ポートラーザ点滴静注液 800mg

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 2
2.7.1.1　背景及び概観 2
2.7.1.1.1　原薬開発過程概観 2
2.7.1.1.2　製剤開発過程概観 2
2.7.1.1.2.1　製剤組成 4
2.7.1.1.3　生物薬剤学試験の方法と根拠 4
2.7.1.1.4　分析法の概観 4
2.7.1.1.4.1　血清中ネシツムマブ濃度分析法 5
2.7.1.1.4.1.1　血清中ネシツムマブ濃度分析法の開発経緯 5
2.7.1.1.4.1.2　Biacore による分析法 5
2.7.1.1.4.1.3　ELISA による分析法 6
2.7.1.1.4.2　抗薬物抗体（抗ネシツムマブ抗体）の評価法 7
2.7.1.1.4.2.1　抗薬物抗体（抗ネシツムマブ抗体）分析法 7
2.7.1.1.4.2.2　中和抗体分析法 9
2.7.1.1.4.3　血漿中ゲムシタビン濃度及び代謝物濃度分析法 9
2.7.1.1.4.4　血漿中シスプラチン濃度分析法 10
2.7.1.1.5　In vitro 及び in vivo での製剤特性の概観 10
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 10
2.7.1.2.1　プロセス C 及びプロセス D 原薬を用いて製造した製剤を用いたときの薬物動態パラメータの比較（JFCJ 試験） 10
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 12

略語一覧

ADA	抗薬物抗体（抗ネシツムマブ抗体）（anti-drug antibody）
AUC	血清中濃度－時間曲線下面積（area under the serum concentration-time curve）
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（area under the serum concentration-time curve from time zero to time 8 hours）
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（area under the serum concentration-time curve from time zero to time 24 hours）
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（area under the serum concentration-time curve from time zero to time 168 hours）
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（area under the serum concentration-time curve from time zero to time 450 hours）
C_{max}	最高血清中濃度（maximum serum concentration）
EGFR	上皮成長因子受容体（epithelial growth factor receptor）
ELISA	酵素免疫測定法（enzyme-linked immunosorbent assay）
EMA	欧州医薬品庁（European Medicines Agency）
EP	欧州薬局方（European Pharmacopoeia）
FDA	米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）
HBS	ヘペス緩衝生理食塩水（HEPES-buffered saline）
HSBB	High Salt Binding Buffer
HRP	ホースラディッシュペルオキシダーゼ（horseradish peroxidase）
ICP-MS	誘導結合プラズマ質量分析法（inductively coupled plasma - mass spectrometry）
IgG	ヒト免疫グロブリン G（immunoglobulin G）
IgG1	ヒト免疫グロブリン G1（immunoglobulin G1）
ISR	定量値の再現性確認のための再分析（incurred sample reanalysis）
LC-ICP-MS	液体クロマトグラフィー／誘導結合プラズマ質量分析法（liquid chromatography- inductively coupled plasma - mass spectrometry）
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法（liquid chromatography-tandem mass spectrometry）
LLOQ	定量下限（lower limit of quantification）
MHLW	厚生労働省（Ministry of Health, Labour and Welfare）
[redacted]	[redacted]緩衝生理食塩液（[redacted]buffered saline）
QC	Quality Control
RE	相対誤差（relative error）
RSD	相対標準偏差（relative standard deviation）
Ru-EGFR	ルテニウム標識 EGFR（ruthenium-labled EGFR）
sEGFR	可溶性 EGFR（solbule EGFR）
TMB	テトラメチルベンジジン（3,3’,5,5’ tetramethylbenzidine）
ULOQ	定量上限（upper limit of quantification）
2-dFdU	2',2'-difluorodeoxyuridine

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

ネシツムマブ［IMC-11F8（LY3012211）］は、上皮成長因子受容体（epithelial growth factor receptor：EGFR）に対する遺伝子組換えヒト免疫グロブリン G1（immunoglobulin G1：IgG1）モノクローナル抗体である。

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。各製法で製造され臨床試験で使用したすべての原薬及び製剤の同等性／同質性は、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 項参照）。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 項参照）。プロセス C 及び D で製造したネシツムマブ原薬を用いて製造した製剤の同等性／同質性は、患者を対象とした臨床試験におけるネシツムマブの薬物動態を評価することで確認した。その結果、臨床試験での評価に用いた複数の薬物動態パラメータの結果が同程度であったことから、理化学試験による両製法の原薬の同等性／同質性の結果が裏付けられた（第 2.7.1.2.1 項参照）。

2.7.1.1.1 原薬開発過程概観

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により製造した。これら 4 種の異なる製造プロセスにより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 項参照）。プロセス A 原薬は、イーライリリー・アンド・カンパニーの子会社である ImClone Systems 社（以下 ImClone 社）で製造され、非臨床毒性試験及び第 1 相臨床試験［I4X-IE-JFCE（IMCL CP11-0401）試験（以下、JFCE 試験）］で使用した（表 2.7.1.1-1）。プロセス B 原薬は、非臨床毒性試験及び第 2 相臨床試験［I4X-IE-JFCD（IMCL CP11-0602）試験（以下、JFCD 試験）］で使用した。プロセス C は、ネシツムマブ濃度の高い製剤の製造に用いた実生産規模の原薬製法であり、主要な第 3 相臨床試験を含む第 1 相、第 2 相及び第 3 相臨床試験で使用した。プロセス B とプロセス C で製造したネシツムマブ原薬をサルに投与し、薬物動態の差異を検討した（第 2.6.4.3.4 項）。プロセス D では、更にプロセス C の製造工程の最適化を行い、製造プロセスの一貫性の改善及びウイルスへの安全性対策の強化を行った。プロセス D 原薬は、開発後期の第 2 相臨床試験で使用し、また、市販予定製剤のネシツムマブ原薬として用いた。

2.7.1.1.2 製剤開発過程概観

原薬の製造プロセス、製造時期及びこれらの製剤を使用した臨床試験の一覧を表 2.7.1.1-1 に示す。また、臨床試験に用いた製剤について以下に記す。

プロセス A 原薬を用いて製造した製剤は、ネシツムマブ濃度 ■mg/mL の■■■■緩衝生理食塩液（■■■■■buffered saline :■■■）溶液（保存剤含まず）を 1 回使い切りバイアルに充てんした

無菌注射液であった。この[redacted]溶液の製剤は、[redacted]社（以下[redacted]社）で製造した。第 1 相試験で用いた本製剤では低レベルの[redacted]が認められ、この[redacted]を減少させるため、新規の製剤を開発することとした（第 2.3.P.2.3 項参照）。

プロセス B 原薬を用いて製造した製剤は、ネシツムマブ濃度[redacted]mg/50 mL のクエン酸緩衝液溶液を 1 回使い切りのバイアルに充てんした点滴静脈内注射用無菌注射剤であった。容器として表示用量 50 mL のガラスバイアルを用い、ブチルゴム栓を用いて施栓した。本製剤は第 2 相試験で用いられ、製造は[redacted]社で行われた。

プロセス C 原薬を用いて製造した製剤は、プロセス B 原薬を用いて製造した製剤と同様にクエン酸緩衝液組成であったが、プロセス B 原薬を用いて製造した製剤よりもネシツムマブ濃度の高い溶液（800 mg/50 mL）を 1 回使い切りバイアルに充てんした点滴静脈内注射用無菌注射剤であった。容器及び施栓系は、プロセス B 原薬を用いて製造した製剤と同様であった。本製剤は主要な第 3 相臨床試験で用いられ、製造は[redacted]社及び[redacted]社（以下[redacted]社）で行われた。

市販予定製剤であるプロセス D 原薬を用いて製造した製剤は、プロセス C 原薬を用いて製造した製剤と同様、ネシツムマブ濃度 800 mg/50 mL のクエン酸緩衝液溶液を 1 回使い切りバイアルに充てんした点滴静脈内注射用無菌注射剤であった。容器は、プロセス C 原薬を用いて製造した製剤と同様だったが、施栓にはクロロブチルゴム栓を用いた。プロセス D 原薬を用いて製造した製剤は、理化学試験により他の製剤との同等性／同質性が確認されている（第 2.3.P.2.3 項参照）。また、プロセス C 及びプロセス D 原薬を用いて製造した製剤の薬物動態学的な同等性／同質性は、患者を対象とした臨床試験［I4X-IE-JFCJ（IMCL CP11-1115）試験（以下、JFCJ 試験）］で確認された（第 2.7.1.2.1 項）。

市販予定製剤であるプロセス D 原薬を用いて製造した製剤の製造プロセスについて、[redacted]社及びイーライリリー・アンド・カンパニーでバリデーションが実施され、両社の製造プロセスにより製造された製剤の同等性／同質性は理化学試験により確認されている。

表 2.7.1.1-1　臨床試験に使用したネシツムマブ製剤の製造履歴

Manufacturing History	Drug Substance Manufacturing Process	Clinical Use	Clinical Studies
[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	A	Phase 1	I4X-IE-JFCE (IMCL CP11-0401)
[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	B	Phase 2	I4X-IE-JFCD (IMCL CP11-0602)
[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	C	Phase 1	I4X-IE-JFCA (IMCL CP11-0907)
		Phase 2	14X-IE-JFCI (IMCL CP11-1114) 14X-IE-JFCJ (IMCL CP11-1115)[a] I4X-MC-JFCL
		Phase 3	14X-IE-JFCB (IMCL CP11-0805; INSPIRE) 14X-IE-JFCC (IMCL CP11-0806; SQUIRE)
[redacted] 20[redacted] to present	D	Phase 2	14X-IE-JFCJ (IMCL CP11-1115)[a] I4X-MC-JFCK I4X-JE-JFCM

Abbreviations: DP = drug product; DS = drug substance; PK = pharmacokinetics.

[a] Patients in Cohort 1 were administered DP manufactured using Process C DS and patients in Cohort 2 were administered DP manufactured using Process D DS to allow comparison of PK of necitumumab manufactured using Processes C and D.

2.7.1.1.2.1　製剤組成

ネシツムマブ製剤の組成を第 2.3.P.2.2 項に示す。製剤組成の違いは、緩衝液の変更及びネシツムマブ濃度の変更といった原薬の製造方法の相違に由来した。

2.7.1.1.3　生物薬剤学試験の方法と根拠

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により製造した。これらの製造プロセスにより製造され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。各製法の原薬の同等性／同質性は、理化学試験により評価した（第 2.3.S.2.6 項及び第 2.3.P.2.3 項参照）。市販予定製剤の原薬を製造するプロセス D に関しては、同等性／同質性を更に評価するため、JFCJ 試験においてプロセス C 及びプロセス D 原薬を用いて製造した製剤でネシツムマブの薬物動態を比較した。その結果を、第 2.7.1.2 項に示す。また、プロセス D 原薬から製造された製剤については、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）。

2.7.1.1.4　分析法の概観

血清中ネシツムマブ濃度分析法について第 2.7.1.1.4.1 項に、抗薬物抗体の分析法について第 2.7.1.1.4.2 項に記載する。各臨床試験で使用した血清中ネシツムマブ濃度の分析法を表 2.7.1.1-2 に、各分析法のバリデーション結果の要約を表 2.7.1.4-2 に示す。また、抗薬物抗体の分析法のバリデーション結果の要約を表 2.7.1.4-3 に、中和抗体の分析法のバリデーション結果の要約を表 2.7.1.4-4 に示す。

2.7.1.1.4.1 血清中ネシツムマブ濃度分析法

2.7.1.1.4.1.1 血清中ネシツムマブ濃度分析法の開発経緯

最初に開発された分析法（Biacore）は、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（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（enzyme-linked immunosorbent assay：ELISA）を開発し、血清中ネシツムマブ濃度測定を行った。また、JCFM 試験の実施中に、ELISA による血清中ネシツムマブ濃度測定を[redacted]社（以下[redacted]社）に移管した。

臨床試験で使用した分析法について以下に示す。また、各臨床試験で使用した血清中ネシツムマブ濃度の分析法の要約を表 2.7.1.4-1 に、臨床試験で使用した血清中ネシツムマブ濃度の各分析法のバリデーション結果の要約（検量線範囲、アッセイ間精度及び真度、並びに安定性）を表 2.7.1.4-2 に示す。分析法の詳細は第 5.3.1.4 項［報告書：Report of bioanalytical and analytical methods for human studies］を参照のこと。

表 2.7.1.1-2 臨床試験で使用した血清中ネシツムマブ濃度分析法

Assay (Analytical Laboratory)	Study Identifier
Biacore bioanalytical assay (ImClone LLC) Method Validation Report VR-1405 Addendum 1	I4X-IE-JFCD (Report CP11-0602) I4X-IE-JFCE (Report CP11-0401)
ELISA bioanalytical assay ([redacted]) Method Validation Report AR4317 Amendment 1 Addendum 1 to 7	I4X-IE-JFCA[a] (Report CP11-0907) I4X-IE-JFCB (Report CP11-0805) I4X-IE-JFCC (Report CP11-0806) I4X-IE-JFCJ (Report CP11-1115) I4X-IE-JFCI (Report CP11-1114) I4X-MC-JFCK I4X-MC-JFCL I4X-JE-JFCM
ELISA bioanalytical assay ([redacted]) Method Validation Report RHNR2	I4X-JE-JFCM

Abbreviation: ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay.

a Samples from Study JFCA were analyzed via both bioanalytical methods as part of the cross-comparison of the 2 bioanalytical methods. The pharmacokinetic data were determined using the concentration data from the ELISA. Thus, there is only 1 bioanalytical report contained in Module 5 for Study JFCA and it contains descriptions of the assay and results obtained from the ELISA-based method.

2.7.1.1.4.1.2 Biacore による分析法

Biacore による血清中ネシツムマブ濃度分析法は、ImClone 社で開発された（表 2.7.1.4-1 及び第 5.3.1.4.1 項）。本法の概略を以下に示す。

標準物質及びコントロール溶液は、1%ヒト血清を含む希釈用マトリックスで希釈した。実試料は、最小希釈倍率を 1：100 としてヘペス緩衝生理食塩水（HEPES-buffered saline-European Pharmacopoeia：HBS-EP）で希釈した。ヒト EGFR を固定したセンサーチップに標準物質、

Quality Control（QC）試料及び実試料を送液し、センサーチップに固定したヒト EGFR とネシツムマブが結合したときの溶媒屈折率の変化を反応として検出した。最小希釈倍率を用いてバリデーションを実施した結果、希釈倍率で補正した後の本法の定量下限（lower limit of quantification：LLOQ）は 1172 ng/mL、定量上限（upper limit of quantification：ULOQ）は 150000 ng/mL であった。バリデーション時のアッセイ間真度［相対誤差（relative error：RE）%］は−11～6%、アッセイ間精度［相対標準偏差（relative standard deviation：RSD）%］は 5.4～8.9%であった（表 2.7.1.4-2）。QC 試料の分析は、実試料の分析バッチごとに実施した。

本法のバリデーションは、各地域の生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイダンス／ガイドライン［米国食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）2001、欧州医薬品庁（European Medicines Agency：EMA）2011、厚生労働省（Ministry of Health, Labour and Welfare：MHLW）2014］の要件を完全には満たしていなかった。具体的には、本法のバリデーション評価では、特異性又は選択性の検討が行われていなかった。また、LLOQ の決定が標準的な方法に基づくものではなく、ULOQ の QC 試料はバリデーションの基準を満たさなかった。さらに、バリデーション時及び実試料の分析時の検量線の RE%の許容基準が設定されておらず、定量値の再現性確認のための再分析（incurred sample reanalysis：ISR）も行われていなかった。

2.7.1.1.4.1.3 ELISA による分析法

ELISA による血清中ネシツムマブ濃度分析法は、[redacted]社で開発された（表 2.7.1.4-1 及び第 5.3.1.4.2 項）。可溶性 EGFR（solbule EGFR：sEGFR）をマイクロプレートに固相化し、非特異的結合部分のブロッキングを行った。標準物質は high salt binding buffer（HSBB）/0.2%ヒト血清で調製した。100%ヒト血清試料であるコントロール試料及び実試料は、最小希釈倍率を 1：500 として HSBB で希釈した。標準物質、QC 試料及び実試料をマイクロプレート上に添加し、固相化した sEGFR と反応させた後、非結合物質を洗浄除去し、ホースラディッシュペルオキシダーゼ（horseradish peroxidase：HRP）で標識したマウス抗ヒト免疫グロブリン G（immunoglobulin G：IgG）及びテトラメチルベンジジン（3,3’,5,5’ tetramethylbenzidine：TMB）を添加して比色定量した。発色反応を 2N 硫酸で停止させ、発色強度として 450 nm における吸光度（波長校正 650 nm）を測定した。最小希釈倍率を用いてバリデーションを実施した結果、希釈倍率で補正した後の本法の LLOQ は 1750 ng/mL、ULOQ は 37500 ng/mL であった。最小希釈倍率で希釈して ULOQ を超える試料は、バリデーション濃度範囲へ含まれるように、希釈用マトリックス（HSBB/0.2%ヒト血清）を用いて更に希釈した。バリデーション濃度範囲のアッセイ間真度（RE%）は–16.3～6.7%、アッセイ間精度（RSD%）は 4.1～9.6%であった。その後、再度バリデーションが実施され、ULOQ は 25000 ng/mL へ変更された（表 2.7.1.4-2）。検量線範囲内の QC 試料の分析は、実試料の分析バッチごとに実施した。ヒト血清中のネシツムマブに関しては、–70°C で 36 ヵ月間、–20°C で 12 ヵ月間の安定性が確認されている［第 5.3.1.4.2 項（報告書：long-term stability report: 4317 MVR Addendum 7）］。2 試験（JFCA 試験及び JFCC 試験）において、ISR を行った。これらの試験の ISR の結果は、本法が各地域のガイダンス／ガイドライン（FDA 2001、EMA 2011、MHLW 2014）の基準に適合した生体試料分析法であることを示すものであった。また、試料中のゲムシタビン及びシスプラチンの影響の有無について評価した結果、ネシツムマブの定量に対する影響はなかった［第 5.3.1.4.2 項（報告書：drug interference report: 4317 MVR Addendum 1）］。

なお、I4X-IE-JFCA 試験（以下、JFCA 試験）で得られた検体を用いて、ImClone 社での Biacore による分析法と[redacted]社での ELISA による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［第 5.3.1.4.3 項（報告書：cross comparison report）］。事前に定めた同等性基準は、少なくとも 2/3 以上の試料において、分析法間の測定値の差が 30%以内であることとしたが、この基準を満たした JFCA 試験試料は 52.3%であった。また、統計学的な Concordance 分析でも同等性は確認されなかった。これらの結果は、Biacore と ELISA で測定された JFCA 試験試料の血清中ネシツムマブ濃度は同等性を欠くことを示すものであった。Biacore と ELISA による分析法の結果が同等でなかったこと、さらに、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に関するガイダンス／ガイドライン（FDA 2001、EMA 2011、MHLW 2014）の要件を満たしており、より厳密なバリデーションが実施されていたことから、頑健性及び信頼性がより高いと考えられる ELISA による測定結果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、JFCM 試験の実施中に[redacted]社に移管され、バリデーションが実施された。[redacted]社での ELISA による分析法から、[redacted]社での ELISA による分析法はわずかに変更された。最小希釈倍率を用いたバリデーションの結果、希釈倍率で補正した後の本分析法の LLOQ は 1750 ng/mL、ULOQ は 25000 ng/mL であった。バリデーション濃度範囲のアッセイ間真度（RE%）は–2.93～10.6%、アッセイ間精度（RSD%）は 5.26～17.7%であった。

[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 5.3.1.4.4 項（報告書： Method Validation Report RHNR2）］。

2.7.1.1.4.2 抗薬物抗体（抗ネシツムマブ抗体）の評価法

2.7.1.1.4.2.1 抗薬物抗体（抗ネシツムマブ抗体）分析法

血清中の抗薬物抗体（抗ネシツムマブ抗体）（anti-drug antibody：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（図 2.7.1.1-1）。血清試料の分析は、4 段階のアプローチにより行った。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。

ADA 評価の第 1 段階では ADA のスクリーニングを行った。ネシツムマブと ADA の免疫複合体を乖離させるため、血清試料を酸処理した。酸処理した試料をネシツムマブをコーティングした ELISA プレートに添加し、ADA を捕捉させた。反応後、ADA と結合していないネシツムマブを洗浄除去した後、酸処理によりプレートから ADA を乖離させた。乖離させた ADA を別のプレート上に固定後、ビオチン標識ネシツムマブを結合させ、続いて HRP で標識したストレプトアビジン及び酵素基質を反応させた。本法による ADA の検出感度は 24.0 ng/mL であった。ADA を産生させるためにネシツムマブを過剰量投与したサルの血清からアフィニティ精製した 500 ng/mL の ADA 存在下で、ネシツムマブは 500 µg/mL を超える濃度まで許容されることが示さ

れた（表 2.7.1.4-3）。本法のバリデーションに関する情報の詳細は第 5.3.1.4.7 項［報告書：50184 Validation Report 並びに Validation Report Addendum 1、2 及び 3）］を参照のこと。

第 2 段階評価は、第 1 段階のスクリーニングにより ADA 陽性と推定されたサンプルが ADA 陽性であることを確認するために、分析法をわずかに変更し、ビオチン標識ネシツムマブに過剰量の非標識ネシツムマブを添加して実施した。第 3 段階及び第 4 段階評価はいずれも、第 2 段階で ADA 陽性と評価されたすべての血清サンプルを用いて行い、各サンプルの抗体価及び検出された抗体が中和抗体であるか否かを判定した。

第 3 段階評価では、分析法に更に軽微な変更を加え、第 2 段階評価で検出された ADA の抗体価を測定した。血清サンプルを段階希釈し、呈色反応がカットポイントを超えて検出される最大希釈倍率を抗体価とした。ADA 分析法のバリデーション結果の要約を表 2.7.1.4-3 に示す。

第 4 段階評価では、第 2 段階で陽性であることが確認された血清サンプルを用いて、ネシツムマブと EGFR との結合を競合阻害する中和抗体を測定した。第 4 段階の中和抗体の測定は、第 2.7.1.1.4.2.2 項を参照のこと。

以上のように ADA 評価においては、第 1 段階で陽性サンプルを推定し、第 2 段階で陽性であることを確認した。第 3 段階及び第 4 段階評価は、第 2 段階で ADA 陽性と評価された血清サンプルを用いて、各サンプルの抗体価及び検出された抗体が中和抗体であるか否かをそれぞれ判定した。

ADA 評価法のフローチャートを図 2.7.1.1-1 に示す。

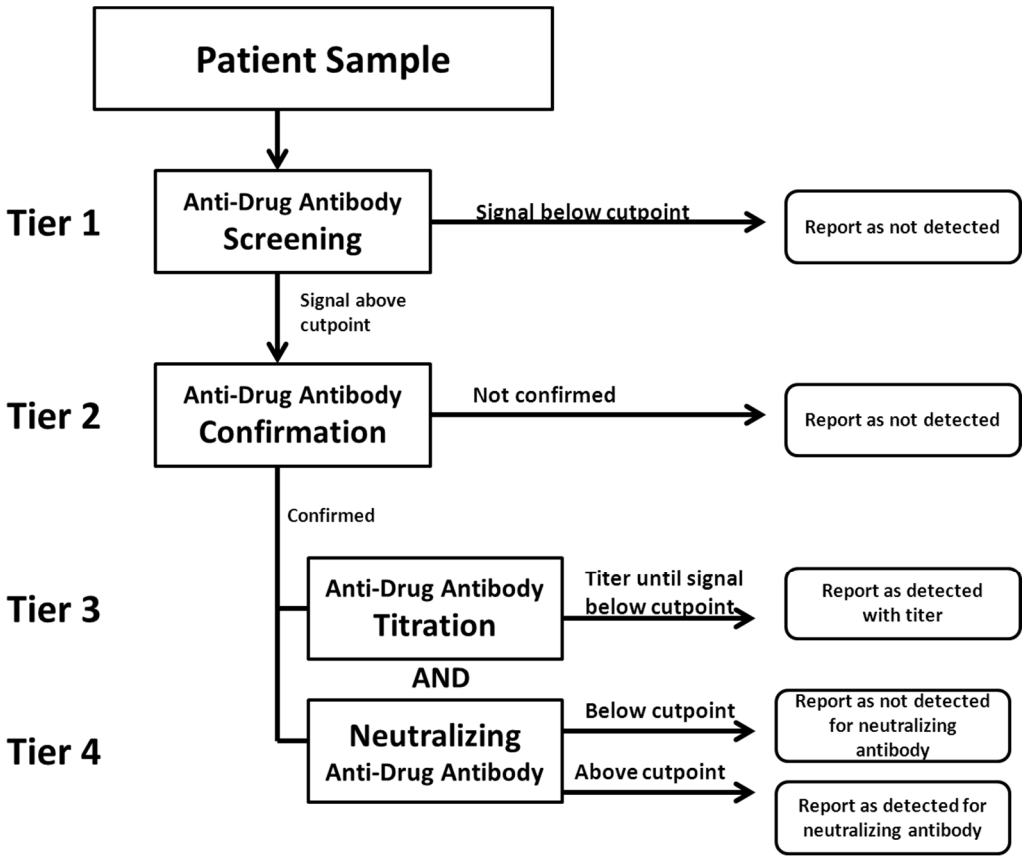


図 2.7.1.1-1　抗薬物抗体（抗ネシツムマブ抗体）評価法フローチャート

2.7.1.1.4.2.2 中和抗体分析法

第 4 段階評価では、ネシツムマブに対する中和抗体を検出するためのリガンド結合競合アッセイを行った。本法では、まず、血清試料を酸処理して免疫複合体を乖離した。次に、試料をビオチン標識ネシツムマブでコーティングしたストレプトアビジンプレートに添加し、ADA とビオチン標識ネシツムマブを結合させた。ネシツムマブを洗浄除去後、酸処理により ADA をプレートから乖離させた。乖離させた ADA をビオチン標識ネシツムマブでコーティングした[redacted]社のストレプトアビジンプレート（以下 MSD プレート）に添加し、ADA を再度ビオチン標識ネシツムマブに結合させた。続いて、MSD プレートにルテニウム標識 EGFR（ruthenium-labeled EGRF：Ru-EGFR）を添加し反応させた。プレートにコーティングしたネシツムマブの活性部位が ADA に占有されて Ru-EGFR と結合できず、電気化学発光の発光強度が低下した場合、その試料は中和抗体陽性と判定した。本法による ADA の検出感度は 124.9 ng/mL であった。ADA を産生させるためにネシツムマブを過剰投与したサルの血清からアフィニティ精製した 500 ng/mL の ADA 存在下で、ネシツムマブは 0.183 µg/mL まで許容されることが示された。

中和抗体分析法のバリデーション結果の要約を表 2.7.1.4-4 に示す。また、本法のバリデーションに関する情報の詳細は第 5.3.1.4.8 項［報告書：50189 Validation Report 及び Validation Report Addendum 1］を参照のこと。

2.7.1.1.4.3 血漿中ゲムシタビン濃度及び代謝物濃度分析法

ヒト血漿中のゲムシタビン濃度及び代謝物である 2',2'-difluorodeoxyuridine（2-dFdU）濃度は、[redacted]社（[redacted]社）でバリデーションが実施された液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法（liquid chromatography-tandem mass spectrometry：LC/MS/MS 法）を用いて測定した。テトラヒドロウリジン処理のヘパリン血漿試料を固相抽出し、酢酸／水混合液で再溶解した後、測定検体を酢酸／メタノールを移動相とし Primesep 200 カラムを用いた LC/MS/MS システムに注入した。検量線は、各標準試料から得られた測定成分のピーク面積と内部標準物質のピーク面積の比から作成した。検量線範囲の回帰式を得るため、重み付け（$1/x^2$：x=濃度）した最小二乗回帰分析を行った。本法の血漿中ゲムシタビン濃度の LLOQ は 0.250 ng/mL、ULOQ は 100 ng/mL、血漿中 2-dFdU 濃度の LLOQ は 1.00 ng/mL、ULOQ は 1000 ng/mL であった。ULOQ を超えた試料については、測定濃度が検量線範囲内となるまで希釈した。バリデーション時のアッセイ間精度（%RE）は、血漿中ゲムシタビン濃度が–5.2～–0.3%、血漿中 2-dFdU 濃度が–3.5～1.2%であった。また、バリデーション時のアッセイ間真度（%RSD）は、血漿中ゲムシタビン濃度が 2.1～7.6%、血漿中 2-dFdU 濃度が 4.9～8.4%であった。ヒト血漿中のゲムシタビン及び 2-dFdU に関して、–20°C で 1141 日までの安定性が確認されている。JFCJ 試験の血漿試料を用いて、ゲムシタビン及び 2-dFdU の ISR を行った。ISR の結果は、基準に合致した生体試料分析法であることを示すものであった。

測定バリデーション結果の要約を表 2.7.1.4-5 に示す。また、本法のバリデーションに関する情報の詳細は第 5.3.1.4.5 項［Method Validation Report 1000-091475_R3, SAP.1475 rev 002］を参照のこと。

2.7.1.1.4.4 血漿中シスプラチン濃度分析法

血漿中シスプラチン濃度分析法については、第 2.7.1.4.3 項を参照のこと。

2.7.1.1.5 In vitro 及び in vivo での製剤特性の概観

組成変更及び製法変更の妥当性を評価する in vitro 又は in vivo 試験は実施していない。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

組成変更及び製法変更の妥当性を評価するための生物薬剤学試験に該当する臨床試験は実施していないが、薬物相互作用試験（JFCJ 試験）の一部としてプロセス C 及びプロセス D 原薬を用いて製造した製剤の薬物動態学的な同等性／同質性を評価した。

プロセス B 及び C で製造した原薬の薬物動態学的な差異について、サルを用いた非臨床試験で検討した。その結果、両製法で製造したネシツムマブ原薬での薬物動態に違いがないことが示された。詳細は、第 2.6.4.3.4 項に記す。

2.7.1.2.1 プロセス C 及びプロセス D 原薬を用いて製造した製剤を用いたときの薬物動態パラメータの比較（JFCJ 試験）

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 試験の治験実施計画書を変更し、新たなコホート（コホート 2）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。プロセス C 原薬を用いて製造した製剤を進行癌患者 18 例に、プロセス D 原薬を用いて製造した製剤を進行癌患者 17 例に静脈内投与した。本試験のデザインの詳細は第 2.7.6.3.1 項に記載した。

JFCJ 試験において、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をノンコンパートメント解析で算出した（表 2.7.1.2-1）。両製法による原薬を用いて製造した製剤でのネシツムマブ薬物動態の分布過程の評価には、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}）を用いた。また、両製法による原薬を用いて製造した製剤でのネシツムマブの消失過程の評価には、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}）を用いた。JFCJ 試験の薬物動態評価用試料の採血時点は、ネシツムマブ投与後初期の分布相及び終末消失相を含有し、各製剤を投与したときの薬物動態特性を評価するために十分なポイント数であった。

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平均血清中ネシツムマブ濃度－時間推移を図 2.7.1.2-1 に示す。プロセス C とプロセス D 原薬を用いて製造した製剤の血清中ネシツムマブ濃度の平均値の推移及び各時点の標準偏差は重なっており、両製法による原薬を用いて製造した製剤の分布及び消失パターンは同様であった。

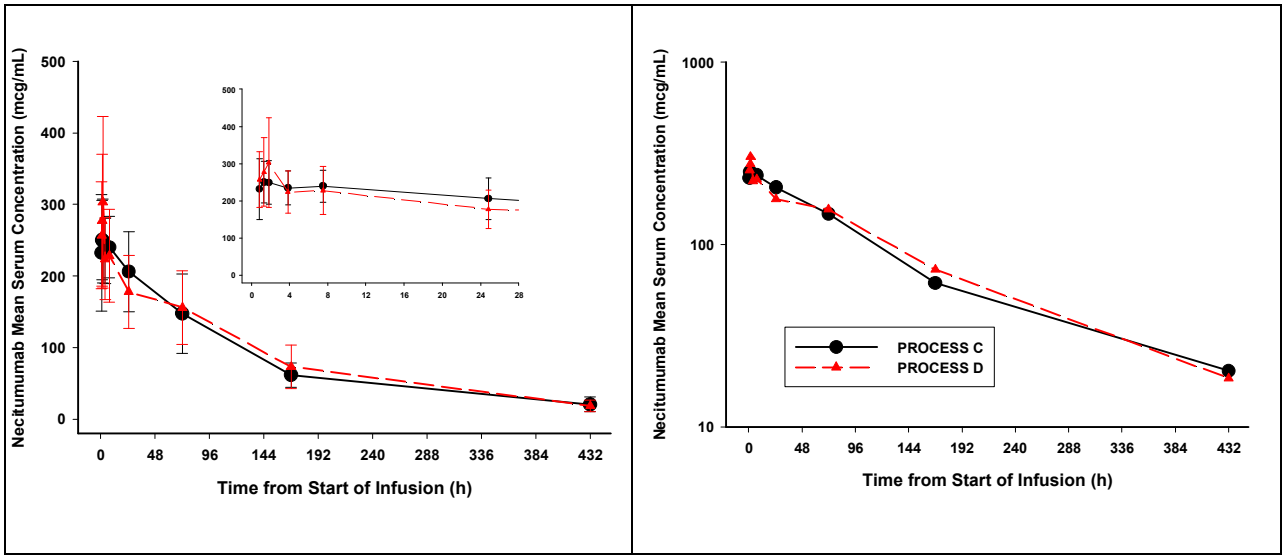
両製法による原薬を用いて製造した製剤の薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-8}、AUC_{0-24}、AUC_{0-168} 及び AUC_{0-450}）の個別値及び平均値を図 2.7.1.2-2 に示す。いずれの薬物動態パラメータの個別値の分布も、両製法による原薬を用いて製造した製剤の間で同様であった。また、C_{max}、

AUC_{0-8}、AUC_{0-24}、AUC_{0-168} 及び 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）。

表 2.7.1.2-1　プロセス C 及びプロセス D 原薬を用いて製造した製剤 800 mg を約 60 分かけて静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（JFCJ 試験）

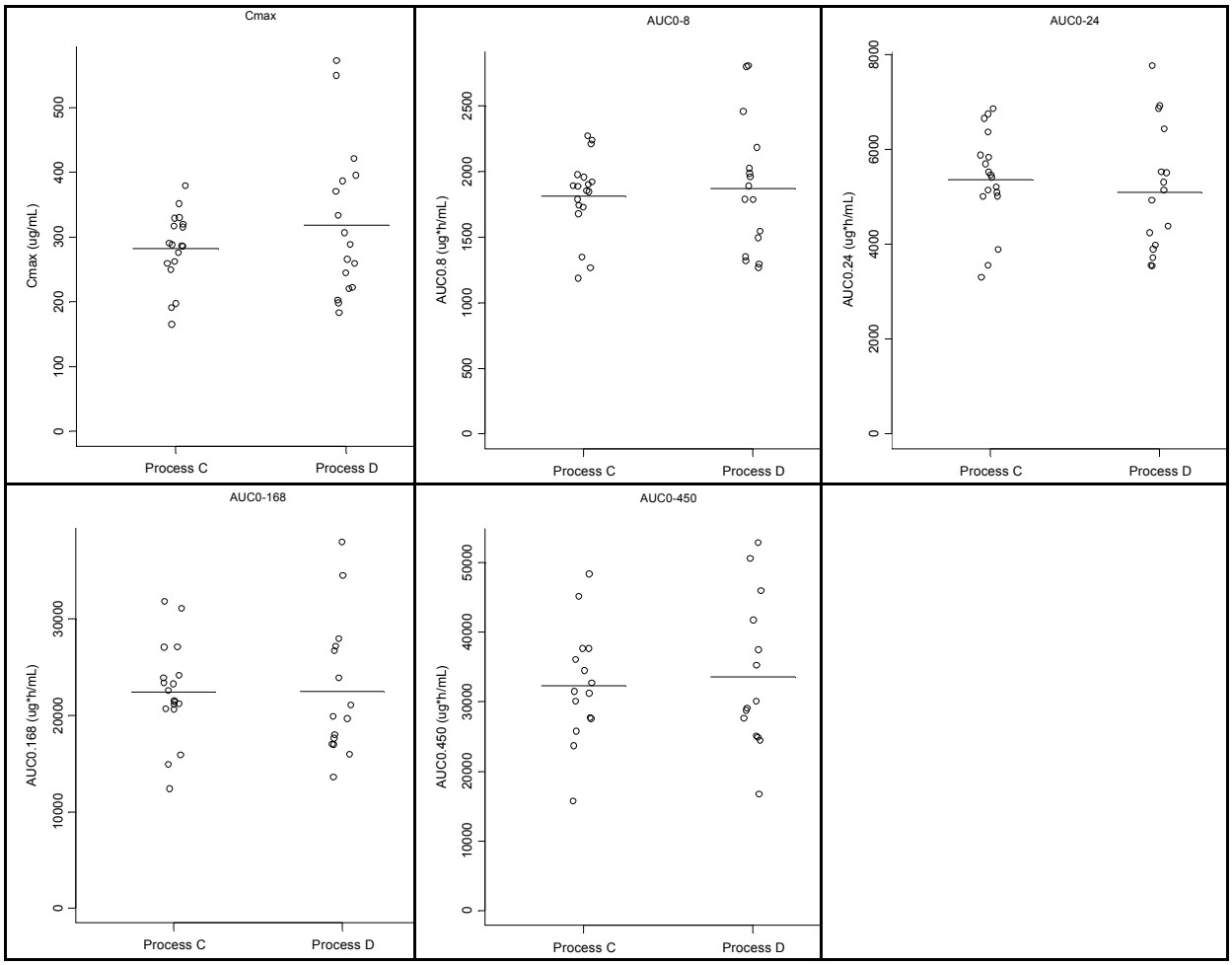
	Geo Mean Process C	***Geo Mean Process D***	***Ratio of Geo Mean (%) (90% CI)***	***CV%***
C_{max} (µg/mL)	276.51	300.26	108.59 (92.044, 128.11)	29.495
AUC_{0-8} (µg·h/mL)	1788.5	1810.8	101.25 (88.918, 115.29)	22.592
AUC_{0-24} (µg·h/mL)	5265.9	4950.0	94.001 (82.204, 107.49)	23.352
AUC_{0-168} (µg·h/mL)	21864	21580	98.699 (84.313, 115.54)	27.053
AUC_{0-450} (µg·h/mL)	31265	31999	102.35 (84.707, 123.66)	30.566

Abbreviations: AUC = area under the serum concentration-time curve; CI = confidence interval; Cmax = maximal concentration; CV = coefficient of variation; Geo = geometric.
Source: JFCJ CSR; Table JFCJ.7.8.



Abbreviations: h = hour; mcg = µg; N = number of patients in cohort
Process C: N=18, Process D: N=17
Source: JFCJ CSR; Figure JFCJ.7.7.

図 2.7.1.2-1　プロセス C（コホート 1）及びプロセス D（コホート 2）原薬を用いて製造した製剤 800 mg を約 60 分かけて静脈内投与したときの血清中ネシツムマブ濃度－時間推移
（左図：標準スケール、算術平均値±標準偏差、右図：片対数スケール、算術平均値）
（JFCJ 試験）



Horizontal lines denote mean values.
Abbreviations: AUC = area under the serum concentration-time curve; C_{max} = maximal concentrations.

図 2.7.1.2-2　プロセス C（コホート 1）及びプロセス D（コホート 2）原薬を用いて製造した製剤 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 C_{max} 及び AUC の個別値及び幾何平均値（JFCJ 試験）

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の結果が同程度であったことは、理化学試験で認められたプロセス C 及びプロセス D 原薬での同等性／同質性を支持するものであった。プロセス D 原薬を用いて製造した製剤を投与したときの薬物動態プロファイルはプロセス C 原薬を用いて製造した製剤投与時と同様であり、この結果は、第 2.3.S.2.6 項の両製法による原薬の同等性／同質性の結論を裏付けるものであった。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

ネシツムマブの生物薬剤学試験は実施していない。

【参考文献】

[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/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109686.pdf. Accessed April 10, 2018.

[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 April 10, 2018.

[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 April 10, 2018.

[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 April 10, 2018

ポートラーザ点滴静注液 800mg

2.7.2　臨床薬理試験

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.2　臨床薬理試験 3
2.7.2.1　背景及び概観 3
2.7.2.1.1　薬物動態データの概観 3
2.7.2.1.1.1　生体試料分析法 3
2.7.2.1.1.2　データの収集及び分析 11
2.7.2.1.1.2.1　頻回採血により薬物動態評価用試料を採取した試験 11
2.7.2.1.1.2.2　少数点採血により薬物動態評価用試料を採取した試験 11
2.7.2.1.1.3　母集団薬物動態解析 11
2.7.2.1.1.4　曝露量－反応解析 12
2.7.2.1.1.5　薬物動態及び曝露量－反応解析に関する結論 12
2.7.2.1.1.5.1　薬物動態 12
2.7.2.1.1.5.2　曝露量－反応解析 13
2.7.2.1.1.5.3　薬物相互作用 13
2.7.2.1.2　免疫原性の概観 13
2.7.2.1.2.1　免疫原性に関する結論 14
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 14
2.7.2.2.1　Biacore による分析法を用いて測定した臨床試験 14
2.7.2.2.1.1　JFCE 試験 14
2.7.2.2.1.2　JFCD 試験 15
2.7.2.2.2　ELISA による分析法を用いて測定した臨床薬物動態試験 15
2.7.2.2.2.1　JFCA 試験 15
2.7.2.2.2.2　JFCM 試験 18
2.7.2.2.2.3　JFCC 試験 21
2.7.2.2.2.4　JFCB 試験 22
2.7.2.2.2.5　JFCI 試験 23
2.7.2.2.2.6　JFCJ 試験 27
2.7.2.2.2.7　JFCK 試験 27
2.7.2.2.2.8　JFCL 試験 28
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 29
2.7.2.3.1　全般的な薬物動態特性 29
2.7.2.3.2　薬物相互作用 29
2.7.2.3.3　母集団薬物動態 31
2.7.2.3.3.1　JFCC-PopPK 解析 31
2.7.2.3.3.1.1　共変量の評価 32
2.7.2.3.3.2　JFCM-PopPK 解析 35
2.7.2.3.3.3　曝露量－反応解析 36
2.7.2.3.3.3.1　JFCC 試験及び JFCM 試験の併合解析 36
2.7.2.3.3.3.1.1　曝露量－有効性解析 37
2.7.2.3.3.3.1.2　曝露量－安全性解析 38
2.7.2.3.4　日本人と外国人の薬物動態の比較 38
2.7.2.3.4.1　ネシツムマブの薬物動態 38
2.7.2.3.4.1.1　単回投与 38
2.7.2.3.4.1.2　母集団薬物動態解析 39
2.7.2.3.5　特殊集団における薬物動態 40
2.7.2.3.6　異なる分析法（Biacore 及び ELISA による分析法）で得られた薬物動態結果の解釈 40
2.7.2.4　特別な試験 41
2.7.2.4.1　免疫原性 41
2.7.2.4.1.1　ADA 分析法及び免疫原性評価用試料採取 41

2.7.2.4.1.2 免疫原性評価結果 41
2.7.2.4.1.2.1 JFCC 試験における免疫原性評価結果 43
2.7.2.4.1.2.2 JFCM 試験における免疫原性評価結果 43
2.7.2.4.1.2.2.1 第 1b 相パート 43
2.7.2.4.1.2.2.2 第 2 相パート 43
2.7.2.4.1.3 免疫原性がネシツムマブの薬物動態に及ぼす影響 43
2.7.2.4.1.4 免疫原性が安全性に及ぼす影響 43
2.7.2.4.2 ネシツムマブが QT 間隔延長に及ぼす影響 44

略語一覧

ADA	抗薬物抗体（抗ネシツムマブ抗体）（anti-drug antibody）
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase）
AST	アスパラギン酸トランスアミナーゼ（aspartate aminotransaminase）
AUC	血清（血漿）中濃度－時間曲線下面積［area under the serum (or plasma) concentration-time curve］
AUC_{0-5}	0 時間から 5 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve from time zero to time 5 hours）
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（area under the serum concentration-time curve from time zero to time 168 hours）
AUC_{0-336}	0 時間から 336 時間までの血清中濃度－時間曲線下面積（area under the serum concentration-time curve from time zero to time 336 hours）
$AUC_{0-\infty}$	0 時間から無限時間までの血清（血漿）中濃度－時間曲線下面積［area under the serum (or plasma) concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity］
CL	クリアランス（clearance）
CL_{tot}	全身クリアランス（total clearance, sum of linear and non-linear clearance）
C_{max}	最高血清（血漿）中濃度［maximum serum (or plasma) concentration］
$C_{ss,ave}$	定常状態における平均血清中濃度（average serum concentration at steady state）
CTCAE	有害事象共通用語規準（common terminology criteria for adverse events）
CV	変動係数（coefficient of variation）
EC_{80}	80%効果濃度（80% effective concentration）
ECOG	米国東海岸癌臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group）
EGFR	上皮成長因子受容体（epithelial growth factor receptor）
ELISA	酵素免疫測定法（enzyme-linked immunosorbent assay）
E_{max}	最大効果（maximum effect）
GC	化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）（gemcitabine/cisplatin chemotherapy）
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（gemcitabine/cisplatin chemotherapy+necitumumab）
IgG	ヒト免疫グロブリン G（immunoglobulin G）
IgG1	ヒト免疫グロブリン G1（immunoglobulin G1）
IRR	注入に伴う反応（infusion-related reaction）
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（modified 5-fluorouracil+folinic acid+oxaliplatin）
MTD	最大耐量（maximum tolerated dose）
NCA	ノンコンパートメント解析（non-compartmental analysis）

PC	化学療法（ペメトレキセド＋シスプラチン）（pemetrexed/cisplatin chemotherapy）
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（pemetrexed/cisplatin chemotherapy+necitumumab）
PopPK	母集団薬物動態（population pharmacokinetics）
Q	コンパートメント間クリアランス（inter-compartmental clearance）
QTc 間隔	補正 QT 間隔（corrected QT interval）
QTcB 間隔	Bazett 法を用いた補正 QT 間隔（corrected QT by Bazett's formula interval）
QTcF 間隔	Fridericia 法を用いた補正 QT 間隔（corrected QT by Fridericia's formula interval）
ΔQTcF 間隔	時間を一致させたベースラインからの QTcF 間隔の変化量（time-matched change from baseline in QTcF interval）
R_A	累積係数（accumulation ratio）
Sq CLC	肺癌（扁平上皮癌）、扁平上皮非小細胞肺癌（squamous non-small cell lung cancer）
TC	化学療法（パクリタキセル＋カルボプラチン）（gemcitabine/cisplatin chemotherapy）
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（gemcitabine/cisplatin chemotherapy+necitumumab）
TE-ADA	treatment emergent ADA
t_{max}	最高血清中濃度到達時間（time of maximum serum concentration）
TMDD	標的介在性消失（target mediated drug disposition）
$t_{1/2}$	消失半減期（half-life）
V_{ss}	定常状態における分布容積（volume of distribution at steady state）
V_1	中央コンパートメント分布容積（central volume of distribution）
V_2	末梢コンパートメント分布容積（peripheral volume of distribution）
5-FU	5-フルオロウラシル（5-fluorouracil）

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

ネシツムマブ［IMC-11F8（LY3012211）］は、上皮成長因子受容体（epithelial growth factor receptor：EGFR）に対する遺伝子組換えヒト免疫グロブリン G1（immunoglobulin G1：IgG1）モノクローナル抗体である。

ネシツムマブの臨床薬理は、国内外で実施した計 10 試験から得られた薬物動態データを用いて評価した。これらの 10 試験には、第 1 相試験 2 試験［I4X-IE-JFCE 試験（以下、JFCE 試験）及び I4X-IE-JFCA 試験（以下、JFCA 試験）］、第 1b/2 相試験 1 試験［I4X-JE-JFCM 試験（以下、JFCM 試験）］、第 2 相試験 5 試験［I4X-IE-JFCD 試験（以下、JFCD 試験）、I4X-IE-JFCJ 試験（以下、JFCJ 試験）、I4X-IE-JFCI 試験（以下、JFCI 試験）、I4X-IE-JFCK 試験（以下、JFCK 試験）、I4X-IE-JFCL 試験（以下、JFCL 試験）］及び第 3 相試験 2 試験［I4X-IE-JFCC 試験（以下、JFCC 試験）、I4X-IE-JFCB 試験（以下、JFCB 試験）］が含まれた。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。

ネシツムマブの薬物動態は、他のヒト免疫グロブリン G（immunoglobulin G：IgG）モノクローナル抗体に類似していた（第 2.7.2.3.3 項）。母集団薬物動態（population pharmacokinetics：PopPK）解析の結果、ネシツムマブの用量調整が必要となる共変量は認められなかった（第 2.7.2.3.3 項）。また、ネシツムマブとゲムシタビン及びシスプラチンの間に薬物相互作用は認められなかった（第 2.7.2.3.2 項）。これまでに実施された臨床試験の結果から、ネシツムマブの免疫原性は低いと考えられ（第 2.7.2.4.1 項）、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（第 2.7.2.4.2 項）。有効性及び安全性に関する曝露量－反応解析の結果（第 2.7.2.3.3.3 項）は、進行又は再発の肺癌（扁平上皮癌）（扁平上皮非小細胞肺癌、squamous non-small cell lung cancer：Sq CLC）に対して、化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）（gemcitabine/cisplatin chemotherapy：GC）との併用において 3 週間を 1 サイクルとして Day 1 及び Day 8 にネシツムマブ 800 mg を投与する推奨用法・用量を支持するものであった。

2.7.2.1.1 薬物動態データの概観

2.7.2.1.1.1 生体試料分析法

臨床試験での血清中ネシツムマブ濃度の測定には、2 種類の分析法が用いられた。Biacore による分析法で血清中ネシツムマブ濃度を測定した臨床試験の一覧を表 2.7.2.1-1 に示す。酵素免疫測定法（enzyme-linked immunosorbent assay：ELISA）による分析法で血清中ネシツムマブ濃度を測定した臨床試験の一覧を表 2.7.2.1-2 に示す。

開発初期に実施した 2 試験（JFCE 試験及び JFCD 試験）では、ImClone System 社で開発された Biacore による分析法で血清中ネシツムマブ濃度を測定した。これら 2 試験以降に実施した試験（JFCA 試験、JFCI 試験、JFCJ 試験、JFCK 試験、JFCL 試験、JFCM 試験、JFCB 試験及び JFCC 試験）では、[redacted]社で開発された ELISA による分析法で血清中ネシツムマブ濃度を測定した。ELISA による分析法は、JFCM 試験の実施中に[redacted]社（以下[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。これらの血清中ネシツムマブ濃度分析法については、第 2.7.1.1.4.1 項に要約を示した。

Biacore による分析法と ELISA による分析法での血清中ネシツムマブ濃度を相互比較した結果、この 2 種類の分析法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、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、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た。Biacore による分析法で測定された JFCD 試験及び JFCE 試験の血清中ネシツムマブ濃度データは、開発過程での用法・用量設定の際に利用した。PopPK 解析には ELISA による分析法を用いた試験のデータのみ使用した。

表 2.7.2.1-1 Biacore による分析法で血清中ネシツムマブ濃度を測定した臨床試験

Study Code **Title**	**Design**	**Treatment** **(Infusion Duration or Rate)** **[Cycle length]**	**Necitumumab PK Timepoints** **(h post end of infusion)**	**N (M:F)** **N_{PK}**
I4X-IE-JFCE **[IMCL CP11-0401]** Phase I Study of the Fully Human Anti-Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Monoclonal Antibody IMC-11F8 in Patients With Solid Tumors Who Have Failed Standard Therapy	Phase 1, single-agent, dose-escalation study	Necitumumab 100, 200, 400, 600, 800, or 1000 mg (<25 mg/min) PK Sampling Period: single dose [2W] Arm A: necitumumab QW [6W] Arm B: necitumumab Q2W [6W]	PK Sampling Period: P, E, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24, 48, 96, 168, 264, and 336 h C1, last infusion[a]: P, E, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24, 48, 96, 168 h C2+, last infusion[a]: P and 1 h End of therapy Follow-up	N = 60 (35:25) N_{PK} = 59
I4X-IE-JFCD **[IMCL CP11-0602]** Open-Label, Multicenter, Phase 2 Study Evaluating the Efficacy and Safety of IMC-11F8 in Combination with 5-FU/FA and Oxaliplatin (Modified FOLFOX-6) in Patients with Treatment-Naïve, Locally Advanced or Metastatic Colorectal Cancer	Phase 2, single-arm study	Necitumumab 800 mg (>50 min) Q2W mFOLFOX-6 Q2W: Oxaliplatin 85 mg/m^2 (2 h) Folinic acid 400 mg/m^2 (2 h) 5-FU 400 mg/m^2 (2-4 min bolus) 5-FU 2400 mg/m^2 (46 h continuous, immediately following bolus) [2W]	C1, D1: P, E, 1, 2, 4, 24, 72, 96, 144, 168, and 236 h C2-C6, D1: P and 1 h End of therapy Follow-up	N = 44 (25:19) N_{PK} = 42

Abbreviations: 5-FU = 5-fluorouracil; C = cycle; D = day; E = end of infusion; FA = folinic acid; h = hour; min = miniute; mFOLFOX = modified 5-fluorouracil+folinic acid+oxaliplatin; N = number of patients enrolled; N_{PK} = number of patients evaluable for PK (non-compartmental) analysis; P = pre-infusion; PK = pharmacokinetics; Q = every; W = week.

[a] For Arm A, the last infusion of each cycle was scheduled for Week 6; for Arm B, the last infusion of each cycle was scheduled for Week 5.

表 2.7.2.1-2　ELISA による分析法で血清中ネシツムマブ濃度を測定した臨床試験

Study Code **Title**	**Design**	**Treatment** **(Infusion Duration or Rate)** **[Cycle length]**	**Necitumumab, Gemcitabine,Cisplatin** **PK Timepoints** **(h post end of infusion)**	**N (M:F)** **N_{PK}**
Studies with a Full PK Profile				
I4X-IE-JFCA **[IMCL CP11-0907]** A Phase 1 Study of IMC-11F8 in Patients with Advanced Solid Tumors	Phase 1, single-agent, dose-escalation study in Japanese patients	Cohort 1: Necitumumab 600 mg (≤25 mg/min), D1 D8 Q3W Cohort 2: Necitumumab 800 mg (≤25 mg/min), Q2W Cohort 3: Necitumumab 800 mg (≤25 mg/min), D1 D8 Q3W [6W]	**Cohorts 1 and 3:** C1, D1 (I1): P, E, 0.5, 1, 2, 6, 24, 96 h C1, D8 (I2) and D22 (I3): P, 1 h C1, D29 (I4): P, E, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24, 48, 96, 168, 264 h C2+, D1 D8: P, 1 h 30d follow up **Cohort 2:** C1, D1 (I1) and D29 (I3): P, E, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24, 48, 96, 168, 264 h C1, D15 (I2): P, 1 h C2+, D1, D15, and D29: P, 1 h	N = 15 (7:8) N_{PK} = 15

Study Code **Title**	**Design**	**Treatment** **(Infusion Duration or Rate)** **[Cycle length]**	**Necitumumab, Gemcitabine,Cisplatin** **PK Timepoints** **(h post end of infusion)**	**N (M:F)** **N_{PK}**
I4X-JE-JFCM An Open-label, Multicenter, Phase 1b/2 Study to Evaluate Necitumumab (IMC-11F8) in Combination with Gemcitabine and Cisplatin in the First- Line Treatment of Patients With Advanced (Stage IV) Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (Sq CLC)	Phase 1b/2, randomized, open-label study in Japanese patients	Phase 1b Necitumumab 800 mg (50 min), D1 D8 Q3W Gemcitabine 1000 or 1250 mg/m^2 (30 min), D1 D8 Q3W Cisplatin 75 mg/m^2 (2 h), D1 Q3W Phase 2 Arm A Necitumumab 800 mg (50 min), D1 D8 Q3W Gemcitabine 1250 mg/m^2 (30 min), D1 D8 Q3W Cisplatin 75 mg/m^2 (2 h), D1 Q3W Arm B Gemcitabine 1250 mg/m^2 (30 min), D1 D8 Q3W Cisplatin 75 mg/m^2 (2 h), D1 Q3W [3W]	**Phase 1b** **Necitumumab:** C1, D1: P, E, 1, 3, 6, 24, 96 h C1, D8: P, E, 167 h C2, D1 D8: P C3, D1: P, E, 1, 3, (6), (24), (96) h C3, D8: P, E C4, D1 D8: P 30-day follow-up ( ): optional **Gemcitabine[b]:** C1, D1: P, E, 0.5, 1, 2 h **Cisplatin[b]:** C1, D1: P, E, 3, 21, 93, 165 h **Phase 2** **Necitumumab (Arm A):** C1, C3, D1: P, E C2, C4+, D1: P 30-day follow-up	Phase 1b N = 9 (8:1) N_{PK} = 9 Phase 2 N= 181 (160:21) N_{PK} = 90

Study Code **Title**	**Design**	**Treatment** **(Infusion Duration or Rate)** **[Cycle length]**	**Necitumumab, Gemcitabine,Cisplatin** **PK Timepoints** **(h post end of infusion)**	**N (M:F)** **N_{PK}**
I4X-IE-JFCJ **[IMCL CP11-1115]** An Open-Label, Non-controlled, Non-randomized Sequential Design, Drug-Interaction Study of Necitumumab (IMC-11F8) in Combination with Gemcitabine-Cisplatin in Patients with Advanced Solid Cancers	Open-label, single-arm study (Phase 2)[a]	3-week PK run in period: Gemcitabine 1250 mg/m^2 (30 min), D1 Cisplatin 75 mg/m^2 (2 h), D1 Necitumumab 800 mg (50 min), D3 Cycles 1-6: Necitumumab 800 mg (50 min), D1 D8 Q3W Gemcitabine 1250 mg/m^2 (30 min), D1 D8 Q3W Cisplatin 75 mg/m^2 (2 h), D1 Q3W [3W]	**Necitumumab:** PK run in period, D3: P, E, 0.5, 1, 3, 6.7, 24, 72, 168 h C1, D1[a]: P, E, 0.5, 1, 3, 6.7, 24, 72, 168 h C2-C6, D1: P, 1 h **Gemcitabine[a,b]:** PK run in period, D1: P, E, 0.5, 1, 2.5, 3.5, 6.2, 24 h C1, D1: P, E, 0.5, 1, 2.5, 4.2, 6.2, 24 h **Cisplatin[a,b]:** PK run in period, D1: P, E, 2 min, 0.25, 1, 1.7, 3.7 h C1, D1: P, E, 2 min, 0.25, 1, 1.7, 3.7 h	N = 35 (14:21) N_{PK} = 35
I4X-IE-JFCI **[IMCL CP11-1114]** A Study to Determine Whether Necitumumab (IMC-11F8) Monotherapy Affects the Corrected QT (QTc) Interval in Patients With Advanced Solid Tumors	Multicenter, open-label, single-arm monotherapy study (Phase 2)	Necitumumab 800 mg (50 min) QW [6W]	C1, D1 and D36: P, E, 1, 2, 4, 24, 48, 72 h C1, D8, D15, D22, and D29: P, E, 1, 2, 4 h C2-C4 D1: P, E	N = 75 (44:31) N_{PK} = 71

Study Code **Title**	**Design**	**Treatment** **(Infusion Duration or Rate)** **[Cycle length]**	**Necitumumab, Gemcitabine,Cisplatin** **PK Timepoints** **(h post end of infusion)**	**N (M:F)** **N_{PK}**
Studies with Trough Concentration				
I4X-IE-JFCC **[IMCL CP11-0806]** **SQUIRE** A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study of Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy Plus Necitumumab (IMC-11F8) Versus Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy Alone in the First-Line Treatment of Patients With Stage IV Sq CLC	Phase 3, randomized, open-label study	Arm A: Necitumumab 800 mg (≥50 min), D1 D8 Q3W Gemcitabine 1250 mg/m^2 (30 min), D1 D8 Q3W Cisplatin 75 mg/m^2 (2 h), D1 Q3W Arm B: Gemcitabine 1250 mg/m^2 (30 min), D1 D8 Q3W Cisplatin 75 mg/m^2 (2 h), D1 Q3W [3W]	**Arm A** C1-C6, D1: P 30-day follow-up	N = 1093 (908:185) N_{PK} = 470
I4X-IE-JFCB **[IMCL CP11-0805]** **INSPIRE** A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study of Pemetrexed-Cisplatin Chemotherapy Plus Necitumumab (IMC-11F8) Versus Pemetrexed-Cisplatin Chemotherapy Alone in the First-Line Treatment of Patients With Stage IV Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer	Phase 3, randomized, open-label study	Arm A: Necitumumab 800 mg (≥50 min), D1 D8 Q3W Pemetrexed 500 mg/m^2 (10 min) D1 Q3W Cisplatin 75 mg/m^2 (2 h) D1 Q3W Arm B: Pemetrexed 500 mg/m^2 (10 min) D1 Q3W Cisplatin 75 mg/m^2 (2 h) D1 Q3W [3W]	**Arm A** C1-C6, D1: P 30-day follow-up	N = 633 (424:209) N_{PK} = 247

Study Code **Title**	**Design**	**Treatment** **(Infusion Duration or Rate)** **[Cycle length]**	**Necitumumab, Gemcitabine,Cisplatin** **PK Timepoints** **(h post end of infusion)**	**N (M:F)** **N_{PK}**
I4X-MC-JFCK A Single-Arm, Multicenter, Open-Label, Phase 2 Study of Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy Plus Necitumumab (IMC-11F8) in the First-Line Treatment of Patients With Stage IV Sq CLC	Phase 2, single-arm study	Necitumumab 800 mg (≥50 min), D1 D8 Q3W Gemcitabine 1250 mg/m^2 (30 min), D1 D8 Q3W Cisplatin 75 mg/m^2 (2 h), D1 Q3W [3W]	C1, D1: P, E C1, D8: P C3, C5, D1: P, E C2, C4, C6, D1: P 30-day follow-up	N = 61 (49:12) N_{PK} = 61
I4X-MC-JFCL A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 2 Study of Paclitaxel-Carboplatin Chemotherapy Plus Necitumumab (IMC-11F8) Versus Paclitaxel-Carboplatin Chemotherapy Alone in the First-Line Treatment of Patients With Stage IV Sq CLC	Phase 2, randomized, open-label study	Arm A Necitumumab 800 mg (≥50 min), D1 D8 Q3W Paclitaxel 200 mg/m^2 (3 h), D1 Q3W Carboplatin AUC=6 (30 min), D1 Q3W Arm B Paclitaxel 200 mg/m^2 (3 h), D1 Q3W Carboplatin AUC=6 (30 min), D1 Q3W [3W]	**Arm A** C1, D1: P, E C1, D8: P C3, C5, D1: P, E C2, C4, C6, D1: P 30-day follow-up	N = 167 (131:36) N_{PK} = 111

Abbreviations: AUC = area under the blood concentration-time curve; C = Cycle; D = Day; DP = drug product; DS = drug substance; E = end of infusion; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; h = hour; I = Infusion; min = minute; N = number of patients enrolled; N_{PK} = number of patients included in the PopPK analysis (note: this number may differ from the numbers for the non-compartmental analysis); P = pre-infusion; PK = pharmacokinetics; PopPK = population PK; Q = every; Sq CLC = squamous non-small cell lung cancer; W = week.

[a] Study JFCJ had 2 cohorts: Cohort 1 received DP using DS manufactured using Process C while Cohort 2 received DP using DS manufactured using Process D. Necitumumab PK sampling for Cohort 2 on Day 1 of Cycle 1 was scheduled for pre-infusion, 1 and 168 hours post end of infusion. PK sampling for gemcitabine and cisplatin was not done for Cohort 2.

[b] PK time points from the start time point of each concomitant therapy are shown.

2.7.2.1.1.2 データの収集及び分析

2.7.2.1.1.2.1 頻回採血により薬物動態評価用試料を採取した試験

国内第 1 相試験である JFCA 試験、国内第 1b/2 相試験である JFCM 試験（第 1b 相パート）、外国第 1 相試験である JFCE 試験、並びに外国第 2 相試験である JFCD 試験、JFCI 試験及び JFCJ 試験では頻回採血により薬物動態評価用試料を採取した。これらの試験ではノンコンパートメント解析（non-compartmental analysis：NCA）により薬物動態パラメータを算出した（第 2.7.2.2.2 項）。

JFCE 試験は、100～1000 mg の用量範囲のネシツムマブを 1 週間に 1 回又は 2 週間に 1 回投与したときのネシツムマブの忍容性を確認するとともに薬物動態を評価した第 1 相試験であった。JFCD 試験は、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（modified 5-fluorouracil+folinic acid+oxaliplatin：mFOLFOX-6）併用下でネシツムマブ 800 mg を 2 週間に 1 回投与したときの安全性及び有効性を検討した第 2 相試験であった。なお、これらの臨床試験での血清中ネシツムマブ濃度は、Biacore による分析法で測定した。

JFCA 試験は、6 週間を 1 サイクルとし、ネシツムマブ 600 mg 及び 800 mg を 3 週間ごとの Day 1 及び Day 8 に投与したとき、あるいはネシツムマブ 800 mg を 2 週間に 1 回投与したときの安全性及び有効性を検討した国内第 1 相試験であった。JFCJ 試験は、ゲムシタビン及びシスプラチンと併用投与したときのネシツムマブの薬物動態を検討した薬物相互作用試験であった。JFCI 試験は、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 回投与したときのネシツムマブの補正 QT 間隔（corrected QT interval：QTc 間隔）延長に及ぼす影響を評価した試験であった。また、JFCM 試験は、3 週間を 1 サイクルとし、化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）併用下でネシツムマブ 800 mg を 3 週間ごとの 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並びに有効性及び安全性を評価した国内第 1b/2 相試験であり、JFCM 試験の第 1b 相パートで頻回採血により薬物動態評価用試料を採取した。なお、これらの臨床試験での血清中ネシツムマブ濃度は、ELISA による分析法で測定した。

2.7.2.1.1.2.2 少数点採血により薬物動態評価用試料を採取した試験

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 に投与した国内第 1b/2 相試験である JFCM 試験（第 2 相パート）、外国第 2 相試験である JFCK 試験及び JFCL 試験、並びに外国第 3 相試験である JFCB 試験及び JFCC 試験では、少数点採血により薬物動態評価用試料を採取した。

JFCC 試験、JFCK 試験、JFCL 試験及び JFCM 試験は、本承認申請の適応症である Sq CLC 患者を対象とした試験であり、JFCB 試験は、扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌患者を対象とした試験であった。これらの試験では、ネシツムマブを投与した被験者のトラフ濃度を評価した。これら 5 試験の血清中ネシツムマブ濃度の記述統計量の一覧表を第 2.7.2.5 項に示す。なお、これらの臨床試験での血清中ネシツムマブ濃度は、ELISA による分析法で測定した。

2.7.2.1.1.3 母集団薬物動態解析

5 試験（JFCA 試験、JFCB 試験、JFCC 試験、JFCI 試験及び JFCJ 試験）のデータを併合した PopPK 解析（JFCC-PopPK 解析）を実施した（第 2.7.2.3.3.1 項及び第 5.3.3.5.1 項）。5 試験の併合

データには、807 例の被験者で得られた 4920 時点の血清中ネシツムマブ濃度データを含めた。JFCC-PopPK 解析は、欧米での承認申請時に提出した。

JFCC-PopPK 解析の目的は、以下のとおりであった。

- ネシツムマブの曝露量の予測因子となる共変量の特定
- 異なる薬物動態を示す部分集団の特定
- ネシツムマブ薬物動態の被験者間変動の推定

JFCC-PopPK 解析に用いた 5 試験のデータに、国内の Sq CLC 患者を対象とした JFCM 試験及び外国の Sq CLC 患者を対象にした JFCK 試験のデータを加え、計 7 試験で得られた薬物動態データを用いて、PopPK 解析（JFCM-PopPK 解析）を実施した（第 2.7.2.3.3.2 項及び第 5.3.3.5.2 項）。7 試験の併合データには、967 例の被験者で得られた 6099 時点の血清中ネシツムマブ濃度データを含め、民族差（日本人又は外国人）が薬物動態に及ぼす影響を検討した。

2.7.2.1.1.4 曝露量－反応解析

ネシツムマブの曝露量と有効性評価指標及び安全性評価指標との関連性を評価するため、Sq CLC 患者を対象とした 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。JFCC 試験及び JFCM 試験での曝露量は、JFCM-PopPK モデルを用いて推定した。

有効性評価指標には、全生存期間及び腫瘍径（画像診断による腫瘍の最長径の和）を用いた。安全性評価指標には、有害事象（定義は 2.7.4.1.1.3.3.1 参照）のうち、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を用いた。発疹及び低マグネシウム血症は、EGFR モノクローナル抗体のクラス効果とみなされる事象であり、血栓塞栓関連事象は、白金製剤を含む化学療法併用投与下でのネシツムマブのリスクとして特定された事象である。

2.7.2.1.1.5 薬物動態及び曝露量－反応解析に関する結論

2.7.2.1.1.5.1 薬物動態

Sq CLC 患者を対象に国内で実施した JFCM 試験において、ゲムシタビン 1250 mg/m^2 及びシスプラチン併用下でネシツムマブ 800 mg を日本人に単回静脈内投与したときの最高血清中濃度（C_{max}）、0 時間から 168 時間までの血清中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}168}$）、消失半減期（$t_{1/2}$）、クリアランス（CL）及び定常状態の分布容積（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。日本人患者及び外国人患者にネシツムマブ 800 mg を単回投与したときの薬物動態に顕著な違いは認められなかった（第 2.7.2.3.4.1.1 項）。

ネシツムマブを約 60 分かけて静脈内投与したときの薬物動態は、他の IgG モノクローナル抗体と同様であり、標的介在性消失（target mediated drug disposition : 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 0.0137L/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 日に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。JFCM-PopPK 解析の結果（第 2.7.2.3.3.2 項）は、個々

の試験の NCA による用量依存的な薬物動態プロファイルと一致するものであった。ただし、$t_{1/2}$ については NCA により得られた値は PopPK 解析で得られたものより数値的に短かった（表 2.7.2.5-3）。これは頻回採血による採血期間が、1～2 週間と限られていることによる可能性が高く、PopPK 解析より算出された $t_{1/2}$ の値がより正確であると考えられた。

JFCC-PopPK 解析での共変量解析（第 2.7.2.3.3.1.1 項）の結果、ネシツムマブの CL 及び V_{ss} 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。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（alanine aminotransferase：ALT）、アスパラギン酸トランスアミナーゼ（aspartate aminotransaminase：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。アルブミンのネシツムマブの薬物動態への影響を示唆するエビデンスは認められなかった。また、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は有意な関連性は認められなかった。JFCM-PopPK 解析での共変量解析（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）。

2.7.2.1.1.5.2 曝露量－反応解析

有効性に関する曝露量－反応解析の結果、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。しかし、いずれの試験においても、ネシツムマブの曝露量［定常状態における平均血清中濃度（$C_{ss,ave}$）］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 EC_{80}（JFCC 試験：150 μg/mL、JFCM 試験：200 μg/mL）を超えていた（第 2.7.2.3.3.3.1.1 項）。

安全性に関する曝露量－反応解析の結果、対照群と比較して、ネシツムマブ投与群では低マグネシウム血症関連事象及び発疹関連事象の発現割合が高かったが、ネシツムマブの曝露量と低マグネシウム血症関連事象及び発疹関連事象の重症度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血栓塞栓関連事象の発現との間に関連性は認められなかった（第 2.7.2.3.3.3.1.2 項）。

2.7.2.1.1.5.3 薬物相互作用

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（JFCJ 試験）。

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）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。

2.7.2.1.2 免疫原性の概観

ネシツムマブは、他の抗体製剤及び蛋白製剤と同様、ヒトに投与した場合に抗薬物抗体（anti-drug antibodies：ADA）を生成する可能性がある。このため、すべての臨床試験において、ADA

の分析を行うため、定められた時点で免疫原性評価用試料を採取した。また、注入に伴う反応（infusion-related reaction：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。ADA はスクリーニングから中和抗体の測定までを含めた 4 段階のアプローチで測定した。ADA 分析法については、第 2.7.1.1.4.2 項に詳細を示す。ネシツムマブの免疫原性は、10 試験の 1322 例の被験者の結果を用いて評価した。

2.7.2.1.2.1 免疫原性に関する結論

ネシツムマブ投与開始後に免疫原性評価用試料が得られたのは 1109 例であった。このうち、ADA が検出された被験者の割合は 7.6%、treatment emergent ADA（TE-ADA）が検出された被験者（定義は第 2.7.2.4.1.1 項）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。また、ADA の生成と IRR の発現には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数は少なく、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。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 Biacore による分析法を用いて測定した臨床試験

Biacore による分析法を用いて血清中ネシツムマブ濃度を測定した JFCE 試験及び JFCD 試験の結果を以下に示す。なお、前述のとおり Biacore と ELISA による分析法の結果が同等でなかったことから、Biacore による分析法を用いた試験の結果は、最終的な薬物動態評価には用いず、開発過程での用法・用量設定の際に利用した。

2.7.2.2.1.1 JFCE 試験

JFCE 試験は、進行固形癌患者を対象に、ネシツムマブの安全性及び最大耐量（maximum tolerated dose：MTD）を検討するための多施設共同、非盲検、2 群、3+3 デザイン、用量漸増、外国第 1 相試験であった。本試験は、ネシツムマブを単回投与する薬物動態評価期及び 6 週間を 1 サイクルとする投与期から構成され、ネシツムマブを 1 週間に 1 回投与する群（A 群）及び 2 週間に 1 回投与する群（B 群）の評価を行った。ネシツムマブの投与量は、100、200、400、600、800 及び 1000 mg とした。両投与群ともに薬物動態評価期に、各用量のネシツムマブを単回静脈内投与し、投与後 2 週間まで薬物動態評価用試料の頻回採血を実施した（投与前、投与終了直後、投与終了後 0.5、1、2、4、8、24、48、96、168、264 及び 336 時間）。投与期では、第 1 サイクルの最終投与時の投与前、投与終了直後、投与終了後 0.5、1、2、4、8、24、48、96 及び 168 時間に採血した。さらに、その後のサイクルの最終投与時の投与前及び投与終了後 1 時間に採取をした。本試験には、60 例（A 群 29 例、B 群 31 例）の被験者が組み入れられた。すべての被験者から 1 時点以上の薬物動態評価用試料を採取した。59 例から薬物動態評価期の初回投与後の血清中ネシツムマブ濃度－時間推移データが得られ、このうちの 43 例については、投与期における反復投与後の血清中ネシツムマブ濃度－時間推移データが得られた。ネシツムマブ 100～1000 mg を単回投与したときの曝露量は用量比を上回る増加を示し、CL は用量依存的に低下した（第 2.7.2.5 項、表 2.7.2.5-1）。CL と体重の回帰分析の結果、単回投与時の CL は体重と関連

がないと考えられた（表 2.7.6.2-8 及び図 2.7.6.2-2）。また、ネシツムマブを 1 週間に 1 回反復投与したときの曝露量も、100～1000 mg の用量範囲において用量比を上回る増加を示した（第 2.7.2.5 項、表 2.7.2.5-2）。

2.7.2.2.1.2 JFCD 試験

JFCD 試験は、進行及び転移性結腸・直腸癌患者を対象に、mFOLFOX-6 併用下でのネシツムマブの抗腫瘍活性を評価するための多施設共同、単群、非盲検、外国第 2 相試験であった。2 週間を 1 サイクルとし、Day 1 にネシツムマブ 800 mg（約 60 分かけて静脈内投与）、オキサリプラチン 85 mg/m^2（2 時間かけて静脈内投与）、フォリン酸 400 mg/m^2（2 時間かけて静脈内投与）及び 5-フルオロウラシル（5-FU）400 mg/m^2（急速静脈内投与）を投与し、その後 5-FU 2400 mg/m^2 を 46 時間かけて静脈内投与した。第 1 サイクルのネシツムマブ初回投与の投与前、投与終了直後、投与終了後 1、2、4、24、72、96、144、168 及び 236 時間に薬物動態評価用試料を採取した。また、第 2～第 6 サイクルのネシツムマブの投与前及び投与終了後 1 時間にも採取を実施した。本試験に組み入れられた 44 例中 43 例から 1 時点以上の薬物動態評価用試料を採取した。このうち 42 例から第 1 サイクルの Day 1 の NCA による解析が可能なネシツムマブの薬物動態データが得られた。しかし、3 例については、投与前値が高値であったこと、又は採血時点が限られていたことから、これらの被験者のすべての薬物動態パラメータを記述統計量から除外した。

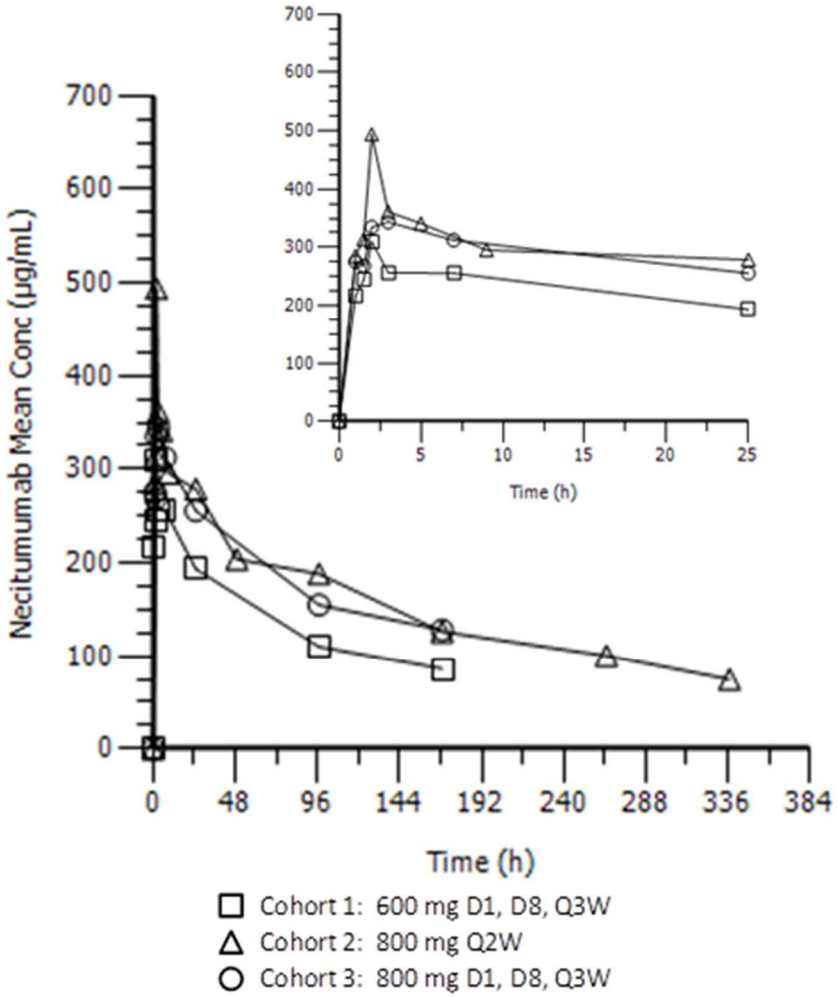
本試験で得られた結果は、ネシツムマブ単独投与（JFCE 試験）で得られた結果と同様であり、mFOLFOX-6 の併用がネシツムマブの薬物動態に影響を及ぼさないことが示唆された（第 2.7.2.5 項、表 2.7.2.5-1）。血清中ネシツムマブ濃度は、その長い $t_{1/2}$ を反映して、第 4～第 5 サイクル投与後に定常状態に到達した。

2.7.2.2.2 ELISA による分析法を用いて測定した臨床薬物動態試験

2.7.2.2.2.1 JFCA 試験

JFCA 試験は、日本人の進行固形癌患者を対象に、6 週間を 1 サイクルとし、ネシツムマブを 3 週間ごとの Day 1 及び Day 8 に投与したとき、あるいは 2 週間に 1 回投与したときの安全性及び薬物動態の検討を目的とした単一施設、単群、非盲検、国内第 1 相試験であった。本試験は 3 つのコホートから構成され、コホート 1 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、コホート 2 ではネシツムマブ 800 mg を 2 週間に 1 回投与、コホート 3 ではネシツムマブ 800 mg を 3 週間ごとの Day 1 及び Day 8 に投与した。コホート 1 及び 3 では、第 1 サイクルの初回及び 4 回目の投与時に頻回採血［投与前、投与終了直後、投与終了後 0.5、1、2、6（初回投与時のみ）、8（4 回目投与時のみ）、24、96 及び 168 時間］により薬物動態評価用試料を採取した。コホート 2 では、第 1 サイクルの初回及び 3 回目の投与時に頻回採血（投与前、投与終了直後、投与終了後 0.5、1、2、4、8、24、48、96、168、264 及び 336 時間）を実施した。また、各コホートともに第 1 サイクルの他の投与時並びに第 2 サイクル以降の投与時の投与前及び投与終了後 1 時間に、採血を実施した。本試験に組み入れられた 15 例全例から薬物動態データが得られた。

各コホートの単回投与時（初回投与時）の平均血清中ネシツムマブ濃度－時間推移及び薬物動態パラメータを図 2.7.2.2-1 及び表 2.7.2.5-3 に示す。ネシツムマブ 600 mg 投与時（コホート 1）の C_{max} の幾何平均値は、800 mg 投与時（コホート 2 及び 3）よりも約 20%低かったが、600 mg 投与時（コホート 1）及び 800 mg 投与時（コホート 2 及び 3）の C_{max} の範囲は、それぞれ 235～410 µg/mL 及び 235～688 µg/mL であり、個々の被験者の値は大きく重なっていた。最高血清中濃度到達時間（t_{max}）は、2 例を除いて投与終了後 1 又は 2 時間であった。15 例全例の $t_{1/2}$（範囲：112～310 時間）を算出したが、最終評価時点は投与終了後 168 時間（コホート 1 及び 3）又は投与終了後 336 時間（コホート 2）までであることから、$t_{1/2}$ の値の解釈には注意が必要である。$t_{1/2}$ の幾何平均値は、600 mg 投与時（コホート 1）が最も短く、評価時点がより長い 800 mg 投与時（コホート 2）が最も長かった。600 mg 投与時（コホート 1）の $AUC_{0\text{-}168}$ の幾何平均値は、800 mg 投与時（コホート 2 及び 3）の $AUC_{0\text{-}168}$ の幾何平均値の約 72%であった。0 時間から無限時間までの血清中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}\infty}$）、CL 及び V_{ss} は、AUC の外挿部分が 30%以下であった 3 例（コホート 2）についてのみ算出した。



Cartesian plots are shown. Inset shows data for the first 24 hours after the infusion.
Abbreviations: D = Day; h = hour; Q = every; W = Weeks.

図 2.7.2.2-1　日本人の進行固形癌患者にネシツムマブ 600 mg（コホート 1）又は 800 mg（コホート 2 及び 3）を約 60 分かけて単回静脈内投与したときの平均血清中ネシツムマブ濃度－時間推移（算術平均値）（JFCA 試験）

各コホートの反復投与時の薬物動態パラメータを表 2.7.2.5-4 に示す。ネシツムマブ 800 mg を 3 週間ごとの Day 1 及び Day 8 に投与したとき（コホート 3）の血清中ネシツムマブ濃度の幾何平均値は、ネシツムマブ 800 mg を 2 週間に 1 回投与したとき（コホート 2）よりも高かった。数例の被験者で t_{max} の延長（約 48 時間が 2 例）が見られたが、いずれのコホートにおいても t_{max} はほとんどが投与終了後 1～2 時間であった。反復投与時では、各コホートともに $t_{1/2}$ の延長が認められたが、評価時点が限られていることから $t_{1/2}$ の結果の解釈には注意が必要である。コホート 1 及び 3 では、投与間隔が一定でなかったため、CL 及び累積係数（accumulation ratio：R_A）を算出しなかった。コホート 2 での、CL の幾何平均値は 10 mL/h 未満であった。また、ネシツムマブを 3 回反復投与したときの 0 時間から 336 時間までの血清中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-336}）及び C_{max} に基づく R_A の幾何平均値は、それぞれ 1.64 及び 1.25 であった。

2.7.2.2.2.2 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、ネシツムマブを化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）と併用したときの安全性、忍容性及び有効性の評価を目的とした多施設共同、非盲検、国内第 1b/2 相試験であった。

第 1b 相パートでは、3 週間を 1 サイクルとし、各サイクルの Day 1 及び Day 8 にネシツムマブ 800 mg 及びゲムシタビン 1000 mg/m^2（コホート 1）又は 1250 mg/m^2（コホート 2）を投与し、各サイクルの Day 1 にシスプラチン 75 mg/m^2 を投与した。ネシツムマブの薬物動態評価用試料の採取は、第 1 サイクル及び第 3 サイクルの Day 1 のネシツムマブ投与前、投与終了直後、投与終了後 1、3、6、24、96、167 時間（Day 8 のネシツムマブの投与前）、Day 8 のネシツムマブ投与終了直後及び投与終了後 167 時間に実施した。さらに、第 2 サイクル及び第 4 サイクルの Day 1 及び Day 8 のネシツムマブの投与前にも採血を行った。本試験の第 1b 相パートに組み入れられた 9 例から薬物動態データが得られた。

第 2 相パートでは、化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）とネシツムマブの併用投与（GC+N）と化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）（GC）との有効性及び安全性の比較を目的とした。GC+N 群では、3 週間を 1 サイクルとし、各サイクルの Day 1 及び Day 8 にネシツムマブ 800 mg 及びゲムシタビン 1250 mg/m^2 を投与し、各サイクルの Day 1 にシスプラチン 75 mg/m^2 を投与した。第 1～第 4 サイクル及び第 5 サイクル以降 2 サイクルごとの各サイクルの Day 1 のネシツムマブの投与前、並びに第 1 サイクル及び第 3 サイクルの Day 1 の投与終了直後に薬物動態評価用試料を採取した。GC 群では、薬物動態評価用試料の採取は行わないこととした。第 4 サイクル以降も試験を継続した被験者には、3 週間を 1 サイクルとし、Day 1 及び Day 8 にネシツムマブ 800 mg を単独投与した。GC+N 群の 90 例から血清中ネシツムマブ濃度データが得られた。

＜第 1b 相パート＞

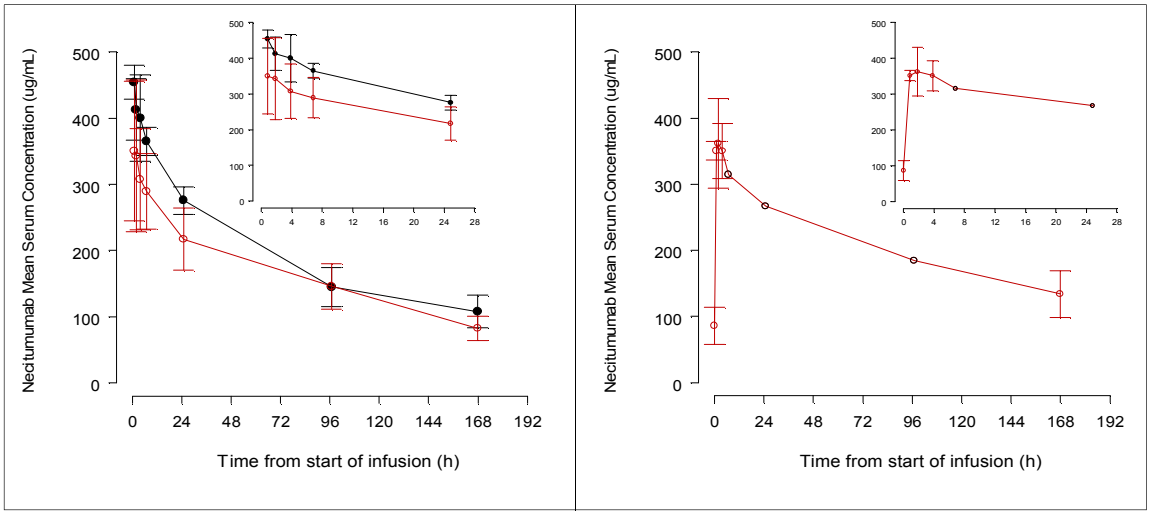
<u>ネシツムマブの薬物動態</u>

第 1b 相パートにおけるネシツムマブ 800 mg 単回投与時（第 1 サイクル Day 1）及び反復投与時（第 3 サイクル Day 1）の平均血清中ネシツムマブ濃度－時間推移及び薬物動態パラメータの記述統計量をそれぞれ図 2.7.2.2-2 及び表 2.7.2.2-1 に示す。

ネシツムマブ 800 mg 単回投与時（第 1 サイクル Day 1）のコホート 1（ゲムシタビンの用量が 1000 mg/m^2）でのネシツムマブの t_{max} の中央値は 0.88 時間、$AUC_{0\text{-}168}$ 及び C_{max} の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 31600 μg･h/mL（11%）及び 454 μg/mL（6%）であった。$t_{1/2}$ は、AUC の外挿部分が 30%以下であった 2 例についてのみ算出し、その値は 76.3 時間及び 89.0 時間であった。コホート 2（ゲムシタビンの用量が 1250 mg/m^2）でのネシツムマブの t_{max} の中央値は 1.95 時間であり、$AUC_{0\text{-}168}$、C_{max} 及び $t_{1/2}$ の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 27200 μg･h/mL（19%）、371 μg/mL（32%）及び 94.3 時間（範囲：84.4～119 時間）であった。

ネシツムマブ反復投与時（第 3 サイクル Day 1）においては、コホート 1（ゲムシタビンの用量が 1000 mg/m^2）の 3 例のうち、第 3 サイクルの Day 1 の投与が 1 例で遅延し、1 例で 400 mg に減量され、1 例では実施されなかったため、平均血清中ネシツムマブ濃度－時間推移は作成せず、また薬物動態パラメータの記述統計量は算出しなかった。コホート 2（ゲムシタビンの用量が

1250 mg/m2）でのネシツムマブの t_{max} の中央値は 0.93 時間、C_{max} の幾何平均値（CV%）は 372 µg/mL（15%）であった。$AUC_{0\text{-}168}$ を算出できた 2 例での値は 30700 µg･h/mL 及び 36700 µg･h/mL であった。



左図：第 1 サイクル Day 1 投与後
　黒線；ゲムシタビン用量が 1000 mg/m2 であるコホート 1 (N=3) 、赤線；ゲムシタビン用量が 1250 mg/m2 であるコホート 2 (N=6)
右図：第 3 サイクル Day 1 投与後
　赤線；ゲムシタビン用量が 1250 mg/m2 であるコホート 2 (N=3)、黒丸は N=2 の算術平均値

図 2.7.2.2-2　日本人の進行又は再発の Sq CLC 患者に、ゲムシタビン及びシスプラチン併用下で、ネシツムマブ 800 mg を約 60 分かけて単回（第 1 サイクル Day 1）及び反復（第 3 サイクル Day 1）静脈内投与したときの平均血清中ネシツムマブ濃度ー時間推移（算術平均値 ± 標準偏差）（JFCM 試験第 1b 相パート）

表 2.7.2.2-1 日本人の進行又は再発の Sq CLC 患者に、ゲムシタビン及びシスプラチン併用下で、ネシツムマブ 800 mg を約 60 分かけて単回（第 1 サイクル Day 1）及び反復（第 3 サイクル Day 1）静脈内投与したときのネシツムマブの薬物動態パラメータ（幾何平均値）（JFCM 試験第 1b 相パート）

Geometric Mean (CV%)				
	Cycle 1 Day 1			Cycle 3 Day 1
Parameter	Gemcitabine 1000 mg/m2 (Cohort 1), (N=3)	Gemcitabine 1250 mg/m2 (Cohort2), (N=6)	Cohort 1 and Cohort 2 combined (N=9)	Gemcitabine 1250 mg/m2 (Cohort 2), (N=3)
C_{max} (μg/mL)	454 (6)	371 (32)	397 (27)	372 (15)
t_{max}[a] (h)	0.88 (0.78-0.92)	1.95 (0.85-6.82)	0.92 (0.78-6.82)	0.93 (0.87-1.87)
$t_{1/2}$[b] (h)	76.3, 89.0[c]	94.3[d] (84.4-119)	90.2[e] (76.3-119)	NC[f]
$AUC_{(0-\infty)}$ (μg•h/mL)	39400, 42900[c]	38900[d] (28)	39600[e] (22)	NC[f]
$AUC_{(0-168)}$ (μg•h/mL)	31600 (11)	27200 (19)	28600 (18)	30700, 36700[g]
CL (L/h)	0.0187, 0.0203[c]	0.0206[d] (28)	0.0202[e] (22)	NC[f]
V_{ss} (L)	2.04, 2.68[c]	2.80[d] (22)	2.64[e] (21)	NC[f]
V_z (L)	2.05, 2.60[c]	2.80[d] (22)	2.63[e] (21)	NC[f]

Abbreviations: AUC = area under the serum concentration versus time curve; $AUC_{(0-\infty)}$ = AUC from time zero to infinity; $AUC_{(0-168)}$ = AUC from time zero to 168 hours; CL = systemic clearance; C_{max} = maximum serum concentration; CV = coefficient of variation; N = number of patients; NC = not calculated; $t_{1/2}$ = terminal half-life; t_{max} = time of maximum serum concentration; V_{ss} = volume of distribution at steady state; V_z = volume of distribution.

a Median (minimum-maximum).

b Geometric mean (minimum-maximum).

c Individual values are listed for n=2, for 1 patient, extrapolated AUC was greater than 30% hence $t_{1/2}$ dependent parameters were not reported.

d n=4, for 2 patients, extrapolated AUC was greater than 30% hence $t_{1/2}$ dependent parameters were not reported.

e n=6, for 3 patients, extrapolated AUC was greater than 30% hence $t_{1/2}$ dependent parameters were not reported.

f $t_{1/2}$ dependent parameters were not reported because extrapolated AUC was greater than 30%, or because of not enough concentrations in the elimination phase.

g Individual values are listed for n=2.

＜第 2 相パート＞

第 2 相パートにおけるネシツムマブ 800 mg 投与 3～21 回目でのネシツムマブ投与前の血清中ネシツムマブ濃度（トラフ濃度）を図 2.7.2.2-3 に示す。また、ネシツムマブ 800 mg 投与 3～21 回目の投与前並びに投与 1 及び 5 回目の投与終了直後の血清中ネシツムマブ濃度の記述統計量を表 2.7.2.5-9 に示す。

投与 13 回目まで、投与前の血清中ネシツムマブ濃度は経時的に上昇した。投与 21 回目において血清中ネシツムマブ濃度は上昇したが、個別値は、定常状態に到達したと考えられる投与 7、9、13 及び 17 回目の血清中ネシツムマブ濃度の範囲内に含まれていたことから、被験者数が少ない（n=5）ことによる変動であった可能性が考えられた。投与 13 回目のトラフ濃度の幾何平均値は、投与 3 回目のトラフ濃度の約 1.9 倍であった。投与 3～21 回目の投与前のトラフ濃度の幾何 CV%の範囲は、30～59%であった。

ネシツムマブの投与終了直後の血清中ネシツムマブ濃度は、投与 1 回目と比べ投与 5 回目で上昇した。ネシツムマブ投与 5 回目の投与終了直後の血清中ネシツムマブ濃度の幾何平均値は、投与 1 回目の場合の約 1.3 倍であった。ネシツムマブの投与終了直後の血清中ネシツムマブ濃度の幾何 CV%の範囲は、21～26%であった。

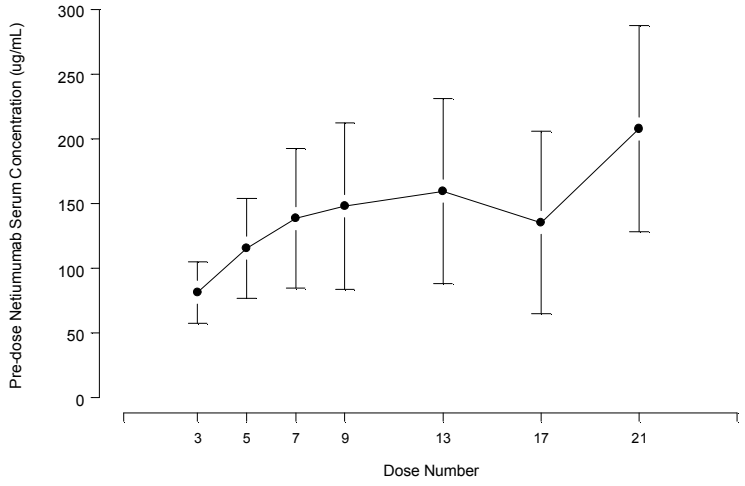


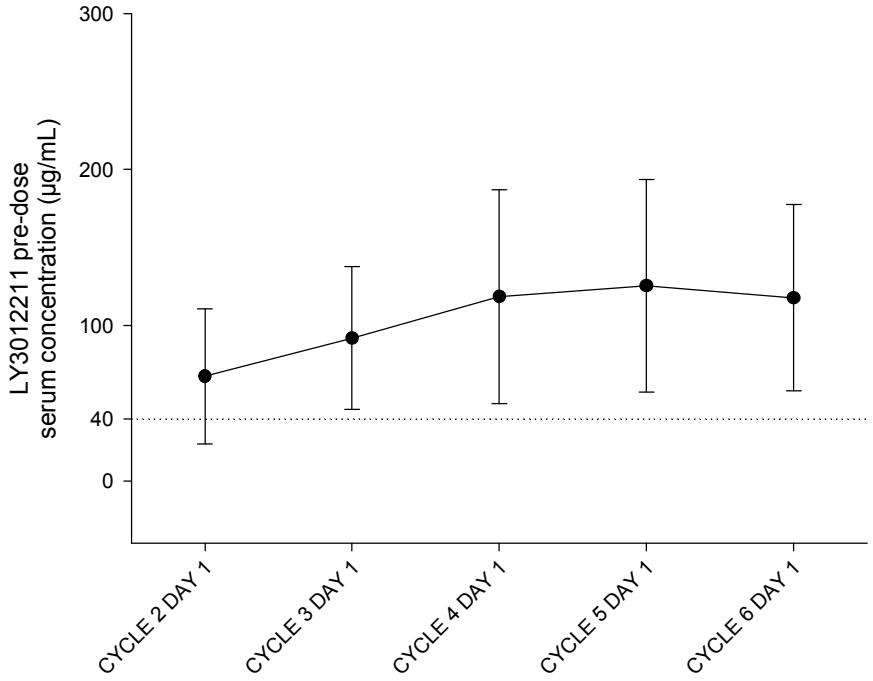
図 2.7.2.2-3　日本人の進行又は再発の Sq CLC 患者に 3 週間を 1 サイクルとし、ゲムシタビン及びシスプラチン併用下で、ネシツムマブ 800 mg を Day 1 及び Day 8 に約 60 分かけて静脈内投与したときのネシツムマブ投与 3～21 回目の投与前の血清中ネシツムマブ濃度（算術平均値 ± 標準偏差）（JFCM 試験第 2 相パート）

2.7.2.2.2.3　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、化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）とネシツムマブの併用投与（GC+N）と化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）（GC）との有効性及び安全性の比較を目的とした国際共同、多施設共同、無作為化、非盲検、第 3 相試験であった。GC+N 群では、3 週間を 1 サイクルとし、各サイクルの Day 1 及び Day 8 にネシツムマブ 800 mg 及びゲムシタビン 1250 mg/m^2 を投与し、各サイクルの Day 1 にシスプラチン 75 mg/m^2 を投与した。第 1～第 6 サイクルの Day 1 のネシツムマブの投与前に薬物動態評価用試料を採取した。GC 群では、薬物動態評価用試料の採取は行わなかった。第 6 サイクル以降も試験を継続した被験者には、3 週間を 1 サイクルとし、Day 1 及び Day 8 にネシツムマブ 800 mg を単独投与した。GC+N 群の 477 例から血清中ネシツムマブ濃度データが得られた。

第 2～第 6 サイクルの Day 1 投与前の血清中ネシツムマブ濃度を図 2.7.2.2-4 に示す。また、第 2～第 6 サイクルの Day 1 投与前の血清中ネシツムマブのトラフ濃度の記述統計量を表 2.7.2.5-5 に示す。

各サイクルの Day 1 投与前の血清中ネシツムマブ濃度の幾何平均値は、投与サイクルが進むとともに上昇した。第 6 サイクルの Day 1 投与前のトラフ濃度の幾何平均値は、第 2 サイクルの Day 1 投与前の約 2 倍であった。第 2～第 6 サイクルの Day 1 投与前のトラフ濃度の幾何 CV%の範囲は、80～95.9%であった。



LY3012211=ネシツムマブ

図 2.7.2.2-4　進行又は再発の Sq CLC 患者に 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併用下で、ネシツムマブ 800 mg を Day 1 及び Day 8 に約 60 分かけて静脈内投与したときの第 2～第 6 サイクルの Day 1 投与前の血清中ネシツムマブ濃度（算術平均値 ± 標準偏差）（JFCC 試験）

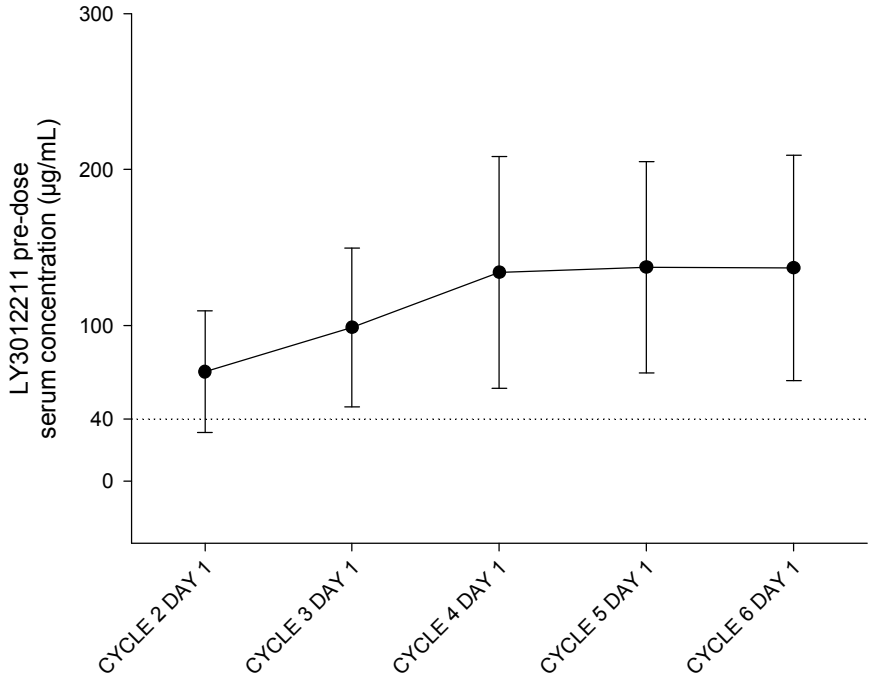
2.7.2.2.2.4　JFCB 試験

JFCB 試験は、化学療法未治療の進行又は再発の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）群との有効性及び安全性の比較を目的とした国際共同、多施設共同、無作為化、非盲検、第 3 相試験であった。PC+N 群では、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 に投与した。第 1～第 6 サイクルの Day 1 のネシツムマブの投与前に薬物動態評価用試料を採取した。PC 群では、薬物動態評価用試料の採取は行わなかった。第 6 サイクル以降も試験を継続した被験者には、3 週間を 1 サイクルとし、Day 1

及び Day 8 にネシツムマブ 800 mg を単独投与した。PC+N 群の 248 例から血清中ネシツムマブ濃度データが得られた。

第 2～第 6 サイクルの Day 1 投与前の血清中ネシツムマブ濃度を図 2.7.2.2-5 に示す。また、第 2～第 6 サイクルの Day 1 投与前の血清中ネシツムマブのトラフ濃度の記述統計量を表 2.7.2.5-6 に示す。

各サイクルの Day 1 投与前の血清中ネシツムマブ濃度の幾何平均値は、投与サイクルが進むとともに上昇した。第 6 サイクルの Day 1 投与前のトラフ濃度の幾何平均値は、第 2 サイクルの Day 1 投与前の約 2 倍であった。第 2～第 6 サイクルの Day 1 投与前のトラフ濃度の幾何 CV%の範囲は、68.9～89.3%であった。



LY3012211=ネシツムマブ

図 2.7.2.2-5　進行又は再発の扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌患者に 3 週間を 1 サイクルとし、ペメトレキセド及びシスプラチン併用下で、ネシツムマブ 800 mg を Day 1 及び Day 8 に約 60 分かけて静脈内投与したときの第 2～第 6 サイクルの Day 1 投与前の血清中ネシツムマブ濃度（算術平均値 ± 標準偏差）（JFCB 試験）

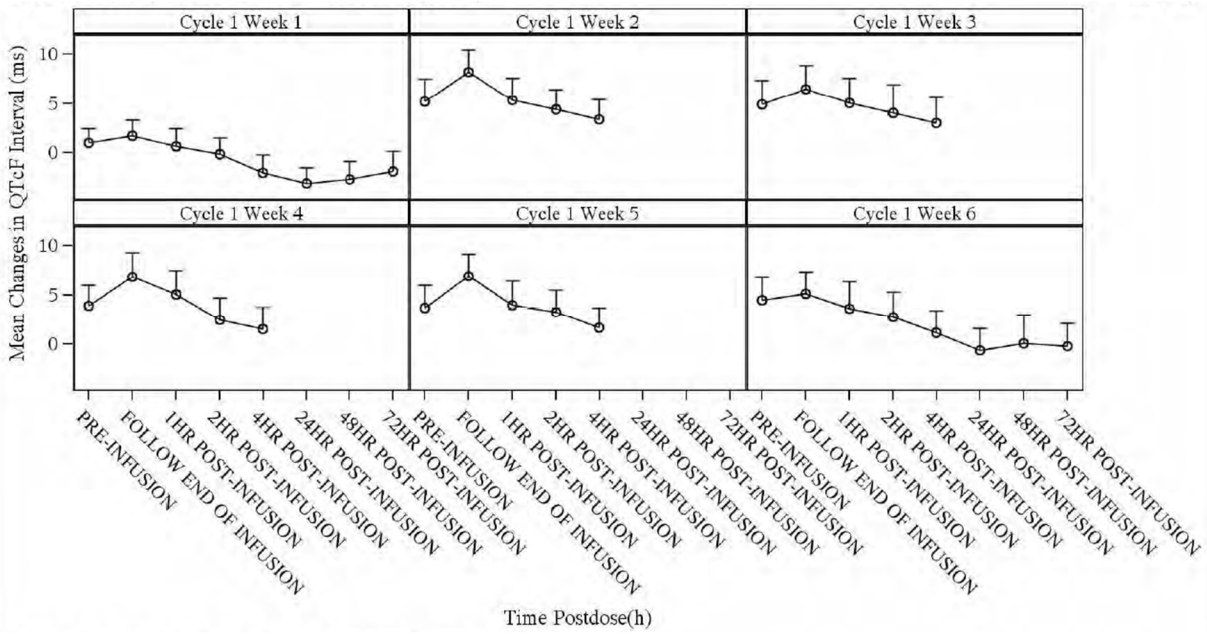
2.7.2.2.2.5　JFCI 試験

JFCI 試験は、進行固形癌患者を対象に、ネシツムマブの QT/QTc 間隔への影響を評価するための多施設共同、非盲検、非無作為化、外国第 2 相試験であった。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 回投与した。第 1 サイクルの初回投与及び最終投与の投与前、投与終了直後、投与終了後 1、2、4、24、48、72 及び 168 時間、並びに第 1 サイクルの 2 回目～5 回目投与の投与前、投与終了直後、投与終了後 1、2 及び 4 時間に、薬物動態評価用

試料及びベースラインと時間を一致させた心電図データ（各時点 3 回測定）を採取した。また、第 2～第 4 サイクルの初回投与の投与前及び投与終了直後にも薬物動態評価用試料及び心電図データを採取した。心電図データは心電図の中央測定機関に送られ、中央判読者が盲検下で判読した。心電図パラメータは、時間を一致させたベースライン（初回投与 1～3 日前のいずれかの日に採取した心電図データ）からの変化量を各時点で算出した。治験実施計画書では、QTc 間隔評価集団（75 例）及び QTc 間隔完了集団（41 例）の 2 種類の集団を規定した。QTc 間隔評価集団は、1 回以上ネシツムマブを投与され、1 時点以上の投与後の心電図データが得られた被験者とした。QTc 間隔完了集団は、6 週間を 1 サイクルとしたネシツムマブ投与を 1 サイクル以上完了した被験者又は QTc 間隔延長のため第 1 サイクルのネシツムマブ投与が完了しなかった被験者（QTc 間隔延長以外の理由で第 1 サイクルの投与が完了できなかった被験者については、被験者を補充した）で、治験実施計画書で規定された時点の投与前及び投与後の心電図データ（各時点 3 回）が得られた被験者とした。QTc 間隔の主要解析は、QTc 間隔評価集団を対象に実施した。QTc 間隔完了集団で実施した QTc 間隔の解析結果は、第 2.7.6.4 項及び JFCI 試験治験総括報告書（第 5.3.4.2.1 項）に示す。

QTc 間隔評価集団における Fridericia 法を用いた補正 QT 間隔（corrected QT by Fridericia's formula interval：QTcF 間隔）及び時間を一致させたベースラインからの QTcF 間隔の変化量（time-matched change from baseline in QTcF interval：ΔQTcF 間隔）の記述統計量を表 2.7.2.5-10 に示す。また、各時点での ΔQTcF 間隔の平均値（片側 95%信頼区間）を図 2.7.2.2-6 に示す。

第 1 サイクルの 1～6 週目の ΔQTcF 間隔の平均値の両側 90%信頼区間の上限値は、2 週目の投与終了時点（両側 90%信頼区間の上限値：10.47 msec）を除くすべての時点で 10 msec 未満であった。また、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）の各評価時点の ΔQTcF 間隔の最小二乗平均値の両側 90%信頼区間の上限値はすべて 10 msec 未満であった。



Abbreviations: QTc = corrected QT; QTcF = corrected QC by Friderici's formula.

図 2.7.2.2-6　QTc 間隔評価集団における各時点での時間を一致させたベースラインからの QTcF 間隔の変化量［平均値（片側 95%信頼区間）］（JFCI 試験）

カテゴリカル解析として、QTc 間隔評価集団での QTc 間隔（>450～480 msec、>480～500 msec、及び>500 msec）及び時間を一致させたベースラインからの QTc 間隔の増加（>30～60 msec、及び>60 msec）の各カテゴリーの被験者の割合を表 2.7.2.5-11 に示す。QTcF 間隔が 500 msec を超えた被験者、及び時間を一致させた 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。ΔQTcF 間隔の 30 msec を超える延長が 16 例（21.3%）に認められた。ΔQTcF 間隔の 30 msec を超える延長のうちの 1 例は第 2 サイクルの 1 週目（投与前）に認められたものであり、他の ΔQTcF 間隔の 30 msec を超える延長は第 1 サイクル中に認められたものであった。これらの基準に該当した被験者の割合に経時的な傾向はないと考えられた。

PR 間隔（>200 msec）及びベースラインからの PR 間隔の増加（≥25%）並びに QRS 間隔（>110 msec）及びベースラインからの QRS 間隔の増加（≥25%）の各カテゴリーの被験者の割合を表 2.7.2.5-14 に示す。PR 間隔が 200 msec を超えた被験者及びベースラインからの PR 間隔の変化率が 25%以上の被験者は認められなかった。QRS 間隔に関しても、QRS 間隔が 110 msec を超えた被験者及びベースラインからの QRS 間隔の変化率が 25%以上の被験者は認められなかった。

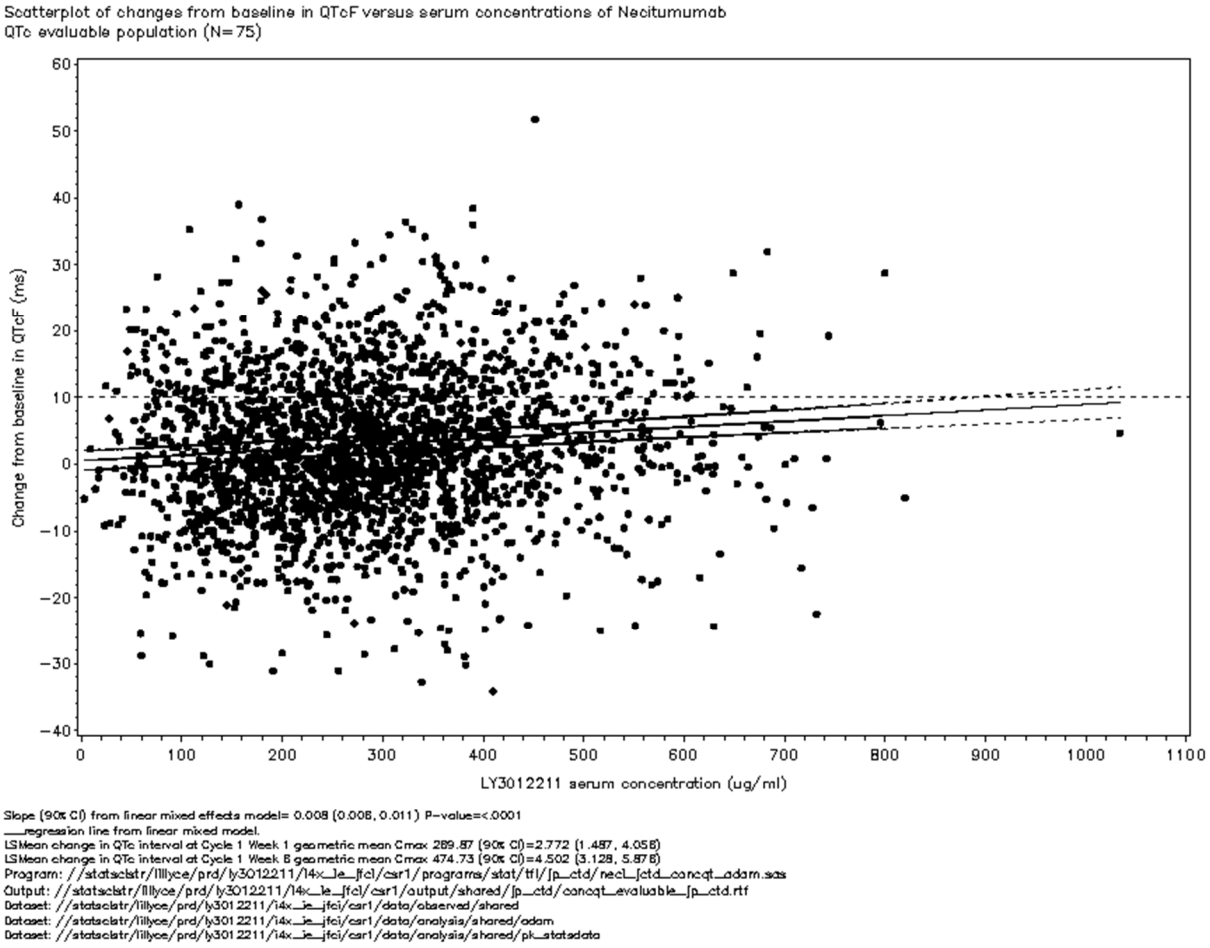
また、以下の線形混合効果モデルを用い、血清中ネシツムマブ濃度と ΔQTcF 間隔との関連性を評価した。

ΔQTcF= Intercept+Slope*Concentrations+Random Subject+Residual error

このモデルに基づく QTc 間隔評価集団における ΔQTcF 間隔の血清中ネシツムマブ濃度に対する回帰直線を含めた散布図を図 2.7.2.2-7 に示す。

線形混合効果モデルを用いて算出した回帰直線の傾きはわずかに正の値（0.008）を示したが、進行固形癌患者に 800 mg を週 1 回投与したときの定常状態の C_{max} の中央値及び平均値における

ΔQTcF 間隔の両側 90%信頼区間の上限値は 10 msec 未満であった。したがって、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。



Abbreviations: CI = confidence interval; C_{max} = maximum serum concentration; LS = least squares; LY3012211 = necitumumab; QTc = corrected QT; QTcF = corrected QT by Fridericia's formula.

図 2.7.2.2-7 QTc 間隔評価集団（75 例）におけるベースラインからの QTcF 間隔の変化量と血清中ネシツムマブ濃度の関連（JFCI 試験）

心電図所見の異常が見られた被験者の割合を表 2.7.2.5-12 に示す。さらに、心室再分極遅延又は催不整脈と関連する可能性のある有害事象（動悸、浮動性めまい、不安、失神、不整脈、低マグネシウム血症、突然死など）の発現割合を表 2.7.2.5-13 に示す。

有害事象共通用語規準（common terminology criteria for adverse events : CTCAE）のグレード 1 又は 2 の QT 間隔延長の有害事象が 23 例（30.7%）に認められ、グレード 3 の QT 間隔延長の有害事象が 2 例（2.7%）に認められた。その他、10 例以上に認められた心再分極遅延又は不整脈誘発と関連する可能性のある有害事象は、低マグネシウム血症［23 例（30.7%）／グレード 3 以上：3 例（4.0%）］、浮動性めまい［10 例（13.3%）／グレード 3 以上：0 例］及び呼吸困難［10 例（13.3%）／グレード 3 以上：3 例（4.0%）］であった。

低マグネシウム血症は、心臓不整脈及び／又は電解質失調と関連する可能性があるため、マグネシウム低値が認められた被験者に関する評価を行った。グレード 2 又は 3 のマグネシウム低値が報告され、時間を一致させた QTcF 間隔値が得られた 9 件に関しては、該当時点の QTcF 間隔

（各時点 3 回測定の平均値）がいずれも 450 msec 未満であった。本解析において、マグネシウム値と QTc 間隔延長との明らかな関連性は認められなかった。

2.7.2.2.2.6 JFCJ 試験

JFCJ 試験は、進行固形癌患者を対象に、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評価、並びにプロセス C 及びプロセス D の製法による原薬を用いて製造した製剤の薬物動態の比較を目的とした非盲検、外国第 2 相試験であった。本試験は、薬物動態評価期と併用投与期から構成され、薬物動態評価期の Day 1 にゲムシタビン 1250 mg/m^2 及びシスプラチン 75 mg/m^2 を単回投与し、Day 3 にネシツムマブを単回投与した。また、併用投与期には、3 週間を 1 サイクルとし、各サイクルの Day 1 及び Day 8 にネシツムマブ 800 mg 投与終了後、ゲムシタビン 1250 mg/m^2 を投与し、各サイクルの Day 1 では、ゲムシタビン投与終了後、シスプラチン 75 mg/m^2 を投与した。

ネシツムマブ、ゲムシタビン及びシスプラチンの薬物動態パラメータは NCA により算出した。ネシツムマブ併用下及び非併用下でのシスプラチン及びゲムシタビンの薬物動態については第 2.7.2.3.2 項に示す。

本試験のコホート 1（プロセス C）及びコホート 2（プロセス D）の薬物動態評価期におけるネシツムマブの薬物動態パラメータを比較し、プロセス C 及びプロセス D の製法による原薬を用いて製造した製剤の同等性を評価した。両製法による原薬を用いて製造した製剤において、複数の薬物動態パラメータの結果が同程度であった（第 2.7.1.2 項）。

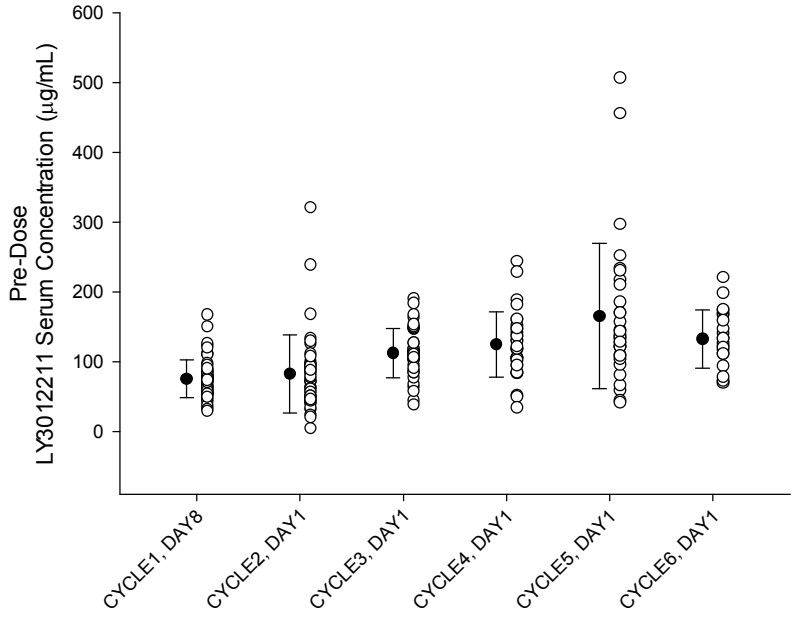
2.7.2.2.2.7 JFCK 試験

JFCK 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）と併用したときの有効性及び安全性の評価を目的とした多施設共同、単群、非盲検、外国第 2 相試験であった。

3 週間を 1 サイクルとし、各サイクルの Day 1 及び Day 8 にネシツムマブ 800 mg を投与した。第 1 サイクルの Day 1 及び Day 8、並びに第 2～第 6 サイクルの Day 1 のネシツムマブ投与前に薬物動態評価用試料の採取を行った。第 6 サイクル以降も試験を継続した被験者には、3 週間を 1 サイクルとし、Day 1 及び Day 8 にネシツムマブ 800 mg を単独投与した。本試験では、61 例から血清中ネシツムマブ濃度データが得られた。

第 1 サイクルの Day 8 及び第 2～第 6 サイクルの Day 1 投与前の血清中ネシツムマブ濃度を図 2.7.2.2-8 に示す。また、第 2～第 6 サイクルの Day 1 投与前の血清中ネシツムマブのトラフ濃度の記述統計量を表 2.7.2.5-7 に示す。

各サイクルの Day 1 投与前の血清中ネシツムマブ濃度は、投与サイクルが進むとともに上昇した。第 6 サイクルの Day 1 投与前のトラフ濃度の幾何平均値は、第 2 サイクルの Day 1 投与前の約 2 倍であった。第 2～第 6 サイクルの Day 1 投与前のトラフ濃度の幾何 CV%の範囲は、67.5～141%であった。



Abbreviations: LY3012211 = necitumumab

図 2.7.2.2-8　進行又は再発の Sq CLC 患者に 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併用下で、ネシツムマブ 800 mg を Day 1 及び Day 8 に約 60 分かけて静脈内投与したときの第 1 サイクルの Day 8 及び第 2～第 6 サイクルの Day 1 投与前の血清中ネシツムマブ濃度（算術平均値 ± 標準偏差、個別値）（JFCK 試験）

2.7.2.2.2.8　JFCL 試験

JFCL 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、ネシツムマブとパクリタキセル＋カルボプラチン化学療法の併用療法（TC+N 群）とパクリタキセル＋カルボプラチン化学療法（TC 群）との有効性及び安全性の比較を目的とした多施設共同、無作為化、非盲検、外国第 2 相試験であった。TC+N 群では、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 に投与した。第 1 サイクルの Day 1 及び Day 8、並びに第 2～第 6 サイクルの Day 1 のネシツムマブ投与前に薬物動態評価用試料を採取した。TC 群では、薬物動態評価用試料の採取は行わなかった。第 6 サイクル以降も試験を継続した被験者には、3 週間を 1 サイクルとし、Day 1 及び Day 8 にネシツムマブ 800 mg を単独投与した。本試験では、111 例から血清中ネシツムマブ濃度データが得られた。

第 1 サイクルの Day 8 及び第 2～第 6 サイクルの Day 1 投与前の血清中ネシツムマブ濃度を図 2.7.2.2-9 に示す。また、第 2～第 6 サイクルの Day 1 投与前の血清中ネシツムマブのトラフ濃度の記述統計量を表 2.7.2.5-8 に示す。

各サイクルの Day 1 投与前の血清中ネシツムマブ濃度は、投与サイクルが進むとともに上昇した。第 6 サイクルの Day 1 投与前のトラフ濃度の幾何平均値は、第 2 サイクルの Day 1 投与前の約 1.8 倍であった。第 2～第 6 サイクルの Day 1 投与前のトラフ濃度の幾何 CV%の範囲は、71～89%であった。

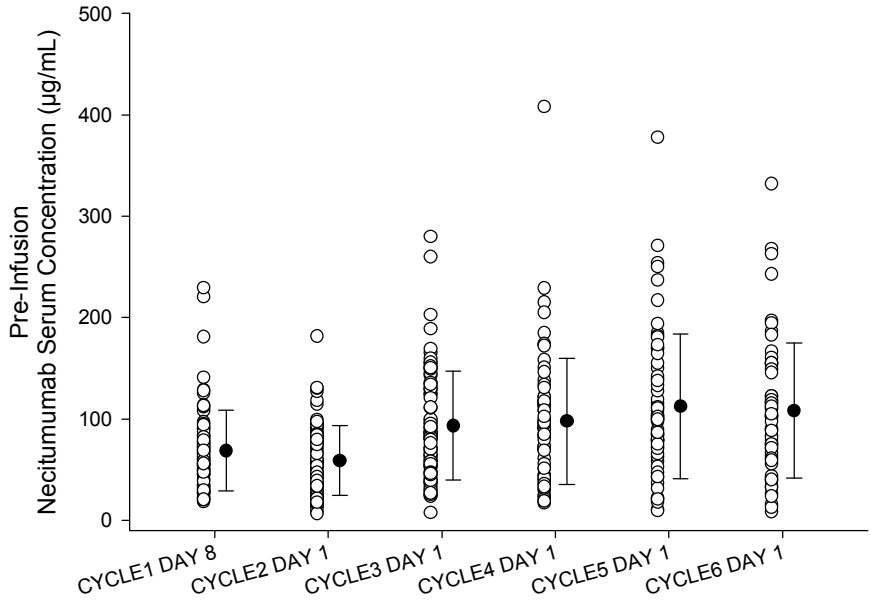


図 2.7.2.2-9　進行又は再発の Sq CLC 患者に 3 週間を 1 サイクルとし、パクリタキセル及びカルボプラチン併用下で、ネシツムマブ 800 mg を Day 1 及び Day 8 に約 60 分かけて静脈内投与したときの第 1 サイクルの Day 8 及び第 2～第 6 サイクルの Day 1 投与前の血清中ネシツムマブ濃度（算術平均値 ± 標準偏差、個別値）（JFCL 試験）

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　全般的な薬物動態特性

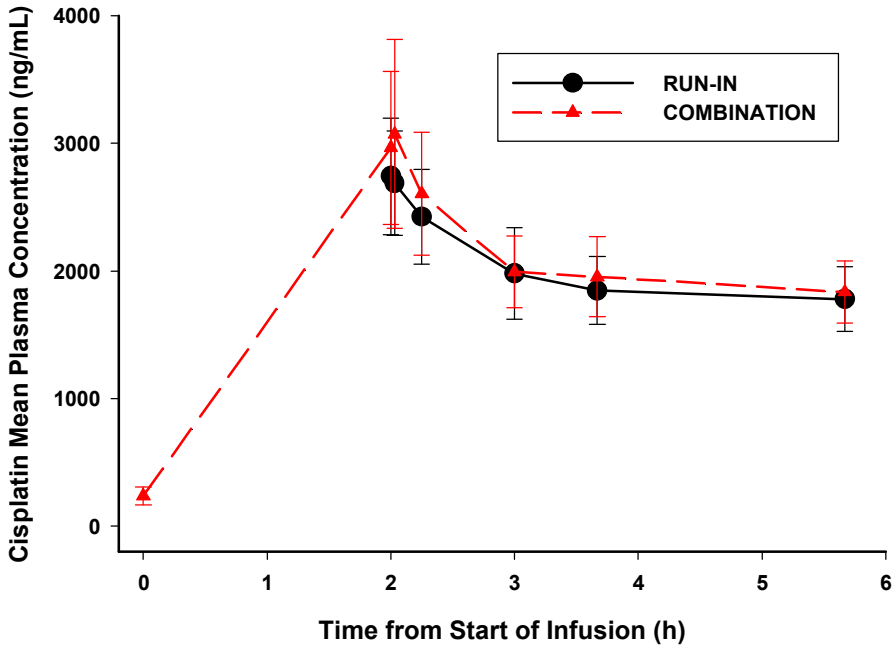
各試験の単回投与時（初回投与時）及び反復投与時の NCA で算出した薬物動態パラメータの一覧を第 2.7.2.5 項に示す。Biacore 及び ELISA による分析法で測定したすべての試験において、ネシツムマブの CL は非線形性を示した。

ネシツムマブを約 60 分かけて静脈内投与したときの薬物動態は、1 次消失過程及び Michaelis-Menten 型消失過程を複合した CL_{tot} を含有したモデルにより良好に記述され、PopPK 解析においてもネシツムマブの CL は非線形性を示すことが確認された（第 2.7.2.3.3 項）。この特性は、IgG モノクローナル抗体で一般的に認められるものであり、ネシツムマブは TMDD を示すものと考えられる。

2.7.2.3.2　薬物相互作用

JFCJ 試験では、ゲムシタビン 1250 mg/m^2 及びシスプラチン 75 mg/m^2 の単独投与時（薬物動態評価期）とネシツムマブ 800 mg 併用時（併用投与期）の薬物動態パラメータを用いて、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。ネシツムマブ非併用及び併用下でシスプラチン又はゲムシタビンを静脈内投与したときの平均血漿中濃度－時間推移をそれぞれ図 2.7.2.3-1 及び 図 2.7.2.3-2 に示す。

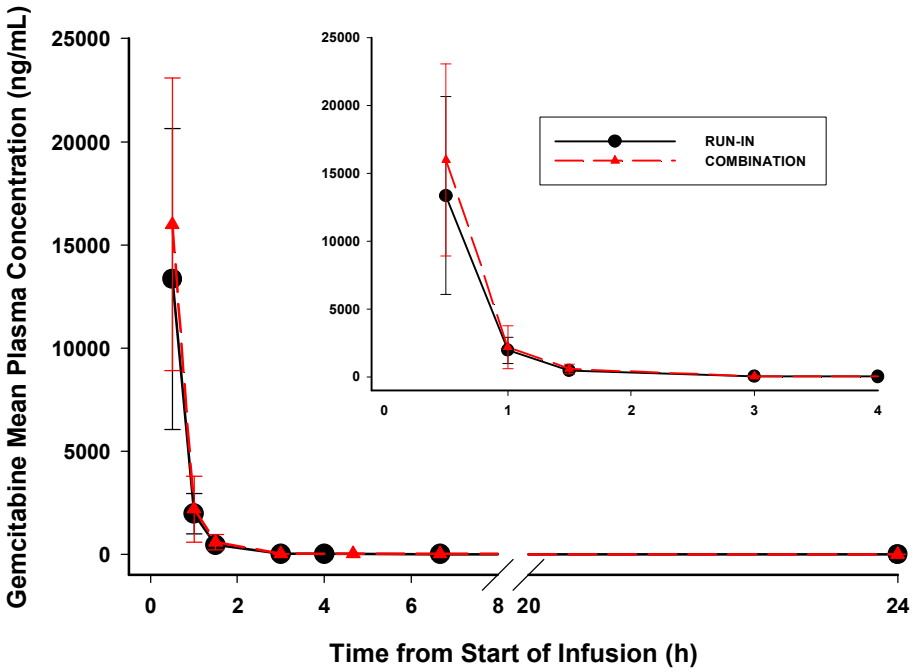
平均及び被験者別の血漿中シスプラチン濃度推移は、ネシツムマブ非併用下と併用下で同様であった。シスプラチンの用量で調整した 0 時間から 5 時間までの血漿中シスプラチン濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-5}）及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ 1.105（90%信頼区間：1.063～1.148）及び 1.179（90%信頼区間：1.110～1.252）であった。



Abbreviations: h = hour; RUN-IN = 単独投与時（薬物動態評価期）; COMBINATION = ネシツムマブ併用投与時（併用投与期）

図 2.7.2.3-1　進行固形癌患者にネシツムマブ非併用下（18 例）及び併用下（12 例）でシスプラチン 75 mg/m² を 120 分かけて静脈内投与したときの平均血漿中シスプラチン濃度－時間推移（算術平均値 ± 標準偏差）（JFCJ 試験）

ネシツムマブ非併用下と併用下でゲムシタビンを投与したときのゲムシタビンの用量で調整した $AUC_{0-\infty}$ の最小二乗幾何平均値の比は、1.184（90%信頼区間：0.960～1.459）であり、ネシツムマブ非併用下と併用下の $AUC_{0-\infty}$ に顕著な差は認められなかった。一方、ゲムシタビンの用量で調整した C_{max} の最小二乗幾何平均値の比は、1.657（90%信頼区間：1.182～2.323）であり、ネシツムマブ併用下のゲムシタビンの C_{max} は、ネシツムマブ非併用下よりも高かった。他の時点での平均血漿中ゲムシタビン濃度は非併用下／併用下で重なっていたことから、ゲムシタビンの C_{max} の差は、薬物動態評価用試料の採血時間のずれに起因すると考えられるものであり、臨床的に重要なものではないと考えられた。



Abbreviations: h = hour; RUN-IN = 単独投与時（薬物動態評価期）; COMBINATION = ネシツムマブ併用投与時（併用投与期）

図 2.7.2.3-2　進行固形癌患者にネシツムマブ非併用下（18 例）及び併用下（12 例）でゲムシタビン 1250 mg/m^2 を 30 分かけて静脈内投与したときの平均血漿中ゲムシタビン濃度－時間推移（算術平均値 ± 標準偏差）（JFCJ 試験）

JFCC-PopPK 解析において、ネシツムマブの薬物動態に対するゲムシタビン又はシスプラチン併用の影響を評価した（第 2.7.2.3.3.1.1 項）。その結果、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。

2.7.2.3.3　母集団薬物動態

2.7.2.3.3.1　JFCC-PopPK 解析

ネシツムマブ 600 mg 又は 800 mg を 2 週間に 1 回から 1 週間に 1 回の頻度で投与した JFCA 試験、JFCB 試験、JFCC 試験、JFCI 試験及び JFCJ 試験の 5 試験で得られた薬物動態データを、JFCC-PopPK 解析のデータセットに使用した。初回投与前の試料、定量下限値未満の試料、安定性の適合外の試料、及び投与に関する情報が不十分な試料を除いた、807 例の被験者から採血した 4920 試料の血清中ネシツムマブ濃度データをデータセットに含めた。JFCC-PopPK 解析の最終報告書は第 5.3.3.5.1 項を参照のこと。

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。最終モデルにおけるネシツムマブの薬物動態パラメータの推定値を表 2.7.2.3-1 に示す。

血清中ネシツムマブ濃度は二相性の消失を示し、CL は 1 次消失過程及び Michaelis-Menten 型消失過程の複合によって表された。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 CL_{tot} 及び V_{ss} の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 0.0141 L/h（39%）及び 6.97 L（31%）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（21.1～55.4%）であった。

表 2.7.2.3-1 JFCC-PopPK 解析の最終モデルによるネシツムマブの薬物動態パラメータの推定値

Parameter Description	Population Estimate (%RSE)	Inter-Patient Variability (%RSE)
Clearance[a] (CL_{tot})		28.8% (10.5)
CL (L/h)	0.0114 (4.0)	
K_m (μg/mL)	7.97 (24.1)	
V_{max} (mg/h)	0.565 (13.2)	
Central Volume of Distribution, V_1 (L)[b]	3.41 (2.9)	21.1% (18.8)
Inter-compartmental Clearance, Q (L/h)	0.0183 (8.3)	
Peripheral Volume of Distribution, V_2 (L)[b]	3.29 (4.1)	55.4% (20.7)
Weight-CL[c] and Q[d]	0.768 (8.7)	
Weight-V_1[e] and V_2[f]	0.498 (15.7)	
Inter-Patient Variability Correlation Coefficient (CL_{tot} and V_1)	0.609 (19.4)	
Residual Error		
Additive (μg/mL)	10.8 (11.5)	
Proportional	23.7% (3.4)	

Abbreviations: CL = clearance; CL_{tot} = total clearance; K_m = concentration at which the reaction rate is at half-maximum; Q = inter-compartmental clearance; RSE = relative standard error; V_1 = central volume of distribution; V_2 = peripheral volume of distribution; V_{max} = maximum rate of a Michaelis-Menten type reaction.

a Total clearance (CL_{tot}) is the sum of linear and nonlinear clearances. $CL_{tot}=CL + V_{max}/(C+K_m)$.

b Volume at steady state (V_{ss}) is the sum of central and peripheral volumes of distribution. $V_{ss}=V_1+V$.

c $CL_{ind} = CL * (bodyweight/70)^{0.768}$.

d $Q_{ind} = Q * (bodyweight/70)^{0.768}$.

e $V_{1,ind} = V_1 * (bodyweight/70)^{0.498}$.

f $V_{2,ind} = V_2 * (bodyweight/70)^{0.498}$.

2.7.2.3.3.1.1 共変量の評価

基本モデルを構築した後、主要なパラメータに組み込む共変量を変数増減法により検討した。検討した共変量候補は、年齢、体重、除脂肪体重、体表面積、性別、人種、民族（ヒスパニック/ラテン又はヒスパニック/ラテン以外）、Cockcroft-Gault 式により算出したクレアチニンクリアランス、肝機能（ALT、AST 及び総ビリルビン）、アルブミン、米国東海岸癌臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group：ECOG）Performance Status、化学療法併用（ゲムシタビン又はシスプラチン）及び 24 ヵ月を超えるサンプル保存期間であった。その結果、ネシツムマブの薬物動態に対する体重の影響が認められた。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（inter-compartmental clearance：Q）］及び分布容積（V_1 及び V_2）に対する体重の影響はそれぞれ 0.768 及び 0.498 と推定され、これらの薬物動態パラメータの推定値の増加は体重比を下回ることが示された（表 2.7.2.3-1）。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（ALT、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。アルブミンのネシツムマブの薬物動態への影響を示唆するエビデンスは認められなかった。また、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。JFCC-PopPK 解析に含まれた被験者の特性値について以下に要約した。連続変数の特性値を表 2.7.2.3-2 に、カテゴリカル変数の特性値を表 2.7.2.3-3 に示す。

表 2.7.2.3-2　JFCC-PopPK 解析の初回投与時の被験者特性（連続変数）の要約

	Age (year)	**Weight** (kg)	**LBM** (kg)	**BSA** (m^2)	**CGCL**[a] (mL/min)	**ALT** (U/L)	**AST** (U/L)	**Bilirubin** (μmol/L)	**Albumin** **(g/L)**
All 5 Studies JFCA/B/C/I/J									
N	807	807	796	796	799	804	801	802	775
N_{miss}	0	0	11	11	8	3	6	5	32
Minimum	1[redacted]	35.0	28.2	1.23	36.0	1.40	4.90	0.300	9.10
Median	62	71.0	50.8	1.82	90.1	19.0	20.0	7.00	39.0
Maximum	8[redacted]	181	90.4	2.81	751	387	216	30.8	58.0
Geo Mean	60.4	70.8	50.4	1.81	90.3	20.3	21.0	6.92	38.2
Geo CV%	16	22	16	12	37	73	54	60	15
JFCC									
N	470	470	468	468	466	469	468	468	458
N_{miss}	0	0	2	2	4	1	2	2	12
Minimum	3[redacted]	35.0	28.2	1.23	38.2	1.40	4.90	0.330	9.10
Median	62	70.0	51.4	1.82	90.5	18.0	19.0	7.10	39.0
Maximum	8[redacted]	125	75.0	2.48	751	121	116	30.8	57.0
Geo Mean	61.4	70.8	50.7	1.82	89.8	18.9	19.8	7.35	38.0
Geo CV%	14	22	16	12	38	68	48	58	16

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; BSA = body surface area; CGCL = Cockcroft-Gault creatinine clearance; CV% = percent coefficient of variation; LBM = lean body mass; N_{miss} = number of patients with missing data.

[a] For population pharmacokinetic analysis, CGCL values >250 mL/min were set to 250 mL/min, resulting in geo mean (CV%) of 89.9 (35%) for all 5 studies.

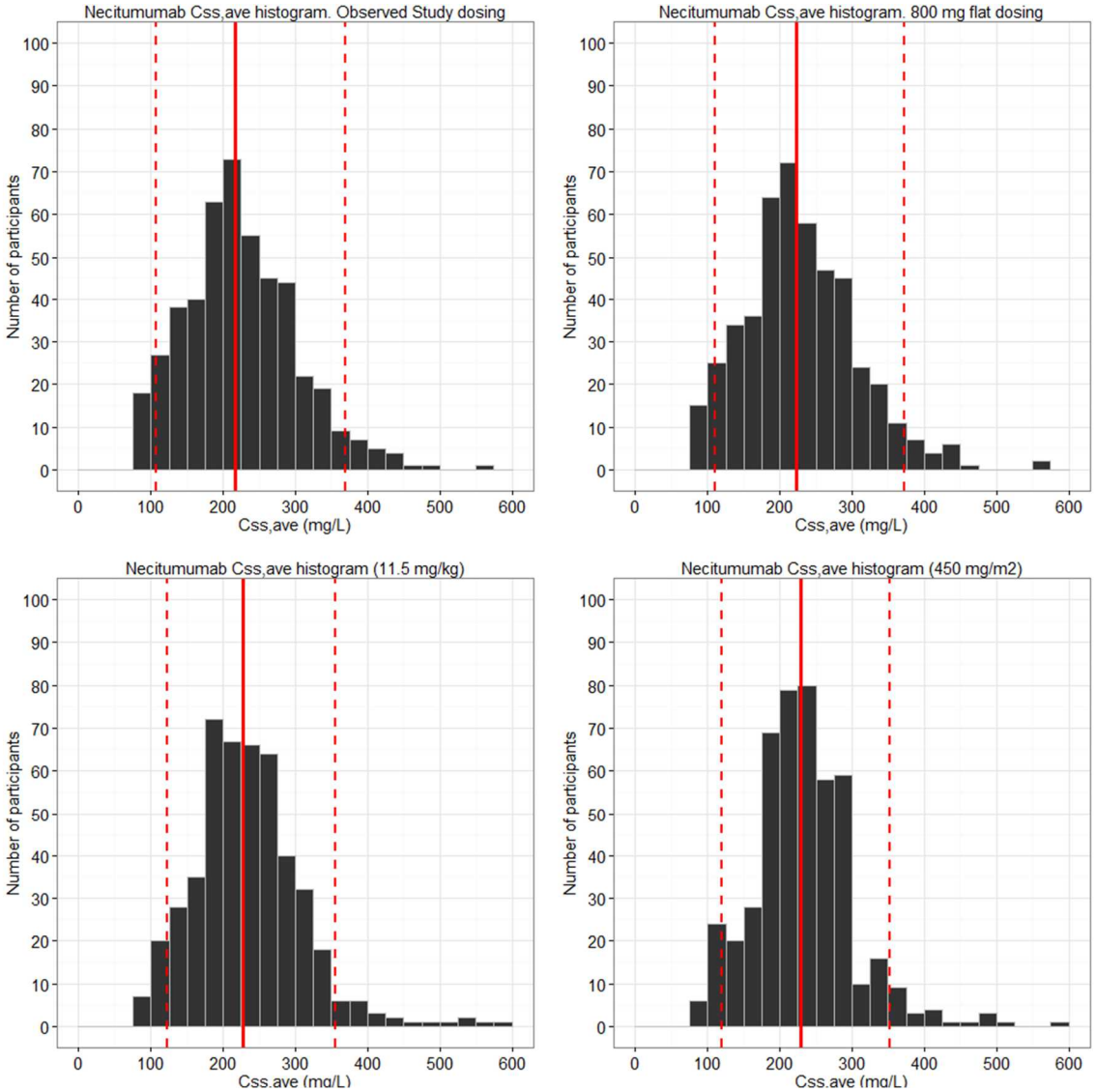
表 2.7.2.3-3 JFCC-PopPK 解析の初回投与時の被験者特性値（カテゴリカル変数）の要約

	All 5 Studies	Only JFCC		All 5 Studies	Only JFCC
	N (%)	N (%)		N (%)	N (%)
Gender			**Concomitant Cisplatin**		
Female	200 (25%)	78 (17%)	Without Cisplatin	90 (11%)	0
Male	607 (75%)	392 (83%)	With Cisplatin	717 (89%)	470 (100%)
Race			**Concomitant Gemcitabine**		
Other	43 (5%)	33 (7%)	Without Gemcitabine	337 (42%)	0
White	688 (85%)	394 (84%)	With Gemcitabine	470 (58%)	470 (100%)
Black/African American	17 (2%)	5 (1%)	**ECOG**		
Asian	55 (7%)	37 (8%)	0	263 (33%)	140 (30%)
American Indian/ Alaskan Native	2 (0%)	1 (0%)	1	484 (60%)	295 (63%)
			2	45 (6%)	35 (7%)
Multiple	2 (0%)	0	Missing	15 (2%)	0
Ethnicity			**Regimen**		
Hispanic or Latino	86 (11%)	48 (10%)	Weekly	40 (5%)	0
Not Hispanic or Latino	720 (89%)	421 (90%)	Every 2 Weeks	6 (1%)	0
Missing	1 (0%)	1 (0%)	Day 1, Day 8 Every 3 Weeks	761 (94%)	470 (100%)

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; N = number of patients.

JFCC-PopPK 解析において体重はネシツムマブの薬物動態に統計学的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（図 2.7.2.3-3：上段右）と体重換算した用量で投与した場合（図 2.7.2.3-3：下段左）で、曝露量（$C_{ss,ave}$）のばらつきに大きな違いは認められなかった。

以上の結果から、ネシツムマブの用量調整が必要となる共変量は認められなかった。



Observed SQUIRE dosing data included for reference. Solid red line represents median, dotted lines the 90% prediction interval.
Abbreviations: $C_{ss,ave}$ = average serum concentration at steady state.

図 2.7.2.3-3　ネシツムマブの 800 mg 固定用量、体重換算の投与量（11.5 mg/kg）及び体表面積換算の投与量（450 mg/m²）を 3 週間 1 サイクルの Day 1 及び Day 8 投与の用法で投与したときの定常状態における平均血清中ネシツムマブ濃度（$C_{ss,ave}$）の予測値

2.7.2.3.3.2　JFCM-PopPK 解析

JFCC-PopPK 解析に用いた 5 試験のデータに国内の Sq CLC 患者を対象とした JFCM 試験及び外国の Sq CLC 患者を対象にした JFCK 試験のデータを加え、計 7 試験（JFCA 試験、JFCB 試験、JFCC 試験、JFCI 試験、JFCJ 試験、JFCK 試験、及び JFCM 試験）で得られた薬物動態データを併合した PopPK 解析を実施した。JFCM-PopPK 解析に含まれた被験者の連続変数の特性値は表 2.7.2.5-15 に、カテゴリカル変数の特性値は表 2.7.2.5-16 に示した。初回投与前の試料、定量下限値未満の試料、安定性の適合外の試料、及び投与に関する情報が不十分な試料を除いた、967 例

の被験者から採血した 6099 試料の血清中ネシツムマブ濃度データをデータセットに含めた。JFCM-PopPK 解析の最終報告書は第 5.3.3.5.2 項を参照のこと。

JFCC-PopPK 解析で構築した最終モデル（表 2.7.2.3-1）を基本モデルとして、民族（日本人又は外国人）及び試験（JFCM 試験又は JFCM 試験以外）が、ネシツムマブの薬物動態に与える影響を変数増減法により評価した。その結果、いずれについてもネシツムマブの薬物動態と有意な関連性は認められず、JFCM-PopPK 解析の最終モデルに組み込まれた共変量は JFCC-PopPK 解析の最終モデルと同一であった。

JFCM-PopPK 解析の最終モデルにおけるネシツムマブの薬物動態パラメータの推定値を表 2.7.2.3-4 に示す。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 CLtot 及び Vss の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 0.0137 L/h（35%）及び 6.61 L（25%）であり、JFCC-PopPK 解析での結果と概ね同様であった。

表 2.7.2.3-4 JFCM-PopPK 解析の最終モデルによるネシツムマブの薬物動態パラメータの推定値

Parameter Description	**Population Estimate (%RSE)**	**Inter-Patient Variability (%RSE)**
Clearance (CL_{tot}) [a]		24.4% (5.2)
CL (L/h)	0.0111 (4.3)	
K_m (μg/mL)	16 (33.8)	
V_{max} (mg/h)	0.623 (15.3)	
Central Volume of Distribution, V_1 (L) [b]	3.27 (1.4)	17.9% (6.4)
Inter-compartmental Clearance, Q (L/h)	0.0183 (6.7)	
Peripheral Volume of Distribution, V_2 (L) [b]	3.22 (3.2)	39.9% (14.6)
Weight-CL[c] and Q [d]	0.782 (7.2)	
Weight-V_1[e] and V_2[f]	0.462 (10.6)	
Inter-Patient Variability Correlation Coefficient (CL_{tot} and V_1)	0.57 (8.6)	
Residual Error		
Additive (μg/mL)	19.3 (16.6)	
Proportional	20.9% (5.1)	

Abbreviations: CL = clearance; CL_{tot} = total clearance; K_m = concentration at which the reaction rate is at half-maximum; Q = inter-compartmental clearance; RSE= relative standard error; V_1 = central volume of distribution; V_2 = peripheral volume of distribution; V_{max} = maximum rate of a Michaelis-Menten type.

[a] Total clearance (CL_{tot}) is the sum of linear and nonlinear clearances. $CL_{tot}=CL + V_{max}/(C+K_m)$

[b] Volume at steady state (V_{ss}) is the sum of central and peripheral volumes of distribution. $V_{ss}=V_1+V_2$

[c] $CL_{ind} = CL * (bodyweight/70)^{0.782}$, [d] $Q_{ind} = Q * (bodyweight/70)^{0.782}$

[e] $V_{1,ind} = V_1 * (bodyweight/70)^{0.462}$, [f] $V_{2,ind} = V_2 * (bodyweight/70)^{0.462}$

2.7.2.3.3.3 曝露量－反応解析

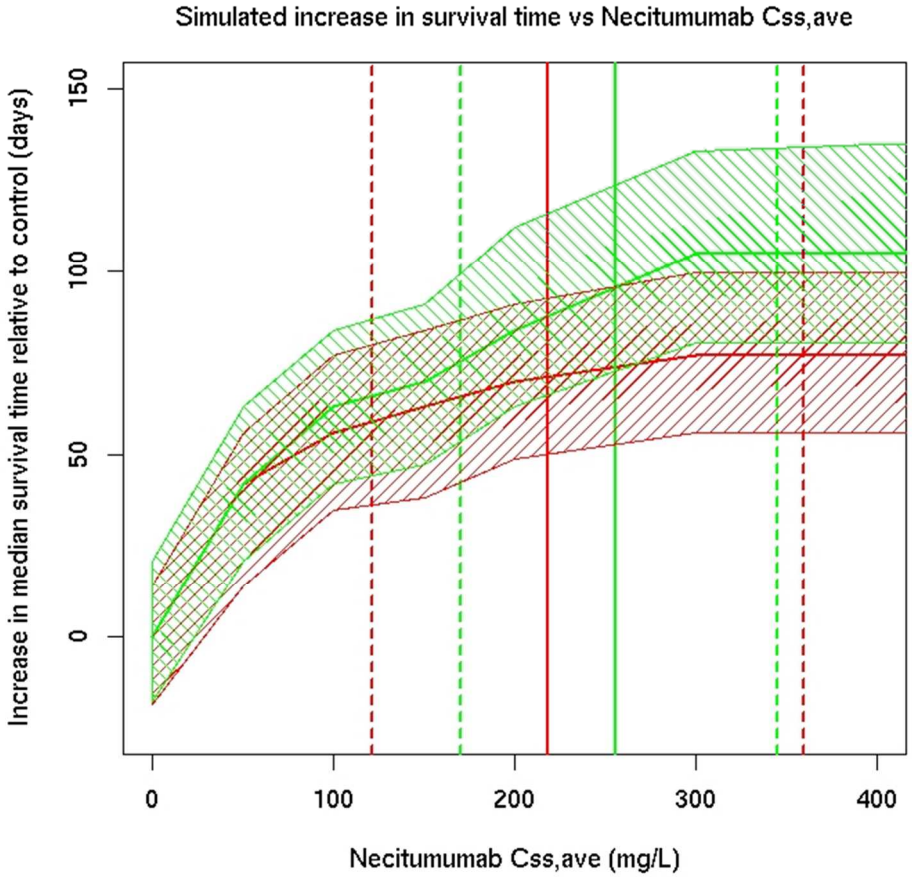
2.7.2.3.3.3.1 JFCC 試験及び JFCM 試験の併合解析

ネシツムマブの曝露量と有効性及び安全性との関連性を評価した。各被験者のネシツムマブの曝露量については、JFCM-PopPK 解析で得られた最終モデルから算出した $C_{ss,ave}$ を用いた。

2.7.2.3.3.3.1.1　　曝露量－有効性解析

有効性評価指標には全生存期間及び腫瘍径を用いた。全生存期間のハザードの予測因子として腫瘍径を組み込んだモデルにおいて、ベースラインハザード及び腫瘍縮小率に対する曝露量（$C_{ss,ave}$）の影響を評価した。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。また、本モデルの主要なパラメータに対して、試験（JFCC 試験又は JFCM 試験）を共変量として検討した結果、JFCM 試験の日本人患者では、JFCC 試験の外国人患者と比較して、ベースラインの腫瘍径が小さく、ネシツムマブによる腫瘍縮小率の E_{max} が大きいことが示唆された。

最終モデルを用いて、JFCC 試験と JFCM 試験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を図 2.7.2.3-4 に示す。いずれの試験においても、ネシツムマブの曝露量（$C_{ss,ave}$）の中央値（JFCC 試験：218 μg/mL、JFCM 試験：255 μg/mL）は 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 EC_{80}（JFCC 試験：150 μg/mL、JFCM 試験：200 μg/mL）を超えていた。



The shaded area is the 95% confidence interval of the increase in median survival time relative to control. The vertical lines (median and 90% prediction interval) show the predicted range of $C_{ss,ave}$ for patients. The red shaded area and lines are for JFCC whilst the green are for JFCM.
Abbreviations: $C_{ss,ave}$ = average serum concentration at steady state

図 2.7.2.3-4　　最終モデルによる全生存期間に関するネシツムマブの曝露量－反応曲線

2.7.2.3.3.3.1.2　　曝露量－安全性解析

安全性評価指標には、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を用いた。対照群と比較してネシツムマブ投与群の被験者では低マグネシウム血症関連事象及び発疹関連事象の発現頻度が高かったが、低マグネシウム血症関連事象又は発疹関連事象の重症度とネシツムマブの曝露量の間に関連性は認められなかった。ネシツムマブの曝露量と血栓塞栓関連事象の発現の間には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。

2.7.2.3.4　　日本人と外国人の薬物動態の比較

2.7.2.3.4.1　　ネシツムマブの薬物動態

2.7.2.3.4.1.1　　単回投与

日本人患者（JFCA 試験及び JFCM 試験）と外国人患者（JFCI 試験及び JFCJ 試験）にネシツムマブ 800 mg を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータの比較を表 2.7.2.3-5 に示す。

日本人患者及び外国人患者の両方において C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}168}$ の被験者間変動は中程度であった。全体として、ネシツムマブ 800 mg を単回静脈内投与したときの日本人患者と外国人患者の薬物動態パラメータに顕著な差は認められなかった。

表 2.7.2.3-5 日本人患者及び外国人患者にネシツムマブ 800 mg を単回静脈内投与したときのノンコンパートメント解析によるネシツムマブの薬物動態パラメータ

	Necitumumab Serum Parameters Geometric Mean (Geometric CV%)			
	JFCA	**JFCM**	**JFCI**	**JFCJ**
		Phase 1b part		
Ethnicity	Japanese	Japanese	Non-Japanese	Non-Japanese
Treatment	Necitumumab alone	Necitumumab + gemcitabine[a]+ cisplatin	Necitumumab alone	Necitumumab + gemcitabine[a] + cisplatin
Dose	800 mg	800 mg	800 mg	800 mg
N	12	6	71	12
C_{max} (μg/mL)	383 (35)	371 (32)	270 (27)	315 (23)
$AUC_{(0-168)}$ (μg•h/mL)	31900 (21)	27200 (19)	20300 (28)	22900[e] (34)
t_{max}[b] (h)	1.81 (1.70-24.9)	1.95 (0.85-6.82)	1.93 (0.82-5.08)	1.60 (0.87-7.50)
CL (L/h)	0.012[c] (21)	0.0206[g] (28)	0.0327[d] (34)	0.0303[f] (30)
V_{ss} (L)	2.78[c] (31)	2.80[g] (22)	4.72[d] (31)	3.32[f] (32)

Abbreviations: $AUC_{(0-168)}$ = area under the serum concentration versus time curve from time zero to 168 hours postdose; CL = clearance; C_{max} = maximum serum concentration; CV = coefficient of variation; N = number of subjects who had data for calculation of at least 1 PK parameter; PK = pharmacokinetic; t_{max} = time of maximum serum concentration; V_{ss} = volume of distribution at steady state.

Note: parameters in this table may be reported in units which differ from those reported in individual study tables.

a 1250 mg/m2.

b Median (minimum-maximum).

c N = 3 for CL, and V_{ss}.

d n=18, $t_{1/2}$ dependent parameters were not calculated because not enough data were available and if extrapolated AUC exceeded 30% of total AUC, parameter values were not included in summary.

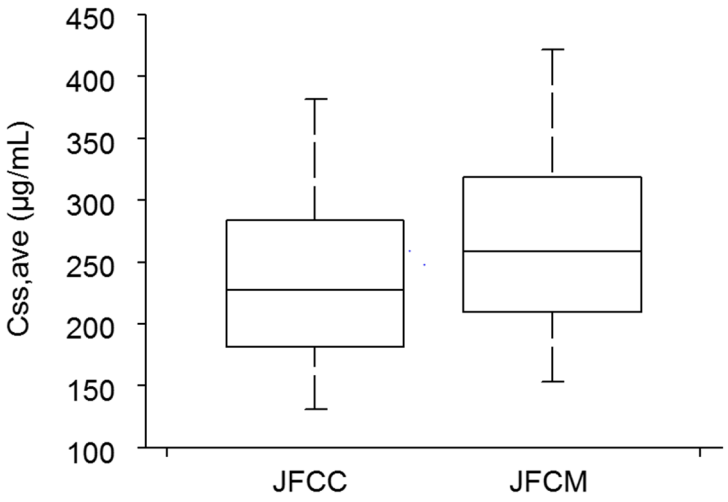
e n=11, for one patient, data after 72 hour time-point was not available.

f n=8, for 3 patients, extrapolated AUC was greater than 30% hence $t_{1/2}$ dependent parameters were not reported, for one patient, data after 72 hour time-point was not available.

g n=4, for 2 patients, extrapolated AUC was greater than 30% hence $t_{1/2}$ dependent parameters were not reported.

2.7.2.3.4.1.2 母集団薬物動態解析

JFCM-PopPK 解析での共変量解析の結果、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（第 2.7.2.3.3.2 項）。体重とネシツムマブの薬物動態に有意な関連性が認められ、JFCC 試験の外国人患者と比較して JFCM 試験の日本人患者では体重の中央値は 16.1%低かった（JFCC 試験：70.0kg、JFCM 試験：58.7 kg）。体重が中央値の患者の場合、JFCC 試験の外国人患者と比較して JFCM 試験の日本人患者ではネシツムマブの曝露量（$C_{ss,ave}$）は 12.9%高いと推定されたが、図 2.7.2.3-5 に示すとおり、JFCM 試験の日本人患者と JFCC 試験の外国人患者の $C_{ss,ave}$ の分布の大部分は重なっており、大きな違いはないと考えられた。



Abbreviation: $C_{ss,ave}$ = average serum concentration at steady state.

図 2.7.2.3-5　JFCM 試験の日本人患者及び JFCC 試験の外国人患者に 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 に投与したときの第 6 サイクルの定常状態における平均血清中ネシツムマブ濃度（$C_{ss,ave}$）の分布（箱ひげ図）

2.7.2.3.5　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肝機能（ALT、AST 及び総ビリルビン）又は腎機能（Cockcroft-Gault 式により算出したクレアチニンクリアランス）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。

2.7.2.3.6　異なる分析法（Biacore 及び ELISA による分析法）で得られた薬物動態結果の解釈

ネシツムマブ開発期間中、臨床試験の血清中ネシツムマブ濃度の測定には、Biacore による分析法と ELISA による分析法が用いられた。この 2 種類の分析法の相互比較の結果、それぞれの分析法で測定された血清中ネシツムマブ濃度は、事前に既定した同等性の基準を満たすものではなかった。第 2.7.1.1.4.1.3 項に示したとおり、両分析法の結果が同等でなかったこと、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、より信頼性が高いと考えられる 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。

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 免疫原性

2.7.2.4.1.1 ADA 分析法及び免疫原性評価用試料採取

臨床試験 10 試験すべてにおいて、ADA の分析を行うため、定められた時点で免疫原性評価用試料を採取した。各試験の治験実施計画書で規定された免疫原性評価用試料の採取時点を表 2.7.2.5-17 に示す。また、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。ADA は ELISA によるスクリーニングから中和抗体の測定までを含めた 4 段階のアプローチで測定した。TE-ADA 陽性は、投与開始後の抗体価がベースライン値の 4 倍を超えた場合、もしくはベースラインで抗体が検出されなかった被験者又はベースラインが欠測の被験者で抗体価が 20 倍を超えた場合と定義した。ADA 分析法の詳細については、第 2.7.1.1.4.2 項に示す。

2.7.2.4.1.2 免疫原性評価結果

ネシツムマブの免疫原性は、10 試験において免疫原性データが得られた 1322 例の被験者の結果を用いて評価した。各試験の免疫原性評価結果を表 2.7.2.4-1 に示す。

1322 例のうち、167 例（12.6%）において試験期間中のいずれかの時点で ADA が検出された。また、中和抗体が検出された被験者は 39 例（3.0%）であった。

1322 例中 1109 例の被験者から、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。1109 例中 84 例（7.6%）において投与開始後に ADA が検出され、38 例（3.4%）に TE-ADA が検出され、16 例（1.4%）に中和抗体が検出された。

表 2.7.2.4-1 各試験のネシツムマブ投与被験者の免疫原性評価結果

Abbreviated Study Code	Immunogenicity Evaluations Any Time (including baseline)				Post-Treatment Immunogenicity Evaluations			
	Patients Analyzed (N_{IK})	ADA-positive Patients	TE ADA−positive Patients	Neutralizing Antibody−positive Patients	Patients Analyzed with Post-treatment Samples Available	Post-Treatment ADA-positive Patients (%)[a]	TE ADA-positive Patients (%)[a]	Neutralizing Antibody−positive Patients (%)[a]
I4X-IE-JFCC [IMCL CP11-0806] SQUIRE	528	81 (15.3)	15 (2.8)	5 (0.9)	448	39 (8.7)	15 (3.3)	1 (0.2)
I4X-IE-JFCB [IMCL CP11-0805] INSPIRE	301	37 (12.3)	9 (3.0)	18 (6.0)	229	13 (5.7)	9 (3.9)	6 (2.6)
I4X-IE-JFCE [IMCL CP11-0401]	60	12 (20.0)	4 (6.7)	4 (6.7)	48	11 (22.9)	4 (8.3)	3 (6.3)
I4X-IE-JFCD [IMCL CP11-0602]	42	6 (14.3)	4 (9.5)	1 (2.4)	40	5 (12.5)	4 (10.0)	1 (2.5)
14X-IE-JFCJ [IMCL CP11-1115]	35	3 (8.6)	1 (2.9)	0 (0)	34	3 (8.8)	1 (2.9)	0 (0)
I4X-IE-JFCA [IMCL CP11-0907]	15	2 (13.3)	0 (0)	0 (0)	15	0 (0)	0 (0)	0 (0)
I4X-IE-JFCI	75	9 (12.0)	1 (1.3)	7 (9.3)	47	3 (6.4)	1 (2.1)	2 (4.3)
I4X-MC-JFCK	61	9 (14.8)	4 (6.6)	3 (4.9)	54	7 (13.0)	4 (7.4)	3 (5.6)
I4X-MC-JFCL	106	3 (2.8)	0 (0)	0 (0)	96	1 (1.0)	0 (0)	0 (0)
I4X-JE-JFCM Phase 1b	9	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Phase 2	90	5 (5.6)	0 (0)	1 (1.1)	89	2 (2.2)	0 (0)	0 (0)
Total	**1322**	**167 (12.6)**	**38 (2.9)**	**39 (3.0)**	**1109**	**84 (7.6)**	**38 (3.4)**	**16 (1.4)**

Abbreviations: ADA = anti-drug antibodies; N_{IK} = number of patients with immunogenicity data available; TE-ADA = treatment-emergent anti-drug antibodies.

[a] Percentages were calculated using the number of patients with post-treatment immunogenicity samples as the denominator.

2.7.2.4.1.2.1 JFCC 試験における免疫原性評価結果

JFCC 試験では、ネシツムマブを投与した 528 例から、試験期間中のいずれかの時点で免疫原性のデータが得られた。528 例中 81 例（15.3%）に ADA が検出され、5 例（0.9%）に中和抗体が検出された。

528 例中 448 例の被験者から、ネシツムマブ投与後の免疫原性データが得られた。448 例中 39 例（8.7%）において投与開始後に ADA が検出され、15 例（3.3%）に TE-ADA が検出され、1 例（0.2%）に中和抗体が検出された。

2.7.2.4.1.2.2 JFCM 試験における免疫原性評価結果

2.7.2.4.1.2.2.1 第 1b 相パート

JFCM 試験の第 1b 相パートでは、ネシツムマブを投与した全 9 例から試験期間中のいずれかの時点で免疫原性のデータが得られた。9 例のいずれにも ADA は検出されなかった。

2.7.2.4.1.2.2.2 第 2 相パート

JFCM 試験の第 2 相パートでは、ネシツムマブを投与した 90 例から、試験期間中のいずれかの時点で免疫原性のデータが得られた。90 例中 5 例（5.6%）に ADA が検出され、1 例（1.1%）に中和抗体が検出された。

90 例中 89 例の被験者から、ネシツムマブ投与開始後の免疫原性データが得られた。89 例中、2 例（2.2%）において投与開始後に ADA が検出された。TE-ADA 及び中和抗体は検出されなかった。

2.7.2.4.1.3 免疫原性がネシツムマブの薬物動態に及ぼす影響

実測値による散布図を用いて視覚的評価を行った結果、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。PopPK モデルにおけるネシツムマブの薬物動態に対する免疫原性の影響の評価は、JFCC-PopPK 解析報告書（第 5.3.3.5.1 項）及び JFCM-PopPK 解析報告書（第 5.3.3.5.2 項）を参照のこと。

2.7.2.4.1.4 免疫原性が安全性に及ぼす影響

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（表 2.7.2.4-1）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 及びその他の有害事象との間に関連性はなかった。ADA が検出された被験者の有害事象一覧は、JFCK 試験、JFCL 試験及び JFCM 試験は第 2.7.4.7 項、JFCA 試験、JFCE 試験、JFCD 試験及び JFCJ 試験はそれぞれの治験総括報告書（第 5.3.3.2.1 項、第 5.3.3.2.2 項、第 5.3.5.4.1 項及び第 5.3.3.4.1 項）、JFCB 試験は第 5.3.5.4.2 項、JFCC 試験は第 5.3.5.1.2 項に示した。

2.7.2.4.2 ネシツムマブが QT 間隔延長に及ぼす影響

ネシツムマブの QT/QTc 間隔への影響を評価した外国試験である JFCI 試験の結果（第 2.7.2.2.2.5 項）の概要を以下に記す。JFCI 試験では、外国人の進行固形癌患者を対象として、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 回投与した。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 間隔と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、最大耐量であるネシツムマブ 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。

また、外国人の進行又は再発の Sq CLC 患者を対象とした第 3 相試験（JFCC 試験）において、心電図の異常所見に GC+N 群及び GC 群の間で着目すべき差は認められなかった。両投与群に心電図 QT 延長の有害事象及び致死的な不整脈の発現は認められなかった（第 2.7.4.4.1.1 項）。外国人患者を対象としたその他の試験（JFCB 試験、JFCD 試験、JFCE 試験、JFCJ 試験、JFCK 試験及び JFCL 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（第 2.7.6 項）。

進行又は再発の 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 QTcF 間隔のベースラインからの 60 msec を超える延長が認められた被験者はいなかった。第 1b 相パートではコホート 1（ゲムシタビンの用量が 1000 mg/m^2）で、心電図 QT 延長の有害事象が 1 例（33.3%）に認められた。本事象の重症度はグレード 3 であった。本被験者は心電図 QT 延長の有害事象によりネシツムマブ及びゲムシタビンの投与を中止した。本被験者では Bazett 法を用いた補正 QT 間隔（corrected QT by Bazett's formula interval：QTcB 間隔）で 500 msec を超える値（511 msec）が報告されたが、同時点での心拍数は 110 bpm であり、QTcF 間隔は 480 msec 未満（463 msec）であった。本被験者は、心疾患の既往歴はなく、この他に器官別大分類別が心臓障害に該当する有害事象は認められなかった。第 1b 相パートのコホート 2（ゲムシタビンの用量が 1250 mg/m^2）で 1 例に QTcB 間隔で 500 msec を超える値（521 msec）が報告されたが、同時点での心拍数は 101 bpm であり、QTcF 間隔は 480 msec 未満（478 msec）であった。本被験者は既往歴として心筋梗塞を有していた（第 2.7.4.4.2.1 項）。JFCM 試験の第 2 相パートでは、心電図 QT 延長の有害事象の発現は GC+N 群及び GC 群ともに 1 例（1.1%）であり、本有害事象の重症度はいずれもグレード 1 であった。心電図 QT 延長の有害事象の発現割合及び重症度に両投与群の間で差は認められなかった。両投与群に致死的な不整脈は認められなかった。日本人進行固形癌患者を対象にネシツムマブ 800 mg を 3 週間ごとの Day 1 及び Day 8 に投与した JFCA 試験において、心電図 QT 延長の有害事象は認められなかった（第 2.7.6.1 項）。以上より、日本人患者を対象とした試験においても 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。

【参考文献】

該当なし