ポートラーザ点滴静注液 800mg

2.7.3　臨床的有効性

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.3　臨床的有効性 1
2.7.3.1　背景及び概観 3
2.7.3.1.1　JFCC 試験（外国第 3 相試験） 8
2.7.3.1.1.1　試験デザイン 8
2.7.3.1.1.2　対照群の選択理由 9
2.7.3.1.1.3　統計学的考察 9
2.7.3.1.1.3.1　解析対象集団 9
2.7.3.1.1.3.2　被験者数の決定 9
2.7.3.1.1.3.3　無作為化及び盲検化 10
2.7.3.1.1.3.4　感度分析 10
2.7.3.1.1.3.5　部分集団解析 10
2.7.3.1.1.4　有効性の評価項目 11
2.7.3.1.1.4.1　主要評価項目 11
2.7.3.1.1.4.2　副次評価項目 11
2.7.3.1.1.4.3　ヘルスアウトカムの評価 11
2.7.3.1.2　JFCM 試験（国内第 1b/2 相試験） 12
2.7.3.1.2.1　試験デザイン 12
2.7.3.1.2.2　対照群の選択理由 13
2.7.3.1.2.3　統計学的考察 14
2.7.3.1.2.3.1　解析対象集団 14
2.7.3.1.2.3.2　被験者数の決定 14
2.7.3.1.2.3.3　無作為化及び盲検化 15
2.7.3.1.2.3.4　感度分析 15
2.7.3.1.2.3.5　部分集団解析 15
2.7.3.1.2.4　有効性の評価項目 15
2.7.3.1.2.4.1　主要評価項目 15
2.7.3.1.2.4.2　副次評価項目 15
2.7.3.1.2.4.3　ヘルスアウトカムの評価 16
2.7.3.1.2.5　JFCC 試験と JFCM 試験のデザインの対比 16
2.7.3.1.3　その他の第 3 相、第 2 相、及び第 1 相試験 20
2.7.3.1.3.1　JFCB 試験（外国第 3 相試験） 20
2.7.3.1.3.2　JFCL 試験（外国第 2 相試験） 21
2.7.3.1.3.3　JFCK 試験（外国第 2 相試験） 21
2.7.3.1.3.4　JFCD 試験（外国第 2 相試験） 21
2.7.3.1.3.5　JFCJ 試験（外国第 2 相試験） 21
2.7.3.1.3.6　JFCA 試験（国内第 1 相試験） 22
2.7.3.1.3.7　JFCE 試験（外国第 1 相試験） 22
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 24
2.7.3.2.1　JFCC 試験（外国第 3 相試験） 24
2.7.3.2.1.1　試験対象集団 24
2.7.3.2.1.2　人口統計学的特性 27
2.7.3.2.1.3　有効性の結果 30
2.7.3.2.1.3.1　全生存期間 30
2.7.3.2.1.3.2　無増悪生存期間 33
2.7.3.2.1.3.3　奏効率及び病勢コントロール率 36
2.7.3.2.1.3.4　治療成功期間 37
2.7.3.2.1.3.5　全生存期間及び無増悪生存期間の部分集団解析 38
2.7.3.2.1.3.6　ヘルスアウトカムの評価 42
2.7.3.2.1.3.6.1　Lung Cancer Symptom Scale（LCSS） 42

2.7.3.2.1.3.6.2 EuroQol 5 Dimension（EQ-5D） 43
2.7.3.2.1.3.7 探索的評価：EGFR 蛋白発現と有効性の関係 43
2.7.3.2.1.4 東アジア／東アジア以外の部分集団解析 52
2.7.3.2.1.4.1 有効性評価の基準 52
2.7.3.2.1.4.2 被験者背景及び疾患特性 52
2.7.3.2.1.4.3 有効性の評価結果 55
2.7.3.2.2 JFCM 試験（国内第 1b/2 相試験） 60
2.7.3.2.2.1 試験対象集団 60
2.7.3.2.2.2 人口統計学的特性 63
2.7.3.2.2.3 有効性の結果（第 1b 相パート） 66
2.7.3.2.2.4 有効性の結果（第 2 相パート） 67
2.7.3.2.2.4.1 全生存期間 67
2.7.3.2.2.4.2 無増悪生存期間 70
2.7.3.2.2.4.3 奏効率及び病勢コントロール率 73
2.7.3.2.2.4.4 治療成功期間 74
2.7.3.2.2.4.5 全生存期間及び無増悪生存期間の部分集団解析 75
2.7.3.2.2.4.6 ヘルスアウトカムの評価 77
2.7.3.2.2.4.6.1 Lung Cancer Symptom Scale（LCSS） 77
2.7.3.2.2.4.6.2 EuroQol 5 Dimension（EQ-5D） 77
2.7.3.2.2.4.7 探索的評価：EGFR 蛋白発現と有効性の関係 78
2.7.3.2.3 その他の第 1 相、第 2 相、及び第 3 相試験 82
2.7.3.2.3.1 JFCB 試験（外国第 3 相試験） 82
2.7.3.2.3.1.1 有効性の結果 82
2.7.3.2.3.1.2 探索的評価：EGFR 蛋白発現と有効性の関係 83
2.7.3.2.3.2 JFCL 試験（外国第 2 相試験） 84
2.7.3.2.3.3 JFCK 試験（外国第 2 相試験） 84
2.7.3.2.3.4 JFCD 試験（外国第 2 相試験） 84
2.7.3.2.3.5 JFCJ 試験（外国第 2 相試験） 85
2.7.3.2.3.6 JFCA 試験（国内第 1 相試験） 85
2.7.3.2.3.7 JFCE 試験（外国第 1 相試験） 85
2.7.3.3. 全試験を通しての結果の比較と解析 87
2.7.3.3.1 試験対象集団 87
2.7.3.3.1.1 被験者の内訳及び解析対象集団 87
2.7.3.3.1.2 人口統計学的特性及び疾患特性 87
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 88
2.7.3.3.2.1 全生存期間及び無増悪生存期間 88
2.7.3.3.2.2 奏効率及び病勢コントロール率 92
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 93
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 97
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 100

2.7.3　臨床的有効性

略語一覧

AJCC	米国がん合同委員会
ANCOVA	共分散分析
ASBI	平均症状負担インデックス
AUC	血中濃度－時間曲線下面積
CR	完全奏効
CSR	治験総括報告書
$C_{ss,ave}$	定常状態における平均血清中ネシツムマブ濃度
CT	コンピューター断層撮影
DLT	用量制限毒性
EC_{50}	50%効果濃度
ECOG	米国東海岸癌臨床試験グループ
eCRF	電子症例報告書
EGFR	上皮成長因子受容体
E_{max}	最大効果
EQ-5D	EuroQol 5 Dimension
FAS	最大の解析対象集団
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
GTIC	全般 3 項目複合インデックス
HR	ハザード比
IDMC	独立データモニタリング委員会
IHC	免疫組織化学
ITT	intent-to-treat
IVRS	音声自動応答システム
IWRS	web 自動応答システム
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
MRI	核磁気共鳴画像
MTD	最大耐量
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
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
PP	治験実施計画書に適合した
PR	部分奏効
PS	performance status

QOL	クオリティ・オブ・ライフ
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
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
TR	translational research
VAS	視覚的評価スケール
VEGF	血管内皮増殖因子
5-FU	5-フルオロウラシル

2.7.3.1　背景及び概観

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、化学療法未治療の進行又は再発の Sq CLC 患者を対象として、ネシツムマブと化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）の併用療法の有効性及び安全性を評価した主要な外国第 3 相試験である SQUIRE 試験［I4X-IE-JFCC 試験（JFCC 試験）］、化学療法未治療の進行又は再発の Sq CLC 患者を対象として、ネシツムマブと化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）の併用療法の有効性及び安全性を国内で評価した第 1b/2 相試験である I4X-JE-JFCM 試験（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 I4X-IE-JFCA 試験（JFCA 試験）の結果を評価資料とした。

また、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として、ネシツムマブと化学療法（ペメトレキセド＋シスプラチン）の併用療法の有効性及び安全性を評価した外国第 3 相試験である INSPIRE 試験［I4X-IE-JFCB 試験（JFCB 試験）］、固形癌患者を対象とした外国第 1 相試験［I4X-IE-JFCE 試験（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）、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。

第 2.7.3 項には、主要な外国第 3 相試験である JFCC 試験及び国内第 1b/2 相試験である JFCM 試験の結果を主に要約する。その他の試験の結果は参考情報として示す。

有効性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.3.1-1 に示す。

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた臨床試験

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抵触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抵触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抵触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抵触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抵触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抵触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抵触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抵触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抵触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抵触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抵触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抵触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-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抵触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

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-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、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

2.7.3.1.1　JFCC 試験（外国第 3 相試験）

2.7.3.1.1.1　試験デザイン

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、第 3 相試験であった。

本試験の主要目的は、両投与群の全生存期間の比較であった。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。

主要な選択基準は、18 歳以上、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、化学療法未治療の患者で、米国東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）の performance status（PS）が 0～2 であり、十分な腎臓、肝臓、造血機能を有することとした。

以下の患者を除外した。

- 扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌患者
- 過去にモノクローナル抗体、シグナル伝達阻害薬、もしくは EGFR、血管内皮増殖因子（VEGF）又は VEGF 受容体を標的とした薬剤による抗がん治療を受けた患者
- 過去に進行非小細胞肺癌に対する化学療法を受けた患者（補助化学療法が無作為割付の 1 年以上前である場合は適格とする）

被験者を GC+N 群及び GC 群に 1：1 の比で無作為に割り付けた。無作為割付に際して、ECOG 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。

1 サイクルを 3 週間とし、被験者に以下の投与を行った。

- （GC+N 群のみ）ネシツムマブ：Day 1 及び Day 8 に 800 mg（固定用量）を静脈内投与
- ゲムシタビン：Day 1 及び Day 8 に 1250 mg/m^2 を静脈内投与（最大 6 サイクル）
- シスプラチン：Day 1 に 75 mg/m^2 を静脈内投与（最大 6 サイクル）

両投与群ともに、化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）を最大 6 サイクル投与した。GC+N 群では、ネシツムマブを、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投与継続できることとした。GC 群では、化学療法終了後に画像診断で PD が確認され試験終了となるまで経過観察とした。

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）ごとにコンピューター断層撮影（CT）又は核磁気共鳴画像（MRI）などの画像検査を行った。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被験者は、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。

治験薬の投与中止を判断した後でのみ、試験治療中止後の抗癌治療の実施を可とした。

2.7.3.1.1.2 対照群の選択理由

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する標準治療の 1 つであり、米国及び欧州で承認され広く用いられている。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られたため、ネシツムマブとの併用を検討する本試験の化学療法として、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。

2.7.3.1.1.3 統計学的考察

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（ECOG PS 及び地域）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［完全奏効（CR）+部分奏効（PR）］及び病勢コントロール率［CR+PR+安定（SD）］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。

2.7.3.1.1.3.1 解析対象集団

有効性の解析は、intent-to-treat（ITT）集団を対象として実施した。一部の解析については、治験実施計画書に適合した（PP）集団を対象としても実施した。また、translational research（TR）集団を対象として 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）の関係について、探索的評価を実施した。

本試験の主な解析対象集団を以下に示す。

- ITT 集団：無作為割付されたすべての被験者。投与群は、無作為割付に基づく投与群とした。
- PP 集団：ITT 集団の部分集団であり、無作為割付され、治験薬が投与されたすべての被験者のうち、試験期間中に重大な治験実施計画書違反（データベース固定前に定められた、臨床的に重要と考えられ、主要な有効性評価に影響する可能性がある違反）がない被験者。
- 安全性解析対象集団：無作為割付され、投与量を問わず治験薬（ネシツムマブ、ゲムシタビン、又はシスプラチン）を投与されたすべての被験者。被験者は、無作為割付された投与群にかかわらず、初回投与で実際に投与された薬剤に基づいた投与群に含められた。
- TR 集団：安全性解析対象集団のうち、EGFR 蛋白発現指標である H スコアの有効な値が得られたすべての被験者。

2.7.3.1.1.3.2 被験者数の決定

本試験の被験者数は、主要評価項目である全生存期間に基づき設定した。GC 群に対する GC+N 群の全生存期間の HR を 0.80、脱落率を 5%と仮定し、割付比 1：1 で無作為に割り付けるとき、有意水準 0.05（両側）で log-rank 検定による検出力を 90%とするために必要な被験者数と

して 1080 例を設定した。なお、全生存期間の中央値を GC+N 群及び GC 群でそれぞれ 13.75 ヵ月及び 11 ヵ月、組み入れ期間を 27 ヵ月、最終被験者の組み入れ後の追跡期間を 19 ヵ月と仮定した。少なくとも 844 件の全生存イベント（死亡）を観察した時点で最終解析を行うこととした。

治験実施計画書初版では、検出力を 85%とし、必要な被験者数として 947 例を設定していた。しかし、検出力を 90%確保することを可能にするため、必要被験者数を 1080 例と再設定し、治験実施計画書改訂版（第 ■ 版）に反映した。本被験者数の再設定は、当初設定していた検出力を高めることのみが目的であり、治験実施計画書初版で定義した HR 及び有意水準の設定に変更はなかった。また、変更後の検出力の値の判断について、非盲検化された有効性データや進行中の他のネシツムマブの試験の解析結果に起因したものではなかった。このことから、この変更は試験結果に影響を与えるものではないと考えた。

2.7.3.1.1.3.3　無作為化及び盲検化

被験者の組み入れには、音声自動応答システム（IVRS）又は web 自動応答システム（IWRS）を用いた。被験者を GC+N 群又は GC 群に 1：1 の比で無作為に割り付けた。無作為割付に際して、ECOG 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。

2.7.3.1.1.3.4　感度分析

有効性解析結果の頑健性を評価するため、以下の感度分析を事前に規定した。

- 非層別解析（生存解析の層別化の影響を評価するための非層別 Cox 比例ハザードモデルを用いた解析及び非層別 log-rank 検定）
- 電子症例報告書（eCRF）に報告された層別因子を用いた層別解析
- ステップワイズ法により選択した予後因子を説明変数とした Cox 回帰
- PP 集団による解析（異なる打ち切りルールを適用した無増悪生存期間の評価）

2.7.3.1.1.3.5　部分集団解析

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、地域、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。

また、東アジア地域と東アジア以外の地域の部分集団で有効性解析を実施した。それぞれの部分集団は、各被験者が組み入れられた地域又は国に基づいて、以下のとおりとした（例、韓国は韓国で組み入れられた被験者と定義した）。

- 東アジア（韓国、台湾、フィリピン、シンガポール、及びタイ）
- 東アジア以外（東アジアの国以外の全参加国）

2.7.3.1.1.4 有効性の評価項目

2.7.3.1.1.4.1 主要評価項目

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）までの期間と定義した。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。

2.7.3.1.1.4.2 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 2.7.3.1-2 に示す。PD、CR、及び PR の評価は、RECIST 1.0 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）の関係を評価した。

表 2.7.3.1-2 副次評価項目（JFCC 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.

2.7.3.1.1.4.3 ヘルスアウトカムの評価

ヘルスアウトカムの評価は、2 種類の質問票［Lung Cancer Symptom Scale（LCSS）及び EuroQol 5 Dimension（EQ-5D）］を用いて行った。各被験者は、投与開始前（無作為割付前 14 日以内）、第 1～第 6 サイクルの初回投与前、以降は PD となるまで 6 週（±3 日）ごと（化学療法中止後の画像評価時点と同時点）に評価を実施した。

LCSS（Hollen et al.1994）は、肺癌特有の症状及びその症状がクオリティ・オブ・ライフ（QOL）に及ぼす影響を評価する自己記入方式のツールであり、9 つの各項目又は要約項目について、0 を無症状とした 100 mm の視覚的評価スケール（VAS）によって評価する。

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］について、無作為化された日から最初に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）。第1～第6サイクルの各サイクルについて、LCSSスコアがベースラインより改善（15 mm以上の減少）、安定（15 mm未満の変化）、及び悪化（15 mm以上の増加）した被験者の割合を集計し、Fisherの直接確率検定を用いて投与群間で比較した（de Marinis et al. 2008）。また、LCSS 12項目の各指標について、評価時点ごとに要約統計量を示した。最も改善したベースラインからの変化量の平均値及びベースラインから最も悪化した変化量の平均値を、ベースラインのスコアを共変量とした共分散分析（ANCOVA）を用いて投与群間で比較した。

EQ-5Dはヘルスアウトカムを測定する標準化されたツールである（EuroQol Group. 1990）。EQ-5Dは2部構成であり、第1部は移動の程度、身の回り管理、ふだんの活動、痛み／不快感、及び不安／ふさぎ込みに関する5つの記述的な質問で、被験者はそれぞれの質問に対して自分の健康状態を3段階で判定する。一連の項目の比重からインデックススコアを算出し、1が最も良い健康状態、0が死亡に相当するような理論尺度で0～1となるスコアに換算する。第2部は、被験者が自分の健康状態を、0（想像できる最も悪い健康状態）から100（想像できる最も良い健康状態）の範囲で判定するVASである（Rabin et al. 2011）。EQ-5Dについて、各5項目の質問についての被験者の回答（問題なし、多少問題あり、又は非常に問題あり）の頻度と割合を示した。また、化学療法期（最大6サイクルまで）のEQ-5Dインデックススコア（Dolan. 1997）及びVASスコアの要約統計量を投与群ごとに示した。

2.7.3.1.2 JFCM試験（国内第1b/2相試験）

2.7.3.1.2.1 試験デザイン

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）を化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）（GC）と比較した、国内で実施した多施設共同、無作為化、非盲検、第1b/2相試験であった。第1b相パートは、GC+Nの忍容性評価と、第2相パートで使用するゲムシタビンの用量を決定する試験であった。第2相パートは、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と安全性を評価した。

第1b相パートの主要目的は、GC+Nの忍容性を用量制限毒性（DLT）により評価し、第2相パートで使用するゲムシタビンの用量（1000 mg/m^{2}又は1250 mg/m^2）を決定する事であった。副次目的は、GC+Nの安全性、抗腫瘍効果、薬物動態及び免疫原性を評価することであった。

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。

主要な選択基準は、20歳以上、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、化学療法未治療の患者で、ECOG PSが0又は1であり、十分な腎臓、肝臓、造血機能を有する、過去に非小細胞肺癌に対する前治療を受けていない患者とした。

<u>第1b相パート</u>

第1b相パートでは、1サイクルを3週間とし、以下の投与を行った。

- ネシツムマブ：Day 1及びDay 8に800 mg（固定用量）を静脈内投与

- ゲムシタビン：Day 1 及び Day 8 に 1000 mg/m2（コホート 1）又は 1250 mg/m2（コホート 2）を静脈内投与（最大 4 サイクル）
- シスプラチン：Day 1 に 75 mg/m2 を静脈内投与（最大 4 サイクル）

化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）を最大 4 サイクル投与した。ネシツムマブは、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投与継続できることとした。

コホート 1 の 3 例がいずれも DLT 評価期間（第 1 サイクルの 21 日間）に DLT を発現しなかった場合、コホート 2 を開始することとした。コホート 1 で 3 例中 1 例に DLT が発現した場合には、更に 3 例の被験者を追加することとした。このコホートで 2 例が DLT を発現した場合には、被験者数が計 9 例になるまで、又は 3 例が DLT を発現するまでのいずれか早い時点まで、組み入れを継続することとした。

第 2 相パート

第 2 相パートでは、被験者を GC+N 群及び GC 群に 1：1 の比で無作為に割り付けた。無作為割付に際して、ECOG PS（0／1）及び性別（女性／男性）を層別因子とした。

1 サイクルを 3 週間とし、被験者に以下の投与を行った。ゲムシタビンの用量は、第 1b 相パートの結果に基づいて決定した。

- （GC+N 群のみ）ネシツムマブ：Day 1 及び Day 8 に 800 mg（固定用量）を静脈内投与
- ゲムシタビン：Day 1 及び Day 8 に 1250 mg/m2 を静脈内投与（最大 4 サイクル）
- シスプラチン：Day 1 に 75 mg/m2 を静脈内投与（最大 4 サイクル）

両投与群ともに、化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）を最大 4 サイクル投与した。GC+N 群では、ネシツムマブを、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投与継続できることとした。GC 群では、化学療法終了後に画像診断で PD が確認され試験終了となるまで経過観察とした。

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 CT 又は MRI などの画像検査を行った。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被験者は、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。

治験薬の投与中止を判断した後でのみ、試験治療中止後の抗癌治療の実施を可とした。

2.7.3.1.2.2 対照群の選択理由

外国第 3 相試験である JFCC 試験では、Sq CLC 患者 1093 例を対象に、初回化学療法の対照群としてゲムシタビン＋シスプラチンを採用し、ネシツムマブを併用投与した場合の効果を評価した。

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、第 1b 相パートでネシツムマブ 800 mg 及びシスプラチン 75 mg/m^2 とゲムシタビン 1250 mg/m^2（3 週間サイクル）併用の忍容性が確認されたため（第 2.7.4.2.1.2.4 項）、第 2 相パートのゲムシタビンの用量として 1250 mg/m^2 を採用した。

2.7.3.1.2.3 統計学的考察

第 1b 相パートでは、治験薬（ネシツムマブ、ゲムシタビン、又はシスプラチン）を投与された被験者について奏効率（CR+PR）及び病勢コントロール率（CR+PR+SD）とその 95%信頼区間を算出した。

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（ECOG PS 及び性別）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（CR+PR）及び病勢コントロール率（CR+PR+SD）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。

2.7.3.1.2.3.1 解析対象集団

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。また、TR 集団を対象として EGFR 蛋白発現と主要な有効性指標（全生存期間、無増悪生存期間及び奏効率）の関係について、探索的評価を実施した。

本試験の主な解析対象集団を以下に示す。

- FAS：第 2 相パートで無作為割付され、治験薬（ネシツムマブ、ゲムシタビン、又はシスプラチン）を投与されたすべての被験者
- 安全性解析対象集団：第 1b 相パート及び第 2 相パートで治験薬（ネシツムマブ、ゲムシタビン、又はシスプラチン）を投与されたすべての被験者。被験者は、無作為割付された投与群にかかわらず、初回投与で実際に投与された薬剤に基づいた投与群に含められた。
- TR 集団：FAS のうち、有効な免疫組織化学（IHC）評価結果が得られたすべての被験者。

2.7.3.1.2.3.2 被験者数の決定

<u>第 1b 相パート</u>

第 1b 相パートの被験者数は 3+3 デザインを参考に計画し、少なくとも 9 例（コホート 1 に 3 例、コホート 2 に 6 例）を登録することとした。

<u>第 2 相パート</u>

第 2 相パートの被験者数は、主要評価項目である全生存期間に基づき 180 例（被験者を 1：1 の比で GC+N 群又は GC 群に無作為に割り付ける）とした。全生存期間の中央値を、JFCC 試験

と同様に、GC+N 群及び GC 群でそれぞれ 13.75 ヵ月及び 11 ヵ月（HR=0.80）と仮定した。また、組み入れ期間を 23 ヵ月、追跡期間を 15 ヵ月と仮定した。被験者数を 180 例（137 イベント）とした場合、有意水準 0.2（片側）の log-rank 検定で両投与群の HR 0.80 を検出する際の検出力は 68%となる。また、被験者数を 180 例としたときの HR の推定値が 0.9 より小さくなる確率及び GC+N 群で生存期間中央値が長くなる確率は、それぞれ 76%及び 85%である。少なくとも 137 件の全生存イベント（死亡）を観察した時点で最終解析を行うこととし、脱落率を 5%と仮定した。

2.7.3.1.2.3.3 無作為化及び盲検化

第 1b 相パート

適格性を確認した上で、各被験者にコホート（コホート 1：ゲムシタビン 1000 mg/m^2 又はコホート 2：ゲムシタビン 1250 mg/m^2）を割り当てた。

第 2 相パート

被験者の組み入れには、IWRS を用いた。被験者を GC+N 群又は GC 群に 1：1 の比で無作為に割り付けた。無作為割付に際して、ECOG PS（0 と 1）及び性別を層別因子とした。

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（第 2.7.3.1.1.3.3 項）。

2.7.3.1.2.3.4 感度分析

有効性解析結果の頑健性を評価するため、画像検査結果が欠測の場合に画像検査欠測日を無増悪生存イベントとした解析、及び画像検査で PD が確認される前に別の抗癌剤治療を開始した患者の PD 確認日を無増悪生存イベントとした解析を実施した。

2.7.3.1.2.3.5 部分集団解析

年齢（65 歳未満／65 歳以上、70 歳未満／70 歳以上）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。

2.7.3.1.2.4 有効性の評価項目

2.7.3.1.2.4.1 主要評価項目

第 2 相パートの主要評価項目は全生存期間とした。

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）までの期間と定義した。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。

2.7.3.1.2.4.2 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 2.7.3.1-3 に示す。PD、CR、及び PR の評価は、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、無増悪生存期間及び奏効率）の関係を評価した。

表 2.7.3.1-3 副次評価項目（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.

2.7.3.1.2.4.3 ヘルスアウトカムの評価

第 2 相パートに登録された被験者を対象に、妥当性が確認されている LCSS と EQ-5D の日本語版を使用してヘルスアウトカムを評価した。被験者は、治療開始前（無作為割付前 14 日以内）、第 2～第 4 サイクルの初回投与前、以降は GC+N 群では 2 サイクルごとに評価を実施した。GC+N 群では、治験薬投与中止後 PD まで 6 週ごと（画像評価の各来院時）、GC 群では化学療法中止後 PD まで 6 週ごと（画像評価の各来院時）に評価を実施した。

LCSS の各項目、ASBI、及び全 9 項目の平均値について要約統計量を算出した。ASBI 及び全 9 項目の平均値について、無作為化された日から最初に悪化が認められた日までの期間を Kaplan-Meier 法で解析し、HR 及び 95%信頼区間を非層別 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。

EQ-5D について、EQ-5D インデックススコア及び VAS スコアの要約統計量を算出した。

2.7.3.1.2.5 JFCC 試験と JFCM 試験のデザインの対比

外国第 3 相試験である JFCC 試験と国内第 1b/2 相試験である JFCM 試験のデザインの対比を表 2.7.3.1-4 に示す。

JFCC 試験では ECOG PS が 0～2 の 18 歳以上の被験者を対象としたが、JFCM 試験では ECOG PS が 0 又は 1 の 20 歳以上の被験者を対象としたこと、及び JFCC 試験では過去の術後補助レジメンの最終投与が無作為割付の 1 年以上前である場合は術後補助化学療法を受けた患者も適格としたほかは、JFCC 試験と JFCM 試験の主な選択・除外基準は同じであった。また、JFCC 試験と JFCM 試験の第 2 相パートで用いた治験薬の用法・用量も同じであった。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。いずれも、最新の National Comprehensive Cancer Network（NCCN）のガイドラインに記載されてい

る、転移性非小細胞肺癌患者に対する初回化学療法としてのゲムシタビン＋シスプラチンの投与サイクル数の範囲内（4～6 サイクル）である（NCCN 2018）。また、第 3 世代抗癌剤とプラチナ製剤との併用について、3 サイクル又は 4 サイクルと 6 サイクルとを比較した結果、いずれも 1 年生存率又は全生存期間は同等であり、かつ毒性は前者が軽いと報告されている（Park et al. 2007; von Plessen et al. 2006; 日本肺癌学会. 2017）。

表 2.7.3.1-4　JFCC 試験と JFCM 試験のデザインの対比

	JFCC 試験（外国）	JFCM 試験（国内）
試験デザイン	非盲検、無作為化、2 群、多施設共同	第 1b 相パート：非盲検、用量漸増試験 第 2 相パート：非盲検、無作為化、2 群、多施設共同
相	第 3 相	第 1b/2 相
被験者数	無作為化（ITT 集団）：1093 例（GC+N 群 545 例、GC 群 548 例） 投与（安全性解析対象集団）：1079 例（GC+N 群 538 例、GC 群 541 例）	第 1b 相パート：投与（安全性解析対象集団）：9 例 第 2 相パート：無作為化後投与（FAS）：181 例（GC+N 群 90 例、GC 群 91 例）
主要目的	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を全生存期間により評価する。	第 1b 相パート：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）に併用した際の安全性と忍容性を DLT により評価し、第 2 相パートで使用するゲムシタビンの用量を決定する。 第 2 相パート：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を全生存期間により評価する。
投与方法	• ネシツムマブ：3 週間サイクルの Day 1 及び Day 8 に 800 mg を 50 分以上かけて静脈内投与する。 • ゲムシタビン：3 週間サイクルの Day 1 及び Day 8 に 1250 mg/m^2 を 30 分かけて静脈内投与する（最大 6 サイクル）。 • シスプラチン：3 週間サイクルの Day 1 に 75 mg/m^2 を 120 分かけて静脈内投与する（最大 6 サイクル）。	• ネシツムマブ：3 週間サイクルの Day 1 と Day 8 に 800 mg を 50 分かけて静脈内投与する。 • ゲムシタビン：3 週間サイクルの Day 1 と Day 8 に 1250 mg/m^2（第 1b 相パートでは 1000 又は 1250 mg/m^2）を約 30 分かけて静脈内投与する（最大 4 サイクル）。 • シスプラチン：3 週間サイクルの Day 1 に 75 mg/m^2 を約 120 分かけて静脈内投与する（最大 4 サイクル）。
投与期間	• 両投与群ともに、治験薬を最大 6 サイクル投与した。GC+N 群では、ネシツムマブを、画像検査による PD、許容できない毒性の発現、同意の撤回、又は治験担当医師の判断による中止まで、最大サイクル数を設定せず、投与継続できることとした。	• 両投与群ともに、治験薬を最大 4 サイクル投与した。GC+N 群では、ネシツムマブを、画像検査による PD、許容できない毒性の発現、同意の撤回、又は治験担当医師の判断による中止まで、最大サイクル数を設定せず、投与継続できることとした。

	JFCC 試験（外国）	JFCM 試験（国内）
主な選択基準	• 18 歳以上の男女 • 組織診又は細胞診により Sq CLC であることが確認されている進行又は再発の非小細胞肺癌患者（AJCC7 に基づく） • ECOG PS が 0～2 であり、十分な腎臓、肝臓、血液学的機能を有する患者 • 過去に実施された治療による臨床的に重要なすべての毒性が、NCI-CTCAE 第 3.0 版のグレード 1 以下に回復している患者 （右に対応する内容は除外基準で除外される項目として規定）	• 20 歳以上の男女 • 組織診により Sq CLC であることが確認されている進行又は再発の非小細胞肺癌患者（AJCC7 に基づく） • ECOG PS が 0 又は 1 であり、十分な腎臓、肝臓、血液学的機能を有する患者 • 過去に実施された治療による臨床的に重要なすべての毒性が、NCI-CTCAE 第 4.0 版のグレード 1 以下に回復している患者 • 過去に非小細胞肺癌に対する抗癌治療を受けていない患者 （例：手術、胸部放射線療法、全身化学療法及び標的療法）
主な除外基準	• 過去にモノクローナル抗体、シグナル伝達阻害薬、又は EGFR、VEGF もしくは VEGF 受容体を標的とした治療法による抗癌治療を受けた患者 • 過去に進行非小細胞肺癌に対する化学療法を受けた患者（術後補助化学療法を受けた患者は、過去の術後補助レジメンの最終投与が無作為割付の 1 年以上前である場合は適格とする）	（左に対応する内容は選択基準で除外される項目として規定） （左に対応する内容は選択基準で除外される項目として規定）

略語： AJCC7 = 米国がん合同委員会癌病期分類指針第 7 版、CTCAE = 有害事象共通用語規準、DLT = 用量制限毒性、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、FAS = 最大の解析対象集団、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、ITT = intent-to-treat、NCI = 米国国立癌研究所、PD = 疾患進行、PS = performance status、SD = 安定、Sq CLC =［肺癌（扁平上皮癌）、扁平上皮非小細胞肺癌］、VEGF = 血管内皮増殖因子

2.7.3.1.3 その他の第 3 相、第 2 相、及び第 1 相試験

本項にはその他の第 3 相試験、第 2 相試験、及び第 1 相試験の試験デザインの要約を示し、詳細は第 2.7.6 項に記載した。

2.7.3.1.3.1 JFCB 試験（外国第 3 相試験）

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）との併用療法（PC+N）を化学療法（ペメトレキセド＋シスプラチン）（PC）と比較した多施設共同、無作為化、非盲検、第 3 相試験であった。

本試験の主要目的は、両投与群の全生存期間の比較であった。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の評価を行った。

被験者を PC+N 群及び PC 群に 1：1 の比で無作為に割り付けた。無作為割付に際して、喫煙歴（非喫煙者／軽度喫煙経験者／喫煙者）、ECOG PS（0～1／2）、組織型（腺癌及び大細胞癌／その他）、及び地域［北米、欧州及びオーストラリア／南米、南アフリカ及びアジア（インド）］を層別因子とした。

1 サイクルを 3 週間とし、被験者に以下の投与を行った。

- （PC+N 群のみ）ネシツムマブ：Day 1 及び Day 8 に 800 mg（固定用量）を静脈内投与
- ペメトレキセド：Day 1 に 500 mg/m^2 を静脈内投与（最大 6 サイクル）
- シスプラチン：Day 1 に 75 mg/m^2 を静脈内投与（最大 6 サイクル）

両投与群ともに、化学療法（ペメトレキセド＋シスプラチン）を最大 6 サイクル投与した。PC+N 群では、ネシツムマブを、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投与継続できることとした。

本試験の当初計画された被験者数は 947 例であった。この被験者数では、有意水準 0.05（両側）の log-rank 検定で両投与群の HR 0.80 を 85%の検出力で検出可能であると想定された。最終解析は、少なくとも全生存期間の 723 イベント（死亡）が発生した時点で実施する予定であった。

本試験では 633 例を組み入れた後、独立データモニタリング委員会（IDMC）が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たため、治験依頼者は被験者の組み入れを早期に中止した（第 2.7.4.2.1.6.1.3 項）。PC+N 群で第 2 サイクルの投与を完了していない被験者のネシツムマブ投与を中止し、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。

本試験の最終的な被験者数は 633 例であった。この被験者数では、有意水準 0.025（片側）の log-rank 検定で両投与群の HR 0.80 を 67.6%の検出力で検出可能となる。最終解析は、少なくとも期間 474 件の全生存イベント（死亡）が発生した時点で実施することとした。

2.7.3.1.3.2 JFCL 試験（外国第 2 相試験）

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、ネシツムマブと化学療法（パクリタキセル＋カルボプラチン）の併用療法（TC+N）を化学療法（パクリタキセル＋カルボプラチン）（TC）を比較した多施設共同、無作為化、非盲験、第 2 相試験であった。

本試験の主要目的は奏効率の評価とした。副次目的は全生存期間、無増悪生存期間、病勢コントロール率、腫瘍の大きさの変化、薬物動態、安全性及びネシツムマブの免疫原性の評価とした。

1 サイクルを 3 週間とし、TC+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、TC+N 群及び TC 群のいずれもパクリタキセル 200 mg/m^2 及びカルボプラチン［目標血中濃度－時間曲線下面積（AUC）=6］を Day 1 に静脈内投与した。両投与群ともに、化学療法（パクリタキセル＋カルボプラチン）を最大 6 サイクル投与した。TC+N 群では、ネシツムマブを、画像検査による PD 又は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投与継続できることとした。

2.7.3.1.3.3 JFCK 試験（外国第 2 相試験）

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）を評価した多施設共同、非盲験、単群、第 2 相試験であった。

本試験の主要目的は奏効率の評価とした。副次目的は全生存期間、無増悪生存期間、病勢コントロール率、腫瘍の大きさの変化、薬物動態、安全性及びネシツムマブの免疫原性の評価とした。

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 に静脈内投与し、ゲムシタビン 1250 mg/m^2 を Day 1 及び Day 8 に、シスプラチン 75 mg/m^2 を Day 1 に静脈内投与した。

化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）を最大 6 サイクル投与した。ネシツムマブのみ画像検査による 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投与継続できることとした。

2.7.3.1.3.4 JFCD 試験（外国第 2 相試験）

JFCD 試験は、局所進行又は転移性結腸・直腸癌患者を対象に、初回化学療法としてのネシツムマブと modified 5-フルオロウラシル（5-FU）＋フォリン酸＋オキサリプラチン化学療法（mFOLFOX-6）の併用療法を評価した多施設共同、非盲検、単群、第 2 相試験であった。

本試験の主要目的は奏効率の評価とした。副次目的は全生存期間、無増悪生存期間、奏効期間、薬物動態、治療反応と腫瘍組織の *KRAS* 変異の有無の関連性の探索的解析とした。

1 サイクルを 2 週間とし、ネシツムマブ 800 mg、オキサリプラチン 85 mg/m^2、及びフォリン酸 400 mg/m^2 を Day 1 に静脈内投与し、5-FU 400 mg/m^2 を Day 1 にボーラス投与、並びに 5-FU 2400 mg/m^2 を Day 1 から 46 時間かけて持続点滴静注した。

治験薬を画像検査による PD 又はその他の中止基準に抵触するまで継続投与した。

2.7.3.1.3.5 JFCJ 試験（外国第 2 相試験）

JFCJ 試験は、標準治療が無効又は標準治療がない進行固形癌患者を対象に、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）を評価した多施設共同、非盲検、

逐次デザイン、対照をおかない、第 2 相、薬物相互作用試験であった。本試験は 3 週間の薬物動態評価期及びその後の併用投与期の 2 期で構成された。また、本試験はプロセス C（JFCC 試験で使用した治験薬に用いた原薬の製造方法）によるネシツムマブ製剤を投与したコホート 1、及び新たな製法であるプロセス D（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投与したコホート 2 の 2 群を設定した。

本試験の主要目的は、コホート 1 の被験者にネシツムマブを単独投与したとき、及び化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）とネシツムマブを併用投与したときの薬物動態及び薬物相互作用の評価とした。副次目的は、ネシツムマブを化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）と併用投与したときの抗腫瘍活性及び安全性の評価、並びにコホート 1 及びコホート 2 のネシツムマブの薬物動態及び免疫原性の評価とした。

薬物動態評価期には、1 サイクルを 3 週間とし、ネシツムマブ 800 mg を Day 3 に静脈内投与し、ゲムシタビン 1250 mg/m^2 及びシスプラチン 75 mg/m^2 を Day 1 に静脈内投与した。

併用投与期には、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 に静脈内投与し、ゲムシタビン 1250 mg/m^2 を Day 1 及び Day 8 に、シスプラチン 75 mg/m^2 を Day 1 に静脈内投与した。

化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）を最大 6 サイクル投与した。ネシツムマブのみ画像検査による 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投与継続できることとした。

2.7.3.1.3.6 JFCA 試験（国内第 1 相試験）

JFCA 試験は、標準治療が無効又は標準治療がない進行固形癌患者を対象に、ネシツムマブを投与した単一施設、非盲検、被験者間用量漸増、単群、国内第 1 相試験であった。

本試験の主要目的は、3 週間ごとの Day 1 及び Day 8 又は 2 週間ごとにネシツムマブを投与したときの安全性及び薬物動態の検討であった。また、探索的目的としてネシツムマブ単独投与の抗腫瘍活性を評価した。

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 1）、800 mg を 2 週間ごとに投与（コホート 2）、又は 800 mg を 3 週間ごとの Day 1 及び Day 8 に投与（コホート 3）した。

ネシツムマブを画像検査による PD 又はその他の中止基準に抵触するまで継続投与した。

2.7.3.1.3.7 JFCE 試験（外国第 1 相試験）

JFCE 試験は、標準治療が無効又は標準治療がない外国人進行固形癌患者を対象に、ネシツムマブを投与した多施設共同、非盲検、被験者間用量漸増、2 群、第 1 相試験であった。

本試験の主要目的は、ネシツムマブ単独投与の最大耐量（MTD）の検討であった。副次目的は、ネシツムマブを単独投与したときの薬物動態、免疫原性及び抗腫瘍活性の評価とした。

本試験は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行った薬物動態評価期及びその後の投与期の 2 期で構成された。また、1 サイクルを 6 週間とし、ネシツムマブ 100、200、400、600、800、又は 1000 mg を週 1 回静脈内投与した A 群（1 サ

イクルで 6 回投与）、及びネシツムマブ 100、200、400、600、800、又は 1000 mg を 2 週間に 1 回静脈内投与した B 群（1 サイクルで 3 回投与）の 2 群を設定した。

ネシツムマブを画像検査による PD 又はその他の中止基準に抵触するまで継続投与した。

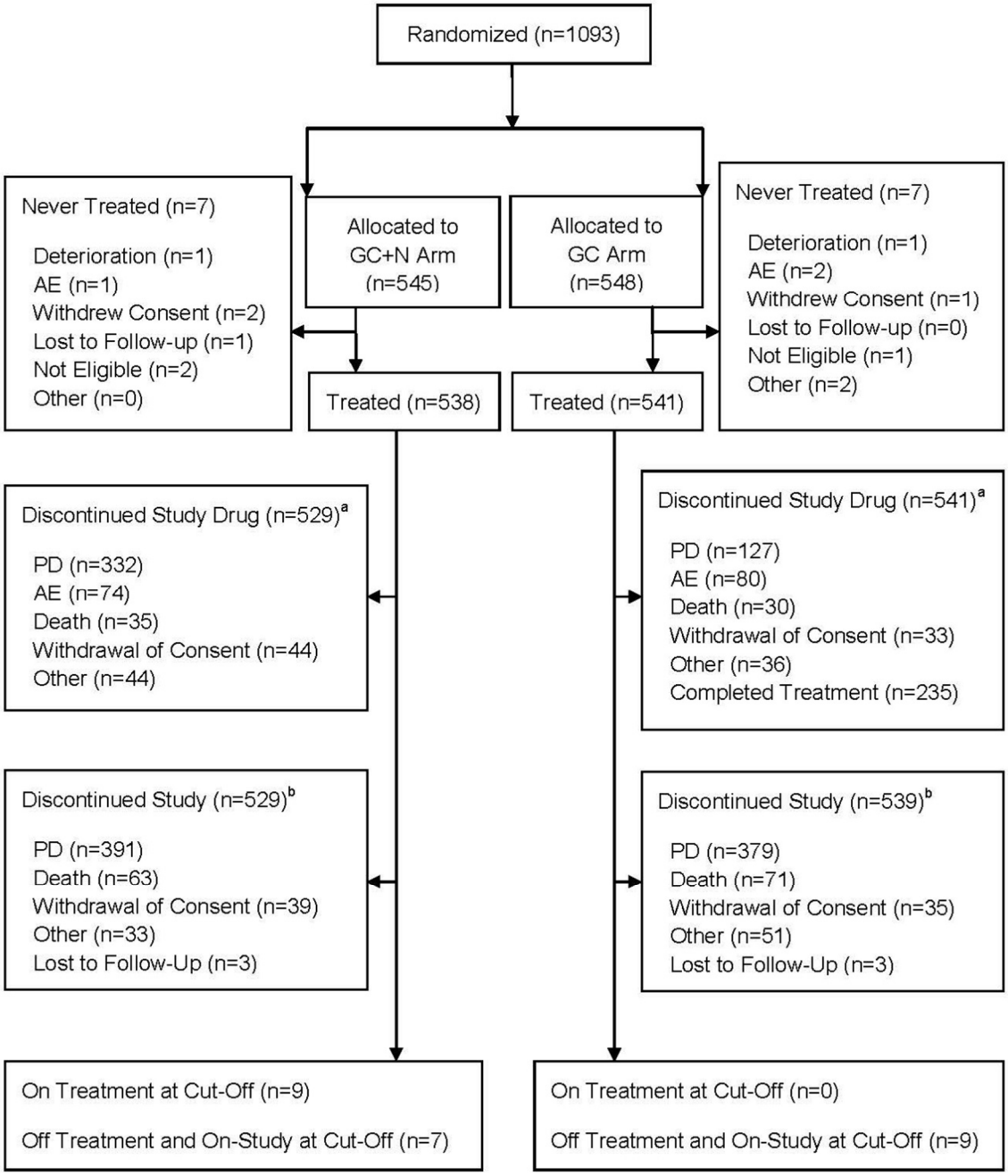
2.7.3.2　個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1　JFCC 試験（外国第 3 相試験）

2.7.3.2.1.1　試験対象集団

JFCC 試験の被験者の内訳を図 2.7.3.2-1 に示す。

本試験は 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）を ITT 集団とした。



Abbreviations: AE = adverse event; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; n = number of patients; PD = progressive disease.

a Differences between arms in terms of patients discontinuing treatment due to PD and withdrawal of consent are attributable to the study design (i.e., patients in the GC+N Arm were planned to receive 6 cycles of chemotherapy plus necitumumab followed by necitumumab monotherapy until PD or other withdrawal criteria were met, while patients in the GC Arm were planned to receive a maximum of 6 cycles of chemotherapy and then followed for disease progression).

b Discontinuation of all assessments following PD or for other reasons.

図 2.7.3.2-1　被験者の内訳（JFCC 試験）

ITT 集団の被験者の内訳を表 2.7.3.2-1 に示す。

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。GC+N 群の 7 例（1.3%）及び GC 群の 9 例（1.6%）は、治

験薬は投与されていないが、試験は継続中（画像検査による PD の追跡調査又は安全性の追跡調査を実施中）であった。

死亡、病状悪化及び有害事象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、試験期間全体で画像検査による PD 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 57.6%及び 19.0%であり、GC+N 群で GC 群より高かった。なお、化学療法期のみでは、画像検査による PD 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 18.0%及び 19.0%であり、投与群間の明らかな差はなかった。

画像検査による PD、死亡、病状悪化、又は同意撤回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。

治験実施計画書からの重大な逸脱があった被験者は各投与群 5 例（いずれも 0.9%）であり、わずかであった［JFCC 試験治験総括報告書（CSR）Section 10.3、第 5.3.5.1.2 項］。

表 2.7.3.2-1 被験者の内訳（ITT 集団 – JFCC 試験）

Disposition	GC+N N = 545 n (%)	GC N = 548 n (%)	Total N = 1093 n (%)
Treated	538 (98.7)	541 (98.7)	1079 (98.7)
Never Treated	7 (1.3)	7 (1.3)	14 (1.3)
On Treatment[a]	9 (1.7)	0	9 (0.8)
Reason for Discontinued from Treatment[a,b]	**529 (97.1)**	**541 (98.7)**	**1070 (97.9)**
Due to Radiographically Documented PD	314 (57.6)	104 (19.0)	418 (38.2)
Due to Symptomatic Deterioration	18 (3.3)	23 (4.2)	41 (3.8)
Due to Death	35 (6.4)	30 (5.5)	65 (5.9)
Due to Withdrawal of Consent[c]	44 (8.1)	33 (6.0)	77 (7.0)
Due to an Adverse Event	74 (13.6)	80 (14.6)	154 (14.1)
Due to Completion of Therapy	NA	235 (42.9)	235 (21.5)
Due to Loss to Follow-Up	5 (0.9)	0	5 (0.5)
Due to Other Reasons	39 (7.2)	36 (6.6)	75 (6.9)
Off Treatment but On Study Evaluation[a,d]	**7 (1.3)**	**9 (1.6)**	**16 (1.5)**
Discontinued from Study[a,d]	**529 (97.1)**	**539 (98.4)**	**1068 (97.7)**
Due to Radiographically Documented PD	371 (68.1)	348 (63.5)	719 (65.8)
Due to Symptomatic Deterioration	20 (3.7)	31 (5.7)	51 (4.7)
Due to Death	63 (11.6)	71 (13.0)	134 (12.3)
Due to Withdrawal of Consent[c]	39 (7.2)	35 (6.4)	74 (6.8)
Due to Loss to Follow-Up	3 (0.6)	3 (0.5)	6 (0.5)
Due to Other Reasons	33 (6.1)	51 (9.3)	84 (7.7)

Abbreviations: GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; ITT = intent-to-treat; N = number of randomized patients; n = number of patients in category; NA = not applicable; PD = progressive disease.

a As of data cutoff date.

b Primary reason for discontinuation as assigned by the investigator; for this analysis, adverse events, progression of disease, and death are considered as separate events.

c Includes patients who withdrew from treatment but permitted subsequent follow-up as well as those who withdrew from treatment and subsequent follow-up.

d "On Study" defined as still under going study assessements for efficacy and safety; "Discontinued from Study" is defined as discontinuation of all assessments following PD or for other reasons.

2.7.3.2.1.2　人口統計学的特性

ITT 集団のベースラインの人口統計学的特性を表 2.7.3.2-2 に、ベースラインの疾患特性を表 2.7.3.2-3 に、原疾患に対する前治療を表 2.7.3.2-4 に示す。

被験者は、男性が 83.1%、女性が 16.9%であり、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ていた。ベースラインの ECOG PS が 0 又は 1 の被験者の割合（GC+N 群 91.0%、GC 群 91.2%）、アジア人の割合（GC+N 群 7.9%、GC 群 7.7%）など、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。

なお、本試験の試験期間中に被験者の適格性の判定に用いた AJCC 癌病期分類指針が第 6 版から第 7 版に改版され、本試験の対象患者の一部である「細胞診により確定した悪性胸水を伴う IIIb 期（第 6 版）」は、第 7 版では「IV 期」に含まれた。このため、本試験の試験対象集団の選択基準に実質的な変更はなかった（JFCC 試験 CSR Section 9.8.1.1、第 5.3.5.1.2 項）。癌病期分類指針の改版前に組み入れた「細胞診により確定した悪性胸水を伴う IIIb 期」（第 6 版）の被験者は、表 2.7.3.2-3 では投与前の疾患状態を「IV 期」として集計した。また、癌病期分類指針の改版前に組み入れられた、悪性胸水を伴わない被験者は、投与前の疾患状態を「IIIb 期」（第 6 版）として集計した。

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。

表 2.7.3.2-2 ベースラインの人口統計学的特性（ITT 集団 － JFCC 試験）

Characteristic	GC+N N = 545	GC N = 548	Total N = 1093
Age (years)			
Median	62.0	62.0	62.0
Min-Max	32 – 84	32 - 86	32 - 86
Age Group, n (%)			
<65 years	332 (60.9)	340 (62.0)	672 (61.5)
≥65 years	213 (39.1)	208 (38.0)	421 (38.5)
<70 years	437 (80.2)	451 (82.3)	888 (81.2)
≥70 years	108 (19.8)	97 (17.7)	205 (18.8)
Sex, n (%)			
Male	450 (82.6)	458 (83.6)	908 (83.1)
Female	95 (17.4)	90 (16.4)	185 (16.9)
ECOG PS at baseline, n (%)			
0	164 (30.1)	180 (32.8)	344 (31.5)
1	332 (60.9)	320 (58.4)	652 (59.7)
2	49 (9.0)	47 (8.6)	96 (8.8)
Race, n (%)			
White	457 (83.9)	456 (83.2)	913 (83.5)
Asian	43 (7.9)	42 (7.7)	85 (7.8)
Black or African American	5 (0.9)	6 (1.1)	11 (1.0)
All Others[a]	40 (7.3)	44 (8.0)	84 (7.7)
Smoking History, n (%)			
Ex-Light Smoker	18 (3.3)	26 (4.7)	44 (4.0)
Non-Smoker	26 (4.8)	27 (4.9)	53 (4.8)
Smoker	500 (91.7)	495 (90.3)	995 (91.0)
Geographic Region, n (%)			
North America, Europe, Australia	472 (86.6)	475 (86.7)	947 (86.6)
South America, South Africa, India	30 (5.5)	32 (5.8)	62 (5.7)
Eastern Asia	43 (7.9)	41 (7.5)	84 (7.7)

Abbreviations: ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF = electronic case report form; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; ITT = intent-to-treat; N = number of randomized patients; n = number of patients in category.

a Including eCRF categories “American Indian or Alaska Native,” “Native Hawaiian or Other Pacific Islander,” “Multiple Race,” and “Other.”

表 2.7.3.2-3 ベースラインの疾患特性（ITT 集団 － JFCC 試験）

	GC+N N = 545	GC N = 548	Total N = 1093
Duration of Disease (months)[a]			
Mean (SD)	3.8 (10.7)	3.4 (10.0)	3.6 (10.4)
Median	0.7	0.7	0.7
Min-Max	0.0 – 107.3	0.0 – 105.5	0.0 – 107.3
Disease Stage at Study Entry[b], n (%)			
IIIb without malignant pleural effusion (AJCC 6)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
IV[c]	543 (99.6)	546 (99.6)	1089 (99.6)
Missing	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
Disease Histology, n (%)			
Squamous	543 (99.6)	545 (99.5)	1088 (99.5)
Other Histology[d]	2 (0.4)	3 (0.5)	5 (0.5)
Number of Metastatic Organ Systems, n (%)			
1 organ system	51 (9.4)	50 (9.1)	101 (9.2)
2 organ systems	193 (35.4)	193 (35.2)	386 (35.3)
>2 organ systems	301 (55.2)	304 (55.5)	605 (55.3)
Sites of Metastatic Disease, n (%)			
Bone	120 (22.0)	131 (23.9)	251 (23.0)
Brain	28 (5.1)	30 (5.5)	58 (5.3)
Liver	109 (20.0)	117 (21.4)	226 (20.7)
Lung	453 (83.1)	453 (82.7)	906 (82.9)
Lymph Nodes	431 (79.1)	451 (82.3)	882 (80.7)
Peritoneal	20 (3.7)	17 (3.1)	37 (3.4)
Pleural	149 (27.3)	155 (28.3)	304 (27.8)
Skin	9 (1.7)	8 (1.5)	17 (1.6)
Soft Tissue	23 (4.2)	21 (3.8)	44 (4.0)
Other	156 (28.6)	146 (26.6)	302 (27.6)

Abbreviations: AJCC6 = American Joint Committee on Cancer Staging Manual sixth edition; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; ITT = intent-to-treat; N = number of randomized patients; n = number of patients in category; SD = standard deviation.

a Duration of disease is the time from initial diagnosis until date of randomization.

b Per AJCC Staging Manual, edition effective at the time of randomization (Sixth or Seventh Edition).

c Includes patients with Stage IIIb disease with malignant pleural effusion, defined as Stage IV under AJCC7.

d No confirmation of squamous non-small cell lung cancer (considered as major protocol deviation).

表 2.7.3.2-4 原疾患に対する前治療（ITT 集団 ― JFCC 試験）

	GC+N N = 545 n (%)	GC N = 548 n (%)	Total N = 1093 n (%)
Any Prior Surgery	117 (21.5)	106 (19.3)	223 (20.4)
Any Prior Radiotherapy	42 (7.7)	46 (8.4)	88 (8.1)
Any Prior (Adjuvant/Neoadjuvant) Systemic Therapy	23 (4.2)	17 (3.1)	40 (3.7)
Carboplatin-Paclitaxel	7 (1.3)	5 (0.9)	12 (1.1)
Cisplatin-Docetaxel	1 (0.2)	4 (0.7)	5 (0.5)
Cisplatin-Gemcitabine	3 (0.6)	0	3 (0.3)
Cisplatin-Vinorelbine	9 (1.7)	4 (0.7)	13 (1.2)
Docetaxel	2 (0.4)	0	2 (0.2)
Other	5 (0.9)	7 (1.3)	12 (1.1)

Abbreviations: GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; ITT = intent-to-treat; N = number of randomized patients; n = number of patients in category.

2.7.3.2.1.3 有効性の結果

2.7.3.2.1.3.1 全生存期間

全生存期間の結果を表 2.7.3.2-5 に、全生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-2 に示す。

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、GC+N 群及び GC 群（以下同順）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。

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。

追跡期間（無作為化された日から死亡又は打ち切り日までの期間）の中央値はそれぞれ 25.2 ヵ月（95%信頼区間：23.7～27.1）及び 24.8 ヵ月（95%信頼区間：22.8～28.3）であった。追跡不能例はそれぞれ 16 例（2.9%）及び 15 例（2.7%）であり、全生存期間の主要解析のための追跡調査への同意撤回はそれぞれ 23 例（4.2%）及び 20 例（3.6%）であった。

表 2.7.3.2-5　全生存期間（ITT 集団 － JFCC 試験)

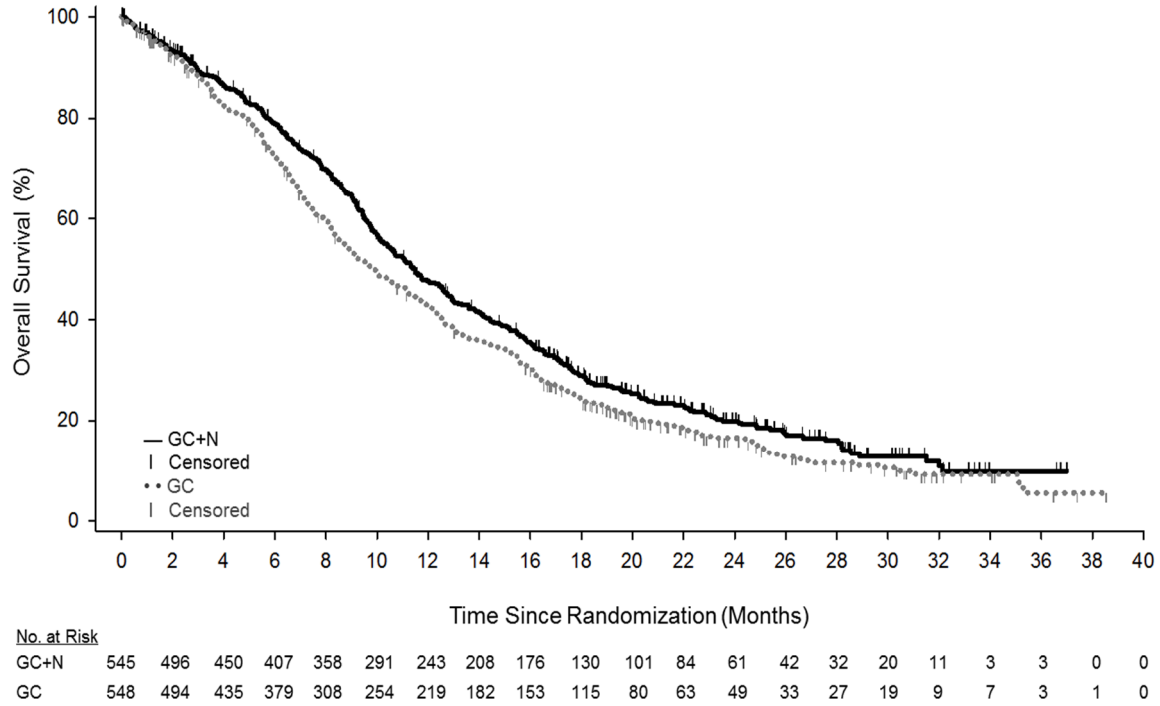
	GC+N N =545	GC N = 548
Number of deaths, n (%)	418 (76.7)	442 (80.7)
Number censored, n (%)	127 (23.3)	106 (19.3)
Log-rank p-value (two-sided) Stratified*	0.0120	
Hazard ratio[b] (95% CI[b]) Stratified*	0.842 (0.736, 0.962)	
Median OS[a] – months (95% CI[a])	11.5 (10.4, 12.6)	9.9 (8.9, 11.1)
Survival rate[a] % (95% CI)[a]		
6-month	78.9 (75.2, 82.1)	72.3 (68.3, 75.9)
1-year	47.7 (43.3, 51.9)	42.8 (38.5, 47.0)
18-month	28.9 (25.0, 32.9)	24.3 (20.7, 28.1)
2-year	19.9 (16.3, 23.7)	16.5 (13.2, 20.1)

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

* 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]).

a Estimated by the Kaplan-Meier method.

b Hazard ratio is expressed as treatment/control and estimated from Cox model.



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

図 2.7.3.2-2　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団 － JFCC 試験）

感度分析

事前に規定した感度分析の結果を表 2.7.3.2-6 に示す。

それぞれの感度分析でも、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。

- PP 集団による解析：治験薬を投与されなかった被験者及び重大な治験実施計画書からの逸脱があった被験者を除いて評価した。PP 集団には、無作為化された 1093 例のうち、1072 例（98.1%）［GC+N 群 535 例（98.2%）、GC 群 537 例（98.0%）］が含まれた。PP 集団は、統計解析計画書で事前に定義し（第 2.7.3.1.1.3.1 項参照）、データベース固定前に特定した。
- 非層別解析：生存解析の層別化の影響を評価するために行った。非層別 Cox 比例ハザードモデルを用いた解析及び非層別 log-rank 検定を行った。
- 844 件の全生存イベント発生時の解析：治験実施計画書で症例数設定に用いたイベント数に相当するイベント発生時の解析を実施した。
- 予後因子を説明変数とした解析：主要解析について、無作為化割付の層別因子を用いた予後因子の調整を行った。無作為化を行うものの、予後因子のわずかな不均衡が全生存期間の解析に影響を及ぼす可能性が考えられた。そのため、影響を及ぼす可能性のある予後因子の不均衡に対する主要解析の感度を評価するために解析を行った。本解析に含める因子は事前に統計解析計画書で規定した。まず、両群をプールしたデータに対して Cox 回帰分析を実施し、全生存期間に有意に関連したベースライン因子をステップワイズに選択した。次に、選択された因子及び投与群を加えた Cox 比例ハザードモデルで解析を行った。
- eCRF データを用いた解析：主要解析では IVRS データに基づく層別因子を用いたが、eCRF データに基づく層別因子を用いた感度解析を行った。無作為割付に用いた実施医療機関が IVRS システムに入力した層別因子と eCRF に入力したデータに、一部の被験者（9%）で差異が認められた。特に、IVRS による無作為割付では、試験期間を通じて韓国の被験者を「東アジア」ではなく、「南米、南アフリカ及びインド」の地域因子で無作為割付した間違いがあった。このような層別因子の情報源による違いに対する主要評価の感度を評価するため、事前に規定した解析を行った。

表 2.7.3.2-6 全生存期間の感度分析（JFCC 試験）

Overall Survival	HR (95% CI)	p-Value
Primary Analysis		
IVRS strata – 860 events	0.842 (0.736, 0.962)	0.0120
Sensitivity Analyses		
PP population – Stratified	0.847 (0.740, 0.970)	0.0167
PP population – Unstratified	0.857 (0.749, 0.981)	0.0250
Unstratified analysis	0.850 (0.744, 0.972)	0.0176
Exactly 844 events	0.833 (0.727, 0.953)	0.0081
Adjusting for potential prognostic factors	0.850 (0.742, 0.973)	0.0184
Using CRF strata	0.834 (0.729, 0.954)	0.0080

Abbreviations: CI = confidence interval; CRF = case report form; HR = hazard ratio; IVRS = interactive voice/web response system; PP = per protocol.

試験治療中止後の全身性の抗癌剤治療

試験治療中止後の全身性の抗癌剤治療を表 2.7.3.2-7 に示す。

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行った被験者の割合は、投与群間で同様であった（47.3%、44.7%）。

表 2.7.3.2-7 試験治療中止後の全身性の抗癌剤治療（ITT 集団 ー JFCC 試験）

	GC+N N = 545 n (%)	GC N = 548 n (%)
Any Therapy[a]	**258 (47.3)**	**245 (44.7)**
Carboplatin/Paclitaxel	15 (2.8)	14 (2.6)
Cisplatin/Docetaxel	1 (0.2)	4 (0.7)
Cisplatin/Gemcitabine	9 (1.7)	14 (2.6)
Gemcitabine/Vinorelbine	2 (0.4)	0
Paclitaxel/Cisplatin	2 (0.4)	0
Cisplatin/Vinorelbine	4 (0.7)	1 (0.2)
Docetaxel	167 (30.6)	127 (23.2)
Erlotinib	57 (10.5)	75 (13.7)
Gemcitabine	16 (2.9)	12 (2.2)
Pemetrexed	4 (0.7)	1 (0.2)
Vinorelbine	40 (7.3)	33 (6.0)
None	0	1 (0.2)
Other	76 (13.9)	86 (15.7)
Later LineTherapy		
2nd subsequent line	84 (15.4)	83 (15.1)
3rd subsequent line	28 (5.1)	19 (3.5)

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

a Patients may have received more than 1 regimen.

2.7.3.2.1.3.2 無増悪生存期間

無増悪生存期間の結果を表 2.7.3.2-8 に、無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-3 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。

本試験では、事前に規定した Hochberg 法を用いて、全生存期間、無増悪生存期間及び奏効率の評価の多重性に関する第一種の過誤を制御した。無増悪生存期間の p 値は本手法で事前に規定していた基準である 0.025 を下回ったため、多重性を考慮した上での統計学的に有意な無増悪生存期間の延長が示された。

表 2.7.3.2-8　無増悪生存期間（ITT 集団 － JFCC 試験）

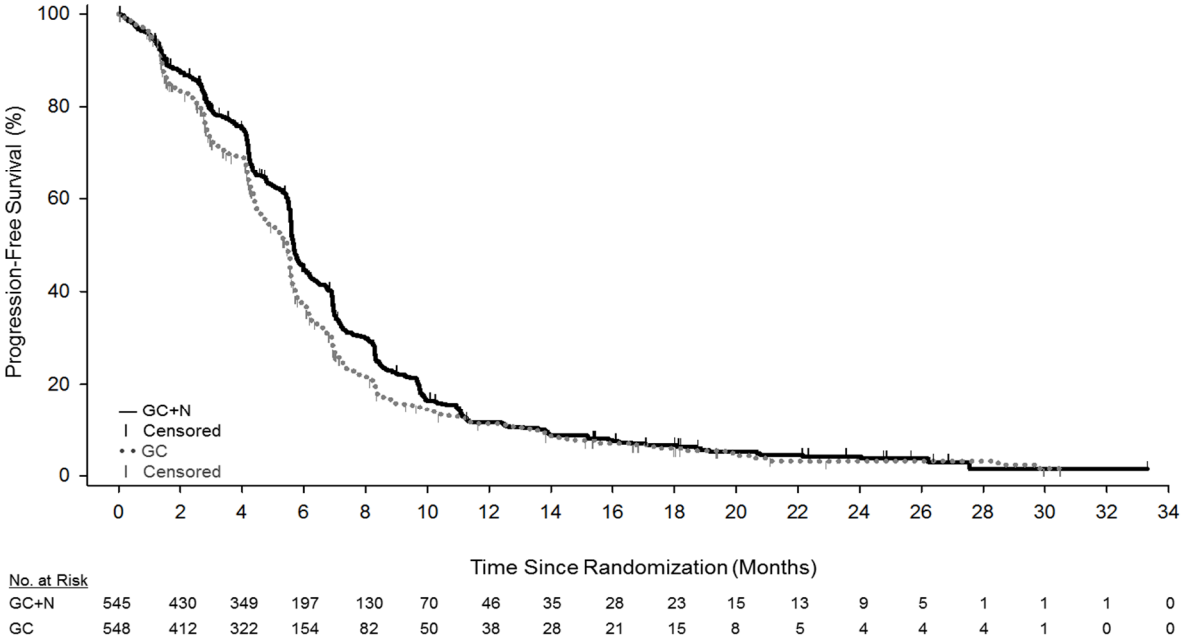
	GC+N **N =545**	**GC** **N = 548**
Number of events, n (%)	431 (79.1)	417 (76.1)
Number censored, n (%)	114 (20.9)	131 (23.9)
Log-rank p-value (two-sided) Stratified*	0.0201	
Hazard ratio[b] (95% CI)[b] Stratified*	0.851 (0.743, 0.975)	
Median PFS [a] – months (95% CI)[a]	5.7 (5.6, 6.0)	5.5 (4.8, 5.6)
PFS rate[a] % (95% CI)[a]		
3-month	79.3 (75.5, 82.6)	72.5 (68.4, 76.3)
6-month	44.6 (40.0, 49.0)	37.2 (32.7, 41.6)

Abbreviations: CI = confidence interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; ITT = intent-to-treat; N = number of randomized patients; n = number of patients in category; PFS = progression-free survival.

* 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]).

a Estimated by the Kaplan-Meier method.

b Hazard ratio is expressed as treatment/control and estimated from Cox model.



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

図 2.7.3.2-3　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団 － JFCC 試験）

感度分析

事前に規定した感度分析の結果を表 2.7.3.2-9 に示す。

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。

表 2.7.3.2-9 無増悪生存期間の感度分析（JFCC 試験）

Progression-Free Survival	HR (95% CI)	p-Value
Primary Analysis ITT Population	0.851 (0.743, 0.975)	0.0201
Sensitivity Analyses		
PP Population – Stratified	0.856 (0.747, 0.981)	0.0254
PP Population – Unstratified	0.857 (0.749, 0.982)	0.0257
Unstratified analysis	0.852 (0.744, 0.975)	0.0196
Adjusting for potential prognostic factors	0.831 (0.725, 0.952)	0.0077
Sensitivity Analysis 1[a]	0.849 (0.743, 0.970)	0.0161
Sensitivity Analysis 2[b]	0.857 (0.749, 0.980)	0.0237
Sensitivity Analysis 3[c]	0.851 (0.746, 0.969)	0.0147
Sensitivity Analysis 4[d]	0.849 (0.742, 0.972)	0.0177
Sensitivity Analysis 5[e]	0.859 (0.750, 0.984)	0.0277
Using CRF strata	0.847 (0.740, 0.971)	0.0169

Abbreviations: CI = confidence interval; CRF = case report form; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; PP = per protocol.

a Including symptomatic deterioration in the definition for progression (along with radiographically documented progressive disease and death).

b Removing censoring for new anticancer therapy.

c Treating progression or death after ≥2 missing assessments as progression at the first missing assessment.

d Treating loss to follow-up as progression at the next scheduled visit after last tumor assessment.

e Treating loss to follow-up as progression for the GC+N Arm at the next scheduled visit after last tumor assessment.

2.7.3.2.1.3.3 奏効率及び病勢コントロール率

奏効率及び病勢コントロール率を表 2.7.3.2-10 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）。

表 2.7.3.2-10 奏効率及び病勢コントロール率（ITT 集団 － JFCC 試験）

	GC+N N = 545	**GC N = 548**	**p-Value**[a]
Best Overall Response n (%)			
CR	0	3 (0.5)	
PR	170 (31.2)	155 (28.3)	
SD	276 (50.6)	264 (48.2)	
PD	41 (7.5)	55 (10.0)	
NE	4 (0.7)	12 (2.2)	
NA	54 (9.9)	59 (10.8)	
Objective response rate[b] n (%) (95% CI)[c]	170 (31.2) (27.4, 35.2)	158 (28.8) (25.2, 32.8)	0.400
Disease control rate[d] n (%) (95% CI)[c]	446 (81.8) (78.4, 84.8)	422 (77.0) (73.3, 80.3)	0.043

Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete response; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; ITT = intent-to-treat; N = number of randomized patients; n = number of patients in category; NA = no assessment; NE = not evaluable; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease.

a 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).

b Response rate = CR + PR.

c Estimated using the Wilson formula.

d Disease control rate = CR + PR+ SD.

2.7.3.2.1.3.4 治療成功期間

治療成功期間を表 2.7.3.2-11 に示す。

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。

表 2.7.3.2-11 治療成功期間（ITT 集団 － JFCC 試験）

	GC+N N = 545	GC N = 548
Number of events, n (%)	529 (97.1)	528 (96.4)
Disease progression	312 (57.2)	280 (51.1)
Death	1 (0.2)	30 (5.5)
Early discontinuation of study treatment for any reason other than 'completed treatment' (for GC Arm)	214 (39.3)	202 (36.9)
Initiation of new anti-cancer therapy	2 (0.4)	16 (2.9)
Number censored, n (%)	16 (2.9)	20 (3.6)
Alive without treatment failure	9 (1.7)	13 (2.4)
No treatment received	7 (1.3)	7 (1.3)
Stratified log-rank p-value (2-sided)	0.0061	
Stratified HR[b] (95% CI)	0.844 (0.747, 0.953)	
Median TTF[a], months	4.3	3.6
(95% CI)[a]	(4.2, 4.8)	(3.3, 4.1)

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 randomized patients; n = number of patients in category; TTF = time to treatment failure.

a Estimated by the Kaplan-Meier method.

b Hazard ratio is expressed as treatment/control and estimated from Cox model.

Note: Stratified log-rank test as well as the hazard ratio from a stratified proportional hazard model are stratified by 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).

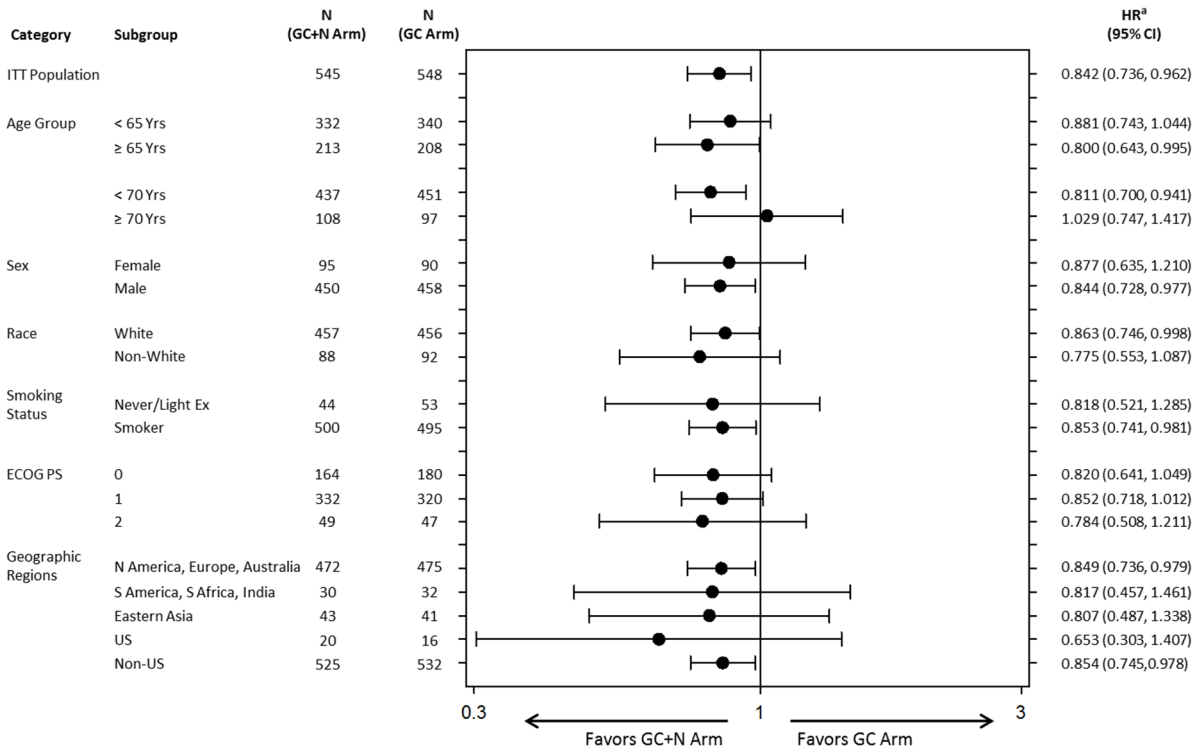
2.7.3.2.1.3.5 全生存期間及び無増悪生存期間の部分集団解析

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。

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 2.7.3.2-4 及び図 2.7.3.2-5 に示す。すべての部分集団解析の結果を、JFCC 試験 CSR Table JFCC.14.20 及び Table JFCC.14.21（第 5.3.5.1.2 項）に示す。

全生存期間及び無増悪生存期間の結果は、いずれの部分集団でも、年齢別を除き全体集団の結果と同様の傾向がみられた。

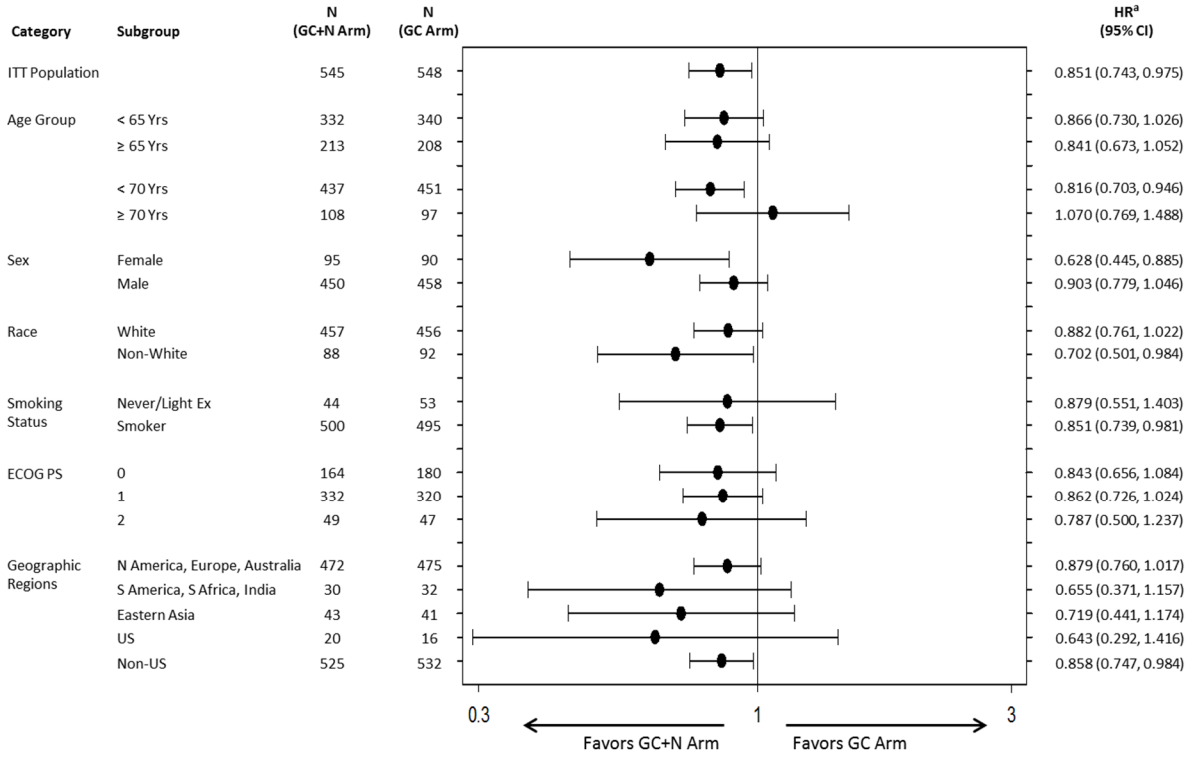
年齢別の全生存期間の結果について、70 歳以上の部分集団（HR=1.029）を除き、70 歳未満（HR=0.811）、65 歳未満（HR=0.881）及び 65 歳以上（HR=0.800）の部分集団では、全体集団の結果と同様の傾向がみられた。同様に、無増悪生存期間の結果について、70 歳以上の部分集団（HR=1.070）を除き、70 歳未満（HR=0.816）、65 歳未満（HR=0.866）及び 65 歳以上（HR=0.841）の部分集団では、全体集団の結果と同様の傾向がみられた。



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 2.7.3.2-4　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 2.7.3.2-5　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）

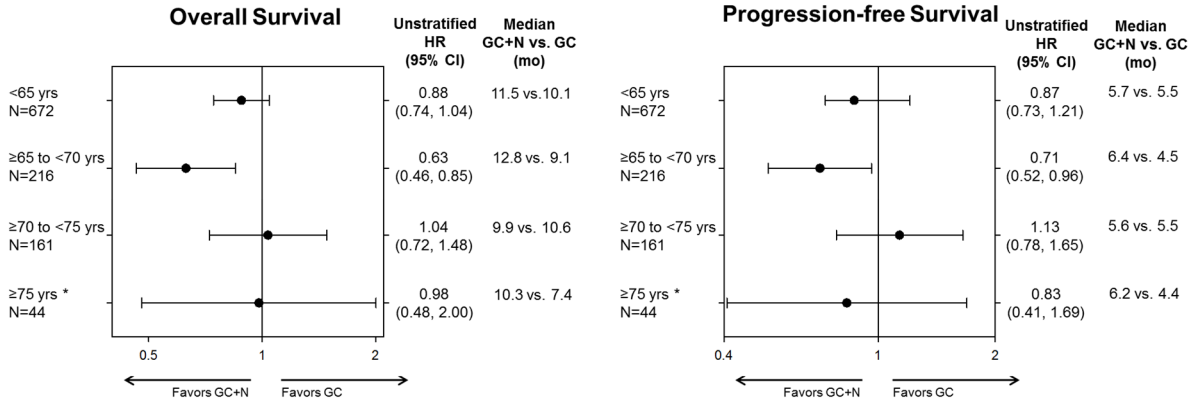
前述の通り、70 歳以上の部分集団で全体の結果と同様の傾向が認められなかった。そこで、全生存期間及び無増悪生存期間に対する年齢と治療効果の潜在的な関連性を評価するため、70 歳以上と 70 歳未満の被験者のベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性、曝露量の差異、並びに母集団薬物動態解析及び曝露量―反応解析による年齢の影響について追加解析を実施した。

<u>ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性</u>

70 歳未満及び 70 歳以上のいずれの年齢集団にも、70 歳以上の年齢集団でみられた全生存期間及び無増悪生存期間の結果を明確に説明できる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）。

JFCC 試験では、年齢は層別因子ではないため、いずれの部分集団解析でもベースライン特性にある程度の不均衡が生じている可能性がある。このような不均衡による潜在的な影響を探索するため、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。このモデルに含めたベースライン因子は、ITT 集団に対するモデルの因子として統計解析計画書で事前規定していたものである。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 2.7.3.2-6）。



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

図 2.7.3.2-6　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）

曝露量

化学療法の投与サイクル数の中央値は、70 歳以上の集団で 70 歳未満の集団と比較して、両投与群ともに小さかった。70 歳未満の集団では、GC+N 群の 74.8%がゲムシタビンを 4 サイクル以上、73.8%がシスプラチンを 4 サイクル以上投与し、GC 群の 72.5%がゲムシタビンを 4 サイクル以上、71.4%がシスプラチンを 4 サイクル以上投与した。70 歳以上の集団では、GC+N 群の 67.9%がゲムシタビンを 4 サイクル以上、66.0%がシスプラチンを 4 サイクル以上投与し、GC 群の 67.0%がゲムシタビンを 4 サイクル以上、67.0%がシスプラチンを 4 サイクル以上投与した。

母集団薬物動態解析及び曝露量－反応解析

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）。

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（第 5.3.3.5.1 項）。このモデルを用いて、ベースラインハザード、50%効果濃度（EC_{50}）及び最大効果（E_{max}）に対する年齢の影響を検討した（表 2.7.3.6-3）。年齢を二値変数（70 歳以下、70 歳超）として検討したとき、年齢（年齢 70 歳超）と E_{max} に統計学的に有意な関連性は認められなかった。さらに、年齢を連続変数（範囲：19～84 歳）として検討したとき、年齢と有効性指標との間に統計学的に有意な相関は認められなかった。

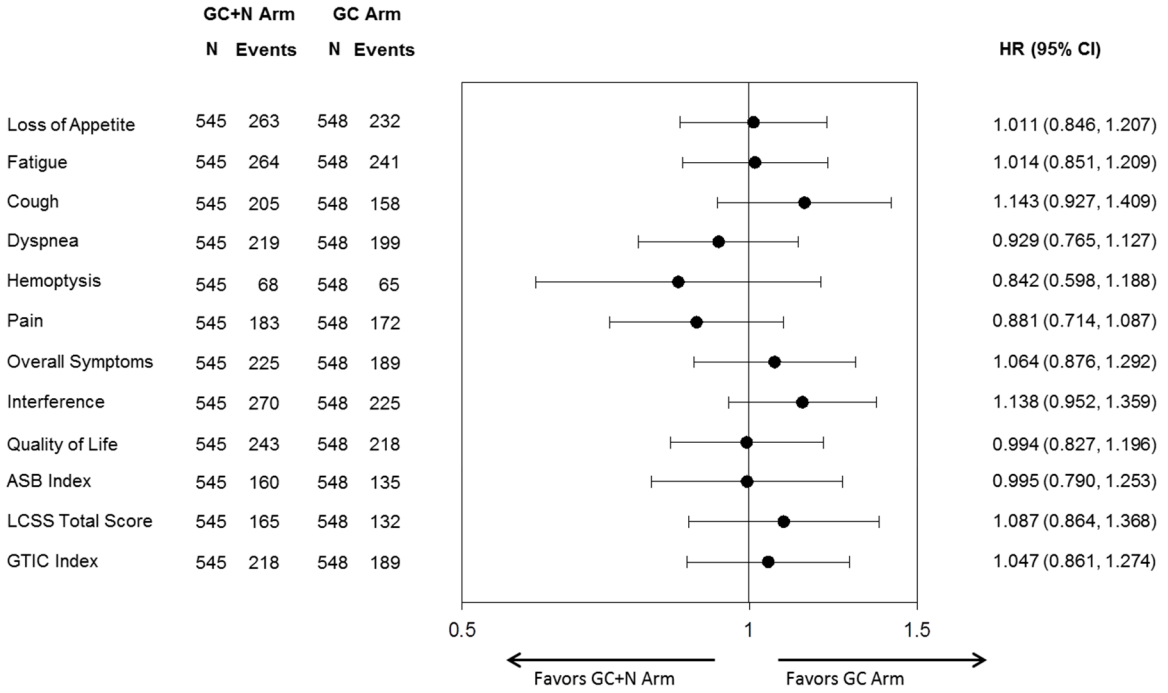
以上より、ベースラインの人口統計学的特性と疾患特性、曝露量に、年齢集団間に大きな違いはなく、また、母集団薬物動態解析で年齢と薬物動態に関連性は認められなかった。さらに、曝露量－反応解析の結果、年齢と有効性指標との間に関連性は認められなかった。これらのことから、70 歳以上の集団に対しての治療効果を否定するものではないと考えた。

2.7.3.2.1.3.6　ヘルスアウトカムの評価

2.7.3.2.1.3.6.1　Lung Cancer Symptom Scale（LCSS）

LCSS 12 項目（9 つの各項目のスコアと全 9 項目の平均値、ASBI 及び 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の HR 及び 95%信頼区間のフォレストプロットを図 2.7.3.2-7 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。



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; LCSS = lung cancer symptom scale; ITT = intent-to-treat; N = number of patients.

図 2.7.3.2-7　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）

疼痛項目に関して、ベースラインと比べてスコアが悪化あるいは欠測であった被験者に対する改善又は安定であった被験者の割合は、第 5 サイクル（p=0.028、Fisher の直接確率検定）及び第 6 サイクル（p=0.033、Fisher の直接確率検定）では、GC+N 群で GC 群よりも高かった。他の項目については投与群間で同様であった。また、評価期間全体でスコアの悪化あるいは欠測があっ

た被験者に対する改善又は安定であった被験者の割合は、LCSS 12 項目の各指標について投与群間で同様であった。

LCSS 12 項目の各指標がベースラインから最も改善した変化量の平均値は、いずれも GC+N 群で GC 群より大きかった。特に、評価期間全体の食欲減退（p=0.033、ANCOVA）及び疲労（p=0.027、ANCOVA）の変化量について、GC+N 群で良好であることが示唆された。しかし、これらの投与群間差はいずれも 3 未満であった。

評価期間全体のベースラインから最も悪化した変化量の平均値は、GC+N 群で GC 群より大きかった（喀血及び疼痛を除き p<0.05）。しかし、これらの投与群間差はいずれも 7 未満であった。

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。

2.7.3.2.1.3.6.2 EuroQol 5 Dimension（EQ-5D）

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 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。

2.7.3.2.1.3.7 探索的評価：EGFR 蛋白発現と有効性の関係

方法

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、IHC 法で評価した。

細胞レベルでの EGFR の膜染色を、「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。H スコアの算出法は以下のとおりである。

H スコア=〔0×［染色なしの細胞の割合（%）］+1×［染色強度が+1 の細胞の割合（%）］+2×［染色強度が+2 の細胞の割合（%）］+3×［染色強度が+3 の細胞の割合（%）］〕

細胞の割合（%）の範囲は 0 から 100 までとし、染色強度は 4 段階（0：染色なし、+1：わずかな染色、+2：中程度の染色、+3：強い染色）のいずれかとする。この計算法による H スコアの範囲は 0～300 となる。

また、染色陽性となった細胞の割合による解析を実施した。

染色された各腫瘍組織のスライドは、病理専門医 2 名が独立して評価し、結果が一致しない場合（H スコアの 60 を超える差がみられた場合）は両者が協議して解決し、最終スコアを決定し

た。臨床検体の評価前に、2 名の病理医は、個々のスコア評価で 80%以上の一致性が得られるようにスコア化のトレーニングを行った。

結果

ITT 集団の 1093 例中 1060 例（97.0%）の被験者から保存検体が得られた。このうち、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、TR 集団とした。

本解析の対象となった部分集団（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は均衡が取れていた（JFCC 試験 CSR Table JFCC.14.56、第 5.3.5.1.2 項）。また、TR 集団の有効性指標の結果は、ITT 集団の有効性指標の結果とほぼ同じであった（JFCC 試験 CSR Table JFCC.14.60 及び Table JFCC.14.65、第 5.3.5.1.2 項）。

TR 集団の H スコアの分布を表 2.7.3.2-12 及び図 2.7.3.2-8 に示す。

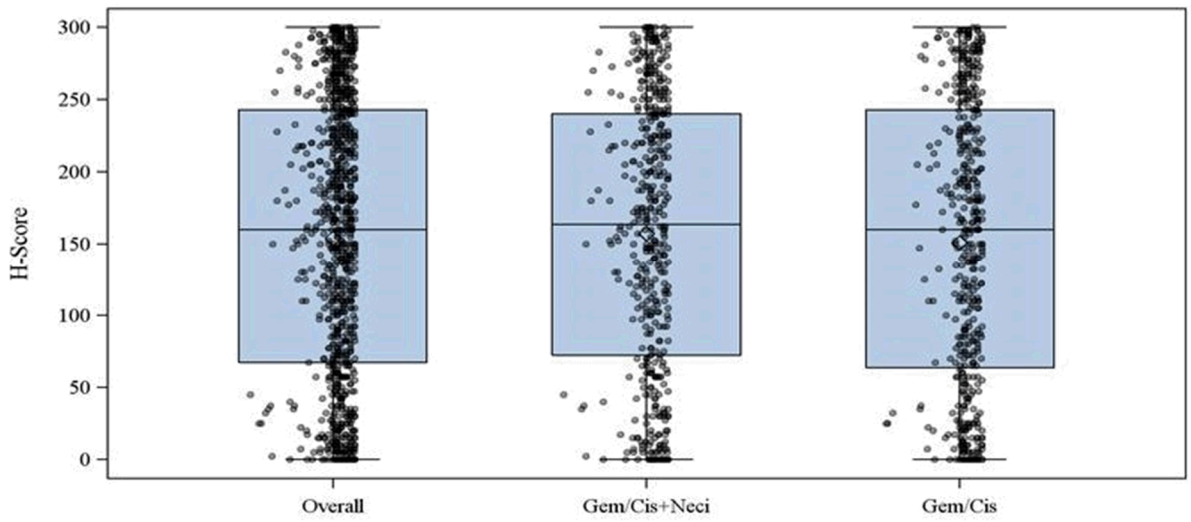
TR 集団の 95.2%の被験者で EGFR 蛋白が発現しており、EGFR 蛋白の発現が検出できなかった被験者（H スコア=0）は、4.8%であった。両投与群の H スコアの分布は同様であった。

表 2.7.3.2-12　H スコアの分布（TR 集団 － JFCC 試験）

	GC+N **N = 486** **n (%)**	**GC** **N = 496** **n (%)**	**Total** **N = 982** **n (%)**
H-score Category			
0	24 (4.9)	23 (4.6)	47 (4.8)
>0	462 (95.1)	473 (95.4)	935 (95.2)
<200[a]	295 (60.7)	313 (63.1)	608 (61.9)
≥200	191 (39.3)	183 (36.9)	374 (38.1)

Abbreviations: GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; N = number of patients in population; n = number of patients in category; TR = translational research.

a The category of patients with H-score <200 includes patients with H-score of 0.



Abbreviations: Cis = cisplatin; Gem = gemcitabine; Neci = necitumumab; TR = translational research.

図 2.7.3.2-8　H スコアの分布（TR 集団 － JFCC 試験）

<u>H スコア 200 をカットポイントとした評価</u>

H スコア（200 以上／200 未満）ごとの全生存期間及び無増悪生存期間の結果を表 2.7.3.2-13 に、Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ図 2.7.3.2-9 及び図 2.7.3.2-10 に示す。H スコア（200 以上／200 未満）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 2.7.3.2-11 に示す。

H スコア 200 以上と 200 未満の治療効果に対する交互作用の p 値は、全生存期間が 0.235、無増悪生存期間が 0.675 であり、投与群とカットポイントの交互作用は認められなかった。H スコアの部分集団ごとの HR は、全生存期間については H スコア 200 以上では 0.75（95%信頼区間：0.60～0.94）、200 未満では 0.90（95%信頼区間：0.75～1.07）、無増悪生存期間については H スコア 200 以上では 0.88（95%信頼区間：0.70～1.11）、200 未満では 0.83（95%信頼区間：0.69～0.99）であり、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。

以上より、本試験では、H スコア 200 のカットポイントは予測因子とはならなかった。

表 2.7.3.2-13 H スコア（200 以上／200 未満）ごとの全生存期間及び無増悪生存期間の結果
（TR 集団 － JFCC 試験）

	H-score ≥200		H-score <200	
	GC+N N = 191	GC N = 183	GC+N N = 295	GC N = 313
Overall Survival				
p-value[a]	0.014		0.234	
HR (95% CI)[b]	0.75 (0.60, 0.94)		0.90 (0.75, 1.07)	
Median – months	11.96	9.69	11.07	10.94
Interaction p -value[a]	0.235			
Progression-free Survival				
p-value[a]	0.284		0.042	
HR (95% CI)[c]	0.88 (0.70, 1.11)		0.83 (0.69, 0.99)	
Median– months	5.68	5.45	5.68	5.52
Interaction p-value[a]	0.675			

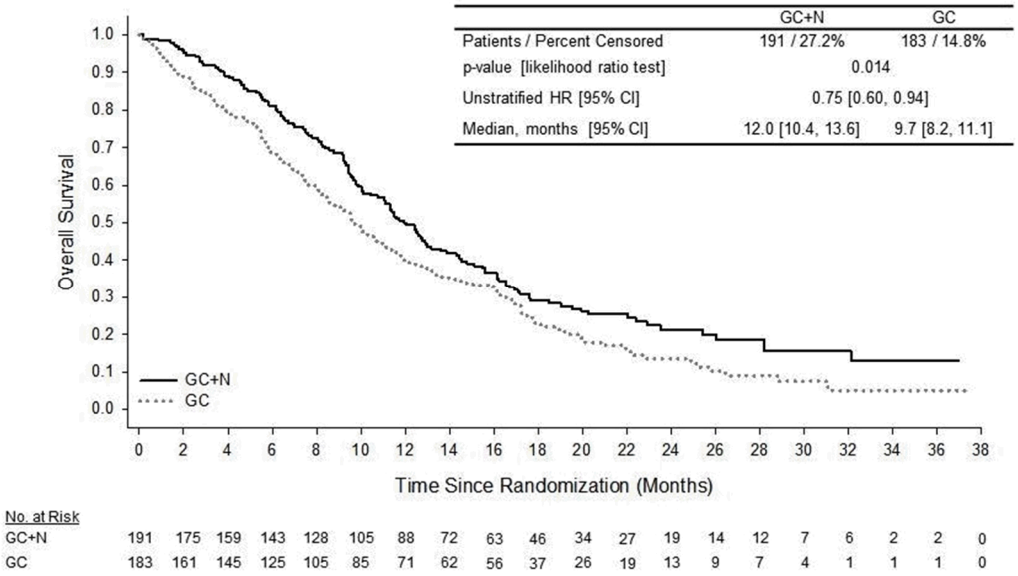
Abbreviations: CI = confidence interval; Cis = cisplatin; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; Gem = gemcitabine; HR = hazard ratio; N = number of randomized patients; Neci = necitumumab; TR = translational research.

a p-Value obtained from Likelihood Ratio chi-square test of significance.

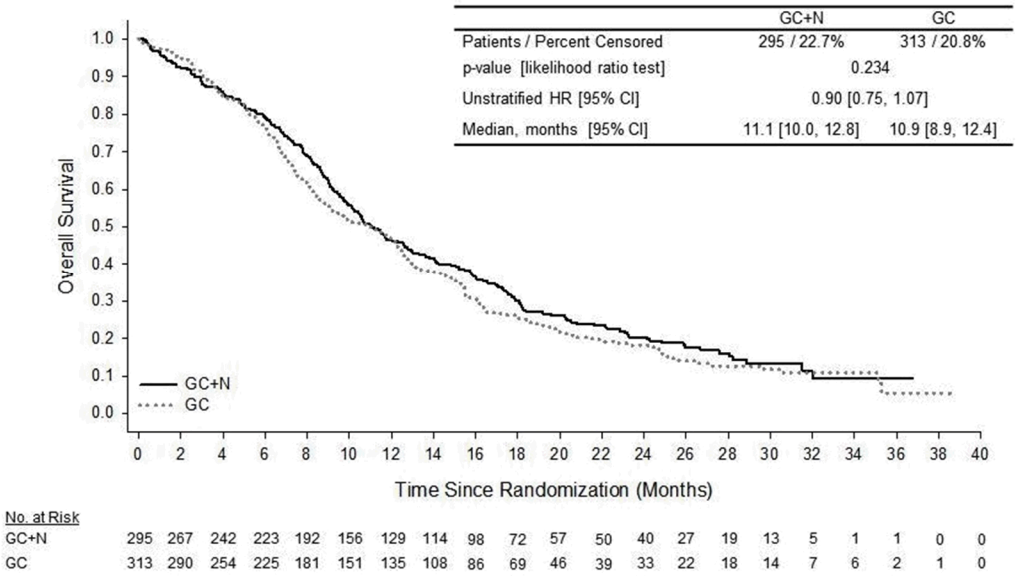
b Hazard ratio for death from any cause comparing Gem/Cis + Neci to Gem/Cis within protein expression subgroup. Hazard ratio greater than 1 indicates increasing hazards with Gem/Cis + Neci compared to Gem/Cis within protein expression subgroup.

c Hazard ratio for death from any cause or progressive disease comparing Gem/Cis + Neci to Gem/Cis within protein expression subgroup. Hazard ratio greater than 1 indicates increasing hazards with Gem/Cis + Neci compared to Gem/Cis within protein expression subgroup.

A (H-score ≥200)



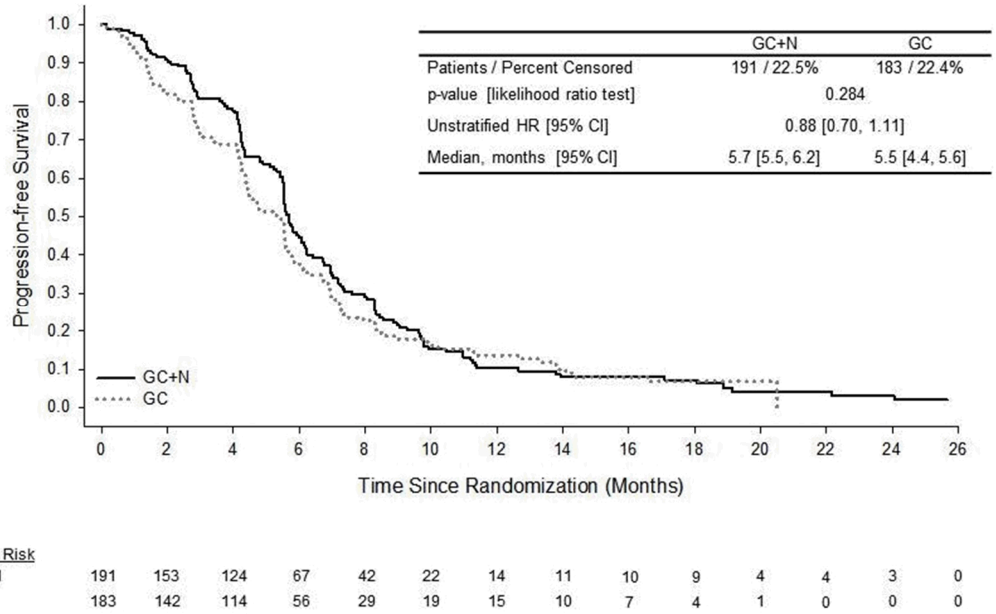
B (H-score <200)



Abbreviations: CI = confidence interval; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; HR = hazard ratio; TR = translational research.

図 2.7.3.2-9　H スコア（200 以上／200 未満）ごとの全生存期間の Kaplan-Meier 曲線：H スコア 200 以上（A 図）及び H スコア 200 未満（B 図）（TR 集団 ー JFCC 試験）

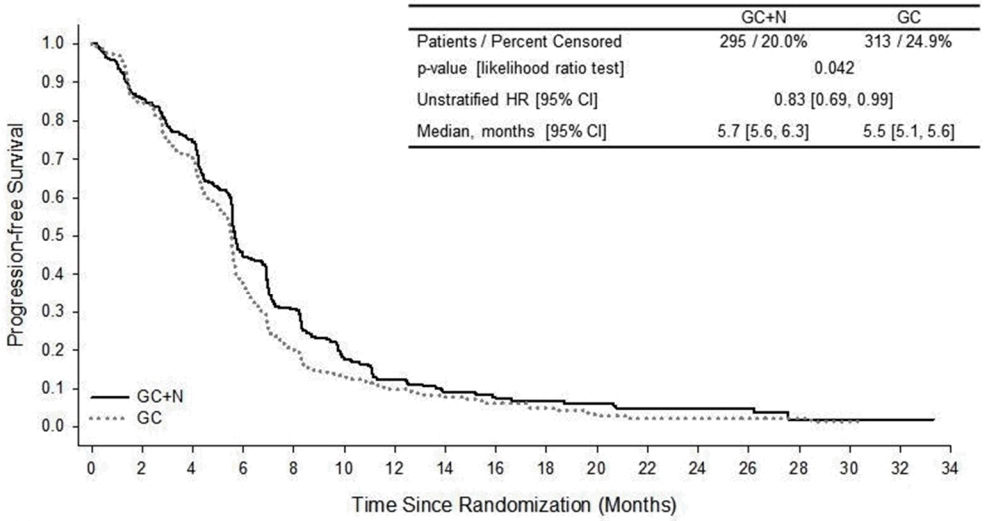
A (H-score ≥200)



No. at Risk

GC+N	191	153	124	67	42	22	14	11	10	9	4	4	3	0
GC	183	142	114	56	29	19	15	10	7	4	1	0	0	0

B (H-score <200)

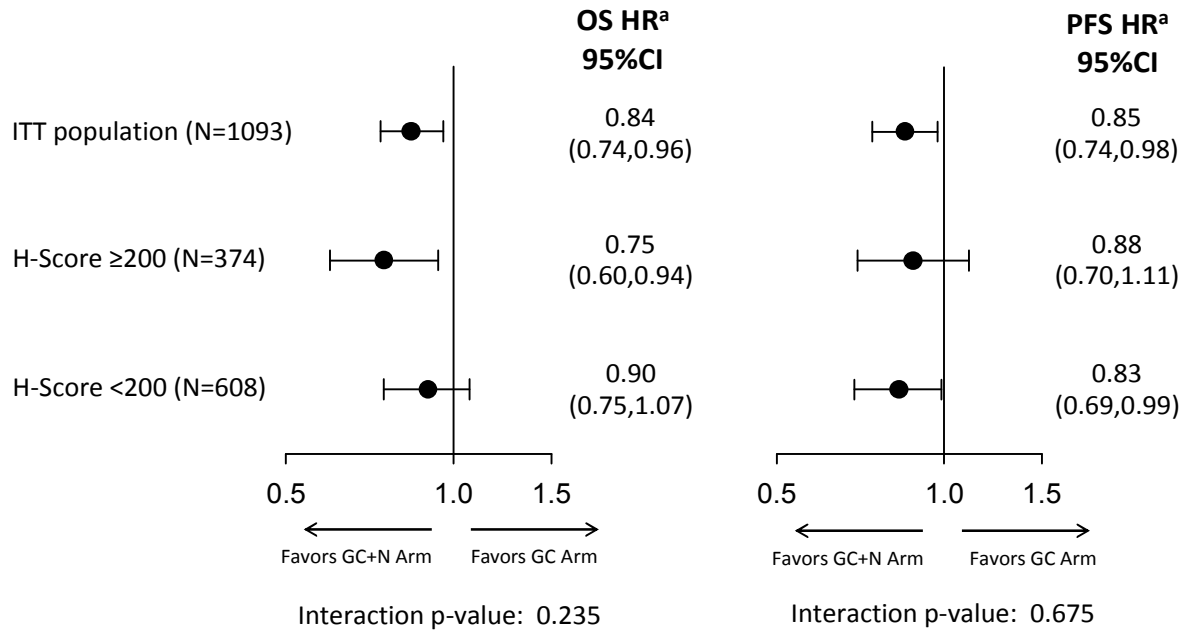


No. at Risk

GC+N	295	231	188	109	74	42	27	20	15	12	9	7	6	5	1	1	1	0
GC	313	234	181	86	43	26	19	15	11	8	4	3	3	3	3	1	0	0

Abbreviations: CI = confidence interval; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; HR = hazard ratio; TR = translational research.

図 2.7.3.2-10　H スコア（200 以上／200 未満）ごとの無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線：H スコア 200 以上（A 図）及び H スコア 200 未満（B 図）（TR 集団 － JFCC 試験）



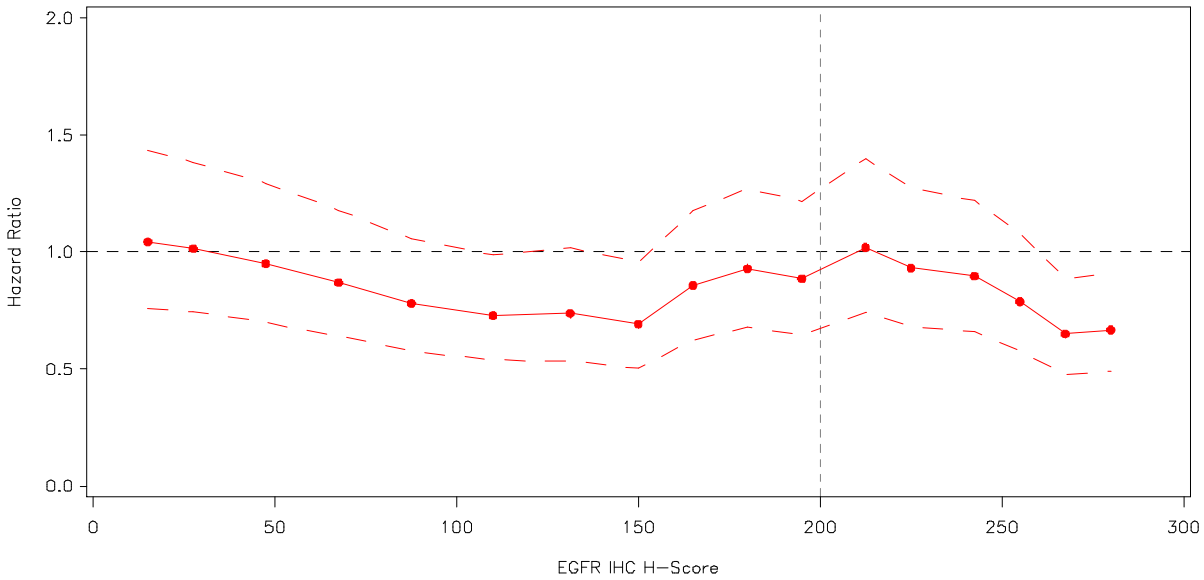
Abbreviations: CI = confidence interval; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; N = number of patients in population; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; TR = translational research.

[a] Stratified HR for ITT population; unstratified HR for H-Scores ≥200 and <200.

図 2.7.3.2-11 H スコア（200 以上／200 未満）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）

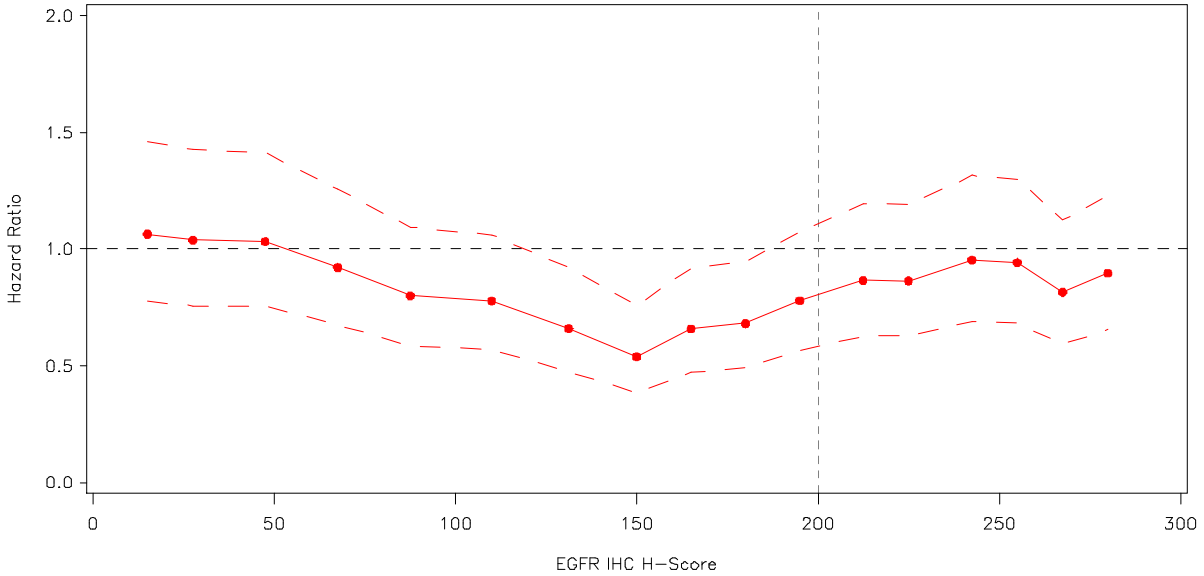
また、subpopulation treatment effect pattern plot（STEPP）法を用いて、H スコアによる EGFR 蛋白発現レベルと全生存期間及び無増悪生存期間の関係を評価した。この評価では、EGFR 値（H スコア）ごとの部分集団の HR の推定値を示すことですべての H スコアの範囲の有効性（全生存期間及び無増悪生存期間）を推定した。全生存期間及び無増悪生存期間に関する STEPP 解析の結果をそれぞれ図 2.7.3.2-12 及び図 2.7.3.2-13 に示す。

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。



* Hazard ratio greater than 1 indicates increasing hazard with GC+N compared to GC.
Abbreviations: EGFR = epidermal growth factor receptor; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; IHC = immunohistochemistry; STEPP = subpopulation treatment effect pattern plot; TR = translational research.

図 2.7.3.2-12　スライディングウィンドウ数 200 及び部分集団の最小例数 160 例とした全生存期間のハザード比に関する STEPP 解析の結果（TR 集団 － JFCC 試験）



* Hazard ratio greater than 1 indicates increasing hazard with GC+N compared to GC.
Abbreviations: EGFR = epidermal growth factor receptor; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; IHC = immunohistochemistry; STEPP = subpopulation treatment effect pattern plot; TR = translational research.

図 2.7.3.2-13　スライディングウィンドウ数 200 及び部分集団の最小例数 160 例とした無増悪生存期間のハザード比に関する STEPP 解析の結果（TR 集団 － JFCC 試験）

EGFR 蛋白が検出されなかった被験者の有効性

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結果を表 2.7.3.2-14 に、HR のフォレストプロットを図 2.7.3.2-14 に示す。なお、H スコア 0 とは、100%の細胞で EGFR 染色が検出できなかったことと定義した。

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。

表 2.7.3.2-14 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結果
（TR 集団 － JFCC 試験）

	H-score >0		H-score=0[d]	
	GC+N N = 462	**GC N = 473**	**GC+N N = 24**	**GC N = 23**
Overall Survival				
p-value[a]	0.004		0.072	
HR (95% CI)[b]	0.81 (0.70, 0.93)		1.86 (0.94, 3.65)	
Median – months	11.73	9.99	6.47	17.35
Interaction p-value[a]	0.018			
Progression-free Survival				
p-value[a]	0.015		0.611	
HR (95% CI)[c]	0.83 (0.72, 0.97)		1.19 (0.61, 2.30)	
Median– months	5.72	5.49	4.24	5.59
Interaction p-value[a]	0.305			

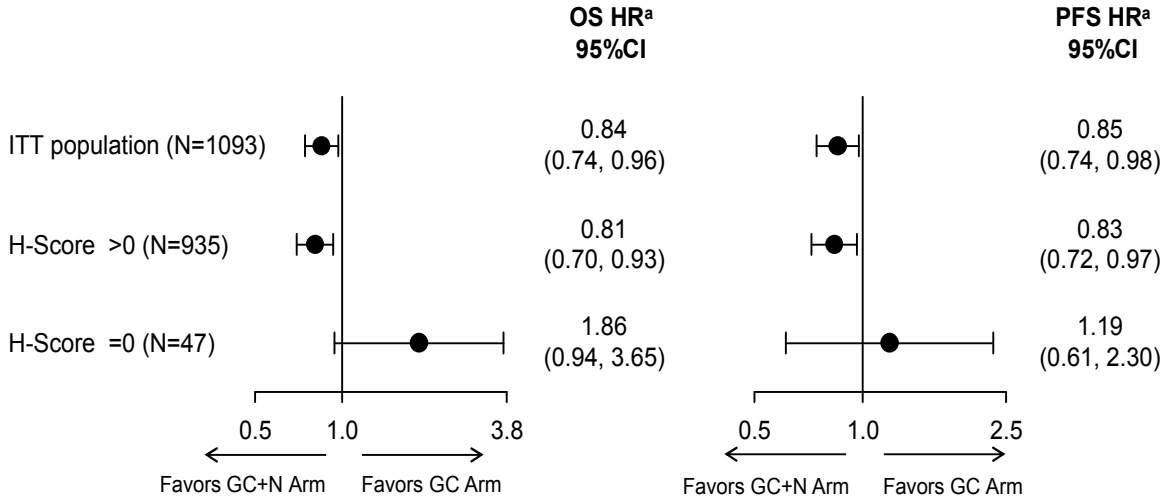
Abbreviations: CI = confidence interval; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; HR = hazard ratio; N = number of patients in treatment arm; TR = translational research.

a p-value obtained from Likelihood Ratio chi-square test of significance.

b Hazards ratio for death from any cause comparing GC+N to GC within protein expression subgroup. Hazards ratio greater than 1 indicates increasing hazards with GC+N compared to GC within protein expression subgroup.

c Hazards ratio for death from any cause or progressive disease comparing GC+N to GC within protein expression subgroup. Hazards ratio greater than 1 indicates increasing hazards with GC+N compared to GC within protein expression subgroup.

d H-score=0 is equivalent to 100% of cells negative for EGFR staining.



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 2.7.3.2-14 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）

2.7.3.2.1.4 東アジア／東アジア以外の部分集団解析

2.7.3.2.1.4.1 有効性評価の基準

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。東アジア人集団での部分集団解析結果の詳細を East Asian Report（第 5.3.5.1.2 項）に示す。なお、それぞれの部分集団は、各被験者が組み入れられた地域又は国に基づいて、以下のとおりとした（例、韓国は韓国で組み入れられた被験者と定義した）（第 2.7.3.1.1.3.5 項）。

JFCC 試験の ITT 集団（1093 例）のうち、東アジア人集団の ITT 集団には、韓国、台湾、シンガポール、タイ、フィリピンで無作為割付されたすべての被験者 84 例が含まれた。東アジア人集団の GC+N 群は 43 例、GC 群は 41 例であった。

2.7.3.2.1.4.2 被験者背景及び疾患特性

東アジア人集団及び全体集団の人口統計学的特性及び疾患特性をそれぞれ表 2.7.3.2-15 及び表 2.7.3.2-17 に、東アジア人集団及び東アジア人以外の集団の人口統計学的特性及び疾患特性をそれぞれ表 2.7.3.2-16 及び表 2.7.3.2-18 に示す。

東アジア人集団、全体集団、及び東アジア人以外の集団の被験者背景及び疾患特性は、投与群間でおおむね良好な均衡がとれていた。全体集団及び東アジア人以外の集団と同様、東アジア人集団でも、被験者は主に喫煙歴を有する男性であった。東アジア人集団の ECOG PS が 2 の被験者は 5%未満であった。

東アジア人集団の年齢（65 歳以上）、喫煙歴などベースラインのリスク因子に投与群間の差はみられなかったが、高血圧の既往歴を有する被験者の割合が GC+N 群［39.0%（16/41 例）］で GC 群［20.5%（8/39 例）］より高かった。

表 2.7.3.2-15 人口統計学的特性（ITT 集団：東アジア人集団／全体集団 ー JFCC 試験）

	East Asian Patients			All Patients		
Characteristic	**GC+N N = 43**	**GC N = 41**	**Total N = 84**	**GC+N N = 545**	**GC N = 548**	**Total N = 1093**
Median Age, years	65.0	64.0	64.0	62.0	62.0	62.0
Range	47 - 76	39 - 79	39 - 79	32 - 84	32 - 86	32 - 86
Sex, n (%)						
Male	38 (88.4)	35 (85.4)	73 (86.9)	450 (82.6)	458 (83.6)	908 (83.1)
Female	5 (11.6)	6 (14.6)	11 (13.1)	95 (17.4)	90 (16.4)	185 (16.9)
ECOG PS, n (%)						
0	9 (20.9)	8 (19.5)	17 (20.2)	164 (30.1)	180 (32.8)	344 (31.5)
1	33 (76.7)	31 (75.6)	64 (76.2)	332 (60.9)	320 (58.4)	652 (59.7)
2	1 (2.3)	2 (4.9)	3 (3.6)	49 (9.0)	47 (8.6)	96 (8.8)
Smoking History, n (%)						
Ex-light smoker	3 (7.0)	4 (9.8)	7 (8.3)	18 (3.3)	26 (4.7)	44 (4.0)
Nonsmoker	5 (11.6)	5 (12.2)	10 (11.9)	26 (4.8)	27 (4.9)	53 (4.8)
Smoker	35 (81.4)	32 (78.0)	67 (79.8)	500 (91.7)	495 (90.3)	995 (91.0)

Abbreviations: ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; ITT = intent-to-treat; N = number of patients; n = number of patients in category.

表 2.7.3.2-16 人口統計学的特性
（ITT 集団：東アジア集団／東アジア人以外の集団 ー JFCC 試験）

	East Asian Patients			Non-East Asian Patients		
Characteristic	**GC+N N = 43**	**GC N = 41**	**Total N = 84**	**GC+N N = 502**	**GC N = 507**	**Total N = 1009**
Median Age, years	65.0	64.0	64.0	62.0	62.0	62.0
Range	47 - 76	39 - 79	39 - 79	32 - 84	32 - 86	57.0 - 67.0
Sex, n (%)						
Male	38 (88.4)	35 (85.4)	73 (86.9)	412 (82.1)	423 (83.4)	835 (82.8)
Female	5 (11.6)	6 (14.6)	11 (13.1)	90 (17.9)	84 (16.6)	174 (17.2)
ECOG PS, n (%)						
0	9 (20.9)	8 (19.5)	17 (20.2)	155 (30.9)	172 (33.9)	327 (32.4)
1	33 (76.7)	31 (75.6)	64 (76.2)	299 (59.6)	289 (57.0)	588 (58.3)
2	1 (2.3)	2 (4.9)	3 (3.6)	48 (9.6)	45 (8.9)	93 (9.2)
Smoking History, n (%)						
Ex-light smoker	3 (7.0)	4 (9.8)	7 (8.3)	15 (3.0)	22 (4.3)	37 (3.7)
Nonsmoker	5 (11.6)	5 (12.2)	10 (11.9)	21 (4.2)	22 (4.3)	43 (4.3)
Smoker	35 (81.4)	32 (78.0)	67 (79.8)	465 (92.6)	463 (91.3)	928 (92.0)

Abbreviations: ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; ITT = intent-to-treat; N = number of patients; n = number of patients in category.

表 2.7.3.2-17 疾患特性（ITT 集団：東アジア人集団／全体集団 ー JFCC 試験）

	East Asian Patients		All Patients	
Characteristic	**GC+N N = 43**	**GC N = 41**	**GC+N N = 545**	**GC N = 548**
Median Duration of Disease[a], months	0.46	0.62	0.72	0.72
Range	0.1 - 21.2	0.1 - 66.2	0.0 - 107.3	0.0 - 105.5
Disease Stage at Study Entry[b], n (%)				
IIIb without malignant pleural effusion (AJCC 6)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
IV[c]	43 (100)	41 (100)	543 (99.6)	546 (99.6)
Missing	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
Sites of Metastatic Disease, n (%)				
Bone	9 (20.9)	12 (29.3)	120 (22.0)	131 (23.9)
Brain	1 (2.3)	3 (7.3)	28 (5.1)	30 (5.5)
Liver	5 (11.6)	14 (34.1)	109 (20.0)	117 (21.4)
Lung	40 (93.0)	35 (85.4)	453 (83.1)	453 (82.7)
Lymph nodes	33 (76.7)	34 (82.9)	431 (79.1)	451 (82.3)
Peritoneal	1 (2.3)	1 (2.4)	20 (3.7)	17 (3.1)
Pleural	13 (30.2)	14 (34.1)	149 (27.3)	155 (28.3)
Skin	0	0	9 (1.7)	8 (1.5)
Soft tissue	0	1 (2.4)	23 (4.2)	21 (3.8)
Other	9 (20.9)	4 (9.8)	156 (28.6)	146 (26.6)

Abbreviations: AJCC6 = American Joint Committee on Cancer Staging Manual sixth edition; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; ITT = intent-to-treat; N = number of patients; n = number of patients in category.

a Duration of disease is the time from initial diagnosis until date of randomization.

b Per American Joint Committee on Cancer Staging Manual, edition effective at the time of randomization (Sixth or Seventh Edition).

c Includes patients with Stage IIIb disease with malignant pleural effusion, defined as Stage IV per American Joint Committee on Cancer 7th Edition.

表 2.7.3.2-18 疾患特性（ITT 集団：東アジア人集団／東アジア人以外の集団 ー JFCC 試験）

Characteristic	East Asian Patients GC+N N = 43	East Asian Patients GC N = 41	Non-East Asian Patients GC+N N = 502	Non-East Asian Patients GC N = 507
Median Duration of Disease[a], months	0.46	0.62	0.76	0.72
Range	0.1 - 21.2	0.1 - 66.2	0.0 - 107.3	0.0 - 105.5
Disease Stage at Study Entry[b], n (%)				
IIIb without malignant pleural effusion (AJCC 6)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
IV[c]	43 (100)	41 (100)	494 (98.4)	493 (97.2)
Missing	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
Sites of Metastatic Disease, n (%)				
Bone	9 (20.9)	12 (29.3)	111 (22.1)	119 (23.5)
Brain	1 (2.3)	3 (7.3)	27 (5.4)	27 (5.3)
Liver	5 (11.6)	14 (34.1)	104 (20.7)	103 (20.3)
Lung	40 (93.0)	35 (85.4)	413 (82.3)	418 (82.4)
Lymph nodes	33 (76.7)	34 (82.9)	398 (79.3)	417 (82.2)
Peritoneal	1 (2.3)	1 (2.4)	19 (3.8)	16 (3.2)
Pleural	13 (30.2)	14 (34.1)	136 (27.1)	141 (27.8)
Skin	0	0	9 (1.8)	8 (1.6)
Soft tissue	0	1 (2.4)	23 (4.6)	20 (3.9)
Other	9 (20.9)	4 (9.8)	147 (29.3)	142 (28.0)

Abbreviations: AJCC6 = American Joint Committee on Cancer Staging Manual sixth edition; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; ITT = intent-to-treat; N = number of patients; n = number of patients in category.

a Duration of disease is the time from initial diagnosis until date of randomization.

b Per American Joint Committee on Cancer Staging Manual, edition effective at the time of randomization (Sixth or Seventh Edition).

c Includes patients with Stage IIIb disease with malignant pleural effusion, defined as Stage IV per American Joint Committee on Cancer 7th Edition.

2.7.3.2.1.4.3 有効性の評価結果

東アジア人集団と全体集団、及び東アジア人集団と東アジア人以外の集団の有効性の結果をそれぞれ表 2.7.3.2-19 及び表 2.7.3.2-20 に示す。東アジア人集団の全生存期間及び無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ図 2.7.3.2-15 及び図 2.7.3.2-16 に示す。全体集団の全生存期間及び無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線を、それぞれ図 2.7.3.2-2 及び図 2.7.3.2-3 に示す。東アジア人以外の集団の全生存期間及び無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線は、East Asian Report（第 5.3.5.1.2 項）に示す。

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。

表 2.7.3.2-19　有効性の結果（ITT 集団：東アジア人集団／全体集団 ― JFCC 試験）

	East Asian Patients		All Patients	
	GC+N N = 43	**GC N = 41**	**GC+N N = 545**	**GC N = 548**
Overall Survival[a]				
Deaths, n (%)	32 (74.4)	29 (70.7)	418 (76.7)	442 (80.7)
Median OS, months (95% CI)	12.0 (7.3, 15.2)	12.2 (5.5, 14.7)	11.5 (10.4, 12.6)	9.9 (8.9, 11.1)
Stratified hazard ratio (95% CI)[b,c]	0.805 (0.484, 1.341)		0.842 (0.736, 0.962)	
1-year rate, % (95% CI)	47.6 (31.6, 61.9)	50.6 (32.9, 65.8)	47.7 (43.3, 51.9)	42.8 (38.5, 47.0)
2-year rate, % (95% CI)	19.7 (9.1, 33.3)	12.5 (3.7, 27.0)	19.9 (16.3, 23.7)	16.5 (13.2, 20.1)
Progression-Free Survival[a]				
Events, n (%)	35 (81.4)	31 (75.6)	431 (79.1)	417 (76.1)
Median PFS, months (95% CI)	5.6 (4.7, 6.4)	5.3 (2.8, 5.6)	5.7 (5.6, 6.0)	5.5 (4.8, 5.6)
Stratified hazard ratio (95% CI)[b,c]	0.720 (0.439, 1.180)		0.851 (0.743, 0.975)	
3-month rate, % (95% CI)	84.5 (68.6, 92.7)	67.6 (49.1, 80.6)	79.3 (75.5, 82.6)	72.5 (68.4, 76.3)
6-month rate, % (95% CI)	36.8 (21.5, 52.2)	24.6 (11.6, 40.1)	44.6 (40.0, 49.0)	37.2 (32.7, 41.6)
Best Overall Response, n (%)				
CR	0	0	0	3 (0.5)
PR	16 (37.2)	12 (29.3)	170 (31.2)	155 (28.3)
SD	19 (44.2)	15 (36.6)	276 (50.6)	264 (48.2)
PD	3 (7.0)	7 (17.1)	41 (7.5)	55 (10.0)
NE	0	0	4 (0.7)	12 (2.2)
NA	5 (11.6)	7 (17.1)	54 (9.9)	59 (10.8)
Objective Response (CR+PR), n (%)	16 (37.2)	12 (29.3)	170 (31.2)	158 (28.8)
(95% CI)[d]	(24.4, 52.1)	(17.6, 44.5)	(27.4, 35.2)	(25.2, 32.8)
Disease Control (CR+PR+SD), n (%)	35 (81.4)	27 (65.9)	446 (81.8)	422 (77.0)
(95% CI)[d]	(67.4, 90.3)	(50.5, 78.4)	(78.4, 84.8)	(73.3, 80.3)

Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete response; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; ITT = intent-to-treat; N = number of patients; n = number of patients in category; NA = not available; NE = not evaluable; OS = overall survival; PD = progressive disease; PFS = progression-free survival; PR = partial response; SD = stable disease.

a Estimated using the Kaplan-Meier method.

b Stratified by the randomization strata: ECOG PS (0-1 vs. 2) for East Asian subgroup; ECOG PS (0-1 vs. 2) and geographic region (North America, Europe, and Australia vs. South America, South Africa, and India vs. Eastern Asia) for All patients.

c Hazard ratio is expressed as treatment/control and estimated from Cox model.

d Estimated using the Wilson formula.

表 2.7.3.2-20　有効性の結果（ITT 集団：東アジア人集団／東アジア人以外の集団 ー JFCC 試験）

	East Asian Patients		Non-East Asian Patients	
	GC+N N = 43	**GC N = 41**	**GC+N N = 502**	**GC N = 507**
Overall Survival[a]				
Deaths, n (%)	32 (74.4)	29 (70.7)	386 (76.9)	413 (81.5)
Median OS, months (95% CI)	12.0 (7.3, 15.2)	12.2 (5.5, 14.7)	11.5 (10.5, 12.6)	9.8 (8.8, 11.1)
Stratified hazard ratio (95% CI)[b,c]	0.805 (0.484, 1.341)		0.839 (0.730, 0.964)	
1-year rate, % (95% CI)	47.6 (31.6, 61.9)	50.6 (32.9, 65.8)	47.7 (43.1, 52.1)	42.3 (37.8, 46.6)
2-year rate, % (95% CI)	19.7 (9.1, 33.3)	12.5 (3.7, 27.0)	19.9 (16.1, 23.9)	16.8 (13.4, 20.5)
Progression-Free Survival[a]				
Events, n (%)	35 (81.4)	31 (75.6)	396 (78.9)	386 (76.1)
Median PFS, months (95% CI)	5.6 (4.7, 6.4)	5.3 (2.8, 5.6)	5.7 (5.6, 6.0)	5.5 (4.8, 5.6)
Stratified hazard ratio (95% CI)[b,c]	0.720 (0.439, 1.180)		0.862 (0.749, 0.993)	
3-month rate, % (95% CI)	84.5 (68.6, 92.7)	67.6 (49.1, 80.6)	78.9 (74.8, 82.3)	72.9 (68.6, 76.7)
6-month rate, % (95% CI)	36.8 (21.5, 52.2)	24.6 (11.6, 40.1)	45.2 (40.4, 49.9)	38.2 (33.5, 42.8)
Best Overall Response, n (%)				
CR	0	0	0	3 (0.6)
PR	16 (37.2)	12 (29.3)	154 (30.7)	143 (28.2)
SD	19 (44.2)	15 (36.6)	257 (51.2)	249 (49.1)
PD	3 (7.0)	7 (17.1)	38 (7.6)	48 (9.5)
NE	0	0	4 (0.8)	12 (2.4)
NA	5 (11.6)	7 (17.1)	49 (9.8)	52 (10.3)
Objective Response (CR+PR), n (%)	16 (37.2)	12 (29.3)	154 (30.7)	146 (28.8)
(95% CI)[d]	(24.4, 52.1)	(17.6, 44.5)	(26.8, 34.8)	(25.0, 32.9)
Disease Control (CR+PR+SD), n (%)	35 (81.4)	27 (65.9)	411 (81.9)	395 (77.9)
(95% CI)[d]	(67.4, 90.3)	(50.5, 78.4)	(78.3, 85.0)	(74.1, 81.3)

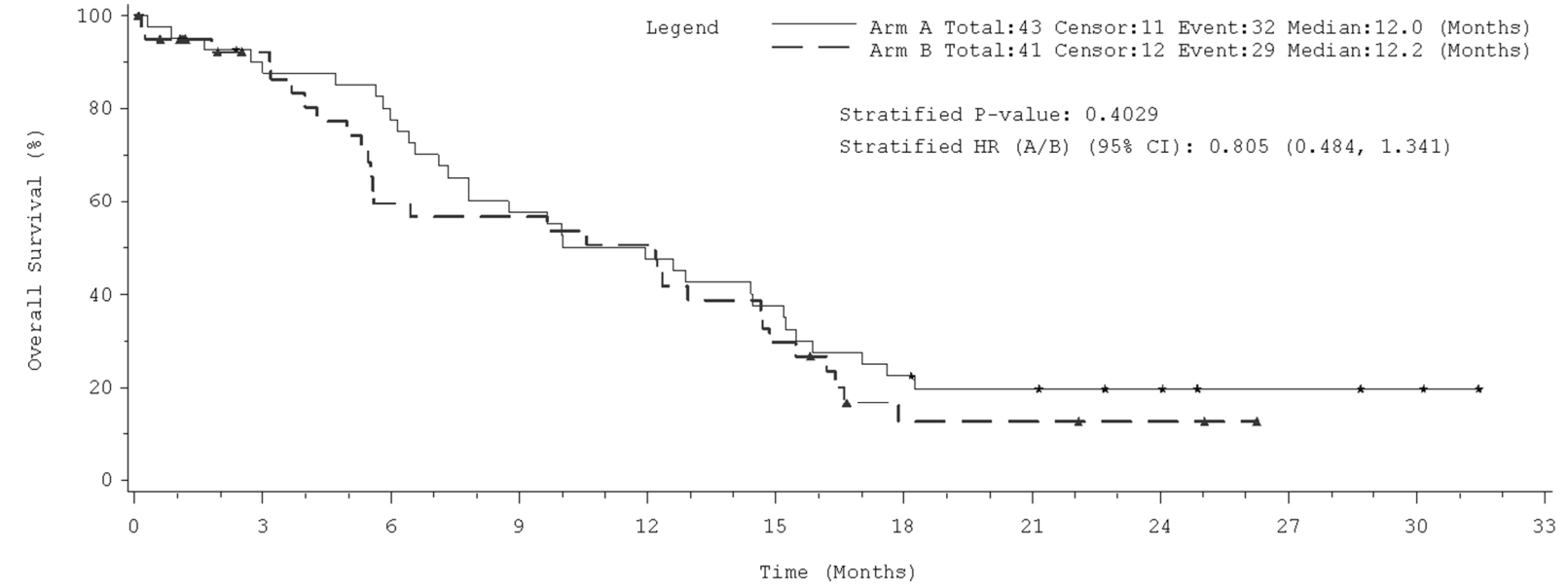
Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete response; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; ITT = intent-to-treat; N = number of patients; n = number of patients in category; NA = not available; NE = not evaluable; OS = overall survival; PD = progressive disease; PFS = progression-free survival; PR = partial response; SD = stable disease.

a Estimated using the Kaplan-Meier method.

b Stratified by the randomization strata: ECOG PS (0-1 vs. 2) for East Asian subgroup; ECOG PS (0-1 vs. 2) and geographic region (North America, Europe, and Australia vs. South America, South Africa, and India vs. Eastern Asia) for non-East Asian patients.

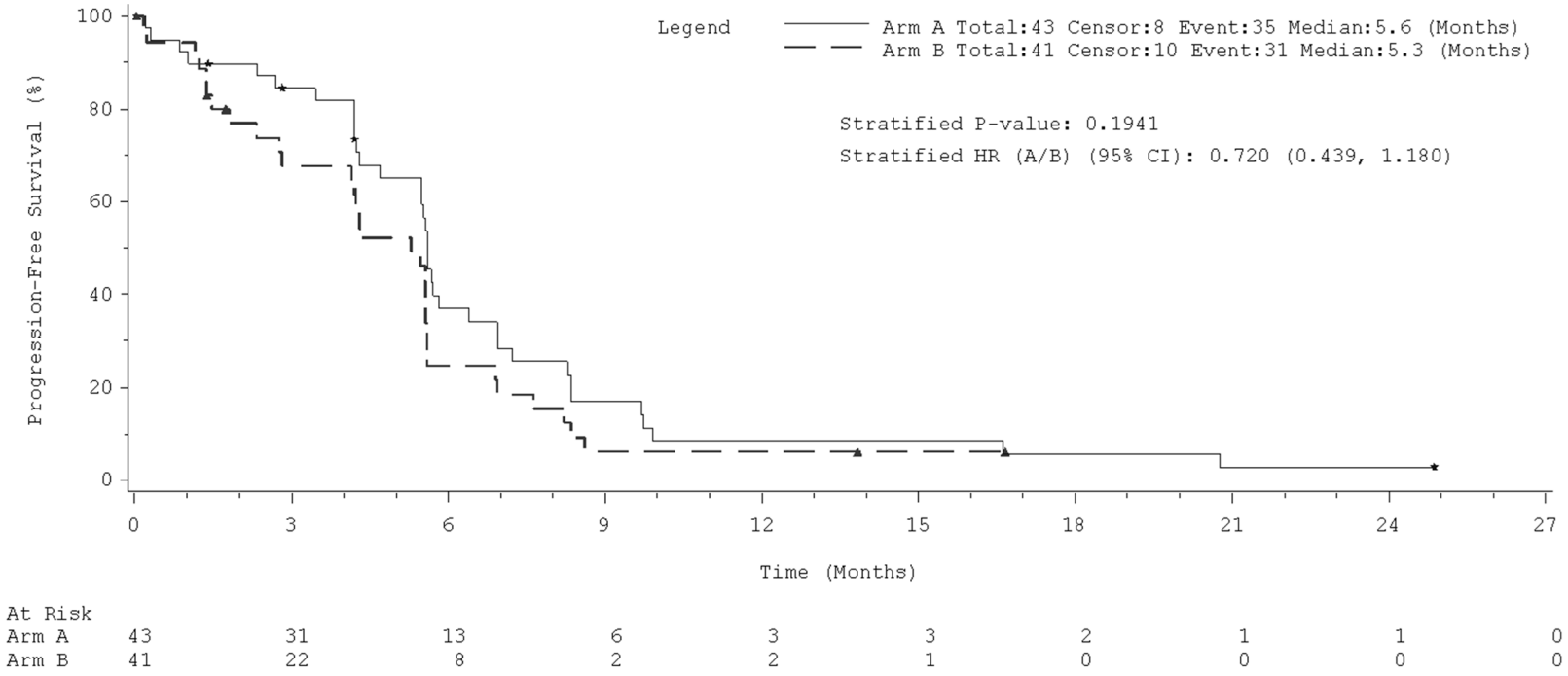
c Hazard ratio is expressed as treatment/control and estimated from Cox model.

d Estimated using the Wilson formula.



Abbreviations: CI = confidence interval; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat.
Arm A: Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy Plus Necitumumab Arm B: Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy Alone
Note: Stratified log-rank test as well as the hazard ratio from a stratified proportional hazard model are stratified by the randomization strata: ECOG performance status (0-1 vs. 2) for Eastern Asia subgroup; ECOG performance status (0-1 vs. 2) and geographic region (North America, Europe, and Australia vs. South America, South Africa and India) for Non-Eastern Asia subgroup.
Note: East Asia includes Korea, Taiwan, Singapore, Thailand, Philippines.

図 2.7.3.2-15　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団：東アジア人集団ー JFCC 試験）



Abbreviations: CI = confidence interval; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat.
Arm A: Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy Plus Necitumumab Arm B: Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy Alone
Note: Stratified log-rank test as well as the hazard ratio from a stratified proportional hazard model are stratified by the randomization strata: ECOG performance status (0-1 vs. 2) for Eastern Asia subgroup; ECOG performance status (0-1 vs. 2) and geographic region (North America, Europe, and Australia vs. South America, South Africa and India) for Non-Eastern Asia subgroup.
Note: East Asia includes Korea, Taiwan, Singapore, Thailand, Philippines.

図 2.7.3.2-16　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団：東アジア人集団ー JFCC 試験）

2.7.3.2.2 JFCM 試験（国内第 1b/2 相試験）

2.7.3.2.2.1 試験対象集団

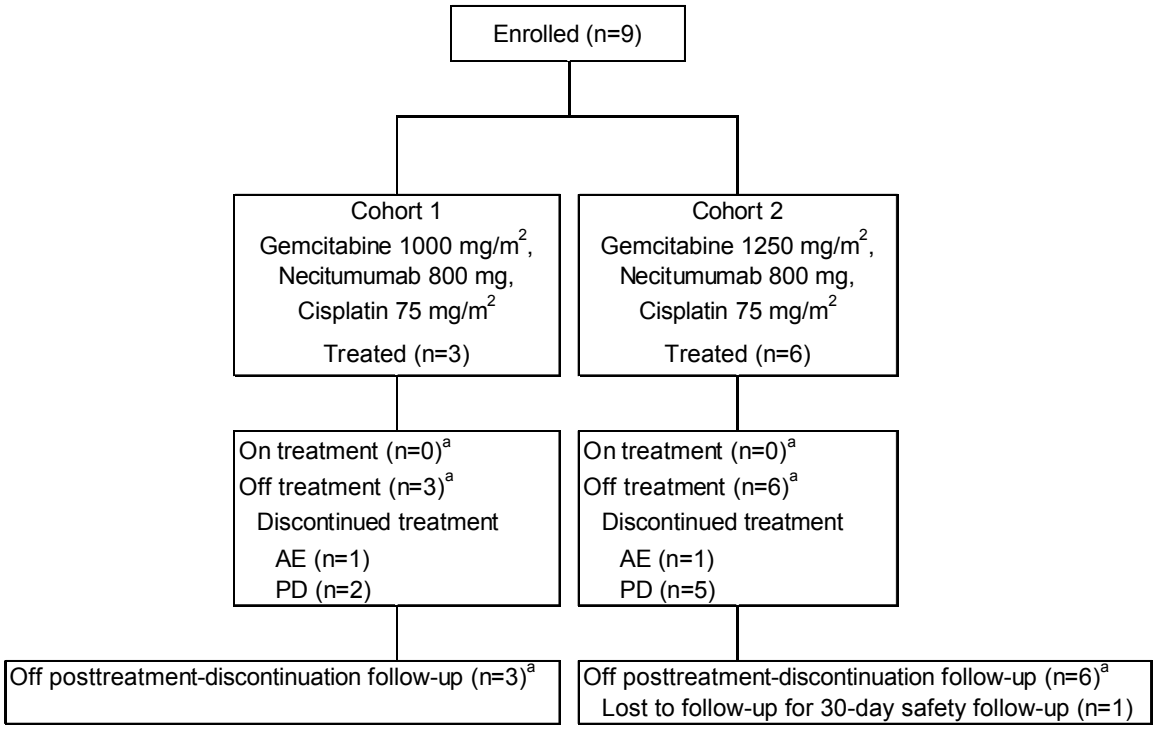
第 1b 相パート

第 1b 相パートの被験者の内訳を図 2.7.3.2-17 に示す。

第 1b 相パートは国内の 3 施設で実施された。第 1b 相パートには 9 例が組み入れられ、内訳は、コホート 1（ゲムシタビンの用量が 1000 mg/m2）に 3 例、コホート 2（ゲムシタビンの用量が 1250 mg/m2）に 6 例であった。全例が治験薬を投与された。

データカットオフ時点に治験薬の投与を継続している被験者はいなかった。投与中止理由は、コホート 1 では、1 例（33.3%）が有害事象のため、2 例（66.7%）が疾患進行のためであり、コホート 2 では、1 例（16.7%）が有害事象のため、5 例（83.3%）が疾患進行のためであった。

第 1b 相パートでは、長期追跡調査は実施せず、30 日間安全性追跡調査のみを実施した。データカットオフ時点では、30 日間安全性追跡調査が追跡不能であったコホート 2 の 1 例を除き、全例が安全性追跡調査を終了していた。



Abbreviations: AE = adverse event; n = number of patients within category; PD = progressive disease.
a At the time of data cut-off.
Note: Long-term follow-up after 30-day safety follow-up was not applicable for patients in Phase 1b per the protocol.

図 2.7.3.2-17 被験者の内訳：フローチャート（JFCM 試験：第 1b 相パート）

試験参加への同意を取得した被験者（コホート 1：3 例、コホート 2：7 例）のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱は、コホート 1 の 3 例（100%、いずれも既定の検体回収／評価時期逸脱）及びコホート 2 の 1 例（14.3%、ネシツムマブの投与量逸脱）に認められた（JFCM 試験

CSR Section 10.2、第 5.3.5.1.1 項）。既定の検体回収／評価時期逸脱の多くは 30 日間安全性追跡調査時又は中止時の臨床検査値又はバイタルサインについてであり、他の評価時期の検体から個々の安全性評価は適切に実施されていると考えられた。また、ネシツムマブの投与量逸脱はコホート 2 の 1 例で第 4 サイクルの Day 1 に認められたが、DLT の評価は適切に実施されていた。したがって、これらの治験実施計画書からの重大な逸脱は、結果の解釈に影響を及ぼさないと考えられた。

第 2 相パート

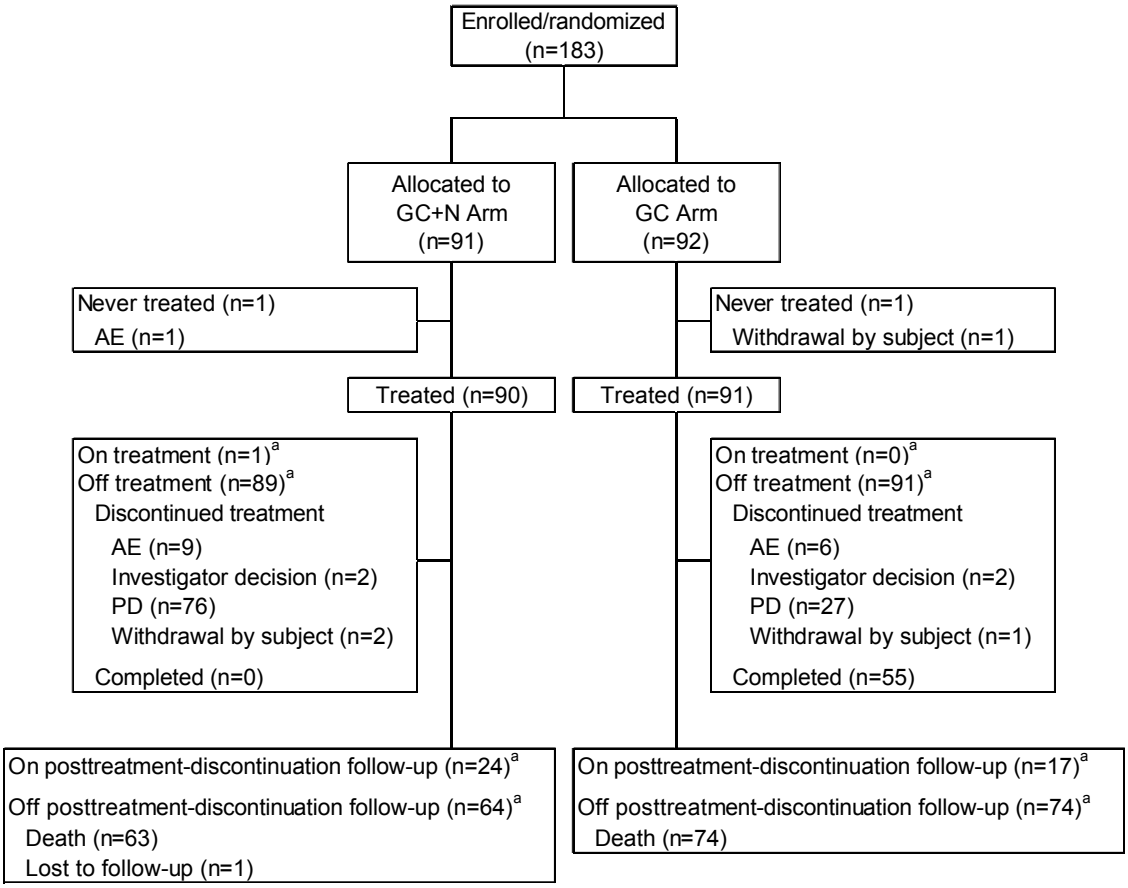
第 2 相パートの被験者の内訳を図 2.7.3.2-18 に、無作為化された被験者の内訳を表 2.7.3.2-21 に示す。

第 2 相パートは国内の 39 施設で実施された。第 2 相パートに 183 例（GC+N 群 91 例、GC 群 92 例）が無作為割付された。このうち、181 例（GC+N 群 90 例、及び GC 群 91 例）が少なくとも 1 回治験薬を投与され、FAS に含められた。

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ていた。GC 群では治験薬の投与を継続している被験者はいなかった。GC 群では 55 例（59.8%）が治験薬の投与を完了した。GC+N 群の 24 例（26.4%）及び GC 群の 17 例（18.5%）は、治験薬投与は行っていないが、試験は継続中であった（画像検査による PD の追跡調査又は安全性の追跡調査を実施中）。

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。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。



Abbreviations: AE = adverse event; GC =gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; n = number of patients within category; PD = progressive disease.

a At the time of data cut-off.

Note: One patient in the GC + N Arm did not reach the 30-day post discontinuation follow-up period at the cut-off date.

図 2.7.3.2-18 被験者の内訳：フローチャート（JFCM 試験：第 2 相パート）

表 2.7.3.2-21 被験者の内訳（無作為化された被験者 ー JFCM 試験：第 2 相パート）

Disposition	GC+N N = 91 n (%)	GC N = 92 n (%)
Randomized, but never treated	**1 (1.1)**	**1 (1.1)**
Treated	**90 (98.9)**	**91 (98.9)**
On treatment[a]	**1 (1.1)**	**0**
Off treatment[a]	**89 (97.8)**	**91 (98.9)**
Reason for discontinuation of treatment		
Progressive disease	76 (83.5)	27 (29.3)
Completed	NA	55 (59.8)
Adverse event	9 (9.9)	6 (6.5)
Withdrawal by patient	2 (2.2)	1 (1.1)
Investigator decision	2 (2.2)	2 (2.2)
On post-treatment discontinuation follow-up[a]	**24 (26.4)**	**17 (18.5)**
Off post-treatment discontinuation follow-up[a]	**64 (70.3)**	**74 (80.4)**
Reasons for end of post-discontinuation follow-up		
Death	63 (69.2)	74 (80.4)
Lost to follow-up	1 (1.1)	0

Abbreviations: GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; N = number of patients in the population; n = number of patients within category; NA = not applicable.

a At the time of data cut-off.

Note: One patient in the GC + N Arm did not reach the 30-day post discontinuation follow-up period at the cut-off date.

試験参加への同意を取得した被験者（GC+N 群 91 例、GC 群 92 例）のうち、GC+N 群及び GC 群のそれぞれ 43 例（47.3%）及び 25 例（27.2%）に治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた。最も多かったものは、既定の検体回収／評価時期逸脱であり、それぞれ 34 例（37.4%）及び 17 例（18.5%）であった（JFCM 試験 CSR Section 10.2、第 5.3.5.1.1 項）。既定の検体回収／評価時期逸脱の多くは 30 日間安全性追跡調査時又は中止時の臨床検査値又はバイタルサインについてであり、他の評価時期の検体から個々の安全性評価は適切に実施されていると考えられたことから、これらの治験実施計画書からの重大な逸脱は、結果の解釈に影響を及ぼさないと考えられた。

2.7.3.2.2.2 人口統計学的特性

第 1b 相パート

治験薬を投与された被験者のベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性を表 2.7.3.2-22 に、既往歴及び合併症の一覧を JFCM 試験 CSR 付録 20（第 5.3.5.1.1 項）に示す。

被験者は、男性が 88.9%、女性が 11.1%であり、年齢の中央値は 69 歳（59～74 歳）であった。ベースラインの ECOG PS は 0 が 22.2%、1 が 77.8%であり、被験者全体の 88.9%が喫煙者であった。

被験者はいずれも IV 期の Sq CLC 患者であった。Sq CLC に対する外科手術又は放射線療法歴のある被験者はいなかった。コホート 2 の 1 例に試験開始前に緩和目的の放射線療法歴があった。

表 2.7.3.2-22 ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性
（FAS － JFCM 試験：第 1b 相パート）

Characteristic	Cohort 1 (N=3)	Cohort 2 (N=6)	Total (N=9)
Sex, n (%)			
Female	0	1 (16.7)	1 (11.1)
Male	3 (100.0)	5 (83.3)	8 (88.9)
Age (years)			
Median	71.0	66.0	69.0
Min - Max	70 - 73	59 - 74	59 - 74
Age Category, n (%)			
<65 years	0	2 (33.3)	2 (22.2)
≥65 years	3 (100.0)	4 (66.7)	7 (77.8)
Age Category 2, n (%)			
<70 years	0	5 (83.3)	5 (55.6)
≥70 years	3 (100.0)	1 (16.7)	4 (44.4)
Race, n (%)			
Asian	3 (100.0)	6 (100.0)	9 (100.0)
Histologic Subtype, n (%)			
Squamous Cell	3 (100.0)	6 (100.0)	9 (100.0)
Disease Stage at Initial Diagnosis, n (%)			
Stage IV	3 (100.0)	6 (100.0)	9 (100.0)
TNM classification at Study Entry, n (%)			
Tumor			
Primary tumor T2A	0	3 (50.0)	3 (33.3)
Primary tumor T3	0	2 (33.3)	2 (22.2)
Primary tumor T4	3 (100.0)	1 (16.7)	4 (44.4)
Lymph Node			
Regional lymph node N0	0	1 (16.7)	1 (11.1)
Regional lymph node N2	1 (33.3)	4 (66.7)	5 (55.6)
Regional lymph node N3	2 (66.7)	1 (16.7)	3 (33.3)
Metastasis			
Distant metastasis M1A	2 (66.7)	3 (50.0)	5 (55.6)
Distant metastasis M1B	1 (33.3)	3 (50.0)	4 (44.4)
Baseline ECOG PS, n (%)			
0	0	2 (33.3)	2 (22.2)
1	3 (100.0)	4 (66.7)	7 (77.8)
Screening smoking status, n (%)			
Light ex-smoker	0	1 (16.7)	1 (11.1)
Smoker	3 (100.0)	5 (83.3)	8 (88.9)

Abbreviations: ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; FAS = Full Analysis Set; Max = maximum; Min = minimum; N = number of patients in population; n = number of patients.
Note: Gemcitabine dose was 1000 mg/m^2 in Cohort 1 and 1250 mg/m^2 in Cohort 2.

<u>第 2 相パート</u>

FAS のベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性を表 2.7.3.2-23 に、既往歴及び合併症の一覧を JFCM 試験 CSR 付録 20（第 5.3.5.1.1 項）に示す。

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。被験者は、男性が 88.4%、女性が 11.6%であり、年齢の中央値は 66 歳（31～78 歳）であった。ベースラインの ECOG PS は

0 が 31.5%、1 が 68.5%であり、被験者全体の 92.3%が喫煙者であった。GC 群の 2 例が、腫瘍病変以外の部位に対する外科治療歴を有していた。被験者はいずれも IV 期の Sq CLC 患者であった。Sq CLC に対する外科手術又は放射線療法歴のある被験者はいなかった。GC+N 群及び GC 群のそれぞれ 13 例及び 7 例に試験開始前に緩和目的の放射線療法歴があった。

表 2.7.3.2-23 ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

（FAS ― JFCM 試験：第 2 相パート）

Characteristic	GC+N N = 90	GC N = 91	Total (N=181)
Sex, n (%)			
Female	11 (12.2)	10 (11.0)	21 (11.6)
Male	79 (87.8)	81 (89.0)	160 (88.4)
Age (years)			
Median	66.5	65.0	66.0
Min - Max	35 - 78	31 - 77	31 - 78
Age Category, n (%)			
<65 years	36 (40.0)	36 (39.6)	72 (39.8)
≥65 years	54 (60.0)	55 (60.4)	109 (60.2)
Age Category 2, n (%)			
<70 years	60 (66.7)	67 (73.6)	127 (70.2)
≥70 years	30 (33.3)	24 (26.4)	54 (29.8)
Race, n (%)			
Asian	90 (100.0)	89 (97.8)	179 (98.9)
White	0	1 (1.1)	1 (0.6)
Multiple	0	1 (1.1)	1 (0.6)
Histologic Subtype, n (%)			
Squamous Cell	90 (100.0)	91 (100.0)	181 (100.0)
Disease Stage at Initial Diagnosis, n (%)			
Stage IV	90 (100.0)	91 (100.0)	181 (100.0)
TNM classification at Study Entry, n (%)			
Tumor			
Primary tumor T1A	5 (5.6)	1 (1.1)	6 (3.3)
Primary tumor T1B	7 (7.8)	3 (3.3)	10 (5.5)
Primary tumor T2A	9 (10.0)	12 (13.2)	21 (11.6)
Primary tumor T2B	13 (14.4)	9 (9.9)	22 (12.2)
Primary tumor T3	20 (22.2)	16 (17.6)	36 (19.9)
Primary tumor T4	36 (40.0)	50 (54.9)	86 (47.5)
Lymph Node			
Regional lymph node N0	6 (6.7)	16 (17.6)	22 (12.2)
Regional lymph node N1	14 (15.6)	13 (14.3)	27 (14.9)
Regional lymph node N2	31 (34.4)	27 (29.7)	58 (32.0)
Regional lymph node N3	39 (43.3)	35 (38.5)	74 (40.9)
Metastasis			
Distant metastasis M1A	36 (40.0)	33 (36.3)	69 (38.1)
Distant metastasis M1B	54 (60.0)	58 (63.7)	112 (61.9)
Baseline ECOG PS, n (%)			
0	27 (30.0)	30 (33.0)	57 (31.5)
1	63 (70.0)	61 (67.0)	124 (68.5)
Screening smoking status, n (%)			
Light ex-smoker	1 (1.1)	5 (5.5)	6 (3.3)
Nonsmoker	4 (4.4)	4 (4.4)	8 (4.4)
Smoker	85 (94.4)	82 (90.1)	167 (92.3)

Abbreviations: 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; Max = maximum; Min = minimum; N = number of patients in population; n = number of patients.

2.7.3.2.2.3 有効性の結果（第 1b 相パート）

第 1b 相パートの 9 例全例で腫瘍縮小効果が評価可能であった。

コホート 1（ゲムシタビンの用量が 1000 mg/m2）では、CR 又は PR は認められず、3 例全例で SD が認められた。病勢コントロール率（CR+PR+SD）は 100%であった。

コホート 2（ゲムシタビンの用量が 1250 mg/m2）では、CR は認められず、PR が 5 例（83.3%）及び SD が 1 例（16.7%）に認められた。奏効率（CR+PR）は 83.3%（95%信頼区間：53.5～100.0）、病勢コントロール率（CR+PR+SD）は 100%であった。

2.7.3.2.2.4 有効性の結果（第 2 相パート）

2.7.3.2.2.4.1 全生存期間

全生存期間の結果を表 2.7.3.2-24 に、全生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-19 に示す。

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、GC+N 群及び GC 群（以下同順）でそれぞれ 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。

表 2.7.3.2-24 全生存期間（FAS ― JFCM 試験：第 2 相パート）

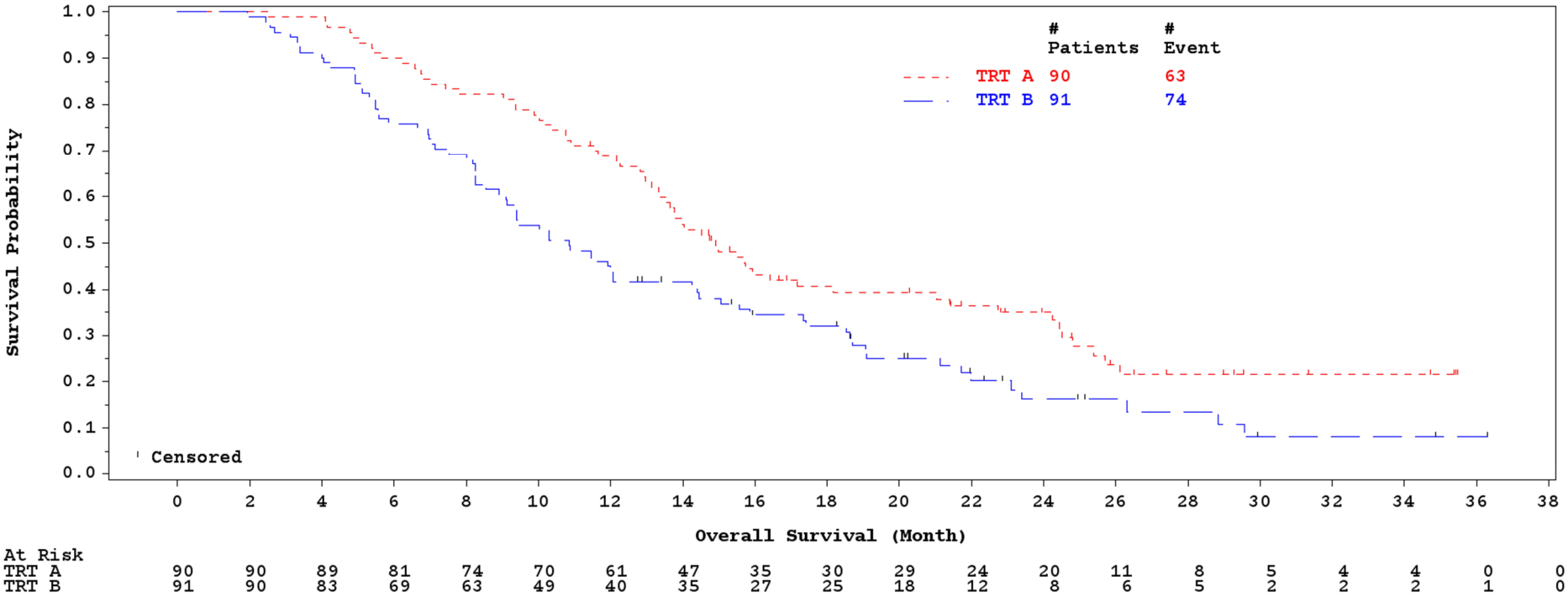
	GC+N **N = 90**	**GC** **N = 91**
Number of deaths, n (%)	63 (70.0)	74 (81.3)
Number censored, n (%)	27 (30.0)	17 (18.7)
Stratified log-rank p-value (two-sided)[a]	p = 0.0161	
Stratified hazard ratio (95% CI)[ab]	0.656 (0.465, 0.926)	
Median OS – months (95% CI)	14.9 (13.37, 18.17)	10.8 (8.90, 14.39)
Survival rate % (95% CI)		
6-month	90.0 (81.7, 94.7)	75.8 (65.6, 83.4)
1-year	68.9 (58.2, 77.3)	44.0 (33.6, 53.8)
2-year	35.0 (24.9, 45.3)	16.2 (8.6, 25.9)

Abbreviations: CI = confidence interval; FAS = full analysis set; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; N = number of patients in population; n = number of patients in category; OS = overall survival.

a Stratified by Eastern Cooperative Oncology Group performance status at baseline (0 vs 1) and gender (females vs males) from the Case Report Form .

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

Note: Median OS and survival rates were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.



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

図 2.7.3.2-19　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS ― JFCM 試験：第 2 相パート）

試験治療中止後の全身性の抗癌剤治療

いずれかの投与群で 5%以上の被験者に投与された、試験治療中止後の全身性の抗癌剤治療（全体及び試験治療中止後の一次治療）について表 2.7.3.2-25 に示す。すべての試験治療中止後の抗癌治療を JFCM 試験 CSR Table JFCM 14.82（第 5.3.5.1.1 項）に示す。

GC+N 群及び GC 群のそれぞれ 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。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（GC+N 群 44.4%、GC 群 28.6%）。

その一因として、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る。実際、本試験で FAS に含められた被験者（GC+N 群 90 例、及び GC 群 91 例）のうち、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（本試験実施中の 2015 年 12 月 17 日）以降に生存していた被験者数は、GC+N 群の方が多かった［GC+N 群 65 例（72.2%）、GC 群 53 例（58.2%）］。また、適応追加承認以降に試験治療の中止判断がなされ、試験治療中止後の抗癌治療が初めて可能となった被験者（GC+N 群 21 例、GC 群 17 例）では、ニボルマブの使用機会は均等であり、試験治療中止後の一次治療以降も含む全体の使用割合は、GC+N 群 71.4%（15 例）、GC 群 70.6%（12 例）であった。

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（GC+N 群 44.4%、GC 群 29.7%）。

表 2.7.3.2-25 いずれかの投与群で 5%以上の被験者が実施した試験治療中止後の全身性の抗癌剤治療（FAS － JFCM 試験：第 2 相パート）

	GC+N N = 90 n (%)	GC N = 91 n (%)
Systemic therapy		
Overall	79 (87.8)	71 (78.0)
Docetaxel	53 (58.9)	49 (53.8)
Nivolumab	40 (44.4)	26 (28.6)
Gimeracil w/Oteracil Potassium/Tegafur	31 (34.4)	26 (28.6)
Paclitaxel	18 (20.0)	16 (17.6)
Carboplatin	11 (12.2)	20 (22.0)
Vinorelbine Tartrate	7 (7.8)	3 (3.3)
Avelumab	6 (6.7)	2 (2.2)
Paclitaxel Albumin	3 (3.3)	12 (13.2)
Gemcitabine Hydrochloride	3 (3.3)	5 (5.5)
Later LineTherapy		
1st subsequent line	79 (87.8)	71 (78.0)
Docetaxel	40 (44.4)	27 (29.7)
Nivolumab	14 (15.6)	14 (15.4)
Carboplatin	6 (6.7)	10 (11.0)
Gimeracil w/Oteracil Potassium/Tegafur	6 (6.7)	4 (4.4)
Avelumab	5 (5.6)	2 (2.2)
Paclitaxel	5 (5.6)	8 (8.8)
2nd subsequent line	54 (60.0)	50 (54.9)
3rd subsequent line	30 (33.3)	30 (33.0)
4th subsequent line	15 (16.7)	13 (14.3)
5th subsequent line	3 (3.3)	5 (5.5)
6th subsequent line	2 (2.2)	1 (1.1)
7th subsequent line	1 (1.1)	0

Abbreviations: FAS = full analysis set; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; N = number of patients; n = number of patients in category.

2.7.3.2.2.4.2 無増悪生存期間

無増悪生存期間の結果を表 2.7.3.2-26 に、無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-20 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）。

表 2.7.3.2-26 無増悪生存期間（FAS ー JFCM 試験：第 2 相パート）

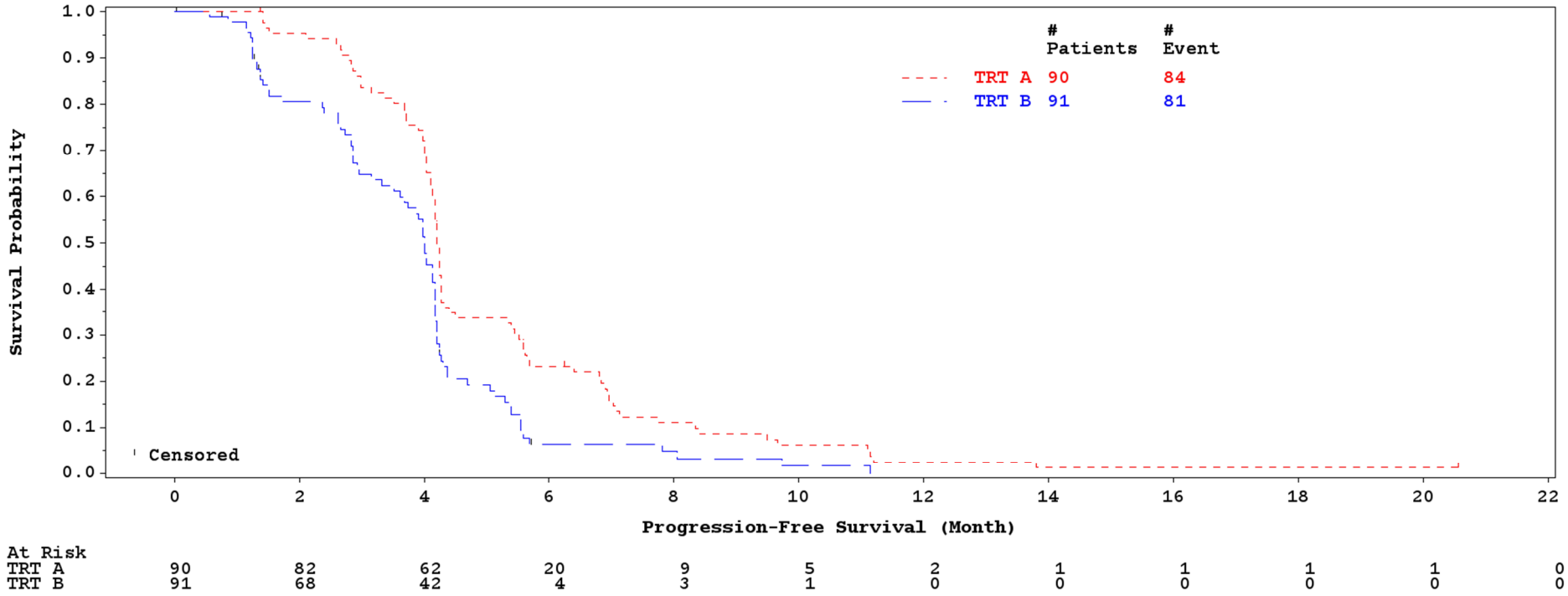
	GC+N **N = 90**	**GC** **N = 91**
Number of events, n (%)	84 (93.3)	81 (89.0)
Number censored, n (%)	6 (6.7)	10 (11.0)
Stratified log-rank p-value (two-sided)[a]	0.0004	
Stratified hazard ratio (95% CI)[ab]	0.562 (0.406, 0.777)	
Median PFS – months	4.2	4.0
(95% CI)	(4.14, 4.27)	(3.52, 4.17)
PFS rate % (95% CI)		
3-month	83.7 (74.1, 90.0)	64.8 (53.6, 74.0)
6-month	23.3 (15.0, 32.6)	6.4 (2.4, 13.3)

Abbreviations: CI = confidence interval; FAS = full analysis set; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; N = number of patients in population; n = number of patients in category; PFS = progression-free survival.

a Stratified by Eastern Cooperative Oncology Group performance status at baseline (0 vs 1) and gender (females vs males) from the Case Report Form.

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

Note: Median PFS and survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.



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

図 2.7.3.2-20　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

事前に規定した感度分析の結果を表 2.7.3.2-27 に示す。

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。

表 2.7.3.2-27 無増悪生存期間 の感度分析（FAS － JFCM 試験：第 2 相パート）

Progression-Free Survival	HR (95% CI)[a b]	p-value[b]
Primary Analysis		
Primary Analysis	0.562 (0.406, 0.777)	p = 0.0004
Sensitivity Analyses		
Sensitivity Analysis[c]	0.554 (0.405, 0.758)	p = 0.0002
Sensitivity Analysis[d]	0.562 (0.406, 0.777)	p = 0.0004

Abbreviations: CI = confidence interval; FAS = full analysis set; HR = hazard ratio

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

b Stratified by Eastern Cooperative Oncology Group performance status at baseline (0 vs 1) gender (females vs males) from the Case Report Form.

c Starting new anticancer treatment as progression.

d Treating lost to follow-up as progression.

2.7.3.2.2.4.3 奏効率及び病勢コントロール率

奏効率及び病勢コントロール率を表 2.7.3.2-28 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）。

表 2.7.3.2-28 奏効率及び病勢コントロール率（FAS ー JFCM 試験：第 2 相パート）

	GC+N N = 90[d]	GC N = 91	Unstratified Odds Ratio (95% CI)	p-value[b]
Best Overall Response n (%)[a]				
CR	0	0		
PR	46 (51.1)	19 (20.9)	NA	NA
SD	38 (42.2)	54 (59.3)		
PD	3 (3.3)	16 (17.6)		
NE	2 (2.2)	2 (2.2)		
Objective response rate (CR/PR), n (%)	46 (51.1)	19 (20.9)		
(95% CI)[c]	(40.8, 61.4)	(12.5, 29.2)	4.1 (2.1, 7.8)	<0.0001
Disease control rate (CR/PR/SD), n (%)	84 (93.3)	73 (80.2)		
(95% CI)[c]	(88.2, 98.5)	(72.0, 88.4)	4.1 (1.5, 11.7)	0.0064

Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete response; FAS = full analysis set; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; N = number of patients in population; n = number of patients in category; NA = not available; NE = not evaluable; PD = progressive disease; PR = partial response; RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SD = stable disease.

a Response criteria used was RECIST 1.1.

b P-value is calculated by Fisher's Exact test.

c Confidence intervals are based on the normal approximation.

d Includes one patient with "not assessed".

2.7.3.2.2.4.4 治療成功期間

治療成功期間を表 2.7.3.2-29 に示す。

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。

表 2.7.3.2-29 治療成功期間（FAS ー JFCM 試験：第 2 相パート）

	GC+N N = 90	GC N = 91
Number of events, n (%)	89 (98.9)	91 (100.0)
Disease progression	72 (80.0)	76 (83.5)
Death	0	2 (2.2)
Early discontinuation of study treatment for any reason other than “completed treatment” (for GC Arm)	17 (18.9)	10 (11.0)
Initiation of new anticancer therapy	0	3 (3.3)
Number censored, n (%)	1 (1.1)	0
Alive without treatment failure	1 (1.1)	0
Stratified log-rank p-value (2-sided)[a]	p = 0.0006	
Stratified hazard ratio (95% CI)[ab]	0.588 (0.433, 0.800)	
Median TTF, months	4.16	3.75
(95% CI)	(4.01, 4.24)	(2.92, 4.01)

Abbreviations: CI = confidence interval; FAS = full analysis set; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; N = number of patients in population; n = number of patients in category; TTF = time to treatment failure.

a Stratified by Eastern Cooperative Oncology Group performance status at baseline (0 vs 1) and gender (females vs males) from Case Report Form.

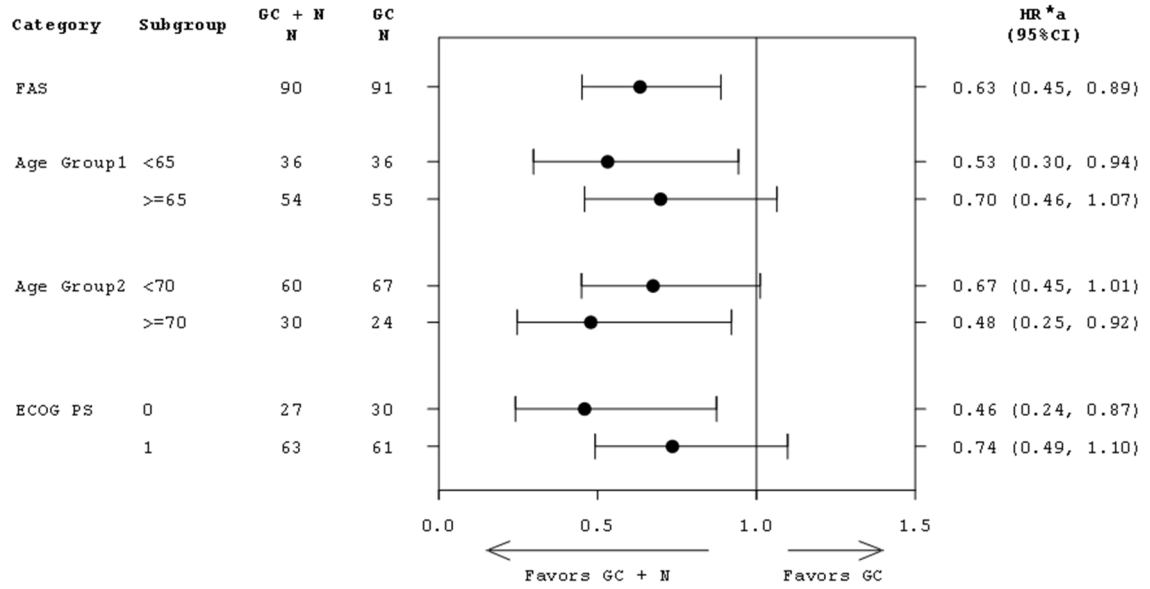
b Hazard ratio is expressed as GC+N/GC and estimated from Cox model.

2.7.3.2.2.4.5 全生存期間及び無増悪生存期間の部分集団解析

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。

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 2.7.3.2-21 及び図 2.7.3.2-22 に示す。すべての部分集団解析の結果を、JFCM 試験 CSR Table JFCM.14.79 から Table JFCM.14.81 及び Table JFCM.14.88 から Table JFCM.14.90（第 5.3.5.1.1 項）に示す。

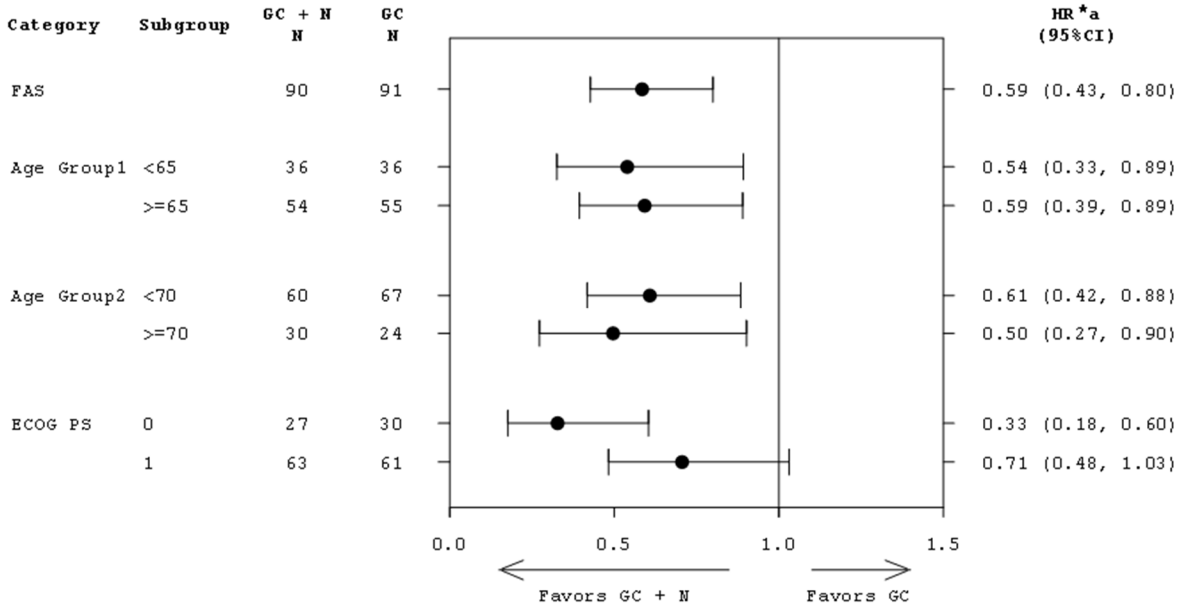
全生存期間及び無増悪生存期間の結果は、いずれの部分集団でも、全体集団の結果と同様の傾向がみられた。



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 2.7.3.2-21　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 2.7.3.2-22　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）

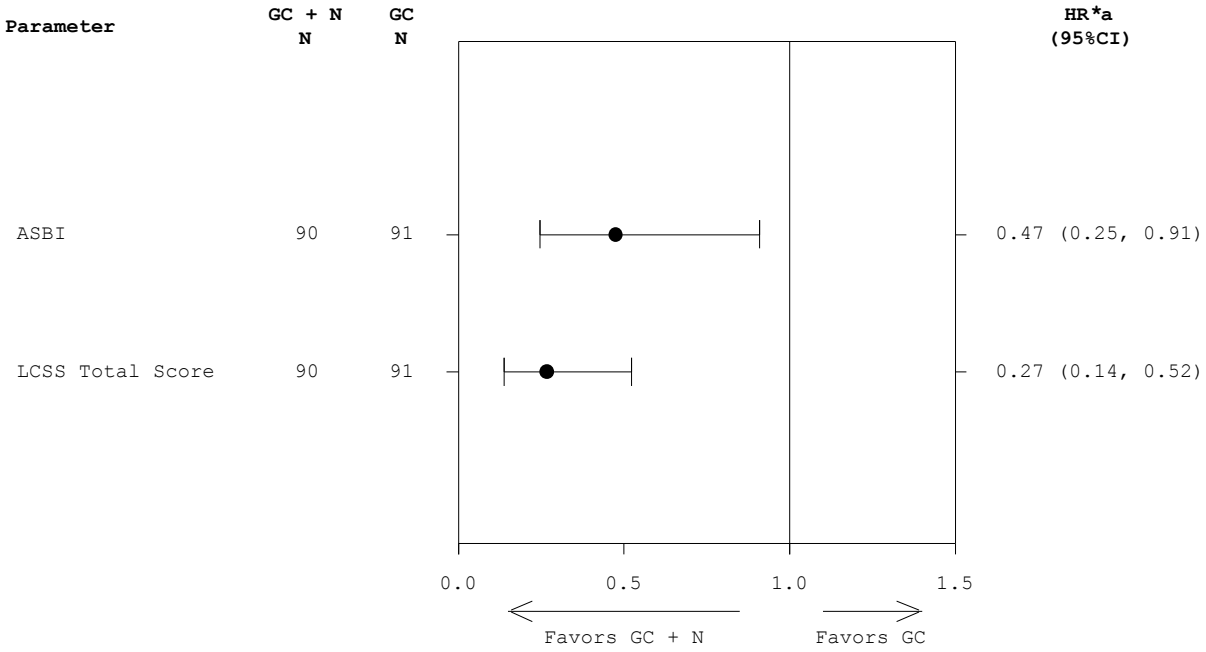
2.7.3.2.2.4.6 ヘルスアウトカムの評価

2.7.3.2.2.4.6.1 Lung Cancer Symptom Scale（LCSS）

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 2.7.3.2-23 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）。



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 2.7.3.2-23 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）

2.7.3.2.2.4.6.2 EuroQol 5 Dimension（EQ-5D）

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。

2.7.3.2.2.4.7　探索的評価：EGFR 蛋白発現と有効性の関係

方法

EGFR 蛋白発現と全生存期間、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。

EGFR 蛋白の発現が陽性とは、完全染色又は不完全染色にかかわりなく、1%超の腫瘍細胞膜でいずれかの染色強度（1+、2+、又は 3+）の免疫反応があった場合とした。EGFR 蛋白の発現が陰性とは、1%以下の腫瘍細胞膜でいずれかの染色強度（1+、2+、又は 3+）の免疫反応があった場合とした。

結果

FAS の 181 例中 180 例（99.4%）の被験者から保存検体が得られた。このうち、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。

本解析の対象となった部分集団（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（JFCM 試験 CSR Table JFCM.14.104、第 5.3.5.1.1 項）。また、TR 集団の有効性指標の結果は、FAS の有効性指標の結果とほぼ同じであった（JFCM 試験 CSR Figure JFCM.14.10 及び Figure JFCM.14.11、第 5.3.5.1.1 項）。

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結果を表 2.7.3.2-30 に、Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ図 2.7.3.2-24 及び図 2.7.3.2-25 に示す。HR のフォレストプロットを図 2.7.3.2-26 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（JFCM 試験 CSR Table JFCM.14.105、第 5.3.5.1.1 項）。

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。

表 2.7.3.2-30 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結果（TR 集団 － JFCM 試験：第 2 相パート）

	EGFR Positive		EGFR Negative	
	GC+N N = 69	**GC N = 77**	**GC+N N = 18**	**GC N = 11**
Overall Survival				
p-value[a]	0.011		0.554	
HR (95% CI)[b]	0.62 (0.43, 0.90)		0.76 (0.31, 1.87)	
Median – months	14.75	9.43	19.61	19.09
Interaction p-value[a]	0.677			
Progression-free Survival				
p-value[a]	<0.001		0.953	
HR (95% CI)[c]	0.54 (0.38, 0.76)		0.97 (0.42, 2.28)	
Median – months	4.21	3.91	4.21	4.17
Interaction p-value[a]	0.191			

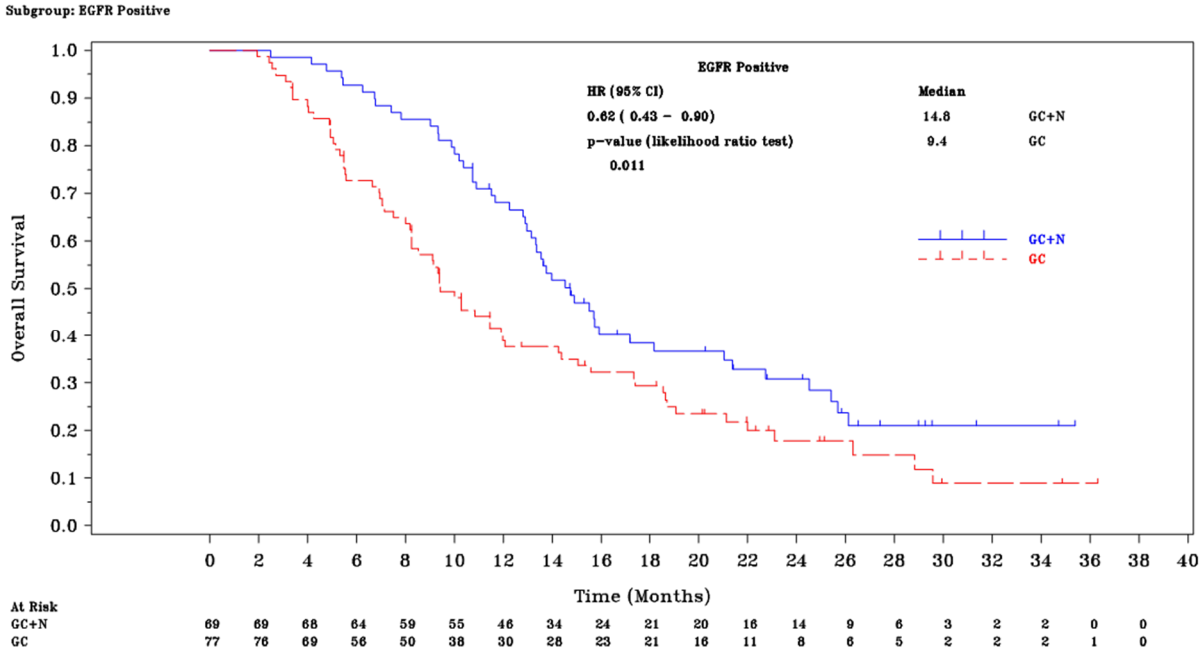
Abbreviations: CI = confidence interval; Cis = cisplatin; EGFR = epidermal growth factor receptor; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; Gem = gemcitabine; HR = hazard ratio; N = number of patients in population; Neci = necitumumab; TR = translational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

a p-Value obtained from Likelihood Ratio chi-square test of significance.

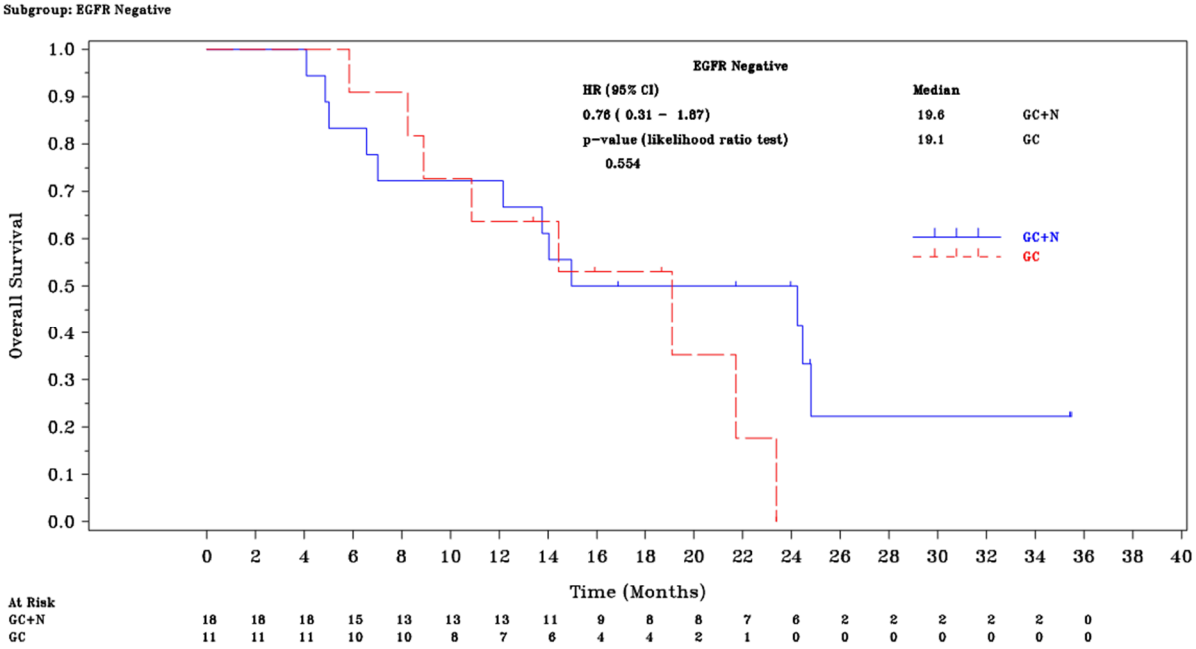
b Hazard ratio for death from any cause comparing Gem/Cis + Neci to Gem/Cis within protein expression subgroup. Hazard ratio greater than 1 indicates increasing hazards with Gem/Cis + Neci compared to Gem/Cis within EGFR status subgroup.

c Hazard ratio for death from any cause or progressive disease comparing Gem/Cis + Neci to Gem/Cis within protein expression subgroup. Hazard ratio greater than 1 indicates increasing hazards with Gem/Cis + Neci compared to Gem/Cis within EGFR status subgroup.

A (EGFR Positive)



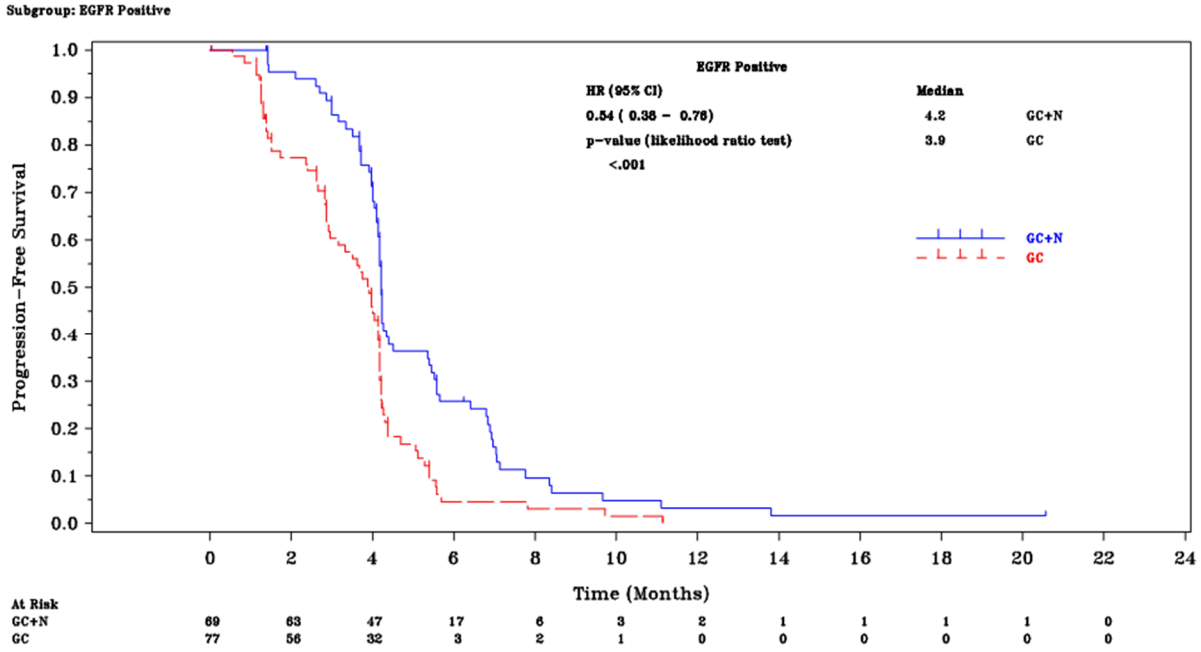
B (EGFR Negative)



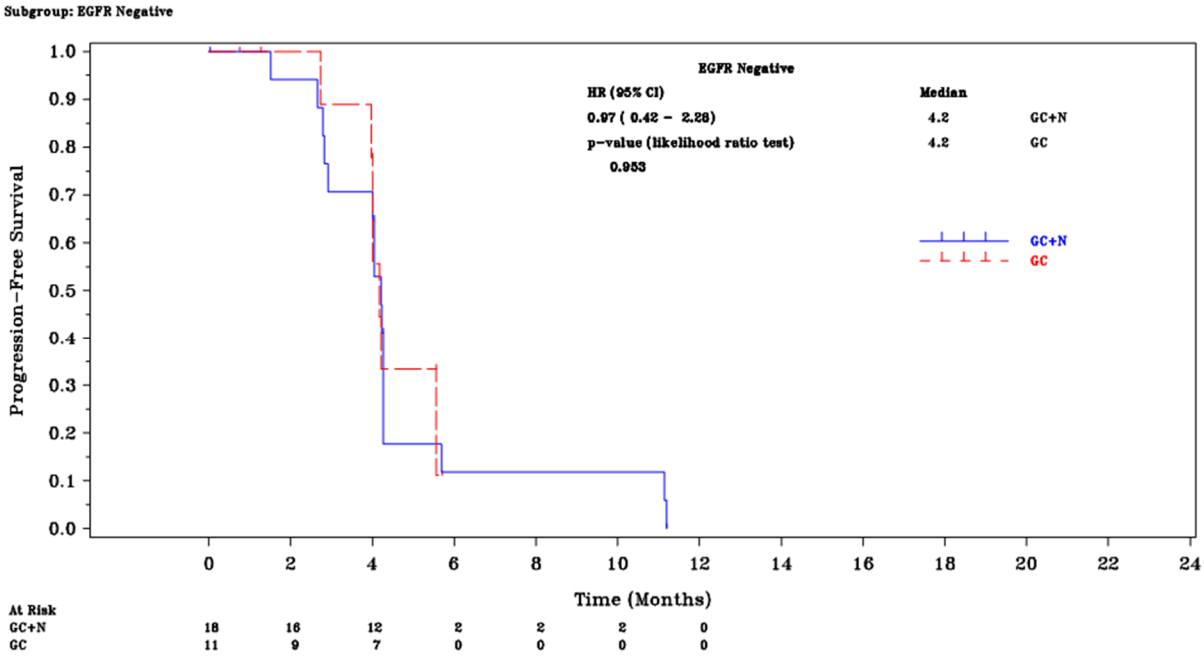
Abbreviations: CI = confidence interval; EGFR = epidermal growth factor receptor; HR = hazard ratio; GC =gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; TR = translational research.

図 2.7.3.2-24　EGFR 蛋白発現（陽性／陰性）別の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線：EGFR 蛋白発現陽性（A 図）及び EGFR 蛋白発現陰性（B 図）（TR 集団 － JFCM 試験：第 2 相パート）

A (EGFR Positive)

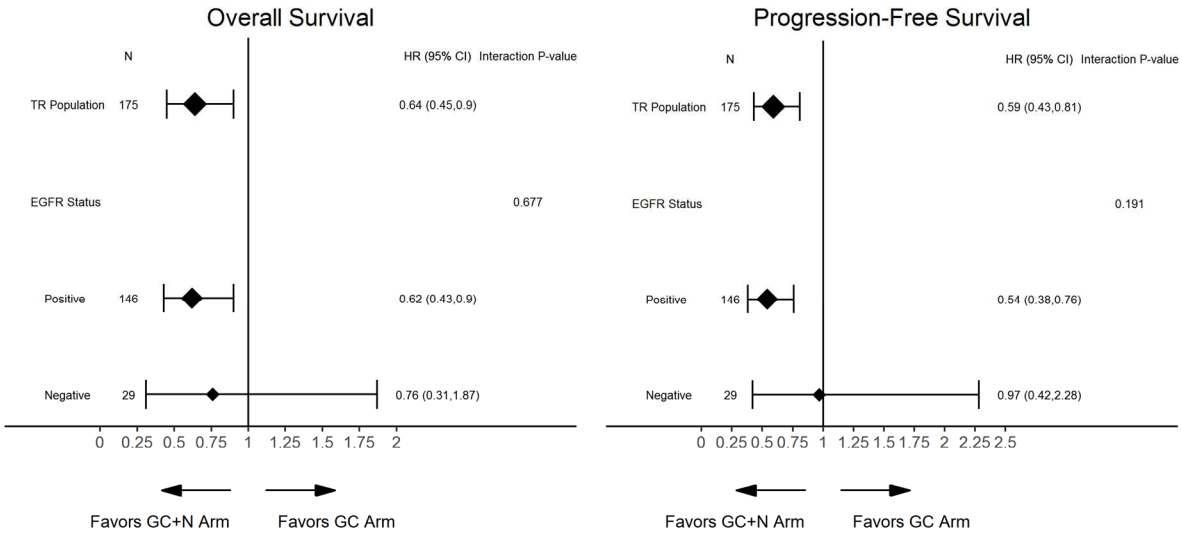


B (EGFR Negative)



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

図 2.7.3.2-25　EGFR 蛋白発現（陽性／陰性）別の無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線：EGFR 蛋白発現陽性（A 図）及び EGFR 蛋白発現陰性（B 図）（TR 集団 － JFCM 試験：第 2 相パート）



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 2.7.3.2-26　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：第 2 相パート）

2.7.3.2.3　その他の第 1 相、第 2 相、及び第 3 相試験

2.7.3.2.3.1　JFCB 試験（外国第 3 相試験）

本試験は 20 ヵ国の 103 施設で実施された。無作為割付された 633 例（PC+N 群 315 例、PC 群 318 例）を ITT 集団とした。被験者の 93.2%が白人であり、94.2%がベースラインの ECOG PS が 0 又は 1 であった。年齢の中央値は 61.0 歳（26～88 歳）であり、67.0%が男性であった。ベースライン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。

被験者の内訳及び人口統計学的特性の詳細は第 2.7.6.10 項に記載した。

2.7.3.2.3.1.1　有効性の結果

本試験では、IDMC の勧告により被験者の試験への組み入れを早期に中止したため、最終的な被験者数は当初の計画より少なくなった。このため、全生存期間についての両投与群の HR 0.80 の検出力は 67.6%となり、当初計画していた 85%より低くなった（第 2.7.3.1.3.1 項）。 PC+N 群で PC 群と比較して統計学的に有意な全生存期間の延長は認められず、本試験の主要目的は達成されなかった（p=0.9561、層別 log-rank 検定）。PC+N 群で PC 群と比較して、死亡のリスク減少は認められなかった（HR=1.01、95%信頼区間：0.84～1.21）。

副次評価項目の解析でも、PC+N 群で PC 群と比較して統計学的に有意な無増悪生存期間の延長は認められなかった（p=0.6647、層別 log-rank 検定）。PC+N 群で PC 群と比較して、疾患進行又は死亡のリスク減少は認められなかった（HR=0.96、95%信頼区間：0.80～1.16）。PC+N 群及び PC 群（以下同順）の奏効率（CR+PR）は、それぞれ 31.1%及び 32.1%、病勢コントロール率（CR+PR+SD）はそれぞれ 73.3%及び 73.9%であった。

両投与群ともに半数近くの被験者が、試験治療中止後に他の全身性の抗癌剤治療を行った（それぞれ 47.3%及び 51.6%）。

2.7.3.2.3.1.2 探索的評価：EGFR 蛋白発現と有効性の関係

有効性指標と EGFR 蛋白発現の関係について、H スコアのカットオフ値を 200 とした探索的解析を実施した。

ITT 集団の 633 例中 541 例（85.5%）の被験者の保存検体から H スコアの評価が可能であった。JFCB 試験では、IDMC の勧告により、被験者の組み入れを早期に中止し、PC+N 群で第 2 サイクルの投与を完了していない被験者のネシツムマブ投与を中止したため、EGFR 蛋白発現と有効性の関係の解析では、組み入れ中止の決定前に 2 サイクル以上の投与が行われた ITT 集団の部分集団（Pre-End-of-Enrollment 集団）を対象とした。このため、490 例（各投与群 245 例：ITT 集団の 77.4%）が EGFR 蛋白発現の解析の対象となった。

H スコア（200 以上／200 未満）ごとの全生存期間、無増悪生存期間、及び奏効率の結果を表 2.7.3.2-31 に示す。

H スコアと全生存期間、無増悪生存期間、及び奏効率の間に一貫した結果は認められなかった。

表 2.7.3.2-31 H スコア（200 以上／200 未満）ごとの有効性の結果（Pre-End-of-Enrollment 集団 －JFCB 試験）

	H-score ≥200		H-score <200	
	PC+N N = 101	PC N = 99	PC+N N = 144	PC N = 146
Overall Survival				
p-value	0.847		0.592	
HR (95% CI)	1.03 (0.75, 1.43)		1.07 (0.83, 1.38)	
Median‑ months	15.01	13.34	8.97	9.72
Interaction p -value	0.857			
Progression-free Survival				
p-value	0.710		0.676	
HR (95% CI)	0.94 (0.68, 1.30)		0.95 (0.73, 1.23)	
Median‑ months	5.59	5.62	4.90	4.76
Interaction p -value	0.979			
Overall Response Rate				
Response rate, n (%)	40 (39.6)	39 (39.4)	39 (27.1)	38 (26.0)
Odds ratio (95% CI)	1.01 (0.57, 1.78)		1.06 (0.63, 1.78)	
p-value	0.976		0.839	
Interaction p -value	0.908			

Abbreviations: CI = confidence interval; HR = hazard ratio; N = number of randomized patients; n = number of patients in category; PC = pemetrexed and cisplatin; PC+N = necitumumab in combination with pemetrexed.

STEPP 法を用いた H スコアの範囲の有効性を推定した結果、及び H スコアのカットポイントを 0 とした解析の結果は、JFCB 試験 CSR Table JFCB.11.32 から Table JFCB.11.40 及び Figure JFCB.11.6 から Figure JFCB.11.11（第 5.3.5.4.2 項）に示す。

2.7.3.2.3.2 JFCL 試験（外国第 2 相試験）

本試験に無作為割付された 167 例（TC+N 群 110 例、TC 群 57 例）を ITT 集団とした。被験者の 86.2%が白人であり、全例がベースラインの ECOG PS が 0 又は 1 であった。年齢の中央値は 66.0 歳（43～88 歳）であり、78.4%が男性であった。ベースラインの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。

被験者の内訳及び人口統計学的特性の詳細は第 2.7.6.7 項に記載した。

ITT 集団のうち、TC 群の 1 例に最良総合効果の CR が認められた。TC+N 群及び TC 群（以下同順）のそれぞれ 46 例（41.8%）及び 19 例（33.3%）に PR が認められた。腫瘍縮小効果を評価可能であった 144 例（TC+N 群 94 例、TC 群 50 例）の奏効率（CR+PR）はそれぞれ 48.9%（95%信頼区間：38.5～59.5）及び 40.0%（95%信頼区間：26.4～54.8）、病勢コントロール率（CR+PR+SD）は、それぞれ 87.2%（95%信頼区間：78.8～93.2）及び 84.0%（95%信頼区間：70.9～92.8）であった。

全生存期間の中央値は、それぞれ 13.2 ヵ月及び 11.2 ヵ月（HR=0.83、95%信頼区間：0.55～1.25）、無増悪生存期間の中央値は、それぞれ 5.4 ヵ月及び 5.6 ヵ月（HR=1.00、95%信頼区間：0.71～1.42）であった。

2.7.3.2.3.3 JFCK 試験（外国第 2 相試験）

本試験に組み入れられ、治験薬を投与された 61 例を安全性解析対象集団とした。被験者の 78.7%が白人であり、96.7%がベースラインの ECOG PS が 0 又は 1 であった。年齢の中央値は 65 歳（43～84 歳）であり、80.3%が男性であった。

被験者の内訳及び人口統計学的特性の詳細は第 2.7.6.8 項に記載した。

安全性解析対象集団の 61 例のうち最良総合効果の CR は認められなかった。26 例（42.6%）で PR が認められた。腫瘍縮小効果を評価可能であった 54 例の奏効率（CR+PR）は 48.1%（95%信頼区間：34.3～62.2）、病勢コントロール率（CR+PR+SD）は 81.5%（95%信頼区間：68.6～90.8）であった。

全生存期間の中央値は 11.7 ヵ月（95%信頼区間：7.59～NA）、無増悪生存期間の中央値は 5.6 ヵ月（95%信頼区間：3.68～6.87）であった。

2.7.3.2.3.4 JFCD 試験（外国第 2 相試験）

本試験に組み入れられ、治験薬を投与された 44 例を対象に有効性及び安全性の解析を実施した。被験者の 95.5%が転移性疾患を有していた。被験者の 95.5%が白人であり、93.2%がベースラインの ECOG PS が 0 又は 1 であった。年齢の中央値は 64 歳（33～81 歳）であり、56.8%が男性であった。

被験者の内訳及び人口統計学的特性の詳細は第 2.7.6.9 項に記載した。

安全性解析対象集団の 44 例のうち最良総合効果による CR が 4 例（9.1%）、PR が 24 例（54.5%）に認められ、奏効率（CR+PR）は 63.6%（95%信頼区間：47.8～77.6）、病勢コントロール率（CR+PR+SD）は 97.7%（95%信頼区間：88.0～99.9）であった。

全生存期間の中央値は 22.5 ヵ月（95%信頼区間：11.0～30.0）、無増悪生存期間の中央値は 10.0 ヵ月（95%信頼区間：7.0～12.0）であった。

2.7.3.2.3.5 JFCJ 試験（外国第 2 相試験）

本試験に組み入れられ、治験薬を投与された 35 例（コホート 1：18 例、コホート 2：17 例）を安全性解析対象集団とした。被験者の 88.6%が白人であり、全例がベースラインの ECOG PS が 0 又は 1 であった。年齢の中央値は 59.0 歳（19～77 歳）であり、40.0%が男性であった。

被験者の内訳及び人口統計学的特性の詳細は第 2.7.6.3 項に記載した。

安全性解析対象集団の 35 例のうち最良総合効果の CR は認められなかった。4 例（11.4%、コホート 1：3 例、コホート 2：1 例）に PR が認められ、奏効率（CR+PR）は 11.4%（95%信頼区間：3.2～26.7）であった。18 例（51.4%、コホート 1：10 例、コホート 2：8 例）に SD が認められ、病勢コントロール率（CR+PR+SD）は 62.9%（95%信頼区間：44.9～78.5）であった。

2.7.3.2.3.6 JFCA 試験（国内第 1 相試験）

本試験に組み入れられ、治験薬を投与された 15 例（コホート 1：3 例、コホート 2：6 例、コホート 3：6 例）を安全性解析対象集団とした。全例がベースラインの ECOG PS が 0 又は 1 であった。年齢の中央値は 61.2 歳（30.5～75.6 歳）であり、46.7%が男性であった。

被験者の内訳及び人口統計学的特性の詳細は第 2.7.6.1 項に記載した。

安全性解析対象集団の 15 例のうち、最良総合効果の CR 及び PR は認められなかった。10 例［66.7%、コホート 1：1 例（33.3%）、コホート 2：4 例（66.7%）、コホート 3：5 例（83.3%）］に SD が認められ、病勢コントロール率（CR+PR+SD）は 66.7%（95%信頼区間：38.4～88.2）であった。

2.7.3.2.3.7 JFCE 試験（外国第 1 相試験）

本試験に組み入れられ、治験薬を投与された 60 例を安全性解析対象集団とした（A 群 29 例、B 群 31 例）。被験者の年齢の中央値は A 群及び B 群でそれぞれ 60.0 歳及び 59.0 歳、それぞれ 96.6%及び 87.1%がベースラインの ECOG PS が 0 又は 1 であった。

被験者の内訳及び人口統計学的特性の詳細は第 2.7.6.2 項に記載した。

安全性解析対象集団の 60 例のうち最良総合効果の CR は認められなかった。2 例（3.3%）に PR が認められた（A 群：黒色腫 1 例、B 群：結腸・直腸癌 1 例）。奏効率（CR+PR）は、それぞれ 3.4%及び 3.2%であった。また、A 群及び B 群のそれぞれ 8 例ずつ（それぞれ 27.6%及び 25.8%）に SD が認められた（A 群：結腸・直腸癌 3 例、卵巣癌 1 例、前立腺癌 1 例、腎癌 2 例、

その他 1 例、B 群：結腸・直腸癌 5 例、腎癌 1 例、その他 2 例）。病勢コントロール率（CR+PR+SD）は、それぞれ 31.0%及び 29.0%であった。

無増悪生存期間の中央値は、A 群及び B 群でそれぞれ 1.7 ヵ月（95%信頼区間：1.7～3.1）及び 1.6 ヵ月（95%信頼区間：1.5～2.4）であった。

2.7.3.3. 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、外国第 3 相試験である JFCC 試験の ITT 集団（1093 例）及び国内第 1b/2 相試験である JFCM 試験の第 2 相パートの FAS（181 例）の結果をもとに考察する。JFCC 試験と JFCM 試験のデザインの対比は第 2.7.3.1.2.5 項に示した。

2.7.3.3.1. 試験対象集団

2.7.3.3.1.1. 被験者の内訳及び解析対象集団

JFCC 試験及び JFCM 試験のいずれも、化学療法未治療の進行又は再発の Sq CLC 患者を対象とした。JFCC 試験及び JFCM 試験の被験者の内訳及び解析対象集団は、それぞれ第 2.7.3.2.1.1 項及び第 2.7.3.2.2.1 項に示した。

2.7.3.3.1.2. 人口統計学的特性及び疾患特性

JFCC 試験及び JFCM 試験のベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性を表 2.7.3.3-1 に示す。なお、外国で実施した JFCC 試験では ECOG PS が 0～2 の患者を対象としたが、JFCM 試験では、国内のプラチナベースの化学療法の主な対象集団である、ECOG PS が 0 又は 1 に限定して患者を組み入れた。

いずれの試験でも、ベースラインの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。また、いずれの試験も被験者は主に喫煙歴を有する男性であり、ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性に、試験間で大きな差は認められなかった。JFCM 試験では JFCC 試験と比べて 65 歳以上の被験者の割合が高かったものの、その他ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性に、試験間で大きな差は認められなかった（第 2.7.3.2.1.2 項及び第 2.7.3.2.2.2 項）。

表 2.7.3.3-1 ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性
（JFCC 試験の ITT 集団、JFCM 試験の FAS）

	JFCC			JFCM		
Parameter	**GC+N N = 545 n (%)**	**GC N = 548 n (%)**	**Total N = 1093 n (%)**	**GC+N N = 90 n (%)**	**GC N = 91 n (%)**	**Total N = 181 n (%)**
Gender n (%)						
Female	95 (17.4)	90 (16.4)	185 (16.9)	11 (12.2)	10 (11.0)	21 (11.6)
Male	450 (82.6)	458 (83.6)	908 (83.1)	79 (87.8)	81 (89.0)	160 (88.4)
Age (years)						
Median age (range)	62.0 (32 – 84)	62.0 (32 – 86)	62.0 (32 – 86)	66.5 (35 – 78)	65.0 (31 – 77)	66.0 (31 – 78)
Age Category 1, n (%)						
<65 years	332 (60.9)	340 (62.0)	672 (61.5)	36 (40.0)	36 (39.6)	72 (39.8)
≥65 years	213 (39.1)	208 (38.0)	421 (38.5)	54 (60.0)	55 (60.4)	109 (60.2)
Age Category 2, n (%)						
<70 years	437 (80.2)	451 (82.3)	888 (81.2)	60 (66.7)	67 (73.6)	127 (70.2)
≥70 years	108 (19.8)	97 (17.7)	205 (18.8)	30 (33.3)	24 (26.4)	54 (29.8)
ECOG PS n (%)						
0	164 (30.1)	180 (32.8)	344 (31.5)	27 (30.0)	30 (33.0)	57 (31.5)
1	332 (60.9)	320 (58.4)	652 (59.7)	63 (70.0)	61 (67.0)	124 (68.5)
2	49 (9.0)	47 (8.6)	96 (8.8)	–	–	–
Smoking history n (%)						
Ex-Light Smoker	18 (3.3)	26 (4.7)	44 (4.0)	1 (1.1)	5 (5.5)	6 (3.3)
Non-Smoker	26 (4.8)	27 (4.9)	53 (4.8)	4 (4.4)	4 (4.4)	8 (4.4)
Smoker	500 (91.7)	495 (90.3)	995 (91.0)	85 (94.4)	82 (90.1)	167 (92.3)
Missing	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0	0
Disease Stage at Study Entry[a], n (%)						
IIIb without malignant pleural effusion (AJCC 6)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	–	–	–
IV[b]	543 (99.6)	546 (99.6)	1089 (99.6)	90 (100.0)	91 (100.0)	181 (100.0)
Missing	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0
Disease Histology, n (%)						
Squamous	543 (99.6)	545 (99.5)	1088 (99.5)	90 (100.0)	91 (100.0)	181 (100.0)
Other Histology[c]	2 (0.4)	3 (0.5)	5 (0.5)	0	0	0

Abbreviations: AJCC6 = American Joint Committee on Cancer Staging Manual sixth edition; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; FAS = full analysis set; ITT = intent-to-treat; N = number of patients in population; n = number of patients.

a Per AJCC Staging Manual, edition effective at the time of randomization (Sixth or Seventh Edition).

b Includes patients with Stage IIIb disease with malignant pleural effusion, defined as Stage IV under AJCC7.

c No confirmation of squamous non-small cell lung cancer (considered as major protocol deviation).

2.7.3.3.2. 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1. 全生存期間及び無増悪生存期間

JFCC 試験及び JFCM 試験の全生存期間及び無増悪生存期間の結果を表 2.7.3.3-2 に、Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ図 2.7.3.3-1 及び図 2.7.3.3-2 に示す。

JFCM 試験でも、GC+N 群では 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、死亡のリスク及び疾患進行又は死亡のリスクが減少したことから、JFCC 試験の結果と同

様に、国内の試験でも化学療法（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。

JFCC 試験では、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 群と比較して統計学的に有意な全生存期間の延長が認められ（p=0.0120、層別 log-rank 検定）、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。また、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、層別 log-rank 検定）、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）。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 2.7.3.2.1.3.1 項及び第 2.7.3.2.1.3.2 項）。

JFCM 試験では、全生存イベントは GC+N 群及び GC 群でそれぞれ 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の延長が認められ、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、GC+N 群及び GC 群でそれぞれ 14.9 ヵ月及び 10.8 ヵ月であった。また、GC+N 群では、GC 群と比較して無増悪生存期間が延長し、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）。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（第 2.7.3.2.2.4.1 項及び第 2.7.3.2.2.4.2 項）。

表 2.7.3.3-2 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）

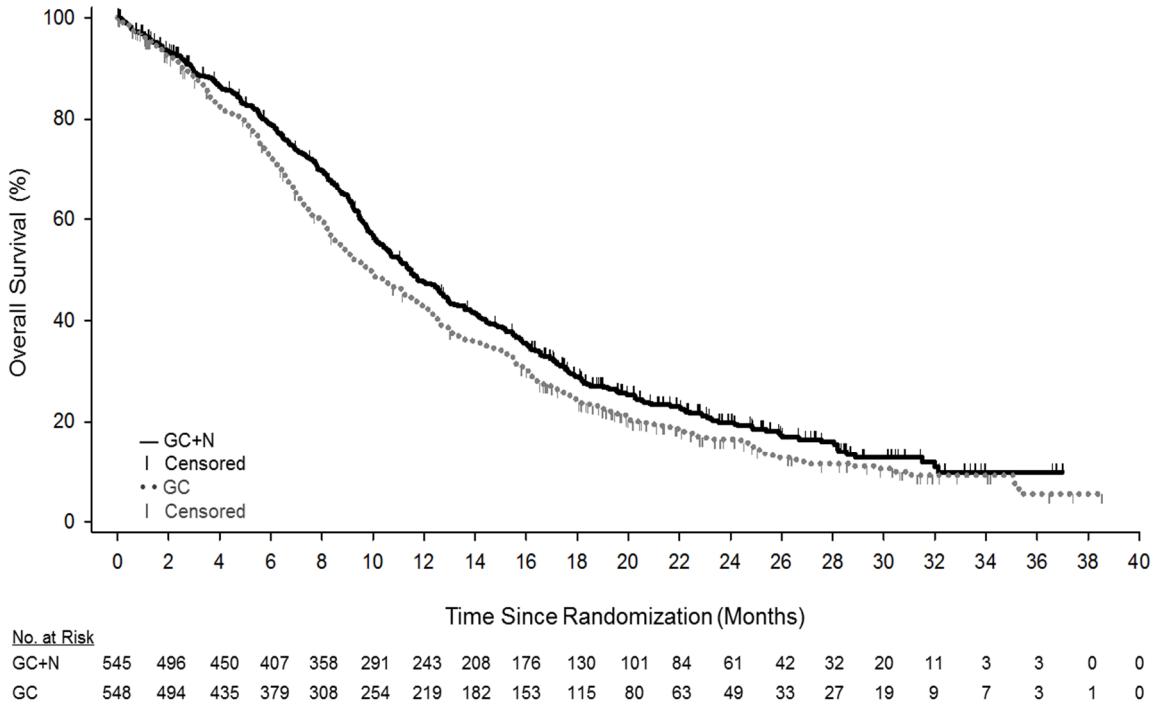
	JFCC		JFCM	
	GC+N N = 545 n (%)	GC N = 548 n (%)	GC+N N = 90 n (%)	GC N = 91 n (%)
Overall survival				
Number of deaths, n (%)	418 (76.7)	442 (80.7)	63 (70.0)	74 (81.3)
Number censored, n (%)	127 (23.3)	106 (19.3)	27 (30.0)	17 (18.7)
Log-rank p-value (two-sided) Stratified[a]	0.0120		0.0161	
Hazard ratio (95% CI) Stratified[a b]	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)

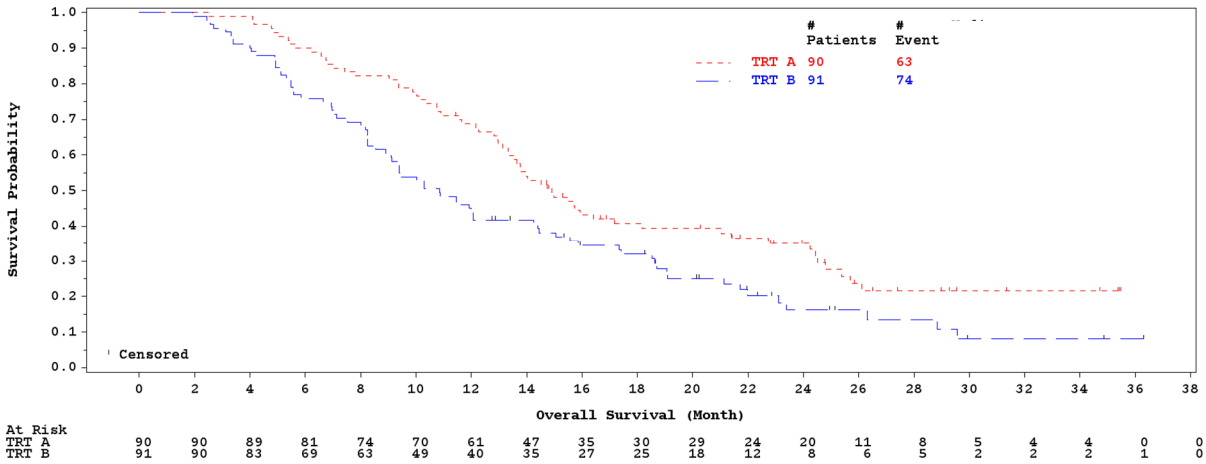
Abbreviations: CI = confidence interval; ECOG = Easter Cooperative Oncology Group; FAS = full analysis set; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; ITT = intent-to-treat; N = number of patients in population; n = number of patients in category;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

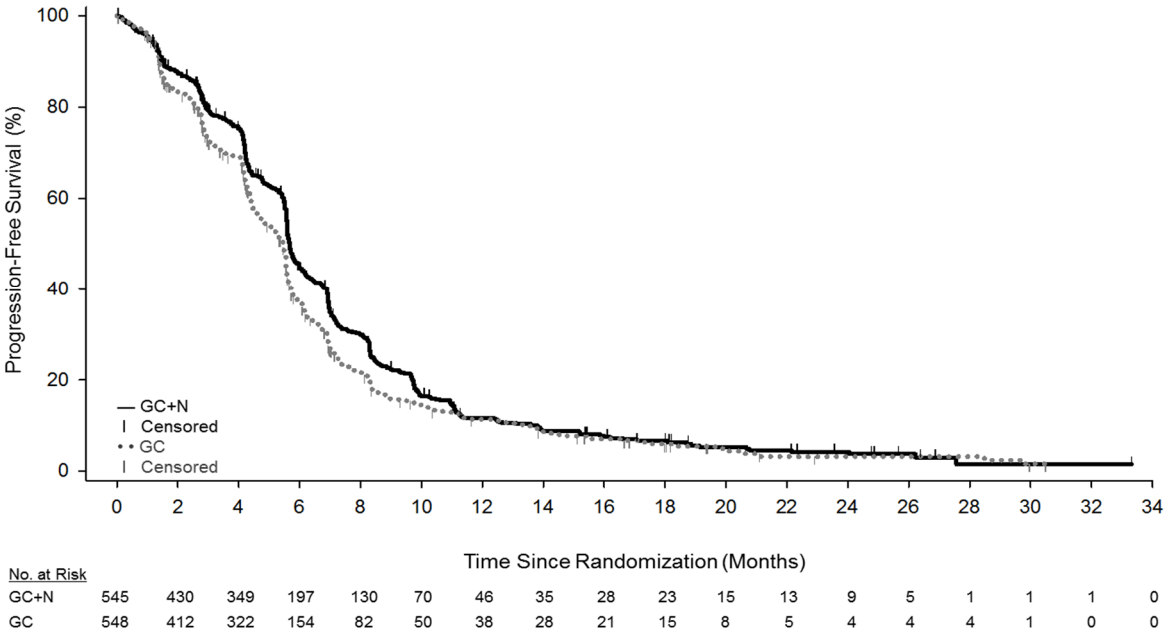


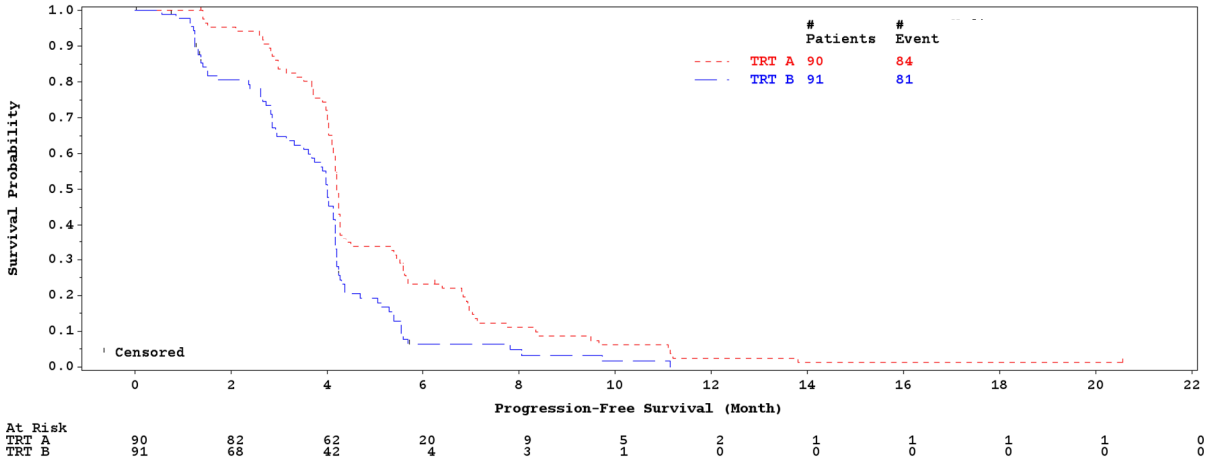


Abbreviations: FAS = full analysis set; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; ITT = intent-to-treat; TRT A = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; TRT B = gemcitabine and cisplatin.

図 2.7.3.3-1　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線

［JFCC 試験の ITT 集団（上図）及び JFCM 試験の FAS（下図）］





Abbreviations: FAS = full analysis set; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; ITT = intent-to-treat; TRT A = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; TRT B = gemcitabine and cisplatin.

図 2.7.3.3-2　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線
［JFCC 試験の ITT 集団（上図）及び JFCM 試験の FAS（下図）］

2.7.3.3.2.2.　奏効率及び病勢コントロール率

JFCC 試験及び JFCM 試験の奏効率及び病勢コントロール率の結果を表 2.7.3.3-3 に示す。

JFCC 試験の奏効率は、GC+N 群及び GC 群（以下同順）でそれぞれ 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）。JFCM 試験の奏効率は、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）（p<0.0001、Fisher の直接確率検定）、病勢コントロール率は、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）。

表 2.7.3.3-3 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 n (%)	GC N = 548 n (%)	GC+N N = 90[c] n (%)	GC N = 91 n (%)
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	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	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".

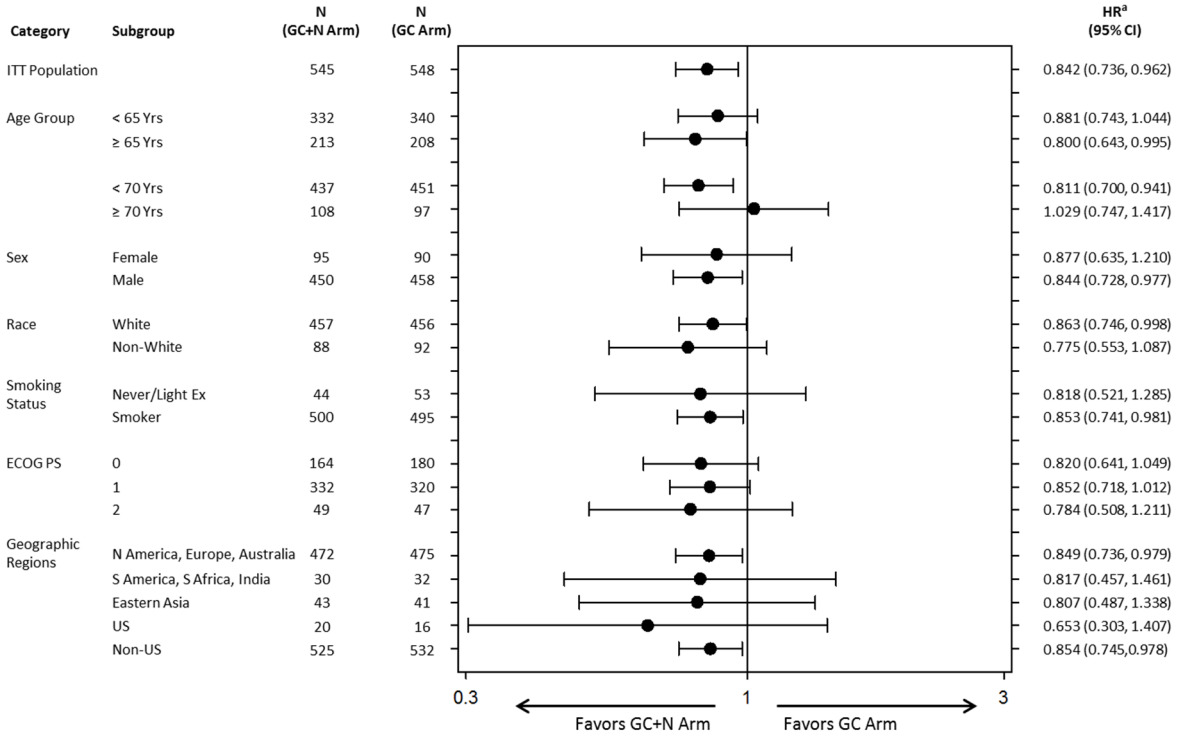
2.7.3.3.3. 部分集団における結果の比較

JFCC 試験では、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を、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。JFCM 試験では、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を、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。

JFCC 試験及び JFCM 試験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 2.7.3.3-3 及び図 2.7.3.3-4 に示す。

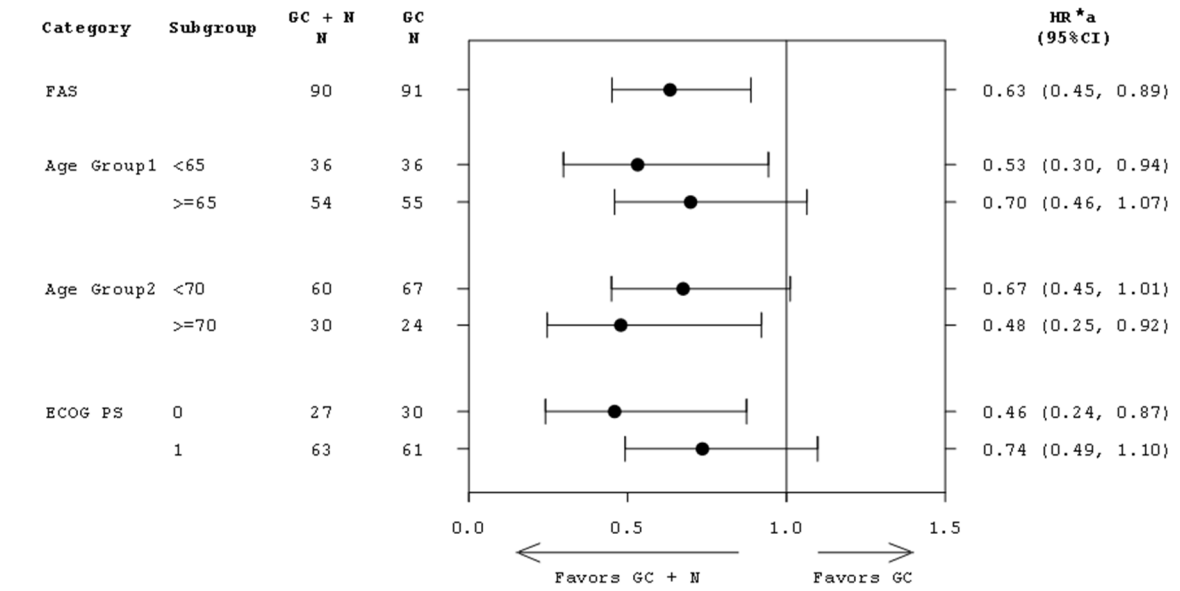
JFCC 試験の 70 歳以上の部分集団の結果を除き、いずれの試験でも、各部分集団の結果は、全体集団の結果と同様の傾向がみられた（第 2.7.3.2.1.3.5 項及び第 2.7.3.2.2.4.5 項）。

JFCC 試験の 70 歳以上の部分集団では、全体集団の結果と同様の傾向が認められなかったが、更なる解析を実施した結果、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）。また、JFCM 試験では、70 歳以上の部分集団についても全体集団の結果と同様の結果であった（第 2.7.3.2.2.4.5 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.

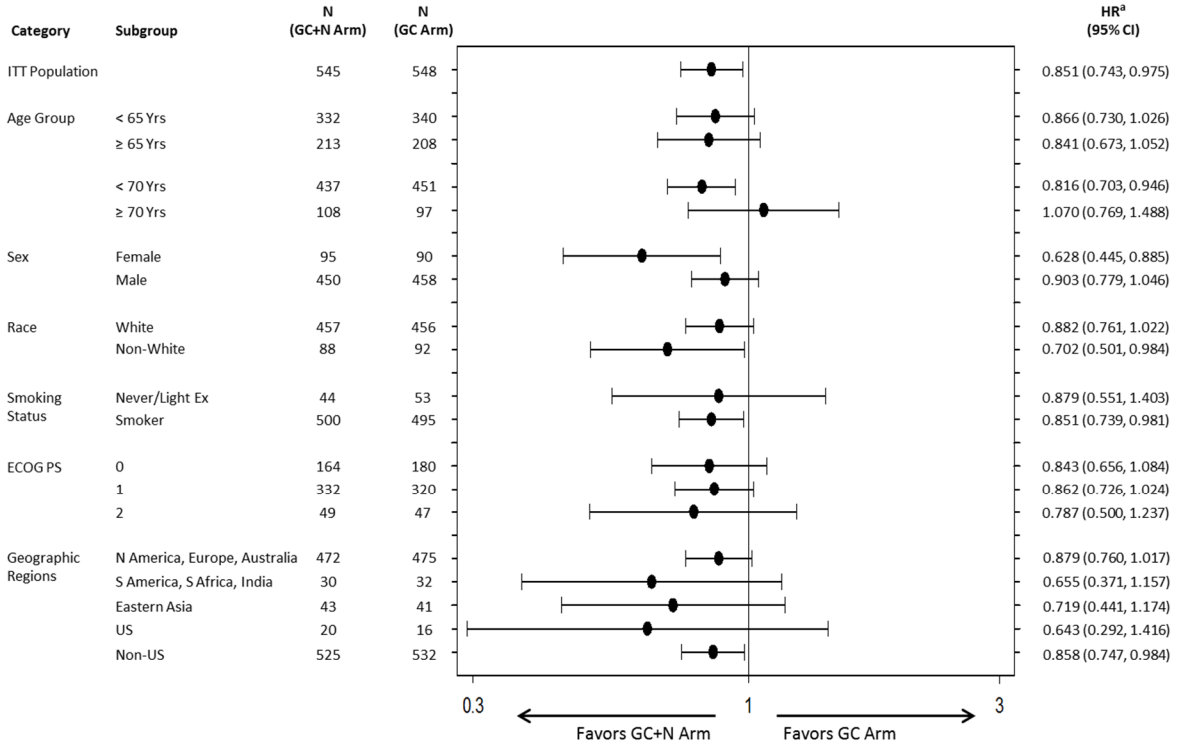
a Stratified HR for ITT population; unstratified HR for subgroups.



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.

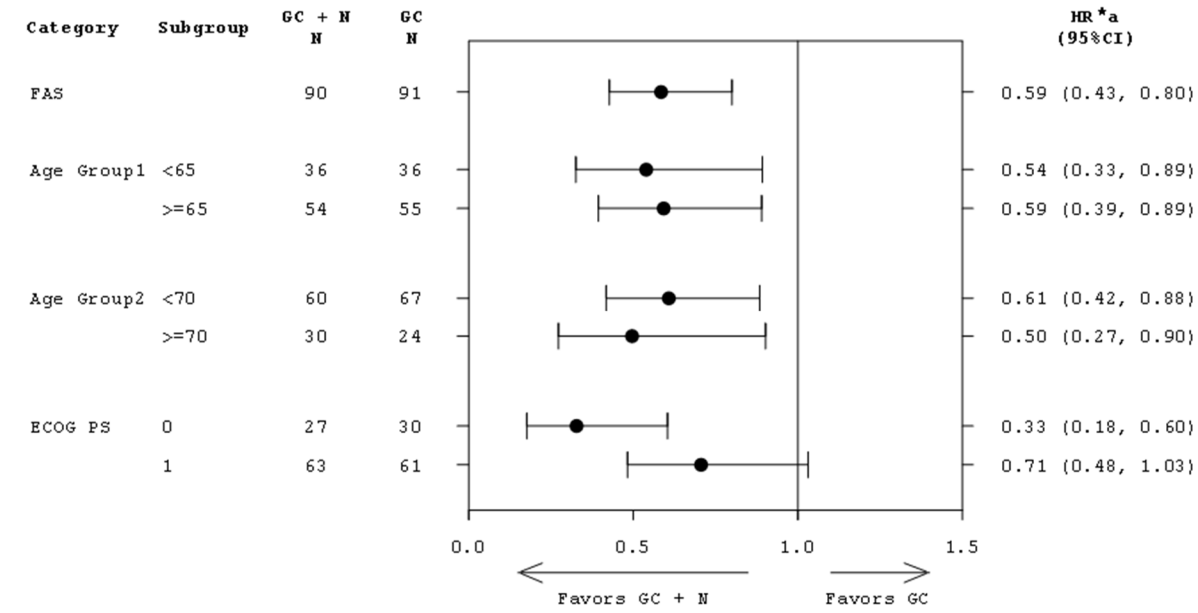
a Unstratified HR.

図 2.7.3.3-3　全生存期間のハザード比のフォレストプロット
［JFCC 試験の ITT 集団（上図）及び JFCM 試験の FAS（下図）］



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.



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 2.7.3.3-4　無増悪生存期間のハザード比のフォレストプロット
［JFCC 試験の ITT 集団（上図）及び JFCM 試験の FAS（下図）］

2.7.3.4.　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

ネシツムマブの推奨用量について、腫瘍異種移植片を用いた非臨床試験の結果から、ネシツムマブが抗腫瘍活性を示すためには、血清中ネシツムマブのトラフ濃度が 40 μg/mL を超えることが必要であると示唆された。

ネシツムマブの最初の臨床試験は、標準治療が無効又は標準治療のない外国人進行固形癌患者を対象とした、用量漸増、第 1 相試験である JFCE 試験であり、ネシツムマブ 100、200、400、600、800 又は 1000 mg を週 1 回又は 2 週間に 1 回投与した。JFCE 試験の結果から、ネシツムマブの 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）（第 2.7.6.2 項）。JFCE 試験で認められたネシツムマブとの因果関係が否定できない主な有害事象は、ざ瘡［週 1 回投与合計：55.2%（グレード 3 以上：3.4%）、2 週間に 1 回投与合計：32.3%（3.2%）、以下同順］、皮膚乾燥［41.4%（0%）、19.4%（0%）］、皮膚亀裂［34.5%（0%）、9.7%（0%）］、頭痛［34.5%（0%）、48.4%（6.5%）］、悪心［31.0（0%）、35.5%（3.2%）］、嘔吐［20.7%（0%）、19.4%（3.2%）］、及び疲労［24.1%（6.9%）、29.0%（6.5%）］であった。これらの事象は、ほとんどがグレード 1 又は 2 であった。

JFCE 試験の薬物動態データを用いて探索的なシミュレーションを実施し、非小細胞肺癌の標準的な化学療法の用法である 3 週間サイクルの Day 1 及び Day 8 にネシツムマブ 600 mg 又は 800 mg を投与したときの血清中ネシツムマブのトラフ濃度を予測した。その結果、ネシツムマブ 800 mg を 3 週間サイクルの Day 1 及び Day 8 に投与した時に血清中ネシツムマブのトラフ濃度が腫瘍異種移植モデルで抗腫瘍活性を示した 40 μg/mL を上回ることが示唆された。また、JFCE 試験の結果から、ネシツムマブのクリアランスと体重との明らかな関連は認められず、ネシツムマブのクリアランスは体重に依存しないことが示された。このため、ネシツムマブを固定用量（体重で補正しない用量）で投与することは妥当であると考えられた（第 2.7.2.2.1.1 項）。

これらの結果に基づき、Sq CLC 患者を対象とした主要な第 3 相試験である JFCC 試験では、ネシツムマブ 800 mg の固定用量を 3 週間サイクルの Day 1 及び Day 8 に投与することとした。

JFCC 試験は、化学療法未治療の進行又は再発の Sq CLC 患者を対象に、標準治療の一つである化学療法［ゲムシタビン（1250 mg/m^2）＋シスプラチン（75 mg/m^2）］と、ネシツムマブ（800 mg）と化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）の併用療法を比較した試験である。JFCC 試験では、全生存期間に関して、GC+N 群で GC 群と比較して統計学的に有意な延長が示され（p=0.0120）、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、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。全生存期間の結果は、GC+N 群の無増悪生存期間が GC 群と比較して統計学的に有意に延長し（p=0.0201）、疾患進行又は死亡のリスクが 15%減少したこと（HR=0.851）からも支持された（第 2.7.3.2.1 項）。

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）に併用した際の安全性プロファイルには、皮膚反応関連事象（GC+N 群 78.8%、GC 群 11.8%、以下同順）や低マグネシウム血症関連事象（31.2%、15.7%）の発現割合の増加が認められた。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 3%未満であったことから、皮膚反応関連事象は、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。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、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。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。過敏症／注入に伴う反応関連事象（1.5%、2.0%）及び間質性肺疾患関連事象（0.9%、0.7%）についても発現割合の増加は認められず、安全性の懸念は特定されなかった（第 2.7.4.2.1.6 項）。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。

国内では、標準治療が無効又は標準治療がない進行固形癌患者を対象とした第 1 相試験である JFCA 試験を実施し、ネシツムマブ 600 mg を 3 週間ごとの Day 1 及び Day 8 に投与、800 mg を 2 週間ごとに投与、又は 800 mg を 3 週間ごとの Day 1 及び Day 8 に投与した。その結果、ネシツムマブ 800 mg を 2 週間ごとに投与、又は 800 mg を 3 週間ごとの Day 1 及び Day 8 に投与の忍容性が国内で確認された。

また、化学療法未治療の進行又は再発の Sq CLC 患者を対象として、ネシツムマブと化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）の併用療法の有効性及び安全性を確認するため、国内で第 1b/2 相試験である JFCM 試験を実施した。JFCM 試験の第 1b 相パートでは、化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）と併用したときのネシツムマブの忍容性と、第 2 相パートで使用するゲムシタビンの用量（1000 mg/m^2：国内承認用量、又は 1250 mg/m^2：外国第 3 相試験である JFCC 試験で採用された用量）を決定するために、DLT により評価した。第 1b 相パートの結果、いずれのゲムシタビンの用量でも DLT の発現は認められなかったことから、第 2 相パートでは、外国で実施した JFCC 試験と同じく、化学療法［ゲムシタビン（1250 mg/m^2）＋シスプラチン（75 mg/m^2）］にネシツムマブ（800 mg）を上乗せしたときの有効性と安全性を評価することとした。

JFCM 試験の第 2 相パートでは、GC+N 群で GC 群と比較して死亡のリスクは 34%減少し（HR=0.656、95%信頼区間：0.465～0.926）、GC+N 群及び GC 群の全生存期間の中央値はそれぞれ 14.9 ヵ月及び 10.8 ヵ月（投与群間の差 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、試験期間を通して維持された（p=0.0161）。また、GC+N 群の無増悪生存期間は GC 群より延長し、疾患進行又は死亡のリスクは 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、試験期間を通して維持された（p=0.0004）（第 2.7.3.2.2 項）。

JFCM 試験の第 2 相パート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、GC+N 群 72.2%、GC 群 63.7%、以下同順）、発熱性好中球減少症（基本語、12.2%、3.3%）、及び皮膚反応関連事象（97.8%、42.9%）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なかったことから、化学療法に習熟した治療医のもとで適切な措置により管理可能と考えられた。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 以上の低マグネシウム血症関連事象の発現割合は、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%）。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（第 2.7.4.2.1.3.2 項）。

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併合した母集団薬物動態解析（JFCC-PopPK 解析）の結果、肝機能、腎機能、アルブミン、年齢、性別、及び人種は有意な共変量として検出されなかった。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）。さらに、JFCC-PopPK 解析で使用したデータに JFCK 試験及び JFCM 試験のデータを併合した JFCM-PopPK 解析の結果、日本人患者と外国人患者の薬物動態に大きな違いはないと考えられた（第 2.7.2.3.3.2 項）。以上より、肝機能、腎機能、アルブミン、年齢、性別、人種、体重、及び民族（日本人又は外国人）に基づいたネシツムマブの用量調整は不要と判断された。

なお、JFCC 試験及び JFCM 試験のデータを併合して実施した曝露量－反応解析の結果、いずれの試験でも有効性を示すのに必要なネシツムマブの曝露量が得られていると考えられた（第 2.7.2.3.3.3.1.1 項）。ネシツムマブの曝露量と安全性評価指標との間に明らかな関連性は認められず、また、曝露量と安全性評価指標との関連性に JFCC 試験と JFCM 試験で差は認められなかった（第 2.7.2.3.3.3.1.2 項）。

以上より、外国で実施した JFCC 試験の用法・用量から、日本人患者に対してネシツムマブの用法・用量を調整する必要はないと考えられた。

JFCC 試験の結果に基づき、欧米では、ネシツムマブ（800 mg を 3 週間ごとの Day 1 及び Day 8 に投与）と化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）との併用療法は、Sq CLC に対する初回治療として承認されている。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ことから、日本人 Sq CLC 患者への推奨用法・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。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

効果の持続、耐薬性に関するデータはない。

【参考文献】

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.

Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Med Care*. 1997;35(11):1095-1108.

EuroQoL Group. EuroQol - a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy. 1990;16(3):199-208.

Hollen PJ, Gralla RJ, Kris MG, Cox C. Quality of life during clinical trials: conceptual model for the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS). *Support Care Cancer*. 1994;2(4):213-222.

Kuenen B, Witteveen PO, Ruijter R, Giaccone G, Dontabhaktuni A, Fox F, et al. A Phase I Pharmacologic Study of Necitumumab (IMC-11F8), a Fully Human IgG1 Monoclonal Antibody Directed Against EGFR in Patients With Advanced Solid Malignancies. *Clin Cancer Res*. 2010;16(6):1915-1923.

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

Park JO, Kim SW, Ahn JS, Suh C, Lee JS, Jang JS, et al. Phase III trial of two versus four additional cycles in patients who are nonprogressive after two cycles of platinum-based chemotherapy in non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(33):5233-5239.

Rabin R, Oemar M, Oppe M; EuroQol Group. EQ-5D-3L User Guide: Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument. Version 4.0. April 2011. Rotterdam, Netherlands: EuroQol Group 2011. Available at: https://euroqol.org/wp-content/uploads/2016/09/EQ-5D-3L_UserGuide_2015.pdf. Accessed Apr 2, 2018.

von Plessen C, Bergman B, Andresen O, Bremnes RM, Sundstrom S, Gilleryd M, et al. Palliative chemotherapy beyond three courses conveys no survival or consistent quality-of-life benefits in advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2006;95(8):966-973.

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 2, 2018.

ポートラーザ点滴静注液 800mg

2.7.4　臨床的安全性

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.4　臨床的安全性 1
2.7.4.1　医薬品への曝露 2
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 2
2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた試験の一覧 2
2.7.4.1.1.2　安全性評価に用いた試験のデザイン 7
2.7.4.1.1.2.1　Sq CLC を対象とした外国第 3 相試験（JFCC 試験） 7
2.7.4.1.1.2.2　Sq CLC を対象とした国内第 1b/2 相試験（JFCM 試験） 7
2.7.4.1.1.2.3　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） 8
2.7.4.1.1.2.4　Sq CLC を対象とした外国第 2 相試験（JFCL 試験） 8
2.7.4.1.1.2.5　Sq CLC を対象とした外国第 2 相試験（JFCK 試験） 8
2.7.4.1.1.2.6　転移性結腸・直腸癌患者を対象とした外国第 2 相試験（JFCD 試験） 9
2.7.4.1.1.2.7　進行固形癌患者を対象とした外国第 2 相試験（JFCJ 試験） 9
2.7.4.1.1.2.8　進行固形癌患者を対象とした国内第 1 相試験（JFCA 試験） 9
2.7.4.1.1.2.9　進行固形癌患者を対象とした外国第 1 相試験（JFCE 試験） 10
2.7.4.1.1.3　安全性の評価基準及び解析方法 10
2.7.4.1.1.3.1　安全性解析対象集団 10
2.7.4.1.1.3.2　安全性評価項目 11
2.7.4.1.1.3.3　有害事象 11
2.7.4.1.1.3.3.1　有害事象の定義 11
2.7.4.1.1.3.3.2　治験薬と有害事象の因果関係の評価 11
2.7.4.1.1.3.3.3　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 12
2.7.4.1.1.3.3.4　用量制限毒性 13
2.7.4.1.1.3.3.5　部分集団解析 13
2.7.4.1.1.3.3.6　適用した MedDRA 及び NCI-CTCAE のバージョン 13
2.7.4.1.1.3.4　臨床検査、バイタルサイン、他の身体的所見 14
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 15
2.7.4.1.2.1　Sq CLC を対象とした外国第 3 相試験（JFCC 試験） 15
2.7.4.1.2.2　Sq CLC を対象とした国内第 1b/2 相試験（JFCM 試験） 18
2.7.4.1.2.3　扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌を対象とした第 3 相試験（JFCB 試験） 23
2.7.4.1.2.4　Sq CLC を対象とした外国第 2 相試験（JFCL 試験） 26
2.7.4.1.2.5　Sq CLC を対象とした外国第 2 相試験（JFCK 試験） 26
2.7.4.1.2.6　転移性結腸・直腸癌患者を対象とした外国第 2 相試験（JFCD 試験） 26
2.7.4.1.2.7　進行固形癌患者を対象とした外国第 2 相試験（JFCJ 試験） 27
2.7.4.1.2.8　進行固形癌患者を対象とした国内第 1 相試験（JFCA 試験） 27
2.7.4.1.2.9　進行固形癌患者を対象とした外国第 1 相試験（JFCE 試験） 27
2.7.4.1.3　試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 28
2.7.4.1.3.1　Sq CLC を対象とした外国第 3 相試験（JFCC 試験） 28
2.7.4.1.3.1.1　人口統計学的特性及びベースライン特性 28
2.7.4.1.3.1.2　併用療法 28
2.7.4.1.3.2　Sq CLC を対象とした国内第 1b/2 相試験（JFCM 試験） 28
2.7.4.1.3.2.1　人口統計学的特性及びベースライン特性 28
2.7.4.1.3.2.2　併用療法 29
2.7.4.1.3.3　扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌を対象とした第 3 相試験（JFCB 試験） 29
2.7.4.1.3.3.1　人口統計学的特性及びベースライン特性 29
2.7.4.1.3.3.2　併用療法 29
2.7.4.2　有害事象 30
2.7.4.2.1　有害事象の解析 30
2.7.4.2.1.1　有害事象の要約 30

2.7.4.2.1.1.1 Sq CLC を対象とした外国第 3 相試験（JFCC 試験）..... 30
2.7.4.2.1.1.2 Sq CLC を対象とした国内第 1b/2 相試験（JFCM 試験）..... 31
2.7.4.2.1.1.3 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）..... 33
2.7.4.2.1.2 比較的よく見られる有害事象..... 34
2.7.4.2.1.2.1 Sq CLC を対象とした外国第 3 相試験（JFCC 試験）..... 34
2.7.4.2.1.2.1.1 治験薬との因果関係を問わない有害事象..... 34
2.7.4.2.1.2.1.2 治験薬との因果関係を否定できない有害事象..... 39
2.7.4.2.1.2.2 Sq CLC を対象とした国内第 1b/2 相試験（JFCM 試験）..... 42
2.7.4.2.1.2.2.1 治験薬との因果関係を問わない有害事象..... 42
2.7.4.2.1.2.2.2 治験薬との因果関係を否定できない有害事象..... 47
2.7.4.2.1.2.3 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）..... 50
2.7.4.2.1.2.3.1 治験薬との因果関係を問わない有害事象..... 50
2.7.4.2.1.2.3.2 治験薬との因果関係を否定できない有害事象..... 53
2.7.4.2.1.2.4 用量制限毒性..... 53
2.7.4.2.1.3 死亡..... 54
2.7.4.2.1.3.1 Sq CLC を対象とした外国第 3 相試験（JFCC 試験）..... 54
2.7.4.2.1.3.2 Sq CLC を対象とした国内第 1b/2 相試験（JFCM 試験）..... 63
2.7.4.2.1.3.3 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）..... 64
2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象..... 66
2.7.4.2.1.4.1 Sq CLC を対象とした外国第 3 相試験（JFCC 試験）..... 67
2.7.4.2.1.4.2 Sq CLC を対象とした国内第 1b/2 相試験（JFCM 試験）..... 68
2.7.4.2.1.4.3 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）..... 70
2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象..... 71
2.7.4.2.1.5.1 治験薬の投与中止に至った有害事象..... 71
2.7.4.2.1.5.1.1 Sq CLC を対象とした外国第 3 相試験（JFCC 試験）..... 71
2.7.4.2.1.5.1.2 Sq CLC を対象とした国内第 1b/2 相試験（JFCM 試験）..... 73
2.7.4.2.1.5.1.3 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）..... 75
2.7.4.2.1.5.2 治験薬の投与変更に至った有害事象..... 76
2.7.4.2.1.5.2.1 Sq CLC を対象とした外国第 3 相試験（JFCC 試験）..... 77
2.7.4.2.1.5.2.2 Sq CLC を対象とした国内第 1b/2 相試験（JFCM 試験）..... 78
2.7.4.2.1.5.2.3 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）..... 80
2.7.4.2.1.6 特に注目すべき有害事象..... 81
2.7.4.2.1.6.1 血栓塞栓関連事象..... 82
2.7.4.2.1.6.1.1 Sq CLC を対象とした外国第 3 相試験（JFCC 試験）..... 82
2.7.4.2.1.6.1.2 Sq CLC を対象とした国内第 1b/2 相試験（JFCM 試験）..... 85
2.7.4.2.1.6.1.3 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）..... 89
2.7.4.2.1.6.1.4 その他の第 1 相及び第 2 相試験..... 93
2.7.4.2.1.6.1.4.1 Sq CLC を対象とした外国第 2 相試験（JFCL 試験）..... 93
2.7.4.2.1.6.1.4.2 Sq CLC を対象とした外国第 2 相試験（JFCK 試験）..... 94
2.7.4.2.1.6.1.4.3 転移性結腸・直腸癌患者を対象とした外国第 2 相試験（JFCD 試験）..... 95
2.7.4.2.1.6.1.4.4 進行固形癌患者を対象とした外国第 2 相試験（JFCJ 試験）. 96
2.7.4.2.1.6.1.4.5 進行固形癌患者を対象とした国内第 1 相試験（JFCA 試験） 97
2.7.4.2.1.6.1.4.6 進行固形癌患者を対象とした外国第 1 相試験（JFCE 試験） 97
2.7.4.2.1.6.2 結膜炎関連事象..... 99

2.7.4.2.1.6.2.1 Sq CLC を対象とした外国第 3 相試験（JFCC 試験） 99
2.7.4.2.1.6.2.2 Sq CLC を対象とした国内第 1b/2 相試験（JFCM 試験） 99
2.7.4.2.1.6.2.3 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） 102
2.7.4.2.1.6.2.4 その他の第 1 相及び第 2 相試験 103
2.7.4.2.1.6.2.4.1 Sq CLC を対象とした外国第 2 相試験（JFCL 試験） 103
2.7.4.2.1.6.2.4.2 Sq CLC を対象とした外国第 2 相試験（JFCK 試験） 104
2.7.4.2.1.6.2.4.3 転移性結腸・直腸癌患者を対象とした外国第 2 相試験（JFCD 試験） 104
2.7.4.2.1.6.2.4.4 進行固形癌患者を対象とした外国第 2 相試験（JFCJ 試験） 105
2.7.4.2.1.6.2.4.5 進行固形癌患者を対象とした国内第 1 相試験（JFCA 試験） 105
2.7.4.2.1.6.2.4.6 進行固形癌患者を対象とした外国第 1 相試験（JFCE 試験） 106
2.7.4.2.1.6.3 過敏症／注入に伴う反応関連事象 108
2.7.4.2.1.6.3.1 Sq CLC を対象とした外国第 3 相試験（JFCC 試験） 108
2.7.4.2.1.6.3.2 Sq CLC を対象とした国内第 1b/2 相試験（JFCM 試験） 108
2.7.4.2.1.6.3.3 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） 109
2.7.4.2.1.6.3.4 その他の第 1 相及び第 2 相試験 110
2.7.4.2.1.6.3.4.1 Sq CLC を対象とした外国第 2 相試験（JFCL 試験） 110
2.7.4.2.1.6.3.4.2 Sq CLC を対象とした外国第 2 相試験（JFCK 試験） 111
2.7.4.2.1.6.3.4.3 転移性結腸・直腸癌患者を対象とした外国第 2 相試験（JFCD 試験） 111
2.7.4.2.1.6.3.4.4 進行固形癌患者を対象とした外国第 2 相試験（JFCJ 試験） 112
2.7.4.2.1.6.3.4.5 進行固形癌患者を対象とした国内第 1 相試験（JFCA 試験） 112
2.7.4.2.1.6.3.4.6 進行固形癌患者を対象とした外国第 1 相試験（JFCE 試験） 113
2.7.4.2.1.6.4 低マグネシウム血症関連事象 113
2.7.4.2.1.6.4.1 Sq CLC を対象とした外国第 3 相試験（JFCC 試験） 113
2.7.4.2.1.6.4.2 Sq CLC を対象とした国内第 1b/2 相試験（JFCM 試験） 113
2.7.4.2.1.6.4.3 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） 116
2.7.4.2.1.6.4.4 その他の第 1 相及び第 2 相試験 117
2.7.4.2.1.6.4.4.1 Sq CLC を対象とした外国第 2 相試験（JFCL 試験） 117
2.7.4.2.1.6.4.4.2 Sq CLC を対象とした外国第 2 相試験（JFCK 試験） 117
2.7.4.2.1.6.4.4.3 転移性結腸・直腸癌患者を対象とした外国第 2 相試験（JFCD 試験） 118
2.7.4.2.1.6.4.4.4 進行固形癌患者を対象とした外国第 2 相試験（JFCJ 試験） 118
2.7.4.2.1.6.4.4.5 進行固形癌患者を対象とした国内第 1 相試験（JFCA 試験） 119
2.7.4.2.1.6.4.4.6 進行固形癌患者を対象とした外国第 1 相試験（JFCE 試験） 120
2.7.4.2.1.6.5 間質性肺疾患関連事象 122
2.7.4.2.1.6.5.1 Sq CLC を対象とした外国第 3 相試験（JFCC 試験） 122
2.7.4.2.1.6.5.2 Sq CLC を対象とした国内第 1b/2 相試験（JFCM 試験） 122
2.7.4.2.1.6.5.3 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） 125
2.7.4.2.1.6.5.4 その他の第 1 相及び第 2 相試験 126
2.7.4.2.1.6.5.4.1 Sq CLC を対象とした外国第 2 相試験（JFCL 試験） 126
2.7.4.2.1.6.5.4.2 Sq CLC を対象とした外国第 2 相試験（JFCK 試験） 126
2.7.4.2.1.6.5.4.3 転移性結腸・直腸癌患者を対象とした外国第 2 相試験（JFCD 試験） 127
2.7.4.2.1.6.5.4.4 進行固形癌患者を対象とした外国第 2 相試験（JFCJ 試験） 127
2.7.4.2.1.6.5.4.5 進行固形癌患者を対象とした国内第 1 相試験（JFCA 試験） 127
2.7.4.2.1.6.5.4.6 進行固形癌患者を対象とした外国第 1 相試験（JFCE 試験） 127
2.7.4.2.1.6.6 皮膚反応関連事象 127

2.7.4.2.1.6.6.1 Sq CLC を対象とした外国第 3 相試験（JFCC 試験） 127
2.7.4.2.1.6.6.2 Sq CLC を対象とした国内第 1b/2 相試験（JFCM 試験） 129
2.7.4.2.1.6.6.3 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） 137
2.7.4.2.1.6.6.4 その他の第 1 相及び第 2 相試験 139
2.7.4.2.1.6.6.4.1 Sq CLC を対象とした外国第 2 相試験（JFCL 試験） 139
2.7.4.2.1.6.6.4.2 Sq CLC を対象とした外国第 2 相試験（JFCK 試験） 139
2.7.4.2.1.6.6.4.3 転移性結腸・直腸癌患者を対象とした外国第 2 相試験（JFCD 試験） 140
2.7.4.2.1.6.6.4.4 進行固形癌患者を対象とした外国第 2 相試験（JFCJ 試験） 141
2.7.4.2.1.6.6.4.5 進行固形癌患者を対象とした国内第 1 相試験（JFCA 試験） 142
2.7.4.2.1.6.6.4.6 進行固形癌患者を対象とした外国第 1 相試験（JFCE 試験） 143
2.7.4.2.1.6.7 発疹関連事象 146
2.7.4.2.1.6.7.1 Sq CLC を対象とした外国第 3 相試験（JFCC 試験） 146
2.7.4.2.1.6.7.2 Sq CLC を対象とした国内第 1b/2 相試験（JFCM 試験） 147
2.7.4.2.1.6.7.3 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） 147
2.7.4.2.1.6.7.4 その他の第 1 相及び第 2 相試験 148
2.7.4.2.1.6.7.4.1 Sq CLC を対象とした外国第 2 相試験（JFCL 試験） 148
2.7.4.2.1.6.7.4.2 Sq CLC を対象とした外国第 2 相試験（JFCK 試験） 149
2.7.4.2.1.6.7.4.3 転移性結腸・直腸癌患者を対象とした外国第 2 相試験（JFCD 試験） 149
2.7.4.2.1.6.7.4.4 進行固形癌患者を対象とした外国第 2 相試験（JFCJ 試験） 150
2.7.4.2.1.6.7.4.5 進行固形癌患者を対象とした国内第 1 相試験（JFCA 試験） 151
2.7.4.2.1.6.7.4.6 進行固形癌患者を対象とした外国第 1 相試験（JFCE 試験） 151
2.7.4.2.1.7 その他の統合された有害事象 155
2.7.4.2.1.7.1 電解質異常 155
2.7.4.2.1.7.1.1 Sq CLC を対象とした外国第 3 相試験（JFCC 試験） 155
2.7.4.2.1.7.1.2 Sq CLC を対象とした国内第 1b/2 相試験（JFCM 試験） 156
2.7.4.2.1.7.1.3 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） 158
2.7.4.2.1.7.2 好中球減少症 159
2.7.4.2.1.7.2.1 Sq CLC を対象とした外国第 3 相試験（JFCC 試験） 159
2.7.4.2.1.7.2.2 Sq CLC を対象とした国内第 1b/2 相試験（JFCM 試験） 161
2.7.4.2.1.7.2.3 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） 163
2.7.4.2.1.7.3 貧血 164
2.7.4.2.1.7.3.1 Sq CLC を対象とした外国第 3 相試験（JFCC 試験） 164
2.7.4.2.1.7.3.2 Sq CLC を対象とした国内第 1b/2 相試験（JFCM 試験） 165
2.7.4.2.1.7.3.3 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） 166
2.7.4.2.1.7.4 血小板減少症 167
2.7.4.2.1.7.4.1 Sq CLC を対象とした外国第 3 相試験（JFCC 試験） 167
2.7.4.2.1.7.4.2 Sq CLC を対象とした国内第 1b/2 相試験（JFCM 試験） 168
2.7.4.2.1.7.4.3 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） 169
2.7.4.2.1.7.5 疲労 170
2.7.4.2.1.7.5.1 Sq CLC を対象とした外国第 3 相試験（JFCC 試験） 170
2.7.4.2.1.7.5.2 Sq CLC を対象とした国内第 1b/2 相試験（JFCM 試験） 170
2.7.4.2.1.7.5.3 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） 171
2.7.4.2.1.8 器官別又は症候群別有害事象の解析 172

2.7.4.2.1.8.1 Sq CLC を対象とした外国第 3 相試験（JFCC 試験）.....172
2.7.4.2.1.8.2 Sq CLC を対象とした国内第 1b/2 相試験（JFCM 試験）.....174
2.7.4.2.1.8.3 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）.....176
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明.....178
2.7.4.3 臨床検査値の評価.....179
2.7.4.3.1 Sq CLC を対象とした外国第 3 相試験（JFCC 試験）.....179
2.7.4.3.2 Sq CLC を対象とした国内第 1b/2 相試験（JFCM 試験）.....182
2.7.4.3.3 扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌対象とした外国第 3 相試験（JFCB 試験）185
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目.....186
2.7.4.4.1 Sq CLC を対象とした外国第 3 相試験（JFCC 試験）.....186
2.7.4.4.1.1 心電図.....186
2.7.4.4.1.2 その他のバイタルサイン.....186
2.7.4.4.1.3 免疫原性.....186
2.7.4.4.2 Sq CLC を対象とした国内第 1b/2 相試験（JFCM 試験）.....187
2.7.4.4.2.1 心電図.....187
2.7.4.4.2.2 その他のバイタルサイン.....188
2.7.4.4.2.3 免疫原性.....189
2.7.4.4.3 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）190
2.7.4.5. 特別な患者集団及び状況下における安全性.....191
2.7.4.5.1. 内因性要因.....191
2.7.4.5.1.1. 内因性要因の部分集団解析（JFCC 試験）.....191
2.7.4.5.1.2. 内因性要因の部分集団解析（JFCM 試験：第 2 相パート）.....192
2.7.4.5.1.3. 内因性要因の部分集団解析（JFCB 試験）.....194
2.7.4.5.1.4. 東アジア／東アジア以外の部分集団解析（JFCC 試験）.....195
2.7.4.5.1.4.1. 安全性評価の基準.....195
2.7.4.5.1.4.2. 治験薬の曝露状況.....195
2.7.4.5.1.4.3. 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性.....197
2.7.4.5.1.4.4. 有害事象.....197
2.7.4.5.1.4.5. 死亡に至った有害事象.....201
2.7.4.5.1.4.6. その他の重篤な有害事象.....202
2.7.4.5.1.4.7. 特に注目すべき有害事象.....205
2.7.4.5.1.4.8. 臨床検査値異常.....210
2.7.4.5.1.4.9. 東アジア人部分集団解析の要約.....213
2.7.4.5.1.5. JFCC 試験と JFCM 試験の結果の比較.....213
2.7.4.5.1.5.1. 治験薬の曝露状況.....213
2.7.4.5.1.5.2. 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性.....214
2.7.4.5.1.5.3. 有害事象の要約.....214
2.7.4.5.1.5.4. 比較的よく見られる有害事象.....215
2.7.4.5.1.5.4.1. 治験薬との因果関係を問わない有害事象.....215
2.7.4.5.1.5.4.2. 治験薬との因果関係を否定できない有害事象.....219
2.7.4.5.1.5.5. 死亡.....220
2.7.4.5.1.5.6. 重篤な有害事象.....221
2.7.4.5.1.5.7. 治験薬の投与中止に至った有害事象.....221
2.7.4.5.1.5.8. 治験薬の投与変更に至った有害事象.....222
2.7.4.5.1.5.9. 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.....223
2.7.4.5.1.5.10. 臨床検査値異常.....227
2.7.4.5.2. 外因性要因.....227
2.7.4.5.3. 薬物相互作用.....227
2.7.4.5.4. 妊娠及び授乳時の使用.....228
2.7.4.5.5. 過量投与.....228
2.7.4.5.6. 薬物乱用.....228

2.7.4.5.7. 離脱症状及び反跳現象 228
2.7.4.5.8. 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 228
2.7.4.6 製造販売後データ 229

2.7.4　臨床的安全性

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
AUC	血中濃度時間－曲線下面積
CSR	治験総括報告書
CTCAE	有害事象共通用語規準
Ctx	化学療法
DLT	用量制限毒性
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
FAS	最大の解析対象集団
GC	化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）
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
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IDMC	独立データモニタリング委員会
ITT	intent-to-treat
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
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
NCI	National Cancer Institute
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
PS	performance status
QTc	補正 QT
QTcB	Bazett 法を用いた補正 QT
QTcF	Fridericia 法を用いた補正 QT
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
TE-ADA	treatment-emergent anti-drug antibody
TEAE	treatment-emergent adverse event
5-FU	5-フルオロウラシル

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた試験の一覧

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、化学療法未治療の進行又は再発の Sq CLC 患者を対象として、ネシツムマブと化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）の併用療法の有効性及び安全性を評価した主要な外国第 3 相試験である SQUIRE 試験［I4X-IE-JFCC 試験（JFCC 試験）］、化学療法未治療の進行又は再発の Sq CLC 患者を対象として、ネシツムマブと化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）の併用療法の有効性及び安全性を国内で評価した第 1b/2 相試験である I4X-JE-JFCM 試験（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 I4X-IE-JFCA 試験（JFCA 試験）の結果を評価資料とした。

また、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として、ネシツムマブと化学療法（ペメトレキセド＋シスプラチン）の併用療法の有効性及び安全性を評価した外国第 3 相試験である INSPIRE 試験［I4X-IE-JFCB 試験（JFCB 試験）］、固形癌患者を対象とした外国第 1 相試験［I4X-IE-JFCE 試験（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）、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。

第 2.7.4 項には、主要な外国第 3 相試験である JFCC 試験及び国内第 1b/2 相試験である JFCM 試験の結果を主に要約する。参考として 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のみを第 2.7.4 項に示し、その他の結果は第 2.7.6 項に示す。

なお、進行固形癌患者を対象に、ネシツムマブ単独投与の補正 QT 間隔（QTc）への影響の有無を評価した外国第 2 相試験［I4X-IE-JFCI 試験（JFCI 試験）の結果は第 2.7.4 項に含めず、第 2.7.2.2.2.5 項及び第 2.7.6.4 項に記載した。

安全性の評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.4.1-1 に示す。

表 2.7.4.1-1　安全性の評価に用いた臨床試験

試験番号	相	対象集団	投与群	投与方法	被験者数
Sq CLC 患者を対象とした試験					
I4X-IE-JFCC (SQUIRE)	3	Sq CLC	GC+N 群 GC 群	**GC+N 群（ネシツムマブ投与群）：** 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 **GC 群（対照群）：** 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 **投与サイクル：** 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抵触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抵触するまでネシツムマブ投与（3週間サイクル）を継続	計画：1080 例 無作為化：1093 例 投与：1079 例 GC+N 群：538 例 GC 群：541 例
I4X-JE-JFCM	1b/2	Sq CLC （国内）	GC+N 群 GC 群	**GC+N 群（ネシツムマブ投与群）：** 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 1 回 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 **GC 群（対照群）：** ゲムシタビン 1250 mg/m^2（第 1b 相パートでは 1 回 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 **投与サイクル：** 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抵触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抵触するまでネシツムマブ投与（3週間サイクル）を継続	**第 1b 相パート** 計画：最大 18 例 投与：9 例 **第 2 相パート** 計画：190 例 無作為化：183 例 投与： GC+N 群：90 例 GC 群：91 例

試験番号	相	対象集団	投与群	投与方法	被験者数
I4X-MC-JFCL	2	Sq CLC	TC+N 群 TC 群	**TC+N 群（ネシツムマブ投与群）：** 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 **TC 群（対照群）：** 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 **投与サイクル：** 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抵触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抵触するまでネシツムマブ投与（3 週間サイクル）を継続	計画：162 例 無作為化：167 例 投与：161 例 TC+N 群：106 例 TC 群：55 例
I4X-MC-JFCK	2	Sq CLC	GC+N 群	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 **投与サイクル：** 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抵触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抵触するまでネシツムマブ投与（3週間サイクル）を継続	計画：60 例 投与：61 例

試験番号	相	対象集団	投与群	投与方法	被験者数
Sq CLC 患者以外を対象とした試験					
I4X-IE-JFCB (INSPIRE)	3	扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌	PC+N 群 PC 群	**PC+N 群（ネシツムマブ投与群）：** 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 **PC 群（対照群）：** 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 **投与サイクル：** 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抵触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抵触するまでネシツムマブ投与（3 週間サイクル）を継続	計画：947 例 無作為化：633 例 投与：616 例 PC+N 群：304 例 PC 群：312 例
その他の試験					
I4X-IE-JFCJ	2	進行固形癌（薬物相互作用）	GC+N 群	**薬物動態評価期：** 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 ゲムシタビン 1250 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 **投与サイクル（併用投与期）：** 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 サイクルとしとし、PD 又は他の中止基準に抵触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抵触するまでネシツムマブ投与（3 週間サイクル）を継続	計画：30 例 投与：35 例

試験番号	相	対象集団	投与群	投与方法	被験者数
I4X-IE-JFCE	1	固形癌 （用量漸増）	ネシツムマブ	**薬物動態評価期（第 1 サイクルの前）：** 割り付けられた投与量のネシツムマブの単回投与後 2 週間までの薬物動態評価用試料採取期間 **投与サイクル：** 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 週間に 1 回静脈内投与（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	計画：60 例 投与：60 例 A 群：29 例 B 群：31 例
I4X-IE-JFCA	1	進行固形癌 （国内／用量漸増）	ネシツムマブ	ネシツムマブ 600 又は 800 mg を 3 週間ごとの Day 1 及び Day 8 に静脈内投与（1 サイクル 6 週間）、あるいは 800 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	計画：最大 18 例 投与：15 例
I4X-IE-JFCD	2	転移性結腸・直腸癌	mFOLFOX-6	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抵触するまで治験薬投与（2 週間サイクル）を継続	計画：40 例 投与：44 例

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、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、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; 5-FU = 5-フルオロウラシル.

2.7.4.1.1.2　安全性評価に用いた試験のデザイン

安全性評価に用いた各試験のデザインの詳細は、第 2.7.3.1 項及び第 2.7.6 項に示した。

2.7.4.1.1.2.1　Sq CLC を対象とした外国第 3 相試験（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、第 3 相試験であった（表 2.7.4.1-1）。

1 サイクルを 3 週間とし、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、GC+N 群及び GC 群のいずれもゲムシタビン 1250 mg/m^2 を Day 1 及び Day 8 に、シスプラチン 75 mg/m^2 を Day 1 に投与した。

両投与群ともに、化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）を最大 6 サイクル投与した。GC+N 群では、ネシツムマブを画像検査による疾患進行（PD）又はその他の中止基準に抵触するまで、最大サイクル数を設定せず、化学療法が終了した後も継続投与できることとした。GC 群では、化学療法終了後に画像診断で PD が確認され試験終了となるまで経過観察とした。

第 2.7.4 項では、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。

2.7.4.1.1.2.2　Sq CLC を対象とした国内第 1b/2 相試験（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）を化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）（GC）と比較した、国内で実施した多施設共同、無作為化、非盲検、第 1b/2 相試験であった。第 1b 相パートは、GC+N の忍容性評価と、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 の 2 用量）の決定を目的とした試験であった。第 2 相パートは、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と安全性を評価した（表 2.7.4.1-1）。

第 1b 相パートでは、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 に静脈内投与し、ゲムシタビン（コホート 1：1000 mg/m^2、コホート 2： 1250 mg/m^2）を Day 1 及び Day 8 に、シスプラチン 75 mg/m^2 を Day 1 に静脈内投与した。

化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）を最大 4 サイクル投与し、ネシツムマブのみ画像検査による 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投与継続できることとした。

第 2 相パートでは、1 サイクルを 3 週間とし、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、GC+N 群及び GC 群のいずれもゲムシタビン 1250 mg/m^2 を Day 1 及び Day 8 に、シスプラチン 75 mg/m^2 を Day 1 に静脈内投与した。

両投与群ともに、化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）を最大 4 サイクル投与した。GC+N 群では、ネシツムマブを画像検査による 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投与継続できることとした。GC 群では、化学療法終了後に画像診断で PD が確認され試験終了となるまで経過観察とした。

2.7.4.1.1.2.3 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）

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）を化学療法（ペメトレキセド＋シスプラチン）（PC）と比較した多施設共同、無作為化、非盲検、第 3 相試験であった（表 2.7.4.1-1）。

1 サイクルを 3 週間とし、PC+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、PC+N 群及び PC 群のいずれもペメトレキセド 500 mg/m^2 及びシスプラチン 75 mg/m^2 を Day 1 に静脈内投与した。

両投与群ともに、化学療法（ペメトレキセド＋シスプラチン）を最大 6 サイクル投与した。PC+N 群では、ネシツムマブのみ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投与継続できることとした。

本試験では 633 例を組み入れた後、独立データモニタリング委員会（IDMC）が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たため、治験依頼者は被験者の組み入れを早期に中止した（詳細は第 2.7.4.2.1.6.1.3 項参照）。

2.7.4.1.1.2.4 Sq CLC を対象とした外国第 2 相試験（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、ネシツムマブと化学療法（パクリタキセル＋カルボプラチン）の併用療法（TC+N）を化学療法（パクリタキセル＋カルボプラチン）（TC）と比較した多施設共同、無作為化、非盲験、第 2 相試験であった（表 2.7.4.1-1）。

1 サイクルを 3 週間とし、TC+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、GC+N 群及び GC 群のいずれもパクリタキセル 200 mg/m^2 及びカルボプラチン［目標血中濃度－時間曲線下面積（AUC）=6］を Day 1 に静脈内投与した。

両投与群ともに、化学療法（パクリタキセル＋カルボプラチン）を最大 6 サイクル投与した。TC+N 群では、ネシツムマブのみ画像検査による PD 又は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。

2.7.4.1.1.2.5 Sq CLC を対象とした外国第 2 相試験（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）を評価した多施設共同、非盲験、単群、第 2 相試験であった（表 2.7.4.1-1）。

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 に静脈内投与し、ゲムシタビン 1250 mg/m^2 を Day 1 及び Day 8 に、シスプラチン 75 mg/m^2 を Day 1 に静脈内投与した。

化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）を最大 6 サイクル投与し、ネシツムマブのみ画像検査による PD 又は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。

2.7.4.1.1.2.6 転移性結腸・直腸癌患者を対象とした外国第 2 相試験（JFCD 試験）

JFCD 試験は、局所進行又は転移性結腸・直腸癌患者を対象に、初回化学療法としてのネシツムマブと modified 5-フルオロウラシル（5-FU）＋フォリン酸＋オキサリプラチン化学療法（mFOLFOX-6）の併用療法を評価した多施設共同、非盲検、単群、第 2 相試験であった（表 2.7.4.1-1）。

1 サイクルを 2 週間とし、ネシツムマブ 800 mg、オキサリプラチン 85 mg/m^2、及びフォリン酸 400 mg/m^2 を Day 1 に静脈内投与し、5-FU 400 mg/m^2 を Day 1 にボーラス、並びに 5-FU 2400 mg/m^2 を Day 1 から 46 時間かけて持続点滴静注した。

治験薬を画像検査による PD 又はその他の中止基準に抵触するまで継続投与した。

2.7.4.1.1.2.7 進行固形癌患者を対象とした外国第 2 相試験（JFCJ 試験）

JFCJ 試験は、標準治療が無効又は標準治療がない進行固形癌患者を対象に、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）を評価した多施設共同、非盲検、逐次デザイン、対照をおかない、第 2 相、薬物相互作用試験であった（表 2.7.4.1-1）。

本試験は 3 週間の薬物動態評価期及びその後の併用投与期の 2 期で構成された。また、本試験はプロセス C（JFCC 試験で使用した治験薬に用いた原薬の製造方法）によるネシツムマブ製剤を投与したコホート 1、及び新たな製法であるプロセス D（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投与したコホート 2 の 2 群を設定した。

薬物動態評価期には、1 サイクルを 3 週間とし、ネシツムマブ 800 mg を Day 3 に静脈内投与し、ゲムシタビン 1250 mg/m^2 及びシスプラチン 75 mg/m^2 を Day 1 に静脈内投与した。

併用投与期には、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 に静脈内投与し、ゲムシタビン 1250 mg/m^2 を Day 1 及び Day 8 に、シスプラチン 75 mg/m^2 を Day 1 に静脈内投与した。

化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）を最大 6 サイクル投与し、ネシツムマブのみ画像検査による 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。

2.7.4.1.1.2.8 進行固形癌患者を対象とした国内第 1 相試験（JFCA 試験）

JFCA 試験は、標準治療が無効又は標準治療がない進行固形癌患者を対象に、ネシツムマブを投与した単一施設、非盲検、被験者間用量漸増、単群、国内第 1 相試験であった（表 2.7.4.1-1）。

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 1）、800 mg を 2 週間ごとに投与（コホート 2）、又は 800 mg を 3 週間ごとの Day 1 及び Day 8 に投与（コホート 3）した。

ネシツムマブを画像検査による PD 又はその他の中止基準に抵触するまで継続投与した。

2.7.4.1.1.2.9　進行固形癌患者を対象とした外国第 1 相試験（JFCE 試験）

JFCE 試験は、標準治療が無効又は標準治療がない外国人進行固形癌患者を対象に、ネシツムマブを投与した多施設共同、非盲検、被験者間用量漸増、2 群、第 1 相試験であった（表 2.7.4.1-1）。

本試験は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行った薬物動態評価期及びその後の投与期の 2 期で構成された。また、1 サイクルを 6 週間とし、ネシツムマブ 100、200、400、600、800、又は 1000 mg を週 1 回静脈内投与した A 群（1 サイクルで 6 回投与）、及びネシツムマブ 100、200、400、600、800、又は 1000 mg を 2 週間に 1 回静脈内投与した B 群（1 サイクルで 3 回投与）の 2 群を設定した。

ネシツムマブを画像検査による PD 又はその他の中止基準に抵触するまで継続投与した。

2.7.4.1.1.3　安全性の評価基準及び解析方法

本項には、第 2.7.4 項に安全性の結果を述べた JFCC 試験、JFCM 試験、及び JFCB 試験の安全性の評価基準及び解析方法を示す。その他の第 1 相及び第 2 相試験の安全性の評価基準及び解析方法は第 2.7.6 項に示した。

2.7.4.1.1.3.1　安全性解析対象集団

安全性解析対象集団には以下の被験者を含めた。

(1) JFCC 試験

無作為割付され、投与量を問わず治験薬（ネシツムマブ、ゲムシタビン、又はシスプラチン）を投与されたすべての被験者。被験者は、無作為割付された投与群にかかわらず、初回投与で実際に投与された薬剤に基づいた投与群に含められることとした。

(2) JFCM 試験

第 1b 相パート又は第 2 相パートで、投与量を問わず治験薬（ネシツムマブ、ゲムシタビン、又はシスプラチン）を投与されたすべての被験者。安全性解析対象集団は、第 1b 相パート、第 2 相パートの GC+N 群及び GC 群に群分けした。第 2 相パートでは、被験者は、無作為割付された投与群にかかわらず、初回投与で実際に投与された薬剤に基づいた投与群に含められることとした。

(3) JFCB 試験

投与量を問わず治験薬（ネシツムマブ、ペメトレキセド、又はシスプラチン）を投与されたすべての被験者。被験者は、初回投与で実際に投与された薬剤に基づいた投与群に含められることとした。

2.7.4.1.1.3.2 安全性評価項目

第 2.7.4 項に含めた安全性評価項目は、曝露、有害事象、死亡、その他の重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、投与変更（投与中断又は投与延期）に至った有害事象、臨床検査値、及びバイタルサインの評価とした。

なお、治験薬の投与中止に至った有害事象とは、治験薬（JFCC 試験及び JFCM 試験ではネシツムマブ、ゲムシタビン又はシスプラチン、JFCB 試験ではネシツムマブ、ペメトレキセド、又はシスプラチン）のいずれか 1 剤以上の投与中止（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。また、治験薬の投与変更に至った有害事象とは、治験薬（JFCC 試験及び JFCM 試験ではネシツムマブ、ゲムシタビン又はシスプラチン、JFCB 試験ではネシツムマブ、ペメトレキセド、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。 治験薬の投与変更には、投与中断及び投与延期を含めた。

2.7.4.1.1.3.3 有害事象

2.7.4.1.1.3.3.1 有害事象の定義

以下の有害事象について安全性評価を実施した。

(1) JFCC 試験

- 治験薬の初回投与日以降、最終投与後 30 日まで（治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象は治験終了まで）に発現した事象。
- 治験薬の初回投与前に発現し、投与中又は最終投与後 30 日まで（治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象は治験終了まで）に悪化した事象。

(2) JFCM 試験

- 治験薬の初回投与日以降、最終投与後 30 日まで（治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象は治験終了まで）に発現した事象。
- 治験薬の初回投与前に発現し、投与中又は最終投与後 30 日まで（治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象は治験終了まで）に悪化した事象。

(3) JFCB 試験

- 治験薬の初回投与日以降、最終投与後 30 日まで（治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象は治験終了まで）に発現した事象。
- 治験薬の初回投与前に発現し、投与中又は最終投与後 30 日まで（治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象は治験終了まで）に悪化した事象。

2.7.4.1.1.3.3.2 治験薬と有害事象の因果関係の評価

有害事象の治験薬との因果関係を以下の基準に従って評価した。

(1) JFCC 試験

因果関係は、治験担当医師が「明らかに関連あり（Definite）」、「おそらく関連あり（Probable）」、「関連があるかもしれない（Possible）」、「おそらく関連なし（Not Likely）」、「関連なし（Unrelated）」で判定した。「関連があるかもしれない」、「おそらく関連あり」、又は「明らかに関連あり」と判断された有害事象を「治験薬との因果関係を否定できない有害事象」として集計した。

(2) JFCM 試験

因果関係は、治験担当医師が「関連あり」又は「関連なし」で判定した。治験担当医師により、治験薬のいずれか 1 剤以上と「関連あり」と判断されたすべての有害事象を「治験薬との因果関係を否定できない有害事象」として集計した。

(3) JFCB 試験

因果関係は、治験担当医師が「明らかに関連あり（Definite）」、「おそらく関連あり（Probable）」、「関連があるかもしれない（Possible）」、「おそらく関連なし（Not Likely）」、「関連なし（Unrelated）」で判定した。「関連があるかもしれない」、「おそらく関連あり」、又は「明らかに関連あり」と判断された有害事象を「治験薬との因果関係を否定できない有害事象」として集計した。

2.7.4.1.1.3.3.3　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 International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）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。参考情報として第 1 相試験及び第 2 相試験の「注目すべき有害事象」の結果も第 2.7.4 項に示した。

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（皮膚反応関連事象の一部として発疹関連事象を含む）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（セツキシマブ、パニツムマブ）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。

各試験で「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 から表 2.7.4.7-5 に示す。

2.7.4.1.1.3.3.4 用量制限毒性

JFCM 試験第 1b 相パートでは、ネシツムマブをゲムシタビン＋シスプラチンと併用した際の忍容性を用量制限毒性（DLT）により評価し、第 2 相パートのゲムシタビンの用量を決定した。ネシツムマブ 800 mg、シスプラチン 75 mg/m^2 を固定したうえでコホート 1 をゲムシタビン 1000 mg/m^2 の用量レベルで開始し、DLT 評価期間（第 1 サイクルの 21 日間）に DLT が発現した被験者の割合が 33%未満であった場合、コホート 2 をゲムシタビン 1250 mg/m^2 の用量で開始することとした。コホート 2 で DLT を発現した被験者の割合が 33%未満であった場合、ゲムシタビン 1250 mg/m^2 を第 2 相パートの用量とすることとした。

DLT 評価対象例を、第 1b 相パートでネシツムマブを 2 回及びゲムシタビンとシスプラチンをそれぞれ少なくとも 1 回投与し、かつ、DLT 評価期間（第 1 サイクルの 21 日間）の安全性評価を終了した被験者とした。DLT の基準は、第 2.7.6.5 項に示した。

DLT 評価対象集団のすべての被験者を DLT 基準ごとに集計することとした。

2.7.4.1.1.3.3.5 部分集団解析

以下の部分集団解析ごとの有害事象を要約した。

(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）、及び試験登録時の米国東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）の Performance Status（PS）（0～1／2）。

また、東アジア地域と東アジア以外の地域の部分集団で安全性解析を実施した。それぞれの部分集団は各被験者が組み入れられた地域又は国に基づいて、以下のとおりとした（例、韓国は韓国で組み入れられた被験者と定義した）。

- 東アジア（韓国、台湾、フィリピン、シンガポール、及びタイ）
- 東アジア以外（東アジアの国以外の全参加国）

(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）。

(3) JFCB 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）。

2.7.4.1.1.3.3.6 適用した MedDRA 及び NCI-CTCAE のバージョン

有害事象は、治験担当医師による報告用語を MedDRA の器官別大分類及び基本語に分類し、集計した。治験担当医師が判定した National Cancer Institute（NCI）－有害事象共通用語規準

（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）の最悪グレードに基づき、グレード別に各基本語が 1 件以上発現した被験者数及び発現割合を集計した。

第 2.7.4 項で述べた安全性結果の集計に用いた MedDRA 及び NCI-CTCAE のバージョンを表 2.7.4.1-2 に示す。

第 2.7.4 項に示した JFCB 試験の有害事象及び既往歴の結果は、JFCC 試験のコーディングに使用した MedDRA 第 16.0 版を用いて読み替えた統合データベースによる。このため、第 2.7.4 項の結果と JFCB 試験の治験総括報告書（CSR）の結果（MedDRA 第 12.0 版を使用）の間に差異がある場合がある。第 2.7.4 項で示した曝露、被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性に関する結果は、JFCB 試験の CSR（第 5.3.5.4.2 項）に示した臨床データベースに基づく結果である。

同様に、第 2.7.4 項に示した JFCJ 試験、JFCD 試験、JFCE 試験、及び JFCA 試験の特に注目すべき有害事象の結果は、JFCC 試験のコーディングに使用した MedDRA 第 16.0 版を用いて読み替えた統合データベースによる。このため、第 2.7.4 項に示した結果と、各試験の CSR の結果［JFCJ 試験（MedDRA 第 16.0 版を使用）、JFCD 試験（同第 13.0 版）、JFCE 試験（同第 8.0 版）、及び JFCA 試験（同第 12.0 版）］及び第 2.7.6 項の結果の間に差異がある場合がある。

第 2.7.4 項では、有害事象名を MedDRA/J の対応するバージョンで日本語に読み替えた。

表 2.7.4.1-2　適用した MedDRA 及び NCI-CTCAE のバージョン

試験番号	MedDRA	NCI-CTCAE
JFCC 試験	16.0	3.0
JFCM 試験	19.1	4.0
JFCB 試験 [a]	16.0	3.0
JFCD 試験 [a]、JFCE 試験 [a]、JFCA 試験 [a]	16.0	3.0
JFCJ 試験 [a]	16.0	4.0
JFCL 試験及び JFCK 試験	16.0	4.0

略語：MedDRA = ICH 国際医薬用語集、NCI-CTCAE = National Cancer Institute－有害事象共通用語規準.
a　統合データベースを用いた

2.7.4.1.1.3.4　　臨床検査、バイタルサイン、他の身体的所見

以下の評価を実施した。

(1) JFCC 試験

NCI-CTCAE 第 3.0 版に基づいて臨床検査値のグレードを分類し、臨床検査値異常の発現割合を要約した。NCI-CTCAE 第 3.0 版の用語に一致しない臨床検査値の結果は、グレード分類しなかった。身体所見、バイタルサインの測定値、心電図評価の結果は、必要に応じて記述統計量の一覧表を作成した。

(2) JFCM 試験

NCI-CTCAE 第 4.0 版に基づいて臨床検査値のグレードを分類し、臨床検査値異常の発現割合を要約した。身体所見、バイタルサインの測定値、心電図評価の結果は、必要に応じて記述統計量の一覧表を作成した。

(3) JFCB 試験

NCI-CTCAE 第 3.0 版に基づいて臨床検査値のグレードを分類し、臨床検査値異常の発現割合を要約した。NCI-CTCAE 第 3.0 版の用語に一致しない臨床検査値の結果は、グレード分類しなかった。身体所見、バイタルサインの測定値、心電図評価の結果は、必要に応じて記述統計量の一覧表を作成した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

各試験で治験薬を 1 回以上投与され、安全性解析対象集団に含まれた被験者数を表 2.7.4.1-1 に示す。各試験の被験者の内訳の詳細は第 2.7.6 項に示した。各試験でネシツムマブを投与された被験者数を表 2.7.4.1-3 に示す。

第 2.7.4 項に記載した 9 試験で合計 1262 例がネシツムマブの投与を受けた。このうちゲムシタビン＋シスプラチンとの併用は 733 例であった。

表 2.7.4.1-3 ネシツムマブを投与された被験者数

試験番号	投与群	ネシツムマブを投与された被験者数
JFCC 試験	GC+N 群で投与	538 例
JFCM 試験（国内）		第 1b 相パート：9 例 第 2 相パート：90 例
JFCK 試験		61 例
JFCJ 試験		35 例
JFCB 試験	PC+N 群で投与	304 例
JFCD 試験	ネシツムマブ+ mFOLFOX-6 で投与	44 例
JFCL 試験	TC+N 群で投与	106 例
JFCA 試験（国内）	ネシツムマブ単独投与	15 例
JFCE 試験		60 例
合計		1262 例

略語：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、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、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.

2.7.4.1.2.1 Sq CLC を対象とした外国第 3 相試験（JFCC 試験）

JFCC 試験では、1093 例が GC+N 群又は GC 群のいずれかに無作為割付された。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）。

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 群では継続している被験者はいなかった。GC+N 群の 7 例（1.3%）及び GC 群の 9 例（1.6%）は、治験薬は投与されていないが、試験は継続中（画像検査による PD の追跡調査又は安全性の追跡調査を実施中）であった。

試験中止の主な理由は、画像検査による PD（GC+N 群 68.1%、GC 群 63.5%）、次いで死亡（GC+N 群 11.6%、GC 群 13.0%）であった。

治験薬の曝露状況の要約を表 2.7.4.1-4 に示す。

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。GC+N 群で第 6 サイクル目にネシツムマブが投与された被験者は 316 例（58.7%）、第 7 サイクル以降もネシツムマブが投与された被験者は 261 例（48.5%）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%）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った。化学療法の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 6 サイクル目にゲムシタビンが投与された被験者はそれぞれ 294 例（54.6%）及び 259 例（47.9%）、 第 6 サイクル目にシスプラチンが投与された被験者はそれぞれ 286 例（53.2%）及び 249 例（46.0%）であった。

表 2.7.4.1-4 治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団 ー JFCC 試験）

	GC+N N = 538 n (%)	GC N = 541 n (%)
Gemcitabine		
N	538	541
Median duration of therapy (weeks)	17.9	17.0
Median number of infusions (n)	9.0	9.0
Median number of cycles (n)	6.0	5.0
Q1 - Q3	3.0 - 6.0	3.0 - 6.0
Median relative dose intensity (%)	86.4	86.2
Number of patients treated by cycle 4 (n, %)	395 (73.4)	387 (71.5)
Number of patients treated by cycle 6 (n, %)	294 (54.6)	259 (47.9)
Cisplatin		
N	538	541
Median duration of therapy (weeks)	18.0	16.9
Median number of infusions (n)	6.0	5.0
Median number of cycles (n)	6.0	5.0
Q1 - Q3	3.0 - 6.0	3.0 - 6.0
Median relative dose intensity (%)	95.1	95.3
Number of patients treated by cycle 4 (n, %)	389 (72.3)	382 (70.6)
Number of patients treated by cycle 6 (n, %)	286 (53.2)	249 (46.0)
Necitumumab (Overall)		
N	538	NA
Median duration of therapy (weeks)	20.0	NA
Median number of infusions (n)	12.0	NA
Median number of cycles (n)	6.0	NA
Q1 - Q3	3.0 - 10.0	NA
Median relative dose intensity (%)	94.4	NA
Number of patients treated by cycle 4 (n, %)	391 (72.7)	NA
Number of patients treated by cycle 6 (n, %)	316 (58.7)	NA
Necitumumab (Continuation Phase Only)		
N	275	NA
Median duration of therapy (weeks)	12.1	NA
Median number of infusions (n)	8.0	NA
Median number of cycles (n)	4.0	NA
Q1 - Q3	2.0 - 8.0	NA
Median relative dose intensity (%)	98.4	NA

Abbreviations: GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; N = number of treated patients; n = number of patients in category; NA = not applicable; Q = quartile.

試験期間中の治験薬の投与変更状況（治験薬の減量、サイクル開始延期、注入速度の変更、及び注入中断）を表 2.7.4.1-5 に示す。

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。

投与変更（投与中断又は投与延期）に至った有害事象の詳細は第 2.7.4.2.1.5.2.1 項に記載する。

表 2.7.4.1-5 治験薬の投与変更状況（治験薬の減量、サイクル開始延期、注入速度の変更、及び注入中断）（安全性解析対象集団 － JFCC 試験）

	Necitumumab	Gemcitabine		Cisplatin	
	GC+N N = 538 n (%)	GC+N N = 538 n (%)	GC N = 541 n (%)	GC+N N = 538 n (%)	GC N = 541 n (%)
Any Dose Reduction	43 (8.0)	71 (13.2)	84 (15.5)	73 (13.6)	86 (15.9)
1 Reduction Step	41 (7.6)	61 (11.3)	65 (12.0)	63 (11.7)	65 (12.0)
2 Reduction Steps	2 (0.4)	10 (1.9)	19 (3.5)	10 (1.9)	21 (3.9)
Any Dose Delay[a]	292 (54.3)	259 (48.1)	259 (47.9)	260 (48.3)	257 (47.5)
Maximum Delay 4-7 Days	141 (26.2)	150 (27.9)	156 (28.8)	148 (27.5)	155 (28.7)
Maximum Delay > 7 Days	151 (28.1)	109 (20.3)	103 (19.0)	112 (20.8)	102 (18.9)
Any Infusion Modification	23 (4.3)	33 (6.1)	48 (8.9)	22 (4.1)	30 (5.5)
Infusion Rate Modification	17 (3.2)	33 (6.1)	42 (7.8)	20 (3.7)	28 (5.2)
Infusion Interrupted	8 (1.5)	4 (0.7)	8 (1.5)	2 (0.4)	2 (0.4)

Abbreviations: GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; N = number of patients in safety population; n = number of patients in category.

[a] Includes any case where the start of a planned treatment cycle was delayed by >3 days.

2.7.4.1.2.2 Sq CLC を対象とした国内第 1b/2 相試験（JFCM 試験）

第 1b 相パート

第 1b 相パートに組み入れられ、治験薬を 1 回以上投与された 9 例を安全性解析対象とした。内訳は、コホート 1（ゲムシタビンの用量 1000 mg/m2）が 3 例、コホート 2（ゲムシタビンの用量 1250 mg/m2 が 6 例）であった。データカットオフ時点に治験薬の投与を継続している被験者はいなかった。

治験薬の曝露状況の要約を表 2.7.4.1-6 に示す。

ネシツムマブの投与期間の中央値は、コホート 1 及びコホート 2 でそれぞれ 16.6 週及び 18.5 週、投与サイクル数の中央値はそれぞれ 5.0 サイクル及び 5.5 サイクル、投与回数の中央値はそれぞれ 10.0 回及び 10.5 回であった。第 4 サイクル目にネシツムマブが投与された被験者は、コホート 1 及びコホート 2 でそれぞれ 2 例（66.7%）及び 5 例（83.3%）、第 5 サイクル以降もネシツムマブが投与された被験者はそれぞれ 2 例（66.7%）及び 4 例（66.7%）であった。ネシツムマブの相対用量強度の中央値は、コホート 1 及びコホート 2 でそれぞれ 85.6%及び 80.1%であった。

ゲムシタビン及びシスプラチンの投与期間の中央値は、コホート 1 及びコホート 2 でそれぞれ 12.9 週及び 12.8 週、投与サイクル数の中央値はコホート 1 及びコホート 2 のいずれも 4.0 サイクルであった。第 4 サイクル目にゲムシタビン及びシスプラチンが投与された被験者は、コホート 1 及びコホート 2 のそれぞれ 2 例（66.7%）及び 5 例（83.3%）であった。ゲムシタビンの相対用量強度の中央値は、コホート 1 及びコホート 2 でそれぞれ 76.0%及び 79.9%、シスプラチンの相対用量強度の中央値はそれぞれ 94.5%及び 89.1%であった。

表 2.7.4.1-6 治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団 － JFCM 試験：第 1b 相パート）

	Cohort 1 (N=3) n (%)	Cohort 2 (N=6) n (%)
Gemcitabine		
Number of patients (n)[a]	3	6
Median duration of therapy (weeks)	12.9	12.8
Median number of infusions	8.0	7.5
Median cycles received per patient[b]	4.0	4.0
Q1 - Q3	2.0 - 4.0	4.0 - 4.0
Median relative dose intensity (%)[c]	76.0	79.9
Number of patients treated by Cycle 4[d]	2 (66.7)	5 (83.3)
Cisplatin		
Number of patients (n)[a]	3	6
Median duration of therapy (weeks)	12.9	12.8
Median number of infusions	4.0	4.0
Median cycles received per patient[b]	4.0	4.0
Q1 - Q3	2.0 - 4.0	4.0 - 4.0
Median relative dose intensity (%)[c]	94.5	89.1
Number of patients treated by Cycle 4[d]	2 (66.7)	5 (83.3)
Necitumumab (Overall)		
Number of patients (n)[a]	3	6
Median duration of therapy (weeks)	16.6	18.5
Median number of infusions	10.0	10.5
Median cycles received per patient[b]	5.0	5.5
Q1 - Q3	2.0 - 6.0	4.0 - 6.0
Median relative dose intensity (%)[c]	85.6	80.1
Number of patients treated by Cycle 4[d]	2 (66.7)	5 (83.3)

Abbreviations: N = number of patients in safety population; n = number of patients in the specified category; Q = quartile.

a Number of patients who received at least 1 dose of the relevant drug (either partial or complete).

b Patient was considered to have received a treatment cycle after receiving at least 1 dose of the relevant drug (either partial or complete).

c Relative dose intensity is calculated as (actual amount of drug taken / amount of drug prescribed)*100%.

d Number of patients who received at least 1 dose of the relevant drug by Cycle 4.

Note: Gemcitabine dose was 1000 mg/m^2 in Cohort 1 and 1250 mg/m^2 in Cohort 2.

治験薬の投与変更状況（治験薬の減量、投与中断、投与延期、サイクル開始延期、休薬、及び治験薬の増量）を表 2.7.4.1-7 に示す。

コホート 2 の 1 例が有害事象（血管痛）のためにゲムシタビンの投与を中断し、2 例が医療器具の不具合のためにネシツムマブの投与を中断した。また、コホート 2 の 3 例が有害事象（好中球減少症 2 例及び好中球数減少 1 例）のためにゲムシタビンを休薬した。

コホート 1 及びコホート 2 のそれぞれ 2 例（66.7%）及び 6 例（100%）が治験薬の投与を延期した。主な理由は有害事象及び投与日の都合であった。

投与変更（投与中断又は投与延期）に至った有害事象の詳細は第 2.7.4.2.1.5.2.2 項に記載する。

表 2.7.4.1-7 治験薬の投与変更状況（治験薬の減量、投与中断、投与延期、サイクル開始延期、休薬、及び治験薬の増量）（安全性解析対象集団 － JFCM 試験：第 1b 相パート）

	Necitumumab		Gemcitabine		Cisplatin	
	Cohort 1 N = 3 n (%)	Cohort 2 N = 6 n (%)	Cohort 1 N = 3 n (%)	Cohort 2 N = 6 n (%)	Cohort 1 N = 3 n (%)	Cohort 2 N = 6 n (%)
≥1 dose modification[a]	2 (66.7)	6 (100.0)	2 (66.7)	6 (100.0)	2 (66.7)	6 (100.0)
Any dose reduction	1 (33.3)	2 (33.3)	0	2 (33.3)	0	2 (33.3)
1 dose reduction	1 (33.3)	1 (16.7)	0	2 (33.3)	0	2 (33.3)
2 dose reduction	0	1 (16.7)	0	0	0	0
Treatment interruption	0	2 (33.3)	0	1 (16.7)	0	0
1 treatment interruption	0	2 (33.3)	0	1 (16.7)	0	0
Dose delay	2 (66.7)	6 (100.0)	2 (66.7)	6 (100.0)	2 (66.7)	6 (100.0)
1 dose delay	0	0	0	3 (50.0)	0	3 (50.0)
2 dose delays	1 (33.3)	2 (33.3)	2 (66.7)	3 (50.0)	2 (66.7)	3 (50.0)
≥3 dose delays	1 (33.3)	4 (66.7)	0	0	0	0
Cycle start delay (>3 days)[b]	2 (66.7)	5 (83.3)	2 (66.7)	5 (83.3)	2 (66.7)	5 (83.3)
Maximum delay 4-7 days	2 (66.7)	2 (33.3)	2 (66.7)	3 (50.0)	2 (66.7)	3 (50.0)
Maximum delay >7 days	0	3 (50.0)	0	2 (33.3)	0	2 (33.3)
Dose omission	0	0	0	3 (50.0)	0	0
Dose increase	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: N = number of patients in safety population; n = number of patients in category.
Note: Cohort 1 = gemcitabine 1000 mg/m^2; Cohort 2 = gemcitabine 1250 mg/m^2.

a Dose modification includes dose reduction, treatment interruption, dose delay, cycle start delay, dose omission, dose increase

b Includes any case where the start of a planned treatment cycle was delayed by >3 days.

第 2 相パート

第 2 相パートでは、183 例が GC+N 群又は GC 群のいずれかに無作為割付された。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）。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ていた。GC 群では治験薬の投与を継続している被験者はいなかった。

治験薬の曝露状況の要約を表 2.7.4.1-8 に示す。

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。GC+N 群で第 4 サイクル目にネシツムマブが投与された被験者は 75 例（83.3%）、第 5 サイクル以降もネシツムマブが投与された被験者は 64 例（71.1%）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。継続期のネシツムマブの相対用量強度の中央値は、97.1%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った。ゲムシタビン及びシスプラチンの投与期間の中央値は、GC+N 群及び GC 群でそれぞれ 12.3 週及び 12.1 週、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。第 4 サイクル目にゲムシタビン及びシスプラチンが投与された被験者は、GC+N 群及び GC 群のそれぞれ 75 例（83.3%）及び 62 例（68.1%）例であった。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。

表 2.7.4.1-8 治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団 ー JFCM 試験：第 2 相パート）

	GC + N N = 90 n (%)	GC N = 91 n (%)
Gemcitabine		
Number of patients (n)[a]	90	91
Median duration of therapy (weeks)	12.3	12.1
Median number of infusions	7.0	7.0
Median cycles received per patient[b]	4.0	4.0
Q1 – Q3	4.0 - 4.0	2.0 - 4.0
Median relative dose intensity (%)[c]	80.9	80.8
Number of patients treated by Cycle 4[f]	75 (83.3)	62 (68.1)
Cisplatin		
Number of patients (n)[a]	90	91
Median duration of therapy (weeks)	12.3	12.1
Median number of infusions	4.0	4.0
Median cycles received per patient[b]	4.0	4.0
Q1 – Q3	4.0 - 4.0	2.0 - 4.0
Median relative dose intensity (%)[c]	93.7	92.9
Number of patients treated by Cycle 4[f]	75 (83.3)	62 (68.1)
Necitumumab (Overall)		
Number of patients (n)[a]	90	NA
Median duration of therapy (weeks)	18.3	NA
Median number of infusions	11.0	NA
Median cycles received per patient[b]	6.0	NA
Q1 – Q3	4.0 - 7.0	NA
Median relative dose intensity (%)[c]	90.8	NA
Number of patients treated by Cycle 4[f]	75 (83.3)	NA
Necitumumab (Continuation Phase Only)		
Number of patients (n)[d]	65	NA
Median duration of therapy (weeks)	6.1	NA
Median number of infusions	4.0	NA
Median cycles received per patient[e]	2.0	NA
Q1 – Q3	2.0 - 4.0	NA
Median relative dose intensity (%)[c]	97.1	NA

Abbreviations: GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab plus gemcitabine and cisplatin; N = number of patients in safety population; NA = not applicable; n = number of patients in the specified category; Q = quartile.

a Number of patients who received at least 1 dose of the relevant drug (either partial or complete).

b Patient was considered to have received a treatment cycle after receiving at least 1 dose of the relevant drug (either partial or complete).

c Relative dose intensity is calculated as (actual amount of drug taken / amount of drug prescribed)*100%.

d Number of patients who received at least 1 dose of necitumumab after the last cycle of gemcitabine-cisplatin dose.

e Patient was considered to have received a treatment cycle after receiving at least 1 dose of necitumumab after the last cycle of gemcitabine-cisplatin dose.

f Number of patients who received at least 1 dose of the relevant drug by Cycle 4.

試験期間中の治験薬の投与変更状況（治験薬の減量、投与中断、投与延期、サイクル開始延期、休薬、及び治験薬の増量）を表 2.7.4.1-9 に示す。

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。GC+N 群及び GC 群のそれぞれ 42 例（46.7%）及び 38 例（41.8%）がゲムシタビンの投与を休薬し、GC+N 群の 15 例（16.7%）がネシツムマブの投与を休薬した。主な理由は有害事象であった。

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。主な理由は有害事象及び投与日の都合であった。

投与変更（投与中断又は投与延期）に至った有害事象の詳細は第 2.7.4.2.1.5.2.2 項に記載する。

表 2.7.4.1-9 治験薬の投与変更状況（治験薬の減量、投与中断、投与延期、サイクル開始延期、休薬、及び治験薬の増量）（安全性解析対象集団 － JFCM 試験：第 2 相パート）

	Necitumumab	Gemcitabine		Cisplatin	
	GC + N N = 90 n (%)	GC + N N = 90 n (%)	GC N = 91 n (%)	GC + N N = 90 n (%)	GC N = 91 n (%)
≥1 dose modification[a]	76 (84.4)	77 (85.6)	78 (85.7)	63 (70.0)	70 (76.9)
Any dose reduction	23 (25.6)	24 (26.7)	22 (24.2)	21 (23.3)	14 (15.4)
1 dose reduction	20 (22.2)	22 (24.4)	22 (24.4)	18 (20.0)	14 (15.4)
2 dose reduction	3 (3.3)	2 (2.2)	0	3 (3.3)	0
Treatment interruption	5 (5.6)	9 (10.0)	4 (4.4)	5 (5.6)	2 (2.2)
1 treatment interruption	5 (5.6)	6 (6.7)	3 (3.3)	5 (5.6)	2 (2.2)
2 treatment interruptions	0	3 (3.3)	1 (1.1)	0	0
≥3 treatment interruptions	0	0	0	0	0
Dose delay	72 (80.0)	66 (73.3)	68 (74.7)	61 (67.8)	64 (70.3)
1 dose delay	21 (23.3)	27 (30.0)	29 (31.9)	33 (36.7)	42 (46.2)
2 dose delays	19 (21.1)	22 (24.4)	17 (18.7)	17 (18.9)	10 (11.0)
≥3 dose delays	32 (35.6)	17 (18.9)	22 (24.2)	11 (12.2)	12 (13.2)
Cycle start delay (>3 days)[b]	59 (65.6)	47 (52.2)	46 (50.5)	47 (52.2)	46 (50.5)
Maximum delay 4-7 days	34 (37.8)	30 (33.3)	33 (36.3)	30 (33.3)	33 (36.3)
Maximum delay >7 days	25 (27.8)	17 (18.9)	13 (14.3)	17 (18.9)	13 (14.3)
Dose omission	15 (16.7)	42 (46.7)	38 (41.8)	0	0
1 dose omission	14 (15.6)	28 (31.1)	26 (28.6)	0	0
2 dose omissions	1 (1.1)	10 (11.1)	8 (8.8)	0	0
≥3 dose omissions	0	4 (4.4)	4 (4.4)	0	0
Dose increase	0	1 (1.1)	0	0	0

Abbreviations: GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; N = number of patients in safety population; n = number of patients in category.

a Dose modification includes dose reduction, treatment interruption, dose delay, cycle start delay, dose omission, dose increase.

b Includes any case where the start of a planned treatment cycle was delayed by >3 days.

2.7.4.1.2.3 扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌を対象とした第 3 相試験（JFCB 試験）

JFCB 試験では 633 例を組み入れた後、理由を問わない死亡例数の評価で、特に最初の 2 サイクルの致死的な血栓塞栓性の事象及び血栓塞栓症に関連する可能性のある致死的な事象の発現に投与群間の不均衡が認められたため、IDMC の勧告に従い被験者の組み入れを早期に中止した（詳細は第 2.7.4.2.1.6.1.3 項参照）。このため、JFCB 試験に組み入れられた最終的な被験者数は計画例数 947 例に対して 633 例であった。無作為割付され、治験薬を 1 回以上投与された 616 例を安全性解析対象とした（PC+N 群 304 例、PC 群 312 例）。

PC+N 群で 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たが、少なくとも 2 サイクルの投与を完了している被験者については、投与の継続を可能とした。

データカットオフ時点で、PC+N 群の 7 例（2.2%）が治験薬の投与を継続し、PC 群では継続している被験者はいなかった。PC+N 群の 11 例（3.5%）及び PC 群の 6 例（1.9%）は、治験薬投与は行っていないが、試験は継続中（画像検査による疾患進行の追跡調査、又は安全性の追跡調査を実施中）であった。

治験薬の曝露状況の要約を表 2.7.4.1-10 に示す。

PC+N 群でのネシツムマブの投与期間の中央値は 14.0 週、投与サイクル数の中央値は 4.0 サイクル、投与回数の中央値は 8.0 回であった。126 例（41.4%）がネシツムマブを第 6 サイクル目に投与し、97 例（31.9%）が第 7 サイクル以降も投与を行った。ネシツムマブの相対用量強度の中央値は、92.9%であった。

ペメトレキセドの投与期間の中央値は、PC+N 群及び PC 群でそれぞれ 17.0 週及び 18.0 週、投与サイクル数の中央値は、それぞれ 5.0 サイクル及び 6.0 サイクルであった。シスプラチンの投与期間の中央値は、PC+N 群及び PC 群でそれぞれ 16.4 週及び 17.9 週、投与サイクル数の中央値は、それぞれ 5.0 サイクル及び 6.0 サイクルであった。PC+N 群の 144 例（47.4%）及び PC 群の 165 例（52.9%）の被験者がペメトレキセドを第 6 サイクル目に投与し、PC+N 群の 140 例（46.1%）及び PC 群の 102 例（51.9%）の被験者がシスプラチンを第 6 サイクル目に投与した。

表 2.7.4.1-10 治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団 ー JFCB 試験）

	PC+N	PC
Necitumumab (Overall)		
N	304	312
Median duration of Therapy (weeks)	14.0	NA
Median number of Infusions (n)	8.0	NA
Median number of Cycles (n)	4.0	NA
Q1 - Q3	2.0 - 8.0	NA
Median relative dose intensity (%)	92.9	NA
Pemetrexed		
N	304	312
Median duration of Therapy (weeks)	17.0	18.0
Median number of Infusions (n)	5.0	6.0
Median number of Cycles (n)	5.0	6.0
Q1 - Q3	3.0 - 6.0	3.0 - 6.0
Median relative dose intensity (%)	96.4	97.6
Cisplatin		
N	304	312
Median duration of Therapy (weeks)	16.4	17.9
Median number of Infusions (n)	5.0	6.0
Median number of Cycles (n)	5.0	6.0
Q1 - Q3	3.0 - 6.0	3.0 - 6.0
Median relative dose intensity (%)	96.2	97.4

Abbreviations: N = number of treated patients; n = number of patients in category; NA = not applicable; PC = pemetrexed and cisplatin; PC+N = necitumumab in combination with pemetrexed and cisplatin; Q = quartile.

試験期間中の治験薬の投与変更状況（治験薬の減量、サイクル開始延期、注入速度の変更、及び注入中断）を表 2.7.4.1-11 に示す。

シスプラチンを減量した被験者の割合は PC 群の方がわずかに高かったが、概して、化学療法（ペメトレキセド及びシスプラチン）の投与延期及び投与変更を行った被験者の割合は、PC+N 群の方がわずかに高かった。

投与変更（投与中断又は投与延期）に至った有害事象の詳細は第 2.7.4.2.1.5.2.3 項に記載する。

表 2.7.4.1-11 治験薬の投与変更状況（治験薬の減量、サイクル開始延期、注入速度の変更、及び注入中断）（安全性解析対象集団 ー JFCB 試験）

	Necitumumab	Pemetrexed		Cisplatin	
	PC+N N = 304 n (%)	PC+N N = 304 n (%)	PC N = 312 n (%)	PC+N N = 304 n (%)	PC N = 312 n (%)
Any Dose Reduction	45 (14.8)	30 (9.9)	23 (7.4)	32 (10.5)	35 (11.2)
1 Reduction Step	43 (14.1)	26 (8.6)	23 (7.4)	27 (8.9)	33 (10.6)
2 Reduction Steps	2 (0.7)	4 (1.3)	0	5 (1.6)	0
Any Dose Delay[a]	137 (45.1)	123 (40.5)	116 (37.2)	121 (39.8)	115 (36.9)
Maximum Delay 4-7 Days	61 (20.1)	64 (21.1)	65 (20.8)	64 (21.1)	66 (21.2)
Maximum Delay > 7 Days	76 (25.0)	59 (19.4)	51 (16.3)	57 (18.8)	49 (15.7)
Any Infusion Modification	23 (7.6)	8 (2.6)	7 (2.2)	16 (5.3)	13 (4.2)
Infusion Rate Modification	20 (6.6)	8 (2.6)	7 (2.2)	15 (4.9)	12 (3.8)
Infusion Interrupted	4 (1.3)	0	0	4 (1.3)	2 (0.6)

Abbreviations: N = number of patients in safety population; n = number of patients in category; PC = pemetrexed and cisplatin; PC+N = necitumumab in combination with pemetrexed and cisplatin.

a Includes any case where the start of a planned treatment cycle was delayed by >3 days.

2.7.4.1.2.4 Sq CLC を対象とした外国第 2 相試験（JFCL 試験）

JFCL 試験では、167 例が TC+N 群又は TC 群のいずれかに無作為に割り付けられた。無作為割付され、治験薬を 1 回以上投与された 161 例を安全性解析対象とした（TC+N 群 106 例、TC 群 55 例）。

TC+N 群のネシツムマブの投与期間の中央値は 21.0 週、相対用量強度の中央値は 95.9%であった。

パクリタキセルの投与期間の中央値は TC+N 群及び TC 群ともに 16 週であり、相対用量強度の中央値は TC+N 群及び TC 群でそれぞれ 98.1%及び 94.9%であった。カルボプラチンの投与期間の中央値は TC+N 群及び TC 群でそれぞれ 17.9 週及び 17.3 週、相対用量強度の中央値はそれぞれ 100%及び 94.7%であった。パクリタキセル又はカルボプラチンを減量した被験者の割合は、TC+N 群よりも TC 群の方が高かった（パクリタキセル減量：TC+N 群 18.9%、TC 群 29.1%、カルボプラチン減量：TC+N 群 24.5%、TC 群 32.7%）。

2.7.4.1.2.5 Sq CLC を対象とした外国第 2 相試験（JFCK 試験）

JFCK 試験に組み入れられ、治験薬を 1 回以上投与された 61 例を安全性解析対象とした。

試験期間全体のネシツムマブの投与期間の中央値は 16.0 週、ネシツムマブの相対用量強度の中央値は 93.2%であった。

ゲムシタビンの投与期間の中央値は 12.0 週、相対用量強度の中央値は 85.4%であった。シスプラチン投与期間の中央値は 12.0 週、相対用量強度の中央値は 93.3%であった。

2.7.4.1.2.6 転移性結腸・直腸癌患者を対象とした外国第 2 相試験（JFCD 試験）

JFCD 試験に組み入れられ、治験薬を 1 回以上投与された 44 例を安全性解析対象とした。

ネシツムマブの投与期間の中央値は 21.2 週、相対用量強度の中央値は 87.1%であった。オキサリプラチンの投与期間の中央値は 22.8 週、相対用量強度の中央値は 87.4%であった。フォリン酸

の投与期間の中央値は 24.1 週、相対用量強度の中央値は 86.8%であった。5-FU の投与期間の中央値は 24.4 週、相対用量強度の中央値は 82.0%であった。

75.0%の被験者で予定投与量の 80%以上のネシツムマブ＋オキサリプラチン＋フォリン酸の投与が行われた。また、5-FU に関しては、59.1%の被験者で予定投与量の 80%以上の投与が行われた。

2.7.4.1.2.7 進行固形癌患者を対象とした外国第 2 相試験（JFCJ 試験）

JFCJ 試験に組み入れられ、治験薬を 1 回以上投与された 35 例を安全性解析対象とした（コホート 1：18 例、コホート 2：17 例）。

ネシツムマブの投与期間の中央値はコホート 1 及びコホート 2 でそれぞれ 17.7 週及び 8.7 週、累積用量の中央値はそれぞれ 8400 mg 及び 4000 mg、投与サイクル数の中央値はそれぞれ 5.0 サイクル及び 3.0 サイクルであった。コホート 1 の 2 例（11.1%）は、10 サイクルのネシツムマブ投与を行った。

ゲムシタビンの投与期間の中央値はコホート 1 及びコホート 2 でそれぞれ 17.6 週及び 8.0 週、累積用量の中央値はそれぞれ 15,715 mg 及び 7552 mg、投与サイクルの中央値はそれぞれ 5.0 サイクル及び 3.0 サイクルであった。

シスプラチンの投与期間の中央値はコホート 1 及びコホート 2 でそれぞれ 17.0 週及び 9.0 週、累積用量の中央値はそれぞれ 677 mg 及び 423 mg、投与サイクル数の中央値はそれぞれ 5.0 サイクル及び 2.5 サイクルであった。

2.7.4.1.2.8 進行固形癌患者を対象とした国内第 1 相試験（JFCA 試験）

JFCA 試験に組み入れられ、治験薬を 1 回以上投与された 15 例を安全性解析対象とした（コホート 1：3 例、コホート 2：6 例、コホート 3：6 例）。

ネシツムマブの投与期間の中央値は、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 に投与）、コホート 2（ネシツムマブ 800 mg を 2 週間ごとに投与）、及びコホート 3（ネシツムマブ 800 mg を 3 週間ごとの Day 1 及び Day 8 に投与）でそれぞれ 6.0 週、7.1 週、及び 15.1 週であった。相対用量強度の中央値は、いずれのコホートも 99%以上であった。

2.7.4.1.2.9 進行固形癌患者を対象とした外国第 1 相試験（JFCE 試験）

JFCE 試験に組み入れられ、治験薬を 1 回以上投与された 60 例を安全性解析対象とした（A 群 29 例、B 群 31 例）。

A 群全体の投与期間の中央値は 8.0 週であった。29 例中 9 例（31%）が、最初の薬物動態評価期（2 週間）及び第 1 サイクル（6 週間）以降も投与を行った。A 群全体の投与回数の中央値は 7.0 回、相対用量強度の中央値は 100%であった。

B 群全体の投与期間の中央値は 8.0 週であった。31 例中 9 例が、最初の薬物動態評価期（2 週間）及び第 1 サイクル（6 週間）以降も投与を行った。B 群全体の投与回数の中央値は 4.0 回、相対用量強度の中央値は 100%であった。

なお、JFCE 試験の CSR には 60 例が投与を行ったと報告されているが、1 例は投与量が欠測であったことから、第 2.7.4 項に記載した統合データベースによる特に注目すべき有害事象の解析には 59 例を含めた。

2.7.4.1.3 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 Sq CLC を対象とした外国第 3 相試験（JFCC 試験）

2.7.4.1.3.1.1 人口統計学的特性及びベースライン特性

無作為割付されたすべての被験者から成る intent-to-treat（ITT）集団（1093 例）の人口統計学的特性及びベースライン特性を第 2.7.3.2.1.2 項に示す。また、安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.4.7-6 に示す。投与前の疾患特性、既往歴、及び合併症を、それぞれ JFCC 試験 CSR Table JFCC.14.12、Table JFCC.14.16、及び Table JFCC.14.17 に示す（第 5.3.5.1.2 項）。

ITT 集団の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。安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びベースライン特性は ITT 集団と同様であった。

なお、本試験の試験期間中に被験者の適格性の判定に用いた米国がん合同委員会（AJCC）癌病期分類指針が第 6 版から第 7 版に改版され、本試験の対象患者の一部である「細胞診により確定した悪性胸水を伴う IIIb 期（第 6 版）」は、第 7 版では「IV 期」に含まれた。このため、本試験の試験対象集団の選択基準に実質的な変更はなかった（JFCC 試験 CSR Section 9.8.1.1、第 5.3.5.1.2 項）。癌病期分類指針の改版前に組み入れた「細胞診により確定した悪性胸水を伴う IIIb 期」（第 6 版）の被験者は、表 2.7.3.2-3 では投与前の疾患状態を「IV 期」として集計した。また、癌病期分類指針の改版前に組み入れられた、悪性胸水を伴わない被験者は、投与前の疾患状態を「IIIb 期」（第 6 版）として集計した。

2.7.4.1.3.1.2 併用療法

前治療薬、治験薬投与中の併用薬及び前投薬、試験終了後の抗癌治療、並びに輸血の要約を、それぞれ JFCC 試験 CSR Table JFCC.14.199、Table JFCC.14.200、Table JFCC.14.201、及び Table JFCC.14.202 に示す（第 5.3.5.1.2 項）。これらのデータの解析結果から、第 2.7.4 項で考察されていない新たな安全性の懸念は示されなかった。

2.7.4.1.3.2 Sq CLC を対象とした国内第 1b/2 相試験（JFCM 試験）

2.7.4.1.3.2.1 人口統計学的特性及びベースライン特性

<u>第 1b 相パート</u>

治験薬を投与された被験者のベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性を第 2.7.3.2.2.2 項に、既往歴及び合併症の一覧を JFCM 試験 CSR 付録 20 に示す（第 5.3.5.1.1 項）。

<u>第 2 相パート</u>

無作為割付され、治験薬（ネシツムマブ、ゲムシタビン、シスプラチンのいずれか）を 1 度でも受けた被験者から成る最大の解析対象集団（FAS）（181 例）の人口統計学的特性及びベース

ライン特性を第 2.7.3.2.2.2 項に示す。投与前のすべての疾患特性、既往歴及び合併症の一覧をそれぞれ JFCM 試験 CSR Table JFCM.14.8 及び付録 20 に示す（第 5.3.5.1.1 項）。

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。

2.7.4.1.3.2.2　　併用療法

治験薬投与中の併用薬、前投薬、試験終了後の抗癌治療、及び輸血の要約を、それぞれ JFCM 試験 CSR Table JFCM.14.45、付録 20、Table JFCM.14.82、及び Table JFCM.14.48 に示す（第 5.3.5.1.1 項）。

これらのデータの解析結果から、第 2.7.4 項で考察されていない新たな安全性の懸念は示されなかった。

2.7.4.1.3.3　　扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌を対象とした第 3 相試験（JFCB 試験）

2.7.4.1.3.3.1　　人口統計学的特性及びベースライン特性

無作為割付されたすべての被験者から成る ITT 集団（633 例）の人口統計学的特性を表 2.7.4.7-13 に示す。ベースライン特性及び投与前の疾患特性を、それぞれ JFCB 試験 CSR Table JFCB.6.5、Table JFCB.11.7、及び Table JFCB.11.10 に示す（第 5.3.5.4.2 項）。既往歴及び合併症をそれぞれ第 5.3.5.3.1 項 Table APP.2.7.4.7.23 及び Table APP.2.7.4.7.24 に示す。

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。

なお、本試験の試験期間中に被験者の適格性の判定に用いた AJCC 癌病期分類指針が第 6 版から第 7 版に改版され、本試験の対象患者の一部である「細胞診により確定した悪性胸水を伴う IIIb 期（第 6 版）」は、第 7 版では「IV 期」に含まれた。このため、本試験の試験対象集団の選択基準に実質的な変更はなかった（JFCB 試験 CSR Section 5.11.1.3、第 5.3.5.4.2 項）。癌病期分類指針の改版前に組み入れた「細胞診により確定した悪性胸水を伴う IIIb 期」（第 6 版）の被験者は、JFCB 試験 CSR Table JFCB.6.5 では投与前の疾患状態を「IV 期」として集計した。また、癌病期分類指針の改版前に組み入れられた、悪性胸水を伴わない被験者は、投与前の疾患状態を「IIIb 期」（第 6 版）として集計した。

2.7.4.1.3.3.2　　併用療法

前治療薬、治験薬投与中の併用薬及び前投薬、並びに試験終了後の抗癌治療の要約を、それぞれ JFCB 試験 CSR Table JFCB.11.171、Table JFCB.11.172、及び Table JFCB.11.173 に示す（第 5.3.5.4.2 項）。これらのデータの解析結果から、第 2.7.4 項で考察されていない新たな安全性の懸念は示されなかった。

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

2.7.4.2.1.1　有害事象の要約

2.7.4.2.1.1.1　Sq CLC を対象とした外国第 3 相試験（JFCC 試験）

GC+N 群では、ネシツムマブと化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）の併用療法を最大 6 サイクル行い、化学療法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 群の方が長くなることから、第 2.7.4 項に示した一部の表では、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（Ctx）期（第 1 サイクル～最大で第 6 サイクル）の結果を示す。

なお、ネシツムマブの投与を継続した被験者の継続投与期間の中央値は 12.1 週であった（表 2.7.4.1-4）。

有害事象の要約を表 2.7.4.2-1 に示す。

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 2.7.4.2.1.3.1 項）。

表 2.7.4.2-1 有害事象の要約（安全性解析対象集団 ー JFCC 試験）

	JFCC		
	GC+N N = 538 n (%)		GC N = 541 n (%)
Adverse Event	Overall	Ctx Phase Only	Overall
Patients with ≥ 1 TEAE	533 (99.1)	533 (99.1)	529 (97.8)
Related to study treatment	518 (96.3)	518 (96.3)	501 (92.6)
Patients with ≥ 1 TEAE Grade ≥ 3	388 (72.1)	364 (67.7)	333 (61.6)
Related to study treatment	304 (56.5)	295 (54.8)	263 (48.6)
Patients with ≥ 1 treatment-emergent SAE	257 (47.8)	229 (42.6)	203 (37.5)
Related to study treatment	158 (29.4)	147 (27.3)	104 (19.2)
Patients who discontinued any study drug due to an AE	168 (31.2)	153 (28.4)	133 (24.6)
Patients with a TEAE with outcome death[a]	66 (12.3)	50 (9.3)	57 (10.5)

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.

2.7.4.2.1.1.2 Sq CLC を対象とした国内第 1b/2 相試験（JFCM 試験）

第 1b 相パート

有害事象の要約を表 2.7.4.2-2 に示す。

有害事象の発現割合、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、及びグレード 3 以上の有害事象の発現割合は、コホート 1 及びコホート 2 のいずれも 100%であった。重篤な有害事象は、コホート 1 の 1 例（33.3%）に発現したが治験薬との因果関係は否定された。コホート 2 では重篤な有害事象は認められなかった。コホート 1 及びコホート 2 のそれぞれ 1 例（33.3%）及び 2 例（33.3%）が有害事象のために治験薬の投与を中止した。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。

表 2.7.4.2-2 有害事象の要約（安全性解析対象集団 ー JFCM 試験：第 1b 相パート）

	Number (%) of Patients	
Number of Patients[a]	**Cohort 1 N = 3 n (%)**	**Cohort 2 N = 6 n (%)**
Patients with ≥1 TEAE	3 (100.0)	6 (100.0)
Related to study treatment[b]	3 (100.0)	6 (100.0)
Patients with ≥1 CTCAE ≥Grade 3 TEAE	3 (100.0)	6 (100.0)
Related to study treatment[b]	3 (100.0)	6 (100.0)
Patients with ≥1 SAE	1 (33.3)	0
Related to study treatment[b]	0	0
Patients who discontinued any study drug due to an AE[c]	1 (33.3)	2 (33.3)
Related to study treatment[b]	1 (33.3)	2 (33.3)
Patients who discontinued any study drug due to an SAE[c]	0	0
Patients who died due to an AE on study treatment[c]	0	0
Patients who died due to an AE within 30 days of discontinuation from study treatment[c]	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of treated patients; n = number of patients in the specified category; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a Patients may be counted in more than 1 category.

b Includes events that were considered related to study treatment as judged by the investigator.

c Deaths are also included as serious adverse events and discontinuations due to AEs.

Note: Gemcitabine dose was 1000 mg/m^2 in Cohort 1 and 1250 mg/m^2 in Cohort 2.

Note: AEs were summarized as TEAEs.

第 2 相パート

第 2 相パートの GC+N 群では、ネシツムマブと化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）の併用療法を最大 4 サイクル行い、化学療法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 群の方が長くなることから、第 2.7.4 項に示した一部の表では、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（Ctx）期（第 1 サイクル～最大で第 4 サイクル）の結果を示す。なお、ネシツムマブの投与を継続した被験者の継続投与期間の中央値は 6.1 週であった（表 2.7.4.1-8）。

有害事象の要約を表 2.7.4.2-3 に示す。

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、投与群間の発現割合の差は約 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%）。

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。

表 2.7.4.2-3 有害事象の要約（安全性解析対象集団 ー JFCM 試験：第 2 相パート）

	Number (%) of Patients		
	GC+N N = 90 n (%)		GC N = 91 n (%)
Number of Patients[a]	Overall	Ctx Phase Only	Overall
Patients with ≥1 TEAE	90 (100.0)	90 (100.0)	91 (100.0)
Related to study treatment[b]	90 (100.0)	90 (100.0)	91 (100.0)
Patients with ≥1 CTCAE ≥Grade 3 TEAE	74 (82.2)	65 (72.2)	74 (81.3)
Related to study treatment[b]	63 (70.0)	60 (66.7)	62 (68.1)
Patients with ≥1 SAE	32 (35.6)	27 (30.0)	22 (24.2)
Related to study treatment[b]	21 (23.3)	20 (22.2)	11 (12.1)
Patients who discontinued any study drug due to an AE[c]	11 (12.2)	9 (10.0)	6 (6.6)
Related to study treatment[b]	8 (8.9)	6 (6.7)	6 (6.6)
Patients who discontinued any study drug due to an SAE[c]	6 (6.7)	5 (5.6)	1 (1.1)
Related to study treatment[b]	4 (4.4)	3 (3.3)	1 (1.1)
Patients who died due to an AE on study treatment[c]	0	0	0
Patients who died due to an AE within 30 days of discontinuation from study treatment[c]	0	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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 the specified category; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a Patients may be counted in more than 1 category.

b Includes events that were considered related to study treatment as judged by the investigator.

c Deaths are also included as serious adverse events and discontinuations due to AEs.

Note: AEs were summarized as TEAEs.

2.7.4.2.1.1.3 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）

PC+N 群の被験者は、ネシツムマブと化学療法（ペメトレキセド＋シスプラチン）の併用療法を最大 6 サイクル行い、化学療法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 PC+N 群の方が長くなることから、第 2.7.4 項に示した一部の表では、PC 群との適切な比較を可能とするため、PC+N 群の試験期間全体及び化学療法（Ctx）期（第 1 サイクル～最大で第 6 サイクル）の結果を示す。

有害事象の要約を表 2.7.4.2-4 に示す。

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%）。

表 2.7.4.2-4 有害事象の要約（安全性解析対象集団 ー JFCB 試験）

	PC+N N = 304 n (%)		PC N = 312 n (%)
Adverse Event	**Overall**	**Ctx Phase Only**	**Overall**
Patients with ≥ 1 TEAE	301 (99.0)	301 (99.0)	310 (99.4)
Patients with ≥ 1 treatment-emergent SAE	155 (51.0)	136 (44.7)	127 (40.7)
Patients with ≥ 1 TEAE Grade ≥ 3	220 (72.4)	209 (68.8)	185 (59.3)
Patients with a TEAE with outcome death[a]	49 (16.1)	43 (14.1)	32 (10.3)

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

a Includes fatal cases of disease progression.

2.7.4.2.1.2 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.2.1 Sq CLC を対象とした外国第 3 相試験（JFCC 試験）

2.7.4.2.1.2.1.1 治験薬との因果関係を問わない有害事象

GC+N 群の発現割合が 5%を超える有害事象（基本語）を、GC+N 群の発現割合が高い順に表 2.7.4.2-5 に示す。本試験で発現したすべての有害事象を第 2.7.6.6 項に示す。

悪心、食欲減退、及び疲労など、プラチナベースの化学療法で典型的な有害事象の発現割合の投与群間の差は 3%未満であった。GC+N 群で GC 群より発現割合が 5%以上高かった有害事象（グレードを問わない）は、大部分が「皮膚および皮下組織障害の事象」又はこれらに関連する事象であり、内訳は、発疹（GC+N 群 43.7%、GC 群 5.5%、以下同順）、ざ瘡様皮膚炎（15.1%、0.6%）、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。その他で GC+N 群で GC 群より発現割合が 5%以上高かった有害事象は、低マグネシウム血症（29.6%、15.2%）及び体重減少（13.4%、6.3%）であった。

両投与群の発現割合の差は 5%未満であるが GC+N 群の発現割合が GC 群の 2 倍以上であった有害事象は、鼻出血（7.4%、3.1%）、次いで全身性皮疹（5.2%、0.4%）、及び尿路感染（5.2%、1.7%）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。

なお、GC+N 群の発現割合が GC 群より高かった皮膚反応関連事象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、第 2.7.4.2.1.6.6 項及び 2.7.4.2.1.6.4 項に詳細を述べる。

表 2.7.4.2-5 GC+N 群の発現割合が 5%を超える有害事象（基本語）
（安全性解析対象集団 － JFCC 試験）

MedDRA Preferred Term	GC+N N = 538 n (%)				GC N = 541 n (%)	
	Overall		Ctx Phase Only			
	Any Grade	Grade ≥ 3	Any Grade	Grade ≥ 3	Any Grade	Grade ≥ 3
Patients with any AE	**533 (99.1)**	**388 (72.1)**	**533 (99.1)**	**364 (67.7)**	**529 (97.8)**	**333 (61.6)**
悪心	267 (49.6)	15 (2.8)	266 (49.4)	15 (2.8)	283 (52.3)	14 (2.6)
発疹	235 (43.7)	20 (3.7)	228 (42.4)	16 (3.0)	30 (5.5)	1 (0.2)
好中球減少症	228 (42.4)	128 (23.8)	228 (42.4)	128 (23.8)	242 (44.7)	146 (27.0)
貧血	223 (41.4)	56 (10.4)	214 (39.8)	55 (10.2)	248 (45.8)	59 (10.9)
食欲減退	159 (29.6)	5 (0.9)	150 (27.9)	5 (0.9)	151 (27.9)	8 (1.5)
低マグネシウム血症	159 (29.6)	47 (8.7)	153 (28.4)	45 (8.4)	82 (15.2)	6 (1.1)
嘔吐	157 (29.2)	15 (2.8)	155 (28.8)	15 (2.8)	135 (25.0)	5 (0.9)
無力症	125 (23.2)	23 (4.3)	121 (22.5)	21 (3.9)	113 (20.9)	20 (3.7)
疲労	114 (21.2)	17 (3.2)	107 (19.9)	17 (3.2)	122 (22.6)	18 (3.3)
便秘	111 (20.6)	3 (0.6)	102 (19.0)	3 (0.6)	98 (18.1)	1 (0.2)
血小板減少症	110 (20.4)	53 (9.9)	109 (20.3)	53 (9.9)	132 (24.4)	54 (10.0)
咳嗽	87 (16.2)	0	67 (12.5)	0	69 (12.8)	3 (0.6)
呼吸困難	87 (16.2)	15 (2.8)	66 (12.3)	11 (2.0)	79 (14.6)	21 (3.9)
下痢	84 (15.6)	9 (1.7)	76 (14.1)	8 (1.5)	61 (11.3)	8 (1.5)
ざ瘡様皮膚炎	81 (15.1)	7 (1.3)	80 (14.9)	7 (1.3)	3 (0.6)	0
脱毛症	76 (14.1)	0	75 (13.9)	0	70 (12.9)	0
発熱	74 (13.8)	6 (1.1)	66 (12.3)	6 (1.1)	60 (11.1)	2 (0.4)
白血球減少症	73 (13.6)	22 (4.1)	72 (13.4)	22 (4.1)	87 (16.1)	36 (6.7)
体重減少	72 (13.4)	4 (0.7)	65 (12.1)	3 (0.6)	34 (6.3)	3 (0.6)
口内炎	59 (11.0)	6 (1.1)	56 (10.4)	6 (1.1)	34 (6.3)	3 (0.6)
浮動性めまい	58 (10.8)	2 (0.4)	53 (9.9)	1 (0.2)	42 (7.8)	2 (0.4)
頭痛	57 (10.6)	0	46 (8.6)	0	31 (5.7)	2 (0.4)
喀血	53 (9.9)	7 (1.3)	44 (8.2)	5 (0.9)	27 (5.0)	5 (0.9)
血中クレアチニン増加	52 (9.7)	0	48 (8.9)	0	41 (7.6)	1 (0.2)
ざ瘡	47 (8.7)	2 (0.4)	46 (8.6)	2 (0.4)	3 (0.6)	0
末梢性浮腫	43 (8.0)	1 (0.2)	39 (7.2)	1 (0.2)	41 (7.6)	0
鼻出血	40 (7.4)	0	38 (7.1)	0	17 (3.1)	1 (0.2)
背部痛	39 (7.2)	6 (1.1)	27 (5.0)	4 (0.7)	28 (5.2)	4 (0.7)
低カリウム血症	38 (7.1)	16 (3.0)	34 (6.3)	15 (2.8)	28 (5.2)	8 (1.5)
そう痒症	38 (7.1)	1 (0.2)	31 (5.8)	0	5 (0.9)	1 (0.2)
爪囲炎	36 (6.7)	2 (0.4)	21 (3.9)	2 (0.4)	1 (0.2)	0
皮膚乾燥	35 (6.5)	0	29 (5.4)	0	8 (1.5)	0
味覚異常	33 (6.1)	1 (0.2)	32 (5.9)	1 (0.2)	18 (3.3)	0
上腹部痛	32 (5.9)	1 (0.2)	26 (4.8)	1 (0.2)	28 (5.2)	0
不眠症	28 (5.2)	0	24 (4.5)	0	27 (5.0)	1 (0.2)
全身性皮疹	28 (5.2)	5 (0.9)	28 (5.2)	3 (0.6)	2 (0.4)	0
尿路感染	28 (5.2)	1 (0.2)	22 (4.1)	1 (0.2)	9 (1.7)	1 (0.2)

Abbreviations: AE = adverse event; Ctx = chemotherapy; GC = gemcitabine plus cisplatin; GC+N = gemcitabine plus cisplatin plus necitumumab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.
MedDRA v16.0.

GC+N 群の発現割合が 2%超かつ 5%以下であったが GC+N 群の発現割合が GC 群の 2 倍以上であった有害事象（基本語）を、GC+N 群の発現割合が高い順に表 2.7.4.2-6 に示す。

これらの有害事象は、肺塞栓症を除き、ほとんどがグレード 3 未満であった。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。

GC+N 群の発現割合が 1%以上の有害事象（基本語）で、GC 群では認められなかった事象は、皮膚亀裂（5.0%、0%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（1.7%、0%）、毛包炎（1.5%、0%）、斑状皮疹（1.3%、0%）、及び痔核（1.3%、0%）であった（JFCC 試験 CSR Table JFCC.14.82、第 5.3.5.1.2 項）。

表 2.7.4.2-6 GC+N 群の発現割合が 2%超かつ 5%以下であり、GC+N 群の発現割合が GC 群の 2 倍以上であった有害事象（基本語）（安全性解析対象集団 ー JFCC 試験）

MedDRA Preferred Term	GC+N N = 538 n (%)				GC N = 541 n (%)	
	Overall		Ctx Phase Only			
	Any Grade	Gr ≥3	Any Grade	Gr ≥3	Any Grade	Gr ≥3
皮膚亀裂	27 (5.0)	2 (0.4)	20 (3.7)	1 (0.2)	0	0
湿性咳嗽	27 (5.0)	0	22 (4.1)	0	12 (2.2)	0
肺塞栓症	26 (4.8)	19 (3.5)	24 (4.5)	17 (3.3)	13 (2.4)	10 (1.8)
低カルシウム血症	26 (4.8)	8 (1.5)	25 (4.6)	8 (1.5)	8 (1.5)	2 (0.4)
結膜炎	23 (4.3)	2 (0.4)	16 (3.0)	0	1 (0.2)	0
癌疼痛	22 (4.1)	4 (0.7)	17 (3.2)	4 (0.7)	9 (1.7)	2 (0.4)
末梢性感覚ニューロパチー	18 (3.3)	0	14 (2.6)	0	8 (1.5)	0
排尿困難	16 (3.0)	0	13 (2.4)	0	5 (0.9)	0
紅斑	15 (2.8)	0	13 (2.4)	0	5 (0.9)	0
斑状丘疹状皮疹	14 (2.6)	3 (0.6)	14 (2.6)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)

Abbreviations: Ctx = chemotherapy; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = gemcitabine plus cisplatin plus necitumumab; Gr = Grade; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.
MedDRA v16.0.

グレード別の有害事象

グレード 3 以上（試験期間中の最悪グレード）の有害事象の要約を表 2.7.4.2-7 に示す。グレード 5 の有害事象については、第 2.7.4.2.1.3.1 項で考察する。

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%未満であったことから（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 グレード 3 以上の有害事象の要約（安全性解析対象集団 ー JFCC 試験）

Adverse Event	GC+N N = 538 n (%)		GC N = 541 n (%)
	Overall	Ctx Phase Only	
Patients with any worst Grade ≥3 TEAE	388 (72.1)	364 (67.7)	333 (61.6)
Patients with any worst Grade 3 TEAE	248 (46.1)	240 (44.6)	201 (37.2)
Patients with any worst Grade 4 TEAE	74 (13.8)	74 (13.8)	75 (13.9)
Patients with any worst Grade 5 TEAE	66 (12.3)	50 (9.3)	57 (10.5)

Abbreviations: Ctx = chemotherapy; GC = gemcitabine plus cisplatin; GC+N = gemcitabine plus cisplatin plus necitumumab; N = number of treated patients; n = number of patients in category; TEAE = treatment-emergent adverse event.

GC+N 群の発現割合が 2%以上のグレード 3 以上の有害事象（基本語）を、GC+N 群の発現割合が高い順に表 2.7.4.2-8 に示す。

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%以上のグレード 3 以上の有害事象のうち、両投与群の発現割合の差は 2%以下であるが GC+N 群の発現割合が GC 群の 2 倍以上であった事象は、低カリウム血症（3.0%、1.5%）及び嘔吐（2.8%、0.9%）であった。グレード 3 以上のざ瘡様皮膚炎が GC+N 群の 1.3%に認められたが、GC 群では認められなかった。

なお、GC+N 群の発現割合が GC 群より高かった皮膚反応関連事象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、第 2.7.4.2.1.6.6 項及び第 2.7.4.2.1.6.4 項に詳細を述べる。

表 2.7.4.2-8 GC+N 群の発現割合が 2%以上のグレード 3 以上の有害事象（基本語）
（安全性解析対象集団 － JFCC 試験）

MedDRA Preferred Term	GC+N N = 538 n (%)		GC N = 541 n (%)
	Overall	Ctx Phase Only	Overall
Patients with any AE	**388 (72.1)**	**364 (67.7)**	**333 (61.6)**
好中球減少症	128 (23.8)	128 (23.8)	146 (27.0)
貧血	56 (10.4)	55 (10.2)	59 (10.9)
血小板減少症	53 (9.9)	53 (9.9)	54 (10.0)
低マグネシウム血症	47 (8.7)	45 (8.4)	6 (1.1)
非小細胞肺癌 [a]	26 (4.8)	18 (3.3)	22 (4.1)
無力症	23 (4.3)	21 (3.9)	20 (3.7)
白血球減少症	22 (4.1)	22 (4.1)	36 (6.7)
発疹	20 (3.7)	16 (3.0)	1 (0.2)
低ナトリウム血症	20 (3.7)	16 (3.0)	22 (4.1)
肺塞栓症	19 (3.5)	17 (3.2)	10 (1.8)
疲労	17 (3.2)	17 (3.2)	18 (3.3)
低カリウム血症	16 (3.0)	15 (2.8)	8 (1.5)
悪心	15 (2.8)	15 (2.8)	14 (2.6)
嘔吐	15 (2.8)	15 (2.8)	5 (0.9)
呼吸困難	15 (2.8)	11 (2.0)	21 (3.9)

Abbreviations: AE = adverse event; Ctx = chemotherapy; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = gemcitabine plus cisplatin plus necitumumab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.

[a] MedDRA preferred term based on progression event recorded as an AE by the investigator.

MedDRA v16.0.

GC+N 群の発現割合が 2%以上のグレード 3 以上の有害事象（基本語）を最悪グレード別に、GC+N 群の発現割合が高い順に表 2.7.4.2-9 に示す。

両投与群ともに、グレード 4 の有害事象を発現した被験者の割合は 15%未満であった。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 の有害事象は、低マグネシウム血症（2.4%、0%）のみであった。

表 2.7.4.2-9 GC+N 群の発現割合が 2%以上のグレード 3 以上の有害事象（基本語）（最悪グレード別）（安全性解析対象集団 － JFCC 試験）

MedDRA Preferred Term	GC+N N = 538 n (%)			GC N = 541 n (%)		
	Gr.≥3	Gr.4	Gr.5	Gr.≥3	Gr.4	Gr.5
Patients with any AE	**388 (72.1)**	**74 (13.8)**	**66 (12.3)**	**333 (61.6)**	**75 (13.9)**	**57 (10.5)**
好中球減少症	128 (23.8)	34 (6.3)	0	146 (27.0)	43 (7.9)	0
貧血	56 (10.4)	2 (0.4)	0	59 (10.9)	3 (0.6)	0
血小板減少症	53 (9.9)	17 (3.2)	0	54 (10.0)	21 (3.9)	0
低マグネシウム血症	47 (8.7)	13 (2.4)	0	6 (1.1)	0	0
非小細胞肺癌 [a]	26 (4.8)	0	24 (4.5)	22 (4.1)	0	19 (3.5)
無力症	23 (4.3)	1 (0.2)	0	20 (3.7)	1 (0.2)	0
白血球減少症	22 (4.1)	2 (0.4)	0	36 (6.7)	5 (0.9)	0
発疹	20 (3.7)	0	0	1 (0.2)	0	0
低ナトリウム血症	20 (3.7)	1 (0.2)	0	22 (4.1)	3 (0.6)	0
肺塞栓症	19 (3.5)	6 (1.1)	1 (0.2)	10 (1.8)	8 (1.5)	0
疲労	17 (3.2)	0	0	18 (3.3)	1 (0.2)	0
低カリウム血症	16 (3.0)	5 (0.9)	0	8 (1.5)	1 (0.2)	0
悪心	15 (2.8)	0	0	14 (2.6)	0	0
嘔吐	15 (2.8)	1 (0.2)	0	5 (0.9)	0	0
呼吸困難	15 (2.8)	0	0	21 (3.9)	1 (0.2)	0

Abbreviations: AE = adverse event; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; Gr. = grade; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.

[a] MedDRA preferred term based on progression event recorded as an AE by the investigator.

MedDRA v16.0.

2.7.4.2.1.2.1.2 治験薬との因果関係を否定できない有害事象

GC+N 群の発現割合が 5%を超える、治験担当医師の判断による治験薬（ネシツムマブ、ゲムシタビン、又はシスプラチン）との因果関係を否定できない有害事象（基本語）を、GC+N 群の発現割合が高い順に表 2.7.4.2-10 に、治験薬との因果関係を否定できないすべての有害事象を第 2.7.6.6 項に示す。

GC+N 群及び GC 群（以下同順）のそれぞれ 518 例（96.3%）及び 501 例（92.6%）に 1 件以上の治験薬との因果関係を否定できない有害事象が認められた。GC+N 群で GC 群より発現割合が 5%以上高かった事象は、大部分が「皮膚および皮下組織障害の事象」又はこれらに関連する事象であり、発疹（42.2%、4.1%）、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。その他で GC+N 群で GC 群より発現割合が 5%以上高かった有害事象は、低マグネシウム血症（26.8%、12.0%）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。

表 2.7.4.2-10 GC+N 群の発現割合が 5%を超える治験薬との因果関係を否定できない有害事象（基本語）（安全性解析対象集団 － JFCC 試験）

	GC+N N = 538 n (%)				GC N = 541 n (%)	
	Pts. with a TEAE related to:				Pts. with a TEAE related to:	
MedDRA Preferred Term	Any Therapy	Gem	Any Ctx	Neci	Any Therapy	Gem
Related[a] TEAE	**518 (96.3)**	**478 (88.8)**	**489 (90.9)**	**481 (89.4)**	**501 (92.6)**	**491 (90.8)**
悪心	260 (48.3)	228 (42.4)	260 (48.3)	89 (16.5)	273 (50.5)	244 (45.1)
発疹	227 (42.2)	43 (8.0)	46 (8.6)	222 (41.3)	22 (4.1)	21 (3.9)
好中球減少症	226 (42.0)	223 (41.4)	225 (41.8)	76 (14.1)	239 (44.2)	237 (43.8)
貧血	189 (35.1)	182 (33.8)	186 (34.6)	57 (10.6)	208 (38.4)	199 (36.8)
嘔吐	144 (26.8)	120 (22.3)	142 (26.4)	45 (8.4)	124 (22.9)	110 (20.3)
低マグネシウム血症	144 (26.8)	61 (11.3)	81 (15.1)	126 (23.4)	65 (12.0)	53 (9.8)
食欲減退	133 (24.7)	118 (21.9)	133 (24.7)	63 (11.7)	131 (24.2)	124 (22.9)
血小板減少症	104 (19.3)	102 (19.0)	102 (19.0)	30 (5.6)	125 (23.1)	122 (22.6)
疲労	93 (17.3)	85 (15.8)	87 (16.2)	66 (12.3)	109 (20.1)	108 (20.0)
無力症	88 (16.4)	85 (15.8)	88 (16.4)	52 (9.7)	91 (16.8)	90 (16.6)
ざ瘡様皮膚炎	81 (15.1)	10 (1.9)	13 (2.4)	81 (15.1)	2 (0.4)	2 (0.4)
脱毛症	72 (13.4)	62 (11.5)	71 (13.2)	18 (3.3)	69 (12.8)	65 (12.0)
白血球減少症	71 (13.2)	69 (12.8)	70 (13.0)	27 (5.0)	85 (15.7)	83 (15.3)
下痢	57 (10.6)	49 (9.1)	49 (9.1)	38 (7.1)	46 (8.5)	45 (8.3)
口内炎	54 (10.0)	41 (7.6)	43 (8.0)	35 (6.5)	28 (5.2)	28 (5.2)
ざ瘡	47 (8.7)	0	0	47 (8.7)	2 (0.4)	1 (0.2)
便秘	41 (7.6)	35 (6.5)	41 (7.6)	13 (2.4)	49 (9.1)	44 (8.1)
血中クレアチニン増加	41 (7.6)	22 (4.1)	41 (7.6)	8 (1.5)	37 (6.8)	21 (3.9)
体重減少	41 (7.6)	35 (6.5)	40 (7.4)	18 (3.3)	18 (3.3)	17 (3.1)
爪囲炎	34 (6.3)	4 (0.7)	6 (1.1)	31 (5.8)	0	0
皮膚乾燥	32 (5.9)	10 (1.9)	11 (2.0)	32 (5.9)	4 (0.7)	4 (0.7)
そう痒症	32 (5.9)	8 (1.5)	9 (1.7)	30 (5.6)	3 (0.6)	2 (0.4)
味覚異常	31 (5.8)	25 (4.6)	31 (5.8)	15 (2.8)	18 (3.3)	15 (2.8)

Abbreviations: Ctx = chemotherapy; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = gemcitabine plus cisplatin plus necitumumab; Gem = gemcitabine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category; Neci = necitumumab; Pts = patients; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a Relatedness as assessed by investigator.

MedDRA v16.0.

GC+N 群の発現割合が 2%を超える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（基本語）を、GC+N 群の発現割合が高い順に表 2.7.4.2-11 に示す。

GC+N 群及び GC 群（以下同順）のそれぞれ 304 例（56.5%）及び 263 例（48.6%）に 1 件以上の治験薬との因果関係を否定できないグレード 3 以上の有害事象が認められた。GC+N 群で GC 群より発現割合が 2%以上高かった事象は、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。

表 2.7.4.2-11 GC+N 群の発現割合が 2%を超える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（基本語）（安全性解析対象集団 － JFCC 試験）

	GC+N N = 538 n (%)				GC N = 541 n (%)	
	Pts. with a TEAE related to:				Pts. with a TEAE related to:	
MedDRA Preferred Term	Any Therapy	Gem	Any Ctx	Neci	Any Therapy	Gem
Related[a] TEAE	**304 (56.5)**	**249 (46.3)**	**265 (49.3)**	**195 (36.2)**	**263 (48.6)**	**248 (45.8)**
好中球減少症	126 (23.4)	124 (23.0)	126 (23.4)	42 (7.8)	143 (26.4)	140 (25.9)
血小板減少症	52 (9.7)	51 (9.5)	51 (9.5)	15 (2.8)	51 (9.4)	51 (9.4)
貧血	47 (8.7)	44 (8.2)	46 (8.6)	14 (2.6)	50 (9.2)	47 (8.7)
低マグネシウム血症	44 (8.2)	15 (2.8)	22 (4.1)	37 (6.9)	5 (0.9)	4 (0.7)
白血球減少症	21 (3.9)	20 (3.7)	21 (3.9)	8 (1.5)	34 (6.3)	33 (6.1)
発疹	20 (3.7)	5 (0.9)	6 (1.1)	20 (3.7)	1 (0.2)	0
無力症	16 (3.0)	14 (2.6)	16 (3.0)	8 (1.5)	14 (2.6)	14 (2.6)
悪心	14 (2.6)	13 (2.4)	14 (2.6)	8 (1.5)	14 (2.6)	13 (2.4)
嘔吐	14 (2.6)	9 (1.7)	14 (2.6)	8 (1.5)	5 (0.9)	5 (0.9)
肺塞栓症	14 (2.6)	7 (1.3)	7 (1.3)	14 (2.6)	4 (0.7)	4 (0.7)
疲労	13 (2.4)	13 (2.4)	13 (2.4)	9 (1.7)	16 (3.0)	16 (3.0)

Abbreviations: Ctx = chemotherapy; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = gemcitabine plus cisplatin plus necitumumab; Gem = gemcitabine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category; Neci = necitumumab; Pts = patients; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a Relatedness as assessed by investigator.

MedDRA v16.0.

2.7.4.2.1.2.2 Sq CLC を対象とした国内第 1b/2 相試験（JFCM 試験）

2.7.4.2.1.2.2.1 治験薬との因果関係を問わない有害事象

第 1b 相パート

第 1b 相パートで発現したすべての有害事象を第 2.7.6.5 項に、最悪グレード別のすべての有害事象を JFCM 試験 CSR Table JFCM.14.27（第 5.3.5.1.1 項）に示す。第 1b 相パートで検討した DLT 評価の結果は第 2.7.4.2.1.2.4 項に示した。

コホート 1 及びコホート 2 の全例（100%）で有害事象並びにグレード 3 以上の有害事象が発現した。

コホート 1 で 2 例以上（66.7%以上）に発現した有害事象は、血小板減少症、悪心、便秘、口内炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、食欲減退、味覚異常、不眠症、しゃっくり、及びざ瘡様皮膚炎（いずれも 2 例）であった。グレード 3 以上の事象は、好中球減少症、心電図 QT 延長、及びざ瘡様皮膚炎がそれぞれ 1 例ずつに認められた。

コホート 2 で 4 例以上（66.7%以上）に発現した有害事象は、貧血（5 例）、悪心（5 例）、白血球減少症（4 例）、血小板減少症（4 例）、便秘（4 例）、及び食欲減退（4 例）であった。グレード 3 以上の事象は、好中球減少症（3 例）、好中球数減少（3 例）、白血球減少症（2 例）、血小板減少症（2 例）、血小板数減少（2 例）、低マグネシウム血症（2 例）、食欲減退（1 例）、悪心（1 例）、及び低ナトリウム血症（1 例）が認められた。

第 2 相パート

第 2 相パートで GC+N 群の発現割合が 10%を超える有害事象（基本語）を、GC+N 群の発現割合が高い順に表 2.7.4.2-12 に示す。第 2 相パートで発現したすべての有害事象を第 2.7.6.5 項に、最悪グレード別のすべての有害事象を JFCM 試験 CSR Table JFCM.14.31（第 5.3.5.1.1 項）に示す。

悪心及び疲労など、プラチナベースの化学療法で典型的な有害事象の発現割合の投与群間の差は 5%未満であった。GC+N 群で GC 群より発現割合が 10%以上高かった有害事象（グレードを問わない）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。

両投与群の発現割合の差は 10%未満であるが GC+N 群の発現割合が GC 群の 2 倍以上であった有害事象（基本語）は、発熱性好中球減少症（12.2%、3.3%）のみであった。

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。

なお、GC+N 群の発現割合が GC 群より高かった皮膚反応関連事象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、第 2.7.4.2.1.6.6 項及び第 2.7.4.2.1.6.4 項に詳細を述べる。

表 2.7.4.2-12 GC+N 群の発現割合が 10%を超える有害事象（基本語）
（安全性解析対象集団 － JFCM 試験：第 2 相パート）

MedDRA Preferred Term	GC+N N = 90 n (%)				GC N = 91 n (%)	
	Overall		Ctx Phase Only			
	Any Grade	Grade ≥ 3	Any Grade	Grade ≥ 3	Any Grade	Grade ≥ 3
Patients with any TEAE	**90 (100.0)**	**74 (82.2)**	**90 (100.0)**	**65 (72.2)**	**91 (100.0)**	**74 (81.3)**
ざ瘡様皮膚炎	72 (80.0)	5 (5.6)	72 (80.0)	5 (5.6)	6 (6.6)	0
食欲減退	63 (70.0)	10 (11.1)	60 (66.7)	9 (10.0)	48 (52.7)	4 (4.4)
便秘	58 (64.4)	1 (1.1)	56 (62.2)	1 (1.1)	53 (58.2)	1 (1.1)
悪心	55 (61.1)	2 (2.2)	55 (61.1)	2 (2.2)	54 (59.3)	3 (3.3)
好中球数減少	53 (58.9)	38 (42.2)	49 (54.4)	32 (35.6)	45 (49.5)	32 (35.2)
血小板数減少	49 (54.4)	18 (20.0)	48 (53.3)	18 (20.0)	46 (50.5)	21 (23.1)
白血球数減少	49 (54.4)	23 (25.6)	44 (48.9)	20 (22.2)	39 (42.9)	20 (22.0)
皮膚乾燥	48 (53.3)	0	47 (52.2)	0	8 (8.8)	0
爪囲炎	44 (48.9)	4 (4.4)	36 (40.0)	2 (2.2)	0	0
貧血	43 (47.8)	17 (18.9)	42 (46.7)	14 (15.6)	53 (58.2)	20 (22.0)
しゃっくり	42 (46.7)	0	42 (46.7)	0	49 (53.8)	0
口内炎	37 (41.1)	1 (1.1)	35 (38.9)	1 (1.1)	11 (12.1)	0
低マグネシウム血症	35 (38.9)	4 (4.4)	33 (36.7)	2 (2.2)	8 (8.8)	0
倦怠感	34 (37.8)	0	29 (32.2)	0	32 (35.2)	0
下痢	27 (30.0)	5 (5.6)	26 (28.9)	3 (3.3)	21 (23.1)	1 (1.1)
味覚異常	19 (21.1)	0	17 (18.9)	0	9 (9.9)	0
発熱	18 (20.0)	0	14 (15.6)	0	16 (17.6)	0
脱毛症	18 (20.0)	0	14 (15.6)	0	18 (19.8)	0
嘔吐	17 (18.9)	1 (1.1)	17 (18.9)	1 (1.1)	16 (17.6)	0
疲労	17 (18.9)	1 (1.1)	17 (18.9)	1 (1.1)	14 (15.4)	4 (4.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	17 (18.9)	2 (2.2)	17 (18.9)	2 (2.2)	16 (17.6)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	16 (17.8)	0	16 (17.8)	0	9 (9.9)	0
不眠症	15 (16.7)	0	15 (16.7)	0	19 (20.9)	0
好中球減少症	13 (14.4)	7 (7.8)	10 (11.1)	3 (3.3)	13 (14.3)	8 (8.8)
体重減少	13 (14.4)	1 (1.1)	10 (11.1)	0	11 (12.1)	1 (1.1)
低アルブミン血症	12 (13.3)	1 (1.1)	12 (13.3)	1 (1.1)	8 (8.8)	3 (3.3)
低ナトリウム血症	12 (13.3)	9 (10.0)	12 (13.3)	9 (10.0)	24 (26.4)	12 (13.2)
鼻出血	12 (13.3)	0	11 (12.2)	0	2 (2.2)	0
発熱性好中球減少症	11 (12.2)	11 (12.2)	9 (10.0)	9 (10.0)	3 (3.3)	3 (3.3)
上気道感染	11 (12.2)	0	5 (5.6)	0	10 (11.0)	0
末梢性浮腫	10 (11.1)	0	10 (11.1)	0	10 (11.0)	0
発疹	10 (11.1)	0	7 (7.8)	0	7 (7.7)	0

Abbreviations: Ctx = chemotherapy; GC = gemcitabine plus cisplatin; GC+N = gemcitabine plus cisplatin plus necitumumab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category; TEAE = treatment-emergent adverse event.
MedDRA v19.1.

GC+N 群の発現割合が 5%超かつ 10%以下であったが GC+N 群の発現割合が GC 群の 2 倍以上であった有害事象（基本語）を、GC+N 群の発現割合が高い順に表 2.7.4.2-13 に示す。

GC+N 群で GC 群より発現割合が 5%以上高かった有害事象は、血中アルカリホスファターゼ増加（10.0%、2.2%）、低カルシウム血症（10.0%、3.3%）、そう痒症（8.9%、3.3%）、結膜炎

（7.8%、1.1%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（6.7%、0%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（5.6%、0%）、及び皮膚亀裂（5.6%、0%）であった。

これらの事象のほとんどはグレード 3 未満の事象であった。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。

表 2.7.4.2-13 GC+N 群の発現割合が 5%超かつ 10%以下であり、GC+N 群の発現割合が GC 群の 2 倍以上であった有害事象（基本語）（安全性解析対象集団 － JFCM 試験：第 2 相パート）

	GC+N N = 90 n (%)				GC N = 91 n (%)	
	Overall		Ctx Phase Only			
MedDRA Preferred Term	Any Grade	Grade ≥ 3	Any Grade	Grade ≥ 3	Any Grade	Grade ≥ 3
血中アルカリホスファターゼ増加	9 (10.0)	0	9 (10.0)	0	2 (2.2)	0
低カルシウム血症	9 (10.0)	0	8 (8.9)	0	3 (3.3)	0
そう痒症	8 (8.9)	0	7 (7.8)	0	3 (3.3)	0
結膜炎	7 (7.8)	0	5 (5.6)	0	1 (1.1)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (7.8)	1 (1.1)	5 (5.6)	0	3 (3.3)	1 (1.1)
口唇炎	6 (6.7)	0	5 (5.6)	0	2 (2.2)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	6 (6.7)	0	6 (6.7)	0	0	0
上腹部痛	5 (5.6)	0	5 (5.6)	0	2 (2.2)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (5.6)	1 (1.1)	3 (3.3)	1 (1.1)	0	0
血尿	5 (5.6)	0	2 (2.2)	0	1 (1.1)	0
白血球減少症	5 (5.6)	2 (2.2)	4 (4.4)	1 (1.1)	2 (2.2)	1 (1.1)
皮膚亀裂	5 (5.6)	0	4 (4.4)	0	0	0
尿路感染	5 (5.6)	2 (2.2)	3 (3.3)	2 (2.2)	2 (2.2)	1 (1.1)

Abbreviations: Ctx = chemotherapy; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = gemcitabine plus cisplatin plus necitumumab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category; TEAE = treatment-emergent adverse event.
MedDRA v19.1.

グレード別の有害事象

グレード 3 以上（試験期間中の最悪グレード）の有害事象の要約を表 2.7.4.2-14 に示す。

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 1%未満であった（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 グレード 3 以上の有害事象の要約
（安全性解析対象集団 － JFCM 試験：第 2 相パート）

	GC+N N = 90 n (%)		GC N = 91 n (%)
Adverse Event	**Overall**	**Ctx Phase Only**	
Patients with any worst Grade ≥3 TEAE	74 (82.2)	65 (72.2)	74 (81.3)
Patients with any worst Grade 3 TEAE	48 (53.3)	45 (50.0)	60 (65.9)
Patients with any worst Grade 4 TEAE	26 (28.9)	20 (22.2)	14 (15.4)
Patients with any worst Grade 5 TEAE	0	0	0

Abbreviations: Ctx = chemotherapy; GC = gemcitabine plus cisplatin; GC+N = gemcitabine plus cisplatin plus necitumumab; N = number of treated patients; n = number of patients in category; TEAE = treatment-emergent adverse event.

GC+N 群の発現割合が 5%以上のグレード 3 以上の有害事象（基本語）を、GC+N 群の発現割合が高い順に表 2.7.4.2-15 に示す。

GC+N 群の発現割合が GC 群より 5%以上高かった事象は、好中球数減少（42.2%、35.2%）、発熱性好中球減少症（12.2%、3.3%）、食欲減退（11.1%、4.4%）、及びざ瘡様皮膚炎（5.6%、0%）であった。

GC+N 群の発現割合が 5%以上のグレード 3 以上の有害事象のうち、両投与群の発現割合の差は 5%以下であるが GC+N 群の発現割合が GC 群の 2 倍以上であった事象は、下痢（5.6%、1.1%）のみであった。

なお、GC+N 群の発現割合が GC 群より高かったざ瘡様皮膚炎、好中球数減少、及び発熱性好中球減少症は、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、第 2.7.4.2.1.6.6 項及び第 2.7.4.2.1.7.2 項に詳細を述べる。

表 2.7.4.2-15 GC+N 群の発現割合が 5%以上のグレード 3 以上の有害事象（基本語）
（安全性解析対象集団 － JFCM 試験：第 2 相パート）

MedDRA Preferred Term	GC+N N = 90 n (%)		GC N = 91 n (%)
	Overall	Ctx Phase Only	Overall
Patients with any TEAE	**74 (82.2)**	**65 (72.2)**	**74 (81.3)**
好中球数減少	38 (42.2)	32 (35.6)	32 (35.2)
白血球数減少	23 (25.6)	20 (22.2)	20 (22.0)
血小板数減少	18 (20.0)	18 (20.0)	21 (23.1)
貧血	17 (18.9)	14 (15.6)	20 (22.0)
発熱性好中球減少症	11 (12.2)	9 (10.0)	3 (3.3)
食欲減退	10 (11.1)	9 (10.0)	4 (4.4)
低ナトリウム血症	9 (10.0)	9 (10.0)	12 (13.2)
好中球減少症	7 (7.8)	3 (3.3)	8 (8.8)
肺感染	7 (7.8)	5 (5.6)	5 (5.5)
肺炎	6 (6.7)	3 (3.3)	5 (5.5)
下痢	5 (5.6)	3 (3.3)	1 (1.1)
ざ瘡様皮膚炎	5 (5.6)	5 (5.6)	0

Abbreviations: Ctx = chemotherapy; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = gemcitabine plus cisplatin plus necitumumab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category; TEAE = treatment-emergent adverse event.
MedDRA v19.1.

GC+N 群の発現割合が 5%以上のグレード 3 以上の有害事象（基本語）を最悪グレード別に、GC+N 群の発現割合が高い順に表 2.7.4.2-16 に示す。

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%）。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。

グレード 5 の有害事象は両投与群ともに認められなかった。

表 2.7.4.2-16 GC+N 群の発現割合が 5%以上のグレード 3 以上の有害事象（基本語）（最悪グレード別）（安全性解析対象集団 － JFCM 試験：第 2 相パート）

MedDRA Preferred Term	GC+N N = 90 n (%)			GC N = 91 n (%)		
	Grade ≥3	Grade 4	Grade 5	Grade ≥3	Grade 4	Grade 5
Patients with any TEAE	**74 (82.2)**	**26 (28.9)**	**0**	**74 (81.3)**	**14 (15.4)**	**0**
好中球数減少	38 (42.2)	14 (15.6)	0	32 (35.2)	5 (5.5)	0
白血球数減少	23 (25.6)	3 (3.3)	0	20 (22.0)	1 (1.1)	0
血小板数減少	18 (20.0)	8 (8.9)	0	21 (23.1)	5 (5.5)	0
貧血	17 (18.9)	0	0	20 (22)	2 (2.2)	0
発熱性好中球減少症	11 (12.2)	2 (2.2)	0	3 (3.3)	0	0
食欲減退	10 (11.1)	0	0	4 (4.4)	0	0
低ナトリウム血症	9 (10.0)	2 (2.2)	0	12 (13.2)	0	0
好中球減少症	7 (7.8)	2 (2.2)	0	8 (8.8)	3 (3.3)	0
肺感染	7 (7.8)	0	0	5 (5.5)	0	0
肺炎	6 (6.7)	0	0	5 (5.5)	0	0
下痢	5 (5.6)	0	0	1 (1.1)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	5 (5.6)	0	0	0	0	0

Abbreviations: GC =gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in the specified category; TEAE = treatment-emergent adverse event.
MedDRA v19.1.

2.7.4.2.1.2.2.2 治験薬との因果関係を否定できない有害事象

第 1b 相パート

第 1b 相パートで発現した、治験担当医師の判断によるいずれかの治験薬（ネシツムマブ、ゲムシタビン、又はシスプラチン）との因果関係を否定できない有害事象を第 2.7.6.5 項に示す。

コホート 1 及びコホート 2 の全例（100%）に治験薬との因果関係を否定できない有害事象並びに治験薬との因果関係を否定できないグレード 3 以上の有害事象が発現した。

コホート 1 で 2 例以上（66.7%以上）に発現した治験薬との因果関係を否定できない有害事象は、血小板減少症、悪心、便秘、口内炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、食欲減退、味覚異常、しゃっくり、及びざ瘡様皮膚炎（いずれも 2 例）であった。グレード 3 以上の事象は、好中球減少症、心電図 QT 延長、及びざ瘡様皮膚炎がそれぞれ 1 例ずつに認められた。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 100%であり、2 例以上（66.7%以上）に発現した事象は、血小板減少症、悪心、口内炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、食欲減退、味覚異常、ざ瘡様皮膚炎（いずれも 2 例）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 100%であり、2 例以上（66.7%以上）に発現した事象は、血小板減少症、悪心、口内炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、食欲減退、味覚異常（いずれも 2 例）であった。

コホート 2 で 4 例以上（66.7%以上）に発現した治験薬との因果関係を否定できない有害事象は、貧血（5 例）、悪心（5 例）、白血球減少症（4 例）、血小板減少症（4 例）、便秘（4 例）、及び食欲減退（4 例）であった。グレード 3 以上の事象は、好中球減少症（3 例）、好中球数減

少（3 例）、白血球減少症（2 例）、血小板減少症（2 例）、血小板数減少（2 例）、低マグネシウム血症（2 例）、食欲減退（1 例）、悪心（1 例）、及び低ナトリウム血症（1 例）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 100%であったが、4 例以上（66.7%以上）に発現した事象はなかった。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 100%であり、4 例以上（66.7%以上）に発現した事象は、貧血、白血球減少症、血小板減少症、悪心（いずれも 4 例）であった。

第 2 相パート

第 2 相パートで GC+N 群の発現割合が 10%以上の治験担当医師の判断による治験薬（ネシツムマブ、ゲムシタビン、又はシスプラチン）との因果関係を否定できない有害事象（基本語）を、GC+N 群の発現割合が高い順に表 2.7.4.2-17 に示す。第 2 相パートで発現した治験薬との因果関係を否定できないすべての有害事象を第 2.7.6.5 項に示す。

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。

表 2.7.4.2-17 GC+N 群の発現割合が 10%以上の治験薬との因果関係を否定できない有害事象（基本語）（安全性解析対象集団 － JFCM 試験：第 2 相パート）

	GC+N N = 90 n (%)			GC N = 91 n (%)	
	Patients with a TEAE related to:			Patients with a TEAE related to:	
MedDRA Preferred Term	Any Therapy	Gem	Neci	Any Therapy	Gem
Related[a] TEAE	**90 (100.0)**	**90 (100.0)**	**89 (98.9)**	**91 (100.0)**	**90 (98.9)**
ざ瘡様皮膚炎	72 (80.0)	6 (6.7)	71 (78.9)	3 (3.3)	3 (3.3)
食欲減退	60 (66.7)	45 (50.0)	32 (35.6)	45 (49.5)	38 (41.8)
悪心	54 (60.0)	40 (44.4)	23 (25.6)	50 (54.9)	40 (44.0)
便秘	49 (54.4)	36 (40.0)	19 (21.1)	42 (46.2)	39 (42.9)
好中球数減少	49 (54.4)	46 (51.1)	13 (14.4)	43 (47.3)	42 (46.2)
血小板数減少	48 (53.3)	47 (52.2)	20 (22.2)	45 (49.5)	45 (49.5)
皮膚乾燥	47 (52.2)	5 (5.6)	47 (52.2)	2 (2.2)	2 (2.2)
爪囲炎	44 (48.9)	0	44 (48.9)	0	0
白血球数減少	44 (48.9)	43 (47.8)	14 (15.6)	38 (41.8)	37 (40.7)
貧血	42 (46.7)	41 (45.6)	17 (18.9)	50 (54.9)	49 (53.8)
しゃっくり	36 (40.0)	13 (14.4)	8 (8.9)	41 (45.1)	21 (23.1)
口内炎	35 (38.9)	24 (26.7)	28 (31.1)	8 (8.8)	8 (8.8)
低マグネシウム血症	34 (37.8)	5 (5.6)	34 (37.8)	8 (8.8)	4 (4.4)
倦怠感	28 (31.1)	24 (26.7)	19 (21.1)	29 (31.9)	27 (29.7)
味覚異常	18 (20.0)	10 (11.1)	9 (10.0)	7 (7.7)	7 (7.7)
疲労	17 (18.9)	14 (15.6)	13 (14.4)	12 (13.2)	11 (12.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14 (15.6)	14 (15.6)	10 (11.1)	14 (15.4)	14 (15.4)
脱毛症	14 (15.6)	11 (12.2)	4 (4.4)	17 (18.7)	14 (15.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13 (14.4)	13 (14.4)	9 (10.0)	8 (8.8)	8 (8.8)
嘔吐	11 (12.2)	7 (7.8)	2 (2.2)	12 (13.2)	10 (11.0)
下痢	11 (12.2)	5 (5.6)	11 (12.2)	6 (6.6)	6 (6.6)
体重減少	11 (12.2)	9 (10.0)	5 (5.6)	9 (9.9)	8 (8.8)
好中球減少症	10 (11.1)	10 (11.1)	2 (2.2)	12 (13.2)	12 (13.2)
発熱性好中球減少症	9 (10.0)	9 (10.0)	5 (5.6)	3 (3.3)	3 (3.3)
発疹	9 (10.0)	3 (3.3)	9 (10.0)	5 (5.5)	5 (5.5)

Abbreviations: GC =gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; Gem = gemcitabine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in the specified category; Neci = necitumumab; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Relatedness as assessed by investigator.

MedDRA v19.1.

GC+N 群の発現割合が 5%を超える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（基本語）を、GC+N 群の発現割合が高い順に表 2.7.4.2-18 に示す。

GC+N 群及び GC 群（以下同順）のそれぞれ 70.0%及び 68.1%に治験薬との因果関係を否定できないグレード 3 以上の有害事象が認められた。GC+N 群で GC 群より発現割合が 5%以上高かった事象は、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。

表 2.7.4.2-18 GC+N 群の発現割合が 5%を超える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（基本語）（安全性解析対象集団 － JFCM 試験：第 2 相パート）

MedDRA Preferred Term	GC+N N = 90 n (%) Patients with a TEAE related to:			GC N = 91 n (%) Patients with a TEAE related to:	
	Any Therapy	Gem	Neci	Any Therapy	Gem
Related[a] TEAE	**63 (70.0)**	**54 (60.0)**	**40 (44.4)**	**62 (68.1)**	**59 (64.8)**
好中球数減少	32 (35.6)	29 (32.2)	7 (7.8)	30 (33.0)	30 (33.0)
白血球数減少	20 (22.2)	19 (21.1)	7 (7.8)	18 (19.8)	18 (19.8)
血小板数減少	18 (20.0)	18 (20.0)	6 (6.7)	20 (22.0)	20 (22.0)
貧血	15 (16.7)	15 (16.7)	7 (7.8)	15 (16.5)	14 (15.4)
発熱性好中球減少症	9 (10.0)	9 (10.0)	5 (5.6)	3 (3.3)	3 (3.3)
食欲減退	9 (10.0)	8 (8.9)	7 (7.8)	4 (4.4)	3 (3.3)
低ナトリウム血症	5 (5.6)	1 (1.1)	1 (1.1)	7 (7.7)	3 (3.3)
ざ瘡様皮膚炎	5 (5.6)	0	5 (5.6)	0	0

Abbreviations: GC =gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; Gem = gemcitabine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in the specified category; Neci = necitumumab; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Relatedness as assessed by investigator.

MedDRA v19.1.

2.7.4.2.1.2.3 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）

2.7.4.2.1.2.3.1 治験薬との因果関係を問わない有害事象

PC+N 群の発現割合が 5%を超える有害事象を第 5.3.5.3.1 項、Table APP.2.7.4.7.27 に、本試験で発現したすべての有害事象を第 5.3.5.3.1 項、Table APP.2.7.4.7.28 に示す。

PC+N 群で PC 群より発現割合が 5%以上高かった有害事象は、発疹、食欲減退、下痢、無力症、低マグネシウム血症、粘膜の炎症、発熱、皮膚乾燥、ざ瘡様皮膚炎、体重減少、結膜炎、そう痒症、口内炎、低カルシウム血症、爪囲炎、及び全身性皮疹であった。その他の有害事象は、いずれも PC+N 群の発現割合が PC 群よりも 5%以上低い、あるいは両投与群の発現割合の差が 5%未満であった。

PC+N 群の発現割合が 2%超かつ 5%以下であったが PC+N 群の発現割合が PC 群の 2 倍以上であった有害事象を、第 5.3.5.3.1 項、Table APP.2.7.4.7.32 に示す。

これらの有害事象のほとんどはグレード 3 未満の事象であった。

グレード別の有害事象

グレード 3 以上（試験期間中の最悪グレード）の有害事象の要約を表 2.7.4.2-19 に示す。グレード 5 の有害事象については、第 2.7.4.2.1.3.3 項で考察する。

グレード 3 以上の有害事象の発現割合は、PC+N 群及び PC 群でそれぞれ 72.4%及び 59.3%であった。

表 2.7.4.2-19 グレード 3 以上の有害事象の要約（安全性解析対象集団 ー JFCB 試験）

	PC+N N = 304 n (%)		PC N = 312 n (%)
Adverse Event	**Overall**	**Ctx Phase Only**	
Patients with any worst Grade ≥3 TEAE	220 (72.4)	209 (68.8)	185 (59.3)
Patients with any worst Grade 3 TEAE	140 (46.1)	140 (46.1)	135 (43.3)
Patients with any worst Grade 4 TEAE	31 (10.2)	26 (8.6)	18 (5.8)
Patients with any worst Grade 5 TEAE	49 (16.1)	43 (14.1)	32 (10.3)

Abbreviations: Ctx = chemotherapy; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category; PC = pemetrexed and cisplatin; PC+N = necitumumab in combination with pemetrexed and cisplatin; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Treatment-emergent adverse events were coded using MedDRA dictionary version 16.0.

PC+N 群の発現割合が 2%以上のグレード 3 以上の有害事象（基本語）を表 2.7.4.2-20 に、最悪グレード別に表 2.7.4.2-21 に示す。

グレード 3 以上の有害事象の大部分は、PC+N 群で PC 群よりも 1%以上発現割合が高かった。

表 2.7.4.2-20　PC+N 群の発現割合が 2%以上のグレード 3 以上の有害事象（基本語）
（安全性解析対象集団 － JFCB 試験）

MedDRA Preferred Term	PC+N N = 304 n (%)		PC N = 312 n (%)
	Overall	Ctx Phase Only	Overall
Patients with any AE	**220 (72.4)**	**209 (68.8)**	**185 (59.3)**
好中球減少症	53 (17.4)	53 (17.4)	56 (17.9)
発疹	24 (7.9)	22 (7.2)	0
貧血	22 (7.2)	20 (6.6)	24 (7.7)
低マグネシウム血症	23 (7.6)	23 (7.6)	7 (2.2)
非小細胞肺癌 [a]	23 (7.6)	18 (5.9)	10 (3.2)
無力症	21 (6.9)	21 (6.9)	6 (1.9)
嘔吐	20 (6.6)	20 (6.6)	10 (3.2)
白血球減少症	20 (6.6)	20 (6.6)	16 (5.1)
悪心	17 (5.6)	17 (5.6)	13 (4.2)
呼吸困難	16 (5.3)	14 (4.6)	8 (2.6)
疲労	14 (4.6)	14 (4.6)	14 (4.5)
血小板減少症	14 (4.6)	14 (4.6)	12 (3.8)
低ナトリウム血症	14 (4.6)	13 (4.3)	9 (2.9)
肺塞栓症	14 (4.6)	10 (3.3)	9 (2.9)
下痢	13 (4.3)	12 (3.9)	7 (2.2)
低カルシウム血症	12 (3.9)	12 (3.9)	4 (1.3)
肺炎	11 (3.6)	11 (3.6)	6 (1.9)
低カリウム血症	10 (3.3)	10 (3.3)	8 (2.6)
ざ瘡様皮膚炎	8 (2.6)	6 (2.0)	0
リンパ球減少症	7 (2.3)	7 (2.3)	2 (0.6)
粘膜の炎症	7 (2.3)	7 (2.3)	1 (0.3)
全身性皮疹	7 (2.3)	5 (1.6)	1 (0.3)
脱水	6 (2.0)	6 (2.0)	7 (2.2)
呼吸不全	6 (2.0)	5 (1.6)	2 (0.6)
体重減少	6 (2.0)	6 (2.0)	0

Abbreviations: AE = adverse event; Ctx = chemotherapy; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category; PC = pemetrexed and cisplatin; PC+N = necitumumab in combination with pemetrexed and cisplatin.

[a] MedDRA preferred term based on progression event recorded as an AE by the investigator.

MedDRA v16.0.

表 2.7.4.2-21 PC+N 群の発現割合が 2%以上のグレード 3 以上の有害事象（基本語）（最悪グレード別）（安全性解析対象集団 － JFCB 試験）

MedDRA Preferred Term	PC+N N = 304 n (%)			PC N = 312 n (%)		
	Gr.3	Gr.4	Gr.5	Gr.3	Gr.4	Gr.5
Patients with Worst Grade	**140 (46.1)**	**31 (10.2)**	**49 (16.1)**	**135 (43.3)**	**18 (5.8)**	**32 (10.3)**
好中球減少症	38 (12.5)	15 (4.9)	0	50 (16.0)	6 (1.9)	0
発疹	24 (7.9)	0	0	0	0	0
貧血	21 (6.9)	1 (0.3)	0	23 (7.4)	1 (0.3)	0
無力症	20 (6.6)	1 (0.3)	0	6 (1.9)	0	0
嘔吐	19 (6.3)	1 (0.3)	0	10 (3.2)	0	0
悪心	17 (5.6)	0	0	13 (4.2)	0	0
呼吸困難	16 (5.3)	0	0	6 (1.9)	0	2 (0.6)
低マグネシウム血症	14 (4.6)	9 (3.0)	0	4 (1.3)	3 (1.0)	0
白血球減少症	14 (4.6)	6 (2.0)	0	9 (2.9)	6 (1.9)	1 (0.3)
疲労	14 (4.6)	0	0	13 (4.2)	1 (0.3)	0
低ナトリウム血症	13 (4.3)	1 (0.3)	0	7 (2.2)	2 (0.6)	0
下痢	11 (3.6)	2 (0.7)	0	7 (2.2)	0	0
低カリウム血症	10 (3.3)	0	0	8 (2.6)	0	0
肺塞栓症	9 (3.0)	2 (0.7)	3 (1.0)	4 (1.3)	1 (0.3)	4 (1.3)
肺炎	9 (3.0)	0	2 (0.7)	4 (1.3)	0	2 (0.6)
ざ瘡様皮膚炎	8 (2.6)	0	0	0	0	0
粘膜の炎症	7 (2.3)	0	0	1 (0.3)	0	0
低カルシウム血症	6 (2.0)	6 (2.0)	0	3 (1.0)	1 (0.3)	0
リンパ球減少症	6 (2.0)	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	0
全身性皮疹	6 (2.0)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0
脱水	6 (2.0)	0	0	7 (2.2)	0	0
体重減少	6 (2.0)	0	0	0	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; Gr. = grade; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category; PC = pemetrexed and cisplatin; PC+N = necitumumab in combination with pemetrexed and cisplatin.
Note: Patient with more than one AE within the preferred term is only counted once according to the worst grade. MedDRA v16.0.

2.7.4.2.1.2.3.2 治験薬との因果関係を否定できない有害事象

治験担当医師の判断による治験薬（ネシツムマブ、ペメトレキセド、又はシスプラチン）との因果関係を否定できない有害事象を第 5.3.5.3.1 項、Table APP.2.7.4.7.68 に示す。

有害事象の発現割合は両投与群で同様であり、PC+N 群の 291 例（95.7%）及び PC 群の 298 例（95.5%）に 1 件以上の治験薬との因果関係を否定できない有害事象が認められた。

2.7.4.2.1.2.4 用量制限毒性

本項には、JFCM 試験第 1b 相パートの DLT 評価の結果を示す。ネシツムマブ単剤の DLT を評価した国内 JFCA 試験及び外国 JFCE 試験の結果は、それぞれ第 2.7.6.1 項及び第 2.7.6.2 項に記載した。

JFCM 試験の第 1b 相パートの全例が DLT 評価対象例となった。DLT の基準は、第 2.7.6.5 項に示した。

コホート 1（3 例）及びコホート 2（6 例）のいずれでも、DLT の発現は認められなかった。この結果を踏まえ、第 2 相パートでネシツムマブ 800 mg 及びシスプラチン 75 mg/m^2 と併用するゲムシタビンの用量を 1250 mg/m^2 と決定した。

2.7.4.2.1.3 死亡

本項には、JFCC 試験及び JFCM 試験の結果を要約する。参考として外国で扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌患者を対象に実施した JFCB 試験の結果も示す。本項に含めなかった第 1 相試験及び第 2 相試験の死亡に至った有害事象を発現した症例一覧を、それぞれ第 5.3.3.2.1 項（JFCA 試験）、第 5.3.3.2.2 項（JFCE 試験）、第 5.3.3.4.1 項（JFCJ 試験）、第 5.3.4.2.1 項（JFCI 試験）、第 5.3.5.1.3 項（JFCL 試験）、第 5.3.5.2.1 項（JFCK 試験）、及び第 5.3.5.4.1 項（JFCD 試験）に添付する。

2.7.4.2.1.3.1 Sq CLC を対象とした外国第 3 相試験（JFCC 試験）

死亡（症例報告書の死亡のページから収集、生存追跡期間のデータを含む）及び主な死因（治験担当医師による判断）の要約を表 2.7.4.2-22 に示す。主な死因の分類では、原疾患の増悪と有害事象は異なる項目として設定された。

試験期間全体で 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%）］。また、それぞれ 5 例が、治験薬の最終投与後 30 日以降に有害事象を主な死因として死亡した。

表 2.7.4.2-22 死亡及び主な死因の要約（治験担当医師による判断）の要約
（安全性解析対象集団 － JFCC 試験）

	GC+N N = 538 n (%)	GC N = 541 n (%)
All Deaths (%)	**414 (77.0)**	**437 (80.8)**
Due to Disease Progression[a]	339 (63.0)	367 (67.8)
Due to an Adverse Event[a]	40 (7.4)	43 (7.9)
Due to Other Causes[a,b]	35 (6.5)	27 (5.0)
Deaths on Treatment or Within 30 Days of Last Dose (%)	**60 (11.2)**	**57 (10.5)**
Due to Disease Progression[a]	18 (3.3)	18 (3.3)
Due to an Adverse Event[a]	35 (6.5)	38 (7.0)
Due to Other Causes[a,c]	7 (1.3)	1 (0.2)

Abbreviations: GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; N = number of treated patients; n = number of patients in category.

a Primary cause of death as classified by investigator.

b Includes patients where the cause of death was not specified (for example, the patient died at home with only a verbal report of death from family), as well as deaths from other events (for example, pneumonia, stroke, etc.) that were not reported as adverse events because they were not related to study therapy and occurred more than 30 days following the last dose.

c Consists of patients where the cause of death was unknown (for example, the patient died at home with only a verbal report of death from family).

初回治験薬投与から最終投与後 30 日までにいずれかの投与群で 2 例以上に発現した、死亡に至った有害事象（基本語）（症例報告書の有害事象のページから収集）の発現割合を表 2.7.4.2-23 に示す。初回治験薬投与から最終投与後 30 日までに発現した、すべての死亡に至った有害事象を第 2.7.6.6 項に示す。なお、これらの集計には、表 2.7.4.2-22 で主な死因が原疾患の増悪によるものと分類された、死亡に至った有害事象も含まれている。

死亡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 12.3%及び 10.5%であった。GC+N 群の化学療法期と GC 群の比較ではそれぞれ 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であり、それぞれ 4.5%及び 3.5%に認められた。これらの事象は、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る。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（表 2.7.4.2-24）。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、GC+N 群及び GC 群でそれぞれ 7.8%及び 7.0%であった。GC+N 群の化学療法期と GC 群の比較ではそれぞれ 5.9%及び 7.0%であった。

非小細胞肺癌の他に、GC+N 群の発現例数が GC 群より 2 例以上多かった事象は、死亡（8 例、2 例）、心肺停止（3 例、1 例）、突然死（2 例、0 例）、心停止（2 例、0 例）、及び細菌性上気道感染（2 例、0 例）であった。このうち、死亡、心肺停止、突然死、及び心停止について、後に詳細を述べる。

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。

表 2.7.4.2-23 いずれかの投与群で 2 例以上に発現した死亡に至った有害事象（基本語）
（安全性解析対象集団 － JFCC 試験）

MedDRA Preferred Term	GC+N N = 538 n (%)		GC N = 541 n (%)
	Overall	Ctx Phase Only	Overall
Patients with any AE[c]	**66 (12.3)**	**50 (9.3)**	**57 (10.5)**
非小細胞肺癌 [a]	24 (4.5)	18 (3.3)	19 (3.5)
死亡 [b]	8 (1.5)	6 (1.1)	2 (0.4)
喀血	4 (0.7)	3 (0.6)	5 (0.9)
肺炎	4 (0.7)	3 (0.6)	3 (0.6)
心肺停止	3 (0.6)	2 (0.4)	1 (0.2)
突然死 [b]	2 (0.4)	1 (0.2)	0
心停止	2 (0.4)	2 (0.4)	0
心筋梗塞	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
細菌性上気道感染	2 (0.4)	1 (0.2)	0
肺出血	1 (0.2)	1 (0.2)	4 (0.7)
敗血症性ショック	0	0	2 (0.4)
気道出血	0	0	2 (0.4)
心不全	0	0	2 (0.4)
脳症	0	0	2 (0.4)

Abbreviations: AE = adverse event; Ctx = chemotherapy; GC = gemcitabine plus cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.

a MedDRA preferred term based on progression event recorded as an AE by the investigator.

b Cases of death with unspecified cause.

c 初回治験薬投与から最終投与後 30 日まで（治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象は治験終了まで）に発現した有害事象で、転帰が死亡であった事象

MedDRA v16.0.

初回治験薬投与から最終投与後 30 日までに発現した、治験薬との因果関係を否定できない死亡に至った有害事象（基本語）（症例報告書の有害事象のページから収集）の発現割合を表 2.7.4.2-24 に示す。なお、本集計には、表 2.7.4.2-22 で主な死因が原疾患の増悪によるものと分類された、死亡に至った有害事象も含まれている。

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 2.8%及び 1.8%であり、投与群間の発現割合の差は 1%であった。

表 2.7.4.2-24 治験薬との因果関係を否定できない死亡に至った有害事象（基本語）
（安全性解析対象集団 － JFCC 試験）

	GC+N N = 538 n (%)				GC N = 541 n (%)	
	Pts. with a TEAE related to:				Pts. with a TEAE related to:	
MedDRA Preferred Term	Any Therapy	Gem	Any Ctx	Neci	Any Therapy	Gem
Related[c] TEAE[d]	**15 (2.8)**	**13 (2.4)**	**13 (2.4)**	**10 (1.9)**	**10 (1.8)**	**8 (1.5)**
汎血球減少症	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0
心不全	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
死亡 [b]	5 (0.9)[e]	5 (0.9)[e]	5 (0.9)[e]	4 (0.7)[e]	0	0
全身健康状態低下	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0
肺炎	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
細菌性上気道感染	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0
好中球減少性敗血症	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
敗血症	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
尿路性敗血症	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
非小細胞肺癌 [a]	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
脳浮腫	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
腎不全	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
急性腎不全	0	0	0	0	1 (0.2)	0
喀血	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0
間質性肺疾患	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
肺塞栓症	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0
急性呼吸不全	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
肺高血圧症	0	0	0	0	1 (0.2)	0
気道出血	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)

Abbreviations: AE = adverse event; Ctx = chemotherapy; GC = gemcitabine plus cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; Gem = gemcitabine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category; Neci = necitumumab; Pts = patients; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a MedDRA preferred term based on progression event recorded as an AE by the investigator.

b Cases of death with unspecified cause.

c Relatedness as assessed by investigator.

d 初回治験薬投与から最終投与後 30 日まで（治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象は治験終了まで）に発現した有害事象で、転帰が死亡であった事象

e 1 例について、データカットオフ時に臨床データベースで治験担当医師による因果関係評価が未実施であったため、表 2.7.4.2-24 に示した要約では因果関係をありとして集計された。本事象は、重篤な有害事象報告に関する安全性データベースでは、治験担当医師、治験依頼者ともに因果関係をなしと判断している。

MedDRA v16.0.

JFCC 試験で死亡に至った有害事象を発現した症例一覧を第 5.3.5.1.2 項に示す。また、以下の症例について、叙述をそれぞれ添付する。

- いずれかの治験薬との因果関係を否定できない死亡に至った有害事象を発現した症例の叙述（第 5.3.5.1.2 項）

- 原因不明の死亡（基本語が死亡、突然死、心肺停止、心停止）の症例の叙述（第 5.3.5.1.2 項）
- 最悪グレードがグレード 3 以上の治験薬との因果関係を否定できない特に注目すべき有害事象の持続中の死亡症例の叙述（第 5.3.5.1.2 項）
- 試験期間中又は治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡症例の叙述（第 5.3.5.1.2 項）

原因不明の死亡

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）の一覧を表 2.7.4.2-25 に示す。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）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［GC+N 群 2.0%（11 例）、GC 群 0.6%（3 例）（表 2.7.4.2-23）］。

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った。安全性データベースでは、このような原因不明の死亡は、該当する場合には「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。これらの症例の多くは、死亡前の臨床徴候がない、又は剖検情報が未入手など、入手情報が限られていた。入手情報が限られていた原因不明の死亡を「血栓塞栓症に関連する潜在的な可能性がある事象」に分類するアプローチは、JFCB 試験で治験薬投与開始早期の死亡に至った血栓塞栓関連事象の発現割合に投与群間で不均衡が認められたことから（第 2.7.4.2.1.6.1.3 項）、IDMC と合意の上で、この安全性シグナルを適切にモニタリングする目的で実施した。

原因不明の死亡のうち、GC+N 群の 15 例中 9 例及び GC 群の 3 例中 2 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についての詳細な検討

GC+N 群の原因不明の死亡［基本語が死亡（8 例）、心肺停止（3 例）、突然死（2 例）、心停止（2 例）］について、更に検討を実施した。

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（表 2.7.4.7-7～表 2.7.4.7-10）。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。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 GC+N 群の 5 例であったが（表 2.7.4.2-24）、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。なお、1 例の死亡（基本語が死亡）については、データカットオフ時に臨床データベースで治験担当医師による因果関係評価が未実施であったため、表 2.7.4.2-24 に示

した要約では因果関係ありとして集計された。本事象は、安全性データベースでは、治験担当医師、治験依頼者ともに因果関係なしと判断している。

原因不明の死亡について詳細に検討するため、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。

(1) 死亡／突然死と心臓死に分けた検討

GC+N 群の原因不明の死亡 15 例を、死亡／突然死（基本語が死亡／突然死）と心臓死（基本語が心停止／心肺停止）の 2 つに分けて検討した結果を以下に示す。

死亡／突然死

死亡／突然死には、基本語が死亡（8 例）及び突然死（2 例）を含めた。これらの 10 例の詳細な検討を行ったが、既往歴又は併存する有害事象に関して、明らかな傾向は特定されなかった。

この 10 例の要約を以下の表に示す。

- 表 2.7.4.7-7：被験者の死因を特定するための情報が不十分な 5 例。
- 表 2.7.4.7-8：治験担当医師により原疾患の増悪が確認された、又は死亡時に近い時点で他の重要な有害事象の報告がある 5 例。

表 2.7.4.7-7 に示した 5 例については、以下に詳細を記載する。

これらの症例については、剖検が行われていないなど、死亡直前後に関する十分な臨床的情報がないため、死因に関する詳細な医学的評価が困難であった。

治験担当医師は、これらの 5 例の死亡と治験薬との因果関係について、治験薬と関連なし（基本語が死亡の 2 例及び突然死の 1 例の計 3 例）、「unknown」（基本語が死亡の 1 例）、ネシツムマブと関連なしであるが、ゲムシタビン又はシスプラチンとの関連を「possibly related」（基本語が死亡の 1 例）と判断した。

これらの 5 例の年齢に明らかな傾向はなく、年齢は 57～65 歳であり、試験集団全体の年齢プロファイル（年齢の中央値：62 歳）と同様であった。これらの 5 例のうち 4 例（80%）の死亡は、化学療法期で発現した。ネシツムマブの初回又は最終投与から死亡までの期間に傾向はなく、初回投与から 21～245 日、最終投与から 7～14 日に発現していた。基本語が死亡の 1 例については、死亡日の明確な記載がなかった。症例数が限られているため解釈に限界はあるものの、この死亡までの期間からは、これらの死亡例が同様の機序によるものである可能性は低いと考えた。

表 2.7.4.7-8 に示した 5 例では原疾患の増悪が確認されていた。

- このうち基本語が死亡の 2 例及び突然死の 1 例の計 3 例は、治験担当医師により、原疾患の増悪に関連したものであると報告された。このうち、基本語が死亡の 1 例については、治験担当医師により、ネシツムマブとの因果関係は「unknown」と判断されたが、残る 2 例については関連なしと判断された。
- 他の基本語が死亡の 2 例は、死因は不明であったが、以下に示す記録から原疾患の増悪に関連した可能性がある。

- このうち 1 例は、死亡の 19 日前に原疾患の増悪が確認された。治験担当医師は、ネシツムマブとの因果関係を、なしと判断した。なお、本症例についてはデータカットオフ時に臨床データベースで治験担当医師による因果関係評価が未実施であったため、表 2.7.4.2-24 に示した要約では因果関係をありとして集計された。
- 残る 1 例は、死亡の 15 日前に原疾患の増悪によると判断された肝機能検査値上昇が認められた。治験担当医師は、ネシツムマブとの因果関係を「unknown」と判断した。

心臓死

心臓死には、基本語が心停止（2 例）及び心肺停止（3 例）を含めた。

この 5 例の要約を以下の表に示す。

- 表 2.7.4.7-9：併存事象を伴う心臓死の 2 例。
- 表 2.7.4.7-10：併存事象を伴わない心臓死の 3 例。

これらの 5 例の死亡は、いずれも治験担当医師が治験薬と心臓死の因果関係を関連なしと判断した。なお、このうち基本語が心肺停止の 1 例では、心臓死に寄与したと考えられる急性腎不全（グレード 3）を発現しており、この急性腎不全については、治験担当医師はネシツムマブとの関連はなし、ゲムシタビン又はシスプラチンとの関連を「possibly related」と判断した。

これらの被験者の年齢は 45～63 歳であり、試験集団全体の年齢プロファイル（年齢の中央値：62 歳）よりも低かった。

これらの 5 例のうち 4 例（80%）の死亡は、化学療法期で発現した。ネシツムマブの初回又は最終投与から死亡までの期間に傾向はなく、初回投与から 10～164 日、最終投与から 3～31 日に発現していた。

(2) 臨床検査値評価による検討

GC+N 群の原因不明の死亡 15 例について、臨床検査値評価による検討を実施した。死亡前の評価可能な検査値を評価した結果、GC+N 群の原因不明の死亡 15 例のうち 8 例でマグネシウム値の低下（グレード 1～3）が記録されており、7 例で試験期間中の一過性のカリウム値の変化（グレード 1 から正常値への改善が 3 例、グレード 1 又は 2 からグレード 2 又は 3 への増悪が 4 例）が認められた。また、3 例が試験期間中に電解質バランスの異常のために治療を受けた。

以上、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事象）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。

表 2.7.4.2-25 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）の一覧
（安全性解析対象集団 － JFCC 試験）

Treatment Group	Subject ID	Race	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset[a]	Causality of Neci	Causality of Gem	Causality of Any Study Drug	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Events potentially related to thromboembolism
GC+N	[redacted]	[redacted]	Male	6[redacted]	死亡	85	Yes	Yes	Yes	5	Yes	No Study drug action taken	Potential TEE
	[redacted]	[redacted]	Male	6[redacted]	死亡	112	No	No	No	5	Yes	No Study drug action taken	Potential TEE
	[redacted]	[redacted]	Male	4[redacted]	心肺停止	85	No	No	No	5	Yes	Neci discontinued, Gem discontinued, Cis discontinued, new or prolonged hospitalization	Non-TEE[d]
	[redacted]	[redacted]	Male	5[redacted]	突然死	245	No	No	No	5	Yes	Neci discontinued	Potential TEE
	[redacted]	[redacted]	Male	6[redacted]	死亡	21	No	Yes	Yes	5	Yes	No Study drug action taken	Potential TEE
	[redacted]	[redacted]	Male	6[redacted]	死亡	59	Yes	Yes	Yes	5	Yes	No Study drug action taken	Potential TEE
	[redacted]	[redacted]	Male	5[redacted]	死亡	148	Yes[b]	Yes[b]	Yes[b]	5	Yes	No Study drug action taken	Non-TEE
	[redacted]	[redacted]	Male	8[redacted]	死亡	90	Yes	Yes	Yes	5	Yes	Neci discontinued, Gem discontinued, Cis discontinued	Non-TEE
	[redacted]	[redacted]	Male	5[redacted]	突然死	16	No	No	No	5	Yes	No Study drug action taken	Potential TEE
	[redacted]	[redacted]	Male	5[redacted]	心肺停止	164	No	No	No	5	Yes	No Study drug action taken	Potential TEE
	[redacted]	[redacted]	Male	6[redacted]	心停止	81	No	No	No	5	Yes	No Study drug action taken	Non-TEE[d]
	[redacted]	[redacted]	Male	6[redacted]	死亡	9[c]	No	No	No	5	Yes	No Study drug action taken	Potential TEE
	[redacted]	[redacted]	Male	7[redacted]	死亡	9	No	No	No	5	Yes	No Study drug action taken	Non-TEE
	[redacted]	[redacted]	Female	5[redacted]	心肺停止	78	No	No	No	5	Yes	No Study drug action taken	Non-TEE[d]
	[redacted]	[redacted]	Male	6[redacted]	心停止	10	No	No	No	5	Yes	Neci discontinued	Potential TEE

Treatment Group	Subject ID	Race	Sex	Age	Preferred Term	Day of Onset[a]	Causality of Neci	Causality of Gem	Causality of Any Study Drug	Grade	Serious Event	Action Taken, Concurrent Med, Hospitalization combined	Events potentially related to thromboembolism
GC	[redacted]	[redacted]	Male	6[redacted]	死亡	74	No	No	No	5	Yes	No Study drug action taken	Potential TEE
	[redacted]	[redacted]	Male	4[redacted]	死亡	6	No	No	No	5	Yes	No Study drug action taken	Potential TEE
	[redacted]	[redacted]	Male	6[redacted]	心肺停止	50	No	No	No	5	Yes	No Study drug action taken	Non-TEE[d]

Abbreviations: Cis = cisplatin; GC = gemcitabine plus cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; Gem = gemcitabine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; Neci = necitumumab; TEE = thromboembolic event

MedDRA/J v16.0.

a Day xx of first administration

b データカットオフ時に臨床データベースで治験担当医師による因果関係評価が未実施であったため、表 2.7.4.2-24 に示した要約では因果関係ありとして集計された。本事象は、重篤な有害事象報告に関する安全性データベースでは、治験担当医師、治験依頼者ともに因果関係なしと判断している（表 2.7.4.7-8）。

c データカットオフ時に臨床データベースで死亡の事象の発現日が未記載であったため、表 2.7.4.2-25 に示した要約では当該月の 1 日を発現日として算出された。本事象は、重篤な有害事象報告に関する安全性データベースでは、発現日について「正確な死亡日及び死因の報告なし」と報告されている（表 2.7.4.7-7）。

d 安全性データベースには TEE と判断されたとの記載はなく、また安全性データベースの以下の記載から Non-TEE と判断されたと考えられた。

[redacted]: Suspected cause of cardiopulmonary arrest was renal failure and electrolyte imbalance.

[redacted]: As a direct cause of death was stated as follows: cardiac arrest; carcinoma planocellulare lateris dextri progression morbid (cardiac arrest by progression of disease).

[redacted]: The cause of death was cerebellar metastasis.

[redacted]: The cause of death was listed as cardio-respiratory arrest, severe dehydration secondary to acute gastro enteritis, multiple organ failure, acute renal failure, and lung cancer.

2.7.4.2.1.3.2 Sq CLC を対象とした国内第 1b/2 相試験（JFCM 試験）

第 1b 相パート

試験期間中に死亡は認められなかった。

第 2 相パート

死亡（症例報告書の死亡のページから収集、長期追跡調査のデータを含む）及び主な死因（治験担当医師による判断）の要約を表 2.7.4.2-26 に示す。主な死因の分類では、原疾患の増悪と有害事象は異なる項目として設定された。

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認められなかった。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。

治験薬の最終投与後 30 日以降に、GC+N 群及び GC 群のそれぞれ 1 例ずつが有害事象を主な死因として死亡した。このうち、GC+N 群の 1 例は試験開始 47 日目に治験薬を最終投与され、試験開始 144 日目に急性間質性肺炎により死亡したが、治験との関連はないと判断されたため、第 2.7.4.2.1.6.5.2 項の集計には含まれていない。詳細は、JFCM 試験 CSR Section 12.3.1.2（第 5.3.5.1.1 項）を参照。

表 2.7.4.2-26 死亡及び主な死因（治験担当医師による判断）の要約
（安全性解析対象集団 － JFCM 試験：第 2 相パート）

	GC+N **N = 90** **n (%)**	**GC** **N = 91** **n (%)**
All deaths reported during the study (%)	**63 (70.0)**	**74 (81.3)**
Deaths within 30 days of treatment discontinuation (%)	**1 (1.1)**	**3 (3.3)**
Study disease	1 (1.1)	3 (3.3)
Deaths on treatment or within 30 Days of treatment discontinuation (%)	**1 (1.1)**	**3 (3.3)**
Study disease	1 (1.1)	3 (3.3)
Deaths after 30 days of treatment discontinuation	**62 (68.9)**	**71 (78.0)**
Adverse events	1 (1.1)	1 (1.1)
Acute interstitial pneumonia	1 (1.1)	0
Panperitonitis	0	1 (1.1)
Not study related	0	1 (1.1)
Study disease	61 (67.8)	69 (75.8)

Abbreviations: GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; N = number of treated patients; n = number of patients in category.

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（症例報告書の有害事象のページから収集）は認められなかった。

なお、非小細胞肺癌患者を対象とした、ネシツムマブの進行中の第 1b 相試験［I4X-MC-JFCQ 試験：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を併用（日本人投与例数 7 例）］で、心停止による国内の死亡例が 1 例報告されている。以下に要約を示す。

7[redacted] 歳の女性被験者がネシツムマブ及びペムブロリズマブの初回投与の 11 日後、かつネシツムマブの最終投与の 4 日後に心停止となり、死亡した。本被験者は、試験参加の約 1 ヵ月前に癌に対する胸膜癒着術を受けていた。洞性頻脈（併存する貧血との関連ありと評価）及び D ダイマー増加を除き、ベースラインに明らかな所見は記録されていなかった。剖検が行われたが、剖検の肉眼的所見では死因は特定されなかった。顕微鏡所見にて、腫瘍の広範囲な肺内浸潤、血管浸潤、腫瘍塞栓を認め、本被験者は、死亡直前には呼吸不全が悪化した状態だったと考えられる。心筋梗塞、大動脈解離、肺梗塞の所見は認められなかった。本事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係はないと判断された。

本被験者で認められた所見は、心肺イベントとネシツムマブ投与との因果関係を確立することはできないとする治験依頼者の評価を変更させるものではなかった。

2.7.4.2.1.3.3　　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）

死亡（症例報告書の死亡のページから収集、生存追跡期間のデータを含む）及び主な死因（治験担当医師による判断）の要約を表 2.7.4.2-27 に示す。主な死因の分類では、原疾患の増悪と有害事象は異なる項目として設定された。

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。原疾患の増悪による死亡の割合は、PC+N 群及び PC 群（以下同順）でそれぞれ 185 例（60.9%）及び 206 例（66.0%）であった。

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［23 例（7.6%）、19 例（6.1%）］。また、それぞれ 5 例及び 4 例が、治験薬の最終投与後 30 日以降に有害事象を主な死因として死亡した。

表 2.7.4.2-27 死亡及び主な死因（治験担当医師による判断）の要約
（安全性解析対象集団 － JFCB 試験）

	PC+N N = 304 n (%)	PC N = 312 n (%)
All Deaths (%)	**229 (75.3)**	**242 (77.6)**
Due to Disease Progression[a]	185 (60.9)	206 (66.0)
Due to an Adverse Event[a]	28 (9.2)	23 (7.4)
Due to Other Causes[a,b]	16 (5.3)	13 (4.2)
Deaths on Treatment or Within 30 Days of Last Dose (%)	**43 (14.1)**	**28 (9.0)**
Due to Disease Progression[a]	16 (5.3)	9 (2.9)
Due to an Adverse Event[a]	23 (7.6)	19 (6.1)
Due to Other Causes[a,c]	4 (1.3)	0

Abbreviations: N = number of treated patients; n = number of patients in category; PC = pemetrexed and cisplatin; PC+N = necitumumab in combination with pemetrexed and cisplatin.

a Primary cause of death as classified by investigator.

b Includes patients where the cause of death was not specified (for example, the patient died at home with only a verbal report of death from family), as well as deaths from other events (for example, pneumonia, stroke, etc.) that were not reported as adverse events because they were not related to study therapy and occurred more than 30 days following the last dose.

c Consists of patients where the cause of death was not specified (for example, the patient died at home with only a verbal report of death from family).

初回治験薬投与から最終投与後 30 日までにいずれかの投与群で 2 例以上に発現した、死亡に至った有害事象（基本語）（症例報告書の有害事象のページから収集）の発現割合を表 2.7.4.2-28 に示す。すべての死亡に至った有害事象を第 5.3.5.3.1 項、Table APP.2.7.4.7.41 に示す。なお、これらの集計には、表 2.7.4.2-27 で主な死因が原疾患の増悪によるものと分類された、死亡に至った有害事象も含まれている。

死亡に至った有害事象（主な死因が有害事象か否かは問わず）の発現例数は、PC+N 群及び PC 群（以下同順）でそれぞれ 49 例（16.1%）及び 32 例（10.3%）であった。PC+N 群の化学療法期と PC 群の比較では、死亡に至った有害事象の発現例数は、それぞれ 43 例（14.1%）及び 32 例（10.3%）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、非小細胞肺癌であり、それぞれ 17 例（5.6%）及び 9 例（2.9%）に認められた。非小細胞肺癌以外で最も多かった死亡に至った有害事象は、肺塞栓症であり、PC+N 群及び PC 群でそれぞれ 3 例（1.0%）及び 4 例（1.3%）に認められた。

死亡に至った敗血症及び好中球減少性敗血症は、PC+N 群ではそれぞれ 1%及び 0.7%に認められたが、PC 群ではいずれも発現がなかった。死亡に至った肺炎の発現割合は、両投与群で同様であった。

すべての死亡に至った有害事象の医学的レビューに基づき、死亡例のうち、死因が確定診断されていない、又は死因に関する情報が限られている症例を、「原因不明の死亡」と分類した。

「原因不明の死亡」に分類された臨床データベースの症例［PC+N 群 11 例（3.6%）、PC 群 5 例（1.6%）］の一覧を、第 5.3.5.3.1 項、Table APP.2.7.4.7.44 に示す。

表 2.7.4.2-28 いずれかの投与群で 2 例以上に発現した死亡に至った有害事象（基本語）（安全性解析対象集団 － JFCB 試験）

MedDRA Preferred Term	PC+N N = 304 n (%)		PC N = 312 n (%)
	Overall	Ctx Phase Only	Overall
Patients with any AE[b]	**49 (16.1)**	**43 (14.1)**	**32 (10.3)**
非小細胞肺癌	17 (5.6)	15 (4.9)	9 (2.9)
肺塞栓症	3 (1.0)	2 (0.7)	4 (1.3)
呼吸不全	3 (1.0)	3 (1.0)	1 (0.3)
死亡 [a]	3 (1.0)	2 (0.7)	1 (0.3)
敗血症	3 (1.0)	3 (1.0)	0
肺炎	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.6)
好中球減少性敗血症	2 (0.7)	2 (0.7)	0
CNS 転移	2 (0.7)	2 (0.7)	0
脳血管発作	0	0	3 (1.0)
呼吸困難	0	0	2 (0.6)
腎不全	0	0	2 (0.6)

Abbreviations: AE = adverse event; CNS = central nervous system; Ctx = chemotherapy; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category; PC = pemetrexed and cisplatin; PC+N = necitumumab in combination with pemetrexed and cisplatin.

a Cases of death with unspecified cause.

b 初回治験薬投与から最終投与後 30 日まで（治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象は治験終了まで）に発現した有害事象で、転帰が死亡であった事象

Note: Patient is only counted once for each category.
MedDRA v16.0.

治験薬との因果関係を否定できない死亡に至った有害事象及びネシツムマブとの因果関係を否定できない死亡に至った有害事象を、それぞれ第 5.3.5.3.1 項、Table APP.2.7.4.7.45 及び Table APP.2.7.4.7.46 に示す。JFCB 試験で死亡に至った有害事象を発現した症例一覧を第 5.3.5.4.2 項に示す。

2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象

本項には、JFCC 試験及び JFCM 試験の結果を要約する。参考として外国で扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌を対象に実施した JFCB 試験の結果も示す。本項に含めなかった第 1 相試験及び第 2 相試験の重篤な有害事象を発現した症例一覧を、それぞれ第 5.3.3.2.1 項（JFCA 試験）、第 5.3.3.2.2 項（JFCE 試験）、第 5.3.3.4.1 項（JFCJ 試験）、第 5.3.4.2.1 項（JFCI 試験）、第 5.3.5.1.3 項（JFCL 試験）、第 5.3.5.2.1 項（JFCK 試験）、及び第 5.3.5.4.1 項（JFCD 試験）に添付する。

2.7.4.2.1.4.1 Sq CLC を対象とした外国第 3 相試験（JFCC 試験）

GC+N 群の発現割合が 2%以上の重篤な有害事象（基本語）の発現割合を表 2.7.4.2-29 に示す。

重篤な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 47.8%及び 37.5%であった。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。

なお、GC+N 群の発現割合が GC 群より高かった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、第 2.7.4.2.1.6.1 項及び第 2.7.4.2.1.7.3 項に詳細を述べる。

表 2.7.4.2-29 GC+N 群の 2%以上の被験者で発現した重篤な有害事象（基本語）（安全性解析対象集団 ー JFCC 試験）

MedDRA Preferred Term	GC+N N = 538 n (%)		GC N = 541 n (%)
	Overall	Ctx Phase Only	Overall
Patients with any treatment-emergent SAE	**257 (47.8)**	**229 (42.6)**	**203 (37.5)**
非小細胞肺癌	26 (4.8)	18 (3.3)	23 (4.3)
貧血	22 (4.1)	22 (4.1)	17 (3.1)
好中球減少症	20 (3.7)	20 (3.7)	33 (6.1)
肺塞栓症	19 (3.5)	17 (3.2)	9 (1.7)
血小板減少症	17 (3.2)	17 (3.2)	20 (3.7)
嘔吐	12 (2.2)	12 (2.2)	2 (0.4)
投薬過誤 [a]	12 (2.2)	11 (2.0)	21 (3.9)
肺炎	11 (2.0)	10 (1.9)	19 (3.5)
喀血	11 (2.0)	10 (1.9)	9 (1.7)

Abbreviations: Ctx = chemotherapy; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category; SAE = serious adverse event.

[a] Per the study protocol, medication errors were to be reported as SAEs regardless of medical relevance or seriousness outcome.

MedDRA v16.0.

いずれかの投与群で 2%以上に発現し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）の発現割合を表 2.7.4.2-30 に示す。治験薬との因果関係を否定できないすべての重篤な有害事象を、JFCC 試験 CSR Table JFCC.14.90（第 5.3.5.1.2 項）に示す。

表 2.7.4.2-30 いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の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）（安全性解析対象集団 － JFCC 試験）

	GC+N N = 538 n (%)				GC N = 541 n (%)	
	Pts. with a SAE related to:				Pts. with a SAE related to:	
MedDRA Preferred Term	Any Therapy	Gem	Any Ctx	Neci	Any Therapy	Gem
Related[a] SAE	**158 (29.4)**	**121 (22.5)**	**135 (25.1)**	**85 (15.8)**	**104 (19.2)**	**91 (16.8)**
貧血	21 (3.9)	21 (3.9)	21 (3.9)	4 (0.7)	15 (2.8)	15 (2.8)
好中球減少症	20 (3.7)	20 (3.7)	20 (3.7)	7 (1.3)	31 (5.7)	31 (5.7)
肺塞栓症	14 (2.6)	7 (1.3)	7 (1.3)	14 (2.6)	5 (0.9)	5 (0.9)
血小板減少症	16 (3.0)	16 (3.0)	16 (3.0)	8 (1.5)	20 (3.7)	20 (3.7)
嘔吐	12 (2.2)	7 (1.3)	12 (2.2)	5 (0.9)	2 (0.4)	2 (0.4)

Abbreviations: Ctx = chemotherapy; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab plus gemcitabine and cisplatin; Gem = gemcitabine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category; Neci = necitumumab; SAE = serious adverse event.

[a] Relatedness as assessed by investigator.

MedDRA v16.0.

重篤な有害事象を発現した症例一覧を第 5.3.5.1.2 項に示す。以下の症例について、叙述をそれぞれ添付する。

- 血栓塞栓関連の重篤な有害事象及び血栓塞栓症に関連する潜在的な可能性がある重篤な有害事象を発現した症例の叙述（第 5.3.5.1.2 項）
- 治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象を発現した症例の叙述（第 5.3.5.1.2 項）

2.7.4.2.1.4.2 Sq CLC を対象とした国内第 1b/2 相試験（JFCM 試験）

第 1b 相パート

第 1 相パートでは、コホート 1 の 1 例に重篤な有害事象である腫瘍疼痛が認められた。本事象のグレードは 2 であり、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象を発現した症例一覧を第 5.3.5.1.1 項に添付する。

第 2 相パート

第 2 相パートでいずれかの投与群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象（基本語）の発現割合を表 2.7.4.2-31 に示す。すべての重篤な有害事象を、JFCM 試験 CSR Table JFCM.14.53（第 5.3.5.1.1 項）に示す。

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。

なお、GC+N 群の発現割合が GC 群より高かった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、第 2.7.4.2.1.7.2 項に詳細を述べる。

表 2.7.4.2-31 いずれかの投与群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象（基本語）
（安全性解析対象集団 － JFCM 試験：第 2 相パート）

MedDRA Preferred Term	GC+N N = 90 n (%)		GC N = 91 n (%)
	Overall	Ctx Phase Only	Overall
Patients with any treatment-emergent SAE	**32 (35.6)**	**27 (30.0)**	**22 (24.2)**
発熱性好中球減少症	6 (6.7)	6 (6.7)	0
肺炎	6 (6.7)	3 (3.3)	1 (1.1)
食欲減退	3 (3.3)	3 (3.3)	0
深部静脈血栓症	2 (2.2)	2 (2.2)	1 (1.1)
肺感染	2 (2.2)	2 (2.2)	3 (3.3)
下部消化管出血	0	0	2 (2.2)

Abbreviations: Ctx = chemotherapy; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category; SAE = serious adverse event.
MedDRA v19.1.

いずれかの投与群で 2 例以上に発現し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）の発現割合を表 2.7.4.2-32 に示す。治験薬との因果関係を否定できないすべての重篤な有害事象を、JFCM 試験 CSR Table JFCM.14.57（第 5.3.5.1.1 項）に示す。

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（GC+N 群 23.3%、GC 群 12.1%、以下同順）。治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象は、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。

表 2.7.4.2-32 いずれかの投与群で 2 例以上に発現し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）（安全性解析対象集団 ー JFCM 試験：第 2 相パート）

	GC+N N = 90 n (%)			GC N = 91 n (%)	
	Pts. with a SAE related to:			Pts. with a SAE related to:	
MedDRA Preferred Term	Any Therapy	Gem	Neci	Any Therapy	Gem
Related[a] SAE	**21 (23.3)**	**19 (21.1)**	**17 (18.9)**	**11 (12.1)**	**11 (12.1)**
発熱性好中球減少症	6 (6.7)	6 (6.7)	4 (4.4)	0	0
食欲減退	3 (3.3)	3 (3.3)	3 (3.3)	0	0
深部静脈血栓症	2 (2.2)	2 (2.2)	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.1)
肺感染	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.2)	2 (2.2)
下部消化管出血	0	0	0	2 (2.2)	2 (2.2

Abbreviations: GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab plus gemcitabine and cisplatin; Gem = gemcitabine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category; Neci = necitumumab; Pts = patients; SAE = serious adverse event.

[a] Relatedness as assessed by investigator.

MedDRA v19.1.

重篤な有害事象を発現した症例一覧を第 5.3.5.1.1 項に、治験薬との因果関係を否定できない治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象を発現した症例の叙述を第 5.3.5.1.1 項に、治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象を発現した症例の叙述を第 5.3.5.1.1 項に添付する。

2.7.4.2.1.4.3 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）

PC+N 群の発現割合が 2%以上の重篤な有害事象（基本語）の発現割合を表 2.7.4.2-33 に示す。

重篤な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 51.0%及び 40.7%であった。PC+N 群の化学療法期と PC 群の比較では、投与群間の発現割合の差は約 4%であった（44.7%、40.7%）。

PC+N 群で最も発現割合の高かった重篤な有害事象は非小細胞肺癌（7.2%）であり、次いで肺炎（4.3%）であった。PC 群で最も発現割合の高かった重篤な有害事象は貧血（3.8%）であり、次いで肺塞栓症（3.5%）であった。PC+N 群の発現割合が PC 群より 1%以上高かった重篤な有害事象は、非小細胞肺癌（7.2%、3.2%）、肺炎（4.3%、1.9%）、下痢（3.3%、1.6%）、好中球減少症（3.0%、1.6%）、血小板減少症（2.6%、1.6%）、無力症（2.6%、0.6%）、食欲減退（2.0%、1.0%）、全身健康状態低下（2.0%、1.0%）、及び投薬過誤（2.0%、0.6%）であった。

表 2.7.4.2-33 PC+N 群の発現割合が 2%以上の重篤な有害事象（基本語）
（安全性解析対象集団 － JFCB 試験）

MedDRA Preferred Term	PC+N N = 304 n (%)		PC N = 312 n (%)
	Overall	Ctx Phase Only	Overall
Patients with any treatment-emergent SAE	**155 (51.0)**	**136 (44.7)**	**127 (40.7)**
非小細胞肺癌	22 (7.2)	17 (5.6)	10 (3.2)
肺炎	13 (4.3)	13 (4.3)	6 (1.9)
貧血	12 (3.9)	11 (3.6)	12 (3.8)
肺塞栓症	12 (3.9)	9 (3.0)	11 (3.5)
下痢	10 (3.3)	10 (3.3)	5 (1.6)
嘔吐	9 (3.0)	9 (3.0)	7 (2.2)
好中球減少症	9 (3.0)	9 (3.0)	5 (1.6)
疲労	8 (2.6)	8 (2.6)	7 (2.2)
悪心	8 (2.6)	8 (2.6)	6 (1.9)
血小板減少症	8 (2.6)	8 (2.6)	5 (1.6)
呼吸困難	8 (2.6)	7 (2.3)	3 (1.0)
無力症	8 (2.6)	8 (2.6)	2 (0.6)
食欲減退	6 (2.0)	6 (2.0)	3 (1.0)
全身健康状態低下	6 (2.0)	6 (2.0)	3 (1.0)
投薬過誤	6 (2.0)	3 (1.0)	2 (0.6)

Abbreviations: Ctx = chemotherapy; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category; PC = pemetrexed and cisplatin; PC+N = necitumumab in combination with pemetrexed and cisplatin; SAE = serious adverse event.
Note: Patient is only counted once for each category.
MedDRA v16.0.

重篤な有害事象を発現した症例一覧を第 5.3.5.4.2 項に示す。

すべての重篤な有害事象の発現割合を第 5.3.5.3.1 項、Table APP.2.7.4.7.47 に、治験薬との因果関係を否定できないすべての重篤な有害事象の発現割合を第 5.3.5.3.1 項、Table APP.2.7.4.7.69 に示す。

2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.5.1 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（JFCC 試験及び JFCM 試験ではネシツムマブ、ゲムシタビン、又はシスプラチン、JFCB 試験ではネシツムマブ、ペメトレキセド、又はシスプラチン）のいずれか 1 剤以上の投与中止（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。

2.7.4.2.1.5.1.1 Sq CLC を対象とした外国第 3 相試験（JFCC 試験）

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（基本語）（症例報告書の有害事象のページで転帰がいずれかの治験薬について中止と記録された有害事象）を表 2.7.4.2-34 に示す。なお、第 2.7.3.2.1.1 項の表 2.7.3.2-1 では、治験薬（ネシツムマブ、ゲムシタビ

ン又はシスプラチン）のうち最後に投与中止した薬剤の中止理由が有害事象であった被験者について治療中止理由を有害事象と分類したため、本項に示す集計には、表 2.7.3.2-1 で治験薬の投与中止理由が有害事象に分類されていない中止例も含まれている。

治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象の発現割合を JFCC 試験 CSR Table JFCC.14.104 から Table JFCC.14.109 に示す（第 5.3.5.1.2 項）。

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。治験薬の投与中止に至った好中球減少症の発現割合はそれぞれ 5.4%及び 6.7%であった。

なお、GC+N 群の発現割合が GC 群より高かった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、それぞれ第 2.7.4.2.1.6.7 項、第 2.7.4.2.1.7.3 項、及び第 2.7.4.2.1.7.4 項に詳細を述べる。

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。

表 2.7.4.2-34 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（基本語）（安全性解析対象集団 － JFCC 試験）

	GC+N N = 538 n (%)					GC N = 541 n (%)		
	Pts. with a TEAE leading to discontinuation of:					Pts. with a TEAE leading to discontinuation of:		
MedDRA Preferred Term	Any Therapy	Any Ctx	Gem	Neci	All Therapy	Any Therapy	Gem	All Therapy
Patients with any TEAE	**168 (31.2)**	**135 (25.1)**	**131 (24.3)**	**109 (20.3)**	**63 (11.7)**	**133 (24.6)**	**124 (22.9)**	**80 (14.8)**
好中球減少症	29 (5.4)	29 (5.4)	28 (5.2)	2 (0.4)	2 (0.4)	36 (6.7)	34 (6.3)	8 (1.5)
血小板減少症	19 (3.5)	19 (3.5)	17 (3.2)	7 (1.3)	7 (1.3)	8 (1.5)	8 (1.5)	2 (0.4)
貧血	10 (1.9)	8 (1.5)	8 (1.5)	3 (0.6)	1 (0.2)	4 (0.7)	4 (0.7)	3 (0.6)
血中クレアチニン増加	8 (1.5)	8 (1.5)	8 (1.5)	3 (0.6)	1 (0.2)	13 (2.4)	12 (2.2)	10 (1.8)
非小細胞肺癌	8 (1.5)	6 (1.1)	6 (1.1)	7 (1.3)	4 (0.7)	3 (0.6)	2 (0.4)	2 (0.4)
白血球減少症	6 (1.1)	6 (1.1)	6 (1.1)	0	0	5 (0.9)	5 (0.9)	0
無力症	6 (1.1)	4 (0.7)	4 (0.7)	2 (0.4)	0	5 (0.9)	5 (0.9)	2 (0.4)
疲労	6 (1.1)	6 (1.1)	5 (0.9)	2 (0.4)	2 (0.4)	5 (0.9)	4 (0.7)	4 (0.7)
発疹	6 (1.1)	0	0	6 (1.1)	0	0	0	0

Abbreviations: Ctx = chemotherapy; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; Gem = gemcitabine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category; Neci = necitumumab; Pts. = patients; TEAE = treatment-emergent adverse event.

治験薬の投与中止に至った有害事象（表中の「Any therapy」）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 剤以上の投与を中止した場合（すべての治験薬を同時に投与中止した場合を含む）とし、「Any Ctx」は、化学療法（ゲムシタビン又はシスプラチン）を中止した場合とした。また、すべての治験薬を同時に中止した場合は、表中の「All therapy」として示した。

MedDRA v16.0.

2.7.4.2.1.5.1.2 Sq CLC を対象とした国内第 1b/2 相試験（JFCM 試験）

本試験では、有害事象の転帰として治験薬の投与中止を収集しなかったため、症例報告書の曝露のページで投与中止理由が有害事象であった事象、及び症例報告書の治療中止のページで中止理由が有害事象であった事象を集計した。

<u>第 1b 相パート</u>

第 1b 相パートの治験薬の投与中止に至った有害事象を JFCM 試験 CSR Table JFCM.14.58 から Table JFCM.14.60 に示す（第 5.3.5.1.1 項）。

コホート 1 の 1 例がグレード 3 の心電図 QT 延長のため、コホート 2 の 2 例がそれぞれグレード 4 の低マグネシウム血症及びグレード 3 の好中球減少症のために治験薬の投与を中止した。ネシツムマブの投与中止に至った有害事象は、グレード 3 の心電図 QT 延長（コホート 1 の 1 例）及びグレード 4 の低マグネシウム血症（コホート 2 の 1 例）であった。ゲムシタビンの投与中止に至った有害事象は、グレード 3 の心電図 QT 延長（コホート 1 の 1 例）及びグレード 3 の好中球減少症（コホート 2 の 1 例）であった。

第 2 相パート

第 2 相パートの治験薬の投与中止に至った有害事象（基本語）を表 2.7.4.2-35 に示す。

グレード別の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合及び化学療法期の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合を、それぞれ JFCM 試験 CSR Table JFCM.14.61 から Table JFCM.14.64 及び JFCM 試験 CSR 付録 23 に示す（第 5.3.5.1.1 項）。

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。

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は、GC 群で貧血が 2 例（2.2%）のみであった。

表 2.7.4.2-35 治験薬の投与中止に至った有害事象（基本語）
（安全性解析対象集団 － JFCM 試験：第 2 相パート）

MedDRA Preferred Term	GC+N N = 90 n (%) Pts. with a TEAE leading to discontinuation of: Any Therapy	Any Ctx	Gem	Neci	GC N = 91 n (%) Pts. with a TEAE leading to discontinuation of: Any Therapy	Gem
Patients with any TEAE	**11 (12.2)**	**5 (5.6)**	**5 (5.6)**	**10 (11.1)**	**6 (6.6)**	**6 (6.6)**
間質性肺疾患	2 (2.2)	0	0	2 (2.2)	0	0
圧迫骨折	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
胃癌	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
味覚異常	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
ショック	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
腎機能障害	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	1 (1.1)	1 (1.1)
憩室穿孔	1 (1.1)	0	0	1 (1.1)	0	0
注入に伴う反応	1 (1.1)	0	0	1 (1.1)	0	0
視神経炎	1 (1.1)	0	0	1 (1.1)	0	0
パニック障害	1 (1.1)	0	0	1 (1.1)	0	0
貧血	0	0	0	0	2 (2.2)	2 (2.2)
感染	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
急性腎障害	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)

Abbreviations: Ctx = chemotherapy; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; Gem = gemcitabine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category; Neci = necitumumab; Pts. = patients; TEAE = treatment-emergent adverse event.

治験薬の投与中止に至った有害事象（表中の「Any therapy」）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 剤以上の投与を中止した場合（すべての治験薬を同時に投与中止した場合を含む）とし、「Any Ctx」は、化学療法（ゲムシタビン又はシスプラチン）を中止した場合とした。

MedDRA v19.1.

2.7.4.2.1.5.1.3 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）

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（基本語）（症例報告書の有害事象のページで転帰がいずれかの治験薬について中止と記録された有害事象）を表 2.7.4.2-36 に示す。治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象の発現割合を第 5.3.5.3.1 項、Table APP.2.7.4.7.51 から Table APP.2.7.4.7.54 に示す。

治験薬の投与中止に至った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 25.3%及び 16.0%であった。

PC+N 群の発現割合が PC 群より 1%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は、血中クレアチニン増加（2.3%、1.0%）、発疹（2.3%、0%）、貧血（2.0%、0.6%）、非小細胞肺癌（1.6%、0.6%）、無力症（1.3%、0.3%）及びざ瘡様皮膚炎（1.0%、0%）であった。

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 21.4%であった。発現割合が 2%以上の事象は発疹（2.3%）のみであった。

化学療法（ペメトレキセド又はシスプラチン）の中止に至った有害事象の発現割合は、貧血（2.0%、0.6%）を除いて、両投与群で同様であった。

表 2.7.4.2-36 PC+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（基本語）（安全性解析対象集団 － JFCB 試験）

	PC+N N = 304 n (%)				PC N = 312 n (%)	
	Pts. with a TEAE leading to discontinuation of:				Pts. with a TEAE leading to discontinuation of:	
MedDRA Preferred Term	Any Therapy	Any Ctx	Neci	All Therapy	Any Therapy	All Therapy
Patients with any TEAE	**77 (25.3)**	**47 (15.5)**	**65 (21.4)**	**28 (9.2)**	**50 (16.0)**	**45 (14.4)**
血中クレアチニン増加	7 (2.3)	6 (2.0)	3 (1.0)	2 (0.7)	3 (1.0)	3 (1.0)
発疹	7 (2.3)	1 (0.3)	7 (2.3)	1 (0.3)	0	0
貧血	6 (2.0)	6 (2.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)
非小細胞肺癌	5 (1.6)	3 (1.0)	3 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.6)
無力症	4 (1.3)	3 (1.0)	3 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
肺塞栓症	4 (1.3)	1 (0.3)	4 (1.3)	1 (0.3)	3 (1.0)	3 (1.0)
血小板減少症	3 (1.0)	2 (0.7)	2 (0.7)	0	3 (1.0)	3 (1.0)
悪心	3 (1.0)	3 (1.0)	3 (1.0)	3 (1.0)	4 (1.3)	4 (1.3)
ざ瘡様皮膚炎	3 (1.0)	0	3 (1.0)	0	0	0

Abbreviations: Ctx = chemotherapy; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category; Neci = necitumumab; PC = pemetrexed and cisplatin; PC+N = necitumumab in combination with pemetrexed and cisplatin; Pts = patients; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: Patient is only counted once for each category.

治験薬の投与中止に至った有害事象（表中の「Any therapy」）とは、治験薬（ネシツムマブ、ペメトレキセド又はシスプラチン）のいずれか 1 剤以上の投与を中止した場合（すべての治験薬を同時に投与中止した場合を含む）とし、「Any Ctx」は、化学療法（ペメトレキセド又はシスプラチン）を中止した場合とした。また、すべての治験薬を同時に中止した場合は、表中の「All therapy」として示した。

MedDRA v16.0.

2.7.4.2.1.5.2 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（JFCC 試験及び JFCM 試験ではネシツムマブ、ゲムシタビン、又はシスプラチン、JFCB 試験ではネシツムマブ、ペメトレキセド、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。

2.7.4.2.1.5.2.1 Sq CLC を対象とした外国第 3 相試験（JFCC 試験）

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（基本語）を表 2.7.4.2-37 に示す。治験薬の投与変更に至ったすべての有害事象の発現割合を JFCC 試験 CSR Table JFCC.14.110 から Table JFCC.14.113 に示す（第 5.3.5.1.2 項）。

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。他の有害事象には、投与群間の明らかな差は認められなかった。

なお、GC+N 群の発現割合が GC 群より高かった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、第 2.7.4.2.1.6.7 項及び 2.7.4.2.1.6.4 項に詳細を述べる。

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。

表 2.7.4.2-37 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（基本語）
（安全性解析対象集団 － JFCC 試験）

	GC+N N = 538 n (%)				GC N = 541 n (%)	
	Pts. with a TEAE leading to delay/modification of:				Pts. with a TEAE leading to delay/modification of:	
MedDRA Preferred Term	Any Therapy	Any Ctx	Gem	Neci	Any Therapy	Gem
Patients with any AE	**321 (59.7)**	**303 (56.3)**	**298 (55.4)**	**239 (44.4)**	**312 (57.7)**	**307 (56.7)**
好中球減少症	170 (31.6)	168 (31.2)	168 (31.2)	95 (17.7)	173 (32.0)	173 (32.0)
血小板減少症	54 (10.0)	46 (8.6)	46 (8.6)	25 (4.6)	50 (9.2)	50 (9.2)
貧血	41 (7.6)	40 (7.4)	40 (7.4)	28 (5.2)	46 (8.5)	45 (8.3)
白血球減少症	27 (5.0)	27 (5.0)	27 (5.0)	10 (1.9)	32 (5.9)	32 (5.9)
血中クレアチニン増加	27 (5.0)	26 (4.8)	22 (4.1)	13 (2.4)	23 (4.3)	21 (3.9)
発疹	18 (3.3)	3 (0.6)	3 (0.6)	17 (3.2)	0	0
疲労	14 (2.6)	12 (2.2)	12 (2.2)	12 (2.2)	11 (2.0)	11 (2.0)
ウイルス性気道感染	14 (2.6)	7 (1.3)	7 (1.3)	14 (2.6)	9 (1.7)	9 (1.7)
発熱	13 (2.4)	10 (1.9)	10 (1.9)	12 (2.2)	5 (0.9)	5 (0.9)
低マグネシウム血症	13 (2.4)	9 (1.7)	9 (1.7)	13 (2.4)	0	0
悪心	12 (2.2)	10 (1.9)	10 (1.9)	11 (2.0)	13 (2.4)	13 (2.4)
嘔吐	11 (2.0)	11 (2.0)	11 (2.0)	8 (1.5)	11 (2.0)	11 (2.0)

Abbreviations: AE = adverse event; Ctx = chemotherapy; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; Gem = gemcitabine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category; Neci = necitumumab; Pts. = patients; TEAE = treatment-emergent adverse event.
注：治験薬の投与変更には、投与中断及び投与延期を含めた。
MedDRA v16.0.

2.7.4.2.1.5.2.2 Sq CLC を対象とした国内第 1b/2 相試験（JFCM 試験）

第 1b 相パート

治験薬の投与変更に至ったすべての有害事象の発現割合を JFCM 試験 CSR Table JFCM.14.65 から Table JFCM.14.68 に示す（第 5.3.5.1.1 項）。

コホート 1 では、2 例（66.7%）が治験薬の投与変更に至った有害事象を発現した。ネシツムマブの投与変更に至った事象は、グレード 3 の好中球減少症及びグレード 2 の白血球減少症（同一症例、1 例）、並びにグレード 3 のざ瘡様皮膚炎（1 例）であった。ゲムシタビンの投与変更に至った事象は、グレード 3 の好中球減少症及びグレード 2 の白血球減少症（同一症例、1 例）、及びグレード 3 のざ瘡様皮膚炎（1 例）であった。

コホート 2 では、全例（100%）が治験薬の投与変更に至った有害事象を発現した。ネシツムマブの投与変更に至った事象は、グレード 3 及びグレード 4 の好中球減少症（各 1 例）、グレード 3 の好中球数減少（2 例）、グレード 3 の低マグネシウム血症（1 例）であった。ゲムシタビンの投与変更に至った事象は、グレード 2 及びグレード 3 の好中球減少症（各 1 例）、グレード 3 及びグレード 4 の好中球数減少（それぞれ 2 例及び 1 例）、グレード 1 の血管痛（1 例）であった。

第 2 相パート

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（基本語）を表 2.7.4.2-38 に示す。治験薬の投与変更に至ったすべての有害事象の発現割合を JFCM 試験 CSR Table JFCM.14.69 から Table JFCM.14.72 に示す（第 5.3.5.1.1 項）。

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。

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。

表 2.7.4.2-38 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（基本語）
（安全性解析対象集団 － JFCM 試験：第 2 相パート）

	GC+N N = 90 n (%)				GC N = 91 n (%)	
	Pts. with a TEAE leading to delay/modification of:				Pts. with a TEAE leading to delay/modification of:	
MedDRA Preferred Term	Any Therapy	Any Ctx	Gem	Neci	Any Therapy	Gem
Patients with any TEAE	**61 (67.8)**	**48 (53.3)**	**47 (52.2)**	**49 (54.4)**	**45 (49.5)**	**42 (46.2)**
好中球数減少	23 (25.6)	22 (24.4)	22 (24.4)	15 (16.7)	26 (28.6)	25 (27.5)
食欲減退	8 (8.9)	5 (5.6)	5 (5.6)	8 (8.9)	2 (2.2)	2 (2.2)
発熱性好中球減少症	7 (7.8)	6 (6.7)	6 (6.7)	4 (4.4)	1 (1.1)	1 (1.1)
貧血	4 (4.4)	3 (3.3)	3 (3.3)	4 (4.4)	5 (5.5)	5 (5.5)
悪心	4 (4.4)	1 (1.1)	1 (1.1)	4 (4.4)	1 (1.1)	1 (1.1)
注射部位反応	4 (4.4)	4 (4.4)	3 (3.3)	0	0	0
好中球減少症	3 (3.3)	3 (3.3)	3 (3.3)	0	6 (6.6)	6 (6.6)
疲労	3 (3.3)	1 (1.1)	1 (1.1)	3 (3.3)	0	0
倦怠感	3 (3.3)	1 (1.1)	1 (1.1)	3 (3.3)	0	0
爪囲炎	3 (3.3)	0	0	3 (3.3)	0	0
尿路感染	2 (2.2)	0	0	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.2)	2 (2.2)	2 (2.2)	0	1 (1.1)	1 (1.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.2)	2 (2.2)	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
血小板数減少	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.1)
白血球数減少	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.2)	2 (2.2)	2 (2.2)
低マグネシウム血症	2 (2.2)	0	0	2 (2.2)	0	0
低ナトリウム血症	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	2 (2.2)	0	0	2 (2.2)	0	0
血管炎	2 (2.2)	2 (2.2)	2 (2.2)	0	1 (1.1)	1 (1.1)

Abbreviations: Ctx = chemotherapy; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; Gem = gemcitabine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category; Neci = necitumumab; Pts. = patients; TEAE = treatment-emergent adverse events.
注：治験薬の投与変更には、投与中断及び投与延期を含めた。
MedDRA v19.1.

2.7.4.2.1.5.2.3 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）

PC+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（基本語）を表 2.7.4.2-39 に示す。治験薬の投与変更に至ったすべての有害事象の発現割合を第 5.3.5.3.1 項、Table APP.2.7.4.7.58 から Table APP.2.7.4.7.60 に示す。

治験薬の投与変更に至った有害事象の発現割合は、PC+N 群及び PC 群でそれぞれ 47.4%及び 31.4%であった。

PC+N 群の発現割合が PC 群より 1%以上高かった治験薬の投与変更に至った有害事象は、発疹（7.2%、0%）、白血球減少症（3.0%、1.9%）、ざ瘡様皮膚炎（2.6%、0%）、下痢（2.3%、0%）、悪心（2.3%、0%）、血小板減少症（2.0%、0.6%）、全身性皮疹（2.0%、0%）及び嘔吐

（2.0%、0.3%）であった。PC 群の発現割合が PC+N 群より高かった有害事象は、好中球減少症（11.5%、15.7%）及び貧血（3.0%、5.8%）であった。

表 2.7.4.2-39 PC+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（基本語）（安全性解析対象集団 － JFCB 試験）

MedDRA Preferred Term	PC+N N = 304 n (%)			PC N = 312 n (%)	
	Pts. with AE leading to delay/modification of:			Pts. with AE leading to delay/modification of:	
	Any Therapy	Ctx	Neci	Any Therapy	Ctx
Patients with any AE	**144 (47.4)**	**108 (35.5)**	**113 (37.2)**	**98 (31.4)**	**98 (31.4)**
好中球減少症	35 (11.5)	30 (9.9)	19 (6.3)	49 (15.7)	49 (15.7)
発疹	22 (7.2)	5 (1.6)	20 (6.6)	0	0
貧血	9 (3.0)	8 (2.6)	4 (1.3)	18 (5.8)	18 (5.8)
白血球減少症	9 (3.0)	7 (2.3)	7 (2.3)	6 (1.9)	6 (1.9)
ざ瘡様皮膚炎	8 (2.6)	3 (1.0)	8 (2.6)	0	0
下痢	7 (2.3)	4 (1.3)	7 (2.3)	0	0
悪心	7 (2.3)	6 (2.0)	5 (1.6)	0	0
血小板減少症	6 (2.0)	5 (1.6)	4 (1.3)	2 (0.6)	2 (0.6)
嘔吐	6 (2.0)	4 (1.3)	3 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
疲労	6 (2.0)	5 (1.6)	4 (1.3)	5 (1.6)	5 (1.6)
全身性皮疹	6 (2.0)	2 (0.7)	6 (2.0)	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; Ctx = chemotherapy; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category; Neci = necitumumab; PC = pemetrexed and cisplatin; PC+N = necitumumab in combination with pemetrexed and cisplatin; Pts = patients.

Note: Patient is only counted once for each category.

注：治験薬の投与変更には、投与中断及び投与延期を含めた。

MedDRA v16.0.

2.7.4.2.1.6 特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象として規定した各関連事象に含めた基本語の一覧及び解析結果の詳細の提示場所を表 2.7.4.2-40 に示す。

表 2.7.4.2-40 特に注目すべき有害事象として規定した各関連事象に含めた基本語の一覧及び解析結果の詳細の提示場所

試験番号	各関連事象に含めた基本語の一覧	解析結果の詳細
JFCC 試験	表 2.7.4.7-1	• JFCC 試験 CSR Table JFCC.14.136 及び Table JFCC.14.137（第 5.3.5.1.2 項） • 第 5.3.5.3.1 項 Table APP.2.7.4.7.8
JFCM 試験	表 2.7.4.7-1	第 1b 相パート • JFCM 試験 CSR Table JFCM.14.37 及び Table JFCM.14.38（第 5.3.5.1.1 項） 第 2 相パート • JFCM 試験 CSR Table JFCM.14.39、Table JFCM.14.40、Table JFCM.14.41（第 5.3.5.1.1 項）
JFCB 試験 a	表 2.7.4.7-3	• 第 5.3.5.3.1 項 Table APP.2.7.4.7.61 及び Table APP.2.7.4.7.62
JFCL 試験	表 2.7.4.7-5	• JFCL 試験 CSR Table JFCL.11.34 及び Table JFCL.11.35（第 5.3.5.1.3 項）
JFCK 試験	表 2.7.4.7-5	• JFCK 試験 CSR Table JFCK.14.38 及び Table JFCK.14.39（第 5.3.5.2.1 項）
JFCD 試験 a	表 2.7.4.7-3	• 第 5.3.5.3.1 項 Table APP.2.7.4.7.89
JFCJ 試験 a	表 2.7.4.7-3	• 第 5.3.5.3.1 項 Table APP.2.7.4.7.90
JFCA 試験 a	表 2.7.4.7-3	• 第 5.3.5.3.1 項 Table APP.2.7.4.7.88
JFCE 試験 a	表 2.7.4.7-3	• 第 5.3.5.3.1 項 Table APP.2.7.4.7.87

略語：CSR=治験総括報告書
a 統合データベースを用いた

2.7.4.2.1.6.1 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）、及び本事象が抗 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。

2.7.4.2.1.6.1.1 Sq CLC を対象とした外国第 3 相試験（JFCC 試験）

JFCC 試験で認められた静脈血栓塞栓関連事象及び動脈血栓塞栓関連事象、並びに GC+N 群の 2 例以上の被験者で報告された基本語の発現割合を表 2.7.4.2-41 に、器官別の発現割合を表 2.7.4.2-42 に示す。重篤な血栓塞栓関連事象及び死亡に至った重篤な血栓塞栓関連事象の発現割合を、それぞれ JFCC 試験 CSR Table JFCC.14.150 及び Table JFCC.14.151（第 5.3.5.1.2 項）に示す。また、これらの事象の試験フェーズ（化学療法期及び継続期）別の発現割合を、それぞれ表 2.7.4.7-11 及び表 2.7.4.7-12 に示す。

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。GC+N 群の発現割合が GC 群より 1%以上高かった事象は、肺塞栓症［4.8%（化学療法期 4.5%）、2.4%］及び深部静脈血栓症［1.9%（化学療法期 1.5%）、0.9%］であった。グレード 3 以上の事象の発現割合は、それぞれ 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。GC+N 群の発現例数が GC 群より 2 例以上多かった（発現割合の差が 0.4%以上）事象は、虚血性

脳卒中（4 例、0 例）、脳虚血（3 例、0 例）、及び脳梗塞（2 例、0 例）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（JFCC 試験 CSR Table JFCC.14.151、第 5.3.5.1.2 項）。

表 2.7.4.2-41 血栓塞栓関連事象及び GC+N 群の 2 例以上の被験者で報告された基本語の発現割合（安全性解析対象集団 － JFCC 試験）

	GC+N N = 538 n (%)				**GC N = 541 n (%)**	
	Overall		**Ctx Phase Only**		**Overall**	
AESI/ MedDRA Preferred Term	**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)**
肺塞栓症	26 (4.8)	19 (3.5)	24 (4.5)	17 (3.2)	13 (2.4)	10 (1.8)
深部静脈血栓症	10 (1.9)	5 (0.9)	8 (1.5)	4 (0.7)	5 (0.9)	0
血栓症	4 (0.7)	1 (0.2)	4 (0.7)	1 (0.2)	3 (0.6)	0
腸間膜静脈血栓症	2 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
肺動脈血栓症	2 (0.4)	0	2 (0.4)	0	2 (0.4)	1 (0.2)
肺静脈血栓症	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0
四肢静脈血栓症	2 (0.4)	0	1 (0.2)	0	0	0
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)**
虚血性脳卒中	4 (0.7)	4 (0.7)	4 (0.7)	4 (0.7)	0	0
脳虚血	3 (0.6)	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
急性心筋梗塞	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
大動脈血栓症	2 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
脳梗塞	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	0
心筋梗塞	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.6)	2 (0.4)
末梢動脈閉塞性疾患	2 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
末梢動脈血栓症	2 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
一過性脳虚血発作	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.4)	3 (0.6)	3 (0.6)

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; Ctx = chemotherapy; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.
MedDRA v16.0.

表 2.7.4.2-42 血栓塞栓関連事象（器官別）の発現割合（安全性解析対象集団 ー JFCC 試験）

	GC+N N = 538 n (%)		GC N = 541 n (%)
	Overall	Ctx Phase Only	Overall
Patients with any Event	**74 (13.8)**	**64 (11.9)**	**49 (9.1)**
静脈血栓塞栓関連事象	49 (9.1)	44 (8.2)	29 (5.4)
深部静脈血栓症関連事象	16 (3.0)	13 (2.4)	9 (1.7)
肺塞栓症関連事象	30 (5.6)	27 (5.0)	15 (2.8)
その他	5 (0.9)	5 (0.9)	6 (1.1)
動脈血栓塞栓関連事象	29 (5.4)	23 (4.3)	21 (3.9)
脳	12 (2.2)	9 (1.7)	3 (0.6)
心臓	6 (1.1)	4 (0.7)	10 (1.8)
内臓	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)
末梢	6 (1.1)	6 (1.1)	5 (0.9)
その他	3 (0.6)	2 (0.4)	2 (0.4)

Abbreviations: 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.

試験期間中、治験依頼者は、安全性データベースに基づき、重篤な血栓塞栓関連事象の継続的な解析を実施した。この解析には、解析時点で「血栓塞栓症に関連する潜在的な可能性がある事象」と判断された事象、すなわち、血栓塞栓関連事象と確定はされていないが、入手可能であったデータからはその関連が疑われる可能性のある症例（原因不明の死亡を含む）も含まれている。

データベース固定時までに、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」と判断された事象（IDMC の合意の下、治験依頼者で特定）のうち、死亡に至った事象は、GC+N 群 13 例［2.4%、化学療法期 11 例（2.0%）］、GC 群 5 例（0.9%）に認められた。GC+N 群で報告された事象名は、死亡が 5 例、突然死が 2 例、心停止、心肺停止、急性呼吸不全、脳浮腫、非小細胞肺癌、及び心筋梗塞（疑い）が各 1 例であった。GC 群では、死亡が 2 例、呼吸不全、急性呼吸不全、及び急性心不全が各 1 例であった。

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」とされた死亡に至った症例の一覧表を、JFCC 試験 CSR Table JFCC.14.103（第 5.3.5.1.2 項）に示す。

リスク因子の解析

JFCC 試験で認められた血栓塞栓関連の重篤な有害事象、及び血栓塞栓症に関連する潜在的な可能性があると判断された重篤な事象を更に評価するため、潜在的なリスク因子を評価する一連の追加解析を実施した。評価したリスク因子は、文献調査に基づいて特定した（Scappaticci et al. 2007; Khorana et al. 2008; Choueiri et al. 2010; Hurwitz et al. 2011; Petrelli et al. 2012; Lyman et al. 2013）。ベースラインのリスク因子の要約を表 2.7.4.2-43 に示す。

リスク因子は投与群間で均衡がとれていた。ネシツムマブ投与中の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。

表 2.7.4.2-43 ベースラインのリスク因子の要約（安全性解析対象集団 ー JFCC 試験）

	GC+N N = 538 n (%)	GC N = 541 n (%)	All N = 1079
Risk Factors for Venous TEE			
Age ≥65	210 (39.0)	207 (38.3)	417 (38.6)
Relevant medical history for venous TEE	21 (3.9)	18 (3.3)	39 (3.6)
ECOG PS 2	48 (8.9)	46 (8.5)	94 (8.7)
Current smoking status: smokers	496 (92.2)	490 (90.6)	986 (91.4)
Risk Factors for Arterial TEE			
Age ≥65	210 (39.0)	207 (38.3)	417 (38.6)
History of hypertension	218 (40.5)	209 (38.6)	427 (39.6)
History of arterial TEE	71 (13.2)	65 (12.0)	136 (12.6)
History of arteriosclerosis	70 (13.0)	68 (12.6)	138 (12.8)
History of hyperlipidemia / hypercholesterolemia	68 (12.6)	68 (12.6)	136 (12.6)
History of diabetes mellitus	77 (14.3)	77 (14.2)	154 (14.3)
Smoking history: ever smokers	513 (95.4)	515 (95.2)	1028 (95.3)
Khorana Risk Score (Khorana et al. 2008)[a]			
Intermediate Risk	410 (76.2)	412 (76.2)	822 (76.2)
Score 1	252 (46.8)	222 (41.0)	474 (43.9)
Score 2	158 (29.4)	190 (35.1)	348 (32.3)
High Risk	128 (23.8)	129 (23.8)	257 (23.8)
Score 3	109 (20.3)	122 (22.6)	231 (21.4)
Score 4	18 (3.3)	7 (1.3)	25 (2.3)
Score 5	1 (0.2)	0	1 (0.1)

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = gemcitabine plus cisplatin plus necitumumab; N = number of treated patients; n = number of patients in category; NSCLC = non-small cell lung cancer; PS = performance status; TEE = thromboembolic event(s)

[a] Note that all study patients had a Khorana Risk Score of 1 or greater due to diagnosis of NSCLC.

本試験では、前述のとおり、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 2.7.4.2.1.3.1 項）。これらの原因不明の死亡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。

2.7.4.2.1.6.1.2 Sq CLC を対象とした国内第 1b/2 相試験（JFCM 試験）

第 1b 相パート

第 1b 相パートでは、静脈血栓塞栓関連事象の発現はなかった。動脈血栓塞栓関連事象として、狭心症がコホート 2 の 1 例（16.7%）に認められた。本事象はグレード 1 であり、治験薬との因果関係は否定された。

第 2 相パート

第 2 相パートで認められた静脈血栓塞栓関連事象及び動脈血栓塞栓関連事象、並びに各基本語の発現割合を表 2.7.4.2-44 に示す。

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までの期間、再発率、持続期間、転帰の要約を、治験薬との因果関係を問わない事象及び治験薬との因果関係を否定できない事象について、それぞれ表 2.7.4.2-45 及び表 2.7.4.2-46 に示す。

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。GC+N 群の発現割合が GC 群より 2%以上高かった事象はなかった。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。

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 5.6%及び 1.1%であった。

静脈血栓塞栓関連事象の発現までの期間の中央値は、GC+N 群及び GC 群でそれぞれ 42.0 日及び 78.0 日であった。持続期間の中央値は、それぞれ 36.0 日及び 24.5 日、それぞれ 2 例及び 1 例で未回復であった。再発は両投与群ともになかった。

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。GC+N 群の発現割合が GC 群より 2%以上高かった事象は、塞栓症［4.4%（化学療法期 4.4%）、1.1%］のみであった。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。

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 4.4%及び 1.1%であった。

動脈血栓塞栓関連事象の発現までの期間の中央値は、GC+N 群及び GC 群でそれぞれ 83.0 日及び 96.5 日であった。持続期間の中央値は、GC+N 群で 18.5 日、それぞれ 4 例及び 1 例で未回復であった。再発は両投与群ともになかった。

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 2.7.4.2.1.3.2 項及び第 2.7.4.2.1.5.1.2 項）。GC+N 群の 1 例（1.1%）がグレード 3 の肺動脈血栓症、別の GC+N 群の 1 例（1.1%）がグレード 3 の肺塞栓症、更に別の GC+N 群の 1 例（1.1%）がグレード 3 の塞栓症により、治験薬の投与を変更した（JFCM 試験 CSR Table JFCM.14.69）。

表 2.7.4.2-44 血栓塞栓関連事象及び各基本語の発現割合
（安全性解析対象集団 － JFCM 試験：第 2 相パート）

AESI MedDRA Preferred Term	GC+N N = 90 n (%)				GC N = 91 n (%)	
	Overall		Ctx Phase Only		Overall	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
静脈血栓塞栓関連事象	**5 (5.6)**	**2 (2.2)**	**5 (5.6)**	**2 (2.2)**	**2 (2.2)**	**1 (1.1)**
深部静脈血栓症	2 (2.2)	0	2 (2.2)	0	1 (1.1)	0
頚静脈血栓症	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	0	0
肺動脈血栓症	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
肺塞栓症	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
血栓性静脈炎	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	0	0
血栓症	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	0	0
肺血栓症	0	0	0	0	1 (1.1)	0
上大静脈症候群	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
動脈血栓塞栓関連事象	**6 (6.7)**	**1 (1.1)**	**6 (6.7)**	**1 (1.1)**	**2 (2.2)**	**0**
塞栓症	4 (4.4)	1 (1.1)	4 (4.4)	1 (1.1)	1 (1.1)	0
狭心症	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	0	0
心電図 T 波逆転	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	0	0
脳虚血	0	0	0	0	1 (1.1)	0

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; Ctx = chemotherapy; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.
MedDRA v19.1.

表 2.7.4.2-45 治験薬との因果関係を問わない血栓塞栓関連事象の発現までの期間、再発率、持続期間、及び転帰（安全性解析対象集団 － JFCM 試験：第 2 相パート）

	GC+N N = 90		GC N = 91	
	Any Grade	**Grade ≥ 3**	**Any Grade**	**Grade ≥ 3**
Venous thromboembolic events n(%)	**5 (5.6)**	**2 (2.2)**	**2 (2.2)**	**1 (1.1)**
Time to first occurrence (days)				
n	5	2	2	1
Median	42.0	42.0	78.0	72.0
Min-Max	37 - 87	41 - 43	72 - 84	72 - 72
Mean (Std Dev.)	50.0 (20.8)	42.0 (1.4)	78.0 (8.5)	72.0
Recurrence of event n(%)*a	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
Duration for events (days)*b				
Number of event	5	2	2	0
Median	36.0	16.5	24.5	
Min-Max	21 - 95	12 - 21	24 - 25	
Mean (Std Dev.)	43.6 (30.5)	16.5 (6.4)	24.5 (0.7)	
Outcome, number of event				
Recovered/Resolved	5	1	2	0
Recovering/Resolving	0	1	0	0
Not Recovered/Not Resolved	2	0	1	1
Arterial thromboembolic events n(%)	**6 (6.7)**	**1 (1.1)**	**2 (2.2)**	**0**
Time to first occurrence (days)				
n	6	1	2	0
Median	83.0	87.0	96.5	
Min-Max	37 - 108	87 - 87	69 - 124	
Mean (Std Dev.)	79.8 (24.7)	87.0	96.5 (38.9)	
Recurrence of event n(%)*a	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
Duration for events (days)*b				
Number of event	2	0	0	0
Median	18.5			
Min-Max	1 - 36			
Mean (Std Dev.)	18.5 (24.7)			
Outcome, number of event				
Recovered/Resolved	2	0	0	0
Not Recovered/Not Resolved	4	1	1	0
Recovered/Resolved With Sequelae	0	0	1	0

Abbreviations: GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; Max = maximum, Min = minimum, N = number of treated patients; n = number of patients with treatment-emergent adverse event of special interest; Std Dev = standard deviation; TEAE = treatment-emergent adverse event.

*a - Recurrence rate is calculated as number of patients with at least one recurrence of event/ number of patients with at least one TEAE of Special Interest.

*b - For any grade events, the duration is for events which were recovered/resolved. The duration is defined as the time from the start date to the date of recovered/resolved. For Grade ≥ 3 events, the duration is defined as the time from the start date of grade is 3 or above to the end date of the TEAE which grade is 3.

表 2.7.4.2-46 治験薬との因果関係を否定できない血栓塞栓関連事象の発現までの期間、再発率、持続期間、及び転帰（安全性解析対象集団 ー JFCM 試験：第 2 相パート）

	GC+N N = 90	GC N = 91
Venous thromboembolic events n(%)	**5 (5.6)**	**1 (1.1)**
Time to first occurrence (days)		
n	5	1
Median	42.0	84.0
Min-Max	37 - 87	84 - 84
Mean (Std Dev.)	50.0 (20.8)	84.0
Recurrence of event n(%)*a	0 (0.0)	0 (0.0)
Duration for events (days)*b		
Number of event	5	2
Median	36.0	24.5
Min-Max	21 - 95	24 - 25
Mean (Std Dev.)	43.6 (30.5)	24.5 (0.7)
Outcome, number of event		
Recovered/Resolved	5	2
Not Recovered/Not Resolved	2	0
Arterial thromboembolic events n(%)	**4 (4.4)**	**1 (1.1)**
Time to first occurrence (days)		
n	4	1
Median	83.0	69.0
Min-Max	37 - 97	69 - 69
Mean (Std Dev.)	75.0 (26.4)	69.0
Recurrence of event n(%)*a	0 (0.0)	0 (0.0)
Duration for events (days)*b		
Number of event	1	0
Median	36.0	
Min-Max	36 - 36	
Mean (Std Dev.)	36.0	
Outcome, number of event		
Recovered/Resolved	1	0
Not Recovered/Not Resolved	3	0
Recovered/Resolved With Sequelae	0	1

Abbreviations: GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; Max = maximum, Min = minimum, N = number of treated patients; n = number of patients with treatment-emergent adverse event of special interest; Std Dev = standard deviation; TEAE = treatment-emergent adverse event..

*a - Recurrence rate is calculated as number of patients with at least one recurrence of event/ number of patients with at least one TEAE of Special Interest.

*b - For events which were recovered/resolved. The duration is defined as the time from the start date to the date of recovered/resolved.

2.7.4.2.1.6.1.3 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）

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。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［JFCB 試験 CSR IDMC 議事録（第 5.3.5.4.2 項）］。

IDMC は、治験依頼者の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）に基づく非致死的及び死亡に至った重篤な血栓塞栓関連事象のデータ、並びに臨床データベースに基づく死因を問わないすべての死亡のデータをレビューし、本勧告に至った。また、本勧告は、同一の IDMC が監視を行った JFCC 試験のデータも検討したうえで行われた。

重篤な有害事象の調査に基づく重篤な血栓塞栓関連事象（治験依頼者及び IDMC による調査）

IDMC のレビューに使用されたデータ及び治験期間中に特定された重篤な血栓塞栓関連事象の要約を表 2.7.4.2-47 に示す。

これらのデータは、PC+N 群で血栓塞栓関連事象及び死亡に至った血栓塞栓関連事象が一貫して多く発現しているエビデンスを示すものであった。

死亡に至った血栓塞栓関連事象が多かった主な原因は、本レビュー時点で診断未確定又は「血栓塞栓症に関連する潜在的な可能性がある事象」と判断された事象、すなわち、血栓塞栓関連事象と確定はされていないが、入手可能であったデータからはその関連が疑われる可能性のある症例（多くは原因不明の死亡）によるものであった。

表 2.7.4.2-47 IDMC のレビューにより治験期間中に特定された重篤な血栓塞栓関連事象の要約（JFCB 試験）

Meeting	Data Source	Data Point	Outcome	PC+N n (%)	PC n (%)
1	SAE Database	Arterial Thromboembolic Events	Fatal Non-fatal	1 2	0 0
2	SAE Database	Number of pts.		159.5[a]	159.5[a]
		Thromboembolic SAEs	All Fatal	15 (9.4) 6 (3.8)	5 (3.1) 1 (0.6)
3[b]	SAE Database	Number of pts.		181[a]	181[a]
		Thromboembolic SAEs	All Fatal	18 (9.9) 10 (5.5)	7 (3.9) 2 (1.1)
4	SAE Database	Number of pts.		215.5[a]	215.5[a]
		Thromboembolic SAEs	All Fatal	20 (9.3) 10 (4.6)	10 (4.6) 4 (1.9)
5	SAE Database	Number of pts.		259[a]	259[a]
		Thromboembolic SAEs	Non-fatal Fatal	26 (10.0) 14 (5.4)	12 (4.6) 5 (1.9)
	Clinical Database	Number of pts.		214	220
		Deaths	All	37 (17.3)	29 (13.2)
6	SAE Database	Number of pts.		297.5[a]	297.5[a]
		Thromboembolic SAEs	Non-fatal Fatal	31 (10.4) 16 (5.4)	12 (4.0) 5 (1.7)
	SAE Database	Number of pts.		303.5[a]	303.5[a]
		Thromboembolic SAEs	Non-fatal Fatal	32 (10.5) 16 (5.3)	15 (4.9) 6 (2.0)
	Clinical Database	Number of pts.		259	266
		Deaths	All	47 (18.1)	36 (13.5)

Abbreviations: IDMC = Independent Data Monitoring Committee; n = number of patients in category; PC = pemetrexed and cisplatin; PC+N = necitumumab in combination with pemetrexed and cisplatin; pts = patients; SAE = serious adverse event.

a Based on total number of randomized patients at time of data cut, assuming equal randomization between arms

b Date of delivery of safety package, no meeting held.

データカットオフ時点で治験依頼者が特定した重篤な血栓塞栓関連事象の要約を表 2.7.4.2-48 に示す。

表 2.7.4.2-48 に示した事象は、治験依頼者の医薬品安全性部門及び IDMC が、安全性データベースに基づく重篤な有害事象の継続的な調査中に、血栓塞栓関連事象及び「血栓塞栓症に関連する潜在的な可能性がある事象」を特定するために用いた分類に基づいて示されている。

安全性データベースに基づき治験依頼者が特定した重篤な血栓塞栓関連事象の発現割合は、PC+N 群及び PC 群（以下同順）でそれぞれ 14.5%及び 7.4%、このうち死亡に至った事象の発現割合はそれぞれ 5.6%及び 2.9%であった。

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」とされた死亡に至った症例［12 例（3.9%）、3 例（1.0%）］の一覧を、第 5.3.5.3.1 項、Table APP.2.7.4.7.44 に示す。

表 2.7.4.2-48 治験依頼者による重篤な有害事象の調査により特定された重篤な血栓塞栓関連事象の要約（JFCB 試験）

	PC+N Overall N = 304 n (%)	PC+N Ctx Phase Only N = 304 n (%)	PC N = 312 n (%)
Patients with any thromboembolic AE	44 (14.5)	38 (12.5)	23 (7.4)
Any fatal event	17 (5.6)	16 (5.3)	9 (2.9)
Venous thromboembolic AE	20 (6.6)	15 (4.9)	10 (3.2)
Any fatal venous event	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)
Arterial thromboembolic AE	13 (4.3)	13 (4.3)	10 (3.2)
Any fatal arterial event	4 (1.3)	4 (1.3)	4 (1.3)
'Potential' thromboembolic AE[a]	12 (3.9)	11 (3.6)	3 (1.0)
Any fatal 'potential' event	12 (3.9)	11 (3.6)	3 (1.0)

Abbreviations: AE = adverse event; Ctx = chemotherapy; N = number of treated patients; n = number of patients in category; PC = pemetrexed and cisplatin; PC+N = necitumumab in combination with pemetrexed and cisplatin.

[a] Events where there was no definite diagnosis made but with potential relationship to thromboembolism (mainly cases of unexplained death).

特に注目すべき有害事象の定義に基づく血栓塞栓関連事象

臨床データベースに報告された有害事象に基づく、血栓塞栓関連事象の要約を表 2.7.4.2-49 に示す。静脈血栓塞栓関連事象及び動脈血栓塞栓関連事象、並びに PC+N 群の 2 例以上の被験者で報告された基本語の発現割合を表 2.7.4.2-50 に示す。重篤な血栓塞栓関連事象及び死亡に至った重篤な血栓塞栓関連事象の発現割合を、それぞれ第 5.3.5.3.1 項、Table APP.2.7.4.7.63 及び Table APP.2.7.4.7.65 に示す。また、これらの事象の試験フェーズ（化学療法期及び継続期）別の発現割合を、それぞれ第 5.3.5.3.1 項、Table APP.2.7.4.7.64 及び Table APP.2.7.4.7.66 に示す。

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（PC+N 群 13.2%、PC 群 8.3%、以下同順）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%）。

表 2.7.4.2-49 特に注目すべき有害事象の定義に基づく血栓塞栓関連事象の要約（安全性解析対象集団 ー JFCB 試験）

AESI	PC+N N = 304 n (%)				PC N = 312 n (%)	
	Overall		Ctx Phase Only		Overall	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
静脈血栓塞栓関連事象	40 (13.2)	23 (7.6)	33 (10.9)	19 (6.3)	26 (8.3)	11 (3.5)
死亡に至った事象	3 (1.0)	3 (1.0)	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (1.3)	4 (1.3)
動脈血栓塞栓関連事象	14 (4.6)	8 (2.6)	13 (4.3)	8 (2.6)	18 (5.8)	11 (3.5)
死亡に至った事象	3 (1.0)	3 (1.0)	3 (1.0)	3 (1.0)	5 (1.6)	5 (1.6)

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; Ctx = chemotherapy; N = number of treated patients; n = number of patients in category; PC = pemetrexed and cisplatin; PC+N = necitumumab in combination with pemetrexed and cisplatin.

表 2.7.4.2-50 血栓塞栓関連事象及び PC+N 群の 2 例以上の被験者で報告された基本語の発現割合（安全性解析対象集団 ー JFCB 試験）

AESI/ MedDRA Preferred Term	PC+N N = 304 n (%)				PC N = 312 n (%)	
	Overall		Ctx Phase Only		Overall	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
静脈血栓塞栓関連事象	**40 (13.2)**	**23 (7.6)**	**33 (10.9)**	**19 (6.3)**	**26 (8.3)**	**11 (3.5)**
肺塞栓症	20 (6.6)	14 (4.6)	16 (5.3)	10 (3.3)	15 (4.8)	9 (2.9)
深部静脈血栓症	8 (2.6)	5 (1.6)	7 (2.3)	5 (1.6)	1 (0.3)	0
血栓症	4 (1.3)	1 (0.3)	4 (1.3)	1 (0.3)	4 (1.3)	1 (0.3)
鎖骨下静脈血栓症	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
血栓性静脈炎	2 (0.7)	0	2 (0.7)	0	2 (0.6)	0
動脈血栓塞栓関連事象	**14 (4.6)**	**8 (2.6)**	**13 (4.3)**	**8 (2.6)**	**18 (5.8)**	**11 (3.5)**
末梢動脈閉塞性疾患	3 (1.0)	1 (0.3)	3 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
狭心症	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (1.0)	1 (0.3)
虚血性脳卒中	2 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.3)	0	0
末梢血管塞栓症	2 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.3)	0	0
末梢性虚血	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.3)	0

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; Ctx = chemotherapy; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category; PC = pemetrexed and cisplatin; PC+N = necitumumab in combination with pemetrexed and cisplatin.
MedDRA v16.0.

2.7.4.2.1.6.1.4 その他の第 1 相及び第 2 相試験

2.7.4.2.1.6.1.4.1 Sq CLC を対象とした外国第 2 相試験（JFCL 試験）

JFCL 試験で認められた静脈血栓塞栓関連事象及び動脈血栓塞栓関連事象、並びに各基本語の発現割合を表 2.7.4.2-51 に示す。

静脈血栓塞栓関連事象の発現割合は、TC+N 群及び TC 群でそれぞれ 3.8%及び 3.6%であった。グレード 3 以上の肺塞栓症が TC+N 群の 2 例（1.9%）に認められ、うち 1 例は死亡に至った事象であった。本事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断された。

動脈血栓塞栓関連事象の発現割合はそれぞれ 2.8%及び 3.6%であった。グレード 3 以上の心筋梗塞が TC+N 群の 2 例（1.9%）に認められた。

表 2.7.4.2-51 血栓塞栓関連事象及び各基本語の発現割合（安全性解析対象集団 ー JFCL 試験）

	TC+N N = 106 n (%)		TC N = 55 n (%)	
AESI/	**Overall**		**Overall**	
MedDRA Preferred Term	**Any Grade**	**Grade ≥3**	**Any Grade**	**Grade ≥3**
静脈血栓塞栓関連事象	**4 (3.8)**	**2 (1.9)**	**2 (3.6)**	**2 (3.6)**
肺塞栓症	2 (1.9)	2 (1.9)	1 (1.8)	1 (1.8)
深部静脈血栓症	1 (0.9)	0	1 (1.8)	1 (1.8)
肺静脈血栓症	1 (0.9)	0	0	0
動脈血栓塞栓関連事象	**3 (2.8)**	**2 (1.9)**	**2 (3.6)**	**0**
心筋梗塞	2 (1.9)	2 (1.9)	0	0
大動脈血栓症	1 (0.9)	0	0	0
脳虚血	0	0	1 (1.8)	0
心電図 T 波逆転	0	0	1 (1.8)	0

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category; TC = paclitaxel and carboplatin; TC+N = necitumumab with paclitaxel and carboplatin.
MedDRA v16.0.

2.7.4.2.1.6.1.4.2 Sq CLC を対象とした外国第 2 相試験（JFCK 試験）

JFCK 試験で認められた静脈血栓塞栓関連事象及び動脈血栓塞栓関連事象、並びに各基本語の発現割合を表 2.7.4.2-52 に示す。

静脈血栓塞栓関連事象の発現割合は 11.5%であった。内訳（基本語）は、4 例（6.6%）が肺塞栓症であり、うち 2 例（3.3%）の事象がグレード 3 以上であった。また、2 例（3.3%）は頚静脈血栓症であったが、いずれの事象もグレード 3 未満であった。1 例（1.6%）が肺塞栓症で死亡した（グレード 5）。本被験者の死亡は、すべての治験薬との因果関係を否定できないと判断された。

動脈血栓塞栓関連事象の発現割合は 16.4%であった。内訳（基本語）は、2 例（3.3%）が大動脈血栓症であり、うち 1 例（1.6%）の事象がグレード 3 以上であった。また、2 例（3.3%）は塞栓症であり、うち 1 例（1.6%）の事象がグレード 3 以上であった。1 例（1.6%）が心筋梗塞で死亡した（グレード 5）。この被験者は、心血管系のリスク因子（心筋梗塞、冠動脈疾患、糖尿病の既往歴あり、かつ喫煙者）があり、治験担当医師により死亡は治験薬との因果関係がないと判断された。

表 2.7.4.2-52 血栓塞栓関連事象及び各基本語の発現割合（安全性解析対象集団 － JFCK 試験）

AESI/ MedDRA Preferred Term	GC+N N = 61 n (%) Overall Any Grade	GC+N N = 61 n (%) Overall Grade ≥3
静脈血栓塞栓関連事象	**7 (11.5)**	**3 (4.9)**
肺塞栓症	4 (6.6)	2 (3.3)
頚静脈血栓症	2 (3.3)	0
頚静脈拡張	1 (1.6)	0
上大静脈症候群	1 (1.6)	1 (1.6)
動脈血栓塞栓関連事象	**10 (16.4)**	**4 (6.6)**
大動脈血栓症	2 (3.3)	1 (1.6)
塞栓症	2 (3.3)	1 (1.6)
脳血管発作	1 (1.6)	0
腸管虚血	1 (1.6)	1 (1.6)
虚血性脳卒中	1 (1.6)	0
心筋梗塞	1 (1.6)	1 (1.6)
心筋虚血	1 (1.6)	0
末梢動脈血栓症	1 (1.6)	0
トロポニン I 増加	1 (1.6)	0

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.
MedDRA v16.0.

2.7.4.2.1.6.1.4.3 転移性結腸・直腸癌患者を対象とした外国第 2 相試験（JFCD 試験）

JFCD 試験で認められた静脈血栓塞栓関連事象及び動脈血栓塞栓関連事象、並びに各基本語の発現割合を表 2.7.4.2-53 に示す。

静脈血栓塞栓関連事象の発現割合は 11.4%であった。内訳（基本語）は、2 例（4.5%）が医療機器関連の血栓症であり、うち 1 例の事象がグレード 3 であった。2 例（4.5%）は、いずれもグレード 2 のネシツムマブとの因果関係のない深部静脈血栓症であった。また、2 例（4.5%）はいずれもグレード 2 のネシツムマブとの因果関係のない頚静脈血栓症であった。その他、1 例（2.3%）にグレード 3 のネシツムマブとの因果関係のない血栓症が認められた。

動脈血栓塞栓関連事象を発現した被験者は 1 例（2.3%）であった。本被験者の事象は、グレード 3 のネシツムマブとの因果関係のない脳血管発作であった。

表 2.7.4.2-53 血栓塞栓関連事象及び各基本語の発現割合（安全性解析対象集団 ー JFCD 試験）

AESI/ MedDRA Preferred Term	Necitumumab plus mFolfox-6 N = 44 n (%)	
	Overall	
	Any Grade	Grade ≥3
静脈血栓塞栓関連事象	**5 (11.4)**	**2 (4.5)**
深部静脈血栓症	2 (4.5)	0
頚静脈血栓症	2 (4.5)	0
医療機器関連の血栓症	2 (4.5)	1 (2.3)
血栓症	1 (2.3)	1 (2.3)
動脈血栓塞栓関連事象	**1 (2.3)**	**1 (2.3)**
脳血管発作	1 (2.3)	1 (2.3)

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; mFolfox-6 = modified FOLFOX-6 (5-fluorouracil, folinic acid/leucovorin, and oxaliplatin); N = number of treated patients; n = number of patients in category.
MedDRA v16.0.

2.7.4.2.1.6.1.4.4 進行固形癌患者を対象とした外国第 2 相試験（JFCJ 試験）

JFCK 試験で認められた静脈血栓塞栓関連事象及び動脈血栓塞栓関連事象、並びに各基本語の発現割合を表 2.7.4.2-54 に示す。

静脈血栓塞栓関連事象の発現割合は 11.1%で、いずれもコホート 1 の被験者であった。内訳（基本語）は、深部静脈血栓症及び肺塞栓症が各 1 例（5.6%）であり、肺塞栓症はグレード 3 以上の事象であった。

動脈血栓塞栓関連事象の発現割合は 5.6%であった。内訳（基本語）は、コホート 1 の 1 例（5.6%）に急性心筋梗塞、コホート 2 の 1 例（5.9%）に虚血性脳卒中が認められた。いずれの事象もグレード 3 以上であった。

表 2.7.4.2-54 血栓塞栓関連事象及び各基本語の発現割合（安全性解析対象集団 ー JFCJ 試験）

AESI/ MedDRA Preferred Term	Cohort 1 N = 18 n (%)		Cohort 2 N = 17 n (%)	
	Overall		Overall	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
静脈血栓塞栓関連事象	**2 (11.1)**	**1 (5.6)**	**0**	**0**
深部静脈血栓症	1 (5.6)	0	0	0
肺塞栓症	1 (5.6)	1 (5.6)	0	0
動脈血栓塞栓関連事象	**1 (5.6)**	**1 (5.6)**	**1 (5.9)**	**1 (5.9)**
急性心筋梗塞	1 (5.6)	1 (5.6)	0	0
虚血性脳卒中	0	0	1 (5.9)	1 (5.9)

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.
MedDRA v16.0.

2.7.4.2.1.6.1.4.5 進行固形癌患者を対象とした国内第 1 相試験（JFCA 試験）

JFCA 試験では、血栓塞栓関連事象の報告はなかった。

2.7.4.2.1.6.1.4.6 進行固形癌患者を対象とした外国第 1 相試験（JFCE 試験）

JFCE 試験の A 群で認められた静脈血栓塞栓関連事象及び動脈血栓塞栓関連事象、並びに各基本語の発現割合を表 2.7.4.2-55 に示す。

A 群（ネシツムマブ週 1 回投与）では、コホート 6（1000 mg）の 8 例中 1 例（12.5%）に静脈血栓塞栓関連事象が認められた。本事象は深部静脈血栓症（基本語）であり、グレード 3 未満であった。また、コホート 1（100 mg）の 4 例中 1 例（25.0%）に動脈血栓塞栓関連事象が認められた。本事象はグレード 3 以上の脳血管発作（基本語）であった。

B 群（ネシツムマブ 2 週間に 1 回投与）では、血栓塞栓関連事象を発現した被験者はいなかった。

表 2.7.4.2-55　血栓塞栓関連事象及び各基本語の発現割合（安全性解析対象集団 ー JFCE 試験：A 群）

	Cohort 1 (100 mg) N = 4 n (%)		**Cohort 2 (200 mg) N = 3 n (%)**		**Cohort 3 (400 mg) N = 3 n (%)**		**Cohort 4 (600 mg) N = 3 n (%)**		**Cohort 5 (800 mg) N = 7 n (%)**		**Cohort 6 (1000 mg) N = 8 n (%)**	
	Overall		**Overall**		**Overall**		**Overall**		**Overall**		**Overall**	
AESI/ MedDRA Preferred Term	**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	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (12.5)**	**0**
深部静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
動脈血栓塞栓関連事象	**1 (25.0)**	**1 (25.0)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
脳血管発作	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.
MedDRA v16.0.

2.7.4.2.1.6.2 結膜炎関連事象

2.7.4.2.1.6.2.1 Sq CLC を対象とした外国第 3 相試験（JFCC 試験）

JFCC 試験で認められた結膜炎関連事象及び GC+N 群の 2 例以上の被験者で報告された基本語の発現割合を表 2.7.4.2-56 に示す。

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。

表 2.7.4.2-56 結膜炎関連事象及び GC+N 群の 2 例以上の被験者で報告された基本語の発現割合（安全性解析対象集団 － JFCC 試験）

	GC+N N = 538 n (%)				GC N = 541 n (%)	
	Overall		Ctx Phase Only		Overall	
AESI/ MedDRA Preferred Term	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
結膜炎関連事象	**40 (7.4)**	**2 (0.4)**	**30 (5.6)**	**0**	**12 (2.2)**	**0**
結膜炎	23 (4.3)	2 (0.4)	16 (3.0)	0	1 (0.2)	0
眼刺激	3 (0.6)	0	2 (0.4)	0	0	0
霧視	3 (0.6)	0	2 (0.4)	0	2 (0.4)	0
細菌性結膜炎	2 (0.4)	0	1 (0.2)	0	0	0
眼乾燥	2 (0.4)	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
視力低下	2 (0.4)	0	2 (0.4)	0	2 (0.4)	0

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; Ctx = chemotherapy; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.
MedDRA v16.0.

2.7.4.2.1.6.2.2 Sq CLC を対象とした国内第 1b/2 相試験（JFCM 試験）

<u>第 1b 相パート</u>

第 1b 相パートでは、結膜炎関連事象は、コホート 1 の 1 例（33.3%）及びコホート 2 の 1 例（16.7%）に認められた。内訳は、コホート 1 でグレード 1 の結膜炎（治験薬との因果関係なし）、コホート 2 でグレード 2 の結膜炎（治験薬との因果関係を否定できない）であった。

<u>第 2 相パート</u>

第 2 相パートで認められた結膜炎関連事象及び各基本語の発現割合を表 2.7.4.2-57 に示す。結膜炎関連事象の発現までの期間、再発率、持続期間、転帰の要約を、治験薬との因果関係を問わない事象及び治験薬との因果関係を否定できない事象について、それぞれ表 2.7.4.2-58 及び表 2.7.4.2-59 に示す。

結膜炎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 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。いずれかの投

与群で 2 例以上に認められた基本語は、結膜炎のみであった（7.8%、1.1%）。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。

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、それぞれ 6.7%及び 1.1%であった。

結膜炎関連事象の発現までの期間の中央値は、GC+N 群及び GC 群でそれぞれ 88.5 日及び 62.0 日であった。持続期間の中央値は、それぞれ 19.0 日及び 12.0 日、転帰は GC+N 群の 1 例を除き全例が回復であった。再発は GC+N 群の 1 例に認められた。

表 2.7.4.2-57 結膜炎関連事象及び各基本語の発現割合
（安全性解析対象集団 － JFCM 試験：第 2 相パート）

	GC+N N = 90 n (%)				**GC N = 91 n (%)**	
	Overall		**Ctx Phase Only**		**Overall**	
AESI/ MedDRA Preferred Term	**Any Grade**	**Grade ≥3**	**Any Grade**	**Grade ≥3**	**Any Grade**	**Grade ≥3**
結膜炎関連事象	**10 (11.1)**	**1 (1.1)**	**8 (8.9)**	**0**	**2 (2.2)**	**0**
結膜炎	7 (7.8)	0	5 (5.6)	0	1 (1.1)	0
結膜出血	1 (1.1)	0	0	0	0	0
涙小管炎	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0
眼乾燥	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	0	0
眼脂	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	0	0
角膜損傷	1 (1.1)	0	0	0	0	0
流涙増加	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	0	0
眼感染	0	0	0	0	1 (1.1)	0

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; Ctx = chemotherapy; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.
MedDRA v19.1

表 2.7.4.2-58 治験薬との因果関係を問わない結膜炎関連事象の発現までの期間、再発率、持続期間、及び転帰（安全性解析対象集団 ー JFCM 試験：第 2 相パート）

	GC+N N = 90		GC N = 91	
	Any Grade	**Grade ≥ 3**	**Any Grade**	**Grade ≥ 3**
Conjunctivitis n(%)	**10 (11.1)**	**1 (1.1)**	**2 (2.2)**	**0**
Time to first occurrence (days)				
n	10	1	2	0
Median	88.5	121.0	62.0	
Min-Max	7 - 245	121 - 121	37 - 87	
Mean (Std Dev.)	87.1 (66.5)	121.0	62.0 (35.4)	
Recurrence of event n(%)*a	1 (10.0)	0	0	0
Duration for events (days)*b				
Number of event	13	1	2	0
Median	19.0	8.0	12.0	
Min-Max	4 - 279	8 - 8	9 - 15	
Mean (Std Dev.)	44.4 (72.8)	8.0	12.0 (4.2)	
Outcome, number of event				
Recovered/Resolved	13	1	2	0
Not Recovered/Not Resolved	1	0	0	0

Abbreviations: GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; Max = maximum, Min = minimum, N = number of treated patients; n = number of patients with treatment-emergent adverse event of special interest; Std Dev = standard deviation; TEAE = treatment-emergent adverse event.

*a - Recurrence rate is calculated as number of patients with at least one recurrence of event/ number of patients with at least one TEAE of Special Interest.

*b - For any grade events, the duration is for events which were recovered/resolved. The duration is defined as the time from the start date to the date of recovered/resolved. For Grade ≥ 3 events, the duration is defined as the time from the start date of grade is 3 or above to the end date of the TEAE which grade is 3.

表 2.7.4.2-59 治験薬との因果関係を否定できない結膜炎関連事象の発現までの期間、再発率、持続期間、及び転帰（安全性解析対象集団 ー JFCM 試験：第 2 相パート）

	GC+N N = 90	GC N = 91
Conjunctivitis n(%)	**6 (6.7)**	**1 (1.1)**
Time to first occurrence (days)		
n	6	1
Median	78.0	87.0
Min-Max	24 - 93	87 - 87
Mean (Std Dev.)	66.8 (29.8)	87.0
Recurrence of event n(%)*a	0	0
Duration for events (days)*b		
Number of event	8	1
Median	33.5	9.0
Min-Max	8 - 279	9 - 9
Mean (Std Dev.)	62.3 (89.9)	9.0
Outcome, number of event		
Recovered/Resolved	8	1

Abbreviations: GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; Max = maximum, Min = minimum, N = number of treated patients; n = number of patients with treatment-emergent adverse event of special interest; Std Dev = standard deviation; TEAE = treatment-emergent adverse event.

*a - Recurrence rate is calculated as number of patients with at least one recurrence of event/ number of patients with at least one TEAE of Special Interest.

*b - For events which were recovered/resolved. The duration is defined as the time from the start date to the date of recovered/resolved.

2.7.4.2.1.6.2.3 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）

JFCB 試験で認められた結膜炎関連事象及び PC+N 群の 2 例以上の被験者で報告された基本語の発現割合を表 2.7.4.2-60 に示す。

結膜炎関連事象の発現割合は、PC+N 群及び PC 群でそれぞれ 16.4%及び 11.5%であった。PC+N 群では、グレード 3 以上の事象が発現した被験者はいなかった。

表 2.7.4.2-60 結膜炎関連事象及び PC+N 群の 2 例以上の被験者で報告された基本語の発現割合（安全性解析対象集団 － JFCB 試験）

AESI/ MedDRA Preferred Term	PC+N N = 304 n (%)				PC N = 312 n (%)	
	Overall		Ctx Phase Only		Overall	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
結膜炎関連事象	**50 (16.4)**	**0**	**45 (14.8)**	**0**	**36 (11.5)**	**1 (0.3)**
結膜炎	31 (10.2)	0	26 (8.6)	0	6 (1.9)	0
眼乾燥	4 (1.3)	0	4 (1.3)	0	2 (0.6)	0
流涙増加	4 (1.3)	0	4 (1.3)	0	17 (5.4)	0
霧視	4 (1.3)	0	4 (1.3)	0	5 (1.6)	0
視力障害	3 (1.0)	0	2 (0.7)	0	1 (0.3)	0
眼刺激	2 (0.7)	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0
眼そう痒症	2 (0.7)	0	1 (0.3)	0	0	0
眼充血	2 (0.7)	0	1 (0.3)	0	0	0
眼窩周囲浮腫	2 (0.7)	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; Ctx = chemotherapy; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category; PC = pemetrexed and cisplatin; PC+N = necitumumab in combination with pemetrexed and cisplatin.
MedDRA v16.0.

2.7.4.2.1.6.2.4 その他の第 1 相及び第 2 相試験

2.7.4.2.1.6.2.4.1 Sq CLC を対象とした外国第 2 相試験（JFCL 試験）

JFCL 試験で認められた結膜炎関連事象及び TC+N 群の 2 例以上の被験者で報告された基本語の発現割合を表 2.7.4.2-61 に示す。

結膜炎関連事象の発現割合は、TC+N 群及び TC 群でそれぞれ 9.4%及び 5.5%であった。両投与群ともに、グレード 3 以上の事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-61 結膜炎関連事象及び TC+N 群の 2 例以上の被験者で報告された基本語の発現割合
（安全性解析対象集団 － JFCL 試験）

AESI/ MedDRA Preferred Term	TC+N N = 106 n (%)		TC N = 55 n (%)	
	Overall		Overall	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
結膜炎関連事象	**10 (9.4)**	**0**	**3 (5.5)**	**0**
結膜炎	6 (5.7)	0	0	0
眼乾燥	3 (2.8)	0	0	0
霧視	2 (1.9)	0	3 (5.5)	0

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category; TC = paclitaxel and carboplatin; TC+N = necitumumab with paclitaxel and carboplatin.
MedDRA v16.0.

2.7.4.2.1.6.2.4.2 Sq CLC を対象とした外国第 2 相試験（JFCK 試験）

JFCK 試験で認められた結膜炎関連事象及び 2 例以上の被験者で報告された基本語の発現割合を表 2.7.4.2-62 に示す。

結膜炎関連事象の発現割合は 16.4%であった。グレード 3 以上の事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-62 結膜炎関連事象及び 2 例以上の被験者で報告された基本語の発現割合
（安全性解析対象集団 － JFCK 試験）

AESI/ MedDRA Preferred Term	GC+N N = 61 n (%)	
	Overall	
	Any Grade	Grade ≥3
結膜炎関連事象	**10 (16.4)**	**0**
結膜炎	5 (8.2)	0
眼乾燥	3 (4.9)	0
視力低下	2 (3.3)	0

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.
MedDRA v16.0.

2.7.4.2.1.6.2.4.3 転移性結腸・直腸癌患者を対象とした外国第 2 相試験（JFCD 試験）

JFCD 試験で認められた結膜炎関連事象及び 2 例以上の被験者で報告された基本語の発現割合を表 2.7.4.2-63 に示す。

結膜炎関連事象の発現割合は 36.4%であった。グレード 3 以上の事象は、1 例（2.3%）に認められたのみであった。

表 2.7.4.2-63 結膜炎関連事象及び 2 例以上の被験者で報告された基本語の発現割合
（安全性解析対象集団 ー JFCD 試験）

AESI/ MedDRA Preferred Term	Necitumumab plus mFolfox-6 N = 44 n (%)	
	Overall	
	Any Grade	Grade ≥3
結膜炎関連事象	**16 (36.4)**	**1 (2.3)**
結膜炎	11 (25.0)	1 (2.3)
眼乾燥	2 (4.5)	0
眼の異物感	2 (4.5)	0

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; mFolfox-6 = modified FOLFOX-6 (5-fluorouracil, folinic acid/leucovorin, and oxaliplatin); MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.
MedDRA v16.0.

2.7.4.2.1.6.2.4.4 進行固形癌患者を対象とした外国第 2 相試験（JFCJ 試験）

JFCJ 試験で認められた結膜炎関連事象及び 2 例以上の被験者で報告された基本語の発現割合を表 2.7.4.2-64 に示す。

結膜炎関連事象の発現割合は 17.1%［コホート 1：3 例（16.7%）及びコホート 2：3 例（17.6%）］であった。グレード 3 以上の事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-64 結膜炎関連事象及び 2 例以上の被験者で報告された基本語の発現割合
（安全性解析対象集団 ー JFCJ 試験）

AESI/ MedDRA Preferred Term	Cohort 1 N = 18 n (%)		Cohort 2 N = 17 n (%)	
	Overall		Overall	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
結膜炎関連事象	**3 (16.7)**	**0**	**3 (17.6)**	**0**
霧視	1 (5.6)	0	2 (11.8)	0
視力低下	0	0	2 (11.8)	0

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.
MedDRA v16.0.

2.7.4.2.1.6.2.4.5 進行固形癌患者を対象とした国内第 1 相試験（JFCA 試験）

JFCA 試験で認められた結膜炎関連事象及び各基本語の発現割合を表 2.7.4.2-65 に示す。

結膜炎関連事象は、ネシツムマブ 600 mg を 3 週ごと（Day 1 及び Day 8）に投与で 3 例中 1 例（33.3%）、ネシツムマブ 800 mg を 2 週ごとに投与で 6 例中 1 例（16.7%）に認められた。ネシツムマブ 800 mg を 3 週ごと（Day 1 及び Day 8）に投与では認められなかった。内訳（基本語）は、ネシツムマブ 600 mg を 3 週ごと（Day 1 及び Day 8）に投与の 1 例に眼乾燥及び眼窩周囲浮

腫、ネシツムマブ 800 mg を 2 週ごとに投与の 1 例に眼乾燥及び眼脂が認められた。グレード 3 以上の事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-65 結膜炎関連事象及び各基本語の発現割合
（安全性解析対象集団 － JFCA 試験）

	600 mg q3w N = 3 n (%)		800 mg q2w N = 6 n (%)		800 mg q3w N = 6 n (%)	
	Overall		Overall		Overall	
AESI/ MedDRA Preferred Term	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
結膜炎関連事象	**1 (33.3)**	**0**	**1 (16.7)**	**0**	**0**	**0**
眼乾燥	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0	0	0
眼脂	0	0	1 (16.7)	0	0	0
眼窩周囲浮腫	1 (33.3)	0	0	0	0	0

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category; q2w = every 2 weeks; q3w = every 3 weeks.
MedDRA v16.0.

2.7.4.2.1.6.2.4.6 進行固形癌患者を対象とした外国第 1 相試験（JFCE 試験）

JFCE 試験の A 群で認められた結膜炎関連事象及び各基本語の発現割合を表 2.7.4.2-66 に示す。

A 群（ネシツムマブ週 1 回投与）では、コホート 2（200 mg）の 3 例中 1 例（33.3%）、コホート 3（400 mg）の 3 例中 1 例（33.3%）、コホート 5（800 mg）の 7 例中 2 例（28.6%）、及びコホート 6（1000 mg）の 8 例中 1 例（12.5%）に結膜炎関連事象が認められた。グレード 3 以上の事象は認められなかった。

B 群（ネシツムマブ 2 週間に 1 回投与）では、コホート 5（800 mg）の 7 例中 1 例（14.3%）に視力障害（基本語）が認められた。グレード 3 以上の事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-66 結膜炎関連事象及び各基本語の発現割合（安全性解析対象集団 ー JFCE 試験：A 群）

	Cohort 1 (100 mg) N = 4 n (%)		Cohort 2 (200 mg) N = 3 n (%)		Cohort 3 (400 mg) N = 3 n (%)		Cohort 4 (600 mg) N = 3 n (%)		Cohort 5 (800 mg) N = 7 n (%)		Cohort 6 (1000 mg) N = 8 n (%)	
	Overall		Overall		Overall		Overall		Overall		Overall	
AESI/ MedDRA Preferred Term	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
結膜炎関連事象	**0**	**0**	**1 (33.3)**	**0**	**1 (33.3)**	**0**	**0**	**0**	**2 (28.6)**	**0**	**1 (12.5)**	**0**
眼乾燥	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	2 (28.6)	0	0	0
眼瞼炎	0	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0
角膜びらん	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.
MedDRA v16.0.

2.7.4.2.1.6.3 過敏症／注入に伴う反応関連事象

2.7.4.2.1.6.3.1 Sq CLC を対象とした外国第 3 相試験（JFCC 試験）

JFCC 試験で認められた過敏症／注入に伴う反応関連事象及び各基本語の発現割合を表 2.7.4.2-67 に示す。

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、内訳は、注入に伴う反応及び薬物過敏症がそれぞれ 1 例（0.2%）であった。

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。

なお、GC+N 群で過敏症／注入に伴う反応関連事象を発現した 8 例のうち、試験期間中に抗ネシツムマブ抗体（ADA）が検出された被験者は 2 例であった。このうち 1 例は、第 1 サイクルの Day 1 に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アナフィラキシー反応（基本語、グレード 1）を発現した。本被験者では、ベースライン及び試験開始 1 日目に ADA が検出された。別の 1 例は、第 4 サイクルの Day 8 に、ネシツムマブとの因果関係は否定されたが化学療法との因果関係を否定できないと判断された注入に伴う反応（基本語、グレード 1）を発現した。本被験者では、ベースライン及び試験開始 43 日目には ADA が検出されなかったが、追跡調査時に ADA が検出された。

表 2.7.4.2-67 過敏症／注入に伴う反応関連事象及び各基本語の発現割合
（安全性解析対象集団 － JFCC 試験）

	GC+N N = 538 n (%)				GC N = 541 n (%)	
	Overall		Ctx Phase Only		Overall	
AESI/ MedDRA Preferred Term	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
過敏症／注入に伴う反応関連事象	**8 (1.5)**	**2 (0.4)**	**8 (1.5)**	**2 (0.4)**	**11 (2.0)**	**0**
注入に伴う反応	5 (0.9)	1 (0.2)	5 (0.9)	1 (0.2)	7 (1.3)	0
薬物過敏症	2 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.6)	0
アナフィラキシー反応	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0
アナフィラキシー様反応	0	0	0	0	1 (0.2)	0

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; Ctx = chemotherapy; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.
MedDRA v16.0.

2.7.4.2.1.6.3.2 Sq CLC を対象とした国内第 1b/2 相試験（JFCM 試験）

第 1b 相パート

第 1b 相パートでは、過敏症／注入に伴う反応関連事象は認められなかった。

第 2 相パート

第 2 相パートで認められた過敏症／注入に伴う反応関連事象及び各基本語の発現割合を表 2.7.4.2-68 に示す。

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。過敏症／注入に伴う反応関連事象の初回の発現時期は、GC+N 群では第 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、GC 群では第 1 サイクルが 2 例及び第 2 サイクルが 2 例であった（JFCM 試験 CSR Figure JFCM 14.1、第 5.3.5.1.1 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。

なお、GC+N 群で過敏症／注入に伴う反応関連事象を発現した 4 例のうち、試験期間中に ADA が検出された被験者は 1 例であった。本被験者は、試験開始 48 日目にグレード 1 の注入に伴う反応を発現した。ネシツムマブ及び化学療法との因果関係は否定された。本被験者では、ベースライン、試験開始 48 日目の投与前、及び追跡調査時に ADA が検出された。

表 2.7.4.2-68 過敏症／注入に伴う反応関連事象及び各基本語の発現割合
（安全性解析対象集団 － JFCM 試験：第 2 相パート）

	GC+N N = 90 n (%)				GC N = 91 n (%)	
	Overall		Ctx Phase Only		Overall	
AESI/ MedDRA Preferred Term	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
過敏症／注入に伴う反応関連事象	**4 (4.4)**	**1 (1.1)**	**4 (4.4)**	**1 (1.1)**	**4 (4.4)**	**0**
注入に伴う反応	3 (3.3)	1 (1.1)	3 (3.3)	1 (1.1)	3 (3.3)	0
注入部位反応	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; Ctx = chemotherapy; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.
MedDRA v19.1.

2.7.4.2.1.6.3.3 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）

JFCB 試験で認められた過敏症／注入に伴う反応関連事象及び各基本語の発現割合を表 2.7.4.2-69 に示す。

過敏症／注入に伴う反応関連事象の発現割合は、PC+N 群及び PC 群でそれぞれ 2.0%及び 1.3%であった。グレード 3 以上の事象は認められなかった。

なお、PC+N 群で過敏症／注入に伴う反応関連事象を発現した 6 例のうち、試験期間中に ADA が検出された被験者はいなかった。

表 2.7.4.2-69 過敏症／注入に伴う反応関連事象及び各基本語の発現割合
（安全性解析対象集団 － JFCB 試験）

AESI/ MedDRA Preferred Term	PC+N N = 304 n (%)				PC N = 312 n (%)	
	Overall		Ctx Phase Only		Overall	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
過敏症／注入に伴う反応関連事象	**6 (2.0)**	**0**	**6 (2.0)**	**0**	**4 (1.3)**	**0**
薬物過敏症	4 (1.3)	0	4 (1.3)	0	3 (1.0)	0
注入に伴う反応	2 (0.7)	0	2 (0.7)	0	1 (0.3)	0

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; Ctx = chemotherapy; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category; PC = pemetrexed and cisplatin; PC+N = necitumumab in combination with pemetrexed and cisplatin.
MedDRA v16.0.

2.7.4.2.1.6.3.4 その他の第 1 相及び第 2 相試験

2.7.4.2.1.6.3.4.1 Sq CLC を対象とした外国第 2 相試験（JFCL 試験）

JFCL 試験で認められた過敏症／注入に伴う反応関連事象及び各基本語の発現割合を表 2.7.4.2-70 に示す。

過敏症／注入に伴う反応関連事象の発現割合は、TC+N 群群及び TC 群でそれぞれ 3.8%及び 9.1%であった。グレード 3 以上の事象は、全身性炎症反応症候群（基本語）が TC 群の 1 例（1.8%）に認められた。TC+N 群では、グレード 3 以上の事象は認められなかった。

なお、TC+N 群で過敏症／注入に伴う反応関連事象を発現した 4 例のうち、試験期間中に ADA が検出された被験者はいなかった。

表 2.7.4.2-70 過敏症／注入に伴う反応関連事象及び各基本語の発現割合
（安全性解析対象集団 － JFCL 試験）

AESI/ MedDRA Preferred Term	TC+N N = 106 n (%)		TC N = 55 n (%)	
	Overall		Overall	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
過敏症／注入に伴う反応関連事象	**4 (3.8)**	**0**	**5 (9.1)**	**1 (1.8)**
注入に伴う反応	3 (2.8)	0	2 (3.6)	0
舌浮腫	1 (0.9)	0	0	0
薬物過敏症	0	0	1 (1.8)	0
溶血	0	0	1 (1.8)	0
全身性炎症反応症候群	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category; TC = paclitaxel and carboplatin; TC+N = necitumumab with paclitaxel and carboplatin.
MedDRA v16.0.

2.7.4.2.1.6.3.4.2 Sq CLC を対象とした外国第 2 相試験（JFCK 試験）

JFCK 試験で認められた過敏症／注入に伴う反応関連事象及び各基本語の発現割合を表 2.7.4.2-71 に示す。

過敏症／注入に伴う反応関連事象の発現割合は 4.9%であった。いずれもグレード 3 以上であり、内訳（基本語）は、注入に伴う反応が 2 例（3.3%）、過敏症が 1 例（1.6%）に認められた。

なお、過敏症／注入に伴う反応関連事象を発現した 3 例のうち、試験期間中に ADA が検出された被験者はいなかった。

表 2.7.4.2-71 過敏症／注入に伴う反応関連事象及び各基本語の発現割合
（安全性解析対象集団 － JFCK 試験）

	GC+N **N = 61** **n (%)**	
AESI/	**Overall**	
MedDRA Preferred Term	**Any Grade**	**Grade ≥3**
過敏症／注入に伴う反応関連事象	**3 (4.9)**	**3 (4.9)**
注入に伴う反応	2 (3.3)	2 (3.3)
過敏症	1 (1.6)	1 (1.6)

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.
MedDRA v16.0.

2.7.4.2.1.6.3.4.3 転移性結腸・直腸癌患者を対象とした外国第 2 相試験（JFCD 試験）

JFCD 試験で認められた過敏症／注入に伴う反応関連事象及び各基本語の発現割合を表 2.7.4.2-72 に示す。

過敏症／注入に伴う反応関連事象の発現割合は 6.8%であった。グレード 3 以上の事象は認められなかった。内訳（基本語）は、いずれも過敏症であった。

なお、過敏症／注入に伴う反応関連事象を発現した 3 例のうち、試験期間中に ADA が検出された被験者はいなかった。

表 2.7.4.2-72 過敏症／注入に伴う反応関連事象及び各基本語の発現割合
（安全性解析対象集団 ー JFCD 試験）

AESI/ MedDRA Preferred Term	Necitumumab plus mFolfox-6 N = 44 n (%)	
	Overall	
	Any Grade	Grade ≥3
過敏症／注入に伴う反応関連事象	**3 (6.8)**	**0**
過敏症	3 (6.8)	0

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; mFolfox-6 = modified FOLFOX-6 (5-fluorouracil, folinic acid/leucovorin, and oxaliplatin); MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.
MedDRA v16.0.

2.7.4.2.1.6.3.4.4 進行固形癌患者を対象とした外国第 2 相試験（JFCJ 試験）

JFCJ 試験で認められた過敏症／注入に伴う反応関連事象及び各基本語の発現割合を表 2.7.4.2-73 に示す。

過敏症／注入に伴う反応関連事象の発現割合は 5.7%［コホート 1：1 例（5.6%）及びコホート 2：1 例（5.9%）］であった。グレード 3 以上の事象は認められなかった。内訳（基本語）は、コホート 1 の 1 例（5.6%）及びコホート 2 の 1 例（5.9%）に注入に伴う反応が認められた。

なお、過敏症／注入に伴う反応関連事象を発現した 2 例のうち、コホート 1 の 1 例で試験期間中に ADA が検出された。本被験者は、試験開始 64 日目にネシツムマブとの因果関係は否定されたが化学療法との因果関係を否定できないと判断されたグレード 1 の注入に伴う反応を発現した。本被験者では、追跡調査時に ADA が検出された。

表 2.7.4.2-73 過敏症／注入に伴う反応関連事象及び各基本語の発現割合
（安全性解析対象集団 ー JFCJ 試験）

AESI/ MedDRA Preferred Term	Cohort 1 N = 18 n (%)		Cohort 2 N = 17 n (%)	
	Overall		Overall	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
過敏症／注入に伴う反応関連事象	**1 (5.6)**	**0**	**1 (5.9)**	**0**
注入に伴う反応	1 (5.6)	0	1 (5.9)	0

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.
MedDRA v16.0.

2.7.4.2.1.6.3.4.5 進行固形癌患者を対象とした国内第 1 相試験（JFCA 試験）

JFCA 試験では、過敏症／注入に伴う反応関連事象を発現した被験者は認められなかった。

2.7.4.2.1.6.3.4.6 進行固形癌患者を対象とした外国第 1 相試験（JFCE 試験）

A 群（ネシツムマブ週 1 回投与）では、コホート 6（1000 mg）の 8 例中 1 例（12.5%）に過敏症／注入に伴う反応関連事象が認められた。内訳（基本語）は、アナフィラキシー反応及び薬物過敏症であった。グレード 3 以上の事象は認められなかった。

B 群（ネシツムマブ 2 週間に 1 回投与）では、コホート 6（1000 mg）の 9 例中 1 例（11.1%）に過敏症／注入に伴う反応関連事象が認められた。内訳（基本語）は、過敏症であった。グレード 3 以上の事象は認められなかった。

なお、過敏症／注入に伴う反応関連事象を発現した 2 例のうち、試験期間中に ADA が検出された被験者はいなかった。

2.7.4.2.1.6.4 低マグネシウム血症関連事象

2.7.4.2.1.6.4.1 Sq CLC を対象とした外国第 3 相試験（JFCC 試験）

JFCC 試験で認められた低マグネシウム血症関連事象及び各基本語の発現割合を表 2.7.4.2-74 に示す。

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（168 例中 162 例）。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。

表 2.7.4.2-74 低マグネシウム血症関連事象及び各基本語の発現割合
（安全性解析対象集団 － JFCC 試験）

	GC+N N = 538 n (%)				**GC N = 541 n (%)**	
	Overall		**Ctx Phase Only**		**Overall**	
AESI/ MedDRA Preferred Term	**Any Grade**	**Grade ≥3**	**Any Grade**	**Grade ≥3**	**Any Grade**	**Grade ≥3**
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)**
低マグネシウム血症	159 (29.6)	47 (8.7)	153 (28.4)	45 (8.4)	82 (15.2)	6 (1.1)
血中マグネシウム減少	10 (1.9)	3 (0.6)	9 (1.7)	3 (0.6)	3 (0.6)	0
マグネシウム欠乏	1 (0.2)	0	1 (0.2)	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; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.
MedDRA v16.0.

2.7.4.2.1.6.4.2 Sq CLC を対象とした国内第 1b/2 相試験（JFCM 試験）

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。

第 1b 相パート

第 1b 相パートでは、低マグネシウム血症関連事象はコホート 2 の 2 例（33.3%）に認められた。内訳は、グレード 3 及びグレード 4 の低マグネシウム血症（基本語）が各 1 例であった。いずれも治験薬との因果関係を否定できないと判断された。コホート 1 及びコホート 2 の全例が前投薬としてマグネシウム静脈注射剤を投与された。

第 2 相パート

第 2 相パートで認められた低マグネシウム血症関連事象及び各基本語の発現割合を表 2.7.4.2-75 に示す。低マグネシウム血症関連事象の発現までの期間、再発率、持続期間、転帰の要約を、治験薬との因果関係を問わない事象及び治験薬との因果関係を否定できない事象について、それぞれ表 2.7.4.2-76 及び表 2.7.4.2-77 に示す。

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（35 中 33 例）。

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。GC+N 群のグレード 3 以上の事象は、いずれも治験薬との因果関係を否定できないと判断された（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。

低マグネシウム血症関連事象の発現までの期間の中央値は、GC+N 群及び GC 群でそれぞれ 35.0 日及び 54.0 日であった。持続期間の中央値は、それぞれ 22.0 日及び 11.5 日、それぞれ 20 例及び 4 例が未回復であった。再発は GC+N 群の 14 例に認められた。グレード 3 以上の事象では、GC+N 群の 1 例を除きすべて回復又は軽快した。

表 2.7.4.2-75 低マグネシウム血症関連事象及び各基本語の発現割合
（安全性解析対象集団 ー JFCM 試験：第 2 相パート）

	GC+N N = 90 n (%)				GC N = 91 n (%)	
	Overall		Ctx Phase Only		Overall	
AESI/ MedDRA Preferred Term	**Any Grade**	**Grade ≥3**	**Any Grade**	**Grade ≥3**	**Any Grade**	**Grade ≥3**
低マグネシウム血症関連事象	**35 (38.9)**	**4 (4.4)**	**33 (36.7)**	**2 (2.2)**	**8 (8.8)**	**0**
低マグネシウム血症	35 (38.9)	4 (4.4)	33 (36.7)	2 (2.2)	8 (8.8)	0

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; Ctx = chemotherapy; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.
MedDRA v19.1.

表 2.7.4.2-76 治験薬との因果関係を問わない低マグネシウム血症関連事象の発現までの期間、再発率、持続期間、及び転帰（安全性解析対象集団 ー JFCM 試験：第 2 相パート）

	GC+N N = 90		GC N = 91	
	Any Grade	**Grade ≥ 3**	**Any Grade**	**Grade ≥ 3**
Hypomagnesemia n(%)	**35 (38.9)**	**4 (4.4)**	**8 (8.8)**	**0**
Time to first occurrence (days)				
n	35	4	8	0
Median	35.0	116.0	54.0	
Min-Max	8 - 138	36 - 159	14 - 122	
Mean (Std Dev.)	43.3 (30.9)	106.8 (56.9)	60.4 (32.2)	
Recurrence of event n(%)*a	14 (40.0)	2 (50.0)	0	0
Duration for events (days)*b				
Number of event	33	8	4	0
Median	22.0	10.0	11.5	
Min-Max	5 - 247	5 - 22	7 - 45	
Mean (Std Dev.)	42.0 (51.0)	11.3 (5.9)	18.8 (17.7)	
Outcome, number of event				
Recovered/Resolved	33	0	4	0
Recovering/Resolving	1	8	0	0
Not Recovered/Not Resolved	20	1	4	0

Abbreviations: GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; Max = maximum, Min = minimum, N = number of treated patients; n = number of patients with treatment-emergent adverse event of special interest; Std Dev = standard deviation; TEAE = treatment-emergent adverse event..
*a - Recurrence rate is calculated as number of patients with at least one recurrence of event/ number of patients with at least one TEAE of Special Interest.
*b - For any grade events, the duration is for events which were recovered/resolved. The duration is defined as the time from the start date to the date of recovered/resolved. For Grade ≥ 3 events, the duration is defined as the time from the start date of grade is 3 or above to the end date of the TEAE which grade is 3.

表 2.7.4.2-77 治験薬との因果関係を否定できない低マグネシウム血症関連事象の発現までの期間、再発率、持続期間、及び転帰（安全性解析対象集団 － JFCM 試験：第 2 相パート）

	GC+N N = 90	GC N = 91
Hypomagnesemia n(%)	**34 (37.8)**	**8 (8.8)**
Time to first occurrence (days)		
n	34	8
Median	35.5	54.0
Min-Max	8 - 138	14 - 122
Mean (Std Dev.)	44.0 (31.1)	60.4 (32.2)
Recurrence of event n(%)*a	12 (35.3)	0
Duration for events (days)*b		
Number of event	32	4
Median	22.0	11.5
Min-Max	5 - 247	7 - 45
Mean (Std Dev.)	43.1 (51.5)	18.8 (17.7)
Outcome, number of event		
Recovered/Resolved	32	4
Recovering/Resolving	1	0
Not Recovered/Not Resolved	18	4

Abbreviations: GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; Max = maximum, Min = minimum, N = number of treated patients; n = number of patients with treatment-emergent adverse event of special interest; Std Dev = standard deviation; TEAE = treatment-emergent adverse event.

*a - Recurrence rate is calculated as number of patients with at least one recurrence of event/ number of patients with at least one TEAE of Special Interest.

*b - For events which were recovered/resolved. The duration is defined as the time from the start date to the date of recovered/resolved.

2.7.4.2.1.6.4.3 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）

JFCB 試験で認められた低マグネシウム血症関連事象及び各基本語の発現割合を表 2.7.4.2-78 に示す。

低マグネシウム血症関連事象の発現割合は、PC+N 群及び PC 群（以下同順）でそれぞれ 26.6%及び 12.8%であった。グレード 3 以上の事象の発現割合は、それぞれ 7.6%及び 2.2%であった。

表 2.7.4.2-78 低マグネシウム血症関連事象及び各基本語の発現割合
（安全性解析対象集団 ー JFCB 試験）

AESI/ MedDRA Preferred Term	PC+N N = 304 n (%)				PC N = 312 n (%)	
	Overall		Ctx Phase Only		Overall	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
低マグネシウム血症関連事象	**81 (26.6)**	**23 (7.6)**	**78 (25.7)**	**23 (7.6)**	**40 (12.8)**	**7 (2.2)**
低マグネシウム血症	75 (24.7)	23 (7.6)	73 (24.0)	23 (7.6)	36 (11.5)	7 (2.2)
血中マグネシウム減少	7 (2.3)	0	6 (2.0)	0	3 (1.0)	0
マグネシウム欠乏	0	0	0	0	1 (0.3)	0

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; Ctx = chemotherapy; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category; PC = pemetrexed and cisplatin; PC+N = necitumumab in combination with pemetrexed and cisplatin.
MedDRA v16.0.

2.7.4.2.1.6.4.4 その他の第 1 相及び第 2 相試験

2.7.4.2.1.6.4.4.1 Sq CLC を対象とした外国第 2 相試験（JFCL 試験）

JFCL 試験で認められた低マグネシウム血症関連事象及び各基本語の発現割合を表 2.7.4.2-79 に示す。

低マグネシウム血症関連事象の発現割合は、TC+N 群群及び TC 群でそれぞれ 24.5%及び 12.7%であった。グレード 3 以上の事象は、TC+N 群の 5 例（4.7%）に低マグネシウム血症（基本語）及び 1 例（0.9%）に血中マグネシウム減少（基本語）が認められた。TC 群ではグレード 3 以上の低マグネシウム血症関連事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-79 低マグネシウム血症関連事象及び各基本語の発現割合
（安全性解析対象集団 ー JFCL 試験）

AESI/ MedDRA Preferred Term	TC+N N = 106 n (%)		TC N = 55 n (%)	
	Overall		Overall	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
低マグネシウム血症関連事象	**26 (24.5)**	**6 (5.7)**	**7 (12.7)**	**0**
低マグネシウム血症	25 (23.6)	5 (4.7)	7 (12.7)	0
血中マグネシウム減少	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (1.8)	0

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category; TC = paclitaxel and carboplatin; TC+N = necitumumab with paclitaxel and carboplatin.
MedDRA v16.0.

2.7.4.2.1.6.4.4.2 Sq CLC を対象とした外国第 2 相試験（JFCK 試験）

JFCK 試験で認められた低マグネシウム血症関連事象及び各基本語の発現割合を表 2.7.4.2-80 に示す。

低マグネシウム血症関連事象の発現割合は 34.4%であった。グレード 3 以上の事象は、6 例（9.8%）に低マグネシウム血症（基本語）が認められた。

表 2.7.4.2-80 低マグネシウム血症関連事象及び各基本語の発現割合
（安全性解析対象集団 － JFCK 試験）

AESI/ MedDRA Preferred Term	GC+N N = 61 n (%) Overall Any Grade	GC+N N = 61 n (%) Overall Grade ≥3
低マグネシウム血症関連事象	**21 (34.4)**	**6 (9.8)**
低マグネシウム血症	21 (34.4)	6 (9.8)

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.
MedDRA v16.0.

2.7.4.2.1.6.4.4.3 転移性結腸・直腸癌患者を対象とした外国第 2 相試験（JFCD 試験）

JFCD 試験で認められた低マグネシウム血症関連事象及び各基本語の発現割合を表 2.7.4.2-81 に示す。

低マグネシウム血症関連事象の発現割合は 11.4%であった。グレード 3 以上の事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-81 低マグネシウム血症関連事象及び各基本語の発現割合
（安全性解析対象集団 － JFCD 試験）

AESI/ MedDRA Preferred Term	Necitumumab plus mFolfox-6 N = 44 n (%) Overall Any Grade	Necitumumab plus mFolfox-6 N = 44 n (%) Overall Grade ≥3
低マグネシウム血症関連事象	**5 (11.4)**	**0**
低マグネシウム血症	5 (11.4)	0

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; mFolfox-6 = modified FOLFOX-6 (5-fluorouracil, folinic acid/leucovorin, and oxaliplatin); MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.
MedDRA v16.0.

2.7.4.2.1.6.4.4.4 進行固形癌患者を対象とした外国第 2 相試験（JFCJ 試験）

JFCJ 試験で認められた低マグネシウム血症関連事象及び各基本語の発現割合を表 2.7.4.2-82 に示す。

低マグネシウム血症関連事象の発現割合は 51.4%［コホート 1：11 例（61.1%）及びコホート 2：7 例（41.2%）］であった。グレード 3 以上の事象の発現割合は 8.6%［コホート 1：3 例

（16.7%）及びコホート 2：なし（0%）］であった。グレード 3 以上の事象はいずれも低マグネシウム血症（基本語）であった。

表 2.7.4.2-82 低マグネシウム血症関連事象及び各基本語の発現割合
（安全性解析対象集団 ー JFCJ 試験）

AESI/ MedDRA Preferred Term	Cohort 1 N = 18 n (%)		Cohort 2 N = 17 n (%)	
	Overall		Overall	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
低マグネシウム血症関連事象	**11 (61.1)**	**3 (16.7)**	**7 (41.2)**	**0**
低マグネシウム血症	10 (55.6)	3 (16.7)	7 (41.2)	0
血中マグネシウム減少	3 (16.7)	0	0	0

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.
MedDRA v16.0.

2.7.4.2.1.6.4.4.5 進行固形癌患者を対象とした国内第 1 相試験（JFCA 試験）

JFCA 試験で認められた低マグネシウム血症関連事象及び各基本語の発現割合を表 2.7.4.2-83 に示す。

低マグネシウム血症関連事象は、ネシツムマブ 600 mg を 3 週ごと（Day 1 及び Day 8）に投与で 3 例中 1 例（33.3%）、ネシツムマブ 800 mg を 3 週ごと（Day 1 及び Day 8）に投与で 6 例中 1 例（16.7%）に認められた。ネシツムマブ 800 mg を 2 週ごとに投与では認められなかった。内訳（基本語）は、ネシツムマブ 600 mg を 3 週ごと（Day 1 及び Day 8）に投与の 1 例、及びネシツムマブ 800 mg を 3 週ごと（Day 1 及び Day 8）に投与の 1 例に低マグネシウム血症が認められた。グレード 3 以上の事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-83 低マグネシウム血症関連事象及び各基本語の発現割合
（安全性解析対象集団 ー JFCA 試験）

AESI/ MedDRA Preferred Term	600 mg q3w N = 3 n (%)		800 mg q2w N = 6 n (%)		800 mg q3w N = 6 n (%)	
	Overall		Overall		Overall	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
低マグネシウム血症関連事象	**1 (33.3)**	**0**	**0**	**0**	**1 (16.7)**	**0**
低マグネシウム血症	1 (33.3)	0	0	0	1 (16.7)	0

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category; q2w = every 2 weeks; q3w = every 3 weeks.
MedDRA v16.0.

2.7.4.2.1.6.4.4.6 進行固形癌患者を対象とした外国第 1 相試験（JFCE 試験）

JFCE 試験の A 群で認められた低マグネシウム血症関連事象及び各基本語の発現割合を表 2.7.4.2-84 に示す。

A 群（ネシツムマブ週 1 回投与）では、コホート 5（800 mg）の 7 例中 2 例（28.6%）及びコホート 6（1000 mg）の 8 例中 1 例（12.5%）に低マグネシウム血症関連事象が認められた。内訳（基本語）は、コホート 5（800 mg）で低マグネシウム血症及び血中マグネシウム減少が各 1 例、コホート 6（1000 mg）でグレード 3 以上の低マグネシウム血症が 1 例であった。

B 群（ネシツムマブ 2 週間に 1 回投与）では、コホート 5（800 mg）の 7 例中 1 例（14.3%）に低マグネシウム血症関連事象が認められた。内訳（基本語）は、グレード 3 以上の血中マグネシウム減少であった。

表 2.7.4.2-84　低マグネシウム血症関連事象及び各基本語の発現割合（安全性解析対象集団 ー JFCE 試験 A 群）

	Cohort 1 (100 mg) N = 4 n (%)		Cohort 2 (200 mg) N = 3 n (%)		Cohort 3 (400 mg) N = 3 n (%)		Cohort 4 (600 mg) N = 3 n (%)		Cohort 5 (800 mg) N = 7 n (%)		Cohort 6 (1000 mg) N = 8 n (%)	
	Overall		Overall		Overall		Overall		Overall		Overall	
AESI/ MedDRA Preferred Term	**Any Grade**	**Grade ≥3**	**Any Grade**	**Grade ≥3**	**Any Grade**	**Grade ≥3**	**Any Grade**	**Grade ≥3**	**Any Grade**	**Grade ≥3**	**Any Grade**	**Grade ≥3**
低マグネシウム血症関連事象	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (28.6)**	**0**	**1 (12.5)**	**1 (12.5)**
低マグネシウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (12.5)	1 (12.5)
血中マグネシウム減少	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.
MedDRA v16.0.

2.7.4.2.1.6.5 間質性肺疾患関連事象

2.7.4.2.1.6.5.1 Sq CLC を対象とした外国第 3 相試験（JFCC 試験）

JFCC 試験で認められた間質性肺疾患関連事象及び各基本語の発現割合を表 2.7.4.2-85 に示す。

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。

表 2.7.4.2-85 間質性肺疾患関連事象及び各基本語の発現割合
（安全性解析対象集団 ー JFCC 試験）

	GC+N N = 538 n (%)				GC N = 541 n (%)	
	Overall		Ctx Phase Only		Overall	
AESI/ MedDRA Preferred Term	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
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)**
壊死性肺炎	2 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
間質性肺疾患	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0
肺臓炎	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	3 (0.6)	2 (0.4)
重症急性呼吸器症候群	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0
急性呼吸窮迫症候群	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; Ctx = chemotherapy; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.
MedDRA v16.0.

2.7.4.2.1.6.5.2 Sq CLC を対象とした国内第 1b/2 相試験（JFCM 試験）

第 1b 相パート

第 1b 相パートでは、間質性肺疾患関連事象として肺臓炎（基本語）がコホート 2 の 1 例（16.7%）に認められた。本事象はグレード 1 であり、治験薬との因果関係は否定された。

第 2 相パート

第 2 相パートで認められた間質性肺疾患関連事象及び各基本語の発現割合を表 2.7.4.2-86 に示す。間質性肺疾患関連事象の発現までの期間、再発率、持続期間、転帰の要約を、治験薬との因果関係を問わない事象及び治験薬との因果関係を否定できない事象について、それぞれ表 2.7.4.2-87 及び表 2.7.4.2-88 に示す。

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。

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。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。間質性肺疾患関連事象を発現した3例の詳細を以下に示す。

GC+N群の1例は、試験開始128日目（継続期）に間質性肺疾患（グレード1、非重篤）を発現した。本事象はネシツムマブ及びゲムシタビンとの因果関係を否定できないと判断された。転帰は未回復であった。本被験者は、間質性肺疾患のために試験開始129日目に試験治療を中止した（第2.7.4.2.1.5.1.2項）。

GC+N群の別の1例は、試験開始105日目（継続期）に間質性肺疾患（グレード3、重篤）を発現した。本事象はネシツムマブ及びゲムシタビンとの因果関係を否定できないと判断された。本被験者は、間質性肺疾患に対し、試験開始108日目からプレドニゾロンを投与された。グレード3からの転帰は軽快であった（試験開始175日目にグレード2）が、本被験者の間質性肺疾患の転帰は未回復であった。本被験者は、間質性肺疾患のために試験開始123日目に試験治療を中止した（第2.7.4.2.1.5.1.2項）。

GC+N群のさらに別の1例は、試験開始172日目（継続期）に器質化肺炎（グレード1、非重篤）を発現した。本事象はネシツムマブ、ゲムシタビン及びシスプラチンとの因果関係を否定できないと判断された。転帰は未回復であった。本被験者は、治験薬の投与を継続した。

なお、GC+N群の1例が、試験開始47日目に治験薬を最終投与され、試験開始89日目に試験治療中止後の全身性の抗癌剤治療としてドセタキセルを投与された。本被験者は試験開始144日目に急性間質性肺炎により死亡したが、治験薬との関連はないと判断されたため、本項の集計には含まれていない。詳細は、JFCM試験CSR Section 12.3.1.2（第5.3.5.1.1項）を参照。

表2.7.4.2-86 間質性肺疾患関連事象及び各基本語の発現割合
（安全性解析対象集団 － JFCM試験：第2相パート）

	GC+N N = 90 n (%)				GC N = 91 n (%)	
	Overall		Ctx Phase Only		Overall	
AESI/ MedDRA Preferred Term	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
間質性肺疾患関連事象	**3 (3.3)**	**1 (1.1)**	**0**	**0**	**0**	**0**
間質性肺疾患	2 (2.2)	1 (1.1)	0	0	0	0
器質化肺炎	1 (1.1)	0	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; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.
MedDRA v19.1.

表 2.7.4.2-87 治験薬との因果関係を問わない間質性肺疾患関連事象の発現までの期間、再発率、持続期間、及び転帰（安全性解析対象集団 ー JFCM 試験：第 2 相パート）

	GC+N N = 90		GC N = 91	
	Any Grade	**Grade ≥ 3**	**Any Grade**	**Grade ≥ 3**
Interstitial lung disease n(%)	**3 (3.3)**	**1 (1.1)**	**0**	**0**
Time to first occurrence (days)				
n	3	1	0	0
Median	128.0	105.0		
Min-Max	105 - 172	105 - 105		
Mean (Std Dev.)	135.0 (34.0)	105.0		
Recurrence of event n(%)*a	0	0	0	0
Duration for events (days)*b				
Number of event	0	1	0	0
Median		71.0		
Min-Max		71 - 71		
Mean (Std Dev.)		71.0		
Outcome, number of event				
Recovering/Resolving	0	1	0	0
Not Recovered/Not Resolved	3	0	0	0

Abbreviations: GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; Max = maximum, Min = minimum, N = number of treated patients; n = number of patients with treatment-emergent adverse event of special interest; Std Dev = standard deviation; TEAE = treatment-emergent adverse event.

*a - Recurrence rate is calculated as number of patients with at least one recurrence of event/ number of patients with at least one TEAE of Special Interest.

*b - For any grade events, the duration is for events which were recovered/resolved. The duration is defined as the time from the start date to the date of recovered/resolved. For Grade ≥ 3 events, the duration is defined as the time from the start date of grade is 3 or above to the end date of the TEAE which grade is 3.

表 2.7.4.2-88 治験薬との因果関係を否定できない間質性肺疾患関連事象の発現までの期間、再発率、持続期間、及び転帰（安全性解析対象集団 － JFCM 試験：第 2 相パート）

	GC+N N = 90	GC N = 91
Interstitial lung disease n(%)	**3 (3.3)**	**0**
Time to first occurrence (days)		
n	3	0
Median	128.0	
Min-Max	105 - 172	
Mean (Std Dev.)	135.0 (34.0)	
Recurrence of event n(%)*a	0	0
Duration for events (days)*b		
Number of event	0	0
Outcome, number of event		
Not Recovered/Not Resolved	3	0

Abbreviations: GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; Max = maximum, Min = minimum, N = number of treated patients; n = number of patients with treatment-emergent adverse event of special interest; Std Dev = standard deviation; TEAE = treatment-emergent adverse event.

*a - Recurrence rate is calculated as number of patients with at least one recurrence of event/ number of patients with at least one TEAE of Special Interest.

*b - For events which were recovered/resolved. The duration is defined as the time from the start date to the date of recovered/resolved.

2.7.4.2.1.6.5.3 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）

JFCB 試験で認められた間質性肺疾患関連事象及び各基本語の発現割合を表 2.7.4.2-89 に示す。

間質性肺疾患関連事象の発現割合は、PC+N 群及び PC 群（以下同順）でそれぞれ 1.3%及び 1.0%であった。PC 群の 2 例（0.6%）にグレード 3 以上の間質性肺疾患関連事象が認められ、1 例は死亡に至った事象であった。PC+N 群ではグレード 3 以上の間質性肺疾患関連事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-89 間質性肺疾患及び各基本語の発現割合（安全性解析対象集団 ー JFCB 試験）

AESI/ MedDRA Preferred Term	PC+N N = 304 n (%)				PC N = 312 n (%)	
	Overall		Ctx Phase Only		Overall	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
間質性肺疾患関連事象	**4 (1.3)**	**0**	**2 (0.7)**	**0**	**3 (1.0)**	**2 (0.6)**
肺臓炎	2 (0.7)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
肺線維症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
重症急性呼吸器症候群	1 (0.3)	0	0	0	0	0
急性呼吸窮迫症候群	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
間質性肺疾患	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; Ctx = chemotherapy; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category; PC = pemetrexed and cisplatin; PC+N = necitumumab in combination with pemetrexed and cisplatin.
MedDRA v16.0.

2.7.4.2.1.6.5.4 その他の第 1 相及び第 2 相試験

2.7.4.2.1.6.5.4.1 Sq CLC を対象とした外国第 2 相試験（JFCL 試験）

JFCL 試験で認められた間質性肺疾患関連事象及び各基本語の発現割合を表 2.7.4.2-90 に示す。

間質性肺疾患関連事象の発現割合は、TC+N 群及び TC 群（以下同順）でそれぞれ 0.9%及び 3.6%であった。いずれもグレード 3 以上の事象であった。内訳（基本語）は、それぞれ 1 例（0.9%）及び 1 例（1.8%）にグレード 3 以上の肺臓炎が認められ、TC 群の 1 例（1.8%）にグレード 3 以上の間質性肺疾患が認められた。

表 2.7.4.2-90 間質性肺疾患及び各基本語の発現割合（安全性解析対象集団 ー JFCL 試験）

AESI/ MedDRA Preferred Term	TC+N N = 106 n (%)		TC N = 55 n (%)	
	Overall		Overall	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
間質性肺疾患関連事象	**1 (0.9)**	**1 (0.9)**	**2 (3.6)**	**2 (3.6)**
肺臓炎	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (1.8)	1 (1.8)
間質性肺疾患	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category; TC = paclitaxel and carboplatin; TC+N = necitumumab with paclitaxel and carboplatin.
MedDRA v16.0.

2.7.4.2.1.6.5.4.2 Sq CLC を対象とした外国第 2 相試験（JFCK 試験）

間質性肺疾患関連事象を発現した被験者は認められなかった。

2.7.4.2.1.6.5.4.3 転移性結腸・直腸癌患者を対象とした外国第 2 相試験（JFCD 試験）

間質性肺疾患関連事象の発現割合は 2.3%であった。内訳（基本語）は、1 例（2.3%）に死亡に至った器質化肺炎が発現した（グレード 5）。本事象と治験薬との因果関係はないと判断された。

2.7.4.2.1.6.5.4.4 進行固形癌患者を対象とした外国第 2 相試験（JFCJ 試験）

間質性肺疾患関連事象を発現した被験者は認められなかった。

2.7.4.2.1.6.5.4.5 進行固形癌患者を対象とした国内第 1 相試験（JFCA 試験）

間質性肺疾患関連事象を発現した被験者は認められなかった。

2.7.4.2.1.6.5.4.6 進行固形癌患者を対象とした外国第 1 相試験（JFCE 試験）

間質性肺疾患関連事象を発現した被験者は認められなかった。

2.7.4.2.1.6.6 皮膚反応関連事象

2.7.4.2.1.6.6.1 Sq CLC を対象とした外国第 3 相試験（JFCC 試験）

JFCC 試験で認められた皮膚反応関連事象及び GC+N 群の 2 例以上の被験者で報告された基本語の発現割合を表 2.7.4.2-91 に示す。

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。GC+N 群の発現割合が GC 群より 10%以上高かった事象（基本語）は、発疹（43.7%、5.5%）及びざ瘡様皮膚炎（15.1%、0.6%）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。

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%）（JFCC 試験 CSR Table JFCC.14.104、第 5.3.5.1.2 項）。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）。

表 2.7.4.2-91 皮膚反応関連事象及び GC+N 群の 2 例以上の被験者で報告された基本語の発現割合（安全性解析対象集団 － JFCC 試験）

	GC+N N = 538 n (%)				GC N = 541 n (%)	
	Overall		Ctx Phase Only		Overall	
AESI/ MedDRA Preferred Term	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
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)**
発疹	235 (43.7)	20 (3.7)	228 (42.4)	16 (3.0)	30 (5.5)	1 (0.2)
ざ瘡様皮膚炎	81 (15.1)	7 (1.3)	80 (14.9)	7 (1.3)	3 (0.6)	0
ざ瘡	47 (8.7)	2 (0.4)	46 (8.6)	2 (0.4)	3 (0.6)	0
そう痒症	38 (7.1)	1 (0.2)	31 (5.8)	0	5 (0.9)	1 (0.2)
爪囲炎	36 (6.7)	2 (0.4)	21 (3.9)	2 (0.4)	1 (0.2)	0
皮膚乾燥	35 (6.5)	0	29 (5.4)	0	8 (1.5)	0
全身性皮疹	28 (5.2)	5 (0.9)	28 (5.2)	3 (0.6)	2 (0.4)	0
皮膚亀裂	27 (5.0)	2 (0.4)	20 (3.7)	1 (0.2)	0	0
紅斑	15 (2.8)	0	13 (2.4)	0	5 (0.9)	0
斑状丘疹状皮疹	14 (2.6)	3 (0.6)	14 (2.6)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	9 (1.7)	1 (0.2)	8 (1.5)	1 (0.2)	0	0
毛包炎	8 (1.5)	0	6 (1.1)	0	0	0
斑状皮疹	7 (1.3)	1 (0.2)	7 (1.3)	1 (0.2)	0	0
皮膚剥脱	7 (1.3)	0	6 (1.1)	0	1 (0.2)	0
爪の障害	6 (1.1)	0	3 (0.6)	0	1 (0.2)	0
紅斑性皮疹	5 (0.9)	0	4 (0.7)	0	0	0
丘疹性皮疹	5 (0.9)	1 (0.2)	5 (0.9)	1 (0.2)	0	0
そう痒性皮疹	5 (0.9)	0	3 (0.6)	0	1 (0.2)	0
湿疹	4 (0.7)	0	3 (0.6)	0	1 (0.2)	0
爪毒性	4 (0.7)	0	2 (0.4)	0	0	0
膿疱性皮疹	4 (0.7)	1 (0.2)	4 (0.7)	0	1 (0.2)	0
皮膚感染	4 (0.7)	0	4 (0.7)	0	0	0
皮膚病変	4 (0.7)	0	4 (0.7)	0	0	0
皮膚毒性	4 (0.7)	1 (0.2)	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0
蕁麻疹	4 (0.7)	0	4 (0.7)	0	3 (0.6)	1 (0.2)
皮膚潰瘍	3 (0.6)	2 (0.4)	3 (0.6)	2 (0.4)	1 (0.2)	0
剥脱性発疹	2 (0.4)	0	2 (0.4)	0	0	0
皮膚真菌感染	2 (0.4)	0	2 (0.4)	0	1 (0.2)	0
男性型多毛症	2 (0.4)	0	2 (0.4)	0	0	0
多毛症	2 (0.4)	0	1 (0.2)	0	0	0
嵌入爪	2 (0.4)	0	1 (0.2)	0	0	0
爪床の炎症	2 (0.4)	0	1 (0.2)	0	0	0
爪甲離床症	2 (0.4)	0	0	0	0	0
毛孔性皮疹	2 (0.4)	0	2 (0.4)	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; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.
MedDRA v16.0.

2.7.4.2.1.6.6.2 Sq CLC を対象とした国内第 1b/2 相試験（JFCM 試験）

第 1b 相パート

第 1b 相パートでは、皮膚反応関連事象は、コホート 1 及びコホート 2 の全例（100%）に認められた。グレード 3 以上の事象は、コホート 1 の 1 例（33.3%）のざ瘡様皮膚炎のみであった。本事象は、治験薬との因果関係を否定できないと判断された。

コホート 1 の全例（100%）及びコホート 2 の 5 例（83.3%）が皮膚毒性に対してステロイドを使用した。全身性のステロイドの使用をした被験者は、いずれの投与群にもいなかった。ステロイドの使用は、第 1 サイクルが最も多かった（コホート 1 の 100%及びコホート 2 の 66.7%）。

第 2 相パート

第 2 相パートで認められた皮膚反応関連事象及びいずれかの投与群で 2 例以上の被験者に報告された基本語の発現割合を表 2.7.4.2-92 に示す。最悪グレード別のすべての皮膚反応関連事象の発現割合を JFCM 試験 CSR Table JFCM.14.39 に示す。

皮膚反応関連事象の発現までの期間、再発率、持続期間、転帰の要約を、治験薬との因果関係を問わない事象及び治験薬との因果関係を否定できない事象について、それぞれ表 2.7.4.2-93 及び表 2.7.4.2-94 に示す。

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。GC+N 群の発現割合が GC 群より 10%以上高かった事象（基本語）は、ざ瘡様皮膚炎（80.0%、6.6%）、皮膚乾燥（53.3%、8.8%）、及び爪囲炎（48.9%、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。

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、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。治験薬との因果関係を否定できないグレード 3 の事象（基本語）は、ざ瘡様皮膚炎（5.6%、0%）、爪囲炎（4.4%、0%）、斑状丘疹状皮疹（1.1%、0%）、多形紅斑（1.1%、0%）、及び湿疹（0%、1.1%）であった。

皮膚反応関連事象発現までの期間の中央値は、GC+N 群及び GC 群でそれぞれ 11.0 日及び 13.5 日であった。持続期間の中央値は、それぞれ 57.0 日及び 15.0 日、それぞれ 142 例及び 22 例が未回復であった。再発割合はそれぞれ 12.5%及び 7.5%であった。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。

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（JFCM 試験 CSR Table JFCM.14.61、第 5.3.5.1.1 項）。

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 83 例（92.2%）及び 19 例（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 例（8.9%）及び 2 例（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（GC+N 群の 74.4%及び GC 群の 15.4%）。

表 2.7.4.2-92 皮膚反応関連事象及びいずれかの投与群で 2 例以上の被験者に報告された基本語の発現割合（安全性解析対象集団 － JFCM 試験：第 2 相パート）

	GC+N N = 90 n (%)				GC N = 91 n (%)	
	Overall		Ctx Phase Only		Overall	
AESI/ MedDRA Preferred Term	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
皮膚反応関連事象	**88 (97.8)**	**9 (10.0)**	**87 (96.7)**	**7 (7.8)**	**40 (44.0)**	**2 (2.2)**
ざ瘡様皮膚炎	72 (80.0)	5 (5.6)	72 (80.0)	5 (5.6)	6 (6.6)	0
皮膚乾燥	48 (53.3)	0	47 (52.2)	0	8 (8.8)	0
爪囲炎	44 (48.9)	4 (4.4)	36 (40.0)	2 (2.2)	0	0
発疹	10 (11.1)	0	7 (7.8)	0	7 (7.7)	0
そう痒症	8 (8.9)	0	7 (7.8)	0	3 (3.3)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	6 (6.7)	0	6 (6.7)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	6 (6.7)	1 (1.1)	5 (5.6)	1 (1.1)	11 (12.1)	0
皮膚亀裂	5 (5.6)	0	4 (4.4)	0	0	0
蕁麻疹	4 (4.4)	0	3 (3.3)	0	6 (6.6)	1 (1.1)
ざ瘡	3 (3.3)	0	2 (2.2)	0	0	0
毛包炎	2 (2.2)	0	2 (2.2)	0	0	0
膿疱性皮疹	2 (2.2)	0	1 (1.1)	0	0	0
皮膚感染	2 (2.2)	0	1 (1.1)	0	4 (4.4)	0
紅斑	0	0	0	0	4 (4.4)	0

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; Ctx = chemotherapy; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.
MedDRA v19.1.

表 2.7.4.2-93 治験薬との因果関係を問わない皮膚反応関連事象の発現までの期間、再発率、持続期間、及び転帰（安全性解析対象集団 ー JFCM 試験：第 2 相パート）

	GC+N N = 90		GC N = 91	
	Any Grade	**Grade ≥ 3**	**Any Grade**	**Grade ≥ 3**
Skin reactions n(%)	**88 (97.8)**	**9 (10.0)**	**40 (44.0)**	**2 (2.2)**
Time to first occurrence (days)				
n	88	9	40	2
Median	11.0	51.0	13.5	7.5
Min-Max	1 - 102	10 - 112	3 - 124	4 - 11
Mean (Std Dev.)	13.9 (14.0)	50.1 (40.6)	28.7 (29.6)	7.5 (4.9)
Recurrence of event n(%)*a	11 (12.5)	0	3 (7.5)	0
Duration for events (days)*b				
Number of event	94	11	36	2
Median	57.0	8.0	15.0	12.0
Min-Max	1 - 232	2 - 25	1 - 84	4 - 20
Mean (Std Dev.)	66.9 (55.4)	11.0 (6.4)	19.5 (16.8)	12.0 (11.3)
Outcome, number of event				
Recovered/Resolved	94	1	36	0
Recovering/Resolving	4	10	1	2
Not Recovered/Not Resolved	142	0	22	0

Abbreviations: GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; Max = maximum, Min = minimum, N = number of treated patients; n = number of patients with treatment-emergent adverse event of special interest; Std Dev = standard deviation; TEAE = treatment-emergent adverse event.

*a - Recurrence rate is calculated as number of patients with at least one recurrence of event/ number of patients with at least one TEAE of Special Interest.

*b - For any grade events, the duration is for events which were recovered/resolved. The duration is defined as the time from the start date to the date of recovered/resolved. For Grade ≥ 3 events, the duration is defined as the time from the start date of grade is 3 or above to the end date of the TEAE which grade is 3.

表 2.7.4.2-94 治験薬との因果関係を否定できない皮膚反応関連事象の発現までの期間、再発率、持続期間、及び転帰（安全性解析対象集団 ー JFCM 試験：第 2 相パート）

	GC+N N = 90	GC N = 91
Skin reactions n(%)	**87 (96.7)**	**19 (20.9)**
Time to first occurrence (days)		
n	87	19
Median	11.0	14.0
Min-Max	1 - 102	3 - 86
Mean (Std Dev.)	14.4 (15.4)	20.9 (19.1)
Recurrence of event n(%)*a	9 (10.3)	1 (5.3)
Duration for events (days)*b		
Number of event	85	16
Median	67.0	22.5
Min-Max	1 - 232	3 - 84
Mean (Std Dev.)	72.4 (55.4)	27.1 (19.9)
Outcome, number of event		
Recovered/Resolved	85	16
Recovering/Resolving	4	0
Not Recovered/Not Resolved	136	6

Abbreviations: GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; Max = maximum, Min = minimum; N = number of treated patients; n = number of patients with treatment-emergent adverse event of special interest; Std Dev = standard deviation; TEAE = treatment-emergent adverse event.

*a - Recurrence rate is calculated as number of patients with at least one recurrence of event/ number of patients with at least one TEAE of Special Interest.

*b - For events which were recovered/resolved. The duration is defined as the time from the start date to the date of recovered/resolved.

皮膚乾燥、そう痒症、爪囲炎、ざ瘡様皮膚炎、及びざ瘡（基本語）について、それぞれ発現までの期間、再発率、持続期間、転帰の要約を表 2.7.4.2-95 から表 2.7.4.2-99 に示す。

グレード 3 以上の事象で転帰が未回復のものは認められなかった。

表 2.7.4.2-95 皮膚乾燥の発現までの期間、再発率、持続期間、及び転帰
（安全性解析対象集団 ー JFCM 試験：第 2 相パート）

	GC+N N = 90		GC N = 91	
	Any Grade	**Grade ≥ 3**	**Any Grade**	**Grade ≥ 3**
Dry Skin n(%)	**48 (53.3)**	**0**	**8 (8.8)**	**0**
Time to first occurrence (days)				
n	48	0	8	0
Median	45.5		42.0	
Min-Max	5 - 97		23 - 90	
Mean (Std Dev.)	47.6 (27.6)		46.3 (21.2)	
Recurrence of event n(%)*a	1 (2.1)	0	0	0
Duration for events (days)*b				
Number of event	11	0	1	0
Median	90.0		16.0	
Min-Max	4 - 207		16 - 16	
Mean (Std Dev.)	95.5 (64.1)		16.0	
Outcome, number of event				
Recovered/Resolved	11	0	1	0
Recovering/Resolving	1	0	0	0
Not Recovered/Not Resolved	37	0	7	0

Abbreviations: GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; Max = maximum, Min = minimum, N = number of treated patients; n = number of patients with treatment-emergent adverse event of special interest; Std Dev = standard deviation; TEAE = treatment-emergent adverse event.

*a - Recurrence rate is calculated as number of patients with at least one recurrence of event/ number of patients with at least one TEAE of Special Interest.

*b - For any grade events, the duration is for events which were recovered/resolved. The duration is defined as the time from the start date to the date of recovered/resolved. For Grade ≥ 3 events, the duration is defined as the time from the start date of grade is 3 or above to the end date of the TEAE which grade is 3.

表 2.7.4.2-96 そう痒症の発現までの期間、再発率、持続期間、及び転帰
（安全性解析対象集団 ー JFCM 試験：第 2 相パート）

	GC+N N = 90		GC N = 91	
	Any Grade	**Grade ≥ 3**	**Any Grade**	**Grade ≥ 3**
Pruritus n(%)	**8 (8.9)**	**0**	**3 (3.3)**	**0**
Time to first occurrence (days)				
n	8	0	3	0
Median	21.0		41.0	
Min-Max	1 - 147		3 - 101	
Mean (Std Dev.)	40.3 (48.8)		48.3 (49.4)	
Recurrence of event n(%)*a	1 (12.5)	0	0	0
Duration for events (days)*b				
Number of event	6	0	1	0
Median	108.5		43.0	
Min-Max	1 - 167		43 - 43	
Mean (Std Dev.)	90.5 (68.9)		43.0	
Outcome, number of event				
Recovered/Resolved	6	0	1	0
Not Recovered/Not Resolved	3	0	2	0

Abbreviations: GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; Max = maximum, Min = minimum, N = number of treated patients; n = number of patients with treatment-emergent adverse event of special interest; Std Dev = standard deviation; TEAE = treatment-emergent adverse event.

*a - Recurrence rate is calculated as number of patients with at least one recurrence of event/ number of patients with at least one TEAE of Special Interest.

*b - For any grade events, the duration is for events which were recovered/resolved. The duration is defined as the time from the start date to the date of recovered/resolved. For Grade ≥ 3 events, the duration is defined as the time from the start date of grade is 3 or above to the end date of the TEAE which grade is 3.

表 2.7.4.2-97　爪囲炎の発現までの期間、再発率、持続期間、及び転帰
（安全性解析対象集団 － JFCM 試験：第 2 相パート）

	GC+N N = 90		GC N = 91	
	Any Grade	**Grade ≥ 3**	**Any Grade**	**Grade ≥ 3**
Paronychia n(%)	**44 (48.9)**	**4 (4.4)**	**0**	**0**
Time to first occurrence (days)				
n	44	4	0	0
Median	66.5	89.5		
Min-Max	6 - 233	57 - 112		
Mean (Std Dev.)	73.4 (43.2)	87.0 (27.2)		
Recurrence of event n(%)*a	3 (6.8)	0	0	0
Duration for events (days)*b				
Number of event	18	4	0	0
Median	65.5	11.5		
Min-Max	12 - 232	7 - 25		
Mean (Std Dev.)	75.6 (56.7)	13.8 (8.3)		
Outcome, number of event				
Recovered/Resolved	18	0	0	0
Recovering/Resolving	0	4	0	0
Not Recovered/Not Resolved	30	0	0	0

Abbreviations: GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; Max = maximum, Min = minimum, N = number of treated patients; n = number of patients with treatment-emergent adverse event of special interest; Std Dev = standard deviation; TEAE = treatment-emergent adverse event.

*a - Recurrence rate is calculated as number of patients with at least one recurrence of event/ number of patients with at least one TEAE of Special Interest.

*b - For any grade events, the duration is for events which were recovered/resolved. The duration is defined as the time from the start date to the date of recovered/resolved. For Grade ≥ 3 events, the duration is defined as the time from the start date of grade is 3 or above to the end date of the TEAE which grade is 3.

表 2.7.4.2-98 ざ瘡様皮膚炎の発現までの期間、再発率、持続期間、及び転帰
（安全性解析対象集団 － JFCM 試験：第 2 相パート）

	GC+N N = 90		GC N = 91	
	Any Grade	**Grade ≥ 3**	**Any Grade**	**Grade ≥ 3**
Dermatitis acneiform n(%)	**72 (80.0)**	**5 (5.6)**	**6 (6.6)**	**0**
Time to first occurrence (days)				
n	72	5	6	0
Median	10.5	15.0	22.0	
Min-Max	3 - 74	13 - 57	7 - 65	
Mean (Std Dev.)	12.8 (10.2)	30.0 (22.0)	28.5 (22.3)	
Recurrence of event n(%)*a	5 (6.9)	0	0	0
Duration for events (days)*b				
Number of event	29	5	2	0
Median	83.0	7.0	18.0	
Min-Max	2 - 193	2 - 16	3 - 33	
Mean (Std Dev.)	77.3 (54.6)	9.4 (5.9)	18.0 (21.2)	
Outcome, number of event				
Recovered/Resolved	29	0	2	0
Recovering/Resolving	2	5	1	0
Not Recovered/Not Resolved	47	0	3	0

Abbreviations: GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; Max = maximum, Min = minimum, N = number of treated patients; n = number of patients with treatment-emergent adverse event of special interest; Std Dev = standard deviation; TEAE = treatment-emergent adverse event.

*a - Recurrence rate is calculated as number of patients with at least one recurrence of event/ number of patients with at least one TEAE of Special Interest.

*b - For any grade events, the duration is for events which were recovered/resolved. The duration is defined as the time from the start date to the date of recovered/resolved. For Grade ≥ 3 events, the duration is defined as the time from the start date of grade is 3 or above to the end date of the TEAE which grade is 3.

表 2.7.4.2-99 ざ瘡の発現までの期間、再発率、持続期間、及び転帰
（安全性解析対象集団 ー JFCM 試験：第 2 相パート）

	GC+N N = 90		GC N = 91	
	Any Grade	**Grade ≥ 3**	**Any Grade**	**Grade ≥ 3**
Acne n(%)	**3 (3.3)**	**0**	**0**	**0**
Time to first occurrence (days)				
n	3	0	0	0
Median	11.0			
Min-Max	10 - 292			
Mean (Std Dev.)	104.3 (162.5)			
Recurrence of event n(%)*a	0	0	0	0
Duration for events (days)*b				
Number of event	0	0	0	0
Outcome, number of event				
Recovering/Resolving	1	0	0	0
Not Recovered/Not Resolved	2	0	0	0

Abbreviations: GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; Max = maximum, Min = minimum, N = number of treated patients; n = number of patients with treatment-emergent adverse event of special interest; Std Dev = standard deviation; TEAE = treatment-emergent adverse event.

*a - Recurrence rate is calculated as number of patients with at least one recurrence of event/ number of patients with at least one TEAE of Special Interest.

*b - For any grade events, the duration is for events which were recovered/resolved. The duration is defined as the time from the start date to the date of recovered/resolved. For Grade ≥ 3 events, the duration is defined as the time from the start date of grade is 3 or above to the end date of the TEAE which grade is 3.

2.7.4.2.1.6.6.3 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）

JFCB 試験で認められた皮膚反応関連事象及び PC+N 群の 2 例以上の被験者で報告された基本語の発現割合を表 2.7.4.2-100 に示す。

皮膚反応関連事象の発現割合は、PC+N 群及び PC 群（以下同順）でそれぞれ 78.0%及び 18.9%であった。PC+N 群の発現割合が 20%以上であった事象（基本語）は、発疹（41.1%、6.4%）であった。グレード 3 以上の皮膚反応関連事象の発現割合は、それぞれ 16.1%及び 0.6%であった。

表 2.7.4.2-100 皮膚反応関連事象及び PC+N 群の 2 例以上の被験者で報告された基本語の発現割合（安全性解析対象集団 － JFCB 試験）

	PC+N N = 304 n (%)				PC N = 312 n (%)	
	Overall		Ctx Phase Only		Overall	
AESI/ MedDRA Preferred Term	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
皮膚反応関連事象	**237 (78.0)**	**49 (16.1)**	**235 (77.3)**	**43 (14.1)**	**59 (18.9)**	**2 (0.6)**
発疹	125 (41.1)	24 (7.9)	121 (39.8)	22 (7.2)	20 (6.4)	0
皮膚乾燥	43 (14.1)	0	39 (12.8)	0	11 (3.5)	0
ざ瘡様皮膚炎	42 (13.8)	8 (2.6)	38 (12.5)	6 (2.0)	0	0
そう痒症	31 (10.2)	2 (0.7)	28 (9.2)	2 (0.7)	8 (2.6)	0
爪囲炎	28 (9.2)	1 (0.3)	20 (6.6)	0	0	0
全身性皮疹	28 (9.2)	7 (2.3)	27 (8.9)	5 (1.6)	5 (1.6)	1 (0.3)
皮膚亀裂	13 (4.3)	0	10 (3.3)	0	2 (0.6)	0
ざ瘡	12 (3.9)	1 (0.3)	10 (3.3)	1 (0.3)	0	0
紅斑	12 (3.9)	0	11 (3.6)	0	2 (0.6)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	10 (3.3)	0	7 (2.3)	0	0	0
爪の障害	9 (3.0)	0	5 (1.6)	0	1 (0.3)	0
丘疹性皮疹	8 (2.6)	0	8 (2.6)	0	0	0
膿疱性皮疹	7 (2.3)	5 (1.6)	7 (2.3)	5 (1.6)	0	0
男性型多毛症	5 (1.6)	0	2 (0.7)	0	0	0
皮膚色素過剰	5 (1.6)	0	5 (1.6)	0	4 (1.3)	0
皮膚感染	5 (1.6)	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
湿疹	4 (1.3)	0	3 (1.0)	0	0	0
多毛症	4 (1.3)	0	2 (0.7)	0	0	0
そう痒性皮疹	4 (1.3)	0	3 (1.0)	0	1 (0.3)	0
中毒性皮疹	4 (1.3)	2 (0.7)	3 (1.0)	2 (0.7)	0	0
皮膚炎	3 (1.0)	0	3 (1.0)	0	0	0
剥脱性発疹	3 (1.0)	2 (0.7)	3 (1.0)	2 (0.7)	0	0
毛包炎	3 (1.0)	0	3 (1.0)	0	0	0
爪毒性	3 (1.0)	0	3 (1.0)	0	0	0
皮膚剥脱	3 (1.0)	0	3 (1.0)	0	2 (0.6)	0
爪床の炎症	2 (0.7)	0	1 (0.3)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	2 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.3)	0	0
皮膚反応	2 (0.7)	0	1 (0.3)	0	0	0
皮膚毒性	2 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.3)	0	0
皮膚潰瘍	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
蕁麻疹	2 (0.7)	0	2 (0.7)	0	2 (0.6)	0

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; Ctx = chemotherapy; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category; PC = pemetrexed and cisplatin; PC+N = necitumumab in combination with pemetrexed and cisplatin.
MedDRA v16.0.

2.7.4.2.1.6.6.4 その他の第 1 相及び第 2 相試験

2.7.4.2.1.6.6.4.1 Sq CLC を対象とした外国第 2 相試験（JFCL 試験）

JFCL 試験で認められた皮膚反応関連事象及び TC+N 群の 2 例以上の被験者で報告された基本語の発現割合を表 2.7.4.2-101 に示す。

皮膚反応関連事象の発現割合は、TC+N 群及び TC 群（以下同順）でそれぞれ 67.9%及び 12.7%であった。TC+N 群の発現割合が 20%以上であった事象（基本語）は、ざ瘡様皮膚炎（21.7%、0%）及び発疹（20.8%、1.8%）であった。グレード 3 以上の事象の発現割合は、それぞれ 5.7%及び 0%であった。

表 2.7.4.2-101 皮膚反応関連事象の発現割合（TC+N 群の 2 例以上の被験者で報告された基本語）（安全性解析対象集団 ー JFCL 試験）

AESI/ MedDRA Preferred Term	TC+N N = 106 n (%)		TC N = 55 n (%)	
	Overall		Overall	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
皮膚反応関連事象	**72 (67.9)**	**6 (5.7)**	**7 (12.7)**	**0**
ざ瘡様皮膚炎	23 (21.7)	0	0	0
発疹	22 (20.8)	0	1 (1.8)	0
皮膚乾燥	13 (12.3)	0	1 (1.8)	0
丘疹性皮疹	11 (10.4)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	8 (7.5)	2 (1.9)	0	0
そう痒症	6 (5.7)	0	0	0
膿疱性皮疹	2 (1.9)	0	0	0
爪囲炎	6 (5.7)	0	0	0
皮膚亀裂	3 (2.8)	0	0	0
爪変色	2 (1.9)	0	0	0
痂皮	2 (1.9)	0	0	0

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category; TC = paclitaxel and carboplatin; TC+N = necitumumab with paclitaxel and carboplatin.
MedDRA v16.0.

2.7.4.2.1.6.6.4.2 Sq CLC を対象とした外国第 2 相試験（JFCK 試験）

JFCK 試験で認められた皮膚反応関連事象及び 2 例以上の被験者で報告された基本語の発現割合を表 2.7.4.2-102 に示す。

皮膚反応関連事象の発現割合は 80.3%であった。発現割合が 20%以上であった事象（基本語）は、発疹（45.9%）であった。グレード 3 以上の事象の発現割合は 13.1%であった。

表 2.7.4.2-102 皮膚反応関連事象及び 2 例以上の被験者で報告された基本語の発現割合
（安全性解析対象集団 － JFCK 試験）

AESI/ MedDRA Preferred Term	GC+N N = 61 n (%) Overall	
	Any Grade	**Grade ≥3**
皮膚反応関連事象	**49 (80.3)**	**8 (13.1)**
発疹	28 (45.9)	6 (9.8)
ざ瘡様皮膚炎	12 (19.7)	0
皮膚乾燥	12 (19.7)	0
爪囲炎	12 (19.7)	1 (1.6)
皮膚亀裂	8 (13.1)	0
そう痒症	5 (8.2)	0
斑状丘疹状皮疹	4 (6.6)	1 (1.6)
ざ瘡	2 (3.3)	0
爪感染	2 (3.3)	0
爪甲離床症	2 (3.3)	0
皮膚感染	2 (3.3)	0

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.
MedDRA v16.0.

2.7.4.2.1.6.6.4.3 転移性結腸・直腸癌患者を対象とした外国第 2 相試験（JFCD 試験）

JFCD 試験で認められた皮膚反応関連事象及び 2 例以上の被験者で報告された基本語の発現割合を表 2.7.4.2-103 に示す。

皮膚反応関連事象の発現割合は 93.2%であった。発現割合が 20%以上であった事象（基本語）は、発疹（70.5%）、爪囲炎（36.4%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（22.7%）、及び皮膚亀裂（22.7%）であった。グレード 3 以上の事象の発現割合は 31.8%であった。

表 2.7.4.2-103 皮膚反応関連事象及び 2 例以上の被験者で報告された基本語の発現割合
（安全性解析対象集団 － JFCD 試験）

AESI/ MedDRA Preferred Term	Necitumumab plus mFolfox-6 N = 44 n (%)	
	Overall	
	Any Grade	Grade ≥3
皮膚反応関連事象	**41 (93.2)**	**14 (31.8)**
発疹	31 (70.5)	9 (20.5)
爪囲炎	16 (36.4)	1 (2.3)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	10 (22.7)	2 (4.5)
皮膚亀裂	10 (22.7)	2 (4.5)
皮膚乾燥	8 (18.2)	0
ざ瘡様皮膚炎	5 (11.4)	1 (2.3)
そう痒症	5 (11.4)	0
ざ瘡	2 (4.5)	0
男性型多毛症	2 (4.5)	0
爪の障害	2 (4.5)	0
皮膚色素過剰	2 (4.5)	0

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; mFolfox-6 = modified FOLFOX-6 (5-fluorouracil, folinic acid/leucovorin, and oxaliplatin); MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.
MedDRA v16.0.

2.7.4.2.1.6.6.4.4 進行固形癌患者を対象とした外国第 2 相試験（JFCJ 試験）

JFCJ 試験で認められた皮膚反応関連事象及び 2 例以上の被験者で報告された基本語の発現割合を表 2.7.4.2-104 に示す。

皮膚反応関連事象の発現割合は 77.1%［コホート 1：16 例（88.9%）及びコホート 2：11 例（64.7%）］であった。コホート 1 で発現割合が 20%以上であった事象（基本語）は、斑状丘疹状皮疹（38.9%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（27.8%）、ざ瘡様皮膚炎（22.2%）、及び発疹（22.2%）であった。コホート 2 で発現割合が 20%以上であった事象（基本語）は、ざ瘡様皮膚炎（29.4%）及び発疹（23.5%）であった。

グレード 3 以上の事象は、コホート 1 の 2 例（11.1%）に認められた。コホート 2 では、グレード 3 以上の事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-104 皮膚反応関連事象及び 2 例以上の被験者で報告された基本語の発現割合
（安全性解析対象集団 － JFCJ 試験）

AESI/ MedDRA Preferred Term	Cohort 1 N = 18 n (%)		Cohort 2 N = 17 n (%)	
	Overall		Overall	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
皮膚反応関連事象	**16 (88.9)**	**2 (11.1)**	**11 (64.7)**	**0**
ざ瘡様皮膚炎	4 (22.2)	0	5 (29.4)	0
発疹	4 (22.2)	0	4 (23.5)	0
斑状丘疹状皮疹	7 (38.9)	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	5 (27.8)	0	0	0
皮膚乾燥	3 (16.7)	0	1 (5.9)	0
紅斑	1 (5.6)	0	1 (5.9)	0
そう痒症	1 (5.6)	0	1 (5.9)	0
皮膚病変	2 (11.1)	0	0	0

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.
MedDRA v16.0.

2.7.4.2.1.6.6.4.5 進行固形癌患者を対象とした国内第 1 相試験（JFCA 試験）

JFCA 試験で認められた皮膚反応関連事象及び 2 例以上の被験者で報告された基本語の発現割合を表 2.7.4.2-105 に示す。

皮膚反応関連事象は、ネシツムマブ 600 mg を 3 週ごと（Day 1 及び Day 8）に投与、ネシツムマブ 800 mg を 2 週ごとに投与、ネシツムマブ 800 mg を 3 週ごと（Day 1 及び Day 8）に投与のいずれも全例（100%）に認められた。

グレード 3 以上の事象は、ネシツムマブ 800 mg を 2 週ごとに投与で 1 例（16.7%）に認められた。内訳（基本語）は、皮膚乾燥及び発疹であった。ネシツムマブ 600 mg を 3 週ごと（Day 1 及び Day 8）に投与及びネシツムマブ 800 mg を 3 週ごと（Day 1 及び Day 8）に投与では、グレード 3 以上の事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-105 皮膚反応関連事象及び 2 例以上の被験者で報告された基本語の発現割合
（安全性解析対象集団 － JFCA 試験）

AESI/ MedDRA Preferred Term	600 mg q3w N = 3 n (%)		800 mg q2w N = 6 n (%)		800 mg q3w N = 6 n (%)	
	Overall		Overall		Overall	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
皮膚反応関連事象	**3 (100.0)**	**0**	**6 (100.0)**	**1 (16.7)**	**6 (100.0)**	**0**
皮膚乾燥	1 (33.3)	0	4 (66.7)	1 (16.7)	5 (83.3)	0
そう痒症	3 (100.0)	0	3 (50.0)	0	3 (50.0)	0
発疹	3 (100.0)	0	3 (50.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	0
ざ瘡	0	0	2 (33.3)	0	3 (50.0)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	0	0	3 (50.0)	0
爪囲炎	0	0	2 (33.3)	0	1 (16.7)	0
全身性皮疹	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category; q2w = every 2 weeks; q3w = every 3 weeks.
MedDRA v16.0.

2.7.4.2.1.6.6.4.6 進行固形癌患者を対象とした外国第 1 相試験（JFCE 試験）

JFCE 試験の A 群で認められた皮膚反応関連事象及び 2 例以上の被験者で報告された基本語の発現割合を表 2.7.4.2-106 に示す。

A 群（ネシツムマブ週 1 回投与）では、コホート 1（100 mg）の 4 例中 1 例（25.0%）、コホート 2（200 mg）の 3 例中 3 例（100%）、コホート 3（400 mg）の 3 例中 3 例（100%）、コホート 4（600 mg）の 3 例中 3 例（100%）、コホート 5（800 mg）の 7 例中 7 例（100%）、コホート 6（1000 mg）の 8 例中 6 例（75.0%）に皮膚反応関連事象が認められた。グレード 3 以上の事象は、コホート 3（400 mg）の 1 例（33.3%）に認められ、内訳（基本語）は、ざ瘡であった。

JFCE 試験の B 群で認められた皮膚反応関連事象及び 2 例以上の被験者で報告された基本語の発現割合を表 2.7.4.2-107 に示す。

B 群（ネシツムマブ 2 週間に 1 回投与）では、コホート 1（100 mg）の 3 例中 1 例（33.3%）、コホート 2（200 mg）の 4 例中 4 例（100%）、コホート 3（400 mg）の 3 例中 3 例（100%）、コホート 4（600 mg）の 5 例中 4 例（80.0%）、コホート 5（800 mg）の 7 例中 7 例（100%）、コホート 6（1000 mg）の 9 例中 8 例（88.9%）に皮膚反応関連事象が認められた。グレード 3 以上の事象は、コホート 4（600 mg）の 1 例（20.0%）に認められ、内訳（基本語）は、ざ瘡であった。

表 2.7.4.2-106 皮膚反応関連事象及び 2 例以上の被験者で報告された基本語の発現割合（安全性解析対象集団 ー JFCE 試験 A 群）

	Cohort 1 (100 mg) N = 4 n (%)		Cohort 2 (200 mg) N = 3 n (%)		Cohort 3 (400 mg) N = 3 n (%)		Cohort 4 (600 mg) N = 3 n (%)		Cohort 5 (800 mg) N = 7 n (%)		Cohort 6 (1000 mg) N = 8 n (%)	
	Overall		Overall		Overall		Overall		Overall		Overall	
AESI/ MedDRA Preferred Term	**Any Grade**	**Grade ≥3**	**Any Grade**	**Grade ≥3**	**Any Grade**	**Grade ≥3**	**Any Grade**	**Grade ≥3**	**Any Grade**	**Grade ≥3**	**Any Grade**	**Grade ≥3**
皮膚反応関連事象	**1 (25.0)**	**0**	**3 (100.0)**	**0**	**3 (100.0)**	**1 (33.3)**	**3 (100.0)**	**0**	**7 (100.0)**	**0**	**6 (75.0)**	**0**
ざ瘡	1 (25.0)	0	3 (100.0)	0	3 (100.0)	1 (33.3)	3 (100.0)	0	3 (42.9)	0	3 (37.5)	0
皮膚乾燥	0	0	1 (33.3)	0	2 (66.7)	0	1 (33.3)	0	4 (57.1)	0	4 (50.0)	0
皮膚亀裂	0	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	4 (57.1)	0	3 (37.5)	0
爪囲炎	0	0	1 (33.3)	0	2 (66.7)	0	1 (33.3)	0	3 (42.9)	0	0	0
毛髪成長異常	0	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	0	0	2 (28.6)	0	1 (12.5)	0
そう痒症	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (14.3)	0	2 (25.0)	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	2 (25.0)	0
紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	2 (25.0)	0
発疹	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	2 (28.6)	0	0	0
多毛症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (12.5)	0

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.
MedDRA v16.0.

表 2.7.4.2-107 皮膚反応関連事象及び 2 例以上の被験者で報告された基本語の発現割合（安全性解析対象集団 ー JFCE 試験 B 群）

	Cohort 1 (100 mg) N = 3 n (%)		Cohort 2 (200 mg) N = 4 n (%)		Cohort 3 (400 mg) N = 3 n (%)		Cohort 4 (600 mg) N = 5 n (%)		Cohort 5 (800 mg) N = 7 n (%)		Cohort 6 (1000 mg) N = 9 n (%)	
	Overall		Overall		Overall		Overall		Overall		Overall	
AESI/ MedDRA Preferred Term	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
皮膚反応関連事象	**1 (33.3)**	**0**	**4 (100.0)**	**0**	**3 (100.0)**	**0**	**4 (80.0)**	**1 (20.0)**	**7 (100.0)**	**0**	**8 (88.9)**	**0**
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (20.0)	0	5 (71.4)	0	4 (44.4)	0
ざ瘡	0	0	2 (50.0)	0	2 (66.7)	0	3 (60.0)	1 (20.0)	1 (14.3)	0	2 (22.2)	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (20.0)	0	4 (57.1)	0	1 (11.1)	0
そう痒症	0	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (20.0)	0	2 (28.6)	0	3 (33.3)	0
発疹	0	0	1 (25.0)	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (11.1)	0
皮膚亀裂	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (28.6)	0	1 (11.1)	0
皮膚剥脱	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.
MedDRA v16.0.

2.7.4.2.1.6.7 発疹関連事象

2.7.4.2.1.6.7.1 Sq CLC を対象とした外国第 3 相試験（JFCC 試験）

JFCC 試験で認められた発疹関連事象（皮膚反応関連事象の一部）及び GC+N 群の 2 例以上の被験者で報告された基本語の発現割合を表 2.7.4.2-108 に示す。また、発疹関連事象の初回発現までの期間を表 2.7.4.2-109 に示す。

発疹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 76.2%及び 10.2%であった。グレード 3 の発疹関連事象の発現割合は、それぞれ 7.1%及び 0.4%であった。グレード 4 及び 5 の事象は認められなかった。

発疹関連事象の初回発現までの期間は、GC+N 群では試験開始 1 日目から 28 日目までが多く、GC 群では試験開始 1 日目から 14 日目までが多かった。

表 2.7.4.2-108 発疹関連事象及び GC+N 群の 2 例以上の被験者で報告された基本語の発現割合（安全性解析対象集団 － JFCC 試験）

	GC+N N = 538 n (%)				**GC N = 541 n (%)**	
	Overall		**Ctx Phase Only**		**Overall**	
AESI/ MedDRA Preferred Term	**Any Grade**	**Grade ≥3**	**Any Grade**	**Grade ≥3**	**Any Grade**	**Grade ≥3**
発疹関連事象	**410 (76.2)**	**38 (7.1)**	**405 (75.3)**	**30 (5.6)**	**55 (10.2)**	**2 (0.4)**
発疹	235 (43.7)	20 (3.7)	228 (42.4)	16 (3.0)	30 (5.5)	1 (0.2)
ざ瘡様皮膚炎	81 (15.1)	7 (1.3)	80 (14.9)	7 (1.3)	3 (0.6)	0
ざ瘡	47 (8.7)	2 (0.4)	46 (8.6)	2 (0.4)	3 (0.6)	0
そう痒症	38 (7.1)	1 (0.2)	31 (5.8)	0	5 (0.9)	1 (0.2)
皮膚乾燥	35 (6.5)	0	29 (5.4)	0	8 (1.5)	0
全身性皮疹	28 (5.2)	5 (0.9)	28 (5.2)	3 (0.6)	2 (0.4)	0
紅斑	15 (2.8)	0	13 (2.4)	0	5 (0.9)	0
斑状丘疹状皮疹	14 (2.6)	3 (0.6)	14 (2.6)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
斑状皮疹	7 (1.3)	1 (0.2)	7 (1.3)	1 (0.2)	0	0
紅斑性皮疹	5 0.9)	0	4 (0.7)	0	0	0
丘疹性皮疹	5 (0.9)	1 (0.2)	5 (0.9)	1 (0.2)	0	0
そう痒性皮疹	5 (0.9)	0	3 (0.6)	0	1 (0.2)	0
剥脱性発疹	2 (0.4)	0	2 (0.4)	0	0	0
毛孔性皮疹	2 (0.4)	0	2 (0.4)	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; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.
MedDRA v16.0.

表 2.7.4.2-109 発疹関連事象の初回発現までの期間（ITT 集団 － JFCC 試験）

	Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy Plus Necitumumab N=545	Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy Alone N=548
1-7 days	68 (12.5)	11 (2.0)
8-14 days	118 (21.7)	12 (2.2)
15-21 days	75 (13.8)	7 (1.3)
22-28 days	62 (11.4)	4 (0.7)
29-35 days	22 (4.0)	3 (0.5)
36-42 days	9 (1.7)	1 (0.2)
43-49 days	15 (2.8)	4 (0.7)
>=50 days	41 (7.5)	13 (2.4)
No rash during the study	135 (24.8)	493 (90.0)

2.7.4.2.1.6.7.2 Sq CLC を対象とした国内第 1b/2 相試験（JFCM 試験）

発疹関連事象については、皮膚反応関連事象に含めた（第 2.7.4.2.1.6.6.2 項）。

2.7.4.2.1.6.7.3 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）

JFCB 試験で認められた発疹関連事象（皮膚反応関連事象の一部）及び PC+N 群の 2 例以上の被験者で報告された基本語の発現割合を表 2.7.4.2-110 に示す。

発疹関連事象の発現割合は、PC+N 群及び PC 群（以下同順）でそれぞれ 75.7%及び 16.0%であった。グレード 3 以上の事象の発現割合は、それぞれ 14.8%及び 0.3%であった。

表 2.7.4.2-110 発疹関連事象及び PC+N 群の 2 例以上の被験者で報告された基本語の発現割合
（安全性解析対象集団 － JFCB 試験）

AESI/ MedDRA Preferred Term	PC+N N = 304 n (%)				PC N = 312 n (%)	
	Overall		Ctx Phase Only		Overall	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
発疹関連事象	**230 (75.7)**	**45 (14.8)**	**227 (74.7)**	**40 (13.2)**	**50 (16.0)**	**1 (0.3)**
発疹	125 (41.1)	24 (7.9)	121 (39.8)	22 (7.2)	20 (6.4)	0
皮膚乾燥	43 (14.1)	0	39 (12.8)	0	11 (3.5)	0
ざ瘡様皮膚炎	42 (13.8)	8 (2.6)	38 (12.5)	6 (2.0)	0	0
そう痒症	31 (10.2)	2 (0.7)	28 (9.2)	2 (0.7)	8 (2.6)	0
全身性皮疹	28 (9.2)	7 (2.3)	27 (8.9)	5 (1.6)	5 (1.6)	1 (0.3)
ざ瘡	12 (3.9)	1 (0.3)	10 (3.3)	1 (0.3)	0	0
紅斑	12 (3.9)	0	11 (3.6)	0	2 (0.6)	0
丘疹性皮疹	8 (2.6)	0	8 (2.6)	0	0	0
膿疱性皮疹	7 (2.3)	5 (1.6)	7 (2.3)	5 (1.6)	0	0
皮膚色素過剰	5 (1.6)	0	5 (1.6)	0	4 (1.3)	0
そう痒性皮疹	4 (1.3)	0	3 (1.0)	0	1 (0.3)	0
剥脱性発疹	3 (1.0)	2 (0.7)	3 (1.0)	2 (0.7)	0	0
斑状丘疹状皮疹	2 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.3)	0	0

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; Ctx = chemotherapy; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category; PC = pemetrexed and cisplatin; PC+N = necitumumab in combination with pemetrexed and cisplatin.
MedDRA v16.0.

2.7.4.2.1.6.7.4 その他の第 1 相及び第 2 相試験

2.7.4.2.1.6.7.4.1 Sq CLC を対象とした外国第 2 相試験（JFCL 試験）

JFCL 試験で認められた発疹関連事象（皮膚反応関連事象の一部）及び TC+N 群の 2 例以上の被験者で報告された基本語の発現割合を表 2.7.4.2-111 に示す。

発疹関連事象の発現割合は、TC+N 群及び TC 群（以下同順）でそれぞれ 64.2%及び 5.5%であった。グレード 3 以上の事象の発現割合は、それぞれ 2.8%及び 0%であった。

表 2.7.4.2-111 発疹関連事象及び TC+N 群の 2 例以上の被験者で報告された基本語の発現割合（安全性解析対象集団 － JFCL 試験）

AESI/ MedDRA Preferred Term	TC+N N = 106 n (%)		TC N = 55 n (%)	
	Overall		Overall	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
発疹関連事象	**68 (64.2)**	**3 (2.8)**	**3 (5.5)**	**0**
ざ瘡様皮膚炎	23 (21.7)	0	0	0
発疹	22 (20.8)	0	1 (1.8)	0
皮膚乾燥	13 (12.3)	0	1 (1.8)	0
丘疹性皮疹	11 (10.4)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	8 (7.5)	2 (1.9)	0	0
そう痒症	6 (5.7)	0	0	0
膿疱性皮疹	2 (1.9)	0	0	0

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category; TC = paclitaxel and carboplatin; TC+N = necitumumab with paclitaxel and carboplatin.
MedDRA v16.0.

2.7.4.2.1.6.7.4.2 Sq CLC を対象とした外国第 2 相試験（JFCK 試験）

発疹関連事象については、皮膚反応関連事象に含めた（第 2.7.4.2.1.6.6.4.2 項）。

2.7.4.2.1.6.7.4.3 転移性結腸・直腸癌患者を対象とした外国第 2 相試験（JFCD 試験）

JFCD 試験で認められた発疹関連事象（皮膚反応関連事象の一部）及び 2 例以上の被験者で報告された基本語の発現割合を表 2.7.4.2-112 に示す。

発疹関連事象の発現割合は 86.4%であった。グレード 3 以上の事象の発現割合は 22.7%であった。

表 2.7.4.2-112 発疹関連事象及び 2 例以上の被験者で報告された基本語の発現割合
（安全性解析対象集団 ー JFCD 試験）

AESI/ MedDRA Preferred Term	Necitumumab plus mFolfox-6 N = 44 n (%)	
	Overall	
	Any Grade	Grade ≥3
発疹関連事象	**38 (86.4)**	**10 (22.7)**
発疹	31 (70.5)	9 (20.5)
皮膚乾燥	8 (18.2)	0
ざ瘡様皮膚炎	5 (11.4)	1 (2.3)
そう痒症	5 (11.4)	0
ざ瘡	2 (4.5)	0
皮膚色素過剰	2 (4.5)	0

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; mFolfox-6 = modified FOLFOX-6; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.
MedDRA v16.0.

2.7.4.2.1.6.7.4.4 進行固形癌患者を対象とした外国第 2 相試験（JFCJ 試験）

JFCJ 試験で認められた発疹関連事象（皮膚反応関連事象の一部）及び 2 例以上の被験者で報告された基本語の発現割合を表 2.7.4.2-113 に示す。

発疹関連事象の発現割合は 68.6%［コホート 1：15 例（83.3%）及びコホート 2：9 例（52.9%）］であった。グレード 3 以上の事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-113 発疹関連事象及び 2 例以上の被験者で報告された基本語の発現割合
（安全性解析対象集団 ー JFCJ 試験）

AESI/ MedDRA Preferred Term	Cohort 1 N = 18 n (%)		Cohort 2 N = 17 n (%)	
	Overall		Overall	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
発疹関連事象	**15 (83.3)**	**0**	**9 (52.9)**	**0**
ざ瘡様皮膚炎	4 (22.2)	0	5 (29.4)	0
発疹	4 (22.2)	0	4 (23.5)	0
斑状丘疹状皮疹	7 (38.9)	0	0	0
皮膚乾燥	3 (16.7)	0	1 (5.9)	0
紅斑	1 (5.6)	0	1 (5.9)	0
そう痒症	1 (5.6)	0	1 (5.9)	0

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.
MedDRA v16.0.

2.7.4.2.1.6.7.4.5 進行固形癌患者を対象とした国内第 1 相試験（JFCA 試験）

JFCA 試験で認められた発疹関連事象（皮膚反応関連事象の一部）及び 2 例以上の被験者で報告された基本語の発現割合を表 2.7.4.2-114 に示す。

発疹関連事象の発現割合は、ネシツムマブ 600 mg を 3 週ごと（Day 1 及び Day 8）に投与、ネシツムマブ 800 mg を 2 週ごとに投与、ネシツムマブ 800 mg を 3 週ごと（Day 1 及び Day 8）に投与のいずれも 100%であった。グレード 3 以上の事象は、ネシツムマブ 800 mg を 2 週ごとに投与で 1 例（16.7%）に認められた。

表 2.7.4.2-114 発疹関連事象及び 2 例以上の被験者で報告された基本語の発現割合
（安全性解析対象集団 ー JFCA 試験）

	600 mg q3w N = 3 n (%)		800 mg q2w N = 6 n (%)		800 mg q3w N = 6 n (%)	
	Overall		Overall		Overall	
AESI/ MedDRA Preferred Term	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
発疹関連事象	**3 (100.0)**	**0**	**6 (100.0)**	**1 (16.7)**	**6 (100.0)**	**0**
皮膚乾燥	1 (33.3)	0	4 (66.7)	1 (16.7)	5 (83.3)	0
そう痒症	3 (100.0)	0	3 (50.0)	0	3 (50.0)	0
発疹	3 (100.0)	0	3 (50.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	0
ざ瘡	0	0	2 (33.3)	0	3 (50.0)	0
全身性皮疹	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category; q2w = every 2 weeks; q3w = every 3 weeks.
MedDRA v16.0.

2.7.4.2.1.6.7.4.6 進行固形癌患者を対象とした外国第 1 相試験（JFCE 試験）

JFCE 試験の A 群で認められた発疹関連事象（皮膚反応関連事象の一部）及び 2 例以上の被験者で報告された基本語の発現割合を表 2.7.4.2-115 に示す。

A 群（ネシツムマブ週 1 回投与）では、コホート 1（100 mg）の 4 例中 1 例（25.0%）、コホート 2（200 mg）の 3 例中 3 例（100%）、コホート 3（400 mg）の 3 例中 3 例（100%）、コホート 4（600 mg）の 3 例中 3 例（100%）、コホート 5（800 mg）の 7 例中 7 例（100%）、コホート 6（1000 mg）の 8 例中 5 例（62.5%）に発疹関連事象が認められた。グレード 3 以上の事象は、コホート 3（400 mg）の 1 例（33.3%）に認められた。

JFCE 試験の B 群で認められた発疹関連事象（皮膚反応関連事象の一部）及び 2 例以上の被験者で報告された基本語の発現割合を表 2.7.4.2-116 に示す。

B 群（ネシツムマブ 2 週間に 1 回投与）では、コホート 2（200 mg）の 4 例中 3 例（75.0%）、コホート 3（400 mg）の 3 例中 3 例（100%）、コホート 4（600 mg）の 5 例中 4 例（80.0%）、コホート 5（800 mg）の 7 例中 7 例（100%）、コホート 6（1000 mg）の 9 例中 7 例（77.8%）に

発疹関連事象が認められた。グレード 3 以上の事象は、コホート 4（600 mg）の 1 例（20.0%）に認められた。

表 2.7.4.2-115 発疹関連事象及び 2 例以上の被験者で報告された基本語の発現割合（安全性解析対象集団 ー JFCE 試験 A 群）

	Cohort 1 (100 mg) N = 4 n (%)		Cohort 2 (200 mg) N = 3 n (%)		Cohort 3 (400 mg) N = 3 n (%)		Cohort 4 (600 mg) N = 3 n (%)		Cohort 5 (800 mg) N = 7 n (%)		Cohort 6 (1000 mg) N = 8 n (%)	
	Overall		Overall		Overall		Overall		Overall		Overall	
AESI/ MedDRA Preferred Term	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
発疹関連事象	**1 (25.0)**	**0**	**3 (100.0)**	**0**	**3 (100.0)**	**1 (33.3)**	**3 (100.0)**	**0**	**7 (100.0)**	**0**	**5 (62.5)**	**0**
ざ瘡	1 (25.0)	0	3 (100.0)	0	3 (100.0)	1 (33.3)	3 (100.0)	0	3 (42.9)	0	3 (37.5)	0
皮膚乾燥	0	0	1 (33.3)	0	2 (66.7)	0	1 (33.3)	0	4 (57.1)	0	4 (50.0)	0
そう痒症	0	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (14.3)	0	2 (25.0)	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	2 (25.0)	0
紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	2 (25.0)	0
発疹	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	2 (28.6)	0	0	0

AESI = adverse event of special interest; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.
MedDRA v16.0.

表 2.7.4.2-116　発疹関連事象及び 2 例以上の被験者で報告された基本語の発現割合（安全性解析対象集団 ー JFCE 試験 B 群）

	Cohort 1 (100 mg) N = 3 n (%)		Cohort 2 (200 mg) N = 4 n (%)		Cohort 3 (400 mg) N = 3 n (%)		Cohort 4 (600 mg) N = 5 n (%)		Cohort 5 (800 mg) N = 7 n (%)		Cohort 6 (1000 mg) N = 9 n (%)	
	Overall		Overall		Overall		Overall		Overall		Overall	
AESI/ MedDRA Preferred Term	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
発疹	**0**	**0**	**3 (75.0)**	**0**	**3 (100.0)**	**0**	**4 (80.0)**	**1 (20.0)**	**7 (100.0)**	**0**	**7 (77.8)**	**0**
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (20.0)	0	5 (71.4)	0	4 (44.4)	0
ざ瘡	0	0	2 (50.0)	0	2 (66.7)	0	3 (60.0)	1 (20.0)	1 (14.3)	0	2 (22.2)	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (20.0)	0	4 (57.1)	0	1 (11.1)	0
そう痒症	0	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (20.0)	0	2 (28.6)	0	3 (33.3)	0
発疹	0	0	1 (25.0)	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (11.1)	0

AESI = adverse event of special interest; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.
MedDRA v16.0.

2.7.4.2.1.7 その他の統合された有害事象

その他の統合された有害事象の集計に含めた基本語の一覧及び解析結果の詳細の提示場所を表 2.7.4.2-117 に示す。

表 2.7.4.2-117 その他の統合された有害事象に含めた基本語の一覧及び解析結果の詳細の提示場所

試験番号	各関連事象に含めた基本語の一覧	解析結果の詳細
JFCC 試験	表 2.7.4.7-2	• JFCC 試験 CSR Table JFCC.14.147 及び Table JFCC.14.148（第 5.3.5.1.2 項）
JFCM 試験	表 2.7.4.7-2	第 1b 相パート • JFCM 試験 CSR Table JFCM.14.42（第 5.3.5.1.1 項） 第 2 相パート • JFCM 試験 CSR Table JFCM.14.43 及び Table JFCM.14.44（第 5.3.5.1.1 項）
JFCB 試験 [a]	表 2.7.4.7-4	• 第 5.3.5.3.1 項 Table APP.2.7.4.7.39 及び Table APP.2.7.4.7.40

略語：CSR=治験総括報告書
a 統合データベースを用いた

2.7.4.2.1.7.1 電解質異常

器官別大分類の「臨床検査」及び「代謝および栄養障害」から、電解質異常に関連する複数の基本語をまとめた用語（統合語）を用いて補足的な解析を行った。なお、低マグネシウム血症関連事象については、第 2.7.4.2.1.6.4 項に示した。また、臨床検査値の評価結果は第 2.7.4.3 項に示した。

2.7.4.2.1.7.1.1 Sq CLC を対象とした外国第 3 相試験（JFCC 試験）

GC+N 群の発現割合が 2%以上であった電解質異常（統合語、低マグネシウム血症を除く）及び各基本語の発現割合を表 2.7.4.2-118 に示す。

電解質異常に関連する統合語の解析結果は、前述の個々の基本語ごとの有害事象の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。

表 2.7.4.2-118 GC+N 群の発現割合が 2%以上であった電解質異常（統合語）及び各基本語の発現割合（安全性解析対象集団 － JFCC 試験）

Consolidated Term MedDRA Preferred Term	GC+N N = 538 n (%)		GC N = 541 n (%)	
	Any Grade	Grade ≥ 3	Any Grade	Grade ≥ 3
高カリウム血症	**26 (4.8)**	**6 (1.1)**	**21 (3.9)**	**4 (0.7)**
高カリウム血症	26 (4.8)	6 (1.1)	19 (3.5)	4 (0.7)
血中カリウム増加	0	0	2 (0.4)	0
低カルシウム血症	**27 (5.0)**	**8 (1.5)**	**8 (1.5)**	**2 (0.4)**
低カルシウム血症	26 (4.8)	8 (1.5)	8 (1.5)	2 (0.4)
血中カルシウム減少	1 (0.2)	0	0	0
低カリウム血症	**41 (7.6)**	**16 (3.0)**	**30 (5.5)**	**8 (1.5)**
低カリウム血症	38 (7.1)	16 (3.0)	28 (5.2)	8 (1.5)
血中カリウム減少	3 (0.6)	0	3 (0.6)	0
低ナトリウム血症	**25 (4.6)**	**20 (3.7)**	**31 (5.7)**	**22 (4.1)**
低ナトリウム血症	25 (4.6)	20 (3.7)	30 (5.5)	22 (4.1)
血中ナトリウム減少	0	0	1 (0.2)	0
低リン酸血症	**11 (2.0)**	**4 (0.7)**	**11 (2.0)**	**6 (1.1)**
低リン酸血症	10 (1.9)	3 (0.6)	10 (1.8)	6 (1.1)
血中リン減少	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0

Abbreviations: GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = gemcitabine plus cisplatin plus necitumumab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.
MedDRA v16.0.

2.7.4.2.1.7.1.2 Sq CLC を対象とした国内第 1b/2 相試験（JFCM 試験）

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、低カルシウム血症、低カリウム血症及び低リン血症に関して、ネシツムマブを投与する前及び投与終了後に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。

<u>第 1b 相パート</u>

第 1b 相パートで認められた電解質異常（統合語、低マグネシウム血症を除く）及び各基本語の発現割合を表 2.7.4.2-119 に示す。

電解質異常に関連する統合語の解析結果は、前述の個々の基本語ごとの有害事象の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。

表 2.7.4.2-119 電解質異常（統合語）及び各基本語の発現割合
（安全性解析対象集団 － JFCM 試験：第 1b 相パート）

Consolidated Term MedDRA Preferred Term	Cohort 1 (Gem 1000 mg/m^2) N = 3 n (%)		Cohort 2 (Gem 1250 mg/m^2) N = 6 n (%)	
	Any Grade	**Grade ≥ 3**	**Any Grade**	**Grade ≥ 3**
低カルシウム血症	**1 (33.3)**	**0**	**1 (16.7)**	**0**
低カルシウム血症	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0
低ナトリウム血症	**0**	**0**	**2 (33.2)**	**1 (16.7)**
低ナトリウム血症	0	0	2 (33.2)	1 (16.7)

Abbreviations: Gem = gemcitabine; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.
MedDRA v19.1.

第 2 相パート

第 2 相パートで認められた電解質異常（統合語、低マグネシウム血症を除く）及び各基本語の発現割合を表 2.7.4.2-120 に示す。

電解質異常に関連する統合語の解析結果は、前述の個々の基本語ごとの有害事象の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。

表 2.7.4.2-120 電解質異常（統合語）及び各基本語の発現割合
（安全性解析対象集団 － JFCM 試験：第 2 相パート）

Consolidated Term MedDRA Preferred Term	GC+N N = 90 n (%)		GC N = 91 n (%)	
	Any Grade	Grade ≥ 3	Any Grade	Grade ≥ 3
高カルシウム血症	**2 (2.2)**	**0**	**4 (4.4)**	**0**
高カルシウム血症	2 (2.2)	0	4 (4.4)	0
高カリウム血症	**8 (8.9)**	**4 (4.4)**	**11 (12.1)**	**4 (4.4)**
高カリウム血症	8 (8.9)	4 (4.4)	11 (12.1)	4 (4.4)
高マグネシウム血症	**2 (2.2)**	**2 (2.2)**	**1 (1.1)**	**0**
高マグネシウム血症	2 (2.2)	2 (2.2)	1 (1.1)	0
高ナトリウム血症	**0**	**0**	**1 (1.1)**	**0**
高ナトリウム血症	0	0	1 (1.1)	0
低カルシウム血症	**9 (10.0)**	**0**	**3 (3.3)**	**0**
低カルシウム血症	9 (10.0)	0	3 (3.3)	0
低カリウム血症	**3 (3.3)**	**1 (1.1)**	**3 (3.3)**	**1 (1.1)**
低カリウム血症	3 (3.3)	1 (1.1)	3 (3.3)	1 (1.1)
低ナトリウム血症	**12 (13.3)**	**9 (10.0)**	**24 (26.4)**	**12 (13.2)**
低ナトリウム血症	12 (13.3)	9 (10.0)	24 (26.4)	12 (13.2)
低リン酸血症	**0**	**0**	**1 (1.1)**	**0**
低リン酸血症	0	0	1 (1.1)	0

Abbreviations: GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = gemcitabine plus cisplatin plus necitumumab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.
MedDRA v19.1.

2.7.4.2.1.7.1.3 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）

JFCB 試験で認められた電解質異常（統合語、低マグネシウム血症を除く）及び各基本語の発現割合を表 2.7.4.2-121 に示す。

電解質異常に関連する統合語の解析結果は、前述の個々の基本語ごとの有害事象の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。

表 2.7.4.2-121 電解質異常（統合語）及び各基本語の発現割合
（安全性解析対象集団 － JFCB 試験）

Consolidated Term MedDRA Preferred Term	PC+N N = 304 n (%)		PC N = 312 n (%)	
	Any Grade	Grade ≥ 3	Any Grade	Grade ≥ 3
高カルシウム血症	**1 (0.3)**	**0**	**5 (1.6)**	**0**
高カルシウム血症	1 (0.3)	0	4 (1.3)	0
血中カルシウム増加	0	0	1 (0.3)	0
高カリウム血症	**5 (1.6)**	**1 (0.3)**	**8 (2.6)**	**2 (0.6)**
高カリウム血症	3 (1.0)	1 (0.3)	6 (1.9)	2 (0.6)
血中カリウム増加	2 (0.7)	0	2 (0.6)	0
低カルシウム血症	**34 (11.2)**	**14 (4.6)**	**13 (4.2)**	**4 (1.3)**
低カルシウム血症	30 (9.9)	12 (3.9)	13 (4.2)	4 (1.3)
血中カルシウム減少	4 (1.3)	2 (0.7)	0	0
低カリウム血症	**21 (6.9)**	**10 (3.3)**	**25 (8.0)**	**8 (2.6)**
低カリウム血症	20 (6.6)	10 (3.3)	23 (7.4)	8 (2.6)
血中カリウム減少	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0
低ナトリウム血症	**23 (7.6)**	**14 (4.6)**	**21 (6.7)**	**9 (2.9)**
低ナトリウム血症	23 (7.6)	14 (4.6)	20 (6.4)	9 (2.9)
血中ナトリウム減少	0	0	1 (0.3)	0

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category; PC = pemetrexed and cisplatin; PC+N = necitumumab in combination with pemetrexed and cisplatin.
Note: Patient is only counted once for each category.
Missing grades are included in Any Grade.
MedDRA v16.0.

2.7.4.2.1.7.2 好中球減少症

2.7.4.2.1.7.2.1 Sq CLC を対象とした外国第 3 相試験（JFCC 試験）

JFCC 試験で認められた好中球減少症（統合語）及び各基本語の発現割合を表 2.7.4.2-122 に、発熱性好中球減少症（基本語）の発現割合を表 2.7.4.2-123 に、重症感染症の発現割合を表 2.7.4.2-124 に示す。重症感染症とは、基本語が敗血症、敗血症性ショック、及び肺感染でグレード 3 以上の事象とした。また、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）を使用した被験者の割合を表 2.7.4.2-125 に示す。

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。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。

表 2.7.4.2-122 好中球減少症（統合語）及び各基本語の発現割合
（安全性解析対象集団 ー JFCC 試験）

	GC+N N = 538 n (%)				GC N = 541 n (%)	
	Overall		Ctx Phase Only		Overall	
Consolidated Term MedDRA Preferred Term	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
好中球減少症	**235 (43.7)**	**131 (24.3)**	**235 (43.7)**	**131 (24.3)**	**248 (45.8)**	**149 (27.5)**
好中球減少症	228 (42.4)	128 (23.8)	228 (42.4)	128 (23.8)	242 (44.7)	146 (27.0)
好中球数減少	8 (1.5)	3 (0.6)	8 (1.5)	3 (0.6)	9 (1.7)	4 (0.7)

Abbreviations: Ctx = chemotherapy; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.
MedDRA v16.0.

表 2.7.4.2-123 発熱性好中球減少症（基本語）の発現割合（安全性解析対象集団 ー JFCC 試験）

	GC+N N = 538 n (%)		GC N = 541 n (%)
	Overall	Ctx Phase Only	Overall
MedDRA Preferred Term	Any Grade	Any Grade	Any Grade
発熱性好中球減少症	6 (1.1)	4 (0.7)	8 (1.5)

Abbreviations: Ctx = chemotherapy; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.
注：GC+N 群の 2 例（化学療法期 1 例）及び GC 群の 1 例はグレード 1 又は 2 として報告された
MedDRA v16.0.

表 2.7.4.2-124 重症感染症の発現割合（安全性解析対象集団 ー JFCC 試験）

	GC+N N = 538 n (%)				GC N = 541 n (%)	
	Overall		Ctx Phase Only		Overall	
Consolidated Term MedDRA Preferred Term	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
重症感染症						
敗血症	3 (0.6)	3 (0.6)	3 (0.6)	3 (0.6)	6 (1.1)	4 (0.7)
敗血症性ショック	0	0	0	0	4 (0.7)	3 (0.6)
肺感染	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0

Abbreviations: Ctx = chemotherapy; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.
MedDRA v16.0.

表 2.7.4.2-125 顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）を使用した被験者の割合
（安全性解析対象集団 ー JFCC 試験）

Concurrent Therapy Category	GC+N N = 538 n (%)	GC N = 541 n (%)
Colony stimulating factors	72 (13.4)	91 (16.8)

Abbreviations: GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; N = total population size in the subset; n = number of patients

2.7.4.2.1.7.2.2 Sq CLC を対象とした国内第 1b/2 相試験（JFCM 試験）

第 1b 相パート

第 1b 相パートでは、好中球減少症（統合語）は、コホート 1 の 2 例（66.7%）及びコホート 2 の 6 例（100%）に認められた。グレード 3 以上の事象は、コホート 1 の 1 例（33.3%）及びコホート 2 の 6 例（100%）に認められた。このうち、コホート 2 の 3 例（50.0%）にグレード 4 の事象が認められた。

発熱性好中球減少症（基本語）は認められなかった。

G-CSF を使用した被験者は、コホート 1 ではなく、コホート 2 では 3 例（50.0%）であった。

第 2 相パート

第 2 相パートで認められた好中球減少症（統合語）及び各基本語の発現割合を表 2.7.4.2-126 に、発熱性好中球減少症（基本語）の発現割合を表 2.7.4.2-127 に、重症感染症の発現割合を表 2.7.4.2-128 に示す。重症感染症とは、基本語が敗血症、敗血症性ショック、肺感染、及び尿路感染でグレード 3 以上の事象とした。また、G-CSF を使用した被験者の割合を表 2.7.4.2-129 に示す。

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。

なお、好中球減少症（統合語）に含まれた基本語、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 2.7.4.2.1.5.1.2 項）。

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、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。

表 2.7.4.2-126　好中球減少症（統合語）及び各基本語の発現割合
（安全性解析対象集団 － JFCM 試験：第 2 相パート）

	GC+N N = 90 n (%)				GC N = 91 n (%)	
	Overall		Ctx Phase Only		Overall	
Consolidated Term MedDRA Preferred Term	**Any Grade**	**Grade ≥3**	**Any Grade**	**Grade ≥3**	**Any Grade**	**Grade ≥3**
好中球減少症	**65 (72.2)**	**45 (50.0)**	**58 (64.4)**	**35 (38.9)**	**58 (63.7)**	**40 (44.0)**
好中球減少症	13 (14.4)	7 (7.8)	10 (11.1)	3 (3.3)	13 (14.3)	8 (8.8)
好中球数減少	53 (58.9)	38 (42.2)	49 (54.4)	32 (35.6)	45 (49.5)	32 (35.2)

Abbreviations: Ctx = chemotherapy; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.
MedDRA v19.1.

表 2.7.4.2-127 発熱性好中球減少症（基本語）の発現割合
（安全性解析対象集団 ー JFCM 試験：第 2 相パート）

	GC+N N = 90 n (%)				GC N = 91 n (%)	
	Overall		Ctx Phase Only		Overall	
MedDRA Preferred Term	Grade ≥3	Grade 4	Grade ≥3	Grade 4	Grade ≥3	Grade 4
発熱性好中球減少症	11 (12.2)	2 (2.2)	9 (10.0)	2 (2.2)	3 (3.3)	0

Abbreviations: Ctx = chemotherapy; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.
MedDRA v19.1.

表 2.7.4.2-128 重症感染症の発現割合（安全性解析対象集団 ー JFCM 試験：第 2 相パート）

	GC+N N = 90 n (%)				GC N = 91 n (%)	
	Overall		Ctx Phase Only		Overall	
Consolidated Term MedDRA Preferred Term	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
重症感染症						
敗血症性ショック	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
肺感染	9 (10.0)	7 (7.8)	6 (6.7)	5 (5.6)	7 (7.7)	5 (5.5)
尿路感染	5 (5.6)	2 (2.2)	3 (3.3)	2 (2.2)	2 (2.2)	1 (1.1)

Abbreviations: Ctx = chemotherapy; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.
MedDRA v19.1.

表 2.7.4.2-129 顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）を使用した被験者の割合
（安全性解析対象集団 ー JFCM 試験：第 2 相パート）

Concurrent Therapy Category	GC+N N = 90 n (%)	GC N = 91 n (%)
Patients receiving at least 1 concomitant medication		
Granulocyte colony stimulating factor	14 (15.6)	7 (7.7)

Abbreviations: GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; N = total population size in the subset; n = number of patients

2.7.4.2.1.7.2.3 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）

JFCB 試験で認められた好中球減少症（統合語）及び各基本語の発現割合を表 2.7.4.2-130 に、発熱性好中球減少症（基本語）の発現割合を表 2.7.4.2-131 に示す。

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 31.9%及び 32.4%であった。グレード 3 以上の事象の発現割合は、それぞれ 18.1%及び 18.3%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 0.7%及び 1.0%であった。

表 2.7.4.2-130 好中球減少症（統合語）及び各基本語の発現割合
（安全性解析対象集団 － JFCB 試験）

	PC+N N = 304 n (%)				PC N = 312 n (%)	
	Overall		Ctx Phase Only		Overall	
Consolidated Term MedDRA Preferred Term	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
好中球減少症	**97 (31.9)**	**55 (18.1)**	**97 (31.9)**	**55 (18.1)**	**101 (32.4)**	**57 (18.3)**
好中球減少症	93 (30.6)	53 (17.4)	93 (30.6)	53 (17.4)	101 (32.4)	56 (17.9)
好中球数減少	5 (1.6)	2 (0.7)	5 (1.6)	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)

Abbreviations: Ctx = chemotherapy; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category; PC = pemetrexed and cisplatin; PC+N = necitumumab in combination with pemetrexed and cisplatin.
MedDRA v16.0.

表 2.7.4.2-131 発熱性好中球減少症（基本語）の発現割合（安全性解析対象集団 － JFCB 試験）

	PC+N N = 304 n (%)		PC N = 312 n (%)
	Overall	Ctx Phase Only	Overall
MedDRA Preferred Term	Any Grade	Any Grade	Any Grade
発熱性好中球減少症	2 (0.7)	2 (0.7)	3 (1.0)

Abbreviations: Ctx = chemotherapy; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category; PC = pemetrexed and cisplatin; PC+N = necitumumab in combination with pemetrexed and cisplatin.
注：PC+N 群の 2 例はグレード 1 又は 2 として報告された
MedDRA v16.0.

2.7.4.2.1.7.3 貧血

2.7.4.2.1.7.3.1 Sq CLC を対象とした外国第 3 相試験（JFCC 試験）

JFCC 試験で認められた貧血（統合語）及び各基本語の発現割合を表 2.7.4.2-132 に、投与期間中又は治験薬の最終投与後 30 日以内に赤血球輸血を受けた被験者の割合を表 2.7.4.2-133 に示す。

貧血（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 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。なお、関連する基本語として、ヘモグロビン減少の発現割合は、それぞれ 3.3%（化学療法期 3.2%）及び 2.6%であった。グレード 3 以上の事象の発現割合は、それぞれ 0.7%（化学療法期 0.7%）及び 0.9%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。

表 2.7.4.2-132 貧血（統合語）及び各基本語の発現割合（安全性解析対象集団 ー JFCC 試験）

	GC+N N = 538 n (%)				GC N = 541 n (%)	
	Overall		Ctx Phase Only		Overall	
Consolidated Term MedDRA Preferred Term	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
貧血	**225 (41.8)**	**57 (10.6)**	**216 (40.1)**	**56 (10.4)**	**248 (45.8)**	**59 (10.9)**
貧血	223 (41.4)	56 (10.4)	214 (39.8)	55 (10.2)	248 (45.8)	59 (10.9)
赤血球数減少	3 (0.6)	1 (0.2)	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.2)	0

Abbreviations: Ctx = chemotherapy; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.
MedDRA v16.0.

表 2.7.4.2-133 赤血球輸血を受けた被験者の割合（安全性解析対象集団 ー JFCC 試験）

	GC+N N = 538 n (%)	GC N = 541 n (%)
Concurrent Therapy Category	Overall	Overall
赤血球輸血を受けた被験者	111 (20.6)	108 (20.0)

Abbreviations: GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; N = total population size in the subset; n = number of patients

2.7.4.2.1.7.3.2 Sq CLC を対象とした国内第 1b/2 相試験（JFCM 試験）

第 1b 相パート

第 1b 相パートでは、貧血（統合語）は、コホート 1 の 1 例（33.3%）及びコホート 2 の 5 例（83.3%）に認められた。グレード 3 以上の事象は認められなかった。

赤血球輸血を受けた被験者はいずれのコホートにもいなかった。

第 2 相パート

第 2 相パートで認められた貧血（統合語）及び各基本語の発現割合を表 2.7.4.2-134 に、投与期間中又は治験薬の最終投与後 30 日以内に赤血球輸血を受けた被験者の割合を表 2.7.4.2-135 に示す。

貧血（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 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。なお、GC+N 群で貧血（統合語）に含まれた基本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 2.7.4.2.1.5.1.2 項）。

表 2.7.4.2-134 貧血（統合語）及び各基本語の発現割合
（安全性解析対象集団 － JFCM 試験：第 2 相パート）

	GC+N N = 90 n (%)				GC N = 91 n (%)	
	Overall		Ctx Phase Only		Overall	
Consolidated Term MedDRA Preferred Term	**Any Grade**	**Grade ≥3**	**Any Grade**	**Grade ≥3**	**Any Grade**	**Grade ≥3**
貧血	**43 (47.8)**	**17 (18.9)**	**42 (46.7)**	**14 (15.6)**	**53 (58.2)**	**20 (22.0)**
貧血	43 (47.8)	17 (18.9)	42 (46.7)	14 (15.6)	53 (58.2)	20 (22.0)

Abbreviations: Ctx = chemotherapy; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.
MedDRA v19.1.

表 2.7.4.2-135 赤血球輸血を受けた被験者の割合
（安全性解析対象集団 － JFCM 試験：第 2 相パート）

	GC+N N = 90 n (%)	GC N = 91 n (%)
Concurrent Therapy Category	**Overall**	**Overall**
赤血球輸血を受けた被験者	8 (8.9)	9 (9.9)

Abbreviations: GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; N = total population size in the subset; n = number of patients

2.7.4.2.1.7.3.3 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）

JFCB 試験で認められた貧血（統合語）及び各基本語の発現割合を表 2.7.4.2-136 に示す。

貧血（統合語）の発現割合は、PC+N 群及び PC 群（以下同順）でそれぞれ 25.7%及び 31.1%であった。グレード 3 以上の事象の発現割合は、それぞれ 7.2%及び 7.7%であった。

表 2.7.4.2-136 貧血（統合語）及び各基本語の発現割合
（安全性解析対象集団 ー JFCB 試験）

Consolidated Term MedDRA Preferred Term	PC+N N = 304 n (%)				PC N = 312 n (%)	
	Overall		Ctx Phase Only		Overall	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
貧血	**78 (25.7)**	**22 (7.2)**	**75 (24.7)**	**20 (6.6)**	**97 (31.1)**	**24 (7.7)**
貧血	73 (24.0)	22 (7.2)	71 (23.4)	20 (6.6)	93 (29.8)	24 (7.7)
赤血球数減少	5 (1.6)	0	4 (1.3)	0	7 (2.2)	0

Abbreviations: Ctx = chemotherapy; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category; PC = pemetrexed and cisplatin; PC+N = necitumumab in combination with pemetrexed and cisplatin.
MedDRA v16.0.

2.7.4.2.1.7.4 血小板減少症

2.7.4.2.1.7.4.1 Sq CLC を対象とした外国第 3 相試験（JFCC 試験）

JFCC 試験で認められた血小板減少症（統合語）及び各基本語の発現割合を表 2.7.4.2-137 に、投与期間中又は治験薬の最終投与後 30 日以内に血小板輸血を受けた被験者の割合を表 2.7.4.2-138 に示す。

血小板減少症（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 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。

表 2.7.4.2-137 血小板減少症（統合語）及び各基本語の発現割合
（安全性解析対象集団 ー JFCC 試験）

Consolidated Term MedDRA Preferred Term	GC+N N = 538 n (%)				GC N = 541 n (%)	
	Overall		Ctx Phase Only		Overall	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
血小板減少症	**117 (21.7)**	**55 (10.2)**	**116 (21.6)**	**55 (10.2)**	**146 (27.0)**	**58 (10.7)**
血小板減少症	110 (20.4)	53 (9.9)	109 (20.3)	53 (9.9)	132 (24.4)	54 (10.0)
血小板数減少	8 (1.5)	3 (0.6)	8 (1.5)	3 (0.6)	16 (3.0)	4 (0.7)

Abbreviations: Ctx = chemotherapy; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.
MedDRA v16.0.

表 2.7.4.2-138 血小板輸血を受けた被験者の割合（安全性解析対象集団 ー JFCC 試験）

	GC+N N = 538 n (%)	GC N = 541 n (%)
Concurrent Therapy Category	**Overall**	**Overall**
血小板輸血を受けた被験者	20 (3.7)	18 (3.3)

Abbreviations: GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; N = total population size in the subset; n = number of patients

2.7.4.2.1.7.4.2 Sq CLC を対象とした国内第 1b/2 相試験（JFCM 試験）

第 1b 相パート

第 1b 相パートでは、血小板減少症（統合語）は、いずれのコホートでも全例（100%）に認められた。グレード 3 以上の事象は、コホート 1 では認められず、コホート 2 では 4 例（66.7%）に認められた。

血小板輸血を受けた被験者はいずれのコホートにもいなかった。

第 2 相パート

第 2 相パートで認められた血小板減少症（統合語）及び各基本語の発現割合を表 2.7.4.2-139 に、投与期間中又は治験薬の最終投与後 30 日以内に血小板輸血を受けた被験者の割合を表 2.7.4.2-140 に示す。

血小板減少症（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 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。なお、血小板減少症（統合語）に含まれた基本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 2.7.4.2.1.5.1.2 項）。

表 2.7.4.2-139 血小板減少症（統合語）及び各基本語の発現割合
（安全性解析対象集団 ー JFCM 試験：第 2 相パート）

	GC+N N = 90 n (%)				GC N = 91 n (%)	
	Overall		Ctx Phase Only		Overall	
Consolidated Term MedDRA Preferred Term	**Any Grade**	**Grade ≥3**	**Any Grade**	**Grade ≥3**	**Any Grade**	**Grade ≥3**
血小板減少症	**50 (55.6)**	**18 (20.0)**	**49 (54.4)**	**18 (20.0)**	**52 (57.1)**	**23 (25.3)**
血小板減少症	3 (3.3)	2 (2.2)	3 (3.3)	2 (2.2)	7 (7.7)	2 (2.2)
血小板数減少	49 (54.4)	18 (20.0)	48 (53.3)	18 (20.0)	46 (50.5)	21 (23.1)

Abbreviations: Ctx = chemotherapy; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.
MedDRA v19.1.

表 2.7.4.2-140 血小板輸血を受けた被験者の割合
（安全性解析対象集団 ー JFCM 試験：第 2 相パート）

	GC+N N = 90 n (%)	GC N = 91 n (%)
Concurrent Therapy Category	**Overall**	**Overall**
血小板輸血を受けた被験者	4 (4.4)	3 (3.3)

Abbreviations: GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; N = total population size in the subset; n = number of patients

2.7.4.2.1.7.4.3 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）

JFCB 試験で認められた血小板減少症（統合語）及び各基本語の発現割合を表 2.7.4.2-141 に示す。

血小板減少症（統合語）の発現割合は、PC+N 群及び PC 群（以下同順）でそれぞれ 10.2%及び 9.3%であった。グレード 3 以上の事象の発現割合は、それぞれ 4.9%及び 3.8%であった。

表 2.7.4.2-141 血小板減少症（統合語）及び各基本語の発現割合
（安全性解析対象集団 ー JFCB 試験）

	PC+N N = 304 n (%)				PC N = 312 n (%)	
	Overall		Ctx Phase Only		Overall	
Consolidated Term MedDRA Preferred Term	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
血小板減少症	**31 (10.2)**	**15 (4.9)**	**31 (10.2)**	**15 (4.9)**	**29 (9.3)**	**12 (3.8)**
血小板減少症	25 (8.2)	14 (4.6)	25 (8.2)	14 (4.6)	26 (8.3)	12 (3.8)
血小板数減少	7 (2.3)	1 (0.3)	7 (2.3)	1 (0.3)	4 (1.3)	0

Abbreviations: Ctx = chemotherapy; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category; PC = pemetrexed and cisplatin; PC+N = necitumumab in combination with pemetrexed and cisplatin.
MedDRA v16.0.

2.7.4.2.1.7.5 疲労

2.7.4.2.1.7.5.1 Sq CLC を対象とした外国第 3 相試験（JFCC 試験）

JFCC 試験で認められた疲労（統合語）及び各基本語の発現割合を表 2.7.4.2-142 に示す。

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。

表 2.7.4.2-142 疲労（統合語）及び各基本語の発現割合（安全性解析対象集団 ー JFCC 試験）

	GC+N N = 538 n (%)				GC N = 541 n (%)	
	Overall		Ctx Phase Only		Overall	
Consolidated Term MedDRA Preferred Term	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
疲労	**229 (42.6)**	**39 (7.2)**	**219 (40.7)**	**37 (6.9)**	**230 (42.5)**	**38 (7.0)**
無力症	125 (23.2)	23 (4.3)	121 (22.5)	21 (3.9)	113 (20.9)	20 (3.7)
疲労	114 (21.2)	17 (3.2)	107 (19.9)	17 (3.2)	122 (22.6)	18 (3.3)

Abbreviations: Ctx = chemotherapy; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.
MedDRA v16.0.

2.7.4.2.1.7.5.2 Sq CLC を対象とした国内第 1b/2 相試験（JFCM 試験）

<u>第 1b 相パート</u>

第 1b 相パートでは、疲労（統合語）は、コホート 1 の 1 例（33.3%）及びコホート 2 の 3 例（50.0%）に認められた。グレード 3 以上の事象は認められなかった。

第 2 相パート

第 2 相パートで認められた疲労（統合語）及び各基本語の発現割合を表 2.7.4.2-143 に示す。

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。

表 2.7.4.2-143 疲労（統合語）及び各基本語の発現割合
（安全性解析対象集団 － JFCM 試験：第 2 相パート）

	GC+N N = 90 n (%)				GC N = 91 n (%)	
	Overall		Ctx Phase Only		Overall	
Consolidated Term MedDRA Preferred Term	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
疲労	**17 (18.9)**	**1 (1.1)**	**17 (18.9)**	**1 (1.1)**	**14 (15.4)**	**4 (4.4)**
無力症	2 (2.2)	0	2 (2.2)	0	0	0
疲労	17 (18.9)	1 (1.1)	17 (18.9)	1 (1.1)	14 (15.4)	4 (4.4)

Abbreviations: Ctx = chemotherapy; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.
MedDRA v19.1.

2.7.4.2.1.7.5.3 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）

JFCB 試験で認められた疲労（統合語）及び各基本語の発現割合を表 2.7.4.2-144 に示す。

疲労（統合語）の発現割合は、PC+N 群及び PC 群（以下同順）でそれぞれ 55.6%及び 51.0%であった。グレード 3 以上の事象の発現割合は、それぞれ 11.2%及び 6.1%であった。

表 2.7.4.2-144 疲労（統合語）及び各基本語の発現割合（安全性解析対象集団 － JFCB 試験）

	PC+N N = 304 n (%)				PC N = 312 n (%)	
	Overall		Ctx Phase Only		Overall	
Consolidated Term MedDRA Preferred Term	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
疲労	**169 (55.6)**	**34 (11.2)**	**161 (53.0)**	**34 (11.2)**	**159 (51.0)**	**19 (6.1)**
無力症	92 (30.3)	21 (6.9)	86 (28.3)	21 (6.9)	69 (22.1)	6 (1.9)
疲労	90 (29.6)	14 (4.6)	86 (28.3)	14 (4.6)	98 (31.4)	14 (4.5)

Abbreviations: Ctx = chemotherapy; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category; PC = pemetrexed and cisplatin; PC+N = necitumumab in combination with pemetrexed and cisplatin.
MedDRA v16.0.

2.7.4.2.1.8 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.8.1 Sq CLC を対象とした外国第 3 相試験（JFCC 試験）

有害事象の MedDRA の器官別大分類別の発現割合を、GC+N 群の発現割合が高い順に表 2.7.4.2-145 に示す。また、グレード 3 以上の有害事象について、GC+N 群の発現割合が 5%以上であった器官別大分類を、GC+N 群の発現割合が高い順に表 2.7.4.2-146 に示す。

GC+N 群の発現割合が 40%超であった器官別大分類は、「皮膚および皮下組織障害」、「血液およびリンパ系障害」、「胃腸障害」、「代謝および栄養障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であった。

GC+N 群の発現割合が GC 群より 5%以上高かった器官別大分類は、「皮膚および皮下組織障害」（GC+N 群 80.3%、GC 群 23.7%、以下同順）、「代謝および栄養障害」（59.7%、48.4%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（44.6%、37.7%）、「感染症および寄生虫症」（38.5%、25.7%）、「神経系障害」（37.7%、26.4%）、「臨床検査」（35.5%、27.0%）、及び「眼障害」（8.7%、3.0%）であった。GC+N 群の化学療法期と GC 群の比較でも、これらの器官別大分類の発現割合は GC+N 群の方が GC 群より高かった。

グレード 3 以上の有害事象について、GC 群より GC+N 群の発現割合が 5%以上高かった器官別大分類は、「代謝および栄養障害」［19.0%（化学療法期 17.5%）、10.7%］及び「皮膚および皮下組織障害」［8.2%（化学療法期 6.1%）、0.7%］であった。「代謝および栄養障害」は、主に、GC+N 群で GC 群よりグレード 3 以上の低マグネシウム血症（基本語）の発現割合が高かった（8.7%、1.1%）ことに起因すると考えられた（第 2.7.4.2.1.2.1.1 項）。

グレード 3 以上の有害事象についての「血液およびリンパ系障害」の発現割合は、GC+N 群より GC 群で 5%高かった（34.4%、39.4%）。

表 2.7.4.2-145 有害事象の MedDRA の器官別大分類別の発現割合
（安全性解析対象集団 － JFCC 試験）

	GC+N N = 538 n (%)		GC N = 541 n (%)
System Organ Class	**Overall**	**Ctx Phase Only**	**Overall**
皮膚および皮下組織障害	432 (80.3)	428 (79.6)	128 (23.7)
血液およびリンパ系障害	371 (69.0)	366 (68.0)	396 (73.2)
胃腸障害	365 (67.8)	363 (67.5)	375 (69.3)
代謝および栄養障害	321 (59.7)	309 (57.4)	262 (48.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	304 (56.5)	286 (53.2)	294 (54.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	240 (44.6)	214 (39.8)	204 (37.7)
感染症および寄生虫症	207 (38.5)	174 (32.3)	139 (25.7)
神経系障害	203 (37.7)	172 (32.0)	143 (26.4)
臨床検査	191 (35.5)	176 (32.7)	146 (27.0)
筋骨格系および結合組織障害	123 (22.9)	96 (17.8)	115 (21.3)
血管障害	85 (15.8)	75 (13.9)	66 (12.2)
精神障害	67 (12.5)	54 (10.0)	61 (11.3)
腎および尿路障害	65 (12.1)	54 (10.0)	43 (7.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物	57 (10.6)	43 (8.0)	44 (8.1)
心臓障害	52 (9.7)	46 (8.6)	50 (9.2)
耳および迷路障害	52 (9.7)	42 (7.8)	45 (8.3)
眼障害	47 (8.7)	36 (6.7)	16 (3.0)
傷害、中毒および処置合併症	41 (7.6)	38 (7.1)	44 (8.1)
肝胆道系障害	17 (3.2)	10 (1.9)	15 (2.8)
内分泌障害	8 (1.5)	6 (1.1)	4 (0.7)
免疫系障害	5 (0.9)	5 (0.9)	4 (0.7)
生殖系および乳房障害	5 (0.9)	4 (0.7)	2 (0.4)
先天性、家族性および遺伝性障害	3 (0.6)	2 (0.4)	1 (0.2)
社会環境	1 (0.2)	1 (0.2)	0

Abbreviations: Ctx = chemotherapy; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab plus gemcitabine and cisplatin; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.

MedDRA v16.0.

表 2.7.4.2-146 グレード 3 以上の有害事象について、GC+N 群の発現割合が 5%以上であった器官別大分類（安全性解析対象集団 － JFCC 試験）

	GC+N N = 538 n (%)		GC N = 541 n (%)
System Organ Class	Overall	Ctx Phase Only	Overall
血液およびリンパ系障害	185 (34.4)	185 (34.4)	213 (39.4)
代謝および栄養障害	102 (19.0)	94 (17.5)	58 (10.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	64 (11.9)	56 (10.4)	50 (9.2)
胃腸障害	57 (10.6)	49 (9.1)	35 (6.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	53 (9.9)	41 (7.6)	58 (10.7)
皮膚および皮下組織障害	44 (8.2)	33 (6.1)	4 (0.7)
感染症および寄生虫症	33 (6.1)	27 (5.0)	35 (6.5)
臨床検査	33 (6.1)	27 (5.0)	19 (3.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物	31 (5.8)	23 (4.3)	27 (5.0)
神経系障害	30 (5.6)	28 (5.2)	18 (3.3)

Abbreviations: Ctx = chemotherapy; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab plus gemcitabine and cisplatin; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.
MedDRA v16.0.

2.7.4.2.1.8.2 Sq CLC を対象とした国内第 1b/2 相試験（JFCM 試験）

第 2 相パートで認められた有害事象の MedDRA の器官別大分類別の発現割合を、GC+N 群の発現割合が高い順に表 2.7.4.2-147 に示す。また、グレード 3 以上の有害事象について、GC+N 群の発現割合が 5%以上であった器官別大分類を、GC+N 群の発現割合が高い順に表 2.7.4.2-148 に示す。

GC+N 群の発現割合が 40%超であった器官別大分類は、「皮膚および皮下組織障害」、「胃腸障害」、「臨床検査」、「代謝および栄養障害」、「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」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「血液およびリンパ系障害」、及び「神経系障害」であった。

GC+N 群の発現割合が GC 群より 10%以上高かった器官別大分類は、「皮膚および皮下組織障害」（GC+N 群 96.7%、GC 群 51.6%、以下同順）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（74.4%、62.6%）、「感染症および寄生虫症」（74.4%、47.3%）、及び「神経系障害」（41.1%、20.9%）であった。GC+N 群の化学療法期と GC 群の比較でも、これらの器官別大分類の発現割合は GC+N 群の方が GC 群より高かった。

グレード 3 以上の有害事象について、GC 群より GC+N 群の発現割合が 5%以上高かった器官別大分類は、「血液およびリンパ系障害」（34.4%、28.6%）であったが、GC+N 群の化学療法期と GC 群の比較では、GC+N 群より GC 群で約 3%高かった（25.6%、28.6%）。

表 2.7.4.2-147　有害事象の MedDRA の器官別大分類別の発現割合
（安全性解析対象集団 － JFCM 試験：第 2 相パート）

	GC+N N = 90 n (%)		GC N = 91 n (%)
System Organ Class	**Overall**	**Ctx Phase Only**	**Overall**
皮膚および皮下組織障害	87 (96.7)	86 (95.6)	47 (51.6)
胃腸障害	82 (91.1)	82 (91.1)	81 (89.0)
臨床検査	79 (87.8)	76 (84.4)	74 (81.3)
代謝および栄養障害	75 (83.3)	73 (81.1)	67 (73.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	67 (74.4)	62 (68.9)	57 (62.6)
感染症および寄生虫症	67 (74.4)	55 (61.1)	43 (47.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	59 (65.6)	56 (62.2)	58 (63.7)
血液およびリンパ系障害	55 (61.1)	49 (54.4)	60 (65.9)
神経系障害	37 (41.1)	32 (35.6)	19 (20.9)
血管障害	24 (26.7)	24 (26.7)	26 (28.6)
精神障害	19 (21.1)	19 (21.1)	20 (22.0)
筋骨格系および結合組織障害	16 (17.8)	9 (10.0)	16 (17.6)
傷害、中毒および処置合併症	14 (15.6)	12 (13.3)	12 (13.2)
腎および尿路障害	12 (13.3)	9 (10.0)	13 (14.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物	11 (12.2)	7 (7.8)	14 (15.4)
眼障害	8 (8.9)	6 (6.7)	0
耳および迷路障害	5 (5.6)	5 (5.6)	9 (9.9)
心臓障害	3 (3.3)	2 (2.2)	3 (3.3)
肝胆道系障害	3 (3.3)	3 (3.3)	2 (2.2)
内分泌障害	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.2)
生殖系および乳房障害	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
外科および内科処置	1 (1.1)	0	0

Abbreviations: Ctx = chemotherapy; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab plus gemcitabine and cisplatin; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.

MedDRA v19.1.

表 2.7.4.2-148 グレード 3 以上の有害事象について、GC+N 群の発現割合が 5%以上であった器官別大分類（安全性解析対象集団 － JFCM 試験：第 2 相パート）

	GC+N N = 90 n (%)		GC N = 91 n (%)
System Organ Class	Overall	Ctx Phase Only	Overall
臨床検査	48 (53.3)	41 (45.6)	47 (51.6)
血液およびリンパ系障害	31 (34.4)	23 (25.6)	26 (28.6)
代謝および栄養障害	25 (27.8)	21 (23.3)	24 (26.4)
感染症および寄生虫症	18 (20.0)	12 (13.3)	14 (15.4)
胃腸障害	11 (12.2)	8 (8.9)	8 (8.8)
皮膚および皮下組織障害	6 (6.7)	6 (6.7)	2 (2.2)
血管障害	5 (5.6)	4 (4.4)	6 (6.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (5.6)	3 (3.3)	6 (6.6)

Abbreviations: Ctx = chemotherapy; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab plus gemcitabine and cisplatin; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.
MedDRA v19.1.

2.7.4.2.1.8.3 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）

有害事象の MedDRA の器官別大分類別の発現割合を、PC+N 群の発現割合が高い順に表 2.7.4.2-149 に示す。また、グレード 3 以上の有害事象について、PC+N 群の発現割合が 5%以上であった器官別大分類を、PC+N 群の発現割合が高い順に表 2.7.4.2-150 に示す。

PC+N 群の発現割合が PC 群より 10%以上高かった器官別大分類は、「皮膚および皮下組織障害」（PC+N 群 78.6%、PC 群 24.0%、以下同順）及び「感染症および寄生虫症」（44.7%、30.4%）であった。PC+N 群の化学療法期と PC 群の比較でも、これらの器官別大分類の発現割合は PC+N 群の方が PC 群より高かった。

グレード 3 以上の有害事象について、PC 群より PC+N 群の発現割合が 5%以上高かった器官別大分類は、「胃腸障害」（18.1%、11.9%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（16.4%、8.3%）、「代謝および栄養障害」（16.4%、11.2%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（14.5%、9.0%）、「皮膚および皮下組織障害」（14.1%、0.3%）、「感染症および寄生虫症」（11.5%、5.4%）、及び「良性、悪性および詳細不明の新生物」（11.2%、5.4%）であった。

表 2.7.4.2-149　有害事象の MedDRA の器官別大分類別の発現例数及び割合
（安全性解析対象集団 － JFCB 試験）

	PC+N N = 304 n (%)		PC N = 312 n (%)
System Organ Class	**Overall**	**Ctx Phase Only**	**Overall**
胃腸障害	248 (81.6)	247 (81.3)	237 (76.0)
皮膚および皮下組織障害	239 (78.6)	237 (78.0)	75 (24.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	220 (72.4)	211 (69.4)	202 (64.7)
代謝および栄養障害	177 (58.2)	172 (56.6)	158 (50.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	148 (48.7)	134 (44.1)	122 (39.1)
血液およびリンパ系障害	147 (48.4)	143 (47.0)	179 (57.4)
感染症および寄生虫症	136 (44.7)	122 (40.1)	95 (30.4)
神経系障害	121 (39.8)	115 (37.8)	108 (34.6)
臨床検査	114 (37.5)	104 (34.2)	86 (27.6)
筋骨格系および結合組織障害	103 (33.9)	82 (27.0)	81 (26.0)
血管障害	58 (19.1)	53 (17.4)	57 (18.3)
精神障害	54 (17.8)	49 (16.1)	39 (12.5)
眼障害	51 (16.8)	45 (14.8)	39 (12.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物	47 (15.5)	37 (12.2)	37 (11.9)
心臓障害	40 (13.2)	35 (11.5)	32 (10.3)
耳および迷路障害	39 (12.8)	38 (12.5)	43 (13.8)
腎および尿路障害	37 (12.2)	29 (9.5)	36 (11.5)
傷害、中毒および処置合併症	27 (8.9)	17 (5.6)	19 (6.1)
生殖系および乳房障害	10 (3.3)	8 (2.6)	10 (3.2)
肝胆道系障害	6 (2.0)	4 (1.3)	4 (1.3)
先天性、家族性および遺伝性障害	5 (1.6)	2 (0.7)	0
免疫系障害	4 (1.3)	4 (1.3)	3 (1.0)
内分泌障害	1 (0.3)	1 (0.3)	4 (1.3)

Abbreviations: Ctx = chemotherapy; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category; PC = pemetrexed and cisplatin; PC+N = necitumumab in combination with pemetrexed and cisplatin.

MedDRA v16.0.

表 2.7.4.2-150 グレード 3 以上の有害事象について、PC+N 群の発現割合が 5%以上であった器官別大分類（安全性解析対象集団 － JFCB 試験）

	PC+N N = 304 n (%)		PC N = 312 n (%)
System Organ Class	**Overall**	**Ctx Phase Only**	**Overall**
血液およびリンパ系障害	77 (25.3)	76 (25.0)	82 (26.3)
胃腸障害	55 (18.1)	54 (17.8)	37 (11.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	50 (16.4)	50 (16.4)	26 (8.3)
代謝および栄養障害	50 (16.4)	49 (16.1)	35 (11.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	44 (14.5)	37 (12.2)	28 (9.0)
皮膚および皮下組織障害	43 (14.1)	38 (12.5)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	35 (11.5)	29 (9.5)	17 (5.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物	34 (11.2)	26 (8.6)	17 (5.4)
臨床検査	17 (5.6)	17 (5.6)	10 (3.2)
神経系障害	17 (5.6)	17 (5.6)	16 (5.1)

Abbreviations: Ctx = chemotherapy; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category; PC = pemetrexed and cisplatin; PC+N = necitumumab in combination with pemetrexed and cisplatin.
MedDRA v16.0.

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

JFCC 試験のいずれかの治験薬との因果関係を否定できない死亡に至った有害事象を発現した症例及び原因不明の死亡例の叙述を第 5.3.5.1.2 項に、JFCA 試験の重篤な有害事象を発現した症例の叙述を第 5.3.3.2.1 項に、JFCM 試験の治験薬との因果関係を否定できない治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象を発現した症例の叙述を第 5.3.5.1.1 項に示す。その他の試験の重要な症例の叙述は、各試験の CSR を参照。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 Sq CLC を対象とした外国第 3 相試験（JFCC 試験）

NCI-CTCAE 第 3.0 版に基づいて臨床検査値のグレードを分類した。血液学的及び血液生化学検査値の推移の要約を表 2.7.4.3-1 及び表 2.7.4.3-2 に示す。また、治験薬投与開始後の最悪グレード別の臨床検査値異常を示した被験者の割合を表 2.7.4.3-3 に示す。

ベースラインのグレード 0～2（高値及び欠測も含む）から試験期間中に最悪グレード 3 への好中球数減少及び白血球数減少が認められた被験者の割合は、GC+N 群より GC 群の方が高かった。他のパラメータの変動は、両投与群間で同様であった。いずれのパラメータについてもグレード 4 への変動が認められた被験者の割合は、投与群間で同様であった。

血液生化学検査値に関して、両投与群のベースラインのグレード 0～2（高値又は低値及び欠測も含む）から試験期間中に最悪グレード 3 への変動が認められた被験者の割合は、ほとんどのパラメータで同様であった。グレード 3 へ変動したマグネシウム減少が認められた被験者の割合は、GC+N 群で 12.8%、GC 群で 5.4%、グレード 4 へ変動したマグネシウム減少が認められた被験者の割合は、GC+N 群で 5.0%、GC 群で 1.5%であった。この結果は、「低マグネシウム血症」及び「血中マグネシウム減少」の有害事象の発現割合が GC+N 群の方が高かったことと一致するものであった（第 2.7.4.2.1.6.4.1 項）。同様に、グレード 3 へ変動したカルシウム減少が認められた被験者の割合は、GC+N 群 3.7%、GC 群 0.6%であり、「低カルシウム血症」の有害事象の発現割合が GC+N 群で高かったことと一致するものであった（第 2.7.4.2.1.2.1.1 項）。

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。

表 2.7.4.3-1 ベースラインのグレード 0～2 から治験期間中に最悪グレード 3 又は 4 への変動が認められた被験者の割合（血液学的検査）（安全性解析対象集団 － JFCC 試験）

	GC+N n (%)				GC n (%)			
Hematology Parameter	**BL Gr 0-2**	**To Gr ≥3**	**To Gr 3**	**To Gr 4**	**BL Gr 0-2**	**To Gr ≥3**	**To Gr 3**	**To Gr 4**
Hemoglobin, Low[a]	538[b]	46 (8.6)	42 (7.8)	4 (0.7)	541[b]	36 (6.7)	32 (5.9)	4 (0.7)
Leukocytes, Low[a]	538[b]	46 (8.6)	41 (7.6)	5 (0.9)	541[b]	61 (11.3)	54 (10.0)	7 (1.3)
Neutrophils, Low[c]	538[b]	113 (21.0)	84 (15.6)	29 (5.4)	541[b]	137 (25.3)	107 (19.8)	30 (5.5)
Lymphocytes, Low[a]	530[b]	42 (7.9)	37 (7.0)	5 (0.9)	539[b]	44 (8.2)	33 (6.1)	11 (2.0)
Platelets, Low[c]	538[b]	37 (6.9)	27 (5.0)	10 (1.9)	541[b]	37 (6.8)	26 (4.8)	11 (2.0)

Abbreviations: BL = Baseline; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab plus gemcitabine and cisplatin; Gr = Grade; n = number of patients in category.

a Tests graded in both directions (above and below normal range).

b Includes patients with Grade 0-2, high, and missing values at baseline and at least 1 evaluation postbaseline.

c Tests graded in single direction (either above or below normal range).

表 2.7.4.3-2 ベースラインのグレード 0～2 から治験期間中に最悪グレード 3 又は 4 への変動が認められた被験者の割合（血液生化学的検査値）（安全性解析対象集団 － JFCC 試験）

	GC+N n (%)				GC n (%)			
Hematology Parameter	**BL Gr 0-2**	**To Gr ≥3**	**To Gr 3**	**To Gr 4**	**BL Gr 0-2**	**To Gr ≥3**	**To Gr 3**	**To Gr 4**
Sodium, High[a]	538[c]	3 (0.6)	1 (0.2)	2 (0.4)	541[c]	0	0	0
Sodium, Low[a]	532[b]	69 (13.0)	68 (12.8)	1 (0.2)	529[b]	75 (14.2)	73 (13.8)	2 (0.4)
Potassium, High[a]	535[c]	24 (4.5)	22 (4.1)	2 (0.4)	541[c]	24 (4.4)	22 (4.1)	2 (0.4)
Potassium, Low[a]	538[b]	23 (4.3)	16 (3.0)	7 (1.3)	541[b]	16 (3.0)	15 (2.8)	1 (0.2)
Magnesium, High[a]	535[c]	15 (2.8)	15 (2.8)	0	539[c]	8 (1.5)	8 (1.5)	0
Magnesium, Low[a]	538[b]	96 (17.8)	69 (12.8)	27 (5.0)	540[b]	37 (6.9)	29 (5.4)	8 (1.5)
Calcium, High[a]	533[c]	6 (1.1)	3 (0.6)	3 (0.6)	531[c]	8 (1.5)	2 (0.4)	6 (1.1)
Calcium, Low[a]	537[b]	32 (6.0)	20 (3.7)	12 (2.2)	538[b]	12 (2.2)	3 (0.6)	9 (1.7)
Creatinine, High[d]	538[c]	7 (1.3)	4 (0.7)	3 (0.6)	541[c]	3 (0.6)	3 (0.6)	0
Bilirubin, High[d]	538[c]	6 (1.1)	6 (1.1)	0	541[c]	5 (0.9)	4 (0.7)	1 (0.2)
ALT, High[d]	538[c]	4 (0.7)	2 (0.4)	2 (0.4)	541[c]	5 (0.9)	5 (0.9)	0
AST, High[d]	538[c]	6 (1.1)	4 (0.7)	2 (0.4)	541[c]	4 (0.7)	4 (0.7)	0
Urate, High[d]	536[c]	19 (3.5)	0	19 (3.5)	539[c]	16 (3.0)	0	16 (3.0)

Abbreviations: ALT = alanine transaminase; AST = aspartate transaminase; BL = Baseline; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab plus gemcitabine and cisplatin; Gr = Grade; n = number of patients in category.

a Tests graded in both directions (above and below normal range).

b Includes patients with Grade 0-2, high, and missing values at baseline and at least 1 evaluation postbaseline.

c Includes patients with Grade 0-2, low, and missing values at baseline and at least 1 evaluation postbaseline.

d Tests graded in single direction (either above or below normal range).

表 2.7.4.3-3 治験薬投与開始後の最悪グレード別の臨床検査値異常を示した被験者の割合（安全性解析対象集団 ー JFCC 試験）

	GC+N N = 538					GC N = 541				
	Worst post-baseline CTCAE grade n (%)					Worst post-baseline CTCAE grade n (%)				
Parameter	**Gr 0**	**Gr 1**	**Gr 2**	**Gr 3**	**Gr 4**	**Gr 0**	**Gr 1**	**Gr 2**	**Gr 3**	**Gr 4**
Anemia	25 (4.6)	208 (38.7)	246 (45.7)	42 (7.8)	4 (0.7)	11 (2.0)	200 (37.0)	283 (52.3)	32 (5.9)	4 (0.7)
White blood cell decreased	210 (39.0)	129 (24.0)	131 (24.3)	41 (7.6)	5 (0.9)	196 (36.2)	135 (25.0)	122 (22.6)	54 (10.0)	7 (1.3)
Neutrophil count decreased	202 (37.5)	91 (16.9)	101 (18.8)	84 (15.6)	29 (5.4)	186 (34.4)	78 (14.4)	97 (17.9)	107 (19.8)	30 (5.5)
Lymphocyte count decreased	208 (38.7)	118 (21.9)	107 (19.9)	41 (7.6)	6 (1.1)	237 (43.8)	117 (21.6)	79 (14.6)	34 (6.3)	11 (2.0)
Platelet count decreased	277 (51.5)	169 (31.4)	32 (5.9)	27 (5.0)	10 (1.9)	240 (44.4)	203 (37.5)	39 (7.2)	26 (4.8)	11 (2.0)
ALT increased	287 (53.3)	192 (35.7)	32 (5.9)	2 (0.4)	2 (0.4)	336 (62.1)	146 (27.0)	33 (6.1)	5 (0.9)	0 (0.0)
AST increased	297 (55.2)	196 (36.4)	16 (3.0)	4 (0.7)	2 (0.4)	367 (67.8)	134 (24.8)	17 (3.1)	4 (0.7)	0 (0.0)
Hypoalbuminemia	249 (46.3)	160 (29.7)	93 (17.3)	6 (1.1)	0 (0.0)	293 (54.2)	144 (26.6)	73 (13.5)	3 (0.6)	0 (0.0)
Hyponatremia	216 (40.1)	229 (42.6)	0 (0.0)	73 (13.6)	1 (0.2)	240 (44.4)	206 (38.1)	0 (0.0)	75 (13.9)	2 (0.4)
Hyperkalemia	324 (60.2)	93 (17.3)	71 (13.2)	24 (4.5)	2 (0.4)	336 (62.1)	98 (18.1)	64 (11.8)	22 (4.1)	2 (0.4)
Hypokalemia	372 (69.1)	121 (22.5)	0 (0.0)	16 (3.0)	7 (1.3)	420 (77.6)	76 (14.0)	0 (0.0)	15 (2.8)	1 (0.2)
Hypercalcemia	416 (77.3)	68 (12.6)	14 (2.6)	4 (0.7)	4 (0.7)	405 (74.9)	82 (15.2)	8 (1.5)	3 (0.6)	10 (1.8)
Hypocalcemia	267 (49.6)	126 (23.4)	88 (16.4)	20 (3.7)	13 (2.4)	351 (64.9)	108 (20.0)	43 (7.9)	3 (0.6)	10 (1.8)
Hypomagnesemia	83 (15.4)	196 (36.4)	122 (22.7)	69 (12.8)	27 (5.0)	138 (25.5)	239 (44.2)	77 (14.2)	29 (5.4)	8 (1.5)

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; GC = gemcitabine plus cisplatin; GC+N = gemcitabine plus cisplatin plus necitumumab; Gr = Grade; N = number of treated patients; n = number of patients in category.

CTCAE v3.0.

2.7.4.3.2　Sq CLC を対象とした国内第 1b/2 相試験（JFCM 試験）

NCI-CTCAE 第 4.0 版に基づいて臨床検査値のグレードを分類した。

第 1b 相パート

血液学的及び血液生化学検査値の推移の要約を第 2.7.6.5 項に示す。

血液学的検査値に関して、ベースラインのグレード 0～2（高値及び欠測も含む）から治験期間中に、最悪グレード 3 又はグレード 4 へのリンパ球数減少、好中球数減少、血小板数減少、白血球数減少が認められた。

生化学的検査に関して、ベースラインのグレード 0～2（高値又は低値及び欠測も含む）から治験期間中に、最悪グレード 3 又はグレード 4 への血中クレアチニン増加、高カリウム血症、高尿酸血症、及び低マグネシウム血症が認められた（第 2.7.6.5 項）。

第 2 相パート

血液学的及び血液生化学検査値の推移の要約を表 2.7.4.3-4 及び表 2.7.4.3-5 に示す。また、治験薬投与開始後の最悪グレード別の臨床検査値異常を示した被験者の割合を表 2.7.4.3-6 に示す。

血液学的検査値に関して、ベースラインのグレード 0～2（高値及び欠測も含む）から治験期間中に最悪グレード 3 以上への変動が認められた被験者の割合が、GC+N 群で GC 群より 5%以上高かったのは、好中球数減少（GC+N 群 52.2%、GC 群 45.1%、以下同順）及び白血球数減少（30.0%、22.0%）であった。このうち、好中球数減少については、最悪グレード 4 への変動が認められた被験者の割合が GC+N 群で GC 群より 5%以上高かった（17.8%、8.8%）。白血球数減少については、最悪グレード 4 への変動が認められた被験者の割合の投与群間の差は約 1%であった（3.3%、2.2%）。

血小板数減少については、最悪グレード 3 以上への変動が認められた被験者の割合は GC+N 群で GC 群より低かった（20.0%、25.3%）が、最悪グレード 4 への変動が認められた被験者の割合は GC+N 群で GC 群より約 5%高かった（11.1%、6.6%）。貧血及びリンパ球数減少については、最悪グレード 3 以上への変動が認められた被験者の割合及び最悪グレード 4 への変動が認められた被験者の割合のいずれも、GC+N 群で GC 群より高くはなかった。

表 2.7.4.3-4 に示した以外のパラメータでは、最悪グレード 3 又は 4 への変動は認められなかった。

生化学的検査に関して、両投与群のベースラインのグレード 0～2（高値又は低値及び欠測も含む）から治験期間中に最悪グレード 3 以上への変動が認められた被験者の割合は、ほとんどのパラメータで同様であった。最悪グレード 3 以上への変動が認められた被験者の割合に、投与群間で 3%以上の差があったのは、低マグネシウム血症のみであった（4.4%、1.1%）。

グレード 3 の低マグネシウム血症が認められた被験者の割合はそれぞれ 3.3%及び 1.1%、グレード 4 の低マグネシウム血症が認められた被験者の割合はそれぞれ 1.1%及び 0%であった。これらのグレード 3 又はグレード 4 の低マグネシウム血症が認められた被験者は、いずれも前投薬としてマグネシウム静脈注射剤を投与されていた。

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。

表 2.7.4.3-4 ベースラインのグレード 0～2 から治験期間中に最悪グレード 3 又は 4 への変動が認められた被験者の割合（血液学的検査）（安全性解析対象集団 － JFCM 試験：第 2 相パート）

	GC+N n (%)				GC n (%)			
Hematology Parameter	**BL Gr 0-2[a]**	**To Gr ≥3**	**To Gr 3**	**To Gr 4**	**BL Gr 0-2[a]**	**To Gr ≥3**	**To Gr 3**	**To Gr 4**
Anemia	90	16 (17.8)	16 (17.8)	0	91	19 (20.9)	19 (20.9)	0
Lymphocyte count decreased	90	21 (23.3)	19 (21.1)	2 (2.2)	91	26 (28.6)	22 (24.2)	4 (4.4)
Neutrophil count decreased	90	47 (52.2)	31 (34.4)	16 (17.8)	91	41 (45.1)	33 (36.3)	8 (8.8)
Platelet count decreased	90	18 (20.0)	8 (8.9)	10 (11.1)	91	23 (25.3)	17 (18.7)	6 (6.6)
White blood cell decreased	90	27 (30.0)	24 (26.7)	3 (3.3)	91	20 (22.0)	18 (19.8)	2 (2.2)

Abbreviations: BL = Baseline; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab plus gemcitabine and cisplatin; Gr = Grade; n = number of patients in category.

a Includes patients with Grade 0-2, high, and missing values at baseline and at least 1 evaluation postbaseline.

表 2.7.4.3-5 ベースラインのグレード 0～2 から治験期間中に最悪グレード 3 又は 4 への変動が認められた被験者の割合（血液生化学的検査値）
（安全性解析対象集団 － JFCM 試験：第 2 相パート）

	GC+N n (%)				GC n (%)			
Hematology Parameter	**BL Gr 0-2[a]**	**To Gr ≥3**	**To Gr 3**	**To Gr 4**	**BL Gr 0-2[a]**	**To Gr ≥3**	**To Gr 3**	**To Gr 4**
ALT increased	90	1 (1.1)	1 (1.1)	0	91	0	0	0
CPK increased	90	1 (1.1)	1 (1.1)	0	91	0	0	0
Hypercalcemia	89	0	0	0	90	1 (1.1)	1 (1.1)	0
Hyperkalemia	90	2 (2.2)	2 (2.2)	0	91	1 (1.1)	0	1 (1.1)
Hypermagnesemia	90	1 (1.1)	1 (1.1)	0	91	1 (1.1)	1 (1.1)	0
Hyperuricemia	89	1 (1.1)	0	1 (1.1)	91	1 (1.1)	0	1 (1.1)
Hypoalbuminemia	90	0	0	0	91	1 (1.1)	1 (1.1)	0
Hypocalcemia	90	0	0	0	91	1 (1.1)	1 (1.1)	0
Hypokalemia	90	1 (1.1)	1 (1.1)	0	91	1 (1.1)	1 (1.1)	0
Hypomagnesemia	90	4 (4.4)	3 (3.3)	1 (1.1)	91	1 (1.1)	1 (1.1)	0
Hyponatremia	90	10 (11.1)	9 (10.0)	1 (1.1)	89	7 (7.9)	7 (7.9)	0

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; BL = Baseline; CPK = creatine phosphokinase; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab plus gemcitabine and cisplatin; Gr = Grade; n = number of patients in category.

a Includes patients with Grade 0-2, low or high, and missing values at baseline and at least 1 evaluation postbaseline.

表 2.7.4.3-6 治験薬投与開始後の最悪グレード別の臨床検査値異常を示した被験者の割合（安全性解析対象集団 － JFCM 試験：第 2 相パート）

	GC+N N = 90					GC N = 91				
	Worst post-baseline CTCAE grade n (%)					Worst post-baseline CTCAE grade n (%)				
Parameter	**Gr 0**	**Gr 1**	**Gr 2**	**Gr 3**	**Gr 4**	**Gr 0**	**Gr 1**	**Gr 2**	**Gr 3**	**Gr 4**
Anemia	0 (0.0)	44 (48.9)	30 (33.3)	16 (17.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	29 (31.9)	43 (47.3)	19 (20.9)	0 (0.0)
White blood cell decreased	8 (8.9)	23 (25.6)	32 (35.6)	24 (26.7)	3 (3.3)	24 (26.4)	13 (14.3)	34 (37.4)	18 (19.8)	2 (2.2)
Neutrophil count decreased	11 (12.2)	12 (13.3)	20 (22.2)	31 (34.4)	16 (17.8)	19 (20.9)	10 (11.0)	20 (22.0)	33 (36.3)	8 (8.8)
Lymphocyte count decreased	12 (13.3)	22 (24.4)	35 (38.9)	19 (21.1)	2 (2.2)	18 (19.8)	16 (17.6)	31 (34.1)	22 (24.2)	4 (4.4)
Platelet count decreased	17 (18.9)	38 (42.2)	17 (18.9)	8 (8.9)	10 (11.1)	12 (13.2)	39 (42.9)	17 (18.7)	17 (18.7)	6 (6.6)
ALT increased	40 (44.4)	48 (53.3)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	47 (51.6)	43 (47.3)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
AST increased	67 (74.4)	23 (25.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	79 (86.8)	12 (13.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypoalbuminemia	67 (74.4)	13 (14.4)	10 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	69 (75.8)	10 (11.0)	11 (12.1)	1 (1.1)	0 (0.0)
Hyponatremia	33 (36.7)	47 (52.2)	0 (0.0)	9 (10.0)	1 (1.1)	20 (22.0)	62 (68.1)	0 (0.0)	8 (8.8)	1 (1.1)
Hyperkalemia	57 (63.3)	18 (20.0)	13 (14.4)	2 (2.2)	0 (0.0)	50 (54.9)	27 (29.7)	13 (14.3)	0 (0.0)	1 (1.1)
Hypokalemia	53 (58.9)	36 (40.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	48 (52.7)	42 (46.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
Hypercalcemia	56 (62.2)	33 (36.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	47 (51.6)	41 (45.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)
Hypocalcemia	28 (31.1)	51 (56.7)	11 (12.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	31 (34.1)	51 (56.0)	8 (8.8)	1 (1.1)	0 (0.0)
Hypomagnesemia	27 (30.0)	52 (57.8)	7 (7.8)	3 (3.3)	1 (1.1)	47 (51.6)	41 (45.1)	2 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; GC = gemcitabine plus cisplatin; GC+N = gemcitabine plus cisplatin plus necitumumab; Gr = Grade; N = number of treated patients; n = number of patients in category.
CTCAE v4.0.

2.7.4.3.3　　扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌対象とした外国第 3 相試験（JFCB 試験）

NCI-CTCAE 第 3.0 版に基づいて臨床検査値のグレードを分類した。JFCB 試験の臨床検査値の結果の詳細は第 2.7.6.10 項に記載した。

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。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 Sq CLC を対象とした外国第 3 相試験（JFCC 試験）

2.7.4.4.1.1 心電図

測定時点ごとの心電図の異常所見のベースラインからの推移を第 2.7.6.6 項に示す。

心電図の異常所見に着目すべき投与群間の差は認められなかった。

QT 間隔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。

なお、QT 間隔延長については、外国人進行固形癌患者で QT/QTc を評価した JFCI 試験の結果、ネシツムマブが臨床的に問題となる QTc 間隔延長を引き起こす可能性は低いと考えられた。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）でも、QT 間隔延長に関する安全性への懸念は示唆されなかった（第 2.7.2.4.2 項）。

2.7.4.4.1.2 その他のバイタルサイン

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を、JFCC 試験 CSR Section 12.5（第 5.3.5.1.2 項）に示す。

これらのデータの解析結果から、第 2.7.4 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。

2.7.4.4.1.3 免疫原性

GC+N 群の 538 例中 528 例（ベースライン 516 例、ベースライン後 448 例）で ADA 分析が実施された。

全般的に、ADA 反応が認められた被験者の割合は低かった。ベースラインでは、516 例中 53 例（10.3%）に ADA が検出された。試験期間全体では、528 例中 81 例（15.3%）に試験期間中のいずれかの時点で ADA が検出され、15 例（2.8%）は Treatment-emergent ADA（TE-ADA）が検出された。これらの 15 例のうち、11 例（2.1%）は一過性の陽性（投与後の陽性が 1 回、又は連続しない時点で陽性が 2 回以上）であり、3 例（0.8%）は持続的な陽性であった（連続する 2 回以上の時点の検体が陽性）。なお、TE-ADA とは、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。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、528 例中 5 例（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 が検出された被験者の有害事象一覧を、第 5.3.5.1.2 項に添付した。

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。

2.7.4.4.2 Sq CLC を対象とした国内第 1b/2 相試験（JFCM 試験）

2.7.4.4.2.1 心電図

第 1b 相パート

QTc 間隔が閾値（>450、>480、及び>500 msec）を超えた被験者の割合及びベースラインからの変化量が 30 msec 超、及び 60 msec 超であった被験者の割合を表 2.7.4.4-1 に示す。

Fridericia 法を用いた補正 QT（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。Bazett 法を用いた補正 QT（QTcB）間隔では、2 例に 500 msec 超の値が認められた。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。QTcB 間隔が 500 msec 超を示した 2 例の詳細を以下に示す。

コホート 1 の 1 例で中止時来院時に QTcB 間隔の 500 msec 超の値（511 msec）及びベースラインからの 30 msec 超の延長（36 msec）が認められた。しかし、本被験者の該当来院時の QTcF 間隔は 480 msec 未満（463 msec）であり、ベースラインからの延長は 30 msec 未満（13 msec）であった。該当来院時の心拍数は 110 bpm、ベースラインからの増加は 26 bpm であった。本被験者は心電図 QT 延長の有害事象（グレード 3、治験薬との因果関係を否定できない）によりネシツムマブ及びゲムシタビンの投与を中止していた（第 2.7.4.2.1.5.1.2 項）。本被験者は、心疾患の既往歴はなく、このほかに器官別大分類が心臓障害に該当する有害事象は認められなかった。

コホート 2 の 1 例で第 3 サイクルの Day 1 に QTcB 間隔の 500 msec 超の値（521 msec）及びベースラインからの 60 msec 超の延長（72 msec）が認められた。しかし、本被験者の該当来院時の QTcF 間隔は 480 msec 未満（478 msec）であり、ベースラインからの延長は 60 msec 未満（40 msec）であった。該当来院時の心拍数は 101 bpm、ベースラインからの増加は 31 bpm であった。本被験者は心筋梗塞の既往歴を有していた。本被験者には、器官別大分類が心臓障害に該当する有害事象として、狭心症（グレード 1、治験薬との因果関係なし）、第二度房室ブロック（グレード 1、治験薬との因果関係を否定できない）、伝導障害（グレード 1、治験薬との因果関係なし）、及び心房細動（グレード 1、治験薬との因果関係なし）が認められた。

表 2.7.4.4-1 QTc 間隔及び QTc 間隔のベースラインからの変化量が閾値を超えた被験者の割合
（安全性解析対象集団 － JFCM 試験：第 1b 相パート）

QTc Item	Cohort 1 (N=3) n (%)	Cohort 2 (N=6) n (%)
QTcB (msec)		
Number of patients	3	6
≤450	1 (33.3)	3 (50.0)
>450	2 (66.7)	3 (50.0)
>480	1 (33.3)	1 (16.7)
>500	1 (33.3)	1 (16.7)
Change in QTcB from Baseline (msec)		
Number of patients	3	6
Increase ≤30	2 (66.7)	5 (83.3)
Increase >30	1 (33.3)	1 (16.7)
Increase >60	0	1 (16.7)
QTcF (msec)		
Number of patients	3	6
≤450	2 (66.7)	5 (83.3)
>450	1 (33.3)	1 (16.7)
>480	0	0
>500	0	0
Change in QTcF from Baseline (msec)		
Number of patients	3	6
Increase ≤30	3 (100.0)	5 (83.3)
Increase >30	0	1 (16.7)
Increase >60	0	0

Abbreviations: QTc = corrected QT interval; QTcB = corrected QT using Bazett's correction; QTcF = corrected QT using Fridericia's correction; N = number of treated patients; n = number of patients.
Note: Patients who met the criteria at least once after baseline were counted into the corresponding category. QTc value categories were calculated using all measurements after the first dose of study drug, including the measurement at follow-up visit. Patients with more than 1 value were counted under the highest value.
Note: Gemcitabine dose was 1000 mg/m^2 in Cohort 1 and 1250 mg/m^2 in Cohort 2.

第 2 相パート

心電図の異常所見のベースラインからの推移を第 2.7.6.5 項に示す。

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。

2.7.4.4.2.2 その他のバイタルサイン

バイタルサインの要約を JFCM 試験 CSR 付録 24（第 5.3.5.1.1 項）に示す。

バイタルサインの異常値は、有害事象として報告された（第 2.7.4.2 項）。第 1b 相パート及び第 2 相パートの結果から、第 2.7.4 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。

2.7.4.4.2.3 免疫原性

第 1b 相パート

第 1b 相パートでは、全例で ADA 分析が実施された。

試験期間中に、ADA が検出された被験者はいなかった。

第 2 相パート

抗ネシツムマブ抗体の要約を表 2.7.4.4-2 に示す。

第 2 相パートでは、GC+N 群の 90 例中全例（ベースライン 89 例、ベースライン後 89 例）で ADA 分析が実施された。

ベースラインでは、89 例中 4 例（4.5%）に ADA が検出された。また、1 例（1.1%）で中和抗体が検出された。試験期間全体では、90 例中 5 例（5.6%）に試験期間中のいずれかの時点で ADA が検出された。ベースライン後では、89 例中 2 例（2.2%）に ADA が検出された。このうち 1 例は、ベースラインでは検出されなかった。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［JFCM 試験 CSR Table JFCM.14.101.（第 5.3.5.1.1 項））］。なお、TE-ADA とは、 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。

ADA が検出された被験者の有害事象一覧を、表 2.7.4.7-16 に示した。

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。

表 2.7.4.4-2 抗ネシツムマブ抗体の要約（安全性解析対象集団 ー JFCM 試験：第 2 相パート）

Visit	Category	GC+N N = 90
Baseline	n[a]	89
	Antibody negative, n(%)	85 (95.5)
	Antibody positive, n(%)	4 (4.5)
	TE antibody positive, n(%)	0
	Neutralizing antibody detected, n(%)	1 (1.1)
Postbaseline	n[a]	89
	Antibody negative, n(%)	87 (97.8)
	Antibody positive, n(%)	2 (2.2)
	TE antibody positive, n(%)	0
	Neutralizing antibody detected, n(%)	0

Abbreviations: GC+N = gemcitabine and cisplatin plus necitumumab; N = number of treated patients; n = number of patients; TE = treatment-emergent

a Number of patients with non-missing and non-pending data, used as denominator.

Notes: Under “Baseline”,a subject is counted as “Positive” if he/she had at least 1 antinecitumumab antibody positive result prior to the/she first infusion of necitumumab (pre-infusion Cycle 1 Day 1 necitumumab).

Under “Postbaseline”, a subject is counted as “Positive” if he/she had at least 1 anti-necitumumab antibody positive result after the/she first infusion of necitumumab; a subject is counted as 'TE antibody positive' if he/she had at least one treatment emergent anti-necitumumab antibody positive result after the/she first infusion of necitumumab.

A subject is counted as “Treatment emergent antibody positive” if he/she had at least one treatment emergent anti-necitumumab antibody positive result after the/she first infusion of necitumumab.

Result was considered as treatment emergent anti-necitumumab antibody positive if postbaseline titer ≥4*baseline titer for baseline titer >0 or if postbaseline titer ≥20 for samples with antibody not detected at baseline.

Neutralizing antibody detected for overall (a cycle) means the subject had at least 1 neutralizing antibody detected among all antibody positive results during the study (that cycle).

Denominator for percentage calculation is the number of subjects analyzed (n) in the corresponding category.

2.7.4.4.3 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）

測定時点ごとの凝固プロファイル、バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数及び呼吸数を含む）、心電図異常（臨床的に重要な異常を含む）、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を、JFCB 試験 CSR Section 8.5（第 5.3.5.4.2 項）に示す。ADA が検出された被験者の有害事象一覧を、第 5.3.5.4.2 項に添付した。

これらのデータの解析結果から、第 2.7.4 項で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。

2.7.4.5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1. 内因性要因

肝機能障害又は腎機能障害を有する患者、小児患者を対象とした特別な試験は実施していない。

年齢、性別、人種（JFCM 試験を除く）及び ECOG PS 別の有害事象の発現割合の要約を、以下の各項に示す。

2.7.4.5.1.1. 内因性要因の部分集団解析（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）別の部分集団ごとの有害事象の発現割合を表 2.7.4.5-1 に示す。基本語別、部分集団別のすべての有害事象の発現割合を、JFCC 試験 CSR Table JFCC.14.123 から Table JFCC.14.127（第 5.3.5.1.2 項）に示す。

各部分集団間の有害事象の発現割合に臨床的に重要な差はなかった。

65 歳未満、70 歳未満、男性、非白人被験者、ECOG PS が 0～1、及び ECOG PS が 2 の集団で、グレード 3 以上の事象の発現割合が 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（第 2.7.4.2.1.1.1 項）。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、65 歳未満より 65 歳以上、70 歳未満より 70 歳以上、白人より非白人、ECOG PS が 2 より 0～1 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。

表 2.7.4.5-1 部分集団別の有害事象の発現割合（安全性解析対象集団 － JFCC 試験）

	GC+N n (%)			GC n (%)		
	N	**Any Grade**	**Gr. ≥3**	**N**	**Any Grade**	**Gr. ≥3**
Age						
< 65 years	328	325 (99.1)	237 (72.3)	334	325 (97.3)	195 (58.4)
≥ 65 years	210	208 (99.0)	151 (71.9)	207	204 (98.6)	138 (66.7)
< 70 years	432	429 (99.3)	315 (72.9)	444	435 (98.0)	267 (60.1)
≥ 70 years	106	104 (98.1)	73 (68.9)	97	94 (96.9)	66 (68.0)
Sex						
Male	446	443 (99.3)	323 (72.4)	452	441 (97.6)	267 (59.1)
Female	92	90 (97.8)	65 (70.7)	89	88 (98.9)	66 (74.2)
Race						
White	452	447 (98.9)	317 (70.1)	452	442 (97.8)	273 (60.4)
Non-white	86	86 (100)	71 (82.6)	89	87 (97.8)	60 (67.4)
ECOG PS						
0-1	490	487 (99.4)	355 (72.4)	495	485 (98.0)	307 (62.0)
2	48	46 (95.8)	33 (68.8)	46	44 (95.7)	26 (56.5)

Abbreviations: ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; GC = gemcitabine plus cisplatin; GC+N = gemcitabine plus cisplatin plus necitumumab; N = number of treated patients; Gr. = grade; n = number of patients in category

2.7.4.5.1.2. 内因性要因の部分集団解析（JFCM 試験：第 2 相パート）

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）別の部分集団ごとの有害事象の発現割合を表 2.7.4.5-2 に、部分集団ごとの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）の発現割合を表 2.7.4.5-3 から表 2.7.4.5-6 に示す。基本語別、部分集団別のすべての有害事象の発現割合を、JFCM 試験 CSR 付録 23（第 5.3.5.1.1 項）に示す。

65 歳未満及び ECOG PS が 0 の集団で、グレード 3 以上の事象の発現割合が 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、65 歳未満より 65 歳以上、70 歳未満より 70 歳以上、ECOG PS が 0 より 1 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 群では同様の差はみられず、男性で女性よりグレード 3 以上の事象の発現割合が 10%以上高かった。

注目した器官別大分類別の事象については、65 歳未満の集団の「感染症および寄生虫症」及び「皮膚および皮下組織障害」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。

表 2.7.4.5-2 部分集団別の有害事象の発現割合
（安全性解析対象集団 ー JFCM 試験：第 2 相パート）

	GC+N n (%)			GC n (%)		
	N	**Any Grade**	**Gr. ≥3**	**N**	**Any Grade**	**Gr. ≥3**
Age						
< 65 years	36	36 (100.0)	30 (83.3)	36	36 (100.0)	27 (75.0)
≥ 65 years	54	54 (100.0)	44 (81.5)	55	55 (100.0)	47 (85.5)
< 70 years	60	60 (100.0)	49 (81.7)	67	67 (100.0)	52 (77.6)
≥ 70 years	30	30 (100.0)	25 (83.3)	24	24 (100.0)	22 (91.7)
Sex						
Male	79	79 (100.0)	66 (83.5)	81	81 (100.0)	64 (79.0)
Female	11	11 (100.0)	8 (72.7)	10	10 (100.0)	10 (100.0)
ECOG PS						
0	27	27 (100.0)	22 (81.5)	30	30 (100.0)	21 (70.0)
1	63	63 (100.0)	52 (82.5)	61	61 (100.0)	53 (86.9)

Abbreviations: ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; GC = gemcitabine plus cisplatin; GC+N = gemcitabine plus cisplatin plus necitumumab; N = number of treated patients; Gr. = grade; n = number of patients in category

表 2.7.4.5-3 部分集団別の有害事象（血液およびリンパ系障害）の発現割合
（安全性解析対象集団 ー JFCM 試験：第 2 相パート）

	GC+N n (%)			GC n (%)		
	N	**Any Grade**	**Gr. ≥3**	**N**	**Any Grade**	**Gr. ≥3**
Age						
< 65 years	36	19 (52.8)	10 (27.8)	36	25 (69.4)	9 (25.0)
≥ 65 years	54	36 (66.7)	21 (38.9)	55	35 (63.6)	17 (30.9)
< 70 years	60	40 (66.7)	21 (35.0)	67	45 (67.2)	19 (28.4)
≥ 70 years	30	15 (50.0)	10 (33.3)	24	15 (62.5)	7 (29.2)
Sex						
Male	79	48 (60.8)	26 (32.9)	81	53 (65.4)	24 (29.6)
Female	11	7 (63.6)	5 (45.5)	10	7 (70.0)	2 (20.0)
ECOG PS						
0	27	17 (63.0)	11 (40.7)	30	22 (73.3)	6 (20.0)
1	63	38 (60.3)	20 (31.7)	61	38 (62.3)	20 (32.8)

Abbreviations: ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; GC = gemcitabine plus cisplatin; GC+N = gemcitabine plus cisplatin plus necitumumab; Gr. = grade; N = number of treated patients; n = number of patients in category.

表 2.7.4.5-4 部分集団別の有害事象（皮膚および皮下組織障害）の発現割合
（安全性解析対象集団 ー JFCM 試験：第 2 相パート）

	GC+N n (%)			GC n (%)		
	N	**Any Grade**	**Gr. ≥3**	**N**	**Any Grade**	**Gr. ≥3**
Age						
< 65 years	36	35 (97.2)	4 (11.1)	36	22 (61.1)	0
≥ 65 years	54	52 (96.3)	2 (3.7)	55	25 (45.5)	2 (3.6)
< 70 years	60	57 (95.0)	5 (8.3)	67	37 (55.2)	1 (1.5)
≥ 70 years	30	30 (100.0)	1 (3.3)	24	10 (41.7)	1 (4.2)
Sex						
Male	79	77 (97.5)	6 (7.6)	81	38 (46.9)	2 (2.5)
Female	11	10 (90.9)	0	10	9 (90.0)	0
ECOG PS						
0	27	26 (96.3)	2 (7.4)	30	13 (43.3)	1 (3.3)
1	63	61 (96.8)	4 (6.3)	61	34 (55.7)	1 (1.6)

Abbreviations: ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; GC = gemcitabine plus cisplatin; GC+N = gemcitabine plus cisplatin plus necitumumab; Gr. = grade; N = number of treated patients; n = number of patients in category.

表 2.7.4.5-5 部分集団別の有害事象（一般・全身障害および投与部位の状態）の発現割合
（安全性解析対象集団 ー JFCM 試験：第 2 相パート）

	GC+N n (%)			GC n (%)		
	N	**Any Grade**	**Gr. ≥3**	**N**	**Any Grade**	**Gr. ≥3**
Age						
< 65 years	36	27 (75.0)	1 (2.8)	36	22 (61.1)	2 (5.6)
≥ 65 years	54	40 (74.1)	1 (1.9)	55	35 (63.6)	3 (5.5)
< 70 years	60	45 (75.0)	2 (3.3)	67	42 (62.7)	3 (4.5)
≥ 70 years	30	22 (73.3)	0	24	15 (62.5)	2 (8.3)
Sex						
Male	79	58 (73.4)	1 (1.3)	81	52 (64.2)	3 (3.7)
Female	11	9 (81.8)	1 (9.1)	10	5 (50.0)	2 (20.0)
ECOG PS						
0	27	18 (66.7)	0	30	15 (50.0)	0
1	63	49 (77.8)	2 (3.2)	61	42 (68.9)	5 (8.2)

Abbreviations: ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; GC = gemcitabine plus cisplatin; GC+N = gemcitabine plus cisplatin plus necitumumab; Gr. = grade; N = number of treated patients; n = number of patients in category.

表 2.7.4.5-6 部分集団別の有害事象（感染症および寄生虫症）の発現割合
（安全性解析対象集団 ー JFCM 試験：第 2 相パート）

	GC+N n (%)			GC n (%)		
	N	**Any Grade**	**Gr. ≥3**	**N**	**Any Grade**	**Gr. ≥3**
Age						
< 65 years	36	28 (77.8)	10 (27.8)	36	17 (47.2)	2 (5.6)
≥ 65 years	54	39 (72.2)	8 (14.8)	55	26 (47.3)	12 (21.8)
< 70 years	60	47 (78.3)	11 (18.3)	67	30 (44.8)	8 (11.9)
≥ 70 years	30	20 (66.7)	7 (23.3)	24	13 (54.2)	6 (25.0)
Sex						
Male	79	57 (72.2)	15 (19.0)	81	40 (49.4)	12 (14.8)
Female	11	10 (90.9)	3 (27.3)	10	3 (30.0)	2 (20.0)
ECOG PS						
0	27	19 (70.4)	4 (14.8)	30	11 (36.7)	2 (6.7)
1	63	48 (76.2)	14 (22.2)	61	32 (52.5)	12 (19.7)

Abbreviations: ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; GC = gemcitabine plus cisplatin; GC+N = gemcitabine plus cisplatin plus necitumumab; Gr. = grade; N = number of treated patients; n = number of patients in category.

2.7.4.5.1.3. 内因性要因の部分集団解析（JFCB 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）の部分集団の有害事象の解析結果を表 2.7.4.5-7 に示す。基本語別、部分集団別のすべての有害事象の発現割合を、第 5.3.5.3.1 項、Table APP.2.7.4.7.82 から Table APP.2.7.4.7.86 に示す。

65 歳未満、70 歳未満、男性、女性、白人被験者、ECOG PS が 0～1、及び ECOG PS が 2 の集団で、グレード 3 以上の事象の発現割合が PC+N 群で PC 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（第 2.7.4.2.1.1.3 項）。

両投与群ともに、グレード 3 以上の有害事象の発現割合は、男性より女性、65 歳未満より 65 歳以上、70 歳未満より 70 歳以上の方が 5%以上高かった。PC+N 群では、ECOG PS が 0～1 より 2 の被験者で、グレード 3 以上の事象の発現割合が 15%以上高かった。

表 2.7.4.5-7 部分集団別の有害事象の発現割合（安全性解析対象集団 － JFCB 試験）

	PC+N n (%)			PC n (%)		
	N	**Any Grade**	**Gr ≥3**	**N**	**Any Grade**	**Gr ≥3**
Age						
< 65 years	193	191 (99.0)	132 (68.4)	214	212 (99.1)	117 (54.7)
≥ 65 years	111	110 (99.1)	88 (79.3)	98	98 (100.0)	68 (69.4)
<70 years	256	253 (98.8)	180 (70.3)	262	260 (99.2)	148 (56.5)
≥70 years	48	48 (100)	40 (83.3)	50	50 (100)	37 (74.0)
Sex						
Male	209	208 (99.5)	148 (70.8)	205	204 (99.5)	115 (56.1)
Female	95	93 (97.9)	72 (75.8)	107	106 (99.1)	70 (65.4)
Race						
White	283	280 (98.9)	206 (72.8)	291	289 (99.3)	173 (59.5)
Non-white	21	21 (100)	14 (66.7)	21	21 (100)	12 (57.1)
ECOG PS						
0-1	288	285 (99.0)	206 (71.5)	293	291 (99.3)	172 (58.7)
2	16	16 (100)	14 (87.5)	19	19 (100)	13 (68.4)

Abbreviations: ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; Gr. = grade; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category; PC = pemetrexed and cisplatin; PC+N = necitumumab in combination with pemetrexed and cisplatin; TEAE = treatment-emergent adverse event.

2.7.4.5.1.4. 東アジア／東アジア以外の部分集団解析（JFCC 試験）

2.7.4.5.1.4.1. 安全性評価の基準

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以外の地域の結果と比較した。東アジア人集団での部分集団解析結果の詳細を East Asian Report（第 5.3.5.1.2 項）に示す。

JFCC 試験の安全性解析対象集団（1079 例）のうち、東アジア人集団の安全解析対象集団には、韓国、台湾、シンガポール、タイ、フィリピンで組み入れられた被験者 80 例が含まれた。東アジア人集団の GC+N 群は 41 例、GC 群は 39 例であった。

2.7.4.5.1.4.2. 治験薬の曝露状況

東アジア人集団と全体集団、及び東アジア人集団と東アジア人以外の集団の治験薬の曝露状況及び相対用量強度をそれぞれ表 2.7.4.5-8 及び表 2.7.4.5-9 に示す。

東アジア人集団、全体集団、東アジア人以外の集団の治験薬の曝露状況は、おおむね同様であった。

表 2.7.4.5-8 治験薬の曝露状況

（安全性解析対象集団：東アジア人集団／全体集団 ー JFCC 試験）

	East Asian Patients		All Patients	
	GC+N	GC	GC+N	GC
Gemcitabine				
N	41	39	538	541
Median number of cycles (Q1 - Q3)	6.0 (4.0 - 6.0)	6.0 (2.0 - 6.0)	6.0 (3.0 - 6.0)	5.0 (3.0 - 6.0)
Median relative dose intensity, %	80.3	90.0	86.4	86.2
Patients completing 6 cycles, %	66	51	55	48
Cisplatin				
N	41	39	538	541
Median number of cycles (Q1 - Q3)	6.0 (4.0 - 6.0)	5.0 (2.0 - 6.0)	6.0 (3.0 - 6.0)	5.0 (3.0 - 6.0)
Median relative dose intensity, %	90.0	97.7	95.1	95.3
Patients completing 6 cycles, %	66	49	53	46
Necitumumab (Overall)				
N	41	NA	538	NA
Median number of cycles (Q1 - Q3)	7.0 (4.0 - 9.0)	NA	6.0 (3.0 - 10.0)	NA
Median relative dose intensity, %	90.9	NA	94.4	NA
Patients completing 6 cycles, %	66	NA	59	NA

Abbreviations: GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; N = number of treated patients; NA = not applicable; Q = quartile.

表 2.7.4.5-9 治験薬の曝露状況

（安全性解析対象集団：東アジア集団／東アジア人以外の集団 ー JFCC 試験）

	East Asian Patients		Non-East Asian Patients	
	GC+N	GC	GC+N	GC
Gemcitabine				
N	41	39	497	502
Median number of cycles (Q1 - Q3)	6.0 (4.0 - 6.0)	6.0 (2.0 - 6.0)	6.0 (3.0 - 6.0)	5.0 (3.0 - 6.0)
Median relative dose intensity, %	80.3	90.0	87.0	86.2
Patients completing 6 cycles, %	66	51	54	48
Cisplatin				
N	41	39	497	502
Median number of cycles (Q1 - Q3)	6.0 (4.0 - 6.0)	5.0 (2.0 - 6.0)	6.0 (3.0 - 6.0)	5.0 (3.0 - 6.0)
Median relative dose intensity, %	90.0	97.7	90.0	97.7
Patients completing 6 cycles, %	66	49	52	46
Necitumumab (Overall)				
N	41	NA	497	NA
Median number of cycles (Q1 - Q3)	7.0 (4.0 - 9.0)	NA	6.0 (3.0 - 10.0)	NA
Median relative dose intensity, %	90.9	NA	94.7	NA
Patients completing 6 cycles, %	66	NA	58	NA

Abbreviations: GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; N = number of treated patients; NA = not applicable; Q = quartile.

2.7.4.5.1.4.3. 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

東アジア人集団／全体集団、東アジア人集団／東アジア人以外の集団別の ITT 解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性を第 2.7.3.2.1.4.2 項に示した。

2.7.4.5.1.4.4. 有害事象

東アジア人集団／全体集団、及び東アジア人集団／東アジア以外の集団の有害事象の要約を、それぞれ表 2.7.4.5-10 及び表 2.7.4.5-11 に示す。

東アジア人集団の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、GC+N 群で GC 群より 10%以上高かった。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。

表 2.7.4.5-10 有害事象の要約（安全性解析対象集団：東アジア人集団／全体集団 ー JFCC 試験）

	East Asian Patients		All Patients	
Adverse Event, n (%)	GC+N[a] N = 41	GC N = 39	GC+N[a] N = 538	GC N = 541
Patients with ≥1 TEAE	41 (100)	37 (94.9)	533 (99.1)	529 (97.8)
Patients with ≥1 treatment-emergent SAE	27 (65.9)	20 (51.3)	257 (47.8)	203 (37.5)
Patients with ≥1 TEAE Grade ≥3	36 (87.8)	25 (64.1)	388 (72.1)	333 (61.6)
Patients with any TEAE leading to discontinuation of any study drug	8 (19.5)	4 (10.3)	168 (31.2)	133 (24.6)
Patients with any TEAE with outcome death[b]	7 (17.1)	3 (7.7)	66 (12.3)	57 (10.5)

Abbreviations: 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 The safety data for GC+N represents data for the chemotherapy and the continuation phase combined.

b Includes fatal cases of disease progression.

表 2.7.4.5-11 有害事象の要約（安全性解析対象集団：東アジア人集団／東アジア人以外の集団 ー JFCC 試験）

	East Asian Patients		Non-East Asian Patients	
Adverse Event, n (%)	GC+N[a] N = 41	GC N = 39	GC+N[a] N = 497	GC N = 502
Patients with ≥1 TEAE	41 (100)	37 (94.9)	492 (99.0)	492 (98.0)
Patients with ≥1 treatment-emergent SAE	27 (65.9)	20 (51.3)	230 (46.3)	183 (36.5)
Patients with ≥1 TEAE Grade ≥3	36 (87.8)	25 (64.1)	352 (70.8)	308 (61.4)
Patients with any TEAE leading to discontinuation of any study drug	8 (19.5)	4 (10.3)	160 (32.2)	129 (25.7)
Patients with any TEAE with outcome death[b]	7 (17.1)	3 (7.7)	59 (11.9)	54 (10.8)

Abbreviations: 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 The safety data for GC+N represents data for the chemotherapy and the continuation phase combined.

b Includes fatal cases of disease progression.

東アジア人集団の GC+N 群の発現割合が 5%を超えるグレード 3 以上の有害事象について、東アジア人集団と全体集団、及び東アジア人集団と東アジア人以外の集団の器官別大分類別及び基本語別の発現割合をそれぞれ表 2.7.4.5-12 及び表 2.7.4.5-13 に示す。

GC+N 群のグレード 3 以上の有害事象の発現割合は、東アジア人集団で全体集団より 10%以上高かった。東アジア人集団の GC+N 群の発現割合が、全体集団の GC+N 群より 5%以上高かったグレード 3 以上の事象（基本語）は、好中球減少症（東アジア人集団の GC+N 群 36.6%、全体集団の GC+N 群 23.8%、以下同順）、嘔吐（12.2%、2.8%）、悪心（9.8%、2.8%）、肺炎（7.3%、1.7%）であった。グレード 3 以上の器官別大分類の神経系障害の発現割合は、東アジア人集団の GC+N 群で全体集団の GC+N 群より 5%以上高かったが（14.6%、5.6%）、器官別大分類の神経系障害に、発現割合が 5%を超えた基本語はなかった。東アジア人集団と東アジア人以外の集団の間でも同様であった。

表 2.7.4.5-12 東アジア人集団の GC+N 群の発現割合が 5%を超えるグレード 3 以上の有害事象の器官別大分類別及び基本語

（安全性解析対象集団：東アジア人集団／全体集団 － JFCC 試験）

System Organ Class/ Preferred Term, n (%)	East Asian Patients				All Patients			
	GC+N[a] N = 41		GC N = 39		GC+N[a] N = 538		GC N = 541	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
Patients with Any AE	**41 (100)**	**35 (85.4)**	**37 (94.9)**	**25 (64.1)**	**533 (99.1)**	**388 (72.1)**	**529 (97.8)**	**333 (61.6)**
血液およびリンパ系障害	30 (73.2)	19 (46.3)	26 (66.7)	16 (41.0)	371 (69.0)	185 (34.4)	396 (73.2)	213 (39.4)
好中球減少症	23 (56.1)	15 (36.6)	19 (48.7)	11 (28.2)	228 (42.4)	128 (23.8)	242 (44.7)	146 (27.0)
貧血	16 (39.0)	5 (12.2)	14 (35.9)	6 (15.4)	223 (41.4)	56 (10.4)	248 (45.8)	59 (10.9)
血小板減少症	12 (29.3)	5 (12.2)	12 (30.8)	5 (12.8)	110 (20.4)	53 (9.9)	132 (24.4)	54 (10.0)
胃腸障害	33 (80.5)	11 (26.8)	30 (76.9)	2 (5.1)	365 (67.8)	57 (10.6)	375 (69.3)	35 (6.5)
悪心	21 (51.2)	4 (9.8)	13 (33.3)	0	267 (49.6)	15 (2.8)	283 (52.3)	14 (2.6)
嘔吐	11 (26.8)	5 (12.2)	6 (15.4)	1 (2.6)	157 (29.2)	15 (2.8)	135 (25.0)	5 (0.9)
感染症および寄生虫症	23 (56.1)	4 (9.8)	16 (41.0)	7 (17.9)	207 (38.5)	33 (6.1)	139 (25.7)	35 (6.5)
肺炎	5 (12.2)	3 (7.3)	7 (17.9)	4 (10.3)	20 (3.7)	9 (1.7)	24 (4.4)	17 (3.1)
代謝および栄養障害	26 (63.4)	7 (17.1)	28 (71.8)	11 (28.2)	321 (59.7)	102 (19.0)	262 (48.4)	58 (10.7)
低ナトリウム血症	4 (9.8)	3 (7.3)	9 (23.1)	6 (15.4)	25 (4.6)	20 (3.7)	30 (5.5)	22 (4.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物	5 (12.2)	4 (9.8)	1 (2.6)	1 (2.6)	57 (10.6)	31 (5.8)	44 (8.1)	27 (5.0)
神経系障害	23 (56.1)	6 (14.6)	16 (41.0)	1 (2.6)	203 (37.7)	30 (5.6)	143 (26.4)	18 (3.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	26 (63.4)	4 (9.8)	21 (53.8)	5 (12.8)	240 (44.6)	53 (9.9)	204 (37.7)	58 (10.7)

Abbreviations: AE = adverse event; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.

a The safety data for GC+N represents data for the chemotherapy and the continuation phase combined.

MedDRA v16.0.

表 2.7.4.5-13 東アジア人集団の GC+N 群の発現割合が 5%を超えるグレード 3 以上の有害事象の器官別大分類別及び基本語
（安全性解析対象集団：東アジア人集団／東アジア人以外の集団 － JFCC 試験）

System Organ Class/ Preferred Term, n (%)	East Asian Patients				Non-East Asian Patients			
	GC+N[a] N = 41		GC N = 39		GC+N[a] N = 497		GC N = 502	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
Patients with Any AE	**41 (100)**	**36 (87.8)**	**37 (94.9)**	**25 (64.1)**	**492 (99.0)**	**352 (70.8)**	**492 (98.0)**	**308 (61.4)**
血液およびリンパ系障害	30 (73.2)	19 (46.3)	26 (66.7)	16 (41.0)	341 (68.6)	166 (33.4)	370 (73.7)	197 (39.2)
好中球減少症	23 (56.1)	15 (36.6)	19 (48.7)	11 (28.2)	205 (41.2)	113 (22.7)	223 (44.4)	135 (26.9)
貧血	16 (39.0)	5 (12.2)	14 (35.9)	6 (15.4)	207 (41.6)	51 (10.3)	234 (46.6)	53 (10.6)
血小板減少症	12 (29.3)	5 (12.2)	12 (30.8)	5 (12.8)	98 (19.7)	48 (9.7)	120 (23.9)	49 (9.8)
胃腸障害	33 (80.5)	11 (26.8)	30 (76.9)	2 (5.1)	332 (66.8)	46 (9.3)	345 (68.7)	33 (6.6)
悪心	21 (51.2)	4 (9.8)	13 (33.3)	0	246 (49.5)	11 (2.2)	270 (53.8)	14 (2.8)
嘔吐	11 (26.8)	5 (12.2)	6 (15.4)	1 (2.6)	146 (29.4)	10 (2.0)	129 (25.7)	4 (0.8)
感染症および寄生虫症	23 (56.1)	4 (9.8)	16 (41.0)	7 (17.9)	184 (37.0)	29 (5.8)	123 (24.5)	28 (5.6)
肺炎	5 (12.2)	3 (7.3)	7 (17.9)	4 (10.3)	15 (3.0)	0	10 (2.0)	0
代謝および栄養障害	26 (63.4)	7 (17.1)	28 (71.8)	11 (28.2)	295 (59.4)	95 (19.1)	234 (46.6)	47 (9.4)
低ナトリウム血症	4 (9.8)	3 (7.3)	9 (23.1)	6 (15.4)	21 (4.2)	17 (3.4)	21 (4.2)	16 (3.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物	5 (12.2)	4 (9.8)	1 (2.6)	1 (2.6)	52 (10.5)	27 (5.4)	43 (8.6)	26 (5.2)
神経系障害	23 (56.1)	6 (14.6)	16 (41.0)	1 (2.6)	180 (36.2)	24 (4.8)	127 (25.3)	17 (3.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	26 (63.4)	4 (9.8)	21 (53.8)	5 (12.8)	214 (43.1)	49 (9.9)	183 (36.5)	53 (10.6)

Abbreviations: AE = adverse event; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.

[a] The safety data for GC+N represents data for the chemotherapy and the continuation phase combined.

MedDRA v16.0.

2.7.4.5.1.4.5. 死亡に至った有害事象

東アジア人集団と全体集団、及び東アジア人集団と東アジア人以外の集団の、いずれかの投与群の 2 例以上の被験者で認められた死亡に至った有害事象の発現割合を、それぞれ表 2.7.4.5-14 及び表 2.7.4.5-15 に示す。

GC+N 群の死亡に至った有害事象の発現割合は、東アジア人集団で全体集団より約 5%高かった（東アジア人集団 17.1%、全体集団 12.3%）。

東アジア人集団と東アジア人以外の集団の間でも、同様であった。

東アジア人集団では、2 例以上に発現した死亡に至った有害事象は非小細胞肺癌のみであった。

表 2.7.4.5-14 いずれかの投与群の 2 例以上の被験者で発現した死亡に至った有害事象の発現割合（基本語）（安全性解析対象集団：東アジア人集団／全体集団 － JFCC 試験）

	East Asian Patients			All Patients		
	GC+N N = 41 n (%)		GC N = 39 n (%)	GC+N N = 538 n (%)		GC N = 541 n (%)
Preferred Term	Overall	Ctx Phase Only	Overall	Overall	Ctx Phase Only	Overall
Patients with any AE[c]	**7 (17.1)**	**4 (9.8)**	**3 (7.7)**	**66 (12.3)**	**50 (9.3)**	**57 (10.5)**
非小細胞肺癌 [a]	2 (4.9)	1 (2.4)	0	24 (4.5)	18 (3.3)	19 (3.5)
死亡 [b]	1 (2.4)	1 (2.4)	0	8 (1.5)	6 (1.1)	2 (0.4)
喀血	0	0	0	4 (0.7)	3 (0.6)	5 (0.9)
肺炎	1 (2.4)	0	1 (2.6)	4 (0.7)	3 (0.6)	3 (0.6)
心肺停止	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (2.6)	3 (0.6)	2 (0.4)	1 (0.2)
突然死 [b]	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0
心停止	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0
心筋梗塞	1 (2.4)	1 (2.4)	0	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
細菌性上気道感染	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0
肺出血	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	4 (0.7)
敗血症性ショック	0	0	1 (2.6)	0	0	2 (0.4)
気道出血	0	0	0	0	0	2 (0.4)
心不全	0	0	0	0	0	2 (0.4)
脳症	0	0	0	0	0	2 (0.4)

Abbreviations: AE = adverse event; Ctx = chemotherapy; GC = gemcitabine plus cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.

a MedDRA preferred term based on progression event recorded as an AE by the investigator.

b Cases of death with unspecified cause.

c 初回治験薬投与から最終投与後 30 日まで（治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象は治験終了まで）に発現した有害事象で、転帰が死亡であった事象

MedDRA v16.0.

表 2.7.4.5-15 いずれかの投与群の 2 例以上の被験者で発現した死亡に至った有害事象の発現割合（基本語）（安全性解析対象集団：東アジア人集団／東アジア人以外の集団 － JFCC 試験）

	East Asian Patients			Non-East Asian Patients		
	GC+N N = 41 n (%)		GC N = 39 n (%)	GC+N N = 497 n (%)		GC N = 502 n (%)
Preferred Term	Overall	Ctx Phase Only	Overall	Overall	Ctx Phase Only	Overall
Patients with any AE[c]	7 (17.1)	4 (9.8)	3 (7.7)	59 (11.9)	46 (9.3)	54 (10.8)
非小細胞肺癌 [a]	2 (4.9)	1 (2.4)	0	22 (4.4)	17 (3.4)	19 (3.8)
死亡 [b]	1 (2.4)	1 (2.4)	0	7 (1.4)	5 (1.0)	2 (0.4)
喀血	0	0	0	4 (0.8)	3 (0.6)	5 (1.0)
肺炎	1 (2.4)	0	1 (2.6)	3 (0.6)	3 (0.6)	2 (0.4)
心肺停止	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (2.6)	2 (0.4)	1 (0.2)	0
突然死 [b]	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0
心停止	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0
細菌性上気道感染	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0
肺出血	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	4 (0.8)
気道出血	0	0	0	0	0	2 (0.4)
心不全	0	0	0	0	0	2 (0.4)
脳症	0	0	0	0	0	2 (0.4)

Abbreviations: AE = adverse event; Ctx = chemotherapy; GC = gemcitabine plus cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.

a MedDRA preferred term based on progression event recorded as an AE by the investigator.

b Cases of death with unspecified cause.

c 初回治験薬投与から最終投与後 30 日まで（治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象は治験終了まで）に発現した有害事象で、転帰が死亡であった事象.

MedDRA v16.0.

2.7.4.5.1.4.6. その他の重篤な有害事象

東アジア人集団の GC+N 群の発現割合が 5%を超える重篤な有害事象について、東アジア人集団と全体集団、及び東アジア人集団と東アジア人以外の集団の器官別大分類別及び基本語別の発現割合をそれぞれ表 2.7.4.5-16 及び表 2.7.4.5-17 に示す。

GC+N 群の重篤な有害事象の発現割合は、東アジア人集団で全体集団より約 20%高かった。

東アジア人集団と東アジア人以外の集団の間でも、同様であった。

表 2.7.4.5-16 東アジア人集団の GC+N 群の発現割合が 5%を超える重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語

（安全性解析対象集団：東アジア人集団／全体集団 － JFCC 試験）

System Organ Class/ Preferred Term, n (%)	East Asian Patients				All Patients			
	GC+N[a] N = 41		GC N = 39		GC+N[a] N = 538		GC N = 541	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
Patients with Any SAE	**27 (65.9)**	**24 (58.5)**	**20 (51.3)**	**16 (41.0)**	**257 (47.8)**	**215 (40.0)**	**203 (37.5)**	**161 (29.8)**
血液およびリンパ系障害	6 (14.6)	4 (9.8)	8 (20.5)	6 (15.4)	63 (11.7)	52 (9.7)	60 (11.1)	51 (9.4)
好中球減少症	3 (7.3)	2 (4.9)	4 (10.3)	3 (7.7)	20 (3.7)	18 (3.3)	33 (6.1)	31 (5.7)
胃腸障害	10 (24.4)	9 (22.0)	3 (7.7)	2 (5.1)	38 (7.1)	28 (5.2)	20 (3.7)	15 (2.8)
嘔吐	5 (12.2)	4 (9.8)	0	0	12 (2.2)	8 (1.5)	2 (0.2)	2 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (7.3)	2 (4.9)	2 (5.1)	2 (5.1)	32 (5.9)	25 (4.6)	22 (4.1)	19 (3.5)
感染症および寄生虫症	4 (9.8)	3 (7.3)	9 (23.1)	7 (17.9)	35 (6.5)	25 (4.6)	42 (7.8)	30 (5.5)
肺炎	4 (9.8)	3 (7.3)	5 (12.8)	4 (10.3)	11 (2.0)	9 (1.7)	19 (3.5)	16 (3.0)
代謝および栄養障害	4 (9.8)	2 (4.9)	7 (17.9)	7 (17.9)	22 (4.1)	17 (3.2)	20 (3.7)	20 (3.7)
低ナトリウム血症	3 (7.3)	2 (4.9)	2 (5.1)	2 (5.1)	4 (0.7)	3 (0.6)	6 (1.1)	6 (1.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物	4 (9.8)	4 (9.8)	1 (2.6)	1 (2.6)	28 (5.2)	28 (5.2)	29 (5.4)	26 (4.8)
神経系障害	6 (14.6)	5 (12.2)	1 (2.6)	1 (2.6)	27 (5.0)	22 (4.1)	13 (2.4)	10 (1.8)
浮動性めまい	3 (7.3)	1 (2.4)	0	0	4 (0.7)	1 (0.2)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (9.8)	3 (7.3)	5 (12.8)	3 (7.7)	44 (8.2)	39 (7.2)	42 (7.8)	36 (6.7)

Abbreviations: GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category; SAE = serious adverse event.

a The safety data for GC+N represents data for the chemotherapy and the continuation phase combined.

MedDRA v16.0.

表 2.7.4.5-17　東アジア人集団の GC+N 群の発現割合が 5%を超える重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語

（安全性解析対象集団：東アジア人集団／東アジア人以外の集団 － JFCC 試験）

	East Asian Patients				Non-East Asian Patients			
	GC+N[a] N = 41		GC N = 39		GC+N[a] N = 497		GC N = 502	
System Organ Class/ Preferred Term, n (%)	**Any Grade**	**Grade ≥3**	**Any Grade**	**Grade ≥3**	**Any Grade**	**Grade ≥3**	**Any Grade**	**Grade ≥3**
Patients with Any SAE	**27 (65.9)**	**24 (58.5)**	**20 (51.3)**	**16 (41.0)**	**230 (46.3)**	**191 (38.4)**	**183 (36.5)**	**145 (28.9)**
血液およびリンパ系障害	6 (14.6)	4 (9.8)	8 (20.5)	6 (15.4)	57 (11.5)	48 (9.7)	52 (10.4)	45 (9.0)
好中球減少症	3 (7.3)	2 (4.9)	4 (10.3)	3 (7.7)	17 (3.4)	16 (3.2)	29 (5.8)	28 (5.6)
胃腸障害	10 (24.4)	9 (22.0)	3 (7.7)	2 (5.1)	28 (5.6)	19 (3.8)	17 (3.4)	13 (2.6)
嘔吐	5 (12.2)	4 (9.8)	0	0	7 (1.4)	4 (0.8)	2 (0.4)	2 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (7.3)	2 (4.9)	2 (5.1)	2 (5.1)	29 (5.8)	23 (4.6)	20 (4.0)	17 (3.4)
感染症および寄生虫症	4 (9.8)	3 (7.3)	9 (23.1)	7 (17.9)	31 (6.2)	22 (4.4)	33 (6.6)	23 (4.6)
肺炎	4 (9.8)	3 (7.3)	5 (12.8)	4 (10.3)	7 (1.4)	6 (1.2)	14 (2.8)	12 (2.4)
代謝および栄養障害	4 (9.8)	2 (4.9)	7 (17.9)	7 (17.9)	18 (3.6)	15 (3.0)	13 (2.6)	13 (2.6)
低ナトリウム血症	3 (7.3)	2 (4.9)	2 (5.1)	2 (5.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	4 (0.8)	4 (0.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物	4 (9.8)	4 (9.8)	1 (2.6)	1 (2.6)	24 (4.8)	24 (4.8)	28 (5.6)	25 (5.0)
神経系障害	6 (14.6)	5 (12.2)	1 (2.6)	1 (2.6)	21 (4.2)	17 (3.4)	12 (2.4)	9 (1.8)
浮動性めまい	3 (7.3)	1 (2.4)	0	0	1 (0.2)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (9.8)	3 (7.3)	5 (12.8)	3 (7.7)	40 (8.0)	36 (7.2)	37 (7.4)	33 (6.6)

Abbreviations: GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category; SAE = serious adverse event.

a The safety data for GC+N represents data for the chemotherapy and the continuation phase combined.

MedDRA v16.0.

2.7.4.5.1.4.7.　特に注目すべき有害事象

東アジア人集団と全体集団、及び東アジア人集団と東アジア人以外の集団の特に注目すべき有害事象の発現割合を、それぞれ表 2.7.4.5-18 及び 表 2.7.4.5-19 に示す。東アジア人集団で発現した静脈血栓塞栓関連事象及び動脈血栓塞栓関連事象について、東アジア人集団及び全体集団、並びに東アジア人集団及び東アジア人以外の集団の発現割合を、それぞれ表 2.7.4.5-20 及び表 2.7.4.5-21 に示す。

東アジア人集団の特に注目すべき有害事象のプロファイルは、全体集団及び東アジア人以外の集団のプロファイルとおおむね同様であった。好中球減少症、血栓塞栓関連事象、低マグネシウム血症関連事象では、東アジア人集団、全体集団及び東アジア人以外の集団の間に数的な差が認められたが、各分類の有害事象の報告例数が限られているため、これらの結果について最終的な結論を導くことはできなかった。

東アジア人集団、全体集団及び東アジア人以外の集団の皮膚反応関連事象の発現割合に明らかな違いは認められなかった。

東アジア人集団の間質性肺疾患関連事象の発現例数は、GC+N 群で 2 例、GC 群で 1 例であった。

表 2.7.4.5-18 特に注目すべき有害事象の発現割合（安全性解析対象集団：東アジア人集団／全体集団 ー JFCC 試験）

	East Asian Patients				All Patients			
	GC+N[b] N = 41		GC N = 39		GC+N[b] N = 538		GC N = 541	
AESI[a], n (%)	**Any Grade**	**Grade ≥3**	**Any Grade**	**Grade ≥3**	**Any Grade**	**Grade ≥3**	**Any Grade**	**Grade ≥3**
好中球減少症	25 (61.0)	15 (36.6)	20 (51.3)	12 (30.8)	235 (43.7)	131 (24.3)	248 (45.8)	149 (27.5)
発熱性好中球減少症[c]	2 (4.9)		1 (2.6)		6 (1.1)		8 (1.5)	
貧血	16 (39.0)	5 (12.2)	14 (35.9)	6 (15.4)	225 (41.8)	57 (10.6)	248 (45.8)	59 (10.9)
血小板減少症	14 (34.1)	5 (12.2)	13 (33.3)	5 (12.8)	117 (21.7)	55 (10.2)	146 (27.0)	58 (10.7)
疲労	15 (36.6)	0	20 (51.3)	2 (5.1)	229 (42.6)	39 (7.2)	230 (42.5)	38 (7.0)
低マグネシウム血症関連事象	7 (17.1)	1 (2.4)	5 (12.8)	0	168 (31.2)	50 (9.3)	85 (15.7)	6 (1.1)
皮膚反応関連事象	34 (82.9)	2 (4.9)	7 (17.9)	0	424 (78.8)	44 (8.2)	64 (11.8)	3 (0.6)
発疹関連事象	33 (80.5)	2 (4.9)	7 (17.9)	0	410 (76.2)	38 (7.1)	55 (10.2)	2 (0.4)
間質性肺疾患関連事象	2 (4.9)	1 (2.4)	1 (2.6)	0	5 (0.9)	2 (0.4)	4 (0.7)	3 (0.6)
静脈血栓塞栓関連事象	5 (12.2)	1 (2.4)	2 (5.1)	1 (2.6)	49 (9.1)	27 (5.0)	29 (5.4)	14 (2.6)
動脈血栓塞栓関連事象	4 (9.8)	2 (4.9)	3 (7.7)	1 (2.6)	29 (5.4)	21 (3.9)	21 (3.9)	11 (2.0)

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.

a AESIs include individual preferred terms or terms grouped by medical concept identified by Lilly.

b The safety data for GC+N represents data for the chemotherapy and the continuation phase combined.

c MedDRA Preferred Term.

MedDRA v16.0.

表 2.7.4.5-19　特に注目すべき有害事象の発現割合（安全性解析対象集団：東アジア人集団／東アジア以外の集団 － JFCC 試験）

	East Asian Patients				Non-East Asian Patients			
	GC+N[b] N = 41		GC N = 39		GC+N[b] N = 497		GC N = 502	
AESI[a], n (%)	**Any Grade**	**Grade ≥3**	**Any Grade**	**Grade ≥3**	**Any Grade**	**Grade ≥3**	**Any Grade**	**Grade ≥3**
好中球減少症	25 (61.0)	15 (36.6)	20 (51.3)	12 (30.8)	210 (42.3)	116 (23.3)	228 (45.4)	137 (27.3)
発熱性好中球減少症[c]	2 (4.9)		1 (2.6)		4 (0.8)		7 (1.4)	
貧血	16 (39.0)	5 (12.2)	14 (35.9)	6 (15.4)	209 (42.1)	52 (10.5)	234 (46.6)	53 (10.6)
血小板減少症	14 (34.1)	5 (12.2)	13 (33.3)	5 (12.8)	103 (20.7)	50 (10.1)	133 (26.5)	53 (10.6)
疲労	15 (36.6)	0	20 (51.3)	2 (5.1)	214 (43.1)	39 (7.8)	210 (41.8)	36 (7.2)
低マグネシウム血症関連事象	7 (17.1)	1 (2.4)	5 (12.8)	0	161 (32.4)	49 (9.9)	80 (15.9)	6 (1.2)
皮膚反応関連事象	34 (82.9)	2 (4.9)	7 (17.9)	0	390 (78.5)	42 (8.5)	57 (11.4)	3 (0.6)
発疹関連事象	33 (80.5)	2 (4.9)	7 (17.9)	0	377 (75.9)	36 (7.2)	48 (9.6)	2 (0.4)
間質性肺疾患関連事象	2 (4.9)	1 (2.4)	1 (2.6)	0	3 (0.6)	1 (0.2)	3 (0.6)	3 (0.6)
静脈血栓塞栓関連事象	5 (12.2)	1 (2.4)	2 (5.1)	1 (2.6)	44 (8.9)	26 (5.2)	27 (5.4)	13 (2.6)
動脈血栓塞栓関連事象	4 (9.8)	2 (4.9)	3 (7.7)	1 (2.6)	25 (5.0)	19 (3.8)	18 (3.6)	10 (2.0)

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.

a AESIs include individual preferred terms or terms grouped by medical concept identified by Lilly.

b The safety data for GC+N represents data for the chemotherapy and the continuation phase combined.

c MedDRA Preferred Term.

MedDRA v16.0.

表 2.7.4.5-20　東アジア人集団で発現した血栓塞栓関連事象の発現割合（安全性解析対象集団：東アジア人集団／全体集団 ー JFCC 試験）

AESI/	East Asian Patients				All Patients			
	GC+N[a] N = 41		GC N = 39		GC+N[a] N = 538		GC N = 541	
Preferred Term, n (%)	**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								
肺塞栓症	4 (9.8)	1 (2.4)	0	0	26 (4.8)	19 (3.5)	13 (2.4)	10 (1.8)
深部静脈血栓症	1 (2.4)	0	0	0	10 (1.9)	5 (0.9)	5 (0.9)	0
肺動脈血栓症	0	0	1 (2.6)	0	2 (0.4)	0	2 (0.4)	1 (0.2)
上大静脈症候群	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
動脈血栓塞栓関連事象								
狭心症	1 (2.4)	0	1 (2.6)	0	1 (0.2)	0	2 (0.4)	0
大動脈血栓症	1 (2.4)	0	1 (2.6)	0	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
脳梗塞	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
心筋梗塞	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	3 (0.6)	2 (0.4)
大腿動脈閉塞	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.

a The safety data for GC+N represents data for the chemotherapy and the continuation phase combined.

MedDRA v16.0.

表 2.7.4.5-21　東アジア人集団で発現した血栓塞栓関連事象の発現割合（安全性解析対象集団：東アジア人集団／東アジア以外の集団 － JFCC 試験）

AESI/	East Asian Patients				Non-East Asian Patients			
	GC+N[a] N = 41		GC N = 39		GC+N[a] N = 497		GC N = 502	
Preferred Term, n (%)	**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								
肺塞栓症	4 (9.8)	1 (2.4)	0	0	22 (4.4)	18 (3.6)	13 (2.6)	10 (2.0)
深部静脈血栓症	1 (2.4)	0	0	0	9 (1.8)	5 (1.0)	5 (1.0)	0
肺動脈血栓症	0	0	1 (2.6)	0	2 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
上大静脈症候群	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	0	0
動脈血栓塞栓関連事象								
狭心症	1 (2.4)	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (0.2)	0
大動脈血栓症	1 (2.4)	0	1 (2.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
脳梗塞	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0	1 (0.2)	0	0	0
心筋梗塞	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.6)	2 (0.4)
大腿動脈閉塞	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	0	0

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.

a The safety data for GC+N represents data for the chemotherapy and the continuation phase combined.

MedDRA v16.0.

2.7.4.5.1.4.8.　臨床検査値異常

東アジア人集団と全体集団、及び東アジア人集団と東アジア人以外の集団の臨床検査値異常の要約を、それぞれ表 2.7.4.5-22 及び表 2.7.4.5-23 に示す。

東アジア人集団と全体集団又は東アジア人以外の集団の補正カルシウム低値、リン酸塩低値、及びカリウム低値に関する臨床検査値異常に臨床的に重要な差はみられなかった。

GC+N 群のマグネシウム低値の臨床検査値異常の発現割合は、東アジア人集団より全体集団の方が高かった（全グレード：東アジア人集団の GC+N 群 69.4%、全体集団の GC+N 群 83.1%、グレード 3 以上：東アジア人集団の GC+N 群 11.1%、全体集団の GC+N 群 20.0%）。東アジア人集団と東アジア人以外の集団の間でも、同様であった。

表 2.7.4.5-22 臨床検査値異常の要約（異常値閾値：CTCAE グレードにより定義）
（安全性解析対象集団：東アジア人集団／全体集団 ー JFCC 試験）

	East Asian Patients						All Patients					
	GC+N[a] N = 41			GC N = 39			GC+N[a] N = 538			GC N = 541		
Laboratory Parameter, n (%)	Total	Any Grade	Grade 3	Total	Any Grade	Grade ≥3	Total	Any Grade	Grade ≥3	Total	Any Grade	Grade ≥3
補正カルシウム低値 [b]	34	13 (38.2)	0	34	4 (11.8)	1 (2.9)	477	170 (35.6)	21 (4.4)	480	110 (22.9)	11 (2.3)
マグネシウム低値 [b]	36	25 (69.4)	4 (11.1)	35	24 (68.6)	4 (11.4)	461	383 (83.1)	92 (20.0)	457	321 (70.2)	33 (7.2)
リン酸塩低値 [b]	34	9 (26.5)	0	34	6 (17.6)	4 (11.8)	462	145 (31.4)	35 (7.6)	454	103 (22.7)	26 (5.7)
カリウム低値 [b]	38	13 (34.2)	2 (5.3)	35	11 (31.4)	3 (8.6)	505	139 (27.5)	23 (4.6)	505	89 (17.6)	16 (3.2)

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; LLN = lower limit of normal; N = number of treated patients; n = number of patients with a post-baseline increase in CTCAE severity grade for a specific laboratory parameter.

Note: Abnormal laboratory results were those either first observed or worsened from the patient's baseline severity to a higher grade. Patients with missing baseline assessments were excluded from this analysis, regardless of whether they were assessed post-baseline.

a The safety data for GC+N represents data for the chemotherapy and the continuation phase combined.

b Refers to the values at the low end of possible range for the parameter graded with CTCAE version 4.0 criteria. Corrected calcium low, any grade = <LLN and Grade ≥3 = <1.75 mmol/L; magnesium low, any grade = <LLN and Grade ≥3 = <0.4 mmol/L; phosphate low, any grade = <LLN and Grade ≥3 = <0.6 mmol/L; potassium low, any grade = <LLN and Grade ≥3 = <3.0 mmol/L.

CTCAE v3.0.

表 2.7.4.5-23 臨床検査値異常の要約（異常値閾値：CTCAE グレードにより定義）
（安全性解析対象集団：東アジア人集団／東アジア以外の集団 － JFCC 試験）

	East Asian Patients						Non-East Asian Patients					
	GC+N[a] N = 41			GC N = 39			GC+N[a] N = 497			GC N = 502		
Laboratory Parameter, n (%)	Total	Any Grade	Grade ≥3	Total	Any Grade	Grade ≥3	Total	Any Grade	Grade ≥3	Total	Any Grade	Grade ≥3
補正カルシウム低値[b]	34	13 (38.2)	0	34	4 (11.8)	1 (2.9)	443	157 (35.4)	21 (4.7)	446	106 (23.8)	10 (2.2)
マグネシウム低値[b]	36	25 (69.4)	4 (11.1)	35	24 (68.6)	4 (11.4)	425	358 (84.2)	88 (20.7)	422	297 (70.4)	29 (6.9)
リン酸塩低値[b]	34	9 (26.5)	0	34	6 (17.6)	4 (11.8)	428	136 (31.8)	35 (8.2)	420	97 (23.1)	22 (5.2)
カリウム低値[b]	38	13 (34.2)	2 (5.3)	35	11 (31.4)	3 (8.6)	467	126 (27.0)	21 (4.5)	470	78 (16.6)	13 (2.8)

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; LLN = lower limit of normal; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients with a post-baseline increase in CTCAE severity grade for a specific laboratory parameter.

Note: Abnormal laboratory results were those either first observed or worsened from the patient's baseline severity to a higher grade. Patients with missing baseline assessments were excluded from this analysis, regardless of whether they were assessed post-baseline.

a The safety data for GC+N represents data for the chemotherapy and the continuation phase combined.

b Refers to the values at the low end of possible range for the parameter graded with CTCAE version 4.0 criteria. Corrected calcium low, any grade = <LLN and Grade ≥3 = <1.75 mmol/L; magnesium low, any grade = <LLN and Grade ≥3 = <0.4 mmol/L; phosphate low, any grade = <LLN and Grade ≥3 = <0.6 mmol/L; potassium low, any grade = <LLN and Grade ≥3 = <3.0 mmol/L.

CTCAE v3.0.

2.7.4.5.1.4.9. 東アジア人部分集団解析の要約

東アジア人集団の安全性プロファイルは、全体集団及び東アジア人以外の集団と同様であると考えられた。東アジア人集団の GC+N 群では、グレード 3 以上の有害事象、好中球減少症、血栓塞栓関連事象、及び重篤な有害事象の発現割合が全体集団の GC+N 群より高く、低マグネシウム血症関連事象及びマグネシウム低値の臨床検査値異常の発現割合が低かった。

2.7.4.5.1.5. JFCC 試験と JFCM 試験の結果の比較

外国で実施した主要な第 3 相試験である JFCC 試験の安全性解析対象集団（1079 例）と国内で実施した JFCM 試験の第 2 相パートの安全性解析対象集団（181 例）の結果を比較した。

2.7.4.5.1.5.1. 治験薬の曝露状況

JFCC 試験及び JFCM 試験（第 2 相パート）の治験薬の曝露状況を表 2.7.4.5-24 に示す。

ネシツムマブの投与サイクル数の中央値はいずれの試験も 6 サイクル、相対用量強度の中央値は JFCC 試験及び JFCM 試験でそれぞれ 94.4%及び 90.8%であった。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、JFCC 試験及び JFCM 試験でそれぞれ 4 サイクル及び 2 サイクルであった。

JFCC 試験及び JFCM 試験ともに、化学療法（ゲムシタビン及びシスプラチン）への曝露状況は両投与群で同様であった（第 2.7.4.1.2.1 項及び第 2.7.4.1.2.2 項）。なお、JFCC 試験では化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）を最大 6 サイクル、JFCM 試験では最大 4 サイクルとした。

表 2.7.4.5-24 治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団 ー JFCC 試験、JFCM 試験）

	JFCC		JFCM	
	GC+N N = 538	GC N = 541	GC + N N = 90	GC N = 91
Gemcitabine				
Number of patients (n)	538	541	90	91
Median duration of Therapy (weeks)	17.9	17.0	12.3	12.1
Median number of Infusions (n)	9.0	9.0	7.0	7.0
Median number of Cycles (n)	6.0	5.0	4.0	4.0
Q1 - Q3	3.0 - 6.0	3.0 - 6.0	4.0 - 4.0	2.0 - 4.0
Median relative dose intensity (%)	86.4	86.2	80.9	80.8
Cisplatin				
N	538	541	90	91
Median duration of Therapy (weeks)	18.0	16.9	12.3	12.1
Median number of Infusions (n)	6.0	5.0	4.0	4.0
Median number of Cycles (n)	6.0	5.0	4.0	4.0
Q1 - Q3	3.0 - 6.0	3.0 - 6.0	4.0 - 4.0	2.0 - 4.0
Median relative dose intensity (%)	95.1	95.3	93.7	92.9
Necitumumab (Overall)				
N	538	NA	90	NA
Median duration of Therapy (weeks)	20.0	NA	18.3	NA
Median number of Infusions (n)	12.0	NA	11.0	NA
Median number of Cycles (n)	6.0	NA	6.0	NA
Q1 - Q3	3.0 - 10.0	NA	4.0 - 7.0	NA
Median relative dose intensity (%)	94.4	NA	90.8	NA
Necitumumab (Continuation Phase Only)				
N	275	NA	65	NA
Median duration of Therapy (weeks)	12.1	NA	6.1	NA
Median number of Infusions (n)	8.0	NA	4.0	NA
Median number of Cycles (n)	4.0	NA	2.0	NA
Q1 - Q3	2.0 - 8.0	NA	2.0 - 4.0	NA
Median relative dose intensity (%)	98.4	NA	97.1	NA

Abbreviations: GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; N = number of treated patients; NA = not applicable; Q = quartile.

2.7.4.5.1.5.2. 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

JFCC 試験の ITT 集団及び JFCM 試験の FAS の人口統計学的特性及びその他の特性の比較を、第 2.7.3.3.1.2 項に示す。

2.7.4.5.1.5.3. 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 2.7.4.5-25 に示す。

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。GC 群の発現割合も、JFCC 試験より JFCM 試験で約 20%高かった。グレード 3 以上の有害事象の発現割合は、JFCC 試験では GC+N 群で GC 群より約 10%高かった（GC+N 群 72.1%、GC 群 61.6%）が、JFCM 試験では投与群間の差は約 1%であった（GC+N 群 82.2%、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。GC 群の発現割合も、JFCC 試験で JFCM 試験より 10%以上高く、いずれの試験でも GC+N 群で GC 群より約 10%高かった（JFCC 試験：GC+N 群 47.8%、GC 群 37.5%、JFCM 試験：GC+N 群 35.6%、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。GC 群の発現割合も、JFCC 試験で JFCM 試験より約 20%高く、いずれの試験でも GC+N 群で GC 群より約 5%高かった（JFCC 試験：GC+N 群 31.2%、GC 群 24.6%、JFCM 試験：GC+N 群 12.2%、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（第 2.7.4.2.1.1.1 項及び第 2.7.4.2.1.1.2 項）。

表 2.7.4.5-25 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.

2.7.4.5.1.5.4. 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.5.1.5.4.1. 治験薬との因果関係を問わない有害事象

JFCM 試験（第 2 相パート）と JFCC 試験の GC+N 群の発現割合の差が 10%超の有害事象（基本語）を、JFCM 試験の GC+N 群の発現割合が高い順に表 2.7.4.5-26 に示す。

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 99.1%、JFCM 試験の GC+N 群 100%、以下同順）。

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%超高かった事象は、ざ瘡様皮膚炎（15.1%、80.0%）、

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%超低かった有害事象は、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（第2.7.4.2.1.2.1.1項及び第2.7.4.2.1.2.2.1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2.7.4.5.1.5.9項を参照。

表 2.7.4.5-26 JFCM 試験と JFCC 試験の GC+N 群の発現割合の差が 10%超の有害事象（基本語）（安全性解析対象集団 － JFCC 試験、JFCM 試験）

	JFCC				JFCM			
MedDRA	GC+N N = 538 n (%)		GC N = 541 n (%)		GC+N N = 90 n (%)		GC N = 91 n (%)	
Preferred Term	Any Gr.	Gr. ≥ 3	Any Gr.	Gr. ≥ 3	Any Gr.	Gr. ≥ 3	Any Gr.	Gr. ≥ 3
Pts with any AE	**533 (99.1)**	**388 (72.1)**	**529 (97.8)**	**333 (61.6)**	**90 (100.0)**	**74 (82.2)**	**91 (100.0)**	**74 (81.3)**
ざ瘡様皮膚炎	81 (15.1)	7 (1.3)	3 (0.6)	0	72 (80.0)	5 (5.6)	6 (6.6)	0
食欲減退	159 (29.6)	5 (0.9)	151 (27.9)	8 (1.5)	63 (70.0)	10 (11.1)	48 (52.7)	4 (4.4)
便秘	111 (20.6)	3 (0.6)	98 (18.1)	1 (0.2)	58 (64.4)	1 (1.1)	53 (58.2)	1 (1.1)
悪心	267 (49.6)	15 (2.8)	283 (52.3)	14 (2.6)	55 (61.1)	2 (2.2)	54 (59.3)	3 (3.3)
好中球数減少	8 (1.5)	3 (0.6)	9 (1.7)	4 (0.7)	53 (58.9)	38 (42.2)	45 (49.5)	32 (35.2)
白血球数減少	9 (1.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	49 (54.4)	23 (25.6)	39 (42.9)	20 (22.0)
血小板数減少	8 (1.5)	3 (0.6)	16 (3.0)	4 (0.7)	49 (54.4)	18 (20.0)	46 (50.5)	21 (23.1)
皮膚乾燥	35 (6.5)	0	8 (1.5)	0	48 (53.3)	0	8 (8.8)	0
爪囲炎	36 (6.7)	2 (0.4)	1 (0.2)	0	44 (48.9)	4 (4.4)	0	0
しゃっくり	8 (1.5)	0	21 (3.9)	1 (0.2)	42 (46.7)	0	49 (53.8)	0
口内炎	59 (11.0)	6 (1.1)	34 (6.3)	3 (0.6)	37 (41.1)	1 (1.1)	11 (12.1)	0
倦怠感	2 (0.4)	0	3 (0.6)	0	34 (37.8)	0	32 (35.2)	0
下痢	84 (15.6)	9 (1.7)	61 (11.3)	8 (1.5)	27 (30.0)	5 (5.6)	21 (23.1)	1 (1.1)
味覚異常	33 (6.1)	1 (0.2)	18 (3.3)	0	19 (21.1)	0	9 (9.9)	0
嘔吐	157 (29.2)	15 (2.8)	135 (25.0)	5 (0.9)	17 (18.9)	1 (1.1)	16 (17.6)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	27 (5.0)	3 (0.6)	20 (3.7)	2 (0.4)	17 (18.9)	2 (2.2)	16 (17.6)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	17 (3.2)	4 (0.7)	14 (2.6)	1 (0.2)	16 (17.8)	0	9 (9.9)	0
不眠症	28 (5.2)	0	27 (5.0)	1 (0.2)	15 (16.7)	0	19 (20.9)	0
好中球減少症	228 (42.4)	128 (23.8)	242 (44.7)	146 (27.0)	13 (14.4)	7 (7.8)	13 (14.3)	8 (8.8)
低アルブミン血症	13 (2.4)	1 (0.2)	15 (2.8)	2 (0.4)	12 (13.3)	1 (1.1)	8 (8.8)	3 (3.3)
発熱性好中球減少症	6 (1.1)	4 (0.7)	8 (1.5)	7 (1.3)	11 (12.2)	11 (12.2)	3 (3.3)	3 (3.3)
発疹	235 (43.7)	20 (3.7)	30 (5.5)	1 (0.2)	10 (11.1)	0	7 (7.7)	0
血小板減少症	110 (20.4)	53 (9.9)	132 (24.4)	54 (10.0)	3 (3.3)	2 (2.2)	7 (7.7)	2 (2.2)
咳嗽	87 (16.2)	0	69 (12.8)	3 (0.6)	3 (3.3)	0	5 (5.5)	0
呼吸困難	87 (16.2)	15 (2.8)	79 (14.6)	21 (3.9)	3 (3.3)	1 (1.1)	5 (5.5)	2 (2.2)
無力症	125 (23.2)	23 (4.3)	113 (20.9)	20 (3.7)	2 (2.2)	0	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; GC = gemcitabine plus cisplatin; GC+N = gemcitabine plus cisplatin plus necitumumab; Gr = Grade; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category; Pts = Patients.
MedDRA v16.0 for JFCC, v19.1 for JFCM.

グレード別の有害事象

JFCC 試験及び JFCM 試験のグレード 3 以上（試験期間中の最悪グレード）の有害事象の要約を表 2.7.4.5-27 に示す。

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%）。JFCC 試験では、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 10%以上高かった（GC+N 群 72.1%、GC 群 61.6%）が、JFCM 試験では投与群間の差は 1%未満であった（GC+N 群 82.2%、GC 群 81.3%）。

JFCM 試験では、GC+N 群のグレード 4 の有害事象の発現割合が JFCC 試験より約 15%高く（JFCC 試験の GC+N 群 13.8%、JFCM 試験の GC+N 群 28.9%）、また GC 群より 10%以上高かった（GC+N 群 28.9%、GC 群 15.4%）。JFCC 試験ではグレード 4 の有害事象の発現割合の投与群間の差は 2%未満であった（GC+N 群 13.8%、GC 群 13.9%）。

JFCM 試験では、グレード 5 の事象は認められなかった（第 2.7.4.2.1.2.1.1 項及び第 2.7.4.2.1.2.2.1 項）。

表 2.7.4.5-27 グレード 3 以上の有害事象の要約
（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 any worst Grade ≥3 TEAE	388 (72.1)	364 (67.7)	333 (61.6)	74 (82.2)	65 (72.2)	74 (81.3)
Patients with any worst Grade 3 TEAE	248 (46.1)	240 (44.6)	201 (37.2)	48 (53.3)	45 (50.0)	60 (65.9)
Patients with any worst Grade 4 TEAE	74 (13.8)	74 (13.8)	75 (13.9)	26 (28.9)	20 (22.2)	14 (15.4)
Patients with any worst Grade 5 TEAE	66 (12.3)	50 (9.3)	57 (10.5)	0	0	0

Abbreviations: Ctx = chemotherapy; GC = gemcitabine plus cisplatin; GC+N = gemcitabine plus cisplatin plus necitumumab; N = number of treated patients; n = number of patients in category; TEAE = treatment-emergent adverse event.

JFCM 試験と JFCC 試験の GC+N 群の発現割合の差が 5%以上のグレード 3 以上の有害事象（基本語）を、JFCM 試験の GC+N 群の発現割合が高い順に表 2.7.4.5-28 に示す。

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 2.7.4.2.1.6.4.1 項及び第 2.7.4.2.1.6.4.2 項）。

なお、「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 2.7.4.5.1.5.9 項を参照。

表 2.7.4.5-28 JFCM 試験と JFCC 試験の GC+N 群の発現割合の差が 5%以上のグレード 3 以上の有害事象（基本語）（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 (%)
MedDRA Preferred Term	Overall	Ctx Phase Only	Overall	Overall	Ctx Phase Only	Overall
Patients with any AE	**388 (72.1)**	**364 (67.7)**	**333 (61.6)**	**74 (82.2)**	**65 (72.2)**	**74 (81.3)**
好中球数減少	3 (0.6)	3 (0.6)	4 (0.7)	38 (42.2)	32 (35.6)	32 (35.2)
白血球数減少	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	23 (25.6)	20 (22.2)	20 (22.0)
血小板数減少	3 (0.6)	3 (0.6)	4 (0.7)	18 (20.0)	18 (20.0)	21 (23.1)
貧血	56 (10.4)	55 (10.2)	59 (10.9)	17 (18.9)	14 (15.6)	20 (22.0)
発熱性好中球減少症	4 (0.7)	3 (0.6)	7 (1.3)	11 (12.2)	9 (10.0)	3 (3.3)
食欲減退	5 (0.9)	5 (0.9)	8 (1.5)	10 (11.1)	9 (10.0)	4 (4.4)
低ナトリウム血症	20 (3.7)	16 (3.0)	22 (4.1)	9 (10.0)	9 (10.0)	12 (13.2)
好中球減少症	128 (23.8)	128 (23.8)	146 (27.0)	7 (7.8)	3 (3.3)	8 (8.8)
肺感染	1 (0.2)	1 (0.2)	0	7 (7.8)	5 (5.6)	5 (5.5)
肺炎	9 (1.7)	8 (1.5)	17 (3.1)	6 (6.7)	3 (3.3)	5 (5.5)
血小板減少症	53 (9.9)	53 (9.9)	54 (10.0)	2 (2.2)	2 (2.2)	2 (2.2)

Abbreviations: AE = adverse event; Ctx = chemotherapy; GC = gemcitabine plus cisplatin; GC+N = gemcitabine plus cisplatin plus necitumumab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category; Pts = Patients.
MedDRA v16.0 for JFCC, v19.1 for JFCM.

2.7.4.5.1.5.4.2. 治験薬との因果関係を否定できない有害事象

JFCM 試験（第 2 相パート）と JFCC 試験の GC+N 群の発現割合の差が 10%超であった、治験薬との因果関係を否定できない有害事象（基本語）を、JFCM 試験の GC+N 群の発現割合が高い順に表 2.7.4.5-29 に示す。

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 96.3%、JFCM 試験の GC+N 群 100%、以下同順）。

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%超高かった事象は、ざ瘡様皮膚炎（15.1%、80.0%）、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 2.7.4.2.1.2.1.2 項及び第 2.7.4.2.1.2.2.2 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。

表 2.7.4.5-29 JFCM 試験と JFCC 試験の GC+N 群の発現割合の差が 10%超の治験薬との因果関係を否定できない有害事象（基本語）（安全性解析対象集団 － JFCC 試験、JFCM 試験）

	JFCC		JFCM	
MedDRA Preferred Term	GC+N N = 538 n (%)	GC N = 541 n (%)	GC+N N = 90 n (%)	GC N = 91 n (%)
Pts with any AE	**518 (96.3)**	**501 (92.6)**	**90 (100.0)**	**91 (100.0)**
ざ瘡様皮膚炎	81 (15.1)	2 (0.4)	72 (80.0)	3 (3.3)
食欲減退	133 (24.7)	131 (24.2)	60 (66.7)	45 (49.5)
悪心	260 (48.3)	273 (50.5)	54 (60.0)	50 (54.9)
便秘	41 (7.6)	49 (9.1)	49 (54.4)	42 (46.2)
好中球数減少	8 (1.5)	8 (1.5)	49 (54.4)	43 (47.3)
血小板数減少	8 (1.5)	15 (2.8)	48 (53.3)	45 (49.5)
皮膚乾燥	32 (5.9)	4 (0.7)	47 (52.2)	2 (2.2)
爪囲炎	34 (6.3)	0	44 (48.9)	0
白血球数減少	8 (1.5)	0	44 (48.9)	38 (41.8)
貧血	189 (35.1)	208 (38.4)	42 (46.7)	50 (54.9)
しゃっくり	5 (0.9)	12 (2.2)	36 (40.0)	41 (45.1)
口内炎	54 (10.0)	28 (5.2)	35 (38.9)	8 (8.8)
低マグネシウム血症	144 (26.8)	65 (12.0)	34 (37.8)	8 (8.8)
倦怠感	2 (0.4)	2 (0.4)	28 (31.1)	29 (31.9)
味覚異常	31 (5.8)	18 (3.3)	18 (20.0)	7 (7.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	17 (3.2)	12 (2.2)	14 (15.6)	14 (15.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (1.9)	10 (1.8)	13 (14.4)	8 (8.8)
嘔吐	144 (26.8)	124 (22.9)	11 (12.2)	12 (13.2)
好中球減少症	226 (42.0)	239 (44.2)	10 (11.1)	12 (13.2)
発疹	227 (42.2)	22 (4.1)	9 (10.0)	5 (5.5)
血小板減少症	104 (19.3)	125 (23.1)	3 (3.3)	6 (6.6)
無力症	88 (16.4)	91 (16.8)	2 (2.2)	0

Abbreviations: AE = adverse event; GC = gemcitabine plus cisplatin; GC+N = gemcitabine plus cisplatin plus necitumumab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category; Pts = Patients.
MedDRA v16.0 for JFCC, v19.1 for JFCM.

2.7.4.5.1.5.5. 死亡

JFCC 試験でいずれかの投与群で 2 例以上に発現した、死亡に至った有害事象（主な死因が有害事象か否かは問わず）の発現割合を表 2.7.4.2-23 に示す。

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。最も多かった死亡に至った有害事象は、両投与群ともに非小細胞肺癌であった（GC+N 群 4.5%、GC 群 3.5%、以下同順）。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%）。

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（第 2.7.4.2.1.3.1 項及び第 2.7.4.2.1.3.2 項）。

2.7.4.5.1.5.6. 重篤な有害事象

JFCC 試験又は JFCM 試験（第 2 相パート）の GC+N 群の 2%以上の被験者で発現した重篤な有害事象（基本語）を表 2.7.4.5-30 に示す。

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 2.7.4.2.1.4.1 項及び第 2.7.4.2.1.4.2 項）。

表 2.7.4.5-30 JFCM 試験又は JFCC 試験の GC+N 群の 2%以上の被験者で発現した重篤な有害事象（基本語）（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 (%)
MedDRA Preferred Term	Overall	Ctx Phase Only	Overall	Overall	Ctx Phase Only	Overall
Patients with any AE	**257 (47.8)**	**229 (42.6)**	**203 (37.5)**	**32 (35.6)**	**27 (30.0)**	**22 (24.2)**
非小細胞肺癌	26 (4.8)	18 (3.3)	23 (4.3)	0	0	0
貧血	22 (4.1)	22 (4.1)	17 (3.1)	0	0	0
好中球減少症	20 (3.7)	20 (3.7)	33 (6.1)	0	0	0
肺塞栓症	19 (3.5)	17 (3.2)	9 (1.7)	1 (1.1)	1 (1.1)	0
血小板減少症	17 (3.2)	17 (3.2)	20 (3.7)	1 (1.1)	1 (1.1)	0
嘔吐	12 (2.2)	12 (2.2)	2 (0.4)	0	0	0
投薬過誤 [a]	12 (2.2)	11 (2.0)	21 (3.9)	0	0	0
肺炎	11 (2.0)	10 (1.9)	19 (3.5)	6 (6.7)	3 (3.3)	1 (1.1)
喀血	11 (2.0)	10 (1.9)	9 (1.7)	1 (1.1)	1 (1.1)	0
発熱性好中球減少症	6 (1.1)	4 (0.7)	7 (1.3)	6 (6.7)	6 (6.7)	0
深部静脈血栓症	4 (0.7)	4 (0.7)	1 (0.2)	2 (2.2)	2 (2.2)	1 (1.1)
食欲減退	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (3.3)	3 (3.3)	0
肺感染	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (2.2)	2 (2.2)	3 (3.3)

Abbreviations: AE = adverse event; Ctx = chemotherapy; GC = gemcitabine plus cisplatin; GC+N = gemcitabine plus cisplatin plus necitumumab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category.

[a] Per the study protocol, medication errors were to be reported as SAEs regardless of medical relevance or seriousness outcome.

MedDRA v16.0 for JFCC, v19.1 for JFCM.

2.7.4.5.1.5.7. 治験薬の投与中止に至った有害事象

JFCC 試験又は JFCM 試験（第 2 相パート）の GC+N 群の 1%以上の被験者で発現したいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象（基本語）を表 2.7.4.5-31 に示す。

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%、以下同順）。

GC+N 群の発現割合が JFCC 試験より JFCM 試験で 2%超高かった事象は、間質性肺疾患（0%、2.2%）のみであった。JFCM 試験の 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（第 2.7.4.2.1.5.1.1 項及び第 2.7.4.2.1.5.1.2 項）。

表 2.7.4.5-31 JFCM 試験又は JFCC 試験の GC+N 群の 1%以上の被験者で発現した治験薬の投与中止に至った有害事象（基本語）（安全性解析対象集団 － JFCC 試験、JFCM 試験）

	JFCC		JFCM	
MedDRA Preferred Term	**GC+N N = 538 n (%)**	**GC N = 541 n (%)**	**GC+N N = 90 n (%)**	**GC N = 91 n (%)**
Patients with any TEAE	**168 (31.2)**	**133 (24.6)**	**11 (12.2)**	**6 (6.6)**
好中球減少症	29 (5.4)	36 (6.7)	0	0
血小板減少症	19 (3.5)	8 (1.5)	0	0
貧血	10 (1.9)	4 (0.7)	0	2 (2.2)
血中クレアチニン増加	8 (1.5)	13 (2.4)	0	1 (1.1)
非小細胞肺癌	8 (1.5)	3 (0.6)	0	0
白血球減少症	6 (1.1)	5 (0.9)	0	0
無力症	6 (1.1)	5 (0.9)	0	0
疲労	6 (1.1)	5 (0.9)	0	0
発疹	6 (1.1)	0	0	0
間質性肺疾患	0	0	2 (2.2)	0
圧迫骨折	0	0	1 (1.1)	0
胃癌	0	0	1 (1.1)	0
味覚異常	0	0	1 (1.1)	0
ショック	0	0	1 (1.1)	0
腎機能障害	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
憩室穿孔	0	0	1 (1.1)	0
注入に伴う反応	1 (0.2)	0	1 (1.1)	0
視神経炎	0	0	1 (1.1)	0
パニック障害	0	0	1 (1.1)	0

Abbreviations: GC = gemcitabine plus cisplatin; GC+N = gemcitabine plus cisplatin plus necitumumab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category; TEAE = treatment-emergent adverse event..
MedDRA v16.0 for JFCC, v19.1 for JFCM.

2.7.4.5.1.5.8. 治験薬の投与変更に至った有害事象

JFCC 試験と JFCM 試験（第 2 相パート）の GC+N 群の発現割合の差が 5%超のいずれかの治験薬の投与変更（投与延期及び投与中断）に至った有害事象（基本語）を表 2.7.4.5-32 に示す。

いずれかの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 2.7.4.2.1.5.2.1 項及び第 2.7.4.2.1.5.2.2 項）。

表 2.7.4.5-32 JFCM 試験と JFCC 試験の GC+N 群の発現割合の差が 5%超の治験薬の投与変更（投与延期及び投与中断）に至った有害事象（基本語）
（安全性解析対象集団 ー JFCC 試験、JFCM 試験）

	JFCC		JFCM	
MedDRA Preferred Term	**GC+N N = 538 n (%)**	**GC N = 541 n (%)**	**GC+N N = 90 n (%)**	**GC N = 91 n (%)**
Pts with any AE	**321 (59.7)**	**312 (57.7)**	**61 (67.8)**	**45 (49.5)**
好中球数減少	6 (1.1)	5 (0.9)	23 (25.6)	26 (28.6)
食欲減退	2 (0.4)	7 (1.3)	8 (8.9)	2 (2.2)
発熱性好中球減少症	3 (0.6)	5 (0.9)	7 (7.8)	1 (1.1)
好中球減少症	170 (31.6)	173 (32.0)	3 (3.3)	6 (6.6)
血小板減少症	54 (10.0)	50 (9.2)	0	1 (1.1)

Abbreviations: AE = adverse event; GC = gemcitabine plus cisplatin; GC+N = gemcitabine plus cisplatin plus necitumumab; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category; Pts = Patients.
MedDRA v16.0 for JFCC, v19.1 for JFCM.

2.7.4.5.1.5.9. 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

JFCC 試験及び JFCM 試験（第 2 相パート）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、並びに第 2.7.4.2.1.6 項及び第 2.7.4.2.1.7 項で着目した基本語（発熱性好中球減少症、皮膚乾燥、そう痒症、爪囲炎、ざ瘡様皮膚炎、ざ瘡、及び発疹）の要約を表 2.7.4.5-33 に示す。

<u>血栓塞栓関連事象</u>

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%）。

JFCM 試験では、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、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 2.7.4.2.1.6.1.1 項及び第 2.7.4.2.1.6.1.2 項）。

<u>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）］</u>

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（43.7%、72.2%）。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 2.7.4.2.1.7.2.1 項及び第 2.7.4.2.1.7.2.2 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 2.7.4.2.1.7.3.1 項及び第 2.7.4.2.1.7.3.2 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 2.7.4.2.1.7.4.1 項及び第 2.7.4.2.1.7.4.2 項）。

GC+N 群の好中球減少症（発熱性好中球減少症を含む）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 2.7.4.5.1.5.7 項）。

疲労（統合語）

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（42.6%、18.9%）。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 2.7.4.2.1.7.5.1 項及び第 2.7.4.2.1.7.5.2 項）。

低マグネシウム血症関連事象

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（31.2%、38.9%）。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迅速な補充を実施した。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 2.7.4.2.1.6.4.1 項及び第 2.7.4.2.1.6.4.2 項）。

皮膚反応関連事象

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（78.8%、97.8%）。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。着目した基本語のうち、発現割合が JFCC 試験より JFCM 試験で 10%超高かった事象は、ざ瘡様皮膚炎（15.1%、80.0%）、皮膚乾燥（6.5%、53.3%）、及び爪囲炎（6.7%、48.9%）であった（第 2.7.4.2.1.6.6.1 項及び第 2.7.4.2.1.6.6.2 項）。

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（第 2.7.4.2.1.6.6.2 項）。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 2.7.4.5.1.5.7 項）。

結膜炎関連事象

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（7.4%、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 2.7.4.2.1.6.2.1 項及び第 2.7.4.2.1.6.2.2 項）。

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、いずれの試験でも 5%未満であった（1.5%、4.4%）。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 2.7.4.2.1.6.3.1 項及び第 2.7.4.2.1.6.3.2 項）。

間質性肺疾患関連事象

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（0.9%、3.3%）。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 2.7.4.2.1.6.5.1 項及び第 2.7.4.2.1.6.5.2 項）。JFCM 試験の GC+N 群で間質性肺疾患関連事象が 3 例に認められた（うち 1 例がグレード 3）。このうち 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、継続期での中止であった（第 2.7.4.2.1.6.5.2 項）。

表 2.7.4.5-33 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 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 (%)	
	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).

2.7.4.5.1.5.10. 臨床検査値異常

JFCC 試験及び JFCM 試験（第 2 相パート）の GC+N 群について、治験薬投与開始後の最悪グレード別の臨床検査値異常を示した被験者の割合を表 2.7.4.5-34 に示す。

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 2.7.4.3.1 項及び第 2.7.4.3.2 項）。

表 2.7.4.5-34 治験薬投与開始後の最悪グレード別の臨床検査値異常を示した被験者の割合
［安全性解析対象集団 ー JFCC 試験、JFCM 試験（GC+N 群）］

	JFCC		JFCM	
	GC+N N = 538		GC+N N = 90	
	Worst post-baseline CTCAE grade n (%)		Worst post-baseline CTCAE grade n (%)	
Parameter	Gr. 1-4	Gr. 3-4	Gr. 1-4	Gr. 3-4
Anemia	500 (92.9)	46 (8.6)	90 (100.0)	16 (17.8)
White blood cell decreased	306 (56.9)	46 (8.6)	82 (91.1)	27 (30.0)
Neutrophil count decreased	305 (56.7)	113 (21.0)	79 (87.8)	47 (52.2)
Lymphocyte count decreased	272 (50.6)	47 (8.7)	78 (86.7)	21 (23.3)
Platelet count decreased	238 (44.2)	37 (6.9)	73 (81.1)	18 (20.0)
ALT increased	228 (42.4)	4 (0.7)	50 (55.6)	1 (1.1)
AST increased	218 (40.5)	6 (1.1)	23 (25.6)	0 (0.0)
Hypoalbuminemia	259 (48.1)	6 (1.1)	23 (25.6)	0 (0.0)
Hyponatremia	303 (56.3)	74 (13.8)	57 (63.3)	10 (11.1)
Hyperkalemia	190 (35.3)	26 (4.8)	33 (36.7)	2 (2.2)
Hypokalemia	144 (26.8)	23 (4.3)	37 (41.1)	1 (1.1)
Hypercalcemia	90 (16.7)	8 (1.5)	33 (36.7)	0 (0.0)
Hypocalcemia	247 (45.9)	33 (6.1)	62 (68.9)	0 (0.0)
Hypomagnesemia	414 (77.0)	96 (17.8)	63 (70.0)	4 (4.4)

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; GC+N = gemcitabine plus cisplatin plus necitumumab; Gr = Grade; N = number of treated patients; n = number of patients in category.
CTCAE v3.0 for JFCC, v4.0 for JFCM.

2.7.4.5.2. 外因性要因

外因性要因に基づく部分集団解析は行っていない。

2.7.4.5.3. 薬物相互作用

薬物相互作用試験（JFCJ 試験）の結果から、ネシツムマブとゲムシタビン及びシスプラチンとの間に臨床的に重要な薬物相互作用はないことが示された。

2.7.4.5.4.　妊娠及び授乳時の使用

ネシツムマブのすべての臨床試験では、妊娠中又は授乳中の女性を除外した。

2.7.4.5.5.　過量投与

臨床試験でのネシツムマブの過量投与の事例は限られている。臨床試験では、致死的な過量投与の報告はない。ネシツムマブの過量投与に対する解毒剤は知られていない。

2.7.4.5.6.　薬物乱用

該当なし。

2.7.4.5.7.　離脱症状及び反跳現象

該当なし。

2.7.4.5.8.　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に関連する特別な試験は実施しなかった。

2.7.4.6 製造販売後データ

最新のネシツムマブの定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）を第 5.3.6.1 項に添付する。

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。承認用法・用量は、今回の申請用法・用量と同様に、化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）との併用で、ネシツムマブ 800 mg を 3 週間サイクルの Day 1 及び Day 8 に静脈内投与である。

20[redacted]年[redacted]月 [redacted]日から 20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日までを対象とした PBRER より、これまでにネシツムマブの臨床試験に累計で 2527 例が組み入れられ、1529 例がネシツムマブを投与された。

また、20[redacted]年[redacted]月 [redacted]日から 20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日までの期間に、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かった。本期間終了時までに累積された情報に基づき、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 5.3.6.1 項、PBRER Section 19）。

【参考文献】

Choueiri TK, Schutz FA, Je Y, Rosenberg JE, Bellmunt J. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Clin Oncol.* 2010;28(13):2280-2285.

Hurwitz HI, Saltz LB, Van Cutsem E, Cassidy J, Wiedemann J, Sirzén F, et al. Venous thromboembolic events with chemotherapy plus bevacizumab: a pooled analysis of patients in randomized phase II and III studies. *J Clin Oncol.* 2011;29(13):1757-1764.

Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008;111(10):4902-4907.

Lyman GH, Eckert L, Wang Y, Wang H, Cohen A. Venous thromboembolism risk in patients with cancer receiving chemotherapy: a real-world analysis. *Oncologist.* 2013;18(12):1321-1329.

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.

Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, Gerber HP, Miller K, Kabbinavar F, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(16):1232-1239.