

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤

ヒト型抗EGFR^{注1)}モノクローナル抗体
ネシツムマブ（遺伝子組換え）注射液

ポートラーザ[®]点滴静注液 800mg

Portrazza[®] Injection

注1) EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor（上皮細胞増殖因子受容体）

剤形	注射液
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 ^{注2)} 注2) 注意-医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	ポートラーザ点滴静注液 800mg: 1バイアル (50mL) 中ネシツムマブ（遺伝子組換え）800mg 含有
一般名	和名: ネシツムマブ（遺伝子組換え）(JAN) 洋名: Necitumumab (Genetical Recombination) (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日: 2019年6月18日 薬価基準収載年月日: 2019年11月19日 販売開始年月日: 2019年11月22日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元: 日本化薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本化薬株式会社 医薬品情報センター TEL 0120-505-282（フリーダイヤル）FAX 050-3730-9238 日本化薬 医療関係者向け情報サイト https://mink.nipponkayaku.co.jp/

本IFは2021年5月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

— 日本病院薬剤師会 —

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、
「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 2
3. 製品の製剤学的特性 3
4. 適正使用に関して周知すべき特性 3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 3
6. RMPの概要 4

II. 名称に関する項目

1. 販売名 5
2. 一般名 5
3. 構造式又は示性式 5
4. 分子式及び分子量 6
5. 化学名（命名法）又は本質 6
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 6

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 7
2. 有効成分の各種条件下における安定性 7
3. 有効成分の確認試験法、定量法 7

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 8
2. 製剤の組成 8
3. 添付溶解液の組成及び容量 8
4. 力価 8
5. 混入する可能性のある夾雑物 8
6. 製剤の各種条件下における安定性 9
7. 調製法及び溶解後の安定性 9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 9
9. 溶出性 9
10. 容器・包装 9
11. 別途提供される資材類 10
12. その他 10

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 11
2. 効能又は効果に関連する注意 11
3. 用法及び用量 11
4. 用法及び用量に関連する注意 12
5. 臨床成績 13

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 30
2. 薬理作用 30

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移 34
2. 薬物速度論的パラメータ 36
3. 母集団（ポピュレーション）解析 37
4. 吸収 38
5. 分布 38
6. 代謝 38
7. 排泄 39
8. トランスポーターに関する情報 39
9. 透析等による除去率 39
10. 特定の背景を有する患者 39
11. その他 39

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由 40
2. 禁忌内容とその理由 40
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 40
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 40
5. 重要な基本的注意とその理由 40
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 41
7. 相互作用 42
8. 副作用 43
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 51
10. 過量投与 51
11. 適用上の注意 51
12. その他の注意 52

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 53
2. 毒性試験 53

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 55
2. 有効期間 55
3. 包装状態での貯法 55
4. 取扱い上の注意 55
5. 患者向け資材 55
6. 同一成分・同効薬 55
7. 国際誕生年月日 55
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 55
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 55
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 55
11. 再審査期間 56
12. 投薬期間制限に関する情報 56
13. 各種コード 56
14. 保険給付上の注意 56

XI. 文献

1. 引用文献 57
2. その他の参考文献 57

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 58
2. 海外における臨床支援情報 59

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 62
2. その他の関連資料 62

略語一覧

略語	用	語
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体 (抗ネシツムマブ抗体)
ADCC	antibody-dependent cell cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ADR	Adverse Drug Reaction	薬物有害反応
AIDS	acquired immunodeficiency syndrome	後天性免疫不全症候群
AJCC	American Joint Committee on Cancer	米国がん合同委員会
ANC	absolute neutrophil cell count	好中球絶対数
AUC	area under the curve	血中濃度-時間曲線下面積
CCDS	Company Core Data Sheet	企業中核データシート
CDDP	cisplatin	シスプラチン
C_{max}	maximum concentration	最高血清中濃度
CR	complete response	完全奏効
CrCl	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
Css, ave	Average steady-state concentration	定常状態における平均血清中濃度
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
EC ₅₀	50% effective concentration	50%有効濃度
ECG	electrocardiogram	心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
EGF	Epidermal Growth Factor	上皮成長因子
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor	上皮成長因子受容体
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay	酵素結合免疫吸着測定法
EU	European Union	欧州連合
FAS	Full Analysis Set	最大の解析集団
FITC	fluorescein isothiocyanate	フルオレセインイソチオシアネート
5-FU	fluorouracil	5-フルオロウラシル
GC	gemcitabine + cisplatin	化学療法 (ゲムシタビン+シスプラチン)
GC+N	gemcitabine + cisplatin + necitumumab	ネシツムマブと化学療法 (GC) の併用療法
GEM	gemcitabine	ゲムシタビン
GFP	green fluorescence protein	緑色蛍光タンパク質
HBsAb	hepatitis B surface antibody	抗B型肝炎表面抗体
HBsAg	hepatitis B surface antigen	B型肝炎表面抗原
HBV DNA	hepatitis B virus DNA	B型肝炎デオキシリボ核酸

略語	用語	
HCVAb	hepatitis C virus antibody	B型肝炎又はC型肝炎抗体
HIV	human immuno-deficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HR	hazard ratio	ハザード比
IC ₅₀	half maximal (50%) inhibitory con-centration	50%阻害濃度
IgG1	Immunoglobulin G1	免疫グロブリン G1
ITT	intention to treat analysis	無作為割付されたすべての被験者
Kd	dissociation constant	解離定数
mFOLFOX-6	modified 5-Fluorouracil + FOLinic acid +OX-aliplatin	modified 5-フルオロウラシル+フォリン酸+オキサリプラチン化学療法
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像
MTD	maximal tolerated dose	最大耐量
NA	not available	評価せず
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NE	not evaluable	評価不能
NOAEL	no-observed adverse effect level	無毒性量
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
OS	overall survival	全生存期間
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核細胞
PC	pemetrexed + cisplatin	化学療法 (ペメトレキセド+シスプラチン)
PC+N	pemetrexed + cisplatin + necitumumab	ネシツムマブと化学療法 (PC) の併用療法
PD	progressive disease	疾患進行
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	パフォーマンスステータス
QTc	corrected QT	補正 QT 間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のためのガイドライン
SD	stable disease	安定
SQ-NSCLC	Squamous- non-small cell lung cancer	扁平上皮非小細胞肺癌
t _{1/2}	elimination half-life	半減期
%T/C	—	対照群 (C) に対する被験薬群 (T) の腫瘍体積比
TC	paclitaxel + carboplatin	化学療法 (パクリタキセル+カルボプラチン)
TC+N	paclitaxel + carboplatin + necitumumab	ネシツムマブと化学療法 (TC) の併用療法

略語	用語	
TE-ADA	treatment-emergent ADA	治療中に発現した ADA
ULN	upper limit of normal	基準範囲上限
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ポートラーザ [一般名：ネシツムマブ (遺伝子組換え)] (本剤) は、ImClone Systems 社により創製された、ヒト上皮成長因子受容体 (EGFR) ※¹ に対する遺伝子組換えヒト免疫グロブリン G1 (IgG1) ※² モノクローナル抗体である。

本剤は、ヒト EGFR ファミリーの EGFR (HER1) に結合し、EGFR を介したシグナル伝達を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられる。

本剤の臨床開発は、外国人進行固形癌患者を対象とした第 I 相試験 (JFCE 試験) から開始され、最大耐量 (MTD) は 800mg/週投与又は 800mg/2 週投与であることが示された。その後、外国人肺扁平上皮癌患者を対象に第 III 相試験 (SQUIRE 試験) が実施された。その結果、主要評価項目である全生存期間において、本剤とゲムシタビン+シスプラチンの併用群はゲムシタビン+シスプラチン群と比較して統計学的に有意な延長が認められた。

これらの試験成績にもとづき Eli Lilly and Company は、米国及び EU でそれぞれ 2014 年 12 月及び 2014 年 11 月に本剤の承認申請を行い、米国では 2015 年 11 月にゲムシタビンとシスプラチンとの併用において、転移を有する肺扁平上皮癌患者に対する一次治療を適応として、EU では 2016 年 2 月ゲムシタビンとシスプラチンとの併用において化学療法未治療の局所進行又は転移を有する EGFR 陽性肺扁平上皮癌を適応として承認された。

国内では、進行固形癌患者を対象とした第 I 相試験 (JFCA 試験) が実施され、本剤を 3 週間ごと (day 1 及び day 8) に投与したときの 800mg までの忍容性が確認された。その後、肺扁平上皮癌患者を対象に国内第 I b/II 相試験 (JFCM 試験) が実施された。その結果、第 II 相パートの主要評価項目である全生存期間において、本剤とゲムシタビン+シスプラチンの併用群はゲムシタビン+シスプラチン群と比較して延長が認められた。

日本イーライリリー株式会社は、これらの試験成績にもとづき 2018 年 6 月に日本での本剤の承認申請を行い、2019 年 6 月に「切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌」の適応で承認を取得した。

2019 年 8 月、日本化薬株式会社は、本剤の日本国内における製造販売承認を日本イーライリリー社より承継し、発売後の販売と情報提供ならびに安全性情報の収集活動を担当する。

※1: Epidermal Growth Factor Receptor

※2: Immunoglobulin G1

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、EGFR に対する遺伝子組換えヒト免疫グロブリン G1 (IgG1) モノクローナル抗体である。
(「II. 名称に関する項目」の項参照)
- (2) 本剤は、EGFR に対する抗体であり、EGFR に結合し、EGFR を介したシグナル伝達を阻害すること等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられる (*in vitro*)。
(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- (3) ヒト肺扁平上皮癌由来の細胞株 (NCI-H226, NCI-H2170) を用いた異種移植マウスモデルにおいて、本剤はゲムシタビン及びシスプラチンの腫瘍増殖抑制作用を増強した (マウス)。
(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- (4) 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の肺扁平上皮癌患者を対象とするゲムシタビン・シスプラチン (GC) と本剤 (N) の併用療法 (GC+N) を GC と比較した国内第 I b/II 相試験 (JFCM 試験) の第 II 相パートにおいて、主要評価項目である全生存期間の中央値は GC+N 群 14.9 ヶ月、GC 群 10.8 ヶ月であった (ハザード比 0.656)。
(「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照)
- (5) 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の肺扁平上皮癌患者を対象とする GC+N を GC と比較した外国第 III 相試験 (SQUIRE 試験) において、主要評価項目である全生存期間の有意な延長が認められた。全生存期間の中央値は GC+N 群 11.5 ヶ月、GC 群 9.9 ヶ月であった (ハザード比 0.842、95%信頼区間: 0.736-0.962、 $p=0.0120$ 、層別 log-rank 検定)
(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)
- (6) 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の肺扁平上皮癌患者を対象とした GC+N 投与による無作為化非盲検国内第 I b/II 相試験 (JFCM 試験) において、本剤が投与された安全性解析対象 90 例に認められた主な副作用は、皮膚障害 (95.6%) [ざ瘡様皮膚炎 (78.9%)、皮膚乾燥 (52.2%)、爪囲炎 (48.9%)、そう痒 (7.8%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (6.7%)、皮膚亀裂 (5.6%)]、口内炎 (31.1%)、体重減少 (5.6%)、発熱 (4.4%)、嘔吐 (2.2%) 等であった。(承認時)
(「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照)
- (7) 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の肺扁平上皮癌患者を対象とした GC+N 投与による無作為化非盲検外国第 III 相試験 (SQUIRE 試験) において、本剤が投与された安全性解析対象 538 例に認められた主な副作用は、皮膚障害 (75.7%) [ざ瘡様皮膚炎 (15.1%)、皮膚乾燥 (5.9%)、爪囲炎 (5.8%)、そう痒 (5.6%)、皮膚亀裂 (4.5%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (1.5%)]、嘔吐 (8.4%)、口内炎 (6.5%)、体重減少 (3.3%)、発熱 (3.0%) 等であった。(承認時)
(「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照)

(8) 重大な副作用として、動脈血栓塞栓症 (2.5%)、静脈血栓塞栓症 (5.4%)、Infusion reaction (1.1%)、低マグネシウム血症 (26.4%)、間質性肺疾患 (0.6%)、重度の皮膚障害 (8.3%^注)、発熱性好中球減少症 (0.8%)、重度の下痢 (1.1%^注)、出血 (5.1%) が報告されている。

注) 有害事象共通用語規準 (Ver. 3.0) のグレード3以上の副作用

(安全性情報については、添付文書の副作用の項及び臨床成績の項を参照)

(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

特になし

4. 適正使用に関して
周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	「I. 6. RMPの概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	有	医療関係者向け資材： ポートルーザ投与に際してご注意 いただきたいこと (「XIII. 備考」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・
使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

なお、本剤の「医薬品リスク管理計画」は下記 URL に公表されている。

医薬品医療機器情報提供ホームページ

「RMP 提出品目一覧」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html>

(2) 流通・使用上の制
限事項

該当しない

I. 概要に関する項目

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画（RMP）の概要（2021年5月25日提出）

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> ・動脈血栓塞栓症 ・静脈血栓塞栓症 ・Infusion Reaction ・低マグネシウム血症 ・間質性肺疾患 ・重度の皮膚障害 	<ul style="list-style-type: none"> ・発熱性好中球減少症 ・重度の下痢 ・出血 ・胚・胎児毒性 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動： <ul style="list-style-type: none"> ・自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の情報の収集、評価、当局報告
追加の医薬品安全性監視活動： <ul style="list-style-type: none"> ・製造販売後データベース調査〔動脈血栓塞栓症〕 ・製造販売後データベース調査〔静脈血栓塞栓症〕 ・製造販売後データベース調査〔低マグネシウム血症〕
有効性に関する調査・試験の計画
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動： <ul style="list-style-type: none"> ・添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動： <ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け資材（ポータルラザ投与に際してご注意いただきたいこと）の作成及び配布

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和名	ポートラーザ®点滴静注液 800mg
(2) 洋名	Portrazza® Injection
(3) 名称の由来	特になし
2. 一般名	
(1) 和名 (命名法)	ネシツムマブ (遺伝子組換え) (JAN)
(2) 洋名 (命名法)	Necitumumab (Genetical Recombination) (JAN) necitumumab (INN)
(3) ステム (stem)	ヒト型モノクローナル抗体: -umab
3. 構造式又は示性式	451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ1 鎖) 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質
	L 鎖
	EIVMTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQKP GQAPRLLIYD ASNRATGIPA RFSGSGSGTD FTLTISSLEP EDFAVYYCHQ YGSTPLTFGG GTKAEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC
	H 鎖
	QVQLQESGPG LVKPSQTLISL TCTVSGGSIS SGDYYSWIR QPPGKGLEWI GYIYYSGSTD YNPSLKSRTV MSVDTSKNQF SLKVNSVTAA DTAVYYCARV SIFGVGTFDY WGQGTLLTVS SASTKGPSVL PLAPSSKSTS GGTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ TYICNVNHKP SNTKVDKRV EPKSCDKTHTC PPCAPELLG GPSVFLFPPK PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY NSTYRVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKT I SKAKGQPREP QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFIYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTPP VLDSGDSFLL YSKLTVDKSR WQGGNVFSCS VMHEALHNHY TQKLSLSLSPG K

Ⅱ. 名称に関する項目

- | | |
|---------------------|--|
| 4. 分子式及び分子量 | 分子式： $C_{6436}H_{9952}N_{1700}O_{2020}S_{42}$ （タンパク質部分、4本鎖）
H鎖： $C_{2199}H_{3399}N_{575}O_{678}S_{15}$
L鎖： $C_{1019}H_{1581}N_{275}O_{332}S_6$
分子量：約 148,000 |
| 5. 化学名（命名法）
又は本質 | ネシツムマブは、ヒト上皮成長因子受容体に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。ネシツムマブは、マウスミエローマ（NS0）細胞により産生される。ネシツムマブは、451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ γ 1 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 148,000）である。 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 治験番号：LY3012211、IMC-11F8 |

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状 無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液
- (2) 溶解性 該当しない
- (3) 吸湿性 該当しない
- (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 該当しない
- (5) 酸塩基解離定数 該当しない
- (6) 分配係数 該当しない
- (7) その他の主な示性値 pH：5.7～6.3

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	2～8℃	フレキシブル バッグ	24ヵ月	変化なし※
加速試験	23～27℃ 55～65%RH	フレキシブル バッグ	12ヵ月	分解物の増加が認められた
苛酷試験	38～42℃	フレキシブル バッグ	6ヵ月	分解物の増加が認められた

※規格値内での変動を示す。

測定項目：性状、確認試験、電荷不均一性試験、純度試験、力価、タンパク質含量等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- ①イオン交換クロマトグラフィー：標準物質と主ピークの保持時間が一致する。
- ②細胞ベースアッセイ：標準物質と用量反応曲線が類似する。
- ③ペプチドマップ法：標準物質と同一の保持時間に同様のピークを認める。

定量法（タンパク質含量）

紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

- (1) 剤形の区別 注射剤（溶液）
- (2) 製剤の外観及び性状 無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液
- (3) 識別コード 該当しない
- (4) 製剤の物性
pH：5.7～6.3
浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約1
比重（16mg/mL）：1.013（25℃）
- (5) その他 該当資料なし

2. 製剤の組成

- (1) 有効成分（活性成分）
の含量及び添加剤

容量（1バイアル）	50mL	
成分・含量 （1バイアル中）	ネシツムマブ（遺伝子組換え） 800mg	
	添加物	クエン酸ナトリウム水和物 127.5mg
無水クエン酸 12.8mg		
グリシン 499.2mg		
塩化ナトリウム 116.9mg		
D-マンニトール 455.5mg		
ポリソルベート 80 5.0mg		

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

- (2) 電解質等の濃度 該当しない
- (3) 熱量 該当しない
3. 添付溶解液の組成及び容量 該当しない
4. 力価 該当しない
5. 混入する可能性のある夾雑物 切断体、凝集体等

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	2～8℃	36 ヶ月	ガラス製バイアル クロブチルゴム栓 フリップトップ キャップ付き アルミニウムシール	変化なし※
加速試験	23～27℃	12 ヶ月		分解物の増加が認められた
苛酷試験	温度	38～42℃		6 ヶ月
	凍結融解試験	長期保存試験(2～8℃)において保存した製剤を製造後6～9ヵ月の間に、-22～-18℃で3日間保存後、23～27℃で3日間保存する温度サイクルを3回繰り返した後、2～8℃で製造後36ヵ月まで保存		変化なし※
	光安定性試験	積算照度 120 万 lux・hr 以上及び総近紫外放射エネルギー 200W・hr/m ² 以上	・直接包装（ラベルを貼付していない一次容器）	分解物の増加が認められた
・中間包装（ラベルを貼付した一次容器）			分解物の増加が認められた	
・二次包装（ラベルを貼付した一次容器を紙箱に入れたもの）			変化なし※	

※規格値内での変動を示す。

測定項目：性状、確認試験、電荷不均一性試験、純度試験、力価、タンパク質含量等

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法

本剤及び調製した注射液を凍結又は振とうさせないこと。

調製後は、速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合、冷蔵保存（2～8℃）では24時間以内、室温保存（30℃以下）では4時間以内に投与を開始すること。

（「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照）

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

（「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照）

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

800mg [1 バイアル]

IV. 製剤に関する項目

(3) 予備容量	該当しない
(4) 容器の材質	バイアル：ガラス ゴム栓：クロロブチルゴム シール：フリップトップキャップ付きアルミニウムシール (フリップトップキャップ：ポリプロピレン)
11. 別途提供される資材類	該当しない
12. その他	該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能・効果に関連する注意

5.1 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.2 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17. 1. 1、17. 1. 2 参照]

【解説】

効能・効果

本剤の効能・効果は、国内外で実施された臨床試験結果に基づき設定した。そのうち、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の肺扁平上皮癌患者を対象に実施した、外国第Ⅲ相試験である SQUIRE 試験及び国内第 I b/Ⅱ相試験である JFCM 試験の成績を主要な臨床試験成績として設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

ゲムシタビン及びシスプラチンとの併用において、通常、成人にはネシツムマブ（遺伝子組換え）として1回 800mg をおよそ 60 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 2 週連続し、3 週目は休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

海外において、外国人進行固形癌患者を対象とした、用量漸増、第 I 相試験（JFCE 試験）が実施され、ネシツムマブの最大耐量（MTD）は 800mg の週 1 回投与又は 2 週間に 1 回投与であることが示された。また、JFCE 試験の薬物動態データを用いた、探索的なシミュレーションを実施し、非小細胞肺癌の標準的な化学療法の用法である 3 週間コースの Day 1 及び Day 8 にネシツムマブ 600mg 又は 800mg を投与したときの血清中ネシツムマブのトラフ濃度を予測した。その結果、ネシツムマブ 800mg を投与したときに、血清中ネシツムマブのトラフ濃度が腫瘍異種移植モデルで抗腫瘍活性を示した 40 μ g/mL を上回ることが示唆された。さらに、JFCE 試験の結果から、ネシツムマブのクリアランスと体重との明らかな関連は認められず、ネシツムマブを固定用量（体重で補正しない用量）で投与することは妥当であると考えられた。これらの結果に基づき、肺扁平上皮癌患者を対象とした外国第Ⅲ相試験である SQUIRE 試験では、1 コースを 3 週間とし、ネシツムマブ 800mg を Day 1 及び Day 8 に化学療法（ゲムシタビン+シスプラチン：GC）との併用で静脈内投与することとした。その結果、ネシツムマブ（N）と GC の併用（GC+N）群で GC 群より全生存期間の延長が認められ、臨床上管理可能な安全性プロファイルが示された。

国内では進行固形癌患者を対象とした第 I 相試験（JFCA 試験）を実施し、ネシツムマブ 800mg を 2 週間ごとに、又は 3 週間ごとの Day 1 及び Day 8 に投与したときの忍容性が確認された。肺扁平上皮癌患者を対象とした第 I b/Ⅱ相試験（JFCM 試験）は第 I b 相パートと第Ⅱ相パートで構成され、第 I b 相パートで GC+N の忍容性の評価と第Ⅱ相パートで使用するゲムシタビンの用量が決定された。第Ⅱ相パートの

V. 治療に関する項目

GC+N 群では、1 コースを 3 週間とし、ネシツムマブ 800mg を Day 1 及び Day 8 に GC との併用で静脈内投与した。その結果、GC+N 群は GC 群より全生存期間を延長し、臨床管理可能な安全性プロファイルが示された。

また、国内第 I 相試験 (JFCA 試験)、外国第 II 相試験 (JFCI 試験、JFCJ 試験)、外国第 III 相試験 (JFCB 試験、SQUIRE 試験) の合計 5 試験のデータを併合した母集団薬物動態解析 (JFCC-PopPK 解析) の結果、体重はネシツムマブの薬物動態に有意な影響を与えることが示唆されたが、シミュレーションの結果、ネシツムマブを固定用量で投与した場合と体重換算した用量で投与した場合で曝露量 [定常状態における平均血清中ネシツムマブ濃度 (Css, ave)] のばらつきに大きな違いは認められなかった。

さらに、JFCC-PopPK 解析で使用したデータに外国第 II 相試験 (JFCK 試験) 及び国内第 I b/II 相試験 (JFCM 試験) のデータを併合した母集団薬物動態解析 (JFCM-PopPK 解析) の結果、日本人患者と外国人患者の薬物動態に大きな違いはなく、日本人の推奨用法・用量を欧米で承認されている用法・用量と同様に設定することは妥当であると考えられた。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法・用量に関連する注意

本剤投与により有害事象が発現した場合には、以下の基準を参考に本剤を休薬・減量又は中止すること。

副作用	程度 ^{注1)}	処置
Infusion reaction	グレード 1	投与速度を 50%減速 ^{注2)} する。
	グレード 2	グレード 1 以下に回復するまで中断する。再開する場合は、投与速度を 50%減速 ^{注2)} する。
	グレード 3 又は 4	直ちに投与を中止し、再投与しない。
皮膚障害	グレード 3	休薬する。 ● 6 週間以内にグレード 2 以下に回復した場合、400mg に減量して再開する。 ①再開後、1 コースの間グレード 3 以上の症状が発現しなければ、600mg に増量してもよい。600mg に増量後、1 コースの間グレード 3 以上の症状が発現しなければ、800mg に増量してもよい。 ②再開後、400mg でグレード 3 以上の症状が発現する、又は忍容性に問題がある場合は、投与を中止し、再投与しない。 ● 6 週間以内にグレード 2 以下に回復しなかった場合は、投与を中止し、再投与しない。
	グレード 3 の硬結又は線維化	直ちに投与を中止し、再投与しない。
	グレード 4	直ちに投与を中止し、再投与しない。
低マグネシウム血症	グレード 3 又は 4	グレード 2 以下に回復するまで休薬する。

上記以外の副作用	グレード3 又は4	<p>休薬する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 6週間以内にグレード2以下に回復した場合、600mgに減量して再開する。 ①600mgでグレード3又は4の症状が発現する場合は、400mgに減量する。 ②400mgでグレード3又は4の症状が発現する場合は、投与を中止し、再投与しない。 ● 6週間以内にグレード2以下に回復しなかった場合は、投与を中止し、再投与しない。
----------	--------------	---

注1) グレードは有害事象共通用語規準 (Ver. 3.0) に準じる。

注2) 減速した場合は、その後のすべての投与においても減速した投与速度で投与することが望ましい。また、投与時間は2時間を超えないこと。

【解説】

臨床試験の実施計画、CCDS (企業中核データシート: Company Core Data Sheet) 及び米国並びに欧州連合 (EU) の添付文書の記載を参考に設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

◎ : 評価資料 ○ : 参考資料

試験名	phase (実施地域)	対象	登録例数	評価資料/ 参考資料	概要/投与方法
JFCA	第I相 (国内)	進行 固形癌	15例	◎	<p>被験者間用量漸増、非対照試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ・コホート1:ネシツムマブ 600mgを3週間ごとのDay 1及びDay 8に投与 (6週間コース) ・コホート2:ネシツムマブ 800mgを2週間ごとに投与 (6週間コース) ・コホート3:ネシツムマブ 800mgを3週間ごとのDay 1及びDay 8に投与 (6週間コース) <p>PD 又は他の中止基準に抵触するまでネシツムマブ投与 (6週間コース) を継続</p>
JFCM	第I b/ II相 (国内)	SQ- NSCLC	第I b相パート : 9例 第II相パート GC+N群 : 91例 GC群 : 92例	◎	<p>第I b相パート : GCとネシツムマブ併用投与 (GC+N) における忍容性の検討及び第II相パートでの推奨用量の決定</p> <p>第II相パート : GCとGC+Nの非盲検無作為化比較試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ・(GC+N群のみ) ネシツムマブ 800mgを3週間コースのDay 1及びDay 8に投与 ・ゲムシタビン 1250mg/m² (第I b相パートでは1000又は1250mg/m²)を3週間コースのDay 1及びDay 8に投与 ・シスプラチン 75mg/m²を3週間コースのDay 1に投与 <p>両投与群共通 : 化学療法 (GC) は最大4コースとし、PD 又は他の中止基準に該当するまで投与を継続 GC+N群 : 化学療法終了後、SD以上の抗腫瘍効果がみられた被験者は、PD 又は他の中止基準に該当するまでネシツムマブ投与 (3週間コース) を継続</p>

V. 治療に関する項目

試験名	phase (実施 地域)	対象	登録例数	評価資料/ 参考資料	概要/投与方法
JFCC (SQUIRE)	第Ⅲ相 (外国)	SQ- NSCLC	GC+N 群 GC 群：548 例	◎	GC と GC にネシツムマブ併用投与 (GC+N) の非盲検無作為化比較試験 <ul style="list-style-type: none"> ・ (GC+N 群のみ) ネシツムマブ 800mg を 3 週間コースの Day 1 及び Day 8 に投与 ・ ゲムシタピン 1250mg/m² を 3 週間コースの Day 1 及び Day 8 に投与 ・ シスプラチン 75mg/m² を 3 週間コースの Day 1 に投与 両投与群共通：化学療法 (GC) は最大 6 コースとし、PD 又は他の中止基準に該当するまで投与を継続 GC+N 群；化学療法終了後、SD 以上の抗腫瘍効果がみられた被験者は、PD 又は他の中止基準に該当するまでネシツムマブ投与 (3 週間コース) を継続
JFCE	第Ⅰ相 (外国)	進行 固形癌	60 例 A 群：29 例 B 群：31 例	○	被験者間用量漸増、ネシツムマブ単独投与試験 <ul style="list-style-type: none"> ・ A 群：ネシツムマブ 100、200、400、600、800 又は 1000mg を週 1 回投与 (6 週間コース) ・ B 群：ネシツムマブ 100、200、400、600、800 又は 1000mg を 2 週間ごとに投与 (6 週間コース) PD 又は他の中止基準に抵触するまで投与 (6 週間コース) を継続
JFCI	第Ⅱ相 (外国)	進行 固形癌	78 例	○	ネシツムマブ単独投与試験 (QTc に及ぼす影響を検討) <ul style="list-style-type: none"> ・ ネシツムマブ 800mg を週 1 回投与 PD 又は他の中止基準に該当するまで投与 (6 週間コース) を継続
JFCJ	第Ⅱ相 (外国)	進行 固形癌	37 例 コホート 1：20 例 (プロセス C 製剤) コホート 2：17 例 (プロセス D 製剤)	○	GC とネシツムマブ併用投与 (GC+N) の非対照試験 (薬物相互作用を検討) 【薬物動態評価期】 <ul style="list-style-type: none"> ・ ネシツムマブ 800mg を 3 週間コースの Day 3 に投与 ・ ゲムシタピン 1250mg/m² を 3 週間コースの Day 1 に投与 ・ シスプラチン 75mg/m² を 3 週間コースの Day 1 に投与 【併用投与期】 <ul style="list-style-type: none"> ・ ネシツムマブ 800mg を 3 週間コースの Day1 及び Day 8 に投与 ・ ゲムシタピン 1250mg/m² を 3 週間コースの Day 1 及び Day 8 に投与 ・ シスプラチン 75mg/m² を 3 週間コースの Day 1 に投与 化学療法 (GC) は最大 6 コースとし、PD 又は他の中止基準に該当するまで投与を継続 SD 以上の抗腫瘍効果がみられた被験者は、PD 又は他の中止基準に該当するまでネシツムマブ投与 (3 週間コース) を継続

V. 治療に関する項目

試験名	phase (実施 地域)	対象	登録例数	評価資料/ 参考資料	概要/投与方法
JFCD	第Ⅱ相 (外国)	転移性 結腸・ 直腸癌	44 例	○	<p>mFOLFOX-6 とネシツムマブ併用投与の非対照試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ネシツムマブ 800mg を 2 週間コースの Day 1 に投与 <p>mFOLFOX-6 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ・オキサリプラチン 85mg/m² を 2 週間コースの Day 1 に投与 ・フオリン酸 400mg/m² を 2 週間コースの Day 1 に投与 ・5-FU 400mg/m² を 2 週間コースの Day 1 にボーラス投与 ・5-FU 2400mg/m² を 2 週間コースの Day 1 から 46 時間かけて持続点滴静注 <p>PD 又は他の中止基準に該当するまで投与 (2 週間コース) を継続</p>
JFCK	第Ⅱ相 (外国)	SQ- NSCLC	61 例	○	<p>GC とネシツムマブ併用投与 (GC+N) の非対照試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ネシツムマブ 800mg を 3 週間コースの Day 1 及び Day 8 に投与 ・ゲムシタピン 1250mg/m² を 3 週間コースの Day 1 及び Day 8 に投与 ・シスプラチン 75mg/m² を 3 週間コースの Day 1 に投与 <p>化学療法 (GC) は最大 6 コースとし、PD 又は他の中止基準に該当するまで投与を継続</p> <p>化学療法終了後、SD 以上の抗腫瘍効果がみられた被験者は、PD 又は他の中止基準に該当するまでネシツムマブ投与 (3 週間コース) を継続</p>
JFCL	第Ⅱ相 (外国)	SQ- NSCLC	TC+N 群 : 110 例 TC 群 : 57 例	○	<p>TC と TC にネシツムマブ併用投与 (TC+N) の非盲検無作為化比較試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ・(TC+N 群のみ) ネシツムマブ 800mg を 3 週間コースの Day 1 及び Day 8 に投与 ・パクリタキセル 200mg/m² を 3 週間コースの Day 1 に投与 ・カルボプラチン AUC=6 を 3 週間コースの Day 1 に投与 <p>両投与群共通 : 化学療法 (TC) は最大 6 コースとし、PD 又は他の中止基準に該当するまで投与を継続</p> <p>TC+N 群 : 化学療法終了後、SD 以上の抗腫瘍効果がみられた被験者は、PD 又は他の中止基準に該当するまでネシツムマブ投与 (3 週間コース) を継続</p>

V. 治療に関する項目

試験名	phase (実施 地域)	対象	登録例数	評価資料/ 参考資料	概要/投与方法
JFCB (INSPIRE)	第Ⅲ相 (外国)	扁平 上皮癌を 除く 非小細胞 肺癌	PC+N 群：315 例 PC 群：318 例	○	PC と PC にネシツムマブ併用投与 (PC+N) の非盲検無作為化比較試験 ・(PC+N 群のみ) ネシツムマブ 800mg を 3 週間コースの Day 1 及び Day 8 に投与 ・ペメトレキセド 500mg/m ² を 3 週 間コースの Day 1 に投与 ・シスプラチン 75mg/m ² を 3 週間 コースの Day 1 に投与 両投与群共通：化学療法 (PC) は 最大 6 コースとし、PD 又は他の中 止基準に該当するまで投与を継続 PC+N 群：化学療法終了後、SD 以上 の抗腫瘍効果がみられた被験者 は、PD 又は他の中止基準に該当す るまでネシツムマブ投与 (3 週間 コース) を継続

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

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「ゲムシタピン及びシスプラチンとの併用において、通常、成人にはネシツムマブ (遺伝子組換え) として 1 回 800mg をおよそ 60 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 2 週連続し、3 週目は休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

(2) 臨床薬理試験

忍容性試験

①国内第 I 相試験 (JFCA 試験)¹⁾

試験デザイン	単一施設、非盲検、被験者間用量漸増、単群、第 I 相試験
対象	標準治療が無効又は標準治療がない進行固形癌患者 15 例 (コホート 1：3 例、コホート 2：6 例、コホート 3：6 例)
投与方法	コホート 1：ネシツムマブ 600mg を 3 週間ごとの Day 1 及び Day 8 に投与 コホート 2：ネシツムマブ 800mg を 2 週間ごとに投与 コホート 3：ネシツムマブ 800mg を 3 週間ごとの Day 1 及び Day 8 に投与 画像検査による PD 又はその他の中止基準に抵触するまで継続投与した。
結果	<ul style="list-style-type: none"> すべてのコホートで用量制限毒性 (DLT) は認められず、本試験の最大投与量 (ネシツムマブ 800mg 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) では最大耐量 (MTD) には至らなかった。 すべてのコホートで、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 (40 µg/mL) を超えていた。 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 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。 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。治験薬との因果関係を否定できないグレード 3 の皮膚反応 (発疹及び皮膚乾燥) が 1 例に認められた。治験薬との因果関係を問わず、グレード 4 以上の有害事象は認められなかった。 ネシツムマブ 800mg を 2 週間ごとに投与、又は 800mg を 3 週間ごとの Day 1 及び Day 8 に投与の忍容性が国内で確認され、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外国第 I 相試験 (JFCE 試験)²⁾

試験デザイン	多施設共同、非盲検、被験者間用量漸増、2 群、第 I 相試験
対象	標準治療が無効又は標準治療がない進行固形癌患者 60 例 (A 群 29 例、B 群 31 例)
投与方法	ネシツムマブを単回静脈内投与し、投与後 2 週間まで薬物動態評価用試料の頻回採血を行った薬物動態評価期及びその後の投与期の 2 期で構成された。また、1 コースを 6 週間とし、ネシツムマブ 100、200、400、600、800、又は 1000mg を週 1 回静脈内投与した A 群 (1 コースで 6 回投与)、及びネシツムマブ 100、200、400、600、800、又は 1000mg を 2 週間に 1 回静脈内投与した B 群 (1 コースで 3 回投与) の 2 群を設定した。画像検査による PD 又はその他の中止基準に抵触するまで継続投与した。
結果	<ul style="list-style-type: none"> ・ A 群の被験者に用量制限毒性 (DLT) はみられなかった。B 群のネシツムマブ 1000mg 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最大耐量 (MTD) は 800mg と決定した。 ・ 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。 ・ A 群、B 群のトラフ濃度 (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。 ・ 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。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。

V. 治療に関する項目

③QT/QTc 評価試験

外国第Ⅱ相試験 (JFCI 試験)³⁾

試験デザイン	多施設共同、非盲検、非無作為化、第Ⅱ相試験
対象	標準治療が無効又は標準治療がない進行固形癌患者 78 例
投与方法	6 週間を 1 コースとし、ネシツムマブ 800mg を 1 週間に 1 回投与した。
結果 [※]	<ul style="list-style-type: none"> ・本試験において、最大耐量であるネシツムマブ 800mg の 1 週間に 1 回投与 (1 コース 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。 ・ネシツムマブとの因果関係を否定できない主な有害事象は、頭痛 (53.3%)、発疹 (38.7%)、ざ瘡様皮膚炎 (32.0%)、疲労 (28.0%)、悪心 (25.3%)、心電図 QT 延長 (22.7%)、低マグネシウム血症 (22.7%) 及び嘔吐 (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 の事象であり、グレード 3 以上の事象で最も多かったのは、注入に伴う反応 (6.7%) であった。

注) 上記は本剤の承認された効能・効果又は用法・用量と異なる内容を含む。(「1. 効能又は効果」、「3. 用法及び用量」の項を参照)

※QTc 評価集団: 本剤を 1 回以上投与され、投与後 1 時点以上の心電図データの収集を行った被験者 75 例を対象に解析した。

④免疫原性⁴⁾

臨床試験 10 試験^{※1} で本剤が投与され免疫原性データが得られた 1,322 例のうち、167 例 (12.6%) において試験期間中のいずれかの時点で抗薬物抗体 (抗ネシツムマブ抗体: ADA) が検出された。また、中和抗体が検出された被験者は 39 例 (3.0%) であった。

1,322 例中 1,109 例の被験者から、ネシツムマブ投与開始後の免疫原性評価用試料が得られた。1,109 例中 84 例 (7.6%) において投与開始後に ADA が検出され、38 例 (3.4%) に treatment emergent ADA (TE-ADA)^{※2} が検出され、16 例 (1.4%) に中和抗体が検出された。

※1: 「V. 治療に関する項目」の「5. (1) 臨床データパッケージ」を参照。一部承認外の臨床試験も含まれる。

※2: TE-ADA 陽性は、投与開始後の抗体価がベースライン値の 4 倍を超えた場合、もしくはベースラインで抗体が検出されなかった被験者又はベースラインが欠測の被験者で抗体価が 20 倍を超えた場合と定義した。

(3) 用量反応探索試験

国内第 I b/II 相試験 (JFCM 試験) ^{5), 6)}

主要目的	<ul style="list-style-type: none"> 第 I b 相パート 化学療法未治療の切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者 (IV期の SQ-NSCLC[※]) を対象に、初回化学療法としてネシツムマブ (N) を化学療法 (ゲムシタビン+シスプラチン:GC) 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 II 相パートの推奨用量を決定する。 第 II 相パート 化学療法未治療の切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者 (IV期の SQ-NSCLC[※]) 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。 <p>※: 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 (https://cancerstaging.org/references-tools/desktopreferences/pages/default.aspx)</p>
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、第 I b/II 相試験
対象	<p>IV期の SQ-NSCLC 患者</p> <ul style="list-style-type: none"> 第 I b 相パート コホート 1 (ゲムシタビンの用量が 1000mg/m²): 3 例 コホート 2 (ゲムシタビンの用量が 1250mg/m²): 6 例 第 II 相パート 183 例 (GC+N 群: 91 例, GC 群: 92 例)
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 組織診により扁平上皮非小細胞肺癌 (SQ-NSCLC) と診断されている患者 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) 固形がんの治療効果判定のためのガイドライン (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 ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) の PS (Performance Status) が 0 又は 1 である患者 過去に非小細胞肺癌に対する抗癌治療を受けていない患者 (例: 手術、胸部放射線療法、全身化学療法及び標的療法) 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 十分な臓器機能を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> 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、又はクレアチンクリアランス (CrCl) の計算値が 50mL/分を超える (Cockcroft Gault 式など、又は 24 時間蓄尿)。 好中球数$\geq 1.5 \times 10^3 / \mu\text{L}$ ヘモグロビン$\geq 10.0\text{g/dL}$ 血小板数$\geq 100 \times 10^3 / \mu\text{L}$ <p>等</p>

V. 治療に関する項目

<p>主な除外基準</p>	<p>(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</p> <p>(2) 登録（第 I b 相パート）又は割付（第 II 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 ヶ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</p> <p>(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 I b 相パート）又は割付（第 II 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</p> <p>(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 I b 相パート）又は割付（第 II 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</p> <p>(5) 上大静脈症候群を有する患者</p> <p>(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 度]、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</p> <p>(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 150mmHg 以上又は拡張期圧 90mmHg 以上と定義する）</p> <p>(8) インスリン治療を必要とする糖尿病を有する患者</p> <p>(9) 狭心症を有する、又は登録（第 I b 相パート）又は割付（第 II 相パート）前 6 ヶ月以内に心筋梗塞を経験した患者</p> <p>(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</p> <p>(11) B 型肝炎又は C 型肝炎抗体 (hepatitis C virus antibody: HCVAb) の検査結果が陽性である患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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 virus 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 <p>等</p>
---------------	--

<p>投与方法</p>	<p>[投与量及び投与方法]</p> <ul style="list-style-type: none"> 第 I b 相パート <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 30%;"> <p>コホート 1 (3~9 例)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ネシツムマブ 800mg ・ゲムシタビン 1000mg/m² ・シスプラチン 75mg/m² </div> <div style="font-size: 2em;">→</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 30%;"> <p>コホート 2 (6~9 例)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ネシツムマブ 800mg ・ゲムシタビン 1250mg/m² ・シスプラチン 75mg/m² </div> </div> <p>1 コースを 3 週間とし、以下の投与を行った。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ネシツムマブ：Day 1 及び Day 8 に 800mg (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 1000mg/m² (コホート 1) 又は 1250mg/m² (コホート 2) を約 30 分かけて静脈内投与 (最大 4 コース) ・シスプラチン：Day 1 に 75mg/m² を約 120 分かけて静脈内投与 (最大 4 コース) <ul style="list-style-type: none"> 第 II 相パート <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 10%; text-align: center;"> <p>無 作 為 化 割 付</p> </div> <div style="font-size: 2em;">↙</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 40%;"> <p>GC+N 群 (91 例)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ネシツムマブ 800mg ・ゲムシタビン 1250mg/m² ・シスプラチン 75mg/m² <p>ゲムシタビン及びシスプラチンは最大 4 コースまで投与を継続する。 ネシツムマブは PD 又は許容できない毒性が現れるまで継続する。</p> </div> <div style="font-size: 2em;">↘</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 40%;"> <p>GC 群 (92 例)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ゲムシタビン 1250mg/m² ・シスプラチン 75mg/m² <p>ゲムシタビン及びシスプラチンは最大 4 コースまで投与を継続する。</p> </div> </div> <p>1 : 1</p> <p>1 コースを 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 I b 相パートの結果に基づいて決定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ネシツムマブ (GC+N 群のみ)：Day 1 及び Day 8 に 800mg (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 1250mg/m² を約 30 分かけて静脈内投与 (最大 4 コース) ・シスプラチン：Day 1 に 75mg/m² を約 120 分かけて静脈内投与 (最大 4 コース) <p>[投与期間]</p> <ul style="list-style-type: none"> 第 I b 相パート 化学療法 (ゲムシタビン+シスプラチン) を最大 4 コース投与し、ネシツムマブのみ画像検査による PD 又はその他の中止基準に抵触するまで投与継続できることとした。 第 II 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 コース投与した。GC+N 群ではネシツムマブのみ GC の中止又は終了後も画像検査による 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。
<p>評価項目</p>	<p><有効性></p> <p>主要評価項目：全生存期間 (第 II 相パート)</p> <p>副次的評価項目：無増悪生存期間、奏効率、治療成功期間</p> <p><安全性></p> <p>用量制限毒性 (DLT) [第 I b 相パート]、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</p>

V. 治療に関する項目

結果

<有効性>

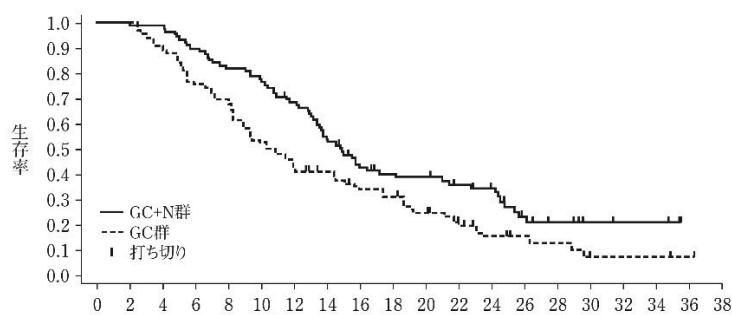
・第Ⅱ相パート

主要評価項目：全生存期間 (OS)

	GC+N 群	GC 群
症例数 ^{※1}	90	91
イベント発現例数	63	74
全生存期間中央値 (月) (95%信頼区間)	14.9 (13.4-18.2)	10.8 (8.9-14.4)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.656 (0.465-0.926) ^{※2}	
層別 log-rank 検定の p 値 (両側)	p=0.0161 ^{※2}	

※1：最大の解析集団 (FAS)：無作為割付され、治験薬を投与されたすべての被験者
 ※2：本試験は検証試験ではなく、有意水準は設定していないため、p 値及び HR の 95%信頼区間は参考値として記載しており統計学的有意差を示すものではない。

全生存期間の Kaplan-Meier 曲線



リスク集団 (at risk 数)	生存期間 (月)																			
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38
GC+N 群	90	89	74	61	35	29	20	8	4	0										
GC 群	91	83	63	40	27	18	8	5	2	1										

なお、EGFR の発現状況別の部分集団解析結果は、H スコア=0 (GC+N 群 12 例、GC 群 9 例) でハザード比 (95%信頼区間) =0.78 (0.27-2.25)、H スコア>0 (GC+N 群 75 例、GC 群 79 例) でハザード比 (95%信頼区間) =0.62 (0.43-0.89) であった。

副次的評価項目：無増悪生存期間 (PFS)

	GC+N 群 N=90 ^{※3}	GC 群 N=91 ^{※3}
イベント発現例数	84	81
PFS 中央値 (月) (95%信頼区間)	4.21 (4.14-4.27)	4.01 (3.52-4.17)
層別ハザード比 ^{※1、※2} (95%信頼区間)	0.562 (0.406-0.777) ^{※4}	
層別 log-rank 検定の p 値 (両側) ^{※1}	p=0.0004 ^{※4}	

※1：ベースライン時の ECOG PS (0 vs 1) 及び性別 (女 vs 男) にて層別化
 ※2：ハザード比は、GC+N/GC として表され、Cox モデルから推定される。
 ※3：最大の解析対象集団 (FAS)：無作為割付され、治験薬を投与されたすべての被験者
 ※4：本試験は検証試験ではなく、有意水準は設定していないため、p 値及び HR の 95%信頼区間は参考値として記載しており、統計学的有意差を示すものではない。

V. 治療に関する項目

副次的評価項目：奏効率		GC+N 群 N=90 ^{※4, 5}	GC 群 N=91 ^{※5}	非層別オッズ比 (95%信頼区間)	p 値 ^{※2}
最良総合 効果 n (%) ^{※1}	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)		
奏効率 (CR+PR)、n (%) (95%信頼区間) ^{※3}		46 (51.1) (40.8-61.4)	19 (20.9) (12.5-29.2)	4.1 (2.1-7.8)	<0.0001

CR=完全奏効、PR=部分奏効、SD=安定、PD=疾患進行、NE=評価不能
 ※1：評価基準は RECIST 第 1.1 版に基づく
 ※2：Fisher の直接確率検定
 ※3：正規近似に基づく信頼区間
 ※4：評価不能の 1 例を含む
 ※5：最大の解析対象集団 (FAS)：無作為割付され、治験薬を投与されたすべての被験者

副次的評価項目：治療成功期間
 治療成功期間の中央値は GC+N 群 4.2 ヶ月、GC 群 3.8 ヶ月であり、ネシツムマブ投与により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)。

<安全性>
 有害事象
 ・第 I b 相パート
 有害事象の発現状況

	コホート 1	コホート 2
安全性解析対象例数*	3	6
有害事象発現例数 n	3	6
グレード 3 以上の有害事象発現例数 n	3	6
有害事象により投与を中止した例数 n	1	2
死亡に至った有害事象発現例数 n	0	0

※安全性解析対象集団：治験薬を投与されたすべての被験者

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。
 コホート 1 及びコホート 2 のいずれでも、用量制限毒性 (DLT) の発現は認められなかった。

V. 治療に関する項目

・第Ⅱ相パート 有害事象の発現状況			
	GC+N 群		GC 群
安全性解析対象例数※	90		91
	全体	化学療法期※2	全体
有害事象発現例数 n (%)	90 (100.0)	90 (100.0)	91 (100.0)
グレード3以上の有害事象発現例数 n (%)	74 (82.2)	65 (72.2)	74 (81.3)
有害事象により投与を中止した例数 n (%)	11 (12.2)	9 (10.0)	6 (6.6)
死亡に至った有害事象発現例数 n (%)	0	0	0

※1：安全性解析対象集団：治験薬を投与されたすべての被験者
 ※2：GC+N 併用期間

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5の事象はいずれの投与群でも認められなかった。

副作用

ネシツムマブが投与された安全性解析対象 90 例に認められた主な副作用は、皮膚障害 95.6% (86/90) [ざ瘡様皮膚炎 78.9% (71/90)、皮膚乾燥 52.2% (47/90)、爪囲炎 48.9% (44/90)、そう痒 7.8% (7/90)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 6.7% (6/90)、皮膚亀裂 5.6% (5/90)]、口内炎 31.1% (28/90)、体重減少 5.6% (5/90)、発熱 4.4% (4/90)、嘔吐 2.2% (2/90) 等であった。

(4) 検証的試験

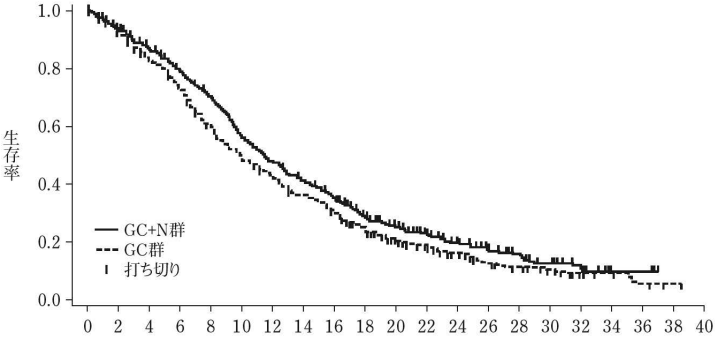
1) 有効性検証試験

外国第Ⅲ相試験 (SQUIRE 試験)^{7)、8)}

主要目的	<p>化学療法未治療の切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者 (IV期の SQ-NSCLC[*]) を対象に、初回化学療法としてのネシツムマブ (N) と化学療法 (ゲムシタビン+シスプラチン: GC) を併用したときの全生存期間を評価する。</p> <p>※: 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 (https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/pages/default.aspx)</p>
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、第Ⅲ相試験
対象	<p>IV期の SQ-NSCLC 患者 1093 例 (ITT 集団[*])</p> <p>GC+N 群: 545 例</p> <p>GC 群: 548 例</p> <p>※: intent to treat: 無作為割付されたすべての被験者</p>
主な選択基準	<p>(1) 組織診又は細胞診により SQ-NSCLC と診断されている患者</p> <p>(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)</p> <p>(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 (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</p> <p>(4) 18 歳以上の患者</p> <p>(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</p> <p>(6) ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) の PS (Performance Status) が 0~2 である患者</p> <p>(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</p> <p>(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 50mL/分超</p> <p>(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 9.5g/dL 以上、血小板数 10 万/μL 以上 等</p>

V. 治療に関する項目

<p>主な除外基準</p>	<p>(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つ血性心不全 [New York Heart Association (NYHA) III又はIV度] 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 等</p>
<p>投与方法</p>	<p>[投与量及び投与方法]</p> <div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-right: 10px; text-align: center;"> 無 作 為 化 割 付 1 : 1 </div> <div style="flex-grow: 1;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> <p>GC+N 群 (545 例)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ネシツムマブ 800mg ・ゲムシタビン 1250mg/m² ・シスプラチン 75mg/m² <p>ゲムシタビン及びシスプラチンは最大6コースまで投与を継続する。 ネシツムマブはPD又は許容できない毒性が現れるまで継続する。</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>GC 群 (548 例)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ゲムシタビン 1250mg/m² ・シスプラチン 75mg/m² <p>ゲムシタビン及びシスプラチンは最大6コースまで投与を継続する。</p> </div> </div> </div> <p>1コースを3週間とし、以下の投与を行った。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ネシツムマブ（GC+N群のみ）：Day 1及びDay 8に800mg（固定用量）を50分以上かけて静脈内投与 ・ゲムシタビン：Day 1及びDay 8に1250mg/m²を30分かけて静脈内投与（最大6コース） ・シスプラチン：Day 1に75mg/m²を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（最大6コース） <p>[投与期間]</p> <p>両投与群ともに、化学療法（ゲムシタビン+シスプラチン）を最大6コース投与した。</p> <p>GC+N群では、GCの中止又は終了後も画像検査によるPD又はその他の中止基準に抵触するまでネシツムマブのみ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。</p>

<p>評価項目</p>	<p><有効性> 主要評価項目：全生存期間 副次的評価項目：無増悪生存期間、奏効率、治療成功期間 <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</p>																																																																																															
<p>結果</p>	<p><有効性> 主要評価項目：全生存期間 (OS) 全生存期間は、GC+N 群で GC 群と比較して統計学的に有意な延長を認めた。</p> <table border="1" data-bbox="667 589 1445 869"> <thead> <tr> <th></th> <th>GC+N 群</th> <th>GC 群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>症例数^{※1}</td> <td>545</td> <td>548</td> </tr> <tr> <td>イベント発現例数</td> <td>418</td> <td>442</td> </tr> <tr> <td>全生存期間中央値 (月)^{※2} (95%信頼区間)</td> <td>11.5 (10.4-12.6)</td> <td>9.9 (8.9-11.1)</td> </tr> <tr> <td>ハザード比^{※3} (95%信頼区間)</td> <td colspan="2">0.842 (0.736-0.962)</td> </tr> <tr> <td>層別 log-rank 検定の p 値 (両側)*</td> <td colspan="2">p=0.0120</td> </tr> </tbody> </table> <p>*：ベースライン時の ECOG PS (0-1 vs. 2) 及び地理的地域 (北米、欧州、オーストラリア vs 南米、南アフリカ、インド vs 東アジア) にて層別化 ※1：ITT (Intent to treat) 集団：無作為割付されたすべての被験者 ※2：Kaplan-Meier 法により推定 ※3：Cox モデルから推定</p> <p>全生存期間の Kaplan-Meier 曲線</p>  <table border="1" data-bbox="667 1429 1445 1512"> <thead> <tr> <th>リスク集団 (at risk数)</th> <th colspan="10">生存期間 (月)</th> </tr> <tr> <th></th> <th>0</th> <th>2</th> <th>4</th> <th>6</th> <th>8</th> <th>10</th> <th>12</th> <th>14</th> <th>16</th> <th>18</th> <th>20</th> <th>22</th> <th>24</th> <th>26</th> <th>28</th> <th>30</th> <th>32</th> <th>34</th> <th>36</th> <th>38</th> <th>40</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>GC+N群</td> <td>545</td> <td>450</td> <td>358</td> <td>243</td> <td>176</td> <td>101</td> <td>61</td> <td>32</td> <td>11</td> <td>3</td> <td>0</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>GC群</td> <td>548</td> <td>435</td> <td>308</td> <td>219</td> <td>153</td> <td>80</td> <td>49</td> <td>27</td> <td>9</td> <td>3</td> <td>0</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>なお、EGFR の発現状況別の部分集団解析結果は、H スコア=0 (GC+N 群 24 例、GC 群 23 例) でハザード比 (95%信頼区間) =1.86 (0.94-3.65)、H スコア>0 (GC+N 群 462 例、GC 群 473 例) でハザード比 (95%信頼区間) = 0.81 (0.70-0.93) であった。</p>		GC+N 群	GC 群	症例数 ^{※1}	545	548	イベント発現例数	418	442	全生存期間中央値 (月) ^{※2} (95%信頼区間)	11.5 (10.4-12.6)	9.9 (8.9-11.1)	ハザード比 ^{※3} (95%信頼区間)	0.842 (0.736-0.962)		層別 log-rank 検定の p 値 (両側)*	p=0.0120		リスク集団 (at risk数)	生存期間 (月)											0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	GC+N群	545	450	358	243	176	101	61	32	11	3	0											GC群	548	435	308	219	153	80	49	27	9	3	0										
	GC+N 群	GC 群																																																																																														
症例数 ^{※1}	545	548																																																																																														
イベント発現例数	418	442																																																																																														
全生存期間中央値 (月) ^{※2} (95%信頼区間)	11.5 (10.4-12.6)	9.9 (8.9-11.1)																																																																																														
ハザード比 ^{※3} (95%信頼区間)	0.842 (0.736-0.962)																																																																																															
層別 log-rank 検定の p 値 (両側)*	p=0.0120																																																																																															
リスク集団 (at risk数)	生存期間 (月)																																																																																															
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40																																																																											
GC+N群	545	450	358	243	176	101	61	32	11	3	0																																																																																					
GC群	548	435	308	219	153	80	49	27	9	3	0																																																																																					

V. 治療に関する項目

副次的評価項目：無増悪生存期間（PFS）

	GC+N 群 N=545	GC 群 N=548
イベント発現例数	431	417
PFS 中央値（月） （95%信頼区間） ^{※1}	5.7 (5.6-6.0)	5.5 (4.8-5.6)
層別ハザード比 ^{※、※2} （95%信頼区間）	0.851 (0.743-0.975)	
層別 log-rank 検定の p 値 （両側） [*]	p=0.0201	

*：ベースライン時の ECOG PS (0-1 vs. 2) 及び地理的地域（北米、欧州、オーストラリア vs 南米、南アフリカ、インド vs 東アジア）にて層別化

※1：Kaplan-Meier 法により推定

※2：Cox モデルから推定

副次的評価項目：奏効率

		GC+N 群 N=545	GC 群 N=548	p 値 ^{※1}
最良総合 効果 n (%)	CR	0	3 (0.5)	0.3997
	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)	
奏効率（CR+PR）、 n (%) （95%信頼区間） ^{※2}		170 (31.2) (27.4-35.2)	158 (28.8) (25.2-32.8)	0.3997

CR=完全奏効、PR=部分奏効、SD=安定、PD=疾患進行、NE=評価不能、NA=評価せず

※1：CMH 検定（Cochran-Mantel-Haenszel test）（無作為化の層別因子により調整）

※2：スコア信頼区間

副次的評価項目：治療成功期間

治療成功期間の中央値は GC+N 群 4.3 カ月、GC 群 3.6 カ月であり、ネシツムマブ投与により治療成功期間が延長した (p=0.0061、層別[※]両側 log-rank 検定)。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)。

※：無作為化の層別因子による

<安全性>

有害事象

有害事象の発現状況

	GC+N 群		GC 群
	全体	化学療法期 ^{※2}	全体
安全性解析対象例数 ^{※1}	538		541
有害事象発現例数 n (%)	533 (99.1)	533 (99.1)	529 (97.8)
グレード3以上の有害事象発現例数 n (%)	388 (72.1)	364 (67.7)	333 (61.6)
有害事象により投与を中止した例数 ^{※3} n (%)	168 (31.2)	153 (28.4)	133 (24.6)
死亡に至った有害事象発現例数 n (%)	66 (12.3)	50 (9.3)	57 (10.5)

※1：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り付けされたすべての被験者

※2：GC+N 併用期間

※3：いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象（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）

	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>副作用</p> <p>ネシツムマブが投与された安全性解析対象 538 例に認められた主な副作用は、皮膚障害 75.7%[ざ瘡様皮膚炎 15.1% (81/538)、皮膚乾燥 5.9% (32/538)、爪囲炎 5.8% (31/538)、そう痒 5.6% (30/538)、皮膚亀裂 4.5% (24/538)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 1.5% (8/538)]、嘔吐 8.4% (45/538)、口内炎 6.5% (35/538)、体重減少 3.3% (18/538)、発熱 3.0% (16/538) 等であった。</p>
--	---

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

以下の内容を製造販売後データベース調査で検討中。

- ①使用実態下での本剤/GEM/CDDP 投与時の切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC 患者における、動脈血栓塞栓症及び静脈血栓塞栓症の発現率。
- ②使用実態下での本剤/GEM/CDDP 投与時の切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC 患者における、低マグネシウム血症に対する対処法

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する。

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

抗ヒト EGFR モノクローナル抗体：セツキシマブ

ヒト型抗 EGFR モノクローナル抗体：パニツムマブ

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

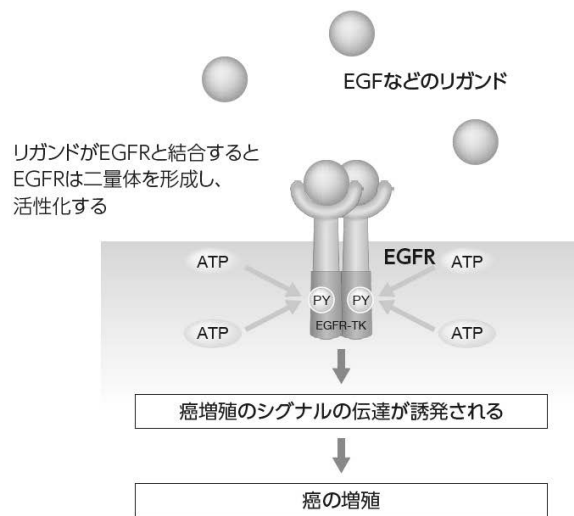
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序⁹⁾

ネシツムマブは、EGFR に対する抗体であり、EGFR に結合し、EGFR を介したシグナル伝達を阻害すること等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられる。

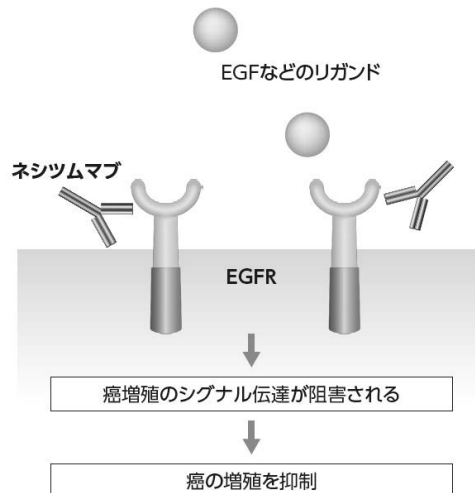
癌の増殖プロセス

EGFR は膜貫通型受容体チロシンキナーゼであり、増殖因子（リガンド）が結合すると二量体を形成し、癌の増殖に関わるシグナルを伝達することで癌を増殖させると考えられている。



ポートラーザの作用機序

ネシツムマブは、EGFR に対する抗体であり、EGFR に結合し、EGFR を介したシグナル伝達を阻害すること等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられる。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

< *in vitro* 試験 >1) EGFR に対する結合能と阻害能¹⁰⁾

Biacore を用いた表面プラズモン共鳴法により、ネシツムマブのヒト EGFR に対する結合能を評価したところ、その解離定数 (Kd) は 0.32nM であった。また、ネシツムマブの固相化ヒト EGFR 細胞外ドメインへの結合を ELISA で評価したところ、その EC₅₀ は約 0.08nM であった。ヒト腫瘍細胞に発現した EGFR への EGF の結合に対するネシツムマブの阻害作用を、ヒト扁平上皮癌細胞 (A431 細胞) 及び ¹²⁵I-EGF を用いた競合アッセイにより評価した。その結果、ネシツムマブは ¹²⁵I-EGF の結合に対して濃度依存的な阻害作用を示し、50nM 以上の濃度でほぼ完全な阻害が見られた。

2) 受容体選択性¹¹⁾

ヒト EGFR ファミリーの細胞外ドメインへのネシツムマブの結合を ELISA により評価した。その結果、ネシツムマブはヒト EGFR に高い親和性で結合し (EC₅₀=0.015nM)、他の受容体 (ErbB2、ErbB3 及び ErbB4) には交差反応しなかった。

3) EGFR 介在性シグナル伝達及び腫瘍細胞生存に対する作用¹²⁾

野生型 EGFR を過剰発現しているヒト扁平上皮肺癌細胞 (LK-2 細胞) をネシツムマブの存在下及び非存在下で培養後、7 種類のリガンド (ヒト EGF、TGF α 、HB-EGF、ベータセルリン、アンフィレグリン、エピレグリン及びエピゲン) で刺激した。その結果、ネシツムマブは上述のリガンドにより誘導される EGFR チロシンリン酸化を強力かつ濃度依存的に阻害し、それらの IC₅₀ は 0.74nM 以下であった。

ヒト結腸癌細胞の増殖に対するネシツムマブの作用を評価したところ、その IC₅₀ は NCI-H508 細胞及び DiFi 細胞でそれぞれ約 0.04 及び 1.2nM であった。

4) EGFR 内在化及び分解作用¹³⁾

EGFR 融合タンパク質を異所的に発現させた HeLa 細胞を用いたレポーターアッセイにより、ネシツムマブの EGFR 内在化及び分解作用を評価した。フローサイトメトリー及び共焦点顕微鏡観察において、ネシツムマブ (それぞれ 100nM 及び 10 μ g/mL) を 24~48 時間処理すると緑色蛍光タンパク質 (GFP) 標識 EGFR の発現量が約 40%減少することが示された。また、ネシツムマブは時間依存的に EGFR のリソソーム画分への移行を増加させたことから、ネシツムマブがリソソーム介在性の EGFR 分解を促進させることが示唆された。

5) 抗体依存性細胞傷害活性¹⁴⁾

抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性を EGFR 陽性腫瘍細胞株 (HCC-827 肺腺癌細胞) を標的細胞としたレポーター遺伝子アッセイ及び末梢血単核細胞 (PBMC) アッセイで評価した。その結果、ネシツムマブは両アッセイにおいて HCC-827 細胞に対する ADCC 活性を示した。

< *in vivo* 試験 >

1) 種々の異種移植腫瘍モデルを用いた Proof-of-Concept 試験¹⁵⁾

ヒト皮膚扁平上皮癌 (A431)、ヒト膵臓癌 (BxPC-3) 又はヒト結腸直腸癌 (GEO 及び HT-29) の細胞株をマウスの皮下に異種移植し、ネシツムマブの抗腫瘍効果を評価した。加えて、BxPC-3 細胞異種移植モデルにおける有効用量での血漿中濃度を評価した。

A431 又は BxPC-3 細胞を移植した試験では、生理食塩液及び 0.3 又は 1mg/回のネシツムマブを週 2 回最長 44 日間 (A431 細胞を用いた試験) 又は 49 日間 (BxPC-3 細胞を用いた試験) 腹腔内投与した。GEO 細胞を移植した試験では、生理食塩液又はネシツムマブを 1mg/回で週 3 回 42 日間腹腔内投与した。HT-29 細胞を移植した試験では、生理食塩液、ヒト IgG 又はネシツムマブを投与した。ネシツムマブは初回負荷用量 (1.5、15 及び 150mg/kg) で投与後、維持用量としてそれぞれ 0.6、6 及び 60mg/kg を週 2 回 35 日間腹腔内投与した。血漿中濃度を評価した試験では、ヌードマウスに BxPC-3 細胞を皮下移植し、生理食塩液及び 6、20 又は 60mg/kg のネシツムマブを週 2 回 33 日間腹腔内投与した。ネシツムマブを投与した動物には初回負荷用量としてそれぞれ 16.6、55 及び 166.2mg/kg を投与した。その結果、ネシツムマブは A431、BxPC-3 及び GEO 細胞を異種移植したモデルにおいて、評価したすべての用量で腫瘍増殖を顕著に抑制した。BxPC-3 細胞異種移植モデルにおける薬物動態解析の結果、ネシツムマブの血漿中トラフ濃度が 40 μ g/mL を超えて維持されたとき (平均血漿中濃度は 60 μ g/mL)、50%を超える腫瘍増殖抑制が認められた。

2) ヒト非小細胞肺癌 (NSCLC) のマウス異種移植モデルにおける抗腫瘍効果¹⁶⁾

野生型 EGFR 遺伝子を有する NSCLC 細胞株 (NCI-H292 及び NCI-H441)、活性化 EGFR 変異を有する NSCLC 細胞株 (NCI-H1975 及び HCC-827)、あるいは野生型又は変異型 (エクソン 19 欠失: Δ 746-750) EGFR を過剰発現させた NCI-H441 細胞をマウスの皮下に異種移植し、ネシツムマブのヒト NSCLC 細胞株に対する抗腫瘍効果を評価した。

NCI-H292 及び NCI-H1975 細胞を移植した試験では 0.4、1.2、4 及び 40mg/kg のネシツムマブを、HCC-827 細胞を移植した試験では初回負荷用量 (0.15、1.5 及び 15mg/kg) で投与後、維持用量としてそれぞれ 0.06、0.6 及び 6mg/kg のネシツムマブを週 2 回腹腔内投与した。NCI-H441 細胞又はその変異型 EGFR 遺伝子発現細胞を移植した試験では、マウスに生理食塩液又は 60mg/kg のネシツムマブを週 2 回 47~53 日間腹腔内投与した。

その結果、ネシツムマブは NCI-H292、NCI-H1975 及び HCC-827 細胞を異種移植したモデルにおいて、EGFR の変異の有無に関わらず、評価したすべての腫瘍細胞の増殖を有意に抑制した。ネシツムマブは野生型 EGFR 遺伝子を有する NCI-H441 細胞の異種移植モデルでは明らかな抗腫瘍効果を示さなかった (%T/C : 92%) が、野生型又は変異型 EGFR を過剰発現させた NCI-H441 細胞の移植モデルではネシ

ツムマブに対する感受性の増大が見られ (%T/C* : それぞれ 48%及び 34%)、変異型 EGFR を過剰発現させた NCI-H441 細胞を用いた評価での効果には統計学的有意差が認められた。

* %T/C : 対照群 (C) に対する被験薬群 (T) の腫瘍体積比

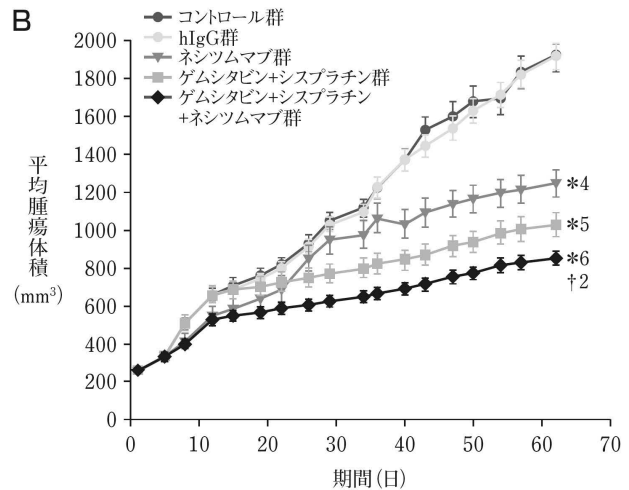
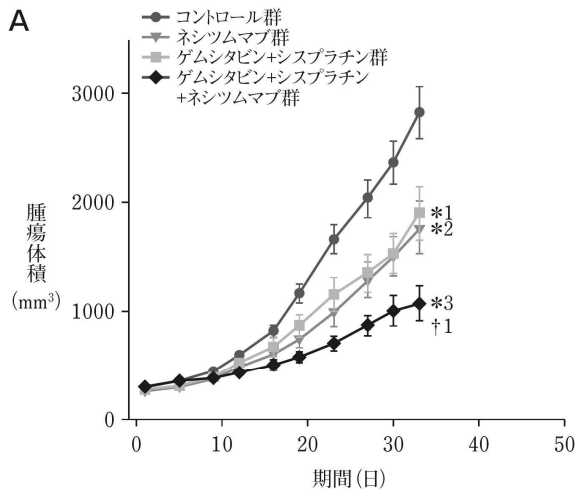
3) ヒト肺扁平上皮癌のマウス異種移植モデルにおける抗腫瘍効果 (プラチナタブレットとの併用)¹⁷⁾

ヒト肺扁平上皮癌細胞株 (NCI-H226、NCI-H520 及び NCI-H2170) をマウスの皮下に異種移植し、ネシツムマブをシスプラチン及びゲムシタビン (プラチナタブレット) と併用投与した際の抗腫瘍効果の評価した。統計解析は Repeated Measures 分散分析法で実施した。

ネシツムマブは 60mg/kg の用量で週 2 回腹腔内投与し、シスプラチン及びゲムシタビンはそれぞれ 3 及び 250mg/kg の用量で週 1 回腹腔内投与した。

その結果、NCI-H226 又は NCI-H2170 細胞を異種移植したモデルにおいて、プラチナタブレットの単独投与時 (%T/C : それぞれ 53%及び 64%) と比較して、ネシツムマブとの併用投与による有意な相加作用が認められた (%T/C : それぞれ 44%及び 35%)。NCI-H520 細胞を異種移植したモデルでは、有意な相加作用は見られなかった (%T/C : 34%)。いずれの試験においても、ネシツムマブとプラチナタブレットを併用した際の体重を指標とする忍容性は良好であった (体重減少は 10%未満)。

肺扁平上皮癌細胞株 (A : NCI-H2170、B : NCI-H226) をマウスに異種移植した腫瘍モデルにおけるネシツムマブとプラチナタブレット併用投与の抗腫瘍効果



平均値±標準誤差で示す (n=12)。

* : 溶媒対照との比較

*1 : p<0.0001、*2 : p<0.0001、*3 : p<0.0001、*4 : 0.0028、*5 : 0.0077、*6 : p<0.0001

† : ゲムシタビン+シスプラチン群との比較

†1 : p=0.0084、†2 : p=0.0095

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

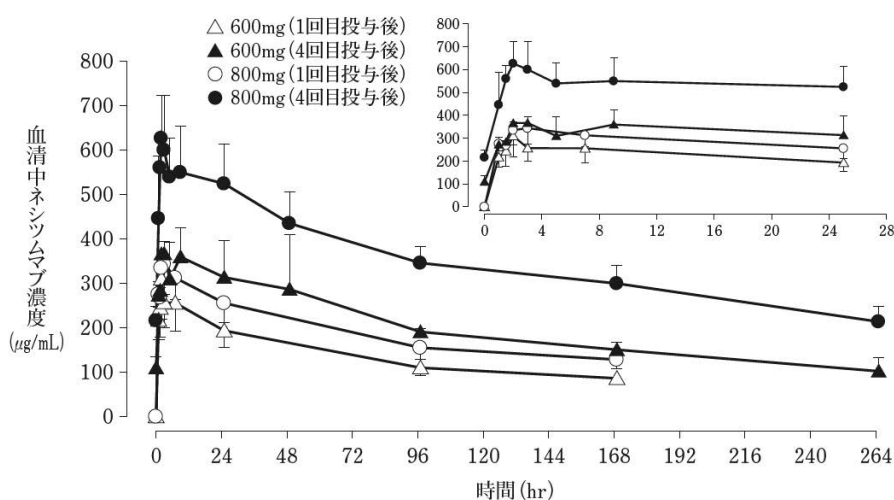
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

<単剤単回及び反復投与時の薬物動態¹⁾>

日本人進行固形癌患者に本剤 600mg 又は 800mg の週 1 回投与を 2 週連続し、3 週目は休薬し、これを 1 コースとして投与を繰り返したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

ネシツムマブ単回及び反復投与後の血清中濃度（平均及び標準偏差、600mg 1 回目及び 4 回目投与後：例数=3、800mg 1 回目投与後：例数=6、800mg 4 回目投与後：例数=5）



ネシツムマブ単回及び反復投与後の薬物動態パラメータ（幾何平均値及び幾何変動係数%）

投与量	投与回数	例数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} ※ (h)	AUC_{0-168} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)
600mg	1 回目	3	306 (29)	1.57 (1.55-2.60)	23000 (17)	126 (14)
	4 回目	3	396 (5)	8.67 (2.50-48.7)	38200 (19)	190 (36)
800mg	1 回目	6	352 (20)	2.73 (1.70-6.92)	31300 (17)	146 (18)
	4 回目	5	629 (16)	1.73 (1.22-2.77)	65800 (12)	286 (18)

注) 上記は本剤の承認された効能・効果又は用法・用量と異なる内容を含む。(「V. 1. 効能又は効果、及び 3. 用法及び用量」の項参照)

※：中央値（最小値-最大値）

(3) 中毒域

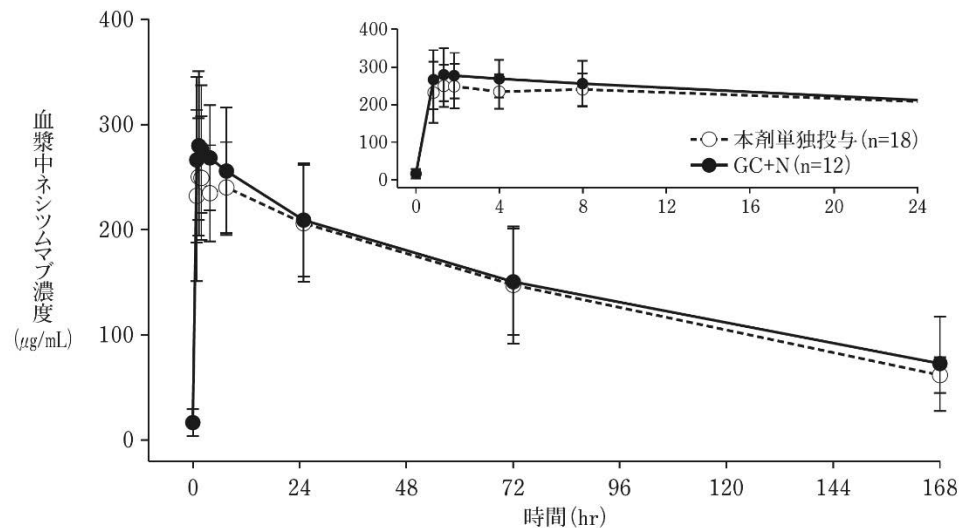
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

併用薬の影響（外国人データ）¹⁸⁾

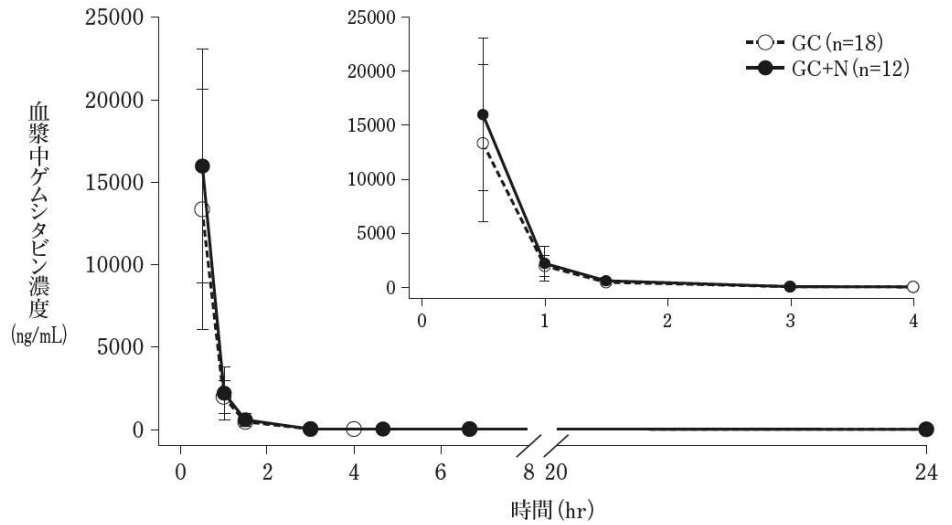
進行固形癌患者（成人）を対象に、ゲムシタビン 1250mg/m² 及びシスプラチン 75mg/m²（GC）と併用した時のネシツムマブ（N）の薬物動態を評価し、ネシツムマブとゲムシタビン及びシスプラチンの薬物相互作用を評価した。本試験は連続する2期（3週間の薬物動態評価期、及び併用投与期）で構成された。薬物動態評価期のDay 1にシスプラチン及びゲムシタビン、Day 3にネシツムマブを被験者に単回投与した。薬物動態評価期の初回投与の3週間後（Day 22±2）から併用投与期とし、3週間を1コースとして開始した。その結果、本剤非併用下と併用下でゲムシタビン及びシスプラチンを投与したときのゲムシタビン及びシスプラチンの薬物動態に臨床的意義のある差は認められなかった。また、ゲムシタビンとシスプラチン及びネシツムマブの併用により、ネシツムマブの薬物動態が変化することが示唆された。

本剤単独投与（18例）及びGC併用投与（12例）における平均血漿中ネシツムマブ濃度-時間推移 [算術平均値±標準偏差]

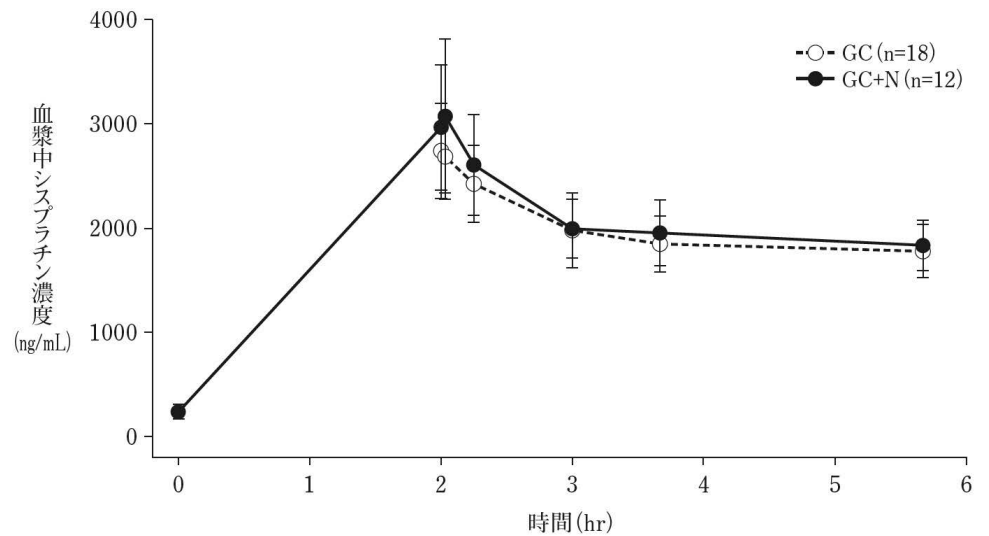


VII. 薬物動態に関する項目

本剤非併用下（18例）及び併用下（12例）における平均血漿中ゲムシタビン濃度-時間推移（算術平均値±標準偏差）



本剤非併用下（18例）及び併用下（12例）における平均血漿中シスプラチン濃度-時間推移（算術平均値±標準偏差）



2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメント解析

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス ¹⁹⁾	肺扁平上皮癌患者を対象に国内で実施した第 I b/II 相試験 (JFCM 試験) において、ゲムシタビン 1250mg/m ² 及びシスプラチン 75mg/m ² 併用下でネシツムマブ 800mg を日本人に単回静脈内投与したときのクリアランスの幾何平均値 (変動係数) は、0.0206L/h (28%) であった。
(5) 分布容積 ¹⁹⁾	肺扁平上皮癌患者を対象に国内で実施した第 I b/II 相試験 (JFCM 試験) において、ゲムシタビン 1250mg/m ² 及びシスプラチン 75mg/m ² 併用下でネシツムマブ 800mg を日本人に単回静脈内投与したときの定常状態の分布容積の幾何平均値 (変動係数) は、2.80L (22%) であった。
(6) その他	該当資料なし
3. 母集団 (ポピュレーション) 解析	
(1) 解析方法	該当資料なし
(2) パラメータ変動要因 ²⁰⁾	<p>1) JFCC-PopPK 解析</p> <p>国内第 I 相試験 (JFCA 試験)、外国第 II 相試験 (JFCI 試験、JFCJ 試験)、外国第 III 相試験 (JFCB 試験、SQUIRE 試験) の 5 試験で得られた日本人及び外国人 807 例の薬物動態データを使用し、母集団薬物動態解析を実施した。その結果、腎機能 (Cockcroft-Gault 式により算出したクレアチニンクリアランス) 及び肝機能 (ALT、AST 及び総ビリルビン) と、ネシツムマブの薬物動態には有意な関連性は認められなかった。アルブミンのネシツムマブの薬物動態への影響を示唆するエビデンスは認められなかった。また、性別、年齢、人種及び化学療法併用 (ゲムシタビン又はシスプラチン) と、ネシツムマブの薬物動態に有意な関連性は認められなかった。体重はネシツムマブの薬物動態に統計学的に有意な影響を与えることが示唆されたが、シミュレーションの結果、ネシツムマブを固定用量で投与した場合と体重換算した用量で投与した場合で、曝露量 (C_{ss, ave}) のばらつきに大きな違いは認められなかった。</p> <p>以上の結果から、ネシツムマブの用量調整が必要となる共変量は認められなかった。</p>

VII. 薬物動態に関する項目

	<p>2) JFCM-PopPK 解析</p> <p>JFCC-PopPK 解析に用いた 5 試験のデータに国内第 I b/II 相試験 (JFCM 試験)、外国第 II 相試験 (JFCK 試験) のデータを加え、計 7 試験で得られた日本人及び外国人 967 例の薬物動態データを使用し、母集団薬物動態解析を実施した。</p> <p>その結果、民族 (日本人又は外国人) 及び試験 (JFCM 試験又は JFCM 試験以外) のいずれについてもネシツムマブの薬物動態と有意な関連性は認められなかった。</p>
4. 吸収	該当しない
5. 分布	<p><参考></p> <p>ネシツムマブはモノクローナル抗体であり、その分布は主に血管系に限られると予想されたことから、組織分布試験は実施しなかった。</p>
(1) 血液-脳関門通過性	該当資料なし
(2) 血液-胎盤関門通過性	該当資料なし
(3) 乳汁への移行性	該当資料なし
(4) 髄液への移行性	該当資料なし
(5) その他の組織への移行性	該当資料なし
(6) 血漿蛋白結合率	該当資料なし
6. 代謝	<p><参考></p> <p>ネシツムマブはモノクローナル抗体であり、タンパク質の異化経路によりペプチド及びアミノ酸に分解されて体内から消失すると考えられることから、代謝に関する試験は実施しなかった。</p>
(1) 代謝部位及び代謝経路	該当資料なし
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率	該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合	該当しない
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	該当資料なし
7. 排泄	<p><参考></p> <p>ネシツムマブはモノクローナル抗体であり、タンパク質の異化経路によりペプチド及びアミノ酸に分解されて体内から消失すると考えられることから、排泄に関する試験は実施しなかった。</p>
8. トランスポーターに関する情報	該当資料なし
9. 透析等による除去率	該当資料なし
10. 特定の背景を有する患者	該当資料なし
11. その他	該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

【解説】

患者の安全確保及び適正使用の観点から、他の抗悪性腫瘍剤の添付文書の記載を参考に設定した。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

【解説】

添付文書で注意喚起すべき一般的な事項として設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

低マグネシウム血症があらわれることがあるので、投与開始前、投与中及び投与終了後は血清中電解質（マグネシウム、カルシウム、カリウム及びリン）をモニタリングすること。[11. 1. 3 参照]

【解説】

JFCM 試験及び SQUIRE 試験において認められた事象のうち、特に注意が必要な重要な事象として、CCDS（企業中核データシート：Company Core Data Sheet）を基に設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 血栓塞栓症又はその既往歴のある患者

心筋梗塞、脳血管障害、肺塞栓症等が悪化又は再発するおそれがある。

9.1.2 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が悪化又は再発するおそれがある。

【解説】

9.1.1 JFCM 試験及び SQUIRE 試験において、本剤と関連が否定されなかった動脈血栓塞栓症及び静脈血栓塞栓症が認められた。以上から、血栓塞栓症又はその既往歴を有する患者について投与の可否を慎重に判断する必要があると考え、設定した。

9.1.2 JFCM 試験及び SQUIRE 試験において、本剤と関連が否定されなかった間質性肺疾患が認められた。以上から、間質性肺疾患又はその既往歴を有する患者について投与の可否を慎重に判断する必要があると考え、設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。EGFR は着床、胎盤の発生、胚胎児期における正常な器官形成等に重要であることが報告されていることから、妊娠中の女性に対する本剤の投与は、胎児に対して有害な影響を及ぼす可能性がある。[9.4 参照]

【解説】

本剤の妊婦又は妊娠している可能性のある女性を対象とした試験は実施していないが、作用機序に基づき胎児へのリスクが想定されることから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性へ説明するよう、CCDS (企業中核データシート: Company Core Data Sheet) の記載を参考に設定した。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている。

【解説】

本剤の乳汁生成への影響及び乳汁中への移行を検討した試験はないが、授乳婦に対する一般的な注意として CCDS の記載を参考に設定した。

(7) 小児等

9.7 小児

小児を対象とした臨床試験は実施していない。

【解説】

小児等を対象とした試験を実施しておらず、安全性が確立していないことから設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

【解説】

臨床試験において認められた主な副作用について、各試験の試験成績を基に設定した。また、「11.1 重大な副作用」及び、「11.2 その他の副作用」には、本剤の副作用を CCDS (企業中核データシート: Company Core Data Sheet) に基づいて記載した。なお、事象は ADR (Adverse Drug Reaction) を用い、発現頻度は、JFCM 試験及び SQUIRE 試験における副作用 (ネシツムマブとの因果関係を否定できない有害事象) の発現頻度の集計に基づき記載した。

(1) 重大な副作用と
初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 動脈血栓塞栓症 (2.5%)、静脈血栓塞栓症 (5.4%)

脳血管障害 (虚血性脳卒中、脳虚血、脳梗塞)、虚血性心疾患 (心筋梗塞、狭心症) 等の動脈血栓塞栓症、肺塞栓症、深部静脈塞栓症等の静脈血栓塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.2 Infusion reaction (1.1%)

アナフィラキシー、悪寒、潮紅、低血圧、呼吸困難、気管支痙攣等の infusion reaction があらわれることがあり、2 回目以降の本剤投与時にもあらわれることがあるので、本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等、適切な処置を行うこと。

11.1.3 低マグネシウム血症 (26.4%)

倦怠感、筋痙縮、振戦等を伴う低マグネシウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤を休薬する等、適切な処置を行うこと。低マグネシウム血症が認められた場合には、必要に応じマグネシウムの補充等の適切な処置を行うこと。[8. 参照]

11.1.4 間質性肺疾患 (0.6%)

11.1.5 重度の皮膚障害 (8.3%^{注)})

ざ瘡様皮膚炎 (1.9%^{注)})、多形紅斑 (0.2%^{注)}) 等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

11.1.6 発熱性好中球減少症 (0.8%)

11.1.7 重度の下痢 (1.1%^{注)})

11.1.8 出血 (5.1%)

喀血 (1.0%) 等の出血があらわれることがある。

注) 有害事象共通用語規準 (Ver. 3.0) のグレード 3 以上の副作用

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には、症状に合わせて適切な処置を行うこと。

	10%以上	5～10%未満	5%未満
眼		結膜炎	
消化器	食欲減退、口内炎	嘔吐	嚥下障害、口腔内潰瘍形成、口腔咽頭痛
一般・全身及び投与部位反応			発熱
精神神経系			頭痛、味覚異常
皮膚	皮膚障害（発疹、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥、そう痒、皮膚亀裂、爪囲炎、手掌・足底発赤知覚不全症候群等） (78.5%)		
腎臓			尿路感染、排尿困難
代謝			低カルシウム血症、低リン酸血症、低カリウム血症
肝臓			AST 増加、ALP 増加
その他			体重減少、筋痙縮、静脈炎

VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

◆ 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内第 I b / II 相試験 (JFCM 試験)¹⁾ におけるいずれかの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※)

※いずれかの治験薬を投与されたすべての被験者

器官別大分類 基本語 (MedDRA Version 19.1)	GC+N 群 (N=90)	
	全グレード	グレード3以上
	n (%)	n (%)
全有害事象	90 (100.0)	63 (70.0)
血液およびリンパ系障害	49 (54.4)	24 (26.7)
貧血	42 (46.7)	15 (16.7)
好中球減少症	10 (11.1)	3 (3.3)
発熱性好中球減少症	9 (10.0)	9 (10.0)
白血球減少症	4 (4.4)	1 (1.1)
血小板減少症	3 (3.3)	2 (2.2)
心臓障害	1 (1.1)	0
心房細動	1 (1.1)	0
耳および迷路障害	4 (4.4)	0
聴力低下	2 (2.2)	0
耳鳴	2 (2.2)	0
内分泌障害	1 (1.1)	0
抗利尿ホルモン不適合分泌	1 (1.1)	0
眼障害	5 (5.6)	0
霰粒腫	1 (1.1)	0
眼乾燥	1 (1.1)	0
眼脂	1 (1.1)	0
流涙増加	1 (1.1)	0
睫毛乱生	1 (1.1)	0
胃腸障害	80 (88.9)	8 (8.9)
悪心	54 (60.0)	2 (2.2)
便秘	49 (54.4)	1 (1.1)
口内炎	35 (38.9)	1 (1.1)
下痢	11 (12.2)	3 (3.3)
嘔吐	11 (12.2)	1 (1.1)
口唇炎	6 (6.7)	0
上腹部痛	3 (3.3)	0
腹部不快感	2 (2.2)	0
胃炎	2 (2.2)	0
腹痛	1 (1.1)	0
憩室穿孔	1 (1.1)	0
十二指腸潰瘍	1 (1.1)	0
出血性胃潰瘍	1 (1.1)	1 (1.1)
胃腸障害	1 (1.1)	0
胃食道逆流性疾患	1 (1.1)	0
痔核	1 (1.1)	0
口腔内痛	1 (1.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	56 (62.2)	2 (2.2)
倦怠感	28 (31.1)	0
疲労	17 (18.9)	1 (1.1)
末梢性浮腫	7 (7.8)	0
発熱	7 (7.8)	0
注入部位血管外漏出	3 (3.3)	0
粘膜の炎症	3 (3.3)	1 (1.1)
無力症	2 (2.2)	0
顔面浮腫	2 (2.2)	0
注射部位反応	2 (2.2)	0
悪寒	1 (1.1)	0
溢出	1 (1.1)	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA Version 19.1)	GC+N 群 (N=90)	
	全グレード	グレード3以上
	n (%)	n (%)
注入部位反応	1 (1.1)	0
注射部位疼痛	1 (1.1)	0
浮腫	1 (1.1)	0
肝胆道系障害	3 (3.3)	0
肝機能異常	3 (3.3)	0
感染症および寄生虫症	54 (60.0)	11 (12.2)
爪囲炎	44 (48.9)	4 (4.4)
肺感染	5 (5.6)	4 (4.4)
結膜炎	4 (4.4)	0
上気道感染	3 (3.3)	0
膿疱性皮疹	2 (2.2)	0
皮膚感染	2 (2.2)	0
口角口唇炎	1 (1.1)	0
気管支炎	1 (1.1)	0
涙小管炎	1 (1.1)	1 (1.1)
憩室炎	1 (1.1)	1 (1.1)
毛包炎	1 (1.1)	0
肺炎	1 (1.1)	1 (1.1)
足部白癬	1 (1.1)	0
尿路感染	1 (1.1)	1 (1.1)
傷害、中毒および処置合併症	4 (4.4)	2 (2.2)
注入に伴う反応	2 (2.2)	1 (1.1)
圧迫骨折	1 (1.1)	0
気管出血	1 (1.1)	1 (1.1)
臨床検査	76 (84.4)	41 (45.6)
好中球数減少	49 (54.4)	32 (35.6)
血小板数減少	48 (53.3)	18 (20.0)
白血球数減少	44 (48.9)	20 (22.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14 (15.6)	1 (1.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13 (14.4)	0
体重減少	11 (12.2)	1 (1.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	7 (7.8)	0
血中クレアチニン増加	7 (7.8)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (5.6)	1 (1.1)
体重増加	5 (5.6)	0
リンパ球数減少	4 (4.4)	2 (2.2)
血中コレステロール増加	2 (2.2)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (2.2)	1 (1.1)
血中尿素増加	1 (1.1)	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (1.1)	0
心電図 ST 部分下降	1 (1.1)	0
心電図 T 波逆転	1 (1.1)	0
血小板数増加	1 (1.1)	0
総蛋白減少	1 (1.1)	0
尿量減少	1 (1.1)	0
代謝および栄養障害	72 (80.0)	18 (20.0)
食欲減退	60 (66.7)	9 (10.0)
低マグネシウム血症	34 (37.8)	4 (4.4)
低ナトリウム血症	8 (8.9)	5 (5.6)
低アルブミン血症	7 (7.8)	0

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

器官別大分類 基本語 (MedDRA Version 19.1)	GC+N 群 (N=90)	
	全グレード	グレード3以上
	n (%)	n (%)
高カリウム血症	6 (6.7)	2 (2.2)
低カルシウム血症	5 (5.6)	0
脱水	3 (3.3)	0
高マグネシウム血症	2 (2.2)	2 (2.2)
耐糖能障害	1 (1.1)	0
高カルシウム血症	1 (1.1)	0
高血糖	1 (1.1)	1 (1.1)
低コロール血症	1 (1.1)	0
低カリウム血症	1 (1.1)	0
低蛋白血症	1 (1.1)	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (3.3)	0
筋力低下	1 (1.1)	0
筋肉痛	1 (1.1)	0
骨粗鬆症	1 (1.1)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびボリーブを含む)	1 (1.1)	0
腫瘍熱	1 (1.1)	0
神経系障害	26 (28.9)	2 (2.2)
味覚異常	18 (20.0)	0
末梢性感覚ニューロパチー	3 (3.3)	0
浮動性めまい	2 (2.2)	0
頭痛	2 (2.2)	0
視神経炎	1 (1.1)	1 (1.1)
失神	1 (1.1)	1 (1.1)
迷走神経障害	1 (1.1)	0
精神障害	6 (6.7)	0
不眠症	5 (5.6)	0
譫妄	1 (1.1)	0
腎および尿路障害	7 (7.8)	0
蛋白尿	4 (4.4)	0
血尿	2 (2.2)	0
ヘモグロビン尿	1 (1.1)	0
腎機能障害	1 (1.1)	0
生殖系および乳房障害	1 (1.1)	0
陰嚢腫脹*	1 (1.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	46 (51.1)	3 (3.3)
しゃっくり	36 (40.0)	0
鼻出血	8 (8.9)	0
間質性肺疾患	2 (2.2)	1 (1.1)
鼻の炎症	2 (2.2)	0
口腔咽頭痛	2 (2.2)	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA Version 19.1)	GC+N 群 (N=90)	
	全グレード	グレード3以上
	n (%)	n (%)
発声障害	1 (1.1)	0
咯血	1 (1.1)	0
低酸素症	1 (1.1)	0
喉頭の炎症	1 (1.1)	0
器質性肺炎	1 (1.1)	0
肺動脈血栓症	1 (1.1)	1 (1.1)
肺塞栓症	1 (1.1)	1 (1.1)
皮膚および皮下組織障害	86 (95.6)	6 (6.7)
ざ瘡様皮膚炎	72 (80.0)	5 (5.6)
皮膚乾燥	47 (52.2)	0
脱毛症	14 (15.6)	0
発疹	9 (10.0)	0
そう痒症	7 (7.8)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	6 (6.7)	0
斑状丘疹状皮疹	6 (6.7)	1 (1.1)
皮膚亀裂	5 (5.6)	0
ざ瘡	2 (2.2)	0
皮膚炎	1 (1.1)	0
多形紅斑	1 (1.1)	1 (1.1)
爪甲脱落症	1 (1.1)	0
手掌紅斑	1 (1.1)	0
紫斑	1 (1.1)	0
皮膚剥脱	1 (1.1)	0
皮膚色素過剰	1 (1.1)	0
皮膚毒性	1 (1.1)	0
皮膚潰瘍	1 (1.1)	0
蕁麻疹	1 (1.1)	0
血管障害	19 (21.1)	2 (2.2)
塞栓症	3 (3.3)	1 (1.1)
血管痛	3 (3.3)	0
血管炎	3 (3.3)	0
深部静脈血栓症	2 (2.2)	0
静脈炎	2 (2.2)	0
動脈硬化症	1 (1.1)	0
ほてり	1 (1.1)	0
高血圧	1 (1.1)	0
低血圧	1 (1.1)	0
頸静脈血栓症	1 (1.1)	0
ショック	1 (1.1)	1 (1.1)
血栓性静脈炎	1 (1.1)	0
血栓症	1 (1.1)	0

※: N=79

VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

外国第Ⅲ相試験 (SQUIRE 試験)³⁾ におけるいずれかの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※)

※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

器官別大分類 基本語 (MedDRA Version 16.0)	GC+N 群 (N=538)	
	全グレード	グレード3以上
	n (%)	n (%)
全有害事象	518 (96.3)	304 (56.5)
血液およびリンパ系障害	345 (64.1)	178 (33.1)
好中球減少症	226 (42.0)	126 (23.4)
貧血	189 (35.1)	47 (8.7)
血小板減少症	104 (19.3)	52 (9.7)
白血球減少症	71 (13.2)	21 (3.9)
血小板増加症	13 (2.4)	1 (0.2)
リンパ球減少症	11 (2.0)	3 (0.6)
発熱性好中球減少症	5 (0.9)	4 (0.7)
汎血球減少症	6 (1.1)	6 (1.1)
無顆粒球症	3 (0.6)	1 (0.2)
顆粒球減少症	2 (0.4)	1 (0.2)
単球減少症	1 (0.2)	0
内出血発生の増加傾向	1 (0.2)	0
脾臓梗塞	1 (0.2)	1 (0.2)
心臓障害	14 (2.6)	3 (0.6)
洞性頻脈	3 (0.6)	0
心房細動	4 (0.7)	0
頻脈	1 (0.2)	0
動悸	1 (0.2)	0
急性心筋梗塞	1 (0.2)	1 (0.2)
上室性頻脈	1 (0.2)	1 (0.2)
心室性期外収縮	1 (0.2)	0
冠動脈疾患	1 (0.2)	1 (0.2)
狭心症	1 (0.2)	0
心房頻脈	1 (0.2)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.2)	0
長睫毛症	1 (0.2)	0
耳および迷路障害	26 (4.8)	4 (0.7)
回転性めまい	2 (0.4)	1 (0.2)
耳鳴	14 (2.6)	1 (0.2)
難聴	7 (1.3)	0
聴器毒性	4 (0.7)	2 (0.4)
聴力低下	3 (0.6)	0
内分泌障害	1 (0.2)	0
甲状腺機能亢進症	1 (0.2)	0
眼障害	34 (6.3)	2 (0.4)
結膜炎	18 (3.3)	2 (0.4)
眼刺激	3 (0.6)	0
霧視	1 (0.2)	0
眼乾燥	1 (0.2)	0
眼瞼外反	1 (0.2)	0
眼窩周囲浮腫	1 (0.2)	0
光視症	1 (0.2)	0
視力低下	2 (0.4)	0
アレルギー性眼瞼炎	1 (0.2)	0
眼充血	1 (0.2)	0
眼痛	1 (0.2)	0
眼瞼浮腫	1 (0.2)	0
結膜出血	1 (0.2)	0
結膜嚢胞	1 (0.2)	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA Version 16.0)	GC+N 群 (N=538)	
	全グレード	グレード3以上
	n (%)	n (%)
視神経症	1 (0.2)	0
視力障害	1 (0.2)	0
白内障	1 (0.2)	0
流涙増加	1 (0.2)	0
胃腸障害	334 (62.1)	38 (7.1)
悪心	260 (48.3)	14 (2.6)
嘔吐	144 (26.8)	14 (2.6)
便秘	41 (7.6)	1 (0.2)
下痢	57 (10.6)	7 (1.3)
口内炎	54 (10.0)	5 (0.9)
上腹部痛	11 (2.0)	0
消化不良	13 (2.4)	0
嚥下障害	3 (0.6)	0
腹痛	3 (0.6)	0
口腔内潰瘍形成	6 (1.1)	0
胃炎	3 (0.6)	0
鼓腸	1 (0.2)	0
口内乾燥	2 (0.4)	0
直腸出血	1 (0.2)	0
嚥下痛	3 (0.6)	0
アフタ性口内炎	3 (0.6)	1 (0.2)
血便排泄	2 (0.4)	1 (0.2)
食道炎	2 (0.4)	0
腹部膨満	1 (0.2)	0
胃酸過多	2 (0.4)	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.2)	0
口腔内出血	2 (0.4)	0
口腔内痛	2 (0.4)	0
口唇のひび割れ	2 (0.4)	0
口唇炎	2 (0.4)	0
歯肉の炎症	1 (0.2)	0
歯肉出血	1 (0.2)	0
舌炎	1 (0.2)	0
舌痛	2 (0.4)	0
腸間膜静脈血栓症	1 (0.2)	1 (0.2)
腹部不快感	1 (0.2)	0
メレナ	1 (0.2)	0
レッチング	1 (0.2)	0
胃十二指腸潰瘍	1 (0.2)	1 (0.2)
胃腸障害	1 (0.2)	1 (0.2)
口唇腫脹	1 (0.2)	0
口唇痛	1 (0.2)	0
口唇浮腫	1 (0.2)	0
舌潰瘍	1 (0.2)	0
唾液欠乏	1 (0.2)	0
大腸炎	1 (0.2)	0
流涎過多	1 (0.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	209 (38.8)	41 (7.6)
無力症	88 (16.4)	16 (3.0)
疲労	93 (17.3)	13 (2.4)
発熱	23 (4.3)	2 (0.4)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

器官別大分類 基本語 (MedDRA Version 16.0)	GC+N 群 (N=538)	
	全グレード	グレード3以上
	n (%)	n (%)
末梢性浮腫	15 (2.8)	0
全身健康状態低下	6 (1.1)	5 (0.9)
死亡	5 (0.9)	5 (0.9)
顔面浮腫	4 (0.7)	0
悪寒	1 (0.2)	0
全身性浮腫	2 (0.4)	0
乾燥症	2 (0.4)	0
胸部不快感	2 (0.4)	1 (0.2)
倦怠感	2 (0.4)	0
熱感	1 (0.2)	0
冷感	1 (0.2)	0
カテーテル留置部位びらん	1 (0.2)	0
溢出	1 (0.2)	0
炎症	1 (0.2)	1 (0.2)
血管穿刺部位反応	1 (0.2)	0
高熱	1 (0.2)	0
注入部位蕁麻疹	1 (0.2)	0
粘膜の炎症	1 (0.2)	0
粘膜乾燥	1 (0.2)	0
不快感	1 (0.2)	0
薬物耐性低下	1 (0.2)	0
肝胆道系障害	7 (1.3)	2 (0.4)
高ビリルビン血症	4 (0.7)	1 (0.2)
胆石症	1 (0.2)	0
肝腎症候群	1 (0.2)	1 (0.2)
肝臓痛	1 (0.2)	0
免疫系障害	3 (0.6)	1 (0.2)
薬物過敏症	2 (0.4)	1 (0.2)
アナフィラキシー反応	1 (0.2)	0
感染症および寄生虫症	83 (15.4)	13 (2.4)
爪囲炎	34 (6.3)	2 (0.4)
尿路感染	2 (0.4)	0
気管支炎	2 (0.4)	1 (0.2)
肺炎	3 (0.6)	2 (0.4)
上気道感染	1 (0.2)	0
鼻咽頭炎	1 (0.2)	0
口腔カンジダ症	8 (1.5)	2 (0.4)
気道感染	3 (0.6)	1 (0.2)
毛包炎	8 (1.5)	0
鼻炎	1 (0.2)	0
下気道感染	1 (0.2)	1 (0.2)
膀胱炎	2 (0.4)	0
口腔真菌感染	3 (0.6)	1 (0.2)
細菌性上気道感染	2 (0.4)	1 (0.2)
膿疱性皮疹	4 (0.7)	1 (0.2)
皮膚感染	2 (0.4)	0
口腔ヘルペス	2 (0.4)	0
細菌性気道感染	1 (0.2)	0
歯肉炎	1 (0.2)	0
敗血症	1 (0.2)	1 (0.2)
カンジダ症	1 (0.2)	0
限局性感染	1 (0.2)	0
細菌性肺炎	1 (0.2)	0
眼感染	1 (0.2)	0
喉頭炎	1 (0.2)	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA Version 16.0)	GC+N 群 (N=538)	
	全グレード	グレード3以上
	n (%)	n (%)
細菌性下気道感染	1 (0.2)	0
真菌性爪囲炎	1 (0.2)	0
単純ヘルペス	1 (0.2)	0
爪感染	1 (0.2)	0
爪床感染	1 (0.2)	0
爪真菌症	1 (0.2)	0
膿瘍疹	1 (0.2)	0
鼻前庭炎	1 (0.2)	0
傷害、中毒および処置合併症	11 (2.0)	3 (0.6)
投薬過誤	3 (0.6)	1 (0.2)
注入に伴う反応	5 (0.9)	1 (0.2)
擦過傷	1 (0.2)	0
過少量投与	1 (0.2)	0
処置による低血圧	1 (0.2)	1 (0.2)
臨床検査	129 (24.0)	20 (3.7)
体重減少	41 (7.6)	2 (0.4)
血中クレアチニン増加	41 (7.6)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	17 (3.2)	2 (0.4)
ヘモグロビン減少	13 (2.4)	3 (0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (1.9)	2 (0.4)
血中マグネシウム減少	8 (1.5)	3 (0.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (0.7)	0
血中尿素増加	5 (0.9)	0
白血球数減少	8 (1.5)	1 (0.2)
血小板数減少	8 (1.5)	3 (0.6)
好中球数減少	8 (1.5)	3 (0.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (0.6)	3 (0.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.4)	1 (0.2)
C-反応性蛋白増加	1 (0.2)	0
血圧上昇	4 (0.7)	0
体重増加	1 (0.2)	0
ECOG パフォーマンスステータス悪化	1 (0.2)	1 (0.2)
ヘマトクリット減少	1 (0.2)	1 (0.2)
血小板数増加	1 (0.2)	0
血中カリウム減少	2 (0.4)	0
血中ビリルビン増加	2 (0.4)	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (0.2)	0
赤血球数減少	1 (0.2)	1 (0.2)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	2 (0.4)	0
血中クレアチン増加	2 (0.4)	0
血中尿酸増加	1 (0.2)	0
好中球数増加	1 (0.2)	0
尿中血陽性	1 (0.2)	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.2)	0
肝酵素上昇	1 (0.2)	0
血中カルシウム減少	1 (0.2)	0
血中クレアチニン減少	1 (0.2)	0
血中リン減少	1 (0.2)	1 (0.2)

VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

器官別大分類 基本語 (MedDRA Version 16.0)	GC+N 群 (N=538)	
	全グレード	グレード3以上
	n (%)	n (%)
糸球体濾過率減少	1 (0.2)	0
総蛋白減少	1 (0.2)	0
単球数減少	1 (0.2)	0
尿中ビリルビン増加	1 (0.2)	0
代謝および栄養障害	264 (49.1)	68 (12.6)
食欲減退	133 (24.7)	3 (0.6)
低マグネシウム血症	144 (26.8)	44 (8.2)
低カリウム血症	23 (4.3)	10 (1.9)
高血糖	4 (0.7)	1 (0.2)
高カリウム血症	9 (1.7)	1 (0.2)
低カルシウム血症	15 (2.8)	3 (0.6)
低ナトリウム血症	11 (2.0)	9 (1.7)
高クレアチニン血症	16 (3.0)	0
脱水	10 (1.9)	6 (1.1)
低アルブミン血症	2 (0.4)	0
低リン酸血症	4 (0.7)	3 (0.6)
高尿酸血症	4 (0.7)	2 (0.4)
体液貯留	3 (0.6)	0
低血糖症	1 (0.2)	0
2型糖尿病	1 (0.2)	0
悪液質	1 (0.2)	0
栄養障害	1 (0.2)	0
マグネシウム欠乏	1 (0.2)	0
高トリグリセリド血症	1 (0.2)	0
筋骨格系および結合組織障害	27 (5.0)	1 (0.2)
背部痛	2 (0.4)	0
四肢痛	6 (1.1)	0
関節痛	1 (0.2)	0
筋骨格痛	1 (0.2)	0
筋肉痛	10 (1.9)	1 (0.2)
筋痙縮	6 (1.1)	0
筋力低下	3 (0.6)	0
シェーグレン症候群	1 (0.2)	0
関節腫脹	1 (0.2)	0
良性、悪性および詳細不明の新生 物 (嚢胞およびポリープを含む)	2 (0.4)	1 (0.2)
非小細胞肺癌	1 (0.2)	1 (0.2)
化膿性肉芽腫	1 (0.2)	0
神経系障害	121 (22.5)	14 (2.6)
浮動性めまい	22 (4.1)	1 (0.2)
頭痛	14 (2.6)	0
味覚異常	31 (5.8)	1 (0.2)
錯感覚	16 (3.0)	1 (0.2)
末梢性ニューロパチー	20 (3.7)	0
末梢性感覚ニューロパチー	18 (3.3)	0
失神	1 (0.2)	1 (0.2)
多発ニューロパチー	9 (1.7)	1 (0.2)
感覚鈍麻	3 (0.6)	1 (0.2)
振戦	4 (0.7)	1 (0.2)
末梢性運動ニューロパチー	5 (0.9)	1 (0.2)
虚血性脳卒中	2 (0.4)	2 (0.4)
痙攣	1 (0.2)	1 (0.2)
脳虚血	1 (0.2)	1 (0.2)
嗜眠	3 (0.6)	1 (0.2)
傾眠	1 (0.2)	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA Version 16.0)	GC+N 群 (N=538)	
	全グレード	グレード3以上
	n (%)	n (%)
神経毒性	2 (0.4)	0
脳梗塞	1 (0.2)	0
嗅覚錯誤	2 (0.4)	0
意識レベルの低下	1 (0.2)	0
体位性めまい	1 (0.2)	0
第8脳神経病変	1 (0.2)	0
脳浮腫	1 (0.2)	1 (0.2)
味覚消失	1 (0.2)	0
精神障害	8 (1.5)	0
不眠症	4 (0.7)	0
不安	1 (0.2)	0
錯乱状態	1 (0.2)	0
抑うつ気分	1 (0.2)	0
睡眠障害	1 (0.2)	0
落ち着きのなさ	1 (0.2)	0
双極1型障害	1 (0.2)	0
腎および尿路障害	32 (5.9)	8 (1.5)
排尿困難	5 (0.9)	0
腎不全	13 (2.4)	3 (0.6)
血尿	2 (0.4)	0
蛋白尿	2 (0.4)	0
急性腎不全	4 (0.7)	3 (0.6)
頻尿	1 (0.2)	0
高窒素血症	1 (0.2)	0
中毒性ネフロパシー	2 (0.4)	1 (0.2)
尿路障害	2 (0.4)	0
腎機能障害	1 (0.2)	0
腎梗塞	1 (0.2)	1 (0.2)
腎尿管壊死	1 (0.2)	0
生殖系および乳房障害	2 (0.4)	0
勃起不全	2 (0.4)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	71 (13.2)	19 (3.5)
咳嗽	5 (0.9)	0
呼吸困難	13 (2.4)	3 (0.6)
咯血	9 (1.7)	1 (0.2)
鼻出血	18 (3.3)	0
湿性咳嗽	3 (0.6)	0
肺塞栓症	19 (3.5)	14 (2.6)
発声障害	2 (0.4)	0
労作性呼吸困難	1 (0.2)	0
鼻漏	2 (0.4)	0
しゃっくり	5 (0.9)	0
胸水	2 (0.4)	0
肺動脈血栓症	1 (0.2)	0
鼻乾燥	1 (0.2)	0
咽頭紅斑	1 (0.2)	0
咽頭潰瘍	1 (0.2)	0
間質性肺疾患	1 (0.2)	1 (0.2)
肺浸潤	1 (0.2)	0
副鼻腔分泌過多	1 (0.2)	0
皮膚および皮下組織障害	420 (78.1)	42 (7.8)
発疹	227 (42.2)	20 (3.7)
ざ瘡様皮膚炎	81 (15.1)	7 (1.3)
脱毛症	72 (13.4)	0
ざ瘡	47 (8.7)	2 (0.4)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

器官別大分類 基本語 (MedDRA Version 16.0)	GC+N 群 (N=538)	
	全グレード	グレード3以上
	n (%)	n (%)
そう痒症	32 (5.9)	1 (0.2)
皮膚乾燥	32 (5.9)	0
全身性皮疹	26 (4.8)	5 (0.9)
皮膚亀裂	25 (4.6)	2 (0.4)
紅斑	12 (2.2)	0
斑状丘疹状皮疹	14 (2.6)	3 (0.6)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	9 (1.7)	1 (0.2)
斑状皮疹	7 (1.3)	1 (0.2)
皮膚剥脱	6 (1.1)	0
寝汗	2 (0.4)	0
爪の障害	5 (0.9)	0
そう痒性皮疹	5 (0.9)	0
丘疹性皮疹	5 (0.9)	1 (0.2)
紅斑性皮疹	5 (0.9)	0
湿疹	3 (0.6)	0
爪毒性	4 (0.7)	0
皮膚毒性	4 (0.7)	1 (0.2)
皮膚病変	3 (0.6)	0
蕁麻疹	2 (0.4)	0
皮膚潰瘍	2 (0.4)	1 (0.2)
顔面腫脹	2 (0.4)	0
紫斑	2 (0.4)	1 (0.2)
多汗症	1 (0.2)	0
多毛症	1 (0.2)	0
男性型多毛症	2 (0.4)	0
爪甲離床症	2 (0.4)	0
爪床の炎症	2 (0.4)	0
剥脱性発疹	2 (0.4)	0
毛孔性皮疹	2 (0.4)	0
嵌爪	1 (0.2)	0
過角化	1 (0.2)	0
過剰肉芽組織	1 (0.2)	0
口周囲浮腫	1 (0.2)	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA Version 16.0)	GC+N 群 (N=538)	
	全グレード	グレード3以上
	n (%)	n (%)
手掌紅斑	1 (0.2)	0
全身紅斑	1 (0.2)	0
全身性そう痒症	1 (0.2)	0
足底紅斑	1 (0.2)	0
爪ジストロフィー	1 (0.2)	0
爪痛	1 (0.2)	0
点状出血	1 (0.2)	0
皮下出血	1 (0.2)	0
皮膚びらん	1 (0.2)	0
皮膚反応	1 (0.2)	0
毛髪成長異常	1 (0.2)	0
毛髪変色	1 (0.2)	0
粟疹	1 (0.2)	0
痂皮	1 (0.2)	0
血管障害	35 (6.5)	7 (1.3)
高血圧	7 (1.3)	2 (0.4)
低血圧	2 (0.4)	0
深部静脈血栓症	5 (0.9)	3 (0.6)
静脈炎	4 (0.7)	0
起立性低血圧	2 (0.4)	0
血栓症	2 (0.4)	0
潮紅	3 (0.6)	0
間欠性跛行	1 (0.2)	0
四肢静脈血栓症	2 (0.4)	0
大動脈血栓症	1 (0.2)	0
末梢動脈血栓症	1 (0.2)	0
末梢動脈閉塞性疾患	2 (0.4)	1 (0.2)
ほてり	1 (0.2)	0
血腫	1 (0.2)	0
血栓性静脈炎	1 (0.2)	0
大静脈血栓症	1 (0.2)	0
末梢血管塞栓症	1 (0.2)	1 (0.2)
末梢冷感	1 (0.2)	1 (0.2)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は無菌的に希釈調製を行うこと。

14.1.2 本剤は保存剤を含まないため、バイアル中の未使用残液は適切に廃棄すること。

14.1.3 調製前に不溶性異物がないことを目視により確認すること。不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。

14.1.4 他剤又は電解質と混和又は混注はしないこと。

14.1.5 本剤の調製には日局生理食塩液のみを使用すること。ブドウ糖溶液との配合を避けること。

14.1.6 本剤の投与時には必要量(通常 800mg、本剤として 50mL)を日局生理食塩液 200mL と混和して用いる。

14.1.7 本剤及び調製した注射液を凍結又は振とうさせないこと。

14.1.8 調製後は、速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合、冷蔵保存(2~8℃)では24時間以内、室温保存(30℃以下)では4時間以内に投与を開始すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤投与前に不溶性異物がないことを目視により確認すること。不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。

14.2.2 本剤投与終了後は、使用したラインを日局生理食塩液にてフラッシュすること。

【解説】

14.1 薬剤調製時の注意

調製時に注意すべき点について、CCDS(企業中核データシート: Company Core Data Sheet)の記載を参考に設定した。

14.2 薬剤投与時の注意

投与時に注意すべき点について、CCDSの記載を参考に設定した。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

15.1.2 切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (SQUIRE 試験) において、原因不明の心肺停止の発現率が、ゲムシタビン及びシスプラチンの併用投与群 (0.6%) と比較して、本剤とゲムシタビン及びシスプラチンの併用投与群 (2.8%) で高い傾向が認められた。本剤とゲムシタビン及びシスプラチンの併用投与群における死亡例 15 例中 12 例は、本剤の最終投与から 30 日以内に死亡した。

【解説】

15.1.1 臨床試験において本剤に対する抗薬剤抗体及び中和抗体が認められたことから、CCDS (企業中核データシート: Company Core Data Sheet) の記載を参考に設定した。

15.1.2 SQUIRE 試験における原因不明の死亡 (死亡、心肺停止、突然死及び心停止) の発現状況から、原因は不明であるものの注意すべき事象と判断し、CCDS の記載を参考に設定した。なお、JFCM 試験においては原因不明の死亡は認められなかった。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

サルを用いた 5 及び 26 週間反復投与毒性試験を実施した。

ネシツムマブを雌雄サルに、0 (溶媒対照)、4、12 及び 40mg/kg の用量で 5 週間 (試験 1、15、22 及び 29 日目、計 4 回) 静脈内投与し、試験期間を通して 1 日 1 回、一般状態を観察した。その結果、投与に関連した変化は認められなかった。

ネシツムマブを雌雄サルに、0 (溶媒対照)、6、19 及び 60mg/kg の用量で週 1 回、26 週間 (計 26 回) 静脈内投与した。試験期間を通して 1 日 2 回、一般状態を観察したほか、馴化期間及び試験 2、84、86、175、177 及び 237 日目に心電図 (ECG)、心拍数、血圧及び呼吸数を測定した。その結果、投与に関連した中枢神経系への影響を示唆する一般状態の変化、心血管系及び呼吸系の変化は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験²¹⁾

ネシツムマブの単回投与毒性試験は実施しなかった。サルを用いた単回投与薬物動態試験において、ネシツムマブを 20.5mg/kg の用量で静脈内投与した結果、死亡はなく、投与 42 日後まで一般状態及び体重に被験物質関連の変化は見られなかった。また、サルを用いた 5 週間及び 26 週間反復投与毒性試験において、それぞれ 40 及び 60mg/kg までの用量を初回投与したときに、死亡はなく、特記すべき一般状態の変化も見られなかった。以上より、ネシツムマブをサルに単回静脈内投与時の概略の致死量は 60mg/kg を超える用量と考えられた。

(2) 反復投与毒性試験²²⁾

サルを用いた 5 週間及び 26 週間反復投与毒性試験 (回復性試験)

投与期間	投与量 (mg/kg)	動物数		試験結果
		雄	雌	
週 1 回 ^{※1} : 5 週間 (回復期間 : 6 週間) ^{※2}	4	3	3	<ul style="list-style-type: none"> 無毒性量 (NOEL) : 40mg/kg 投与に関連する明らかな変化は認められなかった。
	12	3	3	
	40	3	3	
週 1 回 : 26 週間 (回復期間 : 8 週間) ^{※3}	6	3	3	<ul style="list-style-type: none"> 60mg/kg まで忍容性が認められた。 本剤に関連すると考えられる死亡はなかった^{※4}。 主要な毒性標的器官は皮膚であり、全用量群で皮膚毒性が見られたため、NOEL は得られなかった。 作用機序から予想されないような毒性所見は見られなかった。
	19	3	3	
	60	3	3	

※1 : 試験 1、15、22 及び 29 日目、計 4 回

※2 : 各群雄 3 匹を用いた。

※3 : 6 及び 19mg/kg 群は雄雌各 2 匹、60mg/kg 群は雄雌各 3 匹を用いた。

※4 : 本剤との関連性は低いと考えられたが、胃の穿孔及び敗血症が原因と考えられる 2 例は死亡又は安楽死した。

IX. 非臨床試験に関する項目

- | | |
|-----------------------------|--|
| (3) 遺伝毒性試験 | 該当資料なし |
| (4) がん原性試験 | 該当資料なし |
| (5) 生殖発生毒性試験 ²³⁾ | <p>ネシツムマブの生殖発生毒性試験は実施していない。</p> <p><参考></p> <p>ネシツムマブの標的分子である EGFR の生物学的作用に関する文献評価において、EGF (上皮成長因子)/EGFR シグナル伝達経路が阻害されると胚・胎児発生及び生後発達に悪影響が生じることが示されている。すなわち、EGFR は胚の着床、胎盤発生及び胚・胎児発生に関与しており、EGF/EGFR ノックアウトマウスや唾液腺除去マウスなどの、EGF/EGFR シグナル伝達経路が遮断されたモデル動物において、胚・胎児の発生に関連する組織の機能障害、胚・胎児死亡及び奇形が生じることが示されている^{24)、25)}。また、EGFR を標的とする他の医薬品において、生殖発生毒性が報告されている。このため、ネシツムマブは妊婦及び胎児に対する重大なリスクを有する可能性がある。</p> |
| (6) 局所刺激性試験 ²⁶⁾ | <p>サルを用いた 5 及び 26 週間反復投与毒性試験における一般状態観察及び病理組織学的検査により、局所刺激性について評価した。いずれの試験においてもネシツムマブの静脈内投与による忍容性は良好で、注射部位には投与関連の毒性変化は認められなかった。</p> |
| (7) その他の特殊毒性 | <p>組織交差反応性試験²⁷⁾</p> <p>ヒト、カニクイザルから採取した 38 種類からなる正常組織パネル、及びヒト、カニクイザル、ラットから採取した皮膚組織を用いてフルオレセインイソチオシアネート (FITC : fluorescein isotiocyanate) 標識ネシツムマブの組織交差反応性を検討した。その結果、ネシツムマブの結合部位は、EGFR の発現や生物学的作用に関する報告と一致し、予想外の組織交差反応性は認められなかった。ほとんどの組織においてサルとヒトの組織交差反応性は概して類似していた。ラット皮膚にネシツムマブの特異的結合は認められなかった。</p> |

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 (1) 製剤：ポートラーザ点滴静注液 800mg
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品*
*注意－医師等の処方箋により使用すること
(2) 有効成分：ネシツムマブ（遺伝子組換え） 劇薬
2. 有効期間 3年
3. 包装状態での貯法 2～8℃で保存
4. 取扱い上の注意 設定されていない
5. 患者向け資材 患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり
その他の患者向け資材：
ポートラーザ点滴静注液による治療を受ける方へ
ポートラーザ点滴静注液による治療を受ける方へスキンケアハンドブック
（「XⅢ. 備考 その他の関連資料」の項参照）
6. 同一成分・同効薬 同一成分薬：該当なし
同効薬（抗体薬）：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
（その他）：ゲムシタビン塩酸塩、シスプラチン
7. 国際誕生年月日 2015年11月24日（米国）
8. 製造販売承認年月日
及び承認番号、薬価
基準収載年月日、販
売開始年月日
- | 履歴 | 製造販売承認
年月日 | 承認番号 | 薬価基準収載
年月日 | 販売開始
年月日 |
|-----------------------|---------------|---------------|---------------|-------------|
| ポートラーザ点滴
静注液 800mg | 2019年6月18日 | 30100AMX00019 | 2019年11月19日 | 2019年11月22日 |
| 製造販売承認承継 | 2019年8月1日 | 〃 | 〃 | 〃 |
9. 効能又は効果追
加、用法及び用量
変更追加等の年月
日及びその内容 該当しない
10. 再審査結果、再評
価結果公表年月日
及びその内容 該当しない

X. 管理的事項に関する項目

11. 再審査期間

2019年6月18日～2027年6月17日（8年間）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（13桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
ポートルーザ 点滴静注液 800mg	4291448A1026	4291448A1026	1990195010101	629901901

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：国内第Ⅰ相試験（JFCA 試験）（2019. 6. 18 承認、申請資料概要 2. 7. 6. 1）
- 2) 社内資料：外国第Ⅰ相試験（JFCE 試験）（2019. 6. 18 承認、申請資料概要 2. 7. 6. 2）
- 3) 社内資料：外国第Ⅱ相試験（JFCI 試験）（2019. 6. 18 承認、申請資料概要 2. 7. 6. 4）
- 4) 社内資料：免疫原性（2019. 6. 18 承認、申請資料概要 2. 7. 2. 4. 1）
- 5) 社内資料：国内第Ⅰb/Ⅱ相試験（JFCM 試験）（2019. 6. 18 承認、申請資料概要 2. 7. 6. 5）
- 6) Satoshi W, et al.: Lung Cancer. 2019; 129: 55-62 (PMID: 30797492)
- 7) 社内資料：外国第Ⅲ相試験（SQUIRE 試験）（2019. 6. 18 承認、申請資料概要 2. 7. 6. 6）
- 8) Thatcher N, et al.: The Lancet Oncol. 2015; 16: 763-774 (PMID: 26045340)
- 9) 社内資料：ネシツムマブの薬理作用（2019. 6. 18 承認、申請資料概要 2. 6. 2. 1）
- 10) 社内資料：EGFR に対する結合能と阻害能（2019. 6. 18 承認、申請資料概要 2. 6. 2. 2. 1. 1）
- 11) 社内資料：受容体選択性（2019. 6. 18 承認、申請資料概要 2. 6. 2. 2. 1. 2）
- 12) 社内資料：EGFR 介在性シグナル伝達及び腫瘍細胞生存に対する作用（2019. 6. 18 承認、申請資料概要 2. 6. 2. 2. 1. 3）
- 13) 社内資料：EGFR 内在化及び分解作用（2019. 6. 18 承認、申請資料概要（2019. 6. 18 承認、申請資料概要 2. 6. 2. 2. 1. 4）
- 14) 社内資料：抗体依存性細胞傷害活性（2019. 6. 18 承認、申請資料概要（2019. 6. 18 承認、申請資料概要 2. 6. 2. 2. 1. 5）
- 15) 社内資料：種々の異種移植腫瘍モデルを用いたネシツムマブの Proof-of-Concept 試験（2019. 6. 18 承認、申請資料概要 2. 6. 2. 2. 2. 1. 2）
- 16) 社内資料：ヒト NSCLC のマウス異種移植モデルにおけるネシツムマブの抗腫瘍効果（2019. 6. 18 承認、申請資料概要 2. 6. 2. 2. 2. 1. 3）
- 17) 社内資料：異種移植モデルにおける抗腫瘍効果（プラチナダブレットとの併用）（2019. 6. 18 承認、申請資料概要 2. 6. 2. 2. 2. 1. 4）
- 18) 社内資料：外国第Ⅱ相試験（JFCJ 試験）（2019. 6. 18 承認、申請資料概要 2. 7. 6. 3）
- 19) 社内資料：薬物動態（2019. 6. 18 承認、申請資料概要 2. 7. 6. 3. 2. 3）
- 20) 社内資料：母集団薬物動態解析（2019. 6. 18 承認、申請資料概要 2. 7. 2. 3. 3）
- 21) 社内資料：単回投与毒性試験（2019. 6. 18 承認、申請資料概要 2. 6. 6. 2）
- 22) 社内資料：反復投与毒性試験（2019. 6. 18 承認、申請資料概要 2. 6. 6. 3）
- 23) 社内資料：生殖発生毒性試験（2019. 6. 18 承認、申請資料概要 2. 6. 6. 6）
- 24) Wong RW.: Cell Mol Life Sci. 2003; 60: 113-118 (PMID: 12613661)
- 25) Dackor J, et al.: Genetics. 2009; 183: 207-218 (PMID: 19564486)
- 26) 社内資料：局所刺激性試験（2019. 6. 18 承認、申請資料概要 2. 6. 6. 7）
- 27) 社内資料：組織交差反応性試験（2019. 6. 18 承認、申請資料概要 2. 6. 6. 8. 1）

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における「効能又は効果」、「用法及び用量」は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能・効果

切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌

6. 用法・用量

ゲムシタビン及びシスプラチンとの併用において、通常、成人にはネシツムマブ（遺伝子組換え）として1回800mgをおよそ60分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

外国における承認状況（米国：2015年11月版、EU：2016年2月版）

国名	米国
販売名	PORTRAZZA™
会社名	Eli Lilly and Company
承認年月	2015年11月
剤形	注射剤
含量	800mg/50mL：1バイアル
効能又は効果	肺扁平上皮癌 PORTRAZZAは、ゲムシタビン及びシスプラチン併用において、転移を有する肺扁平上皮癌患者に対する一次治療に適用される。 使用制限 PORTRAZZAは、扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌の治療には適用されない。
用法及び用量	PORTRAZZAの推奨用量は800mgであり、3週間コースの1日目及び8日目に、ゲムシタビン及びシスプラチンを投与する前におよそ60分間の点滴静注として投与する。病勢進行まで、又は忍容できない毒性が発現するまでPORTRAZZAの投与を継続する。

国名	EU※
販売名	Portrazza 800mg concentrate for solution for infusion
会社名	Eli Lilly and Company
承認年月	2016年2月
剤形	注射用溶液（無菌溶液）
含量	800mg/50mL：1バイアル
効能又は効果	Portrazzaは、ゲムシタビン及びシスプラチン化学療法との併用において、以前に同疾患に対して化学療法を受けたことのない成人の局所進行又は転移を有するEGFR陽性肺扁平上皮癌患者に適用される。
用法及び用量	Portrazzaは、ゲムシタビン及びシスプラチンをベースとする化学療法に追加して最大6コース投与したのち、病勢が進行していない患者に対して病勢進行あるいは忍容できない毒性が認められるまで単独で投与する。 Portrazzaの推奨用量は800mg（一定用量）を3週コースの1日目及び8日目におよそ60分かけて点滴静注する。注入速度を下げるのが指示された場合、注入時間が2時間を超えないようにすること。 注入に伴う反応の徴候について、注入時に患者を観察すること。

※中央審査方式により承認

※EU 加盟国+リヒテンシュタイン、アイスランド、ノルウェー=EAA European Economic Area
 EU 加盟国：アイルランド、イタリア、エストニア、オーストリア、オランダ、キプロス、ギリシャ、クロアチア、スウェーデン、スペイン、スロバキア、スロベニア、チェコ、デンマーク、ドイツ、ハンガリー、フィンランド、フランス、ベルギー、ブルガリア、ポーランド、ポルトガル、マルタ、ラトビア、リトアニア、ルクセンブルク、ルーマニアの 27 カ国
 (2019 年 6 月現在、上記及び日本を含め世界 45 カ国で承認されている。)

2. 海外における臨床
 支援情報

妊婦に関する海外情報 (FDA)

日本の添付文書の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。EGFR は着床、胎盤の発生、胚胎児期における正常な器官形成等に重要であることが報告されていることから、妊娠中の女性に対する本剤の投与は、胎児に対して有害な影響を及ぼす可能性がある。[9.4 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている。

米国の添付文書における妊娠・授乳の記載は以下のとおりである。なお、FDA では、2015 年 6 月 30 日をもって、これまで使用してきた FDA 胎児危険度分類 (A/B/C/D/×の表記：旧カテゴリー) の表記を終了した。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2015 年 11 月)	8.1 Pregnancy Risk Summary Based on animal data and its mechanism of action, PORTRAZZA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Disruption or depletion of EGFR in animal models results in impairment of embryo-fetal development including effects on placental, lung, cardiac, skin, and neural development. The absence of EGFR signaling has resulted in embryoletality as well as post-natal death in animals. No animal reproduction studies have been conducted with necitumumab. There are no available data for PORTRAZZA exposure in pregnant women. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus, and the risk to postnatal development.

	<p>In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.</p> <p>Data</p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>No animal studies have been conducted to evaluate the effect of necitumumab on reproduction and fetal development; however, based on its mechanism of action, PORTRAZZA can cause fetal harm or developmental anomalies. In mice, EGFR is critically important in reproductive and developmental processes including blastocyst implantation, placental development, and embryo-fetal/postnatal survival and development. Reduction or elimination of embryo-fetal or maternal EGFR signaling can prevent implantation, can cause embryo-fetal loss during various stages of gestation (through effects on placental development) and can cause developmental anomalies and early death in surviving fetuses. Adverse developmental outcomes were observed in multiple organs in embryos/neonates of mice with disrupted EGFR signaling. Human IgG1 is known to cross the placenta; therefore, necitumumab has the potential to be transmitted from the mother to the developing fetus.</p> <p>In monkeys, administration of a chimeric anti-EGFR antibody that binds to an epitope overlapping that of necitumumab during the period of organogenesis resulted in detectable exposure of the antibody in the amniotic fluid and in the serum of embryos from treated dams. While no fetal malformations or other clear teratogenic effects occurred in offspring, there was an increased incidence of embryo lethality and abortions.</p> <p>8.2 Lactation</p> <p>Risk Summary</p> <p>There is no information regarding the presence of necitumumab in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed infants from PORTRAZZA, advise a nursing woman not to breastfeed during treatment with PORTRAZZA and for three months following the final dose.</p>
--	---

小児等に関する記載

日本の添付文書の「9.7 小児等」の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び欧州のSPCとは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児

小児を対象とした臨床試験は実施していない。

米国の添付文書、欧州の SPC における小児への投与の記載は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2015 年 11 月)	8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of PORTRAZZA have not been established in pediatric patients.
欧州の SPC (2016 年 2 月)	Paediatric population There is no relevant use of necitumumab in the paediatric population in the non-small cell lung cancer indication.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

最新の製品情報は以下のウェブサイトを参照。

日本化薬 医療関係者向け情報サイト

<https://mink.nipponkayaku.co.jp/>



文献請求 No.	POR-10-C
----------	----------

2021年9月作成

日本化薬 医療関係者向け情報サイト

<https://mink.nipponkayaku.co.jp/>