ポートラーザ点滴静注液 800mg

2.7.5　参考文献

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.5　参考文献..... 1

2.7.5　参考文献

2.7.5.1　第 2.7.1 項で引用した文献

第 2.7.1 項【参考文献】参照

2.7.5.2　第 2.7.2 項で引用した文献

なし

2.7.5.3　第 2.7.3 項で引用した文献

第 2.7.3 項【参考文献】参照

2.7.5.4　第 2.7.4 項で引用した文献

第 2.7.4 項【参考文献】参照

2.7.5.5　第 2.7.6 項で引用した文献

なし

ポートラーザ点滴静注液 800mg

2.7.6　個々の試験のまとめ

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.6　個々の試験のまとめ 1
2.7.6.1　I4X-IE-JFCA 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.3.2.1 項） 7
2.7.6.1.1　試験概要 7
2.7.6.1.2　試験成績 12
2.7.6.1.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団 12
2.7.6.1.2.2　被験者背景 13
2.7.6.1.2.3　有効性 14
2.7.6.1.2.4　薬物動態 15
2.7.6.1.2.4.1　単回投与時のネシツムマブの薬物動態 15
2.7.6.1.2.4.2　反復投与時のネシツムマブの薬物動態 17
2.7.6.1.2.4.3　血清中ネシツムマブのトラフ及び投与終了後 60 分の濃度 19
2.7.6.1.2.5　安全性 21
2.7.6.1.2.5.1　治験薬の曝露状況 21
2.7.6.1.2.5.2　有害事象 22
2.7.6.1.2.5.2.1　用量制限毒性 23
2.7.6.1.2.5.2.2　治験薬との因果関係を問わない有害事象 24
2.7.6.1.2.5.2.3　治験薬との因果関係を否定できない有害事象 24
2.7.6.1.2.5.3　死亡、重篤な有害事象、及びその他の重要な有害事象 24
2.7.6.1.2.5.3.1　死亡に至った有害事象 24
2.7.6.1.2.5.3.2　重篤な有害事象 24
2.7.6.1.2.5.3.3　その他の重要な有害事象 25
2.7.6.1.2.5.3.3.1　投与中止に至った有害事象 25
2.7.6.1.2.5.3.3.2　投与延期又は変更に至った有害事象 25
2.7.6.1.2.5.4　臨床検査値 26
2.7.6.1.2.5.4.1　臨床検査値の推移 26
2.7.6.1.2.5.4.2　個々の臨床的に問題となる臨床検査値異常 28
2.7.6.1.2.5.5　バイタルサイン 28
2.7.6.1.2.5.6　心電図 28
2.7.6.1.2.5.7　免疫原性 28
2.7.6.1.3　結論 28
2.7.6.2　I4X-IE-JFCE 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.2.2 項） 44
2.7.6.2.1　試験概要 44
2.7.6.2.2　試験成績 48
2.7.6.2.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団 48
2.7.6.2.2.2　被験者背景 48
2.7.6.2.2.3　有効性 50
2.7.6.2.2.4　薬物動態 51
2.7.6.2.2.4.1　単回投与時のネシツムマブの薬物動態 51
2.7.6.2.2.4.2　反復投与時のネシツムマブの薬物動態 56
2.7.6.2.2.5　安全性 58
2.7.6.2.2.5.1　治験薬の曝露状況 58
2.7.6.2.2.5.2　有害事象 59
2.7.6.2.2.5.2.1　用量制限毒性 60
2.7.6.2.2.5.2.2　治験薬との因果関係を問わない有害事象 61
2.7.6.2.2.5.2.3　治験薬との因果関係を否定できない有害事象 61
2.7.6.2.2.5.3　死亡、重篤な有害事象、及びその他の重要な有害事象 64
2.7.6.2.2.5.3.1　死亡に至った有害事象 64
2.7.6.2.2.5.3.2　重篤な有害事象 64
2.7.6.2.2.5.3.3　その他の重要な有害事象 64

2.7.6.2.2.5.3.3.1 投与中止に至った有害事象 64
2.7.6.2.2.5.3.3.2 投与延期又は変更に至った有害事象 64
2.7.6.2.2.5.4 臨床検査値 65
2.7.6.2.2.5.5 バイタルサイン 65
2.7.6.2.2.5.6 免疫原性 65
2.7.6.2.3 結論 65
2.7.6.3 I4X-IE-JFCJ 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.4.1 項） 67
2.7.6.3.1 試験概要 67
2.7.6.3.2 試験成績 72
2.7.6.3.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 72
2.7.6.3.2.2 被験者背景 74
2.7.6.3.2.3 薬物動態 75
2.7.6.3.2.3.1 薬物相互作用の解析（コホート 1） 75
2.7.6.3.2.3.2 プロセス C とプロセス D の比較結果 86
2.7.6.3.2.4 有効性 89
2.7.6.3.2.5 安全性 90
2.7.6.3.2.5.1 治験薬の曝露状況 90
2.7.6.3.2.5.2 有害事象 91
2.7.6.3.2.5.2.1 治験薬との因果関係を問わない有害事象 92
2.7.6.3.2.5.2.2 治験薬との因果関係を否定できない有害事象 92
2.7.6.3.2.5.3 死亡、重篤な有害事象、及びその他の重要な有害事象 93
2.7.6.3.2.5.3.1 死亡に至った有害事象 93
2.7.6.3.2.5.3.2 重篤な有害事象 93
2.7.6.3.2.5.3.3 その他の重要な有害事象 95
2.7.6.3.2.5.3.3.1 投与中止に至った有害事象 95
2.7.6.3.2.5.3.3.2 投与延期又は変更に至った有害事象 95
2.7.6.3.2.5.4 臨床検査値 95
2.7.6.3.2.5.5 バイタルサイン及びその他の安全性評価項目 96
2.7.6.3.2.5.6 免疫原性 96
2.7.6.3.3 結論 97
2.7.6.4 I4X-IE-JFCI 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.4.2.1 項） 98
2.7.6.4.1 試験概要 98
2.7.6.4.2 試験成績 101
2.7.6.4.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 101
2.7.6.4.2.2 被験者背景 102
2.7.6.4.2.3 QTc／心電図 103
2.7.6.4.2.3.1 Fridericia 法を用いた補正 QT 間隔（QTcF）のベースラインからの変化量 103
2.7.6.4.2.3.2 QTcF のカテゴリカル解析 103
2.7.6.4.2.3.3 その他の心電図パラメータの解析 104
2.7.6.4.2.3.4 QTc 及び薬物動態／薬力学の評価 104
2.7.6.4.2.4 有効性 105
2.7.6.4.2.5 薬物動態 106
2.7.6.4.2.6 安全性 107
2.7.6.4.2.6.1 治験薬の曝露状況 107
2.7.6.4.2.6.2 有害事象 108
2.7.6.4.2.6.2.1 治験薬との因果関係を問わない有害事象 109
2.7.6.4.2.6.2.2 治験薬との因果関係を否定できない有害事象 109
2.7.6.4.2.6.3 死亡、重篤な有害事象、及びその他の重要な有害事象 112
2.7.6.4.2.6.3.1 死亡に至った有害事象 112
2.7.6.4.2.6.3.2 重篤な有害事象 112
2.7.6.4.2.6.3.3 その他の重要な有害事象 112

2.7.6.4.2.6.3.3.1 投与中止に至った有害事象 112
2.7.6.4.2.6.3.3.2 心室再分極遅延又は催不整脈作用と関連する可能性のある有害事象 112
2.7.6.4.2.6.4 臨床検査値 113
2.7.6.4.2.6.4.1 電解質濃度の評価 113
2.7.6.4.2.6.5 バイタルサイン及びその他の安全性評価項目 113
2.7.6.4.2.6.6 免疫原性 114
2.7.6.4.3 結論 114
2.7.6.5 I4X-JE-JFCM 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.1 項） 122
2.7.6.5.1 試験概要 122
2.7.6.5.2 試験成績 131
2.7.6.5.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 131
2.7.6.5.2.2 被験者背景 133
2.7.6.5.2.3 有効性 135
2.7.6.5.2.3.1 主要評価項目：全生存期間 135
2.7.6.5.2.3.2 副次評価項目 138
2.7.6.5.2.3.2.1 無増悪生存期間 138
2.7.6.5.2.3.2.2 奏効率及び病勢コントロール率 140
2.7.6.5.2.3.2.3 治療成功期間 141
2.7.6.5.2.3.2.4 ヘルスアウトカム 141
2.7.6.5.2.3.2.5 探索的評価項目 141
2.7.6.5.2.4 薬物動態 142
2.7.6.5.2.5 安全性 148
2.7.6.5.2.5.1 治験薬の曝露状況 148
2.7.6.5.2.5.2 有害事象 151
2.7.6.5.2.5.3 用量制限毒性 153
2.7.6.5.2.5.4 死亡、重篤な有害事象、及びその他の重要な有害事象 153
2.7.6.5.2.5.4.1 死亡に至った有害事象 153
2.7.6.5.2.5.4.2 重篤な有害事象 153
2.7.6.5.2.5.4.3 その他の重要な有害事象 154
2.7.6.5.2.5.4.3.1 投与中止に至った有害事象 154
2.7.6.5.2.5.4.3.2 投与変更に至った有害事象 155
2.7.6.5.2.5.4.3.3 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 155
2.7.6.5.2.5.5 臨床検査値 156
2.7.6.5.2.5.5.1 臨床検査値の推移 156
2.7.6.5.2.5.5.2 個々の臨床的に問題となる臨床検査値異常 159
2.7.6.5.2.5.6 バイタルサイン及びその他の安全性評価項目 159
2.7.6.5.2.5.6.1 心電図 159
2.7.6.5.2.5.6.2 その他のバイタルサイン 161
2.7.6.5.2.5.7 免疫原性 161
2.7.6.5.3 結論 161
2.7.6.6 I4X-IE-JFCC 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.2 項） 231
2.7.6.6.1 試験概要 231
2.7.6.6.2 試験成績 236
2.7.6.6.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 236
2.7.6.6.2.2 被験者背景 239
2.7.6.6.2.3 有効性 240
2.7.6.6.2.3.1 主要評価項目：全生存期間 240
2.7.6.6.2.3.2 副次評価項目 244
2.7.6.6.2.3.2.1 無増悪生存期間 244
2.7.6.6.2.3.2.2 奏効率及び病勢コントロール率 246
2.7.6.6.2.3.2.3 治療成功期間 247

2.7.6.6.2.3.3 ヘルスアウトカム 248
2.7.6.6.2.3.4 探索的評価項目 248
2.7.6.6.2.4 薬物動態 248
2.7.6.6.2.5 安全性 250
2.7.6.6.2.5.1 治験薬の曝露状況 250
2.7.6.6.2.5.2 有害事象 251
2.7.6.6.2.5.3 死亡、重篤な有害事象、及びその他の重要な有害事象 253
2.7.6.6.2.5.3.1 死亡に至った有害事象 253
2.7.6.6.2.5.3.2 重篤な有害事象 254
2.7.6.6.2.5.3.3 その他の重要な有害事象 255
2.7.6.6.2.5.3.3.1 投与中止に至った有害事象 255
2.7.6.6.2.5.3.3.2 投与変更に至った有害事象 255
2.7.6.6.2.5.3.3.3 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 255
2.7.6.6.2.5.4 臨床検査値 256
2.7.6.6.2.5.4.1 臨床検査値の推移 256
2.7.6.6.2.5.4.2 個々の臨床的に問題となる臨床検査値異常 257
2.7.6.6.2.5.5 バイタルサイン及びその他の安全性評価項目 257
2.7.6.6.2.5.6 免疫原性 259
2.7.6.6.3 結論 259
2.7.6.7 I4X-MC-JFCL 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.3 項） 334
2.7.6.7.1 試験概要 334
2.7.6.7.2 試験成績 338
2.7.6.7.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 338
2.7.6.7.2.2 被験者背景 340
2.7.6.7.2.3 有効性 341
2.7.6.7.2.3.1 主要評価項目：奏効率 341
2.7.6.7.2.3.2 副次評価項目 342
2.7.6.7.2.3.2.1 全生存期間 342
2.7.6.7.2.3.2.2 無増悪生存期間 344
2.7.6.7.2.3.2.3 病勢コントロール率 345
2.7.6.7.2.3.2.4 腫瘍の大きさの変化 345
2.7.6.7.2.4 薬物動態 345
2.7.6.7.2.5 安全性 348
2.7.6.7.2.5.1 治験薬の曝露状況 348
2.7.6.7.2.5.2 有害事象 349
2.7.6.7.2.5.2.1 治験薬との因果関係を問わない有害事象 350
2.7.6.7.2.5.2.2 治験薬との因果関係を否定できない有害事象 350
2.7.6.7.2.5.3 死亡、重篤な有害事象、及びその他の重要な有害事象 353
2.7.6.7.2.5.3.1 死亡に至った有害事象 353
2.7.6.7.2.5.3.2 重篤な有害事象 353
2.7.6.7.2.5.3.3 その他の重要な有害事象 354
2.7.6.7.2.5.3.3.1 投与中止に至った有害事象 354
2.7.6.7.2.5.3.3.2 投与延期又は変更に至った有害事象 354
2.7.6.7.2.5.3.3.3 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 354
2.7.6.7.2.5.4 臨床検査値 355
2.7.6.7.2.5.4.1 臨床検査値の推移 355
2.7.6.7.2.5.4.2 個々の臨床的に問題となる臨床検査値異常 355
2.7.6.7.2.5.5 バイタルサイン及びその他の安全性評価項目 355
2.7.6.7.2.5.6 免疫原性 356
2.7.6.7.3 結論 356
2.7.6.8 I4X-MC-JFCK 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.5.2.1 項） 357
2.7.6.8.1 試験概要 357

2.7.6.8.2 試験成績 360
2.7.6.8.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 360
2.7.6.8.2.2 被験者背景 362
2.7.6.8.2.3 有効性 363
2.7.6.8.2.3.1 主要評価項目：奏効率 363
2.7.6.8.2.3.2 副次評価項目 364
2.7.6.8.2.3.2.1 全生存期間 364
2.7.6.8.2.3.2.2 無増悪生存期間 365
2.7.6.8.2.3.2.3 病勢コントロール率 366
2.7.6.8.2.3.2.4 腫瘍の大きさの変化 367
2.7.6.8.2.4 薬物動態 367
2.7.6.8.2.5 安全性 369
2.7.6.8.2.5.1 治験薬の曝露状況 369
2.7.6.8.2.5.2 有害事象 370
2.7.6.8.2.5.2.1 治験薬との因果関係を問わない有害事象 371
2.7.6.8.2.5.2.2 治験薬との因果関係を否定できない有害事象 371
2.7.6.8.2.5.3 死亡、重篤な有害事象、及びその他の重要な有害事象 373
2.7.6.8.2.5.3.1 死亡に至った有害事象 373
2.7.6.8.2.5.3.2 重篤な有害事象 374
2.7.6.8.2.5.3.3 その他の重要な有害事象 374
2.7.6.8.2.5.3.3.1 投与中止に至った有害事象 374
2.7.6.8.2.5.3.3.2 投与延期又は変更に至った有害事象 374
2.7.6.8.2.5.3.3.3 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 375
2.7.6.8.2.5.4 臨床検査値 375
2.7.6.8.2.5.4.1 臨床検査値の推移 375
2.7.6.8.2.5.4.2 個々の臨床的に問題となる臨床検査値異常 376
2.7.6.8.2.5.5 バイタルサイン及びその他の安全性評価項目 376
2.7.6.8.2.5.6 免疫原性 376
2.7.6.8.3 結論 376
2.7.6.9 I4X-IE-JFCD 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.5.4.1 項） 377
2.7.6.9.1 試験概要 377
2.7.6.9.2 試験成績 380
2.7.6.9.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 380
2.7.6.9.2.2 被験者背景 380
2.7.6.9.2.3 有効性 381
2.7.6.9.2.3.1 主要評価項目：奏効率 381
2.7.6.9.2.3.2 副次評価項目 382
2.7.6.9.2.3.2.1 全生存期間 382
2.7.6.9.2.3.2.2 無増悪生存期間 382
2.7.6.9.2.3.2.3 EGFR 蛋白発現状態別の有効性 382
2.7.6.9.2.3.2.4 *KRAS* 変異状態別の有効性 382
2.7.6.9.2.4 薬物動態 382
2.7.6.9.2.5 安全性 385
2.7.6.9.2.5.1 治験薬の曝露状況 385
2.7.6.9.2.5.2 有害事象 386
2.7.6.9.2.5.2.1 治験薬との因果関係を問わない有害事象 387
2.7.6.9.2.5.2.2 治験薬との因果関係を否定できない有害事象 387
2.7.6.9.2.5.3 死亡、重篤な有害事象、及びその他の重要な有害事象 389
2.7.6.9.2.5.3.1 死亡に至った有害事象 389
2.7.6.9.2.5.3.2 重篤な有害事象 390
2.7.6.9.2.5.3.3 その他の重要な有害事象 391
2.7.6.9.2.5.3.3.1 投与中止に至った有害事象 391

2.7.6.9.2.5.4 臨床検査値 391
2.7.6.9.2.5.5 バイタルサイン及びその他の安全性評価項目 393
2.7.6.9.2.5.6 免疫原性 393
2.7.6.9.3 結論 394
2.7.6.10 I4X-IE-JFCB 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.5.4.2 項） 395
2.7.6.10.1 試験概要 395
2.7.6.10.2 試験成績 399
2.7.6.10.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 399
2.7.6.10.2.2 被験者背景 401
2.7.6.10.2.3 有効性 402
2.7.6.10.2.3.1 主要評価項目：全生存期間 402
2.7.6.10.2.3.2 副次評価項目 404
2.7.6.10.2.3.2.1 無増悪生存期間 404
2.7.6.10.2.3.2.2 奏効率及び病勢コントロール率 406
2.7.6.10.2.3.2.3 治療成功期間 406
2.7.6.10.2.3.3 ヘルスアウトカム 406
2.7.6.10.2.3.4 探索的評価項目 406
2.7.6.10.2.4 薬物動態 407
2.7.6.10.2.5 安全性 408
2.7.6.10.2.5.1 治験薬の曝露状況 408
2.7.6.10.2.5.2 有害事象 409
2.7.6.10.2.5.3 死亡、重篤な有害事象、及びその他の重要な有害事象 410
2.7.6.10.2.5.3.1 死亡に至った有害事象 410
2.7.6.10.2.5.3.2 重篤な有害事象 411
2.7.6.10.2.5.3.3 その他の重要な有害事象 411
2.7.6.10.2.5.3.3.1 投与中止に至った有害事象 411
2.7.6.10.2.5.3.3.2 投与延期又は変更に至った有害事象 411
2.7.6.10.2.5.3.3.3 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 411
2.7.6.10.2.5.4 臨床検査値 412
2.7.6.10.2.5.4.1 臨床検査値の推移 412
2.7.6.10.2.5.4.2 個々の臨床的に問題となる臨床検査値異常 413
2.7.6.10.2.5.5 バイタルサイン及びその他の安全性評価項目 413
2.7.6.10.2.5.6 免疫原性 414
2.7.6.10.3 結論 414

2.7.6　個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1　臨床試験一覧

試験の種類 (評価・参考資料)	試験番号	試験報告書の 添付場所	主要目的	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬の投与方法、投与経路	治験薬を 投与された 被験者数	患者の 診断名	試験の 進行状況、 報告書の種類
国内第 1 相試験 （評価資料）	I4X-IE-JFCA	5.3.3.2.1	ネシツムマブ単独投与時の安全性及び薬物動態プロファイルの評価	単一施設、非盲検、被験者間用量漸増、対照をおかない	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治験薬投与（6 週間サイクル）を継続	15 例	進行固形癌患者	完了 完全な報告書
外国第 1 相試験 （参考資料）	I4X-IE-JFCE	5.3.3.2.2	ネシツムマブ単独投与時の安全性プロファイル及び MTD の検討	多施設共同、非盲検、被験者間用量漸増、対照をおかない	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（6 週間サイクル） 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（6 週間サイクル） 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	60 例	進行固形癌患者	完了 完全な報告書

試験の種類 (評価・参考資料)	試験番号	試験報告書の添付場所	主要目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬の投与方法、投与経路	治験薬を投与された被験者数	患者の診断名	試験の進行状況、報告書の種類
外国第 2 相試験（参考資料）	I4X-IE-JFCJ	5.3.3.4.1	ゲムシタビン＋シスプラチン化学療法と併用時のネシツムマブの薬物動態の評価、ネシツムマブとゲムシタビン＋シスプラチン化学療法の薬物相互作用の評価	多施設共同、非盲検、逐次デザイン、対照をおかない	・ 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	35 例	進行固形癌患者	完了 臨床薬理試験報告書
外国第 2 相試験（参考資料）	I4X-IE-JFCI	5.3.4.2.1	ネシツムマブ単独投与時の QT/QTc 間隔への影響の有無の評価	多施設共同、非盲検、対照をおかない	・ ネシツムマブ 800 mg を週 1 回静脈内投与（6 週間サイクル） 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	40 例 [a]	進行固形癌患者	完了 臨床薬理試験報告書

試験の種類 (評価・参考資料)	試験番号	試験報告書の添付場所	主要目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬の投与方法、投与経路	治験薬を投与された被験者数	患者の診断名	試験の進行状況、報告書の種類
国内第 1b/2 相試験 （評価資料）	I4X-JE-JFCM	5.3.5.1.1	第 1b 相パート： ゲムシタビン＋シスプラチン化学療法と併用時のネシツムマブの忍容性を DLT により評価し、第 2 相パートの推奨用量を決定 第 2 相パート： ゲムシタビン＋シスプラチン化学療法と併用時のネシツムマブの有効性を全生存期間で評価	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照	・ （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 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 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： 9 例 第 2 相パート： GC+N 群：90 例 GC 群：91 例	Sq CLC 患者	完了 完全な報告書
外国第 3 相試験 （評価資料）	I4X-IE-JFCC (SQUIRE)	5.3.5.1.2	ゲムシタビン＋シスプラチン化学療法と併用時のネシツムマブの有効性を全生存期間で評価	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照	・ （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	GC+N 群：538 例 GC 群：541 例	Sq CLC 患者	完了 完全な報告書

試験の種類 (評価・参考資料)	試験番号	試験報告書の添付場所	主要目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬の投与方法、投与経路	治験薬を投与された被験者数	患者の診断名	試験の進行状況、報告書の種類
外国第 2 相試験 （参考資料）	I4X-MC-JFCL	5.3.5.1.3	パクリタキセル＋カルボプラチン化学療法と併用時のネシツムマブの有効性を最良総合効果による奏効率で評価	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照	・ （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	TC+N 群：106 例 TC 群：55 例	Sq CLC 患者	完了 簡略臨床試験報告書
外国第 2 相試験 （参考資料）	I4X-MC-JFCK	5.3.5.2.1	ゲムシタビン＋シスプラチン化学療法と併用時のネシツムマブの有効性を最良総合効果による奏効率で評価	多施設共同、非盲検、対照をおかない	・ 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	61 例	Sq CLC 患者	完了 完全な報告書

試験の種類 (評価・参考資料)	試験番号	試験報告書の添付場所	主要目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬の投与方法、投与経路	治験薬を投与された被験者数	患者の診断名	試験の進行状況、報告書の種類
外国第 2 相試験（参考資料）	I4X-IE-JFCD	5.3.5.4.1	mFOLFOX-6 と併用時のネシツムマブの有効性を最良総合効果による奏効率で評価	多施設共同、非盲検、対照をおかない	・ 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	44 例	転移性結腸・直腸癌患者	完了 完全な報告書
外国第 3 相試験（参考資料）	I4X-IE-JFCB (INSPIRE)	5.3.5.4.2	ペメトレキセド＋シスプラチン化学療法と併用時のネシツムマブの有効性を全生存期間で評価	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照	・ （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	PC+N 群：304 例 PC 群：312 例	扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌患者	完了 簡略臨床試験報告書

略号：AUC = 血中濃度－時間曲線下面積、DLT =用量制限毒性、GC = ゲムシタビン＋シスプラチン化学療法、GC+N = ネシツムマブとゲムシタビン＋シスプラチン化学療法の併用療法、mFOLFOX-6 = modified 5-FU＋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、MTD = 最大耐量、PC = ペメトレキセド＋シスプラチン化学療法、PC+N =ネシツムマブとペメトレキセド＋シスプラチン化学療法の併用療法、QTc = 補正 QT、Sq CLC = ［肺癌（扁平上皮癌）、扁平上皮非小細胞肺癌］、TC = パクリタキセル＋カルボプラチン化学療法、TC+N = ネシツムマブとパクリタキセル＋カルボプラチン化学療法の併用療法.

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

2.7.6.1 I4X-IE-JFCA 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.3.2.1 項）

2.7.6.1.1 試験概要

標題

進行固形癌患者を対象としたネシツムマブの第 1 相試験

実施医療機関数及び実施国

1 施設（日本）

試験実施期間

2010 年 1 月 13 日（最初の被験者の組入れ）～2012 年 2 月 28 日（最後の被験者の試験完了）

開発の相

第 1 相

目的

1. 主要目的

標準治療が無効又は標準治療がない国内の進行固形癌患者を対象に、ネシツムマブを 3 週間ごとの Day 1 及び Day 8 に投与、又は 2 週間ごとに投与したときの安全性及び薬物動態プロファイルを評価する。

2. 副次目的

ネシツムマブに対する抗体産生の有無（免疫原性）を確認する。

3. 探索的目的

進行固形癌患者にネシツムマブを単独投与したときの抗腫瘍活性を予備的に評価する。

試験デザイン

本試験は、非盲検、単群試験であった。登録する被験者数は最大 18 例までとし、実際の被験者数は、用量制限毒性（dose-limiting toxicity：DLT）の発現状況によって変動するものとした。

1 サイクルを 6 週間とし、各コホートの投与量及び投与スケジュールの要約を表 2.7.6.1-1 に示す。3 つのコホートを設定し、それぞれの投与量のネシツムマブを静脈内投与した。いずれのコホートも第 1 サイクル中は入院することとした。

次の用量コホートへの移行は、先行するコホートのすべての被験者の第 1 サイクルが完了した時点（最初の 6 週間の投与サイクルを完了した時点、又は第 1 サイクル中にネシツムマブに関連する有害事象のため投与中止となった時点）の DLT の発現割合に基づいて判断した。先行するコホートの最初の 3 例で DLT 発現なし、又は最初の 3 例のうち DLT を発現した被験者が 1 例で、追加された 3 例で DLT 発現なし（6 例中 1 例に発現）であった場合、次のコホートに移行することとした。

各コホートの被験者数は 3 例で開始した。コホート 1 で 2 例以上に DLT が認められた場合には試験を中止することとした。また、コホート 2 又はコホート 3 で 2 例以上に DLT が認められた場合、コホート 1 の用量を最大耐量（maximum tolerated dose：MTD）と決定することとした。MTD が決定されなかった場合、薬物動態及び他の解析に十分なデータを収集するために、コホート 2 及びコホート 3 の被験者数が各 6 例となるように、追加の被験者を登録することとした。

第 1 サイクル中にすべての被験者について DLT の評価を行った。本試験では、DLT は治験薬と「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判断された、以下のいずれかに該当する有害事象と定義した。

- 7 日間を超えて持続するグレード 4 の好中球減少症
- 出血の徴候を伴う、又は血小板輸血を要するグレード 3 以上の血小板減少症
- 発熱を伴うグレード 3 以上の好中球減少症
- 予防的治療及び支持療法にもかかわらず発現したグレード 3 以上の皮膚毒性
- 予防的治療及び支持療法にもかかわらず発現したグレード 3 以上の悪心、下痢又は嘔吐
- 上記以外のグレード 3 又は 4 の非血液毒性（電解質異常を除く）
- ネシツムマブの投与の 2 回の休薬に至った有害事象

第 1 サイクル（6 週間）の投与後、奏効［完全奏効（complete response：CR）又は部分奏効（partial response：PR）］又は安定（stable disease：SD）であった被験者は、疾患進行（progressive disease：PD）又はその他の中止基準に該当するまで、用量及びスケジュールを変えずにネシツムマブの投与を継続できることとした。

表 2.7.6.1-1 各コホートの投与量及び投与スケジュールの要約（JFCA 試験）

Treatment Cohort	Potential Number of Completed Patients	Necitumumab Dose Level (mg)	Schedule
1	3 to 6	600	Days 1 and 8 every 3 weeks (Days 1, 8, 22 and 29 of each cycle)
2	3 to 6	800	Every 2 weeks (Days 1, 15, and 29 of each cycle)
3	3 to 6	800	Days 1 and 8 every 3 weeks (Days 1, 8, 22 and 29 of each cycle)

Source: JFCA CSR; Table JFCA.9.1.

被験者数

計画例数 ：最大 18 例
投与例数（安全性解析対象集団） ：15 例

選択基準

以下の基準をすべて満たす患者を本試験の対象とした。

1. 組織診又は細胞診により固形癌と診断されている患者
2. 原発性又は再発性の進行固形癌を有する患者で、標準治療が無効又は治療法がない患者
3. 固形がんの治療効果判定のためのガイドライン（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors：RECIST）第 1.0 版に基づく測定可能又は測定不能な病変を有する患者
4. 試験参加時の Eastern Cooperative Oncology Group performance status（ECOG PS）が 0 又は 1 である患者
5. 文書同意が得られた患者
6. 20 歳以上の患者
7. 3 ヵ月超の生存が期待できる患者
8. 以下に規定する十分な造血機能を有する患者：
   - 好中球絶対数が 1500/mm^3 又は/μL 以上
   - ヘモグロビンが 9.0 g/dL 以上
   - 血小板数が 10 万/mm^3 又は/μL 以上
9. 以下に規定する十分な肝機能を有する患者：
   - 総ビリルビンが 1.8 mg/dL 以下
   - アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase：AST）が 86 IU/L 以下
   - アラニン・アミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase：ALT）が 86 IU/L 以下
10. 以下に規定する十分な腎機能を有する患者：
    - 血清クレアチニンが 1.5 mg/dL 以下、又は
    - 血清クレアチニンクリアランス（Cockcroft-Gault 式により算出）が 60 mL/分以上
11. 治験期間中及び治験薬の最終投与後 12 週間、適切な避妊方法を使用することに同意した患者
12. 直近の手術、化学療法、放射線療法（緩和的放射線療法を含む）から適切に回復している患者。大手術、前治療の化学療法、治験薬又は治験機器による前治療、放射線療法から 28 日以上（ニトロソウレア又はマイトマイシン C の場合は 6 週以上）経過している患者（未承認のモノクローナル抗体による治療の場合は 8 週以上の経過を必要とした）
13. 最終投与の来院日まで試験手順を遵守する意思がある患者

除外基準

以下の基準のいずれかに該当する患者は除外した。

1. 試験参加前 28 日以内に化学療法又は放射線療法（ニトロソウレア又はマイトマイシン C の場合は 6 週以内）を受けた患者、もしくは 28 日より前に投与した薬剤による副作用がグレード 2 以上で継続している患者（脱毛症を除く）
2. 脳転移又は軟膜・髄膜転移が確認された患者、又はそれらの症状が認められた患者［現在は臨床的に安定しており（登録前の 4 週間に症状が認められない）、更なる治療（放射線療法、外科的切除又はステロイド投与）が不要と評価された場合は試験に参加できることとした］

3. 以下に示すようなコントロール不能の合併症を有する患者（以下の疾患に限らない）：
   - 抗生物質の全身投与を必要とする進行中又は活動性の感染
   - うっ血性心不全［ニューヨーク心臓協会（New York Heart Association）心臓病分類のクラス III 又は IV］
   - 6 ヵ月以内の狭心症、血管形成術、ステント留置術及び心筋梗塞の既往
   - コントロール不能の高血圧
   - 治療を必要とする不整脈
   - 病因を問わない National Cancer Institute（NCI）－有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）第 3.0 版に基づくグレード 2 以上の末梢性ニューロパチー
   - その他、治験担当医師が重篤でコントロールされていないと判断した医学的疾患
4. 未承認の薬剤又は手順による臨床試験に、本試験の治験薬の初回投与前 4 週以内、未承認のモノクローナル抗体製剤では本試験の治験薬の初回投与前 8 週以内に参加した患者
5. 上皮成長因子受容体（epithelial growth factor receptor：EGFR）を標的とするモノクローナル抗体による前治療を受けた患者。既承認、未承認にかかわらず EGFR チロシンキナーゼ阻害剤による前治療は登録可能とする。ただし、EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の最終投与からネシツムマブの初回投与までに 4 週間以上の間隔が空いていなければならない。
6. 急性又は亜急性の腸閉塞を有する患者
7. 試験参加前の 3 年間に医学的介入を要する炎症性腸疾患（クローン病、潰瘍性大腸炎など）の既往がある患者
8. 急性の肺疾患、間質性肺炎、肺線維症又はそれらの既往がある患者
9. 治験薬のいずれかの成分、モノクローナル抗体又はその他の治療用タンパク質（新鮮凍結血漿、ヒト血清アルブミン、サイトカイン又はインターロイキンなど）にアレルギーを有する患者。アレルギーの疑いがある事象が認められる場合も、除外することとした。
10. 女性の場合、妊娠中（尿又は血清の妊娠検査により確認）又は授乳中の患者
11. アルコール又は薬物依存がある患者
12. B 型肝炎ウイルス（Hepatitis B virus：HBV）抗原、C 型肝炎ウイルス（hepatitis C virus：HCV）抗体、ヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus：HIV）抗体が陽性の患者
13. 治験担当医師が試験の対象として不適当と判断した患者

治験薬の用量及び投与方法

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。

投与期間

投与期間の上限は定めなかった。被験者に原疾患の進行、許容できない毒性の発現、治験実施計画書の不遵守、同意撤回又は治験依頼者／治験担当医師の判断による中止が生じるまで、各コホートの投与量及び投与スケジュールでネシツムマブ投与を継続した。

評価項目

＜有効性＞

RECIST 第 1.0 版に基づく腫瘍縮小効果

＜安全性＞

曝露、有害事象、死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の投与変更に至った有事象、臨床検査値、心電図、バイタルサイン

＜免疫原性＞

抗ネシツムマブ抗体（anti-drug antibody：ADA）

＜薬物動態＞

最高血清中濃度（C_{max}）、最高血清中濃度到達時間（t_{max}）、0 時間から最終定量可能時点までの血清中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}tlast}$）、及び 0 時間から無限時間まで外挿した AUC（$AUC_{0\text{-}\infty}$）、消失半減期（$t_{1/2}$）、クリアランス（CL）及び定常状態での分布容積（V_{ss}）

解析方法

＜解析対象集団＞

以下の被験者を対象として解析を実施した。

- 全登録被験者集団：文書同意が得られたすべての被験者とした。
- 安全性解析対象集団：いずれかの投与量のネシツムマブ投与を受けたすべての被験者とした。本解析対象集団は、ベースライン特性、有効性及び安全性データの解析に用いた。
- MTD 解析対象集団：第 1 サイクル（最初の 6 週間の投与期間）を完了した、又は DLT のため第 1 サイクルで試験を中止した被験者とした。DLT 以外の理由により第 1 サイクルで試験を中止した被験者は MTD 解析対象集団から除外した。本解析対象集団は MTD の評価に用いた。

＜被験者数の設定根拠＞

実際の被験者数は、DLT の発現状況及び DLT の発現状況に応じたコホートの登録被験者数によって変動するものとした。本試験の被験者数は、統計学的検出力に基づいて算出されたものではなかった。

＜有効性＞

有効性の解析は、安全性解析対象集団を対象とした。

奏効率は、RECIST 第 1.0 版に基づく最良総合効果で PR 又は CR を達成した被験者の割合と定義した。病勢コントロール率は、PR、CR 又は SD であった被験者の割合と定義した。奏効期間は、CR 又は PR が最初に確認された日から、PD が最初に確認された日又は死亡した日のいずれか早い方の日までの期間と定義した。安定期間は、投与開始時点から PD が最初に確認された日又は死亡した日のいずれか早い方の日までの期間と定義した。

＜安全性＞

安全性の解析は、安全性解析対象集団を対象とした。

すべての有害事象は、ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activates：MedDRA）第 12.0 版の器官別大分類及び基本語に分類し、集計した。各有害事象は NCI-CTCAE 第 3.0 版に基づいてグレード分類した。すべての有害事象、重篤な有害事象、治験薬との因果関係を否定できない有害事象、グレード 3 及び 4 の有害事象、投与中止に至った有害事象、並びに投与延期又は変更に至った有害事象を、MedDRA の基本語に基づき集計した。

第 1 サイクルに DLT が認められた被験者数は、MTD 解析対象集団を用いてコホートごとに集計した。ネシツムマブの初回投与後 60 日以内に認められた死亡及びネシツムマブの最終投与後 30 日以内に認められた死亡（死因を含む）については一覧表を作成した。

＜薬物動態／免疫原性＞

ネシツムマブの初回投与後及び第 1 サイクル（最初の 6 週間の投与期間）の最終投与後に経時的に頻回採血を行った。この血清中ネシツムマブ濃度－時間推移データを用いて、ノンコンパートメント法により、ネシツムマブの薬物動態パラメータを算出した。血清中ネシツムマブ濃度の平均値の推移図を作成した。また、経時的な頻回採血に加え、投与前及び投与終了後 60 分に採血を行った。これらの血清中ネシツムマブ濃度データについても図を作成し、データを要約した。

初回投与前、試験期間中の定められた時点及び 30 日の追跡調査の来院時に採血した血液検体を用いて、抗ネシツムマブ抗体（免疫原性）の解析を行った。

2.7.6.1.2 試験成績

2.7.6.1.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

被験者の内訳を表 2.7.6.1-2 に示す。

本試験には 15 例が登録され、全例に治験薬が投与された。この 15 例を安全性解析対象集団に含めた。治験総括報告書に記載した解析実施時点までに、すべての被験者が原疾患の増悪のため、投与を中止していた。

本試験では、MTD は決定されなかった。そのため、治験実施計画書に従って、コホート 2 及びコホート 3 に各 3 例を追加し、両コホートの被験者数を 6 例とした。

表 2.7.6.1-2 被験者の内訳（全登録被験者集団 ー JFCA 試験）

	Cohort 1 600 mg D1,8 q3w N = 3	Cohort 2 800 mg D1 q2w N = 6	Cohort 3 800 mg D1,8 q3w N = 6	All Cohorts N = 15
Safety Population (%)	3 (100)	6 (100)	6 (100)	15 (100)
MTD Population	3 (100)	6 (100)	5 (83.3)	14 (93.3)
Completed Cycle 1	3 (100)	6 (100)	5 (83.3)	14 (93.3)
Reasons for End of Treatment				
PD – Radiographically Documented	3 (100)	5 (83.3)	6 (100)	14 (93.3)
PD – Symptomatic Deterioration	0	1 (16.7)	0	1 (6.7)

Abbreviations: D = Day; MTD = maximum tolerated dose; N = number of treated patients; PD = progressive disease; q = every; w = weeks.
Source: JFCA CSR; Table JFCA.10.1.

2.7.6.1.2.2 被験者背景

ベースラインの人口統計学的特性を表 2.7.6.1-3 に、ベースラインの疾患特性を表 2.7.6.1-4 に、原疾患に対する前治療を表 2.7.6.1-5 に示す。

安全性解析対象集団の人種は、すべてアジア人であった。多く認められた転移部位は、肺（10 例、66.7%）、リンパ節（8 例、53.3%）及び肝臓（5 例、33.3%）であった。

15 例全例が前治療で化学療法を受けていたが、ホルモン療法、免疫療法又は生物学的療法の前治療を受けた被験者はいなかった。3 例（20.0%）が原疾患に対する放射線療法を受けていた。

表 2.7.6.1-3 ベースラインの人口統計学的特性（安全性解析対象集団 ー JFCA 試験）

	Cohort 1 600 mg D1,8 q3w N = 3	Cohort 2 800 mg D1 q2w N = 6	Cohort 3 800 mg D1,8 q3w N = 6	All Cohorts N = 15
Sex				
Male (%)	2 (66.7)	3 (50.0)	2 (33.3)	7 (46.7)
Female (%)	1 (33.3)	3 (50.0)	4 (66.7)	8 (53.3)
Age				
Median (years)	57.2	64.5	56.7	61.2
Range (years)	30.5 – 69.6	56.2 – 68.9	51.3 – 75.6	30.5 – 75.6
20 - < 65 years (%)	2 (66.7)	3 (50.0)	4 (66.7)	9 (60.0)
≥ 65 years (%)	1 (33.3)	3 (50.0)	2 (33.3)	6 (40.0)

Abbreviations: D = Day; N = number of treated patients; q = every; w = weeks.
Source: JFCA CSR; Table JFCA.11.1.

表 2.7.6.1-4 ベースラインの疾患特性（安全性解析対象集団 ー JFCA 試験）

	Cohort 1 600 mg D1,8 q3w N = 3	Cohort 2 800 mg D1 q2w N = 6	Cohort 3 800 mg D1,8 q3w N = 6	All Cohorts N = 15
Duration of Disease				
Median (months)	28.4	27.0	16.0	24.9
Range (months)	20.7 – 75.5	8.2 – 46.8	8.0 – 59.0	8.0 – 75.5
ECOG PS				
0 (%)	1 (33.3)	1 (16.7)	4 (66.7)	6 (40.0)
1 (%)	2 (66.7)	5 (83.3)	2 (33.3)	9 (60.0)
Location of Primary Tumor				
Lung (%)	3 (100)[a]	0	1 (16.7)	4 (26.7)[b]
Esophagus (%)	0	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (26.7)
Colon (%)	0	1 (16.7)	0	1 (6.7)
Large Intestine (%)	0	0	1 (16.7)	1 (6.7)
Liver (%)	0	1 (16.7)	0	1 (6.7)
Pancreas (%)	0	1 (16.7)	0	1 (6.7)
Stomach (%)	0	1 (16.7)	0	1 (6.7)
Thymus (%)	0	0	1 (16.7)	1 (6.7)
Uterus (%)	0	0	1 (16.7)	1 (6.7)

Abbreviations: D = Day; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; N = number of treated patients; q = every; w = weeks

[a] Including 2 patients with adenocarcinoma of the lung and 1 patient with squamous cell carcinoma.

[b] Including 3 patients with adenocarcinoma of the lung and 1 patient with squamous cell carcinoma.

Source: JFCA CSR; Table JFCA.11.2.

表 2.7.6.1-5 原疾患に対する前治療（安全性解析対象集団 ー JFCA 試験）

	Cohort 1 600 mg D1,8 q3w N = 3	Cohort 2 800 mg D1 q2w N = 6	Cohort 3 800 mg D1,8 q3w N = 6	All Cohorts N = 15
Prior Disease-Related Therapy				
Chemotherapy	3 (100)	6 (100)	6 (100)	15 (100)
Other	1 (33.3)	0	1 (16.7)	2 (13.3)
Prior Disease-Related Radiotherapy				
Yes	2 (66.7)	0	1 (16.7)	3 (20.0)
No	1 (33.3)	6 (100)	5 (83.3)	12 (80.0)
Prior Disease-Related Surgery				
Yes	1 (33.3)	2 (33.3)	5 (83.3)	8 (53.3)
No	2 (66.7)	4 (66.7)	1 (16.7)	7 (46.7)

Abbreviations: D = Day; mITT = modified intent-to-treat; N = number of treated patients; q = every; w = weeks
Source: JFCA CSR; Table JFCA.11.3.

2.7.6.1.2.3 有効性

本試験では、探索的目的として、進行固形癌患者にネシツムマブを単独投与したときの、奏効率及び病勢コントロール率（奏効期間及び安定期間を含む）を指標とした抗腫瘍活性を評価した。コホートごとの最良総合効果の要約を表 2.7.6.1-6 に示す。

全例が腫瘍縮小効果の評価可能であると判断されたため、腫瘍縮小効果の解析対象とした。奏効（CR 又は PR）は認められなかった。合計 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%）］に最良総合効果の SD が認められた。奏効率は 0.0%、病勢コントロール率は 66.7%（95%信頼区間：38.4%～88.2%）であった。

CR 又は PR を達成した被験者がいなかったため、奏効期間は算出しなかった。解析対象集団全体の安定期間の中央値は 4.2 ヵ月であった。安定期間は、15 例中 5 例が 4 ヵ月以上であり、2 例が 5 ヵ月以上であった。

表 2.7.6.1-6 最良総合効果の要約（安全性解析対象集団 ー JFCA 試験）

	Cohort 1 600 mg D1,8 q3w N = 3	Cohort 2 800 mg D1 q2w N = 6	Cohort 3 800 mg D1,8 q3w N = 6	All Cohorts N = 15
Best Response (%)				
CR	0	0	0	0
PR	0	0	0	0
SD	1 (33.3)	4 (66.7)	5 (83.3)	10 (66.7)
PD	2 (66.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	5 (33.3)
Objective Response Rate (%)	0.0	0.0	0.0	0.0
Disease Control Rate (%)	33.3	66.7	83.3	66.7
95% CI	(0.8, 90.6)	(22.3, 95.7)	(35.9, 99.6)	(38.4, 88.2)
Duration of Stable Disease (months)[a]	2.8	4.4	4.2	4.2
95% CI	(-,-)	(1.6, 5.6)	(2.0, 5.5)	(1.6, 5.5)

Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete response; D = Day; mITT = modified intent-to-treat; N = number of treated patients; PD = progressive disease; PR = partial response; q = every; SD = stable disease; w = weeks.

[a] As no patients achieved CR or PR, duration of response was not calculated.

Source: JFCA CSR; Table JFCA.11.4.

2.7.6.1.2.4 薬物動態

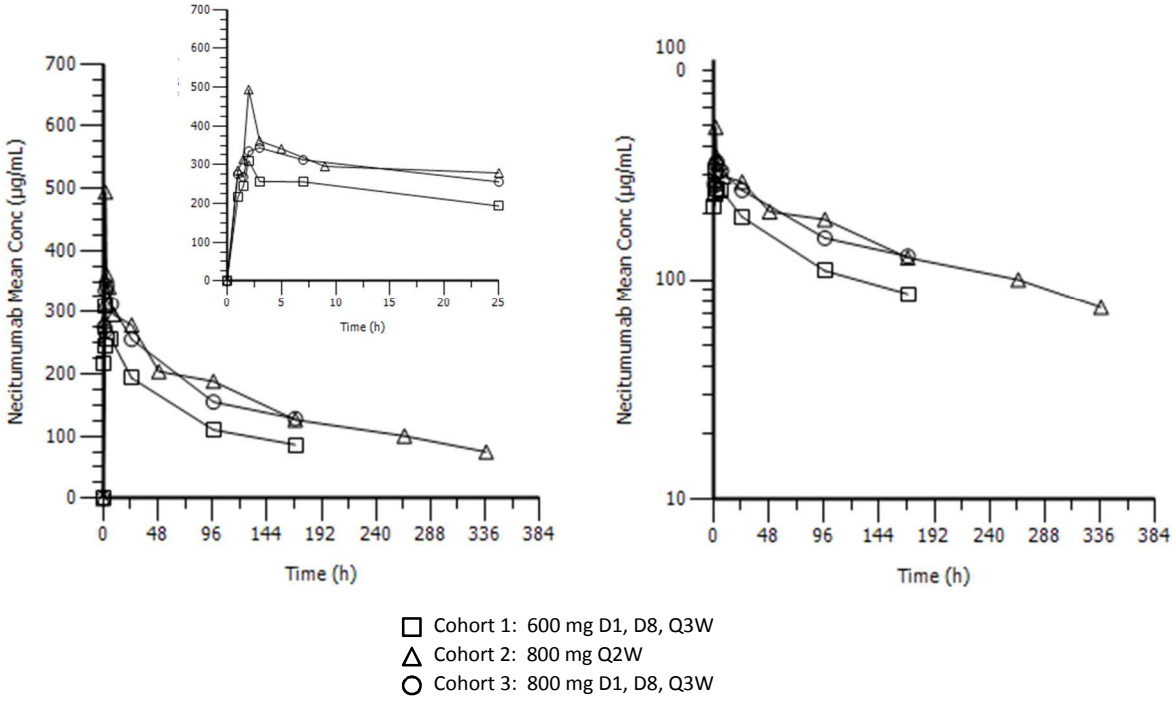
初回投与後の血清中ネシツムマブ濃度ー時間推移データは、15 例全例から得られたが、第 1 サイクル（最初の 6 週間の投与期間）の最終投与後の血清中ネシツムマブ濃度ー時間推移データは、コホート 3 の 1 例の投与が計画通りに行われなかったため、14 例のみから得られた。

2.7.6.1.2.4.1 単回投与時のネシツムマブの薬物動態

ネシツムマブ 600 mg（コホート 1）及び 800 mg（コホート 2 及びコホート 3）を単回静脈内投与したときの平均血清中ネシツムマブ濃度ー時間推移を図 2.7.6.1-1 に示す。平均血清中ネシツムマブ濃度は、多相性の消失を示した。投与後 168 時間（コホート 1 及びコホート 3 の最終採血時点）までの消失は各コホート間でおおむね同様であった。

ネシツムマブを単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-7 に示す。なお、適切と考えられる場合は、800 mg を投与したコホート 2 及び 3 のデータを併合して要約した。ネシツムマブ 600 mg 投与時（コホート 1）の C_{max} の幾何平均値は、800 mg 投与時（コホート 2 及びコホート 3）よりも約 20%低かったが、600 mg 投与時（コホート 1）及び 800 mg 投与時（コホ

ート 2 及びコホート 3）の C_{max} の範囲は、それぞれ 235～410 µg/mL 及び 235～688 µg/mL であり、個々の被験者の値は重なっていた。t_{max} は、2 例を除いて投与後 1 又は 2 時間であった。$t_{1/2}$ については、15 例全例について算出したが（範囲：112～310 時間）、最終評価時点は投与後 168 時間（コホート 1 及びコホート 3）又は 336 時間（コホート 2）までと異なることから、推定値の解釈には注意が必要である。600 mg 投与時（コホート 1）の $AUC_{0\text{-}168}$ は、800 mg 投与時（コホート 2 及びコホート 3）の $AUC_{0\text{-}168}$ の約 72%であった。



Cartesian (left panels) and semi-log (right panel) plots are shown. Inset shows data for the first 24 hours after the infusion.
Abbreviations: D = Day; I.V. = intravenous; Q = every; W = Weeks.
Source: JFCA CSR; Figure JFCA.11.1.

図 2.7.6.1-1　国内進行固形癌患者にネシツムマブ 600 mg（コホート 1）又は 800 mg（コホート 2 及びコホート 3）を約 60 分かけて単回静脈内投与したときの平均血清中ネシツムマブ濃度－時間推移（JFCA 試験）

表 2.7.6.1-7 国内進行固形癌患者にネシツムマブ 600 mg（コホート 1）又は 800 mg（コホート 2 及びコホート 3）を約 60 分かけて単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータの要約（JFCA 試験）

	Necitumumab Serum Parameters Geometric Mean[a] (Geometric CV%)			
	Cohort 1 600 mg N = 3	**Cohort 2 800 mg N = 6[b]**	**Cohort 3 800 mg N = 6**	**Cohorts 2 and 3 800 mg N = 12**
Infusion Duration[a] (h)	0.57 (0.55-0.58)	0.78 (0.73-0.83)	0.74 (0.68-0.78)	0.76 (0.68-0.83)
C_{max} (μg/mL)	306 (29)	417 (46)	352 (20)	383 (35)
t_{max}[a] (h)	1.57 (1.55-2.60)	1.79 (1.73-24.9)	2.73 (1.70-6.92)	1.81 (1.70-24.9)
t_{last}[a] (h)	168 (167-171)	336 (335-363)	168 (167-169)	
$t_{1/2}$ (h)	126 (14)	207 (31)	146 (18)	
AUC(0-168) (μg●h/mL)	23000 (17)	32500 (27)	31300 (17)	31900 (21)
AUC(0-336) (μg●h/mL)	NC	49500 (24)	NC	
AUC(0-∞) (μg●h/mL)	NC	66700[b] (21)	NC	
CL (mL/h)	NC	12.0[b] (21)	NC	
V_{ss} (mL)	NC	2780[b] (31)	NC	

Abbreviations: AUC = area under the concentration-time curve; AUC(0-∞) = AUC from Time 0 extrapolated to infinity; AUC(0-168) = AUC for first week; AUC(0-336) = AUC for first 2 weeks; CL = clearance; C_{max} = maximum serum concentration; CV% = percent coefficient of variation; I.V. = intravenous; N = number of treated patients; NC = not calculated; PK = pharmacokinetic; $t_{1/2}$ = half-life; t_{last} = last time point where the concentration is above the limit of quantitation; t_{max} = time of C_{max}; V_{ss} = volume of distribution at steady state.

a Median (min – max) shown for infusion duration, t_{max} and t_{last}.

b N = 3 for AUC(0-∞), CL, and V_{ss}.

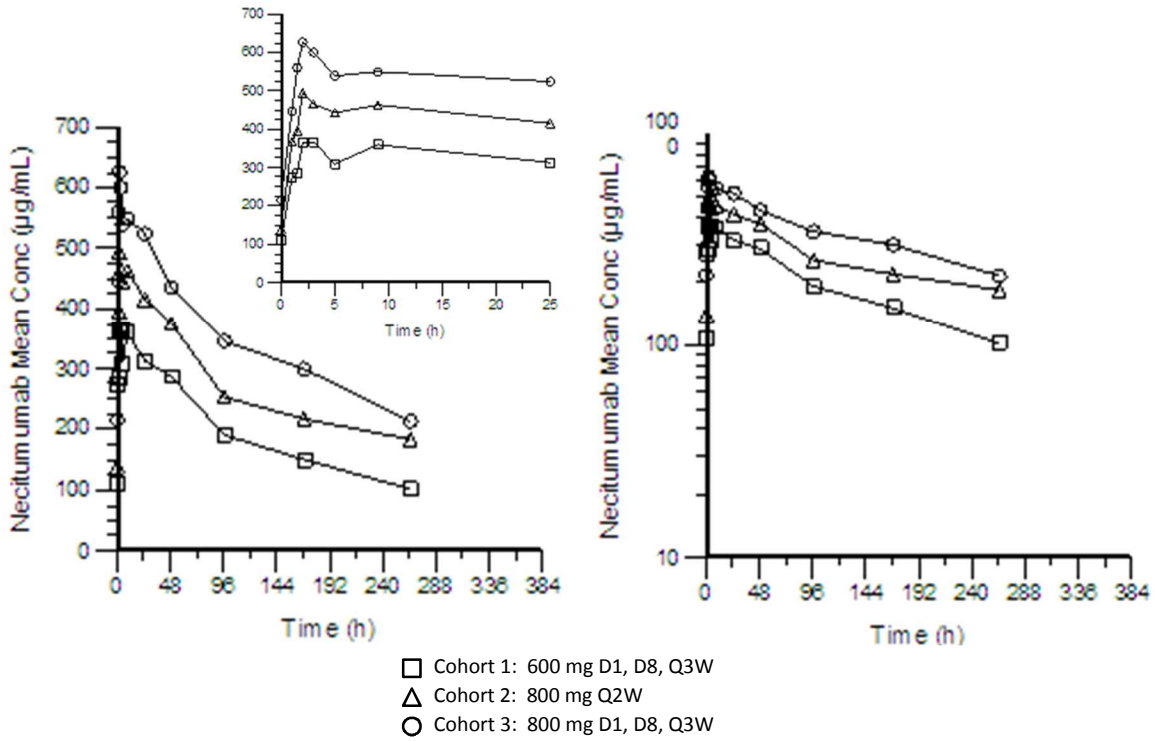
Source: JFCA CSR; Table JFCA.11.5.

2.7.6.1.2.4.2 反復投与時のネシツムマブの薬物動態

ネシツムマブ 600 mg（コホート 1）及び 800 mg（コホート 2 及びコホート 3）を反復静脈内投与したときの平均血清中ネシツムマブ濃度－時間推移を図 2.7.6.1-2 に示す。ネシツムマブ 800 mg を 3 週間ごとの Day 1 及び Day 8 に投与（コホート 3）したときの血清中ネシツムマブ濃度は、800 mg を 2 週間ごとに投与（コホート 2）したときよりも高かった。600 mg 投与時（コホート 1）の血清中ネシツムマブ濃度が最も低かった。

第 1 サイクル（最初の 6 週間の投与期間）の最終投与後のネシツムマブの薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-8 に示す。数例の被験者で t_{max} の延長がみられたが、いずれのコホートでも t_{max} はおおむね投与後 1～2 時間であった。反復投与時には、各コホートで $t_{1/2}$ の延長がみられたが、評

価時点が限られており、$t_{1/2}$ の解釈には注意が必要である。コホート 1 及びコホート 3 では、一定間隔での投与ではないため、CL 及び蓄積係数（R_A）を算出しなかった。コホート 2 では、ネシツムマブを 3 回反復投与したときの 0 時間から 336 時間までの $AUC_{0\text{-}336}$ 及び C_{max} に基づく R_A の幾何平均値は、それぞれ 1.64 及び 1.25 であった。



Cartesian (left panels) and semi-log (right panel) plots are shown. Inset shows data for the first 24 hours after the infusion.
Abbreviations: D = Day; I.V. = intravenous; Q = every; W = Weeks.
Source: JFCA CSR; Figure JFCA.11.2.

図 2.7.6.1-2　国内進行固形癌患者にネシツムマブ 600 mg（コホート 1）又は 800 mg（コホート 2 及びコホート 3）を約 60 分かけて反復静脈内投与したときの投与 3 回目（コホート 2）又は 4 回目（コホート 1 及びコホート 3）の平均血清中ネシツムマブ濃度－時間推移（JFCA 試験）

表 2.7.6.1-8 国内進行固形癌患者にネシツムマブ 600 mg（コホート 1）又は 800 mg（コホート 2 及びコホート 3）を約 60 分かけて反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータの要約（JFCA 試験）

	Necitumumab Serum Parameters Geometric Mean[a] (Geometric CV%)		
	Cohort 1 600 mg D1, D8 Q3W Week 5/4th Dose N = 3	**Cohort 2 800 mg D1 Q2W Week 5/3rd Dose N = 6[b]**	**Cohort 3 800 mg D1, D8 Q3W Week 5/4th Dose N = 5**
Infusion Duration[a] (h)	0.57 (0.57-0.58)	0.79 (0.73-0.80)	0.73 (0.72-0.75)
$C_{max,ss}$ (μg/mL)	396 (5)	523 (17)	629 (16)
$t_{max,ss}$[a] (h)	8.67 (2.50-48.67)	6.19 (1.78-45.7)	1.73 (1.22-2.77)
t_{last}[a] (h)	265 (265-336)	300 (245-336)	336 (264-455)
$t_{1/2}$ (h)	190 (36)	233[b] (18)	286 (18)
AUC(0-168) (μg●h/mL)	38200 (19)	51000 (18)	65800 (12)
AUC(0-336) (μg●h/mL)	56300 (21)	81400 (19)	105000 (12)
CL_{ss} (mL/h)	NC	9.83 (19)	NC
$R_{A,Cmax}$	NC	1.25 (39)	NC
$R_{A,AUC336}$	NC	1.64 (8)	NC

Abbreviations: AUC = area under the concentration-time curve; AUC(0-168) = AUC for Time 0 to 168 hours (1 week); AUC(0-336) = AUC for Time 0 to 336 hours (2 weeks); CL_{ss} = clearance at steady state; $C_{max,ss}$ = maximum serum concentration at steady state; CV% = percent coefficient of variation; D = Day; I.V. = intravenous; N = number of treated patients; NC = not calculated; PK = pharmacokinetic; Q = every; $t_{1/2}$ = half-life; t_{last} = last time point where the concentration is above the limit of quantitation; $t_{max,ss}$ = time of $C_{max,ss}$; W = Weeks.

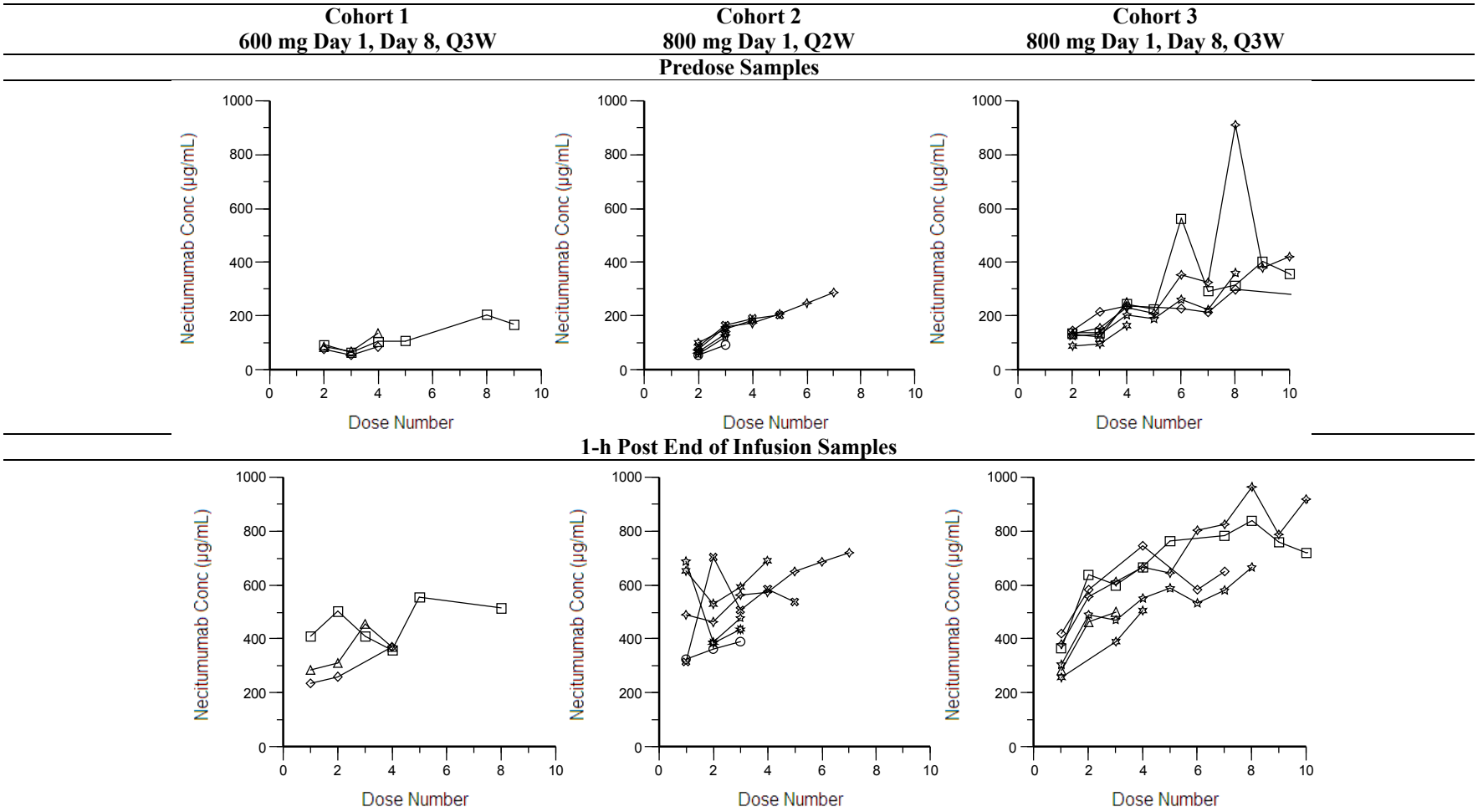
a Median (min – max) shown for infusion duration, $t_{max,ss}$, and t_{last}.

b N = 5 for $t_{1/2}$.

Source: JFCA CSR; Table JFCA.11.6.

2.7.6.1.2.4.3 血清中ネシツムマブのトラフ及び投与終了後 60 分の濃度

ネシツムマブ 600 mg（コホート 1）及び 800 mg（コホート 2 及びコホート 3）を反復静脈内投与したときのトラフ及び投与終了後 60 分の血清中ネシツムマブ濃度を図 2.7.6.1-3 に示す。データは限られるものの、すべてのコホートで、血清中ネシツムマブ濃度は経時的に増加する傾向が認められた。すべての用法で、トラフ濃度は、マウス異種移植モデルで抗腫瘍活性を示した目標血清中濃度である 40 μg/mL を超えていた。



For Cohorts 1 and 3, doses were administered on Weeks 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 13, and 14; for Cohort 2, doses were administered on Weeks 1,3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, and 19.
Source: JFCA CSR; Figure JFCA.11.3.

図 2.7.6.1-3　国内進行固形癌患者にネシツムマブ 600 mg（コホート 1）又は 800 mg（コホート 2 及びコホート 3）を約 60 分かけて反復静脈内投与したときの個々の被験者のトラフ及び投与終了後 60 分後の血清中ネシツムマブ濃度（JFCA 試験）

2.7.6.1.2.5 安全性

2.7.6.1.2.5.1 治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.1-9 に示す。

登録された 15 例全例が 1 回以上ネシツムマブを投与された。内訳は、コホート 1 が 3 例（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 が 6 例（ネシツムマブ 800 mg を 2 週間ごとに投与）及びコホート 3 が 6 例（ネシツムマブ 800 mg を 3 週間ごとの Day 1 及び Day 8 に投与）であった。

15 例のうち 14 例（93.3%）は、第 1 サイクルの計画された投与をすべて行った。コホート 3 の 1 例は、有害事象（感染性小腸結腸炎）のため、第 1 サイクルの 4 回目（Day 29）の投与を休薬した。本被験者は第 1 サイクルを完了しなかったと判断し、MTD 解析対象集団から除外した（表 2.7.6.1-2）。その他、コホート 2 の 1 例が有害事象（皮膚乾燥）のため、第 4 サイクルの投与を 2 回休薬した。これら以外に投与を休薬した被験者はいなかった。

表 2.7.6.1-9 治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団 ー JFCA 試験）

	Cohort 1 600 mg D1,8 q3w N = 3	**Cohort 2 800 mg D1 q2w N = 6**	**Cohort 3 800 mg D1,8 q3w N = 6**	**All Cohorts N = 15**
Duration of Therapy (w)				
Median	6.0	7.1	15.1	9.0
Range	6.0 – 12.0	6.0 – 20.3	6.0 – 24.0	6.0 – 24.0
Number of Cycles Received				
Median	1.0	1.5	2.5	2.0
Range	1.0 – 2.0	1.0 – 4.0	1.0 – 4.0	1.0 – 4.0
Relative Dose Intensity (%)				
Median	100.0	99.3	99.0	100.0
Range	100.0 – 100.0	94.7 – 100.0	83.3 – 100.0	83.3 – 100.0
Pts in Each Relative Dose Intensity Category				
≥ 90%	3 (100.0)	6 (100.0)	5 (83.3)	14 (93.3)
80% - < 90%	0	0	1 (16.7)	1 (6.7)
70% - < 80%	0	0	0	0
< 70%	0	0	0	0

Abbreviations: D = Day; N = number of treated patients; pts = patients; q = every; w = weeks.
Source: JFCA CSR; Table JFCA.12.1.

治験薬の投与延期状況を表 2.7.6.1-10 に示す。

投与を 1 回以上延期した被験者は 3 例であった（各コホート 1 例）。第 1 サイクルで投与を延期した被験者はいなかった。コホート 1 の 1 例が有害事象により第 2 サイクルの 2 回目の投与を延期した（第 2.7.6.1.2.5.3.3.2 項）。7 日を超える投与延期は認められなかった。なお、投与中断又は投与量変更を行った被験者はいなかった。

表 2.7.6.1-10 治験薬の投与延期状況（安全性解析対象集団 ー JFCA 試験）

	Cohort 1 600 mg D1,8 q3w N = 3	Cohort 2 800 mg D1 q2w N = 6	Cohort 3 800 mg D1,8 q3w N = 6	All Cohorts N = 15
Pts with No Dose Delay (%)	2 (66.7)	5 (83.3)	5 (83.3)	12 (80.0)
Pts with Dose Delay (%)	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (20.0)
3-7 days	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (20.0)
8-14 days	0	0	0	0
> 14 days	0	0	0	0

Abbreviations: D = Day; N = number of treated patients; pts = patients; q = every; w = weeks.
Source: JFCA CSR; Table JFCA.12.2.

2.7.6.1.2.5.2 有害事象

有害事象は以下の事象とした。

- 治験薬の初回投与以降、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有害事象は治験終了まで）に発現した事象、又は初回投与前に発現し投与期間中に悪化した事象

第 1 サイクルの有害事象の要約を表 2.7.6.1-11 に示す。また、試験期間中（全サイクル）の有害事象の要約を表 2.7.6.1-12 に示す。

第 1 サイクル中に、すべての被験者で有害事象が認められたが、重篤又はグレード 3 以上の有害事象で治験薬と関連があると判断された事象はなかった。グレード 3 以上の事象が 1 件（コホート 2：グレード 3 の好中球減少症の 1 例）報告されたが、本事象は治験担当医師によって治験薬と関連がないと判断されたため、DLT と判定しなかった。

試験期間中に重篤又はグレード 3 以上の有害事象で治験薬と関連があると判断された事象はそれぞれ 1 例（6.7%）に報告された。

表 2.7.6.1-11 第 1 サイクルの有害事象の要約（安全性解析対象集団 ー JFCA 試験）

	Cohort 1 600 mg D1,8 q3w N = 3	Cohort 2 800 mg D1 q2w N = 6	Cohort 3 800 mg D1,8 q3w N = 6	All Cohorts N = 15
PATIENTS WITH ANY EVENT				
Any TEAE	3 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	15 (100.0)
Related to Study Drug[a]	3 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	15 (100.0)
Any DLT	0	0	0	0
Any TE-SAE	0	0	1 (16.7)	1 (6.7)
Related to Study Drug[a]	0	0	0	0
Any Grade ≥3 TEAE	0	1 (16.7)	0	1 (6.7)
Related to Study Drug[a]	0	0	0	0
TEAE Resulting in Discontinuation of Tx	0	0	0	0
TEAE Resulting in Death	0	0	0	0

Abbreviations: D = Day; DLT = dose-limiting toxicity; N = number of treated patients; q = every; TEAE = treatment-emergent adverse event; TE-SAE = treatment-emergent serious adverse event; Tx = treatment; w = weeks.

[a] Considered possibly, probably, or definitely related to necitumumab by the investigator.

Source: JFCA CSR; Table JFCA.12.3.

表 2.7.6.1-12 試験期間中の有害事象の要約（安全性解析対象集団 ー JFCA 試験）

	Cohort 1 600 mg D1,8 q3w N = 3	Cohort 2 800 mg D1 q2w N = 6	Cohort 3 800 mg D1,8 q3w N = 6	All Cohorts N = 15
PATIENTS WITH ANY EVENT				
Any TEAE	3 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	15 (100.0)
Related to Study Drug[a]	3 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	15 (100.0)
Any TE-SAE	1 (33.3)	0	1 (16.7)	2 (13.3)
Related to Study Drug[a]	1 (33.3)	0	0	1 (6.7)
Any Grade ≥ 3 TEAE	0	2 (33.3)	0	2 (13.3)
Related to Study Drug[a]	0	1 (16.7)	0	1 (6.7)
TEAE Resulting in Discontinuation of Tx	0	0	0	0
TEAE Resulting in Death	0	0	0	0

Abbreviations: D = Day; N = number of treated patients; q = every; TEAE = treatment-emergent adverse event; TE-SAE = treatment-emergent serious adverse event; Tx = treatment; w = weeks.

[a] Considered possibly, probably, or definitely related to necitumumab by the investigator.

Source: JFCA CSR; Table JFCA.12.4.

2.7.6.1.2.5.2.1 用量制限毒性

すべてのコホートで DLT は認められなかった。このため、本試験では MTD が決定されなかった。

2.7.6.1.2.5.2.2 治験薬との因果関係を問わない有害事象

最悪グレード別の有害事象の発現例数及び発現割合を付録表 2.7.6.1-1 に示す。

すべての被験者で有害事象が認められた。試験期間中（全サイクルでの集計）に多く認められた有害事象（グレード又は治験薬との因果関係を問わない）は、頭痛（11 例、73.3%）、皮膚乾燥（10 例、66.7%）、そう痒症（9 例、60.0%）及び発疹（8 例、53.3%）であった。これらの有害事象は、第 1 サイクルのみの集計でも多く認められた。試験期間中に認められた有害事象の最初の発現は、概して第 1 サイクルであった。

グレード 3 以上の有害事象の発現は少なく、コホート 2 の 2 例に認められたのみであった。このうちの 1 例では、Day 143 にグレード 3 の皮膚乾燥及びグレード 3 の発疹が認められた。本被験者は皮膚乾燥によりネシツムマブの投与を休薬した。これらの事象は、治験薬と関連があるかもしれないと判断された。他の 1 例では Day 54 にグレード 3 の好中球減少症が認められたが、治験薬と関連なしと判断され、処置なく回復し、治験薬の投与に影響を及ぼすことはなかった。これら以外にグレード 3 以上の有害事象は認められなかった。

2.7.6.1.2.5.2.3 治験薬との因果関係を否定できない有害事象

本試験では、治験担当医師により治験薬と「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。治験薬との因果関係の情報が得られていない場合は、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。

治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現例数及び発現割合を付録表 2.7.6.1-2 に、治験薬との因果関係を否定できないグレード 3 以上の有害事象の発現例数及び割合を付録表 2.7.6.1-3 に示す。

すべての被験者で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。

試験期間中に多く認められた治験薬との因果関係を否定できない有害事象（グレードは問わない）は、頭痛（10 例、66.7%）、皮膚乾燥（10 例、66.7%）、そう痒症（8 例、53.3%）、及び発疹（8 例、53.3%）であった。これらの治験薬との因果関係を否定できない有害事象は、第 1 サイクルのみの集計でも多く認められた。

治験薬との因果関係を否定できないグレード 3 の有害事象はコホート 2 の 1 例に 2 件認められた。いずれも第 1 サイクル以外のサイクルに発現した事象（グレード 3 の発疹及びグレード 3 の皮膚乾燥）であった。治験薬との因果関係を否定できないグレード 4 以上の有害事象は認められなかった。

2.7.6.1.2.5.3 死亡、重篤な有害事象、及びその他の重要な有害事象

2.7.6.1.2.5.3.1 死亡に至った有害事象

本試験の試験期間中に死亡例はなかった。

2.7.6.1.2.5.3.2 重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.1-13 に示す。重篤な有害事象を発現した症例の叙述を第 5.3.3.2.1 項に示す。

本試験では、2 例に 3 件の重篤な有害事象（肝機能異常が 1 例、呼吸困難及び口腔咽頭不快感が 1 例）認められた。

このうち 1 件（肝機能異常）は、コホート 3 の被験者の第 1 サイクル中に発現した AST/ALT 増加を示すグレード 2 の事象であった。この肝機能異常は、治験薬の継続投与中に消失し、治験薬との関連はないと判断され、このため DLT ではないと判断された。

治験薬との因果関係を否定できないと判断された重篤な有害事象は、コホート 1 の 1 例に認められたグレード 2 の口腔咽頭不快感であった。本事象は Day 43 に発現し、治験薬の投与延期に至った。本被験者は、アズレンスルホン酸ナトリウム及びポビドンヨードによる治療を受け、口腔咽頭不快感は消失した。消失日に治験薬投与を再開した。本事象の再発はなく、本被験者は更にネシツムマブを 3 回追加投与された。

表 2.7.6.1-13 重篤な有害事象（安全性解析対象集団 ー JFCA 試験）

	Cycle 1 Only (N = 15)		All Cycles (N = 15)	
	All Events	Related Events	All Events	Related Events
Patients with Any Event	2 (13.3)	0	2 (13.3)	1 (6.7)
肝胆道系障害/Hepatobiliary Disorders	1 (6.7)	0	1 (6.7)	0
肝機能異常/Hepatic Function Abnormal	1 (6.7)	0	1 (6.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害/Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)
呼吸困難/Dyspnoea	0	0	1 (6.7)	0
口腔咽頭不快感/Oropharygeal Discomfort	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)

Source: JFCA CSR; Table JFCA.12.10.
MedDRA version 12.0

2.7.6.1.2.5.3.3 その他の重要な有害事象

2.7.6.1.2.5.3.3.1 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.1.2.5.3.3.2 投与延期又は変更に至った有害事象

投与変更に至った有害事象は認められなかった。

投与延期又は休薬に至った有害事象が 3 例（各コホート 1 例ずつ、うち 1 例は第 1 サイクル）に認められた。以下に詳細を示す。

- コホート 3 の 1 例の第 1 サイクルに、治験薬の休薬に至った有害事象が認められた。Day 29 に感染性小腸結腸炎（グレード 2、治験薬と「おそらく関連なし」）が発現し、同日に予定されていた投与を休薬した。本被験者は回復し、PD による中止前の第 2 サイクルに 2 回のネシツムマブ投与を受けた。
- コホート 2 の 1 例で Day 143 にグレード 3 の皮膚乾燥（治験薬と「関連があるかもしれない」）が発現し、第 4 サイクルの 3 週目の投与を休薬した（休薬前に 10 回のネシツムマブ投与）。Day 157 時点で皮膚乾燥の事象は持続していた（グレード 2 に軽減）。このた

め、更に第 4 サイクルの 5 週目の投与を休薬した。その後、本被験者は PD により試験中止となったが、本有害事象は持続していた。

- コホート 1 の 1 例の第 2 サイクルの初回投与日（Day 43）に、グレード 2 の口腔咽頭不快感（治験担当医師判断で治験薬と「おそらく関連あり」）が発現し、第 2 サイクルの 2 回目の投与が 5 日間延期された。

2.7.6.1.2.5.4　臨床検査値

2.7.6.1.2.5.4.1　臨床検査値の推移

本試験で着目した臨床検査値に関して、試験期間中の最悪グレード別の臨床検査値異常を示した被験者数及び割合を表 2.7.6.1-14 に示す。

試験期間中の臨床検査値異常は、ほとんどがグレード 1 又は 2 であった。表 2.7.6.1-14 に示していない検査値も含め、試験期間中に認められたグレード 3 以上の血液学的検査値異常は、コホート 1 の 1 例に認められたグレード 3 のリンパ球数減少のみであった。

第 1 サイクルでは、グレード 3 以上の生化学検査値異常は認められなかった。試験期間中の集計でも、AST 増加及び ALT 増加（いずれもネシツムマブと関連なし、いずれもグレード 3）が認められた 1 例を除いて、グレード 3 以上の検査値異常は認められなかった。

表 2.7.6.1-14　本試験で着目した臨床検査値の試験期間中の最悪グレード別の臨床検査値異常を示した被験者数及び割合

（安全性解析対象集団 － JFCA 試験）

Preferred Term (%)	Cohort 1 600 mg D1,8 q3w N = 3			Cohort 2 800 mg D1 q2w N = 6			Cohort 3 800 mg D1,8 q3w N = 6			All Cohorts N = 15		
	Gr.1	**Gr.2**	**Gr.≥3**	**Gr.1**	**Gr.2**	**Gr.≥3**	**Gr.1**	**Gr.2**	**Gr.≥3**	**Gr.1**	**Gr.2**	**Gr.≥3**
Hematology												
Hemoglobin	1 (33.3)	2 (66.7)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	0	3 (50.0)	0	0	6 (40.0)	3 (20.0)	0
Neutrophils	0	1 (33.3)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	0	3 (50.0)	0	0	5 (33.3)	2 (13.3)	0
Platelets	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Liver Function												
AST	2 (66.7)	0	0	3 (50.0)	0	0	2 (33.3)	0	1 (16.7)	7 (46.7)	0	1 (6.7)
ALT	1 (33.3)	0	0	2 (33.3)	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	4 (26.7)	1 (6.7)	1 (6.7)
Bilirubin	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (6.7)	0	0
Electrolytes												
Sodium	0	0	0	1 (16.7)	0	0	2 (33.3)	0	0	3 (20.0)	0	0
Potassium	2 (66.7)	0	0	2 (33.3)	0	0	1 (16.7)	0	0	5 (33.3)	0	0
Magnesium	1 (33.3)	0	0	0	2 (33.3)	0	3 (50.0)	1 (16.7)	0	4 (26.7)	3 (20.0)	0

Abbreviations: D = Day; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; Gr. = Grade; N = number of treated patients; PTT = partial thromboplastin time; q = every; w = weeks.

Source: JFCA CSR; Table JFCA.12.13.

2.7.6.1.2.5.4.2 個々の臨床的に問題となる臨床検査値異常

臨床的に問題となる臨床検査値異常は有害事象として記録された。

2.7.6.1.2.5.5 バイタルサイン

臨床的に問題となる異常所見で有害事象として記録されたものはなかった。

2.7.6.1.2.5.6 心電図

QT 延長などの臨床的に問題となる異常所見で有害事象として記録されたものはなかった。

2.7.6.1.2.5.7 免疫原性

治験薬を投与したすべての被験者について、ADA の分析を行った。治験薬の投与前（ベースライン）で 2 例に ADA が検出された。これらの 2 例を含め、投与後に ADA が検出された被験者はいなかった。中和抗体は検出されなかった。

2.7.6.1.3 結論

- すべてのコホートで DLT は認められず、本試験の最大投与量（ネシツムマブ 800 mg を 2 週間ごとに投与、又は 3 週間ごとの Day 1 及び Day 8 に投与）では MTD には至らなかった。
- 多く認められた治験薬との因果関係を否定できない有害事象は、頭痛、皮膚乾燥、そう痒症及び発疹であった。治験薬との因果関係を否定できない有害事象の重症度は、ほとんどがグレード 1 又は 2 であった。グレード 3 の皮膚反応（発疹及び皮膚乾燥）が 1 例に認められた。
- 病勢コントロール率は 66.7%であった。
- ネシツムマブ 800 mg を 2 週間ごとに投与又は 600 又は 800 mg を 3 週間ごとの Day 1 及び Day 8 に投与したときの単回及び反復投与時のネシツムマブの薬物動態を評価した結果、曝露量に関する薬物動態パラメータの平均値は、800 mg 投与で高かった。ほとんどの被験者で、血清中ネシツムマブ濃度は投与終了後 1～2 時間に C_{max} に達した。データの評価時点は限られているものの、各被験者の $t_{1/2}$ は、ほぼ 1～2 週間の範囲であると推定された。すべての用法でトラフ濃度はマウス異種移植モデルで抗腫瘍活性を示した目標血清中濃度である 40 µg/mL を超えていた。
- 治験薬の投与前（ベースライン）で 2 例に ADA が検出されたが、これらの 2 例を含め、投与後に ADA が検出された被験者はいなかった。
- 本試験の結果、日本人患者に対し、外国人患者で決定された推奨用量でネシツムマブの臨床試験を実施することは妥当であると考えられた。

2.7.6.2 I4X-IE-JFCE 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.2.2 項）

2.7.6.2.1 試験概要

標題

標準治療が無効の進行固形癌患者を対象としたネシツムマブの第 1 相試験

実施医療機関数及び実施国

2 施設（オランダ）

試験実施期間

2004 年 11 月 ■ 日（最初の被験者の組入れ）～2007 年 2 月 ■ 日（最後の被験者の試験完了）

開発の相

第 1 相

目的

1. 主要目的

標準治療が無効又は標準治療がない固形癌患者を対象に、ネシツムマブの安全性プロファイル及び最大耐量（maximum tolerated dose：MTD）を検討する。

2. 副次目的

- ネシツムマブの薬物動態プロファイルを評価する。
- ネシツムマブに対する抗体産生の有無（免疫原性）を確認する。
- ネシツムマブ単独投与による抗腫瘍活性を評価する。

試験デザイン

各コホートの投与量及び投与スケジュールの要約を表 2.7.6.2-1 に示す。

本試験は、多施設共同、非盲検、用量漸増、第 1 相試験であり、最大 60 例の被験者を登録することとした。A 群及び B 群の 2 投与群を設定した。無作為化後、両投与群の被験者に、コホートごとの投与量のネシツムマブを単回静脈内投与し、投与後 2 週間まで薬物動態解析用試料の頻回採血を行った（薬物動態評価期）。薬物動態評価期の完了後に、6 週間の投与期を開始した。

A 群では、1 サイクルを 6 週間とし、ネシツムマブを週 1 回（1 サイクルで 6 回）静脈内投与した。B 群では、1 サイクルを 6 週間とし、ネシツムマブを 2 週間に 1 回（1 サイクルで 3 回）静脈内投与した。なお、投与サイクルの期間は、6 週間を超えないものとした。

各コホートの被験者数は 3 例又は 6 例とした。割り付けられたコホートの投与量で 3 例の被験者が第 1 サイクルの投与を完了した時点で当該コホートの完了とした。被験者は、6 週間の投与（A 群：6 回投与、B 群：3 回投与）を行った時点で、当該コホートの完了例とした。先行するコホートの最初の 3 例で用量制限毒性（dose-limiting toxicity：DLT）発現なし、又は最初の 3 例のうち DLT を発現した被験者が 1 例で、追加された 3 例で DLT 発現なし（6 例中 1 例に発現）であった場合、次のコホートに移行することとした。

すべてのコホートで第 1 サイクル中に DLT が認められなかった場合、MTD の決定をより詳細に行うため、両投与群とも、800 mg 及び 1000 mg のコホートに 3 例までの被験者の追加を行うこととした（両コホートの評価可能被験者数が各 6 例）。

MTD は、DLT が 2 例に認められた投与量の 1 段階下の投与量と定義した。MTD の決定後、MTD の投与量レベルに 3 例の被験者を追加することとした。

第 1 サイクルの間に、すべての被験者について DLT の評価を行った。DLT は、グレード 3 又は 4 の臓器毒性で、治験担当医師によりネシツムマブと「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」又は「関連があるかもしれない」と判断された有害事象と定義した。

第 1 サイクル完了後、奏効［完全奏効（complete response：CR）又は部分奏効（partial response：PR）］又は安定（stable disease：SD）であった被験者は、疾患進行又は認容できない毒性が認められるまで、投与量及び投与スケジュールで投与サイクルを継続できるものとした。投与を継続した被験者は、第 1 サイクル及び第 2 サイクルの終了時（Week 6）、並びにその後は 2 サイクルを終了した時点で治療反応を評価した。

表 2.7.6.2-1 各コホートの投与量及び投与スケジュールの要約（JFCE 試験）

Treatment Cohort	Number of Completed Patients[a]	Necitumumab Dose Level (mg)	Schedule
		Arm A[b]	
1	3	100	Once a week for 6 weeks
2	3	200	Once a week for 6 weeks
3	3	400	Once a week for 6 weeks
4	3	600	Once a week for 6 weeks
5	3-6[c]	800	Once a week for 6 weeks
6	3-6[c]	1000	Once a week for 6 weeks
		Arm B[b]	
1	3	100	Once every other week for 6 weeks
2	3	200	Once every other week for 6 weeks
3	3	400	Once every other week for 6 weeks
4	3	600	Once every other week for 6 weeks
5	3-6[c]	800	Once every other week for 6 weeks
6	3-6[c]	1000	Once every other week for 6 weeks

a Three additional patients were to be evaluated at any dose level where a DLT occurs.
b Prior to the initial 6-week cycle of therapy, patients in both Arms A and B (at each dose level) received one Necitumumab infusion at their assigned cohort dose level, followed by a 2-week pharmacokinetic sampling period.
c Up to six patients were to be enrolled in the final two cohorts of Arms A and B if no DLTs were observed during the first treatment cycle in any dose cohort.

Source: JFCE CSR; Table 2.

被験者数

計画例数 ：最大 60 例（A 群 30 例、B 群 30 例）
投与例数（安全性解析対象集団） ：60 例（A 群 29 例、B 群 31 例）

主な選択基準

組織診により診断された標準治療が無効又は標準治療がない 18 歳以上の固形癌患者で、測定可能及び／又は評価可能な病変を有する者を本試験の対象とした。Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）の performance status（PS）が 0～2 であり、3 ヵ月超の生存が期待でき、十分な肝機能、造血機能及び腎機能を有し、試験期間中に適切な避妊方法を行うことに同意した者を適格例とした。

治験薬の用量及び投与方法

ネシツムマブの初回投与後、2 週間の薬物動態解析用試料の頻回採血を行い（薬物動態評価期）、その後、各コホートの投与量及び投与スケジュール（表 2.7.6.2-1）に従い、ネシツムマブを A 群では週 1 回、B 群では 2 週間に 1 回静脈内投与した。

投与期間

1 サイクル 6 週間とし、ネシツムマブを A 群では週 1 回、B 群では 2 週間に 1 回静脈内投与した。第 1 サイクルの開始前に、両投与群の被験者にネシツムマブの初回投与を行い、2 週間の薬物動態解析用試料の頻回採血を行った（薬物動態評価期）。疾患進行又はその他の中止基準に該当するまで、ネシツムマブ投与を継続した。

評価項目

＜有効性＞

固形がんの治療効果判定のためのガイドライン（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors：RECIST）第 1.0 版に基づく腫瘍縮小効果

＜安全性＞

曝露、有害事象、死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の投与変更に至った有害事象、臨床検査値、バイタルサイン

＜免疫原性＞

抗ネシツムマブ抗体（anti-drug antibody：ADA）

＜薬物動態＞

最高血清中濃度（C_{max}）、最高血清中濃度到達時間（t_{max}）、0 時間から最終定量可能時点までの血清中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}t_{last}}$）、消失半減期（$t_{1/2}$）、0 時間から無限時間まで外挿した AUC（$AUC_{0\text{-}\infty}$）、クリアランス（CL）及び定常状態での分布容積（V_{ss}）

解析方法

＜解析対象集団＞

以下の被験者を対象として解析を実施した。

- 全登録被験者集団：文書同意が得られ、被験者識別番号が付与された被験者とした（いずれかのコホートへの割付後、ネシツムマブ投与を行わなかった被験者を含む）。
- 安全性解析対象集団：1 回以上のネシツムマブ投与を受けたすべての被験者とした。本解析対象集団を有効性及び安全性の解析に用いた。有効性及び安全性の解析は、いずれも被験者が実際に受けた投与量に基づいて実施した。
- MTD 解析対象集団：6 週間の投与（A 群ではネシツムマブの週 1 回投与で計 6 回、B 群ではネシツムマブの 2 週間に 1 回投与で計 3 回）を完了した被験者、又はネシツムマブとの因果関係を否定できない毒性のために投与中止となった被験者とした。これらの被験者は、MTD 評価の適格例とし、腫瘍縮小効果の解析にも使用した。

＜被験者数の設定根拠＞

本試験の被験者数は、統計学的検出力に基づいて算出されたものではなかった。

＜有効性＞

有効性の解析は、安全性解析対象集団を対象とした。

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要約した。

第 1 サイクルのネシツムマブ投与を完了したすべての被験者の腫瘍縮小効果を評価した。最良総合効果は、被験者全体及びコホートごとに示した。奏効率は、最良総合効果で PR 又は CR を達成した被験者の割合と定義した。病勢コントロール率は、12 週間以上 PR、CR 又は SD であった被験者の割合と定義した。奏効期間は、CR 又は PR が最初に確認された日から、疾患進行（progressive disease：PD）が最初に確認された日又は死亡した日のいずれか早い方の日までの期間と定義した。全生存期間は、初回投与日から死亡した日までの期間と定義した。被験者が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データを打ち切りとした。

＜安全性＞

安全性の解析は、安全性解析対象集団を対象とした。

すべての有害事象は、ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activates：MedDRA）第 8.0 版の器官別大分類及び基本語に分類し、集計した。重症度は、National Cancer Institute（NCI）－有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）第 3.0 版を用いてグレード分類した。有害事象の種類、発現割合、重症度及び治験薬との因果関係、持続期間、並びに必要とされた処置を一覧表に示した。

＜薬物動態／免疫原性＞

ネシツムマブ初回投与後（第 1 サイクル開始前の 2 週間の薬物動態評価期）及び第 1 サイクルの最終投与後の薬物動態パラメータをノンコンパートメント法により算出した。また、血清中ネシツムマブ濃度の平均値の推移図を作成した。

初回投与前、試験期間中の定められた時点及び 30 日の追跡調査の来院時に採血した血液検体を用いて、抗ネシツムマブ抗体（免疫原性）の解析を行った。

2.7.6.2.2 試験成績

2.7.6.2.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

被験者の内訳を表 2.7.6.2-2 に示す。また、コホートごとの登録被験者数を表 2.7.6.2-3 に示す。

本試験には 60 例が登録され、このうち 29 例が A 群（ネシツムマブを週 1 回投与）、31 例が B 群（ネシツムマブを 2 週間に 1 回投与）に登録された。

治験総括報告書に記載した解析実施時点までに、すべての被験者が投与を中止していた。最も多い投与中止の理由は、疾患進行であった。

表 2.7.6.2-2 被験者の内訳（全登録被験者集団 ー JFCE 試験）

	Arm A	Arm B	All Patients
Enrolled	29	31	60
Treated	29 (100%)	31 (100%)	60 (100%)
Primary Reason for Discontinuation			
Adverse Event	2 (6.9%)	1 (3.2%)	3 (5.0%)
Progressive Disease	26 (89.7%)	29 (93.5%)	55 (91.7%)
Withdrawal of Consent	1 (3.4%)	1 (3.2%)	2 (3.3%)

Source: JFCE CSR; Table 5.

表 2.7.6.2-3 コホートごとの登録被験者数（全登録被験者集団 ー JFCE 試験）

Treatment Cohort	Number of Patients Planned	Number of Patients Enrolled	Necitumumab Dose (mg)	Schedule
Arm A				
1	3	4	100	Once a week for 6 weeks
2	3	3	200	Once a week for 6 weeks
3	3	3	400	Once a week for 6 weeks
4	3	3	600	Once a week for 6 weeks
5	3-6	7	800	Once a week for 6 weeks
6	3-6	9	1000	Once a week for 6 weeks
Arm B				
1	3	3	100	Once every other week for 6 weeks
2	3	4	200	Once every other week for 6 weeks
3	3	3	400	Once every other week for 6 weeks
4	3	5	600	Once every other week for 6 weeks
5	3-6	7	800	Once every other week for 6 weeks
6	3-6	9	1000	Once every other week for 6 weeks

Source: JFCE CSR; Table 6.

2.7.6.2.2.2 被験者背景

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性を表 2.7.6.2-4 に示す。

A 群に登録された被験者は、男性 18 例及び女性 11 例であり、年齢の中央値は 60.0 歳であった。B 群に登録された被験者は、男性 17 例及び女性 14 例であり、年齢の中央値は 59.0 歳であった。ECOG PS が 0、1 及び 2 の被験者の割合は、A 群ではそれぞれ 31.0%、65.5%及び 3.4%、B 群ではそれぞれ 25.8%、61.3%及び 12.9%であった。

A 群で最も多かった癌腫は、結腸・直腸癌［8/29 例（27.6%）］であり、次いで腎癌（17.2%）、膵癌（10.3%）、黒色腫（10.3%）、前立腺癌（10.3%）の順であった。なお非小細胞肺癌は 1 例（3.4%）であった。A 群では、前治療として化学療法を 25 例（86.2%）、放射線療法を 11 例（37.9%）、免疫療法を 5 例（17.2%）、他の未承認薬投与を 5 例（17.2%）、ホルモン療法を 3 例（10.3%）が受けていた。

B 群でも最も多かった癌腫は結腸・直腸癌［14/31 例（45.2%）］であった。なお非小細胞癌は 3 例（9.7%）であった。B 群の罹病期間の中央値は 23.6 ヵ月（範囲：1.0～84.5 ヵ月）であった。B 群では、前治療として化学療法を 29 例（93.5%）、放射線療法を 13 例（41.9%）、他の未承認薬投与を 12 例（38.7%）、ホルモン療法を 2 例（6.5%）、免疫療法を 2 例（6.5%）が受けていた。

表 2.7.6.2-4 ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性
（安全性解析対象集団 ー JFCE 試験）

	Arm A N = 29	Arm B N = 31
Age (years)		
Mean	59.3	58.6
Median	60.0	59.0
Sex		
Female	11 (37.9%)	14 (45.2%)
Male	18 (62.1%)	17 (54.8%)
Race		
Black	0 (0.0%)	1 (3.2%)
White	29 (100%)	30 (96.8%)
ECOG PS		
0	9 (31.0%)	8 (25.8%)
1	19 (65.5%)	19 (61.3%)
2	1 (3.4%)	4 (12.9%)
Prior Disease-Related Therapy		
Chemotherapy	25 (86.2%)	29 (93.5%)
Hormonal Therapy	3 (10.3%)	2 (6.5%)
Immunotherapy	5 (17.2%)	2 (6.5%)
Radiotherapy	11 (37.9%)	13 (41.9%)
Investigational Agent	5 (17.2%)	12 (38.7%)
Surgery	28 (96.6%)	28 (90.3%)
Tumor Type		
Colorectal	8 (27.6%)	14 (45.2%)
Esophageal	1 (3.4%)	2 (6.5%)
Ovarian	1 (3.4%)	1 (3.2%)
NSCLC	1 (3.4%)	3 (9.7%)
Pancreatic	3 (10.3%)	1 (3.2%)
Prostate	3 (10.3%)	2 (6.5%)
Renal	5 (17.2%)	3 (9.7%)
Stomach	1 (3.4%)	1 (3.2%)
Esophageal and Stomach	0 (0.0%)	1 (3.2%)
Other	6 (20.7%)	3 (9.7%)
Duration of Disease (months)		
Mean	25.9	25.5
Median	21.7	23.6
Range	3.4 - 83.4	1.0 - 84.5

Source: JFCE CSR; Table JFCE 7 and End-of-Text Table 15.

2.7.6.2.2.3 有効性

第 1 サイクルを完了したすべての被験者が腫瘍縮小効果の評価が可能であると判断された。第 1 サイクルを完了しなかった被験者は腫瘍縮小効果の評価を不能としたが、奏効率及び病勢コントロール率の算出時の分母には含めた。

投与群ごとの最良総合効果の要約を表 2.7.6.2-5 に示す。

A 群の 29 例中 23 例、及び B 群の 31 例中 24 例について、腫瘍縮小効果の評価が可能であった（1 サイクル以上を完了し、ベースライン以降の放射線画像評価の結果あり）。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。

表 2.7.6.2-5 最良総合効果の要約（安全性解析対象集団 － JFCE 試験）

	Arm A N = 29	Arm B N = 31	Both Arms N = 60
Complete Response	0	0	0
Partial Response	1 (3.4%)	1 (3.2%)	2 (3.3%)
Stable Disease	8 (27.6%)	8 (25.8%)	16 (26.7%)
Progressive Disease	14 (48.3%)	15 (48.4%)	29 (48.3%)
Not Evaluable	6 (20.7%)	7 (22.6%)	13 (21.7%)

Source: JFCE CSR; Table 8.

A 群では 29 例中 27 例（93.1%）、B 群では 31 例中 26 例（83.9%）で無増悪生存イベント（疾患進行＋死亡）が発生した。両投与群とも、疾患進行が認められなかった被験者は、最終の腫瘍評価を行った日でデータを打ち切り、疾患進行なく死亡した被験者は、死亡した日を疾患進行した日と判断した。

無増悪生存期間の中央値は、A 群では 1.7 ヵ月（95%信頼区間：1.7～3.1）、B 群では 1.6 ヵ月（95%信頼区間：1.5～2.4）であった。無増悪生存期間が 3 ヵ月以上の被験者は 17 例（A 群 9 例、B 群 8 例）であった。このうち無増悪生存期間が 6 ヵ月以上であったのは 9 例、9 ヵ月以上であったのは 4 例であった。

合計で 12 例が追跡期間終了時までに死亡した。追跡期間終了時までに死亡が認められなかった被験者、又は追跡不能となった被験者は、最後に生存が確認された日で打ち切りとした。全生存イベント数が限られているため、両投与群ともに全生存期間の中央値は算出しなかった。なお、12 ヵ月以上生存した被験者は 10 例（各群 5 例）であった。

2.7.6.2.2.4 薬物動態

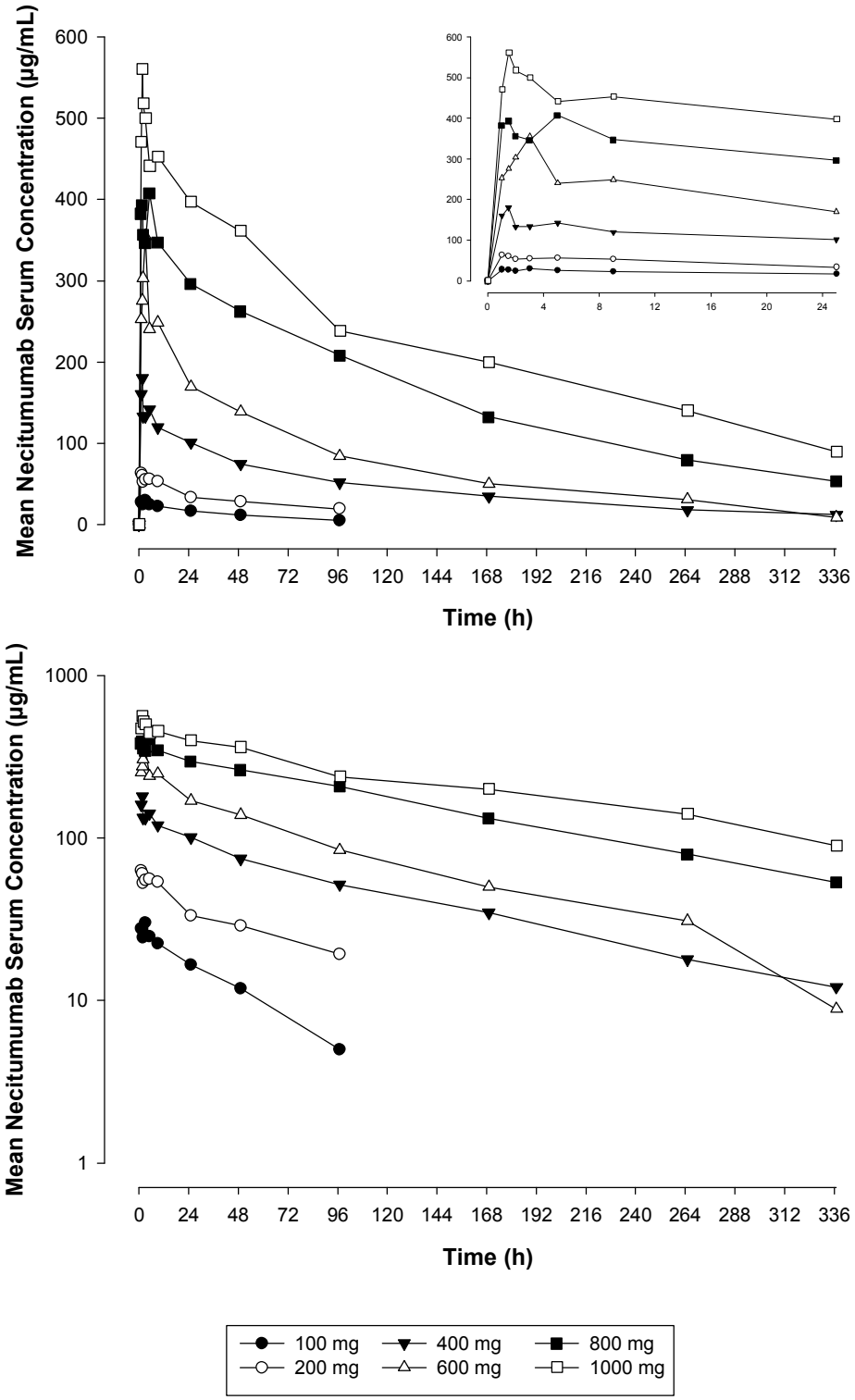
登録された 60 例の被験者から、1 検体以上の薬物動態解析用試料が採取された。初回投与時（単回投与時）の血清中ネシツムマブ濃度－時間推移データが 59 例の被験者から得られ、このうち 43 例から反復投与時の血清中ネシツムマブ濃度－時間推移データが得られた。

2.7.6.2.2.4.1 単回投与時のネシツムマブの薬物動態

薬物動態評価期にネシツムマブ 100～1000 mg を単回投与したときの平均血清中ネシツムマブ濃度－時間推移を図 2.7.6.2-1 に示す。また、ネシツムマブ単回投与時の投与量ごとの薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-6 に示す。さらに、ネシツムマブの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$を用いた用量比例性の検討結果を表 2.7.6.2-7 に示す。

ネシツムマブ 100～1000 mg を単回投与したときネシツムマブの曝露量は用量比を上回る増加を示した。この結果は、投与量の増加に伴いネシツムマブの CL が飽和することと一致していた。10 倍の用量範囲において、CL の幾何平均値は約 80%低下し、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値は

それぞれ約 20 倍及び 40 倍増加した。単回投与時の $t_{1/2}$ の幾何平均値の範囲は、約 3 日から約 6 日であった。



Cartesian (top panels) and semi-log (bottom panel) plots are shown. Inset shows data for the first 24 h after infusion.
Source: JFCE CSR; Figure 1.

図 2.7.6.2-1　ネシツムマブ 100～1000 mg を約 60 分かけて単回静脈内投与したときの平均血清中ネシツムマブ濃度－時間推移（JFCE 試験）

表 2.7.6.2-6 ネシツムマブ 100～1000 mg を約 60 分かけて単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータの要約（JFCE 試験）

	Necitumumab Serum Parameters Geometric Mean (Geometric CV%)							
	C_{max} (μg/mL)	t_{max}[a] (hr)	t_{last}[a] (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC(0-t_{last}) (μg●h/mL)	AUC(0-∞) (μg●h/mL)	CL (mL/hr)	V_{ss} (mL)
100 mg	33.2	1.65	221	97.7[b]	1490	1790[b]	55.9[b]	4810[b]
(n=7)[b]	(33)	(0.87-5.02)	(96-341)	(104)	(10)	(11)	(11)	(27)
200 mg	73.3	1.47	169	70.6	3800	4890[c]	40.9[c]	3600[c]
(n=7)[c]	(18)	(0.93-9.10)	(97-267)	(56)	(47)	(28)	(28)	(23)
400 mg	192	1.58	338	87.1	13800	15300	26.1	3530
(n=6)	(33)	(0.92-2.03)	(265-341)	(36)	(34)	(38)	(38)	(20)
600 mg	376	3.07	338	90.0	22800	25100[d]	23.9[d]	2690[d]
(n=6)[d]	(43)	(1.63-8.67)	(169-341)	(39)	(18)	(20)	(20)	(20)
800 mg	492	2.65	339	134	49800	58100[e]	13.8[e]	2400[e]
(n=14)[e]	(26)	(0.88-9.12)	(243-341)	(44)	(31)	(33)	(33)	(39)
1000 mg	658	1.73	337	151[f]	66600	79700[f]	12.6[f]	2420[f]
(n=17)[f]	(30)	(0.95-49.1)	(265-341)	(48)	(40)	(46)	(46)	(38)

Abbreviations: AUC = area under the serum concentration-time curve; AUC(0-t_{last}) = AUC from time zero to the last time point with a measurable concentration; AUC(0-∞) = AUC from time zero to extrapolated to infinity; C_{max} = maximum serum concentration; CL = clearance; CV = coefficient of variation; n = number of patients; $t_{1/2}$ = half-life; t_{last} = time to the last time point with a measurable concentration; t_{max} = time to maximum observed serum concentration; V_{ss} = volume of distribution at steady state.

[a]: Median (Min - Max) shown for t_{max} and t_{last}

[b]: n=6 for $t_{1/2}$ and n=4 for AUC(0-∞), CL and V_{ss}

[c]: n=6 for AUC(0-∞), CL and V_{ss}

[d]: n=5 for AUC(0-∞), CL and V_{ss}

[e]: n=12 for AUC(0-∞), CL and V_{ss}

[f]: n=16 for $t_{1/2}$ and n=15 for AUC(0-∞), CL and V_{ss}

Source: JFCE CSR; Table 16.

表 2.7.6.2-7 ネシツムマブ 100～1000 mg を約 60 分かけて単回静脈内投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の用量比例性の検討（JFCE 試験）

Model: Log(PK)=Intercept+Beta*Log(Dose) Parameter estimates and CI for Slope and dose proportionality within dose range.

Parameters (unit)	Beta (90% CI)	Power Model Equation	Predicted Geometric Mean Parameter Value	Ratio of Dose Normalized Geometric Means (90% CI)	Dose Proportionality
Cmax (μg/mL)	1.32 (1.24, 1.40)	0.07xdose^1.32	31.7 to 663.9	2.09 (1.74, 2.51)	no
AUC (hr*μg/mL)	1.69 (1.58, 1.81)	0.64xdose^1.69	1570.7 to 77594.1	4.94 (3.80, 6.42)	no

Abbreviations: AUC = area under the serum concentration-time curve; AUC(0-∞) = AUC from time zero to extrapolated to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum serum concentration; PK = pharmacokinetics.

1 Dose ranged from 100 to 1000mg

2 Only Aweek=1 data is included in the analysis.

Source: JFCE CSR; Table 17.

単回投与時の CL の結果を用いて、ネシツムマブの薬物動態に対する体重の影響を探索的に評価した（表 2.7.6.2-8 及び図 2.7.6.2-2）。本試験では、ネシツムマブの CL は体重と関連がないと考えられた。

表 2.7.6.2-8 ネシツムマブの CL と体重の回帰分析の結果（JFCE 試験）

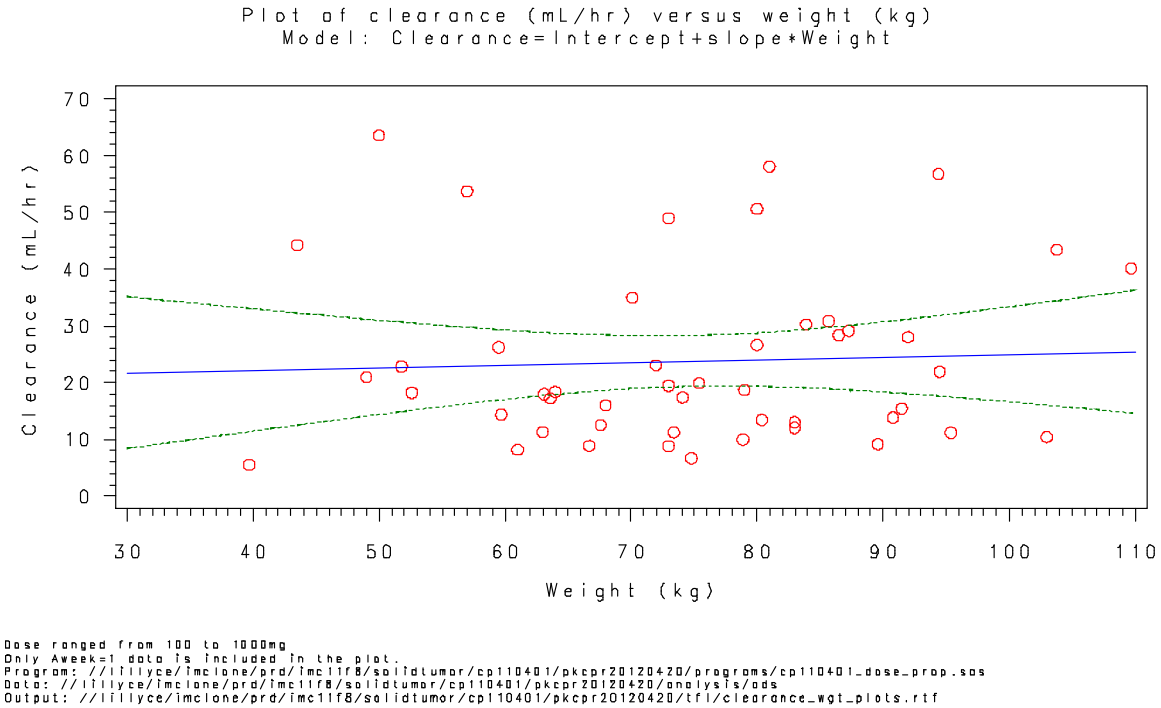
Model: Clearance=Intercept+Slope*Weight Parameter estimates and p-value

Parameter	Estimate	p-value
Intercept	20.38402	0.0628
Slope	0.04590	0.7441

Abbreviations: CL = clearance.

Only A week=1 data is included in the analysis.

Source: JFCE CSR; Table 18.



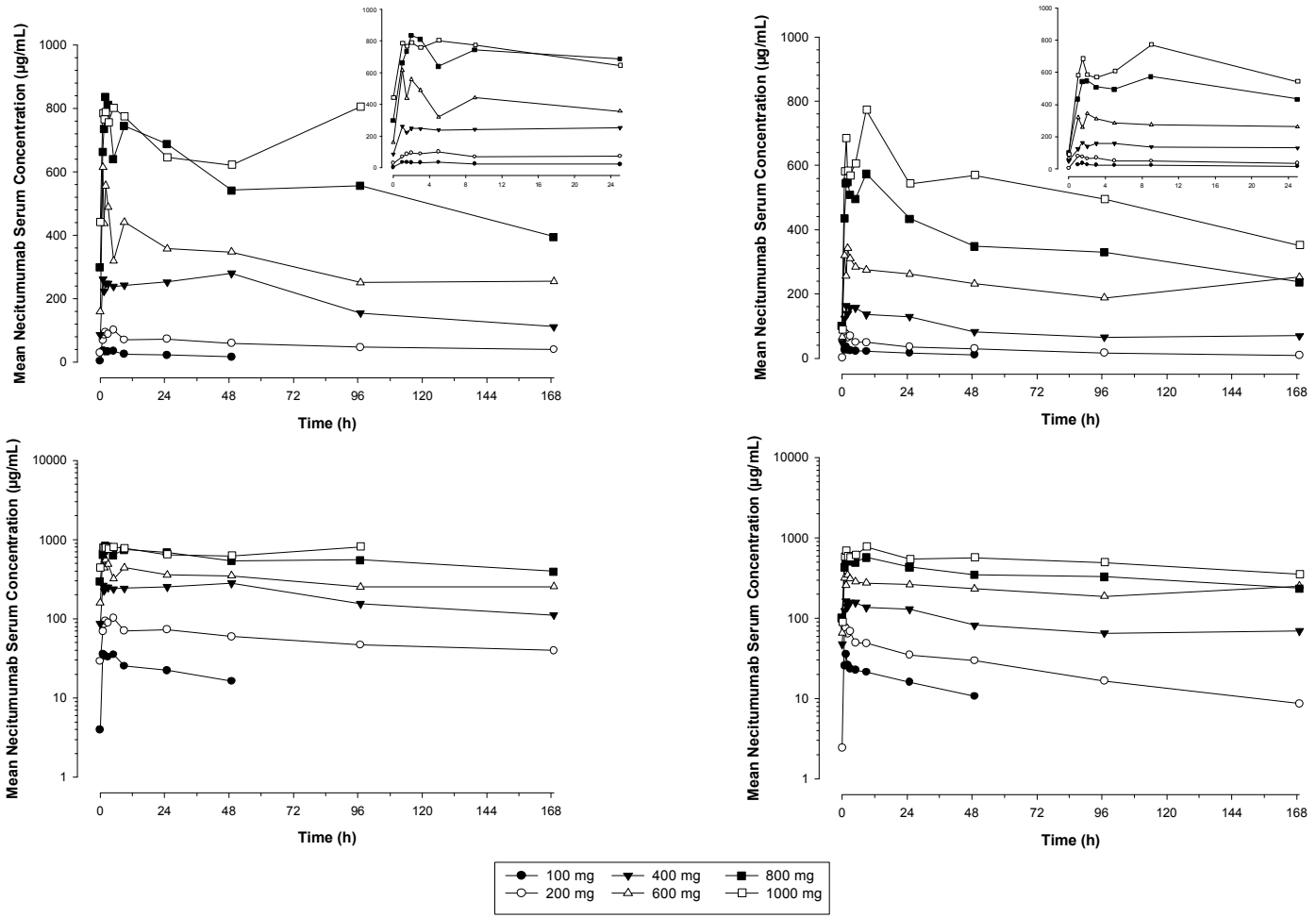
Abbreviations: CL = clearance.
Source: JFCE CSR; Figure 2.

図 2.7.6.2-2　ネシツムマブの CL と体重の散布図及び回帰直線（95%信頼区間）（JFCE 試験）

2.7.6.2.2.4.2　　反復投与時のネシツムマブの薬物動態

第 1 サイクルの最終投与後の平均血清中ネシツムマブ濃度－時間推移を図 2.7.6.2-3 に示す。なお、ネシツムマブ週 1 回投与（A 群）では、ネシツムマブ 7 回目投与時の血清中ネシツムマブ濃度推移であり、ネシツムマブ 2 週間に 1 回投与（B 群）では、ネシツムマブ 4 回目投与時の血清中ネシツムマブ濃度推移である。ネシツムマブ反復投与時の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-9 に示す。

単回投与時と同様、ネシツムマブを反復投与したときの曝露量［定常状態での C_{max}（$C_{max,ss}$）、定常状態での最低血清中濃度（$C_{min,ss}$）、定常状態の投与間隔での AUC（$AUC_{\tau,ss}$）］は、10 倍の用量範囲で用量比を上回る増加を示し、A 群で算出された定常状態でのクリアランス（CL_{ss}）は用量依存的に低下した。反復投与時の CL_{ss} は、単回投与時の CL よりも低下した。ネシツムマブを週 1 回投与で 7 回投与したときの AUC に基づく累積係数（$R_{A,AUC}$）の幾何平均値の範囲は 1.6～3.2 であった。ネシツムマブ 600 mg を週 1 回投与又は 800 mg を 2 週間に 1 回投与したときのトラフ濃度の幾何平均値は、試験期間を通して非臨床モデルで抗腫瘍活性を示した目標濃度である 40 µg/mL を超えていた。



Cartesian (top panels) and semi-log (bottom panels) plots are shown; inset shows data for the first 24 h after infusion.
Source: JFCE CSR; Figure 3.

図 2.7.6.2-3　ネシツムマブ 100～1000 mg を週 1 回（A 群、左図）又は 2 週間に 1 回（B 群、右図）、約 60 分かけて反復静脈内投与したときの平均血清中ネシツムマブ濃度－時間推移（JFCE 試験）

表 2.7.6.2-9 ネシツムマブ 100～1000 mg を週 1 回又は 2 週間に 1 回、約 60 分かけて反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータの要約（JFCE 試験）

Necitumumab Serum Parameters Geometric Mean (Geometric CV%)						
Arm A: Weekly Regimen						
	$C_{min,ss}$ (μg/mL)	**$C_{max,ss}$ (μg/mL)**	**$t_{max,ss}$[a] (hr)**	**$AUC_{\tau,ss}$ (μg●h/mL)**	**CL_{ss} (mL/hr)**	**$R_{A,AUC}$**
100 mg (n=3)[b]	(2.69-5.27)[b]	38.4 (33)	3.37 (1.50-5.00)	(2050 - 3410)[b]	(29.3 - 48.9)[b]	(1.44 - 1.78)[b]
200 mg (n=3)	28.8 (20)	119 (17)	5.25 (3.13-25.05)	8550 (30)	23.4 (30)	2.36 (21)
400 mg (n=3)	80.9 (51)	273 (70)	25.27 (1.05-47.58)	29200 (58)	13.7 (58)	2.86 (28)
600 mg (n=3)[c]	141 (68)	650 (42)	3.05 (1.07-8.92)	(32700 - 79600)[c]	(7.54 - 18.4)[c]	(2.09 - 2.10)[c]
800 mg (n=4)[d]	296 (22)	949 (13)	14.20 (2.02-97.1)	82000[d] (43)	9.76[d] (43)	2.12[d] (50)
1000 mg (n=5)[d]	343 (108)	930 (31)	5.55 (0.97-9.00)	132000[d] (22)	7.56[d] (22)	3.19[d] 46
Arm B: Every Other Week Regimen						
	$C_{min,ss}$ (μg/mL)	**$C_{max,ss}$ (μg/mL)**	**$t_{max,ss}$[a] (hr)**			
100 mg (n=3)[e]	(1.26)[e]	32.5 (21)	1.67 (1.45-1.92)			
200 mg (n=3)[f]	(1.30-3.53)	87.0 (25)	1.60 (1.52-3.02)			
400 mg (n=3)[f]	(20.6-74.3)	162 (47)	3.05 (1.45-5.23)			
600 mg (n=3)[f]	(35.03-96.48)	350 (53)	2.00 (1.02-9.15)			
800 mg (n=6)	100 (41)	708 (33)	6.89 (0.98-25.92)			
1000 mg (n=3)	88.1 (14)	879 (11)	5.23 (1.50-9.00)			

Abbreviations: $AUC_{\tau,ss}$ = area under the serum concentration-time curve during a dosing interval at steady state; $C_{max,ss}$ = maximum serum concentration at steady state; $C_{min,ss}$ = minimum serum concentration at steady state; CL_{ss} = clearance at steady state; CV = coefficient of variation; n = number of patients; $R_{A,AUC}$ = accumulation ratio calculated from $AUC_{\tau,ss}$; $t_{max,ss}$ = time to maximum observed serum concentration at steady state.

[a]: median (Min - Max) shown for $t_{max,ss}$

[b]: n=2 for $C_{min,ss}$, $AUC_{\tau,ss}$, CL_{ss}, and $R_{A,AUC}$. (Min-Max) is shown.

[c]: n=2 $AUC_{\tau,ss}$, CL_{ss}, and $R_{A,AUC}$. (Min-Max) is shown.

[d]: n=3 $AUC_{\tau,ss}$, CL_{ss}, $R_{A,AUC}$.

[e]: n=1 for $C_{min,ss}$, (value) is shown.

[f]: n=2 for $C_{min,ss}$, (Min-Max) is shown.

Source: JFCE CSR; Table 19.

2.7.6.2.2.5 安全性

2.7.6.2.2.5.1 治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.2-10 に示す。

登録された 60 例全例にネシツムマブが 1 回以上投与された。A 群の全コホートでの投与期間は、中央値が 8.0 週、平均値が 15.1 週（範囲：2.0～83.1 週）であった。29 例中 9 例（31%）が、第 1 サイクル（6 週間）以降も投与を継続した。A 群では、被験者 1 例あたりの平均投与回数は 13.5 回（範囲：1～74 回）であり、相対用量強度の中央値は 100%（平均：98.1%）であった。

B 群の全コホートでの投与期間は、中央値が 11.2 週、平均値が 8.0 週（範囲：2.0～40.0 週）であった。31 例中 9 例（29%）が、第 1 サイクル（6 週間）以降も投与を継続した。B 群では、被験者 1 例あたりの平均投与回数は 5.5 回（範囲：1～21 回）であり、相対用量強度の中央値は 100%（平均：97.3%）であった。

表 2.7.6.2-10 治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団 ー JFCE 試験）

	Arm A	Arm B
Patients Treated	29	31
Infusions of Necitumumab		
Mean ± SD	13.5 ± 16.5	5.5 ± 4.7
Median (Range)	7.0 (1 - 74)	4.0 (1 - 21)
Duration of Therapy (weeks)		
Mean ± SD	15.1 ± 17.8	11.2 ± 9.6
Median (Range)	8.0 (2.0 - 83.1)	8.0 (2.0 - 40.0)

Abbreviations: SD = standard deviation.
Source: JFCE CSR; Table JFCA.12.1.

B 群の 1 例（1000 mg）で投与量を減量した。本被験者は、薬物動態評価期にネシツムマブ 1000 mg を投与されたが、第 1 サイクルの投与を 800 mg で開始した。A 群では、14 例（48.3%）で投与延期が必要となった。これらの 14 例の投与延期の最大期間は、1 週間が 12 例（85.7%）、2 週間が 1 例（7.1%）、2 週間超が 1 例（7.1%）であった。B 群では、15 例（48.4%）で投与延期が必要となった。これらの 15 例の投与延期の最大期間は、1 週間が 13 例（86.7%）、2 週間が 2 例（13.3%）であった。

2.7.6.2.2.5.2 有害事象

有害事象は以下の事象とした。

- ネシツムマブ投与期間中（薬物動態評価期の Day 1 以降）に発現した事象、又はネシツムマブの最終投与後 30 日以内に発現した事象、あるいはネシツムマブ初回投与（薬物動態評価期の Day 1）の前に発現し、投与期間中に悪化した事象

投与群ごとの有害事象の要約を表 2.7.6.2-11 に示す。

試験期間中に、60 例全例で 1 件以上の有害事象が認められた。1 件以上の治験担当医師の判断によるネシツムマブとの因果関係を否定できない有害事象は、A 群では、29 例中 23 例（79.3%）、B 群では 31 例中 28 例（90.3%）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グレード 3 以上の有害事象が認められた被験者は、A 群では 3 例（10.3%）、B 群では 7 例（22.6%）であった。ネシツムマブとの因果関係を否定できない重篤な有害事象が認められた被験者は、A 群では 0 例、B 群では 2 例であった（第 2.7.6.2.2.5.3.2 項）。

表 2.7.6.2-11 有害事象の要約（安全性解析対象集団 ー JFCE 試験）

	Arm A (N = 29) n (%)	Arm B (N = 31) n (%)
Treatment-Emergent Adverse Events (All Grades)	29 (100%)	31 (100%)
Necitumumab-Related Events	23 (79.3%)	28 (90.3%)
Grade 3-5 Related Adverse Events	3 (10.3%)	7 (22.6%)
Serious Adverse Events (SAE)	11 (37.9%)	11 (35.5%)
Necitumumab-Related SAE	0 (0.0%)	2 (6.5%)
AE Resulting in Necitumumab Discontinuation	7 (24.1%)	3 (9.7%)
AE Resulting in Treatment Delay	2 (6.9%)	3 (9.7%)

Abbreviations: N = number of patients; n = number of patients in category.
Source: JFCE CSR; Table 10.

両投与群のコホートごとの有害事象の要約を表 2.7.6.2-12 に示す。

全体的に、有害事象又は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や重症度に関する用量依存的な影響はないと考えられた。

表 2.7.6.2-12 両投与群のコホートごとの有害事象の要約（安全性解析対象集団 ー JFCE 試験）

	Arm A (Necitumumab Weekly)					
	100 mg N = 4	**200 mg N = 3**	**400 mg N = 3**	**600 mg N = 3**	**800 mg N = 7**	**1000 mg N = 9**
All Adverse Events	4 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	7 (100%)	9 (100%)
AEs ≥ Grade 3	3 (75.0%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	3 (42.9%)	6 (66.7%)
Necitumumab-Related AEs	1 (25.0%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	7 (100%)	6 (66.7%)
Related AEs ≥ Grade 3	0	0	2 (66.7%)	0	1 (14.3%)	0
	Arm B (Necitumumab Every Other Week)					
	100 mg N = 3	**200 mg N = 4**	**400 mg N = 3**	**600 mg N = 5**	**800 mg N = 7**	**1000 mg N = 9**
All Adverse Events	3 (100%)	4 (100%)	3 (100%)	5 (100%)	7 (100%)	9 (100%)
AEs ≥ Grade 3	2 (66.6%)	3 (75.0%)	1 (33.3%)	3 (60.0%)	2 (28.6%)	5 (55.5%)
Necitumumab-Related AEs	0	4 (100%)	3 (100%)	5 (100%)	7 (100%)	9 (100%)
Related AEs ≥ Grade 3	0	0	1 (33.3%)	2 (40.0%)	1 (14.3%)	3 (33.3%)

Abbreviations: AE = adverse event; N = number of patients.
Source: JFCE CSR; Table 12.

2.7.6.2.2.5.2.1 用量制限毒性

1000 mg 投与の 9 例を含めて、A 群では DLT は認められなかった。このため、本試験ではネシツムマブ週 1 回投与の MTD は決定されなかった。

B 群では 1000 mg 投与の 9 例中 2 例に、DLT に該当するネシツムマブとの因果関係を否定できない有害事象が認められた。このうち 1 例では、グレード 3 の頭痛、グレード 3 の悪心及びグレード 3 の嘔吐が認められた。これらの 3 件の事象はいずれも DLT と判断され、本被験者はこれらの有害事象のため試験中止となった。また、他の 1 例では、DLT と判断されたグレード 3 の頭痛が認められたが、ネシツムマブの投与量を 800 mg に減量して投与継続可能であった。B 群の

1000 mg コホートの 2 例の DLT は、ネシツムマブの初回投与の直後に発現したため、ネシツムマブの投与量には関連するものであるが、投与スケジュールとは関係がないと判断された。このため、2 週間に 1 回投与のネシツムマブの MTD は 800 mg と決定した。

2.7.6.2.2.5.2.2 治験薬との因果関係を問わない有害事象

すべての被験者で 1 件以上の有害事象が認められた。

グレード又はネシツムマブとの因果関係を問わない有害事象で、多く認められた事象は、A 群では、悪心（18 例、62.1%）、嘔吐（17 例、58.6%）、ざ瘡（16 例、55.2%）、疲労（15 例、51.7%）及び皮膚乾燥（12 例、41.4%）、B 群では、頭痛（19 例、61.3%）、発熱（18 例、58.1%）、疲労（14 例、45.2%）、悪心（12 例、38.7%）、ざ瘡様皮膚炎（11 例、35.5%）、ざ瘡（10 例、32.3%）であった。

ネシツムマブとの因果関係を問わないグレード 3～5 の有害事象が 32 例（A 群 16 例、B 群 16 例）に認められた。A 群で多く認められたグレード 3～5 の有害事象は、疲労、腹水、背部痛及び胸水（各 3 例）であり、B 群で最も多く認められたグレード 3～5 の有害事象は疲労（4 例）であった。

A 群では、グレード 4 の有害事象が 2 例に認められた（低マグネシウム血症：1000 mg 投与の 1 例、脳血管発作：100 mg 投与の 1 例）。また、A 群では、グレード 5 の有害事象が 2 例に認められた［過量投与（基本語は安楽死として報告）：1000 mg 投与の 1 例、肝不全：800 mg 投与の 1 例］。これらのグレード 4 又は 5 の有害事象は、いずれもネシツムマブと関連がないと判断された。

B 群では、グレード 4 の有害事象が 2 例に認められた（イレウス：1 例、疲労：1 例）。1000 mg 投与で認められたグレード 4 のイレウスは、ネシツムマブと関連がないと判断された。400 mg 投与で認められたグレード 4 の疲労は、ネシツムマブと関連があるかもしれないと判断された。また、B 群では、1 例にグレード 5 の有害事象として消化管穿孔が認められた（ネシツムマブとの関連なし）。

2.7.6.2.2.5.2.3 治験薬との因果関係を否定できない有害事象

本試験では、治験担当医師によりネシツムマブと「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。

いずれかの投与群で 5%超の被験者に発現し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例数及び割合を表 2.7.6.2-13 に示す。

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、A 群（3 例、10.3%）よりも B 群（7 例、22.6%）の方が若干高かった。

全体で多く認められ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 以上の有害事象は、疲労（A 群：2 例、B 群：2 例）、頭痛（B 群：2 例、いずれも DLT と判断）及びざ瘡（A 群：1 例、B 群：1 例）であり、他の事象は、いずれも B 群の各 1 例に認められた貧血、下痢、悪心、嘔吐、低カリウム血症及び血中マグネシウム減少であった。これらのネシツムマブとの因果関係

を否定できない有害事象のうち、B 群の 400 mg コホートの Day 23（第 1 サイクル）に発現した疲労のみがグレード 4 と判断された。

ネシツムマブとの因果関係を否定できないグレード 5 の有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.2-13 いずれかの投与群で 5%超の被験者に発現し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例数及び割合（安全性解析対象集団 － JFCE 試験）

	Arm A N = 29		Arm B N = 31	
	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
血液およびリンパ系障害／Blood and Lymphatic System Disorders				
貧血／Anemia	1 (3.4%)	0	3 (9.7%)	1 (3.2%)
耳および迷路障害／Ear and Labyrinth Disorders				
外耳炎／Otitis Externa	2 (6.9%)	0	0	0
眼障害／Eye Disorders				
眼乾燥／Dry Eye	3 (10.3%)	0	0	0
眼瞼炎／Blepharitis	2 (6.9%)	0	0	0
胃腸障害／Gastrointestinal Disorders				
悪心／Nausea	9 (31.0%)	0	11 (35.5%)	1 (3.2%)
嘔吐／Vomiting	6 (20.7%)	0	6 (19.4%)	1 (3.2%)
下痢／Diarrhea	1 (3.4%)	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
口内乾燥／Dry Mouth	2 (6.9%)	0	0	0
全身障害および投与局所様態／General Disorders and Administration Site Conditions				
発熱／Pyrexia	6 (20.7%)	0	13 (41.9%)	0
疲労／Fatigue	7 (24.1%)	2 (6.9%)	9 (29.0%)	2 (6.5%)
感染症および寄生虫症／Infections and Infestations				
爪囲炎／Paronychia	3 (10.3%)	0	0	0
臨床検査／Investigations				
血中マグネシウム減少／Blood Magnesium Decreased	1 (3.4%)	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
代謝および栄養障害／Metabolism and Nutrition Disorders				
食欲減退／Decreased Appetite	1 (3.4%)	0	2 (6.5%)	0
低カリウム血症／Hypokalemia	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
筋骨格系および結合組織障害／Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders				
筋痛／Myalgia	0	0	3 (9.7%)	0
滑液包炎／Bursitis	2 (6.9%)	0	0	0
神経系障害／Nervous System Disorders				
頭痛／Headache	10 (34.5%)	0	15 (48.4%)	2 (6.5%)
浮動性めまい／Dizziness	1 (3.4%)	0	2 (6.5%)	0
皮膚および皮下組織障害／Skin and Subcutaneous Tissue Disorders				
ざ瘡／Acne	16 (55.2%)	1 (3.4%)	10 (32.3%)	1 (3.2%)
皮膚乾燥／Dry Skin	12 (41.4%)	0	6 (19.4%)	0
ざ瘡様皮膚炎／Dermatitis Acneform	3 (10.3%)	0	11 (35.5%)	0
皮膚亀裂／Skin Fissures	10 (34.5%)	0	3 (9.7%)	0
そう痒症／Pruritus	3 (10.3%)	0	7 (22.6%)	0
爪囲炎／Paronychia	5 (17.2%)	0	1 (3.2%)	0
発疹／Rash	2 (6.9%)	0	4 (12.9%)	0
毛髪成長異常／Hair Growth Abnormal	5 (17.2%)	0	0	0
紅斑／Erythema	2 (6.9%)	0	1 (3.2%)	0
脱毛症／Alopecia	2 (6.9%)	0	0	0
多毛症／Hypertrichosis	2 (6.9%)	0	0	0
皮膚剥脱／Skin Exfoliation	0	0	2 (6.5%)	0

Abbreviations: N = number of patients.
Source: JFCE CSR; Table 11.

2.7.6.2.2.5.3　死亡、重篤な有害事象、及びその他の重要な有害事象

2.7.6.2.2.5.3.1　死亡に至った有害事象

合計 12 例（A 群：6/29 例、B 群：6/31 例）が死亡した。

A 群では、死亡した 6 例中 5 例がネシツムマブの初回投与後 60 日以内に死亡した。また、6 例中 3 例は最終投与後 30 日以内の死亡であった。6 例のうち 2 例は疾患進行による死亡であった。他の 4 例のうち、1000 mg 投与の 1 例は、安楽死による死亡（グレード 5）であった。また、1000 mg 投与の他の 1 例に、転帰が死亡のグレード 3 の腹水及びグレード 3 の胸水が認められた。800 mg 投与の 1 例は、グレード 5 の肝不全による死亡であった。100 mg 投与の 1 例には、転帰が死亡のグレード 4 の脳血管発作が認められた。これらの事象は、いずれもネシツムマブと関連がないと判断された。

B 群では、死亡した 6 例中 2 例がネシツムマブの初回投与後 60 日以内に死亡した。また、6 例中 5 例は最終投与後 30 日以内の死亡であった。6 例のうち 4 例の主な死因は疾患進行であった。他の 2 例のうち、ネシツムマブ 1000 mg 投与の 1 例は、グレード 5 の消化管穿孔による死亡であった（ネシツムマブと関連なし）。また、ネシツムマブ 1000 mg 投与の他の 1 例は、試験の Day 86（ネシツムマブ最終投与後 44 日後）に発現したグレード 5 の肺炎による死亡であった（ネシツムマブと関連なし）。本事象は有害事象の定義には該当しないが、死亡の主な原因が有害事象によるものであった。

2.7.6.2.2.5.3.2　重篤な有害事象

両投与群の各 11 例に 1 件以上の重篤な有害事象が認められた。A 群で認められた重篤な有害事象はいずれもネシツムマブと関連がないと判断された。B 群では、ネシツムマブとの因果関係を否定できない有害事象が 2 例に 5 件認められた。このうち 1 例では、グレード 3 の頭痛（DLT と判断）が認められ、投与量を減量した。また、他の 1 例では、グレード 3 の頭痛、悪心及び嘔吐が認められた。これらの事象は、いずれもネシツムマブとの因果関係が否定できない事象と判断され、重篤な有害事象として分類された（いずれも DLT の基準に該当）。また、本被験者では、他の重篤な有害事象としてグレード 1 又は 2 の発熱が認められた。

2.7.6.2.2.5.3.3　その他の重要な有害事象

2.7.6.2.2.5.3.3.1　投与中止に至った有害事象

A 群の 7 例及び B 群の 3 例で、試験期間中に投与中止に至った有害事象が認められた。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、胸水（A 群の 1000 mg 投与の 2 例）のみであった。

2.7.6.2.2.5.3.3.2　投与延期又は変更に至った有害事象

A 群の 2 例及び B 群の 3 例に、試験期間中に投与延期又は投与変更に至った有害事象が認められた。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた投与延期又は投与変更に至った有害事象はなかった。

2.7.6.2.2.5.4 臨床検査値

ベースライン時のグレード 0～2 から治験期間中に最悪グレード 3 以上への臨床検査値の変動が認められた被験者数を表 2.7.6.2-14 に示す。

表 2.7.6.2-14 ベースライン時のグレード 0～2 から試験期間中に最悪グレード 3 以上への臨床検査値の変動が認められた被験者数（安全性解析対象集団 － JFCE 試験）

	To Worst Grade 3			To Worst Grade 4		
	Baseline Grade 0	Baseline Grade 1	Baseline Grade 2	Baseline Grade 0	Baseline Grade 1	Baseline Grade 2
Hemoglobin, Low	1	1	0	1	0	0
Lymphocytes, Low	0	3	4	0	1	0
Sodium, Low	0	1	0	0	0	0
Potassium, High	3	0	0	1	0	0
Potassium, Low	2	0	0	0	0	0
Calcium, High	0	0	0	0	0	1
Calcium, Low	1	0	0	0	0	0
Phosphorus, Low	2	0	0	0	0	0
Glucose, High	0	2	1	0	0	0
Albumin, Low	0	1	0	0	0	0
Total Bilirubin, High	1	0	0	0	1	0
AST, High	1	2	3	0	0	0
Alkaline Phosphatase, High	2	2	6	0	0	0
ALT, High	2	0	0	0	0	0
Magnesium, Low	1	0	0	0	0	1

Source: JFCE CSR; Table 15.

2.7.6.2.2.5.5 バイタルサイン

各投与群のバイタルサイン測定値の解析は行わなかった。バイタルサインの異常所見は、症例報告書に有害事象として記録され、有害事象として含めた。

2.7.6.2.2.5.6 免疫原性

ネシツムマブを投与したすべての被験者（A 群 29 例、B 群 31 例）について、ADA の分析を行い、ADA が検出された検体については中和抗体の分析を行った。

A 群では、29 例中 5 例（17.2%）に試験期間中のいずれかの時点で ADA が検出された。中和抗体は 1 例（3.4%）に検出された。ベースライン後では、22 例中 4 例（18.2%）に ADA が検出された。ベースライン後に Treatment-emergent ADA（TE-ADA）が検出された被験者は認められなかった。中和抗体は 1 例（4.5%）に検出された。

B 群では、31 例中 7 例（22.6%）に試験期間中のいずれかの時点で ADA が検出された。中和抗体は 3 例（9.7%）に検出された。ベースライン後では、26 例中 7 例（26.9%）に ADA が検出された。ベースライン後に、それぞれ 4 例（15.4%）及び 2 例（7.7%）に TE-ADA 及び中和抗体が検出された。

2.7.6.2.3 結論

- ネシツムマブを週 1 回又は 2 週間に 1 回投与したときの忍容性は良好であった。本試験で多く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は、ざ瘡、皮膚乾燥、

ざ瘡様皮膚炎、皮膚亀裂などの皮膚毒性であった。他のネシツムマブとの因果関係を否定できない有害事象は、悪心、嘔吐、発熱、頭痛などであった。半数を超える被験者に発現したネシツムマブとの因果関係を否定できない有害事象はなく、ネシツムマブとの因果関係を否定できない有害事象はほとんどがグレード 2 以下であった。ネシツムマブとの因果関係を否定できないグレード 3 以上の有害事象を認めた被験者の割合は、A 群が 10.3%、B 群が 22.6%であった。

- A 群の被験者に DLT はみられなかった。B 群のネシツムマブ 1000 mg を 2 週間に 1 回投与した被験者 2 例の初回投与後に DLT（グレード 3 の頭痛：1 例、グレード 3 の頭痛、悪心及び嘔吐：1 例）が認められた。このため、2 週間に 1 回投与のネシツムマブの MTD は 800 mg と決定した。
- ネシツムマブ 100～1000 mg を単回投与したときの血清中ネシツムマブの曝露量は、用量比を上回る増加を示し、CL は用量依存的に低下した。ネシツムマブ単回投与時の CL は、体重と関連がないと考えられた。ネシツムマブを週 1 回反復投与したときの血清中ネシツムマブの曝露量は、100～1000 mg の用量範囲で用量比を上回る増加を示した。ネシツムマブ 600 mg を週 1 回投与又は 800 mg を 2 週間に 1 回投与したときのトラフ濃度の幾何平均値は、試験期間を通して非臨床モデルで抗腫瘍活性を示した目標濃度である 40 µg/mL を超えていた。
- 病勢コントロール率（CR+PR+SD）は、ネシツムマブ週 1 回投与では 31%、2 週間に 1 回投与では 29%であった。無増悪生存期間が 3 ヵ月以上の被験者は 17 例（A 群 9 例、B 群 8 例）であった。このうち、無増悪生存期間が 18.9 ヵ月の 1 例を含む 4 例の無増悪生存期間は 9 ヵ月以上であった。2 例（黒色腫 1 例及び結腸・直腸癌 1 例）が PR を達成した。このうち 1 例の奏効期間は 12 ヵ月超であった。
- 本試験では、TE-ADA 及び中和抗体が検出された被験者の割合は低く、免疫原性、IRR 及び有害事象との関係は不明である。また、ADA が検出された被験者の割合は低く、ADA がネシツムマブの薬物動態に及ぼす影響について結論付けることはできなかった。

2.7.6.3 I4X-IE-JFCJ 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.4.1 項）

2.7.6.3.1 試験概要

標題

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）を併用する非盲検、非対照、非無作為化、逐次デザイン、薬物相互作用試験

実施医療機関数及び実施国

5 施設（米国）

試験実施期間

2012 年 8 月 ■ 日（最初の被験者の組入れ）～2013 年 ■ 月 ■ 日（データカットオフ日）

開発の相

第 2 相

目的

1. 主要目的

進行固形癌患者を対象に、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薬物動態を評価し、ネシツムマブと化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）の薬物相互作用を評価する。

2. 副次目的

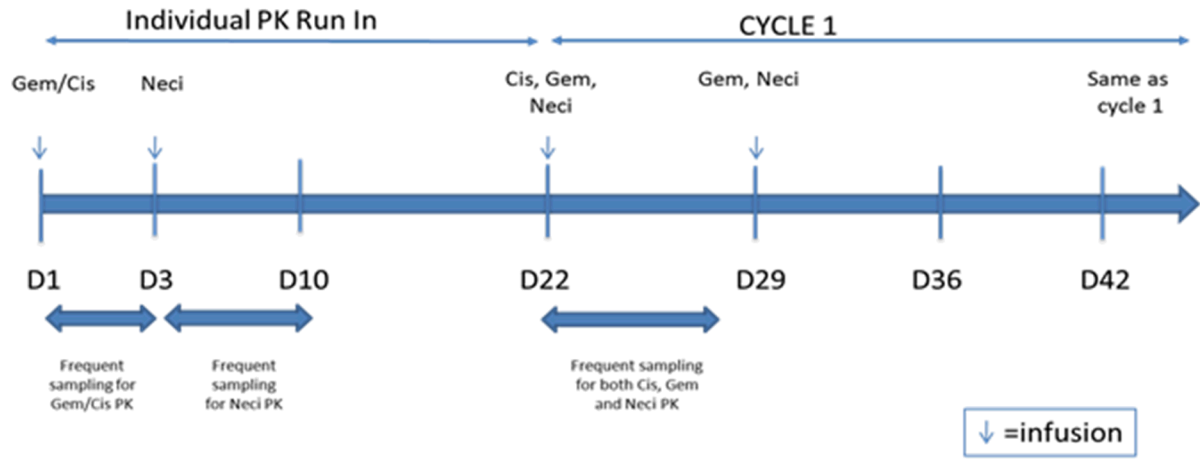
- 化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）と併用投与したときのネシツムマブの安全性プロファイルを評価する。
- 原薬の製法の異なる 2 種のネシツムマブ製剤の薬物動態を評価する。
- ネシツムマブの免疫原性を評価する（ネシツムマブに対する抗体産生のスクリーニング）。
- 化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）と併用投与したときのネシツムマブの抗腫瘍活性を、固形がんの治療効果判定のためのガイドライン（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors：RECIST）第 1.1 版に基づく腫瘍縮小効果で評価する。

試験デザイン

試験デザインを図 2.7.6.3-1 及び図 2.7.6.3-2 に示す。

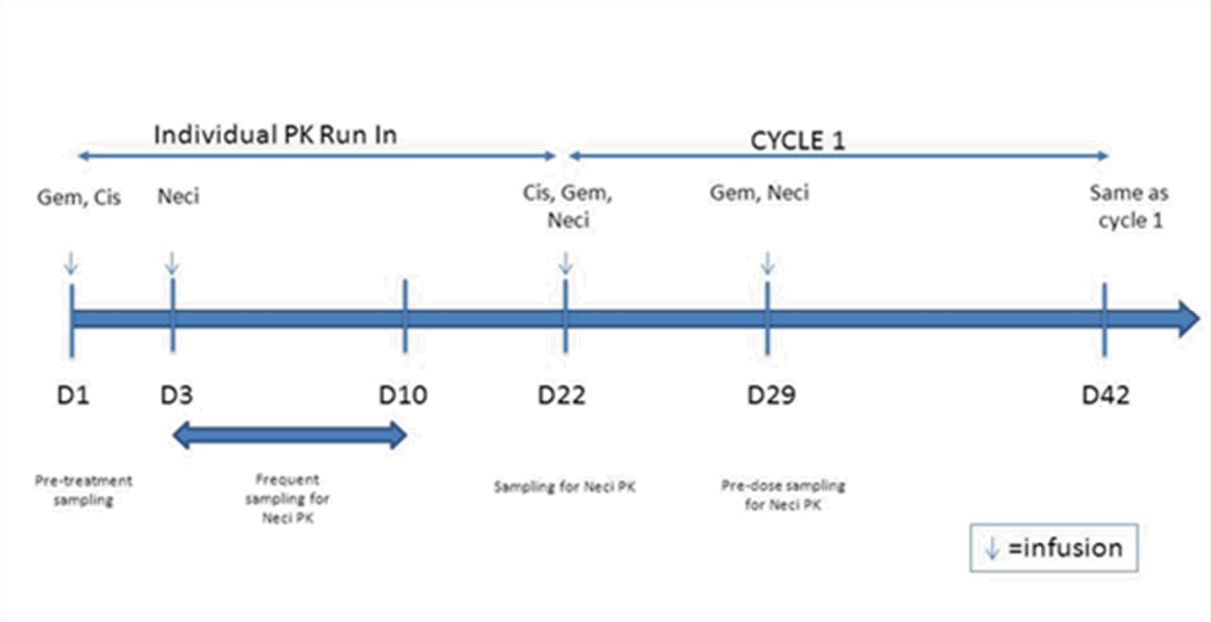
本試験は、進行癌患者約 30 例を組入れるように計画された。当初は、化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）との併用投与によるネシツムマブの薬物動態の明らかな変化がないこと、並びにネシツムマブとの併用投与による化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）の薬物動態の明らかな変化がないとする仮説を検証するための 1 つのコホート（コホート 1）のみの試験デザインであった。コホート 1 に組入れられた被験者には、プロセス C の製法による原薬の製剤を投与した。試験中に、試験デザインを変更し、新たな製法（プロセス D）による原薬の製剤によるネシツムマブの薬物動態を評価するコホート（コホート 2）を追加した。

両コホートともに、連続する 2 期（3 週間の薬物動態評価期、及び併用投与期）で構成した。薬物動態評価期の Day 1 にシスプラチン及びゲムシタビン、Day 3 にネシツムマブを被験者に単回投与した。薬物動態評価期の初回投与の 3 週間後［Day 22（±2 日）］から、併用投与期を、3 週間を 1 サイクルとして開始した。



Source: JFCJ CSR; Figure JFCJ.5.1.

図 2.7.6.3-1　試験デザイン（コホート 1）（JFCJ 試験）



Source: JFCJ CSR; Figure JFCJ.5.2.

図 2.7.6.3-2　試験デザイン（コホート 2）（JFCJ 試験）

被験者数

計画例数	：30 例
組入れ例数	：37 例（コホート 1：20 例、コホート 2：17 例）

投与例数（安全性解析対象集団） ：35 例（コホート 1：18 例、コホート 2：17 例）

主な選択基準

進行又は転移性悪性固形癌（*KRAS* 変異を有する大腸癌は除く）であることが確認されている 18 歳以上の男性及び女性患者で、標準治療が無効又は標準治療がない患者を対象とした。また、十分な肝機能、造血機能、及び腎機能を有する患者を適格例とし、治験薬のいずれかの成分により毒性のリスクが高まる可能性がある状態の患者は除外した。

治験薬の用量及び投与方法

＜ネシツムマブ＞

薬物動態評価期（コホート 1）

- プロセス C の製法のネシツムマブ製剤［16 mg/mL（800 mg/50 mL バイアル）：保存剤を含まない無菌溶液］の固定用量 800 mg を薬物動態評価期の Day 3 に静脈内投与した。

薬物動態評価期（コホート 2）

- プロセス D による原薬のネシツムマブ製剤［16 mg/mL（800 mg/50 mL バイアル）：保存剤を含まない無菌溶液］の固定用量 800 mg を薬物動態評価期の Day 3 に静脈内投与した。プロセス C に対して、プロセス D では、プロセスの一貫性改善のための軽微な変更、並びにウイルスへの安全性対策及びウイルス除去対策を更に強化するための精製工程に 2 つの変更が加えられた。プロセス C 及び D の詳細は第 2.7.1.1.1 項に示した。

併用投与期（コホート 1 及びコホート 2）

- ネシツムマブ固定用量 800 mg を各サイクル（1 サイクル 3 週間）の Day 1 及び Day 8 に静脈内投与した（コホート 1：プロセス C の製剤、コホート 2：プロセス D の製剤）。

＜ゲムシタビン＞

薬物動態評価期（コホート 1 及びコホート 2）

- ゲムシタビン 1250 mg/m^2 を薬物動態評価期の Day 1 に静脈内投与した。

併用投与期（コホート 1 及びコホート 2）

- ゲムシタビン 1250 mg/m^2 を各サイクル（1 サイクル 3 週間）の Day 1 及び Day 8 に静脈内投与した。

＜シスプラチン＞

薬物動態評価期（コホート 1 及びコホート 2）

- シスプラチン 75 mg/m^2 を薬物動態評価期の Day 1 に静脈内投与した。

併用投与期（コホート 1 及びコホート 2）

- シスプラチン 75 mg/m^2 を各サイクル（1 サイクル 3 週間）の Day 1 に静脈内投与した。

投与期間

化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）とネシツムマブの併用投与を 4 サイクル（第 1 サイクルを含む）と計画した。治療によるベネフィットがあり、治験担当医師により投与継続が妥当と判断された場合、当該被験者に対して更に 2 サイクル（合計で最大 6 サイクル）までの併用投与の継続を可能とした。

化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）の中止又は完了後、治験担当医師により適切と判断された場合、疾患進行がない被験者については、疾患進行、認容できない毒性、同意撤回、もしくは他の中止基準に該当するまで、ネシツムマブの単独投与を計画された投与スケジュールで継続可能とした。

評価項目

＜有効性＞

RECIST 第 1.1 版に基づく抗腫瘍効果

＜安全性＞

曝露、有害事象、死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の投与変更に至った有害事象、、臨床検査値、心電図

＜免疫原性＞

抗ネシツムマブ抗体（anti-drug antibody：ADA）

＜薬物動態＞

最高血清中又は血漿中濃度（C_{max}）、0 時間から最終定量可能時点（t）までの血清中濃度－時間曲線下面積（AUC；AUC_{0-t}）、0 時間から無限時間まで外挿した AUC（$AUC_{0-\infty}$）

解析方法

＜解析対象集団＞

以下の被験者を対象として解析を実施した。

- 全登録集団：文書同意が得られたすべての被験者とした。
- コホート 1 の薬物相互作用（drug-drug interactions：DDI）解析対象集団：薬物動態評価期と第 1 サイクルの Day 1 に計画された投与量の治験薬の投与を 1 回以上行い、計画された投与量における 1 つ以上の評価可能な薬物動態パラメータ（AUC_{0-t} 又は C_{max}）が得られたすべての被験者とした。
- コホート 1 の DDI 完了集団：薬物動態評価期と第 1 サイクルの Day 1 に計画された投与量の治験薬のすべての投与を行い、薬物動態評価期と第 1 サイクルのそれぞれにおいて、1 つ以上の評価可能な薬物動態パラメータ（AUC_{0-t} 又は C_{max}）が得られたすべての被験者とした。

- 薬物動態解析対象集団：薬物動態評価期（第 1 サイクルの Day 1 の投与前の薬物動態評価用試料採取を含む）に計画された投与量のネシツムマブ投与を 1 回以上行い、計画された投与量における 1 つ以上の評価可能な薬物動態パラメータ（AUC_{0-t} 又は C_{max}）が得られたすべての被験者とした。
- 安全性解析対象集団：いずれかの治験薬をいずれかの投与量で投与したすべての被験者とした。

＜被験者数の設定根拠＞

コホート 1

被験者数は、統計学的な被験者数の算定に基づくものではなく、薬物動態評価期及び第 1 サイクルのネシツムマブ、ゲムシタビン及びシスプラチン濃度の記述統計量の比較を行うために十分な被験者数として設定した。なお、3 例の脱落を考慮して、約 15 例の被験者の組入れを計画した。脱落例が 3 例以上となった場合、DDI 完了集団を 12 例以上にするため、更に被験者を組入れることとした。

コホート 2

被験者数は、統計学的な被験者数の算定に基づくものではなく、薬物動態評価期でのネシツムマブ（プロセス C 及びプロセス D による原薬の製剤）の薬物動態の記述統計量の算出を行うために十分な被験者数として設定した。なお、15 例以上の薬物動態評価期（第 1 サイクルの Day 1 の投与前の薬物動態評価用試料採取を含む）の完了例（薬物動態解析対象集団）を確保するために十分な被験者数を組入れることとした。

＜有効性＞

有効性の解析は安全性解析対象集団を対象とし、腫瘍縮小効果を評価した。

＜安全性＞

安全性の解析は安全性解析対象集団を対象とした。

有害事象は、治験担当医師による報告用語を ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activates：MedDRA） 第 16.0 版の器官別大分類及び基本語に分類し、集計した。重症度は、治験担当医師が判定した NCI-CTCAE 第 4.0 版の最悪グレードに基づいて集計した。治験薬との関連性は別途要約した。

また、治験薬の投与中止に至った有害事象、死亡、重篤な有害事象、有害事象などの安全性に関連する結果を要約した。

＜薬物相互作用／薬物動態解析＞

ネシツムマブ、ゲムシタビン及びシスプラチンの薬物動態パラメータをノンコンパートメント法により算出し、要約した（コホート 1）。薬物動態評価期（ゲムシタビン＋シスプラチン、又はネシツムマブ単独投与）と第 1 サイクル（ネシツムマブとゲムシタビン＋シスプラチン併用投与）におけるネシツムマブ、ゲムシタビン及びシスプラチンの C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何

平均値の比及びその 90%信頼区間を算出した。プロセス C 及びプロセス D による原薬の製剤を投与したときのネシツムマブの薬物動態パラメータは、コホートごとに評価し、記述統計量を示した。

＜免疫原性＞

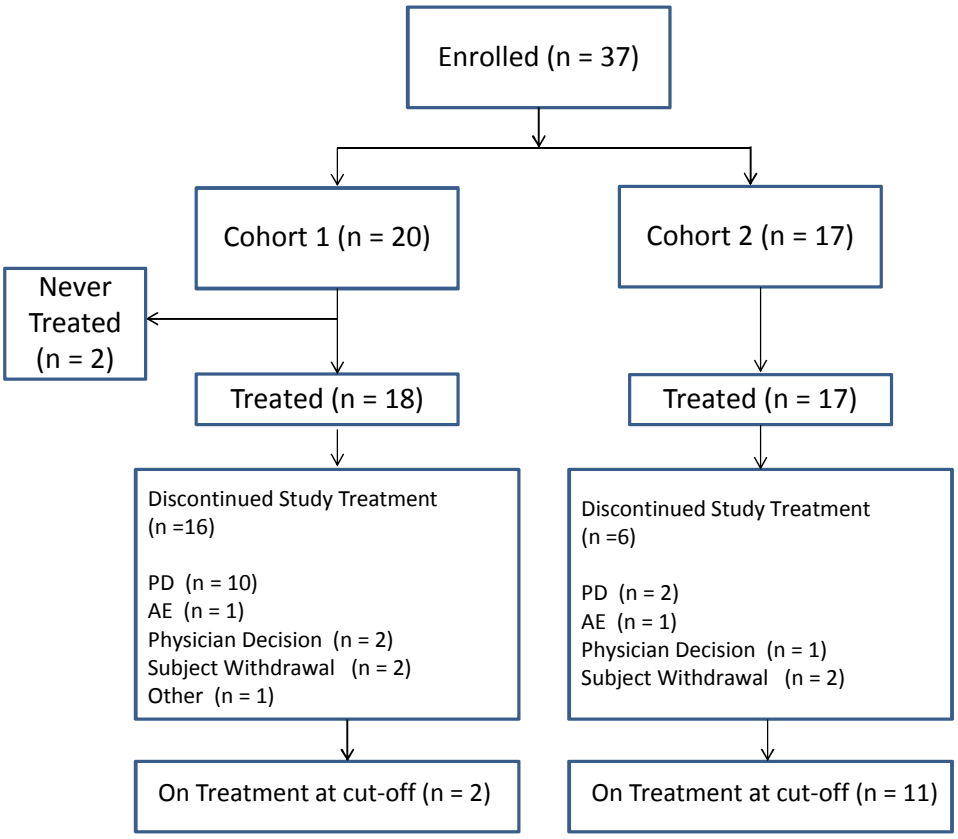
ADA の発現割合を表に示した。

2.7.6.3.2　試験成績

2.7.6.3.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団

データカットオフ時点の被験者の内訳を図 2.7.6.3-3 及び表 2.7.6.3-1 に示す。

本試験では、コホート 1 に 20 例、コホート 2 に 17 例の計 37 例の被験者が組入れられた。このうち、コホート 1 の 18 例、コホート 2 の 17 例に治験薬を投与した。コホート 1 の 2 例はそれぞれ同意撤回、病状悪化により治験を中止し、治験薬投与を行わなかった。データカットオフ日の時点で、コホート 1 の 16 例（88.9%）及びコホート 2 の 6 例（35.3%）が投与を中止していた。コホート 1 で最も多かった投与中止の理由は疾患進行であった（10 例、55.6%）。コホート 1 及びコホート 2 の各 1 例が有害事象のため治験を中止した。



Source: JFCJ CSR; Figure JFCJ.6.1.

図 2.7.6.3-3　被験者の内訳（JFCJ 試験）

表 2.7.6.3-1 被験者の内訳（安全性解析対象集団 ー JFCJ 試験）

	Cohort 1 Number of Patients (%) N=18	Cohort 2 Number of Patients (%) N=17	Overall Number of Patients (%) N=35
Treated	18 (100)	17 (100)	35 (100)
On-Treatment[a]	2 (11.1)	11 (64.7)	13 (37.1)
Off-Treatment	16 (88.9)	6 (35.3)	22 (62.9)
Reasons for Discontinuation of Study Treatment			
Adverse Event	1 (5.6)	1 (5.9)	2 (5.7)
Physician Decision	2 (11.1)	1 (5.9)	3 (8.6)
Progressive Disease - Radiographically Documented	9 (50.0)	1 (5.9)	10 (28.6)
Progressive Disease - Symptomatic Deterioration	1 (5.6)	1 (5.9)	2 (5.7)
Withdrawal by Subject	2 (11.1)	2 (11.8)	4 (11.4)
Other	1 (5.6)	0	1 (2.9)

Abbreviations: N = number of randomized patients.
[a] As of data cutoff date [redacted]2013.
Source: JFCJ CSR; Table JFCJ.6.1.

2.7.6.3.2.2 被験者背景

ベースラインの人口統計学的特性を表 2.7.6.3-2 に示す。

本試験で治験薬を投与された被験者は、男性 14 例（40.0%、コホート 1 及びコホート 2：各 7 例）及び女性 21 例（60.0%、コホート 1：11 例、コホート 2：10 例）であった。年齢の中央値は、コホート 1 が 56.5 歳（23～77 歳）、コホート 2 が 61.0 歳（19～76 歳）であった。被験者の大部分は 65 歳以下であった［コホート 1：13 例（72.2%）、コホート 2：13 例（76.5%）］。すべての被験者で、米国東海岸癌臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group：ECOG）の Performance Status（PS）が 0 又は 1 であった。また、被験者の大部分（94.3%）が全身治療の治療歴を有していた。

表 2.7.6.3-2 ベースラインの人口統計学的特性（安全性解析対象集団 ー JFCJ 試験）

	Cohort 1	Cohort 2	Overall
	Number of Patients (%) N=18	Number of Patients (%) N=17	Number of Patients (%) N=35
Sex (%)			
Male	7 (38.9)	7 (41.2)	14 (40.0)
Female	11 (61.1)	10 (58.8)	21 (60.0)
Race (%)			
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Asian	1 (5.6)	0	1 (2.9)
Black or African American	0	3 (17.6)	3 (8.6)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
White	17 (94.4)	14 (82.4)	31 (88.6)
Other	0	0	0
Multiple	0	0	0
Ethnicity (%)			
Hispanic or Latino	1 (5.6)	1 (5.9)	2 (5.7)
Non Hispanic or Latino	17 (94.4)	16 (94.1)	33 (94.3)
Age (years)			
N	18	17	35
Mean (Standard Deviation)	55.3 (15.54)	58.2 (13.84)	56.7 (14.59)
Median	56.5	61.0	59.0
Min – Max	23 – 77	19 – 76	19 – 77
ECOG PS (%)			
0	9 (50.0)	7 (41.2)	16 (45.7)
1	9 (50.0)	10 (58.8)	19 (54.3)
>=2	0	0	0

Abbreviations: ECOG PS = eastern cooperative oncology group performance status; N = number of randomized patients.
Source: JFCJ CSR; Table JFCJ.6.3.

2.7.6.3.2.3 薬物動態

2.7.6.3.2.3.1 薬物相互作用の解析（コホート 1）

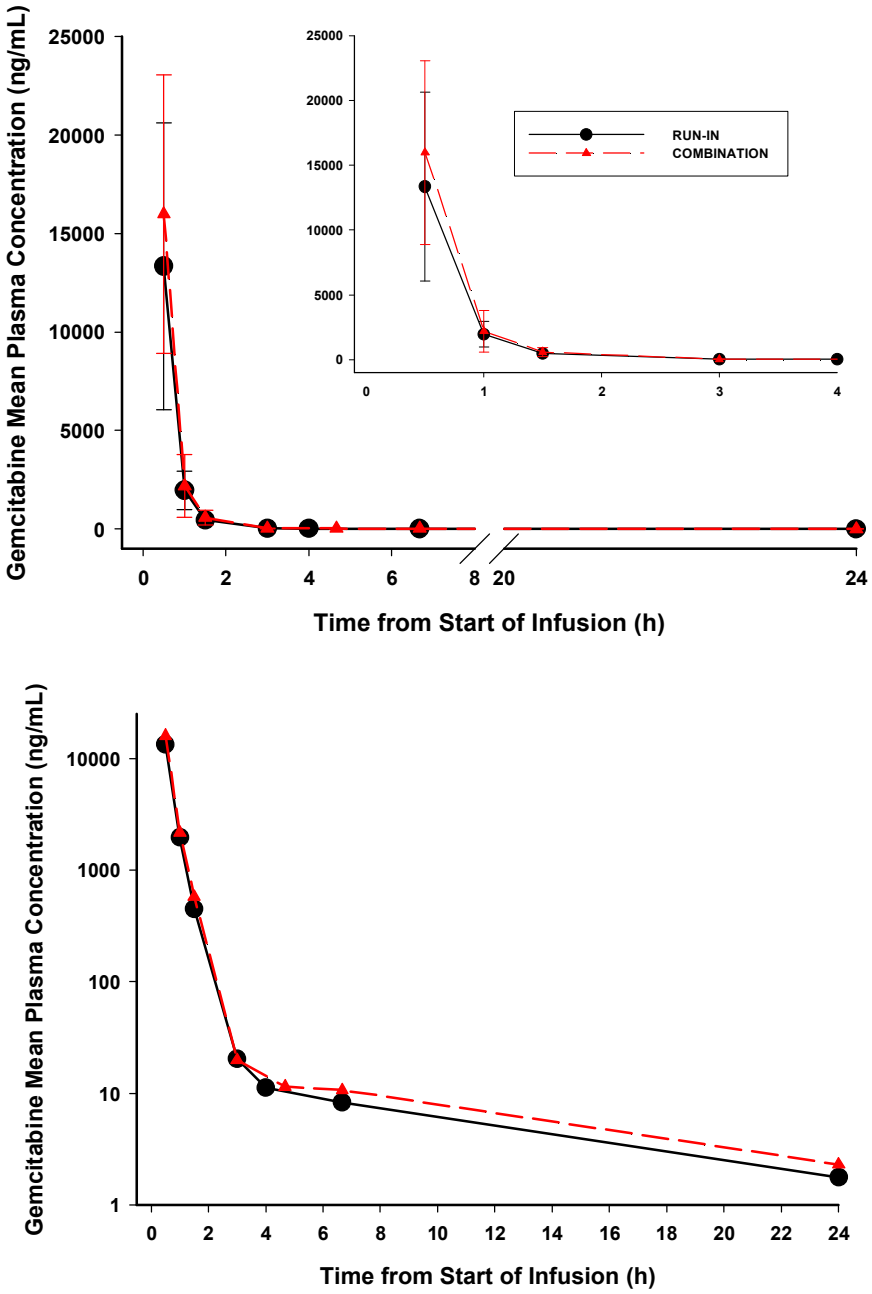
血漿中ゲムシタビン濃度、血漿中シスプラチン濃度及び血清中ネシツムマブ濃度の平均値の推移を、それぞれ図 2.7.6.3-4、図 2.7.6.3-5 及び図 2.7.6.3-6 に示す。ゲムシタビン、シスプラチン及びネシツムマブの薬物動態パラメータを、それぞれ表 2.7.6.3-3、表 2.7.6.3-5 及び表 2.7.6.3-7 に示す。また、ゲムシタビン、シスプラチン及びネシツムマブについて、ゲムシタビン＋シスプラチン投与時又はネシツムマブ単独投与時と、ゲムシタビン＋シスプラチンとネシツムマブ併用投与時の薬物動態パラメータの比較を、それぞれ表 2.7.6.3-4、表 2.7.6.3-6 及び表 2.7.6.3-8 に示す。

ゲムシタビンの用量で補正した $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比及び 90%信頼区間は、それぞれ 1.184（90%信頼区間：0.960～1.459）及び 1.657（90%信頼区間：1.182～2.323）であった。薬物動態評価期及び併用投与期における血漿中ゲムシタビン濃度の平均値及び個別値の推移は、ほぼ同様であったことから、最小二乗幾何平均値の比が 1 よりも大きかったことに関しては、薬物動態評価期と併用投与期で C_{max} の差が大きかった 2 例の結果が寄与していると考えられた。薬物動態評価期と併用投与期のゲムシタビンの AUC の差は、併用投与期での消失相の AUC_{6-24} の増加（約 18%）ではなく、分布相の AUC_{0-3} の顕著な増加（約 40%）に起因するもの

であり、ネシツムマブとの併用投与による薬物相互作用の可能性が低いことを支持するものであった。

シスプラチンの用量で調整した AUC_{0-5} 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比及び 90%信頼区間は、それぞれ 1.105（90%信頼区間：1.063～1.148）及び 1.179（90%信頼区間：1.110～1.252）であった。この結果より、ネシツムマブとシスプラチンの併用投与により、シスプラチンの薬物動態が変化する、又は臨床的に重要な薬物相互作用が生じる可能性が低いことが示唆された。

ネシツムマブの AUC_{0-168} 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比及び 90%信頼区間は、それぞれ 1.077（90%信頼区間：0.988～1.174）及び 1.193（90%信頼区間：1.090～1.305）であった。この結果より、ゲムシタビン＋シスプラチンとネシツムマブの併用投与により、ネシツムマブの薬物動態が変化する、又は臨床的に重要な薬物相互作用が生じる可能性が低いことが示唆された。



upper panel‐linear scale, lower panel‐semi-log scale. The inset figure represents first 4 hours of the profiles.
Source: JFCJ CSR; Figure JFCJ.7.1.

図 2.7.6.3-4　ゲムシタビン 1250 mg/m2 を薬物動態評価期の Day 1 に 30 分かけて静脈内投与したとき（N=18）及び併用投与期の第 1 サイクルの Day 1 のネシツムマブ投与後に 30 分かけて静脈内投与したとき（N=12）の血漿中ゲムシタビン濃度－時間推移（平均値±標準偏差）（JFCJ 試験）

表 2.7.6.3-3 ゲムシタビン 1250 mg/m2 を薬物動態評価期の Day 1 及び併用投与期の第 1 サイクルの Day 1 に 30 分かけて静脈内投与したときのゲムシタビンの薬物動態パラメータの要約（DDI 解析対象集団 － JFCJ 試験）

	Geometric Mean (CV%)	
Parameter	**Gemcitabine (Day 1, Run-in) N=18**	**Gemcitabine (Day 1, Cycle 1, Combination) N=12**
C_{max} (ng/mL)	11500 [c] (69)	18500 [e] (44)
Dose Normalized C_{max} (ng/mL/mg)	4.83 [c] (66)	7.87 [e] (43)
t_{max} [a] (h)	0.50 [c] (0.42-0.92)	0.45 [e] (0.33-0.58)
$t_{1/2}$ [b] (h)	7.59 [d] (5.29-12.0)	7.74 [f] (4.35-13.6)
$AUC_{(0-\infty)}$ (ng*h/mL)	6490 [d] (47)	7890 [f] (37)
Dose Normalized $AUC_{(0-\infty)}$ (ng*h/mL/mg)	2.72 [d] (45)	3.32 [f] (33)
CL (mL/h)	368000 [d] (45)	301000 [f] (33)
V_{ss} (mL)	259000 [d] (69)	188000 [f] (44)
V_z (mL)	4030000 [d] (42)	3360000 [f] (24)

Abbreviations: $AUC_{(0-\infty)}$ = area under the plasma concentration versus time curve from time zero extrapolated to infinity; C_{max} = maximum plasma drug concentration; CL = Clearance; CV% = percentage coefficient of variation; N = number of patients who had data for calculation of at least 1 pharmacokinetic parameter; $t_{1/2}$ = terminal half-life; t_{max} = time of maximum plasma drug concentration; V_z = volume of distribution in the terminal phase; V_{ss} = volume of distribution at steady state following intravenous administration.

[a] Median (range).

[b] Geometric mean (range).

[c] 4 patients had their C_{max} sample collected (or t_{max}) before the end of infusion.

[d] n=17, for one patient Kel dependent parameters were not calculated because not enough data was available in terminal phase

[e] 6 patients had their C_{max} sample collected (or t_{max}) before the end of infusion.

[f] n=9, Kel dependent parameters were not calculated for 2 patients because of not enough measurable concentrations in the elimination phase and for one patient because of atypical apparent terminal phase (very low r^2).

Source: JFCJ CSR; Table JFCJ.7.1.

表 2.7.6.3-4　ゲムシタビン＋シスプラチン投与時と、ゲムシタビン＋シスプラチンとネシツムマブ併用投与時のゲムシタビンの薬物動態パラメータの比較（DDI 解析対象集団 ― JFCJ 試験）

Primary Analysis of the Pharmacokinetic Parameters of Gemcitabine　　Page 1 of 1
DDI Evaluable Population　　[redacted]20[redacted]
CP11-1115/14X-IE-JFCJ　　PD - PM

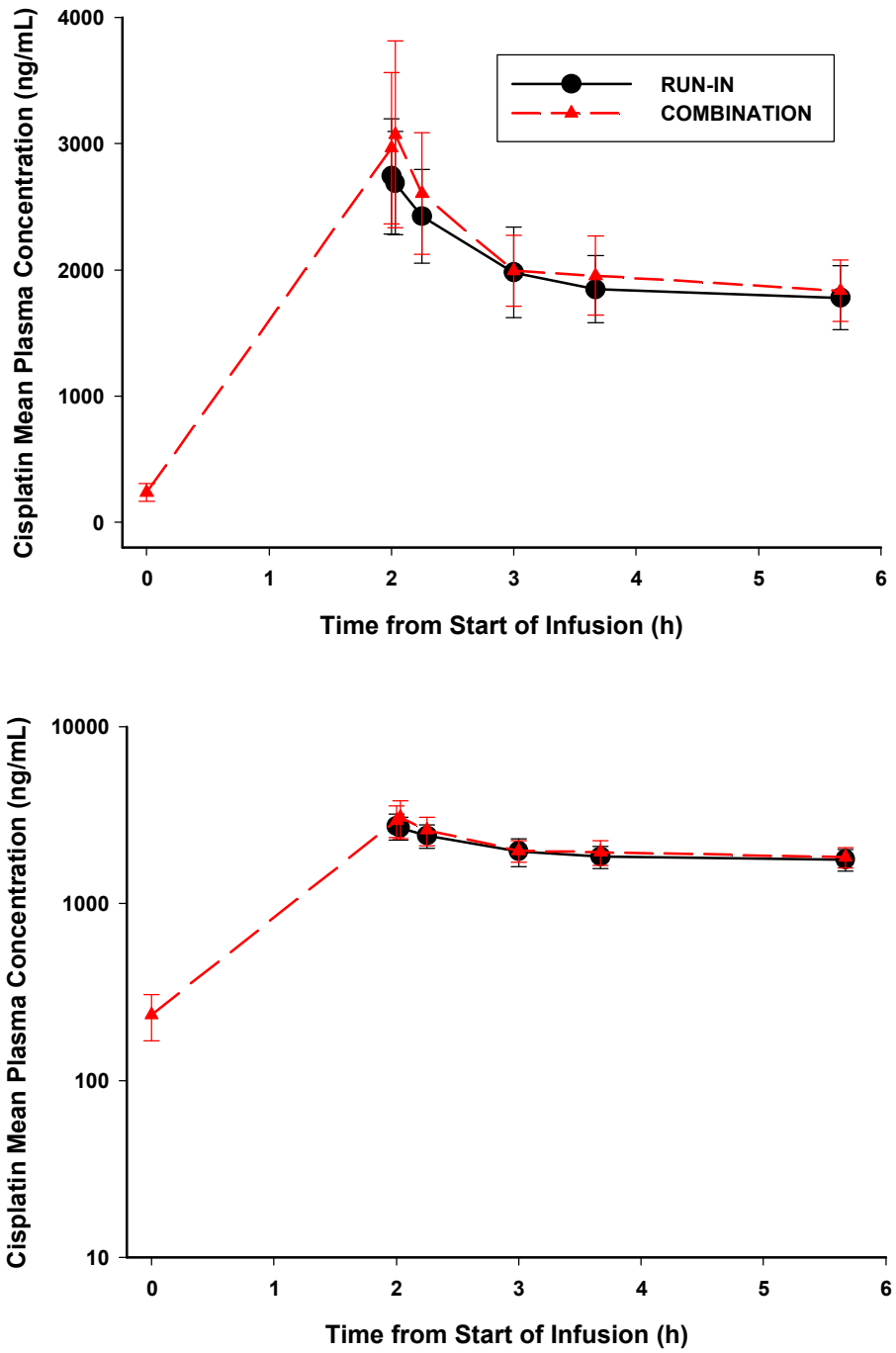
	Gemcitabine-Cisplatin + Necitumumab (test) in Cycle 1		Gemcitabine-Cisplatin (reference) in PK Run-in Period		Ratio of Geometric Least Square Means	90% CI for the Ratio	
	N	Geometric Least Square Means (90% CI)	N	Geometric Least Square Means (90% CI)	Gemcitabine-Cisplatin + Necitumumab : Gemcitabine-Cisplatin	Lower	Upper
AUC(0-24)_DC (h*ng/mL/mg)	9	3.2 (2.6, 4.0)	17	2.7 (2.3, 3.2)	1.185	(0.961	- 1.461)
AUC(0-inf)_DC (h*ng/mL/mg)	9	3.3 (2.6, 4.0)	17	2.8 (2.3, 3.2)	1.184	(0.960	- 1.459)
Cmax_DC (ng/mL/mg)	12	8.0 (6.1, 10.5)	18	4.8 (3.9, 6.0)	1.657	(1.182	- 2.323)

Model: Log(PK) = PATIENT + TREATMENT + RANDOM ERROR

Abbreviations: CI = confidence interval; DC = Dose Corrected; DDI = drug-drug interaction; N = number of patients within specified category; PK = pharmacokinetic.
AUC(0-24)_DC is the dose-normalized area under the plasma concentration curve from start of Gemcitabine administration up to 24 hours.
AUC(0-inf)_DC is the dose-normalized AUC(0-inf).
Cmax_DC is the dose-normalized Cmax.

[redacted]

The output is based on data extracted on [redacted]20[redacted] applying a data cut-off date of [redacted]2013.
Source: JFCJ CSR; Table JFCJ.7.2.



upper panel – linear scale, lower panel – semi-log scale.
Source: JFCJ CSR; Figure JFCJ.7.3.

図 2.7.6.3-5　シスプラチン 75 mg/m^2 を薬物動態評価期の Day 1 に 120 分かけて静脈内投与したとき（N=18）及び併用投与期の第 1 サイクルの Day 1 のネシツムマブ投与後に 120 分かけて静脈内投与したとき（N=12）の血漿中シスプラチン濃度－時間推移
（平均値±標準偏差）（JFCJ 試験）

表 2.7.6.3-5　シスプラチン 75 mg/m2 を薬物動態評価期の Day 1 及び併用投与期の第 1 サイクルの Day 1 に 120 分かけて静脈内投与したときのシスプラチンの薬物動態パラメータの要約（DDI 解析対象集団 － JFCJ 試験）

	Geometric Mean (CV%)	
Parameter	**Cisplatin (Day 1, Run-in) N=18**	**Cisplatin (Day 1, Cycle 1, Combination) N=12**
C_{max} (ng/mL)	2750 [c] (15)	3130 [e] (21)
Dose Normalized C_{max} (ng/mL/mg)	19.2 [c] (21)	22.1 [e] (30)
t_{max} [a] (h)	2.03 [c] (1.93-2.25)	1.97 [e] (1.75-2.20)
$AUC_{(0-5)}$ (ng*h/mL)	8740 [d] (14)	9530 [e] (16)
Dose Normalized $AUC_{(0-5)}$ (ng*h/mL/mg)	61.5 [d] (20)	67.3 (24)

Note: In all patients extrapolated AUC was greater than 30% hence Kel dependent parameters were not reported

Abbreviations: $AUC_{(0-5)}$ = area under the plasma concentration versus time curve from time zero to 5 hours; C_{max} = maximum plasma drug concentration; CV% = percentage coefficient of variation; N = number of subjects who had data for calculation of at least 1 pharmacokinetic parameter; t_{max} = time of maximum plasma drug concentration.

[a] Median (range).

[b] Geometric mean (range).

[c] 2 patients had their C_{max} sample collected (or t_{max}) before the end of infusion.

[d] n =17 (One patient had last PK sample collected prior to 5 hours).

[e] 3 patients had their C_{max} sample collected (or t_{max}) before the end of infusion.

Source: JFCJ CSR; Table JFCJ.7.3.

表 2.7.6.3-6　ゲムシタビン＋シスプラチン投与時と、ゲムシタビン＋シスプラチンとネシツムマブ併用投与時のシスプラチンの薬物動態パラメータの比較（DDI 解析対象集団 ― JFCJ 試験）

Primary Analysis of the Pharmacokinetic Parameters of Cisplatin　　Page 1 of 1
DDI Evaluable Population　　[redacted]20[redacted]
CP11-1115/14X-IE-JFCJ　　PD - PM

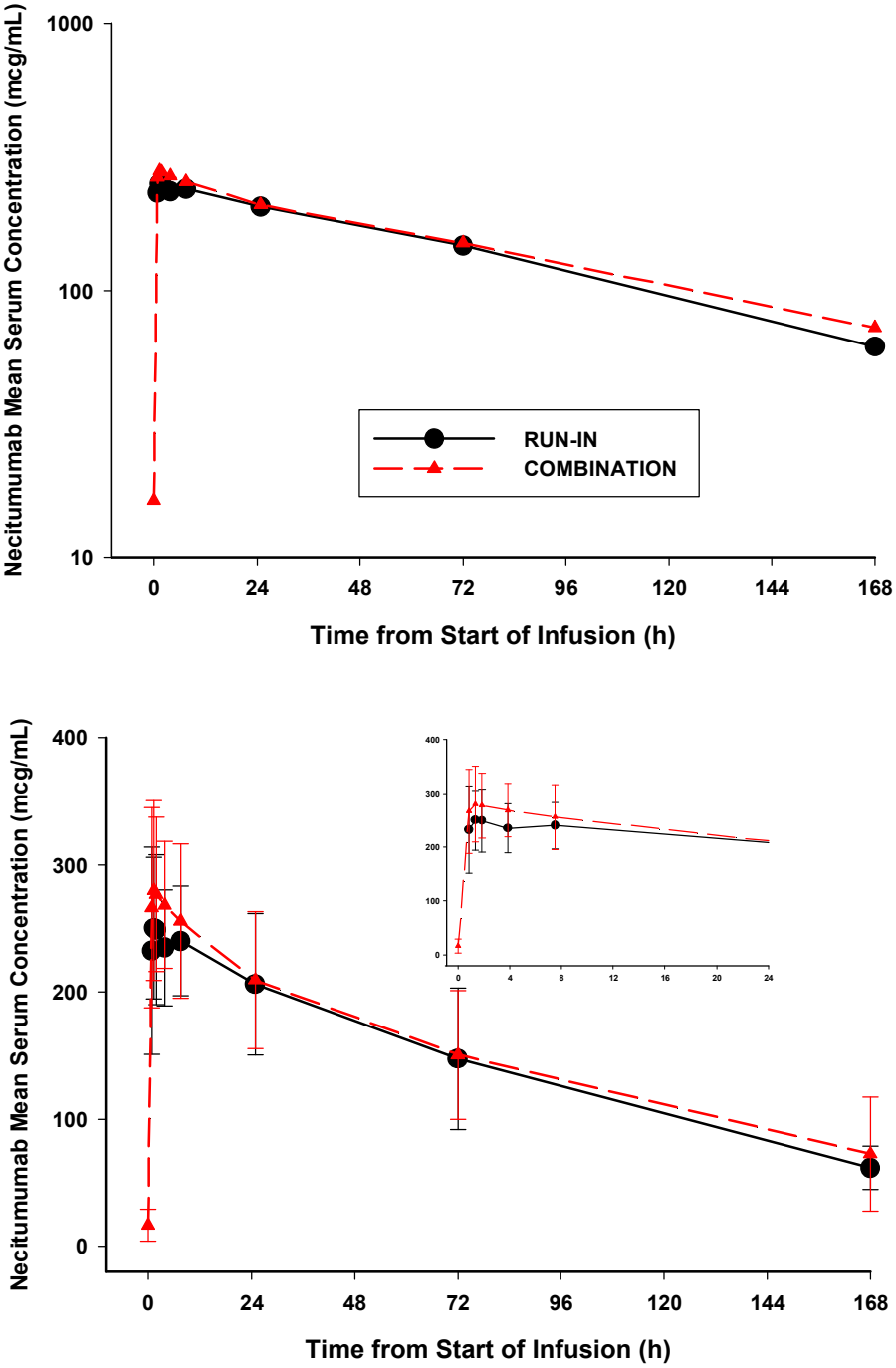
	Gemcitabine-Cisplatin + Necitumumab (test) in Cycle 1		Gemcitabine-Cisplatin (reference) in PK Run-in Period		Ratio of Geometric Least Square Means	90% CI for the Ratio	
	N	Geometric Least Square Means (90% CI)	N	Geometric Least Square Means (90% CI)	Gemcitabine-Cisplatin + Necitumumab : Gemcitabine-Cisplatin	Lower	Upper
AUC(0-5)_DC (h*ng/mL/mg)	12	68.2 (62.8, 74.1)	17	61.7 (57.0, 66.9)	1.105	(1.063 -	1.148)
Cmax_DC (ng/mL/mg)	12	22.7 (20.5, 25.0)	18	19.2 (17.5, 21.1)	1.179	(1.110 -	1.252)

Model: Log(PK) = PATIENT + TREATMENT + RANDOM ERROR

Abbreviations: CI = confidence interval; DC = Dose Corrected; DDI = drug-drug interaction; N = number of patients within specified category; NA = not applicable; PK = pharmacokinetic.
AUC(0-5)_DC is the dose-normalized area under the plasma concentration curve from start of Cisplatin administration up to 5 hours.
Cmax_DC is the dose-normalized Cmax.

[redacted]

The output is based on data extracted on [redacted]20[redacted] applying a data cut-off date of [redacted]2013.
Source: JFCJ CSR; Table JFCJ.7.4.



upper panel – linear scale, lower panel – semi-log scale. The inset figure represents first 24 hours of the profiles
Source: JFCJ CSR; Figure JFCJ.7.5.

図 2.7.6.3-6　ネシツムマブ 800 mg を薬物動態評価期の Day 3（N=18）及び併用投与期の第 1 サイクルの Day 1（N=12）に約 60 分かけて静脈内投与したときの血清中ネシツムマブ濃度－時間推移（平均値±標準偏差）（JFCJ 試験）

表 2.7.6.3-7 ネシツムマブ 800 mg を薬物動態評価期の Day 3 及び併用投与期の第 1 サイクルの Day 1 に約 60 分かけて静脈内投与したときのネシツムマブの薬物動態パラメータの要約（DDI 解析対象集団、コホート 1 － JFCJ 試験）

	Geometric Mean (CV%)	
Parameter	**Necitumumab (Day 3, Run-in) N=18**	**Necitumumab (Day 1, Cycle 1, Combination) N=12**
C_{max} (μg/mL)	277 (22)	315 (23)
t_{max}[a] (h)	1.54 (0.83-7.50)	1.60 (0.87-7.50)
$t_{1/2}$[b] (h)	117[c] (70.1-185)	75.5[d] (62.6-96.1)
$AUC_{(0-\infty)}$ (μg*h/mL)	33800[c] (33)	26400[d] (30)
$AUC_{(0-168)}$ (μg*h/mL)	21900 (24)	22900[e] (34)
CL (L/h)	0.0237[c] (33)	0.0303[d] (30)
V_{ss} (L)	3.79[c] (22)	3.28[d] (32)
V_z (L)	4.00[c] (23)	3.30[d] (34)

Abbreviations: $AUC_{(0-\infty)}$ = area under the serum concentration versus time curve from time zero extrapolated to infinity; $AUC_{(0-168)}$ = area under the plasma concentration versus time curve from time zero to 168 hours; C_{max} = maximum serum drug concentration; CL = Clearance; CV% = percentage coefficient of variation; N = number of subjects who had data for calculation of at least 1 pharmacokinetic parameter; $t_{1/2}$ = terminal half-life; t_{max} = time of maximum serum drug concentration; V_z = volume of distribution in the terminal phase; V_{ss} = volume of distribution at steady state following intravenous administration.

[a] Median (range).

[b] Geometric mean (range).

[c] n=14, for 4 patients Kel dependent parameters were not calculated because not enough concentration data was available in terminal phase.

[d] n=8, for 3 patients, extrapolated AUC was greater than 30% hence Kel dependent parameters were not reported, for one patient, data after 72 hour time-point was not available.

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

Source: JFCJ CSR; Table JFCJ.7.5.

表 2.7.6.3-8　ネシツムマブ単独投与時と、ゲムシタビン＋シスプラチンとネシツムマブ併用投与時のネシツムマブの薬物動態パラメータの比較（DDI 解析対象集団 ― JFCJ 試験）

Primary Analysis of the Pharmacokinetic Parameters of Necitumumab　　Page 1 of 1
DDI Evaluable Population　　[redacted]20[redacted]
CP11-1115/14X-IE-JFCJ　　PD - PM

	Gemcitabine-Cisplatin + Necitumumab (test) in Cycle 1		Necitumumab Alone (reference) in PK Run-in Period		Ratio of Geometric Least Square Means	90% CI for the Ratio	
	N	Geometric Least Square Means (90% CI)	N	Geometric Least Square Means (90% CI)	Gemcitabine-Cisplatin + Necitumumab : Necitumumab Alone	Lower	Upper
AUC(0-168) (h*ug/mL)	11	23542.6 (20956.6, 26447.7)	18	21864.0 (19670.0, 24302.8)	1.077	(0.988	- 1.174)
Cmax (ug/mL)	12	329.8 (298.0, 364.9)	18	276.5 (252.8, 302.4)	1.193	(1.090	- 1.305)

Model: Log(PK) = PATIENT + TREATMENT + RANDOM ERROR

Abbreviations: CI = confidence interval; DDI = drug-drug interaction; N = number of patients within specified category;
PK = pharmacokinetic.
AUC(0-168) is the area under the serum concentration curve from start of Necitumumab administration up to 168 hours.

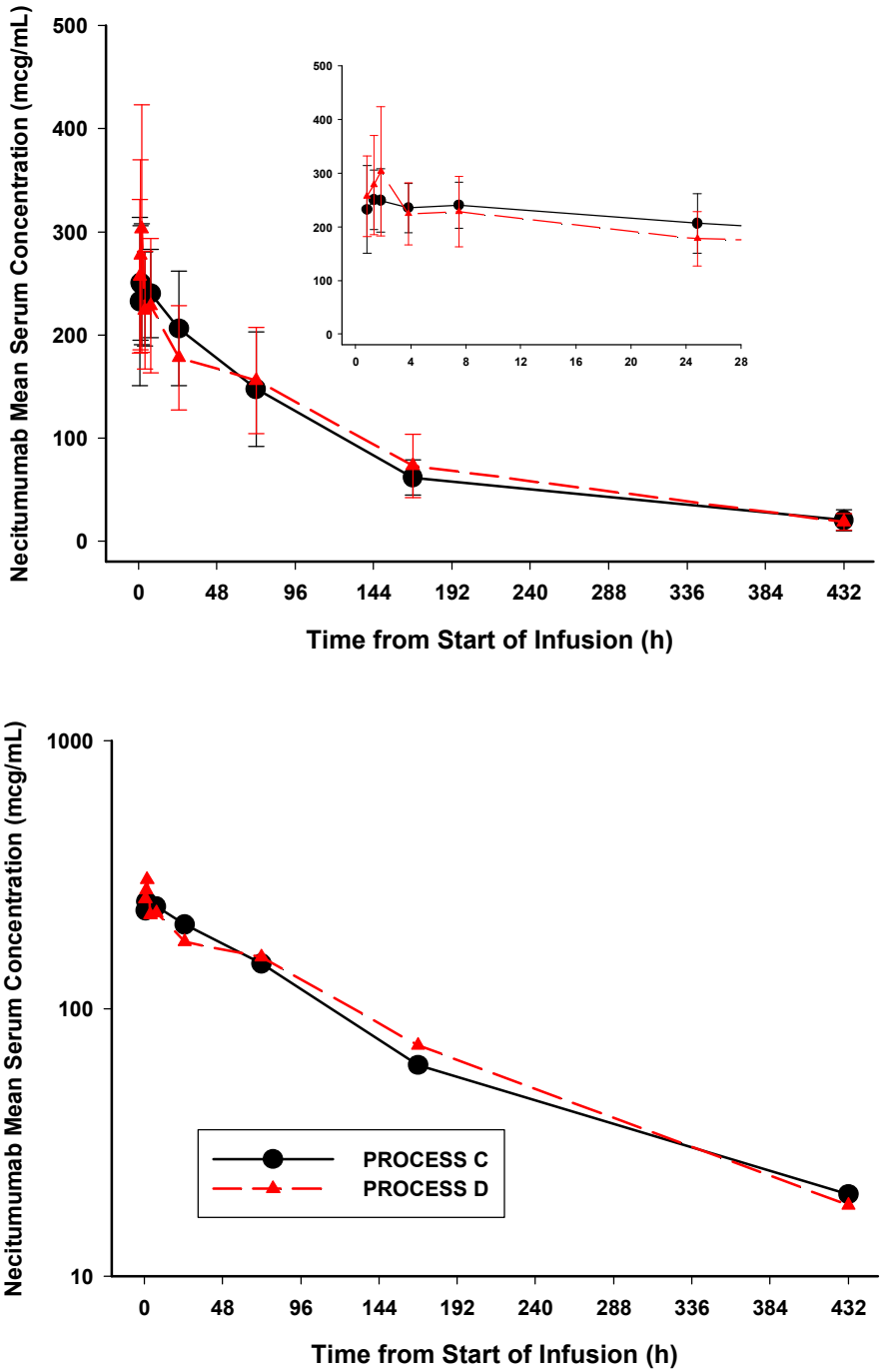
[redacted]

The output is based on data extracted on [redacted]20[redacted] applying a data cut-off date of [redacted]2013.
Source: JFCJ CSR; Table JFCJ.7.6.

2.7.6.3.2.3.2　　プロセス C とプロセス D の比較結果

プロセス C 及びプロセス D による原薬の製剤を投与したときの血清中ネシツムマブ濃度－時間推移を図 2.7.6.3-7 に示す。薬物動態評価期に薬物動態パラメータが算出可能であったコホート 1 及びコホート 2 のすべての被験者の、プロセス C 及びプロセス D による原薬の製剤を投与したときのネシツムマブの薬物動態パラメータの記述統計量を表 2.7.6.3-9 に示す。また、プロセス C 及びプロセス D の製法の製剤を投与したときのネシツムマブの C_{max} 及び AUC の比較結果を表 2.7.6.3-10 に示す。

プロセス C 及びプロセス D による原薬の製剤を投与したときの血清中ネシツムマブ濃度－時間推移は、各時点の標準偏差が重なっており、分布及び消失パターンは同様であった。プロセス C 及びプロセス D による原薬の製剤投与時の C_{max}、AUC_{0-8}、AUC_{0-24}、AUC_{0-168}、AUC_{0-450} の個別値の分布及び平均値は同様であった。



upper panel – linear scale, lower panel – semi-log scale). The inset figure represents first 24 hours of the profiles.
Source: JFCJ CSR; Figure JFCJ.7.7.

図 2.7.6.3-7　プロセス C 及びプロセス D による原薬の製剤を投与したときの血清中ネシツムマブ濃度－時間推移（JFCJ 試験）

表 2.7.6.3-9 コホート 1 及びコホート 2 の薬物動態評価期の Day 3 にプロセス C 又はプロセス D による原薬のネシツムマブ製剤 800 mg を約 60 分かけて静脈内投与したときのネシツムマブの薬物動態パラメータの要約（JFCJ 試験）

Parameter	Necitumumab (Day 3, Run-in, Cohort 1) N=18	Necitumumab (Day 3, Run-in, Cohort 2) N=17	Necitumumab (Overall, Cohorts 1 and 2) N=35
C_{max} (µg/mL)	277 (22)	300 [e] (36)	288 (29)
t_{max} [a] (h)	1.54 (0.83-7.50)	1.33 [e] (0.80-7.85)	1.33 (0.80-7.85)
$t_{1/2}$ [b] (h)	117 [c] (70.1-185)	128 [f] (74.3-201)	122 [i] (70.1-201)
$AUC_{(0-\infty)}$ (µg*h/mL)	33800 [c] (33)	35500 [f] (35)	34600 [j] (33)
$AUC_{(0-8)}$ (µg*h/mL	1790 (18)	1810 [g] (27)	1800 [i] (22)
$AUC_{(0-24)}$ (µg*h/mL	5270 (21)	4950 [g] (26)	5110 [i] (23)
$AUC_{(0-168)}$ (µg*h/mL)	21900 (24)	21600 [h] (30)	21700 [k] (27)
$AUC_{(0-450)}$ (µg*h/mL)	31300 [d] (28)	32000 [f] (33)	31600 [l] (30)
CL (L/h)	0.0237 [c] (33)	0.0225 [f] (35)	0.0231 [J] (33)
V_{ss} (L)	3.79 [c] (22)	4.05 [f] (35)	3.92 [J] (28)
V_z (L)	4.00 [c] (23)	4.17 [f] (38)	4.08 [i] (31)

Abbreviations: AUC = area under the serum concentration versus time curve; $AUC_{(0-\infty)}$ = AUC from time zero extrapolated to infinity; $AUC_{(0-8)}$ = AUC from time zero extrapolated to 8 hours; $AUC_{(0-24)}$ = AUC from time zero extrapolated to 24 hours; $AUC_{(0-168)}$ = AUC from time zero extrapolated to 168 hours; $AUC_{(0-450)}$ = AUC from time zero extrapolated to 450 hours; C_{max} = maximum serum drug concentration; CL = Clearance; N = number of subjects who had data for calculation of at least 1 pharmacokinetic parameter; $t_{1/2}$ = terminal half-life; t_{max} = time of maximum serum drug concentration; V_{ss} = volume of distribution at steady state following intravenous administration; V_z = volume of distribution in the terminal phase.

[a] Median (range).

[b] Geometric mean (range).

[c] n=14, for 4 patients Kel dependent parameters were not calculated because not enough concentration data was available in terminal phase.

[d] n=15.

[e] One patient had their C_{max} sample collected (or t_{max}) before the end of infusion.

[f] n=14, not enough data-points were available for calculation of parameter for 3 patients.

[g] n=16, not enough data-points were available for calculation of parameter for 1 patient.

[h] n=15, not enough data-points were available for calculation of parameter for 2 patients.

[i] n=34.

[j] n=28.

[k] n=33.

[l] n=29.

Source: JFCJ CSR; Table JFCJ.7.7.

表 2.7.6.3-10 プロセス C 及びプロセス D による原薬投与時のネシツムマブの Cmax 及び AUC の比較（JFCJ 試験）

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

Abbreviations: AUC = area under the serum concentration; $AUC_{0\text{-}8h}$ = AUC from time zero extrapolated to 8 hours; $AUC_{0\text{-}24h}$ = AUC from time zero extrapolated to 24 hours; $AUC_{0\text{-}168h}$ = AUC from time zero extrapolated to 168 hours; $AUC_{0\text{-}450h}$ = AUC from time zero extrapolated to 450 hours; CI = confidence interval; C_{max} = maximum serum drug concentration; CV % = percentage coefficient of variation; h = hour.

Source: JFCJ CSR; Table JFCJ.7.8.

2.7.6.3.2.4 有効性

安全性解析対象集団の腫瘍縮小効果の要約を表 2.7.6.3-11 に示す。

部分奏効（partial response：PR）がコホート 1 の 3 例（16.7%）及びコホート 2 の 1 例（5.9%）に認められた。コホート 1 の 10 例（55.6%）及びコホート 2 の 8 例（47.1%）に安定（stable disease：SD）が認められた。奏効率は、コホート 1 及びコホート 2 でそれぞれ 16.7%（95%信頼区間：3.6～41.4）及び 5.9%（95%信頼区間：0.1～28.7）、病勢コントロール率はそれぞれ 72.2%（95%信頼区間：46.5～90.3）及び 52.9%（95%信頼区間：27.8～77.0）であった。

コホート 1 で PR を達成した被験者の癌種は、子宮体癌、左耳下腺癌、非小細胞肺癌（腺癌）であった。コホート 2 で PR を達成した被験者の癌種は悪性黒色腫であった。

表 2.7.6.3-11　腫瘍縮小効果の要約（安全性解析対象集団 ー JFCJ 試験）

	Cohort 1 N=18 n (%)	Cohort 2 N=17 n (%)	Total N=35 n (%)
Best Overall Response, n (%)			
Complete Response (CR)	0	0	0
Partial Response (PR)	3 (16.7)	1 (5.9)	4 (11.4)
Stable Disease (SD)	10 (55.6)	8 (47.1)	18 (51.4)
Progressive Disease (PD)	3 (16.7)	0	3 (8.6)
Not Evaluable (NE)	2 (11.1)	8 (47.1)	10 (28.6)
Disease Control (CR+PR+SD)			
n (%)	13 (72.2)	9 (52.9)	22 (62.9)
95% CI *	(46.5, 90.3)	(27.8, 77.0)	(44.9, 78.5)
Objective Response (CR+PR)			
n (%)	3 (16.7)	1 (5.9)	4 (11.4)
95% CI *	(3.6, 41.4)	(0.1, 28.7)	(3.2, 26.7)

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of randomized patients; n = number of patients in category.
*Exact confidence interval.
Source: JFCJ CSR; Table JFCJ.7.9.

2.7.6.3.2.5　安全性

2.7.6.3.2.5.1　治験薬の曝露状況

各治験薬の投与期間並びに投与サイクル数は、以下のとおりであった。

＜ネシツムマブ＞

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（以下同順）のそれぞれ 17.7 週及び 8.7 週であった。ネシツムマブの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、ネシツムマブ投与を 10 サイクル行った。

＜ゲムシタビン＞

ゲムシタビンの投与期間の中央値は、それぞれ 17.6 週及び 8.0 週であった。ゲムシタビンの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。

＜シスプラチン＞

シスプラチンの投与期間の中央値は、それぞれ 17.0 週及び 9.0 週であった。シスプラチンの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。

治験薬の投与変更は、以下のとおりであった。

＜ネシツムマブ＞

コホート 1 及びコホート 2（以下同順）のそれぞれ 1 例（5.6%）及び 3 例（17.6%）がネシツムマブを減量し、それぞれ 5 例（27.8%）及び 2 例（11.8%）が投与を延期した。ネシツムマブの投与速度変更又は中断が行われた被験者はいなかった。

＜ゲムシタビン＞

それぞれ 6 例（33.3%）及び 4 例（23.5%）がゲムシタビンを減量し、それぞれ 4 例（22.2%）及び 3 例（17.6%）が投与を延期した。コホート 2 の 2 例（11.8%）でゲムシタビンの投与速度変更又は中断が行われた。

＜シスプラチン＞

それぞれ 3 例（16.7%）及び 3 例（17.6%）がシスプラチンを減量し、それぞれ 4 例（22.2%）及び 2 例（11.8%）が投与を延期した。コホート 1 の 1 例（5.6%）及びコホート 2 の 2 例（11.8%）でシスプラチンの投与速度変更又は中断が行われた。

2.7.6.3.2.5.2　　有害事象

以下の有害事象について安全性評価を行った。

- 治験薬の初回投与日以降、投与中止の判断から 30 日後までに発現又は悪化した事象（治験担当医師により治験薬との因果関係を否定されなかった重篤な有害事象は最終投与後 30 日までに限定しなかった）

有害事象の要約を表 2.7.6.3-12 に示す。

すべての被験者に有害事象が認められた。また、治験担当医師により治験薬との因果関係を否定できないと判断された有害事象も、すべての被験者に認められた。グレード 3 以上の有害事象は、コホート 1 及びコホート 2（以下同順）のそれぞれ 15 例（83.3%）及び 14 例（82.4%）に認められた。このうち、コホート 1 の 11 例（61.1%）及びコホート 2 の 10 例（58.8%）はネシツムマブとの因果関係が否定できないと判断された。

表 2.7.6.3-12 有害事象の要約（安全性解析対象集団 ー JFCJ 試験）

	Cohort 1 Number of Patients (%) N=18	Cohort 2 Number of Patients (%) N=17	Overall Number of Patients (%) N=35
Patients with			
Any Adverse Event	18 (100)	17 (100)	35 (100)
Related to any Study Drug	18 (100)	17 (100)	35 (100)
Related to Necitumumab	18 (100)	17 (100)	35 (100)
Any Serious Adverse Event	4 (22.2)	4 (23.5)	8 (22.9)
Related to any Study Drug	3 (16.7)	2 (11.8)	5 (14.3)
Related to Necitumumab	1 (5.6)	2 (11.8)	3 (8.6)
Any Grade ≥ 3 Adverse Event	15 (83.3)	14 (82.4)	29 (82.9)
Related to any Study Drug	14 (77.8)	13 (76.5)	27 (77.1)
Related to Necitumumab	11 (61.1)	10 (58.8)	21 (60.0)
Any AE Leading to Discontinuation of any Study Drug	0	2 (11.8)	2 (5.7)
Any AE Leading to Discontinuation of Necitumumab	0	1 (5.9)	1 (2.9)
Any AE Leading to Delayed/Modified of any Study Drug	13 (72.2)	8 (47.1)	21 (60.0)
Any AE Leading to Delayed/Modified of Necitumumab	9 (50.0)	7 (41.2)	16 (45.7)
Any Adverse Event with Outcome of Death	0	1 (5.9)	1 (2.9)
Related to any Study Drug	0	1 (5.9)	1 (2.9)
Related to Necitumumab	0	1 (5.9)	1 (2.9)

Abbreviations: N = number of randomized patients.
The denominator is the number of patients in the safety population.
Source: JFCJ CSR; Table JFCJ.8.5.

2.7.6.3.2.5.2.1 治験薬との因果関係を問わない有害事象

最も多く認められた有害事象は疲労であり、23 例（65.7%）で認められた［コホート 1 14 例（77.8%）、コホート 2 9 例（52.9%）、以下同順］。次いで貧血 22 例（62.9%）［10 例（55.6%）、12 例（70.6%）］及び悪心 19 例（54.3%）［12 例（66.7%）、7 例（41.2%）］であった。

グレード 3 以上の事象は 29 例（82.9%）に認められた［15 例（83.3%）、14 例（82.4%）］。このうち、最も発現割合が高かったのは好中球減少症（9 例、25.7%）［5 例（27.8%）、4 例（23.5%）］であり、次いで血小板減少症（7 例、20.0%）［5 例（27.8%）、2 例（11.8%）］であった。

2.7.6.3.2.5.2.2 治験薬との因果関係を否定できない有害事象

本試験では、「明らかに／確実に関連あり」「おそらく関連あり」又は「関連があるかもしれない」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」有害事象とした。

すべての被験者に、ネシツムマブとの因果関係を否定できない有害事象が認められた。全体で最も多く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は、疲労であり 16 例（45.7%）で認められた［コホート 1：11 例（61.1%）、コホート 2：5 例（29.4%）、以下同順］。

次いで 15 例（42.9%）に低マグネシウム血症［8 例（44.4%）、7 例（41.2%）］、及び白血球数減少［10 例（55.6%）、5 例（29.4%）］が認められた。

グレード 3 以上の事象は 21 例（60.0%）に認められた［11 例（61.1%）、10 例（58.8%）］。このうち、全体で最も発現割合が高かった事象はそれぞれ 4 例（11.4%）に認められた貧血［2 例（11.1%）、2 例（11.8%）］、好中球減少症［3 例（16.7%）、1 例（5.9%）］、及び白血球数減少［3 例（16.7%）、1 例（5.9%）］であった。

2.7.6.3.2.5.3 死亡、重篤な有害事象、及びその他の重要な有害事象

2.7.6.3.2.5.3.1 死亡に至った有害事象

コホート 2 の 1 例が Day 13 に急性腎不全により死亡した。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関連があるかもしれないと判断された。

2.7.6.3.2.5.3.2 重篤な有害事象

重篤な有害事象の要約を表 2.7.6.3-13 に示す。

コホート 1 及びコホート 2（以下同順）の各 4 例に重篤な有害事象が認められた。これらのうち、それぞれ 3 例（16.7%）及び 2 例（11.8%）が、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、それぞれ 1 例（5.6%）及び 2 例（11.8%）が、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。コホート 1 の 1 例に、グレード 3 の急性心筋梗塞が認められ、ネシツムマブと関連があるかもしれないと判断された。コホート 2 の 1 例に、グレード 3 の無力症及びグレード 5 の急性腎不全が認められ、ネシツムマブと関連があるかもしれないと判断された（第 2.7.6.3.2.5.3.1 項参照）。また、コホート 2 の 1 例に、グレード 3 の食欲減退及び脱水が認められ、ネシツムマブとおそらく関連ありと判断された。

表 2.7.6.3-13　基本語別の重篤な有害事象（TEAE）

（安全性解析対象集団 ー JFCJ 試験）

System Organ Class/ Preferred Term		Cohort 1 Number of Patients (%) N=18		Cohort 2 Number of Patients (%) N=17		Overall Number of Patients (%) N=35	
		Any Grade	**Grade >= 3**	**Any Grade**	**Grade >= 3**	**Any Grade**	**Grade >= 3**
Patients with any serious TEAE related to Necitumumab		1 (5.6)	1 (5.6)	2 (11.8)	2 (11.8)	3 (8.6)	3 (8.6)
心臓障害	Cardiac disorders	1 (5.6)	1 (5.6)	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)
急性心筋梗塞	Acute myocardial infarction	1 (5.6)	1 (5.6)	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	0	0	1 (5.9)	1 (5.9)	1 (2.9)	1 (2.9)
無力症	Asthenia	0	0	1 (5.9)	1 (5.9)	1 (2.9)	1 (2.9)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	0	0	1 (5.9)	1 (5.9)	1 (2.9)	1 (2.9)
食欲減退	Decreased appetite	0	0	1 (5.9)	1 (5.9)	1 (2.9)	1 (2.9)
脱水	Dehydration	0	0	1 (5.9)	1 (5.9)	1 (2.9)	1 (2.9)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	0	0	1 (5.9)	1 (5.9)	1 (2.9)	1 (2.9)
急性腎不全	Renal failure acute	0	0	1 (5.9)	1 (5.9)	1 (2.9)	1 (2.9)

Abbreviations: N = number of randomized patients; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Patient is only counted once for each category.
MedDRA version 16.0.
Source: JFCJ CSR; Table JFCJ.8.4.

2.7.6.3.2.5.3.3 その他の重要な有害事象

2.7.6.3.2.5.3.3.1 投与中止に至った有害事象

コホート 2 の 2 例（11.8%）が有害事象のため治験薬の投与を中止した。コホート 1 では治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。コホート 2 の 1 例は、しゃっくりにより化学療法を中止した。本事象は、ネシツムマブと関連があるとは判断されなかったが、化学療法と関連があるかもしれないと判断された。本事象は重篤と判断されなかった。

2.7.6.3.2.5.3.3.2 投与延期又は変更に至った有害事象

治験薬の投与延期又は変更に至った有害事象は、コホート 1 及びコホート 2（以下同順）のそれぞれ 13 例（72.2%）及び 8 例（47.1%）に認められ、これらのうち、ネシツムマブの投与延期又は変更に至った有害事象はそれぞれ 9 例（50.0%）及び 7 例（41.2%）に認められた。好中球減少症又は好中球数減少により、それぞれ 5 例及び 6 例が、ネシツムマブの投与を延期又は変更した。

コホート 1 の 1 例が低マグネシウム血症によりネシツムマブを減量した。コホート 2 では、2 例が血小板減少症により、1 例が好中球減少症によりネシツムマブを減量した。

コホート 1 及びコホート 2 のそれぞれ 6 例（33.3%）及び 4 例（23.5%）がゲムシタビンを減量した。内訳は、コホート 1 では、3 例が好中球減少症によりゲムシタビンを減量した。好中球減少症以外では、1 例が低カリウム血症によりゲムシタビンを減量し、その後、貧血により更にゲムシタビンを減量した。また、1 例が疲労によりゲムシタビンを減量し、1 例が白血球数減少によりゲムシタビンを減量した。コホート 2 では、2 例が血小板減少症によりゲムシタビンを減量し、1 例が好中球減少症によりゲムシタビンを減量し、更に 1 例が水分経口摂取不良に伴う脱水による入院（重篤な有害事象）のためゲムシタビンを減量した。

2.7.6.3.2.5.4 臨床検査値

臨床的に問題となる臨床検査値異常は有害事象として記録し、有害事象の項（第 2.7.6.3.2.5.2 項）に記載した。

血液学的検査値及び血液生化学検査値の悪化が認められた被験者の割合を表 2.7.6.3-14 に示す。

表 2.7.6.3-14 主な臨床検査値のベースライン以降の最悪グレード（CTC グレード）の割合
（安全性解析対象集団 － JFCJ 試験）

	Cohort 1 (N=18)				Cohort 2 (N=17)				Total (N=35)			
Parameter	G1	G2	G3	G4	G1	G2	G3	G4	G1	G2	G3	G4
Hematology												
Hemoglobin	9	8	1	0	6	9	1	0	15	17	2	0
Low	(50.0)	(44.4)	(5.6)		(35.3)	(52.9)	(5.9)		(42.9)	(48.6)	(5.7)	
Neutrophils	4	7	5	1	2	3	2	1	6	10	7	2
Low	(22.2)	(38.9)	(27.8)	(5.6)	(11.8)	(17.6)	(11.8)	(5.9)	(17.1)	(28.6)	(20.0)	(5.7)
Platelets	7	3	4	0	6	1	4	0	13	4	8	0
Low	(38.9)	(16.7)	(22.2)		(35.3)	(5.9)	(23.5)		(37.1)	(11.4)	(22.9)	
Liver Function												
AST	5	3	1	0	6	3	0	0	11	6	1	0
High	(27.8)	(16.7)	(5.6)		(35.3)	(17.6)			(31.4)	(17.1)	(2.9)	
ALT	7	1	1	0	9	1	2	0	16	2	3	0
High	(38.9)	(5.6)	(5.6)		(52.9)	(5.9)	(11.8)		(45.7)	(5.7)	(8.6)	
Bilirubin	0	1	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0
High		(5.6)				(5.9)				(5.7)		
Electrolytes												
Sodium	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0
Low			(5.6)		(5.9)				(2.9)		(2.9)	
Sodium	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
High	(5.6)								(2.9)			
Potassium	5	0	0	0	2	0	0	0	7	0	0	0
Low	(27.8)				(11.8)				(20.0)			
Potassium	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0
High						(11.8)				(5.7)		
Magnesium	12	1	1	0	7	2	0	0	19	3	1	0
Low	(66.7)	(5.6)	(5.6)		(41.2)	(11.8)			(54.3)	(8.6)	(2.9)	
Magnesium	0	0	3	0	0	0	1	0	0	0	4	0
High			(16.7)				(5.9)				(11.4)	

Abbreviations: CTC = Common Terminology Criteria; G = Grade; N = number of randomized patients.
Source: JFCJ CSR; Table JFCJ.8.8.

2.7.6.3.2.5.5 バイタルサイン及びその他の安全性評価項目

異常所見は有害事象として記録し、有害事象の項（第 2.7.6.3.2.5.2 項）に記載した。

試験期間中の心電図パラメータに、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

身体所見データに、臨床的に問題となる安全性の懸念は示されなかった。

2.7.6.3.2.5.6 免疫原性

ネシツムマブを投与したすべての被験者（A 群 18 例、B 群 17 例）で ADA の分析を行った。ADA が検出された検体については、中和抗体の分析を行った。

コホート 1 では、18 例中 3 例（16.7%）に試験期間中のいずれかの時点で ADA が検出された。中和抗体が検出された被験者はなかった。ベースライン後では、18 例中 3 例（16.7%）に ADA が検出された。ベースライン後に 1 例（5.6%）に Treatment-emergent ADA（TE-ADA）が検出された。

コホート 2 では、17 例中試験期間中のいずれかの時点で ADA が検出された被験者はなかった。

2.7.6.3.3　結論

- ゲムシタビン及びシスプラチンの薬物動態に、単独投与時とネシツムマブとの併用投与時で、臨床的に意義のある差は認められなかった。
- プロセス C 及びプロセス D の製法による原薬のネシツムマブ製剤の薬物動態は同様であった。
- コホート 1 及びコホート 2 で抗腫瘍活性の徴候が認められた。奏効率は、コホート 1 及びコホート 2 のそれぞれ 16.7%及び 5.9%、病勢コントロール率は、それぞれ 72.2%及び 52.9%であった。
- 本試験で認められた全体的な安全性プロファイルは、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したときの既知の安全性プロファイルと大きく異なるものではなかた。
- 両コホートの有害事象プロファイルに、臨床的に重要な差はみられなかった。

2.7.6.4 I4X-IE-JFCI 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.4.2.1 項）

2.7.6.4.1 試験概要

標題

進行固形癌患者を対象に、ネシツムマブ単独投与時の補正 QT（QTc）間隔への影響の有無を評価する非盲検、非無作為化試験

実施医療機関数及び実施国

8 施設（米国）

試験実施期間

2012 年 8 月 ■ 日（最初の被験者の組入れ）～2014 年 5 月 ■ 日（データカットオフ日）

開発の相

第 2 相

目的

1. 主要目的

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、ネシツムマブ単独投与時の QT/QTc 間隔への影響の有無を評価する。

2. 副次目的

- 本対象集団にネシツムマブを投与したときのその他の心電図パラメータへの影響の有無を評価する。
- ネシツムマブ単独投与時の安全性、忍容性及び免疫原性を評価する。
- ネシツムマブの薬物動態を評価する。
- 進行固形癌に対するネシツムマブ単独投与時の抗腫瘍活性を評価する。

試験デザイン

本試験は、多施設共同、非盲検、非無作為化試験であった。

1 サイクルを 6 週間とし、ネシツムマブ 800 mg（固定用量）を 1 週間に 1 回静脈内投与した。

第 1 サイクルから第 4 サイクルの間に、ネシツムマブの投与前及び投与後の治験実施計画書で規定した時点で 12 誘導心電図を 2 分間隔で 3 回連続して評価した。

3 回のうち 2 回以上の心電図データで 500 msec を超える QTc 間隔が認められた被験者については、QTc 延長が National Cancer Institute（NCI）－有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）第 4.0 版のグレード 1、又は当該被験者のベースラインの QTc 間隔に回復するまで、実施医療機関で 2 時間ごとに心電図（各時点 3 回）及びバイタルサインの測定、並びに薬物動態評価用試料の採取を繰り返し実施した。異なる 2 回の時点の心電図で CTCAE のグレード 4 の QTc 延長が 1 回、又はグレード 3 の QTc 延長が 2 回認められた被験者については、ネシツムマブの投与を中止することとした。

本試験では、中央判読者によるデジタル心電図の判読を行った。

治験薬の初回投与後、約 6 週間ごと（各サイクルの開始時）に、固形がんの治療効果判定のためのガイドライン（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors：RECIST）第 1.1 版に基づく画像検査（コンピュータ断層撮影又は核磁気共鳴画像）による腫瘍縮小効果の評価を行った。第 1 サイクル終了時に、RECIST 第 1.1 版に基づく疾患進行（progressive disease：PD）が認められなかった被験者は、画像検査による PD、CTCAE のグレード 3（2 回）又はグレード 4（1 回）の QTc 延長、許容できない毒性の発現、又は同意撤回が生じるまで、もしくはその他の中止基準に該当するまで計画された投与量のネシツムマブの単独投与を継続できることとした。

被験者数

計画例数	：60 例
組入れ例数	：78 例
投与例数（安全性解析対象集団）	：75 例

主な選択基準及び除外基準

標準治療が無効又は標準治療がない、画像検査で確認された進行又は転移性悪性固形癌〔カーステン・ラット肉腫［Kirsten rat sarcoma（*KRAS*）］変異のある結腸・直腸癌を除く〕を有する 18 歳以上の男性及び女性患者で、十分な肝機能、造血機能及び腎機能を有している者を適格例とした。治験薬のいずれかの成分により毒性のリスクが高まる可能性のある状態の患者は除外した。

治験薬の用量及び投与方法

ネシツムマブ 800 mg（固定用量）を 1 週間に 1 回静脈内投与した。

投与期間

画像検査による PD、許容できない毒性の発現又は同意撤回が生じるまで、もしくはその他の中止基準に該当するまで、ネシツムマブの投与を継続できることとした。

評価項目

＜QTc／心電図＞

QTc 間隔、QRS 間隔、PR 間隔、心拍数、その他の心電図パラメータ

＜有効性＞

RECIST 第 1.1 版に基づく腫瘍縮小効果

＜安全性＞

曝露、有害事象、死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、臨床検査値

＜薬物動態＞

最高血清中濃度（C_{max}）、0 時間から無限時間まで外挿した血清中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）、消失半減期（$t_{1/2}$）、クリアランス（CL）及び分布容積

解析方法

＜解析対象集団＞

以下の被験者を対象として解析を実施した。

- QTc 評価集団：以下の基準を満たしたすべての被験者
  - ネシツムマブを 1 回以上投与された
  - ネシツムマブ投与後 1 時点以上の心電図データの収集を行った
- QTc 完了集団：以下の基準を満たしたすべての被験者
  - 6 週間を 1 サイクルとしたネシツムマブ投与を 1 サイクル以上完了した、又は QTc 延長のため第 1 サイクルのネシツムマブ投与が完了できなかった
  - 治験実施計画書で規定された時点の投与前及び投与後に心電図データ（各時点 3 回）の収集を行った
- 安全性解析対象集団：ネシツムマブを投与されたすべての被験者

＜被験者数の設定根拠＞

治験薬投与開始予定日の前日と、治験薬投与開始以降は各投与日で同じ時刻に心電図を測定した。投与開始前日の各時点を、対応する投与後時点のベースラインとし、QTc の時間を一致させたベースラインからの変化量（ΔQTc）の平均値（被験者ごとに各心電図記録時点で得られるベースラインからの変化量を用いて推定）の両側 90%信頼区間の幅が 9.50 msec 以下になる確率が 95%以上になるように、被験者数を 60 例とした。その際、標準偏差は 15 msec と仮定した。

1 サイクル（1 サイクル 6 週間）以上にわたりネシツムマブの投与を完了し、治験実施計画書に規定された時点の投与前及び投与後の心電図データ（各時点 3 回）を有する患者（QTc 完了集団）を 40 例以上組入れる必要があるため、被験者の脱落、計画された評価の未完了又は標準偏差が 15 msec を超える可能性を考慮し、60 例を組入れることとした。

＜QTc／心電図＞

QTc の主要解析は、QTc 評価集団を対象に実施することとした。また、QTc 完了集団に関する QTc の解析も実施した。各心電図記録時点の被験者ごとの ΔQTc の平均値を推定した。QTc 評価集団における各時点の ΔQTc の平均値の片側 95%信頼区間（両側 90%信頼区間と同様）の上限値を要約した。また、QTc 間隔の最大値及び ΔQTc の最大値の頻度分布、QTc 間隔の要約統計量、及び時間を一致させた ΔQTc を用いて、QTc 間隔に対するネシツムマブの影響を評価した。QRS 間隔、PR 間隔及び心拍数の頻度分布及び要約統計量、並びに時間を一致させたベースラインからの PR 間隔の変化量（ΔPR）を評価した。その他の心電図パラメータを一覧表に示した。

＜有効性＞

有効性の解析は安全性解析対象集団を対象とした。腫瘍縮小効果の結果を一覧表に示した。

＜安全性＞

安全性の解析は安全性解析対象集団を対象とした。有害事象は、報告用語を ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activates：MedDRA）第 16.0 版の器官別大分類及び基本語に分類し、集計した。CTCAE 第 4.0 版に基づく最悪グレードでの集計を含む、各基本語の有害事象が 1 件以上発現した被験者数及び発現割合を集計した。因果関係（治験薬との関連性）は別途要約した。有害事象の持続期間を評価し、処置及び転帰と共に一覧表とした。臨床検査値は CTCAE 第 4.0 版に基づいて分類した。臨床検査値異常の発現割合を要約した。CTCAE に対応する項目がない場合は、グレード分類を行わなかった。また、その他の安全性パラメータを要約した。

＜薬物動態＞

ノンコンパートメント法によりネシツムマブの薬物動態パラメータを算出した。探索的解析として、血清中ネシツムマブ濃度－QTc の関連性の解析を行った。

2.7.6.4.2 試験成績

2.7.6.4.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

データカットオフ時点の被験者の内訳を表 2.7.6.4-1 に、解析対象集団を表 2.7.6.4-2 に示す。

本試験には 78 例が組入れられ、ネシツムマブが投与された 75 例を安全性解析対象集団に含めた。データカットオフ日の時点で 8 例（10.7%）が治験薬の投与を継続しており、67 例（89.3%）が治験薬の投与を中止していた。最も多い投与中止の理由は疾患進行であった。

表 2.7.6.4-1 被験者の内訳（安全性解析対象集団 － JFCI 試験）

Disposition	**Number (%) of Patients N=75**
Treated	
On treatment	8 (10.7)
Off treatment	67 (89.3)
Reasons for discontinuation of study treatment	
Progressive disease	50 (66.7)
Withdrawal by patient	2 (2.7)
Lost to follow-up	1 (1.3)
Adverse event[a]	10 (13.3)
Other	4 (5.3)

Abbreviation: N = number of patients in the safety population.

[a] Including 1 patient who discontinued because of prolonged QTc.

Source: JFCI CSR; Table JFCI.6.1.

表 2.7.6.4-2 解析対象集団（JFCI 試験）

Population	Number (%) of Patients N=78
QTc-complete population	41 (52.6)
QTc-evaluable population	75 (96.2)
Safety population	75 (96.2)

Abbreviations: N = number of enrolled patients; QTc = corrected QT.
Source: JFCI CSR; Table JFCI.6.2.

2.7.6.4.2.2 被験者背景

ベースラインの人口統計学的特性を表 2.7.6.4-3 に示す。

被験者の大部分は白人（63 例、84.0%）で、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）の performance status（PS）は 1（49 例、65.3%）であった。年齢の中央値は 60.0 歳（38～83 歳）で、男性 44 例（58.7%）、女性 31 例（41.3%）であった。

最も多かった癌腫は、結腸・直腸癌［14 例（18.7%）］であり、次いで非小細胞肺癌［12 例（16.0%）］、尿路上皮癌［8 例（10.7%）］の順であった。

原疾患に対する前治療として 74 例（98.7%）が化学療法、37 例（49.3%）が放射線療法、50 例（66.7%）が外科的治療を受けていた。

表 2.7.6.4-3 ベースラインの人口統計学的特性（安全性解析対象集団 ー JFCI 試験）

Characteristic	N=75	
Sex, n (%)		
Male	44	(58.7)
Female	31	(41.3)
Race, n (%)		
American Indian or Alaska Native	1	(1.3)
Asian	1	(1.3)
Black or African American	7	(9.3)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1	(1.3)
White	63	(84.0)
Other	1	(1.3)
Multiple	1	(1.3)
Ethnicity, n (%)		
Hispanic or Latino	3	(4.0)
Non Hispanic or Latino	72	(96.0)
Age, years		
Mean (Standard Deviation)	60.3	(9.92)
Median	60.0	
Range	38 - 83	
ECOG PS, n (%)		
0	26	(34.7)
1	49	(65.3)

Abbreviations: ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; N = number of patients in the safety population; n = number of patients in category.
Source: JFCI CSR; Table JFCI.6.3.

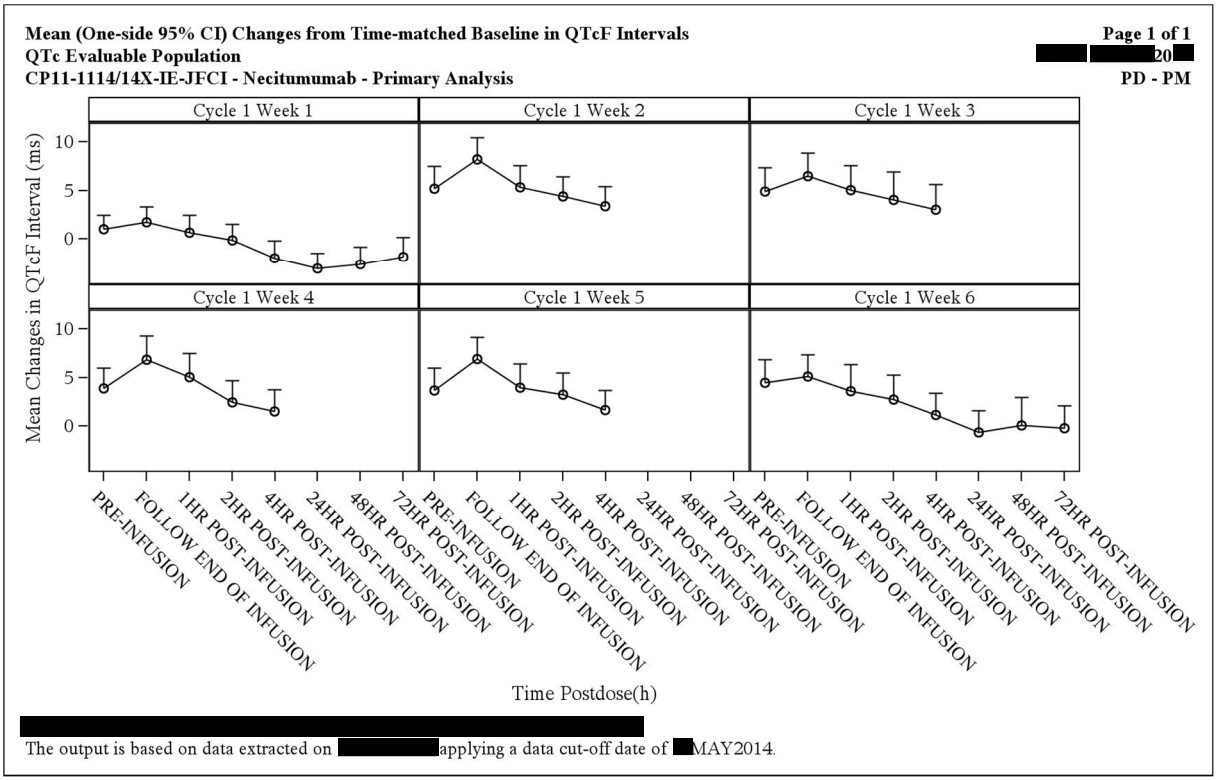
2.7.6.4.2.3　QTc／心電図

2.7.6.4.2.3.1　Fridericia 法を用いた補正 QT 間隔（QTcF）のベースラインからの変化量

本試験では、QTc 評価集団での時間を一致させたベースライン（Day-1、投与前）からの QTcF の変化量を主要評価項目とし、ΔQTcF の平均値（片側 95%信頼区間）を図 2.7.6.4-1 に示す。

時間を一致させた ΔQTcF の平均値の両側 90%信頼区間の上限値は、第 1 サイクル 2 週目の投与終了時点では 10.47 msec であったが、他のすべての時点の上限値は 10 msec 未満であった。

また、6 週目（定常状態にあり血清中ネシツムマブ濃度が最も高くなっていると考えられる時点）の各評価時点で、時間を一致させた ΔQTcF の最小二乗平均値の両側 90%信頼区間を、繰り返し測定の線形混合効果モデルを用いて推定した。両側 90%信頼区間の上限値は、6 週目のすべての評価時点で 10 msec 未満であった。



Source: JFCI CSR; Figure JFCI.7.3.

図 2.7.6.4-1　QTc 評価集団における各時点での時間を一致させたベースラインからの QTcF の変化量［平均値（片側 95%信頼区間）］（JFCI 試験）

2.7.6.4.2.3.2　QTcF のカテゴリカル解析

カテゴリカル解析として、QTc 評価集団の QTcF（450 msec 超 480 msec 以下、480 msec 超 500 msec 以下、及び 500 msec 超）及び時間を一致させた ΔQTcF（30 msec 超 60 msec 以下、及び 60 msec 超）の各カテゴリーの被験者の割合を評価した。本解析では、反復測定されたデジタル心電図の中央判読者による判読結果から得られた補正心電図データ（QTcF）の平均値を用いた。

QTcF が 450 msec を超え 480 msec 以下であった被験者は 11 例（14.7%）、480 msec を超えた被験者は 1 例（1.3%）であった。QTcF が 500 msec を超えた被験者はいなかった。450 msec を超え

480 msec 以下であった QTcF のうち 1 件は第 2 サイクルの 1 週目に認められ、他の 450 msec を超え 480 msec 以下又は 480 msec を超える QTcF は第 1 サイクルで認められた。

第 1 サイクルでは、投与前の QTcF が 450 msec を超えた被験者が 2 週目に 3 例（4.2%）、3 週目に 2 例（3.2%）及び 5 週目に 1 例（1.7%）認められた。

時間を一致させた ΔQTcF の 30 msec を超える延長が 16 例（21.3%）に認められた。ΔQTcF の 30 msec を超える延長のうちの 1 例は第 2 サイクルの 1 週目（投与前）に認められたものであり、他の ΔQTcF の 30 msec を超える延長は第 1 サイクル中に認められたものであった。60 msec を超える QTcF の延長が認められた被験者はいなかった。

QTc 延長など心室再分極遅延又は催不整脈作用と関連する可能性のある有害事象の考察を第 2.7.6.4.2.6.3.3.2 項に示す。有害事象の CTCAE のグレード分類は、実施医療機関の治験担当医師が判読した心電図データを基づくものであるため、中央判読者のデジタル心電図の判読による QTc 間隔の平均値と完全に一致しない場合がある。

2.7.6.4.2.3.3 その他の心電図パラメータの解析

その他の心電図パラメータ（心拍数、PR、QR、QT 及び RR 間隔）及びこれらのパラメータの時間を一致させたベースライン値からの変化量を要約した。本解析には、反復測定されたデジタル心電図の中央判読者による判読結果から得られた心電図パラメータの平均値を用いた。

時間を一致させたベースラインからの PR 間隔の変化率が 25%以上の被験者、PR 間隔の絶対値が 200 msec を上回った被験者、時間を一致させたベースラインからの QRS 間隔の変化率が 25%以上の被験者、PR 間隔の絶対値が 110 msec を上回った被験者は認められなかった。

ベースライン時点（Day 1 の投与前）の心電図では、30 例（40.0%）が正常であり、44 例（58.7%）に異常がみられた。すべての評価時点の心電図が正常であった被験者は 6 例（8.0%）、1 時点以上で心電図異常が認められた被験者は 69 例（92.0%）であった。

2.7.6.4.2.3.4 QTc 及び薬物動態／薬力学の評価

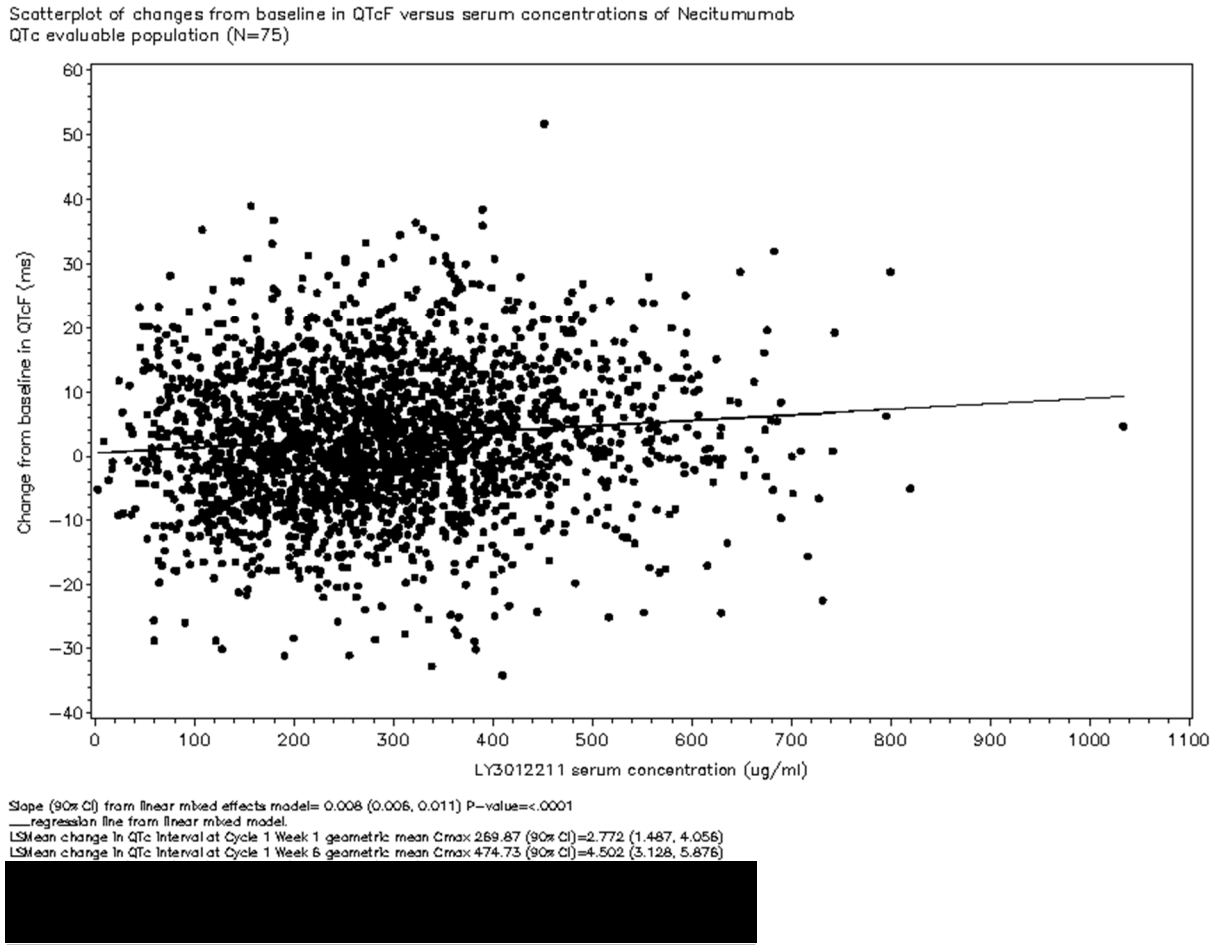
時間を一致させた ΔQTcF の平均値及び血清中ネシツムマブ濃度の平均値を縦軸とし、第 1 サイクルの評価時点を横軸とした二重 Y 軸の図を用いて、血清中ネシツムマブ濃度と ΔQTcF との関連性を探索的に評価した（付録図 2.7.6.4-1）。

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

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

このモデルに基づき、1 週目及び 6 週目の C_{max} の平均値における、ΔQTcF の母集団平均の推定値と両側 90%信頼区間を算出した。また、QTc 評価集団及び QTc 完了集団における ΔQTcF と血清中ネシツムマブ濃度の関連について、回帰直線を含めた散布図を作成した（図 2.7.6.4-2）。

QTc 評価集団及び QTc 完了集団ともに、線形混合効果モデルの傾きはわずかに正の値を示したが、6 週目の C_{max} の幾何平均値（474.73 ng/mL）における ΔQTcF の母集団平均の推定値は 4.5 msec（90%信頼区間：3.1～5.9）であり、ΔQTcF の両側 90%信頼区間の上限値は 10 msec 未満であった。



Source: JFCI CSR; Figure JFCI.7.5.

図 2.7.6.4-2　QTc 評価集団における ΔQTcF と血清中ネシツムマブ濃度の関連を示す散布図（JFCI 試験）

2.7.6.4.2.4　有効性

最良総合効果の要約を表 2.7.6.4-4 に示す。

奏効率は 2.7%であり、尿路上皮癌の 1 例及び結腸・直腸癌の 1 例に最良総合効果として部分奏効（PR）が認められた。最良総合効果が完全奏効（CR）であった被験者はみられなかった。病勢コントロール率は 41.3%であった。

表 2.7.6.4-4 最良総合効果の要約（安全性解析対象集団 ー JFCI 試験）

	N=75
Best overall response, n (%)	
Complete response	0
Partial response	2 (2.7)
Stable disease	29 (38.7)
Progressive disease	28 (37.3)
Not evaluable	16 (21.3)
Objective response rate (CR+PR), n (%)	2 (2.7)
95% CI[b]	(0.3, 9.3)
Disease control rate (CR+PR+SD), n (%)	31 (41.3)
95% CI[b]	(30.1, 53.3)

Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete response; N = number of patients in the safety population; n = number of patients in category; PR = partial response; SD = stable disease.
[a] Exact confidence interval.
Source: JFCI CSR; Table JFCI.7.2.

2.7.6.4.2.5 薬物動態

第 1 サイクルの 1 週目及び 6 週目の薬物動態パラメータが算出可能であったすべての被験者のネシツムマブの薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.4-5 に示す。

ネシツムマブ 800 mg を 1 週間に 1 回 6 週間静脈内投与したとき、血清中ネシツムマブ濃度は投与開始後 0.83～24 時間（中央値：2 時間）に C_{max}（平均値：470 μg/mL）に到達した。$t_{1/2}$ の平均値は 223 時間（88～344 時間）であった。初回投与後と 6 回目投与後の $AUC_{0\text{-}168}$ の比から算出したネシツムマブ反復投与時の累積係数は約 2.2 であった。ネシツムマブ反復投与時のトラフ濃度は、ネシツムマブを 1 週間に 1 回静脈内投与したとき 4 週間投与後に定常状態に達することが示された。この結果は、ネシツムマブの $t_{1/2}$（約 9 日）から推定した理論値（$t_{1/2}$ の 3～5 倍）と同程度であり、また、ネシツムマブの外国第 1 相試験である JFCE 試験で得られた結果と同様であった。

表 2.7.6.4-5 ネシツムマブ 800 mg を 1 週間に 1 回、約 60 分かけて静脈内投与したときの第 1 サイクルの Day 1（1 週目）及び Day 36（6 週目）の薬物動態パラメータの要約（JFCI 試験）

	Geometric Mean (CV%)	
Parameter	**Necitumumab (Week 1) N=71**	**Necitumumab (Week 6) N=49**
C_{max} (μg/mL)	270 (27)	470 (30)
t_{max}[a] (h)	1.93 (0.82-5.08)	2.00 (0.83-24.3)
$t_{1/2}$[b] (h)	78.7[c] (55-110)	223[e] (88-344)
$AUC_{(0-\infty)}$ (μg *h/mL)	24500[c] (34)	109000[e] (61)
$AUC_{(0-168)}$ (μg*h/mL)	20300[d] (28)	45400[f] (28)
CL or CL_{ss} (L/h)	0.0327[c] (34)	0.0172[g] (35)
V_{ss} (L)	4.72[c] (31)	5.65[e] (26)
V_z (L)	4.81[c] (33)	5.80[e] (24)
RA	-	2.21[h] (25)

Abbreviations: AUC = area under the serum concentration versus time curve; $AUC_{(0-\infty)}$ = AUC from time zero extrapolated to infinity; $AUC_{(0-168)}$ = AUC from time zero extrapolated to 168 hours; CL = clearance; CL_{ss} = clearance at steady-state, C_{max} = maximum serum drug concentration; CV% = percentage coefficient of variation; N = number of patients who had data for calculation of at least 1 pharmacokinetic parameter; RA = Accumulation Ratio calculated from $AUC_{(0-168)}$ after first weekly dose and 6th weekly dose; $t_{1/2}$ = terminal half-life; t_{max} = time of maximum serum drug concentration; V_{ss} = volume of distribution at steady state following intravenous administration; V_z = volume of distribution in the terminal phase.

a Median (range).

b Geometric mean (range).

c n=18, Kel-dependent parameters were not calculated because not enough data were available and if extrapolated AUC exceeded 30% of total AUC, parameter values were not included in summary.

d n=52, if last data point of available concentration was less than 168 hours and if extrapolated AUC exceeded 30% of total AUC, parameter values were not included in summary.

e n=11, Kel-dependent parameters were not calculated because not enough data were available and if extrapolated AUC exceeded 30% of total AUC, parameter values were not included in summary.

f n=38, if last data point of available concentration was less than 168 hours and if extrapolated AUC exceeded 30% of total AUC, parameter values were not included in summary.

g n =13 for CL_{ss}.

h n =21.

Source: JFCI CSR; Table JFCI.7.1.

2.7.6.4.2.6 安全性

2.7.6.4.2.6.1 治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.4-6 に示す。

ネシツムマブの投与期間の中央値は 6.0 週であった。投与サイクル数の中央値は 1.0 回（1～7 回）であり、投与回数の中央値は 6.0 回であった（1.0～41.0 回）。47 例（62.7%）がネシツムマ

ブを 1 サイクル以上投与され、このうち 1 例（1.3%）は最大 7 サイクル投与された。相対用量強度の中央値は 100%（63.6%～107.7%）であった。

表 2.7.6.4-6 治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団 ー JFCI 試験）

	N=75
Duration of therapy, weeks	
Median (range)	6.0 (1.0 - 41.0)
Number of infusions	
Median (range)	6.0 (1 - 40)
Cumulative dose, mg	
Median (range)	4800 (800 - 32,000)
Total number of cycles received	
Median (range)	1.0 (1.0 - 7.0)
Maximum number of cycles received, n (%)	
1	47 (62.7)
2	19 (25.3)
3	5 (6.7)
4	1 (1.3)
5	1 (1.3)
6	1 (1.3)
7	1 (1.3)

Abbreviations: N = number of patients in the safety population; n = number of patients who received the specified maximum number of cycles.
Source: JFCI CSR; Table JFCI.8.1.

本試験のネシツムマブの投与変更又は投与延期の要約を表 2.7.6.4-7 に示す。

最も多かった投与変更は、ネシツムマブの投与中断であり、7 例（9.3%）に認められた。

表 2.7.6.4-7 投与変更及び投与延期（安全性解析対象集団 ー JFCI 試験）

	Number (%) of Patients N=75
Patients with any dose delay	5 (6.7)
Patients with any rate of infusion modified	4 (5.3)
Patients with any infusion interrupted	7 (9.3)
Patients with any dose level change	4 (5.3)

Abbreviation: N = number of patients in the safety population.
Source: JFCI CSR; Table JFCI.8.2.

2.7.6.4.2.6.2 有害事象

以下の有害事象について安全性評価を行った。

- ネシツムマブの初回投与以降、最終投与後 30 日以内に発現した事象（治験担当医師により治験薬との因果関係を否定されなかった重篤な有害事象は最終投与後 30 日までに限定しなかった）

有害事象の要約を表 2.7.6.4-8 に示す。

安全性解析対象集団の 75 例全例に、1 件以上のネシツムマブとの因果関係が否定できないと治験担当医師が判断した有害事象が認められた。また、ネシツムマブとの因果関係を問わないグレード 3 以上の有害事象が 42 例（56.0%）に認められた。

表 2.7.6.4-8 有害事象の要約（安全性解析対象集団 － JFCI 試験）

	Number (%) of Patients N=75
Patients with any TEAE	75 (100.0)
Related to necitumumab	75 (100.0)
Any TE-SAE	28 (37.3)
Related to necitumumab	5 (6.7)
Any CTCAE Grade ≥3 TEAE	42 (56.0)
Related to necitumumab	21 (28.0)
Any TEAE leading to discontinuation of necitumumab	10 (13.3)
Related to necitumumab	10 (13.3)
Any TEAE with outcome of death	5 (6.7)
Related to necitumumab	0

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.0 (NCI 2009); N = number of patients in the safety population; TEAE = treatment-emergent adverse event; TE-SAE = treatment-emergent serious adverse event.
Source: JFCI CSR; Table JFCI.8.4.

2.7.6.4.2.6.2.1 治験薬との因果関係を問わない有害事象

最も多く認められた有害事象（グレード又はネシツムマブとの因果関係を問わない）は、頭痛（44 例、58.7%）であり、次いで発疹（31 例、41.3%）、悪心（29 例、38.7%）、貧血（27 例、36.0%）、疲労（27 例、36.0%）、心電図 QT 延長（25 例、33.3%）、ざ瘡様皮膚炎（25 例、33.3%）及び低マグネシウム血症（23 例、30.7%）であった。これらの大部分はグレード 1 又は 2 の事象であった。

グレード 3 以上の有害事象として、注入に伴う反応及び悪性新生物進行が各 5 例（6.7%）に認められた。3 例（4.0%）以上に認められた他のグレード 3 以上の有害事象は、高血糖、貧血、小腸閉塞、尿路感染、血中アルカリホスファターゼ増加、リンパ球数減少、低マグネシウム血症、頭痛、呼吸困難、肺塞栓症及び高血圧であった。

2.7.6.4.2.6.2.2 治験薬との因果関係を否定できない有害事象

本試験では、治験担当医師によりネシツムマブと「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。治験薬との因果関係の情報が得られていない場合は、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 例以上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を表 2.7.6.4-9 に示す。

最も多く報告さ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（グレードは問わない）は、頭痛（40 例、53.3%）であり、次いで発疹（29 例、38.7%）、ざ瘡様皮膚炎（24 例、

32.0%）、疲労（21 例、28.0%）、悪心（19 例、25.3%）、心電図 QT 延長（17 例、22.7%）、低マグネシウム血症（17 例、22.7%）及び嘔吐（15 例、20.0%）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大部分は、グレード 1 又は 2 の事象であった。グレード 3 以上のネシツムマブとの因果関係を否定できない有害事象で最も多かったのは、注入に伴う反応（5 例、6.7%）であり、次いでリンパ球数減少（3 例、4.0%）、低マグネシウム血症（3 例、4.0%）及び頭痛（3 例、4.0%）であった。

1 例（1.3%）に治験担当医師により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グレード 1 の洞性頻脈（MedDRA の器官別大分類の「心臓障害」）が認められた。本事象以外にネシツムマブとの因果関係を否定できない心臓関連の有害事象の報告はなかった。

表 2.7.6.4-9 3 例以上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（安全性解析対象集団 － JFCI 試験）

MedDRA Preferred Term[a]		Number (%) of Patients N=75			
		Any Grade[b]		Grade ≥3[b]	
Patients with any TEAE related to necitumumab		75	(100.0)	21	(28.0)
頭痛	Headache	40	(53.3)	3	(4.0)
発疹	Rash	29	(38.7)	0	
ざ瘡様皮膚炎	Dermatitis acneiform	24	(32.0)	1	(1.3)
疲労	Fatigue	21	(28.0)	0	
悪心	Nausea	19	(25.3)	0	
低マグネシウム血症	Hypomagnesaemia	17	(22.7)	3	(4.0)
心電図 QT 延長	Electrocardiogram QT prolonged	17	(22.7)	2	(2.7)
嘔吐	Vomiting	15	(20.0)	1	(1.3)
皮膚乾燥	Dry skin	14	(18.7)	0	
下痢	Diarrhoea	13	(17.3)	1	(1.3)
貧血	Anaemia	12	(16.0)	2	(2.7)
低カリウム血症	Hypokalaemia	12	(16.0)	0	
リンパ球数減少	Lymphocyte count decreased	11	(14.7)	3	(4.0)
そう痒症	Pruritus	9	(12.0)	0	
食欲減退	Decreased appetite	8	(10.7)	0	
手掌・足底発赤知覚不全症候群	Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	8	(10.7)	0	
発熱	Pyrexia	8	(10.7)	0	
注入に伴う反応	Infusion related reaction	7	(9.3)	5	(6.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	6	(8.0)	0	
口内炎	Stomatitis	6	(8.0)	0	
血中アルカリホスファターゼ増加	Blood alkaline phosphatase increased	5	(6.7)	2	(2.7)
悪寒	Chills	5	(6.7)	0	
潮紅	Flushing	5	(6.7)	0	
末梢性浮腫	Oedema peripheral	5	(6.7)	0	
斑状丘疹状皮疹	Rash maculo-papular	5	(6.7)	0	
皮膚亀裂	Skin fissures	5	(6.7)	0	
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	4	(5.3)	0	
便秘	Constipation	4	(5.3)	0	
味覚異常	Dysgeusia	4	(5.3)	0	
霧視	Vision blurred	4	(5.3)	0	
関節痛	Arthralgia	3	(4.0)	0	
無力症	Asthenia	3	(4.0)	0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	3	(4.0)	0	
浮動性めまい	Dizziness	3	(4.0)	0	
鼻出血	Epistaxis	3	(4.0)	0	
全身性皮疹	Rash generalised	3	(4.0)	0	

Abbreviations: N = number of patients in the safety population; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Medical Dictionary for Regulatory Activities, Version 16.0.

[b] Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.0 (NCI 2009).

Source: JFCI CSR; Table JFCI.8.6.

2.7.6.4.2.6.3 死亡、重篤な有害事象、及びその他の重要な有害事象

2.7.6.4.2.6.3.1 死亡に至った有害事象

7 例（9.3%）がネシツムマブの最終投与後 30 日以内に死亡した。

このうち、死亡に至った有害事象は 5 例（6.7%）に認められ、いずれも疾患進行（PT は悪性新生物進行として報告）であった。残る 2 例のうち、1 例の死因は疾患進行（有害事象としての報告なし）であり、他の 1 例の死因はその他（不明であるが、おそらく疾患進行）であった。

2.7.6.4.2.6.3.2 重篤な有害事象

グレードを問わない 1 件以上の重篤な有害事象は 28 例（37.3%）に認められた。また、グレード 3 以上の重篤な有害事象が 26 例（34.7%）に認められた。

最も多く認められた重篤な有害事象は悪性新生物進行（5 例、6.7%）であり、次いで小腸閉塞（3 例、4.0%）、呼吸困難（3 例、4.0%）及び肺塞栓症（3 例、4.0%）であった。

治験担当医師により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重篤な有害事象が 5 例（6.7%）に認められ、これらの全例に 1 件以上のネシツムマブとの因果関係を否定できないグレード 3 以上の重篤な有害事象が認められた。

2.7.6.4.2.6.3.3 その他の重要な有害事象

2.7.6.4.2.6.3.3.1 投与中止に至った有害事象

ネシツムマブの投与中止に至った有害事象は、10 例（13.3%）に認められた。投与中止に至った有害事象は、いずれもネシツムマブと「関連あり」、「おそらく関連あり」又は「関連があるかもしれない」と判断された。最も多く認められた投与中止に至った有害事象は、グレード 3 の注入に伴う反応（4 例、5.3%）であった。

また、1 例（1.3%）がグレード 3 の心電図 QT 延長のため投与を中止した。

2.7.6.4.2.6.3.3.2 心室再分極遅延又は催不整脈作用と関連する可能性のある有害事象

心室再分極遅延又は催不整脈作用と関連する可能性のある症例を特定するため、本試験で報告されたすべての有害事象の包括的レビューを行った。

最も多く認められた事象は QTc 延長であり、実施医療機関での心電図の判読で 25 例（33.3%）に認められた。このうち 23 例（30.7%）がグレード 1 又は 2、2 例（2.7%）がグレード 3 であった。

CTCAE のグレード分類は、実施医療機関での判読に基づくものであるため、中央判読者の判読による QTcF のカテゴリカル解析と完全に一致しない場合がある（第 2.7.6.4.2.3.2 項参照）。

その他、10 例以上に認められた心再分極遅延又は不整脈誘発と関連する可能性のある有害事象は、低マグネシウム血症［23 例（30.7%）／グレード 3 以上：3 例（4.0%）］、浮動性めまい［10 例（13.3%）／グレード 3 以上：0 例］及び呼吸困難［10 例（13.3%）／グレード 3 以上：3 例（4.0%）］であった。グレード 3 の低マグネシウム血症の 3 例中 2 例は、実施医療機関の判読でグレード 1 の QT 間隔延長も認められた。

低マグネシウム血症は、心臓不整脈及び／又は電解質失調と関連する可能性があるため、臨床検査値のマグネシウムの評価を行った（第 2.7.6.4.2.6.4 項参照）。

2.7.6.4.2.6.4 臨床検査値

2.7.6.4.2.6.4.1 電解質濃度の評価

心臓刺激伝導系に直接影響することが知られている電解質のベースラインから最悪グレードへ変動を評価した。ベースライン前後のデータがあり評価可能であったのは 74 例であった。大部分の被験者では、すべての電解質パラメータ（ナトリウム低値、ナトリウム高値、カリウム低値、カリウム高値、マグネシウム低値及びマグネシウム高値）のベースラインの CTCAE のグレードが 0 であった。ベースラインでは 1 例（1.4%）でナトリウム高値がグレード 3 であり、9 例（12.2%）でマグネシウム低値がグレード 1 であった。ベースライン又はベースライン以降にグレード 4 の電解質失調がみられた被験者はいなかった。

ベースラインからの変動を以下に示す。

- ナトリウム低値：ベースライン後に 1 例（1.4%）が最悪グレード 1 へ変動した。
- ナトリウム高値：ベースライン後に 2 例（2.7%）が最悪グレード 1 へ変動、及び 1 例（1.4%）が最悪グレード 2 へ変動した。
- カリウム低値：8 例（10.8%）がベースライン時のグレード 0 からベースライン後に最悪グレード 1 へ変動。グレード 2 以上のカリウム低値への変動なし。
- カリウム高値：1 例（1.4%）がベースライン後に最悪グレード 2 へ変動。1 例（1.4%）がベースライン後に最悪グレード 3 へ変動した。
- マグネシウム低値：
  - ベースライン時のグレード 0 の被験者 65 例のうち、28 例（37.8%）がベースライン後に最悪グレード 1 へ変動、4 例（5.4%）がベースライン後に最悪グレード 2 へ変動、及び 1 例（1.4%）がベースライン後に最悪グレード 3 へ変動した。
  - ベースライン時のグレード 1 の被験者 9 例のうち、1 例（1.4%）がベースライン後に最悪グレード 0 へ変動、5 例（6.8%）がベースライン後も最悪グレード 1 のまま、及び 3 例（4.1%）がベースライン後に最悪グレード 2 へ変動した。
  - グレード 2 又は 3 のマグネシウム低値が 26 件報告された。時間を一致させた QTcF 値が得られた 9 件に関しては、該当時点の QTcF（各時点 3 回測定の平均値）がいずれも 450 msec 未満であった。他の 15 件のグレード 2 又は 3 のマグネシウム低値に関しては、治験実施計画書で心電図の収集を規定していない時点で発現したものであったため、QTc データが得られていない。
- マグネシウム高値：1 例（1.4%）がベースライン後に最悪グレード 3 へ変動した。

2.7.6.4.2.6.5 バイタルサイン及びその他の安全性評価項目

心電図の結果は第 2.7.6.4.2.3 項に示す。

2.7.6.4.2.6.6　　免疫原性

安全性解析対象集団の 75 例全例で 1 回以上の抗ネシツムマブ抗体（anti-drug antibody：ADA）分析用検体の採血を行った。ベースライン後に ADA 分析用検体が得られたのは 47 例（62.7%）であった。

75 例中 9 例（12.0%）に試験期間中のいずれかの時点で ADA が検出された。中和抗体は 7 例（9.3%）に検出された。ベースライン後では、47 例中 3 例（6.4%）に ADA が検出された。ベースライン後に、それぞれ 1 例（2.1%）及び 2 例（4.3%）に Treatment-emergent ADA（TE-ADA）及び中和抗体が検出された。

2.7.6.4.3　　結論

- 本試験において、最大耐量であるネシツムマブ 800 mg の 1 週間に 1 回投与（1 サイクル 6 週間）は、QTc 間隔に臨床的に問題となる影響を及ぼさないことが示された。
- ネシツムマブ投与は PR 間隔、QRS 間隔及び心拍数に臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。
- 血清中ネシツムマブ濃度－QTc の関連性の解析結果からも、ネシツムマブにより臨床的に問題となる QTc 延長が引き起こされる可能性は低いと考えられた。
- 本試験の安全性の結果は、これまでに得られているネシツムマブの安全性プロファイルと一致するものであり、上皮成長因子受容体モノクローナル抗体で予想される安全性プロファイルと一致するものであった。また、臨床推奨用量でのネシツムマブ投与における、新たな安全性の懸念を示すものではなかった。

2.7.6.5 I4X-JE-JFCM 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.1 項）

2.7.6.5.1 試験概要

標題

IV 期肺癌（扁平上皮癌）（扁平上皮非小細胞肺癌、Sq CLC）患者を対象に、初回化学療法としてネシツムマブを化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）に併用する第 1b/2 相、非盲検、無作為化、多施設共同試験

実施医療機関数及び実施国

39 施設（日本）

試験実施期間

2013 年 5 月 [redacted] 日（最初の被験者の組み入れ）～2017 年 6 月 28 日（データカットオフ日）

開発の相

第 1b/2 相

目的

本試験は第 1b 相パートと第 2 相パートから構成された。それぞれのパートの目的は以下のとおりであった。

1. 主要目的

<u>第 1b 相パート</u>

IV 期 Sq CLC 患者［米国がん合同委員会（American Joint Committee on Cancer：AJCC）癌病期分類指針第 7 版に基づく］を対象に、初回化学療法としてネシツムマブを化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）と併用したときの忍容性を用量制限毒性（DLT）により評価する。また第 2 相パートの推奨用量を決定する。

<u>第 2 相パート</u>

IV 期 Sq CLC 患者（AJCC 第 7 版に基づく）を対象に、初回化学療法としてのネシツムマブと化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）を併用したときの有効性を全生存期間により評価する。

2. 副次目的

<u>第 1b 相パート</u>

- 化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）と併用したときの臨床的に重要な事象の評価に基づくネシツムマブの安全性プロファイルを評価する
- 抗腫瘍効果を評価する
- ネシツムマブ、ゲムシタビン及びシスプラチンの薬物動態を評価する
- ネシツムマブの免疫原性を評価する

第 2 相パート

- 化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）と併用したときの臨床的に重要な事象の評価に基づくネシツムマブの安全性プロファイルを評価する
- 無増悪生存期間を評価する
- 客観的奏効率を評価する
- 治療成功期間を評価する
- 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薬物動態を評価する［ネシツムマブと化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）の併用療法群（GC+N 群）のみ］
- ヘルスアウトカムを評価する
- 上皮成長因子受容体（epidermal growth factor receptor：EGFR）蛋白発現［免疫組織化学（immunohistochemistry：IHC）法で測定］と有効性指標との関係を評価する
- ネシツムマブの免疫原性を評価する（GC+N 群のみ）

試験デザイン

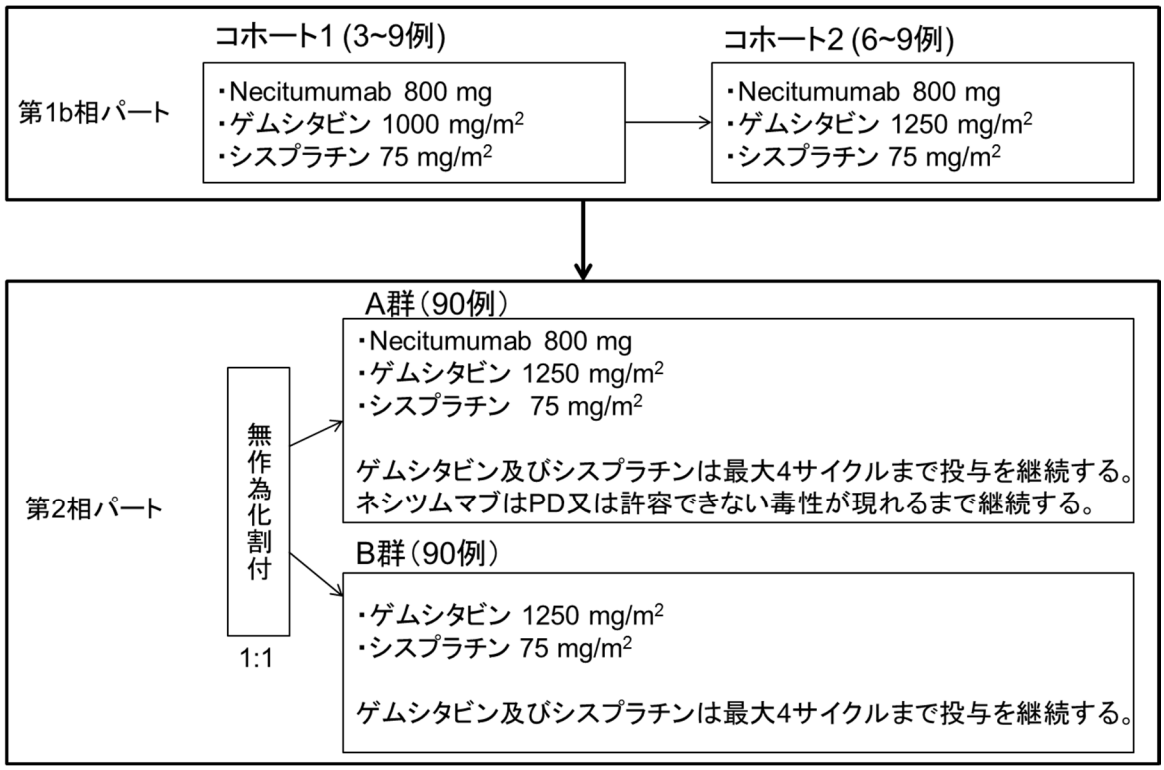
本試験のデザインを図 2.7.6.5-1 に示す。本試験は、第 1b 相パートと第 2 相パートから構成された。

第 1b 相パート

第 1b 相パートは、IV 期 Sq CLC 患者を対象に、GC+N の忍容性を評価し、第 2 相パートで使用するゲムシタビンの用量として 1000 mg/m^2 及び 1250 mg/m^2 の 2 用量を検討した試験であった。コホート 1（ゲムシタビンの用量 1000 mg/m^2）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（ゲムシタビンの用量 1250 mg/m^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 相パートは、IV 期 Sq CLC 患者を対象に、初回化学療法としてネシツムマブを化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）と併用した際の有効性と安全性を評価した、多施設共同、無作為化、非盲検試験であった。第 2 相パートでは、被験者を GC+N 群及び化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）群（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、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）の performance status（PS）（0／1）及び性別（女性／男性）を層別因子とした。



A 群 = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin、B 群 = gemcitabine and cisplatin.

図 2.7.6.5-1　試験デザイン（JFCM 試験）

被験者数

第 1b 相パート

計画例数	: 少なくとも 9 例
組み入れ例数	: 9 例（コホート 1 : 3 例、コホート 2 : 6 例）
投与例数（安全性解析対象集団）	: 9 例（コホート 1 : 3 例、コホート 2 : 6 例）

第 2 相パート

計画例数	: 190 例
無作為化例数	: 183 例（GC+N 群 91 例、GC 群 92 例）
投与例数［（最大の解析対象集団（FAS））］	: 181 例（GC+N 群 90 例、GC 群 91 例）

選択基準

登録時（第 1b 相パート）又は割付時（第 2 相パート）に以下の基準をすべて満たす患者を本試験の対象とした。

1. 組織診により Sq CLC と診断されている患者
2. IV 期の非小細胞肺癌患者（AJCC 癌病期分類指針第 7 版に基づく）
3. 固形がんの治療効果判定のためのガイドライン（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors：RECIST）第 1.1 版に従い、コンピュータ断層撮影（CT スキャン）又は磁気共鳴画像（MRI）で確認された測定可能病変又は測定不能病変を有する患者

4. ECOG の PS が 0 又は 1 である患者
5. 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）
6. 非小細胞肺癌に対する治療以外で、過去に実施された治療による毒性が National Cancer Institute（NCI）－有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）第 4.0 版に従ってグレード 1 以下に回復している患者
7. 十分な臓器機能を有する患者
   - 総ビリルビンが基準範囲上限（upper limit of normal：ULN）の 1.5 倍以下
   - アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase：AST）とアラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase：ALT）が ULN の 2.5 倍以下
   - 血清クレアチニンが ULN の 1.2 倍以下、又はクレアチニンクリアランス（CrCl）の計算値が 50 mL/分を超える（Cockcroft Gault 式など、又は 24 時間蓄尿）。
   - 好中球数 ≥ 1.5 x 10^3/μL
   - ヘモグロビン ≥ 10.0 g/dL
   - 血小板数 ≥ 100 x 10^3/μL
8. 20 歳以上の患者
9. 12 週間以上の生存が期待できる患者
10. EGFR 蛋白の発現（IHC 法で測定）の評価に必要な、ホルマリン固定したパラフィン包埋腫瘍組織ブロック又は未染色スライド 5 枚以上の腫瘍検体（過去に採取された検体、又は直近に採取された検体）が提供可能であることを登録/割付前に確認されている患者
11. 女性：外科的不妊手術を受けている、閉経後である、もしくは治験治療期間中及び治験薬投与終了後 6 ヵ月間に信頼性の高い避妊法（1%未満の失敗確率）を遵守できる患者（経口ホルモン剤のみを用いた避妊法は信頼性が高くないので、バリア法と併用すること）
    男性：外科的不妊手術を受けている、もしくは治験治療期間中及び治験薬投与終了後 6 ヵ月間に信頼性の高い避妊法を遵守できる患者
12. 同意説明文書に署名し、治験実施計画書のスケジュールと検査を遵守することができる患者

除外基準

登録時（第 1b 相パート）又は割付時（第 2 相パート）に以下の基準のいずれかに抵触する患者は除外した。

1. 本治験で用いられる治験薬とは別の治験薬の臨床試験、未承認の薬剤又は医療機器の臨床試験に参加している、又は中止してから 30 日以内である患者。あるいは科学的又は医学的に本治験と両立しないと考えられる臨床研究に参加中の患者
2. 登録（第 1b 相パート）又は割付（第 2 相パート）前の 28 日以内に大手術を受けた患者。又は 7 日以内に皮下静脈アクセス器具の留置を受けた患者。また、直近の 2 ヵ月間に行った手術による出血合併症又は創傷合併症のある患者

3. 過去に放射線治療を受けたことがある患者。ただし、登録（第 1b 相パート）又は割付（第 2 相パート）の 14 日以上前に終了した定位放射線照射治療、又は疼痛緩和目的の放射線療法は許容される。その場合の照射範囲は骨髄の 25%未満に限定されていること
4. 症候性の脳転移を有する患者。あるいは手術、薬物、又は放射線療法（定位放射線照射治療以外）を要する脳転移を有する患者
   ただし、脳転移のため過去に定位放射線照射治療を受け、現在症状がなく、登録（第 1b 相パート）又は割付（第 2 相パート）の 14 日以上前にステロイド又は鎮痙剤などの治療が必要なくなった患者は適格とする
5. 上大静脈症候群を有する患者
6. 臨床的に重要な冠動脈疾患、コントロールできないうっ血性心不全［New York Heart Association（NYHA）III 又は IV 期］、又は薬物によるコントロールが不良の不整脈を有する患者
7. 標準的な薬物治療を行ってもコントロールできない高血圧を有する患者（収縮期圧 150 mmHg 以上又は拡張期圧 90 mmHg 以上と定義する）
8. インスリン治療を必要とする糖尿病を有する患者
9. 狭心症を有する、又は登録（第 1b 相パート）又は割付（第 2 相パート）前 6 ヵ月以内に心筋梗塞を経験した患者
10. 後天性免疫不全症候群（acquired immunodeficiency syndrome：AIDS）関連の疾患又はヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus：HIV）の検査結果が陽性である患者
11. B 型肝炎又は C 型抗肝炎抗体（hepatitis C visur antibody：HCVAb）の検査結果が陽性である患者
    - B 型肝炎表面抗原（hepatitis B surface antigen：HBsAg）が陽性、又は
    - 抗 B 型肝炎コア抗体が陽性、及び B 型肝炎デオキシリボ核酸（hepatitis B visur DNA：HBV DNA）が陽性、又は
    - 抗 B 型肝炎表面抗体（hepatitis B surface antibody：HBsAb）が陽性、及び HBV DNA が陽性
12. 過去に悪性腫瘍を有するもしくは現在重複癌を有する患者。根治的切除を施行し、登録前の少なくとも 3 年間に再発が認められていない固形癌については登録可能とする。また、皮膚の基底細胞癌や扁平上皮癌（悪性黒色腫は除く）、非浸潤型の子宮頸部癌、消化管の上皮内癌及び子宮体の上皮内癌に関しては、根治していると判断された場合には 3 年以内であっても登録可能とした。
13. 治験薬のいずれかの成分（ネシツムマブの製剤中に含まれる成分）に対してアレルギーを有する又は過敏症反応の既往がある、もしくは治験薬（シスプラチン及びゲムシタビン）に対するその他の禁忌を有する患者
14. 重大な体腔液貯留があり（例：腹水や胸水）、ドレナージが必要な患者
15. X 線及び胸部 CT スキャンにて臨床的に問題となる所見（びまん性陰影など）を有する患者（間質性肺炎及び肺線維症など）及び間質性肺炎の既往歴を有する患者
16. 全身治療を要する、進行中又は活動性の感染症（結核を含む）を有する患者

17. 治験手順の遵守が困難となるような認知症、発作、又は双極性障害を含む重大な神経障害又は精神障害の既往がある患者
18. グレード 2 以上の末梢神経障害を有する患者（NCI-CTCAE 第 4.0 版）
19. 妊娠中［登録（第 1b 相パート）又は割付（第 2 相パート）の前 7 日以内に確認する］、又は授乳中である。治験参加前に授乳を中止する場合、治験治療期間中及び治験薬投与終了後 30 日以上、授乳を中止すること
20. 薬物乱用歴がある患者
21. 治験責任医師又は治験分担医師が治験参加は不適切であると評価した患者

治験薬の用量及び投与方法

第 1b 相パート

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 50 分かけて静脈内投与
- ゲムシタビン：Day 1 及び Day 8 に 1000 mg/m^2（コホート 1）又は 1250 mg/m^2（コホート 2）を約 30 分かけて静脈内投与（最大 4 サイクル）
- シスプラチン：Day 1 に 75 mg/m^2 を約 120 分かけて静脈内投与（最大 4 サイクル）

第 2 相パート

第 2 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。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 50 分かけて静脈内投与
- ゲムシタビン：Day 1 及び Day 8 に 1250 mg/m^2 を約 30 分かけて静脈内投与（最大 4 サイクル）
- シスプラチン：Day 1 に 75 mg/m^2 を約 120 分かけて静脈内投与（最大 4 サイクル）

投与期間

第 1b 相パート

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疾患進行（progressive disease：PD）又はその他の中止基準に抵触するまで投与継続できることとした。

第 2 相パート

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。

注：以後「化学療法（Ctx）期」とは、GC+N 群の被験者が化学療法を受けた期間のことを示す。「継続期」は、被験者の化学療法中止後にネシツムマブ単独で投与を継続した期間のことを示す。

評価項目

＜有効性＞

主要評価項目は全生存期間とした（第 2 相パート）。

有効性の副次評価項目は、無増悪生存期間、奏効率、治療成功期間とした。PD、完全奏効（complete response：CR）、及び部分奏効（partial response：PR）の評価は、RECIST 第 1.1 版を用いた判定に基づいた。

＜安全性＞

曝露、有害事象、死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の投与変更（投与中断又は投与延期）に至った有害事象、臨床検査値、心電図、及びバイタルサインの評価とした。第 1b 相パートでは、DLT 評価も実施した。

DLT とは、第 1b 相パートの第 1 サイクル（21 日間）中に発現し、以下の事象（NCI-CTCAE 第 4.0 版）のうちネシツムマブ、化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）と因果関係が否定できない事象とした。次のサイクル開始が有害事象のために延期される場合でも、DLT 評価期間は、第 1 サイクルの Day 1 から 21 日間とした。必要に応じて、効果安全性評価委員会に諮問し、助言を得た。

- 7 日間以上持続するグレード 4 の好中球減少症
- グレード 3 以上の発熱性好中球減少症。ただし、一過性の発熱性好中球減少症は除く（24 時間以内の 38.0°C 以上の発熱を伴うグレード 3 の好中球減少症）。
- 血小板輸血を必要とするグレード 3 の血小板減少症
- グレード 4 の血小板減少症（<25,000/mm^3）。治験担当医師が最初のグレード 4 の血小板減少症（<25,000/mm^3）のデータを不確かと判断した場合、再検査データで DLT を判断することとした。再検査は最初の測定とは別に、支持療法の前に速やかに実施することとした。再検査の結果が DLT 基準に合致しない場合、DLT とみなさないこととした。
- グレード 3 以上の非血液毒性。ただし以下の事象は除く。
  - 以下の毒性は、支持療法を行った上で、一過性（7 日以内に軽快）であれば DLT とみなさない。
    - グレード 3 の関節痛又は筋肉痛
    - グレード 3 の無力症又は疲労
    - グレード 3 の下痢、便秘、又は食欲不振
    - グレード 3 の悪心又は嘔吐
  - 以下の事象は DLT とみなさない。
    - グレード 3 の皮膚毒性
    - グレード 3 又はグレード 4 の過敏症

- グレード 3 の注射に伴う反応
- 7 日以内のグレード 3 のトランスアミナーゼ上昇
- 7 日以内のグレード 3 の血清ビリルビン増加
- 一過性のグレード 3 の電解質異常

- 毒性の発現により、第 1 サイクルで 2 回目のネシツムマブ投与ができない場合

DLT は、治験依頼者及び治験責任医師が安全性情報を確認し決定した。

ネシツムマブ、化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）によりグレード 3 又は 4 の注射に伴う反応（過敏症）が起こった場合、この事象は DLT とみなさないこととした。このような被験者には更なる治験薬投与を行わず、別の被験者を登録することとした。2 例以上の被験者でグレード 3 又は 4 の注射に伴う反応が起こった場合、登録を一時中止し、治験依頼者が効果安全性評価委員会に諮問した上で、被験者登録を継続するかを決定することとした。

＜免疫原性＞

抗ネシツムマブ抗体（anti-drug antibody：ADA、GC+N 群のみ）

＜薬物動態＞

血清中ネシツムマブ濃度、ゲムシタビン、ゲムシタビンの脱アミノ化代謝物である 2',2'-ジフルオロデオキシウリジン（dFdU）、シスプラチン由来の総白金及び遊離型白金の血漿中濃度

＜ヘルスアウトカム＞

Lung Cancer Symptom Scale（LCSS）及び EuroQol 5 Dimensions（EQ-5D）質問票

＜探索的評価項目＞

EGFR 蛋白発現（IHC 法で測定）と有効性の関係

解析方法

＜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、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、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とした。
- 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 IHC 評価結果が得られたすべての被験者とした。

＜被験者数の設定根拠＞

第 1b 相パート

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。

第 2 相パート

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［ハザード比（hazard ratio：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%となった。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。

＜有効性＞

第 1b 相パート

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

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。

＜安全性＞

有害事象は、治験担当医師による報告用語を ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activates：MedDRA）第 19.1 版の器官別大分類及び基本語に分類し、以下を対象として集計した。

- 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。

重症度は、治験担当医師が判定した NCI-CTCAE version 4.0 の最悪グレードに基づいて集計した。治験担当医師が評価した因果関係（治験薬との関連性）を別途要約した。また、安全性に関連する結果を要約した（治験薬の投与中止に至った有害事象、死亡、重篤な有害事象、有害事象、臨床的に同様の意味を持つ複数の MedDRA 基本語をまとめた事象分類である「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」など）。

試験期間中、独立データモニタリング委員会（Independent Data Monitoring Committee：IDMC）が安全性を定期的にモニタリングした。

＜薬物動態／免疫原性＞

第 1b 相パートでは、ネシツムマブ、ゲムシタビン及びシスプラチンの薬物動態パラメータをノンコンパートメント法により算出した。第 2 相パートでは、ネシツムマブの薬物動態パラメータの記述統計量を示した。第 1b 相パート及び第 2 相パートでの ADA の発現割合をそれぞれ表に示した。

＜ヘルスアウトカム＞

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、平均症状負担インデックス［average symptom burden index：ASBI（LCSS の肺癌特有の症状に関する 6 項目の平均値）］、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視覚的評価スケール（visual analog scale：VAS）スコアの要約統計量を算出した。

2.7.6.5.2 試験成績

2.7.6.5.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

<u>第 1b 相パート</u>

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/m^2）に 3 例、コホート 2（ゲムシタビンの用量が 1250 mg/m^2）に 6 例であった。全例が治験薬を投与された。

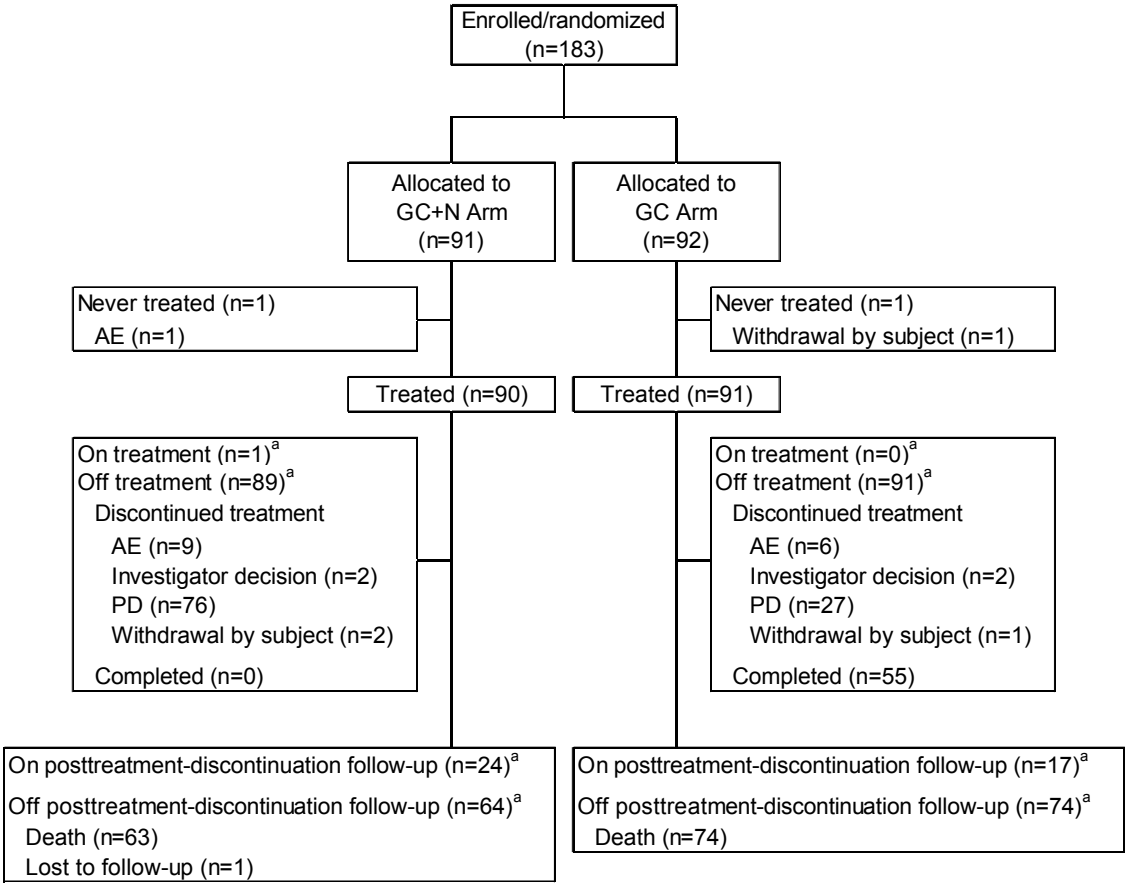
データカットオフ時点に治験薬の投与を継続している被験者はいなかった。

第 2 相パート

第 2 相パートの被験者の内訳を図 2.7.6.5-2 及び表 2.7.6.5-1 に示す。

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）。



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

Source: JFCM CSR; Figure JFCM.10.2.

図 2.7.6.5-2 被験者の内訳（JFCM 試験：第 2 相パート）

表 2.7.6.5-1 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.

Source: JFCM CSR; Table JFCM.14.1.

2.7.6.5.2.2 被験者背景

第 1b 相パート

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。

第 2 相パート

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 2.7.6.5-2 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。

表 2.7.6.5-2 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 = ECOG 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 patientss.

Source: JFCM CSR; Table JFCM.11.2.

2.7.6.5.2.3 有効性

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。

第 2 相パート

2.7.6.5.2.3.1 主要評価項目：全生存期間

全生存期間の結果を表 2.7.6.5-3 に、全生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.5-3 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、試験期間を通して維持された（p=0.0161、層別 log-rank 検定）。

表 2.7.6.5-3 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)	14.92 (13.37, 18.17)	10.84 (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)

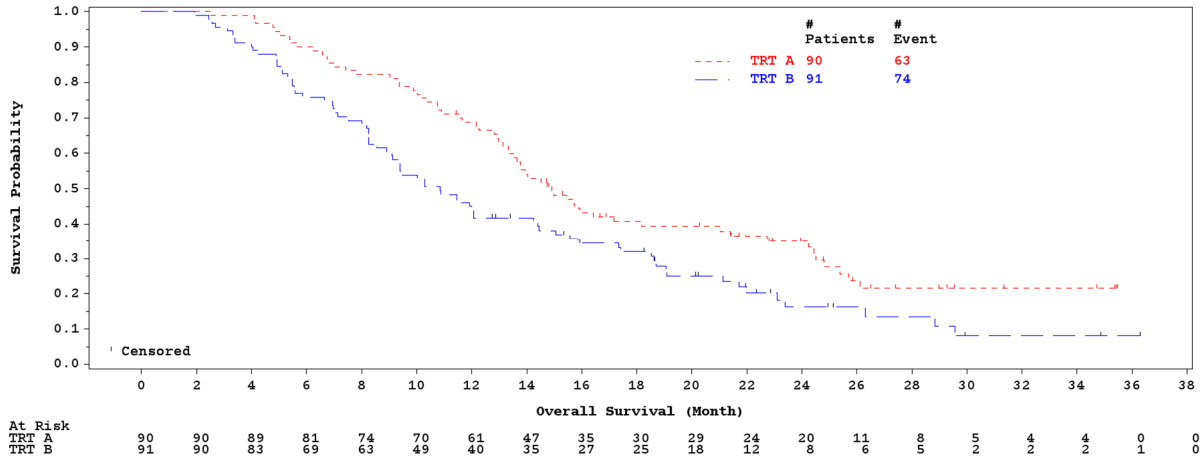
Abbreviations: CI = confidence interval; FAS = full analysis set; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; N = number of patients in population; n = number of patients in category; OS = overall survival.

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.

Source: JFCM CSR; Table JFCM 11.4.



Abbreviations: FAS = full analysis set; TRT A = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; TRT B = gemcitabine and cisplatin.
Source: JFCM CSR; Figure JFCM.11.1.

図 2.7.6.5-3　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS ― JFCM 試験：第 2 相パート）

いずれかの投与群で 5%以上の被験者で投与された、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）を表 2.7.6.5-4 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%）。試験治療中止後の一次治療（進行又は転移性の 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であった（GC+N 群 44.4%、GC 群 29.7%）。

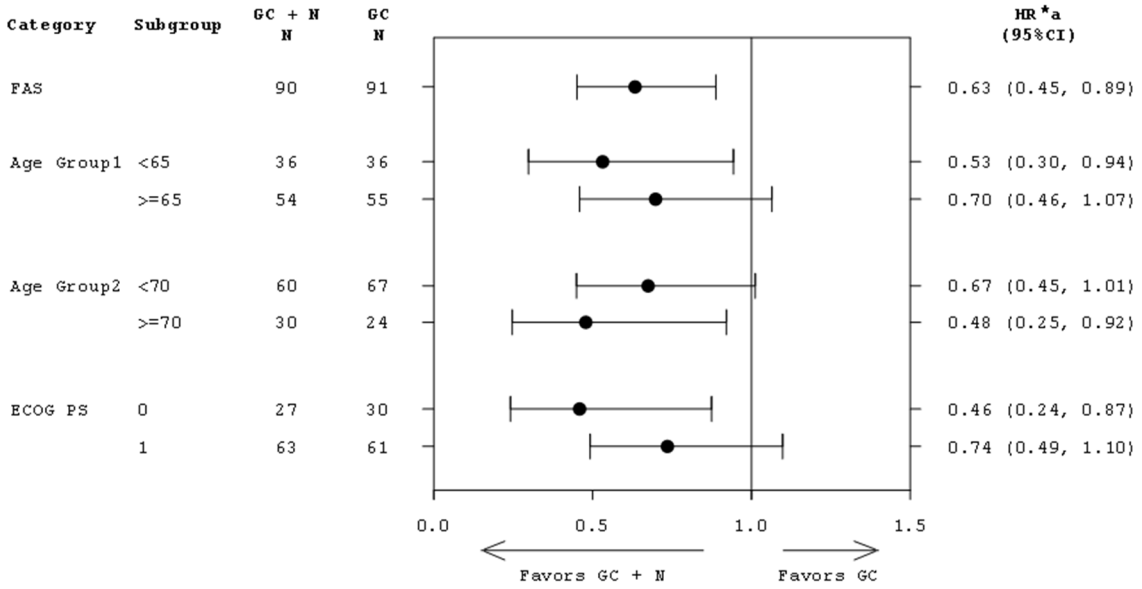
表 2.7.6.5-4　いずれかの投与群で 5%以上の被験者が実施した試験治療中止後の全身性の抗癌剤治療（FAS － JFCM 試験：第 2 相パート）

	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: GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; N = number of patients; n = number of patients in category.
Source: JFCM CSR; Table JFCM.11.5.

全生存期間について、事前に規定した年齢（65 歳未満／65 歳以上、70 歳未満／70 歳以上）、ECOG PS（0／1）別の部分集団解析の結果を図 2.7.6.5-4 に示す。

全生存期間の結果は、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.
Source: JFCM CSR; Figure JFCM.11.2.

図 2.7.6.5-4 各部分集団の全生存期間の HR のフォレストプロット
（FAS ― JFCM 試験：第 2 相パート）

2.7.6.5.2.3.2 副次評価項目

2.7.6.5.2.3.2.1 無増悪生存期間

無増悪生存期間の結果を表 2.7.6.5-5 に、無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.5-5 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、試験期間を通して維持された（p=0.0004、層別 log-rank 検定）。

表 2.7.6.5-5　無増悪生存期間（FAS ― 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]	p = 0.0004	
Stratified hazard ratio (95% CI)[ab]	0.562 (0.406, 0.777)	
Median PFS – months (95% CI)	4.21 (4.14, 4.27)	4.01 (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)

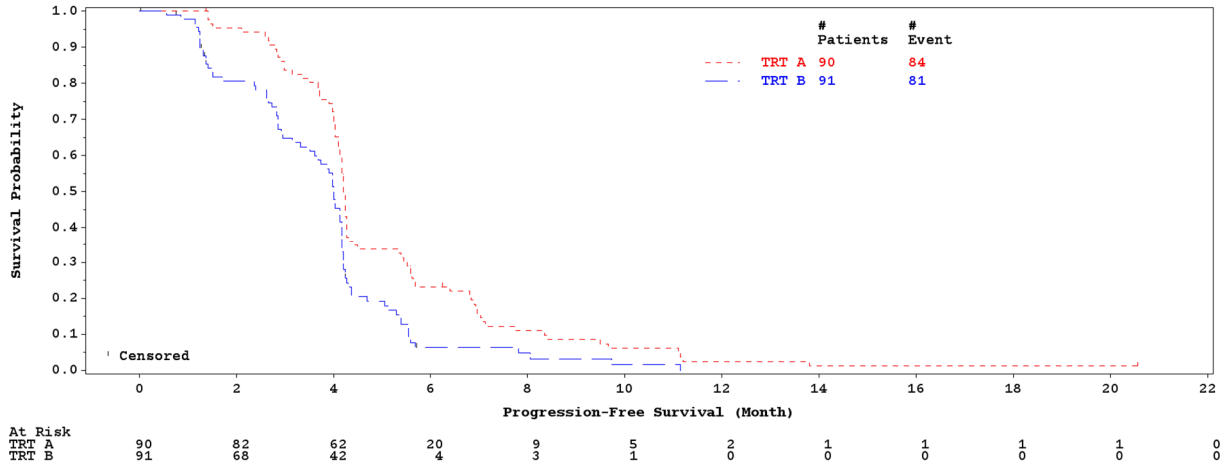
Abbreviations: CI = confidence interval; FAS = full analysis set; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; N = number of patients in population; n = number of patients in category; PFS = progression-free survival.

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.

Source: JFCM CSR; Table JFCM.11.6.



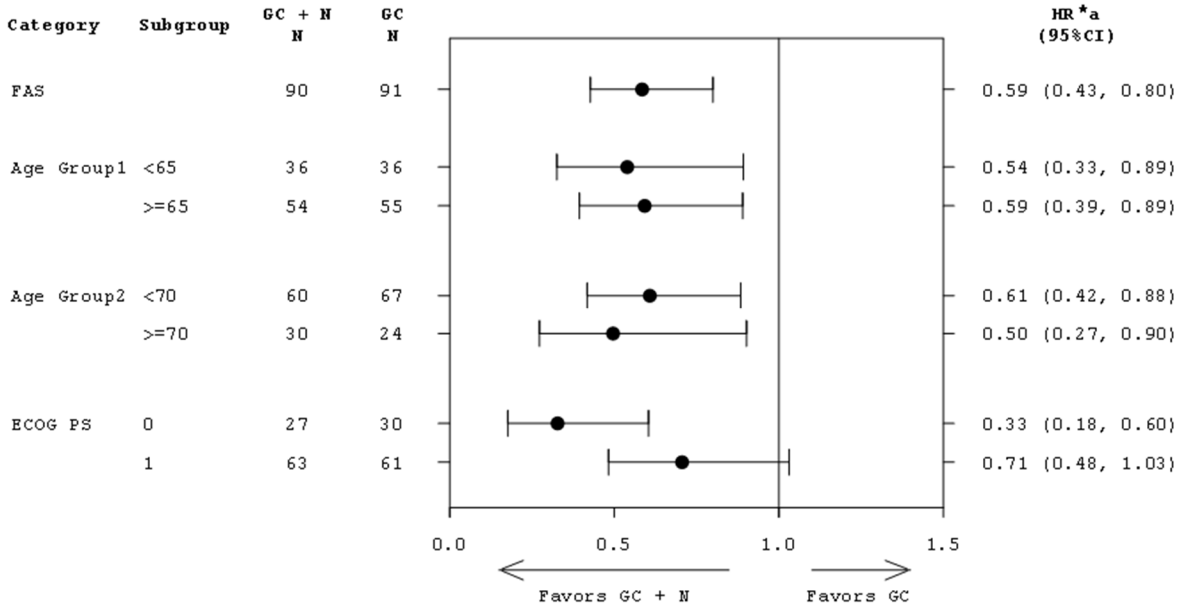
Abbreviations: FAS = full analysis set; TRT A = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; TRT B = gemcitabine and cisplatin.

Source: JFCM CSR; Figure JFCM.11.3.

図 2.7.6.5-5　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS ― JFCM 試験第 2 相パート）

無増悪生存期間について、事前に規定した年齢（65 歳未満／65 歳以上、70 歳未満／70 歳以上）、ECOG PS（0／1）別の部分集団解析の結果を図 2.7.6.5-6 に示す。

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.

Source: JFCM CSR; Figure JFCM.14.6.

図 2.7.6.5-6 各部分集団の無増悪生存期間の HR のフォレストプロット
（FAS － JFCM 試験：第 2 相パート）

2.7.6.5.2.3.2.2 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 2.7.6.5-6 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=0.0064、Fisher の直接確率検定）。

表 2.7.6.5-6 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	NA	NA
PR	46 (51.1)	19 (20.9)		
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 (%) (95% CI)[c]	46 (51.1) (40.8, 61.4)	19 (20.9) (12.5, 29.2)	4.1 (2.1, 7.8)	<0.0001
Disease control rate (CR/PR/SD), n (%) (95% CI)[c]	84 (93.3) (88.2, 98.5)	73 (80.2) (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; 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".
Source: JFCM CSR; Table JFCM.11.8.

2.7.6.5.2.3.2.3 治療成功期間

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。

2.7.6.5.2.3.2.4 ヘルスアウトカム

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）。

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、両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。

2.7.6.5.2.3.2.5 探索的評価項目

Dako EGFR PharmDx kit を用いて IHC 法で EGFR 蛋白発現を評価した。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。

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

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

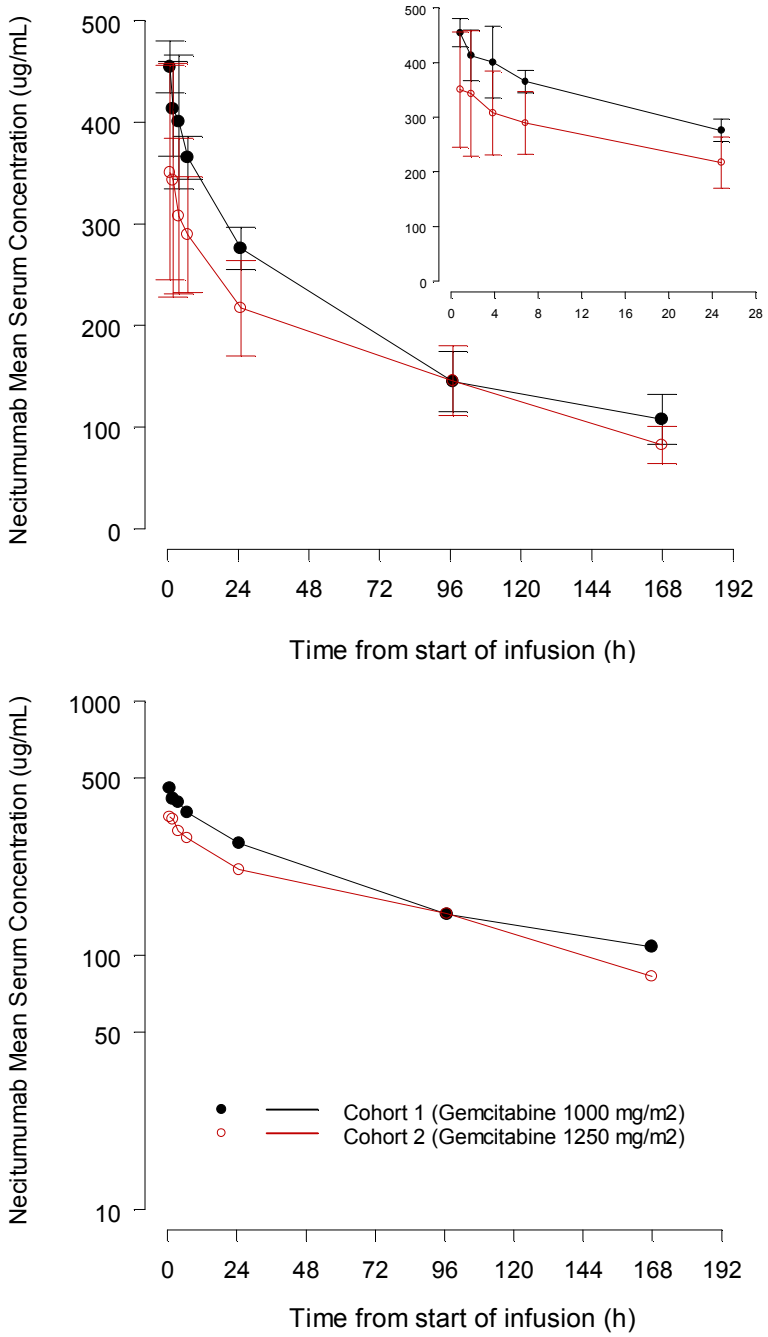
EGFR 蛋白発現が陰性の被験者は少数であり、何らかの結論を導くことは困難であった。

2.7.6.5.2.4 薬物動態

第 1b 相パート

血清中ネシツムマブ濃度―時間推移データは、第 1 サイクルの Day 1（初回）投与後には 9 例全例から、第 3 サイクルの Day 1 投与後には 8 例から得られた。

ネシツムマブ 800 mg を約 60 分かけて単回静脈内投与（第 1 サイクルの Day 1）したときの平均血清中ネシツムマブ濃度―時間推移を図 2.7.6.5-7 に、薬物動態パラメータの記述統計量を表 2.7.6.5-7 に示す。コホート 1（ゲムシタビンの用量が 1000 mg/m^2）でのネシツムマブの t_{max} の中央値は 0.88 時間（0.78～0.92 時間）、$AUC_{0\text{-}168}$ 及び C_{max} の幾何平均値は、それぞれ 31600 μg･h/mL［変動係数%（CV%）：11%］及び 454 μg/mL（CV%：6%）であった。$t_{1/2}$ は、AUC の外挿部分が 30%以下であった 2 例についてのみ算出し、その値は 76.3 時間及び 89.0 時間であった。コホート 2（ゲムシタビンの用量が 1250 mg/m^2）でのネシツムマブの t_{max} の中央値は 1.95 時間（0.85～6.82 時間）であり、$AUC_{0\text{-}168}$、C_{max} 及び $t_{1/2}$ の幾何平均値は、それぞれ 27200 μg･h/mL（CV%：19%）、371 μg/mL（CV%：32%）及び 94.3 時間（84.4～119 時間）であった。



(upper panel – linear scale, lower panel – semi-log scale. The inset figure represents first 24.83 hours of the profiles.)
Source: JFCM CSR; Figure JFCM.11.5.

図 2.7.6.5-7　第 1 サイクル Day 1 にネシツムマブ 800 mg を約 60 分かけて静脈内投与したときの平均血清中ネシツムマブ濃度―時間推移（算術平均値 ± 標準偏差）
（JFCM 試験：第 1b 相パート、コホート 1：ゲムシタビンの用量が 1000 mg/m^2、コホート 2：ゲムシタビンの用量が 1250 mg/m^2）

表 2.7.6.5-7 第 1 サイクル Day 1 にネシツムマブ 800 mg を約 60 分かけて静脈内投与したときの薬物動態パラメータの記述統計量（JFCM 試験：第 1b 相パート）

	Geometric Mean (CV%)		
Parameter	Cohort 1 (Gemcitabine 1000 mg/m^2) (N=3)	Cohort 2 (Gemcitabine 1250 mg/m^2) (N=6)	Cohort 1 and Cohort 2 Combined (N=9)
C_{max} (μg/mL)	454 (6)	371 (32)	397 (27)
t_{max} [a] (h)	0.88 (0.78-0.92)	1.95 (0.85-6.82)	0.92 (0.78-6.82)
$t_{1/2}$ [b] (h)	76.3, 89.0 [c]	94.3 [d] (84.4-119)	90.2 [e] (76.3-119)
AUC(0-∞) (μg•h/mL)	39400, 42900 [c]	38900 [d] (28)	39600 [e] (22)
AUC(0-168) (μg•h/mL)	31600 (11)	27200 (19)	28600 (18)
CL (L/h)	0.0187, 0.0203 [c]	0.0206 [d] (28)	0.0202 [e] (22)
V_{ss} (L)	2.04, 2.68 [c]	2.80 [d] (22)	2.64 [e] (21)
V_z (L)	2.05, 2.60 [c]	2.80 [d] (22)	2.63 [e] (21)

Abbreviations: AUC = area under the serum concentration versus time curve; AUC(0-∞) = AUC from time zero to infinity; AUC(0-168) = AUC from time zero to 168 hours; CL = systemic clearance; Cmax = maximum serum concentration; CV = coefficient of variation; N = number of patients; $t_{1/2}$ = terminal half-life; t_{max} = time of maximum observed drug concentration; V_{ss} = volume of distribution at steady state; V_z = volume of distribution.

a Median (minimum-maximum).

b Geometric mean (minimum-maximum).

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

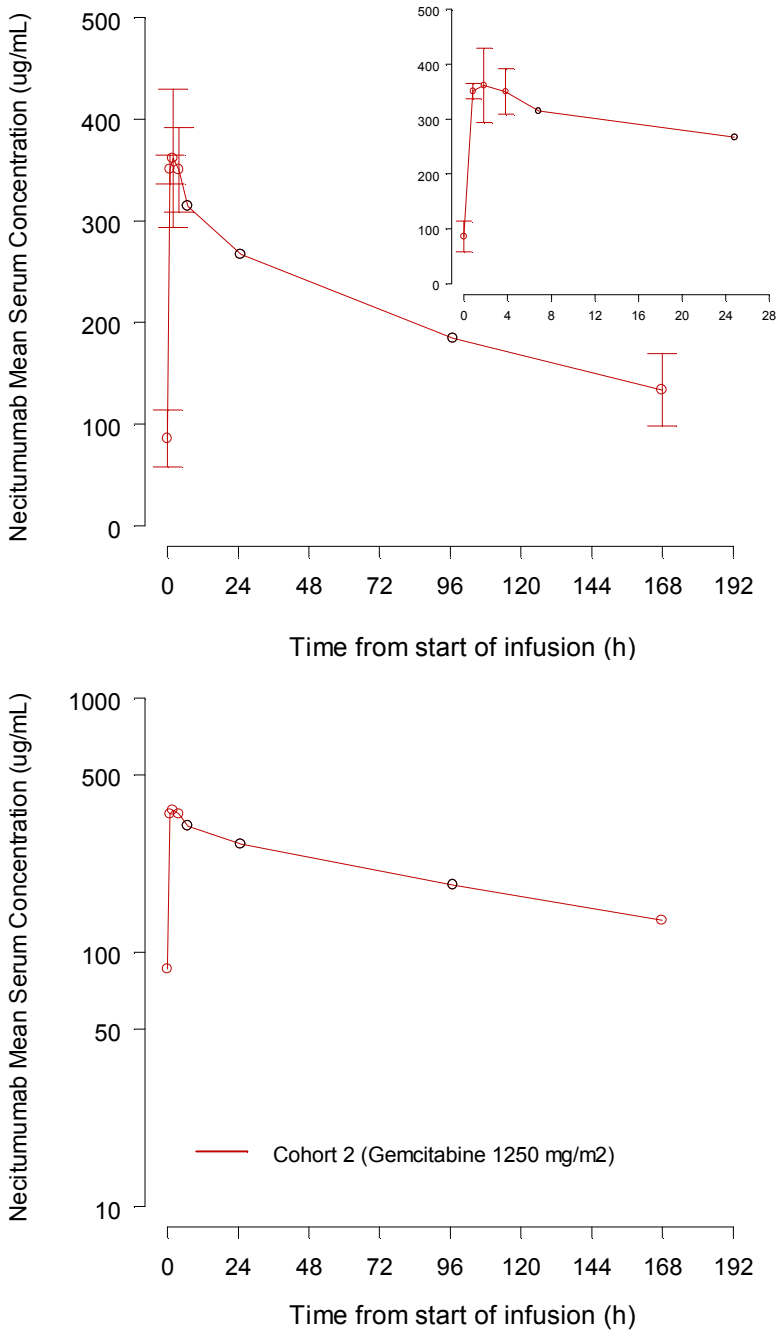
d n=4, for 2 patients, extrapolated AUC was greater than 30% hence $t_{1/2}$ dependent parameters were not reported.

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

Source: JFCM CSR; Table JFCM.11.11.

ネシツムマブ 800 mg を約 60 分かけて反復静脈内投与（第 3 サイクルの Day 1）したときの平均血清中ネシツムマブ濃度―時間推移を図 2.7.6.5-8 に、薬物動態パラメータの記述統計量を表 2.7.6.5-8 に示す。コホート 1（ゲムシタビンの用量が 1000 mg/m^2）の 3 例のうち、第 3 サイクルの Day 1 の投与が 1 例で遅延し、1 例で 400 mg に減量され、1 例では実施されなかったため、平均血清中ネシツムマブ濃度－時間推移は作成せず、また薬物動態パラメータの記述統計量は算出しなかった。

コホート 2（ゲムシタビンの用量が 1250 mg/m^2）でのネシツムマブの t_{max} の中央値は 0.93 時間（0.87～1.87 時間）、C_{max} の幾何平均値は 372 μg/mL（CV%：15%）であった。$AUC_{0\text{-}168}$ を算出できた 2 例での値は 30700 μg･h/mL 及び 36700 μg･h/mL であった。



(upper panel – linear scale, lower panel – semi-log scale. The inset figure represents first 24.83 hours of the profiles. Black circles are mean values of n=2.).
Source: JFCM CSR; Figure JFCM.11.6.

図 2.7.6.5-8　第 3 サイクル Day 1 にネシツムマブ 800 mg を約 60 分かけて静脈内投与したときの平均血清中ネシツムマブ濃度—時間推移（算術平均値 ± 標準偏差）
（JFCM 試験：第 1b 相パート、コホート 1：ゲムシタビンの用量が 1000 mg/m^2、コホート 2：ゲムシタビンの用量が 1250 mg/m^2）

表 2.7.6.5-8 第 3 サイクル Day 1 にネシツムマブ 800 mg を約 60 分かけて静脈内投与したときの薬物動態パラメータの記述統計量（JFCM 試験：第 1b 相パート）

	Geometric Mean (CV%)	
Parameter	**Cohort 1 (Gemcitabine 1000 mg/m²) (N=0)**	**Cohort 2 (Gemcitabine 1250 mg/m²) (N=3)**
C_{max} (μg/mL)	NC	372 (15)
t_{max} [a] (h)	NC	0.93 (0.87-1.87)
AUC(0-168) (μg•h/mL)	NC	30700, 36700 [b]

Abbreviations: AUC = area under the serum concentration versus time curve; AUC(0-168) = AUC from time zero to 168 hours; C_{max} = maximum serum concentration; CV = coefficient of variation; N = number of patients; NC = not calculated, t_{max} = time of maximum observed drug concentration.

[a] Median (minimum-maximum).

[b] Individual values are listed for n=2.

NOTE: In Cohort 2, $t_{1/2}$ dependent parameters were not reported for 4 patients because extrapolated AUC was greater than 30%, and for 2 patients because of not enough concentrations in the elimination phase.

Source: JFCM CSR; Table JFCM.11.12.

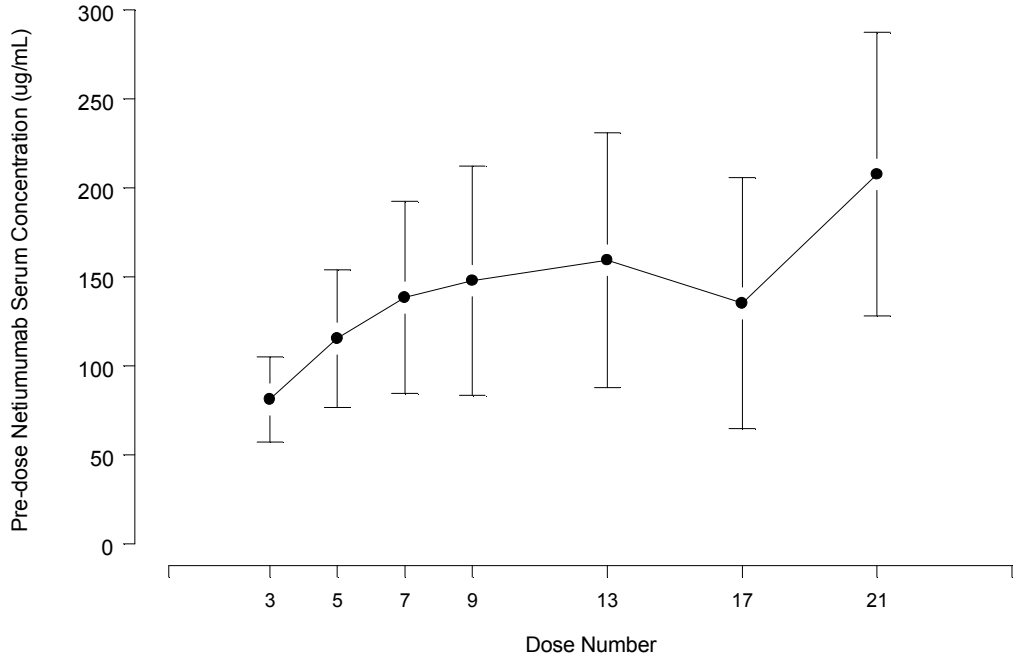
ゲムシタビンの C_{max} の幾何平均値は、コホート 1 では 17400 ng/mL、コホート 2 では 26000 ng/mL であった。ゲムシタビンの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値は、コホート 1 及びコホート 2 でそれぞれ 8710 ng･h/mL 及び 13300 ng･h/mL であった。血漿中シスプラチン（総白金）濃度は、コホート 1 及びコホート 2 のいずれでも二相性の消失を示した。

第 2 相パート

ネシツムマブ 800 mg 投与 3～21 回目でのネシツムマブ投与前の血清中ネシツムマブ濃度（トラフ濃度）を図 2.7.6.5-9 に示す。また、ネシツムマブ 800 mg 投与 3～21 回目の投与前並びに投与 1 及び 5 回目の投与終了直後の血清中ネシツムマブ濃度の記述統計量を表 2.7.6.5-9 に示す。

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

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



Source: JFCM CSR; Figure JFCM.11.9.

図 2.7.6.5-9　ネシツムマブ 800 mg を Day 1 及び Day 8 に約 60 分かけて静脈内投与したときのネシツムマブ投与 3～21 回目の投与前の血清中ネシツムマブ濃度（算術平均値 ± 標準偏差）
（JFCM 試験：第 2 相パート）

表 2.7.6.5-9 ネシツムマブ 800 mg を Day 1 及び Day 8 に約 60 分かけて静脈内投与したときの投与 3～21 回目の投与前並びに投与 1 及び 5 回目の静脈内投与終了後の血清中ネシツムマブ濃度の記述統計量（JFCM 試験：第 2 相パート）

	Necitumumab Pre-dose Concentrations (µg/mL)						
	Dose 3	Dose 5	Dose 7	Dose 9	Dose 13	Dose 17	Dose 21
nPK	47	49 [a]	49	34	13	9	5
Geometric Mean	77.9	110	130	137	145	120	194
CV% Geometric Mean	30	32	36	41	48	59	44
Mean	81.2	115	138	148	159	135	208
Minimum	45.5	49.8	72.3	78.8	75.3	39.0	107
Maximum	152	256	371	298	292	297	288

	Necitumumab End-of-Infusion Concentrations (µg/mL)	
	Dose 1	Dose 5
nPK	80	42
Geometric Mean	265	345
CV% Geometric Mean	21	26
Mean	270	356
Minimum	176	184
Maximum	426	532

Abbreviations: CV = coefficient of variation; nPK = number of patients.
[a] One sample was identified as outlier and was not included in the summary statistics.
Source: JFCM CSR; Table JFCM.11.15.

2.7.6.5.2.5 安全性

2.7.6.5.2.5.1 治験薬の曝露状況

第 1b 相パート

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。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。

第 2 相パート

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.5-10 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 サイクルであった。ネシツムマブの相対用量強度の中央値は、90.8%であった。化学療法期の終了後にネシツムマブ単独投与を継続した被験者（65 例、72.2%）の継続投与期間の中央値は 6.1 週、継続期のネシツムマブ単独投与の投与サイクル数の中央値は 2.0 サイクル（追加投与回数の中央値は 4.0 回）であった。

化学療法（ゲムシタビン及びシスプラチン）への曝露状況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。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 2.7.6.5-10 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 (100.0)	91 (100.0)
Median duration of therapy (weeks)	12.29	12.14
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]	80.92	80.84
Number of patients treated by Cycle 4[f]	75 (83.3)	62 (68.1)
Cisplatin		
Number of patients (n)[a]	90 (100.0)	91 (100.0)
Median duration of therapy (weeks)	12.29	12.14
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]	93.65	92.85
Number of patients treated by Cycle 4[f]	75 (83.3)	62 (68.1)
Necitumumab (Overall)		
Number of patients (n)[a]	90 (100.0)	NA
Median duration of therapy (weeks)	18.29	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]	90.81	NA
Number of patients treated by Cycle 4[f]	75 (83.3)	NA
Necitumumab (Continuation Phase Only)		
Number of patients (n)[d]	65 (100.0)	NA
Median duration of therapy (weeks)	6.14	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]	97.06	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.

Source: JFCM CSR; Table JFCM.12.3.

2.7.6.5.2.5.2 有害事象

第 1b 相パート

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 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。

治験薬との因果関係を問わない有害事象の発現例数及び発現割合を付録表 2.7.6.5-1 に示す。

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）であった。

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）との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び発現割合を付録表 2.7.6.5-3 に示す。

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。

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。

第 2 相パート

有害事象の要約を表 2.7.6.5-11 に示す。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 2.7.6.5.2.5.2 項以降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）の結果を示した。

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%）。

表 2.7.6.5-11 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）

	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 study treatment 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 study treatment 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 patients in Safety population; 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.

Source: JFCM CSR; Table JFCM.12.6.

治験薬との因果関係を問わない有害事象の発現例数及び発現割合を付録表 2.7.6.5-2 に示す。

疲労及び悪心など、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。

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 3 の有害事象の発現割合は、GC+N 群で GC 群より 10%以上低かった（53.3%、65.9%）。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%）。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。

GC+N 群の発現割合が GC 群より 5%以上高かったグレード 3 以上の事象は、好中球数減少（42.2%、35.2%）、発熱性好中球減少症（12.2%、3.3%）、食欲減退（11.1%、4.4%）、及びざ瘡様皮膚炎（5.6%、0%）であった。

治験担当医師の判断によるいずれかの治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び発現割合を付録表 2.7.6.5-4 に示す。

GC+N 群で GC 群より発現割合が 10%以上高かった治験薬との因果関係を否定できない事象は、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。

2.7.6.5.2.5.3 用量制限毒性

第 1b 相パートの全例が DLT 評価対象例となった。

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。

2.7.6.5.2.5.4 死亡、重篤な有害事象、及びその他の重要な有害事象

2.7.6.5.2.5.4.1 死亡に至った有害事象

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

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。

2.7.6.5.2.5.4.2 重篤な有害事象

第 1b 相パート

重篤な有害事象の発現例数及び発現割合を付録表 2.7.6.5-5 に示す。

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。本事象はグレード 2 であり、治験薬との因果関係は否定された。

第 2 相パート

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の発現割合を表 2.7.6.5-12 に、重篤な有害事象の発現例数及び発現割合を付録表 2.7.6.5-6 に示す。

いずれか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、いずれかの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。

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。

表 2.7.6.5-12　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
（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 patients in analysis population; n = number of patients with an SAE; SAE = serious adverse event.
MedDRA v19.1
Source: JFCM CSR; Table JFCM.12.33.

2.7.6.5.2.5.4.3　その他の重要な有害事象

2.7.6.5.2.5.4.3.1　投与中止に至った有害事象

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

第 1b 相パート

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。

第 2 相パート

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 群でネシツムマブの投与中止に至った間質性肺疾患が 2 例（2.2%、0%）、GC 群でゲムシタビンの投与中止に至った貧血が 2 例（0%、2.2%）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。

2.7.6.5.2.5.4.3.2 投与変更に至った有害事象

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

第 1b 相パート

コホート 1 及びコホート 2 のそれぞれ 2 例（66.7%）及び全例（100%）が治験薬の投与変更に至った有害事象を発現した。

第 2 相パート

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。

2.7.6.5.2.5.4.3.3 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

第 1b 相パート

第 1b 相パートでは、静脈血栓塞栓症の発現はなく、動脈血栓塞栓症としてグレード 1 の狭心症がコホート 2 の 1 例（16.7%）に認められた。グレード 3 以上の結膜炎関連事象は認められなかった。過敏症／注入に伴う反応関連事象は認められなかった。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（グレード 3 及びグレード 4）。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（グレード 1）。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。

グレード 3 以上の好中球減少症（統合語）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。発熱性好中球減少症（基本語）は認められなかった。グレード 3 以

上の貧血（統合語）は認められなかった。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。

第 2 相パート

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%及び 2.2%、動脈血栓塞栓関連事象の発現割合は、それぞれ 6.7%及び 2.2%であった。死亡に至った事象及び投与中止に至った事象は、いずれの投与群でも認められなかった。グレード 3 以上の結膜炎関連事象は、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。過敏症／注入に伴う反応関連事象の発現割合は、それぞれ 4.4%及び 4.4%、グレード 3 以上の事象の発現割合は、それぞれ 1.1%及び 0%であった。低マグネシウム血症関連事象の発現割合は、それぞれ 38.9%及び 8.8%、グレード 3 以上の事象の発現割合は、それぞれ 4.4%及び 0%であった。間質性肺疾患関連事象の発現割合は、それぞれ 3.3%及び 0%、グレード 3 以上の事象の発現割合は、それぞれ 1.1%及び 0%であった。皮膚反応関連事象の発現割合は、それぞれ 97.8%及び 44.0%、グレード 3 の事象の発現割合は、それぞれ 10.0%及び 2.2%であった。グレード 4 及びグレード 5 の皮膚反応関連事象は認められなかった。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。

グレード 3 以上の好中球減少症（統合語）の発現割合は、それぞれ 50.0%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%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%及び 0%であった。グレード 3 以上の貧血（統合語）の発現割合は、それぞれ 18.9%及び 22.0%であった。グレード 3 以上の血小板減少症（統合語）の発現割合は、それぞれ 20.0%及び 25.3%であった。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。

2.7.6.5.2.5.5 臨床検査値

2.7.6.5.2.5.5.1 臨床検査値の推移

血液学的検査

第 1b 相パート

血液学的検査に関して、ベースライン以降に 1 回以上の測定値を有するすべての被験者のうち、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 4 への変動が認められた被験者の割合を表 2.7.6.5-13 に示す。

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。

表 2.7.6.5-13　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 1b 相パート）

	Cohort 1 (Gem 1000 mg/m^2) n (%)			Cohort 2 (Gem1250 mg/m^2) n (%)		
Hematology Parameter	Baseline Grade 0-2[a]	To Grade 3	To Grade 4	Baseline Grade 0-2[a]	To Grade 3	To Grade 4
Lymphocyte count decreased	3	0	1 (33.3)	6	0	1 (16.7)
Neutrophil count decreased	3	1 (33.3)	0	6	3 (50.0)	3 (50.0)
Platelet count decreased	3	0	0	6	4 (66.7)	0
White blood cell decreased	3	1 (33.3)	0	6	1 (16.7)	1 (16.7)

Abbreviations: GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab plus gemcitabine and cisplatin; N = number of treated patients; 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.
Source: JFCM CSR; Table JFCM.12.37

第 2 相パート

血液学的検査に関して、ベースライン以降に 1 回以上の測定値を有するすべての被験者のうち、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 4 への変動が認められた被験者の割合を表 2.7.6.5-14 に示す。

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 又は 4 への変動が認められた被験者の割合は GC+N 群で GC 群より低かったが、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 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 2.7.6.5-14 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。

表 2.7.6.5-14 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	Baseline Grade 0-2[a]	To Grade 3	To Grade 4	Baseline Grade 0-2[a]	To Grade 3	To Grade 4
Anemia	90	16 (17.8)	0	91	19 (20.9)	0
Lymphocyte count decreased	90	19 (21.1)	2 (2.2)	91	22 (24.2)	4 (4.4)
Neutrophil count decreased	90	31 (34.4)	16 (17.8)	91	33 (39.6)	8 (8.8)
Platelet count decreased	90	8 (8.9)	10 (11.1)	91	17 (18.7)	6 (6.6)
White blood cell decreased	90	24 (26.7)	3 (3.3)	91	18 (19.8)	2 (2.2)

Abbreviations: GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab plus gemcitabine and cisplatin; N = number of treated patients; 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.

Source: JFCM CSR; Table JFCM.12.38.

生化学的検査

第 1b 相パート

生化学的検査に関して、ベースライン以降に 1 回以上の測定値を有するすべての被験者のうち、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 4 への変動が認められた被験者の割合を表 2.7.6.5-15 に示す。

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。

表 2.7.6.5-15 ベースライン時のグレード 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 1b 相パート）

	Cohort 1 (Gem 1000 mg/m^2) n (%)			Cohort 2 (Gem1250 mg/m^2) n (%)		
Parameter	Baseline Grade 0-2[a]	To Grade 3	To Grade 4	Baseline Grade 0-2[a]	To Grade 3	To Grade 4
Creatinine increased	3	1 (33.3)	0	6	0	0
Hyperkalemia	3	0	1 (33.3)	6	0	0
Hyperuricemia	3	0	1 (33.3)	5	0	0
Hypomagnesemia	3	0	0	6	2 (33.3)	0

Abbreviations: GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab plus gemcitabine and cisplatin; 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.

Source: JFCM CSR; Table JFCM.12.39.

第 2 相パート

生化学的検査に関して、ベースライン以降に 1 回以上の測定値を有するすべての被験者のうち、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 4 への変動が認められた被験者の割合を表 2.7.6.5-16 に示す。

両投与群の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 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 の低マグネシウム血症が認められた被験者の割合は、GC+N 群で 3.3%、GC 群で 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数は、GC+N 群で 1.1%、GC 群で 0%であった。

表 2.7.6.5-16 ベースライン時のグレード 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 (%)		
Parameter	**Baseline Grade 0-2[a]**	**To Grade 3**	**To Grade 4**	**Baseline Grade 0-2[a]**	**To Grade 3**	**To Grade 4**
Alanine aminotransferase increased	90	1 (1.1)	0	91	0	0
CPK increased	90	1 (1.1)	0	91	0	0
Hypercalcemia	89	0	0	90	1 (1.1)	0
Hyperkalemia	90	2 (2.2)	0	91	0	1 (1.1)
Hypermagnesemia	90	1 (1.1)	0	91	1 (1.1)	0
Hyperuricemia	89	0	1 (1.1)	91	0	1 (1.1)
Hypoalbuminemia	90	0	0	91	1 (1.1)	0
Hypocalcemia	90	0	0	91	1 (1.1)	0
Hypokalemia	90	1 (1.1)	0	91	1 (1.1)	0
Hypomagnesemia	90	3 (3.3)	1 (1.1)	91	1 (1.1)	0
Hyponatremia	90	9 (10.0)	1 (1.1)	89	7 (7.9)	0

Abbreviations: GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab plus gemcitabine and cisplatin; 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.

Source: JFCM CSR; Table JFCM.12.40.

2.7.6.5.2.5.5.2 個々の臨床的に問題となる臨床検査値異常

臨床的に問題となる臨床検査値異常は有害事象として報告された。

2.7.6.5.2.5.6 バイタルサイン及びその他の安全性評価項目

2.7.6.5.2.5.6.1 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 2.7.6.5-17 に示す。

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。QTcB 間隔では、2 例に 500 msec 超の値が認められた。

表 2.7.6.5-17　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
（安全性解析対象集団 ー 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 patients in Safety population; 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.
Source: JFCM CSR; Table JFCM.12.41.

第 2 相パート

心電図の異常所見のシフトテーブルを表 2.7.6.5-18 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。

表 2.7.6.5-18 心電図の異常所見のシフトテーブル
（安全性解析対象集団 － JFCM 試験：第 2 相パート）

Parameter	Shift from Baseline	GC+N N=90 n (%)	GC N=91 n (%)
ECG abnormality	n	88	91
	Abnormal to Abnormal	20 (22.7)	12 (13.2)
	Abnormal to Normal	11 (12.5)	10 (11.0)
	Normal to Abnormal	10 (11.4)	14 (15.4)
	Normal to Normal	47 (53.4)	55 (60.4)

Abbreviations: ECG = electrocardiogram; GC =gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; N = number of patients in Safety population; n = number of patients who contributed data for abnormal ECG values.
Source: JFCM CSR; Table JFCM.12.42.

2.7.6.5.2.5.6.2 その他のバイタルサイン

その他のバイタルサイン（体温、血圧、脈拍数及び呼吸数）の結果に、安全性に関する懸念は示されなかった。

2.7.6.5.2.5.7 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

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 Treatment-emergent ADA（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。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。

2.7.6.5.3 結論

- 第 1b 相パートの結果、コホート 1（ゲムシタビンの用量が 1000 mg/m^2）及びコホート 2（ゲムシタビンの用量が 1250 mg/m^2）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。
- 第 2 相パートの結果、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）。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。

- 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）。奏効率（CR+PR）は、GC+N 群及び GC 群でそれぞれ 51.1%及び 20.9%（p<0.0001）、病勢コントロール率（CR+PR+SD）は、それぞれ 93.3%及び 80.2%であった（p=0.0064）。GC+N 群では、GC 群と比較して治療成功期間が延長した（HR=0.588）。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。
- 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 及び HR=0.47）。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、両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。
- 探索的に実施した EGFR 蛋白発現の解析の結果、EGFR 蛋白発現が陽性の被験者では、全生存期間及び無増悪生存期間の HR はそれぞれ 0.62 及び 0.54 であったのに対し、EGFR 蛋白発現が陰性の被験者ではそれぞれ 0.76 及び 0.97 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は、統計学的に有意であった（p=0.028）。しかし、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。
- 第 1b 相パートの薬物動態評価の結果、血清中ネシツムマブ濃度は投与開始後約 1 時間で C_{max} に到達し、単回投与時の $t_{1/2}$ は、76.3 時間から 119 時間（コホート 1 とコホート 2 を併合）であった。ゲムシタビンの C_{max} の幾何平均値は、コホート 1 では 17400 ng/mL、コホート 2 では 26000 ng/mL であった。ゲムシタビンの $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値は、コホート 1 及びコホート 2 でそれぞれ 8710 ng･h/mL 及び 13300 ng･h/mL であった。第 2 相パートの薬物動態評価の結果、投与 13 回目まで、投与前の血清中ネシツムマブ濃度（トラフ濃度）は経時的に上昇した。投与 13 回目のトラフ濃度の幾何平均値は、投与 3 回目のトラフ濃度の約 1.9 倍であった。ネシツムマブ投与 5 回目の投与終了直後の血清中ネシツムマブ濃度の幾何平均値は、投与 1 回目の約 1.3 倍であった。
- 第 2 相パートの安全性の結果、GC+N 群で GC 群より発現割合が 10%以上高かった有害事象は、ざ瘡様皮膚炎、食欲減退、白血球数減少、皮膚乾燥、爪囲炎、口内炎、低マグネシウム血症、味覚異常、及び鼻出血であった。グレード 3 の有害事象の発現割合は、GC+N 群で GC 群より 10%以上低かった。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。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。GC+N 群の発現割合が GC 群より 5%以上高かったグレード 3 以上の事象は、好中球数減少、発熱性好中球減少症、食欲減退、及びざ瘡様皮膚炎であった。
- 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の結果、静脈血栓塞栓関連事象及び動脈血栓塞栓関連事象の発現割合は、GC+N 群で GC 群より高かったが、死亡に至った事象及び投与中止に至った事象は、いずれの投与群でも認められなかった。グレード 3 以上の低マグネシウム血症関連事象の発現割合は、それぞれ 4.4%及び 0%であった。間質性肺疾患関連事象は、それぞれ 3.3%及び 0%であった。グレード 4 及びグレード 5 の皮膚反応関連事象はなく、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。グレード 3 以上の好中球減少症（統合語）の発現割合は、GC+N 群で GC 群より 5%以上高く、

発熱性好中球減少症（基本語）の発現割合は、それぞれ 12.2%及び 3.3%であったものの、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 相パートの安全性の結果、管理が十分可能な安全性プロファイルが示され、これまでの試験と異なる特別な措置の必要となる事象は認められなかった。

2.7.6.6 I4X-IE-JFCC 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.2 項）

2.7.6.6.1 試験概要

標題

IV 期肺癌（扁平上皮癌）（扁平上皮非小細胞肺癌、Sq CLC）患者を対象に、初回化学療法としての化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）とネシツムマブ及び化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）の併用療法とを比較する第 3 相、非盲検、無作為化、多施設共同試験

実施医療機関数及び実施国

184 施設（オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、クロアチア、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、イタリア、韓国、フィリピン、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、ロシア、セルビア、シンガポール、スロバキア、南アフリカ、スペイン、台湾、タイ、英国、米国）

試験実施期間

2010 年 1 月 7 日（最初の被験者の無作為化）～2013 年 6 月 17 日（データカットオフ日）

開発の相

第 3 相

目的

1. 主要目的

IV 期 Sq CLC 患者［米国がん合同委員会（American Joint Committee on Cancer：AJCC）癌病期分類指針第 7 版に基づく］を対象に、初回化学療法として、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（GC+N 群）と、化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）（GC 群）の全生存期間を評価する。

2. 副次目的

- 無増悪生存期間を評価する。
- 奏効率を評価する。
- 治療成功期間を評価する。
- 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ネシツムマブの安全性プロファイルを評価する。
- ネシツムマブの薬物動態を評価する（GC+N 群のみ）。
- ネシツムマブの免疫原性を評価する（GC+N 群のみ）。
- ヘルスアウトカムを評価する。

3. 探索的目的

上皮成長因子受容体（epidermal growth factor receptor：EGFR）蛋白発現［免疫組織化学（immunohistochemistry：IHC）法で測定］と有効性指標との関係を評価する。

試験デザイン

本試験は、IV 期 Sq CLC 患者を対象に、初回化学療法としての GC+N 群と GC 群を比較した、多施設共同、無作為化、非盲検試験であった。

被験者は GC+N 群又は GC 群に 1：1 の比で無作為割付された。

被験者数

計画例数	：1080 例
無作為化例数［intent to treat（ITT）集団］	：1093 例
（GC+N 群 545 例、GC 群 548 例）	
投与例数（安全性解析対象集団）	：1079 例
（GC+N 群 538 例、GC 群 541 例）	

選択基準

以下の基準をすべて満たす患者を本試験の対象とした。

1. 組織診又は細胞診により Sq CLC と診断されている患者
2. 試験登録時に IV 期の非小細胞肺癌患者（AJCC 癌病期分類指針第 7 版に基づく）
3. 試験登録時に固形がんの治療効果判定のためのガイドライン（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors：RECIST）第 1.0 版に基づく測定可能病変又は測定不能病変を有する患者
4. 18 歳以上の患者
5. 過去に実施された化学療法、手術、放射線療法又はホルモン療法による臨床的に重要なすべての毒性（脱毛症は除く）が National Cancer Institute（NCI）－有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）第 3.0 版に従ってグレード 1 以下に回復している患者
6. Eastern Cooperative Oncology Group performance status（ECOG）の Performance Status（PS）が 0～2 である患者
7. 以下に規定する十分な肝機能を有する患者：
   総ビリルビンが基準範囲上限（upper limit of normal：ULN）の 1.5 倍以下、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase：AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase：ALT）が、肝転移のある場合は ULN の 5.0 倍以下、又は肝転移のない場合は ULN の 2.5 倍以下
8. 以下に規定する十分な腎機能を有する患者：
   血清クレアチニンが ULN の 1.2 倍以下、又はクレアチニン・クリアランスの算出値が 50 mL/分超
9. 以下に規定する十分な造血機能を有する患者：
   白血球数 3000/μL 以上、好中球絶対数（absolute neutrophil cell count：ANC）1500/μL 以上、ヘモグロビン 9.5 g/dL 以上、血小板数 10 万/μL 以上
10. 女性の場合、外科的不妊術を受けている、閉経後である、もしくは投与期間中及び投与後 6 ヵ月間に信頼性の高い避妊法（失敗率 1%未満）を遵守できる患者（経口ホルモン性避

妊薬のみでは信頼性の高いものとは考えられず、バリア法と併用する必要がある）。男性の場合、外科的不妊術を受けている、もしくは投与期間中及び投与後 6 ヵ月間に信頼性の高い避妊法を遵守できる患者

11. 妊娠可能な女性の場合、無作為割付前 7 日以内に血清での妊娠検査を受け、結果が陰性である患者
12. 同意説明文書に署名し、治験実施計画書のスケジュール及び検査を遵守することができる患者
13. *EGFR* 及び *KRAS* 変異状態［ポリメラーゼ連鎖反応（polymerase chain reaction：PCR）法で測定］及び *EGFR* 遺伝子複製数［蛍光 *in situ* ハイブリダイゼイション（fluorescence *in site* hybridization：FISH）法で測定］の解析が可能な保存された腫瘍組織検体がある患者（4 枚以上のスライド、パラフィン包埋組織が必要）

除外基準

以下の基準のいずれかに該当する患者は除外した。

1. 扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌（腺癌／大細胞癌又はその他）である患者
2. 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（vascular endothelial growth factor：VEGF）又は VEGF 受容体を標的とした薬剤による抗癌剤治療を受けた患者
3. 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）
4. 無作為割付前 4 週間以内に大手術を受けた、又は何らかの治験治療を受けた患者
5. 無作為割付前 12 週間以内に胸部放射線照射を受けた患者（許容される骨病変に対する緩和的放射線照射は除く）
6. 症候性の脳転移、又はステロイドや鎮痙薬による治療が必要な脳転移を有する患者。脳転移のため過去に放射線療法を受け、現在症状がなく、ステロイドや鎮痙薬による治療が必要ない患者は適格とする
7. 水分補給が禁忌となる上大静脈症候群を有する患者
8. 臨床的に重要な冠動脈疾患、又はコントロールされていないうっ血性心不全［ニューヨーク心臓協会心臓病分類のクラス III 又は IV］を有する患者
9. 無作為割付前 6 ヵ月以内に心筋梗塞を経験した患者
10. 活動性結核又は既知のヒト免疫不全ウイルス感染を含む進行中又は活動性の感染症（抗菌薬による治療が必要）を有する患者
11. 治験手順の遵守が困難となるような認知症、発作、又は双極性障害を含む重大な神経障害又は精神障害の既往がある患者
12. グレード 2 以上の末梢性ニューロパチー（NCI-CTCAE 第 3.0 版）を有する患者
13. 重大な体液貯留があり、繰り返しドレナージが必要な患者
14. 治験担当医師の意見に基づき、試験を完了する又は同意説明文書に署名を行う能力を制限する、その他の重篤なコントロールできない内科的疾患を有する又は精神状態にある患者

15. 治験薬（ネシツムマブの製剤中に含まれる成分）に対してアレルギーを有する又は過敏症反応の既往がある、もしくは治験薬に対するその他の禁忌を有する患者
16. 妊娠中又は授乳中である患者
17. 薬物乱用歴がある患者
18. 活動性の悪性腫瘍（既治療済の皮膚基底細胞癌又は非浸潤性子宮頸癌を除く）を有する患者。非小細胞肺癌以外の悪性腫瘍の既往を有する患者で 3 年以上再発が認められていない場合は適格とする

治験薬の用量及び投与方法

＜ネシツムマブ＞

- （GC+N 群のみ）：ネシツムマブ固定用量 800 mg を各サイクル（1 サイクル 3 週間）の Day 1 及び Day 8 に 50 分以上かけて静脈内投与した。

＜ゲムシタビン＞

- ゲムシタビン 1250 mg/m^2 を各サイクルの Day 1 及び Day 8 に 30 分かけて静脈内投与した。ゲムシタビン投与は最大 6 サイクルとした。

＜シスプラチン＞

- シスプラチン 75 mg/m^2 を各サイクルの Day 1 のゲムシタビン静脈内投与終了時から 30 分以上の間隔を空けてから投与を開始し、120 分かけて静脈内投与した。シスプラチン投与は最大 6 サイクルとした。

投与期間

GC+N 群の被験者は、ネシツムマブ、化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）の併用投与を、画像による疾患進行（progressive disease：PD）、中止が必要となる毒性、治験実施計画書の不遵守、もしくは同意撤回が生じるまで最大 6 サイクル継続した。化学療法終了後、安定（stable disease：SD）以上の抗腫瘍効果がみられた被験者は、画像検査による PD、中止が必要となる毒性、治験実施計画書の不遵守、もしくは同意撤回が生じるまで、ネシツムマブ単独で投与を継続した。

GC 群の被験者は、画像検査による PD、中止が必要となる毒性の発現、治験実施計画書の不遵守、もしくは同意撤回が生じるまで、化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）を最大 6 サイクル継続した。

注：以後「化学療法（Ctx）期」とは、GC+N 群の被験者が化学療法を受けた期間のことを示す。「継続期」は、被験者の化学療法中止後にネシツムマブ単独で投与を継続した期間のことを示す。

評価項目

＜有効性＞

主要評価項目は全生存期間とした。

有効性の副次評価項目は無増悪生存期間、奏効率、治療成功期間とした。

評価は RECIST 第 1.0 版に基づいた。

＜安全性＞

曝露、有害事象、死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の投与変更に至った有害事象、臨床検査値心電図、バイタルサイン

＜免疫原性＞

抗ネシツムマブ抗体（anti-drug antibody：ADA、GC+N 群のみ）

＜薬物動態＞

血清中ネシツムマブ濃度

＜ヘルスアウトカム＞

Lung Cancer Symptom Scale（LCSS）及び European Quality of Life-5 Dimensions（EQ-5D）質問票

＜探索的評価項目＞

EGFR 蛋白発現（IHC 法で測定）と有効性の関係

解析方法

＜解析対象集団＞

主要解析には、ITT の原則に従い、投与レジメン及び治験実施計画書の遵守にかかわらず、無作為割付されたすべての被験者を含めた。

以下の被験者を対象として解析を実施した。

- ITT 集団：無作為割付されたすべての被験者とした。投与群は、無作為割付に基づく投与群とした。
- 安全性解析対象集団：いずれかの治験薬投与を受けた無作為割付されたすべての被験者とした。投与群は、被験者が最初に投与された実投与群とした。
- 治験実施計画書に適合した対象集団（Per Protocol Population）：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がない被験者とした。

＜被験者数の設定根拠＞

被験者数を 1080 例と設定した。この被験者数は、組入れ期間 27 ヵ月、最終被験者の組入れ後の追跡期間 19 ヵ月、及び各投与群への無作為割付を 1：1 の比とし、脱落率を 5%と仮定した場合、有意水準 0.05（両側）の log-rank 検定で両投与群のハザード比（hazard ratio：HR）0.80 を 90%の検出力で検出可能であると想定された。

＜有効性＞

有効性の主要解析は ITT 集団を対象とした。

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（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 log-rank 検定によって投与群間を比較した。HR 及び 95%信頼区間は、層別因子による Cox の比例ハザードモデル（Cox モデル）により推定した。Cox モデルには、無作為割付と同じ層別因子を用いた。

奏効率［完全奏効（complete response：CR）+部分奏効（partial response：PR）］及び病勢コントロール率（CR+PR+SD）及びそれぞれの 95%信頼区間を推定した。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。

＜安全性＞

安全性の解析は安全性解析対象集団を対象とした。

有害事象は、治験担当医師による報告用語を ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activates：MedDRA）第 16.0 版の器官別大分類及び基本語に分類し、集計した。重症度は、治験担当医師が判定した NCI-CTCAE 第 3.0 版の最悪グレードに基づいて集計した。治験担当医師が評価した因果関係（治験薬との関連性）を別途要約した。また、安全性に関連する結果を要約した（治験薬の投与中止に至った有害事象、死亡、重篤な有害事象、有害事象など）。

試験期間中、独立データモニタリング委員会（Independent Data Monitoring Committee：IDMC）が安全性を定期的にモニタリングした。

＜薬物動態／免疫原性＞

各採血時点の血清中ネシツムマブ濃度の記述統計量を要約した。ADA の発現割合を表に示した。

＜ヘルスアウトカム＞

EQ-5D：一連の項目の比重からインデックススコアを算出し、最も良い健康状態を 1 とする理論尺度でスコアを得た。Visual analogue scale（VAS）では、被験者の自己報告による健康状態を 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）の範囲でスコア化した。5 項目のそれぞれの反応の頻度を要約した。EQ-5D のインデックススコア及び VAS スコアについて、頻度分布、中心傾向とばらつき（例、平均値、中央値、標準偏差）を算出した。

LCSS：全 9 項目をそれぞれ 0～100 のスコアで評価した。LCSS の各項目の記述統計量を算出した。各 LCSS の各項目について、頻度分布と中心傾向及びばらつき（例、平均値、中央値、標準偏差）を算出した。Average symptom burden index（ASBI）を LCSS の症状特異的な質問 6 項目の平均値と定義し、LCSS 総スコアを全 9 項目の平均値と定義した。

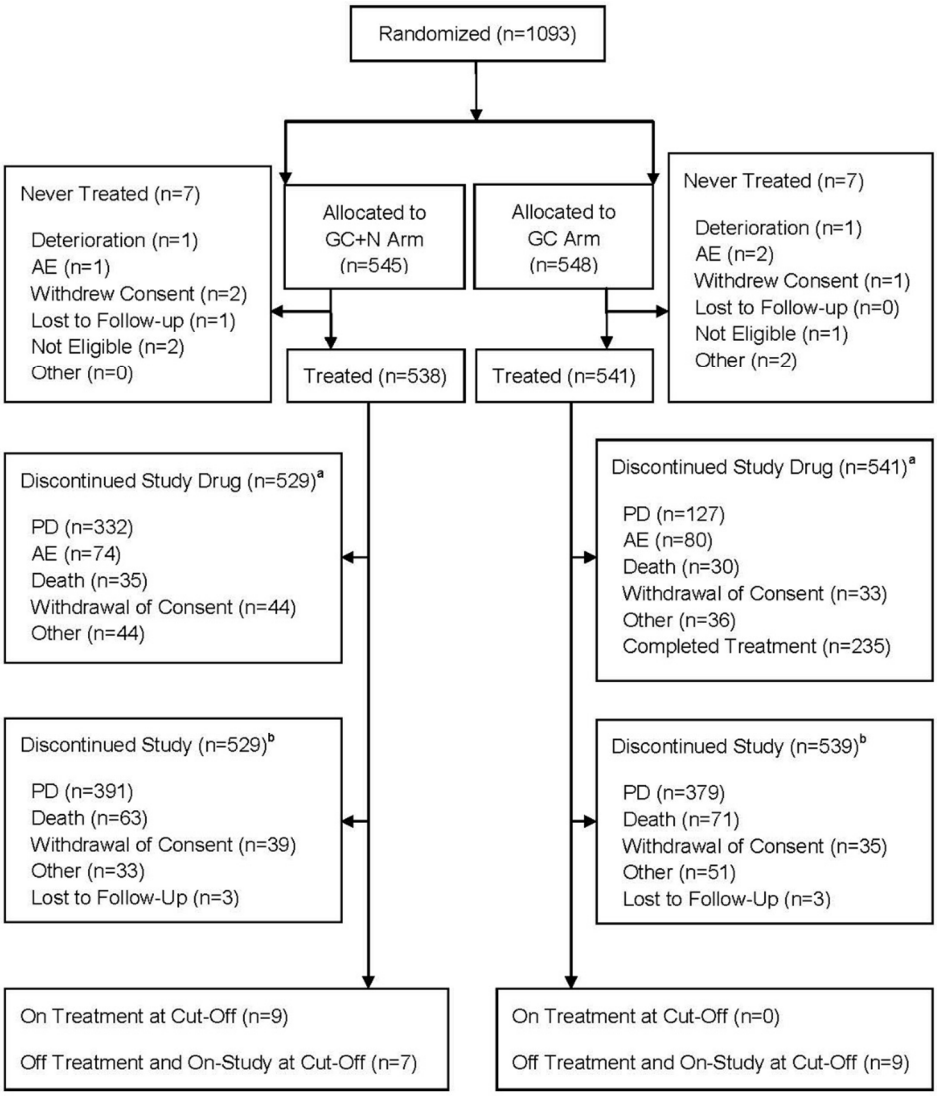
2.7.6.6.2 試験成績

2.7.6.6.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

データカットオフ時点の被験者の内訳を図 2.7.6.6-1 及び表 2.7.6.6-1 に、解析対象集団を表 2.7.6.6-2 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。ITT 集団のうち治験薬を 1 回以上投与された 1079 例（98.7%；GC+N 群 538 例、GC 群 541 例）を安全性解析対象集団とした。

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（画像検査による疾患進行の追跡調査又は安全性の追跡調査を実施中）。



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

a Differences between arms in terms of patients discontinuing treatment due to disease progression and withdrawal of consent are attributable to the study design (that is, patients in the GC+N Arm were permitted to receive 6 cycles of chemotherapy plus necitumumab followed by single-agent necitumumab until withdrawal criteria were met, while patients in the GC Arm were permitted to receive a maximum of 6 cycles of treatment and then followed for disease progression).

b Discontinuation of all assessments following disease progression or for other reasons.

Source: JFCC CSR; Figure JFCC.10.1.

図 2.7.6.6-1　被験者の内訳（JFCC 試験）

表 2.7.6.6-1　被験者の内訳（ITT 集団 ー JFCC 試験）

	GC+N N = 545 n (%)	GC N = 548 n (%)	Total N = 1093 n (%)
Never Treated	**7 (1.3)**	**7 (1.3)**	**14 (1.3)**
Treated	**538 (98.7)**	**541 (98.7)**	**1079 (98.7)**
On-Treatment[a]	**9 (1.7)**	**0**	**9 (0.8)**
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	0	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[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: AE = adverse event; 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; PD = progressive disease.

a As of data cutoff date.

b Primary reason for discontinuation as assigned by the investigator; for this analysis, AEs, 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 undergoing study assessments for efficacy or safety; discontinuation from study is defined as discontinuation of all assessments following PD or for other reasons.

Source: JFCC CSR; Table JFCC.10.1.

表 2.7.6.6-2 解析対象集団（JFCC 試験）

	GC+N	GC	Total
ITT Population, N	545	548	1093
Per Protocol Population[a], n (%)	535 (98.2)	537 (98.0)	1072 (98.1)
Safety Population (As Treated)[b]	538	541	1079

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; SAP = statistical analysis plan.

a Includes randomized patients who received at least 1 cycle of study therapy, and did not have any major protocol violations (defined prior to database lock in the SAP) during the study.

b Includes all patients who received any quantity of study therapy.

Source: JFCC CSR; Table JFCC.10.2.

2.7.6.6.2.2 被験者背景

ベースラインの人口統計学的特性を表 2.7.6.6-3 に示す。

ITT 集団の 83.1%が男性、16.9%が女性であり、年齢の中央値は 62 歳（32～86 歳）であった。ベースラインの ECOG PS は 31.5%が 0、59.7%が 1 であった。アジア人被験者の割合は 7.8%であった。

ベースラインの人口統計学的特性は、投与群間で均衡がとれていた。

表 2.7.6.6-3 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 n (%)	GC N = 548 n (%)	Total N = 1093 n (%)
Age (years)			
Median	62.0	62.0	62.0
Range	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)[a]	96 (8.8)[a]
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[b]	40 (7.3)	44 (8.0)	84 (7.7)
Smoking History			
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)
Missing	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Geographic Region			
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 One patient with ECOG PS = 3 at baseline was randomized to the GC Arm; this patient did not receive treatment.

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

Source: JFCC CSR; Table JFCC.11.1.

2.7.6.6.2.3 有効性

2.7.6.6.2.3.1 主要評価項目：全生存期間

ITT 集団の全生存期間を表 2.7.6.6-4 に、全生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.6-2 に示す。

GC+N 群では、GC 群と比較して統計学的に有意に全生存期間が延長し、本試験の主要目的を達成した（p=0.012）。GC+N 群では、GC 群と比較して死亡のリスクが 16%減少した（HR=0.842、95%信頼区間：0.736～0.962）。Kaplan-Meier 曲線は、GC+N 群の方が良好であることを示す 2 曲線の乖離が早期から認められ、試験期間を通して維持された。

GC+N 群及び GC 群（以下同順）の全生存期間の中央値は、それぞれ 11.5 ヵ月及び 9.9 ヵ月であった。1 年時点の生存率はそれぞれ 47.7%及び 42.8%、2 年時点の生存率はそれぞれ 19.9%及び 16.5%と GC+N 群が良好な生存率を示した。

追跡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 2.7.6.6-4　全生存期間（ITT 集団 ー 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)

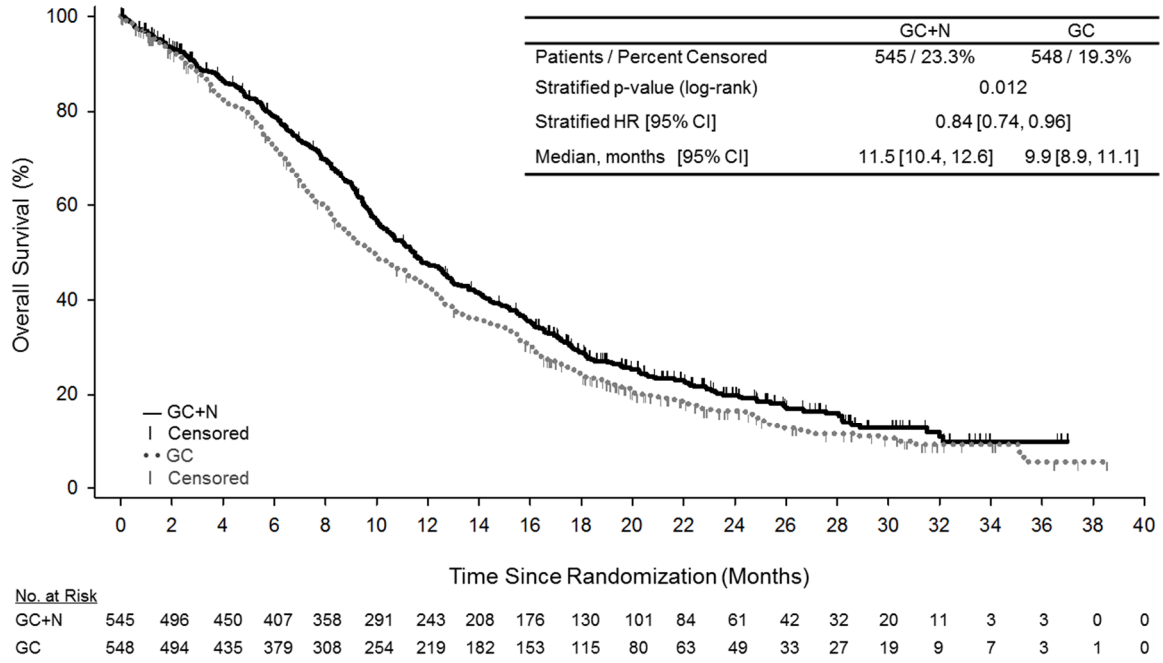
Abbreviations: CI = confidence interval; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; ITT = intent-to-treat; N = number of randomized patients; n = number of patients in category; OS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

* Stratified by the randomization strata (ECOG PS [0-1 vs. 2], and geographic region [North America, Europe, and Australia vs. South America, South Africa, and India vs. Eastern Asia]).

[a] Estimated by the Kaplan-Meier method.

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

Source: JFCC CSR; Table JFCC.11.4.



Abbreviations: CI = confidence interval; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; No. = number.
Source: JFCC CSR; Figure JFCC.11.1.

図 2.7.6.6-2　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団 － JFCC 試験）

試験治療中止後の全身性の抗癌剤治療を表 2.7.6.6-5 に示す。

両投与群の約半数の被験者が、試験終了後に抗癌剤治療を受けた（それぞれ 47.3%及び 44.7%）。

表 2.7.6.6-5 試験治療中止後の抗癌剤治療（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)
Any Later Line Therapy		
Any Third-Line Therapy	84 (15.4)	83 (15.1)
Any Fourth-Line Therapy	28 (5.1)	19 (3.5)

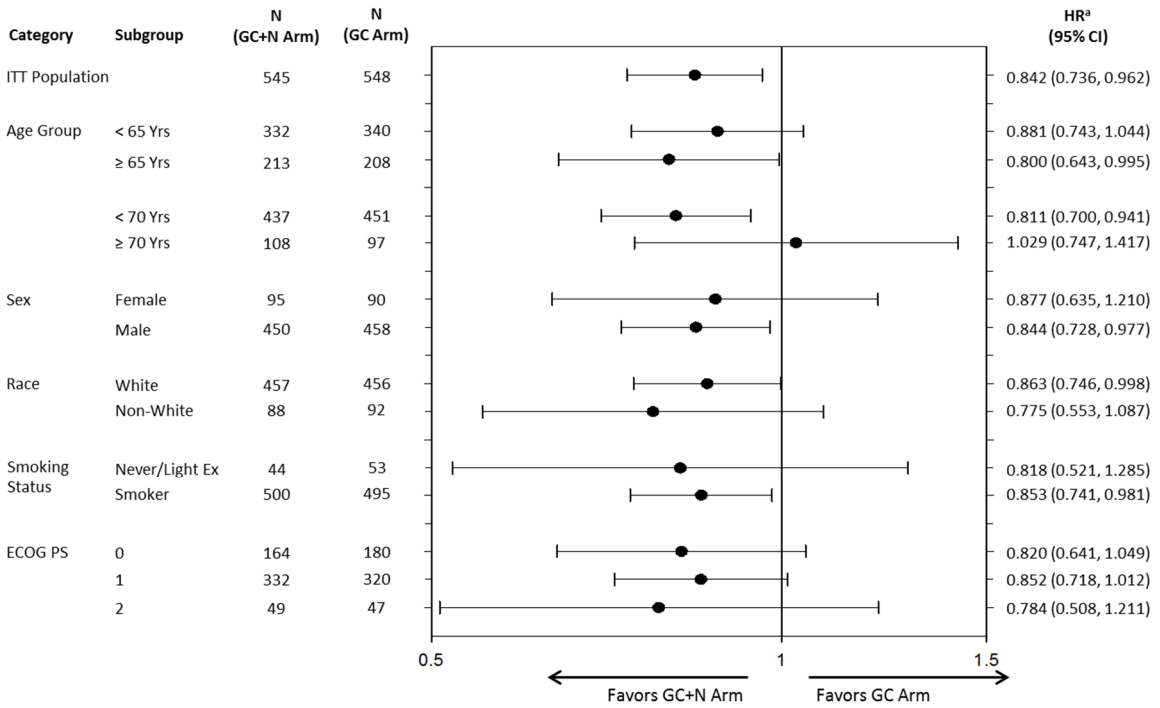
Abbreviations: GC =gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; ITT = intent-to-treat; N = number of patients; n = number of patients in category.

[a] Patients may have received more than 1 regimen.

Source: JFCC CSR; Table JFCC.11.6.

全生存期間について、年齢、性別、人種、ECOG PS、及び喫煙歴別の部分集団解析の結果を図 2.7.6.6-3 に示す。

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。年齢別について、70 歳以上の部分集団（全体集団の 19%、HR=1.029）を除き、65 歳未満（HR=0.881）、65 歳以上（HR=0.800）、及び 70 歳未満（HR=0.811）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 Arm =gemcitabine and cisplatin; GC+N Arm = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; N = number of patients in category; OS = overall survival.

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

Source: JFCC CSR; Figure JFCC.11.2.

図 2.7.6.6-3 全生存期間の部分集団解析（ITT 集団 － JFCC 試験）

2.7.6.6.2.3.2 副次評価項目

2.7.6.6.2.3.2.1 無増悪生存期間

ITT 集団の無増悪生存期間を表 2.7.6.6-6 に、無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.6-4 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=0.020）。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（以下同順）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。3 ヵ月時点の無増悪生存率はそれぞれ 79.3%及び 72.5%、6 ヵ月時点の無増悪生存率はそれぞれ 44.6%及び 37.2%と GC+N 群が良好な無増悪生存率を示した。

表 2.7.6.6-6　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 - 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)

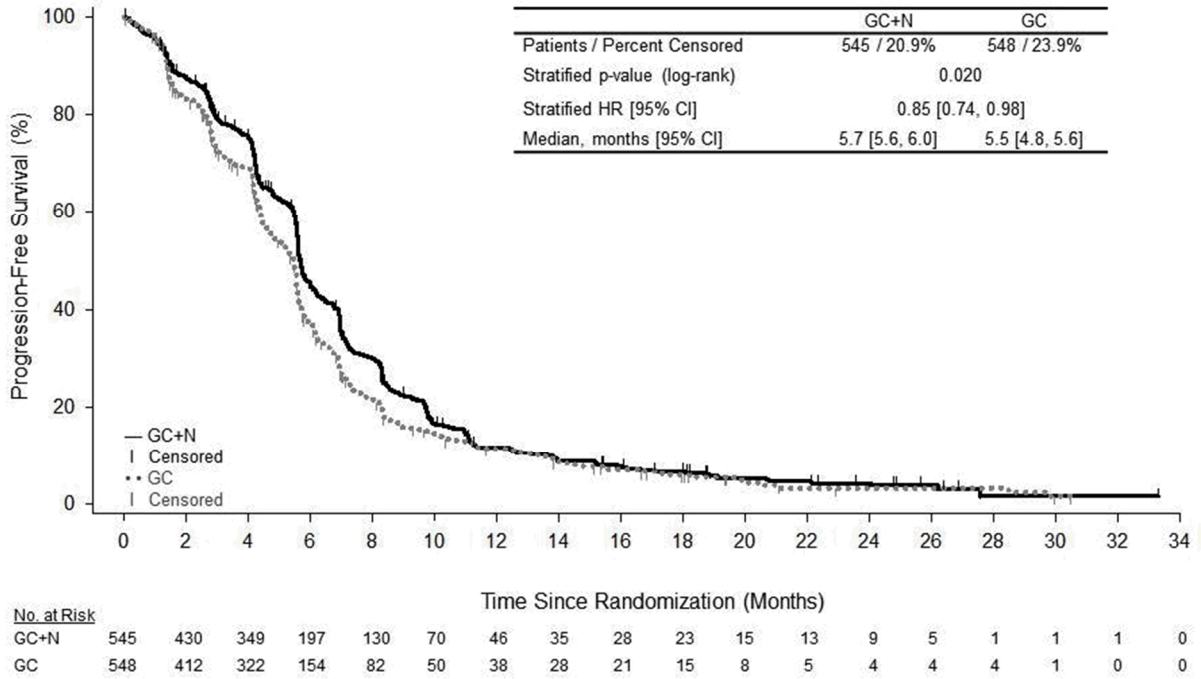
Abbreviations: CI = confidence interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; GC =gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; ITT = intent-to-treat; N = number of randomized patients; n = number of patients in category; PFS = progression-free survival.

* 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.

Source: JFCC CSR; Table JFCC.11.7.



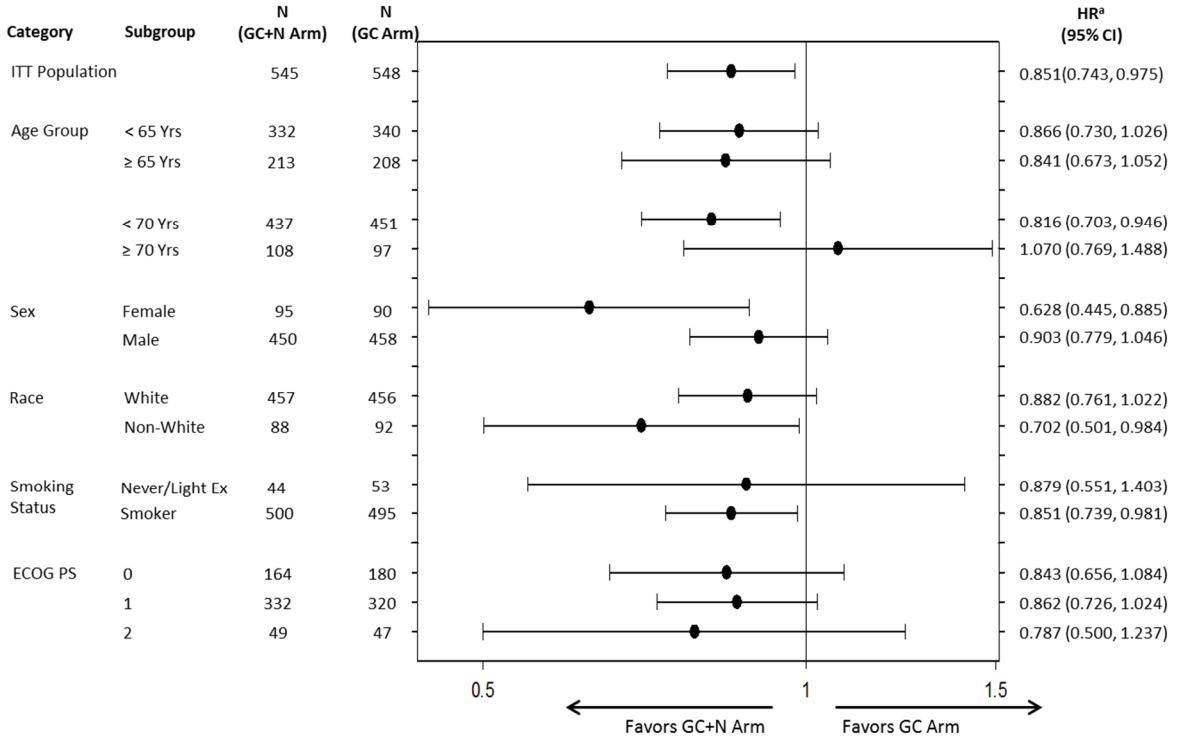
Abbreviations: GC =gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab in combination with gemcitabine and cisplatin; ITT = intent-to-treat; No. = number.

Source: JFCC CSR; Figure JFCC.11.3.

図 2.7.6.6-4　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団 － JFCC 試験）

無増悪生存期間について、年齢、性別、人種、ECOG PS、及び喫煙歴別の部分集団解析の結果を図 2.7.6.6-5 に示す。

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。年齢別について、70 歳以上の部分集団（HR=1.070）を除き、65 歳未満（HR=0.866）、65 歳以上（HR=0.841）、及び 70 歳未満（HR=0.816）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 in category.

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

Source: JFCC CSR; Figure JFCC.11.4.

図 2.7.6.6-5 無増悪生存期間の部分集団解析（ITT 集団 － JFCC 試験）

2.7.6.6.2.3.2.2 奏効率及び病勢コントロール率

ITT 集団の奏効率及び病勢コントロール率を表 2.7.6.6-7 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：27.4～35.2）（p=0.3997）、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=0.0433）。

表 2.7.6.6-7 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)	0.3997
Disease control rate[d] n (%) (95% CI)[c]	446 (81.8) (78.4, 84.8)	422 (77.0) (73.3, 80.3)	0.0433

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.

Source: JFCC CSR; Table JFCC.11.9.

2.7.6.6.2.3.2.3 治療成功期間

ITT 集団の治療成功期間を表 2.7.6.6-8 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（p=0.0061）。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 2.7.6.6-8 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, is 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).

Source: JFCC CSR; Table JFCC.11.10.

2.7.6.6.2.3.3 ヘルスアウトカム

LCSS 及び EQ-5D の指標、並びに VAS スコアの解析では、両投与群の一貫した差、又は注目すべき差を示唆する所見は認められなかった。

2.7.6.6.2.3.4 探索的評価項目

IHC 法を用いて保存腫瘍組織検体の EGFR 蛋白発現を評価した。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 200 をカットポイントと事前に規定した EGFR 蛋白発現の解析では、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 について、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。

EGFR 蛋白発現の有無別では、EGFR 蛋白を発現していた被験者（GC+N 群 462 例、GC 群 473 例）の結果は、全生存期間の HR=0.81、無増悪生存期間の HR=0.83 であったのに対し、EGFR 蛋白を発現していない被験者（GC+N 群 24 例、GC 群 23 例）では全生存期間の HR=1.86、無増悪生存期間の HR=1.19 であった。

2.7.6.6.2.4 薬物動態

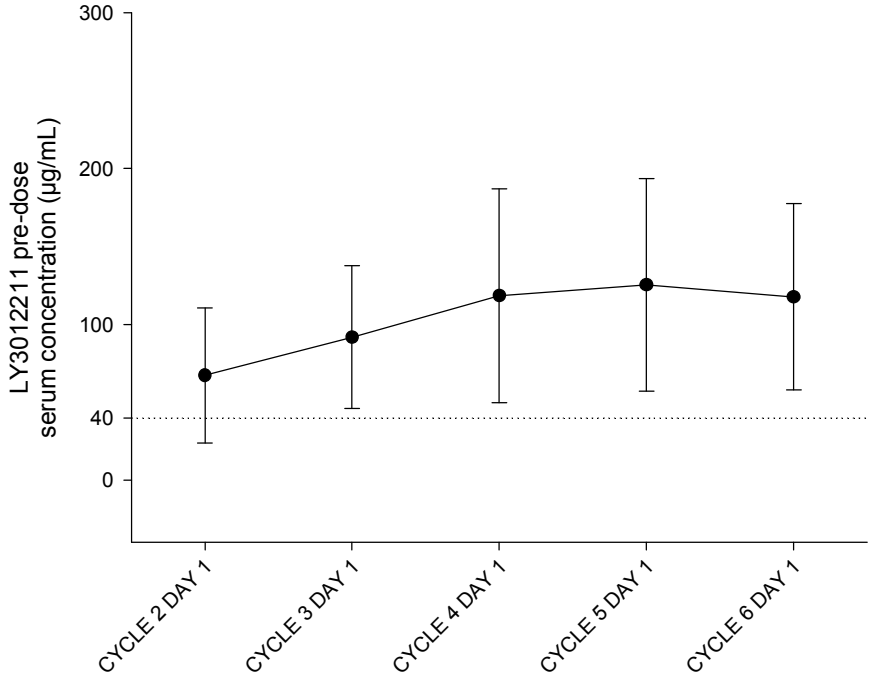
各サイクル（1 サイクル 3 週間）の Day 1 と Day 8 にネシツムマブ 800 mg を投与された被験者 477 例から、経時的な血清中ネシツムマブ濃度データが得られた。第 1～第 6 サイクルの Day 1

投与直前（トラフ検体）、ネシツムマブ最終投与約 30 日後、及び注入に伴う反応が認められた場合に検体を採取した。

各サイクル Day 1 投与前の血清中ネシツムマブ濃度（トラフ濃度）推移を図 2.7.6.6-6 に、記述統計量を表 2.7.6.6-9 に示す。

各サイクル Day 1 投与前のトラフ濃度の幾何平均値は、経時的に増加した。第 6 サイクルの Day 1 投与前のトラフ濃度の幾何平均値は、第 2 サイクルの Day 1 の約 2 倍であった。トラフ濃度には大きなばらつきがみられた［第 1 サイクルを除き、Day 1 投与前のトラフ濃度の幾何変動係数%（CV%）は 80%～95.9%］。

第 2～第 6 サイクルまでの Day 1 投与前のトラフ濃度の幾何平均値は、マウス異種移植モデルで抗腫瘍活性を示した目標血清中濃度である 40 μg/mL を超えていた。



Source: JFCC CSR; Figure JFCC.11.13.

図 2.7.6.6-6　ネシツムマブ 800 mg を約 60 分かけて静脈内投与したときの各サイクル Day 1 投与前の平均血清中ネシツムマブ濃度推移（JFCC 試験）

表 2.7.6.6-9 ネシツムマブ 800 mg を約 60 分かけて静脈内投与したときの各サイクル Day 1 投与前の血清中ネシツムマブ濃度の記述統計量（JFCC 試験）

	Necitumumab Predose Concentrations (µg/mL)				
	Day 1				
	Cycle 2	Cycle 3	Cycle 4	Cycle 5	Cycle 6
nPK	419	386	344	297	262
Geometric Mean	52.4	76.6	94.5	101	98.5
CV% Geometric Mean	95.9	80.6	92.2	90	80
Minimum	1.8	2.05	2.3	2.8	3.1
Maximum	297	291	375	341	334

Abbreviations: CV = coefficient of variation; nPK = number of patients with pharmacokinetics data available.
Source: JFCC CSR; Table JFCC.11.14.

2.7.6.6.2.5 安全性

2.7.6.6.2.5.1 治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.6-10 に示す。

両投与群の投与期間の中央値、投与サイクル数の中央値及び relative dose intensity の中央値に基づく化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）の曝露状況は同様であった。

ネシツムマブの曝露状況は、投与サイクル数の中央値が 6.0 回、投与回数の中央値が 12.0 回であった。GC+N 群の 275 例（51.1%）は、化学療法期の終了後、ネシツムマブの単独投与を継続した（継続期の投与サイクル数の中央値：4.0 サイクル、投与期間の中央値：12.1 週）。

表 2.7.6.6-10 治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団 ー JFCC 試験）

	GC+N	GC
Gemcitabine		
N	538	541
Median duration of Therapy (weeks)	17.90	17.00
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 (%)	86.40	86.20
Cisplatin		
N	538	541
Median duration of Therapy (weeks)	18.00	16.90
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 (%)	95.10	95.30
Necitumumab (Overall)		
N	538	541
Median duration of Therapy (weeks)	20.00	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 (%)	94.40	NA
Necitumumab (Continuation Phase Only)		
N	275	
Median duration of Therapy (weeks)	12.10	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 (%)	98.40	NA

Abbreviations: GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab plus gemcitabine and cisplatin; NA = not applicable; N = number of treated patients; n = number of patients in category; Q = quartile.
Source: JFCC CSR; Table JFCC.12.1.

2.7.6.6.2.5.2 有害事象

有害事象は以下の事象とした。

- 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

有害事象の要約を表 2.7.6.6-11 に示す。GC 群との比較を適切に行うため、第 2.7.6.6.2.5.2 項以降に示した一部の表では、GC+N 群に関しては、試験期間全体及び化学療法期（最大で第 6 サイクル）の結果を示した。

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。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

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。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。

表 2.7.6.6-11 有害事象の要約（安全性解析対象集団 ー JFCC 試験）

Adverse Event	GC+N Overall N = 538 n (%)	GC+N Ctx Phase N = 538 n (%)	GC N = 541 n (%)
Patients with ≥1 TEAE	533 (99.1)	533 (99.1)	529 (97.8)
Patients with ≥1 treatment-emergent SAE	257 (47.8)	229 (42.6)	203 (37.5)
Patients with ≥1 TEAE Grade ≥3	388 (72.1)	364 (67.7)	333 (61.6)
Patients with any TEAE with outcome death[a]	66 (12.3)	50 (9.3)	57 (10.5)
Patients with a TEAE related to any study drug	518 (96.3)	518 (96.3)	501 (92.6)
Patients with a TEAE related to necitumumab [b]	481 (89.4)	478 (88.8)	0
Patients with a TEAE related to necitumumab only [c]	408 (75.8)	398 (74.0)	0

Abbreviations: Ctx = chemotherapy; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab plus 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.

[b] Includes events related to necitumumab alone or both necitumumab and chemotherapy

[c] Not related to gemcitabine or cisplatin

Source: JFCC CSR; Table JFCC.12.3, Table JFCC.14.81.

治験薬との因果関係を問わない有害事象の発現例数及び発現割合を付録表 2.7.6.6-1 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（グレードを問わず）の大部分は、「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（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。

グレード 3 以上の事象で GC+N 群の発現割合が GC 群より 2%以上高かった事象は、低マグネシウム血症（8.7%、1.1%）及び発疹（3.7%、0.2%）であった。両投与群間の発現割合の差が 2%以下で、GC+N 群の発現割合が GC 群の 2 倍以上であったグレード 3 以上の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。また、GC+N 群ではグレード 3 以上のざ瘡様皮膚炎が 1.3%に認められたが、GC 群で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有害事象の発現例数及び発現割合を付録表 2.7.6.6-1 に示す。

GC+N 群の 518 例（96.3%）及び GC 群の 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［治験担当医師判断に基づく治験薬（ネシツムマブ、ゲムシタビン又はシスプラチン）との因果関係が否定できない有害事象］が認められた。

GC+N 群の発現割合が GC 群よりも 5%以上高かった治験薬との因果関係を否定できない有害事象は、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。

GC+N 群の 408 例（75.8%）に、ネシツムマブのみと関連がある（ゲムシタビン及びシスプラチンとの関連がない）と判断された有害事象が認められた。GC+N 群の 5%を超える被験者に認められたネシツムマブのみと関連があると判断された有害事象は、皮膚反応［発疹（35.9%）、ざ瘡様皮膚炎（13.2%）、ざ瘡（8.7%）及び爪囲炎（5.6%）］及び低マグネシウム血症（15.6%）であった。

2.7.6.6.2.5.3 死亡、重篤な有害事象、及びその他の重要な有害事象

2.7.6.6.2.5.3.1 死亡に至った有害事象

死亡に至った有害事象の要約を表 2.7.6.6-12 に、死亡に至った有害事象の発現例数及び発現割合を付録表 2.7.6.6-2 に示す。治験薬と関連のある死亡に至った有害事象例の叙述及び原因不明の死亡（基本語が死亡、突然死、心肺停止、心停止）の症例の叙述を第 5.3.5.1.2 項に示す。

死亡に至った有害事象（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む）は、GC+N 群の 66 例（12.3%）及び GC 群の 57 例（10.5%）に認められた。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。GC+N 群の化学療法期と GC 群の比較ではそれぞれ 3.3%及び 3.5%であった。非小細胞肺癌を除く、死亡に至った有害事象の発現割合は、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 群のの比較ではそれぞれ 5.9%及び 7.0%であった。

治験担当医師判断によっていずれかの治験薬と関連ありと判断された死亡に至った有害事象は GC+N 群の 15 例（2.8%）及び GC 群の 10 例（1.8%）に認められた。

表 2.7.6.6-12 有害事象による死亡の要約（安全性解析対象集団 ー JFCC 試験）

	GC+N N = 538 n (%)		GC N = 541 n (%)
	Overall	Ctx Phase Only	Overall
Patients with any TEAE with outcome death	66 (12.3)	50 (9.3)	57 (10.5)
Patients with a TEAE with outcome death related to any study drug	15 (2.8)	11 (2.0)	10 (1.8)
Patients with a TEAE related to necitumumab [a]	10 (1.9)	6 (1.1)	0
Patients with a TEAE related to necitumumab only [b]	2 (0.4)	1 (0.2)	0

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

[a] Includes events related to necitumumab alone or both necitumumab and chemotherapy

[b] Not related to gemcitabine or cisplatin

Source: JFCC CSR; Table JFCC.14.81.

2.7.6.6.2.5.3.2 重篤な有害事象

重篤な有害事象の要約を表 2.7.6.6-13 に、重篤な有害事象の発現例数及び発現割合を付録表 2.7.6.6-3 に示す。

重篤な有害事象の発現例数は、GC+N 群及び GC 群（以下同順）でそれぞれ 257 例（47.8%）及び 203 例（37.5%）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 229 例（42.6%）及び 203 例（37.5%）であった。

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 158 例（29.4%）及び GC 群の 104 例（19.2%）に、治験担当医師判断によっていずれかの治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象が認められた。GC+N 群の発現割合が GC 群よりも 1%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、貧血（GC+N 群 3.9%、GC 群 2.8%、以下同順）、肺塞栓症（2.6%、0.9%）及び嘔吐（2.2%、0.4%）であった。

表 2.7.6.6-13 重篤な有害事象の要約（安全性解析対象集団 ー JFCC 試験）

	GC+N N = 538 n (%)		GC N = 541 n (%)
	Overall	Ctx Phase Only	Overall
Patients with any SAE	257 (47.8)	229 (42.6)	203 (37.5)
Patients with an SAE related to any study drug	158 (29.4)	147 (27.3)	104 (19.2)
Patients with an SAE related to necitumumab [a]	85 (15.8)	76 (14.1)	0
Patients with an SAE related to necitumumab only [b]	32 (5.9)	26 (4.8)	0

Abbreviations: Ctx = chemotherapy; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab plus gemcitabine and cisplatin; N = number of treated patients; n = number of patients in category; SAE = serious adverse events.

[a] Includes events related to necitumumab alone or both necitumumab and chemotherapy

[b] Not related to gemcitabine or cisplatin

Source: JFCC CSR; Table JFCC.14.81.

2.7.6.6.2.5.3.3 その他の重要な有害事象

2.7.6.6.2.5.3.3.1 投与中止に至った有害事象

GC+N 群の 168 例（31.2%）及び GC 群の 133 例（24.6%）に、いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象（表 2.7.6.6-1 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を含む）が認められた。

2.7.6.6.2.5.3.3.2 投与変更に至った有害事象

GC+N 群の 321 例（59.7%）及び GC 群の 312 例（57.7%）に、いずれかの治験薬の投与変更に至った有害事象が認められた。

2.7.6.6.2.5.3.3.3 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

GC+N 群では、GC 群より静脈血栓塞栓関連事象及び動脈血栓塞栓関連事象が多く認められた（それぞれ GC+N 群及び GC 群の順に静脈血栓塞栓関連事象：9.1%、5.4%、動脈血栓塞栓関連事象：5.4%、3.9%）。しかし、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差はいずれも 0.5%未満であった。好中球減少症（統合語）、発熱性好中球減少症（基本語）、及び血小板減少症（統合語）の発現割合は GC+N 群で GC 群と同程度又は GC+N 群が GC 群よりも低かった（それぞれ 43.7%及び 45.8%、1.1%及び 1.5%、21.7%及び 27.0%）。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%及び 2.2%であったが、グレード 3 以上の事象が発現した被験者は 2 例（0.4%）のみであった（いずれも GC+N 群）。皮膚反応関連事象、発疹関連事象、及び低マグネシウム血症関連事象は GC+N 群で GC 群より発現割合が高かった（それぞれ 78.8%及び 11.8%、76.2%及び 10.2%、31.2%及び 15.7%）。

2.7.6.6.2.5.4 臨床検査値

2.7.6.6.2.5.4.1 臨床検査値の推移

血液学的検査

血液学的検査に関して、ベースライン以降に 1 回以上の測定値を有するすべての被験者のうち、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 4 への変動が認められた被験者の割合を表 2.7.6.6-14 に示す。

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 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 群よりも 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。

表 2.7.6.6-14 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	**Baseline Grade 0-2**	**To Grade 3**	**To Grade 4**	**Baseline Grade 0-2**	**To Grade 3**	**To Grade 4**
Hemoglobin, Low[a]	538[b]	42 (7.8)	4 (0.7)	541[b]	32 (5.9)	4 (0.7)
Leukocytes, Low[a]	538[b]	41 (7.6)	5 (0.9)	541[b]	54 (10.0)	7 (1.3)
Neutrophils, Low[c]	538[b]	84 (15.6)	29 (5.4)	541[b]	107 (19.8)	30 (5.5)
Lymphocytes, Low[a]	530[b]	37 (7.0)	5 (0.9)	539[b]	33 (6.1)	11 (2.0)
Platelets, Low[c]	538[b]	27 (5.0)	10 (1.9)	541[b]	26 (4.8)	11 (2.0)

Abbreviations: GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab plus gemcitabine and cisplatin; N = number of treated patients; 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).

Source: JFCC CSR; Table JFCC.12.33.

生化学的検査

本試験で着目した生化学的検査に関して、ベースライン以降に 1 回以上の測定値を有するすべての被験者のうち、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 4 への変動が認められた被験者の割合を表 2.7.6.6-15 に示す。

両投与群の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 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数は、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（付録表 2.7.6.6-1）。

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（付録表 2.7.6.6-1）。

表 2.7.6.6-15 ベースライン時のグレード 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数（%）（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 (%)		
Parameter	Baseline Grade 0-2	To Grade 3	To Grade 4	Baseline Grade 0-2	To Grade 3	To Grade 4
Sodium, High[a]	538[c]	1 (0.2)	2 (0.4)	541[c]	0	0
Sodium, Low[a]	532[b]	68 (12.8)	1 (0.2)	529[b]	73 (13.8)	2 (0.4)
Potassium, High[a]	535[c]	22 (4.1)	2 (0.4)	541[c]	22 (4.1)	2 (0.4)
Potassium, Low[a]	538[b]	16 (3.0)	7 (1.3)	541[b]	15 (2.8)	1 (0.2)
Magnesium, High[a]	535[c]	15 (2.8)	0	539[c]	8 (1.5)	0
Magnesium, Low[a]	538[b]	69 (12.8)	27 (5.0)	540[b]	29 (5.4)	8 (1.5)
Calcium, High[a]	533[c]	3 (0.6)	3 (0.6)	531[c]	2 (0.4)	6 (1.1)
Calcium, Low[a]	537[b]	20 (3.7)	12 (2.2)	538[b]	3 (0.6)	9 (1.7)
Creatinine, High[d]	538[c]	4 (0.7)	3 (0.6)	541[c]	3 (0.6)	0
Bilirubin, High[d]	538[c]	6 (1.1)	0	541[c]	4 (0.7)	1 (0.2)
ALT, High[d]	538[c]	2 (0.4)	2 (0.4)	541[c]	5 (0.9)	0
AST, High[d]	538[c]	4 (0.7)	2 (0.4)	541[c]	4 (0.7)	0
Urate, High[d]	536[c]	0	19 (3.5)	539[c]	0	16 (3.0)

Abbreviations: ALT = alanine transaminase; AST = aspartate transaminase; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab plus gemcitabine and cisplatin; 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).

Source: JFCC CSR; Table JFCC.12.34.

2.7.6.6.2.5.4.2 個々の臨床的に問題となる臨床検査値異常

臨床的に問題となる臨床検査値異常は有害事象として報告された。

2.7.6.6.2.5.5 バイタルサイン及びその他の安全性評価項目

測定時点ごとの体重の変化量を表 2.7.6.6-16 に示す。

体重減少（10%以上の減少）が認められた被験者は、GC 群よりも GC+N 群の方が多かった。この結果は、GC+N 群の「体重減少」の有害事象の発現割合が高かったことと一致するものであった（付録表 2.7.6.6-1）。

表 2.7.6.6-16 測定時点ごとの体重のベースラインからの変化量
（安全性解析対象集団 ー JFCC 試験）

	GC+N N = 538 n (%)	GC N = 541 n (%)
Cycle 2, Day 1		
n	459	487
Weight Change ≥ +10%	1 (0.2)	2 (0.4)
Weight Change ≥0 and < +10%	243 (52.9)	286 (58.7)
Weight Change <0 and ≥ -10%	197 (42.9)	190 (39.0)
Weight Change < -10%	18 (3.9)	9 (1.8)
Cycle 4, Day 1		
n	371	379
Weight Change ≥ +10%	3 (0.8)	8 (2.1)
Weight Change ≥0 and < +10%	192 (51.8)	220 (58.0)
Weight Change <0 and ≥ -10%	156 (42.0)	138 (36.4)
Weight Change < -10%	20 (5.4)	13 (3.4)
Cycle 6, Day 1		
n	273	261
Weight Change ≥ +10%	7 (2.6)	14 (5.4)
Weight Change ≥0 and < +10%	136 (49.8)	160 (61.3)
Weight Change <0 and ≥ -10%	106 (38.8)	74 (28.4)
Weight Change < -10%	24 (8.8)	13 (5.0)

Abbreviations: AE = adverse event; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab plus gemcitabine and cisplatin; N = number of treated patients; n = number of patients in category.
Source: JFCC CSR; Table JFCC.12.35.

身体所見の異常に関する投与群間の主な差は、投与終了時の皮膚異常の発現割合が GC 群よりも GC+N 群で高いことであった（GC+N 群 52.8%、GC 群 15.6%）。この結果は、本試験の皮膚反応関連の有害事象の発現割合と一致するものであった。

第 6 サイクルの Day 1 の ECOG PS スコアをベースラインのスコアごとに表 2.7.6.6-17 に示す。これらの結果は、安全性に関する懸念を示すものではなかった。

表 2.7.6.6-17 ベースラインのスコアごとの第 6 サイクルの Day 1 の ECOG PS スコア（安全性解析対象集団 ― JFCC 試験）

	GC+N N = 538 n (%)				GC N = 541 n (%)			
	ECOG PS at C6D1				ECOG PS at C6D1			
	0	1	2	3	0	1	2	3
Baseline								
0	69 (21.5)	27 (8.4)	3 (0.9)	0	54 (20.8)	33 (12.7)	1 (0.4)	0
1	21 (6.5)	163 (50.8)	15 (4.7)	1 (0.3)	12 (4.6)	130 (50.0)	10 (3.8)	0
2	1 (0.3)	4 (1.2)	16 (5.0)	1 (0.3)	1 (0.4)	6 (2.3)	13 (5.0)	0
Total	91 (28.3)	194 (60.4)	34 (10.6)	2 (0.6)	67 (25.8)	169 (65.0)	24 (9.2)	0

Abbreviations: C6D1 = Cycle 6, Day 1; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; GC = gemcitabine and cisplatin; GC+N = necitumumab plus gemcitabine and cisplatin; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients; n = number of patients in category.
Source: JFCC CSR; Table JFCC.12.36.

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付録表 2.7.6.6-4 に示す。

臨床的に問題となる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。

2.7.6.6.2.5.6 免疫原性

GC+N 群で ADA 反応が認められた被験者の割合を評価した。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、ADA を分析した 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を評価しなかった。

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。

2.7.6.6.3 結論

- GC+N 群では、GC 群と比較して統計学的に有意に全生存期間が延長し、本試験の主要目的を達成した（p=0.012）。HR は 0.842 であり、化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）にネシツムマブを追加することにより、死亡のリスクが 16%減少した。全生存期間の中央値は 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。1 年時点の生存率はそれぞれ 47.7%及び 42.8%、2 年時点の生存率はそれぞれ 19.9%及び 16.5%であった。

- 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た（p=0.02）。HR は 0.851 であり、化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）にネシツムマブを追加することにより、疾患進行又は死亡のリスクが 15%減少した。GC+N 群及び GC 群の無増悪生存期間の中央値の推定値はそれぞれ 5.7 ヵ月及び 5.5 ヵ月であった。
- 奏効率は GC+N 群及び GC 群でそれぞれ 31.2%及び 28.8%であり、病勢コントロール率はそれぞれ 81.8%及び 77.0%であった。奏効率及び病勢コントロール率の結果は GC+N 群の全生存期間の統計学的に有意な改善と一貫した結果であった。
- H スコアの 200 をカットポイントと事前に規定した EGFR 蛋白発現の解析では、投与群とカットポイントの交互作用はみられなかった。
- LCSS 及び EQ-5D の指標、並びに VAS スコアの解析では、両投与群の一貫した差、又は注目すべき差を示唆する所見は認められなかった。
- 本試験の安全性の結果は、抗 EGFR モノクローナル抗体で予想される安全性プロファイルとおおむね一致するものであり、GC+N 群の方が有害事象の発現割合が高く、最も多く認められた事象は皮膚反応関連事象及び低マグネシウム血症であった。
- ゲムシタビン及びシスプラチンによく認められる血液毒性の発現割合に、ネシツムマブの併用により臨床的に重要な増加は認められなかった。結膜炎関連事象はほとんどがグレード 3 未満であった。GC+N 群では、GC 群より動脈血栓塞栓関連事象及び静脈血栓塞栓関連事象が多く認められた。しかし、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の投与群間差はいずれも 0.5%未満であった。
- 死亡に至った有害事象は、GC+N 群の 66 例（12.3%）及び GC 群の 57 例（10.5%）に認められた。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%）、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差は 1%未満であった（7.8%及び 7.0%）。

2.7.6.7 I4X-MC-JFCL 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.3 項）

2.7.6.7.1 試験概要

標題

IV 期肺癌（扁平上皮癌）（扁平上皮非小細胞肺癌、Sq CLC）患者を対象に、初回化学療法としての化学療法（パクリタキセル＋カルボプラチン）と、ネシツムマブ及び化学療法（パクリタキセル＋カルボプラチン）との併用療法を比較する第 2 相、非盲検、無作為化、多施設共同試験

実施医療機関数及び実施国

44 施設（米国、ドイツ、韓国、ポーランド、メキシコ、ロシア）

試験実施期間

2013 年 1 月 [redacted] 日（最初の被験者の来院）～2015 年 4 月 9 日（データカットオフ日）

開発の相

第 2 相

目的

1. 主要目的

化学療法の治療歴のない IV 期 Sq CLC 患者を対象に、化学療法（パクリタキセル＋カルボプラチン）とネシツムマブの併用療法（TC+N 群）及び化学療法（パクリタキセル＋カルボプラチン）（TC 群）の最良総合効果による奏効率［完全奏効（complete response：CR）+部分奏効（partial response：PR）］を評価する。

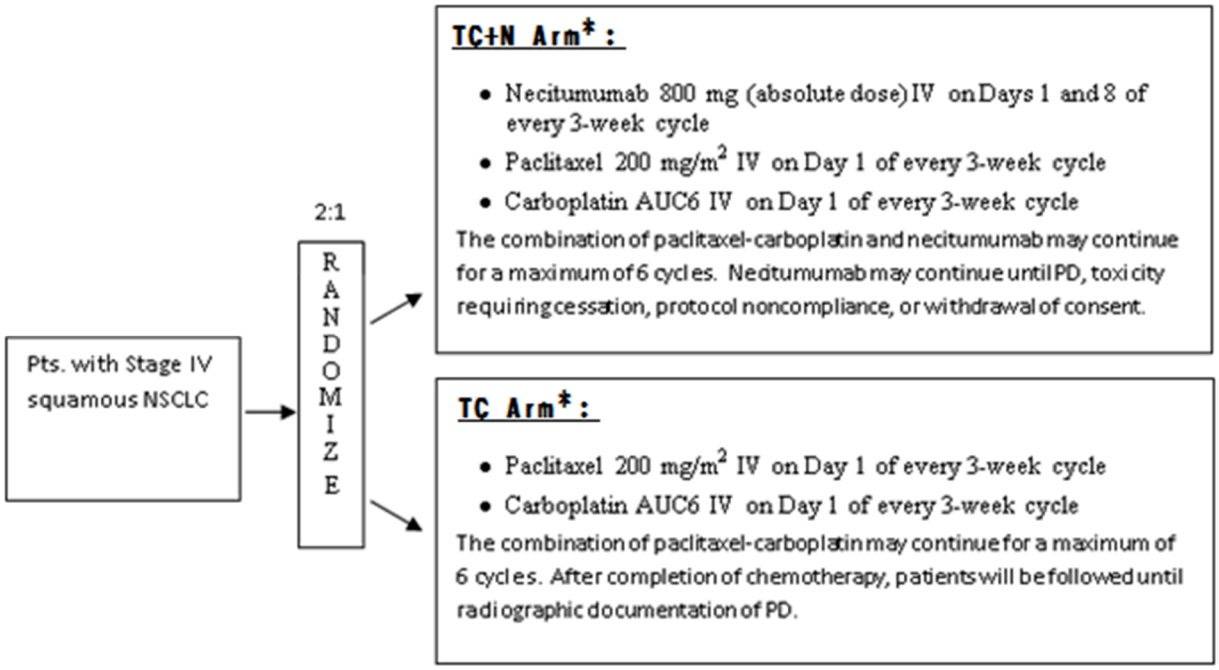
2. 副次目的

- 上皮成長因子受容体（epidermal growth factor receptor：EGFR）蛋白発現［免疫組織化学（immunohistochemistry：IHC）法で測定］と有効性指標［全生存期間、無増悪生存期間、最良総合効果による奏効率、病勢コントロール率［CR+PR+安定（stable disease：SD）］及び腫瘍の大きさの変化量］との関係を評価する。
- 投与群間の全生存期間、無増悪生存期間、病勢コントロール率及び腫瘍の大きさの変化を評価する。
- 化学療法（パクリタキセル＋カルボプラチン）とネシツムマブを併用投与したときのネシツムマブの安全性プロファイルを評価する。
- ネシツムマブの薬物動態を評価する（TC+N 群のみ）。
- ネシツムマブの免疫原性を評価する（TC+N 群のみ）。

試験デザイン

試験デザインを図 2.7.6.7-1 に示す。

本試験は、非盲検無作為化試験であった。162 例以上の被験者を組入れ、TC+N 群又は TC 群に 2：1 の比で割り付けるように計画された。



Abbreviations: AUC = area under the curve; IV = intravenously; NSCLC = non-small cell lung cancer; PD = progressive disease; Pts. = patients; TC = paclitaxel and carboplatin; TC+N = necitumumab with paclitaxel and carboplatin.
* Note for both treatment arms: No switch to post-study systemic anticancer treatment is permitted prior to radiographic evidence of PD.
Source: JFCL CSR; Figure JFCL.5.1.

図 2.7.6.7-1　試験デザイン（JFCL 試験）

被験者数

計画例数	：162 例（TC+N 群 108 例、TC 群 54 例）
無作為化例数［intent to treat（ITT）集団］	：167 例（TC+N 群 110 例、TC 群 57 例）
投与例数（安全性解析対象集団）	：161 例（TC+N 群 106 例、TC 群 55 例）

主な選択基準

組織診又は細胞診により IV 期 Sq CLC（米国がん合同委員会の癌病期分類指針第 7 版に基づく）と診断されている患者で、過去に非小細胞肺癌に対する化学療法の治療歴がなく、米国東海岸癌臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group：ECOG）の Performance Status（PS）が 0 又は 1 の 18 歳以上の男性及び女性患者を対象とした。また、試験登録時に固形がんの治療効果判定のためのガイドライン（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors：RECIST）第 1.1 版に基づく測定可能病変を有し、12 週間以上の生存が期待でき、治験担当医師の判断により 2 サイクル以上の投与を完了できる患者を主な選択基準とした。IHC による EGFR 蛋白発現に関する解析及びその他のバイオマーカーの評価のために、スクリーニング前の腫瘍組織検体が提供可能であることとした。なお、試験実施中に治験実施計画書を改訂し、潜在的な感染症に関する除外基準を明記した。治験実施計画書の改訂後に組入れられた被験者はわずかであったため、治験実施計画書の改訂により全生存期間の生存曲線又は他の解析の結果が変わる可能性は低いと考えられた。

治験薬の用量及び投与方法

＜ネシツムマブ＞

- （TC+N 群のみ）：ネシツムマブ固定用量 800 mg を各サイクル（1 サイクル 3 週間）の Day 1 及び Day 8 に 50 分以上かけて静脈内投与した。

＜パクリタキセル＞

- パクリタキセル 200 mg/m^2 を各サイクル（1 サイクル 3 週間）の Day 1 に 3 時間以上（±10 分）かけて静脈内投与した。パクリタキセル投与は最大 6 サイクルとした。

＜カルボプラチン＞

- カルボプラチン［目標血中濃度時間曲線下面積（AUC）=6］を各サイクル（1 サイクル 3 週間）の Day 1 のパクリタキセル静脈内投与終了時に 30 分以上（±10 分）かけて投与した。カルボプラチン投与は最大 6 サイクルとした。

投与期間

TC+N 群の被験者は、ネシツムマブ、化学療法（パクリタキセル＋カルボプラチン）の併用投与を、画像検査による疾患進行（progressive disease：PD）、中止が必要となる毒性、治験実施計画書の不遵守、もしくは同意撤回が生じるまで最大 6 サイクル継続した。6 サイクル終了後、SD 以上の抗腫瘍効果がみられた被験者は、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、ネシツムマブ単独で投与を継続した。

TC 群の被験者は、画像検査による PD、中止が必要となる毒性の発現、治験実施計画書の不遵守、もしくは同意撤回が生じるまで、化学療法（パクリタキセル＋カルボプラチン）を最大 6 サイクル継続した。

評価項目

＜有効性＞

主要評価項目は奏効率とした。

有効性の副次評価項目は全生存期間、無増悪生存期間、病勢コントロール率及び腫瘍の大きさの変化とした。

評価は RECIST 第 1.1 版に基づいた。

＜安全性＞

曝露、有害事象、死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の投与変更に至った有害事象、臨床検査値、心電図、バイタルサイン

＜免疫原性＞

抗ネシツムマブ抗体（anti-drug antibody：ADA）

＜薬物動態＞

血清中ネシツムマブ濃度

解析方法

＜解析対象集団＞

以下の被験者を対象として解析を実施した。

- スクリーニング集団：同意説明文書に署名したすべての被験者とした。
- ITT 集団：無作為割付されたすべての被験者とした。有効性は、無作為割付に基づく投与群を用いて解析した。
- 安全性解析対象集団：いずれかの治験薬（ネシツムマブ、パクリタキセル又はカルボプラチン）の投与を受けたすべての被験者とした。安全性は、この安全性解析対象集団を用い、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投与群に基づいて解析した。

＜被験者数の設定根拠＞

被験者数は TC+N 群の奏効率の推定精度をもとに設定した。奏効率の 95%信頼区間の区間推定の幅を 20%未満とするには 100 例程度必要となる。全生存期間を含むすべての評価項目の最終解析を 98 件以上の生存イベント発現後にすぐに実施するため、目標症例数を 40%の全生存期間の打ち切りに相当する合計 162 例（ただし TC+N 群 108 例、TC 群 54 例）とした。

＜有効性＞

有効性の解析は ITT 集団を対象とした。

各投与群に無作為割付され、割付された治験薬を 1 回以上投与し、ベースライン及びベースライン後の 1 時点以上の画像検査を完了した被験者を、奏効率を算出する際の分母とした。分母に含めた被験者のうち、最良総合効果が PR 又は CR を達成した被験者を分子とした。

すべての評価項目の最終解析は、全生存期間のイベント数が 98 イベント以上に達した後に実施した。

バイオマーカーと各有効性評価指標の解析は探索的、かつ仮説形成を目的としたものであり、統計学的な推定に関する厳密な有意水準を求めるものではなく、傾向を理解することを目的とした。

EGFR 蛋白発現の影響や他の潜在的なバイオマーカーを評価するための各種の解析方法を含めた有効性及び安全性解析は、ネシツムマブの有効性の評価の一部として実施された。

＜安全性＞

安全性の解析は安全性解析対象集団を対象とした。

有害事象は、治験担当医師による報告用語を ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activates：MedDRA） 第 16.0 版の器官別大分類及び基本語に分類し、集計した。重症度は、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）第 4.0 版の最悪グレードに基づいて集計した。治験担当医師が評価した因果関係（治験薬との関連性）を別途要約した。また、治験

薬の投与中止に至った有害事象、死亡、重篤な有害事象、有害事象など安全性に関連する結果を要約した。

＜薬物動態／免疫原性＞

各採血時点の血清中ネシツムマブ濃度を要約した。薬力学的なバイオマーカーの血漿中濃度は一覧表に示した。

ADA の発現割合は一覧表に示し、ネシツムマブ濃度、免疫活性及び安全性との関連性を評価した。

2.7.6.7.2 試験成績

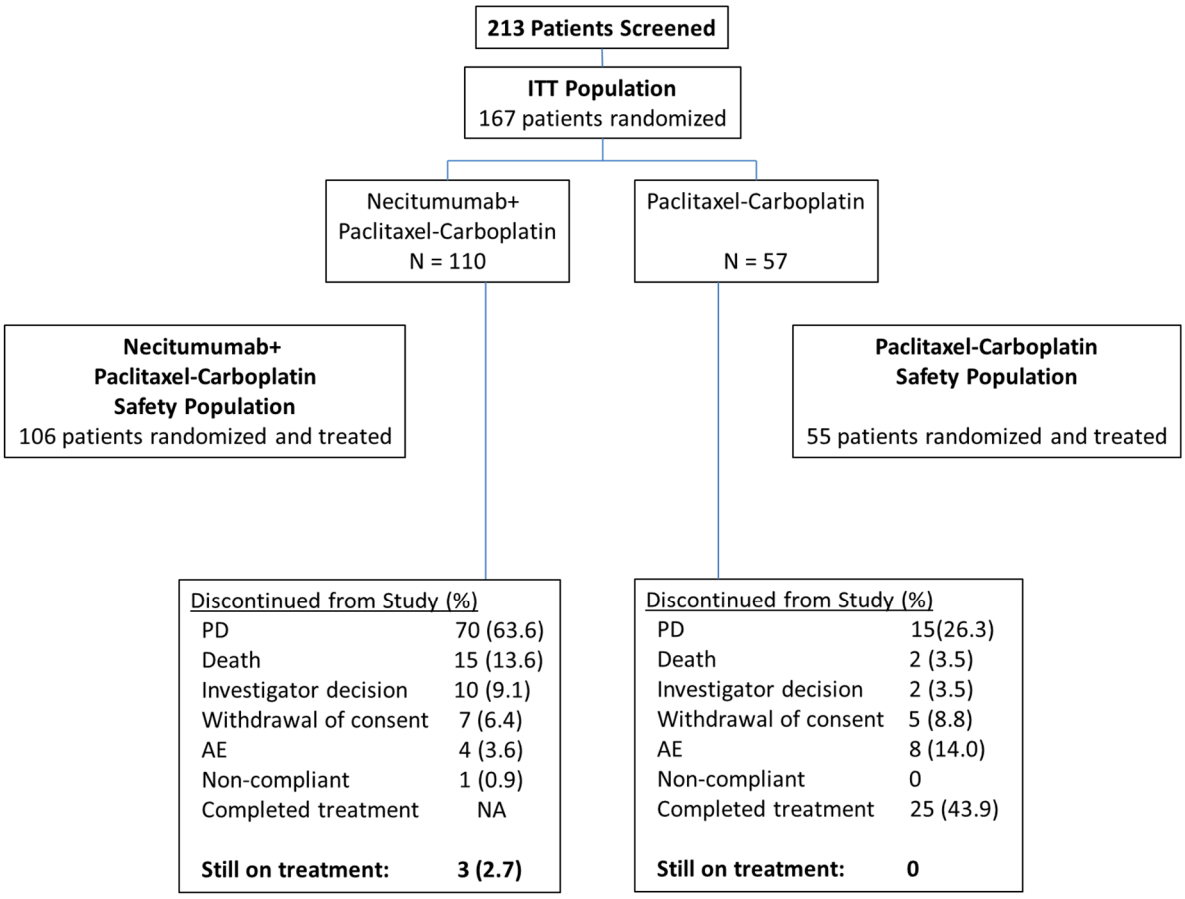
2.7.6.7.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

データカットオフ時点の被験者の内訳を図 2.7.6.7-2 及び表 2.7.6.7-1 に示す。

本試験では 167 例が TC+N 群（110 例）又は TC 群（57 例）のいずれかに無作為化割付され、ITT 集団に含められた。TC+N 群の 4 例及び TC 群の 2 例は、治験薬が投与されなかった。TC+N 群の 2 例は死亡、残る 2 例は治験担当医師判断、TC 群の 2 例は同意撤回により治験を中止した。このため、治験薬を 1 回以上投与された 161 例（TC+N 群：106 例、TC 群：55 例）を安全性解析対象集団とした。

データカットオフ日の時点で、25 例が投与を完了、3 例（1.8%）が投与を継続しており、164 例（98.2%）が投与を中止していた。最も多い投与中止の理由は、画像検査による PD（74 例、44.3%）であった。

PD により投与を中止した被験者の割合には、投与群間の差が認められ、TC+N 群で TC 群より高かった［ 画像検査による PD：TC+N 群 62 例（56.4%）、TC 群 12 例（21.1%）、以下同順。病状進行による PD：8 例（7.3%）、3 例（5.3%）］。この差は、TC+N 群では治験薬を最大 6 サイクル投与後、7 サイクル以降も中止基準に該当するまでネシツムマブのみの投与を可能としたためと考えられた。



Abbreviations: AE = adverse event; CRF = case report form; ITT = intent to treat; N = number of randomized patients; n = number of patients in category; NA = not applicable; PD = progressive disease.
Note: There are multiple reasons for discontinuation of study treatment. Only the primary reason was recorded on the DS (disposition) CRF when the subject was withdrawn from all study treatments.
Source: JFCL CSR; Figure JFCL.6.1.

図 2.7.6.7-2　被験者の内訳（JFCL 試験）

表 2.7.6.7-1 被験者の内訳（ITT 集団 － JFCL 試験）

	Necitumumab + Paclitaxel-Carboplatin N = 110 n (%)	Paclitaxel-Carboplatin N = 57 n (%)	Total N = 167 n (%)
Never Treated	4 (3.6)	2 (3.5)	6 (3.6)
Treated	106 (96.4)	55 (96.5)	161 (96.4)
On-Treatment[a]	3 (2.7)	0	3 (1.8)
Discontinued Treatment due to:			
Progressive Disease (Radiographically Documented)	62 (56.4)	12 (21.1)	74 (44.3)
Progressive Disease (Symptom Deterioration)	8 (7.3)	3 (5.3)	11 (6.6)
Death	15 (13.6)	2 (3.5)	17 (10.2)
Withdrawal of Consent	7 (6.4)	5 (8.8)	12 (7.2)
Adverse Event	4 (3.6)	8 (14.0)	12 (7.2)
Lost to Follow-Up	0	0	0
Investigator Decision	10 (9.1)	2 (3.5)	12 (7.2)
Completed Treatment	NA	25 (43.9)	25 (15.0)
Non-Compliant	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Sponsor Decision	0	0	0
Protocol Entry Criterion Not Met	0	0	0
On-Survival Follow-up	27 (24.5)	15 (26.3)	42 (25.1)
Off Survival Follow-Up due to:	51 (46.4)	36 (63.2)	87 (52.1)
Death	46 (41.8)	36 (63.2)	82 (49.1)
Patient Withdraw	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Lost to Follow-up	4 (3.6)	0	4 (2.4)
All Deaths	61 (55.5)	38 (66.7)	99 (59.3)

Abbreviations: CRF = case report form; N = number of randomized patients; n = number of patients in category; NA = not applicable.

[a] As of data cut-off date of 09 April 2015.

Note: There are multiple reasons for discontinuation of study treatment. Only the primary reason was recorded on the DS (disposition) CRF when the subject was withdrawn from all study treatments.

Source: JFCL CSR; Table JFCL.6.1.

2.7.6.7.2.2 被験者背景

ベースラインの人口統計学的特性を表 2.7.6.7-2 に示す。

両投与群とも被験者の大部分は白人［TC+N 群：88.2%（97/110 例）、TC 群：82.5%（47/57 例）］であり、ベースラインの ECOG PS は 1［TC+N 群：84.5%（93/110 例）、TC 群：80.7%（46/57 例）］であった。年齢の中央値は 66 歳（43～88 歳）であり、男性 131 例（78.4%）、女性 36 例（21.6%）であった。人口統計学的特性及びベースライン特性は投与群間で均衡がとれていた。

被験者の約 70%が 2 ヵ所以上の臓器転移を有していた。転移部位は、肺（106 例、63.5%）が最も多く、次いでリンパ節（77 例、46.1%）、肝臓（40 例、24.0%）、骨（38 例、22.8%）であった。

試験参加前に手術を受けていた被験者は ITT 集団の 14 例（8.4%）のみであった。14 例中 11 例は根治目的の手術であり、3 例は緩和目的の手術であった。13 例（7.8%）が放射線療法の治療歴があり、このうち 11 例（6.6%）が緩和目的であった。

表 2.7.6.7-2 ベースラインの人口統計学的特性（ITT 集団 ー JFCL 試験）

Characteristic	Necitumumab + Paclitaxel-Carboplatin N = 110	Paclitaxel-Carboplatin N = 57	Total N = 167
Age (years)			
Median	66.0	65.0	66.0
Range	43 - 88	43 - 86	43 - 88
Age Group (n [%])			
18 - <65	48 (43.6)	27 (47.4)	75 (44.9)
≥65 - <70	25 (22.7)	13 (22.8)	38 (22.8)
≥70	37 (33.6)	17 (29.8)	54 (32.3)
Sex (n [%])			
Male	87 (79.1)	44 (77.2)	131 (78.4)
Female	23 (20.9)	13 (22.8)	36 (21.6)
ECOG (n [%])			
0	17 (15.5)	11 (19.3)	28 (16.8)
1	93 (84.5)	46 (80.7)	139 (83.2)
Race (n [%])			
White	97 (88.2)	47 (82.5)	144 (86.2)
Asian	10 (9.1)	6 (10.5)	16 (9.6)
Black or African American	3 (2.7)	2 (3.5)	5 (3.0)
American Indian or Alaska Native	0	2 (3.5)	2 (1.2)

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; N = number of randomized patients; n = number of patients in category.
Note: Patients may have recorded multiple races.
Source: JFCL CSR; Table JFCL.6.2.

2.7.6.7.2.3 有効性

2.7.6.7.2.3.1 主要評価項目：奏効率

ITT 集団の腫瘍縮小効果の要約を表 2.7.6.7-3 に示す。

最終解析は、全生存期間のイベント数が 99 イベントの時点で実施した。投与群間の奏効率の統計学的な比較は行わなかった。

腫瘍縮小効果を評価可能であった 144 例での最良総合効果による奏効率は、TC+N 群及び TC 群（以下同順）でそれぞれ 48.9%（46/94 例）及び 40.0%（20/50 例）であった。無作為化されたすべての被験者（167 例）での最良総合効果による奏効率は、それぞれ 41.8%（46/110 例）及び 35.1%（20/57 例）であった。

表 2.7.6.7-3 腫瘍縮小効果の要約（ITT 集団 ー JFCL 試験）

	Necitumumab + Paclitaxel-Carboplatin N = 110	**Paclitaxel-Carboplatin N = 57**
Best Overall Response[a], n (%)		
Complete Response (CR)	0	1 (1.8)
Partial Response (PR)	46 (41.8)	19 (33.3)
Stable Disease (SD)	36 (32.7)	22 (38.6)
Progressive Disease (PD)	11 (10.0)	6 (10.5)
Not Evaluable	1 (0.9)	2 (3.5)
No Assessment	16 (14.5)	7 (12.3)
Objective Response Rate, n (%)	46/94 (48.9)	20/50 (40.0)
(95% CI*)[1]	(38.5, 59.5)	(26.4, 54.8)
Disease Control Rate, n (%)	82/94 (87.2)	42/50 (84.0)
(95% CI*)[1]	(78.8, 93.2)	(70.9, 92.8)
Objective Response Rate, n (%)	46/110 (41.8)	20/57 (35.1)
(95% CI*)[2]	(32.5, 51.6)	(22.9, 48.9)
Disease Control Rate, n (%)	82/110 (74.5)	42/57 (73.7)
(95% CI*)[2]	(65.4, 82.4)	(60.3, 84.5)

Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete response; N = number of patients; n = number of patients in category; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease.

* Exact confidence interval.

[a] The denominator for best overall response is the intent to treat population.

Note: 1. Primary analysis: The denominator includes each patient randomized who received at least one dose of the assigned study drug and who had a complete radiographic assessment at baseline and at least one complete radiographic assessment post-baseline.
2. The denominator includes all randomized patients.

Source: JFCL CSR; Table JFCL.7.1.

2.7.6.7.2.3.2 副次評価項目

2.7.6.7.2.3.2.1 全生存期間

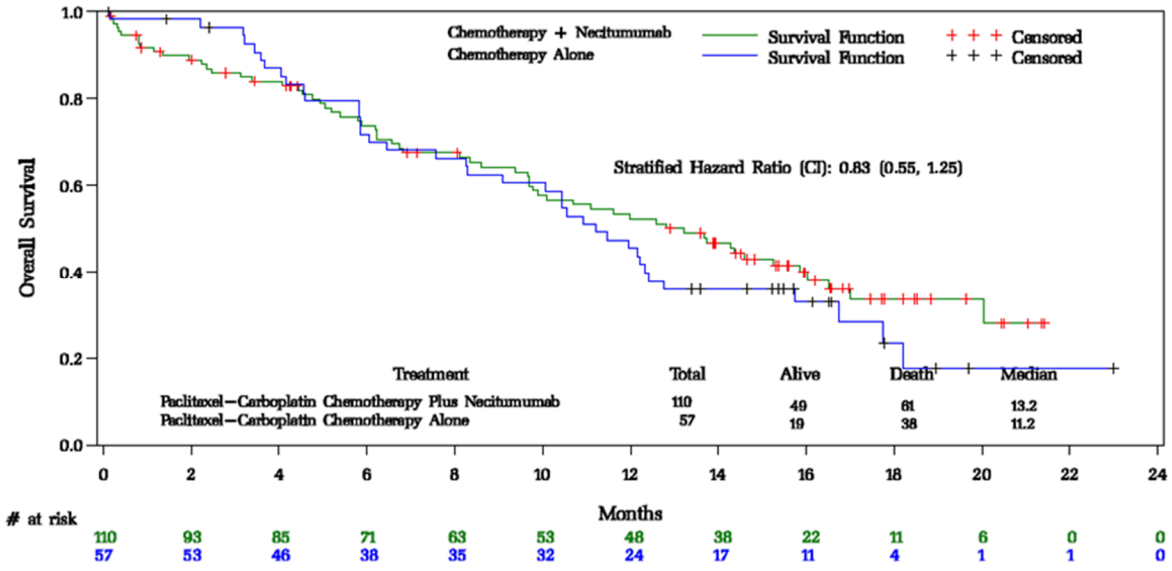
ITT 集団の全生存期間を表 2.7.6.7-4 に、全生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.7-3 に示す。

全生存期間の中央値は、TC+N 群及び TC 群でそれぞれ 13.2 ヵ月及び 11.2 ヵ月であった［ハザード比（hazard ratio：HR）= 0.83、95%信頼区間：0.55～1.25］。

表 2.7.6.7-4　全生存期間（ITT 集団 － JFCL 試験）

	Necitumumab + Paclitaxel-Carboplatin N = 110	**Paclitaxel-Carboplatin N = 57**
Number of deaths, n (%)	61 (55.5)	38 (66.7)
Number censored, n (%)	49 (44.5)	19 (33.3)
Alive as of cut-off date	32 (29.1)	15 (26.3)
Lost to follow-up	4 (3.6)	0
Withdrawal of consent	6 (5.5)	3 (5.3)
Randomized but not treated and no survival follow-up	2 (1.8)	0
No survival follow-up post discontinuation	5 (4.5)	1 (1.8)
Stratified Hazard ratio[a]	0.83	
(95% CI)[a]	(0.55, 1.25)	
Median OS[b] - months	13.2	11.2
(95% CI)[b]	(9.7, 15.9)	(8.2, 12.7)
Survival rate[b] % (95% CI)[b]		
6-month	73.63 (63.90, 81.12)	71.77 (57.61, 81.92)
12-month	52.19 (41.77, 61.60)	45.33 (31.67, 58.02)
18-month	33.64 (23.15, 44.44)	23.50 (10.92, 38.78)

Abbreviations: CI = confidence interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; N = number of randomized patients; n = number of patients in category; OS = overall survival.
Note: The hazard ratio from a stratified proportional hazard model is stratified by the randomization strata: ECOG performance status (0 versus 1) and Sex (male versus female).
[a] Hazard ratio is expressed as treatment/control and estimated from Cox model.
[b] Estimated by the Kaplan-Meier method
Source: JFCL CSR; Table JFCL.7.2.



Abbreviations: CI = confidence interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ITT = intent to treat.
Note: The hazard ratio from a stratified proportional hazard model is stratified by the randomization strata (ECOG performance status [0 versus 1] and Sex [male versus female]).
Source: JFCL CSR; Figure JFCL.7.1.

図 2.7.6.7-3　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団 － JFCL 試験）

2.7.6.7.2.3.2.2 無増悪生存期間

ITT 集団の無増悪生存期間を表 2.7.6.7-5 に、無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.7-4 に示す。

無増悪生存期間の中央値は、TC+N 群及び TC 群でそれぞれ 5.4 ヵ月及び 5.6 ヵ月であった（HR=1.00、95%信頼区間：0.71～1.42）。

表 2.7.6.7-5 無増悪生存期間（ITT 集団 － JFCL 試験）

	Necitumumab + Paclitaxel-Carboplatin N = 110	**Paclitaxel-Carboplatin N = 57**
Number of events, n (%)	95 (86.4)	50 (87.7)
Documented Progression	70 (63.6)	39 (68.4)
Death without Documented Progression	25 (22.7)	11 (19.3)
Number censored, n (%)	15 (13.6)	7 (12.3)
No adequate baseline tumor assessment	0	0
No adequate postbaseline tumor assessments and no death	5 (4.5)	3 (5.3)
No documented progression and no death	10 (9.1)	4 (7.0)
Stratified Hazard ratio[a]	1.00	
(95% CI)[a]	(0.71, 1.42)	
Median PFS[b] (months)	5.4	5.6
(95% CI)[b]	(4.2, 5.7)	(4.3, 6.8)
PFS rate[b] % (95% CI)[b]		
3-month	73.17 (63.55, 80.63)	79.27 (65.70, 87.95)
6-month	37.65 (28.21, 47.05)	41.22 (27.91, 54.05)

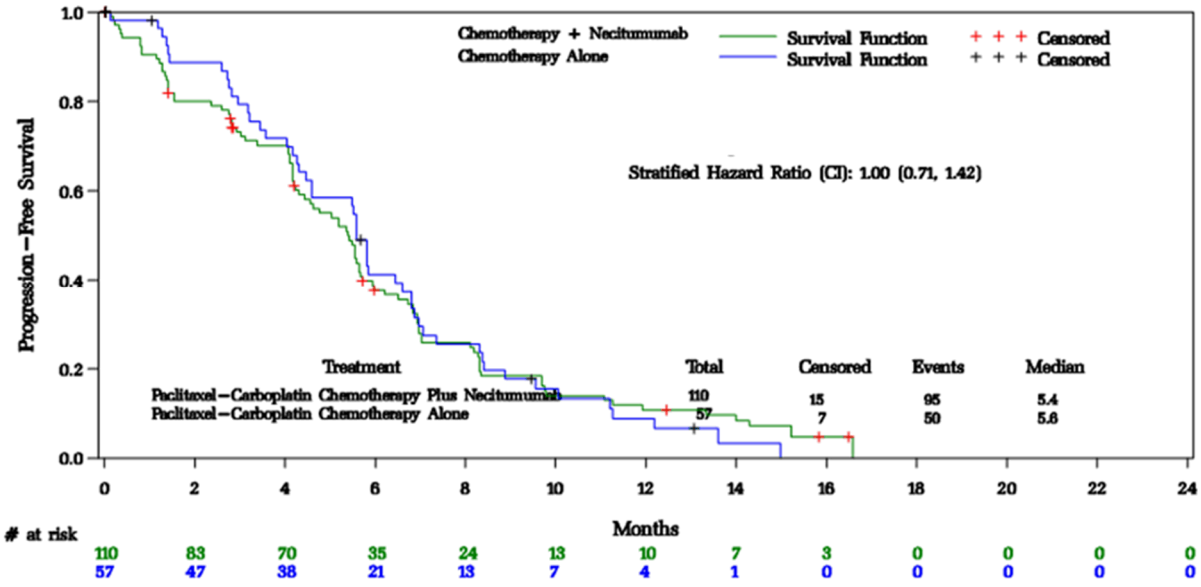
Abbreviations: CI = confidence interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; N = number of randomized patients; n = number of patients in category; PFS = progression-free survival.

Note: The hazard ratio from a stratified proportional hazard model is stratified by the randomization strata: ECOG performance status (0 versus 1) and Sex (male versus female).

[a] Hazard ratio is expressed as treatment/control and estimated from Cox model.

[b] Estimated by the Kaplan-Meier method

Source: JFCL CSR; Table JFCL.7.4.



Abbreviations: CI = confidence interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ITT = intent to treat.
Note: The hazard ratio from a stratified proportional hazard model is stratified by the randomization strata (ECOG performance status [0 versus 1] and Sex [male versus female]).
Source: JFCL CSR; Figure JFCL.7.2.

図 2.7.6.7-4　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団 ― JFCL 試験）

2.7.6.7.2.3.2.3　病勢コントロール率

腫瘍縮小効果を評価可能であった 144 例での病勢コントロール率は、TC+N 群及び TC 群でそれぞれ 87.2%（82/94 例）及び 84.0%（42/50 例）であった（表 2.7.6.7-3）。無作為化されたすべての被験者（167 例）での病勢コントロール率は、それぞれ 74.5%（82/110 例）及び 73.7%（42/57 例）であった（表 2.7.6.7-3）。

2.7.6.7.2.3.2.4　腫瘍の大きさの変化

腫瘍の大きさの変化は、標的病変全体のベースラインからの最大変化率と定義した。TC+N 群及び TC 群でそれぞれ 83 例及び 43 例を対象に腫瘍の大きさの変化を評価した。腫瘍の大きさの変化の中央値は、それぞれ 42.0%（範囲：1.4%～100.0%）及び 36.5%（範囲：2.8%～100.0%）であった。

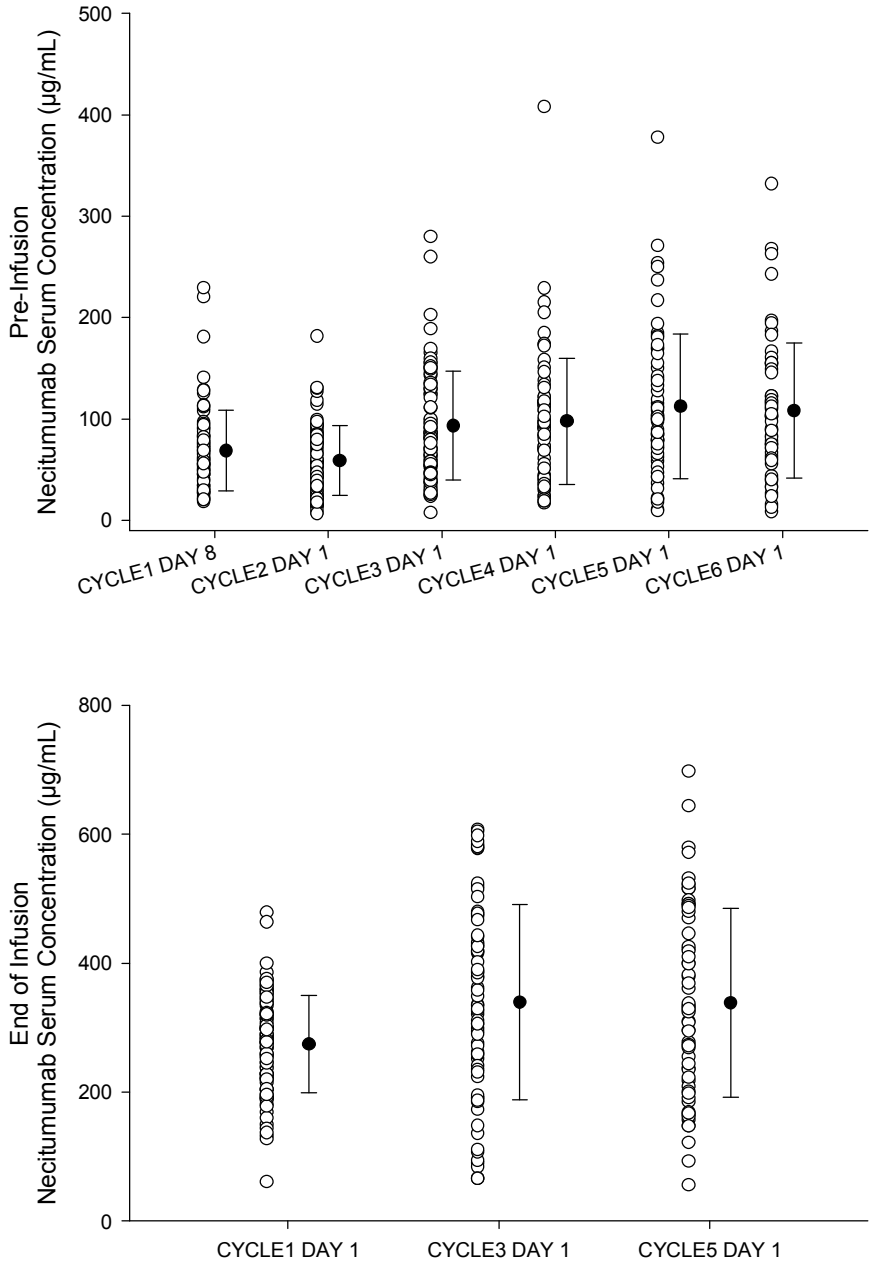
2.7.6.7.2.4　薬物動態

ネシツムマブ 800 mg を 1 サイクル（3 週間）の Day 1 と Day 8 に投与した 111 例から血清中ネシツムマブ濃度データが得られた。このうち 105 例の血清中ネシツムマブ濃度データが評価可能であった。第 1 サイクルの Day 1 と Day 8 の投与前、第 2～第 6 サイクルの Day 1 の投与前、第 1、第 3 及び第 5 サイクルの Day 1 の投与終了時、並びにネシツムマブの最終投与の約 30 日後に、薬物動態評価用試料を採取した。

投与前及び投与終了時の血清中ネシツムマブ濃度を図 2.7.6.7-5 に、要約を表 2.7.6.7-6 に示す。

各サイクル Day 1 投与前の血清中ネシツムマブ濃度の幾何平均値は、経時的に増加した。第 6 サイクルの Day 1 のトラフ濃度の幾何平均値は、第 2 サイクルの Day 1 の約 1.8 倍であった。投与前の血清中ネシツムマブ濃度には、ばらつきが認められた［幾何変動係数%（CV%）：59%～89%］。

投与終了時の血清中ネシツムマブ濃度の幾何平均値は、投与サイクルが進むとともに経時的に増加し、第 5 サイクルの Day 1 の投与終了時の血清中ネシツムマブ濃度の幾何平均値は、第 1 サイクルの Day 1 の約 1.2 倍であった。第 3 サイクルの Day 1 の投与終了時の血清中ネシツムマブ濃度の幾何平均値は、第 5 サイクルの Day 1 と同程度であった。幾何 CV%は 33%～63%であり、投与終了時の血清中ネシツムマブ濃度の変動は、各サイクルで同程度であった。



Error bars show mean and standard deviation
Source: JFCL CSR; Figure JFCL.7.3.

図 2.7.6.7-5　ネシツムマブ 800 mg を 3 週間サイクルの Day 1 及び Day 8 に約 60 分かけて静脈内投与したときの投与前（上図）及び投与終了時（下図）の血清中ネシツムマブ濃度推移（平均値及び個々データ）（JFCL 試験）

表 2.7.6.7-6 ネシツムマブ 800 mg を 3 週間サイクルの Day 1 及び Day 8 に約 60 分かけて静脈内投与したときの血清中ネシツムマブ濃度の要約（JFCL 試験）

	Necitumumab Predose Concentrations (µg/mL)					
	Cycle 1 Day 8	**Cycle 2 Day 1**	**Cycle 3 Day 1**	**Cycle 4 Day 1**	**Cycle 5 Day 1**	**Cycle 6 Day 1**
nPK	85	79	76	70	62	59
Geometric Mean	59.3	47.9	78.1	80.4	89.1	87.0
CV% Geometric Mean	59	80	71	74	89	85
Minimum	18.5	6.7	7.55	17	9.25	8.5
Maximum	229.5	181.75	280	408	378	332
	Necitumumab End of Infusion Concentrations (µg/mL)					
	Cycle 1 Day 1	**Cycle 3 Day 1**	**Cycle 5 Day 1**			
nPK	92	72	62			
Geometric Mean	262	297	303			
CV% Geometric Mean	33	63	54			
Minimum	61	66	56			
Maximum	479	608	698			

Abbreviations: CV = coefficient of variation; nPK =number subjects with pharmacokinetic samples.
Source: JFCL CSR; Table JFCL.7.7.

2.7.6.7.2.5 安全性

2.7.6.7.2.5.1 治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.7-7 に示す。

パクリタキセルの投与サイクル数の中央値は、両投与群ともに 5.0 サイクルであった。相対用量強度の中央値は TC+N 群が 98.1%、TC 群が 94.9%であった。カルボプラチンの投与サイクル数の中央値は、TC+N 群が 6.0 サイクル、TC 群が 5.0 サイクルであり、相対用量強度の中央値はそれぞれ 100.0%、94.7%であった。

試験期間全体のネシツムマブの曝露状況は、投与サイクル数の中央値が 7.0 サイクル、投与回数の中央値が 13.0 回であり、相対用量強度の中央値は 95.9%であった。投与期間の中央値は 21.0 週であった。

表 2.7.6.7-7 治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団 ー JFCL 試験）

	Necitumumab + Paclitaxel-Carboplatin	Paclitaxel-Carboplatin
Paclitaxel		
N	106	55
Median duration of therapy (weeks)	16.0	16.0
Median number of infusions (n)	5.0	5.0
Median number of cycles (n)	5.0	5.0
Q1 - Q3	3.0 - 6.0	3.0 - 6.0
Median relative dose intensity (%)	98.12	94.90
Carboplatin		
N	106	55
Median duration of therapy (weeks)	17.86	17.29
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 (%)	100.00	94.74
Necitumumab (Overall)		
N	106	NA
Median duration of therapy (weeks)	21.00	NA
Median number of infusions (n)	13.0	NA
Median number of cycles (n)	7.0	NA
Q1 - Q3	3.0 - 10.0	NA
Median relative dose intensity (%)	95.92	NA
Maintenance Phase (necitumumab only)		
N	56	NA
Median duration of therapy (weeks)	12.00	NA
Median number of infusions (n)	8.0	NA
Median number of cycles (n)	4.0	NA
Q1 - Q3	2.0 - 7.5	NA
Median relative dose intensity (%)	98.26	NA

Abbreviations: N = number of treated patients; n = number of patients in category; NA = not applicable; Q = quartile.
Source: JFCL CSR; Table JFCL.8.1.

2.7.6.7.2.5.2 有害事象

以下の有害事象について安全性評価を行った。

- 治験薬の初回投与日以降、最終投与後 30 日までに最初に発現又は悪化した事象（治験担当医師により治験薬との因果関係を否定されなかった重篤な有害事象は最終投与後 30 日までに限定しなかった）

有害事象の要約を表 2.7.6.7-8 に示す。TC 群との比較を適切に行うため、TC+N 群に関しては、試験期間全体及び化学療法期（第 1 サイクル～最大で第 6 サイクル）の結果を示した。

試験期間全体で TC+N 群及び TC 群の有害事象を比較した。TC+N 群及び TC 群の 98.1%及び 92.7%に 1 件以上の有害事象が認められた。重篤な有害事象の発現割合は TC+N 群で 39.6%、TC 群で 34.5%、死亡に至った有害事象の発現割合は TC+N 群で 9.4%、TC 群で 5.5%であった。グレード 3 以上の有害事象の発現割合は TC+N 群で 65.1%、TC 群で 69.1%であった。

TC+N 群の化学療法期と TC 群の有害事象を比較した。死亡に至った有害事象の発現割合は TC+N 群及び TC 群でそれぞれ 6.6%及び 5.5%であり、投与群間の明らかな差は認められなかった。また、重篤な有害事象の発現割合は、TC+N 群及び TC 群でそれぞれ 31.1%及び 34.5%であった。

表 2.7.6.7-8 有害事象の要約（安全性解析対象集団 － JFCL 試験）

Adverse Event	Necitumumab + Paclitaxel-Carboplatin N = 106 n (%)		Paclitaxel-Carboplatin N = 55 n (%)
	Overall	Ctx Phase Only	Overall
Patients with any TEAE	104 (98.1)	103 (97.2)	51 (92.7)
Patients with any treatment-emergent SAE	42 (39.6)	33 (31.1)	19 (34.5)
Patients with any TEAE Grade ≥3	69 (65.1)	62 (58.5)	38 (69.1)
Patients with any TEAE leading to discontinuation of any study drug	17 (16.0)	15 (14.2)	10 (18.2)
Patients with any TEAE with outcome death	10 (9.4)	7 (6.6)	3 (5.5)

Abbreviations: Ctx = chemotherapy; N = number of treated patients; n = number of patients in category; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Source: JFCL CSR; Table JFCL.8.8.

2.7.6.7.2.5.2.1 治験薬との因果関係を問わない有害事象

TC+N 群で TC 群より発現割合が 10%以上高かった事象は、低マグネシウム血症（TC+N 群：23.6%、TC 群：12.7%、以下同順）、ざ瘡様皮膚炎（21.7%、0%）、呼吸困難（21.7%、10.9%）、発疹（20.8%、1.8%）、無力症（17.9%、5.5%）、皮膚乾燥（12.3%、1.8%）、丘疹性皮疹（10.4%、0%）であった。

TC+N 群より TC 群で発現割合が 10%以上高かった事象は、貧血（33.0%、54.5%）、疲労（31.1%、41.8%）及び悪心（25.5%、36.4%）であった。

重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。

試験期間全体で、グレード 3 以上の有害事象の発現割合は TC+N 群及び TC 群でそれぞれ 65.1%及び 69.1%であった。TC+N 群及び TC 群で、最悪グレード 3 の事象の発現割合はそれぞれ 36.8%及び 34.5%、最悪グレード 4 の事象の発現割合はそれぞれ 18.9%及び 29.1%、最悪グレード 5 の事象の発現割合はそれぞれ 9.4%及び 5.5%であった。発現割合が最も高かったグレード 3 以上の有害事象は、好中球減少症（30.2%、23.6%）であり、次いで貧血（12.3%、21.8%）、肺炎（11.3%、5.5%）であった。

2.7.6.7.2.5.2.2 治験薬との因果関係を否定できない有害事象

本試験では、「おそらく関連あり」、「関連があるかもしれない」又は「因果関係が不明である」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」有害事象とした。

各群で認められた治験薬との因果関係を否定できない有害事象（TC+N 群の 5%以上の被験者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）を、基本語別に表 2.7.6.7-9 に示す。

治験担当医師判断に基づく治験薬（ネシツムマブ、カルボプラチン又はパクリタキセル）との因果関係が否定できない有害事象は、TC+N 群及び TC 群（以下同順）のそれぞれ 93.4%及び 87.3%に認められた。

これらの事象のうち、TC+N 群で TC 群より発現割合が 5%以上高かった治験薬との因果関係を否定できない有害事象は、脱毛症、体重減少、皮膚反応（発疹、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥、丘疹性皮疹、斑状丘疹状皮疹及び爪囲炎）、低マグネシウム血症、無力症、結膜炎及び口内炎であった。他の治験薬との因果関係を否定できない有害事象については、いずれも両投与群間の発現割合の差が 5%未満であった。

TC 群で TC+N 群より発現割合が 5%以上高かった治験薬との因果関係を否定できない有害事象は、貧血、疲労、悪心、白血球減少症、脱水、便秘であった。

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グレード 3 以上の有害事象は、それぞれ 58.5%及び 60.0%に認められた。このうち、グレード 4 の有害事象がそれぞれ 17.9%及び 21.8%に認められ、グレード 5 の有害事象が TC+N 群の 2.8%（3 例）に認められた［肺感染、呼吸不全、循環虚脱（各 1 例）］。発現割合が高かったグレード 3 以上の有害事象は、好中球減少症及び貧血であった。グレード 4 の好中球減少症がそれぞれ 12.3%及び 10.9%に認められた。

表 2.7.6.7-9 TC+N 群の 5%以上の被験者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（基本語）（安全性解析対象集団 ー JFCL 試験）

Preferred Term		Necitumumab + Paclitaxel-Carboplatin N = 106 n (%)		Paclitaxel-Carboplatin N = 55 n (%)	
		Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
Any related[a] TEAE		**99 (93.4)**	**62 (58.5)**	**48 (87.3)**	**33 (60.0)**
好中球減少症	Neutropenia	38 (35.8)	30 (28.3)	17 (30.9)	12 (21.8)
貧血	Anemia	31 (29.2)	12 (11.3)	30 (54.5)	12 (21.8)
末梢性感覚ニューロパチー	Peripheral sensory neuropathy	30 (28.3)	2 (1.9)	13 (23.6)	2 (3.6)
疲労	Fatigue	29 (27.4)	6 (5.7)	21 (38.2)	6 (10.9)
食欲減退	Decreased appetite	27 (25.5)	2 (1.9)	13 (23.6)	1 (1.8)
脱毛症	Alopecia	27 (25.5)	0	9 (16.4)	0
血小板減少症	Thrombocytopenia	26 (24.5)	5 (4.7)	14 (25.5)	5 (9.1)
悪心	Nausea	23 (21.7)	0	20 (36.4)	1 (1.8)
体重減少	Weight decreased	23 (21.7)	0	9 (16.4)	0
ざ瘡様皮膚炎	Dermatitis acneiform	23 (21.7)	0	0	0
下痢	Diarrhea	21 (19.8)	3 (2.8)	11 (20.0)	1 (1.8)
発疹	Rash	21 (19.8)	0	1 (1.8)	0
低マグネシウム血症	Hypomagnesaemia	19 (17.9)	4 (3.8)	4 (7.3)	0
関節痛	Arthralgia	17 (16.0)	3 (2.8)	11 (20.0)	0
筋肉痛	Myalgia	15 (14.2)	3 (2.8)	9 (16.4)	0
無力症	Asthenia	14 (13.2)	5 (4.7)	3 (5.5)	1 (1.8)
口内炎	Stomatitis	14 (13.2)	2 (1.9)	2 (3.6)	0
末梢性ニューロパチー	Neuropathy peripheral	14 (13.2)	2 (1.9)	9 (16.4)	1 (1.8)
丘疹性皮疹	Rash papular	11 (10.4)	0	0	0
嘔吐	Vomiting	10 (9.4)	0	7 (12.7)	2 (3.6)
白血球減少症	Leukopenia	10 (9.4)	3 (2.8)	8 (14.5)	4 (7.3)
脱水	Dehydration	10 (9.4)	2 (1.9)	8 (14.5)	2 (3.6)
皮膚乾燥	Dry skin	9 (8.5)	0	0	0
便秘	Constipation	8 (7.5)	0	10 (18.2)	0
斑状丘疹状皮疹	Rash maculo-papular	8 (7.5)	2 (1.9)	0	0
味覚異常	Dysgeusia	8 (7.5)	0	4 (7.3)	0
好中球数減少	Neutrophil count decreased	7 (6.6)	4 (3.8)	5 (9.1)	3 (5.5)
低カリウム血症	Hypokalemia	7 (6.6)	3 (2.8)	3 (5.5)	1 (1.8)
発熱性好中球減少症	Febrile neutropenia	6 (5.7)	6 (5.7)	4 (7.3)	4 (7.3)
結膜炎	Conjunctivitis	6 (5.7)	0	0	0
爪囲炎	Paronychia	6 (5.7)	0	0	0
四肢痛	Pain in extremity	6 (5.7)	0	5 (9.1)	0
呼吸困難	Dyspnea	6 (5.7)	3 (2.8)	2 (3.6)	0
低血圧	Hypotension	6 (5.7)	2 (1.9)	5 (9.1)	0

Abbreviations: MedDRA™ = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of treated patients; n = number of patients in category; TC+N = necitumumab plus paclitaxel-carboplatin; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Relatedness as assessed by investigator.

Note: Patient is only counted once for each category.

Missing grades are included in Any Grade.

MedDRA version 16.0

Source: JFCL CSR; Table JFCL.8.11.

2.7.6.7.2.5.3 死亡、重篤な有害事象、及びその他の重要な有害事象

2.7.6.7.2.5.3.1 死亡に至った有害事象

死亡は TC+N 群及び TC 群のそれぞれ 59 例（55.7%）及び 38 例（69.1%）に認められた。両投与群ともに死因の大部分は原疾患の増悪であった。

試験期間の早期に、死亡に至った事象を含む肺炎及び敗血症に関連する重篤な有害事象の発現例数に不均衡がみられた。ITT 集団で治験薬の投与開始前に TC+N 群の 2 例が死亡したが、TC 群では認められなかった。肺炎及び敗血症に関連する重篤な有害事象の発現例に関する暫定的なレビューでは、多くが投与開始後早期に好中球減少症を伴わずに発現しており、プラチナベースの化学療法を含む投与レジメンで予測される典型的な経時的パターンは認められなかった。このため、治験実施計画書を改訂し、潜在的な感染症に関する除外基準を明記した。

治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡は TC+N 群及び TC 群のそれぞれ 9 例（8.5%）、3 例（5.5%）に認められ、最も多かった死因は有害事象であった。また、TC+N 群の 1 例及び TC 群の 2 例が治験薬の最終投与後 30 日以降に有害事象のために死亡した。

TC+N 群の 10 例（9.4%）に死亡に至った有害事象が認められた。このうち 7 例は化学療法期の死亡であった（急性呼吸不全、肺感染、敗血症性ショック、循環虚脱、呼吸不全、肺塞栓症、脳死及び心停止が各 1 例）。他の 3 例の死亡は、血液量減少性ショック、うっ血性心不全及び肺炎によるものであった。肺感染［化学療法（パクリタキセル＋カルボプラチン）との因果関係が否定できないと判断］、呼吸不全（すべての治験薬との因果関係が否定できないと判断）及び循環虚脱（因果関係不明）を除く、他の有害事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。

TC 群では、3 例（5.5%）に死亡に至った有害事象が認められた（死亡 1 例、突然死 1 例、肺炎／敗血症 1 例）。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

2.7.6.7.2.5.3.2 重篤な有害事象

TC+N 群及び TC 群のそれぞれ 42 例（39.6%）及び 19 例（34.5%）に重篤な有害事象（グレードを問わず）が認められた。重篤な有害事象の大部分はグレード 3 以上の事象であった。

TC+N 群で最も多く認められた重篤な有害事象は肺炎であり、発現割合は TC+N 群（12.3%）で TC 群（5.5%）より高かった。

TC+N 群の発現割合が TC 群より 1%以上高かった他の重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症（TC+N 群 5.7%、TC 群 3.6%、以下同順）、無力症（4.7%、0%）、呼吸困難（4.7%、1.8%）、好中球減少症（4.7%、3.6%）及び脱水（2.8%、1.8%）であった。

TC+N 群及び TC 群のそれぞれ 20 例（18.9%）及び 10 例（18.2%）に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重篤な有害事象（グレードを問わず）が認められた。このうちそれぞれ 19 例（17.9%）及び 10 例（18.2%）の事象は、グレード 3 以上であった。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重篤な有害事象で発現割合が高かった事象は、TC+N 群では発熱性好中球減少症（5 例、4.7%）及び無力症（5 例、4.7%）、TC 群では貧血（3 例、5.5%）であった。

治験担当医師によって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重篤な有害事象が 10 例（9.4%）に認められた。このうち、グレード 2 の事象が 1 例（0.9%）、グレード 3 以上の事象が 9 例（8.5%）［グレード 3：8 例（7.5%）、グレード 5：1 例（0.9%）］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と判断された重篤な有害事象で最も多く認められた事象は、無力症（4 例、3.8%）であった。

2.7.6.7.2.5.3.3 その他の重要な有害事象

2.7.6.7.2.5.3.3.1 投与中止に至った有害事象

TC+N 群及び TC 群のそれぞれ 4 例（3.8%）及び 8 例（14.5%）が有害事象のためにすべての治験薬の投与を中止した。また、それぞれ 17 例（16.0%）及び 10 例（18.2%）が、有害事象のためにいずれかの治験薬の投与を中止した。TC+N 群の発現割合が TC 群より 2%以上高かったいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象（器官別大分類）は、神経系障害［TC+N 群 6 例（5.7%）、TC 群 2 例（3.6%）、以下同順］であり、主に末梢性感覚ニューロパチー［4 例（3.8%）、0 例（0%）］に起因するものであった。TC 群の発現割合が TC+N 群より 2%以上高かった有害事象（器官別大分類）は、血液およびリンパ系障害［2 例（1.9%）、4 例（7.3%）］であり、主に貧血［1 例（0.9%）、3 例（5.5%）］に起因するものであった。

2.7.6.7.2.5.3.3.2 投与延期又は変更に至った有害事象

ネシツムマブの投与延期又は変更に至った有害事象が 35 例（33.0%）に認められた。このうち最も多く認められた事象は好中球減少症（9 例、8.5%）であった。

2.7.6.7.2.5.3.3.3 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

静脈血栓塞栓関連事象が TC+N 群及び TC 群のそれぞれ 4 例（3.8%）及び 2 例（3.6%）に認められた。TC+N 群の 4 例のうち 2 例（1.9%）は、グレード 3 以上の肺塞栓症の報告であり、うち 1 例は死亡に至った事象（治験担当医師によりすべての治験薬との因果関係がないと判断）であった。また、TC+N 群の他の 2 例の事象は、いずれもグレード 3 未満の深部静脈血栓症及び肺静脈血栓症（各 1 例）であった。

動脈血栓塞栓関連事象はそれぞれ 3 例（2.8%）及び 2 例（3.6%）に認められた。TC+N 群の 3 例のうち 2 例（1.9%）は、グレード 3 以上の心筋梗塞の報告であった。また、TC+N 群の他の 1 例は大動脈血栓症（グレード 3 未満）の報告であった。

血小板減少症（統合語）又は疲労（統合語）の発現割合に投与群間の差は認められなかった。TC+N 群及び TC 群での有害事象として報告された貧血（統合語）の発現割合は、それぞれ 33.0%（グレード 3 以上：12.3%）及び 54.5%（グレード 3 以上：21.8%）であった。また、それぞれ 53.5%（グレード 3 以上：6.1%）及び 68.9%（グレード 3 以上：0%）に、臨床検査のヘモグロビン低値が認められた。好中球減少症（統合語）の発現割合は、それぞれ 43.4%（グレード 3 以上：32.1%）及び 41.8%（グレード 3 以上：29.1%）であった。臨床検査のグレード 3 以上の好中球数低値はそれぞれ 27.3%及び 18.9%に認められた。

発疹関連事象及び低マグネシウム血症関連事象の発現割合は、グレード 3 以上の事象を含めて、TC+N 群で TC 群より高かった［発疹関連事象：64.2%、5.5%、低マグネシウム血症関連事象：

24.5%、12.7%（臨床検査の低マグネシウム血症：72.7%、45.3%）、グレード 3 以上の発疹関連事象：2.8%、0%、グレード 3 以上の低マグネシウム血症関連事象：5.7%、0%（臨床検査のグレード 3 以上の低マグネシウム血症：10.1%、3.8%）］。

過敏症／注入に伴う反応関連事象の発現割合は、TC+N 群より TC 群で高かった（3.8%、9.1%、グレード 3 以上の事象：0%、1.8%）。

2.7.6.7.2.5.4 臨床検査値

2.7.6.7.2.5.4.1 臨床検査値の推移

血液学的検査

血液学的検査値異常として、両投与群でヘモグロビン低値、白血球数低値、リンパ球数高値、リンパ球数低値、分葉核好中球数低値及び血小板数低値が認められた。また、活性化部分トロンボプラスチン時間高値及びプロトロンビン時間国際標準比高値も認められた。両投与群の血液学的検査値に、臨床的に問題となる差は認められなかった。いずれかの群で 10%以上に認められたグレード 3 又は 4 の血液学的検査値異常は、白血球数低値（TC+N 群及び TC 群でそれぞれ 19.2%、11.3%、以下同順）、リンパ球数低値（20.4%、17.0%）分葉核好中球数低値（27.3%、18.9%）であった。

生化学的検査

生化学的検査値異常として、両投与群で肝酵素上昇（アラニンアミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ高値）、アルブミン低値、アルカリホスファターゼ高値、ビリルビン高値、カルシウム低値及び高値、コレステロール高値、クレアチンキナーゼ高値、クレアチニン高値並びにグルコース、マグネシウム、ナトリウム及びカリウムの高値及び低値が認められた。いずれかの群で 10%以上に認められたグレード 3 又は 4 の生化学的検査値異常は、グルコース高値（14.1%、13.2%）、マグネシウム低値（10.1%、3.8%）であった。TC+N 群での発現割合が TC 群より高かった主な生化学的検査値異常は、全グレードでマグネシウム低値（72.7%、45.3%）、カルシウム低値（42.4%、26.4%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ高値（30.3%、15.1%）であり、グレード 3 又は 4 でマグネシウム低値（10.1%、3.8%）、マグネシウム高値（2.0%、0%）、ナトリウム低値（7.1%、5.7%）であった。

2.7.6.7.2.5.4.2 個々の臨床的に問題となる臨床検査値異常

臨床的に問題となる臨床検査値異常は有害事象として記録された。

2.7.6.7.2.5.5 バイタルサイン及びその他の安全性評価項目

両投与群の ECOG PS 及び体重の変化の傾向に明らかな差は認められなかった。

臨床的に問題となる異常を含む、ベースラインからの心電図の異常変動に関して、臨床的に意義のある所見は認められなかった。心電図所見に投与群間に明らかな差は認められなかった。

TC+N 群及び TC 群のそれぞれ 21 例（19.8%）及び 12 例（21.8%）に試験期間中又は最終投与後 30 日以内に輸血が行われた。濃厚赤血球輸血を行った被験者は TC+N 群及び TC 群のそれぞれ 19 例（17.9%）及び 12 例（21.8%）、血小板輸血を行った被験者は TC+N 群及び TC 群のそれぞ

れ 5 例（4.7%）及び 1 例（1.8%）、新鮮凍結血漿の輸血を行った被験者は TC+N 群の 1 例（0.9%）であった。

2.7.6.7.2.5.6 免疫原性

TC+N 群の 106 例で ADA の分析を行った。全般的に、ADA 反応が認められた被験者の割合は低かった。

106 例中 3 例（2.8%）に試験期間中のいずれかの時点で ADA が検出された。中和抗体が検出された被験者は認められなかった。ベースライン後では、96 例中 1 例（1.0%）に ADA が検出された。ベースライン後に Treatment-emergent ADA（TE-ADA）又は中和抗体が検出された被験者は認められなかった。

2.7.6.7.3 結論

- 腫瘍縮小効果を評価可能であった 144 例での最良総合効果による奏効率は、TC+N 群及び TC 群でそれぞれ 48.9%（46/94 例）及び 40.0%（20/50 例）、病勢コントロール率はそれぞれ 87.2%（82/94 例）及び 84.0%（42/50 例）であった。
- 発現割合が高い有害事象として発疹関連事象及び低マグネシウム血症が認められ、安全性プロファイルは抗 EGFR モノクローナル抗体として予測されるものであった。
- 化学療法（パクリタキセル＋カルボプラチン）と併用投与したときの血清中ネシツムマブ濃度は、他の試験で認められた血清中ネシツムマブ濃度と同程度であった。治験薬投与開始後に中和抗体は検出されなかった。
- 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への影響は評価しなかった。

2.7.6.8 I4X-MC-JFCK 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.5.2.1 項）

2.7.6.8.1 試験概要

標題

IV 期肺癌（扁平上皮癌）（扁平上皮非小細胞肺癌、Sq CLC）患者を対象に、初回化学療法としてのネシツムマブ及び化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）の併用療法を評価する第 2 相、単群、非盲検、多施設共同試験

実施医療機関数及び実施国

21 施設（カナダ、フランス、韓国、メキシコ、オランダ、スペイン、台湾、米国）

試験実施期間

2013 年 3 月 ■ 日（最初の被験者の組入れ）～2014 年 8 月 ■ 日（データカットオフ日）

開発の相

第 2 相

目的

1. 主要目的

化学療法未治療の IV 期 Sq CLC 患者を対象に、化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）とネシツムマブの併用療法の最良総合効果による奏効率［完全奏効（complete response：CR）+部分奏効（partial response：PR）］を評価する。

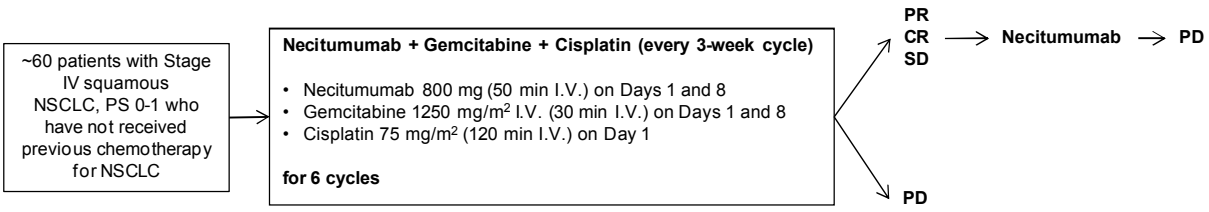
2. 副次目的

- 全生存期間、無増悪生存期間、病勢コントロール率及び腫瘍の大きさの変化を評価する。
- 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ネシツムマブの安全性プロファイルを評価する。
- ネシツムマブの薬物動態を評価する。
- ネシツムマブの免疫原性を評価する。

試験デザイン

試験デザインを図 2.7.6.8-1 に示す。

本試験は、化学療法未治療の IV 期 Sq CLC 患者を対象とした。本試験では、60 例以上の適格例の組入れを計画した。データベース固定の実施及び主要な解析に必要なデータが十分集まったと考えられる時を試験完了と定義した。試験完了は組入れ完了の約 6 ヵ月後と考えられ、すべての評価項目の最終解析は、組入れ完了の約 6 ヵ月後に実施することとした。



Abbreviations: CR = complete response; GC+ N = gemcitabine/cisplatin plus necitumumab; I.V. = intravenous(ly); NSCLC = non-small cell lung cancer; PD = progressive disease; PR = partial response; PS = performance status; SD = stable disease.
Note: Information as of the data cut-off was [redacted] August 2014.
Source: JFCK CSR; Figure JFCK.9.1.

図 2.7.6.8-1 試験デザイン（JFCK 試験）

被験者数

計画例数	：60 例
投与例数（安全性解析対象集団）	：61 例

主な選択基準及び除外基準

組織診又は細胞診により IV 期 Sq CLC（米国がん合同委員会の癌病期分類指針第 7 版に基づく）と診断されている 18 歳以上の男性及び女性患者を対象とした。米国東海岸癌臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group performance status：ECOG）の Performance Status（PS）が 0 又は 1 であり、十分な臓器機能を有し、12 週間以上の生存が期待でき、治験担当医師の判断により 2 サイクル以上の投与を完了できる患者を組入れた。扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌患者は除外した。また、モノクローナル抗体又はシグナル伝達阻害薬による治療を受けた患者、上皮成長因子受容体（epidermal growth factor receptor：EGFR）、血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor：VEGF）又は VEGF 受容体を標的とする治療もしくは進行性の非小細胞肺癌に対する化学療法による治療歴がある患者は除外した。

治験薬の用量及び投与方法

＜ネシツムマブ＞

- ネシツムマブ固定用量 800 mg を各サイクル（1 サイクル 3 週間）の Day 1 及び Day 8 に 50 分以上かけて静脈内投与した。

＜ゲムシタビン＞

- ゲムシタビン 1250 mg/m2 を各サイクルの Day 1 及び Day 8 に 30 分かけて静脈内投与した。ゲムシタビン投与は最大 6 サイクルとした。

＜シスプラチン＞

- シスプラチン 75 mg/m2 を各サイクルの Day 1 のゲムシタビン静脈内投与終了時から 30 分以上の間隔を空けて投与を開始し、120 分かけて静脈内投与した。シスプラチン投与は最大 6 サイクルとした。

投与期間

ネシツムマブ、化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）の併用投与を、画像による疾患進行（progressive disease：PD）、中止が必要となる毒性、治験実施計画書の不遵守、もしくは同意撤回が生じるまで最大 6 サイクル継続した。6 サイクル終了後、安定（stable disease：SD）以上の抗腫瘍効果がみられた被験者は、画像検査による PD、中止が必要となる毒性、治験実施計画書の不遵守、もしくは同意撤回が生じるまで、ネシツムマブの単独投与を継続した。

評価項目

＜有効性＞

主要評価項目は奏効率とした。

有効性の副次評価項目は、全生存期間、無増悪生存期間、病勢コントロール率及び腫瘍の大きさの変化とした。

評価は、固形がんの治療効果判定のためのガイドライン（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors：RECIST）第 1.1 版に基づいた。

＜安全性＞

曝露、有害事象、死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の投与変更に至った有害事象、臨床検査値、心電図、バイタルサイン

＜免疫原性＞

抗ネシツムマブ抗体（anti-drug antibody：ADA）

＜薬物動態＞

血清中ネシツムマブ濃度

解析方法

＜解析対象集団＞

以下の被験者を対象として解析を実施した。

- スクリーニング集団：同意説明文書に署名したすべての被験者とした。
- 安全性解析対象集団：試験に組入れられ、投与量にかかわらず治験薬（ネシツムマブ、ゲムシタビン、又はシスプラチン）の投与を受けたすべての被験者とした。有効性及び安全性の解析を含むすべての解析は、本集団を対象として実施した。

＜被験者数の設定根拠＞

被験者数は、奏効率の推定精度をもとに設定した。奏効率の 95%信頼区間の区間推定の幅を 26%未満とするには 60 例程度必要となる。

＜有効性＞

有効性の解析は安全性解析対象集団を対象とした。

有効性の主要解析は、RECIST 第 1.1 版の奏効率の定義に基づいて行った。試験に組入れられ、投与量にかかわらず治験薬（ネシツムマブ、ゲムシタビン、又はシスプラチン）の投与を受け、ベースライン及び投与開始後の 1 時点以上で完全な画像評価が得られた被験者を、奏効率の算出の分母とした。最良総合効果による奏効率の算出において、新たな抗癌治療開始後の腫瘍縮小効果は評価対象としなかった。奏効率及び正確な 95%信頼区間を推定した。

生存時間に関する指標（全生存期間及び無増悪生存期間）については、Kaplan-Meier 法を用いて各評価時点（6 ヵ月時点及び 1 年時点）の生存率及び生存曲線を推定した。Brookmeyer and Crowley の方法を用いて、無増悪生存期間の中央値の両側 95%信頼区間を算出した。全生存期間は、治験薬の初回投与日から理由を問わず死亡した日までの期間と定義した。無増悪生存期間は、治験薬の初回投与日から RECIST 第 1.1 版で定義された PD が最初に確認された日又は理由を問わず死亡した日までの期間と定義した。病勢コントロール率は、奏効率と同じ被験者を分母として解析を行った。分母とした被験者のうち、最良総合効果が RECIST 第 1.1 版の SD、PR 又は CR を達成した被験者の割合と定義し、病勢コントロール率及び正確な 95%信頼区間を推定した。腫瘍の大きさの変化は、標的病変全体のベースラインからの最大変化率と定義し、要約統計量（平均値、中央値、第一四分位数、第三四分位数、最小値、最大値）を算出した。

＜安全性＞

安全性の解析は安全性解析対象集団を対象とした。

有害事象は、治験担当医師による報告用語を ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activates：MedDRA） 第 16.0 版の器官別大分類及び基本語に分類し、集計した。重症度は、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）第 4.0 版の最悪グレードに基づいて集計した。治験担当医師が評価した治験薬との関連性を別途要約した。また、治験薬の投与中止に至った有害事象、死亡、重篤な有害事象、有害事象など安全性に関連する結果を要約した。

＜薬物動態／免疫原性＞

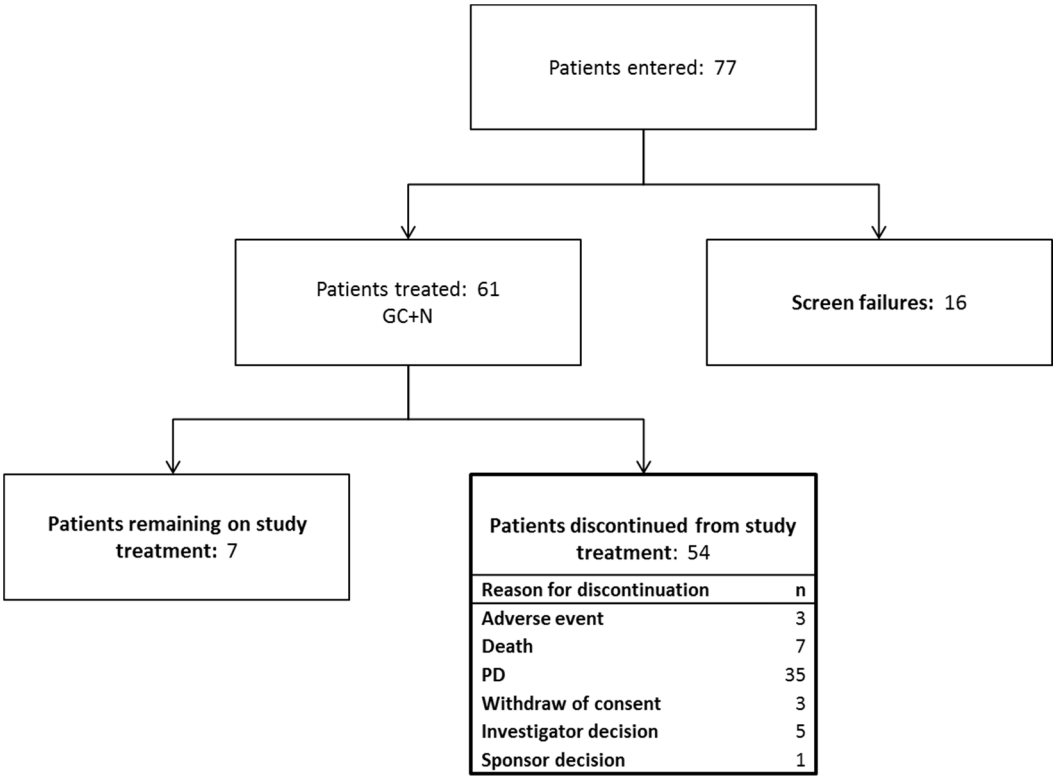
ベースライン、第 1 サイクルの Day 8、第 2～第 6 サイクルの Day 1 のネシツムマブ投与前、並びに第 1、第 3 及び第 5 サイクルの Day 1 のネシツムマブ投与終了時の血清中ネシツムマブ濃度データを収集した。また、ネシツムマブの最終投与の約 30 日後及び注入に伴う反応が認められた時点の血清中ネシツムマブ濃度データを収集した。Phoenix WinNonlin 6.3 を用いて、 各採血時点の血清中ネシツムマブ濃度データを要約した。免疫原性に関する発現割合を集計し、必要に応じて血清中ネシツムマブ濃度、免疫活性及び安全性との関連性を評価した。ADA 陽性となった被験者数及びその割合を要約した。

2.7.6.8.2 試験成績

2.7.6.8.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

データカットオフ時点の被験者の内訳を図 2.7.6.8-2 及び表 2.7.6.8-1 に示す。

本試験には 77 例が組入れられ、このうち 61 例が治験薬を投与された。データカットオフ時点で 7 例（11.5%）が治験薬の投与を継続しており、54 例（88.5%）が投与を中止していた。最も多い投与中止の理由は疾患進行であった（35 例、57.4%）。



Abbreviations: GC+N = gemcitabine/cisplatin plus necitumumab; PD = progressive disease.
Source: JFCK CSR; Figure JFCK.10.1.

図 2.7.6.8-2　被験者の内訳（JFCK 試験）

表 2.7.6.8-1 被験者の内訳（安全性解析対象集団 ー JFCK 試験）

	GC+N N=61 n (%)
Treated	61 (100%)
On-Treatment	7 (11.5%)
Off-Treatment	54 (88.5%)
Discontinued Treatment due to:	
Progressive Disease (Radiographically Documented)	28 (45.9%)
Progressive Disease (Symptom Deterioration)	7 (11.5%)
Death	7 (11.5%)
Withdrawal of Consent	3 (4.9%)
Adverse Event	3 (4.9%)
Lost to Follow-Up	0 (0.0)
Investigator Decision	5 (8.2%)
Sponsor Decision	1 (1.6%)
On-Survival Follow-up (but off Treatment)	20 (32.8%)
Off Survival Follow-Up due to:	24 (39.3%)
Death	20 (32.8%)
Withdrawal of Consent	4 (6.6%)
Lost to Follow-up	0 (0.0)
All Deaths	27 (44.3%)

Abbreviations: GC+N = gemcitabine/cisplatin plus necitumumab; N = number of patients; n = number of patients in category.
Note: There are multiple reasons for discontinuation of study treatment. Only the primary reason was recorded on the disposition eCRF when the patient was withdrawn from all study treatments.
Source: JFCK CSR; Table JFCK.10.1.

2.7.6.8.2.2 被験者背景

ベースラインの人口統計学的特性を表 2.7.6.8-2 に示す。

被験者の大部分は白人（48 例、78.7%）であり、ベースラインの ECOG PS が 1（51 例、83.6%）であった。ECOG PS は初回投与前の最新の値をベースラインとして解析したため、2 例でベースラインの ECOG PS が 2 であった（いずれもスクリーニング検査時の ECOG PS が 1、第 1 サイクルの Day 1 で 2）。年齢の中央値は 65 歳（4[redacted]～8[redacted]歳）であり、男性 49 例（80.3%）、女性 12 例（19.7%）であった。

被験者の約 70%が 2 ヵ所以上の臓器転移を有していた。転移部位は、肺（37 例、60.7%）が最も多く、次いで、胸膜（20 例、32.8%）、リンパ節（19 例、31.1%）であり、22 例（36.1%）の転移部位はその他として報告された。

試験参加前に手術を受けていた被験者は全体の 15%未満（8 例、13.1%）であった。8 例中 5 例は根治目的ではなく緩和目的の手術であった。6 例が原疾患に対する前治療として緩和目的で放射線療法を受けていた。

表 2.7.6.8-2 ベースラインの人口統計学的特性（安全性解析対象集団 ー JFCK 試験）

Characteristic	GC+N N = 61
Age (years)	
Median	65 (4[redacted] - 8[redacted])
Q1 - Q3	60.0 - 69.0
Age Group (n [%])	
18 - < 65	28 (45.9)
≥ 65 - < 70	21 (34.4)
≥ 70	12 (19.7)
Sex (n [%])	
Male	49 (80.3%)
Female	12 (19.7%)
ECOG (n [%])	
0	8 (13.1)
1	51 (83.6)
2[a]	2 (3.3)
Race (n [%])	
White	48 (78.7)
Asian	11 (18.0)
Black or African American	1 (1.6)
Missing	1 (1.6)
Ethnicity (n [%])	
Hispanic or Latino	8 (13.1)
Not Hispanic or Latino	53 (86.9)

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; GC+N = gemcitabine/ cisplatin plus necitumumab; N = number of patients; n = number of patients in category; Q = quartile.

[a] Baseline Measurement: Unless otherwise specified, the last non-missing measurement prior to the first dose of study drug served as the baseline measurement.

Note: Patients may have recorded multiple races.

Source: JFCK CSR; Table JFCK.11.1.

2.7.6.8.2.3 有効性

2.7.6.8.2.3.1 主要評価項目：奏効率

安全性解析対象集団の腫瘍縮小効果の要約を表 2.7.6.8-3 に示す。

腫瘍縮小効果が評価可能であった 54 例での最良総合効果による奏効率は 48.1%（95%信頼区間：34.34～62.16）であった。CR が認められた被験者はいなかった。また、18 例（29.5%）の最良総合効果は SD であった。

表 2.7.6.8-3 腫瘍縮小効果の要約（安全性解析対象集団 ー JFCK 試験）

	GC+N N=61 n (%)
Best Overall Response	
Complete Response	0 (0)
Partial Response	26 (42.6)
Stable Disease	18 (29.5)
Progressive Disease	9 (14.8)
Not Evaluable[a]	1 (1.6)
Not Assessable	7 (11.5)
DCR (CR+PR+SD)[1]	44/54 (81.5) [95% CI:* 68.57, 90.75]
Objective Response Rate (CR+PR)[1]	26/54 (48.1) [95% CI:* 34.34, 62.16]
DCR (CR+PR+SD)[2]	44/61 (72.1) [95% CI:* 59.17, 82.85]
Objective Response Rate (CR +PR)[2]	26/61 (42.6) [95% CI:* 30.04, 55.94]

Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete response; DCR = disease control rate; GC+N = gemcitabine/cisplatin plus necitumumab; N = number of patients; n = number of patients in category; PR = partial response; SD = stable disease.

* Exact confidence interval.

[a] This patient was considered not evaluable because this patient had a radiographic assessment (of stable disease) that was performed earlier than 6 weeks from the first dose.

Note: 1. The denominator includes each patient enrolled who received any amount of study drug, and who had a complete radiographic assessment at baseline and at least one complete radiographic assessment postbaseline.

2. The denominator includes each patient enrolled who received any amount of study drug.

Source: JFCK CSR; Table JFCK.11.5.

2.7.6.8.2.3.2 副次評価項目

2.7.6.8.2.3.2.1 全生存期間

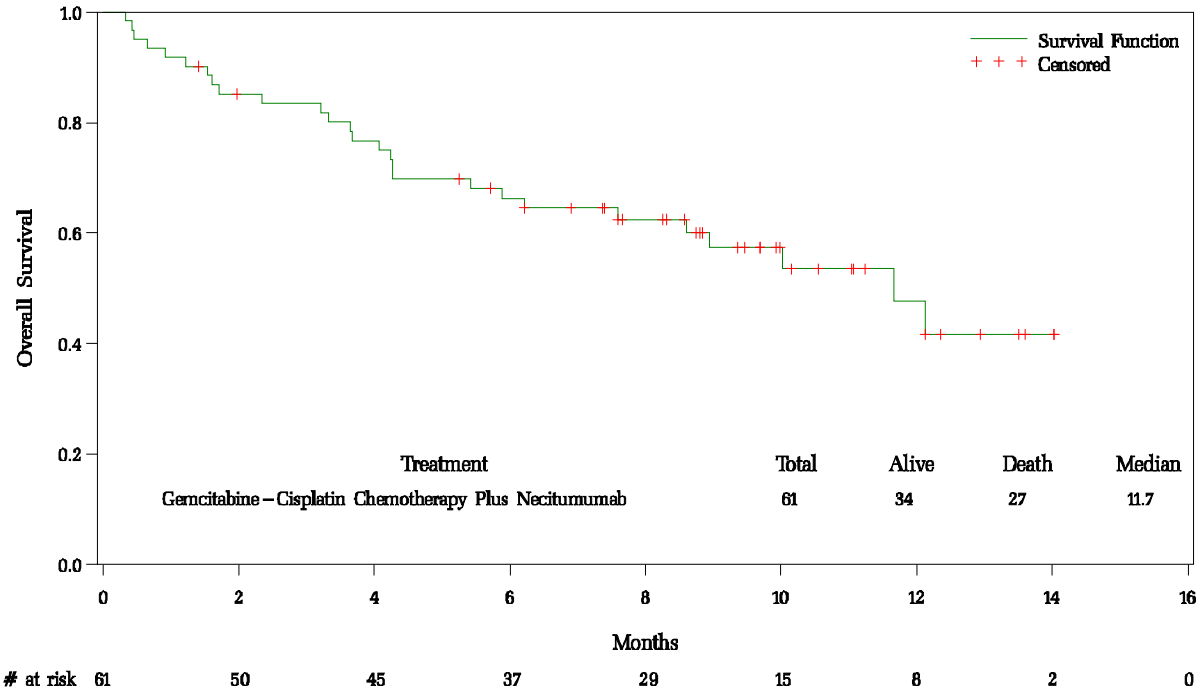
安全性解析対象集団の全生存期間を表 2.7.6.8-4 に、全生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.8-3 に示す。

全生存期間の中央値は 11.7 ヵ月（95%信頼区間：7.59～NA）であった。

表 2.7.6.8-4　全生存期間（安全性解析対象集団 ー JFCK 試験）

	GC+N N=61
Number of Deaths, n (%)	27 (44.3)
Number Censored, n (%)	34 (55.7)
Alive as of Cut-off Date, n (%)	30 (49.2)
Lost to Follow-up, n (%)	0
Withdrawal of Consent, n (%)	4 (6.6)
Median (months)	11.7
95% CI*	(7.59, NA)
Q25 - Q75*	(4.1, NA)
6-Month Survival Rate* (%)	66.29
95% CI*	(52.73, 76.79)
1-Year Survival Rate* (%)	47.58
95% CI*	(30.20, 63.08)

Abbreviations: CI = confidence interval; GC+N = gemcitabine/cisplatin plus necitumumab; N= number of patients; n = number of patients in category; NA = not assessed; Q = quartile.
* Estimated by the Kaplan-Meier method.
Source: JFCK CSR; Table JFCK.11.6.



Source: JFCK CSR; Figure JFCK.11.1.

図 2.7.6.8-3　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（安全性解析対象集団 ー JFCK 試験）

2.7.6.8.2.3.2.2　　無増悪生存期間

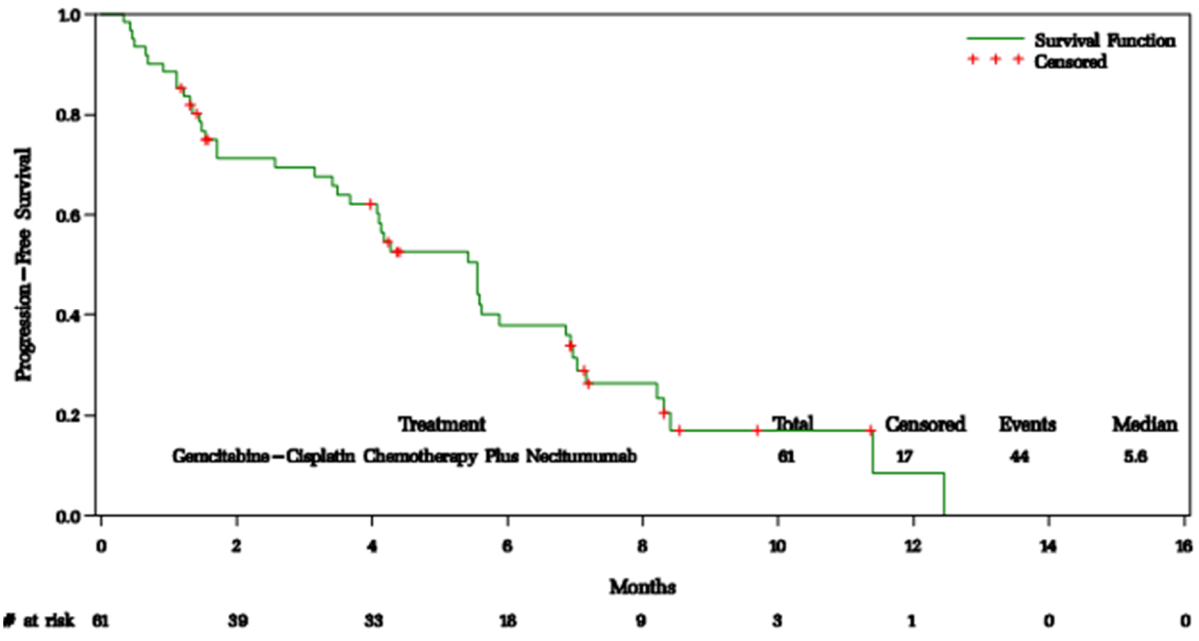
安全性解析対象集団の無増悪生存期間を表 2.7.6.8-5 に、無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.8-4 に示す。

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。

表 2.7.6.8-5　無増悪生存期間（安全性解析対象集団 ― JFCK 試験）

	GC+N N=61
Number of Events, n (%)	44 (72.1)
Documented Progression, n (%)	32 (52.5)
Death without Documented Progression, n (%)	12 (19.7)
Number Censored, n (%)	17 (27.9)
No adequate baseline tumor assessment, n (%)	0 (0.0)
No documented progression and no death, n (%)	17 (27.9)
Median (months)	5.6
95% CI*	(3.68, 6.87)
Q25 - Q75*	(1.5, 8.2)
3-Month Survival Rate* (%)	69.48
95% CI*	(55.95, 79.59)
6-Month Survival Rate* (%)	37.93
95% CI*	(24.93, 50.84)

Abbreviations: CI = confidence interval; GC+N = gemcitabine/cisplatin plus necitumumab; N = number of patients; n = number of patients in category; Q = quartile.
* Estimated by the Kaplan-Meier method.
Source: JFCK CSR; Table JFCK.11.7.



Source: JFCK CSR; Figure JFCK.11.2.

図 2.7.6.8-4　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（安全性解析対象集団 ― JFCK 試験）

2.7.6.8.2.3.2.3　病勢コントロール率

腫瘍縮小効果を評価可能であった 54 例での病勢コントロール率は 81.5%（95%信頼区間：68.57～90.75）であった。

2.7.6.8.2.3.2.4 腫瘍の大きさの変化

安全性解析対象集団の腫瘍の大きさの変化を表 2.7.6.8-6 に示す。

腫瘍の大きさの変化（病変部位の改善）が 47 例（77.0%）に認められた。腫瘍の大きさの変化の中央値は 42.06%であった。

表 2.7.6.8-6 腫瘍の大きさの変化（安全性解析対象集団 ー JFCK 試験）

	GC+N N=61
Patients experiencing a change in tumor size	47 (77.0%)
Mean (SD)	39.68 (21.296)
Median	42.06%
Q1 - Q3	28.57 - 53.54
Min-Max	1.9 - 100.0

Abbreviations: GC+N = gemcitabine/cisplatin plus necitumumab; N = number of patients; Q = quartile; SD = standard deviation.
Note: Change in Tumor Size was defined as maximum percentage improvement from baseline in the sum of target lesions.
Source: JFCK CSR; Table JFCK.11.9.

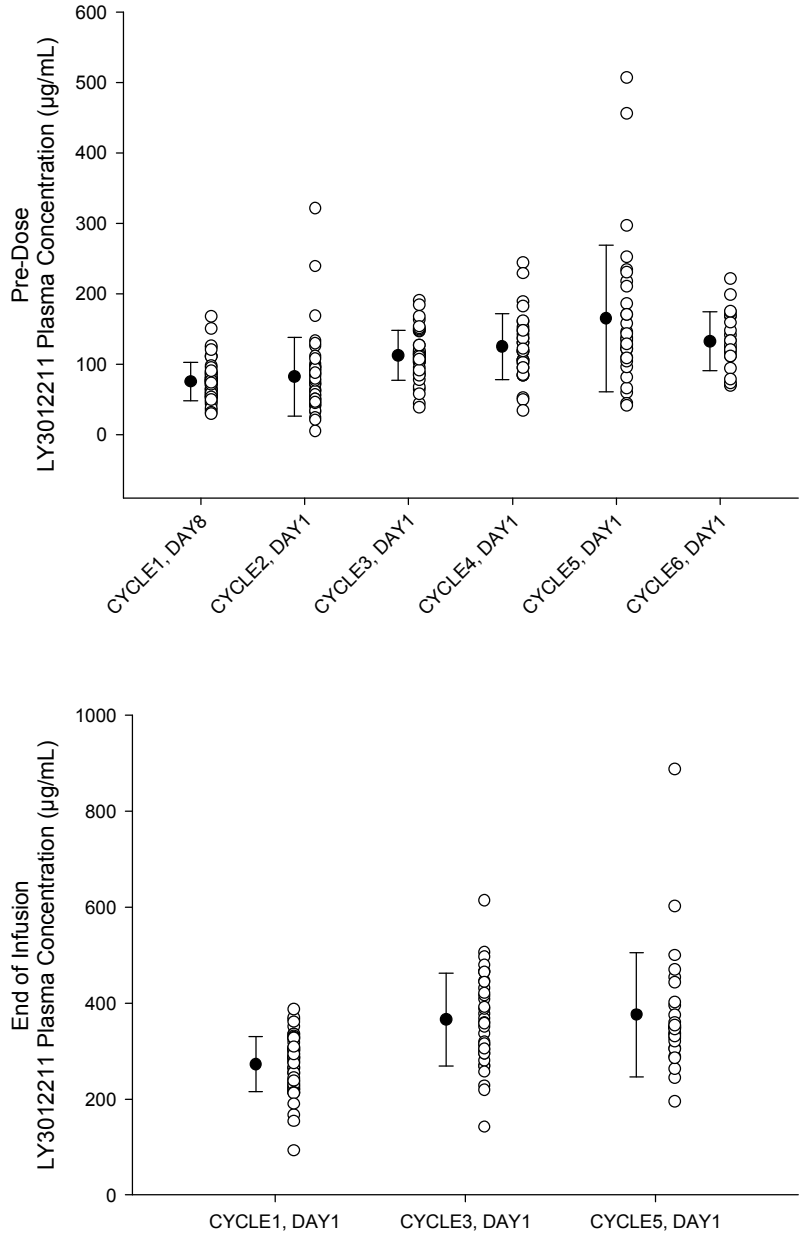
2.7.6.8.2.4 薬物動態

血清中ネシツムマブ濃度データが 61 例の被験者で得られた。

投与前及び投与終了時の被験者ごとの血清中ネシツムマブ濃度推移を図 2.7.6.8-5 に、要約を表 2.7.6.8-7 に示す。

各サイクル Day 1 投与前の血清中ネシツムマブ濃度の幾何平均値は経時的に増加した。第 6 サイクルの Day 1 のトラフ濃度の幾何平均値は、第 2 サイクルの Day 1 の約 2 倍であった。投与前の血清中ネシツムマブ濃度には大きな変動が認められた［幾何変動係数%（CV%）：67.5%～141%］。

投与終了時の血清中ネシツムマブ濃度の幾何平均値は、経時的に増加し、第 5 サイクルの Day 1 の投与終了時の血清中ネシツムマブ濃度の幾何平均値は、第 1 サイクルの Day 1 の約 1.4 倍であった。第 3 サイクルの Day 1 の投与終了時の血清中ネシツムマブ濃度の幾何平均値は、第 5 サイクルの Day 1 と同程度であった。投与終了時の血清中ネシツムマブ濃度の変動は中程度であり、サイクル間で同程度であった（幾何 CV%：24.8%～29.5%）。



Source: JFCK CSR; Figure JFCK.11.4.

図 2.7.6.8-5　ネシツムマブ 800 mg を 3 週間サイクルの Day 1 及び Day 8 に約 60 分かけて静脈内投与したときの投与前（上図）及び投与終了時（下図）の血清中ネシツムマブ濃度推移（平均値及び個々データ）（JFCK 試験）

表 2.7.6.8-7 ネシツムマブ 800 mg を 3 週間サイクルの Day 1 及び Day 8 に約 60 分かけて静脈内投与したときの血清中ネシツムマブ濃度の要約（JFCK 試験）

	Necitumumab Predose Concentrations (µg/mL)					
	Cycle 1 Day 8	Cycle 2 Day 1	Cycle 3 Day 1	Cycle 4 Day 1	Cycle 5 Day 1	Cycle 6 Day 1
nPK	58	43	38	31	31	22
Geometric Mean	70.8	67.5	106	115	141	126
CV% Geometric Mean	36.7	78.0	36.6	43.9	62.3	34.2
Minimum	29.25	4.6	38.5	34.25	41.5	69.5
Maximum	167.5	321	190.5	244	507	221
	Necitumumab End of Infusion Concentrations (µg/mL)					
	Cycle 1 Day 1	Cycle 3 Day 1	Cycle 5 Day 1			
nPK	55	35	28			
Geometric Mean	266	352	360			
CV% Geometric Mean	24.8	29.5	29.2			
Minimum	93	142	195			
Maximum	387	614	888			

Abbreviations: CV = coefficient of variation; nPK = number of patients evaluable for pharmacokinetics.
Source: JFCK CSR; Table JFCK.11.10.

2.7.6.8.2.5 安全性

2.7.6.8.2.5.1 治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.8-8 に示す。

化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）の投与期間の中央値は 12.0 週であった。ゲムシタビン及びシスプラチンとも、投与サイクルの中央値は 4.0 サイクルであった。ゲムシタビン及びシスプラチンの相対用量強度の中央値は、それぞれ 85.4%及び 93.3%であった。

ネシツムマブの全体の投与期間の中央値は 16.0 週であった。ネシツムマブの投与サイクルの中央値は 5.0 サイクルであった。ネシツムマブの相対用量強度の中央値は 93.2%であった。

化学療法期終了後の投与継続期にネシツムマブが投与された被験者（28 例、45.9%）では、追加サイクルの中央値が 4.0 サイクル（投与回数の中央値 7.5 回）、投与期間の中央値が 12.6 週であった。

表 2.7.6.8-8 治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団 ー JFCK 試験）

Gemcitabine	N=61
Median duration of therapy (weeks)	12.0
Median number of infusions (n)	7.0
Median number of cycles (n)	4.0
Q1 - Q3	2.0 - 6.0
Median relative dose intensity (%)	85.41
Cisplatin	N=61
Median duration of therapy (weeks)	12.0
Median number of infusions (n)	4.0
Median number of cycles (n)	4.0
Q1 - Q3	2.0 - 6.0
Median relative dose intensity (%)	93.33
Necitumumab (Overall)	N=61
Median duration of therapy (weeks)	16.0
Median number of infusions (n)	10.0
Median number of cycles (n)	5.0
Q1 - Q3	2.0 - 9.0
Median relative dose intensity (%)	93.22
Continuation Phase (necitumumab only)	N=28
Median duration of therapy (weeks)	12.6
Median number of infusions (n)	7.5
Median number of cycles (n)	4.0
Q1 - Q3	2.0 - 5.0
Median relative dose intensity (%)	88.77

Abbreviations: N = number of patients; Q = quartile.
Source: JFCK CSR; Table JFCK.12.1.

3 種類の治験薬すべてについて用量の減量が報告された。投与延期は、ゲムシタビン（24 例、39.3%）及びシスプラチン（23 例、37.7%）よりもネシツムマブ（31 例、50.8%）で多かった。

ゲムシタビン及びシスプラチンでは、投与速度の変更又は投与中断はなかったが、ネシツムマブでは、投与変更が 5 例（8.2%）で報告された。このうち、投与速度の変更が 4 例（6.6%）、投与中断が 4 例（6.6%）であった。

2.7.6.8.2.5.2 有害事象

以下の有害事象について安全性評価を行った。

- 治験薬の初回投与以降、最終投与後 30 日までに発現又は悪化した事象（治験担当医師により治験薬との因果関係を否定されなかった重篤な有害事象は最終投与後 30 日までに限定しなかった）

有害事象の要約を表 2.7.6.8-9 に示す。

61 例全例に 1 件以上の有害事象が認められた。このうち 53 例（86.9%）にはグレード 3 以上の有害事象が認められた。約半数の被験者（32 例、52.5%）に重篤な有害事象が認められた。治験薬との因果関係を問わない死亡に至った有害事象が試験期間全体で 7 例（11.5%）に認められた。

表 2.7.6.8-9 有害事象の要約（安全性解析対象集団 ー JFCK 試験）

Adverse Event[a]	GC+N Overall N=61 n (%)	GC+N Ctx Phase N=61 n (%)
Patients with any TEAE	61 (100%)	61 (100%)
Patients with any Treatment-Emergent SAE	32 (52.5%)	31 (50.8%)
Patients with any TEAE ≥ Grade3	53 (86.9%)	52 (85.2%)
Patients with any TEAE with an outcome of death	7 (11.5%)	6 (9.8%)

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

[a] Patients may be counted in more than 1 category.

Source: JFCK CSR; Table JFCK.12.3.

2.7.6.8.2.5.2.1 治験薬との因果関係を問わない有害事象

全例に 1 件以上の有害事象が認められた。発現割合が高かった主な有害事象は、悪心（45 例、73.8%）、食欲減退（35 例、57.4%）、発疹（28 例、45.9%）及び無力症（25 例、41.0%）であった。

グレード 3 以上の有害事象が 53 例（86.9%）に認められた。発現割合が 5%以上であったグレード 3 以上の主な有害事象は、好中球減少症（11 例、18.0%）、疲労（10 例、16.4%）及び血小板減少症（7 例、11.5%）であった。

最悪グレード 3 及びグレート 4 の有害事象が認められた被験者は、それぞれ 34 例（55.7%）及び 12 例（19.7%）であった。また、7 例（11.5%）にグレード 5 の有害事象が認められた。

2.7.6.8.2.5.2.2 治験薬との因果関係を否定できない有害事象

本試験では、「おそらく関連あり」、「関連があるかもしれない」又は「因果関係が不明である」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」有害事象とした。

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発現割合が 5%を超える有害事象の基本語ごとの要約を表 2.7.6.8-10 に示す。これらの有害事象は、全グレード及びグレード 3 以上の有害事象ごとに集計した。

発現割合が 40%を超える有害事象は、悪心（42 例、68.9%）、食欲減退（29 例、47.5%）及び発疹（27 例、44.3%）であった。

グレード 3 以上の有害事象は 44 例（72.1%）に認められた。このうち 9 例（14.8%）にグレード 4 の有害事象が、2 例（3.3%）にグレード 5 の有害事象が認められた。発現割合が高かったグレード 3 以上の有害事象は、好中球減少症（11 例、18.0%）及び疲労（10 例、16.4%）であった。グレード 4 の好中球減少症が発現した被験者は 4 例（6.6%）であった。

表 2.7.6.8-10 5%を超える被験者に認められた治験薬との因果関係を否定できない有害事象
（安全性解析対象集団 － JFCK 試験）

MedDRA Preferred Term		GC + N Overall N=61, n (%)	
		Any Grade	≥ Grade3
Patients with any Related TEAE		**60 (98.4)**	**44 (72.1)**
悪心	Nausea	42 (68.9)	1 (1.6)
食欲減退	Decreased appetite	29 (47.5)	2 (3.3)
発疹	Rash	27 (44.3)	4 (6.6)
無力症	Asthenia	23 (37.7)	6 (9.8)
疲労	Fatigue	21 (34.4)	10 (16.4)
口内炎	Stomatitis	21 (34.4)	2 (3.3)
好中球減少症	Neutropenia	19 (31.1)	11 (18.0)
低マグネシウム血症	Hypomagnesemia	18 (29.5)	6 (9.8)
嘔吐	Vomiting	16 (26.2)	2 (3.3)
貧血	Anemia	13 (21.3)	5 (8.2)
体重減少	Weight decreased	13 (21.3)	0 (0.0)
爪囲炎	Paronychia	12 (19.7)	1 (1.6)
下痢	Diarrhea	12 (19.7)	1 (1.6)
ざ瘡様皮膚炎	Dermatitis acneiform	12 (19.7)	0 (0.0)
皮膚乾燥	Dry skin	11 (18.0)	0 (0.0)
便秘	Constipation	10 (16.4)	0 (0.0)
血小板減少症	Thrombocytopenia	9 (14.8)	6 (9.8)
脱毛症	Alopecia	9 (14.8)	0 (0.0)
皮膚亀裂	Skin fissures	7 (11.5)	0 (0.0)
粘膜の炎症	Mucosal inflammation	7 (11.5)	0 (0.0)
発熱	Pyrexia	7 (11.5)	0 (0.0)
聴器毒性	Ototoxicity	7 (11.5)	0 (0.0)
味覚異常	Dysgeusia	6 (9.8)	0 (0.0)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	5 (8.2)	3 (4.9)
血小板数減少	Platelet count decreased	5 (8.2)	2 (3.3)
浮動性めまい	Dizziness	5 (8.2)	1 (1.6)
倦怠感	Malaise	5 (8.2)	1 (1.6)
頭痛	Headache	5 (8.2)	0 (0.0)
嚥下障害	Dysphagia	4 (6.6)	1 (1.6)
斑状丘疹状皮疹	Rash maculo-papular	4 (6.6)	1 (1.6)
腹痛	Abdominal pain	4 (6.6)	1 (1.6)
末梢性ニューロパチー	Neuropathy peripheral	4 (6.6)	0 (0.0)
上腹部痛	Abdominal pain upper	4 (6.6)	0 (0.0)
神経毒性	Neurotoxicity	4 (6.6)	0 (0.0)
錯感覚	Paraesthesia	4 (6.6)	0 (0.0)
鼻出血	Epistaxis	4 (6.6)	0 (0.0)
そう痒症	Pruritus	4 (6.6)	0 (0.0)
結膜炎	Conjunctivitis	4 (6.6)	0 (0.0)

Abbreviations: GC+N = gemcitabine/cisplatin plus necitumumab; N= number of patients; n = number of patients in category; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, Version 16.0; TEAE = treatment-emergent adverse event

Source: JFCK CSR; Table JFCK.12.6.

2.7.6.8.2.5.3 死亡、重篤な有害事象、及びその他の重要な有害事象

2.7.6.8.2.5.3.1 死亡に至った有害事象

試験期間全体で 27 例（44.3%）の死亡が確認された。主な死因は疾患進行（20 例、32.8%）であった。7 例（11.5%）は、治験薬投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡であり、治験担当医師により有害事象に起因したものであると判断された。

すべての死亡に至った有害事象を表 2.7.6.8-11 に示す。

死亡に至った有害事象は 7 例（11.5%）に認められた。死亡に至った有害事象（複数の死亡に至った有害事象を発現した被験者を含む）は、心筋梗塞、呼吸窮迫、肺塞栓症、胸痛、喀血、肺炎、倦怠感、十二指腸穿孔及び胃穿孔が各 1 例（1.6%）であった。このうち 1 例は、3 件の死亡に至った有害事象（肺塞栓症、胃穿孔及び十二指腸穿孔）を発現した。これらの 7 例のうち 2 例の死亡については、治験薬と因果関係があると報告された。1 例は、十二指腸穿孔／胃穿孔［化学療法（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］及び肺塞栓症（すべての治験薬との因果関係を否定できない）を発現した被験者であり、他の 1 例は、原因不明の胸痛［化学療法（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］を発現した被験者であった。その他の死亡例のほとんどが、死亡との因果関係が示唆される既存疾患の状態又は PD の徴候が認められていた。

表 2.7.6.8-11 死亡に至った有害事象（安全性解析対象集団 － JFCK 試験）

System Organ Class **Preferred Terms**		**GC+N** **N=61** **n (%)**
Patients with any AE (*Excluding Fatal Cases of PD)*		**7 (11.5)**
心臓障害	Cardiac Disorders	1 (1.6)
心筋梗塞	Myocardial Infarction	1 (1.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders	2 (3.3)
呼吸窮迫	Respiratory Distress	1 (1.6)
肺塞栓症	Pulmonary Embolism	1 (1.6)
喀血	Hemoptysis	1 (1.6)
感染症および寄生虫症	Infections and Infestations	1 (1.6)
肺炎	Pneumonia	1 (1.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	General Disorders and Administration Site Conditions	2 (3.3)
倦怠感	Malaise	1 (1.6)
胸痛	Chest Pain	1 (1.6)
胃腸障害	Gastrointestinal Disorders	1 (1.6)
十二指腸穿孔	Duodenal Perforation	1 (1.6)
胃穿孔	Gastric Perforation	1 (1.6)

Abbreviations: AE = adverse event; GC+N = gemcitabine/cisplatin plus necitumumab; N = number of patients; n = number of patients in category; PD = progressive disease.
Note: Patients may be included in more than 1 category.For example, 1 patient had a gastric perforation and duodenal perforation and this same patient had a pulmonary embolism.
MedDRA version 16.0
Source: JFCK CSR; Table JFCK.12.19.

2.7.6.8.2.5.3.2 重篤な有害事象

2 例以上の被験者に認められた重篤な有害事象を表 2.7.6.8-12 に示す。

重篤な有害事象は 32 例（52.5%）に認められた。最も多く認められた重篤な有害事象は、肺炎（5 例、8.2%）であり、次いで発熱性好中球減少症（3 例、4.9%）であった。

表 2.7.6.8-12 2 例以上の被験者に認められた重篤な有害事象
（安全性解析対象集団 － JFCK 試験）

MedDRA Preferred Term		GC+N Overall N=61, n (%)	GC+N Ctx Phase N=61, n (%)
肺炎	Pneumonia	5 (8.2)	5 (8.2)
発熱性好中球減少症	Febrile neutropenia	3 (4.9)	3 (4.9)
貧血	Anemia	2 (3.3)	2 (3.3)
心房細動	Atrial fibrillation	2 (3.3)	2 (3.3)
胸痛	Chest pain	2 (3.3)	2 (3.3)
疲労	Fatigue	2 (3.3)	2 (3.3)
低マグネシウム血症	Hypomagnesemia	2 (3.3)	2 (3.3)
倦怠感	Malaise	2 (3.3)	0 (0.0)
発熱	Pyrexia	2 (3.3)	2 (3.3)
気道感染	Respiratory tract infection	2 (3.3)	1 (1.6)

Abbreviations: GC+N = gemcitabine/cisplatin plus necitumumab; MedDRA = Medical Dictionary of Regulatory Activities, Version 16.0; N = number of patients; n = number of patients in category.
Note: Treatment emergent adverse events were coded using MedDRA dictionary version 16.0.
Source: JFCK CSR; Table JFCK.12.21.

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重篤な有害事象は、18 例（29.5%）に認められた。このうち 16 例（26.2%）の重篤な有害事象はグレード 3 以上の事象であった。最も多く認められた重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症（3 例、4.9%）であり、次いで低マグネシウム血症、胸痛、疲労及び貧血（各 2 例、3.3%）であった。

2.7.6.8.2.5.3.3 その他の重要な有害事象

2.7.6.8.2.5.3.3.1 投与中止に至った有害事象

治験担当医師の判断により有害事象を主な中止理由として 3 例（4.9%）が治験薬の投与を中止した。これらの 3 例の投与中止理由は、貧血（1 例、1.6%）、敗血症（1 例、1.6%）及び肺塞栓症（1 例、1.6%）であった。

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象（投与中止の主な理由が当該有害事象であるかを問わず）は 12 例（19.7%）に認められた。

2.7.6.8.2.5.3.3.2 投与延期又は変更に至った有害事象

いずれかの治験薬の投与延期又は変更に至った有害事象が 44 例（72.1%）に認められた。発現割合が 5%を超える事象は、好中球減少症（18 例、29.5%）、疲労及び血小板減少症（それぞれ 5 例、8.2%）、並びに好中球数減少（4 例、6.6%）であった。

2.7.6.8.2.5.3.3.3 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

静脈血栓塞栓関連事象が 7 例（11.5%）に認められた。このうち 4 例（6.6%）は肺塞栓症であり、うち 2 例（3.3%）はグレード 3 以上の事象であった。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%）は、治験薬との因果関係を否定できないと判断された肺塞栓症のため死亡した（グレード 5）。

動脈血栓塞栓関連事象が 10 例（16.4%）に認められた。このうち 2 例（3.3%）は大動脈血栓症であり、うち 1 例（1.6%）はグレード 3 以上の事象であった。また、2 例（3.3%）は塞栓症であり、うち 1 例（1.6%）はグレード 3 以上の事象であった。1 例（1.6%）は、心筋梗塞のため死亡した（グレード 5）が、治験薬との因果関係は否定された。

最も多く認められた特に注目すべき有害事象は、皮膚反応（49 例、80.3%）であり、次いで低マグネシウム血症（21 例、34.4%）であった。最も多く認められたグレード 3 以上の特に注目すべき有害事象は、皮膚反応（8 例、13.1%）であり、次いで血栓塞栓関連事象（7 例、11.5%）及び低マグネシウム血症（6 例、9.8%）であった。過敏症／注入に伴う反応（いずれもグレード 3）が 3 例（4.9%）に報告された。このうち 2 例は、ネシツムマブの初回投与後に発現し、ネシツムマブとの因果関係を否定できない事象と判断された。他の 1 例は、試験期間の遅い時点（Day 130）に発現した、ネシツムマブとの因果関係がない原因不明のアレルギー反応であり、ネシツムマブとの因果関係は否定された。

2.7.6.8.2.5.4 臨床検査値

2.7.6.8.2.5.4.1 臨床検査値の推移

<u>血液学的検査</u>

白血球数減少では、ベースラインの高値からベースライン後の最悪グレード 3 への変動が 1 例（1.6%）に認められた。また、ベースラインのグレード 0 からベースライン後の最悪グレード 3 への変動が 5 例（8.2%）に認められた。

ヘモグロビン減少では、ベースラインのグレード 2 からベースライン後の最悪グレード 3 への変動が 1 例（1.6%）に認められた。

グレード 4 への変動はいずれのパラメータにも認められなかった。

<u>生化学的検査</u>

カルシウム減少では、ベースラインのグレード 0 からベースライン後の最悪グレード 3 への変動（4 例、6.6%）又はグレード 4 への変動（2 例、3.3%）が認められた。

低マグネシウム血症に関しては、ベースラインのグレード 0 からベースライン後の最悪グレード 3 への変動（6 例、9.8%）又はベースラインのグレード 1 からベースライン後の最悪グレード 3 への変動（3 例、4.9%）が認められた。

カリウムの増加では、ベースラインのグレード 0 からベースライン後の最悪グレード 3 への変動が 2 例（3.3%）に認められた。

カリウムの減少では、ベースラインのグレード 0 からベースライン後の最悪グレード 3 変動が 2 例（3.3%）に認められた。

ナトリウム減少では、ベースラインのグレード 0 からベースライン後の最悪グレード 3 への変動（2 例、3.3%）又はベースラインのグレード 1 からベースライン後の最悪グレード 3 への変動（1 例、1.6%）が認められた。

2.7.6.8.2.5.4.2 個々の臨床的に問題となる臨床検査値異常

臨床的に問題となる臨床検査値異常は有害事象として記録された。

2.7.6.8.2.5.5 バイタルサイン及びその他の安全性評価項目

凝固系プロファイルに安全性の懸念はみられなかった。

ベースライン時の被験者全体の体重の中央値は 72 kg（42～166 kg）であった。各サイクルでベースラインと比較して体重減少が認められた被験者は、平均して 4%～6%であった。

ベースライン後の ECOG PS に問題となる変動は認められなかった。

ベースラインで 1 例（5.6%）に心電図異常が認められたが、臨床的に重要なものではなかった。12 例（66.7%）はベースラインの心電図が正常であり、1 例（5.6%）は欠測であった（カッコ内はベースラインに評価された被験者に対する割合）。第 3 サイクルでは、1 例（5.6%）にベースラインの心電図正常から心電図異常への変動が認められたが、この変動は臨床的に重要なものとは判断されなかった。全般的に、心電図に臨床的に重要な異常は認められなかった。

15 例（24.6%）が、試験期間中又は最終投与後 30 日以内に輸血を受けた。このうち 14 例（23.0%）は、ほとんどが貧血のために濃厚赤血球の輸血を受けた。1 例（1.6%）は、血小板減少症のため血小板輸血を受けた。

2.7.6.8.2.5.6 免疫原性

ネシツムマブを化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）と併用で投与したすべての被験者（61 例）について、ADA の分析を行った。

61 例中 9 例（14.8%）に試験期間中のいずれかの時点で ADA が検出された。中和抗体は 3 例（4.9%）に検出された。ベースライン後では、54 例中 7 例（13.0%）に ADA が検出された。ベースライン後にそれぞれ 4 例（7.4%）及び 3 例（5.6%）に、Treatment-emergent ADA（TE-ADA）及び中和抗体が検出された。

2.7.6.8.3 結論

- 腫瘍縮小効果を評価可能であった 54 例での最良総合効果による奏効率は 48.1%、病勢コントロール率は 81.5%であった。
- 発現割合が高い有害事象として皮膚反応及び低マグネシウム血症が認められ、安全性プロファイルは抗 EGFR モノクローナル抗体に予測されるものであった。
- IV 期 Sq CLC 患者の初回化学療法として、化学療法（ゲムシタビン＋シスプラチン）とネシツムマブの併用療法の全般的なベネフィット及びリスクの評価は良好であった。

2.7.6.9 I4X-IE-JFCD 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.5.4.1 項）

2.7.6.9.1 試験概要

標題

化学療法未治療の局所進行又は転移性結腸・直腸癌患者を対象に、ネシツムマブと modified FOLFOX-6 療法（mFOLFOX-6）［5-フルオロウラシル（5-fluorouracil：5-FU）＋フォリン酸（folinic acid：FA）＋オキサリプラチン］の併用投与の有効性及び安全性を評価する第 2 相、非盲検、多施設共同試験

実施医療機関数及び実施国

5 施設（ベルギー、スペイン）

試験実施期間

2007 年 8 月 1 日（最初の被験者の組入れ）～2010 年 10 月 [redacted] 日（最後の被験者の試験完了）

開発の相

第 2 相

目的

1. 主要目的

化学療法未治療の局所進行又は転移性結腸・直腸癌患者を対象に、mFOLFOX-6 にネシツムマブを併用投与したときの抗腫瘍活性（最良総合効果による奏効率）を評価する。

2. 副次目的

- 全生存期間を評価する。
- 無増悪生存期間を評価する。
- 安全性プロファイルを評価する。
- 奏効期間を評価する。
- ネシツムマブの薬物動態プロファイルを評価する。
- ネシツムマブの免疫原性を評価する。
- 腫瘍組織の *KRAS* 変異の有無と治療反応の関連性を評価する。

試験デザイン

本試験は、mFOLFOX-6 にネシツムマブを併用投与する単群試験であった。評価可能な被験者約 40 例を組入れるように計画された。

被験者数

計画例数	：40 例
組入れ例数	：44 例
投与例数［modified Intent-to-Treat（mITT）集団］	：44 例

主な選択基準

組織診により、上皮成長因子受容体（epidermal growth factor receptor：EGFR）陽性又は陰性の結腸・直腸癌と診断された患者で、結腸又は直腸に局所進行性の切除不能又は転移性の腺癌を有しており、1 次元で測定可能な 1 ヵ所以上の標的病変を有する患者を対象とした。EGFR 検査のための組織が採取されていない患者は、生検を実施することとした。なお、生検を望まない患者は、生検を免除できることとした。また、18 歳以上で、6 ヵ月以上の生存が期待でき、米国東海岸癌臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group：ECOG）の performance status（PS）が 2 以下であること、十分な造血機能、肝機能、及び腎機能を有すること、原疾患に対する前治療の影響から十分に回復していることを主な選択基準とした。

治験薬の用量及び投与方法

＜ネシツムマブ＞

- ネシツムマブ固定用量 800 mg を各サイクル（1 サイクル 2 週間）の Day 1 に静脈内投与した。

＜mFOLFOX-6＞

- 各サイクル（1 サイクル 2 週間）の Day 1 のネシツムマブ投与後に、オキサリプラチン 85 mg/m^2、FA 400 mg/m^2 及び 5-FU 400 mg/m^2 をこの順で静脈内投与した。なお、5-FU は急速静脈内投与し、その直後から 5-FU 2400 mg/m^2 を 46 時間かけて持続静脈内投与した。

投与期間

疾患進行（progressive disease：PD）、認容できない毒性の発現、治験実施計画書の不遵守又は同意撤回が生じるまで（又はその他の中止基準に該当するまで）、すべての治験薬を 2 週間ごとに投与した。

評価項目

＜有効性＞

最良総合効果による奏効率、無増悪生存期間、奏効期間、全生存期間

評価は、固形がんの治療効果判定のためのガイドライン（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors：RECIST）第 1.0 版に基づいた。

＜安全性＞

曝露、有害事象、死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、臨床検査値、心電図

＜免疫原性＞

抗ネシツムマブ抗体（anti-drug antibody：ADA）

＜薬物動態＞

最高血清中濃度（C_{max}）、最高血清中濃度到達時間（t_{max}）、0 時間から最終定量可能時点までの血清中濃度－時間曲線下面積（AUC；AUC_{0-t}）、0 時間から無限時間まで外挿した AUC（$AUC_{0-\infty}$）、消失半減期（$t_{1/2}$）、クリアランス（CL）及び定常状態における分布容積（V_{ss}）

＜変異状態＞

KRAS 及び *EGFR* の変異状態

解析方法

＜解析対象集団＞

以下の被験者を対象として解析を実施した。

- mITT 集団：本試験に組入れられ、投与量にかかわらず治験薬の投与を受けた被験者を mITT 集団とした。
  人口統計学的特性、有効性及び安全性の解析は mITT 集団を対象とした。

＜被験者数の設定根拠＞

本試験では、評価可能な被験者約 40 例を組入れることとした。被験者数は、関連する EGFR モノクローナル抗体の試験結果を基に、mFOLFOX-6 のみの奏効率を 32%、mFOLFOX-6 とネシツムマブ併用の奏効率を 55%と仮定して算出した。これらの奏効率の仮定に基づき、mFOLFOX-6 とネシツムマブ併用と mFOLFOX-6 のみの奏効率の差について両側 95%信頼区間に基づく検出力を算出すると、本試験で設定した症例数は 86%の検出力を持つと考えられた。

＜有効性＞

有効性の解析は mITT 集団を対象とした。

試験期間中、すべての被験者に対して、8 週間ごとに画像検査による病態の評価を実施し、評価可能な集団の奏効率を算出した。奏効率は 95%信頼区間と共に示した。奏効期間［最良総合効果で部分奏効（partial response：PR）又は完全奏効（complete response：CR）に達した被験者のみを対象とした］、全生存期間及び無増悪生存期間の中央値は Kaplan-Meier 法で推定し、95%信頼区間と共に示した。また、奏効率、全生存期間及び無増悪生存期間は、ポリメラーゼ連鎖反応（polymerase chain reaction：PCR）法により測定した *KRAS* 変異状態及び免疫組織化学（immunohistochemistry：IHC）法で測定した EGFR 蛋白発現の有無別に示した。

＜安全性＞

安全性の解析は mITT 集団を対象とした。

有害事象は、治験担当医師による報告用語を ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activates：MedDRA） 第 13.0 版の器官別大分類及び基本語に分類し、集計した。重症度は、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）第 3.0 版の最悪グレードに基づいて

集計した。治験担当医師が評価した治験薬との因果関係を別途要約した。また、治験薬の投与中止に至った有害事象、死亡、重篤な有害事象、有害事象など安全性に関連する結果を要約した。

＜薬物動態＞

薬物動態解析のため、以下の時点で採血した。

- 第 1 サイクルの Day 1 の投与前、投与終了直後並びに投与終了後 1、2、4、24、72、96、144、168、236 及び 336 時間（第 2 サイクルの投与前）。
- 第 2～第 6 サイクルの Day 1 の投与前（トラフ濃度：C_{trough}）及び投与終了後 1 時間（ピーク濃度：C_{peak}）。第 2～第 6 サイクルの Day 1 の投与終了後 1 時間の血清中ネシツムマブ濃度は、第 1 サイクルの Day 1 の投与後の薬物動態評価用試料の採血時点の C_{max} 値と区別するために C_{peak} とした。

また、治療終了時及びネシツムマブの最終投与後 45 日にも採血した。

＜免疫原性＞

治験薬初回投与前、試験期間中の定められた時点、治験薬投与終了時及びネシツムマブの最終投与後 45 日に採血した血液検体を用いて、ADA（免疫原性）の分析を行った。

2.7.6.9.2 試験成績

2.7.6.9.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

本試験に組入れられ、投与量にかかわらずネシツムマブ又は mFOLFOX-6 の投与を行った 44 例を mITT 集団に含めた。データカットオフ時点ですべての被験者が投与を中止していた。

投与中止の理由を表 2.7.6.9-1 に示す。

最も多かった中止理由は PD（40.9%）であり、次いで有害事象（22.7%）であった。

表 2.7.6.9-1 投与中止の理由（mITT 集団 － JFCD 試験）

	N = 44
Reasons for Discontinuation of Study Treatment	
Adverse Event	10 (22.7%)
Death	1 (2.3%)
Protocol Noncompliance	0
Progressive Disease	18 (40.9%)
Withdrew Consent	0
Other	15 (34.1%)

Abbreviations: N = number of patients.
Source: JFCD CSR; Table JFCD.10.1.

2.7.6.9.2.2 被験者背景

ベースラインの人口統計学的特性を表 2.7.6.9-2 に示す。

すべての被験者が、結腸（65.9%）又は直腸（34.1%）を原発巣とする転移性（95.5%）又は局所進行性（4.5%）の腺癌の診断であった。罹病期間（初回診断時から本試験の治験薬の初回投与

までの期間）の平均値は、5.13 ヵ月（0.3～42.8 ヵ月）であった。大部分の被験者（41 例、93.2%）は、ベースラインの ECOG PS が 0 又は 1 であった。

EGFR 変異状態の結果が得られた 36 例から変異は検出されなかった。IHC 法による EGFR 蛋白発現の評価では、16 例（36.4%）が陽性、21 例（47.7%）が陰性、5 例が欠測及び 2 例が分析未実施であった。また、*KRAS* 変異状態の結果が 25 例から得られた。25 例中 9 例の腫瘍は *KRAS* 変異あり、16 例の腫瘍は *KRAS* 変異なしであった。

表 2.7.6.9-2 ベースラインの人口統計学的特性（mITT 集団 － JFCD 試験）

		N = 44
Sex		
	Male	25 (56.8%)
	Female	19 (43.2%)
Race		
	White	42 (95.5%)
	Black	2 (4.5%)
Age		
	18 years - < 65 years	22 (50.0%)
	≥ 65 years	22 (50.0%)
	Median	64.0 years
	Range	33 years - 81 years

Abbreviations: N = number of patients.
Source: JFCD CSR; Table JFCD.11.1.

2.7.6.9.2.3 有効性

2.7.6.9.2.3.1 主要評価項目：奏効率

mITT 集団の腫瘍縮小効果の要約を表 2.7.6.9-3 に示す。

mITT 集団の 44 例全例で最良総合効果による腫瘍縮小効果を評価可能であった。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）であった。また、15 例は最良総合効果が安定（stable disease：SD）であり、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。

奏効例の奏効期間の中央値は 10 ヵ月（95%信頼区間：7～16）であった。

表 2.7.6.9-3 腫瘍縮小効果の要約（mITT 集団 － JFCD 試験）

	N = 44
Best Overall Response	
Complete Response (CR)	4 (9.1%)
Partial Response (PR)	24 (54.5%)
Stable Disease (SD)	15 (34.1%)
Progressive Disease (PD)	1 (2.3%)
Not Evaluable (NE)	0

Abbreviations: N = number of patients.
Source: JFCD CSR; Table JFCD.11.3.

2.7.6.9.2.3.2 副次評価項目

2.7.6.9.2.3.2.1 全生存期間

データカットオフ時点で 30 例が死亡していた。他の 14 例中 13 例は生存しており、1 例は追跡不能であった。全生存期間の中央値は、22.5 ヵ月（95%信頼区間：11.0～30.0）であった。1 年時点及び 2 年時点の生存率は、それぞれ 63.6%及び 42.9%であった。

2.7.6.9.2.3.2.2 無増悪生存期間

データカットオフ時点で、無増悪生存期間のイベント数（画像評価による PD 又は死亡）は 31 イベントであった。他の 13 例は打切り例で、うち 2 例は 2 回以上の来院がなかった後に死亡又は PD となり、11 例は結腸・直腸癌に対する追加の薬剤投与があったため打ち切り例となった。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。

2.7.6.9.2.3.2.3 EGFR 蛋白発現状態別の有効性

IHC による EGFR 蛋白発現の評価では、44 例中 16 例（36.4%）が陽性であり、21 例（47.7%）が陰性であった。他の 7 例は、不明であった。EGFR 蛋白発現状態で区別した部分集団間の奏効率、並びに無増悪生存期間及び全生存期間の中央値に有意差は認められなかった。CR を達成した 4 例のうち、1 例は EGFR 蛋白発現陽性であり、3 例は EGFR 蛋白発現陰性であった。PR を達成した被験者は、9 例が EGFR 蛋白発現陽性であり、11 例が EGFR 蛋白発現陰性であった。

2.7.6.9.2.3.2.4 *KRAS* 変異状態別の有効性

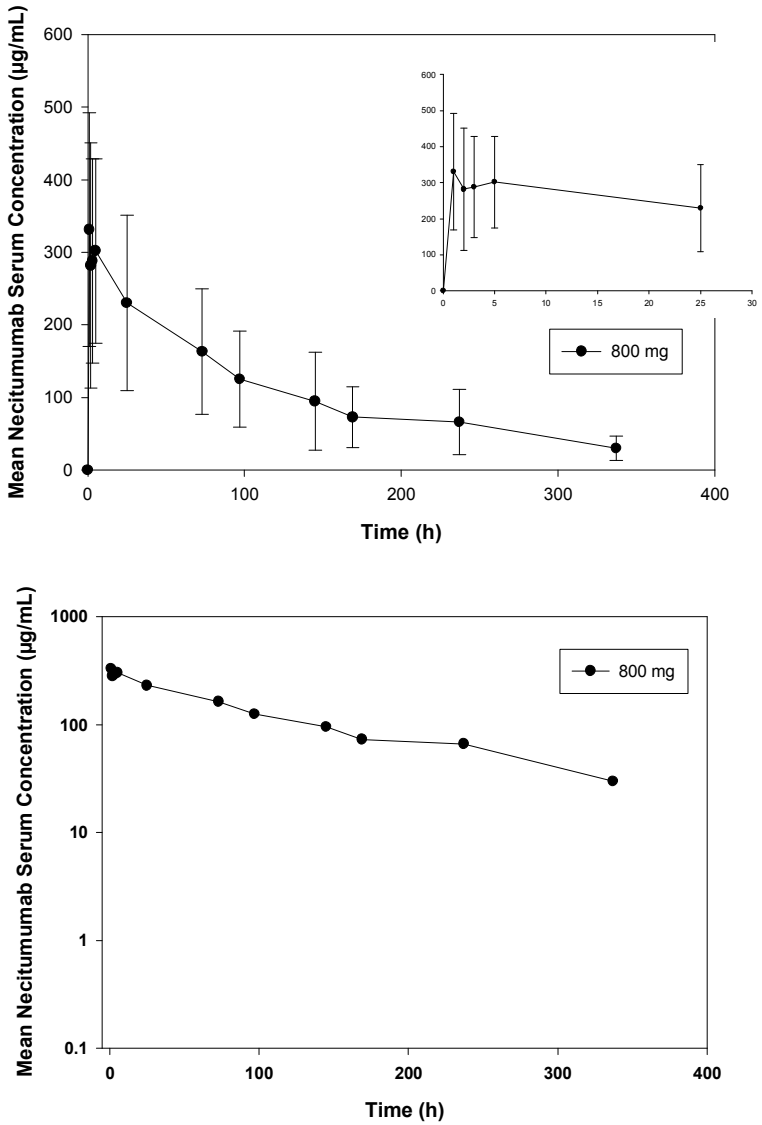
KRAS 変異ありは 44 例中 9 例（20.5%）、*KRAS* 変異なし（野生型）は 16 例（36.4%）であった。他の 19 例は *KRAS* 変異状態に関するデータが得られなかった。被験者数が不十分であるものの、*KRAS* 遺伝子が野生型の腫瘍を有する被験者では抗腫瘍活性が高い傾向が示唆された。*KRAS* 野生型の被験者集団では、*KRAS* 変異型の被験者よりも奏効率（*KRAS* 野生型：87.5%、*KRAS* 変異型：55.6%、以下同順）、全生存期間の中央値（30.0 ヵ月、7.0 ヵ月）及び無増悪生存期間の中央値（12.0 ヵ月、7.0 ヵ月）がいずれも高かった。本試験で CR を達成した 4 例はいずれも腫瘍の *KRAS* 遺伝子が野生型であった。

2.7.6.9.2.4 薬物動態

組入れられた 44 例のうち 43 例から 1 時点以上の薬物動態評価用試料が採取された。ネシツムマブ 800 mg 初回投与時は、42 例からノンコンパートメント法による解析が可能な薬物動態データが得られた。3 例については、投与前に血清中ネシツムマブ濃度が検出された、又は評価時点が限られていたため、すべての薬物動態パラメータの記述統計量から除外した。

ネシツムマブ 800 mg 初回投与時の平均血清中ネシツムマブ濃度－時間推移を図 2.7.6.9-1 に、薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.9-4 に示す。

初回投与時の C_{max} の幾何平均値は 344 μg/mL［変動係数%（CV%）：46%］であった。$t_{1/2}$ 及び CL の幾何平均値は、それぞれ 142 時間（99.8～299 時間）及び 20.3 mL/h（CV%：35%）であった。



The upper panel presents the mean concentration-time profiles on a linear scale, and the lower panel presents the mean concentration-time profiles on a semi-logarithmic scale. Insert shows data for the first 24 hours after infusion. Immediately post-infusion, N=36; 1 hour post the end of the infusion (EOI), N=34; 2 hours post EOI, N=33; 4 hours post EOI, N=38; 24 hours post EOI, N=36; 72 hours post EOI, N=33; 96 hours post EOI, N=26; 144 hours post EOI, N=28;168 hours post EOI, N=31; 236 hours post EOI, N=30;336 hours following EOI (i.e. pre-dose concentration in Cycle 2), N=24.

Source: JFCD CSR; Figure JFCD.11.1.

図 2.7.6.9-1　ネシツムマブ 800 mg 初回投与時の血清中ネシツムマブ濃度－時間推移（N=43：平均値±標準偏差）（JFCD 試験）

表 2.7.6.9-4 ネシツムマブ 800 mg 初回投与時の
ノンコンパートメント法による薬物動態パラメータの要約（JFCD 試験）

	Geometric Mean (CV %) 800 mg (N = 43)
C_{max} (µg/mL)	344[d] (46)
t_{max} (h) [a]	2.25 [d] (0.83-24.83)
AUC(0-t_{last} [b]) (µg· h/mL)	33400[e] (51)
AUC(0-∞) (µg· h/mL)	39400[f] (35)
$t_{1/2}$ (h) [c]	142[f] (99.8-299)
CL (mL/h)	20.3[f] (35)
Vss (mL)	3660[f] (32)

Abbreviations: AUC = area under the serum concentration-time curve; AUC(0-t_{last}) = AUC from time zero to the last time point with a measurable concentration; AUC(0-∞) = AUC from time zero to extrapolated to infinity; C_{max} = maximum serum concentration; CL = clearance; CV = coefficient of variation; N = number of patients;n = number of patients in category; $t_{1/2}$ = half-life; t_{max} = time to maximum observed serum concentration; V_{ss} = volume of distribution at steady state.

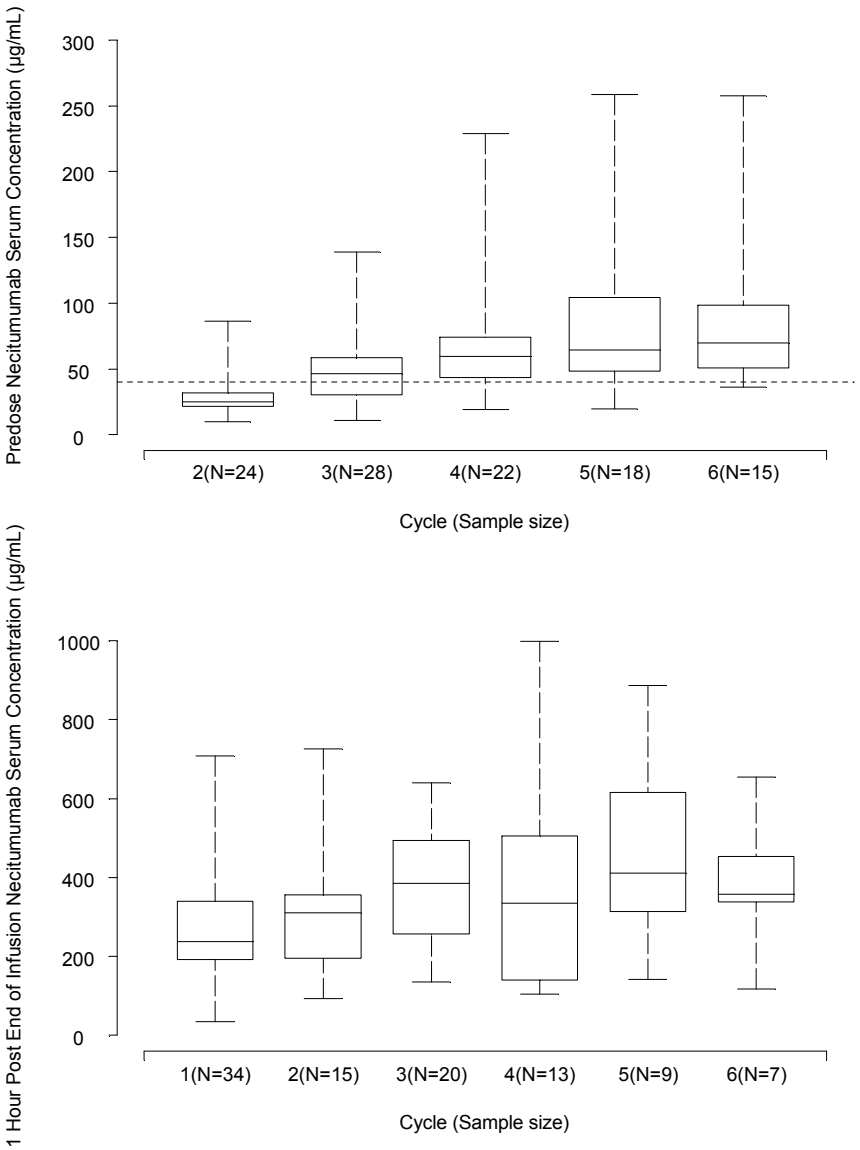
a Median (range)
b t_{last} is 336 hour post the end of infusion
c Geometric Mean (range)
d n = 39
e n = 24
f n = 17

Source: JFCD CSR; Table JFCD.11.5.

第 2～第 6 サイクルの Day 1 の C_{trough} 及び C_{peak} の箱ひげ図を図 2.7.6.9-2 に示す。

反復投与（800 mg を 2 週間ごとに投与）したときの C_{trough} の幾何平均値（CV%）は、第 4～第 5 サイクル以降に 59.1 µg/mL（CV%：60%）～75.4 µg/mL（CV%：64%） の範囲でプラトーに達すると考えられた。

本試験の C_{trough} の中央値は、第 3 サイクルから、マウス異種移植モデルで抗腫瘍活性を示した目標血清中濃度である 40 µg/mL を超えていた。



The middle line in each box plot represents the median; the top and bottom margins of the box represent the 75th and 25th percentiles; the whiskers extend to the maximum and minimum values. The dashed line represents 40 µg/mL. The number in parenthesis following cycle number is the sample size (N) of each cycle. The upper panel presents pre-dose serum concentration-time profiles, and the lower panel presents 1 hr post end-of-infusion serum concentration-time profiles.
Source: JFCD CSR; Figure JFCD.11.2.

図 2.7.6.9-2　ネシツムマブ 800 mg を 2 週間に 1 回反復静脈内投与したときの投与前（C_{trough}）及び投与後 60 分（C_{peak}）の血清中ネシツムマブ濃度（N=43）（JFCD 試験）

2.7.6.9.2.5　安全性

2.7.6.9.2.5.1　治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.9-5 に示す。また、投与変更及び投与延期の要約を表 2.7.6.9-6 に示す。

試験に組入れられた 44 例全例が 1 回以上治験薬を投与された。

被験者の 75%は、ネシツムマブ、オキサリプラチン及び FA の計画投与量の 80%以上が投与された。被験者の 59%は、5-FU の計画投与量の 80%以上が投与された。

表 2.7.6.9-5 治験薬の曝露状況（mITT 集団 ー JFCD 試験）

	Necitumumab	Oxaliplatin	FA	5-FU
Duration of Therapy (Weeks)				
Mean (SD)	29.08 (24.852)	23.74 (16.889)	34.66 (28.788)	34.96 (28.970)
Median	21.20	22.75	24.10	24.40
Range	2.0 - 120.0	8.0 - 120.0	8.0 - 120.0	8.3 - 120.3
Number of Infusions				
Mean (SD)	12.5 (10.65)	10.0 (6.54)	15.1 (12.58)	15.1 (12.60)
Median	9.5	10.0	11.0	11.0
Range	1 - 47	3 - 47	3 - 47	3 - 47
Relative Dose Intensity (%)				
Mean (SD)	86.30 (10.452)	86.42 (10.738)	85.86 (10.130)	82.54 (12.105)
Median	87.05	87.35	86.75	82.00
Range	60 - 100.6	62.9 - 102.9	63.0 - 103.0	57.1 - 101.0
No. of Patients in Each Relative Dose Intensity Category				
≥ 90% (N)	18 (40.9%)	19 (43.2%)	15 (34.1%)	13 (29.5%)
80% - < 90% (N)	15 (34.1%)	14 (31.8%)	18 (40.9%)	13 (29.5%)
60% - < 80% (N)	11 (25.0%)	11 (25.0%)	11 (25.0%)	16 (36.4%)
< 60% (N)	0	0	0	2 (4.5%)

Abbreviations: FA = folinic acid; 5-FU = 5-fluorouracil; SD = standard deviation
Source: JFCD CSR; Table JFCD12.1.

表 2.7.6.9-6 投与変更及び投与延期の要約（mITT 集団 ー JFCD 試験）

	Necitumumab	Oxaliplatin	FA	5-FU
Patients Receiving at Least 2 Doses	43 (97.7%)	44 (100%)	44 (100%)	44 (100%)
Any Dose Delay	35 (79.5%)	35 (79.5%)	36 (81.8%)	36 (81.8%)
Delay of 4-6 days	8 (18.2%)	9 (20.5%)	8 (18.2%)	8 (18.2%)
Delay of ≥ 7 days	26 (59.1%)	24 (54.5%)	26 (59.1%)	27 (61.4%)
Any Dose Reduction	0	9 (20.5%)	1 (2.3%)	16 (36.4%)
1 Reduction	0	4 (9.1%)	1 (2.3%)	2 (4.5%)
2 Reductions	0	2 (4.5%)	0	1 (2.3%)
> 2 Reductions	0	3 (6.8%)	0	13 (29.5%)

Abbreviations: FA = folinic acid; 5-FU = 5-fluorouracil; SD = standard deviation
Source: JFCD CSR; Table JFCD12.2.

2.7.6.9.2.5.2 有害事象

以下の有害事象について安全性評価を行った。

- 治験薬の初回投与日以降、最終投与後 30 日までに最初に発現又は悪化した事象（治験担当医師により治験薬との因果関係を否定されなかった事象は最終投与後 30 日までに限定しなかった）

有害事象の要約を表 2.7.6.9-7 に示す。

全例に 1 件以上の有害事象が認められた。

表 2.7.6.9-7 有害事象の要約（mITT 集団 － JFCD 試験）

Patients[a] with:	N = 44
Any TEAE	44 (100%)
Related to Any Study Drug	44 (100%)
Related to Necitumumab[b]	42 (95.5%)
Any Treatment-Emergent SAE[a]	16 (36.4%)
Related to Any Study Drug	4 (9.1%)
Related to Necitumumab[b]	2 (4.5%)
Any Grade ≥ 3 TEAE	38 (86.4%)
Related to Any Study Drug	35 (79.5%)
Related to Necitumumab[b]	19 (43.2%)
Any TEAE Leading to Discontinuation of:	
Any Study Drug	25 (56.8%)
Necitumumab[c]	16 (36.4%)
Any TEAE With an Outcome of Death	4 (9.1%)
Related to Any Study Drug	0
Related to Necitumumab[b]	0

Abbreviations: N = number of patients; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a Patients may be counted in more than one category.

b Includes events related to necitumumab only as well as events related to both necitumumab and chemotherapy.

c Includes discontinuation of necitumumab only as well as discontinuation of both necitumumab and chemotherapy.

Source: JFCD CSR; Table JFCD.12.3.

2.7.6.9.2.5.2.1 治験薬との因果関係を問わない有害事象

グレード又は治験薬との因果関係を問わない最も多く認められた有害事象は、無力症（81.8%）であり、次いで発疹（70.5%）、下痢（54.5%）、好中球減少症（52.3%）、粘膜の炎症（43.2%）、食欲減退（40.9%）であった。

グレード 3 以上の有害事象は 38 例（86.4%）に認められた。最も多く認められたグレード 3 以上の有害事象は、好中球減少症（29.5%）であり、次いで無力症（27.3%）、発疹（20.5%）であった。

グレード 4 の有害事象が認められた被験者は 7 例（15.9%）であり、その内訳は、好中球減少症が 4 例、発熱性好中球減少症、敗血症、低カルシウム血症が各 1 例であった。グレード 5 の有害事象が認められた被験者は 4 例（9.1%）であり、その内訳は腸閉塞、全身健康状態低下（PD による二次的な事象）、器質化肺炎、呼吸不全が各 1 例であった。

2.7.6.9.2.5.2.2 治験薬との因果関係を否定できない有害事象

本試験では、治験担当医師又は治験依頼者によりいずれかの治験薬と「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当該治験薬との「因果関係を否定できない」有害事象とした。

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を表 2.7.6.9-8 に示す。

全例に 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（グレード 3 以上の有害事象 35 件を含む）が認められた。

治験薬との因果関係を否定できないグレード 4 の有害事象が認められた被験者は 6 例であり、その内訳は敗血症及び発熱性好中球減少症が各 1 例、好中球減少症が 4 例であった。これらの事象はいずれも、mFOLFOX-6 化学療法と「おそらく関連あり」又は「明らかに関連あり」と判断されたが、ネシツムマブとは「おそらく関連なし」又は「関連なし」と判断された。

治験薬との因果関係を否定できないグレード 5 の有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.9-8 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（mITT 集団 － JFCD 試験）

		All Grades		Grade ≥ 3	
Preferred Term		**# of Pts.**	**% (N = 44)**	**# of Pts**	**% (N = 44)**
発疹	Rash	31	70.5	9	20.5
無力症	Asthenia	28	63.6	9	20.5
下痢	Diarrhea	24	54.5	4	9.1
好中球減少症	Neutropenia	23	52.3	13	29.5
粘膜の炎症	Mucosal Inflammation	19	43.2	2	4.5
食欲減退	Decreased Appetite	17	38.6	2	4.5
悪心	Nausea	16	36.4	1	2.3
錯感覚	Paraesthesia	16	26.4	6	13.6
爪囲炎	Paronychia	16	36.4	1	2.3
嘔吐	Vomiting	16	36.4	3	6.8
異常感覚	Dysesthesia	13	29.5	4	9.1
脱毛症	Alopecia	10	22.7	0	0
結膜炎	Conjunctivitis	10	22.7	1	2.3
手掌・足底発赤知覚不全症候群	Palmar-Plantar Erythrodysesthesia Syndrome	10	22.7	2	4.5
末梢性感覚ニューロパチー	Peripheral Sensory Neuropathy	10	22.7	4	9.1
皮膚亀裂	Skin Fissures	10	22.7	2	4.5
神経毒性	Neurotoxicity	9	20.5	1	2.3
貧血	Anemia	8	18.2	1	2.3
皮膚乾燥	Dry Skin	8	18.2	0	0
味覚異常	Dysgeusia	7	15.9	0	0
ざ瘡様皮膚炎	Dermatitis Acneiform	5	11.4	1	2.3
そう痒症	Pruritus	5	11.4	0	0
血小板減少症	Thrombocytopenia	5	11.4	0	0
便秘	Constipation	4	9.1	1	2.3
疲労	Fatigue	3	6.8	1	2.3
末梢性ニューロパチー	Neuropathy Peripheral	3	6.8	1	2.3
無月経	Amenorrhea	1	2.3	1	2.3
発熱性好中球減少症	Febrile Neutropenia	1	2.3	1	2.3
腸閉塞	Intestinal Obstruction	1	2.3	1	2.3
爪甲離床症	Onycholysis	1	2.3	1	2.3
活動状態低下	Performance Status Decreased	1	2.3	1	2.3
敗血症	Sepsis	1	2.3	1	2.3
血栓症	Thrombosis	1	2.3	1	2.3

Abbreviations: N = number of patients.
Source: JFCD CSR; Table JFCD.12.6.

2.7.6.9.2.5.3 死亡、重篤な有害事象、及びその他の重要な有害事象

2.7.6.9.2.5.3.1 死亡に至った有害事象

死因を含む死亡例の要約を表 2.7.6.9-9 に示す。

本試験の期間中にでは 30 例が死亡した。主な死因は原疾患の増悪であった。治験薬の最終投与後 30 日以内に死亡したのは 3 例（6.8%）であり、大部分は治験薬の最終投与後 30 日以降に死亡した。

死因が「その他」であった 2 例は、腸閉塞及び肺炎に伴う急性呼吸不全によるものであった。これらの事象は、治験薬との因果関係なしと判断され、治験薬の最終投与後 30 日以降に発現した事象であったため、有害事象として報告されなかった。

治験薬の最終投与後 30 日以内に有害事象による死亡した 3 例のうち、2 例は呼吸不全（器質化肺炎の 1 例を含む）、1 例は腸閉塞であった。前述（第 2.7.6.9.2.5.2.1 項）の 4 例のグレード 5 の事象のうち、全身健康状態低下は、原疾患の増悪による二次的なものであり、本被験者の死因は、治験担当医師により「原疾患の増悪」と分類された。

死因となった事象で、治験薬との因果関係が否定できない事象はなかった。

表 2.7.6.9-9 死因を含む死亡例の要約（mITT 集団 － JFCD 試験）

	N = 44
All Deaths	30 (68.2%)
Deaths Due to:[a]	
Disease Progression	25 (56.8%)[b]
Adverse Event	3 (6.8%)
Other	2 (4.5%)
Deaths Within 30 Days of Last Dose	3 (6.8%)
Deaths Within 30 Days of Last Dose Due to:	
Disease Progression	0
Adverse Event	3 (6.8%)
Other	0

Abbreviations: N = number of patients.
[a] Cause of death as classified by investigator
[b] Includes one fatal AE (due to disease progression)
Source: JFCD CSR; Table JFCD.12.8.

2.7.6.9.2.5.3.2 重篤な有害事象

重篤な有害事象は 16 例（36.4%）に認められた。このうち、グレード 3 以上の重篤な有害事象が 11 例（25.0%）に認められた。

器官別大分類の「胃腸障害」に分類される重篤な有害事象が 7 例（15.9%）に認められた。その内訳は腸閉塞が 3 例（6.8%）、下痢が 2 例（4.5%）、腹痛、胃腸管閉塞、大腸穿孔、直腸出血、嘔吐が各 1 例（2.3%）であった。これらのうち、ネシツムマブとの因果関係が否定できないと判断された事象は 1 件のみであった（グレード 3 の嘔吐、ネシツムマブ及び mFOLFOX-6 ともに中止）。これら以外に、2 例以上に報告された重篤な有害事象はなかった。

グレード 5（死亡）の有害事象が認められた被験者は 4 例であり、その内訳は腸閉塞、全身健康状態低下、器質化肺炎、呼吸不全が各 1 例であった（第 2.7.6.9.2.5.2.1 項及び第 2.7.6.9.2.5.3 項参照）。これらのグレード 5 の事象は、いずれも治験薬との因果関係なしと判断された。

mFOLFOX-6 との因果関係が否定できないと判断された重篤な有害事象が 6 件認められた。その内訳は、下痢が 1 例（2 件：最悪グレード 3）、グレード 4 の発熱性好中球減少症及びグレード 3 の嘔吐が 1 例、グレード 3 の下痢及びグレード 4 の敗血症が 1 例であった。

ネシツムマブとの因果関係が否定できないと判断された重篤な有害事象が 2 件認められた。このうち 1 件は前述のグレード 3 の嘔吐（mFOLFOX-6 とも関連があるかもしれないと判断）であり、他の 1 件はグレード 2 の過敏症であった。

2.7.6.9.2.5.3.3 その他の重要な有害事象

2.7.6.9.2.5.3.3.1 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.9-10 に示す。

表 2.7.6.9-10 に示した以外に、有害事象に起因した中止例であるが、主な中止理由が「その他」に分類された症例が 2 例認められた。このうち 1 例は、治験薬の投与延期を必要とした最悪グレード 3 の無力症（すべての治験薬との因果関係なし）であった。本被験者は、治験薬の投与を 3 週間中断した後、治験担当医師の判断により、Day 245 に試験中止となった。他の 1 例は、錯感覚及び神経毒性（いずれも最悪グレード 3、mFOLFOX-6 との因果関係あり）及びグレード 3 の爪囲炎（ネシツムマブとの因果関係あり）が認められた。本被験者は、これらの事象により複数回の投与延期及び mFOLFOX-6 の永続的な投与中止が必要となり、治験担当医師の判断により、Day 280 に試験中止となった。

表 2.7.6.9-10 投与中止に至った有害事象（mITT 集団 － JFCD 試験）

Adverse Event		NCI-CTCAE Grade	Date of Discontinuation (Study Day)	Relationship to:	
				Chemotherapy	Necitumumab
疲労	Fatigue	3	Day 178	Definite	Definite
無力症（悪化）	Asthenia (Worsening)	2	Day 168	Probable	Probable
ニューロパチー	Neuropathy	2	Day 168	Definite	Not Likely
粘膜炎（持続）	Mucositis (Persistent)	2	Day 315	Definite	Definite
呼吸不全	Respiratory Failure	5	Day 169	Unrelated	Unrelated
無力症	Asthenia	3	Day 196	Unrelated	Unrelated
血小板減少症	Thrombocytopenia	1	Day 156	Definite	Unrelated
腸閉塞	Intestinal Obstruction	5	Day 64	Unrelated	Unrelated
浮動性めまい	Dizziness	3	Day 523	Not Likely	Not Likely
嘔吐	Vomiting	3	Day 136	Possible	Possible
錯感覚	Paresthesia	2	Day 210	Unrelated	Definite

Abbreviations: NCI-CTCAE = National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events.
Source: JFCD CSR; Table JFCD.12.9.

2.7.6.9.2.5.4 臨床検査値

<u>血液学的検査</u>

ベースラインのグレード 0～2 からベースライン以降の最悪グレード 3 への変動が認められた被験者数を表 2.7.6.9-11 に、ベースラインのグレード 0～3 からベースライン以降の最悪グレード 4 への変動が認められた被験者数を表 2.7.6.9-12 に示す（ベースライン以降に最悪グレード 3 又は 4 への変動が認められたパラメータのみを示す）。

表 2.7.6.9-11 ベースライン以降に最悪グレード 3 への変動が認められた被験者数（血液学的検査）（mITT 集団 － JFCD 試験）

	Baseline Grade		
Parameter	**0[a]**	**1[a]**	**2[a]**
Hemoglobin (Low)	0/20	1/23	0/1
Lymphocytes (Low)	2/33	2/7	1/2
Neutrophila (Low)	13/44	0/0	0/0
Platelets (Low)	1/42	0/1	1/1
Leukocytes (Low)	5/43	0/1	0/0

[a] The number in each column is presented as X/Y, where X represents the number of patients with the baseline grade indicated in the column header who had a post-baseline worst Grade of 3 for the parameter in question, and Y represents the total number of patients with the baseline grade indicated in the column header and with at least one post-baseline assessment.

Source: JFCD CSR; Table JFCD.12.10.

表 2.7.6.9-12 ベースライン以降に最悪グレード 4 への変動が認められた被験者数（血液学的検査）（mITT 集団 － JFCD 試験）

	Baseline Grade			
Parameter	**0[a]**	**1[a]**	**2[a]**	**3[a]**
Lymphocytes (Low)	2/33	2/7	0/2	1/1
Neutrophils (Low)	5/44	0/0	0/0	0/0
Platelets (Low)	1/42	0/1	0/1	0/0

[a] The number in each column is presented as X/Y, where X represents the number of patients with the baseline grade indicated in the column header who had a post-baseline worst Grade of 4 for the parameter in question, and Y represents the total number of patients with the baseline grade indicated in the column header and with at least one post-baseline assessment.

Source: JFCD CSR; Table JFCD.12.11.

生化学的検査

ベースラインのグレード 0～2 からベースライン以降の最悪グレード 3 への変動が認められた被験者数を表 2.7.6.9-13 に、ベースラインのグレード 0～3 からベースライン以降の最悪グレード 4 への変動が認められた被験者数を表 2.7.6.9-14 に示す。

表 2.7.6.9-13 ベースライン以降に最悪グレード 3 への変動が認められた被験者数（血液生化学検査）（mITT 集団 － JFCD 試験）

	Baseline Grade		
Parameter	**0[a]**	**1[a]**	**2[a]**
Alkaline Phosphatase (High)	0/27	1/15	0/1
Alanine Aminotransferase (High)	1/38	1/6	0/0
Aspartate Aminotransferase (High)	1/36	0/6	0/2
Calcium (Low)	1/41	0/2	0/0
Glucose (High)	1/30[b]	0/4	3/2
Glucose (Low)	2/37[c]	0/1	0/0
Potassium (Low)	2/43[c]	0/1	0/0
Magnesium (High)	1/34[b]	0/1	0/0
Phosphate (Low)	3/37	0/1	1/1
Sodium (Low)	2/41	0/2	0/0

[a] The number in each column is presented as X/Y, where X represents the number of patients with the baseline grade indicated in the column header who had a post-baseline worst Grade of 3 for the parameter in question, and Y represents the total number of patients with the baseline grade indicated in the column header and with at least one post-baseline assessment.
[b] Includes patients with low value at baseline.
[c] Includes patients with high value at baseline.
Note: There were no shifts from a baseline Grade of 0-2 to a post-baseline worst Grade of 3 for any parameter not shown in this table (including bilirubin).
Source: JFCD CSR; Table JFCD.12.12.

表 2.7.6.9-14 ベースライン以降に最悪グレード 4 への変動が認められた被験者数（血液生化学的検査）（mITT 集団 － JFCD 試験）

	Baseline Grade			
Parameter	**0[a]**	**1[a]**	**2[a]**	**3[a]**
Urate (High)	1/41	0/2	0/0	0/0

[a] The number in each column is presented as X/Y, where X represents the number of patients with the baseline grade indicated in the column header who had a post-baseline worst Grade of 4 for the parameter in question, and Y represents the total number of patients with the baseline grade indicated in the column header.
Note: There were no shifts from a baseline Grade of 0-2 to a post-baseline worst Grade of 4 for any parameter not shown in this table (including bilirubin).
Source: JFCD CSR; Table JFCD.12.13.

2.7.6.9.2.5.5 バイタルサイン及びその他の安全性評価項目

異常所見は有害事象として記録された。

2.7.6.9.2.5.6 免疫原性

免疫原性分析用検体は 42 例から得られた。ADA 陽性が確認された検体については中和抗体の分析を行った。

42 例中 6 例（14.3%）に試験期間中のいずれかの時点で ADA が検出された。中和抗体は 1 例（2.4%）に検出された。ベースライン後では、40 例中 5 例（12.5%）に ADA が検出された。ベースライン後に、それぞれ 4 例（10.0%）及び 1 例（2.5%）に Treatment-emergent ADA（TE-ADA）及び中和抗体が検出された。

2.7.6.9.3　結論

- mFOLFOX-6 とネシツムマブの併用投与による奏効率は 63.6%、全生存期間の中央値は 22.5 ヵ月、無増悪生存期間の中央値は 10 ヵ月であった。
- mFOLFOX-6 とネシツムマブの併用投与により、奏効率、無増悪生存期間の中央値、全生存期間の中央値に、臨床的に意義のあるネシツムマブの上乗せ効果が示唆された。
- mFOLFOX-6 とネシツムマブを併用したときの安全性プロファイルは、認容可能、かつ管理可能なものであった。また、安全性プロファイルは、mFOLFOX-6 の毒性プロファイル、及び EGFR 阻害薬で予想される安全性プロファイルと同様であった。本試験の安全性の結果から、ネシツムマブが mFOLFOX-6 の既知の毒性を増強すること、及び mFOLFOX-6 がネシツムマブの既知の毒性を増強することを示唆するエビデンスは示されなかった。
- 本試験で認められたネシツムマブの薬物動態プロファイルは、ネシツムマブ単独投与時（JFCE 試験）の結果と同様であり、ネシツムマブの薬物動態プロファイルに対する mFOLFOX-6 との併用投与の影響がないことが示された。
- mFOLFOX-6 との併用でネシツムマブ 800 mg を 2 週間に 1 回反復投与したときの C_{trough} の中央値は、マウス異種移植モデルで抗腫瘍活性を示した目標血清中濃度値である 40 µg/mL を超えていた。血清中ネシツムマブ濃度は、4～5 サイクルの投与後に定常状態に到達した。
- 本試験では、TE-ADA 及び中和抗体が検出された被験者の割合は低く、安全性指標との関連性は不明である。また、ADA が検出された被験者の割合は低く、ADA がネシツムマブの薬物動態に及ぼす影響について結論付けることはできなかった。

2.7.6.10 I4X-IE-JFCB 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.5.4.2 項）

2.7.6.10.1 試験概要

標題

IV 期、扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌患者を対象に、初回化学療法としての化学療法（ペメトレキセド＋シスプラチン）と、ネシツムマブ及び化学療法（ペメトレキセド＋シスプラチン）の併用療法とを比較する第 3 相、非盲検、無作為化、多施設共同試験

実施医療機関数及び実施国

103 施設（オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、クロアチア、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、イタリア、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、ロシア、スロバキア、南アフリカ、スペイン、英国、米国）

試験実施期間

2009 年 11 月 11 日（最初の被験者の無作為化）～2012 年 11 月 14 日（データカットオフ日）

開発の相

第 3 相

目的

1. 主要目的

IV 期、扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌［米国がん合同委員会（American Joint Committee on Cancer：AJCC）癌病期分類指針第 7 版に基づく］を対象に、初回化学療法として、ネシツムマブ及び化学療法（ペメトレキセド＋シスプラチン）の併用療法（PC+N 群）と化学療法（ペメトレキセド＋シスプラチン）（PC 群）の全生存期間を評価する。

2. 副次目的

- 無増悪生存期間を評価する。
- 奏効率を評価する。
- 治療成功期間を評価する。
- 化学療法（ペメトレキセド＋シスプラチン）と併用投与したときのネシツムマブの安全性プロファイルを評価する。
- ネシツムマブの薬物動態を評価する（PC+N 群のみ）。
- ネシツムマブの免疫原性を評価する（PC+N 群のみ）。
- ヘルスアウトカムを評価する。
- 上皮成長因子受容体（epidermal growth factor receptor：EGFR）蛋白発現［免疫組織化学（immunohistochemistry：IHC）法で測定］と有効性指標との関係を評価する。

試験デザイン

本試験は、IV 期、扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌患者を対象に、初回化学療法としての PC+N 群と PC 群を比較した、多施設共同、無作為化、非盲検試験であった。

被験者は PC+N 群又は PC 群に 1：1 の比で無作為割付された。

本試験では、治験期間中に独立データモニタリング委員会（Independent Data Monitoring Committee：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（633 例を組み入れた時点）で、PC+N 群で PC 群に比べて重篤な血栓塞栓関連事象（特に致死的な事象）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。

被験者数

計画例数 ：974 例
（早期組入れ中止決定後の計画例数：633 例）
無作為化例数［intent to treat（ITT）集団］ ：633 例
（PC+N 群 315 例、PC 群 318 例）
投与例数（安全性解析対象集団） ：616 例
（PC+N 群 304 例、PC 群 312 例）

主な選択除外基準

組織診又は細胞診により、IV 期（AJCC 癌病期分類指針第 7 版に基づく）、扁平上皮癌を除く（腺癌／大細胞又はその他）非小細胞肺癌と診断されている 18 歳以上の患者を対象とした。過去にモノクローナル抗体、シグナル伝達阻害薬、EGFR、血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor：VEGF）もしくは VEGF 受容体を標的とした薬剤による抗癌剤治療、又は、非小細胞肺癌に対する化学療法を受けた患者は除外した（術後補助化学療法を受けた患者は、無作為割付の 1 年以上前である場合は適格とした）。また、EGFR 蛋白発現（IHC 法で測定）の解析が可能な保存された腫瘍組織検体がある患者を組入れの条件とした。

治験薬の用量及び投与方法

＜ネシツムマブ＞

- （PC+N 群のみ）：ネシツムマブ固定用量 800 mg を各サイクル（1 サイクル 3 週間）の Day 1 及び Day 8 に 50 分以上かけて静脈内投与した。

＜ペメトレキセド＞

- ペメトレキセド 500 mg/m^2 を各サイクルの Day 1 に 10 分かけて静脈内投与した。ペメトレキセド投与は最大 6 サイクルとした。

＜シスプラチン＞

- シスプラチン 75 mg/m^2 を各サイクルの Day 1 のペメトレキセド静脈内投与の終了時から 30 分以上の間隔を空けてから投与を開始し、120 分かけて静脈内投与した。シスプラチン投与は最大 6 サイクルとした。

投与期間

PC+N 群の被験者は、ネシツムマブ、化学療法（ペメトレキセド＋シスプラチン）の併用投与を、画像検査による疾患進行（progressive disease：PD）、中止が必要となる毒性、治験実施計画書の不遵守、もしくは同意撤回が生じるまで最大 6 サイクル継続した。化学療法終了後、安定（stable disease：SD）以上の良好な抗腫瘍効果がみられた被験者は、画像検査による PD、中止が必要となる毒性、治験実施計画書の不遵守、もしくは同意撤回が生じるまで、ネシツムマブ単独で投与を継続した。

PC 群の被験者は、画像検査による PD、中止が必要となる毒性の発現、治験実施計画書の不遵守、もしくは同意撤回が生じるまで、化学療法（ペメトレキセド＋シスプラチン）を最大 6 サイクル継続した。

注：以後「化学療法（Ctx）期」とは、PC+N 群の被験者が化学療法を受けた期間のことを示す。「継続期」は、被験者の化学療法中止後にネシツムマブ単独で投与を継続した期間のことを示す。

評価項目

＜有効性＞

全生存期間、無増悪生存期間、治療成功期間、奏効率（病勢コントロール率を含む）、奏効期間

＜安全性＞

曝露、有害事象、死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の投与変更に至った有害事象、臨床検査値、心電図、バイタルサイン

＜免疫原性＞

抗ネシツムマブ抗体（anti-drug antibody：ADA、PC+N 群のみ）

＜薬物動態＞

血清中ネシツムマブ濃度

＜ヘルスアウトカム＞

Lung Cancer Symptom Scale（LCSS）及び European Quality of Life-5 Dimensions（EQ-5D）質問票

＜探索的評価項目＞

EGFR 蛋白発現（IHC 法で測定）と有効性の関係

解析方法

＜解析対象集団の定義＞

以下の被験者を対象として解析を実施した。

- ITT 集団：無作為割付されたすべての被験者とした。
- 安全性解析対象集団：いずれかの治験薬投与を受けたすべての被験者とした。

＜被験者数の設定根拠＞

本試験では、IDMC による勧告に従い、被験者の組入れを早期に終了した。組入れの終了により、被験者数は当初計画していた被験者数（947 例）から 633 例（組入れ終了前に無作為割付された被験者数）に変更された。当初計画した被験者数は、組入れ期間 18 ヵ月、最終被験者の組入れ後の追跡期間 21 ヵ月、及び各投与群への無作為割付を 1：1 とし、脱落率を 5%と仮定した場合、有意水準 0.05（両側）の log-rank 検定で両投与群のハザード比（hazard ratio：HR）0.80 を 85%の検出力で検出可能であると想定された。実際の被験者数では、有意水準 0.025（片側）の log-rank 検定で HR 0.80 を 67.6%の検出力で検出可能であった。

＜有効性＞

有効性の主要解析は ITT 集団を対象とした。

主要評価項目である全生存期間は Kaplan-Meier 法を用いて推定し、無作為割付に用いた因子を層別因子とした log-rank 検定によって投与群間を比較した。HR 及び 95%信頼区間は、層別因子による Cox の比例ハザードモデル（Cox モデル）により推定した。Cox モデルには、無作為割付と同じ層別因子を用いた。全体の有意水準は 0.05 とした。無増悪生存期間及び治療成功期間についても、両投与群の Kaplan-Meier 曲線を作成し、層別因子による log-rank 検定を用いて比較した。投与群ごとの奏効率は、層別因子の変数で補正した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて比較した。

＜安全性＞

安全性の解析は、安全性解析対象集団を対象とした。

有害事象は、治験担当医師による報告用語を ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activates：MedDRA）第 12.0 版の器官別大分類及び基本語に分類し、集計した。重症度は、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）第 3.0 版の最悪グレードに基づいて集計した。治験担当医師が評価した因果関係（治験薬との関連性）を別途要約した。また、安全性に関連する結果を要約した（治験薬の投与中止に至った有害事象、死亡、重篤な有害事象、有害事象など）。

試験期間中、IDMC が安全性を定期的にモニタリングした。

＜薬物動態／免疫原性＞

各採血時点の血清中ネシツムマブ濃度の記述統計量を要約した。ADA の発現割合を表に示した。

＜ヘルスアウトカム＞

EQ-5D：一連の項目の比重からインデックススコアを算出し、最も良い健康状態を 1 とする理論尺度でスコアを得た。Visual analogue score（VAS）では、被験者の自己報告による健康状態を 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）の範囲でスコア化した。5 項目のそれぞれの反応の頻度を要約した。EQ-5D のインデックススコア及び VAS スコアについて、頻度分布、中心傾向とばらつき（例、平均値、中央値、標準偏差）を算出した。

LCSS：各項目を 0～100 のスコアで評価した。LCSS の 9 項目の記述統計量を算出した。各 LCSS の各項目について、頻度分布と中心傾向及びばらつき（例、平均値、中央値、標準偏差）を算出した。Average symptom burden index（ASBI）を LCSS の 6 項目の症状特異的な質問の平均値と定義し、LCSS 総スコアを全 9 項目の平均値と定義した。

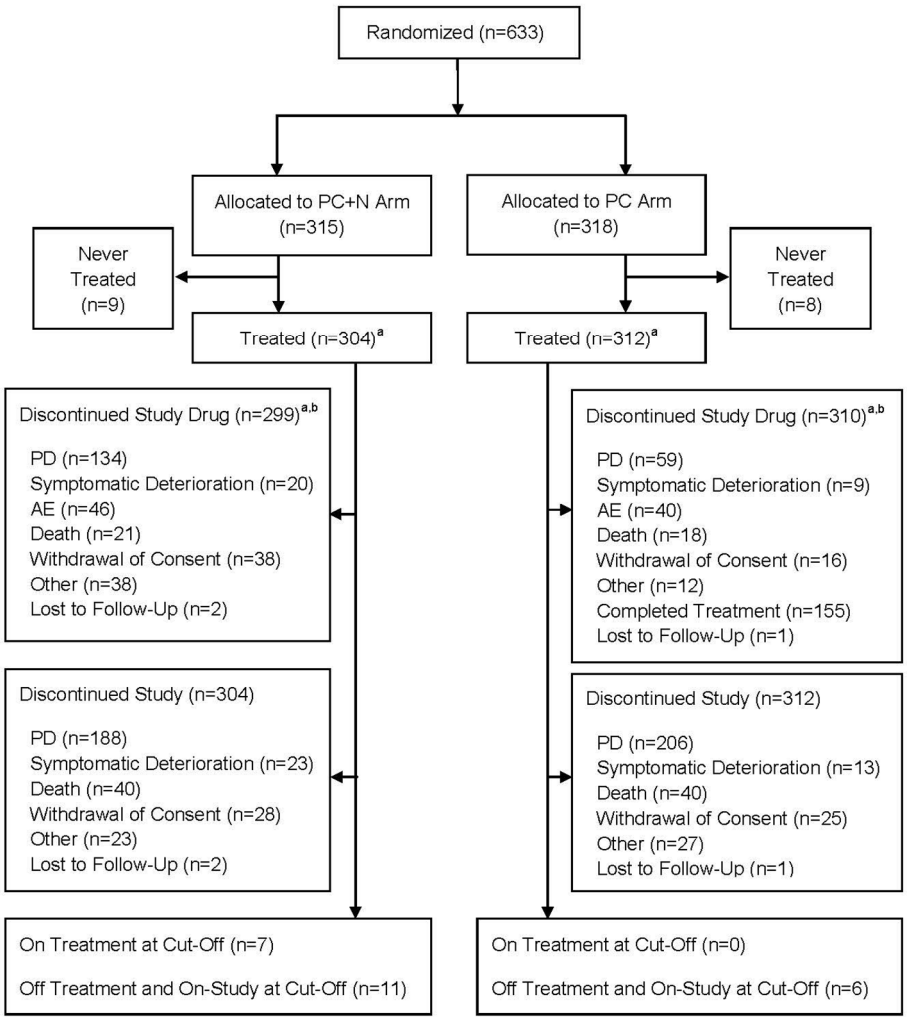
2.7.6.10.2 試験成績

2.7.6.10.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

データカットオフ時点の被験者の内訳を図 2.7.6.10-1 及び表 2.7.6.10-1 に示す。

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。ITT 集団のうち治験薬を 1 回以上投与された 616 例（PC+N 群 304 例、PC 群 312 例）を安全性解析対象集団とした。

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%）が試験を継続中であった（画像検査による疾患進行の追跡調査及び／又は安全性の追跡調査を実施中）。



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

[a] Two patients were randomized to the PC+N Arm but incorrectly received treatment with pemetrexed-cisplatin only. These patients are therefore considered part of the PC+N Arm in the ITT Population but considered as treated (that is, in the PC Arm) for analyses of safety.

[b] Differences between arms in terms of patients discontinuing treatment due to disease progression, symptomatic deterioration, and withdrawal of consent are attributable to the study design (ie, patients in the PC+N Arm were permitted to receive 6 cycles of chemotherapy plus necitumumab followed by necitumumab monotherapy until withdrawal criteria were met, while patients in the PC Arm were permitted to receive a maximum of 6 cycles of treatment).

[c] Discontinuation of all assessments following disease progression or for other reasons.

Source: JFCB CSR; Figure JFCB.6.1.

図 2.7.6.10-1　被験者の内訳（JFCB 試験）

表 2.7.6.10-1 被験者の内訳（ITT 集団 ー JFCB 試験）

	PC+N N=315 n (%)	PC N=318 n (%)	Total N=633 n (%)
Never Treated	**9 (2.9)**	**8 (2.5)**	**17 (2.7)**
On-Treatment[a]	**7 (2.2)**	**0**	**7 (1.1)**
Discontinued From Treatment[a,b]	**299 (94.9)**	**310 (97.5)**	**609 (96.2)**
Due to Radiographically Documented PD	134 (42.5)	59 (18.6)	193 (30.5)
Due to Symptomatic Deterioration	20 (6.3)	9 (2.8)	29 (4.6)
Due to Death	21 (6.7)	18 (5.7)	39 (6.2)
Due to Withdrawal of Consent[c]	38 (12.1)	16 (5.0)	54 (8.5)
Due to an Adverse Event	46 (14.6)	40 (12.6)	86 (13.6)
Due to Completion of Therapy	0	155 (48.7)	155 (24.5)
Due to Loss to Follow-Up	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.5)
Due to Other Reasons	38 (12.1)	12 (3.8)	50 (7.9)
On Study[a,d]	**11 (3.5)**	**6 (1.9)**	**17 (2.7)**
Discontinued From Study[a,d]	**304 (96.5)**	**312 (98.1)**	**616 (97.3)**
Due to Radiographically Documented PD	188 (59.7)	206 (64.8)	394 (62.2)
Due to Symptomatic Deterioration	23 (7.3)	13 (4.1)	36 (5.7)
Due to Death	40 (12.7)	40 (12.6)	80 (12.6)
Due to Withdrawal of Consent[c]	28 (8.9)	25 (7.9)	53 (8.4)
Due to Loss to Follow-Up	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.5)
Due to Other Reasons	23 (7.3)	27 (8.5)	50 (7.9)

Abbreviations: N = number of randomized patients; n = number of patients in category; PC = pemetrexed and cisplatin; PC+N = necitumumab in combination with pemetrexed and cisplatin; PD = progressive disease.

a As of data cutoff date 14 November 2012

b Primary reason for discontinuation as assigned by the investigator; for this analysis, AEs, 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 undergoing study assessments for efficacy or safety; discontinuation from study is defined as discontinuation of all assessments following PD or for other reasons.

Source: JFCB CSR; Table JFCB.6.1.

2.7.6.10.2.2 被験者背景

ベースラインの人口統計学的特性を表 2.7.6.10-2 に示す。

ITT 集団の 67.0%が男性、33.0%が女性であり、年齢の中央値は 61 歳（26～88 歳）であった。ベースラインの米国東海岸癌臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group performance status：ECOG）の Performance Status（PS）は、94.2%が 0～1 であり、5.7%が 2 であった。被験者の 93.2%は白人であり、アジア人被験者は 0.3%であった。

表 2.7.6.10-2 ベースラインの人口統計学的特性（ITT 集団 － JFCB 試験）

Variable	PC+N N=315 n (%)	PC N=318 n (%)	Total N=633 n (%)
Age (years)			
Median age	61.0	60.0	61.0
(range)	(26-84)	(34-88)	(26-88)
Age group, n (%)			
<65 years	200 (63.5)	216 (67.9)	416 (65.7)
≥65 years	115 (36.5)	102 (32.1)	217 (34.3)
<70 years	263 (83.5)	267 (84.0)	530 (83.7)
≥70 years	52 (16.5)	51 (16.0)	103 (16.3)
Sex, n (%)			
Male	214 (67.9)	210 (66.0)	424 (67.0)
Female	101 (32.1)	108 (34.0)	209 (33.0)
ECOG PS at baseline, n (%)			
0	115 (36.5)	132 (41.5)	247 (39.0)
1	183 (58.1)	166 (52.2)	349 (55.1)
2	16 (5.1)	20 (6.3)	36 (5.7)
Missing	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Race, n (%)			
White	292 (92.7)	298 (93.7)	590 (93.2)
Asian	2 (0.6)	0	2 (0.3)
Black or African American	8 (2.5)	9 (2.8)	17 (2.7)
All Others[a]	13 (4.1)	11 (3.5)	24 (3.8)

Abbreviations: ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; N = number of randomized patients; n = number of patients in category; PC = pemetrexed and cisplatin; PC+N = necitumumab in combination with pemetrexed and cisplatin; y = years.

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

Source: JFCB CSR; Table JFCB.6.3.

2.7.6.10.2.3 有効性

2.7.6.10.2.3.1 主要評価項目：全生存期間

ITT 集団の全生存期間を表 2.7.6.10-3 に、全生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.10-2 に示す。

本試験では、IDMC の勧告により被験者の試験への組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。

両投与群間に統計学的に有意な全生存期間の差は認められず、本試験の主要目的は達成されなかった（p=0.9561）。PC+N 群で PC 群と比較した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）。

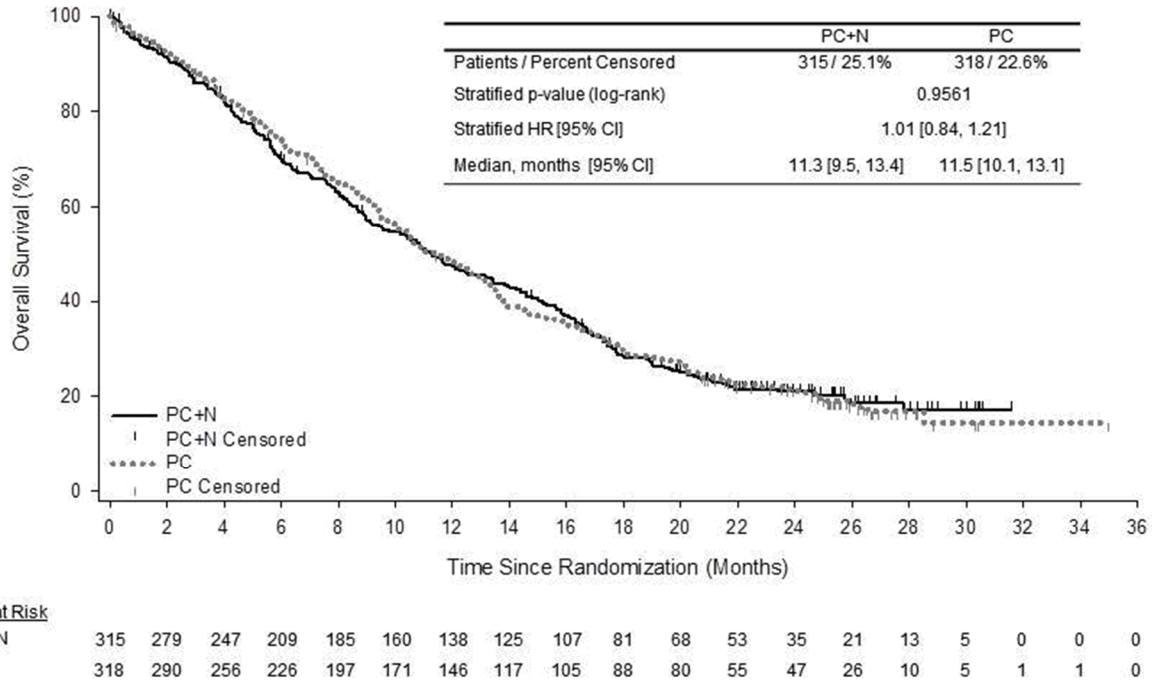
PC+N 群及び PC 群（以下同順）の全生存期間の中央値は、それぞれ 11.3 ヵ月及び 11.5 ヵ月であった。6 ヵ月時点の生存率はそれぞれ 70.1%及び 74.2%、1 年時点の生存率はそれぞれ 47.3%及び 48.5%であった。

追跡期間の中央値はそれぞれ 24.5 ヵ月（95%信頼区間：23.5～25.6 ヵ月）及び 25.6 ヵ月（95%信頼区間：25.0～26.5 ヵ月）であった。

表 2.7.6.10-3　全生存期間（ITT 集団 ー JFCB 試験）

	PC+N N=315	PC N=318	Inter-Group Comparison
Number of deaths, n (%)	236 (74.9)	246 (77.4)	
Number censored, n (%)	79 (25.1)	72 (22.6)	
Stratified[a] Log-rank p-value[b]			0.9561
Stratified[a] Hazard Ratio 95% CI			1.01 (0.84, 1.21)
Median OS - months[a] (95% CI)	11.3 (9.5, 13.4)	11.5 (10.1, 13.1)	
Survival rate % (95% CI)			
6-month	70.1 (64.6, 74.9)	74.2 (68.9, 78.7)	
1-year	47.3 (41.5, 52.8)	48.5 (42.8, 53.9)	

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of randomized patients; n = number of patients in category; PC = pemetrexed and cisplatin; PC+N = necitumumab in combination with pemetrexed and cisplatin.
Note: Median and survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Hazard ratio and 95% CI (Wald) were estimated using the Cox model.
[a] Stratified log-rank test as well as the hazard ratio from a stratified proportional hazard model are stratified by the randomization strata: smoking history (never smoker vs. light ex-smoker vs. smoker), ECOG performance status (0-1 vs. 2), disease histology (adeno/large cell carcinoma vs. other), and geographic region (North America, Europe, and Australia/New Zealand vs. Central/South America, South Africa, and India).
[b] Derived from a two-sided test
Source: JFCB CSR; Table JFCB.7.1.



Abbreviations: CI = confidence interval; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; No. = number; PC = pemetrexed and cisplatin; PC+N = necitumumab in combination with pemetrexed and cisplatin.
Source: JFCB CSR; Figure JFCB.7.1.

図 2.7.6.10-2　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団 ー JFCB 試験）

試験治療中止後の全身性の抗癌剤治療を表 2.7.6.10-4 に示す。

両投与群の約半数の被験者が、試験終了後に抗癌剤治療を受けた（それぞれ 47.3%及び 51.6%）。

表 2.7.6.10-4 試験治療中止後の抗癌剤治療（ITT 集団 ー JFCB 試験）

	PC+N N=315 n (%)	PC N=318 n (%)
Any Therapy[a]	149 (47.3)	164 (51.6)
Carboplatin/Paclitaxel	8 (2.5)	10 (3.1)
Cisplatin/Pemetrexed	7 (2.2)	4 (1.3)
Cisplatin/Docetaxel	1 (0.3)	0
Cisplatin/Gemcitabine	2 (0.6)	2 (0.6)
Gemcitabine/Vinorelbine	2 (0.6)	3 (0.9)
Paclitaxel/Cisplatin	1 (0.3)	0
Paclitaxel/Carboplatin/Bevacizumab	0	1 (0.3)
Cisplatin/Vinorelbine	0	1 (0.3)
Docetaxel	65 (20.6)	71 (22.3)
Erlotinib	54 (17.1)	74 (23.3)
Gemcitabine	18 (5.7)	13 (4.1)
Pemetrexed	15 (4.8)	15 (4.7)
Vinorelbine	8 (2.5)	15 (4.7)
Other	46 (14.6)	47 (14.8)

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

[a] Patients may have received more than one regimen

Source: JFCB CSR; Table JFCB.7.4.

2.7.6.10.2.3.2 副次評価項目

2.7.6.10.2.3.2.1 無増悪生存期間

ITT 集団の無増悪生存期間を表 2.7.6.10-5 に、無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.10-3 に示す。

両投与群の無増悪生存期間に統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.6647）。PC+N 群で PC 群と比較した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）。

無増悪生存期間の中央値はいずれも 5.6 ヵ月であった。

表 2.7.6.10-5　無増悪生存期間（ITT 集団 ー JFCB 試験）

	PC+N N=315	PC N=318	Inter-Group Comparison
Number of events n (%)	231 (73.3)	239 (75.2)	
Death	53 (16.8)	47 (14.8)	
Disease Progression	178 (56.5)	192 (60.4)	
Number censored n (%)	84 (26.7)	79 (24.8)	
Stratified[a] Log-rank p-value [b]			0.6647
Stratified[a] Hazard Ratio			0.96
95% CI			(0.80, 1.16)
Median PFS - months[a]	5.6	5.6	
(95% CI)	(5.1, 6.0)	(4.8, 5.7)	
PFS Rate % (95% CI)			
6 months	44.0 (37.9, 50.0)	39.6 (33.7, 45.4)	

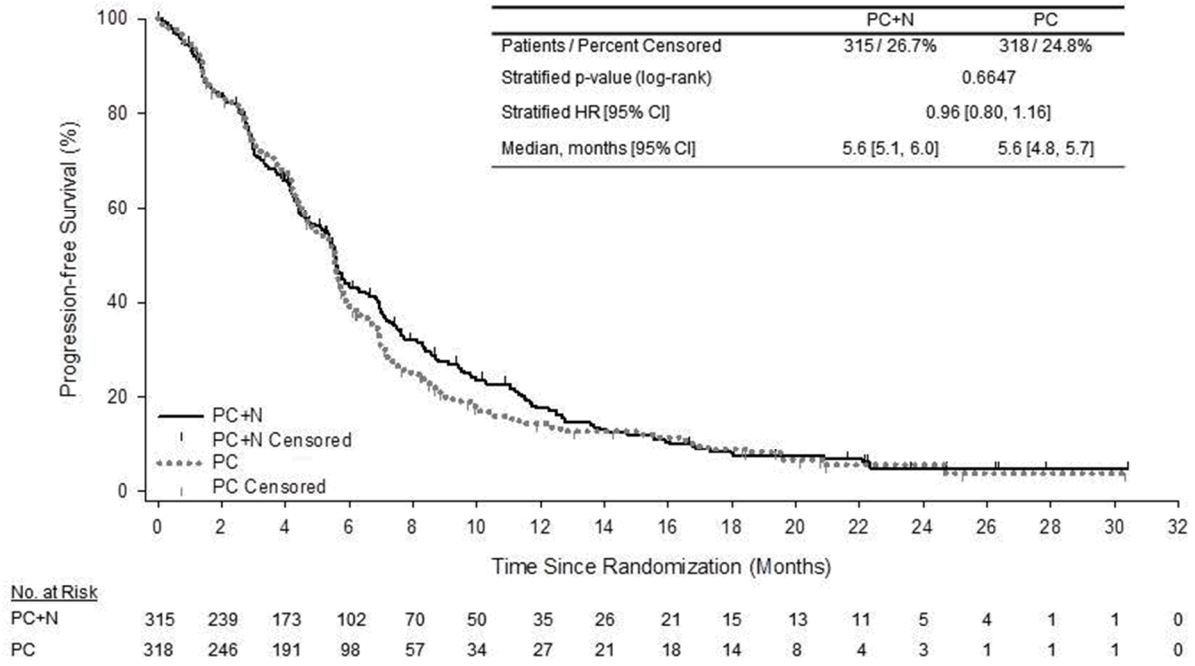
Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of randomized patients; n = number of patients in category; PC = pemetrexed and cisplatin; PC+N = necitumumab in combination with pemetrexed and cisplatin.

Note: Median rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Hazard ratio and 95% CI (Wald) were estimated using the Cox model.

[a] Stratified log-rank test as well as the hazard ratio from a stratified proportional hazard model are stratified by the randomization strata: smoking history (never smoker vs. light ex-smoker vs. smoker), ECOG performance status (0-1 vs. 2), disease histology (adeno/large cell carcinoma vs. other), and geographic region (North America, Europe, and Australia/New Zealand vs. Central/South America, South Africa, and India).

[b] Derived from a two-sided test

Source: JFCB CSR; Table JFCB.7.5.



Abbreviations: CI = confidence interval; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; No. = number; PC = pemetrexed and cisplatin; PC+N = necitumumab in combination with pemetrexed and cisplatin.

Source: JFCB CSR; Figure JFCB.7.5.

図 2.7.6.10-3　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団 ー JFCB 試験）

2.7.6.10.2.3.2.2 奏効率及び病勢コントロール率

ITT 集団の奏効率及び病勢コントロール率を表 2.7.6.10-6 に示す。

PC+N 群の奏効率（CR+PR）は 31.1%であり、PC 群（32.1%）と比較した統計学的に有意な改善は認められなかった。病勢コントロール率（CR+PR+SD）は、PC+N 群 73.3%、PC 群 73.9%であった。

表 2.7.6.10-6 奏効率及び病勢コントロール率（ITT 集団 － JFCB 試験）

	PC+N N=315 n (%)	**PC N=318 n (%)**	**Inter-Group Comparison**
Best Overall Response, n (%)			
Complete Response	0	4 (1.3)	
Partial Response	98 (31.1)	98 (30.8)	
Stable Disease	133 (42.2)	133 (41.8)	
Progressive Disease	32 (10.2)	44 (13.8)	
Not Evaluable	11 (3.5)	12 (3.8)	
Missing	41 (13.0)	27 (8.5)	
Disease Control, n (%)	231 (73.3)	235 (73.9)	
95% CI for DCR[a]	(68.2, 77.9)	(68.8, 78.4)	
Objective Response, n (%)	98 (31.1)	102 (32.1)	
95% CI for ORR[a]	(26.3, 36.4)	(27.2, 37.4)	
p-value[b]			0.7945
Stratified Odds Ratio[c]			0.96
95% CI			(0.68, 1.34)

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

Note: Median rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Hazard ratio and 95% CI (Wald) were estimated using the Cox model.

[a] Estimated using the Wilson formula.

[b] Derived from two-sided test Cochran-Mantel-Haensel test adjusting for the randomization strata.

[c] Odds ratio is expressed as treatment/control stratified by the randomization strata. Difference in objective response rates is expressed as treatment - control.

Source: JFCB CSR; Table JFCB.7.6.

2.7.6.10.2.3.2.3 治療成功期間

両投与群の治療成功期間に統計学的に有意な又は臨床的に重要な差は認められなかった。

2.7.6.10.2.3.3 ヘルスアウトカム

EQ-5D 及び LCSS を指標とした健康状態に関して、PC+N 群と PC 群との間に着目すべき差は認められなかった。

2.7.6.10.2.3.4 探索的評価項目

IHC 法の H スコアに基づく EGFR 蛋白発現の評価が可能であった 490 例の探索的解析では、H スコアと有効性の投与群間の差に関連は認められなかった。

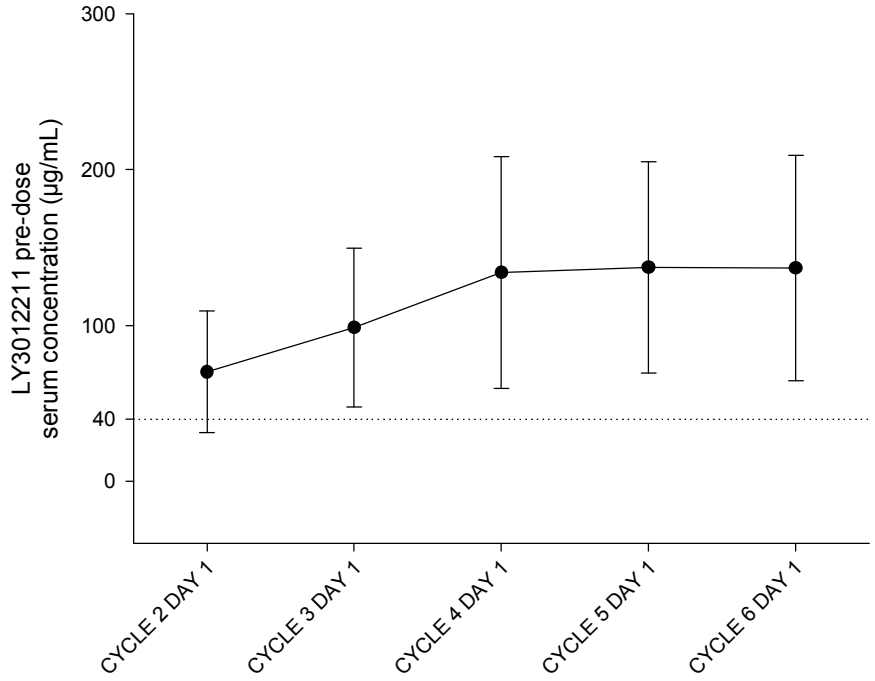
2.7.6.10.2.4　薬物動態

各サイクル（1 サイクル 3 週間）の Day 1 と Day 8 にネシツムマブ 800 mg を投与された被験者 248 例から、経時的な血清中ネシツムマブ濃度データが得られた。また、第 1～第 6 サイクルの Day 1 の投与直前（トラフ検体）、ネシツムマブ最終投与約 30 日後、及び注入に伴う反応が認められた場合に検体を採取した。

各サイクル Day 1 投与前の血清中ネシツムマブ濃度（トラフ濃度）推移を図 2.7.6.10-4 に、記述統計量を表 2.7.6.10-7 に示す。

各サイクル Day 1 投与前のトラフ濃度の幾何平均値は、経時的に増加した。第 6 サイクルの Day 1 投与前のトラフ濃度の幾何平均値は、第 2 サイクルの Day 1 の約 2 倍であった。トラフ濃度には大きなばらつきがみられた［第 1 サイクルを除き、Day 1 投与前のトラフ濃度の幾何変動係数%（CV%）は 68.9%～89.3%］。

第 2～第 6 サイクルの Day 1 及び Day 8 投与前のトラフ濃度の幾何平均値は、マウス異種移植モデルで抗腫瘍活性を示した目標血清中濃度である 40 µg/mL を超えていた。



Source: JFCB CSR; Figure JFCB.7.7.

図 2.7.6.10-4　ネシツムマブ 800 mg を約 60 分かけて静脈内投与したときの各サイクル Day 1 投与前の血清中ネシツムマブ濃度推移（平均値±標準偏差）（JFCB 試験）

表 2.7.6.10-7　ネシツムマブ 800 mg を約 60 分かけて静脈内投与したときの各サイクル Day 1 投与前の血清中ネシツムマブ濃度の記述統計量（JFCB 試験）

	Necitumumab Predose Concentrations (µg/mL)				
	Day 1				
	Cycle 2	Cycle 3	Cycle 4	Cycle 5	Cycle 6
nPK	222	185	159	131	110
Geometric Mean	57.5	80.8	110	115	119
CV% Geometric Mean	84.5	89.3	82.9	81.8	68.9
Minimum	3	2.05	4.8	3.05	3.55
Maximum	272	346.25	437	349	584

Abbreviations: nPK = number of patients with PK data available; CV% = percent coefficient of variation; PK = pharmacokinetics.
Source: JFCB CSR; Table JFCB.7.7.

2.7.6.10.2.5　安全性

2.7.6.10.2.5.1　治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.10-8 に示す。

化学療法（ペメトレキセド＋シスプラチン）の投与サイクル数の中央値は PC+N 群 5.0 サイクル、PC 群 6.0 サイクルであった。ペメトレキセド及びシスプラチンを第 6 サイクル目に投与した被験者の割合は、PC+N 群でそれぞれ 47.4%及び 46.1%、PC 群でそれぞれ 52.9%及び 51.9%であった。

ネシツムマブの曝露状況は、投与サイクル数の中央値が 4.0 サイクル、投与回数の中央値が 8.0 回であった。投与期間の中央値は 14.0 週であった。

表 2.7.6.10-8 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)	13.95	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 (%)	92.90	NA
Pemetrexed		
N	304	312
Median duration of Therapy (weeks)	17.00	18.00
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 (%)	96.35	97.60
Cisplatin		
N	304	312
Median duration of Therapy (weeks)	16.40	17.90
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 (%)	96.20	97.40

Abbreviations: N = number of treated patients; n = number of patients in category; Q = quarter; PC = pemetrexed and cisplatin; PC+N = necitumumab in combination with pemetrexed and cisplatin.
Source: JFCB CSR; Table JFCB.8.1.

2.7.6.10.2.5.2 有害事象

有害事象は以下の事象とした。

- 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有害事象は治験終了まで）に悪化した事象

有害事象の要約を表 2.7.6.10-9 に示す。PC 群との比較を適切に行うため、第 2.7.6.10.2.5.2 項以降に示した一部の表では、PC+N 群に関しては試験期間全体及び化学療法期（最大で第 6 サイクル）の結果を示した。

PC+N 群では PC 群より重篤な有害事象、グレード 3 以上の有害事象、及び死亡に至った有害事象の発現割合が高かった。

表 2.7.6.10-9 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.

治験薬との因果関係を問わない PC+N 群の 5%以上の被験者に発現した有害事象の発現例数及び発現割合を付録表 2.7.6.10-1 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、食欲不振、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 5%以上低い又は発現割合の投与群間の差が 5%未満であった。

治験薬との因果関係が否定できない PC+N 群の 5%以上の被験者に発現した有害事象の発現例数及び発現割合を付録表 2.7.6.10-2 に示す。

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が否定できない有害事象［治験担当医師が治験薬（ネシツムマブ、ペメトレキセド又はシスプラチン）との因果関係が否定できない有害事象］が認められた。

PC+N 群で PC 群より発現割合が 5%以上高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、発疹、下痢、低マグネシウム血症、粘膜の炎症、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥、口内炎、そう痒症、全身性皮疹、結膜炎、及び爪囲炎であった。

その他の有害事象は、いずれも発現割合の投与群間の差が 5%未満であった。

2.7.6.10.2.5.3 死亡、重篤な有害事象、及びその他の重要な有害事象

2.7.6.10.2.5.3.1 死亡に至った有害事象

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を付録表 2.7.6.10-3 に、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付録表 2.7.6.10-4 に示す。

死亡に至った有害事象（主な死因が当該有害事象に起因するかは問わず）は、PC+N 群の 49 例（16.1%）［うち化学療法期 42 例（13.8%）］及び PC 群の 32 例（10.3%）に認められた。

両投与群で最も多く認められた死亡に至った有害事象は非小細胞肺癌であった。

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は PC+N 群の 15 例（4.9%）及び PC 群の 9 例（2.9%）に認められた。

2.7.6.10.2.5.3.2　　重篤な有害事象

PC+N 群の 2%以上の被験者に発現した重篤な有害事象を付録表 2.7.6.10-5 に、治験薬との因果関係を否定できない PC+N 群の 2%以上の被験者に発現した重篤な有害事象を付録表 2.7.6.10-6 に示す。

重篤な有害事象の発現割合は、PC 群よりも PC+N 群の方が高く、PC+N 群の化学療法期と PC 群の比較では、両投与群の発現割合の差は約 4%であった。

PC+N 群の発現割合が PC 群よりも 1%以上高かった重篤な有害事象は、非小細胞肺癌（PC+N 群 7.2%、PC 群 3.2%、以下同順）、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%）、呼吸困難（2.6%、1.0%）、無力症（2.6%、0.6%）、食欲不振（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。

2.7.6.10.2.5.3.3　　その他の重要な有害事象

2.7.6.10.2.5.3.3.1　　投与中止に至った有害事象

PC+N 群の 77 例（25.3%）及び PC 群の 51 例（16.3%）に、治験薬の投与中止に至った有害事象（表 2.7.6.10-1 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を含む）が認められた。

2.7.6.10.2.5.3.3.2　　投与延期又は変更に至った有害事象

PC+N 群の 144 例（47.4%）及び PC 群の 98 例（31.4%）に、いずれかの治験薬の投与延期又は変更に至った有害事象が認められた。

2.7.6.10.2.5.3.3.3　　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

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入れを早期に中止した。データカットオフ時点で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%（44 例）及び 7.4%（23 例）、このうち死亡に至った事象の発現割合はそれぞれ 5.6%（17 例）及び 2.9%（9 例）であった。

臨床データベースに報告された有害事象に基づく、特に注目すべき有害事象としての集計では、静脈血栓塞栓関連事象の発現割合は、それぞれ 13.2%（40 例）及び 8.3%（26 例）、このうち死亡に至った事象の発現割合はそれぞれ 1.0%（3 例）及び 1.3%（4 例）であった。動脈血栓塞栓関連事象の発現割合は、それぞれ 4.3%（13 例）及び 5.8%（18 例）、このうち死亡に至った事象の発現割合はそれぞれ 1.0%（3 例）及び 1.6%（5 例）であった。

好中球減少症（統合語）及び血小板減少症（統合語）の発現割合は両投与群で同程度であった（それぞれ 31.9%及び 32.4%、10.2%及び 9.3%）。皮膚反応関連事象及び低マグネシウム血症関連事象の発現割合は PC+N 群で PC 群より発現割合が高かった（それぞれ 78.0%及び 18.9%、26.6%及び 12.8%）。

2.7.6.10.2.5.4 臨床検査値

2.7.6.10.2.5.4.1 臨床検査値の推移

血液学的検査

血液学的検査に関して、ベースライン以降に 1 回以上の測定値を有するすべての被験者のうち、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 4 への変動が認められた被験者数及び割合を表 2.7.6.10-10 に示す。

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 への好中球数減少が認められた被験者の割合は PC+N 群よりも PC 群の方が高く、グレード 4 への好中球数減少が認められた被験者の割合は PC+N 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（グレード 4 への変動を含む）。

表 2.7.6.10-10 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数（%）（血液学的検査）（安全性解析対象集団 － JFCB 試験）

	PC+N n (%)			PC n (%)		
Hematology Parameter	**Baseline Grade 0-2**	**To Grade 3**	**To Grade 4**	**Baseline Grade 0-2**	**To Grade 3**	**To Grade 4**
Leukocytes, Low[a]	298[b]	34 (11.4)	7 (2.3)	302[b]	34 (11.3)	7 (2.3)
Hemoglobin, Low[a]	298[b]	10 (3.4)	3 (1.0)	302[b]	20 (6.6)	1 (0.3)
Lymphocytes, Low[a]	264[b]	27 (10.2)	8 (3.0)	263[b]	34 (12.9)	5 (1.9)
Platelets, Low[c]	298[b]	4 (1.3)	7 (2.3)	302[b]	5 (1.7)	4 (1.3)
Neutrophils, Low[c]	288[b]	43 (14.9)	17 (5.9)	288[b]	60 (20.8)	11 (3.8)

Abbreviations: N = number of treated patients; 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 one evaluation post-baseline.
[c] Tests graded in single direction (either above or below normal range).
Source: JFCB CSR Table JFCB.8.32.

生化学的検査

本試験で着目した生化学的検査に関して、ベースライン以降に 1 回以上の測定値を有するすべての被験者のうち、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 4 への変動が認められた被験者数及び割合を表 2.7.6.10-11 に示す。

両投与群の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は、ほとんどのパラメータで同様であった。グレード 3 又は 4 へのマグネシウム減少が認められた被験者数は、PC 群よりも PC+N 群の方が多かった。この結果は、「低マグネシウム血症」の有害事象の発現割合が PC+N 群の方が高かったことと一致するものであった（付録表 2.7.6.10-1）。

同様に、PC+N 群の方がグレード 3 又は 4 へのカルシウム減少が認められた被験者数が多く、「低カルシウム血症」の有害事象の発現割合が PC+N 群で高かったことと一致するものであった（付録表 2.7.6.10-1）。

これらの事象が重篤な合併症と関連することを示唆するエビデンスは認められなかった。

表 2.7.6.10-11 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数（%）（血液生化学的検査値）（安全性解析対象集団 － JFCB 試験）

	PC+N n (%)			PC n (%)		
Chemistry Parameter	Baseline Grade 0-2	To Grade 3	To Grade 4	Baseline Grade 0-2	To Grade 3	To Grade 4
Sodium, High[a]	289[c]	0	0	299[c]	0	0
Sodium, Low[a]	286[b]	39 (13.6)	0	295[b]	31 (10.5)	0
Potassium, High[a]	289[c]	11 (3.8)	3 (1.0)	297[c]	8 (2.7)	2 (0.7)
Potassium, Low[a]	289[b]	10 (3.5)	1 (0.3)	298[b]	12 (4.0)	1 (0.3)
Magnesium, High[a]	268[c]	0	0	280[c]	5 (6.3)	0
Magnesium, Low[a]	271[b]	29 (10.7)	17 (6.3)	280[b]	5 (1.8)	8 (2.9)
Calcium, High[a]	283[c]	1 (0.4)	0	294[c]	0	1 (0.3)
Calcium, Low[a]	283[b]	14 (4.9)	8 (2.8)	294[b]	9 (3.1)	3 (1.0)
Creatinine, High[d]	290[c]	2 (0.7)	0	300[c]	1 (0.3)	0
Bilirubin, High[d]	287[c]	0	0	297[c]	0	0
ALT, High[d]	288[c]	3 (1.0)	1 (0.3)	298[c]	2 (0.7)	1 (0.3)
AST, High[d]	287[c]	3 (1.0)	1 (0.3)	297[c]	1 (0.3)	1 (0.3)
Urate, High[d]	272[c]	0	2 (0.7)	286[c]	0	5 (1.7)

Abbreviations: N = number of treated patients; 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 one evaluation post-baseline.
[c] Includes patients with Grade 0-2, low, and missing values at baseline and at least one evaluation post-baseline.
[d] Tests graded in single direction (either above or below normal range).
Source: JFCB CSR; Table JFCB.8.33.

2.7.6.10.2.5.4.2 個々の臨床的に問題となる臨床検査値異常

臨床的に問題となる臨床検査値異常は有害事象として記録された。

2.7.6.10.2.5.5 バイタルサイン及びその他の安全性評価項目

凝固系プロファイルには、臨床的に重要な変化はみられなかった。

両投与群の ECOG PS 及び体重の変化の傾向に明らかな差は認められなかった。

身体所見の異常に関する主な投与群間の差として、PC 群に比べて、PC+N 群の投与終了時の皮膚異常の発現割合が明らかに高かった（PC+N 群 53.9%、PC 群 17.7%）。この結果は、本試験の他の安全性所見と一致するものであった。治療終了時に全身状態、頭頸部／眼・耳鼻、呼吸器及び筋骨格系の各カテゴリーの異常が認められた被験者は、いずれも PC 群の方がやや多かった。

臨床的に問題となる異常を含む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。

2.7.6.10.2.5.6　免疫原性

PC+N 群で抗ネシツムマブ抗体（ADA）反応が認められた被験者の割合を評価した。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、290 例中 27 例（9.3%）に ADA が検出された。

試験期間全体では、ADA を分析した 301 例中 37 例（12.3%）に試験期間中のいずれかの時点で ADA が検出され、ベースライン後では 13 例（5.7%）にの ADA が検出された。これらの 13 例全例が一過性の陽性（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、持続的な陽性（連続する 2 回以上の時点の検体が陽性）を示した被験者はいなかった。

試験期間全体で Treatment-emergent ADA（TE-ADA）が 9 例（3.9%）に検出されたが、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を評価しなかった。

2.7.6.10.3　結論

- 本試験では、進行性の扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌に対する化学療法（ペメトレキセド＋シスプラチン）へのネシツムマブの追加投与による、化学療法（ペメトレキセド＋シスプラチン）と比較した全生存期間の延長は認められなかった。
- EQ-5D 及び LCSS により測定した健康状態について、PC+N 群と PC 群との間に着目すべき差は認められなかった。
- 安全性解析の結果、化学療法（ペメトレキセド＋シスプラチン）へのネシツムマブの追加投与は、血栓塞栓関連事象、発疹、低マグネシウム血症、無力症、嘔吐及び呼吸困難を除いて、グレード 3 以上の有害事象の意味のある増加を伴わないことが示唆された。
- 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 群の重篤な血栓塞栓関連事象（特に致死的な事象）の発現割合が PC 群より高かったため、IDMC の勧告に従い、治験依頼者は被験者の組入れを早期に中止した。被験者の組入れを早期に中止し、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、最終解析による結果の考察には限界があると考えられる。