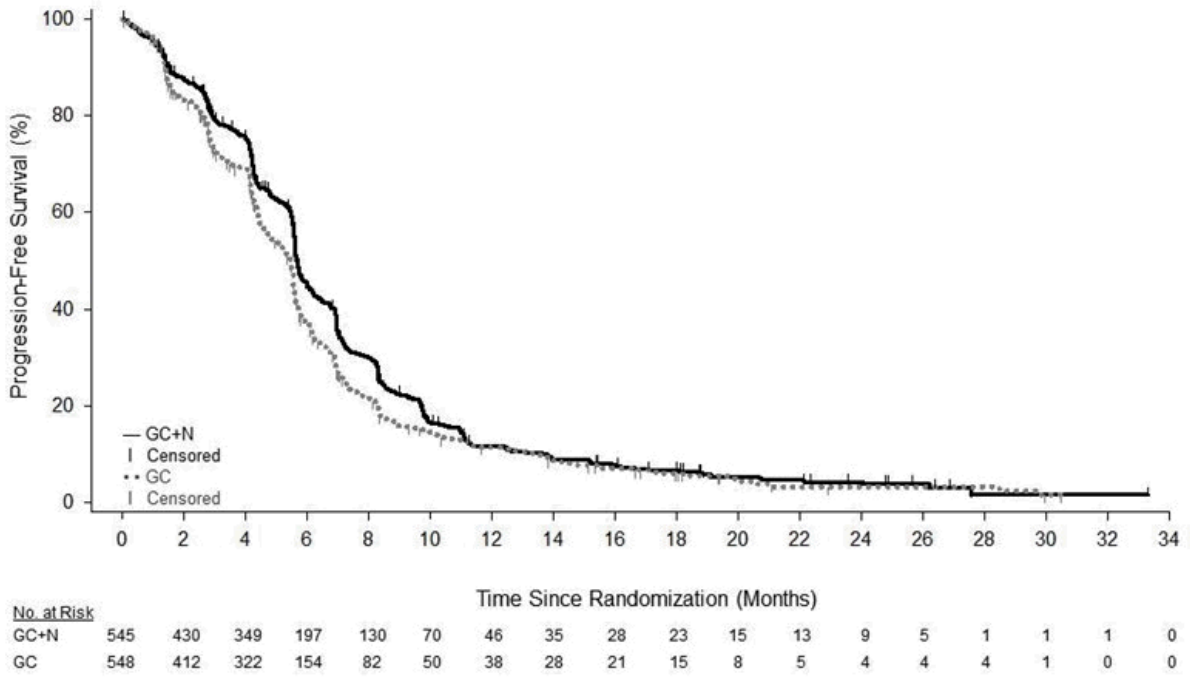
2.5.4.2.2.2　無増悪生存期間

(1)　JFCC 試験

無増悪生存期間の結果を表 2.5.4-2 に、無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4-3 に示す。

GC+N 群では、GC 群と比較して統計学的に有意に無増悪生存期間が延長した（p=0.0201、層別 log-rank 検定）。GC+N 群では、GC 群と比較して疾患進行又は死亡のリスクが 15%減少した（HR=0.851、95%信頼区間：0.743～0.975）。

GC+N 群及び GC 群の無増悪生存期間の中央値は、それぞれ 5.7 ヵ月及び 5.5 ヵ月であった（第 2.7.3.2.1.3.2 項）。



Abbreviations: GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; ITT = intent-to-treat.

図 2.5.4-3　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団 － JFCC 試験）

感度分析

各感度分析の結果は、主要解析の結果と齟齬がなく、主要解析の結果の頑健性が示された（第 2.7.3.2.1.3.2 項）。

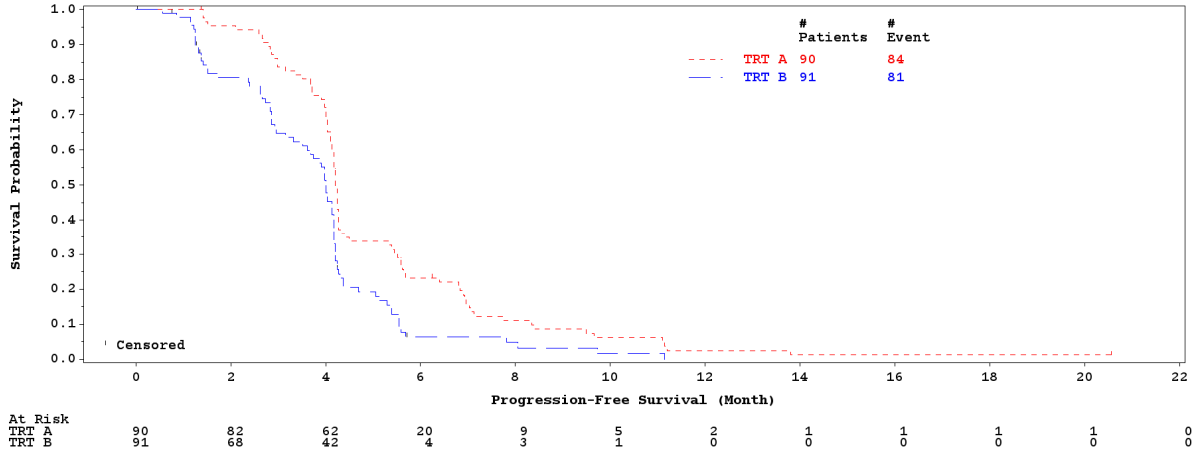
(2) JFCM 試験

無増悪生存期間の結果を表 2.5.4-2 に、無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4-4 に示す。

GC+N 群では、GC 群と比較して無増悪生存期間が延長した。GC+N 群では、GC 群と比較して疾患進行又は死亡のリスクが 44%減少した（HR=0.562、95%信頼区間：0.406～0.777）。

GC+N 群及び GC 群の無増悪生存期間の中央値は、それぞれ 4.2 ヵ月及び 4.0 ヵ月であった。

Kaplan-Meier 曲線は、GC+N 群の方が良好であることを示す 2 曲線の乖離が早期に認められ、その乖離は試験期間を通して維持された（p=0.0004、層別 log-rank 検定）（第 2.7.3.2.2.4.2 項）。



Abbreviations: FAS = full analysis set; TRT A = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; TRT B = gemcitabine and cisplatin.

図 2.5.4-4　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS － JFCM 試験：第 2 相パート）

感度分析

各感度分析の結果は、主要解析の結果と齟齬がなく、主要解析の結果の頑健性が示された（第 2.7.3.2.2.4.2 項）。

2.5.4.2.2.3　奏効率及び病勢コントロール率

(1) JFCC 試験

奏効率及び病勢コントロール率を表 2.5.4-3 に示す。

GC+N 群及び GC 群（以下同順）の奏効率（CR+PR）は、それぞれ 31.2%（95%信頼区間：27.4～35.2）及び 28.8%（95%信頼区間：25.2～32.8）（p=0.400、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）、病勢コントロール率（CR+PR+SD）はそれぞれ 81.8%（95%信頼区間：78.4～84.8）及び 77.0%（95%信頼区間：73.3～80.3）であった（p=0.043、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）（第 2.7.3.2.1.3.3 項）。

(2) JFCM 試験

奏効率及び病勢コントロール率を表 2.5.4-3 に示す。

GC+N 群及び GC 群（以下同順）のそれぞれ 46 例及び 19 例に PR が認められた。奏効率（CR+PR）は、それぞれ 51.1%（95%信頼区間：40.8～61.4）及び 20.9%（95%信頼区間：12.5～29.2）であった（p<0.0001、Fisher の直接確率検定）。病勢コントロール率（CR+PR+SD）は、それぞれ 93.3%（95%信頼区間：88.2～98.5）及び 80.2%（95%信頼区間：72.0～88.4）であった（p=0.006、Fisher の直接確率検定）（第 2.7.3.2.2.4.3 項）。

2.5.4.2.2.4 治療成功期間

(1) JFCC 試験

GC+N 群では、GC 群と比較して、治療成功期間が延長した。GC+N 群では、GC 群と比較して治療失敗のリスクが 16%減少した（HR=0.844、95%信頼区間：0.747～0.953）。治療成功期間の中央値は GC+N 群 4.3 ヵ月、GC 群 3.6 ヵ月であった（第 2.7.3.2.1.3.4 項）。

(2) JFCM 試験

GC+N 群では、GC 群と比較して、治療成功期間が延長した。GC+N 群では、GC 群と比較して治療失敗のリスクが 41%減少した（HR=0.588、95%信頼区間：0.433～0.800）。治療成功期間の中央値は GC+N 群 4.2 ヵ月、GC 群 3.8 ヵ月であった（第 2.7.3.2.2.4.4 項）。

2.5.4.2.2.5 全生存期間及び無増悪生存期間の部分集団解析

(1) JFCC 試験

各部分集団での全生存期間及び無増悪生存期間の HR に関するフォレストプロットをそれぞれ図 2.5.4-5 及び図 2.5.4-6 に示す。

事前に規定した全生存期間及び無増悪生存期間の部分集団解析は、年齢（65 歳未満／65 歳以上、70 歳未満／70 歳以上）、性別（男性／女性）、人種（白人／非白人）、喫煙歴（非喫煙者及び軽度喫煙経験者／喫煙者）、地域（北米、欧州、オーストラリア／南米、南アフリカ及びインド／東アジア）、ECOG PS（0／1／2）を用いて行った。

部分集団解析の結果、各部分集団でおおむね全体集団と同様の傾向がみられた（第 2.7.3.2.1.3.5 項）。

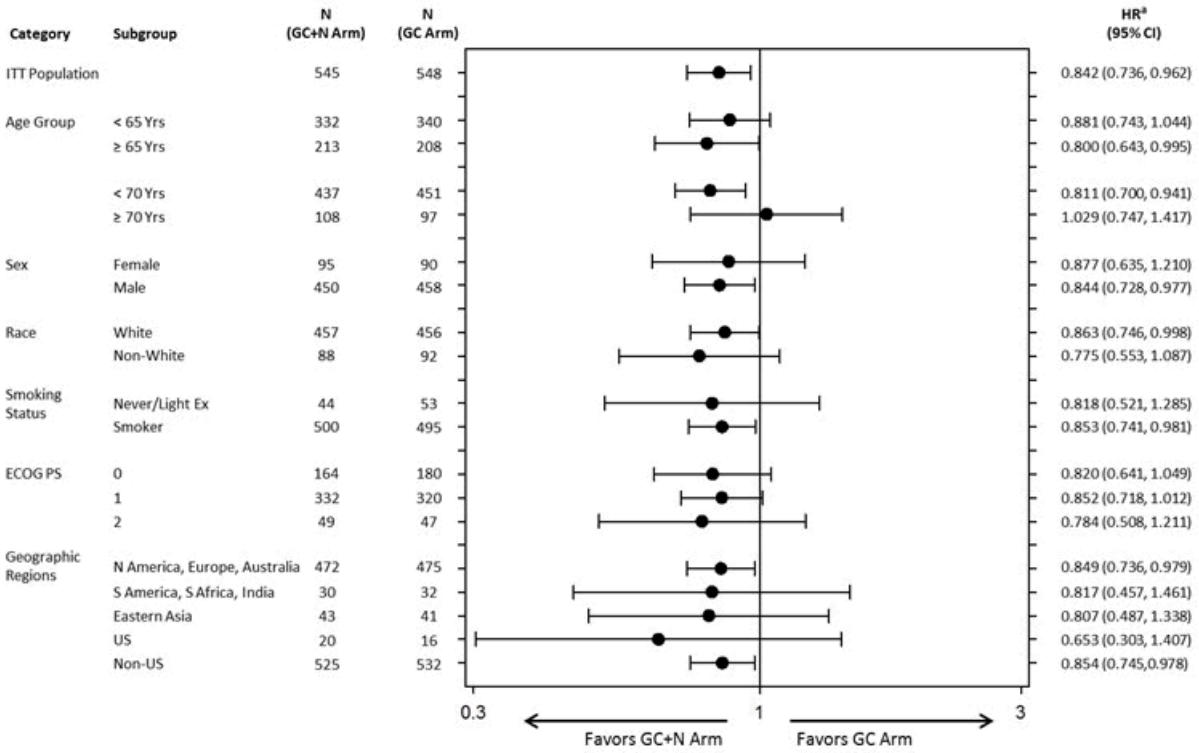
年齢別の全生存期間の結果について、70 歳以上の部分集団（HR=1.029）を除き、70 歳未満（HR=0.811）、65 歳未満（HR=0.881）及び 65 歳以上（HR=0.800）の部分集団では、全体集団の結果と同様の傾向がみられた。同様に、無増悪生存期間の結果について、70 歳以上の部分集団（HR=1.070）を除き、70 歳未満（HR=0.816）、65 歳未満（HR=0.866）及び 65 歳以上（HR=0.841）の部分集団では、全体集団の結果と同様の傾向がみられた。

70 歳未満及び 70 歳以上のいずれの年齢集団にも、ベースラインの人口統計学的特性の明らかな投与群間の差は認められなかった（表 2.7.3.6-1）。70 歳未満及び 70 歳以上のそれぞれの年齢集団の全生存期間について、投与群及び重要な予後因子を含めた Cox 比例ハザードモデルを個別に適用した結果、このモデルで調整された 70 歳以上の集団の全生存期間の HR は 0.922 となり、70 歳以上の集団について全体集団と同様の傾向がみられた（表 2.7.3.6-2）。投与群と年齢（70 歳未満及び 70 歳以上）の治療効果に対する交互作用の p 値は、全生存期間が 0.153、無増悪生存期間が 0.157 であり、有意な交互作用を示すものではないと考えた。さらに、年齢カテゴリー（65 歳未満、65 歳以上 70 歳未満、70 歳以上 75 歳未満、75 歳以上）ごとに全生存期間及び無増悪生存期間の HR を算出したところ、年齢増加に伴い治療効果が減弱する一貫した傾向はみられなかった（図 2.5.4-7）。

年齢集団間の曝露量に大きな違いはなく、また母集団薬物動態解析の結果、年齢とネシツムマブの薬物動態に有意な関連性は認められなかった（図 2.7.3.6-1 及び第 2.7.2.1.1.5 項）。また、全

生存期間及び腫瘍増殖抑制を指標とした統合モデルを構築し、曝露量－反応解析を実施した結果、年齢と有効性指標との間に関連性は認められなかった（表 2.7.3.6-3）。

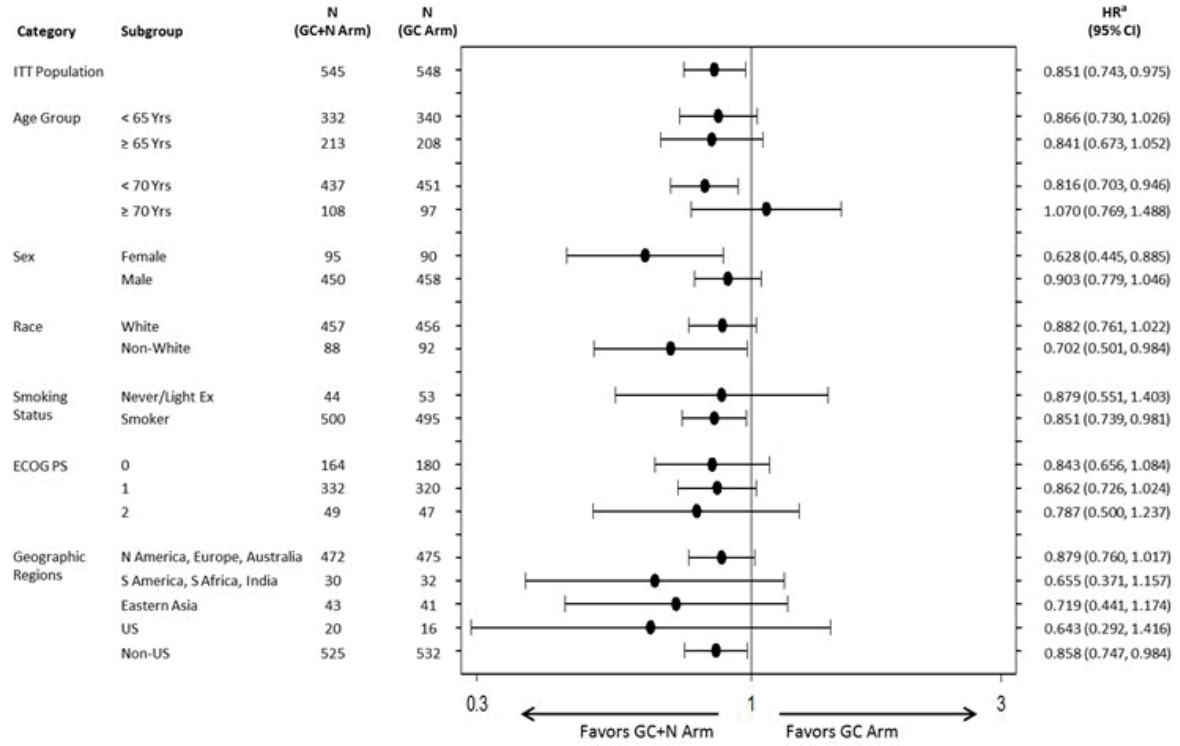
以上より、70 歳以上の集団に対しての治療効果を否定するものではないと考えた（第 2.7.3.2.1.3.5 項）。



Abbreviations: CI = confidence interval; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; HR = hazard ratio; ITT = intent to treat; N = number of patients; Yrs = years.

a Stratified HR for ITT population; unstratified HR for subgroups.

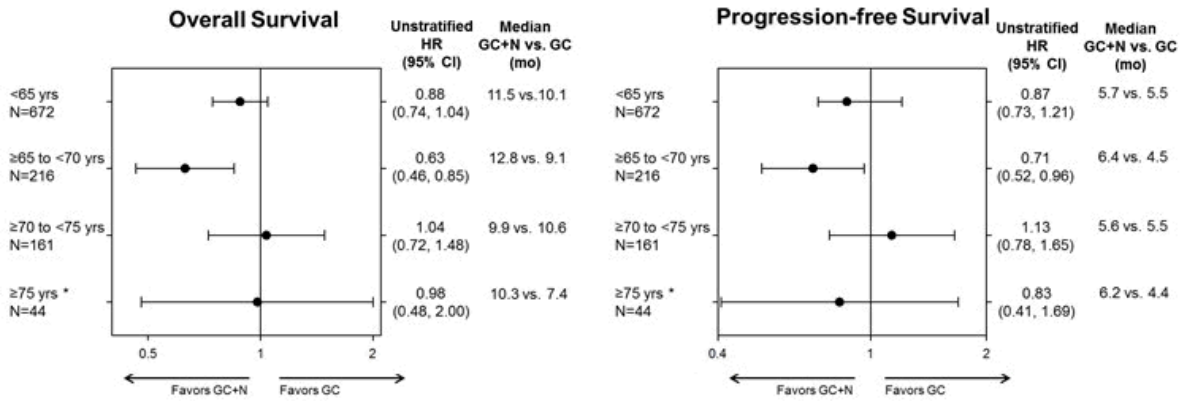
図 2.5.4-5　各部分集団の全生存期間のハザード比のフォレストプロット
（ITT 集団 － JFCC 試験）



Abbreviations: CI = confidence interval; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; HR = hazard ratio; ITT = intent to treat; N = number of patients; Yrs = years.

a Stratified HR for ITT population; unstratified HR for subgroups.

図 2.5.4-6　各部分集団の無増悪生存期間のハザード比のフォレストプロット
（ITT 集団 － JFCC 試験）



Abbreviations: CI = confidence interval; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; HR = hazard ratio; mo = month; ITT = intent-to-treat; N = number of patients; yrs = years.

* ad-hoc analysis

図 2.5.4-7　年齢別（65 歳未満／65 歳以上 70 歳未満／70 歳以上 75 歳未満／75 歳以上）の全生存期間（左図）及び無増悪生存期間（右図）のフォレストプロット（ITT 集団 － JFCC 試験）

東アジア／東アジア以外の部分集団解析

JFCC 試験の東アジア人集団の結果を、全体集団及び東アジア人以外の集団の結果と比較した。

東アジア人集団の GC+N 群（43 例）では、GC 群（41 例）と比較して全生存期間の延長が認められ、死亡のリスクが 19%減少した（HR=0.805）。この結果は、全体集団及び東アジア人以外の集団の結果と同様の傾向であった。他の有効性指標（無増悪生存期間、奏効率及び病勢コントロール率）にも改善が認められた。

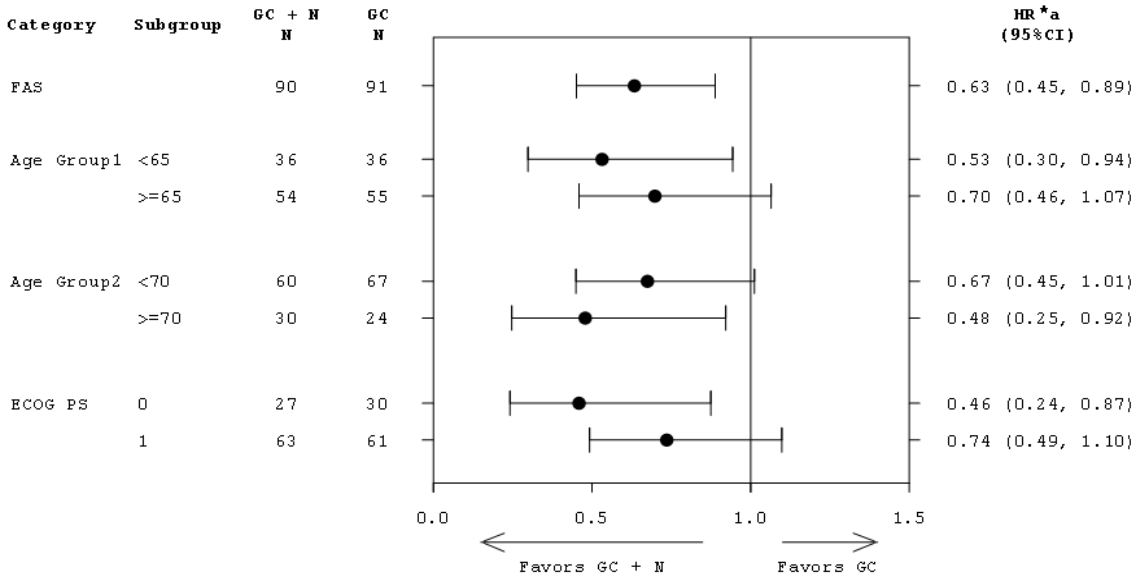
GC+N 群の治療効果は、東アジア人集団でも期待できると考えられた（第 2.7.3.2.1.4.3 項）。

(2)　JFCM 試験

各部分集団での全生存期間及び無増悪生存期間の HR に関するフォレストプロットをそれぞれ図 2.5.4-8 及び図 2.5.4-9 に示す。

事前に規定した全生存期間及び無増悪生存期間の部分集団解析は、年齢（65 歳未満／65 歳以上、70 歳未満／70 歳以上）、ECOG PS（0／1）を用いて行った。

全生存期間及び無増悪生存期間の部分集団解析の結果、いずれの部分集団でも、全体集団の結果と同様の傾向がみられた（第 2.7.3.2.2.4.5 項）。

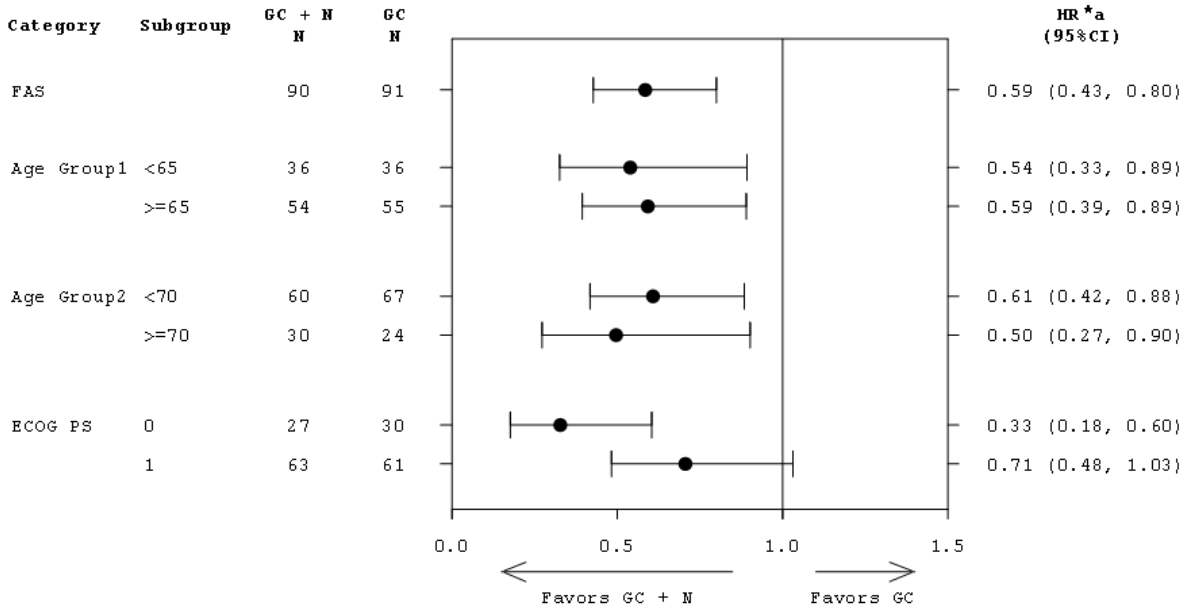


Abbreviations: CI = confidence interval; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; FAS = full analysis set; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; HR = hazard ratio; N = number of patients.

a Unstratified HR.

図 2.5.4-8 各部分集団の全生存期間のハザード比のフォレストプロット

（FAS ― JFCM 試験：第 2 相パート）



Abbreviations: CI = confidence interval; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; FAS = full analysis set; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; HR = hazard ratio; N = number of patients.

a Unstratified HR.

図 2.5.4-9 各部分集団の無増悪生存期間のハザード比のフォレストプロット

（FAS ― JFCM 試験：第 2 相パート）

2.5.4.2.2.6 ヘルスアウトカムの評価

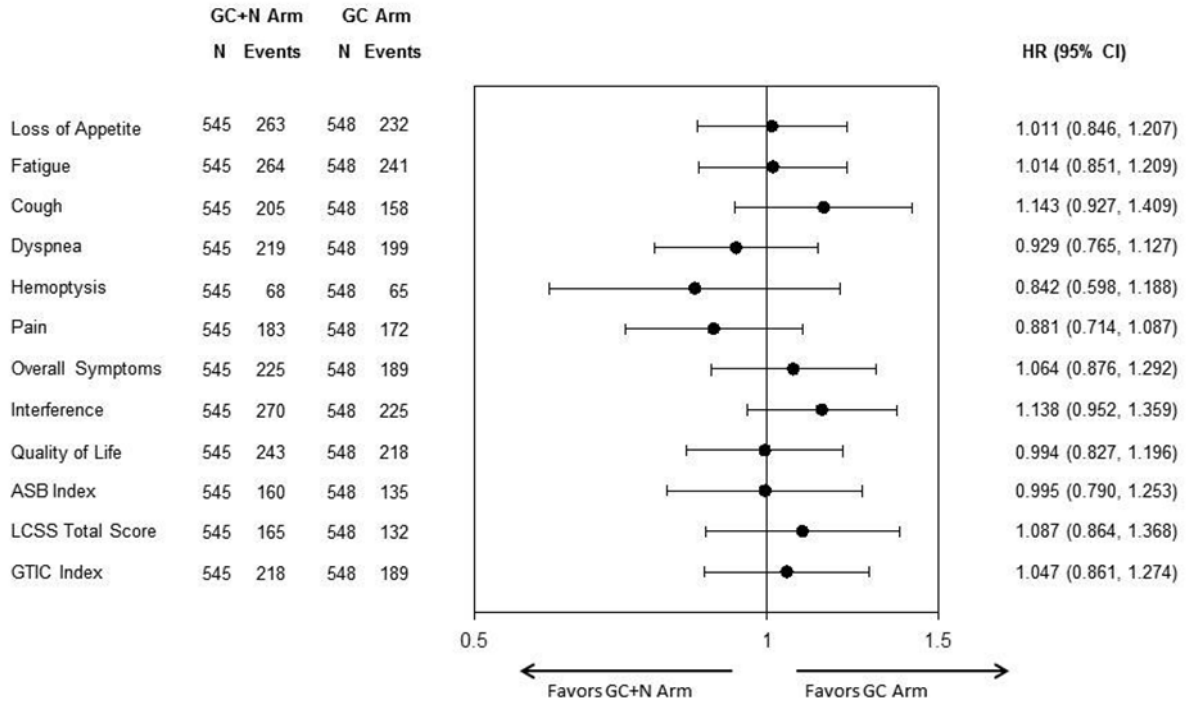
2.5.4.2.2.6.1 Lung Cancer Symptom Scale（LCSS）

(1) JFCC 試験

LCSS 12 項目［9 つの各項目のスコアと全 9 項目の平均値、平均症状負担インデックス（ASBI：LCSS の肺癌特有の症状に関する 6 項目の平均値）、及び全般 3 項目複合インデックス（GTIC）を含む］の無作為化された日から最初の悪化が認められた日までの期間を計算し、解析した。HR 及び 95%信頼区間は割り付けられた投与群を因子とした Cox 比例ハザードモデルにより推定した。悪化とは、ベースラインの値から 15 mm以上の増加と定義した（de Marinis et al. 2008）。HR 及び 95%信頼区間のフォレストプロットを図 2.5.4-10 に示す。

GC+N 群の 545 例中 481 例（88.3%）、及び GC 群の 548 例中 482 例（88.0%）が、ベースライン及びベースライン以降の 1 時点以上で LCSS の評価を行った。その結果､いずれの項目も HR の 95%信頼区間は 1.0 をまたいでいた。

LCSS の解析結果は、投与群間の一貫した差、又は注目すべき差を示唆するものではなかった（第 2.7.3.2.1.3.6.1 項）。



Abbreviations: ASB = average symptom burden; CI = confidence interval; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; GTIC = global three-item composite; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; LCSS = lung cancer symptom scale; N = number of patients.

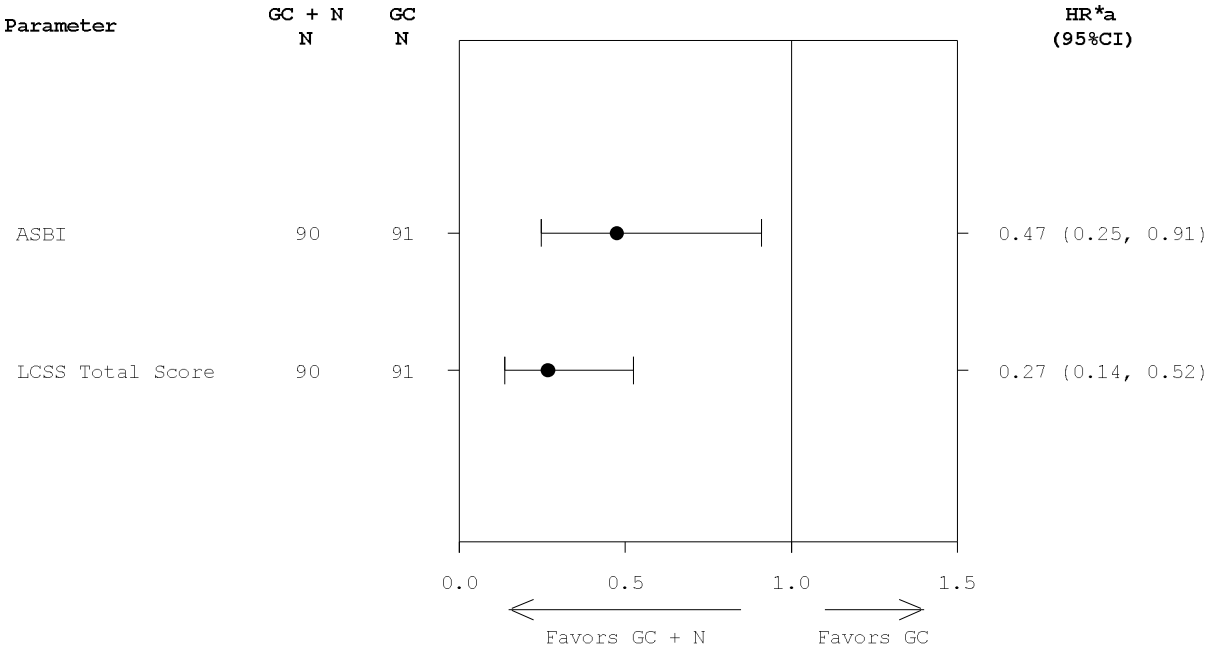
図 2.5.4-10 LCSS スコアの最初の悪化までの期間のハザード比のフォレストプロット
（非層別解析、ITT 集団 － JFCC 試験）

(2) JFCM 試験

LCSS 全 9 項目の平均値及び ASBI の無作為化された日から最初の悪化までの期間の HR 及び 95%信頼区間のフォレストプロットを図 2.5.4-11 に示す。

GC+N 群の 90 例中 89 例（98.9%）、及び GC 群の 91 例全例（100%）が、ベースライン及びベースライン以降の 1 時点以上で LCSS の評価を行った。

その結果、LCSS 全 9 項目の平均値及び ASBI のいずれも GC+N 群で GC 群よりスコアの悪化までの期間延長が認められた（それぞれ HR=0.27、95%信頼区間：0.14～0.52 及び HR=0.47、95%信頼区間：0.25～0.91）（第 2.7.3.2.2.4.6.1 項）。



Abbreviations: ASBI = average symptom burden index; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; GC = gemcitabine and cisplatin; GC + N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; HR = hazard ratio; LCSS = Lung Cancer Symptom Scale; N = number of patient in category.

a Unstratified HR.

図 2.5.4-11 LCSS スコアの最初の悪化までの期間のハザード比のフォレストプロット（非層別解析、FAS － JFCM 試験：第 2 相パート）

2.5.4.2.2.6.2 EQ-5D

(1) JFCC 試験

GC+N 群の 545 例中 484 例（88.8%）、及び GC 群の 548 例中 489 例（89.2%）が、ベースライン及びベースライン以降の 1 時点以上で EQ-5D の評価を行った。

GC+N 群及び GC 群の大部分の被験者は、5 項目のいずれの質問に関しても、各評価時点（第 1～第 6 サイクル）で「問題なし」又は「多少問題あり」と回答した。5 項目のいずれかの質問に関して、「非常に問題あり」と回答した被験者は、両投与群ともに 6.5%未満であった。ベースライン及び第 1～第 6 サイクルの EQ-5D インデックススコア及び視覚的評価スケール（VAS）スコアは、投与群間で同様であった。EQ-5D インデックススコア及び VAS スコアの解析結果からは、投与群間の一貫した差、又は注目すべき差は示唆されなかった（第 2.7.3.2.1.3.6.2 項）。

(2) JFCM 試験

GC+N 群の 90 例中 89 例（98.9%）、及び GC 群の 91 例全例（100%）が、ベースライン及びベースライン以降の 1 時点以上で EQ-5D の評価を行った。

ベースライン及び第 1～第 4 サイクルの EQ-5D インデックススコア及び VAS スコアは、投与群間で同様であった。

EQ-5D インデックススコア及び VAS スコアの解析結果からは、投与群間の一貫した差、又は注目すべき差は示唆されなかった（第 2.7.3.2.2.4.6.2 項）。

2.5.4.2.2.7 探索的評価：EGFR 蛋白発現と有効性の関係

(1) JFCC 試験

EGFR 蛋白発現と全生存期間及び無増悪生存期間の関係について、事前に計画した探索的評価を行った。EGFR 蛋白発現は、免疫組織化学（IHC）法で行い、「染色強度」と「染色割合」を考慮した指標である H スコアにより評価した。詳細は、第 2.7.3.2.1.3.7 項を参照。

ITT 集団の 1093 例中、検体の評価が可能であった 982 例（GC+N 群 486 例、GC 群 496 例、ITT 集団の 89.8%）を、translational Research（TR）集団とした。TR 集団及び ITT 集団の間、又はそれぞれの集団の投与群間のベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性に差はなかった。

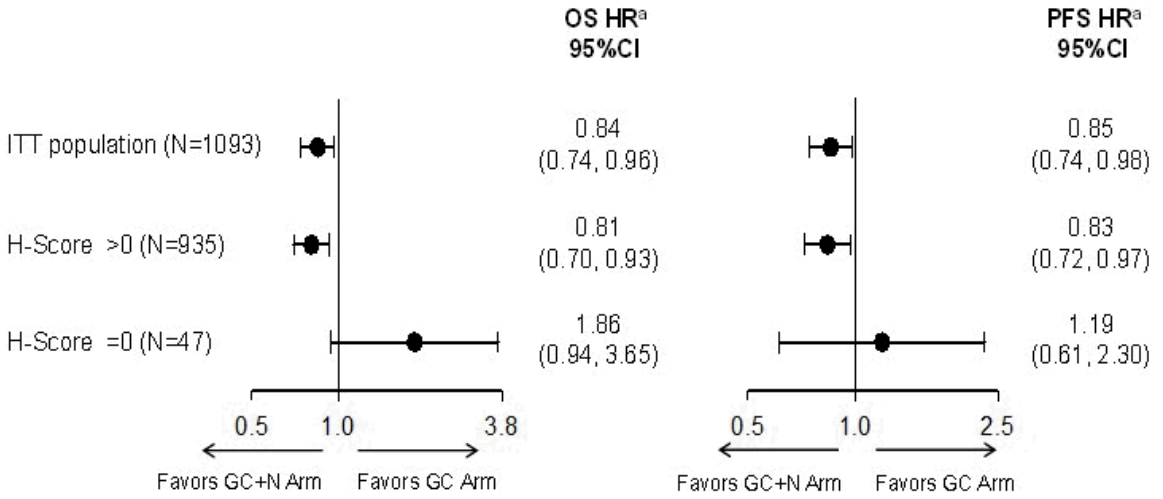
H スコアが 200 以上の被験者の割合は全体の 38.1%（374 例、GC+N 群 191 例、GC 群 183 例）、H スコアが 200 未満（H スコア=0 も含む）の被験者の割合は 61.9%（608 例、GC+N 群 295 例、GC 群 313 例）であった。H スコア 200 をカットポイントとした評価では、全生存期間と無増悪生存期間の間で部分集団の HR の一貫した関係は認められなかった。本試験では、H スコア 200 のカットポイントは効果予測因子とはならなかった。

また、subpopulation treatment effect pattern plot（STEPP）法を用いて、H スコアによる EGFR 蛋白発現レベルと全生存期間及び無増悪生存期間の関係を評価した。その結果、一定の直線傾向又は明らかなカットポイントは認められなかった。また、H スコアが低い場合に HR が 1 を超える傾向が認められた。

H スコア（0 超と 0）ごとの全生存期間及び無増悪生存期間の HR のフォレストプロットを図 2.5.4-12 に示す。

EGFR 蛋白を発現している被験者（H スコア 0 超、GC+N 群 462 例、GC 群 473 例）では、全生存期間及び無増悪生存期間の HR はそれぞれ 0.81（95%信頼区間：0.70～0.93）及び 0.83（95%信頼区間：0.72～0.97）であったのに対し、EGFR 蛋白を発現していない被験者（H スコア＝0、GC+N 群 24 例、GC 群 23 例）ではそれぞれ 1.86（95%信頼区間：0.94～3.65）及び 1.19（95%信頼区間：0.61～2.30）であった。

EGFR 蛋白発現が検出されなかった被験者は少数であり、何らかの結論を導くことは困難であった。



Abbreviations: CI = confidence interval; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; N = number of patients in population; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; TR = translational research.

[a] Stratified HR for ITT population; unstratified HR for H-Scores >0 and =0.

図 2.5.4-12 H スコア（0 超／0）ごとの全生存期間及び無増悪生存期間のハザード比のフォレストプロット（TR 集団 － JFCC 試験）

(2) JFCM 試験

EGFR 蛋白発現（陽性／陰性）と全生存期間、無増悪生存期間、及び奏効率の関係について、事前に計画した探索的評価を行った。EGFR 蛋白発現は、Dako EGFR PharmDx kit を用いて IHC 法で評価した。詳細は、第 2.7.3.2.2.4.7 項を参照。

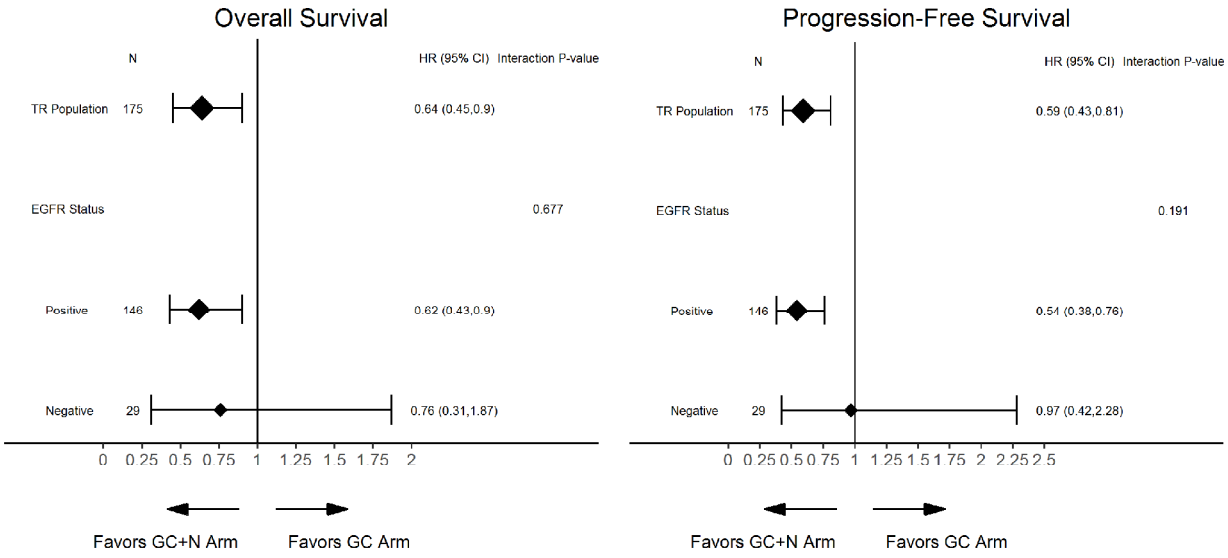
FAS の 181 例中、検体の評価が可能であった 175 例（GC+N 群 87 例、GC 群 88 例、FAS の 96.7%）を TR 集団とした。TR 集団及び FAS の間、又はそれぞれの集団の投与群間のベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性に差はなかった。

EGFR 蛋白発現（陽性／陰性）別での全生存期間及び無増悪生存期間の HR のフォレストプロットを図 2.5.4-13 に示す。

EGFR 蛋白発現が陽性の被験者（GC+N 群 69 例、GC 群 77 例）では、全生存期間及び無増悪生存期間の HR はそれぞれ 0.62（95%信頼区間：0.43～0.90）及び 0.54（95%信頼区間：0.38～0.76）であったのに対し、EGFR 蛋白発現が陰性の被験者（GC+N 群 18 例、GC 群 11 例）ではそれぞれ 0.76（95%信頼区間：0.31～1.87）及び 0.97（95%信頼区間：0.42～2.28）であった。

EGFR 蛋白発現が陽性の被験者の奏効率は、GC+N 群及び GC 群でそれぞれ 53.6%及び 18.2%であったが、EGFR 蛋白発現が陰性の被験者では、それぞれ 38.9%及び 45.5%であった。奏効率についての投与群と EGFR 蛋白発現（陽性／陰性）の治療効果に対する交互作用の p 値は 0.028 であり、統計学的に有意であった。

EGFR 蛋白発現が陰性の被験者は少数であり、何らかの結論を導くことは困難であった。



Abbreviations: CI = confidence interval; EGFR = epidermal growth factor receptor; HR = hazard ratio; N = number of patients in category; GC =gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; TR = translational research.

図 2.5.4-13　EGFR 蛋白発現（陽性／陰性）別の全生存期間及び無増悪生存期間のハザード比のフォレストプロット（TR 集団 － JFCM 試験）

2.5.4.3　有効性のまとめ

JFCC 試験の結果、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）に併用することにより、化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）のみと比較して、主要評価項目である全生存期間の統計学的に有意な延長が認められた（p=0.0120）。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）。全生存期間の中央値は、GC+N 群で GC 群より長く、GC+N 群及び GC 群でそれぞれ 11.5 ヵ月及び 9.9 ヵ月であった。Kaplan-Meier 曲線は、GC+N 群の方が良好であることを示す 2 曲線の乖離が早期に認められ、その乖離は試験期間を通して維持された。事前に規定した感度分析の結果でも、主要解析で示された全生存期間の結果の頑健性が確認された。

ネシツムマブの化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）への上乗せの効果は、無増悪生存期間の延長によっても支持された。GC+N 群では、GC 群と比較して統計学的に有意に無増悪生存期間が延長し（p=0.0201）、GC 群と比較して疾患進行又は死亡のリスクが 15%減少した（HR=0.851）。GC+N 群及び GC 群の奏効率は、それぞれ 31.2%及び 28.8%（p=0.400）、病勢コントロール率はそれぞれ 81.8%及び 77.0%であった（p=0.043）。

全生存期間及び無増悪生存期間の部分集団解析の結果は、各部分集団でおおむね全体集団と同様の傾向がみられた。

LCSS の解析結果、並びに EQ-5D インデックススコア及び VAS スコアの解析結果からは、投与群間の一貫した差、又は注目すべき差は示唆されなかったことから、ネシツムマブを化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）に追加しても、被験者の健康関連クオリティ・オブ・ライフ（QOL）に悪影響を及ぼさないと考えられた。

以上より、化学療法未治療の進行又は再発の Sq CLC 患者に対して、ネシツムマブを化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）と併用することが有用であることが示された。

国内で実施した JFCM 試験の第 2 相パートの結果、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）に併用することで、化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）のみと比較して、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）。全生存期間の中央値は、GC+N 群で GC 群より長く、GC+N 群及び GC 群でそれぞれ 14.9 ヵ月及び 10.8 ヵ月（投与群間の差約 4.1 ヵ月）であったことから、GC+N 群で GC 群と比較して全生存期間の臨床的に意味のある延長が示された。Kaplan-Meier 曲線は、GC+N 群の方が良好であることを示す 2 曲線の乖離が早期に認められ、その乖離は試験期間を通して維持された（p=0.0161）。

ネシツムマブの化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）への上乗せの効果は、無増悪生存期間の延長によっても支持された。GC+N 群では、GC 群と比較して疾患進行又は死亡のリスクが 44%減少した（HR=0.562）。GC+N 群及び GC 群のそれぞれ 46 例及び 19 例に PR が認められ、奏効率はそれぞれ 51.1%及び 20.9%、病勢コントロール率はそれぞれ 93.3%及び 80.2%であった。

全生存期間及び無増悪生存期間の部分集団解析の結果、いずれの部分集団でも、全体集団の結果と同様の傾向がみられた。

LCSS の解析の結果、LCSS 全 9 項目の平均値及び ASBI のいずれも GC+N 群で GC 群よりスコアの悪化までの期間延長が認められた（それぞれ HR=0.27、HR=0.47）。また、EQ-5D インデックススコア及び VAS スコアの解析結果からは、投与群間の一貫した差、又は注目すべき差は示唆されなかったことから、ネシツムマブを化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）に追加しても、被験者の健康関連 QOL に悪影響を及ぼさないと考えられた。

以上より、外国で実施した JFCC 試験と同様に、国内で実施した JFCM 試験でも、ネシツムマブを化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）と併用することの有効性が示された。ネシツムマブの投与量については、体重による調整は不要であると考えられ、さらに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いと考えられた（第 2.5.3.2.2 項）。上述の臨床試験成績を踏まえ、推奨用法・用量は、海外添付文書と同様に、1 サイクルを 3 週間とし、ネシツムマブ 800 mg を Day 1 及び Day 8 に、シスプラチン 75 mg/m^2（Day 1 に投与）及びゲムシタビン 1250 mg/m^2（Day 1 及び Day 8 に投与）と併用することとした。

以上、ネシツムマブと化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）の併用療法は、化学療法未治療の進行又は再発の Sq CLC 患者に対する選択肢として、国内でも有用であると考える。

2.5.5 安全性の概括評価

本項には、外国第 3 相試験である JFCC 試験及び国内第 1b/2 相試験である JFCM 試験の安全性の結果を要約する。JFCM 試験の結果は、第 2 相パートの結果を記載し、第 1b 相パートの結果は第 2.7.4 項に示す。また、参考として扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌患者を対象とした JFCB 試験の結果も示す。その他の第 1 相試験（評価資料とした JFCA 試験も含む）及び第 2 相試験の結果は、特に注目すべき有害事象の結果を第 2.7.4 項に示し、その他の安全性の結果は第 2.7.6 項に示した。JFCC 試験及び JFCM 試験の試験デザインは第 2.5.4 項に示した。

本項では、ネシツムマブと化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）の併用療法群（GC+N 群）の被験者がネシツムマブを化学療法と併用した期間を「化学療法（Ctx）期」と示し、化学療法終了後にネシツムマブ単独で投与を継続した期間のことを「継続期」と示す。一部の表では、GC+N 群と GC 群との適切な比較を可能とするため、GC+N 群の試験期間全体及び化学療法期の結果を示す。

2.5.5.1 臨床的安全性の要約

2.5.5.1.1 治験薬の曝露状況

JFCC 試験及び JFCM 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、JFCC 試験では最大 6 サイクル、JFCM 試験では最大 4 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 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。

(1) JFCC 試験

JFCC 試験では、無作為割付され、治験薬を 1 回以上投与された 1079 例を安全性解析対象とした（GC+N 群 538 例、GC 群 541 例）。

試験期間全体（化学療法期及び継続期）の GC+N 群のネシツムマブの投与サイクル数の中央値は 6.0 サイクル、投与回数の中央値は 12.0 回であった。ネシツムマブの相対用量強度の中央値は 94.4%であった。化学療法期の終了後にネシツムマブ単独投与を継続した被験者（275 例、51.1%）での、継続期のネシツムマブ単独投与の投与サイクル数の中央値は 4.0 サイクル（追加投与回数の中央値は 8.0 回）であり、継続投与期間の中央値は 12.1 週であった。

化学療法（ゲムシタビン及びシスプラチン）への曝露状況（曝露期間の中央値及び相対用量強度の中央値）は両投与群で同様であり、投与サイクル数の中央値は GC+N 群及び GC 群（以下同順）でそれぞれ 6.0 サイクル及び 5.0 サイクルであった。ゲムシタビンの相対用量強度の中央値は両投与群ともに約 86%、シスプラチンの相対用量強度の中央値は両投与群ともに約 95%であった（第 2.7.4.1.2.1 項）。

ゲムシタビン及びシスプラチンのサイクル開始延期及び減量を行った被験者の割合は、両投与群でおおむね同様であった（表 2.7.4.1-5）。

(2) JFCM 試験

JFCM 試験の第 2 相パートでは、無作為割付され、治験薬を 1 回以上投与された 181 例を安全性解析対象とした（GC+N 群 90 例、GC 群 91 例）。

試験期間全体（化学療法期及び継続期）の GC+N 群でのネシツムマブの投与期間の中央値は 18.3 週、投与サイクル数の中央値は 6.0 サイクル、投与回数の中央値は 11.0 回であった。ネシツムマブの相対用量強度の中央値は、90.8%であった。化学療法期の終了後にネシツムマブ単独投与を継続した被験者（65 例、72.2%）の継続投与期間の中央値は 6.1 週、継続期のネシツムマブ単独投与の投与サイクル数の中央値は 2.0 サイクル（追加投与回数の中央値は 4.0 回）であった。

化学療法（ゲムシタビン及びシスプラチン）への曝露状況（曝露期間の中央値及び相対用量強度の中央値）は両投与群で同様であり、投与サイクル数の中央値は、GC+N 群及び GC 群のいずれも 4.0 サイクルであった。ゲムシタビンの相対用量強度の中央値は、GC+N 群及び GC 群でそれぞれ 80.9%及び 80.8%、シスプラチンの相対用量強度の中央値はそれぞれ 93.7%及び 92.9%であった（第 2.7.4.1.2.2 項）。

治験薬の投与を中断した被験者は、いずれの投与群でも 10%以下であった。ゲムシタビン及びシスプラチン投与延期及びサイクル開始延期を行った被験者の割合は、両投与群で同様であった（表 2.7.4.1-9）。

2.5.5.1.2 有害事象の要約

JFCC 試験及び JFCM 試験（第 2 相パート）の有害事象の要約を表 2.5.5-1 に示す。

(1) JFCC 試験

試験期間全体の有害事象の発現割合は、GC+N 群及び GC 群（以下同順）でそれぞれ 99.1%及び 97.8%であり、投与群間の差は約 1%であった。一方、グレード 3 以上の有害事象、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（グレード 3 以上の有害事象：72.1%、61.6%、重篤な有害事象：47.8%、37.5%）。GC+N 群の化学療法期と GC 群の比較でも、グレード 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、GC+N 群で GC 群より約 5～6%高かった（グレード 3 以上の有害事象：67.7%、61.6%、重篤な有害事象：42.6%、37.5%）。

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%）。GC+N 群の化学療法期と GC 群の比較では、投与群間の差は約 1%であった（9.3%、10.5%）。両投与群ともに、最も多かった死亡に至った有害事象は非小細胞肺癌（有害事象として記録した原疾患の増悪に関する記載に基づく基本語）であった（4.5%、3.5%）。なお、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%）（第 2.5.5.1.4 項）。

(2) JFCM 試験

試験期間全体の有害事象の発現割合及び治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現割合は、GC+N 群及び GC 群のいずれも 100%であった。グレード 3 以上の有害事象の発現割合は、GC+N 群及び GC 群（以下同順）でそれぞれ 82.2%及び 81.3%であり、投与群間の差は約 1%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 群の化学療法期と GC 群の比較でも、重篤な有害事象の発現割合は、GC+N 群で GC 群より約 5%高かった（30.0%、24.2%）。試験期間全体の治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象の発現割合は、GC+N 群で GC 群より約 5%高かった（治験薬の投与中止に至った有害事象：12.2%、6.6%、治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象：6.7%、1.1%）（表 2.7.4.2-3）。

治験薬投与中又は最終投与後 30 日以内の有害事象による死亡は認められなかった。

(3) JFCC 試験と JFCM 試験の結果の比較

試験期間全体の有害事象の発現割合に、JFCC 試験と JFCM 試験の間で大きな差は認められなかった。GC+N 群のグレード 3 以上の有害事象の発現割合は、JFCC 試験より JFCM 試験で約 10%高かった（JFCC 試験の GC+N 群 72.1%、JFCM 試験の GC+N 群 82.2%）。GC 群の発現割合も、JFCC 試験より JFCM 試験で約 20%高かった（JFCC 試験の GC 群 61.6%、JFCM 試験の GC 群 81.3%）。

GC+N 群の重篤な有害事象の発現割合は、JFCC 試験で JFCM 試験より 10%以上高かった（JFCC 試験の GC+N 群 47.8%、JFCM 試験の GC+N 群 35.6%）。GC 群の発現割合も、JFCC 試験で JFCM 試験より 10%以上高かった（JFCC 試験の GC 群 37.5%、JFCM 試験の GC 群 24.2%）。

GC+N 群のいずれかの治験薬の中止に至った有害事象の発現割合は、JFCC 試験で JFCM 試験より約 20%高かった（JFCC 試験の GC+N 群 31.2%、JFCM 試験の GC+N 群 12.2%）。GC 群の発現割合も、JFCC 試験で JFCM 試験より約 20%高かった（JFCC 試験の GC 群 24.6%、JFCM 試験の GC 群 6.6%）。JFCC 試験では死亡に至った有害事象の発現割合は GC+N 群及び GC 群でそれぞれ 12.3%及び 10.5%であったが、JFCM 試験ではいずれの投与群にも認められなかった。

表 2.5.5-1 有害事象の要約（安全性解析対象集団 ー JFCC 試験、JFCM 試験）

	JFCC			JFCM		
	GC+N N = 538 n (%)		GC N = 541 n (%)	GC+N N = 90 n (%)		GC N = 91 n (%)
Adverse Event	Overall	Ctx Phase Only	Overall	Overall	Ctx Phase Only	Overall
Patients with ≥ 1 TEAE	533 (99.1)	533 (99.1)	529 (97.8)	90 (100.0)	90 (100.0)	91 (100.0)
Related to study treatment	518 (96.3)	518 (96.3)	501 (92.6)	90 (100.0)	90 (100.0)	91 (100.0)
Patients with ≥ 1 TEAE Grade ≥ 3	388 (72.1)	364 (67.7)	333 (61.6)	74 (82.2)	65 (72.2)	74 (81.3)
Related to study treatment	304 (56.5)	295 (54.8)	263 (48.6)	63 (70.0)	60 (66.7)	62 (68.1)
Patients with ≥ 1 treatment-emergent SAE	257 (47.8)	229 (42.6)	203 (37.5)	32 (35.6)	27 (30.0)	22 (24.2)
Related to study treatment	158 (29.4)	147 (27.3)	104 (19.2)	21 (23.3)	20 (22.2)	11 (12.1)
Patients who discontinued any study drug due to an AE	168 (31.2)	153 (28.4)	133 (24.6)	11 (12.2)	9 (10.0)	6 (6.6)
Patients with a TEAE with outcome death	66 (12.3)[a]	50 (9.3)[a]	57 (10.5)[a]	0	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; Ctx = chemotherapy; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; N = number of treated patients; n = number of patients in category; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Includes fatal cases of disease progression.

2.5.5.1.3 有害事象

2.5.5.1.3.1 治験薬との因果関係を問わない有害事象

(1) JFCC 試験

試験期間全体の有害事象の発現割合は、GC+N 群及び GC 群（以下同順）でそれぞれ 99.1%及び 97.8%であり、投与群間の差は約 1%であった。

GC+N 群で GC 群より発現割合が 5%以上高かった有害事象（基本語）は、発疹（43.7%、5.5%）、低マグネシウム血症（29.6%、15.2%）、ざ瘡様皮膚炎（15.1%、0.6%）、体重減少（13.4%、6.3%）、ざ瘡（8.7%、0.6%）、そう痒症（7.1%、0.9%）、爪囲炎（6.7%、0.2%）、及び皮膚乾燥（6.5%、1.5%）であった。これらの事象の発現割合の投与群間の差は、GC+N 群の化学療法期と GC 群の比較でも認められた。

グレード 3 以上の有害事象の発現割合は、GC+N 群で GC 群より約 10%高かった（72.1%、61.6%）。GC+N 群の化学療法期と GC 群の比較では、投与群間の発現割合の差は約 6%であった（67.7%、61.6%）。グレード 4 及びグレード 5 の有害事象の発現割合の投与群間の差は 2%未満であり（グレード 4：13.8%、13.9%、グレード 5：12.3%、10.5%）、試験期間全体でのグレード 3 以上の有害事象の発現割合の投与群間の差は、主としてグレード 3 の有害事象に起因したものであった（表 2.7.4.2-7）。

GC+N 群の発現割合が GC 群より 2%以上高かったグレード 3 以上の事象（基本語）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 GC 群より 1%以上高かったグレード 4 の有害事象（基本語）は、低マグネシウム血症（2.4%、0%）のみであった（第 2.7.4.2.1.2.1.1 項）。

なお、発疹及び低マグネシウム血症は、特に注目すべき有害事象に含まれた事象であり、別途検討された（第 2.5.5.1.8 項）。

(2) JFCM 試験

試験期間全体の有害事象の発現割合は、GC+N 群及び GC 群のいずれも 100%であった。

GC+N 群で GC 群より発現割合が 10%以上高かった有害事象（基本語）は、ざ瘡様皮膚炎（GC+N 群 80.0%、GC 群 6.6%、以下同順）、食欲減退（70.0%、52.7%）、白血球数減少（54.4%、42.9%）、皮膚乾燥（53.3%、8.8%）、爪囲炎（48.9%、0%）、口内炎（41.1%、12.1%）、低マグネシウム血症（38.9%、8.8%）、味覚異常（21.1%、9.9%）、及び鼻出血（13.3%、2.2%）であった。これらの事象の投与群間の差は、GC+N 群の化学療法期と GC 群の比較でも認められた。これらの事象のうち、グレード 3 以上の事象の発現割合に投与群間で 2%以上の差がみられたものは、白血球数減少（25.6%、22.0%）、食欲減退（11.1%、4.4%）、ざ瘡様皮膚炎（5.6%、0%）、爪囲炎（4.4%、0%）、及び低マグネシウム血症（4.4%、0%）であった。

グレード 3 以上の有害事象の投与群間の発現割合の差は約 1%であった（82.2%、81.3%）。

グレード 4 の有害事象の発現割合は、GC+N 群で GC 群より 10%以上高かった（28.9%、15.4%）。これらの事象の発現割合の投与群間の差は、GC+N 群の化学療法期と GC 群の比較でも認められた（22.2%、15.4%）。グレード 5 の事象はいずれの投与群でも認められなかった（表 2.7.4.2-14）。

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（基本語）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（第 2.7.4.2.1.2.2.1 項）。

なお、好中球数減少、発熱性好中球減少症、及びざ瘡様皮膚炎は、特に注目すべき有害事象及びその他の統合された有害事象に含まれた事象であり、別途検討された（第 2.5.5.1.8 項）。

(3) JFCC 試験と JFCM 試験の結果の比較

GC+N 群の発現割合が JFCC 試験より JFCM 試験で 10%超高かった有害事象のうち、JFCM 試験の GC+N 群の発現割合が GC 群より 10%超高かった事象（基本語）は、ざ瘡様皮膚炎（JFCC 試験の GC+N 群 15.1%、JFCM 試験の GC+N 群 80.0%、以下同順）、食欲減退（29.6%、70.0%）、白血球数減少（1.7%、54.4%）、皮膚乾燥（6.5%、53.3%）、爪囲炎（6.7%、48.9%）、口内炎（11.0%、41.1%）、及び味覚異常（6.1%、21.1%）であった。GC+N 群の発現割合が JFCC 試験より JFCM 試験で 15%超低かった事象（基本語）は、好中球減少症（42.4%、14.4%）、発疹（43.7%、11.1%）、血小板減少症（20.4%、3.3%）、及び無力症（23.2%、2.2%）であった。

GC+N 群の食欲減退、味覚異常、及び口内炎の発現割合は JFCC 試験より JFCM 試験で高かったが、JFCM 試験の GC+N 群でのグレード 3 以上の事象の発現割合は、食欲減退が 11.1%、及び口内炎が 1.1%であった。

GC+N 群の発現割合が JFCC 試験より JFCM 試験で 5%超高かったグレード 3 以上の有害事象のうち、JFCM 試験の GC+N 群の発現割合が GC 群より 5%超高かった事象（基本語）は、好中球

数減少（JFCC 試験の GC+N 群 0.6%、JFCM 試験の GC+N 群 42.2%、以下同順）、発熱性好中球減少症（0.7%、12.2%）、及び食欲減退（0.9%、11.1%）であった。JFCC 試験では GC+N 群のグレード 3 以上の低マグネシウム血症の発現割合が GC 群より 5%超高かったが（GC+N 群 8.7%、GC 群 1.1%）、JFCM 試験では投与群間の発現割合の差は 5%未満であった（GC+N 群 4.4%、GC 群 0%）（第 2.7.4.5.1.5.4.1 項）。

なお、JFCC 試験と JFCM 試験の間に、有害事象の報告用語の違い（好中球減少症と好中球数減少など）が認められた。臨床的に同様の意味を持つ複数の有害事象の基本語をまとめ、「特に注目すべき有害事象」及び「その他の統合された有害事象」として解析した結果の JFCC 試験と JFCM 試験の結果の比較は、第 2.5.5.1.8 項を参照。

2.5.5.1.3.2 治験薬との因果関係を否定できない有害事象

(1) JFCC 試験

治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現割合は、GC+N 群及び GC 群（以下同順）でそれぞれ 96.3%及び 92.6%であった。

GC+N 群で GC 群より発現割合が 5%以上高かった事象（基本語）は、発疹（42.2%、4.1%）、低マグネシウム血症（26.8%、12.0%）、ざ瘡様皮膚炎（15.1%、0.4%）、ざ瘡（8.7%、0.4%）、爪囲炎（6.3%、0%）、皮膚乾燥（5.9%、0.7%）、及びそう痒症（5.9%、0.6%）、であった。

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割合は 89.4%であり、発現割合が 20%以上であった事象は、発疹（41.3%）及び低マグネシウム血症（23.4%）であった。

ゲムシタビンとの因果関係を否定できない有害事象の発現割合は、両投与群で同様であった（88.8%、90.8%）。いずれかの投与群で発現割合が 30%以上であった事象は、悪心（42.4%、45.1%）、好中球減少症（41.4%、43.8%）及び貧血（33.8%、36.8%）であった。

治験薬との因果関係を否定できないグレード 3 以上の有害事象のうち、GC+N 群で GC 群より発現割合が 2%以上高かった事象（基本語）は、低マグネシウム血症（8.2%、0.9%）及び発疹（3.7%、0.2%）であった。

ネシツムマブとの因果関係を否定できないグレード 3 以上の有害事象の発現割合は 36.2%であり、発現割合が 5%以上であった事象（基本語）は、好中球減少症（7.8%）及び低マグネシウム血症（6.9%）であった。

ゲムシタビンとの因果関係を否定できないグレード 3 以上の有害事象の発現割合は、両投与群で同様であった（46.3%、45.8%）。いずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった事象（基本語）は、好中球減少症（23.0%、25.9%）、血小板減少症（9.5%、9.4%）、貧血（8.2%、8.7%）、及び白血球減少症（3.7%、6.1%）であった（第 2.7.4.2.1.2.1.2 項）。

(2) JFCM 試験

治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現割合は、GC+N 群及び GC 群のいずれも 100%であった。

GC+N 群で GC 群より発現割合が 10%以上高かった事象（基本語）は、ざ瘡様皮膚炎（GC+N 群 80.0%、GC 群 3.3%、以下同順）、食欲減退（66.7%、49.5%）、皮膚乾燥（52.2%、2.2%）、

爪囲炎（48.9%、0%）、口内炎（38.9%、8.8%）、低マグネシウム血症（37.8%、8.8%）、及び味覚異常（20.0%、7.7%）であった。

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割合は 98.9%であり、発現割合が30%以上であった事象（基本語）は、ざ瘡様皮膚炎（78.9%）、皮膚乾燥（52.2%）、爪囲炎（48.9%）、低マグネシウム血症（37.8%）、食欲減退（35.6%）、及び口内炎（31.1%）であった。

ゲムシタビンとの因果関係を否定できない有害事象の発現割合は、GC+N 群及び GC 群でそれぞれ 100%及び 98.9%であった。いずれかの投与群で発現割合が 30%以上であった事象（基本語）は、血小板数減少（52.2%、49.5%）、好中球数減少（51.1%、46.2%）、食欲減退（50.0%、41.8%）、白血球数減少（47.8%、40.7%）、貧血（45.6%、53.8%）、悪心（44.4%、44.0%）、及び便秘（40.0%、42.9%）であった。

治験薬との因果関係を否定できないグレード 3 以上の有害事象のうち、GC+N 群で GC 群より発現割合が 5%以上高かった事象（基本語）は、発熱性好中球減少症（10.0%、3.3%）、食欲減退（10.0%、4.4%）、及びざ瘡様皮膚炎（5.6%、0%）であった。

ネシツムマブとの因果関係を否定できないグレード 3 以上の有害事象の発現割合は 44.4%であった。発現割合が 10%以上の事象（基本語）は認められなかった。

ゲムシタビンとの因果関係を否定できないグレード 3 以上の有害事象の発現割合は、GC+N 群及び GC 群でそれぞれ 60.0%及び 64.8%であった。いずれかの投与群で発現割合が 10%以上であった事象（基本語）は、好中球数減少（32.2%、33.0%）、白血球数減少（21.1%、19.8%）、血小板数減少（20.0%、22.0%）、貧血（16.7%、15.4%）、及び発熱性好中球減少症（10.0%、3.3%）であった（第 2.7.4.2.1.2.2.2 項）。

(3) JFCC 試験と JFCM 試験の結果の比較

GC+N 群の発現割合が JFCC 試験より JFCM 試験で 10%超高かった治験薬との因果関係を否定できない有害事象のうち、JFCM 試験の GC+N 群の発現割合が GC 群より 10%超高かった事象（基本語）は、ざ瘡様皮膚炎（JFCC 試験の GC+N 群 15.1%、JFCM 試験の GC+N 群 80.0%、以下同順）、食欲減退（24.7%、66.7%）、皮膚乾燥（5.9%、52.2%）、爪囲炎（6.3%、48.9%）、口内炎（10.0%、38.9%）、低マグネシウム血症（26.8%、37.8%）、及び味覚異常（5.8%、20.0%）であった。GC+N 群の発現割合が JFCC 試験より JFCM 試験で 15%超低かった事象（基本語）は、好中球減少症（42.0%、11.1%）、発疹（42.2%、10.0%）、及び血小板減少症（19.3%、3.3%）であった（第 2.7.4.5.1.5.4.2 項）。

2.5.5.1.4 死亡

(1) JFCC 試験

試験期間中に GC+N 群及び GC 群（以下同順）でそれぞれ 414 例（77.0%）及び 437 例（80.8%）が死亡した。両投与群ともに、試験期間全体での死亡例の大部分は原疾患の増悪によるものであった［339 例（63.0%）、367 例（67.8%）］。

投与期間中又は治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡で最も多かった主な死因は、両投与群ともに有害事象であった［35 例（6.5%）、38 例（7.0%）］。

死亡に至った有害事象の発現割合は、GC+N 群及び GC 群でそれぞれ 12.3%（化学療法期 9.3%）及び 10.5%であった。両投与群ともに、最も多かった死亡に至った有害事象は非小細胞肺癌（治験担当医師が有害事象として記録した原疾患の増悪に関する記載に基づきコーディングされた基本語）であった（4.5%、3.5%）。なお、死亡に至った有害事象とされた非小細胞肺癌のうち、治験薬との因果関係を否定できないと判断されたのは GC+N 群の 1 例（0.2%）のみであった。非小細胞肺癌を除く、死亡に至った有害事象の発現割合は、それぞれ 7.8%（化学療法期 5.9%）及び 7.0%であった。

死亡に至った気道出血関連事象（喀血、肺出血、及び気道出血）、並びに死亡に至った感染症関連事象（肺炎、細菌性上気道感染、及び敗血症性ショック）の発現割合は、両投与群ともに 1%未満であり、投与群間の差も 0.5%以下であった（第 2.7.4.2.1.3.1 項）。

死亡に至った有害事象のうち、死因に関する情報が限られた事象（基本語が死亡、心肺停止、突然死、及び心停止として報告された事象）の発現割合は、GC+N 群及び GC 群でそれぞれ 2.8%（15 例）［化学療法期 2.0%（11 例）］及び 0.6%（3 例）であり、GC+N 群で GC 群より約 2%高かった（表 2.7.4.2-23）。これらの症例のほとんどは、治験薬の投与日及び死亡日以外の情報が限定的であり、死因特定の剖検が実施されていなかった。死亡時の詳細な観察所見がないため、これらの症例は、治験担当医師により原因不明の死亡として報告された。このような原因不明の死亡は、安全性データベース（重篤な有害事象報告に関するデータベース）に基づく試験期間中の厳密な監視対象であり、IDMC と合意の上で、該当する場合には安全性データベースで「血栓塞栓症に関連する潜在的な可能性がある事象」に分類された。GC+N 群の原因不明の死亡 15 例のうち、9 例が臨床経過から「血栓塞栓症に関連する潜在的な可能性がある事象」と判断された（IDMC の合意の下、治験依頼者で特定）（表 2.7.4.2-25）。残りの GC+N 群の 6 例及び GC 群の 1 例は、「血栓塞栓症に関連する潜在的な可能性がある事象」ではないと判断された。GC+N 群の 6 例のうち、1 例は急性腎不全の関与、5 例は原疾患の増悪の関連が疑われ、GC 群の 1 例は原疾患の増悪の関連が疑われた。

GC+N 群の原因不明の死亡（基本語が死亡、心肺停止、突然死、及び心停止として報告された 15 例）の多くは化学療法期に発現していた。また、原因不明の死亡で治験担当医師によりいずれかの治験薬との因果関係を否定できないと判断された事象は、ネシツムマブとの因果関係についてはすべて「unknown」又は「なし」と判断されていた。一方で、ネシツムマブとの因果関係を「possibly related」と判断された症例はなかった。これらの症例は死因に関する情報が限られており、死亡／突然死と心臓死に分けた検討、及び臨床検査値評価による検討を実施した結果、その内容に一定の傾向は認められなかった（第 2.7.4.2.1.3.1 項）。

(2)　JFCM 試験

試験期間中に GC+N 群及び GC 群（以下同順）でそれぞれ 63 例（70.0%）及び 74 例（81.3%）が死亡した。両投与群ともに、試験期間全体での死亡例の大部分は原疾患の増悪によるものであった［62 例（68.9%）及び 72 例（79.1%）］。投与期間中の死亡はなかった。治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡は、それぞれ 1 例（1.1%）及び 3 例（3.3%）であり、いずれも原疾患の増悪によるものであり、有害事象によるものはなかった。

初回治験薬投与から最終投与後 30 日までに、死亡に至った有害事象は認められなかった（第 2.7.4.2.1.3.2 項）。

2.5.5.1.5 重篤な有害事象

(1) JFCC 試験

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（GC+N 群 47.8%、GC 群 37.5%、以下同順）。GC+N 群の化学療法期と GC 群の比較では、投与群間の発現割合の差は約 5%であった（42.6%、37.5%）。

GC+N 群で最も発現割合の高かった重篤な有害事象（基本語）は非小細胞肺癌（4.8%）であり、次いで貧血（4.1%）であった。GC 群で最も発現割合の高かった重篤な有害事象は好中球減少症（6.1%）であり、次いで非小細胞肺癌（4.3%）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%以上高かった重篤な有害事象（基本語）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。重篤な好中球減少症の発現割合は、それぞれ 3.7%及び 6.1%であった（第 2.7.4.2.1.4.1 項）。なお、肺塞栓症及び貧血は、それぞれ特に注目すべき有害事象及びその他の統合された有害事象に含まれた事象であり、別途検討された（第 2.5.5.1.8 項）。

(2) JFCM 試験

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（GC+N 群 35.6%、GC 群 24.2%、以下同順）。GC+N 群の化学療法期と GC 群の比較では、投与群間の発現割合の差は約 5%であった（30.0%、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（基本語）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。

治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象の発現割合は、GC+N 群で GC 群より 10%以上高かった（23.3%、12.1%）。治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象（基本語）は、GC+N 群の下痢、視神経炎、間質性肺疾患（いずれも各 1 例）並びに GC 群の肺感染及び腎機能障害（いずれも各 1 例）を除き、すべて転帰は回復又は軽快であった。GC+N 群の発現割合が GC 群より 2%以上高かった、治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象（基本語）は、発熱性好中球減少症（6.7%、0%）及び食欲減退（3.3%、0%）であった（第 2.7.4.2.1.4.2 項）。なお、発熱性好中球減少症は、その他の統合された有害事象に含まれた事象であり、別途検討された（第 2.5.5.1.8 項）。

(3) JFCC 試験と JFCM 試験の結果の比較

GC+N 群の重篤な有害事象の発現割合は、JFCC 試験で JFCM 試験より 10%以上高かった（JFCC 試験の GC+N 群 47.8%、JFCM 試験の GC+N 群 35.6%、以下同順）。

GC+N 群の発現割合が JFCC 試験より JFCM 試験で 2%超高かった重篤な有害事象（基本語）は、肺炎（2.0%、6.7%）、発熱性好中球減少症（1.1%、6.7%）及び食欲減退（0.2%、3.3%）であった（第 2.7.4.5.1.5.6 項）。

2.5.5.1.6 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象とは、治験薬（ネシツムマブ、ゲムシタビン又はシスプラチン）のいずれか 1 剤以上の投与の中止（すべての治験薬の投与中止を含む）に至った有害事象とした。

(1) JFCC 試験

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、GC+N 群で GC 群より 5%以上高かった（GC+N 群 31.2%、GC 群 24.6%、以下同順）。

GC+N 群の発現割合が 1%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、GC+N 群の発現割合が GC 群より 1%以上高かった事象（基本語）は、血小板減少症（3.5%、1.5%）、貧血（1.9%、0.7%）及び発疹（1.1%、0%）であった。なお、発疹は特に注目すべき有害事象に、貧血及び血小板減少症はその他の統合された有害事象に含まれた事象であり、別途検討された（第 2.5.5.1.8 項）。

ネシツムマブの投与中止に至った有害事象の発現割合は 20.3%であった。このうち発現割合が 2%以上の事象（基本語）は認められなかった。

ゲムシタビンの投与中止に至った有害事象の発現割合は、それぞれ 24.3%及び 22.9%であった。このうち、いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の事象（基本語）は、好中球減少症（5.2%、6.3%）、血小板減少症（3.2%、1.5%）及び血中クレアチニン増加（1.5%、2.2%）であった。

化学療法（ゲムシタビン又はシスプラチン）の投与中止に至った有害事象の発現割合は、それぞれ 25.1%及び 24.6%であった。このうち、いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の事象（基本語）は、好中球減少症（5.4%、6.7%）、血小板減少症（3.5%、1.5%）及び血中クレアチニン増加（1.5%、2.4%）であった（第 2.7.4.2.1.5.1.1 項）。

(2) JFCM 試験

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、GC+N 群で GC 群より約 5%高かった（GC+N 群 12.2%、GC 群 6.6%、以下同順）。

いずれかの投与群で 2 例以上に発現した事象（基本語）は、GC+N 群で間質性肺疾患が 2 例［2.2%、グレード 1 が 1 例（試験開始 129 日目に試験治療中止）及びグレード 3 が 1 例（試験開始 123 日目に試験治療中止）］、GC 群で貧血が 2 例［2.2%、グレード 2 が 1 例（試験開始 40 日目に試験治療中止）及びグレード 3 が 1 例（試験開始 67 日目に試験治療中止）］のみであった。なお、間質性肺疾患及び貧血は、それぞれ特に注目すべき有害事象及びその他の統合された有害事象に含まれた事象であり、別途検討された（第 2.5.5.1.8 項）。

GC+N 群では、静脈血栓塞栓関連事象及び動脈血栓塞栓関連事象、好中球減少症（統合語）、発熱性好中球減少症（基本語）、感染、皮膚反応関連事象により治験薬の投与を中止した被験者は認められなかった。

ネシツムマブの投与中止に至った有害事象の発現割合は、11.1%であった。このうち 2 例以上に発現した事象（基本語）は、間質性肺疾患が 2 例（2.2%）であった。

ゲムシタビンの投与中止に至った有害事象の発現割合は、GC+N 群及び GC 群でそれぞれ 5.6%及び 6.6%であった。このうち、いずれかの投与群で 2 例以上に発現した事象（基本語）は、GC 群で貧血が 2 例（2.2%）のみであった。

化学療法（ゲムシタビン又はシスプラチン）の投与中止に至った有害事象の発現割合は、それぞれ 5.6%及び 6.6%であった。このうち、いずれかの投与群で 2 例以上に発現した事象（基本語）は、GC 群で貧血が 2 例（2.2%）のみであった（第 2.7.4.2.1.5.1.2 項）。

(3) JFCC 試験と JFCM 試験の結果の比較

GC+N 群の中止に至った有害事象の発現割合は、JFCC 試験で JFCM 試験より約 20%高かった（JFCC 試験の GC+N 群 31.2%、JFCM 試験の GC+N 群 12.2%、以下同順）。

GC+N 群の発現割合が JFCC 試験より JFCM 試験で 2%超高かった治験薬の投与中止に至った有害事象（基本語）は、間質性肺疾患（0%、2.2%）のみであった（第 2.7.4.5.1.5.7 項）。

2.5.5.1.7 治験薬の投与変更に至った有害事象

治験薬の投与変更に至った有害事象とは、治験薬（ネシツムマブ、ゲムシタビン又はシスプラチン）のいずれか 1 剤以上の投与変更（すべての治験薬の投与変更を含む）に至った有害事象とした。本項に示す治験薬の投与変更には、投与中断及び投与延期を含めた。

(1) JFCC 試験

治験薬の投与変更に至った有害事象の発現割合は、GC+N 群及び GC 群（以下同順）でそれぞれ 59.7%及び 57.7%であった。

GC+N 群の発現割合が 2%以上の治験薬の投与変更に至った有害事象のうち、GC+N 群の発現割合が GC 群より 1%以上高かった事象（基本語）は、発疹（3.3%、0%）、発熱（2.4%、0.9%）、及び低マグネシウム血症（2.4%、0%）であった。なお、発疹及び低マグネシウム血症は特に注目すべき有害事象に含まれた事象であり、別途検討された（第 2.5.5.1.8 項）。

ネシツムマブの投与変更に至った有害事象の発現割合は 44.4%であった。このうち、発現割合が 5%以上であった事象（基本語）は、好中球減少症（17.7%）及び貧血（5.2%）であった。

ゲムシタビンの投与変更に至った有害事象の発現割合は、それぞれ 55.4%及び 56.7%であった。このうち、いずれかの投与群の 5%以上の被験者で発現した事象（基本語）は、好中球減少症（31.2%、32.0%）、血小板減少症（8.6%、9.2%）、貧血（7.4%、8.3%）及び白血球減少症（5.0%、5.9%）であった。

化学療法（ゲムシタビン又はシスプラチン）の投与変更に至った有害事象の発現割合は、それぞれ 56.3%及び 57.7%であった。このうち、いずれかの投与群の 5%以上の被験者で発現した事象（基本語）は、好中球減少症（31.2%、32.0%）、血小板減少症（8.6%、9.2%）、貧血（7.4%、8.5%）、及び白血球減少症（5.0%、5.9%）であった（第 2.7.4.2.1.5.2.1 項）。

(2) JFCM 試験

治験薬の投与変更に至った有害事象の発現割合は、GC+N 群で GC 群より 15%以上高かった（GC+N 群 67.8%、GC 群 49.5%、以下同順）。GC+N 群の発現割合が GC 群より 5%以上高かっ

た事象（基本語）は、食欲減退（8.9%、2.2%）及び発熱性好中球減少症（7.8%、1.1%）であった。なお、発熱性好中球減少症は特に注目すべき有害事象に含まれた事象であり、別途検討された（第 2.5.5.1.8 項）。

ネシツムマブの投与変更に至った有害事象の発現割合は、54.4%であった。このうち、発現割合が 5%以上であった事象（基本語）は、好中球数減少（16.7%）及び食欲減退（8.9%）であった。

ゲムシタビンの投与変更に至った有害事象の発現割合は、GC+N 群及び GC 群でそれぞれ 52.2%及び 46.2%であった。このうち、いずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった事象（基本語）は、好中球数減少（24.4%、27.5%）、発熱性好中球減少症（6.7%、1.1%）、食欲減退（5.6%、2.2%）、好中球減少症（3.3%、6.6%）、及び貧血（3.3%、5.5%）であった。

化学療法（ゲムシタビン又はシスプラチン）の投与変更に至った有害事象の発現割合は、それぞれ 53.3%及び 49.5%であった。このうち、いずれかの投与群の 5%以上の被験者で発現した事象（基本語）は、好中球数減少（24.4%、28.6%）、発熱性好中球減少症（6.7%、1.1%）、食欲減退（5.6%、2.2%）、好中球減少症（3.3%、6.6%）、及び貧血（3.3%、5.5%）であった（第 2.7.4.2.1.5.2.2 項）。

(3) JFCC 試験と JFCM 試験の結果の比較

治験薬の投与変更に至った有害事象の発現割合に、JFCC 試験と JFCM 試験の間で大きな差は認められなかった（JFCC 試験の GC+N 群 59.7%、JFCM 試験の GC+N 群 67.8%、以下同順）。

GC+N 群の発現割合が JFCC 試験より JFCM 試験で 5%超高かった事象（基本語）は、好中球数減少（1.1%、25.6%）、食欲減退（0.4%、8.9%）、及び発熱性好中球減少症（0.6%、7.8%）であった（第 2.7.4.5.1.5.8 項）。

2.5.5.1.8 特に注目すべき有害事象及びその他の統合された有害事象

重大な安全性上の懸念事項となる可能性のある事項について評価するため、臨床的に同様の意味を持つ複数の有害事象の基本語をまとめた事象分類を規定し、「特に注目すべき有害事象」及び「その他の統合された有害事象」として解析した。特に注目すべき有害事象として、血栓塞栓関連事象（動脈血栓塞栓関連事象、静脈血栓塞栓関連事象）、結膜炎関連事象、過敏症／注入に伴う反応関連事象、低マグネシウム血症関連事象、間質性肺疾患関連事象、及び皮膚反応関連事象を含めた。これらの関連事象は、他の抗 EGFR モノクローナル抗体の安全性データ、及び第 2.7.4 項に記載したネシツムマブの臨床試験の結果に基づいて規定した。また、その他の統合された有害事象として、電解質異常（統合語）、好中球減少症（統合語）、貧血（統合語）、血小板減少症（統合語）、疲労（統合語）を含めた。

JFCC 試験及び JFCM 試験の特に注目すべき有害事象及びその他の統合された有害事象（統合語）の要約を表 2.5.5-2 に示す。「特に注目すべき有害事象」及び「その他の統合された有害事象」に含めた事象名の一覧を、それぞれ表 2.7.4.7-1 及び表 2.7.4.7-2 に示す。

表 2.5.5-2　特に注目すべき有害事象及びその他の統合された有害事象（統合語）の要約（安全性解析対象集団 － JFCC 試験、JFCM 試験）

	JFCC						JFCM					
	GC+N N = 538 n (%)				GC N = 541 n (%)		GC+N N = 90 n (%)				GC N = 91 n (%)	
	Overall		Ctx Phase Only		Overall		Overall		Ctx Phase Only		Overall	
AESI Category [a]	Any Grade	Grade ≥ 3	Any Grade	Grade ≥ 3	Any Grade	Grade ≥ 3	Any Grade	Grade ≥ 3	Any Grade	Grade ≥ 3	Any Grade	Grade ≥ 3
静脈血栓塞栓関連事象	49 (9.1)	27 (5.0)	44 (8.2)	23 (4.3)	29 (5.4)	14 (2.6)	5 (5.6)	2 (2.2)	5 (5.6)	2 (2.2)	2 (2.2)	1 (1.1)
動脈血栓塞栓関連事象	29 (5.4)	21 (3.9)	23 (4.3)	16 (3.0)	21 (3.9)	11 (2.0)	6 (6.7)	1 (1.1)	6 (6.7)	1 (1.1)	2 (2.2)	0
好中球減少症	235 (43.7)	131 (24.3)	235 (43.7)	131 (24.3)	248 (45.8)	149 (27.5)	65 (72.2)	45 (50.0)	58 (64.4)	35 (38.9)	58 (63.7)	40 (44.0)
発熱性好中球減少症 [b]	6 (1.1)		4 (0.7)		8 (1.5)		11 (12.2)		9 (10.0)		3 (3.3)	
貧血	225 (41.8)	57 (10.6)	216 (40.1)	56 (10.4)	248 (45.8)	59 (10.9)	43 (47.8)	17 (18.9)	42 (46.7)	14 (15.6)	53 (58.2)	20 (22.0)
血小板減少症	117 (21.7)	55 (10.2)	116 (21.6)	55 (10.2)	146 (27.0)	58 (10.7)	50 (55.6)	18 (20.0)	49 (54.4)	18 (20.0)	52 (57.1)	23 (25.3)
疲労	229 (42.6)	39 (7.2)	219 (40.7)	37 (6.9)	230 (42.5)	38 (7.0)	17 (18.9)	1 (1.1)	17 (18.9)	1 (1.1)	14 (15.4)	4 (4.4)
低マグネシウム血症関連事象	168 (31.2)	50 (9.3)	162 (30.1)	48 (8.9)	85 (15.7)	6 (1.1)	35 (38.9)	4 (4.4)	33 (36.7)	2 (2.2)	8 (8.8)	0
皮膚反応関連事象	424 (78.8)	44 (8.2)	419 (77.9)	34 (6.3)	64 (11.8)	3 (0.6)	88 (97.8)	9 (10.0)	87 (96.7)	7 (7.8)	40 (44.0)	2 (2.2)
ざ瘡様皮膚炎 [b]	81 (15.1)	7 (1.3)	80 (14.9)	7 (1.3)	3 (0.6)	0	72 (80.0)	5 (5.6)	72 (80.0)	5 (5.6)	6 (6.6)	0
皮膚乾燥 [b]	35 (6.5)	0	29 (5.4)	0	8 (1.5)	0	48 (53.3)	0	47 (52.2)	0	8 (8.8)	0
爪囲炎 [b]	36 (6.7)	2 (0.4)	21 (3.9)	2 (0.4)	1 (0.2)	0	44 (48.9)	4 (4.4)	36 (40.0)	2 (2.2)	0	0
そう痒症 [b]	38 (7.1)	1 (0.2)	31 (5.8)	0	5 (0.9)	1 (0.2)	8 (8.9)	0	7 (7.8)	0	3 (3.3)	0
ざ瘡 [b]	47 (8.7)	2 (0.4)	46 (8.6)	2 (0.4)	3 (0.6)	0	3 (3.3)	0	2 (2.2)	0	0	0
発疹 [b]	235 (43.7)	20 (3.7)	228 (42.4)	16 (3.0)	30 (5.5)	1 (0.2)	10 (11.1)	0	7 (7.8)	0	7 (7.7)	0
過敏症／IRR 関連事象	8 (1.5)	2 (0.4)	8 (1.5)	2 (0.4)	11 (2.0)	0	4 (4.4)	1 (1.1)	4 (4.4)	1 (1.1)	4 (4.4)	0
結膜炎関連事象	40 (7.4)	2 (0.4)	30 (5.6)	0	12 (2.2)	0	10 (11.1)	1 (1.1)	8 (8.9)	0	2 (2.2)	0
間質性肺疾患関連事象	5 (0.9)	2 (0.4)	4 (0.7)	1 (0.2)	4 (0.7)	3 (0.6)	3 (3.3)	1 (1.1)	0	0	0	0

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; Ctx = chemotherapy; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; IRR = infusion-related reaction; N = number of treated patients; n = number of patients in category.

a Adverse Events of Special Interest (AESI) include preferred terms and related disorders identified by Lilly (表 2.7.4.7-1 and 表 2.7.4.7-2).

b MedDRA Preferred Term (v16.0 for JFCC, v19.1 for JFCM).

2.5.5.1.8.1 血栓塞栓関連事象

血栓塞栓関連事象は、JFCB 試験で特定された安全性シグナルであること（第 2.7.4.2.1.6.1.3 項）、本事象が抗 EGFR モノクローナル抗体のクラス効果の可能性があることを示唆するデータがあること（Petrelli et al. 2012）から、特に注目すべき有害事象として規定された。

(1) JFCC 試験

静脈血栓塞栓関連事象の発現割合は、GC+N 群及び GC 群（以下同順）でそれぞれ 9.1%（化学療法期 8.2%）及び 5.4%であった。グレード 3 以上の事象の発現割合は、それぞれ 5.0%（化学療法期 4.3%）及び 2.6%であった。

動脈血栓塞栓関連事象の発現割合は、それぞれ 5.4%（化学療法期 4.3%）及び 3.9%であった。グレード 3 以上の事象の発現割合は、それぞれ 3.9%（化学療法期 3.0%）及び 2.0%であった。

死亡に至った静脈血栓塞栓関連事象（両投与群とも 0.2%）、及び死亡に至った動脈血栓塞栓関連事象（0.6%、0.2%）の発現割合の投与群間の差はいずれも 0.5%未満であった。ネシツムマブ投与中の血栓塞栓関連事象（死亡に至った事象を含む）の潜在的なリスク因子を、JFCC 試験で解析した結果、血栓塞栓関連事象の予測因子となるリスク因子は特定されなかった（第 2.7.4.2.1.6.1.1 項）。

なお、本試験では死因に関する情報が限られた事象（基本語が死亡、心肺停止、突然死、及び心停止として報告された事象）が認められた（第 2.5.5.1.4 項）。これらの原因不明の死亡は、該当する場合には、安全性データベースで「血栓塞栓症に関連する潜在的な可能性がある事象」に分類された。原因不明の死亡には、その内容に一定の傾向は認められなかったものの、GC+N 群の原因不明の死亡 15 例のうち 9 例が、臨床経過から「血栓塞栓症に関連する潜在的な可能性がある事象」と判断されており（表 2.7.4.2-25）、血栓塞栓症に関連する可能性も否定できないことから、血栓塞栓症の可能性に注視した安全性監視が必要と考えられる。

(2) JFCM 試験

静脈血栓塞栓関連事象の発現割合は、GC+N 群及び GC 群（以下同順）でそれぞれ 5.6%（化学療法期 5.6%）及び 2.2%であった。GC+N 群では、静脈血栓塞栓関連事象の最初の発現はすべて化学療法期であった。グレード 3 以上の静脈血栓塞栓関連事象の発現割合は、それぞれ 2.2%（化学療法期 2.2%）及び 1.1%であった。

動脈血栓塞栓関連事象の発現割合は、それぞれ 6.7%（化学療法期 6.7%）及び 2.2%であった。GC+N 群では、動脈血栓塞栓関連事象の最初の発現はすべて化学療法期であった。グレード 3 以上の動脈血栓塞栓関連事象の発現割合は、それぞれ 1.1%（化学療法期 1.1%）及び 0%であった。

静脈血栓塞栓関連事象及び動脈血栓塞栓関連事象のうち、死亡に至った事象及び投与中止に至った事象は、いずれの投与群でも認められなかった（第 2.7.4.2.1.6.1.2 項）。

(3) JFCC 試験と JFCM 試験の結果の比較

GC+N 群の静脈血栓塞栓関連事象及び動脈血栓塞栓関連事象の試験間の発現割合の差は 5%未満であった［静脈血栓塞栓関連事象：JFCC 試験の GC+N 群 9.1%、JFCM 試験の GC+N 群 5.6%（以下同順）、動脈血栓塞栓関連事象：5.4%、6.7%］。グレード 3 以上の事象の発現割合は、い

ずれの試験でも 5%以下であった（静脈血栓塞栓関連事象：5.0%、2.2%、動脈血栓塞栓関連事象：3.9%、1.1%）（第 2.7.4.5.1.5.9 項）。

2.5.5.1.8.2 結膜炎関連事象

(1) JFCC 試験

結膜炎関連事象の発現割合は、GC+N 群及び GC 群でそれぞれ 7.4%（化学療法期 5.6%）及び 2.2%であり、発現割合は GC+N 群で GC 群より 5%以上高かった。グレード 3 以上の事象は、GC+N 群で 2 例（0.4%）（化学療法期 0%）に認められたのみであった（第 2.7.4.2.1.6.2.1 項）。

(2) JFCM 試験

結膜炎関連事象の発現割合は、GC+N 群及び GC 群でそれぞれ 11.1%（化学療法期 8.9%）及び 2.2%であり、発現割合は GC+N 群で GC 群より 5%以上高かった。グレード 3 以上の事象は、GC+N 群で 1 例（1.1%）（化学療法期 0%）に認められたのみであった（第 2.7.4.2.1.6.2.2 項）。

(3) JFCC 試験と JFCM 試験の結果の比較

GC+N 群の結膜炎関連事象の発現割合は、いずれの試験でも 15%以下であった（JFCC 試験の GC+N 群 7.4%、JFCM 試験の GC+N 群 11.1%）。グレード 3 以上の事象の発現割合は、JFCC 試験の GC+N 群で 0.4%、JFCM 試験の GC+N 群で 1.1%であった（第 2.7.4.5.1.5.9 項）。

2.5.5.1.8.3 過敏症／注入に伴う反応関連事象

(1) JFCC 試験

過敏症／注入に伴う反応関連事象の発現割合は、GC+N 群及び GC 群でそれぞれ 1.5%（化学療法期 1.5%）及び 2.0%であった。グレード 3 以上の事象は、GC+N 群で 2 例（0.4%）（化学療法期 0.4%）に認められた。

過敏症／注入に伴う反応関連事象のうち、GC+N 群でネシツムマブとの因果関係を否定できないと判断された事象が 5 例に認められた。これらの事象の初回の発現時期は、第 1 サイクルが 4 例、第 2 サイクルが 1 例であった（第 2.7.4.2.1.6.3.1 項）。

(2) JFCM 試験

過敏症／注入に伴う反応関連事象の発現割合は、GC+N 群及び GC 群（以下同順）でそれぞれ 4.4%（化学療法期 4.4%）及び 4.4%であった。グレード 3 以上の事象の発現割合は、それぞれ 1.1%（化学療法期 1.1%）及び 0%であった。GC+N 群での過敏症／注入に伴う反応関連事象の初回の発現時期は、第 1 サイクルが 2 例（1 例はグレード 3）、第 3 サイクル及び第 4 サイクルがそれぞれ 1 例であった（第 2.7.4.2.1.6.3.2 項）。

治験薬との因果関係を否定できないと判断された事象の発現割合は、GC+N 群及び GC 群でそれぞれ 3.3%及び 4.4%であった。グレード 3 以上の事象は、注入に伴う反応（基本語）が GC+N 群の 1 例（1.1%）に試験開始 1 日目に認められた（グレード 3）。本事象はネシツムマブとの因果関係ありと判断され、本被験者はネシツムマブの投与を同日に中止した。転帰は回復であった。

(3) JFCC 試験と JFCM 試験の結果の比較

GC+N 群の過敏症／注入に伴う反応関連事象の発現割合は、いずれの試験でも 5%未満であった（JFCC 試験の GC+N 群 1.5%、JFCM 試験の GC+N 群 4.4%、以下同順）。グレード 3 以上の事象の発現割合は、いずれの試験でも 2%未満であった（0.4%、1.1%）（第 2.7.4.5.1.5.9 項）。

2.5.5.1.8.4 低マグネシウム血症関連事象

他の抗 EGFR モノクローナル抗体（パニツムマブ及びセツキシマブ）での所見と同様に、ネシツムマブをシスプラチンと併用投与された被験者で、低マグネシウム血症が高頻度に報告されているため、JFCM 試験では、ネシツムマブを投与する前及び投与終了後に血清マグネシウム濃度が基準範囲内になるまで被験者を観察し、必要な場合には、電解質の迅速な補充を推奨した。

(1) JFCC 試験

低マグネシウム血症関連事象の発現割合は、GC+N 群及び GC 群（以下同順）でそれぞれ 31.2%（化学療法期 30.1%）及び 15.7%であり、最初の発現はほとんどが化学療法期であった。グレード 3 以上の事象の発現割合は、それぞれ 9.3%（化学療法期 8.9%）及び 1.1%であった（第 2.7.4.2.1.6.4.1 項）。

(2) JFCM 試験

低マグネシウム血症関連事象の発現割合は、GC+N 群及び GC 群（以下同順）でそれぞれ 38.9%（化学療法期 36.7%）及び 8.8%であり、最初の発現はほとんどが化学療法期であった。グレード 3 以上の事象の発現割合は、それぞれ 4.4%（化学療法期 2.2%）及び 0%であった（いずれもグレード 3）。前投薬としてマグネシウム静脈注射剤を投与された被験者は、GC+N 群及び GC 群でそれぞれ 85.6%及び 76.9%であった（第 2.7.4.2.1.6.4.2 項）。

(3) JFCC 試験と JFCM 試験の結果の比較

GC+N 群の低マグネシウム血症関連事象の試験間の発現割合の差は 10%未満であった（JFCC 試験の GC+N 群 31.2%、JFCM 試験の GC+N 群 38.9%、以下同順）。JFCM 試験では、ネシツムマブを投与する前及び投与終了後にモニタリング及び必要に応じて電解質の補充を実施した。グレード 3 以上の事象の発現割合は、JFCC 試験より JFCM 試験で約 5%低かった（9.3%、4.4%）（第 2.7.4.5.1.5.9 項）。

2.5.5.1.8.5 間質性肺疾患関連事象

(1) JFCC 試験

間質性肺疾患関連事象の発現割合は、GC+N 群及び GC 群（以下同順）でそれぞれ 0.9%（化学療法期 0.7%）及び 0.7%であり、両投与群で同様であった。グレード 3 以上の事象の発現割合は、それぞれ 0.4%（化学療法期 0.2%）及び 0.6%であった（第 2.7.4.2.1.6.5.1 項）。

(2) JFCM 試験

間質性肺疾患関連事象の発現割合は、GC+N 群及び GC 群（以下同順）でそれぞれ 3.3%（化学療法期 0%）及び 0%であった。グレード 3 以上の事象の発現割合は、それぞれ 1.1%（化学療法期 0%）及び 0%であった（第 2.7.4.2.1.6.5.2 項）。

間質性肺疾患関連事象発現までの期間の中央値は 128 日、転帰はいずれも未回復であったが、死亡例はなかった。グレード 3 以上の事象（1 例）の発現までの期間は 105 日、グレード 3 以上の持続期間は 71 日であった。間質性肺疾患関連事象を発現した 3 例のうち 1 例が間質性肺疾患関連事象に対し、ステロイド（プレドニゾロン）を投与された。2 例が間質性肺疾患関連事象のため治験薬の投与を中止したが、いずれも第 4 サイクルを終了した後の継続期での中止であった。JFCM 試験で間質性肺疾患関連事象を発現した症例の詳細は、第 2.7.4.2.1.6.5.2 項を参照。

(3) JFCC 試験と JFCM 試験の結果の比較

GC+N 群の間質性肺疾患関連事象の発現割合は、いずれの試験でも 5%未満であった（JFCC 試験の GC+N 群 0.9%、JFCM 試験の GC+N 群 3.3%、以下同順）。グレード 3 以上の事象の発現割合は、いずれの試験でも 2%未満であった（0.4%、1.1%）（第 2.7.4.5.1.5.9 項）。

2.5.5.1.8.6 皮膚反応関連事象

(1) JFCC 試験

皮膚反応関連事象の発現割合は、GC+N 群及び GC 群（以下同順）でそれぞれ 78.8%（化学療法期 77.9%）及び 11.8%であった。グレード 3 の事象の発現割合は、それぞれ 8.2%（化学療法期 6.3%）及び 0.6%であった。グレード 4 及びグレード 5 の事象は認められなかった。

ネシツムマブとの因果関係を否定できないと判断された皮膚反応関連事象の発現割合は 75.7%であり、グレード 3 の事象の発現割合は 8.0%であった（第 2.7.4.2.1.6.6.1 項）。

GC+N 群の発現割合が 1%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、皮膚反応関連事象は発疹（基本語、1.1%、0%）のみであった（第 2.7.4.2.1.5.1.1 項）。また、GC+N 群で器官別大分類の「皮膚および皮下組織傷害」の事象により、いずれかの治験薬の投与を中止した被験者は 3%未満であった（2.6%、0.2%）。GC+N 群の発現割合が 2%以上の治験薬の投与変更に至った有害事象のうち、皮膚反応関連事象は発疹（基本語、3.3%、0%）のみであった（第 2.7.4.2.1.5.2.1 項）。

(2) JFCM 試験

皮膚反応関連事象の発現割合は、GC+N 群及び GC 群（以下同順）でそれぞれ 97.8%（化学療法期 96.7%）及び 44.0%であった。グレード 3 の事象の発現割合は、それぞれ 10.0%（化学療法期 7.8%）及び 2.2%であった。グレード 4 及びグレード 5 の事象は認められなかった。グレード 3 の事象の転帰はすべて回復又は軽快であり、未回復のものはなかった。

治験薬との因果関係を否定できないと判断された皮膚反応関連事象の発現割合は、それぞれ 96.7%（化学療法期 95.6%）及び 20.9%であり、治験薬との因果関係を否定できないと判断されたグレード 3 の事象の発現割合はそれぞれ 10.0%（化学療法期 7.8%）及び 1.1%であった（第 2.7.4.2.1.6.6.2 項）。

皮膚反応関連事象による治験薬の投与中止は認められなかった（第 2.7.4.2.1.5.1.2 項）。また、器官別大分類の「皮膚および皮下組織傷害」の事象により、いずれかの治験薬の投与を中止した被験者も認められなかった。GC+N 群の発現割合が 2%以上の治験薬の投与変更に至った有害事象のうち、皮膚反応関連事象は爪囲炎（基本語、3.3%、0%）及びざ瘡様皮膚炎（基本語、2.2%、0%）のみであった（第 2.7.4.2.1.5.2.2 項）。

GC+N 群及び GC 群のそれぞれ 92.2%及び 20.9%が皮膚毒性に対してステロイドを使用した。また、それぞれ 8.9%及び 2.2%が全身性のステロイドを使用した。ステロイドの使用は、第 1 サイクルが最も多かった（74.4%、15.4%）。

(3) JFCC 試験と JFCM 試験の結果の比較

GC+N 群の皮膚反応関連事象の発現割合は、JFCC 試験より JFCM 試験で約 20%高かった（JFCC 試験の GC+N 群 78.8%、JFCM 試験の GC+N 群 97.8%、以下同順）。グレード 3 の事象の試験間の発現割合の差は 2%未満であった（8.2%、10.0%）。グレード 4 及びグレード 5 の事象はいずれの試験でも認められなかった。

GC+N 群の皮膚反応関連事象の発現割合は、JFCM 試験で JFCC 試験より高かったものの、JFCM 試験のグレード 3 の事象の発現割合は 10.0%であり、転帰はすべて回復又は軽快で未回復のものはなかった。また、皮膚反応関連事象による治験薬の投与中止は認められなかった（第 2.7.4.5.1.5.9 項）。

2.5.5.1.8.7 電解質異常（統合語）

JFCC 試験及び JFCM 試験のいずれも、電解質異常に関連する統合語（低マグネシウム血症を除く）の解析結果は、個々の基本語ごとの解析結果を裏付けるものであり、新たな所見はみられなかった（第 2.7.4.2.1.7.1.1 項及び第 2.7.4.2.1.7.1.2 項）。

2.5.5.1.8.8 血液毒性［好中球減少症（統合語）、貧血（統合語）、血小板減少症（統合語）］

(1) JFCC 試験

好中球減少症（統合語）の発現割合は、GC+N 群及び GC 群（以下同順）でそれぞれ 43.7%（化学療法期 43.7%）及び 45.8%であった。好中球減少症（統合語）の最初の発現は、化学療法期に多く認められた。グレード 3 以上の事象の発現割合は、それぞれ 24.3%（化学療法期 24.3%）及び 27.5%であった。発熱性好中球減少症（基本語）の発現割合は、それぞれ 1.1%（化学療法期 0.7%）及び 1.5%であった。顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）を使用した被験者の割合は、それぞれ 13.4%及び 16.8%であった。グレード 3 以上の敗血症（基本語）の発現割合の投与群間の差は 1%未満であった（0.6%、0.7%）。敗血症性ショック（基本語）は、GC+N 群には認められず、GC 群の 0.6%にグレード 3 以上の事象が認められた。グレード 3 以上の肺感染（基本語）は GC+N 群で 1 例（0.2%）に認められた。GC 群では認められなかった（第 2.7.4.2.1.7.2.1 項）。

貧血（統合語）の発現割合は、それぞれ 41.8%（化学療法期 40.1%）及び 45.8%であった。グレード 3 以上の事象の発現割合は、それぞれ 10.6%（化学療法期 10.4%）及び 10.9%であった。赤血球輸血を受けた被験者の割合はそれぞれ 20.6%及び 20.0%であり、両投与群で同様であった（第 2.7.4.2.1.7.3.1 項）。

血小板減少症（統合語）の発現割合は、それぞれ 21.7%（化学療法期 21.6%）及び 27.0%であった。グレード 3 以上の事象の発現割合は、それぞれ 10.2%（化学療法期 10.2%）及び 10.7%であった。血小板輸血を受けた被験者の割合はそれぞれ 3.7%及び 3.3%であり、両投与群で同様であった（第 2.7.4.2.1.7.4.1 項）。

(2) JFCM 試験

好中球減少症（統合語）の発現割合は、GC+N 群及び GC 群（以下同順）でそれぞれ 72.2%（化学療法期 64.4%）及び 63.7%であった。好中球減少症（統合語）の最初の発現は、化学療法期に多く認められた。グレード 3 以上の事象の発現割合は、それぞれ 50.0%（化学療法期 38.9%）及び 44.0%であった。発熱性好中球減少症（基本語）の発現割合は、それぞれ 12.2%（化学療法期 10.0%）及び 3.3%であった。このうちグレード 4 の事象の発現割合は、それぞれ 2.2%（化学療法期 2.2%）及び 0%であった。G-CSF を使用した被験者の割合は、それぞれ 15.6%及び 7.7%であった。敗血症（基本語）は両投与群ともに認められなかった。敗血症性ショック（基本語）は、GC+N 群には認められず、GC 群の 1.1%にグレード 3 以上の事象が認められた。グレード 3 以上の肺感染（基本語）の発現割合は、それぞれ 7.8%（化学療法期 5.6%）及び 5.5%であり、発現割合の投与群間の差は約 2%であった。グレード 3 以上の尿路感染（基本語）がそれぞれ 2.2%（化学療法期 2.2%）及び 1.1%に認められた。発熱性好中球減少症（基本語）の発現割合は GC+N 群で GC 群より高かったものの、重症感染症の発現割合には、投与群間に大きな違いは認められなかった。好中球減少症（統合語）及び発熱性好中球減少症により治験薬の投与を中止した被験者は、いずれの投与群にも認められなかった。また、GC+N 群で感染により治験薬の投与を中止した被験者は認められなかった（第 2.7.4.2.1.7.2.2 項）。

貧血（統合語）の発現割合は、それぞれ 47.8%（化学療法期 46.7%）及び 58.2%であった。グレード 3 以上の事象の発現割合は、それぞれ 18.9%（化学療法期 15.6%）及び 22.0%であった。赤血球輸血を受けた被験者の割合はそれぞれ 8.9%及び 9.9%であり、両投与群で同様であった。GC+N 群で貧血（統合語）により治験薬の投与を中止した被験者は認められなかった（第 2.7.4.2.1.7.3.2 項）。

血小板減少症（統合語）の発現割合は、それぞれ 55.6%（化学療法期 54.4%）及び 57.1%であった。グレード 3 以上の事象の発現割合は、それぞれ 20.0%（化学療法期 20.0%）及び 25.3%であった。血小板輸血を受けた被験者の割合はそれぞれ 4.4%及び 3.3%であり、両投与群で同様であった。血小板減少症（統合語）により治験薬の投与を中止した被験者は、いずれの投与群にも認められなかった（第 2.7.4.2.1.7.4.2 項）。

(3) JFCC 試験と JFCM 試験の結果の比較

GC+N 群の好中球減少症（統合語）の発現割合は、JFCC 試験より JFCM 試験で約 30%高かった（JFCC 試験の GC+N 群 43.7%、JFCM 試験の GC+N 群 72.2%、以下同順）。グレード 3 以上の事象の発現割合は、JFCC 試験より JFCM 試験で約 25%高かった（24.3%、50.0%）。また、GC+N 群の発熱性好中球減少症（基本語）の発現割合は、JFCC 試験より JFCM 試験で約 10%高かった（1.1%、12.2%）。G-CSF を使用した被験者の割合は、試験間で同様であった（13.4%、15.6%）（第 2.7.4.5.1.5.9 項）。

GC+N 群の貧血（統合語）の試験間の発現割合の差は 10%未満であったが（41.8%、47.8%）、グレード 3 以上の事象の発現割合は、JFCC 試験より JFCM 試験で 5%以上高かった（10.6%、18.9%）。赤血球輸血を受けた被験者の割合は、JFCC 試験より JFCM 試験で低かった（20.6%、8.9%）（第 2.7.4.5.1.5.9 項）。

GC+N 群の血小板減少症（統合語）の発現割合は、JFCC 試験より JFCM 試験で約 30%高かった（21.7%、55.6%）。グレード 3 以上の事象の発現割合は、JFCC 試験より JFCM 試験で約 10%高かった（10.2%、20.0%）。血小板輸血を受けた被験者の割合は、試験間で同様であった（3.7%、4.4%）（第 2.7.4.5.1.5.9 項）。

GC+N 群の好中球減少症（統合語）及び発熱性好中球減少症（基本語）の発現割合は、JFCM 試験で JFCC 試験より高かったものの、JFCM 試験での重症感染症の発現割合には投与群間に大きな違いは認められず（第 2.7.4.2.1.7.2.2 項）、また、JFCM 試験の GC+N 群で好中球減少症（統合語）、発熱性好中球減少症（基本語）、及び感染により治験薬の投与を中止した被験者は認められなかった（第 2.7.4.5.1.5.9 項）。

2.5.5.1.8.9 疲労（統合語）

(1) JFCC 試験

疲労（統合語）の発現割合は、GC+N 群及び GC 群（以下同順）でそれぞれ 42.6%（化学療法期 40.7%）及び 42.5%であった。グレード 3 以上の事象の発現割合は、それぞれ 7.2%（化学療法期 6.9%）及び 7.0%であった（第 2.7.4.2.1.7.5.1 項）。

(2) JFCM 試験

疲労（統合語）の発現割合は、GC+N 群及び GC 群（以下同順）でそれぞれ 18.9%（化学療法期 18.9%）及び 15.4%であった。グレード 3 以上の事象の発現割合は、それぞれ 1.1%（化学療法期 1.1%）及び 4.4%であった（第 2.7.4.2.1.7.5.2 項）。

(3) JFCC 試験と JFCM 試験の結果の比較

GC+N 群の疲労（統合語）の発現割合は、JFCC 試験より JFCM 試験で 20%以上低かった（JFCC 試験の GC+N 群 42.6%、JFCM 試験の GC+N 群 18.9%、以下同順）。グレード 3 以上の事象の発現割合も、JFCC 試験より JFCM 試験で 5%以上低かった（7.2%、1.1%）（第 2.7.4.5.1.5.9 項）。

2.5.5.1.9 臨床検査値の評価

(1) JFCC 試験

臨床検査値の結果は、有害事象の結果と一致するものであり、新たな安全性の懸念事項を示すものではなかった（第 2.7.4.3.1 項）。

(2) JFCM 試験

臨床検査値の結果は、有害事象の結果と一致するものであり、新たな安全性の懸念事項を示すものではなかった（第 2.7.4.3.2 項）。

(3) JFCC 試験と JFCM 試験の結果の比較

GC+N 群でグレード 3 以上の異常値を示した被験者の割合が、JFCC 試験より JFCM 試験で 10%以上高かったのは、白血球数減少（JFCC 試験の GC+N 群 8.6%、JFCM 試験の GC+N 群 30.0%、以下同順）、好中球数減少（21.0%、52.2%）、リンパ球数減少（8.7%、23.3%）、血小板数減少（6.9%、20.0%）であった。

GC+N 群でグレード 3 以上の低マグネシウム血症を示した被験者の割合は、JFCC 試験より JFCM 試験で 10%以上低かった（17.8%、4.4%）（第 2.7.4.5.1.5.10 項）。

2.5.5.1.10 バイタルサイン及び心電図

(1) JFCC 試験

QT 延長に関連する有害事象について、心電図 QT 延長（基本語）を発現した被験者は認められなかった。また、致死的な不整脈は認められなかった。

バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数及び呼吸数）、身体所見異常、及び体重の変化量など、その他の安全性パラメータの解析結果から、第 2.7.4 項及び第 2.5.5 項に記載されていないその他の安全性の懸念は示されなかった（第 2.7.4.4.1 項）。

(2) JFCM 試験

心電図の異常所見の変化に、着目すべき投与群間の差は認められなかった。

心電図関連の有害事象として、GC+N 群の 1 例に、心電図 QT 延長（基本語）の有害事象が認められた。本事象のグレードは 1 であり、治験薬との因果関係は否定された。また、GC 群の 1 例に、心電図 QT 延長（基本語）の有害事象が認められた。本事象のグレードは 1 であり、治験薬との因果関係は否定できないと判断された。致死的な不整脈はいずれの投与群にも認められなかった。

なお、第 1b 相パートでは、QTcF 間隔の 480 msec 超又はベースラインからの 60 msec 超の延長が認められた被験者はいなかったが、QTcB 間隔では 2 例に 500 msec 超の値が認められた［うち 1 例はグレード 3 の心電図 QT 延長の有害事象（基本語）によりネシツムマブ及びゲムシタビンの投与を中止］。これらの違いは、心拍数が高かった（100 bpm 超）ことによる QTcB 間隔の過補正によるものと考えられた（第 2.7.4.4.2.1 項）。

バイタルサインの異常値は、有害事象として報告された。これらの結果から、第 2.7.4 項及び第 2.5.5 項に記載されていないその他の安全性の懸念は示されなかった（第 2.7.4.4.2 項）。

2.5.5.1.11 免疫原性

免疫原性の評価について、Treatment-emergent ADA（TE-ADA）は、ベースラインに ADA が検出された被験者がベースライン後に 4 倍以上の値を示す、又はベースラインで検出されなかった被験者がベースライン後に 20 以上の値を示した場合と定義した。

(1) JFCC 試験

試験期間全体では、15.3%に試験期間中のいずれかの時点で ADA が検出され、2.8%に TE-ADA が検出された。TE-ADA が検出された被験者の割合は低く、本試験では、TE-ADA の発現による薬物動態又は曝露量への影響は評価しなかった。試験期間全体で、0.9%に試験期間中のいずれかの時点で中和抗体が検出された。ADA、TE-ADA 及び中和抗体が検出された被験者は少なく確定的な結論を得ることはできないが、ADA が検出された被験者での有害事象一覧を評価した結果、ADA、TE-ADA 及び中和抗体の生成と過敏症／注入に伴う反応関連事象又は他の有害事象との間に関連性はなかった（第 2.7.4.4.1.3 項）。

(2) JFCM 試験

試験期間全体では、5.6%に試験期間中のいずれかの時点で ADA が検出された。ベースライン後に TE-ADA 及び中和抗体が検出された被験者は認められなかった（第 2.7.4.4.2.3 項）。

ADA が検出された被験者は少なく確定的な結論を得ることはできないが、ADA が検出された被験者での有害事象一覧を評価した結果、ADA の生成と過敏症／注入に伴う反応関連事象又は他の有害事象との間に関連性はなかった。

2.5.5.1.12 有害事象の部分集団解析

(1) JFCC 試験

年齢（65 歳未満／65 歳以上、70 歳未満／70 歳以上）、性別（男性／女性）、人種（白人／非白人）、及び試験登録時の ECOG PS（0～1／2）別の部分集団解析を実施した。

各部分集団間の有害事象（グレードを問わず）の発現割合に臨床的に重要な差はなかった。

グレード 3 以上の事象の発現割合は、65 歳未満（GC+N 群 72.3%、GC 群 58.4%、以下同順）、70 歳未満（72.9%、60.1%）、男性（72.4%、59.1%）、非白人被験者（82.6%、67.4%）、ECOG PS が 0～1（72.4%、62.0%）、及び ECOG PS が 2（68.8%、56.5%）の集団で、GC+N 群で GC 群より 10%以上高かった。ただし、この結果は、全体集団の結果と同様の傾向であった。このうち、65 歳未満、70 歳未満、男性、非白人被験者では、それぞれ対比する 65 歳以上、70 歳以上、女性、白人被験者より投与群間の差が大きかった（それぞれ対比する部分集団の投与群間の差は 10%未満）。

GC 群では、男性より女性（59.1%、74.2%）、65 歳未満より 65 歳以上（58.4%、66.7%）、70 歳未満より 70 歳以上（60.1%、68.0%）、白人より非白人（60.4%、67.4%）、ECOG PS が 2 より 0～1（56.5%、62.0%）の被験者で、グレード 3 以上の事象の発現割合が 5%以上高かったが、GC+N 群で同様の差がみられたのは人種（白人／非白人）のみであった（GC+N 群の白人：70.1%、GC+N 群の非白人：82.6%）（第 2.7.4.5.1.1.項）。

(2) JFCM 試験

年齢（65 歳未満／65 歳以上、70 歳未満／70 歳以上）、性別（男性／女性）、及び試験登録時の ECOG PS（0／1）別の部分集団解析を実施した。

グレード 3 以上の事象の発現割合は、65 歳未満（GC+N 群 83.3%、GC 群 75.0%、以下同順）及び ECOG PS が 0（81.5%、70.0%）の集団で、GC+N 群で GC 群より 5%以上高かった。これら

の集団では、それぞれ対比する 65 歳以上及び ECOG PS が 1 の被験者より投与群間の差が大きかった（それぞれ対比する部分集団の投与群間の差は 5%未満）。

GC 群では、男性より女性（79.0%、100%）、65 歳未満より 65 歳以上（75.0%、85.5%）、70 歳未満より 70 歳以上（77.6%、91.7%）、ECOG PS が 0 より 1（70.0%、86.9%）の被験者で、グレード 3 以上の事象の発現割合が 10%以上高かったが、GC+N 群では男性で女性より 10%以上高かった（GC+N 群の男性：83.5%、GC+N 群の女性：72.7%）。

注目した器官別大分類別（血液およびリンパ系障害、皮膚および皮下組織障害、一般・全身障害および投与部位の状態、感染症および寄生虫症）の事象については、65 歳未満の集団の「皮膚および皮下組織障害」（GC+N 群 11.1%、GC 群 0%、以下同順）及び「感染症および寄生虫症」（27.8%、5.6%）を除き、年齢別の部分集団でグレード 3 以上の事象の発現割合に投与群間で 10%以上の差はみられなかった（第 2.7.4.5.1.2.項）。

2.5.5.2 扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌を対象とした外国第 3 相試験（JFCB 試験）の安全性の要約

JFCB 試験は、JFCC 試験及び JFCM 試験とは異なる患者集団（扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌患者）を対象に、ネシツムマブと化学療法（ペメトレキセド＋シスプラチン）の併用療法（PC+N 群）と、化学療法（ペメトレキセド＋シスプラチン）（PC 群）を比較した外国第 3 相試験である（安全性解析対象集団：PC+N 群 304 例、PC 群 312 例）。

有害事象の発現割合は、PC+N 群及び PC 群（以下同順）でそれぞれ 99.0%（化学療法期 99.0%）及び 99.4%であり、投与群間で同様であった。重篤な有害事象及びグレード 3 以上の有害事象の発現割合は、PC+N 群で PC 群より 10%以上高かった（重篤な有害事象：51.0%、40.7%、グレード 3 以上の有害事象：72.4%、59.3%）。PC+N 群の化学療法期と PC 群の比較でも、重篤な有害事象及びグレード 3 以上の有害事象の発現割合は、PC+N 群で PC 群より約 4～9%高かった（重篤な有害事象：44.7%、40.7%、グレード 3 以上の有害事象：68.8%、59.3%）。死亡に至った有害事象の発現割合は、PC+N 群で PC 群より約 6%高かった（16.1%、10.3%）。PC+N 群の化学療法期と PC 群の比較でも、死亡に至った有害事象の発現割合は、PC+N 群で PC 群より約 4%高かった（14.1%、10.3%）（第 2.7.4.2.1.1.3 項）。

本試験では、治験期間中に IDMC により実施された、重篤な有害事象の非盲検データのレビュー時点で、PC+N 群で PC 群に比べて重篤な血栓塞栓関連事象、特に死亡に至った事象の発現割合が高かった（5.3%、2.0%）。このため、IDMC は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、治験依頼者は被験者の組み入れを早期に中止した。PC+N 群で第 2 サイクルの投与を完了していない被験者はネシツムマブの投与を中止し、その他の PC+N 群の被験者は治験実施計画書に従って試験を継続した（第 2.7.4.2.1.6.1.3 項）。

特に注目すべき有害事象の定義に基づく解析では、静脈血栓塞栓関連事象の発現割合は、PC+N 群で PC 群より約 5%高かった（13.2%、8.3%）が、動脈血栓塞栓関連事象の発現割合の投与群間の差は約 1%であった（4.6%、5.8%）。また、死亡に至った血栓塞栓関連事象の発現割合の投与群間の差は約 0.5%であった（死亡に至った静脈血栓塞栓関連事象：1.0%、1.3%、死亡に至った動脈血栓塞栓関連事象：1.0%、1.6%）（第 2.7.4.2.1.6.1.3 項）。

JFCB 試験と JFCC 試験の安全性プロファイルの差は、対象集団及び併用する化学療法の違いによると考えられるため、JFCB 試験の結果も考慮して添付文書案を作成した。

2.5.5.3 その他の第 1 相及び第 2 相試験の特に注目すべき有害事象の要約

その他の第 1 相及び第 2 相試験について、特に注目すべき有害事象を評価した。これらの試験の安全性データの検討結果から、第 2.7.4 項及び第 2.5.5 項に記載されていない重要な安全性の所見は特定されなかった（第 2.7.4.2.1.6 項）。

2.5.5.4 製造販売後データ

ネシツムマブは、Sq CLC 患者に対し、2015 年 11 月 24 日に世界で初めて承認され、2017 年 11 月 23 日までに米国及び欧州連合を含む 44 ヵ国で承認されている。20[redacted]年[redacted]月 [redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月 [redacted]日までを対象とした定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）より、この期間に約 100 例が市販のネシツムマブを投与されたと推測された。累計では、これまでに全世界で約 600 例が市販のネシツムマブを投与されたと推測された。

製造販売後のデータを評価した結果、本期間中に、特別な措置を必要とするような安全性プロファイルの変更はなく、新たな医薬品安全性監視計画やリスク最小化活動の追加はされていない。本期間終了時までに累積されたベネフィット・リスク情報のレビューの結果は、進行又は再発の Sq CLC 患者に対しネシツムマブが化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）との併用で適切に使用される場合、すでに確立された良好なベネフィット・リスクプロファイルを支持するものであった（第 2.7.4.6 項）。

2.5.5.5 安全性のまとめ

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。GC+N 群の発現割合が GC 群より 2%以上高かったグレード 3 以上の事象（基本語）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（基本語）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（有害事象として記録した原疾患の増悪に関する記載に基づく基本語）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%）。

静脈血栓塞栓関連事象（9.1%、5.4%）及び動脈血栓塞栓関連事象（5.4%、3.9%）の発現割合は、GC+N 群で GC 群よりそれぞれ約 3.5%及び約 1.5%高かったが、死亡に至った静脈血栓塞栓関連事象（両投与群とも 0.2%）、及び死亡に至った動脈血栓塞栓関連事象（0.6%、0.2%）の発現割合は両投与群ともに 1%未満であり、発現割合の投与群間の差はいずれも 0.5%未満であった。

グレード 3 以上の低マグネシウム血症関連事象の発現割合は、それぞれ 9.3%及び 1.1%であった。皮膚反応関連事象は、GC+N 群の 78.8%に認められた（78.8%、11.8%）。しかし、GC+N 群で器官別大分類の「皮膚および皮下組織傷害」の事象により、いずれかの治験薬の投与を中止した被験者は 3%未満であり、皮膚保湿剤や外用ステロイドの使用などの処置により管理可能であった。

ネシツムマブの併用により、好中球減少症（統合語）、貧血（統合語）、血小板減少症（統合語）の発現割合の臨床的に重要な増加は認められなかった。また、赤血球輸血を受けた被験者の割合及び血小板輸血を受けた被験者の割合は、GC+N 群と GC 群で同様であった。

過敏症／注入に伴う反応関連事象の発現割合はいずれの群でも 2%以下であった（1.5%、2.0%）。GC+N 群の 2 例（0.4%）にグレード 3 以上の事象が認められた。間質性肺疾患関連事象の発現割合はいずれの投与群でも 1%未満と低かった（0.9%、0.7%）。

以上より、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。

扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌患者を対象とした JFCB 試験では、治験期間中の IDMC によるレビューの時点で、PC+N 群で PC 群より重篤な血栓塞栓関連事象、特に死亡に至った事象の発現割合が高かった（PC+N 群 5.3%、PC 群 2.0%、以下同順）。特に注目すべき有害事象の定義に基づく解析では、死亡に至った静脈血栓塞栓関連事象及び死亡に至った動脈血栓塞栓関連事象の発現割合には臨床的に重要な投与群間の差はみられなかった（それぞれ 1.0%、1.3%及び 1.0%、1.6%）。JFCB 試験と JFCC 試験の血栓塞栓関連事象の発現状況の違いは対象集団及び併用する化学療法（ペメトレキセド＋シスプラチン）の違いによると考えられる。

国内で実施した JFCM 試験の第 2 相パートの結果は、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（基本語）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（基本語）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。

初回治験薬投与から最終投与後 30 日までに、死亡に至った有害事象は認められなかった。

静脈血栓塞栓関連事象（5.6%、2.2%）及び動脈血栓塞栓関連事象（6.7%、2.2%）の発現割合は、GC+N 群で GC 群よりそれぞれ約 3.5%及び約 4.5%高かったが、死亡に至った事象及び投与中止に至った事象は、いずれの投与群でも認められなかった。

グレード 3 以上の低マグネシウム血症関連事象の発現割合は、それぞれ 4.4%及び 0%であった。JFCM 試験では、ネシツムマブを投与する前及び投与終了後にモニタリング及び必要に応じて電解質の補充を実施した。GC+N 群のグレード 3 以上の事象の発現割合は、JFCC 試験より JFCM 試験で約 5%低かった（JFCC 試験の GC+N 群 9.3%、JFCM 試験の GC+N 群 4.4%）。

皮膚反応関連事象は、GC+N 群の 97.8%に認められた（97.8%、44.0%）。GC+N 群の皮膚反応関連事象の発現割合は、JFCM 試験で JFCC 試験より高かったものの、JFCM 試験のグレード 3 の事象の発現割合は 10.0%であり、グレード 3 の事象の転帰はすべて回復又は軽快であった。グレード 4 及びグレード 5 の事象は認められなかった。また、皮膚反応関連事象による治験薬の投与中止は認められず、皮膚保湿剤や外用ステロイドの使用などの処置により管理可能であった。

グレード 3 以上の好中球減少症（統合語）の発現割合は、GC+N 群で GC 群より 5%以上高かった（50.0%、44.0%）。また、発熱性好中球減少症（基本語）の発現割合は、それぞれ 12.2%及び 3.3%であった。GC+N 群の好中球減少症（統合語）及び発熱性好中球減少症（基本語）の発現割合は、JFCM 試験で JFCC 試験より高かったものの、JFCM 試験での重症感染症の発現割合には投与群間に大きな違いはなく、また、JFCM 試験の GC+N 群で好中球減少症（統合語）、発熱性好中球減少症（基本語）、及び感染により治験薬の投与を中止した被験者は認められず、適切な措置により管理可能と考えられた。ネシツムマブの併用により、貧血（統合語）及び血小板減少症（統合語）の発現割合の臨床的に重要な増加は認められず、また赤血球輸血を受けた被験者の割合及び血小板輸血を受けた被験者の割合は、GC+N 群と GC 群で同様であった。

過敏症／注入に伴う反応関連事象の発現割合は、それぞれ 4.4%及び 4.4%であった。GC+N 群の 1 例（1.1%）にグレード 3 以上の事象が認められた。

GC+N 群の 3 例（3.3%）に間質性肺疾患関連事象が認められ、2 例が治験薬の投与を中止したが、いずれも第 4 サイクルを終了した後の継続期での中止であった。3 例のうち 1 例が間質性肺疾患関連事象に対してステロイド（プレドニゾロン）を投与された。転帰はいずれも未回復であったが、死亡例はなかった。

以上より、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。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

肺癌は、全世界で最も罹患数の多い癌であり、またがん死亡原因の第 1 位である（Ferlay et al. 2015）。国内でも、全世界と同様に、肺癌は 2016 年のがん死亡原因の第 1 位である（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、肺癌の約 85%を占めている（Erickson and Wistuba. 2010）。非小細胞肺癌の多くは診断時に転移している。転移を有する患者は予後が不良であり、5 年生存率は 5.5%である（Noone et al. 2018）。国内でも同様に、診断時に転移を有する患者の 5 年生存率は、4.9%である（がん研究振興財団. 2017）。

非小細胞肺癌は、主なサブタイプとして Sq CLC、腺癌、及び大細胞癌に分類され、Sq CLC は肺癌全体の約 30%を占める（Erickson and Wistuba. 2010）。2014 年時点の報告では、進行又は再発の Sq CLC の生存期間の中央値は 9.5～10.8 ヵ月であった（Manegold et al. 2008; Scagliotti et al. 2008; Reck et al. 2009; Scagliotti et al. 2009; Sandler et al. 2010; Patel et al. 2012; Socinski et al. 2012; Socinski et al. 2013）。

2.5.6.1.2 現行の治療

化学療法未治療の進行又は再発の Sq CLC 患者に対する治療は、プラチナベースの 2 剤併用化学療法及び免疫療法が国内外で推奨されている（日本肺癌学会. 2017; NCCN. 2018）。しかし、扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌（腺癌、大細胞肺癌、その他）と比較して治療選択肢は限られており、未だに死亡率の高い予後の不良な疾患であることから、Sq CLC に対す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。

2.5.6.2 ベネフィット

2.5.6.2.1 重要なベネフィット

本申請の主要な臨床試験とした JFCC 試験は、化学療法未治療の進行又は再発の Sq CLC 患者を対象に、ネシツムマブを化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）に併用した際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）のみと比較した外国第 3 相試験である。JFCC 試験の結果、ネシツムマブを化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）に併用することにより、化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）のみと比較して、主要評価項目である全生存期間及び副次評価項目である無増悪生存期間が統計学的に有意に延長した。

国内で実施した JFCM 試験は、JFCC 試験と同様に、化学療法未治療の進行又は再発の Sq CLC 患者を対象に、ネシツムマブを化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）に併用した際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）のみと比較した第 1b/2 相試験である。JFCM 試験の第 2 相パートの結果、ネシツムマブを化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）に併用することにより、化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）のみと比較して、主要評価項目である全生存期間及び副次評価項目である無増悪生存期間がいずれも延長し、JFCC 試験の結果と同様に、JFCM 試験でも、ネシツムマブを化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）に併用したときの有効性が示された。

2.5.6.2.2 ベネフィットに関するエビデンスの根拠及び限界（不確実性）

JFCC 試験の主要評価項目は全生存期間、主な副次評価項目は無増悪生存期間、奏効率、安全性及び薬物動態であった。対照群とした化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）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の 1 つである。両投与群ともに、標準用法・用量（ゲムシタビン 1250 mg/m^2 を 3 週間サイクルの Day 1 及び Day 8 に静脈内投与、及びシスプラチン 75 mg/m^2 を 3 週間サイクルの Day 1 に静脈内投与）で投与した。投与群への無作為割り付けの際には、ECOG PS 及び地域を層別因子とした。

人口統計学的特性及び疾患特性は、投与群間でほぼ均衡がとれていた。被験者の 83.1%が男性、91.0%が喫煙歴を有しており、91.2%が ECOG PS が 0 又は 1 であった。

化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）への曝露状況は、両投与群で同様であった（投与サイクル数の中央値は GC+N 群及び GC 群でそれぞれ 6.0 サイクル及び 5.0 サイクル）。試験期間全体のネシツムマブの相対用量強度の中央値は 94.4%であった。化学療法終了後にネシツムマブ単独投与を継続した被験者は 51.1%であり、継続期のネシツムマブ単独投与の投与サイクル数の中央値は 4.0 サイクルであった。

ITT 集団を対象として有効性の解析を実施した。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た（p=0.0120）。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）。全生存期間の中央値は、GC+N 群で GC 群より長かった（GC+N 群 11.5 ヵ月、GC 群 9.9 ヵ月、以下同順）。Kaplan-Meier 曲線は、GC+N 群の方が良好であることを示す 2 曲線の乖離が早期より認められ、その乖離は試験期間を通して維持された。GC+N 群では、GC 群と比較して、1 年生存率（47.7%、42.8%）及び 2 年生存率（19.9%、16.5%）の改善が示された。全生存期間の結果は、無増悪生存期間の統計学的に有意な延長によって支持された（p=0.0201）。GC+N 群では、GC 群と比較して疾患進行又は死亡のリスクが 15%減少した（HR=0.851）。全生存期間及び無増悪生存期間の結果の頑健性は、事前に規定した感度分析結果によって確認された。

GC+N 群及び GC 群の奏効率は、それぞれ 31.2%及び 28.8%（p=0.400）、病勢コントロール率はそれぞれ 81.8%及び 77.0%であった（p=0.043）。

全生存期間及び無増悪生存期間の部分集団解析の結果は、各部分集団でおおむね全体集団と同様の傾向がみられた。

JFCM 試験は、国内で実施した第 1b/2 相試験である。第 1b 相パートの主要目的は、忍容性の評価と、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）を決定する事であった。第 2 相パートの主要評価項目は全生存期間、主な副次評価項目は無増悪生存期間、奏効率、安全性及び薬物動態であった。対照群とした化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）は、国内でも、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の 1 つである。両投与群ともに、JFCC 試験と同じ用法・用量（ゲムシタビン 1250 mg/m^2 を 3 週間サイクルの Day 1 及び Day 8 に静脈内投与、及びシスプラチン 75 mg/m^2 を 3 週間サイクルの Day 1 に静脈内投与）で投与した。投与群への無作為割り付けの際には、ECOG PS 及び性別を層別因子とした。

人口統計学的特性及び疾患特性は、投与群間でほぼ均衡がとれていた。被験者の 88.4%が男性、92.3%が喫煙歴を有していた。

化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）への曝露状況は、両投与群で同様であった（投与サイクル数の中央値は GC+N 群及び GC 群のいずれも 4.0 サイクル）。試験期間全体のネシツムマブの相対用量強度の中央値は 90.8%であった。化学療法終了後にネシツムマブ単独投与を継続した被験者は 72.2%であり、継続期のネシツムマブ単独投与の投与サイクル数の中央値は 2.0 サイクルであった。

FAS を対象として有効性の解析を実施した。GC+N 群では、GC 群と比較して、全生存期間の延長が認められた。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）。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（投与群間の差約 4.1 ヵ月）であったことから、GC+N 群で GC 群と比較して全生存期間の臨床的に意味のある延長が示された。Kaplan-Meier 曲線は、GC+N 群の方が良好であることを示す 2 曲線の乖離が早期に認められ、その乖離は試験期間を通して維持された（p=0.0161）。全生存期間の結果は、無増悪生存期間の延長によっても支持された。GC+N 群では、GC 群と比較して疾患進行又は死亡のリスクが 44%減少した（HR=0.562）。無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線は、GC+N 群の方が良好であることを示す 2 曲線の乖離が早期に認められ、その乖離は試験期間を通して維持された（p=0.0004）。無増悪生存期間の結果の頑健性は、事前に規定した感度分析結果によって確認された。

GC+N 群及び GC 群の奏効率は、それぞれ 51.1%及び 20.9%、病勢コントロール率はそれぞれ 93.3%及び 80.2%であった。

全生存期間及び無増悪生存期間の部分集団解析の結果、いずれの部分集団でも、全体集団の結果と同様の傾向がみられた。

2.5.6.3 リスク

JFCC 試験では GC+N 群 538 例及び GC 群 541 例、JFCM 試験では GC+N 群 90 例及び GC 群 91 例を安全性解析対象として、Sq CLC 患者に対するネシツムマブと化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）の併用時の安全性を評価した。

2.5.6.3.1 重要なリスク

本項では、重要なリスクである血栓塞栓関連事象、及びその他のリスクと考えられる事象について述べる。

プラチナベースの化学療法と抗 EGFR モノクローナル抗体の併用では、血栓塞栓関連事象のリスクが知られていること、JFCC 試験の GC+N 群で静脈血栓塞栓関連事象及び動脈血栓塞栓関連事象の発現割合が高かったことから、血栓塞栓関連事象をネシツムマブの重要なリスクとした。

血栓塞栓関連事象

静脈血栓塞栓関連事象の発現割合は、JFCC 試験では GC+N 群及び GC 群（以下同順）でそれぞれ 9.1%（化学療法期 8.2%）及び 5.4%、JFCM 試験ではそれぞれ 5.6%（化学療法期 5.6%）及び 2.2%であり、GC+N 群で約 3.5%高かった。静脈血栓塞栓関連事象の最初の発現は、化学療法期に多く認められた。グレード 3 以上の事象の発現割合は、JFCC 試験ではそれぞれ 5.0%（化学

療法期 4.3%）及び 2.6%、JFCM 試験ではそれぞれ 2.2%（化学療法期 2.2%）及び 1.1%であり、いずれも 5%以下であった。

動脈血栓塞栓関連事象の発現割合は、JFCC 試験ではそれぞれ 5.4%（化学療法期 4.3%）及び 3.9%、JFCM 試験では、それぞれ 6.7%（化学療法期 6.7%）及び 2.2%であり、GC+N 群で約 1.5%及び約 4.5%高かった。動脈血栓塞栓関連事象の最初の発現は、化学療法期に多く認められた。グレード 3 以上の事象の発現割合は、JFCC 試験ではそれぞれ 3.9%（化学療法期 3.0%）及び 2.0%、JFCM 試験ではそれぞれ 1.1%（化学療法期 1.1%）及び 0%であり、いずれも 5%以下であった。

JFCC 試験では、死亡に至った静脈血栓塞栓関連事象（両投与群とも 0.2%）及び死亡に至った動脈血栓塞栓関連事象（0.6%、0.2%）の発現割合は両投与群ともに 1%未満であり、発現割合の投与群間の差はいずれも 0.5%未満であった。JFCM 試験では、死亡に至った血栓塞栓関連事象及び投与中止に至った血栓塞栓関連事象は認められなかった。

ネシツムマブ投与中の血栓塞栓関連事象（死亡に至った事象を含む）の潜在的なリスク因子を、JFCC 試験で解析した結果、血栓塞栓関連事象の予測因子となるリスク因子は特定できなかった。

<u>その他のリスク</u>

ベネフィット・リスクプロファイルに影響を及ぼす可能性のある事象について評価した結果、これらの事象の大部分は管理可能であると考える。これらの事象についての情報を以下に要約する。

<u>皮膚反応関連事象</u>

GC+N 群の皮膚反応関連事象の発現割合は、JFCC 試験及び JFCM 試験（以下同順）でそれぞれ 78.8%（化学療法期 77.9%）及び 97.8%（化学療法期 96.7%）であった。グレード 3 の事象の発現割合は、それぞれ 8.2%及び 10.0%であった。グレード 4 及びグレード 5 の事象はいずれの試験でも認められなかった。GC+N 群で器官別大分類の「皮膚および皮下組織傷害」の事象により治験薬の投与を中止した被験者は、JFCC 試験で 2.6%、JFCM 試験では認められなかった。また、JFCM 試験のグレード 3 の事象の転帰はすべて回復又は軽快であった。以上より、GC+N 群の皮膚反応関連事象の発現割合は高いものの、皮膚保湿剤や外用ステロイドの使用などの処置により管理可能であった。

<u>低マグネシウム血症関連事象</u>

GC+N 群の低マグネシウム血症関連事象の発現割合は、JFCC 試験及び JFCM 試験（以下同順）でそれぞれ 31.2%（化学療法期 30.1%）及び 38.9%（化学療法期 36.7%）であった。グレード 3 以上の事象の発現割合は、それぞれ 9.3%及び 4.4%であった。いずれの試験でも、最初の発現はほとんどが化学療法期であった。

低マグネシウム血症は、EGFR 抗体の機序から発生する特有の事象の 1 つであるが、いずれの試験でもグレード 3 以上の事象の発現割合は 10%以下であり、血液検査によるマグネシウム値の測定と、電解質の補充により管理可能な事象であると考える。

過敏症／注入に伴う反応関連事象

GC+N 群の過敏症／注入に伴う反応関連事象の発現割合は、JFCC 試験及び JFCM 試験（以下同順）でそれぞれ 1.5%（化学療法期 1.5%）及び 4.4%（化学療法期 4.4%）であり、いずれの試験でも 5%未満であった。グレード 3 以上の事象の発現割合は、それぞれ 0.4%及び 1.1%であり、いずれの試験でも 2%未満であった。

血液毒性

JFCC 試験及び JFCM 試験のいずれも、ネシツムマブの併用により、貧血（統合語）及び血小板減少症（統合語）の発現割合の臨床的に重要な増加は認められなかった。いずれの試験でも、赤血球輸血を受けた被験者の割合及び血小板輸血を受けた被験者の割合は、GC+N 群と GC 群で同様であった。

好中球減少症（統合語）の発現割合は、JFCC 試験では GC+N 群及び GC 群（以下同順）でそれぞれ 43.7%（化学療法期 43.7%）及び 45.8%、JFCM 試験ではそれぞれ 72.2%（化学療法期 64.4%）及び 63.7%であった。好中球減少症（統合語）の最初の発現は、化学療法期に多く認められた。グレード 3 以上の事象の発現割合は、JFCC 試験ではそれぞれ 24.3%（化学療法期 24.3%）及び 27.5%、JFCM 試験ではそれぞれ 50.0%（化学療法期 38.9%）及び 44.0%であった。発熱性好中球減少症（基本語）の発現割合は、JFCC 試験ではそれぞれ 1.1%（化学療法期 0.7%）及び 1.5%、JFCM 試験ではそれぞれ 12.2%（化学療法期 10.0%）及び 3.3%であった。JFCC 試験では、グレード 3 以上の敗血症（基本語）の発現割合はそれぞれ 0.6%及び 0.7%と投与群間の差は 1%未満であった。敗血症性ショック（基本語）は、GC+N 群には認められず、GC 群の 0.6%にグレード 3 以上の事象が認められた。グレード 3 以上の肺感染（基本語）の発現割合はそれぞれ 0.2%及び 0%であった。JFCM 試験では、敗血症（基本語）は両投与群ともに認められなかった。敗血症性ショック（基本語）は、GC+N 群には認められず、GC 群の 1.1%にグレード 3 以上の事象が認められた。グレード 3 以上の肺感染（基本語）の発現割合は、それぞれ 7.8%（化学療法期 5.6%）及び 5.5%と発現割合の投与群間の差は約 2%であった。グレード 3 以上の尿路感染（基本語）の発現割合はそれぞれ 2.2%（化学療法期 2.2%）及び 1.1%であった。これらの重症感染症の発現割合には、いずれの試験でも、投与群間に大きな違いは認められなかった。JFCM 試験の GC+N 群で好中球減少症（統合語）、発熱性好中球減少症（基本語）、及び感染により治験薬の投与を中止した被験者は認められなかった。

これらのことから、血液毒性に関しては、化学療法に習熟した癌治療医のもとでの適切な措置により管理可能と考えられた。

その他の事象

間質性肺疾患関連事象の発現割合は、JFCC 試験では GC+N 群及び GC 群（以下同順）でそれぞれ 0.9%（化学療法期 0.7%）及び 0.7%、JFCM 試験ではそれぞれ 3.3%（化学療法期 0%）及び 0%であった。グレード 3 以上の事象の発現割合は、JFCC 試験ではそれぞれ 0.4%（化学療法期 0.2%）及び 0.6%、JFCM 試験ではそれぞれ 1.1%（化学療法期 0%）及び 0%であり、JFCM 試験の GC+N 群で GC 群より発現割合が約 1%高かったが、いずれの試験でも発現割合は 2%未満であった。

JFCM 試験の GC+N 群で間質性肺疾患関連事象を発現した 3 例のうち、2 例が間質性肺疾患関連事象のため治験薬の投与を中止したが、いずれも第 4 サイクルを終了した後の継続期での中止であった。3 例のうち 1 例が間質性肺疾患関連事象に対してステロイド（プレドニゾロン）を投与された。転帰はいずれも未回復であったが、死亡例はなかった。

GC+N 群の結膜炎関連事象の発現割合は、JFCC 試験及び JFCM 試験（以下同順）でそれぞれ 7.4%（化学療法期 5.6%）及び 11.1%（化学療法期 8.9%）であった。グレード 3 以上の事象の発現割合は、それぞれ 0.4%及び 1.1%であり、いずれの試験でも 2%未満であった。

JFCM 試験で得られた安全性プロファイルは、JFCC 試験で得られた安全性プロファイルとおおむね同様であった。JFCM 試験では、初回治験薬投与から最終投与後 30 日までに、死亡に至った有害事象は認められなかった。また、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。

2.5.6.3.2 リスクに関するエビデンスの根拠及び限界（不確実性）

JFCC 試験及び JFCM 試験の有害事象の評価では、GC 群の治験薬投与の投与サイクルが JFCC 試験では最大 6 サイクル、JFCM 試験では最大 4 サイクルまででであったことを考慮する必要がある。GC+N 群では化学療法の終了後にネシツムマブのみ中止基準に抵触するまで投与を継続した。このため、投与期間及び安全性観察期間は GC+N 群の方が長くなった。

重要なリスクとした血栓塞栓関連事象については、非小細胞肺癌に特定しない様々な癌種の最近のメタ解析の結果から、プラチナベースの化学療法と抗 EGFR モノクローナル抗体（セツキシマブ、パニツムマブなど）の併用に関する、統計学的に有意な静脈血栓塞栓関連事象の増加、及び統計学的に有意ではないが動脈血栓塞栓関連事象の増加が示されている（Petrelli et al. 2012）。また、血栓塞栓関連事象は、非小細胞肺癌の合併症として認識されており、これらの事象のリスクはシスプラチンベースの化学療法との併用で増加する（Moore et al. 2011）。他の固形癌と比較して、非小細胞肺癌では血栓塞栓関連事象のリスクが高く（Haddad and Greeno. 2006; Khorana et al. 2007）、プラチナベースの 2 剤併用療法との併用による抗 EGFR モノクローナル抗体のクラス効果の可能性が報告されている（Petrelli et al. 2012）。

扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌患者に対して、ネシツムマブと化学療法（ペメトレキセド＋シスプラチン）の併用を検討した JFCB 試験（安全性解析対象集団：PC+N 群 304 例、PC 群 312 例）では、治験期間中に IDMC により実施された、重篤な有害事象の非盲検データのレビュー時点で、PC+N 群で PC 群に比べて重篤な血栓塞栓関連事象、特に死亡に至った事象の発現割合が高かった（PC+N 群 5.3%、PC 群 2.0%、以下同順）。このため、IDMC の勧告に従い、被験者の組み入れを早期に中止した。なお、特に注目すべき有害事象の定義に基づく解析では、静脈血栓塞栓関連事象の発現割合は、PC+N 群で PC 群より約 5%高かった（13.2%、8.3%）が、動脈血栓塞栓関連事象の発現割合の投与群間の差は約 1%であった（4.6%、5.8%）。

JFCC 試験では、静脈血栓塞栓関連事象（GC+N 群 9.1%、GC 群 5.4%、以下同順）及び動脈血栓塞栓関連事象（5.4%、3.9%）の発現割合は、GC+N 群で GC 群よりそれぞれ約 3.5%及び約 1.5%高かったが、死亡に至った静脈血栓塞栓関連事象、及び死亡に至った動脈血栓塞栓関連事象の発現割合は両投与群ともに 1%未満であり、発現割合の投与群間の差はいずれも 0.5%未満と臨床上問題となる差はみられなかった。

JFCM 試験では、静脈血栓塞栓関連事象（5.6%、2.2%）及び動脈血栓塞栓関連事象（6.7%、2.2%）の発現割合は、GC+N 群で GC 群よりそれぞれ約 3.5%及び約 4.5%高かったが、死亡に至った事象及び投与中止に至った事象は、いずれの投与群でも認められなかった。

JFCC 試験及び JFCM 試験では、JFCB 試験の IDMC によるレビューの時点で示されたような、ネシツムマブ投与群での重篤な血栓塞栓関連事象の発現の増加を認めなかった。JFCB 試験と JFCC 試験の安全性プロファイルの差は、対象集団及び併用する化学療法の違いによると考えられる。

その他の重要なリスクについて、JFCC 試験では、ネシツムマブの併用により、血液毒性、疲労、間質性肺疾患、及び過敏症／注入に伴う反応の臨床的に重要な増加は認められなかった。皮膚毒性について、GC+N 群で器官別大分類の「皮膚および皮下組織傷害」の事象により治験薬の投与を中止した被験者は 3%未満であり皮膚保湿剤や外用ステロイドの使用などの処置により管理可能であった。低マグネシウム血症はモニタリング及び電解質の補充により予防できると考えられる。

国内で実施した JFCM 試験の第 2 相パートでは、JFCC 試験と同じ用法・用量を用いて安全性を評価した。JFCM 試験で得られた安全性プロファイルは、JFCC 試験で得られた安全性プロファイルとおおむね同様であり、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。好中球減少症（統合語）、発熱性好中球減少症（基本語）、及び皮膚反応関連事象の発現割合は、JFCM 試験で JFCC 試験より高かったものの、これらの事象により治験薬の投与を中止した被験者は認められず、適切な措置により管理可能であった。また、JFCM 試験では有害事象による死亡は認められなかった。

なお、JFCC 試験及び JFCM 試験では、試験開始時に高度な腎機能障害、肝機能障害又は血液障害を有する患者を除外したため、これらの障害を有する患者でのネシツムマブと化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）の併用療法の安全性に関するデータは限られている。妊娠中又は授乳中の女性に対するネシツムマブのデータはない。

2.5.6.3.3 リスク管理

重要なリスクである血栓塞栓関連事象及び他のすべてのリスク（皮膚反応、低マグネシウム血症など）は、添付文書を含む医療関係者用及び患者用適正使用資材に盛り込み、注意喚起する予定である。また、ネシツムマブと化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）の併用療法は、化学療法及び生物学的製剤の投与方法並びにこれらの薬剤に関連する毒性の対処について十分な知識及び経験を持つ医療従事者が行うように注意喚起する。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

化学療法未治療の進行又は再発の Sq CLC に対しては、プラチナベースの 2 剤併用化学療法及び免疫療法が国内外で推奨されている（日本肺癌学会. 2017; NCCN. 2018）。しかし、進行又は再発の Sq CLC は未だに予後の不良な疾患であり、治療選択肢が限られていることから、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。

外国第 3 相試験である JFCC 試験及び国内第 1b/2 相試験である JFCM 試験では、化学療法未治療の進行又は再発の Sq CLC 患者に対して、ネシツムマブを化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）に併用することにより、これまでの標準療法である化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）と比較して、主要評価項目とした全生存期間及び副次評価項目とした無増悪生存期間を延長し、いずれの試験でも臨床上のベネフィットが示された。

安全性プロファイルは、JFCC 試験及び JFCM 試験でおおむね同様であった。ネシツムマブ併用群で、化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）群より、静脈血栓塞栓関連事象の発現割合が約 3.5%、動脈血栓塞栓関連事象の発現割合が約 1.5%及び約 4.5%高かったが、JFCC 試験で死亡に至った静脈血栓塞栓関連事象及び死亡に至った動脈血栓塞栓関連事象の発現割合は 1%未満であり、発現割合の投与群間の差はいずれも 0.5%未満と臨床上問題となる差はみられなかった。JFCM 試験では、死亡に至った血栓塞栓関連事象及び投与中止に至った血栓塞栓関連事象は認められなかった。ネシツムマブ併用群で皮膚反応関連事象や低マグネシウム血症関連事象の発現割合の増加が認められたが、グレード 3 の皮膚反応関連事象の発現割合は約 10%であり、皮膚保湿剤や外用ステロイドの使用などの処置により管理可能であった。低マグネシウム血症関連事象に関しては、マグネシウム値のモニタリングと電解質の補充により対応可能であった。過敏症／注入に伴う反応関連事象、間質性肺疾患関連事象に関する安全性の懸念は特定されなかった。JFCC 試験では、ネシツムマブの併用により、好中球減少症又は発熱性好中球減少症などの血液毒性の臨床的に重要な増加は認められなかった。好中球減少症、発熱性好中球減少症、及び皮膚反応関連事象の発現割合は JFCC 試験より JFCM 試験で高かったものの、重症感染症への移行はなく、治療継続も可能であったため、これらの事象は化学療法に習熟した治療医のもとで十分管理可能な事象であると考えられる。また、JFCM 試験では初回治験薬投与から最終投与後 30 日までに有害事象による死亡は認められなかった。これらの安全性プロファイルから、ネシツムマブを化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）に併用する場合のリスクは、臨床的に十分許容できるものであると考えられた。

以上より、ネシツムマブを化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）に併用する治療のベネフィット・リスクプロファイルは好ましいものであると考えられ、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りうると考える。

2.5.7 参考文献

参考文献	文献添付の有無
Bonomi PD. Therapeutic advances in second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2004;6(3):154-161.	有
de Marinis F, Pereira JR, Fossella F, Perry MC, Reck M, Salzberg M, et al. 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. *J Thorac Oncol*. 2008;3(1):30-36.	有
[EMA] European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on bioanalytical method validation. EMEA/CHMP/EWP/192217/2009. Adopted July 2011. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_ document.jsp?webContentId=WC500109686. Accessed Apr 12, 2018.	無
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.	有
[FDA] Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Bioanalytical method validation. May 2001. Available at: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070107.pdf. Accessed Apr 12, 2018.	無
[FDA] Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Assay development for immunogenicity testing of therapeutic proteins. December 2009. Available at: http://www.bioagilytix.com/wp-content/uploads/2016/02/FDA-GUIDANCE-Assay-Development-Immunogenicity-Testing.pdf. Accessed Apr 12, 2018.	無
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(5):E359–E386.	有
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.	有
Haddad TC, Greeno EW. Chemotherapy-induced thrombosis. *Thrombosis Res.* 2006;118(5):555-568.	有
Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer.* 2007;110(10):2339-2346.	有
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.	有
Manegold C, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. 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). *Ann Oncol.* 2008;19(suppl 8): LBA1.	有
Moore RA, Adel N, Riedel E, Bhutani M, Feldman DR, Tabbara NE, et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. *J Clin Oncol.* 2011;29(25):3466-3473.	有
Morgensztern D, Waqar S, Subramanian J, Gao F, Govindan R. Improving survival for stage IV non-small cell lung cancer: a surveillance, epidemiology, and end results survey from 1990 to 2005. *J Thorac Oncol.* 2009;4(12):1524-1529.	有
[NCCN] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Non-Small Cell Lung Cancer version 2. 2018.	有
Noone AM, Howlader N, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, et al (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Available at: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/results_single/sect_15_table.14.pdf. posted to the SEER web site, April 2018. Accessed May. 8, 2018.	無

参考文献	文献添付の有無
Patel J, Socinski MA, Garon EB, Reynolds CH, Spigel DR, Hermann RC, et al. 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). *J Thorac Oncol.* 2012;7(9; suppl 4): LBPL1.	有
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.	有
Petrelli F, Cabiddu M, Borgonovo K, Barni S. Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with anti-EGFR agents: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Oncol.* 2012;23(7):1672-1679.	有
Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small cell lung cancer: AVAiL. *J Clin Oncol.* 2009;27(8):1227-1234.	有
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 Res.* 2012;18(4):1167-1176.	有
Rose-James A, Sreelekha TT. Molecular Markers with Predictive and Prognostic Relevance in Lung Cancer. *Lung Cancer Internat.* 2012;2012:729532.	有
Sandler A, Yi J, Dahlberg S, Kolb MM, Wang L, Hambleton J, et al. Treatment outcomes by tumor histology in Eastern Cooperative Group Study E4599 of bevacizumab with paclitaxel/carboplatin for advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2010;5(9):1416-1423.	有
Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(21):3543-3551.	有
Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, Sugarman K, Blatter J, Peterson P, et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: A review of two Phase III studies. *The Oncologist.* 2009;14(3):253-263.	有
Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, Makhson AM, Vynnychenko I, Okamoto I, et al. 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. *J Clin Oncol.* 2012;30(17):2055-2062.	有
Socinski MA, Okamoto I, Hon JK, Hirsh V, Dakhil SR, Page RD, et al. 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. *Ann Oncol.* 2013;24(9):2390-2396.	有
がん研究振興財団 2017. がんの統計'16. Available at: https://ganjoho.jp/data/reg_stat/statistics/brochure/2016/cancer_statistics_2016.pdf. Accessed Apr 12, 2018.	無
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.	無
[MHLW] 厚生労働省, 医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法（リガンド結合法）のバリデーションに関するガイドライン（薬食審査発 0401 第 1 号, 平成 26 年 4 月 1 日）. 2014 年 4 月 1 日. Available at: https://www.pmda.go.jp/files/000206206.pdf. Accessed Apr 12, 2018.	無
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 Apr 12, 2018.	無