

市販直後調査

販売開始後6ヵ月間

日本標準商品分類番号

874291

2024年3月作成(第1版)

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／抗CLDN18.2^{注)}モノクローナル抗体
注射用ゾルベツキシマブ(遺伝子組換え)ビロイ[®]点滴静注用100mgVYLOY[®] for I.V. infusion 100 mg

注) CLDN18.2 : Claudin-18 splice variant 2(クローディン-18スプライスバリエーション2)

剤形	注射剤(バイアル)
製剤の規制区分	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)
規格・含量	1バイアル中にゾルベツキシマブ(遺伝子組換え)105mgを含有する。
一般名	和名:ゾルベツキシマブ(遺伝子組換え) (JAN) 洋名:Zolbetuximab (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:2024年3月26日 薬価基準収載年月日:薬価基準未収載 販売開始年月日:
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売:アステラス製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター TEL 0120-189-371 医療従事者向け情報サイト(Astellas Medical Net) https://amn.astellas.jp/

本IFは2024年3月作成の電子化された添付文書(電子添文)の記載に基づき作成した。
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。
なお、本文中の電子添文の表記において、電子添文が存在しない製品の場合は同梱の添付文書をご確認ください。
専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。

ビロイ点滴静注用



(01)14987233107634

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に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、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	VI. 薬効薬理に関する項目	46
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....	46
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 薬理作用.....	46
3. 製品の製剤学的特性.....	2	VII. 薬物動態に関する項目	51
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2	1. 血中濃度の推移.....	51
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2	2. 薬物速度論的パラメータ.....	53
6. RMPの概要.....	2	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	54
II. 名称に関する項目	3	4. 吸収.....	54
1. 販売名.....	3	5. 分布.....	54
2. 一般名.....	3	6. 代謝.....	55
3. 構造式又は示性式.....	3	7. 排泄.....	55
4. 分子式及び分子量.....	4	8. トランスポーターに関する情報.....	55
5. 化学名（命名法）又は本質.....	4	9. 透析等による除去率.....	55
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	4	10. 特定の背景を有する患者.....	56
III. 有効成分に関する項目	5	11. その他.....	56
1. 物理化学的性質.....	5	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	57
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	5	1. 警告内容とその理由.....	57
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	5	2. 禁忌内容とその理由.....	57
IV. 製剤に関する項目	6	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	57
1. 剤形.....	6	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	57
2. 製剤の組成.....	6	5. 重要な基本的注意とその理由.....	57
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	6	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	57
4. 力価.....	6	7. 相互作用.....	58
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	6	8. 副作用.....	59
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	7	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	68
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	7	10. 過量投与.....	68
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	8	11. 適用上の注意.....	68
9. 溶出性.....	8	12. その他の注意.....	68
10. 容器・包装.....	8	IX. 非臨床試験に関する項目	69
11. 別途提供される資材類.....	8	1. 薬理試験.....	69
12. その他.....	8	2. 毒性試験.....	69
V. 治療に関する項目	9	X. 管理的事項に関する項目	72
1. 効能又は効果.....	9	1. 規制区分.....	72
2. 効能又は効果に関連する注意.....	9	2. 有効期間.....	72
3. 用法及び用量.....	9	3. 包装状態での貯法.....	72
4. 用法及び用量に関連する注意.....	10	4. 取扱い上の注意.....	72
5. 臨床成績.....	11	5. 患者向け資材.....	72
		6. 同一成分・同効薬.....	72
		7. 国際誕生年月日.....	72

目次

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	72
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	72
10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	72
11.	再審査期間	72
12.	投薬期間制限に関する情報	72
13.	各種コード	73
14.	保険給付上の注意	73
X I.	文献	74
1.	引用文献	74
2.	その他の参考文献	75
X II.	参考資料	76
1.	主な外国での発売状況	76
2.	海外における臨床支援情報	76
X III.	備考	77
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	77
2.	その他の関連資料	77

略語表

略語及び用語	定義
5-HT ₃	5-hydroxytryptamine ₃ : 5-ヒドロキシトリプタミン ₃
ADA	antidrug-antibody : 抗薬物抗体
ADCC	antibody-dependent cellular cytotoxicity : 抗体依存性細胞傷害
ALT	alanine aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve : 濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-14day}	AUC from the time of dosing to 14 day postdosing : 投与時から 14 日目までの濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-120h}	AUC from the time of dosing to 120 h postdosing : 投与時から 120 時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-168h}	AUC from the time of dosing to 168 h postdosing : 投与時から 168 時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-21day}	AUC from the time of dosing to 21 day postdosing : 投与時から 21 日目までの濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-24h_D}	dose-normalized area under the concentration-time curve from the time of dosing to 24 h postdosing : 投与量で補正した投与時から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-5h_D}	dose-normalized area under the concentration-time curve from the time of dosing to 5 h postdosing : 投与量で補正した投与時から 5 時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-inf}	AUC from the time of dosing extrapolated to time infinity : 投与時から無限大時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-inf} (%extrap)	投与時から無限大時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積における最終測定可能時間から無限大時間までの外挿の割合
AUC _{0-last}	AUC from the time of dosing up to the time of the last measurable concentration : 投与時から最終測定可能時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-tau}	area under the concentration-time curve from the time of dosing to the start of the next dosing interval : 反復投与での投与時から次の投与間隔の開始までの濃度-時間曲線下面積
BSA	body surface area : 体表面積
CAPOX	capecitabine and oxaliplatin chemotherapy regimen : カペシタビン及びオキサリプラチンの併用レジメン
CD	cluster of differentiation : 分化抗原群
CDC	complement-dependent cytotoxicity : 補体依存性細胞傷害
CHO	Chinese Hamster Ovary : チャイニーズハムスター卵巣
CI	Confidence interval : 信頼区間
CL	total clearance after intravenous dosing : 静脈内投与後の総クリアランス
CLDN18	claudin-18 : クローディン-18
CLDN18.1	claudin-18 splice variant 1, Claudin 18.1 : クローディン-18 スプライスバリエント 1
CLDN18.2	claudin-18 splice variant 2, Claudin 18.2 : クローディン-18 スプライスバリエント 2
CLS-103~cldn18.2	CLS-103 murine gastric carcinoma cells lentivirally transduced with murine cldn18.2 : マウスクローディン-18.2 をレンチウイルスで導入した CLS-103 マウス胃癌細胞
C _{max}	maximum concentration : 最高濃度
C _{max_D}	dose-normalized maximum concentration : 投与量で補正した最高濃度
CPS	combined positive score : 全腫瘍細胞数に対する腫瘍組織における PD-L1 陽性細胞(腫瘍細胞及び免疫細胞)の割合
CR	complete response : 完全奏効
CT	Computerized tomography : コンピュータ断層撮影
C _{trough}	trough concentration immediately prior to dosing at multiple dosing : 反復投与での投与直前のトラフ濃度
DCR	disease control rate : 病勢コントロール率
DEAS	DLT evaluation analysis set : DLT 評価解析対象集団
DLT	Dose Limiting Toxicity : 用量制限毒性
DOR	duration of response : 奏効期間
DSMB	Data Safety Monitoring Board : データ安全性モニタリング委員会
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status : 米国東海岸癌臨床試験グループ パフォーマンスステータス

略語表

略語及び用語	定義
EGFR	epidermal growth factor receptor : 上皮増殖因子受容体
EOF	epirubicin, oxaliplatin and 5-fluorouracil chemotherapy regimen : エピルビシン、オキサリプラチン及びフルオロウラシルの併用レジメン
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer : 欧州がん研究治療機関
EOX	epirubicin, oxaliplatin and capecitabine chemotherapy regimen : エピルビシン、オキサリプラチン及びカペシタビンの併用レジメン
EQ-5D-5L	European Quality of Life Five Dimensions Questionnaire Five Levels
FAS	full analysis set : 最大の解析対象集団
Fc	fragment crystallizable : 結晶化可能フラグメント
FLO	5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin chemotherapy regimen : フルオロウラシル、ロイコボリン及びオキサリプラチンの併用レジメン
GEJ	gastroesophageal junction : 食道胃接合部
GHS/QoL	Global health status/Quality of life : 全般的健康状態/生活の質
GP	Global Pain : 全般疼痛
HEK	Human Embryonic Kidney : ヒト胎児腎
HER2	human epidermal growth factor receptor 2 : ヒト上皮増殖因子受容体 2 型
HR	hazard ratio : ハザード比
HRQoL	health-related quality of life : 健康関連の生活の質
HRU	health resource utilization : 医療資源の利用
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use : 医薬品規制調和国際会議
IDMC	independent data monitoring committee : 独立データモニタリング委員会
IgG	immunoglobulin G : 免疫グロブリン G
IgG1	immunoglobulin G subclass 1 : 免疫グロブリン G サブクラス 1
IHC	immunohistochemistry : 免疫組織化学
IL-2	interleukin-2 : インターロイキン-2
IRC	independent review committee : 独立評価委員会
K _D	dissociation constant : 解離定数
LVEF	left ventricular ejection fraction : 左室駆出率
MFI	mean fluorescence intensity : 平均蛍光強度
mFOLFOX6	modified 5-fluorouracil, leucovorin (or folinic acid) and oxaliplatin chemotherapy regimen : フルオロウラシル、ホリナート(又はレボホリナート)及びオキサリプラチンの併用レジメン
MRI	Magnetic resonance imaging : 磁気共鳴画像法
NA	not applicable : 該当なし
NCI-CTCAE	National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events : 米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準
NE	not estimable : 推定不能
NK	natural killer : ナチュラルキラー
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level : 無毒性量
NUGC-4	Nagoya University-Gastric Cancer-4
OF	oxaliplatin and 5-fluorouracil chemotherapy regimen : オキサリプラチン及びフルオロウラシルの併用レジメン
OG25-Pain	Oesophago-Gastric Questionnaire on Abdominal Pain and Discomfort : 腹部痛及び不快感に関する胃癌・食道癌特異的 QoL 調査票 25
ORR	objective response rate : 客観的奏効率
OS	overall survival : 全生存期間
PD	progressive disease : 病勢進行
PD-L1	programmed death-ligand 1 : プログラム細胞死リガンド 1

略語表

略語及び用語	定義
PF	physical function : 身体機能
PFS	progression-free survival : 評価に基づく無増悪生存期間
PFS2	progression free survival following subsequent anticancer treatment : 二次治療の無増悪生存期間
PKAS	Pharmacokinetics Analysis Set; : 薬物動態解析対象集団
PR	partial response : 部分奏効
PT	Preferred Terms : 基本語
Q2W	every 2 weeks : 2週間に1回投与のレジメン
Q3W	every 3 weeks : 3週間に1回投与のレジメン
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire - Core 30
QLQ-OG25	QLQ - Oesophago-Gastric Module 25
QLQ-STO22	Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer Module
QT	QT interval on ECG : 心電図のQT間隔
QTc	corrected QT interval : 補正QT
RECIST ver. 1.0	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.0 : 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン version 1.0
RECIST ver. 1.1	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1 : 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン version 1.1
SAF	Safety Analysis Set : 安全性解析対象集団
SD	stable disease : 安定
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life : 消失半減期
t_{last}	最終測定可能濃度到達時間
t_{max}	time of the maximum concentration : 最高濃度到達時間
TTCD	time to confirmed deterioration : 悪化が確認されるまでの期間
TTP	time to progression : 無増悪期間
V_d	volume of distribution : 分布容積
V_{ss}	volume of distribution at steady state : 定常状態での分布容積
V_z	volume of distribution after intravenous dosing during the terminal elimination phase : 消失相の静脈内投与後の分布容積

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯^{1,2)}

ゾルベツキシマブ(遺伝子組換え)(以下、本剤)は、Ganymed Pharmaceuticals(以下、Ganymed 社)によって創製され、アステラス製薬株式会社によって開発された、タイトジャンクションを構成する膜貫通タンパク質のクローディン-18 スプライスバリエント 2(CLDN18.2)を標的とする免疫グロブリン G サブクラス 1(IgG1)定常領域を有する新規のキメラ(マウス/ヒト)抗体である。

CLDN18.2 は、正常組織では胃腺の小窩及び基底領域の胃上皮細胞に特異的に発現する。また、胃腺癌、食道腺癌及び膵腺癌においても発現が認められ、悪性形質転換の過程で維持される^{3,4)}。本剤は主に抗体依存性細胞傷害(ADCC)活性及び補体依存性細胞傷害(CDC)活性を介して CLDN18.2 陽性腫瘍細胞を溶解し、腫瘍細胞の増殖を抑制する。本剤のマウス CLDN18.2 に対する結合親和性が、ヒト CLDN18.2 に対する結合親和性と類似していることから、ヒト CLDN18.2 発現腫瘍細胞の異種腫瘍移植モデルマウスを用いて、*in vivo* での組織選択性を画像解析と免疫組織化学分析で検討した。その結果、いずれの方法においても、本剤は CLDN18.2 発現腫瘍組織では検出されたが、胃以外で評価した正常組織では検出されなかった。一方、正常な胃においては、画像解析では特異的なシグナルは検出されなかったが、免疫組織化学分析ではわずかに検出された。*In vitro* において、腫瘍細胞に化学療法剤の前処理を行うと、細胞表面上で CLDN18.2 の発現が増加し、本剤による ADCC 及び CDC の活性の増強がみられた。また、免疫系が正常なマウスを用いた検討では、本剤と化学療法剤を併用することにより、本剤又は化学療法剤を単独で使用した場合よりも、強い抗腫瘍作用が認められた。

これらの知見より、本剤の臨床開発は、2009 年 7 月より海外第 I 相試験(FIM)を開始し、本剤単独投与又は化学療法との併用投与の有効性及び安全性を評価する海外第 II 相試験(MONO 及び FAST)、並びに海外第 I 相試験(PILOT)を実施した。国内では 2018 年 6 月より CLDN18.2 陽性の標準治療のない又は利用可能な標準治療に不適格な治癒切除不能な進行・再発の胃癌(GEJ 腺癌を含む)患者を対象とした本剤単独投与の国内第 I 相試験 [CL-0104] を開始した。また、2018 年 6 月より、化学療法歴のない CLDN18.2 陽性かつ HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌(GEJ 腺癌を含む)患者を対象に、本剤と化学療法の併用投与の有効性及び安全性を評価する国際共同第 III 相試験(SPOTLIGHT) [CL-0301]、同年 11 月より国際共同第 III 相試験(GLOW) [CL-0302] を開始した。同年 8 月より化学療法歴のない CLDN18.2 陽性かつ HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌(GEJ 腺癌を含む)患者や CLDN18.2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌(GEJ 腺癌を含む)患者(三次治療以降)を対象に、国際共同第 II 相試験 [ILUSTRO] を開始した⁵⁾。

国内では、本剤+mFOLFOX6^{※1)}療法群をプラセボ+mFOLFOX6 療法群と比較し評価した国際共同第 III 相試験(SPOTLIGHT) [CL-0301]、及び本剤+CAPOX^{※2)}療法群をプラセボ+CAPOX 療法群と比較し評価した国際共同第 III 相試験(GLOW) [CL-0302] を主要な試験成績とし、Ganymed 社によって欧州で実施された臨床試験 4 試験(FIM、MONO、FAST、PILOT)、アステラス製薬株式会社が行った国内第 I 相試験 [CL-0104]、中国薬物動態試験 [CL-0105] 及び国際共同第 II 相試験(ILUSTRO) [CL-0103] の臨床試験結果を含めて、製造販売承認申請を行った。その結果、本剤は「CLDN18.2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌」を効能又は効果として、2024 年 3 月に製造販売承認された。

※1)mFOLFOX6:フルオロウラシル、ホリナート(又はレボホリナート)及びオキサリプラチンの併用レジメン(ホリナート: mFOLFOX6 療法では国内承認外、2024 年 3 月時点)

※2)CAPOX: カペシタビン及びオキサリプラチンの併用レジメン

2. 製品の治療学的特性

(1) 本剤は、ヒト胃癌細胞、食道癌、膵臓癌及び肺腺癌の表面に高頻度に発現している CLDN18.2⁴⁾を標的とするヒト IgG1 定常領域を有するキメラ(マウス/ヒト)抗体である⁶⁾。

(「VI. 2. 薬理作用」の項参照)

(2) 本剤は、CLDN18.2 の細胞外ドメイン 1 を認識し、高い親和性で結合することにより、ADCC 及び CDC を惹起して細胞を溶解する⁷⁾。

(「VI. 2. 薬理作用」の項参照)

I. 概要に関する項目

- (3) CLDN18.2 陽性かつ HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌(GEJ 腺癌を含む)患者に対して、本剤を一次治療の化学療法(フッ化ピリミジン系及びプラチナ系の化学療法)と併用することで、PFS に対してのみならず、OS に対しても臨床的に意義のあるベネフィットが確認され、観察された有効性は国際共同第Ⅲ相試験 [SPOTLIGHT : CL-0301 試験及び GLOW : CL-0302 試験] のいずれでも再現性があることが示された^{8~10)}。

(「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

- (4) 効能又は効果、用法及び用量について、以下の留意点がある。
- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、CLDN18.2 陽性^{注)}が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。
 - HER2 陰性の患者に投与すること。
 - 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。
- 注)胃癌組織において CLDN18 陽性が確認された場合には、CLDN18.2 陽性と判断できる。

(「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照)

- 本剤の投与速度は電子添文の「用法及び用量に関連する注意」の項の表を参考とすること。
- 併用する他の抗悪性腫瘍剤は電子添文の「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。
- 本剤の使用にあたって注意を要する「過敏症」、「Infusion reaction」、「悪心」及び「嘔吐」の副作用が発現した場合は、程度に応じて、中断・中止等を考慮すること。

(「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照)

- (5) 重大な副作用として、過敏症(16.9%)、Infusion reaction(44.3%)、重度の悪心・嘔吐(15.9%^{注)})が報告されている。

注) NCI-CTCAE ver. 4.03 の Grade 3 以上の副作用

(「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

該当資料なし

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料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	策定中	
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	作成中	・医療従事者向け資料(適正使用ガイド) (「XⅢ. 2. その他の関連資料」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		

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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

策定中

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ビロイ点滴静注用 100mg

(2) 洋名

VYLOY for I.V. infusion 100mg

(3) 名称の由来

VYLOY=VY はラテン語で“生命”を意味する“vit”から生命を伸ばす可能性を表している。LOY は“alloy(合金)”に由来し、強さと耐久性を表している。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ゾルベツキシマブ (遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Zolbetuximab (Genetical Recombination) (JAN)

zolbetuximab (INN)

(3) ステム (stem)

遺伝子組換えキメラモノクローナル抗体：-ximab

3. 構造式又は示性式

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

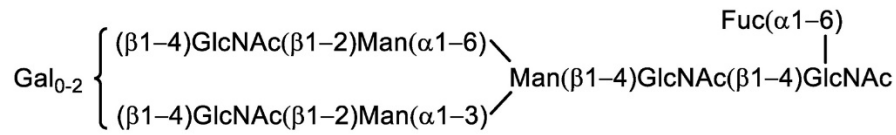
L鎖 DIVMTQSPSS LTVTAGEKVT MSCKSSQSLL NSGNQKNYLT WYQQKPGQPP
KLLIYWASTR ESGVPDRFTG SGSGTDFTLT ISSVQAEDLA VYYCQNDYSY
PFTFGSGTKL EIKRTVAAPS VFIFPPSDEQ LKSGTASVVC LLNNFYPREA
KVQWKVDNAL QSGNSQESVT EQDSKDSTYS LSSTLTLSKA DYEKHKVYAC
EVTHQGLSSP VTKSFNRGEC

H鎖 QVQLQQPGAE LVRPGASVKL SCKASGYTFT SYWINWVKQR PGQGLEWIGN
IYPSDSYTNV NQKFKDKATL TVDKSSSTAY MQLSSPTSED SAVYYCTRSW
RGNSFDYWGQ GTTLTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI
CNVNHKPSNT KVDKRVKPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD
TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY
TLPPSREEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD
SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK

H鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H鎖 N298：糖鎖結合；H鎖 K448：部分的プロセッシング
L鎖 C220-H鎖 C221、H鎖 C227-H鎖 C227、H鎖 C230-H鎖 C230：ジスルフィド結合

II. 名称に関する項目

主な糖鎖の推定構造



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₆₅₃₄H₁₀₀₆₆N₁₇₂₆O₂₀₅₆S₄₄ (タンパク質部分、4本鎖)

H鎖 C₂₂₀₃H₃₃₉₁N₅₈₃O₆₇₉S₁₅

L鎖 C₁₀₆₄H₁₆₄₆N₂₈₀O₃₄₉S₇

分子量(平均) : 約 150,000

5. 化学名(命名法)又は本質

本質 : ズルベツキシマブは、遺伝子組換えキメラモノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトクローディン-18アイソフォーム2モノクローナル抗体の可変部及びヒトIgG1の定常部からなる。ズルベツキシマブは、CHO細胞により産生される。ズルベツキシマブは、448個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ1鎖)2本及び220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150,000)である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号 : IMAB362、iMAB362、GC182 iMAB362、Claudiximab、ASP8951

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
等電点：8.7～9.1の主ピーク

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	-70±10℃	ポリカーボネートキャップ＋ エチレン酢酸ビニル共重合樹 脂及びエチレンビニルアル コール層からなるバッグ	36 箇月	規格内
加速試験	5±3℃		6 箇月	規格内
苛酷試験	25±2℃/60%±5%RH		6 箇月	6 箇月までの保存 で、純度の低下、力 価の減少が見られ、 規格外となった。

測定項目：性状、pH、含量、純度、力価等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験

- (1) ペプチドマップ
- (2) イメージキャピラリー等電点電気泳動

定量法

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

凍結乾燥注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

白色の塊

(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：約 1 (生理食塩液に対する比)

注)本剤 1 バイアルを注射用水 5.0mL にて溶解した時の結果

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体：窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

「医薬品添加物の記載に関する申し合わせについて」(平成 13 年 10 月 1 日 日薬連発第 712 号)並びに「『医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ』の実施について」(平成 14 年 3 月 13 日 日薬連発第 170 号)に基づき全添加剤について記載した。添加剤は以下のとおり。

有効成分(1 バイアル中) ^{注1、注2}	添加剤(1 バイアル中)
ゾルベツキシマブ(遺伝子組換え)105mg	L-アルギニン 122mg 精製白糖 269.3mg ポリソルベート 80 1.1mg リン酸 適量

注 1) 本剤は遺伝子組換え技術により CHO 細胞を用いて製造される。

注 2) 調製時の損失を考慮に入れて過量充填されており、本剤 1 バイアルを注射用水 5.0mL で溶解した時にゾルベツキシマブの濃度が 20mg/mL となる。

(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

目的物質由来不純物、製造工程由来不純物

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5°C	ガラスバイアル	40 箇月 (継続中)	規格内
加速試験	25°C/60%RH		6 箇月	規格内
苛酷試験	40°C/75%RH		6 箇月	規格内 ^{注1)}
光安定性試験	D65、1,200klx・hr、25°C		-	規格内

測定項目：外観(溶液)、性状(凍結乾燥品の色)、pH、水分、含量、純度、力価等

注1) 1 箇月で力価に分析法に起因する規格外の結果を認めたが、製品品質に関与するものではなく、その後は全項目で規格内であった。

7. 調製法及び溶解後の安定性

溶解・希釈方法及び薬剤調製時の注意は「VIII. 11. 使用上の注意」の項参照

注射用水に溶解後の安定性

濃度	溶解後の保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
20mg/mL	30°C	ガラスバイアル	6 時間	品質変化なし

測定項目：含量、純度、力価、不溶性微粒子数等

各種投与器具との適合性試験

希釈に用いた輸液	濃度	評価した投与器具の主な接液材質	保存条件/保存期間	試験結果
0.9%塩化ナトリウム注射液	1.5mg/mL、 5mg/mL	点滴静注バッグ等 (PP、PE、PVC with DEHP plasticizer、 PVC with TOTM plasticizer、エチレン プロピレン共重合体、EVA 共重 合体、PP 及び SEBS 共重合体、ガ ラス)	2~8°C / 40 時間 30°C / 16 時間 等	品質変化なし
		輸液チューブ (PE、PVC with DEHP plasticizer、 PVC with DEHT plasticizer、PVC with TOTM plasticizer、PB、エラス トマー変性 PP)		
		閉鎖式薬物移送システム(CSTD) (PP、PE、SS、シリコーン [ゴム・ オイル・樹脂]、PI、PVC with TOTM plasticizer、ABS 共重合体、MABS 共重合体、TPE、PTFE、PC、PES、 アクリル共重合体、PBT、PB、EVA 共重合体)		
		中心静脈ポート(シリコーンゴム、 チタン合金、PVC with TOTM)		

測定項目：含量、純度、力価、不溶性微粒子数等

PP：ポリプロピレン、PE：ポリエチレン、PVC：ポリ塩化ビニル、EVA：エチレン酢酸ビニル、SEBS：スチレン-エチレン-ブチレン-スチレン、DEHP：フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)、DEHT：テレフタル酸ビス(2-エチルヘキシル)、TOTM：トリメリット酸トリオクタール、PB：ポリブタジエン、PES：ポリエーテルスルホン、PS：ポリスルホン、SS：ステンレス鋼、PI：ポリイソブレン、ABS：アクリロニトリル-ブタジエン-スチレン、MABS：メチルメタクリレート-アクリロニトリル-ブタジエン-スチレン、TPE：熱可塑性エラストマー、PTFE：ポリテトラフルオロエチレン、PC：ポリカーボネート、PBT：ポリブチレンテレフタレート

† 万が一異物が混入した際に除去され、安全に投与できるよう、孔径 0.2µm のインラインフィルターの使用を推奨する。

IV. 製剤に関する項目

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

同一の点滴ラインを使用して他の薬剤との同時投与は行わないこと。

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

1 バイアル

(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：合成ゴム

キャップ：アルミニウム、プラスチック

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

CLDN18.2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 CLDN18.2 陽性の定義について「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、CLDN18.2 陽性^注が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である。

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html> [17.1.1、17.1.2 参照]

注)胃癌組織において CLDN18 陽性が確認された場合には、CLDN18.2 陽性と判断できる。

5.2 HER2 陰性の患者に投与すること。

5.3 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。

(解説)

5.1 本剤の投与開始に先立つ CLDN18.2 陽性確認の検査は、CLDN18.2 陽性の定義について電子添文の「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、常に一定の作業手順に従い、十分な経験を有する病理医又は CLDN18 検査についてバリデーションの確保された検査施設により実施する必要があるために設定した。また、胃癌組織においては、CLDN18 アイソフォームの中で CLDN18.2 が主に発現しており、CLDN18 陽性が確認された場合には、CLDN18.2 陽性と判断可能である。

5.2 国際共同第Ⅲ相試験(SPOTLIGHT) [CL-0301] 及び国際共同第Ⅲ相試験(GLOW) [CL-0302] は、HER2 陰性の患者を対象に実施したことから設定した。

5.3 術後補助療法としての本剤の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはズルベツキシマブ(遺伝子組換え)として、初回は 800mg/m² (体表面積)を、2 回目以降は 600mg/m² (体表面積)を 3 週間間隔又は 400mg/m² (体表面積)を 2 週間間隔で 2 時間以上かけて点滴静注する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

CLDN18.2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する本剤の用法及び用量は、海外第Ⅱ相試験 (FAST) [GM-IMAB-001-03] において得られたデータに基づき選択した。本試験の Arm 2 では、EOX(エピルピシン、オキサリプラチン及びカペシタビンの併用レジメン)に加え、本剤 800mg/m² を負荷用量として点滴静注後、600mg/m² を 3 週間間隔で点滴静注(800/600mg/m² Q3W)した。その結果、Arm 2 では EOX 単独(Arm 1)と比較して、PFS 及び OS が統計的に有意に延長した。高用量における安全性と有効性を評価するため、EOX と高用量の本剤(1000mg/m² Q3W)を併用する Arm 3 を試験開始 18 カ月後に追加した。しかし、Arm 3 は Arm 2 よりも優れた有効性を示さず、忍容性も Arm 2 の方が優れていた。したがって、Arm 2 の投与レジメン(800/600mg/m² Q3W)を検証試験に用いる用法及び用量として選択した。

国内第Ⅰ相試験 [CL-0104]、中国薬物動態試験 [CL-0105] 及び国際共同第Ⅱ相試験(ILUSTRO) [CL-0103] のデータを用いて本剤の薬物動態における民族差について検討した結果、臨床的に意義のある差異はないと考えられた。

800/600mg/m² Q3W は、検証試験である国際共同第Ⅲ相試験(SPOTLIGHT) [CL-0301] 及び国際共同第Ⅲ相試験(GLOW) [CL-0302] において評価され、好ましいベネフィット/リスクプロファイルをもたらすことが示されたことから、800/600mg/m² Q3W を用法及び用量として設定した。

V. 治療に関する項目

また、母集団薬物動態解析、曝露反応解析及び腫瘍動態モデル解析を含む複数のモデル解析によるアプローチを用いて、800/600mg/m² Q3W 及び負荷用量 800mg/m² を点滴静注後、400mg/m² を 2 週間間隔で点滴静注するレジメン(800/400mg/m² Q2W)を比較した。その結果、800/400mg/m² Q2W レジメンは、有効性及び安全性の観点で 800/600mg/m² Q3W レジメンと同程度と推測された。この 800/400mg/m² Q2W レジメンについても、2 週間に 1 回の投与である mFOLFOX6 との併用において利便性が向上すると考えられることから、用法及び用量として設定した。

注)本剤の承認された用法及び用量は、「他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはゾルベツキシマブ(遺伝子組換え)として、初回は 800mg/m² (体表面積)を、2 回目以降は 600mg/m² (体表面積)を 3 週間間隔又は 400mg/m² (体表面積)を 2 週間間隔で 2 時間以上かけて点滴静注する。」である。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤の投与速度は以下の表を参考とし、患者の忍容性が良好な場合には投与開始から 30～60 分後以降は徐々に投与速度を上げることができる。

用量	投与速度	
	投与開始から 30～60 分後まで	その後
800mg/m ²	100mg/m ² /時	200～400mg/m ² /時
600mg/m ²	75mg/m ² /時	150～300mg/m ² /時
400mg/m ²	50mg/m ² /時	100～200mg/m ² /時

7.2 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.1、17.1.2 参照]

7.3 本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤の中断・中止等を考慮すること。[11.1.1-11.1.3 参照]

副作用発現時における本剤の中断・中止等の目安

副作用	程度 ^{注)}	処置
過敏症 又は infusion reaction	Grade 2	Grade 1 以下に回復するまで投与を中断し、回復後、減速して投与を再開できる。 次回の投与時は、予防薬の前投与を行い、本剤の推奨投与速度の表に従って投与を行う。
	・アナフィラキシー ・アナフィラキシーが疑われる場合 ・Grade 3 以上	投与を中止する。
悪心	Grade 2 以上	Grade 1 以下に回復するまで投与を中断し、回復後、減速して投与を再開できる。 次回の投与時は、予防薬の前投与を行い、本剤の推奨投与速度の表に従って投与を行う。
嘔吐	Grade 2 又は 3	Grade 1 以下に回復するまで投与を中断し、回復後、減速して投与を再開できる。 次回の投与時は、予防薬の前投与を行い、本剤の推奨投与速度の表に従って投与を行う。
	Grade 4	投与を中止する。

注) Grade は NCI-CTCAE ver. 5.0 に準じる。

(解説)

7.1 臨床試験で設定していた投与ガイドランス等に基づき、投与開始時は投与速度を下げた状態より開始し、患者の忍容性を確認しながら投与することを推奨するために設定した。

7.2 併用する他の抗悪性腫瘍剤の選択にあたっては、電子添文の「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、適切に選択できるよう設定した。

7.3 本剤の使用にあたって注意を要する「過敏症」、「Infusion reaction」、「悪心」、「嘔吐」について、本剤の中断・中止等の目安を情報提供するため、国内外の臨床試験の実施計画書で設定した用量調整ガイドライン、安全性の成績を踏まえ設定した。

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

<評価資料>⁵⁾

試験名 試験番号	投与被験者数	スケジュール※1)	被験者集団	試験 デザイン	主な目的
海外第 I 相試験 (FIM) GM-IMAB-001 ¹¹⁾	計 15 例 (各用量 3 例)	本剤 33、100、300、600、 1000mg/m ² (単回投与)	CLDN18.2 陽性の胃食 道癌 転移性、難治性又は再発	多施設、非 無作為化、 用量漸増、 非盲検	忍容性 安全性 薬物動態
海外第 II 相試験 (MONO) GM-IMAB-001-02 ¹²⁾	①4 例 ②6 例 ③44 例	①本剤 300mg/m ² (Q2W) ②③本剤 600mg/m ² (Q2W)	CLDN18.2 陽性の胃腺 癌/GEJ 腺癌/下部食 道腺癌 転移性、難治性又は再発	多施設、国 際共同、非 盲検	有効性 忍容性 安全性 薬物動態
海外第 II 相試験 (FAST) GM-IMAB-001-03 ¹³⁾	①84 例 ②77 例 ③85 例	①EOX(Q3W) ②本剤 800/600mg/m ² (Q3W) +EOX(Q3W) ③本剤 1000mg/m ² (Q3W) +EOX(Q3W)	CLDN18.2 陽性の治癒 切除不能な進行・再発 の胃癌(食道腺癌又は GEJ 腺癌を含む)(一次 治療)	国際共同、 多施設、非 盲検、無作 為化	有効性 忍容性 安全性 薬物動態
国際共同第 II 相試験 (ILUSTRO) 8951-CL-0103 ^{14,15)}	①30 例 ②21 例 ③3 例(日本 人 3 例)	①本剤 800/600mg/m ² (Q3W) ②本剤 800/600mg/m ² (Q3W) +mFOLFOX6 ^{※2)} (Q2W) ③本剤 800/600mg/m ² (Q3W) +ペムプロリズマブ(Q3W)	①③:CLDN18.2 陽性の 治癒切除不能な進行・ 再発の胃癌(GEJ 腺癌を 含む)(三次治療以降) ②:CLDN18.2 陽性かつ HER2 陰性の治癒切除 不能な進行・再発の胃 癌(GEJ 腺癌を含む)(一 次治療)	非盲検、多 群、非無作 為化、多施 設共同	有効性 忍容性 安全性 薬物動態
国内第 I 相試験 8951-CL-0104 ¹⁶⁾	①3 例 ②3 例 ③12 例	①③本剤 800/600mg/m ² (Q3W) ②本剤 1000mg/m ² (Q3W)	CLDN18.2 陽性の胃腺 癌/GEJ 腺癌 標準治療のない局所進 行性若しくは転移性、 又は利用可能な標準治 療(治療レジメン数を 問わない)に不適合	非盲検	有効性 忍容性 安全性 薬物動態
国際共同第 III 相試験 (SPOTLIGHT) 8951-CL-0301 ^{8,17)}	565 例(日本 人 65 例)	・本剤 800/600mg/m ² (Q3W) +mFOLFOX6 ^{※2)} (Q2W) ・プラセボ(Q3W) +mFOLFOX6 ^{※2)} (Q2W)	CLDN18.2 陽性かつ HER2 陰性の治癒切除 不能な進行・再発の胃 癌(GEJ 腺癌を含む)(一 次治療)	多施設共 同、二重盲 検、無作為 化	有効性 安全性 薬物動態
国際共同第 III 相試験 (GLOW) 8951-CL-0302 ^{9,17)}	507 例(日本 人 51 例)	・本剤 800/600mg/m ² (Q3W) +CAPOX(Q3W) ・プラセボ(Q3W) +CAPOX(Q3W)	CLDN18.2 陽性かつ HER2 陰性の治癒切除 不能な進行・再発の胃 癌(GEJ 腺癌を含む)(一 次治療)	多施設共 同、二重盲 検、無作為 化	有効性 安全性 薬物動態

※1)詳細は各試験の試験方法を参照のこと。

※2)mFOLFOX6：フルオロウラシル、ホリナート(又はレボホリナート)及びオキサリプラチンの併用レジメン(ホリナート：
mFOLFOX6 療法では国内承認外、2024 年 3 月時点)

注)本剤の承認された用法及び用量は、「他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはゾルベツキシマブ(遺伝子組換え)として、初回は 800mg/m²(体表面積)を、2 回目以降は 600mg/m²(体表面積)を 3 週間間隔又は 400mg/m²(体表面積)を 2 週間間隔で 2 時間以上かけて点滴静注する。」である。

V. 治療に関する項目

<参考資料>

試験名 試験番号	投与被験者数	スケジュール	被験者集団	試験 デザイン	主な目的
海外第 I 相試験 (PILOT) GM-IMAB-001-04	①7 例 ②9 例 ③7 例 ④5 例	①本剤 800/600mg/m ² (Q3W) +ゾレドロン酸(サイクル 1&3 の day 1) ②③本剤 800/600mg/m ² (Q3W) +ゾレドロン酸(サイクル 1&3 の day 1)+IL-2(サイク ル 1&3 の day 1、2、3) ④本剤 800/600mg/m ² (Q3W)	CLDN18.2 陽性の胃腺 癌/GEJ 腺癌/下部食 道腺癌 局所進行性切除不能、 転移性、難治性又は再発	国際共同、 多施設、非 盲検	忍容性 安全性 薬物動態
海外第 I 相試験 8951-CL-0105	12 例	本剤 800/600mg/m ² (Q3W)	CLDN18.2 陽性の胃腺 癌/GEJ 腺癌(中国人) 標準治療のない局所進 行性又は転移性、若し くは利用可能な標準治 療(治療レジメン数を問 わない)に不適格	非盲検	有効性 忍容性 安全性 薬物動態

注)本剤の承認された用法及び用量は、「他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはゾルベツキシマブ(遺伝子組換え)として、初回は 800mg/m²(体表面積)を、2 回目以降は 600mg/m²(体表面積)を 3 週間間隔又は 400mg/m²(体表面積)を 2 週間間隔で 2 時間以上かけて点滴静注する。」である。

(2) 臨床薬理試験

1) 海外第 I 相試験(FIM) [GM-IMAB-001] ¹¹⁾

CLDN18.2 の発現が確認された進行性胃食道癌の患者 15 例(各 3 例)を対象に本剤をコホート 1:33mg/m²、コホート 2:100mg/m²、コホート 3:300mg/m²、コホート 4:600mg/m²、コホート 5:1000mg/m² の用量で 2 時間かけて単回点滴静注した。

その結果、本剤は 1000mg/m² までの用量における単回投与で 53.3%(8/15 例)に副作用が確認されたが、重篤な副作用及び未知の重篤な副作用の疑いはみられず、忍容性が確認された。抗腫瘍効果は、300mg/m² 及び 600mg/m² 用量コホートでみられた。これらの用量における抗腫瘍作用は薬物動態データによっても支持された。

注)本剤の承認された用法及び用量は、「他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはゾルベツキシマブ(遺伝子組換え)として、初回は 800mg/m²(体表面積)を、2 回目以降は 600mg/m²(体表面積)を 3 週間間隔又は 400mg/m²(体表面積)を 2 週間間隔で 2 時間以上かけて点滴静注する。」である。

V. 治療に関する項目

2) 国内第 I 相試験 [CL-0104] ¹⁶⁾

CLDN18.2 の発現が認められる治癒切除不能な進行・再発の胃癌(GEJ 腺癌を含む)の日本人患者を対象に、安全性パート Arm A(3 例)には、初回に本剤 800mg/m²を負荷用量として投与し、その後 1 サイクルを 3 週間とし、各サイクルの day 1 に 600mg/m²を投与した。Arm A における本剤 800mg/m²の負荷用量レベルでの忍容性を確認した後、安全性パート Arm B(3 例、1 サイクルを 3 週間とし、各サイクルの day 1 に 1000mg/m²を投与)及び拡大パート(12 例、初回に本剤 800mg/m²を負荷用量として投与し、その後 1 サイクルを 3 週間とし、各サイクルの day 1 に 600mg/m²を投与)の組み入れを開始し、本剤の安全性、忍容性及び抗腫瘍効果を評価した。安全性パートでは、安全性及び忍容性(DLT*、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図、ECOG PS)の評価を主要目的とし、ORR(施設判定)、DCR、PFS、OS、DOR、PK 及び免疫原性の評価を副次目的とした。拡大パートでは、ORR(施設判定)を主要目的とし、ORR(中央判定)、DCR、PFS、OS、DOR、安全性(有害事象、臨床検査、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図、ECOG PS)、PK 及び免疫原性の評価を副次目的として評価した。

本剤の副作用は、安全性パート(Arm A 及び Arm B)の全ての患者(各 3 例)で認められ、よくみられた(2 例以上の患者)副作用は、Arm A で上腹部痛(3 例中 3 例)、悪心及び嘔吐(3 例中各 2 例)、Arm B で食欲減退(3 例中 3 例)、悪心及び腹痛(3 例中各 2 例)であった。拡大パートでは、91.7%(11/12 例)で副作用が認められ、よくみられた(5 例以上の患者)副作用は、悪心 7 例(58.3%)、食欲減退 6 例(50.0%)及び上腹部痛 5 例(41.7%)であった。また、DLT は観察されなかった。

血液学的検査、生化学的検査、凝固因子及び尿検査の臨床検査値の平均値には、臨床的に重要な変化はみられなかった。

臨床的に重要な可能性のあるバイタルサインの変化としては、安全性パートで Arm B の 3 例中 1 例(33.3%)に拡張期血圧の上昇が、拡大パートでは 12 例中 1 例(8.3%)に収縮期血圧の上昇がみられた。Grade 1 の高血圧が Arm A の 3 例中 1 例(33.3%)にみられ、治験担当医師は本剤との関連性が否定できないと判断した。

心電図測定の結果、傾向や臨床的に重要なベースラインからの平均値の変化は観察されなかった。

ECOG PS に関して、全ての患者でベースラインの ECOG PS のスコアが 0 又は 1 であり、ほとんどの患者は治験薬投与期間中そのスコアを維持していた。

奏効を示した患者はいなかったため、ORR は 0%であった。

* DLT は、DLT 評価期間中に発生した以下の毒性のうち、本剤との関連性が否定できないものと定義された。DLT の最終判断は治験担当医師及び治験依頼者が行った。有害事象の Grade は NCI-CTCAE ver. 4.03 に従い評価した。

- ・ 6 日を超えて持続する Grade 4 の好中球減少症
- ・ 発熱性好中球減少症
- ・ 6 日を超えて持続する Grade 4 の血小板減少症又は血小板輸血を必要とする血小板減少症
- ・ 6 日を超えて持続する Grade 4 の貧血又は赤血球輸血を必要とする貧血
- ・ 7 日以内に回復しない臨床症状を伴う Grade 3 以上の非血液学的検査値異常
- ・ Grade 3 以上の非血液学的毒性(ただし、7 日以内に適切な治療により Grade 2 以下に改善される Grade 3 の下痢、悪心、嘔吐は除く)
- ・ 7 日を超える本剤の投与遅延の原因となる毒性

注)本剤の承認された用法及び用量は、「他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはゾルベツキシマブ(遺伝子組換え)として、初回は 800mg/m²(体表面積)を、2 回目以降は 600mg/m²(体表面積)を 3 週間間隔又は 400mg/m²(体表面積)を 2 週間間隔で 2 時間以上かけて点滴静注する。」である。

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験

海外第Ⅱ相試験 (FAST) [GM-IMAB-001-03] ^{5, 13, 18~20)}

目的	CLDN18.2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌(食道腺癌又は GEJ 腺癌を含む)患者を対象に、本剤及び標準化学療法レジメンの併用投与と標準化学療法単独投与を比較して安全性、忍容性及び有効性を評価する。
試験デザイン	国際共同、多施設、非盲検、無作為化
対象	治癒切除不能な進行・再発の胃癌(食道腺癌又は GEJ 腺癌を含む)患者 EOX 単独群(Arm 1) : 84 例 EOX+本剤 800/600mg/m ² 群(Arm 2) : 77 例 探索的投与群 : EOX+本剤 1000mg/m ² 群(Arm 3) : 85 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・組織学的に胃腺癌、食道腺癌又は GEJ 腺癌であることが確認された。 ・局所進行性切除不能病変、切除断端に肉眼的に残存した病変、再発又は転移性病変を有する。サイクル 2 及び 4 の投与後に、患者は施設のガイドラインに従い切除の可能性について再評価を受けた。 ・パラフィン包埋された腫瘍検体の免疫組織化学検査により CLDN18.2 発現が確認された。本試験では、40%以上の腫瘍細胞の細胞膜に染色強度の総和が中程度(2+)又は強度(3+)の CLDN18 染色が認められる患者を適格とした。 ・RECIST ver. 1.1 に基づき定義された測定可能及び/又は測定不能病変を有する。 <p style="text-align: right;">等</p>
試験方法	<p>EOX+本剤 800/600mg/m² 群(Arm 2)と EOX 単独群(Arm 1)の 2 つの投与群の比較から開始し、その後、探索的投与群(Arm 3)として本剤の高用量(各サイクルで 1000mg/m²)を追加した。Arm 1 及び Arm 2 に 1 : 1 の比で無作為化していたが、約 60 例の割り付け後に Arm 3 を追加したため、Arm 3 への組み入れが他の 2 つの投与群に追いつくよう無作為化比を 1 : 1 から 1 : 1 : 7 に調整した。組み入れの偏りが是正された後、無作為化は計画された患者数(投与群ごとの評価可能患者数 70 例以上)を達成するために 1 : 1 : 1 に調整された。無作為化は CLDN18.2 陽性(CLDN18 染色を示す腫瘍細胞が 70%以上/70%未満)及びベースライン時の病変の存在(測定可能かどうか)により行われた。</p> <p>治験薬の用法及び用量 本試験は 1 サイクルを 3 週間で実施し、最大で 8 サイクルとした。 本剤(Arm 2) : サイクル 1 の day 1 に負荷用量 800mg/m² を点滴静注後、サイクル 2 以降は 600mg/m² を各サイクルの day 1 に点滴静注した。 本剤(Arm 3) : 1000mg/m² を各サイクルの day 1 に点滴静注した。 EOX(Arm 1~3) : エピルビシン 50mg/m² 及びオキサリプラチン 130mg/m² を各サイクルの day 1 に点滴静注し、カペシタビン 625mg/m² を経口で各サイクルの day 1~21 まで 1 日 2 回投与した。カペシタビンの初回投与は day 1 の夕方とした。本剤との併用投与時は、本剤の投与終了後に化学療法を開始した。</p> <p>Arm 1 の患者は PD 及び生存状況のみを追跡調査した。EOX 期間の最終投与来院は 8 サイクル投与完了 3 週間後(±4 日)で実施し、腫瘍画像、生存状況、安全性、探索的評価及びその他の臨床検査を評価した。追跡調査は 31 週目(又は早期、ただし常に EOX 期間の最終投与来院の 6 週間後)から開始した。治療継続の要件を満たした場合、Arm 2 及び Arm 3 の患者は PD、同意撤回又は許容できない毒性の発現まで、追跡調査来院時に本剤単剤療法(3 週間ごとに 600mg/m² 又は 1000mg/m²)を継続した。</p>

V. 治療に関する項目

<p>試験方法 (つづき)</p>	<p>解析対象集団 最大の解析対象集団(FAS)：投与群のうちの1つに無作為化され、いずれかの治験薬の投与を少なくとも1回受けた患者を対象とした。全ての有効性解析に用いられた。 安全性解析対象集団(SAF)：いずれかの治験薬の投与を少なくとも1回受けた全ての患者を対象とした。全ての安全性解析に用いられた。</p>
<p>評価項目</p>	<p><有効性> <u>主要評価項目</u> ・無増悪生存期間(PFS)：無作為化から最初に PD 又は理由を問わない死亡が観察された日までの期間</p> <p><u>副次評価項目</u> ・無増悪期間(TTP)：無作為化から最初に確定した PD が観察された日までの期間 ・12 カ月時点での生存状況 ・全生存期間(OS)：無作為化から理由を問わない死亡までの期間 ・客観的奏効率(ORR)：RECIST ver. 1.1 に基づく完全奏効(CR)又は部分奏効(PR)の患者の割合 ・病勢コントロール率(DCR)：RECIST ver. 1.1 に基づく CR、PR 又は安定(SD)の患者の割合 ・奏効期間(DOR)：CR 又は PR の基準を最初に満たしたときから最初に再発、PD 又は死亡が観察された日までの期間</p> <p><u>探索的評価項目</u> ・CLDN18.2 発現及び臨床的アウトカムの相関</p> <p><薬物動態・薬力学> 薬物動態：AUC_{0-21day}、C_{max}、C_{trough}、ADA 等</p> <p><安全性> ・有害事象 ・臨床検査 ・バイタルサイン ・心電図 ・左室駆出率(LVEF) ・ECOG PS ・身体所見</p>

[試験結果]

有効性

有効性の結果は最終解析のデータ(データカットオフ日：2019年1月31日)に基づいて評価した。

主要評価項目

PFS

CLDN18.2 陽性で進行性の胃腺癌、食道腺癌又は GEJ 腺癌の患者で認められた PFS イベント(IRC の判定)について、PFS の中央値は Arm 1 で 5.3 カ月、Arm 2 で 7.5 カ月であった(ハザード比=0.44 [95%CI : 0.29, 0.67] ; P<0.0005)。

V. 治療に関する項目

IRC の判定による無増悪生存期間 (PFS) – 主要解析 (FAS)

		Arm 1 (n=84)	Arm 2 (n=77)	Arm 3 (n=85)
打ち切りの概要†, n (%)				
イベント数		62 (73.8)	42 (54.5)	49 (57.6)
打ち切り数		22 (26.2)	35 (45.5)	36 (42.4)
Kaplan-Meier 推定値、単位：月				
第一四分位点(95%CI)		2.8 (1.6, 3.7)	4.3 (3.3, 5.6)	4.4 (3.0, 5.5)
中央値(95%CI)		5.3 (4.1, 7.1)	7.5 (5.6, 11.3)	7.1 (5.6, 8.0)
第三四分位点(95%CI)		7.7 (7.2, 9.6)	18.3 (10.3, 26.0)	9.3 (8.0, 13.9)
無増悪生存割合	12 カ月	4.2%	32.5%	16.8%
	18 カ月	2.1%	27.5%	12.0%
	24 カ月	0.0%	15.0%	9.6%
Arm 1 との治療比較				
ハザード比(95%CI)‡		NA	0.44 (0.29, 0.67)	0.58 (0.39, 0.85)
ログランク検定 P 値§			< 0.0005	0.0114
Arm 3 との治療比較				
ハザード比(95%CI)‡		NA	0.76 (0.49, 1.18)	NA
ログランク検定 P 値§			0.2842	

データカットオフ日：2019 年 1 月 31 日

† 進行又は死亡が確認されていない患者は、生存していて進行がなかった最後の腫瘍評価の時点で打ち切りとした。

‡ ベースライン時の測定可能病変の有無、及び CLDN18 染色を示す腫瘍細胞が 70%以上/70%未満を層別因子とする Cox 比例ハザードモデルを用いた。

§ 統計的検定は片側 2.5%の有意水準を用いて実施した。Arm 2 対 Arm 3 は両側 5%の有意水準を用いた。

副次評価項目

OS

OS の中央値は Arm 1 で 8.3 カ月、Arm 2 で 13.0 カ月であった(ハザード比=0.55 [95%CI : 0.39, 0.77] ; P<0.0005)。

TTP

TTP の中央値は Arm 1 で 7.0 カ月、Arm 2 で 9.0 カ月であった(ハザード比=0.55 [95%CI : 0.36, 0.85] ; P=0.0119)。

12 カ月時点での生存状況

12 カ月時点での生存割合は Arm 2 及び Arm 3 でそれぞれ 52.9%及び 37.4%であるのに対し、Arm 1 で 27.4%であった。

ORR

IRC の判定による CR 又は PR の確定した腫瘍縮小効果に基づき、ORR は、Arm 1 で 25.0%、Arm 2 で 39.0%であった(ハザード比=1.87 [95%CI : 0.95, 3.68] ; P=0.0341)。

DCR

IRC の判定による CR、PR 又は SD の確定した腫瘍縮小効果に基づき、DCR は、Arm 1 で 76.2%であり、Arm 2 で 83.1%であった(ハザード比=1.59 [95%CI : 0.73, 3.47] ; P=0.1226)。

DOR

DOR の中央値は、Arm 1 で 5.0 カ月であり、Arm 2 で 7.5 カ月であった(ハザード比=0.50 [95%CI : 0.26, 0.93] ; P=0.0234)。

V. 治療に関する項目

探索的評価項目

CLDN18.2 発現割合別の PFS

CLDN18.2 発現割合 70%以上の集団において、PFS の中央値は Arm 1 は 5.7 カ月、Arm 2 は 9.0 カ月であった(ハザード比=0.38 [95%CI : 0.23, 0.62] ; P<0.0005)。

一方、CLDN18.2 発現割合 40%以上 70%未満の集団において、PFS の中央値は Arm 1 は 4.1 カ月、Arm 2 は 4.3 カ月であった(ハザード比=0.71 [95%CI : 0.32, 1.57] ; P=0.497)。

CLDN18.2 発現割合別の OS

CLDN18.2 発現割合 70%以上の集団において、OS の中央値は Arm 1 は 8.9 カ月、Arm 2 は 16.5 カ月であった(ハザード比=0.50 [95%CI : 0.33, 0.74] ; P<0.0005)。

一方、CLDN18.2 発現割合 40%以上 70%未満の集団において、OS の中央値は Arm 1 は 7.4 カ月、Arm 2 は 8.3 カ月であった(ハザード比=0.78 [95%CI : 0.40, 1.49] ; P=0.401)。

薬物動態・薬力学

薬物動態の結果は最終解析のデータ(データカットオフ日：2019年1月31日)に基づいて評価した。

薬物動態

本剤の薬物動態の結果は、Arm 2 及び Arm 3 の患者のサブセットで評価した。

サイクル 1 の単回投与後、本剤の投与時から投与終了後 21 日までの濃度 - 時間曲線下面積(AUC_{0-21day})の平均は、Arm 2 及び Arm 3 でそれぞれ 1990 及び 2620day·µg/mL であった。最高濃度(C_{max})の平均は、Arm 2 及び Arm 3 でそれぞれ 328 及び 431µg/mL であった。

また、サイクル 4 では、本剤の AUC_{0-21day} の平均は、Arm 2 及び Arm 3 でそれぞれ 3340 及び 4800day·µg/mL であり、C_{max} の平均は、Arm 2 及び Arm 3 でそれぞれ 319 及び 555µg/mL であった。3 週間ごとの投与後、本剤の反復投与での投与直前の濃度(C_{trough})はいずれの投与群でもサイクル 8 までに定常状態となった。

抗薬物抗体(ADA)

治験薬投与後、162 例中 2 例(1.2%)に新たに本剤の ADA 陽性が認められた。

安全性

安全性の結果は最終解析のデータ(データカットオフ日：2019年1月31日)に基づいて評価した。

ほとんど全ての患者に有害事象(全体の 98.8%)及び副作用(全体の 96.3%)がみられ、有害事象及び副作用の発現割合は投与群間で同様であった。

Arm1、2、3 で、最もよくみられた本剤の副作用の器官別大分類は胃腸障害 52.4%(129/246 例)であった。本剤の主な副作用(いずれかの投与群の患者の 25%以上)は、悪心(Arm 2 で 77 例中 52 例 [67.5%] 及び Arm 3 で 85 例中 52 例 [61.2%])及び嘔吐(Arm 2 で 48 例 [62.3%] 及び Arm 3 で 57 例 [67.1%])であった。

本剤の重篤な副作用は、Arm 2 で 1 例(悪心、1.3%)にみられた。

本剤の死亡に至った副作用はみられなかったが、EOX との関連性が否定されなかった死亡に至った有害事象は Arm 3 で 1 例(肺塞栓症、1.2%)にみられた。

Arm1、2、3 で、本剤の投与中止に至った副作用は 3.7%(9/246 例)であった。

注)本剤の承認された用法及び用量は、「他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはゾルベツキシマブ(遺伝子組換え)として、初回は 800mg/m² (体表面積)を、2 回目以降は 600mg/m² (体表面積)を 3 週間間隔又は 400mg/m² (体表面積)を 2 週間間隔で 2 時間以上かけて点滴静注する。」である。

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国際共同第Ⅲ相試験 (SPOTLIGHT) [CL-0301] ^{8, 21~24)}

目的	CLDN18.2 陽性かつ HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌(GEJ 腺癌を含む)患者を対象として、PFS により、一次治療としての本剤+mFOLFOX6(フルオロウラシル、ホリナート [又はレボホリナート] 及びオキサリプラチンの併用レジメン)及びプラセボ+mFOLFOX6 の有効性及び安全性を比較する。
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化
対象	全身化学療法歴のない、CLDN18.2 陽性かつ HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌 (GEJ 腺癌を含む)患者 565 例(日本人 65 例を含む)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 同意書署名時に、各地域での法令に従い成人とみなすことができた患者(例：米国では 18 歳以上) ・ 以下に該当した患者： <ul style="list-style-type: none"> ● 組織学的に胃腺癌又は GEJ 腺癌と確定診断された。 ● 無作為化前 28 日以内に画像検査で局所進行性切除不能又は転移性病変が認められた。 ● 無作為化前 28 日以内に画像検査で評価可能(各治験実施医療機関での RECIST ver. 1.1 に基づく測定可能及び/又は測定不能)な病変が認められた。 ・ 中央検査機関による免疫組織化学検査で、75%以上の腫瘍細胞の細胞膜に中程度～強度の染色強度で CLDN18.2 の発現が認められた。 ・ 各治験実施医療機関又は中央検査機関による胃又は GEJ の腫瘍検体の検査により HER2 陰性が確認された、又は以前から既知であった。 <p style="text-align: right;">等</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 治癒切除不能な進行・再発の胃癌(GEJ 腺癌を含む)に対して全身化学療法歴のあった患者；ただし、無作為化前 6 カ月以前に完了している術前又は術後化学療法、免疫療法又はその他の全身抗癌剤療法は許容した。抗腫瘍活性を有することが知られている漢方薬の投与は、無作為化前 28 日より前であれば許容した。 ・ 無作為化前 14 日以内に、治癒切除不能な進行・再発の胃癌(GEJ 腺癌を含む)に対して放射線療法歴があった、放射線治療の毒性から回復していなかった患者 ・ 本剤の既知の成分又はヒト化抗体やキメラ抗体等のモノクローナル抗体に対して重度のアレルギー反応又は不耐性の既往歴があった患者 ・ mFOLFOX6 療法のいずれかの薬剤に対して重度のアレルギー反応又は不耐性の既往歴があった患者 ・ ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ欠損症の既往歴があった患者 ・ 胃流出路の完全閉塞、又は持続する/反復性の嘔吐を伴う部分閉塞を有していた患者 ・ 無作為化前 14 日以内に、全身性副腎皮質ステロイド等の全身免疫抑制療法歴があった患者；ヒドロコルチゾンの生理的補充量又はその当量(ヒドロコルチゾン最大 30mg/日若しくはプレドニゾン最大 10mg/日)の投与、全身性副腎皮質ステロイドの 1 回のみ投与、又は画像検査で造影剤を使用する際の全身性副腎皮質ステロイドの前投薬は許容した。 ・ 無作為化前 3 カ月以内に全身免疫抑制療法を要した活動性自己免疫疾患の既往のあった患者 ・ 以下のいずれかに該当する重大な心血管疾患を有していた患者： <ul style="list-style-type: none"> ● 無作為化前 6 カ月以内のうっ血性心不全(ニューヨーク心臓協会心機能分類Ⅲ又はⅣ度)、心筋梗塞、不安定狭心症、冠動脈血管形成術、冠動脈ステント留置術、冠動脈バイパス移植術、脳血管発作又は高血圧クリーゼ ● 臨床的に重大な心室性不整脈(持続性心室頻拍、心室細動又はトルサード・ド・ポアント)の既往歴 ● QTc 間隔：男性>450msec、女性>470msec ● 先天性 QT 延長症候群の既往歴又は家族歴 ● 抗不整脈薬を要する不整脈(無作為化前 1 カ月より前に心拍数調節されていた心房細動は可とした) <p style="text-align: right;">等</p>

V. 治療に関する項目

<p>試験方法</p>	<p>CLDN18.2 陽性かつ HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌(GEJ 腺癌を含む)患者を対象として、一次治療としての本剤+mFOLFOX6 群及びプラセボ+mFOLFOX6 群の有効性及び安全性を比較した。</p> <p>患者を 1:1 の比で 2 つの投与群に無作為化した。無作為化の層別因子として、以下の因子を用いた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ●地域(アジア対アジア以外) ●転移臓器数(0~2 個対 3 個以上) ●胃切除歴(あり対なし) <p>本試験はスクリーニング期間、治験薬投与期間、安全性追跡調査期間、PFS 評価のための治療後追跡調査期間、PFS2 評価のための長期追跡調査期間、OS 評価のための生存状況の追跡調査期間から構成された。</p> <p>治験薬の用法及び用量；</p> <p>以下の治験薬は、投与中止基準に合致するまで継続した。</p> <p>本剤：1 サイクルを 3 週間として、初回は 800mg/m² (体表面積)をサイクル 1 の day 1 に投与し、2 サイクル目以降は 600mg/m²(体表面積)を 2 時間以上かけて点滴静注した。</p> <p>mFOLFOX6：1 サイクルを 2 週間として、第 1 日目にオキサリプラチン 85mg/m² 及びホリナート 400mg/m² 又はレボホリナート 200mg/m² を 2 時間以上かけて点滴静注した。その後、フルオロウラシル 400mg/m² を急速静脈内投与し、さらにフルオロウラシル 2400mg/m² を 2 日間かけて持続点滴静注した(オキサリプラチンは最大 12 回 [最大 12 サイクル] 投与)。12 回の mFOLFOX6 の投与終了後は、フルオロウラシル+ホリナートの投与を各サイクルの day 1、15 及び 29 に実施し、治験担当医師が治験薬投与中止基準に合致したと判断するまで投与を継続した。</p> <p>本剤との併用投与時は、本剤の投与終了後に化学療法を開始した。</p> <p>注)mFOLFOX6：フルオロウラシル、ホリナート(又はレボホリナート)及びオキサリプラチンの併用レジメン(ホリナート：mFOLFOX6 療法では国内承認外、2024 年 3 月時点)</p> <p>画像評価については、スクリーニング時、初回投与開始後 54 週間は 9 週間(±7 日)ごと、それ以降は 12 週間(±7 日)ごとに、IRC が RECIST ver. 1.1 に基づき画像上の病勢進行と判断するまで、又は他の全身抗癌剤療法を開始するまでの、いずれか早い時点まで行った。</p> <p>IDMC を設置し、非盲検下にて、事前に作成した IDMC 手順書に従い、治験薬投与のベネフィット・リスクをモニタリングした。IDMC の初回会合は、40 例目の登録患者がサイクル 1 を完了又は中止した約 6 週間後とした。それ以降は、IDMC の判断で会合を定期的に開催した。独立データ解析センターが、PFS の最終解析と同時点で OS の中間解析を行った。この解析は、プラセボと mFOLFOX6 の併用時よりも本剤と mFOLFOX6 の併用時において極めて良好な結果が得られた場合に、予定よりも早く試験を中止すべきか否かについて IDMC が勧告を行う際に使用した。ただし、本剤又はプラセボと mFOLFOX6 の併用により持続的に臨床効果が得られていると治験担当医師が判断した患者については、治験薬の投与継続を許可した。</p>
-------------	---

V. 治療に関する項目

<p>試験方法 (つづき)</p>	<p>解析対象集団 最大の解析対象集団(FAS)：いずれかの投与群に無作為化された全ての患者を対象とした。無作為化された投与群に従って患者の解析を行った。ベースライン特性の記述及び全ての有効性解析に FAS を用いた。 安全性解析対象集団(SAF)：試験薬のいずれか(本剤/プラセボ/mFOLFOX6)の投与を少なくとも 1 回受けた全ての患者を対象とした。全ての安全性解析に SAF を用いた。患者が実際に受けた治療に従って解析を行った。 薬物動態解析対象集団(PKAS)：少なくとも 1 回の薬物濃度データ(本剤)が利用可能な SAF の部分集団を対象とした。</p>
<p>主要評価項目</p>	<p><u>有効性</u> ・無増悪生存期間(PFS)：無作為化した日から画像上で病勢進行(RECIST ver. 1.1 を用いた IRC の判定)が認められた日又は死因を問わない死亡日のいずれか早い日までの期間</p>
<p>副次評価項目</p>	<p><u>有効性</u> ・全生存期間(OS)：無作為化した日から死因を問わない死亡日までの期間 ・悪化が確認されるまでの期間(TTCD)：EORTC QLQ-C30 及び QLQ-OG25 により測定した身体機能(PF)、OG25-Pain 及び GHS/QoL スコアを用いて評価したときに、悪化が最初に確認されるまでの期間 ・客観的奏効率(ORR)：RECIST ver. 1.1 を用いた IRC の判定により、最良総合効果が完全奏効(CR)又は部分奏効(PR)である患者の割合 ・奏効期間(DOR)：RECIST ver. 1.1 を用いた IRC の判定により、最初に奏効(CR 又は PR)が認められた日から、病勢進行が認められた日又は死因を問わない死亡日まででいずれか早い日までの期間 ・HRQoL：EORTC QLQ-C30、QLQ-OG25、GP 及び EQ-5D-5L の調査票から得られたパラメータを用いて、ベースラインから mFOLFOX6 療法終了時までの経時的変化量の要約及び推定法を用いて解析した。</p> <p><u>薬物動態・薬力学</u> ・本剤の薬物動態：C_{max} 及び C_{trough} ・抗薬物抗体(ADA)陽性患者の頻度によって評価する本剤の免疫原性</p> <p><u>安全性</u> ・有害事象、臨床検査結果、バイタルサイン、心電図及び ECOG PS</p>
<p>探索的評価項目</p>	<p>・無増悪期間(TTP)：PFS と同様な方法で解析し、死亡はイベントとして計数せず、死亡時点で打ち切り ・抗がん剤による二次治療後の PFS(PFS2)：PFS と同様な方法で解析</p>

等

V. 治療に関する項目

[試験結果]

主要評価項目

有効性

有効性の結果は主要解析時のデータ(データカットオフ日：2022年9月9日)に基づいて評価した。

PFS

CLDN18.2 陽性かつ HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌(GEJ 腺癌を含む)患者で認められた PFS イベント(IRC の判定)について、PFS の中央値(95%CI)は、本剤+mFOLFOX6 群で 10.61 カ月(8.90, 12.48)であったのに対し、プラセボ+mFOLFOX6 群では 8.67 カ月(8.21, 10.28)であり、PFS は本剤+mFOLFOX6 群で有意に延長した(ハザード比=0.751 [95%CI : 0.598, 0.942] ; P=0.0066)。

IRC の判定による無増悪生存期間 (PFS) の要約 (FAS)

	Arm A 本剤+mFOLFOX6 (n = 283)	Arm B プラセボ+mFOLFOX6 (n = 282)
イベント数、n(%)	146 (51.6)	167 (59.2)
X 線画像所見による病勢進行数	87 (30.7)	98 (34.8)
病勢進行が記録されていない死亡数	59 (20.8)	69 (24.5)
打ち切り数、n(%)	137 (48.4)	115 (40.8)
無増悪生存期間、単位：月 [†]		
中央値(95%CI)	10.61 (8.90, 12.48)	8.67 (8.21, 10.28)
第一四分位点(95%CI)	6.24 (4.76, 7.20)	5.03 (4.34, 6.21)
第三四分位点(95%CI)	23.26 (17.84, NE)	16.13 (13.70, 20.01)
範囲 [‡]	0.03+, 40.15+	0.03+, 31.90+
層別解析 [§]		
片側 P 値 [¶]	0.0066	
ハザード比(95%CI) ^{**}	0.751 (0.598, 0.942)	
追跡調査期間の中央値(月) ^{**}	12.94 (11.63, 15.28)	12.65 (10.71, 15.24)
層別解析#2 ^{§§}		
片側 P 値 [¶]	0.0054	
ハザード比(95%CI) ^{**}	0.745 (0.594, 0.935)	
無増悪生存割合、%(95%CI) ^{¶¶}		
6 カ月	78.05 (72.43, 82.67)	71.95 (66.03, 77.03)
12 カ月	48.86 (41.92, 55.43)	35.04 (28.45, 41.69)
18 カ月	30.93 (23.83, 38.28)	20.82 (14.48, 27.96)
24 カ月	24.41 (17.36, 32.13)	14.87 (8.78, 22.47)
30 カ月	24.41 (17.36, 32.13)	13.01 (7.07, 20.82)

データカットオフ日：2022年9月9日

[†] Kaplan-Meier 法に基づく推定値。

[‡] +打ち切りを示す。

[§] 地域(アジア対アジア以外)、転移臓器数(0~2 個対 3 個以上)及び胃切除歴(あり対なし)の層別因子を使用。

[¶] 片側ログランク検定に基づく P 値。

^{**} 地域(アジア対アジア以外)、転移臓器数(0~2 個対 3 個以上)及び胃切除歴(あり対なし)の層別因子を使用した層別 Cox 回帰モデルに基づくハザード比。ハザード比が 1 より小さい場合、本剤+mFOLFOX6 群の効果が上回るとした。

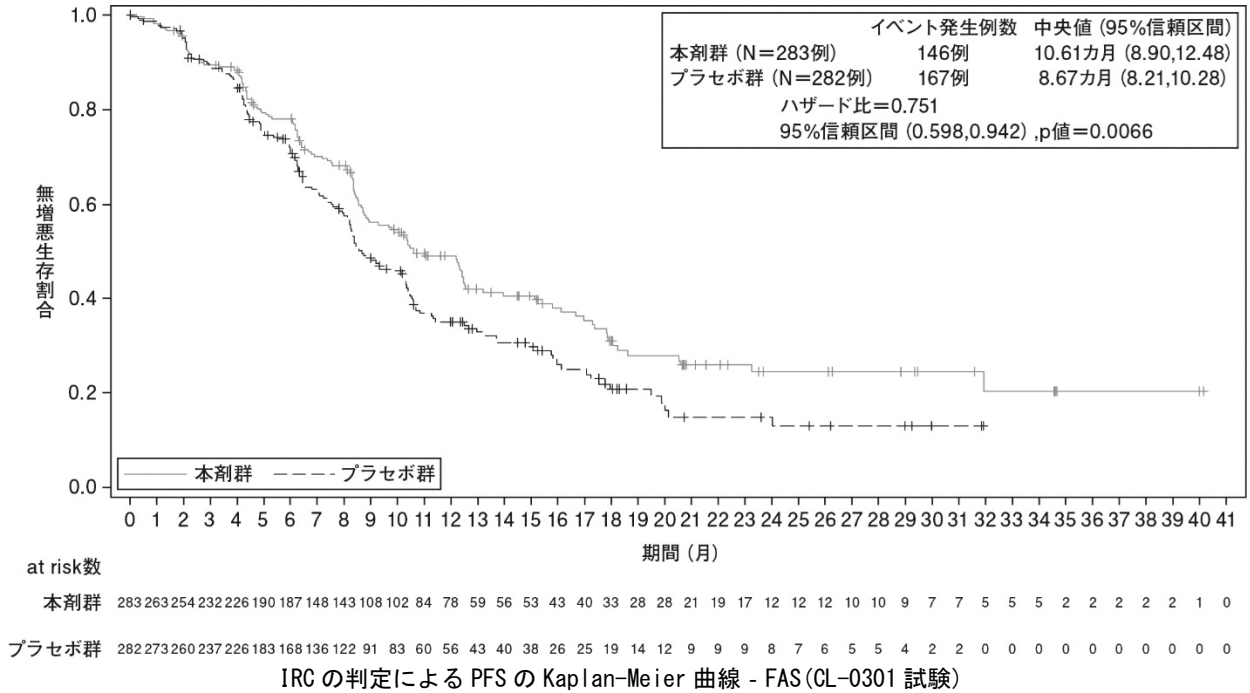
^{**} Reverse Kaplan-Meier 法による推定値。

^{§§} 電子症例報告より地域(アジア対アジア以外)、転移臓器数(0~2 個対 3 個以上)及び胃切除歴(あり対なし)の層別因子を使用。

^{¶¶} 無増悪生存割合と 95%信頼区間は Kaplan-Meier 法と Greenwood の公式を用いた。

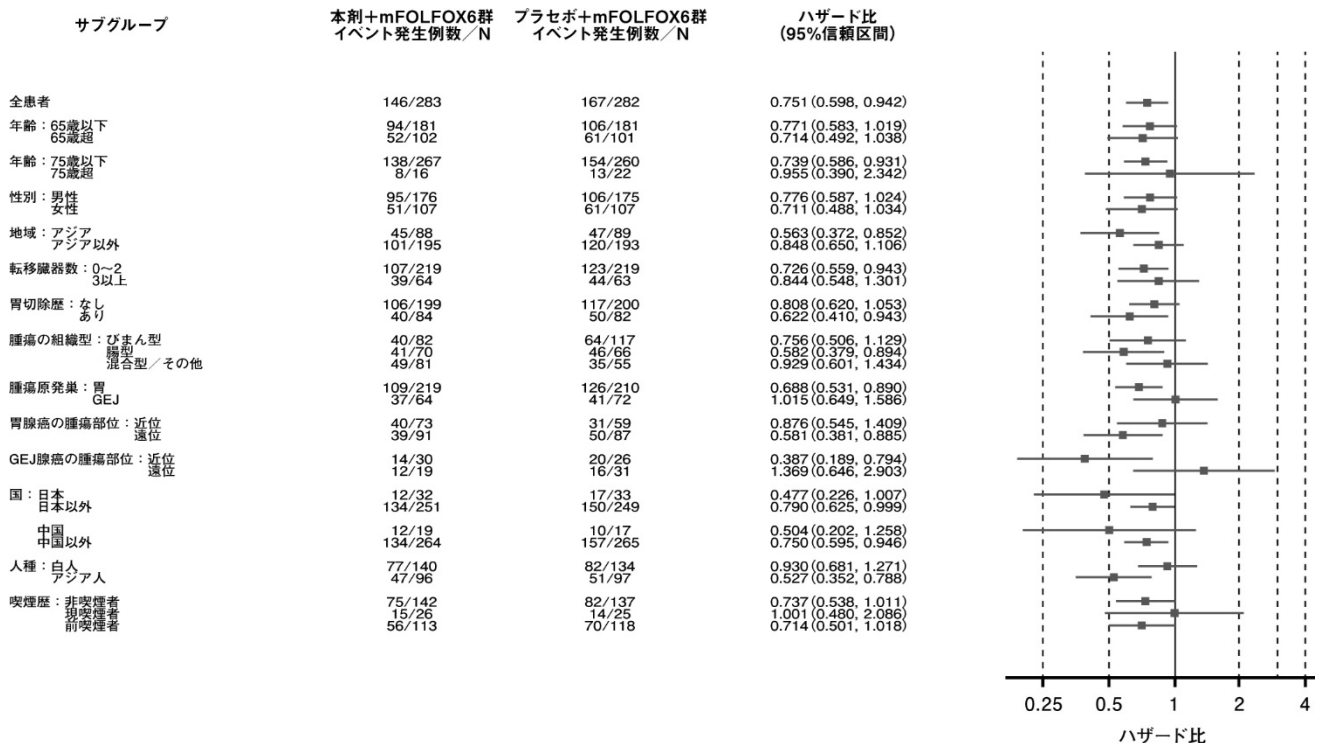
V. 治療に関する項目

IRC の判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線では、プラセボ+mFOLFOX6 群よりも本剤+mFOLFOX6 群の方が優位となる分離が認められた。



PFS のサブグループ解析

推定ハザード比でプラセボ+mFOLFOX6 と比較評価したところ、本剤+mFOLFOX6 の PFS に及ぼす影響は、ベースラインにおける年齢、性別、地理的地域、転移臓器数、胃切除歴、腫瘍の組織型、国及び人種を含めた事前に規定したサブグループのほとんどで一貫して良好であった。しかし、患者数が少ないため、これらの結果は慎重に解釈する必要がある。



V. 治療に関する項目

副次評価項目

有効性

OS

OS の中央値(95%CI)は、本剤+mFOLFOX6 群で 18.23 カ月(16.43, 22.90)であったのに対し、プラセボ+mFOLFOX6 群では 15.54 カ月(13.47, 16.53)であり、OS は本剤+mFOLFOX6 群で有意に延長した(ハザード比=0.750 [95%CI : 0.601, 0.936] ; P=0.0053)。

全生存期間(OS)の要約(FAS)

	Arm A 本剤+mFOLFOX6 (n=283)	Arm B プラセボ+mFOLFOX6 (n=282)
死亡数、n(%)	149 (52.7)	177 (62.8)
打ち切り数、n(%)	134 (47.3)	105 (37.2)
カットオフ日の打ち切り数、n(%)	19 (6.7)	20 (7.1)
全生存期間、単位：月 [†]		
中央値(95%CI)	18.23 (16.43, 22.90)	15.54 (13.47, 16.53)
第一四分位点(95%CI)	8.90 (8.11, 10.41)	8.84 (7.23, 9.49)
第三四分位点(95%CI)	31.93 (25.63, NE)	25.00 (20.14, 29.34)
範囲 [‡]	0.03+, 42.09+	0.07, 36.90+
層別解析 [§]		
片側 P 値 [¶]	0.0053	
ハザード比(95%CI) ^{¶¶}	0.750 (0.601, 0.936)	
追跡調査期間の中央値、単位：月(95%CI) ^{¶¶}	22.14 (18.04, 24.77)	20.93 (19.61; 25.66)
全生存割合、%(95%CI) ^{§§}		
12 カ月	67.69 (61.49, 73.12)	59.97 (53.63, 65.72)
18 カ月	50.46 (43.51, 57.00)	38.05 (31.52, 44.54)
24 カ月	38.77 (31.62, 45.85)	28.38 (22.10, 34.98)
30 カ月	26.95 (19.88, 34.51)	16.19 (10.50, 22.97)
36 カ月	20.86 (13.68, 29.08)	8.74 (3.21, 17.79)

データカットオフ日：2022年9月9日

NE：non-estimable(推定不能)

[†] Kaplan-Meier 法に基づく推定値。

[‡] +打ち切りを示す。

[§] 地域(アジア対アジア以外)、転移臓器数(0~2 個対 3 個以上)及び胃切除歴(あり対なし)の層別因子を使用。

[¶] 片側ログランク検定に基づく P 値。

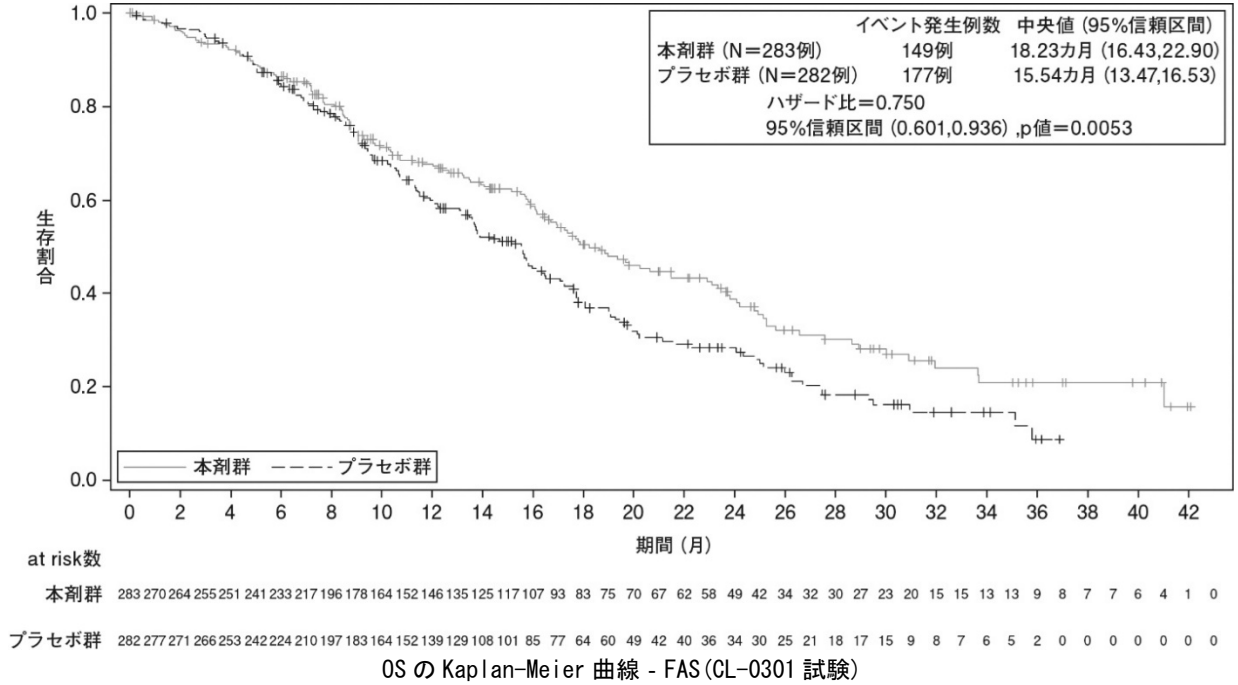
^{¶¶} 地域(アジア対アジア以外)、転移臓器数(0~2 個対 3 個以上)及び胃切除歴(あり対なし)の層別因子を使用した層別 Cox 回帰モデルに基づくハザード比。ハザード比が 1 より小さい場合、本剤+mFOLFOX6 群の効果が上回るとした。

^{§§} Reverse Kaplan-Meier 法による推定値。

^{§§} 生存割合と 95%信頼区間は Kaplan-Meier 法と Greenwood の公式を用いた。

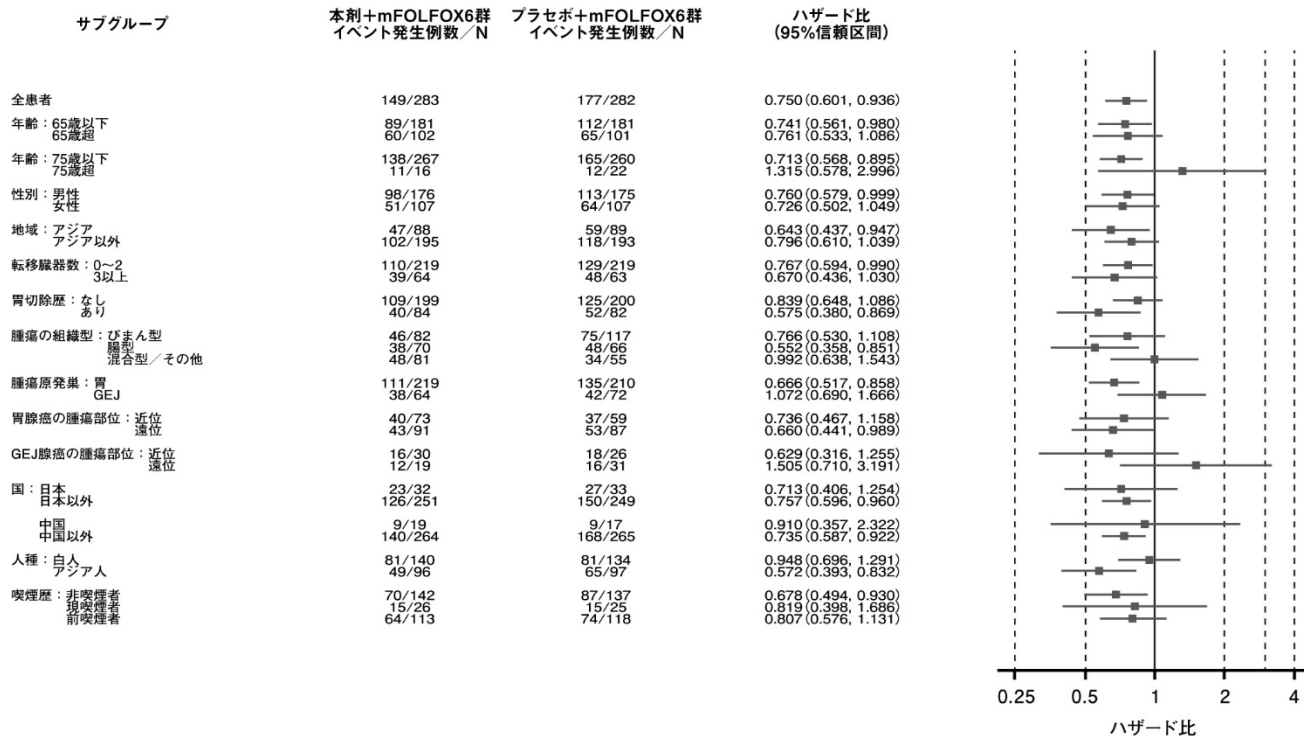
V. 治療に関する項目

OS の Kaplan-Meier 曲線では、プラセボ+mFOLFOX6 群よりも本剤+mFOLFOX6 群の方が優位となる分離が認められた。



OS のサブグループ解析

推定ハザード比でプラセボ+mFOLFOX6 と比較評価したところ、本剤+mFOLFOX6 の OS に及ぼす影響は、ベースラインにおける性別、地理的地域、転移臓器数、胃切除歴、腫瘍の組織型、国、人種及び喫煙歴を含めた事前に規定したサブグループのほとんどで、一貫して良好であった。しかし患者数が少ないため、これらの結果は慎重に解釈する必要がある。



OS のサブグループ解析結果を示したフォレストプロット - FAS (CL-0301 試験)

V. 治療に関する項目

TTCD

有効性の重要な副次評価項目である TTCD の中央値は、2 群間で同程度であった。本剤+mFOLFOX6 群では、PF 及び GHS/QoL により算出した TTCD の中央値(95%CI)は、それぞれ 10.71 カ月(6.01, 推定不能)及び 15.44 カ月(6.90, 22.83)であり、OG25-Pain では算出できなかった。プラセボ+mFOLFOX6 群では、PF 及び GHS/QoL により算出した TTCD の中央値(95%CI)は、それぞれ 12.32 カ月(9.26, 推定不能)及び 11.83 カ月(8.74, 15.08)であり、OG25-Pain では算出できなかった。

ORR 及び DCR

IRC の判定による ORR^{注1)}(95%CI)及び DCR^{注1)}(95%CI)は、本剤+mFOLFOX6 群でそれぞれ 47.7%(41.76, 53.70)及び 82.0%(77.00, 86.28)であり、プラセボ+mFOLFOX6 群でそれぞれ 47.5%(41.56, 53.52)及び 86.9%(82.37, 90.59)であった。同様の結果が、確定した腫瘍縮小効果^{注2)}に基づいて実施された ORR 及び DCR の感度分析で認められた。

注 1)ORR は、RECIST ver. 1.1 を用いた IRC の判定により最良総合効果が CR 又は PR と認められた患者の割合であり、DCR は、最良総合効果が CR、PR 又は安定 [予定された腫瘍評価から 8 週間以上] と認められた患者の割合を示す。

注 2)確定した腫瘍縮小効果とは、次に予定された評価時(CR 又は PR が確認された最初の評価から 4 週間以上経過した後)の RECIST ver. 1.1 を用いた IRC の判定により確定した CR 又は PR と定義した。

DOR

DOR の中央値(95%CI)は、本剤+mFOLFOX6 群で 9.00 カ月(6.87, 10.25)、プラセボ+mFOLFOX6 群で 8.05 カ月(6.47, 10.81)であった。

HRQoL

治験薬投与期間及び追跡調査期間において、patient-reported outcome 質問票の記入順守率は投与群間で同程度であった。EORTC QLQ-C30、QLQ-OG25 及び EQ-5D-5L のベースライン時の合計スコア及びサブスケールのスコアは投与群間で同程度であった。治験薬投与期間及び追跡調査期間中のほとんどの来院における HRQoL の合計スコア及びサブスケールのスコアの平均値は、投与群間で同程度であった。

薬物動態・薬力学

薬物動態の結果は主要解析時のデータ(データカットオフ日：2022 年 9 月 9 日)に基づいて評価した。

薬物動態

サイクル 1 の day 1 及びサイクル 2 の day 1 における本剤投与終了時点の薬物濃度平均値は、それぞれ 451µg/mL 及び 368µg/mL であった。サイクル 1 の day 22 からサイクル 9 の day 1 にかけて、投与前の血清中 C_{trough} の平均値は 40.9µg/mL から 135µg/mL に増加した。

抗薬物抗体(ADA)

本剤の投与後、少なくとも 1 回の有効な ADA を測定した 253 例において、8 例(3.2%)が陽性と確定した。

安全性

安全性の結果は主要解析時のデータ(データカットオフ日：2022 年 9 月 9 日)に基づいて評価した。

副作用

本剤+mFOLFOX6 群で 91.4%(255/279 例 [日本人 31 例を含む])、プラセボ+mFOLFOX6 群で 77.7%(216/278 例)にみられた。

主な副作用(発現割合 10%以上の患者)は、本剤+mFOLFOX6 群で悪心 192 例(68.8%)、嘔吐 161 例(57.7%)、食欲減退 68 例(24.4%)、好中球減少症 54 例(19.4%)、下痢 51 例(18.3%)、疲労 49 例(17.6%)、好中球数減少 43 例(15.4%)、貧血 40 例(14.3%)、無力症 37 例(13.3%)、便秘及び腹痛各 28 例(10.0%)であり、プラセボ+mFOLFOX6 群で悪心 103 例(37.1%)、疲労 58 例(20.9%)、食欲減退 53 例(19.1%)、好中球数減少 49 例(17.6%)、貧血 48 例(17.3%)、下痢 47 例(16.9%)、好中球減少症 44 例(15.8%)、嘔吐 42 例(15.1%)及び無力症 35 例(12.6%)であった。

V. 治療に関する項目

重篤な副作用

本剤+mFOLFOX6 群で 16.8%(47/279 例)、プラセボ+mFOLFOX6 群で 10.1%(28/278 例)にみられた。3 例以上の患者にみられた重篤な副作用は、本剤+mFOLFOX6 群で嘔吐 15 例(5.4%)、悪心 13 例(4.7%)、発熱性好中球減少症 4 例(1.4%)、好中球減少症 3 例(1.1%)及び下痢 3 例(1.1%)であり、プラセボ+mFOLFOX6 群で嘔吐及び疲労各 3 例(1.1%)であった。

Grade 3 以上の副作用(NCI-CTCAE ver. 4.03 に準拠)

本剤+mFOLFOX6 群で 53.4%(149/279 例)、プラセボ+mFOLFOX6 群で 32.7%(91/278 例)にみられた。10%以上の患者にみられた Grade 3 以上の副作用は、本剤+mFOLFOX6 群で好中球減少症 38 例(13.6%)、嘔吐 36 例(12.9%)、悪心 35 例(12.5%)及び好中球数減少 31 例(11.1%)であり、プラセボ+mFOLFOX6 群で好中球数減少 37 例(13.3%)及び好中球減少症 31 例(11.2%)であった。

死亡に至った副作用

本剤+mFOLFOX6 群で 1.4%(4/279 例)にみられ、急性心筋梗塞、播種性血管内凝固症候群、好中球減少性敗血症、肺炎、呼吸不全及び敗血症各 1 例(0.4%)であった。一方、プラセボ+mFOLFOX6 群では 1.1%(3/278 例)にみられ、心停止、死亡及び全身状態の悪化各 1 例(0.4%)であった。

投与中止に至った副作用

本剤+mFOLFOX6 群で本剤の投与中止に至った副作用は 13.6%(38/279 例)にみられ、2 例以上の患者にみられた投与中止に至った副作用は嘔吐 13 例(4.7%)、悪心 12 例(4.3%)、食欲減退 3 例(1.1%)、急性心筋梗塞、疲労及び倦怠感各 2 例(0.7%)であった。一方、プラセボ+mFOLFOX6 群ではプラセボの投与中止に至った副作用は 2.2%(6/278 例)にみられ、心停止、悪心、全身状態の悪化、駆出率減少、低リン血症及び痙攣発作各 1 例(0.4%)であった。

投与中断に至った副作用

本剤+mFOLFOX6 群で本剤の投与中断に至った副作用は 61.3%(171/279 例)にみられ、5%以上の患者にみられた本剤の投与中断に至った副作用は、悪心 99 例(35.5%)、嘔吐 86 例(30.8%)、好中球減少症 22 例(7.9%)、高血圧 15 例(5.4%)及び腹痛 14 例(5.0%)であった。一方、プラセボ+mFOLFOX6 群でプラセボの投与中断に至った副作用は 20.1%(56/278 例)にみられ、5%以上の患者にみられたプラセボの投与中断に至った副作用は、好中球減少症 22 例(7.9%)であった。

探索的評価項目

TTP

TTP の中央値は、本剤+mFOLFOX6 群で 17.81 カ月(95%CI: 12.48, 23.26)であり、プラセボ+mFOLFOX6 群で 12.52 カ月(95%CI: 10.22, 17.97)であった。

PFS2

PFS2 の中央値は、本剤+mFOLFOX6 群で 14.23 カ月(95%CI: 12.12, 16.82)であり、プラセボ+mFOLFOX6 群で 11.99 カ月(95%CI: 11.20, 13.40)であった(ハザード比=0.782 ; 95%CI : 0.637, 0.961 ; P=0.0095)。

注)本剤の承認された用法及び用量は、「他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはゾルベツキシマブ(遺伝子組換え)として、初回は 800mg/m²(体表面積)を、2 回目以降は 600mg/m²(体表面積)を 3 週間間隔又は 400mg/m²(体表面積)を 2 週間間隔で 2 時間以上かけて点滴静注する。」である。

V. 治療に関する項目

国際共同第Ⅲ相試験 (GLOW) [CL-0302] 9.22.25.26)

目的	CLDN18.2 陽性かつ HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌(GEJ 腺癌を含む)患者を対象として、PFS により、一次治療としての本剤+CAPOX(カペシタビン及びオキサリプラチンの併用レジメン)及びプラセボ+CAPOX の有効性及び安全性を比較する。
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化
対象	全身化学療法歴のない、CLDN18.2 陽性かつ HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌(GEJ 腺癌を含む)患者 507 例(日本人 51 例を含む)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 同意書署名時に、各地域での法令に従い成人とみなすことができた患者(例：米国では 18 歳以上) ・ 以下に該当した患者： <ul style="list-style-type: none"> ● 組織学的に胃腺癌又は GEJ 腺癌と確定診断された。 ● 無作為化前 28 日以内に画像検査で局所進行性切除不能又は転移性病変が認められた。 ● 無作為化前 28 日以内に画像検査で評価可能(各試験実施医療機関での RECIST ver. 1.1 に基づく測定可能及び/又は測定不能)な病変が認められた。 ・ 中央検査機関による免疫組織化学(IHC)検査で、75%以上の腫瘍細胞の細胞膜に中程度～強度の染色強度で CLDN18.2 の発現が認められた。 ・ 各試験実施医療機関又は中央検査機関による胃又は GEJ の腫瘍検体の検査により HER2 陰性が確認された、又は以前から既知であった。等
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 治癒切除不能な進行・再発の胃癌(GEJ 腺癌を含む)に対して全身化学療法歴のあった患者；ただし、無作為化前 6 カ月以前に完了している術前又は術後化学療法、免疫療法又はその他の全身抗癌剤療法は許容した。 ・ 無作為化前 14 日以内に、治癒切除不能な進行・再発の胃癌(GEJ 腺癌を含む)に対して放射線療法歴があった、放射線治療の毒性から回復していなかった患者 ・ CAPOX 療法のいずれかの薬剤に対して重度のアレルギー反応又は不耐性の既往歴があった患者 ・ ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ欠損症の既往歴があった患者 ・ 胃流出路の完全閉塞又は持続する/反復性の嘔吐を伴う部分閉塞を有していた患者 ・ 無作為化前 14 日以内に、全身性副腎皮質ステロイド等の全身免疫抑制療法歴があった患者；ヒドロコルチゾンの生理的補充量若しくはその当量(ヒドロコルチゾン最大 30mg/日又はプレドニゾン最大 10mg/日)の投与、全身性副腎皮質ステロイドの 1 回のみ投与、又は画像検査で造影剤を使用する際の全身性副腎皮質ステロイド前投薬は許容した。 ・ 無作為化前 3 カ月以内に全身免疫抑制療法を要した活動性自己免疫疾患の既往のあった患者 ・ 以下のいずれかに該当する重大な心血管疾患を有していた患者： <ul style="list-style-type: none"> ● 無作為化前 6 カ月以内のうっ血性心不全(ニューヨーク心臓協会心機能分類Ⅲ又はⅣ度)、心筋梗塞、不安定狭心症、冠動脈血管形成術、冠動脈ステント留置術、冠動脈バイパス移植術、脳血管発作又は高血圧クリーゼ ● 臨床的に重大な心室性不整脈(持続性心室頻拍、心室細動又はトルサード・ド・ポアント)の既往歴 ● QTc 間隔：男性>450msec、女性>470msec ● 先天性 QT 延長症候群の既往歴又は家族歴 ● 抗不整脈薬を要する不整脈(無作為化前 1 カ月より前から心拍数調節されていた心房細動は可とした)等
試験方法	<p>CLDN18.2 陽性かつ HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌(GEJ 腺癌を含む)患者を対象として、一次治療としての本剤+CAPOX 群及びプラセボ+CAPOX 群の有効性及び安全性を比較した。</p> <p>当初、約 500 例の患者を 1:1 の比で 2 つの投与群に無作為化することを計画していたが、実際には 507 例の患者が無作為化された。無作為化の層別因子として、以下の因子を用いた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 地域(アジア対アジア以外) ● 転移臓器数(0~2 個対 3 個以上) ● 胃切除歴(あり対なし)

V. 治療に関する項目

<p>試験方法 (つづき)</p>	<p>本試験はスクリーニング期間、治験薬投与期間、安全性追跡調査期間、PFS 評価のための治療後追跡調査期間、PFS2 評価のための長期追跡調査期間及び OS 評価のための生存状況の追跡調査期間から構成した。</p> <p>治験薬の用法及び用量； 以下の治験薬は、投与中止基準に合致するまで継続した。</p> <p>本剤：1 サイクルを 3 週間として、初回は 800mg/m² (体表面積) をサイクル 1 の day 1 に投与し、2 サイクル目以降は 600mg/m² (体表面積) を 2 時間以上かけて点滴静注した。</p> <p>CAPOX：1 サイクルを 3 週間として、第 1 日目にオキサリプラチン 130mg/m² を 2 時間以上かけて点滴静注し、第 1～14 日目にカペシタビン 1000mg/m² を 1 日 2 回経口投与し、その後 1 週間休薬した(オキサリプラチンは最大 8 回 [最大 8 サイクル] 投与)。8 サイクル目の CAPOX 投与終了後は、治験担当医師が治験薬投与中止基準に合致したと判断するまでカペシタビンの投与を継続した。</p> <p>本剤との併用投与時は、本剤の投与終了後に化学療法を開始した。</p> <p>画像評価については、スクリーニング時、初回投与開始後 54 週間は 9 週間(±7 日)ごと、それ以降は 12 週間(±7 日)ごとに、IRC が RECIST ver. 1.1 に基づき画像上の病勢進行と判断するまで、又は他の全身抗癌剤療法を開始するまでの、いずれか早い時点まで行った。</p> <p>IDMC を設置し、事前に作成した IDMC 手順書に従い、非盲検下にて治験薬投与のベネフィット・リスクをモニタリングした。IDMC の初回会合は、40 例目の登録患者がサイクル 2 を完了又は中止した約 6 週間後とした。それ以降は、IDMC 手順書の規定通りに会合を開催した。独立データ解析センターが、PFS の最終解析と同時点で OS の中間解析を行った。この解析は、プラセボと CAPOX の併用時よりも本剤と CAPOX の併用時において良好な結果が得られた場合に、早く試験を中止すべきか否かについて IDMC が勧告を行う際に使用した。ただし、本剤又はプラセボと CAPOX の併用により持続的に臨床効果が得られていると治験担当医師が判断した患者については、治験薬の投与継続を許可した。</p> <p>解析対象集団</p> <p>最大の解析対象集団(FAS)：いずれかの投与群に無作為化された全ての患者を対象とした。無作為化された投与群に従って患者の解析を行った。ベースライン特性の記述及び全ての有効性解析に FAS を用いた。</p> <p>安全性解析対象集団(SAF)：治験薬のいずれか(本剤/プラセボ/CAPOX)の投与を少なくとも 1 回受けた全ての患者を対象とした。全ての安全性解析に SAF を用いた。患者が実際に受けた治療に従って解析を行った。</p> <p>薬物動態解析対象集団(PKAS)：少なくとも 1 回の薬物濃度データ(本剤)が利用可能な SAF の部分集団を対象とした。</p>
<p>主要評価項目</p>	<p><u>有効性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・無増悪生存期間(PFS)：無作為化した日から画像上で病勢進行(RECIST ver. 1.1 を用いた IRC の判定)が認められた日又は死因を問わない死亡日のいずれか早い日までの期間

V. 治療に関する項目

副次評価項目	<p><u>有効性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・全生存期間(OS)：無作為化した日から死因を問わない死亡日までの期間 ・悪化が確認されるまでの期間(TTCD)：EORTC QLQ-C30、QLQ-OG25 と QLQ-STO22 のゲップに関するサブスケールを組み合わせたものにより測定した PF、OG25-Pain 及び GHS/QoL スコアを用いて評価したときの、悪化が最初に確認されるまでの期間 ・客観的奏効率(ORR)：RECIST ver. 1.1 を用いた IRC の判定で最良総合効果が完全奏効(CR) 又は部分奏効(PR)である患者の割合 ・奏効期間(DOR)：RECIST ver. 1.1 を用いた IRC の判定で、最初に腫瘍縮小効果が認められた日から、病勢進行が認められた日又は死因を問わない死亡日まで、いずれか早い日までの期間 ・HRQoL：EORTC QLQ-C30、QLQ-OG25 と QLQ-STO22 のゲップに関するサブスケールを組み合わせたもの、GP 及び EQ-5D-5L の調査票から得られたパラメータを用いて、ベースラインから CAPOX 療法終了時までの経時的変化量の要約及び推定法を用いて解析した。 <p><u>薬物動態・薬力学</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤の薬物動態：C_{max} 及び C_{trough} ・抗薬物抗体(ADA)陽性患者の頻度によって評価する本剤の免疫原性 <p><u>安全性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象、臨床検査結果、バイタルサイン、心電図及び ECOG PS
探索的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・無増悪期間(TTP)：PFS と同様な方法で解析し、死亡はイベントとして計数せず、死亡時点で打ち切り ・抗がん剤による二次治療後の PFS(PFS2)：PFS と同様な方法で解析 <p style="text-align: right;">等</p>

V. 治療に関する項目

[試験結果]

主要評価項目

有効性

有効性の結果は主要解析時のデータ(データカットオフ日：2022年10月7日)に基づいて評価した。

PFS

CLDN18.2 陽性かつ HER2 陰性の治療切除不能な進行・再発の胃癌(GEJ 腺癌を含む)患者で認められた PFS イベント(IRC の判定)について、PFS の中央値(95%CI)は、本剤+CAPOX 群で 8.21 カ月(7.46, 8.84)であったのに対し、プラセボ+CAPOX 群では 6.80 カ月(6.14, 8.08)であり、PFS は本剤+CAPOX 群で有意に延長した(ハザード比=0.687 [95%CI : 0.544, 0.866] ; P=0.0007)。

IRC の判定による無増悪生存期間 (PFS) の要約 (FAS)

	Arm A 本剤+CAPOX (n=254)	Arm B プラセボ+CAPOX (n=253)
イベント数、n(%)	137 (53.9)	172 (68.0)
X線画像所見による病勢進行数	77 (30.3)	103 (40.7)
病勢進行が記録されていない死亡数	60 (23.6)	69 (27.3)
打ち切り数、n(%)	117 (46.1)	81 (32.0)
無増悪生存期間、単位：月 [†]		
中央値(95%CI)	8.21 (7.46, 8.84)	6.80 (6.14, 8.08)
第一四分位点(95%CI)	4.86 (4.17, 6.05)	4.07 (2.96, 4.37)
第三四分位点(95%CI)	17.84 (13.47, 26.32)	10.38 (8.67, 12.48)
範囲 [‡]	0.03+, 29.01+	0.03+, 30.49
層別解析 [§]		
片側 P 値 [¶]	0.0007	
ハザード比(95%CI) ^{**}	0.687 (0.544, 0.866)	
追跡調査期間の中央値(月) ^{**}	12.62 (10.32, 15.21)	12.09 (10.25, 15.05)
層別解析#2 ^{§§}		
片側 P 値 [¶]	0.0005	
ハザード比(95%CI) ^{**}	0.680 (0.538, 0.858)	
無増悪生存割合、%(95%CI) ^{¶¶}		
6 カ月	70.20 (63.42, 75.96)	61.47 (54.82, 67.45)
12 カ月	34.86 (27.75, 42.05)	19.13 (13.50, 25.51)
18 カ月	23.91 (17.09, 31.38)	10.62 (5.68, 17.33)
24 カ月	14.49 (6.17, 26.19)	7.28 (2.99, 14.16)
30 カ月	NE (NE, NE)	7.28 (2.99, 14.16)

データカットオフ日：2022年10月7日

NE：non-estimable(推定不能)

[†] Kaplan-Meier 法に基づく推定値。

[‡] +打ち切りを示す。

[§] 地域(アジア対アジア以外)、転移臓器数(0~2 個対 3 個以上)及び胃切除歴(あり対なし)の層別因子を使用。

[¶] 片側ログランク検定に基づく P 値。

^{**} 地域(アジア対アジア以外)、転移臓器数(0~2 個対 3 個以上)及び胃切除歴(あり対なし)の層別因子を使用した層別 Cox 回帰モデルに基づくハザード比。ハザード比が 1 より小さい場合、本剤+CAPOX 群の効果が上回るとした。

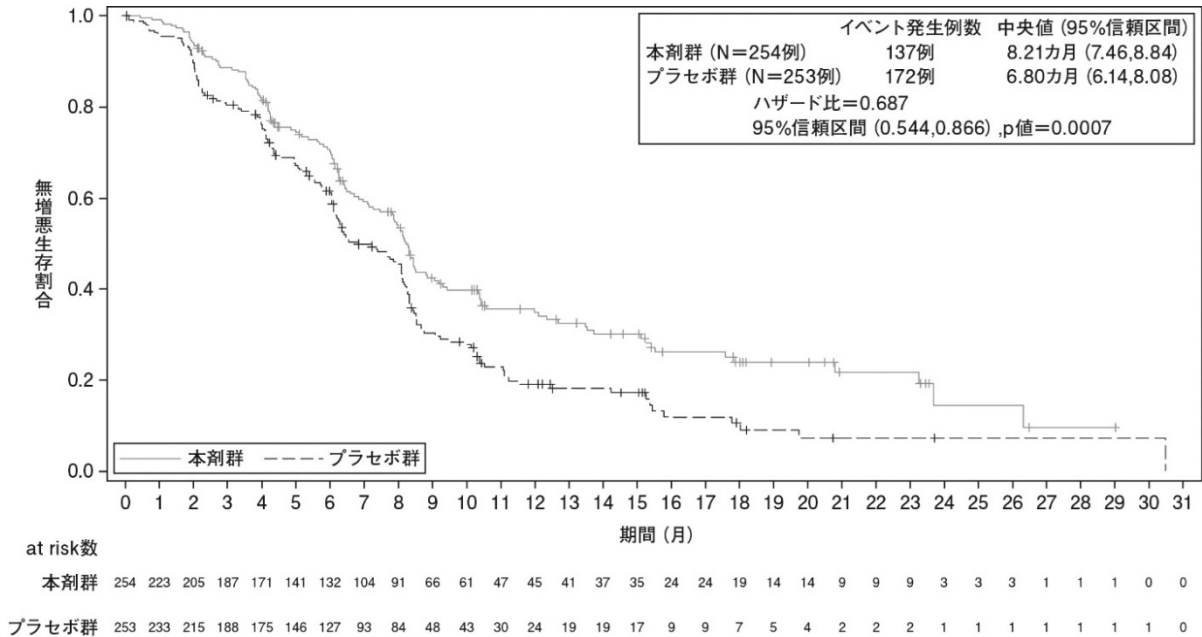
^{**} Reverse Kaplan-Meier 法による推定値。

^{§§} 電子症例報告より地域(アジア対アジア以外)、転移臓器数(0~2 個対 3 個以上)及び胃切除歴(あり対なし)の層別因子を使用。

^{¶¶} 無増悪生存割合と 95%信頼区間は Kaplan-Meier 法と Greenwood の公式を用いた。

V. 治療に関する項目

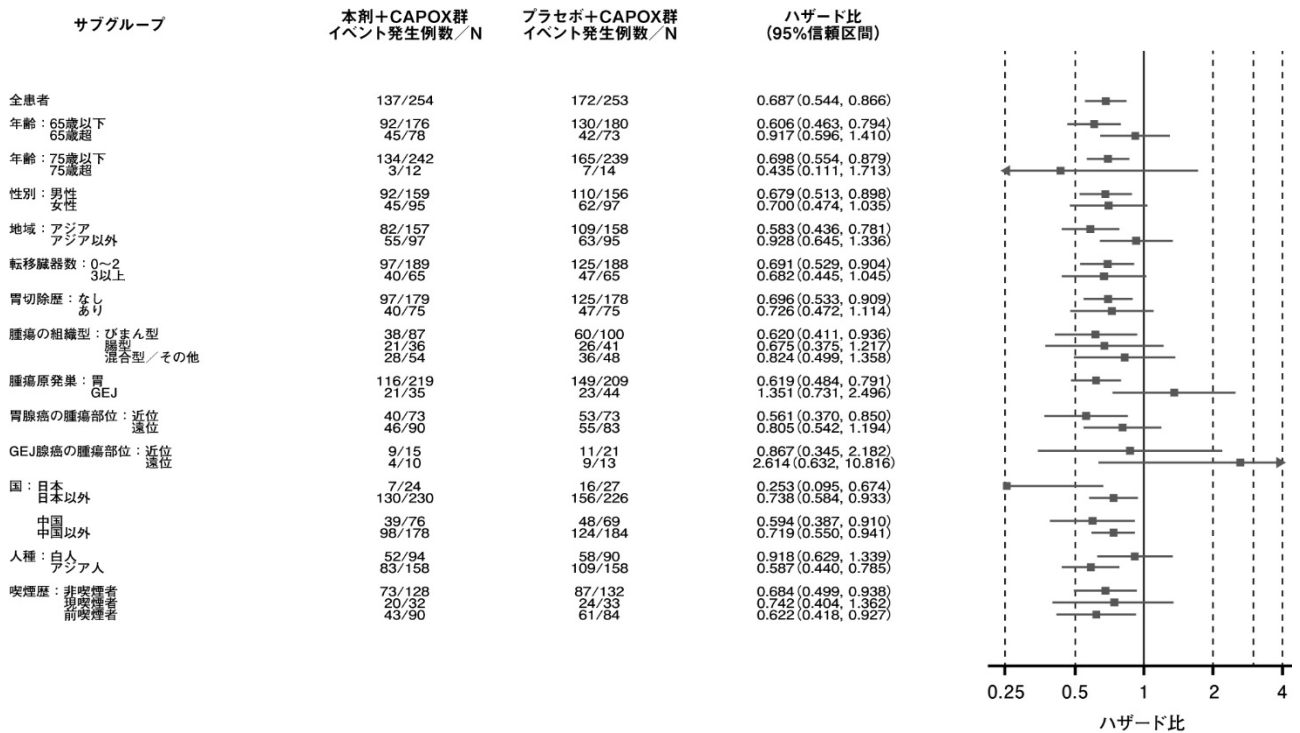
IRC の判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線では、プラセボ+CAPOX 群よりも本剤+CAPOX 群の方が優位となる分離が認められた。



IRC の判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線 - FAS (CL-0302 試験)

PFS のサブグループ解析

推定ハザード比でプラセボ+CAPOX と比較評価したところ、本剤+CAPOX の PFS に及ぼす影響は、ベースラインにおける年齢、性別、地理的地域、転移臓器数、胃切除歴、腫瘍の組織型、国、人種及び喫煙歴を含めた事前に規定したサブグループのほとんどで一貫して良好であった。しかし、患者数が少ないため、これらの結果は慎重に解釈する必要がある。



95%信頼区間がプロットの表示範囲を超える場合はエラーバーを省略又は矢印で示す。

IRC の判定による PFS のサブグループ解析の結果を示したフォレストプロット - FAS (CL-0302 試験)

V. 治療に関する項目

副次評価項目

有効性

OS

OS の中央値(95%CI)は、本剤+CAPOX 群で 14.39 カ月(12.29, 16.49)であったのに対し、プラセボ+CAPOX 群では 12.16 カ月(10.28, 13.67)であり、OS は本剤+CAPOX 群で有意に延長した(ハザード比=0.771 [95%CI : 0.615, 0.965] ; P=0.0118)。

全生存期間(OS)の要約(FAS)

	Arm A 本剤+CAPOX (n=254)	Arm B プラセボ+CAPOX (n=253)
死亡数、n(%)	144 (56.7)	174 (68.8)
打ち切り数、n(%)	110 (43.3)	79 (31.2)
カットオフ日の打ち切り数、n(%)	16 (6.3)	11 (4.3)
全生存期間、単位：月 [†]		
中央値(95%CI)	14.39 (12.29, 16.49)	12.16 (10.28, 13.67)
第一四分位点(95%CI)	8.05 (6.70, 8.80)	6.51 (5.19, 7.49)
第三四分位点(95%CI)	27.04 (19.45, 30.13)	18.69 (17.28, 22.05)
範囲 [‡]	0.03+, 35.81+	0.03+, 33.84+
層別解析 [§]		
片側 P 値 [¶]	0.0118	
ハザード比(95%CI) ^{¶¶}	0.771 (0.615, 0.965)	
追跡調査期間の中央値、単位：月(95%CI) ^{¶¶}	17.71 (16.33, 19.91)	18.43 (17.48, 20.80)
全生存割合、%(95%CI) ^{§§}		
12 カ月	57.54 (50.71, 63.77)	50.79 (44.12, 57.06)
18 カ月	38.10 (30.96, 45.19)	28.14 (21.95, 34.65)
24 カ月	28.92 (21.75, 36.46)	17.38 (11.62, 24.12)
30 カ月	16.01 (7.73, 26.95)	10.87 (5.12, 19.06)
36 カ月	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)

データカットオフ日：2022年10月7日

NE：non-estimable(推定不能)

[†] Kaplan-Meier 法に基づく推定値。

[‡] +打ち切りを示す。

[§] 地域(アジア対アジア以外)、転移臓器数(0~2 個対 3 個以上)及び胃切除歴(あり対なし)の層別因子を使用。

[¶] 片側ログランク検定に基づく P 値。

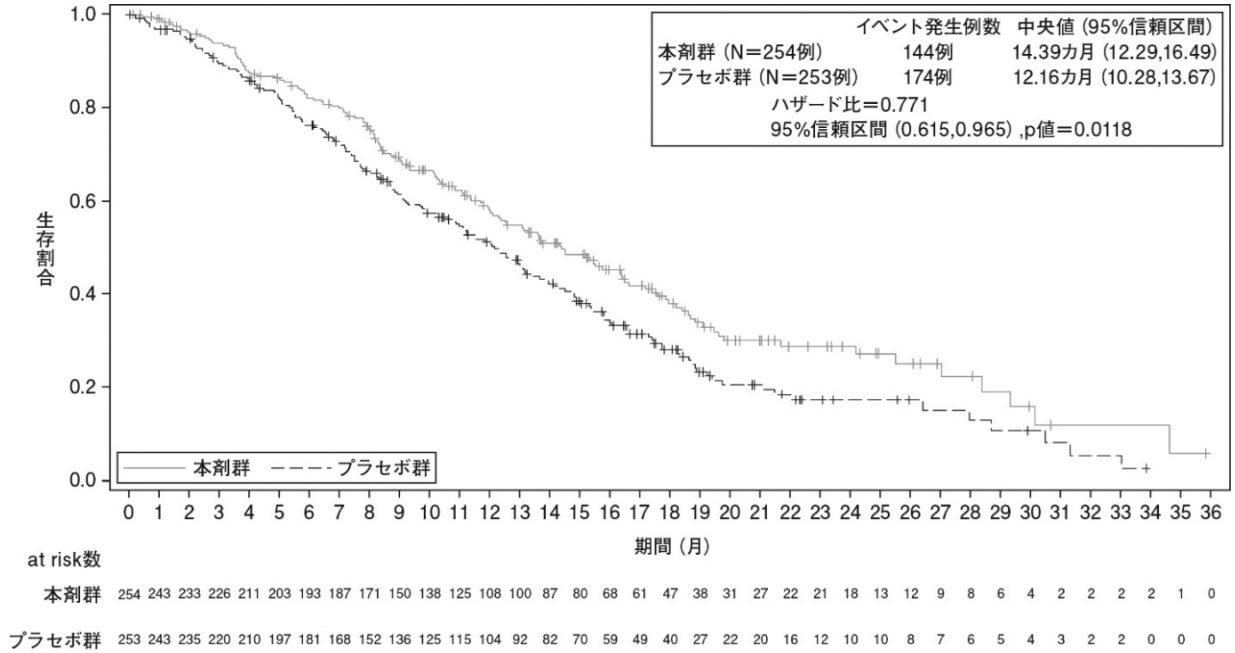
^{¶¶} 地域(アジア対アジア以外)、転移臓器数(0~2 個対 3 個以上)及び胃切除歴(あり対なし)の層別因子を使用した層別 Cox 回帰モデルに基づくハザード比。ハザード比が 1 より小さい場合、本剤+CAPOX 群の効果が上回るとした。

^{§§} Reverse Kaplan-Meier 法による推定値。

^{§§} 生存割合と 95%信頼区間は Kaplan-Meier 法と Greenwood の公式を用いた。

V. 治療に関する項目

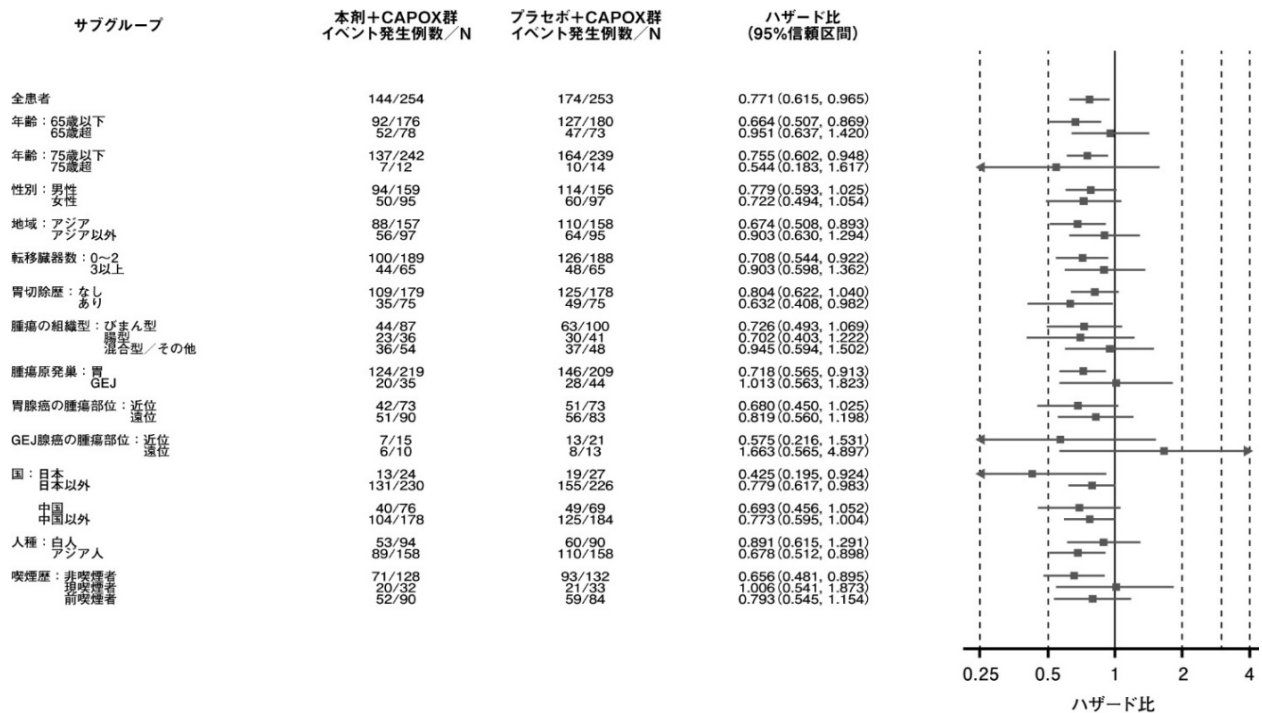
OS の Kaplan-Meier 曲線では、プラセボ+CAPOX 群よりも本剤+CAPOX 群の方が優位となる分離が認められた。



OS の Kaplan-Meier 曲線 - FAS (CL-0302 試験)

OS のサブグループ解析

推定ハザード比でプラセボ+CAPOX と比較評価したところ、本剤+CAPOX の OS に及ぼす影響は、ベースラインにおける年齢、性別、地理的地域、転移臓器数、胃切除歴、腫瘍の組織型、国及び人種を含めた事前に規定したサブグループのほとんどで一貫して良好であった。しかし、患者数が少ないため、これらの結果は慎重に解釈する必要がある。



95%信頼区間がプロットの表示範囲を超える場合はエラーバーを矢印で示す。

OS のサブグループ解析結果を示したフォレストプロット - FAS (CL-0302 試験)

V. 治療に関する項目

TTCD

有効性の重要な副次評価項目である TTCD の中央値は、2 群間で同程度であった。本剤+CAPOX 群では、PF 及び GHS/QoL により算出した TTCD の中央値(95%CI)は、それぞれ 8.31 カ月(5.88, 19.81)及び 9.69 カ月(7.39, 推定不能)であり、OG25-Pain では算出できなかった。プラセボ+CAPOX 群では、PF、OG25-Pain 及び GHS/QoL により算出した TTCD の中央値(95%CI)は、それぞれ 7.92 カ月(6.47, 11.10)、25.82 カ月(推定不能)及び 7.49 カ月(6.11, 9.86)であった。

ORR 及び DCR

IRC の判定による ORR^{注1)} (95%CI)及び DCR^{注1)} (95%CI)は、本剤+CAPOX 群でそれぞれ 42.5%(36.36, 48.85) 及び 76.4%(70.67, 81.46)であり、プラセボ+CAPOX 群で 40.3%(34.22, 46.64)及び 75.9%(70.13, 81.03)であった。同様の結果が、確定した腫瘍縮小効果^{注2)}に基づいて実施された ORR 及び DCR の感度分析で認められた。

注1)ORR は、RECIST ver. 1.1 を用いた IRC 判定により最良総合効果が CR 又は PR と認められた患者の割合であり、DCR は、最良総合効果が CR、PR 又は安定 [予定された腫瘍評価から 8 週間以上] と認められた患者の割合を示す。

注2)確定した腫瘍縮小効果とは、次に予定された評価時(CR 又は PR が確認された最初の評価から 4 週間以上経過した後)の RECIST ver. 1.1 を用いた IRC の判定により確定した CR 又は PR と定義した。

DOR

DOR の中央値(95%CI)は、本剤+CAPOX 群で 6.14 カ月(5.03, 8.08)、プラセボ+CAPOX 群で 6.08 カ月(4.44, 6.34)であった。

HRQoL

治験薬投与期間及び追跡調査期間において、patient-reported outcome 質問票の記入順守率は投与群間で同程度であった。EORTC QLQ-C30、QLQ-OG25 と QLQ-STO22 のゲップに関するサブスケールを組み合わせたもの及び EQ-5D-5L のベースライン時の合計スコア及びサブスケールのスコアは投与群間で同程度であった。HRQoL の合計スコア及びサブスケールのスコアの平均値は、投与群間で同程度であった。

薬物動態・薬力学

薬物動態の結果は主要解析時のデータ(データカットオフ日：2022年10月7日)に基づいて評価した。

薬物動態

サイクル1の day 1 及びサイクル3の day 1 における本剤投与終了時点の薬物濃度平均値(標準偏差)は、それぞれ 464(136)µg/mL、382(133)µg/mL であった。サイクル2の day 1 からサイクル17の day 1 にかけて、投与前の血清中 C_{trough} の平均値(標準偏差)は 38.6(31.3)µg/mL から 147(70.5)µg/mL に増加した。

抗薬物抗体(ADA)

本剤の投与後、少なくとも1回 ADA を測定した 226 例において、13 例(5.8%)が陽性と確定した。

安全性

安全性の結果は主要解析時のデータ(データカットオフ日：2022年10月7日)に基づいて評価した。

副作用

本剤+CAPOX 群で 90.9%(231/254 例 [日本人 24 例を含む])、プラセボ+CAPOX 群で 67.5%(168/249 例)にみられた。

主な副作用(発現割合 10%以上の患者)は、本剤+CAPOX 群で悪心、嘔吐各 154 例(60.6%)、食欲減退 73 例(28.7%)、好中球数減少 41 例(16.1%)、貧血、下痢各 40 例(15.7%)、AST 増加 37 例(14.6%)、ALT 増加 31 例(12.2%)、倦怠感 28 例(11.0%)、血小板数減少及び白血球数減少各 27 例(10.6%)であり、プラセボ+CAPOX 群で悪心 87 例(34.9%)、食欲減退 52 例(20.9%)、嘔吐 45 例(18.1%)、AST 増加 41 例(16.5%)、貧血 39 例(15.7%)、血小板数減少 32 例(12.9%)、下痢 28 例(11.2%)、疲労、ALT 増加各 27 例(10.8%)及び好中球数減少 25 例(10.0%)であった。

V. 治療に関する項目

重篤な副作用

本剤+CAPOX 群で 19.7%(50/254 例)、プラセボ+CAPOX 群で 15.7%(39/249 例)にみられた。3 例以上の患者にみられた重篤な副作用は、本剤+CAPOX 群で嘔吐 12 例(4.7%)、悪心 9 例(3.5%)、食欲減退 8 例(3.1%)、血小板数減少 6 例(2.4%)及び上部消化管出血 4 例(1.6%)であり、プラセボ+CAPOX 群で血小板数減少 6 例(2.4%)、下痢、悪心各 4 例(1.6%)、貧血、嘔吐及び低カリウム血症各 3 例(1.2%)であった。

Grade 3 以上の副作用(NCI-CTCAE ver. 4.03 に準拠)

本剤+CAPOX 群で 38.6%(98/254 例)、プラセボ+CAPOX 群で 25.3%(63/249 例)にみられた。5%以上の患者にみられた Grade 3 以上の副作用は、本剤+CAPOX 群で嘔吐 27 例(10.6%)、悪心 18 例(7.1%)、好中球数減少及び食欲減退各 14 例(5.5%)であり、プラセボ+CAPOX 群で血小板数減少 13 例(5.2%)であった。

死亡に至った副作用

本剤+CAPOX 群で 1.6%(4/254 例)にみられ、脳出血、血小板数減少、敗血症、失神及び上部消化管出血各 1 例(0.4%)であった。一方、プラセボ+CAPOX 群では 1.2%(3/249 例)にみられ、死亡、吐血及び敗血症性ショック各 1 例(0.4%)であった。

投与中止に至った副作用

本剤+CAPOX 群で本剤の投与中止に至った副作用は 7.1%(18/254 例)にみられ、2 例以上の患者にみられた投与中止に至った副作用は嘔吐 6 例(2.4%)、悪心 4 例(1.6%)、倦怠感及びアナフィラキシー反応各 2 例(0.8%)であった。一方、プラセボ+CAPOX 群では 4.4%(11/249 例)にみられ、プラセボの投与中止に至った副作用は貧血、凝血異常、心停止、嘔吐、上部消化管出血、腸炎、胃出血、吐血、無力症、死亡、感染、敗血症性ショック、電解質失調、腫瘍出血及び胸水各 1 例(0.4%)であった。

投与中断に至った副作用

本剤+CAPOX 群で本剤の投与中断に至った副作用は 44.5%(113/254 例)にみられ、5%以上の患者にみられた本剤の投与中断に至った副作用は、嘔吐 61 例(24.0%)及び悪心 44 例(17.3%)であった。一方、プラセボ+CAPOX 群でプラセボの投与中断に至った副作用は 15.7%(39/249 例)にみられ、5%以上の患者にみられたプラセボの投与中断に至った副作用はなかった。

探索的評価項目

TTP

TTP の中央値は、本剤+CAPOX 群で 11.99 カ月(95%CI : 8.84, 20.80)であり、プラセボ+CAPOX 群で 8.31 カ月(95%CI : 8.11, 9.95)であった。

PFS2

PFS2 の中央値は、本剤+CAPOX 群で 11.01 カ月(95%CI : 10.02, 13.11)であり、プラセボ+CAPOX 群で 9.03 カ月(95%CI : 8.28, 9.89)であった(ハザード比=0.708 ; 95%CI : 0.575, 0.871 ; P=0.0005)。

注)本剤の承認された用法及び用量は、「他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはゾルベツキシマブ(遺伝子組換え)として、初回は 800mg/m² (体表面積)を、2 回目以降は 600mg/m² (体表面積)を 3 週間間隔又は 400mg/m² (体表面積)を 2 週間間隔で 2 時間以上かけて点滴静注する。」である。

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

V. 治療に関する項目

(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

一般使用成績調査

CLDN18.2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における本剤の使用実態下での悪心・嘔吐の副作用について、その発現状況や発現時期、処置及び転帰を把握する。

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

該当しない

V. 治療に関する項目

(7) その他

①国際共同第Ⅱ相試験(ILUSTRO) [GL-0103] 14, 27, 28)

目的	独立評価委員会(IRC)の判定により、本剤の単剤又は併用時の客観的奏効率(ORR)を評価する。
試験デザイン	非盲検、多群、非無作為化、多施設共同
対象	CLDN18.2 陽性(高度又は中等度発現)の治癒切除不能な進行・再発の胃癌(GEJ 腺癌を含む)患者
主な選択基準	<p>●コホート 1A</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 治験薬の初回投与前 28 日以内に、治験担当医師の判定により、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン(RECIST) ver. 1.1 に基づく測定可能病変が認められた患者；測定可能病変が 1 個のみで、登録前 3 カ月以内に放射線治療歴のある患者については、測定可能病変が前回の放射線治療の照射野外にあるか、又は放射線治療後に進行が確認されていないなければならない 2. 原疾患に対する治療(フルオロピリミジン及び白金を含む化学療法及び該当する場合はヒト上皮増殖因子受容体 2 型 [HER2] /neu 標的療法を含む)で少なくとも 2 つのレジメンを実施中又は実施後に病勢進行が認められ、化学療法に関連した全ての副作用が Grade 1 以下に改善した患者 3. 治験薬の初回投与前 3 カ月以内に採取された腫瘍検体を有する患者 4. スクリーニング期間(該当する場合)及び投与前期間中に腫瘍生検を実施できる患者 <p>●コホート 2</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 治験薬の初回投与前 28 日以内に、治験担当医師の判定により、RECIST ver. 1.1 に基づく測定可能病変が認められた患者；評価可能病変が 1 個のみで、登録前 3 カ月以内に放射線治療歴がある患者については、評価可能病変が前回の放射線治療の照射野外にあるか、又は放射線治療後に進行が確認されていないなければならない 2. 原疾患に対して過去に全身性の抗がん療法を受けていない患者(ネオアジュバント及び/又はフルオロウラシルを含むアジュバント化学療法を受けた患者については、治験薬の初回投与前の 6 カ月以上前に完了してなければならない) 3. 各施設又は中央検査機関による胃又は GEJ 腫瘍検体の検査により HER2 陰性が確認された患者 4. 治験薬の初回投与前 3 カ月以内に採取された腫瘍検体を有する患者 5. スクリーニング期間(該当する場合)及び投与前期間中に腫瘍生検を実施できる患者 <p>●コホート 3A</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 各施設の画像検査で、治験薬の初回投与前 28 日以内に RECIST ver. 1.1 に基づく評価可能病変(測定可能及び/又は測定不能)が認められた患者；評価可能病変が 1 個のみで、登録前 3 カ月以内に放射線治療歴のある患者については、評価可能病変が前回の放射線治療の照射野外にあるか、又は放射線治療後に進行が確認されていないなければならない 2. 原疾患に対する治療(フルオロピリミジン及び白金を含む化学療法及び該当する場合は HER2/neu 標的療法を含む)で少なくとも 2 つのレジメンを実施中又は実施後に病勢進行が認められた患者 3. チェックポイント阻害薬による治療歴がない患者

V. 治療に関する項目

<p>試験方法</p>	<p>本剤の単剤投与、mFOLFOX6 又はペムプロリズマブとの併用投与に基づき各コホートを設定した。 各コホートは、事前スクリーニング、スクリーニング、治療及び病勢進行の追跡調査で構成され、コホート 1A の患者については生存期間を追跡した。</p> <table border="1" data-bbox="440 456 1441 842"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与</th> <th>治療ライン</th> <th>CLDN18.2 発現[†]</th> <th>HER2 発現状況</th> <th>PD-L1 発現状況</th> <th>被験者数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>コホート 1A</td> <td>本剤</td> <td>三次治療以降</td> <td>高度</td> <td>該当なし</td> <td>該当なし</td> <td>計画時：約 20 例 登録時：30 例 解析時：27 例</td> </tr> <tr> <td>コホート 2</td> <td>本剤+mFOLFOX6</td> <td>一次治療</td> <td>高度</td> <td>HER2 陰性</td> <td>該当なし</td> <td>計画時：約 12 例 登録時：21 例 解析時：21 例</td> </tr> <tr> <td>コホート 3A</td> <td>本剤+ペムプロリズマブ</td> <td>三次治療以降</td> <td>高度又は中等度</td> <td>該当なし</td> <td>該当なし</td> <td>計画時：約 12 例 登録時：3 例 解析時：3 例</td> </tr> </tbody> </table> <p>[†] 中央 IHC 検査での判定、高度：75%以上の腫瘍細胞に中程度から強度の膜染色が認められるもの、中等度：50%以上 75%未満の腫瘍細胞に、中程度から強度の膜染色が認められるもの。</p> <p>治験薬の用法及び用量 本剤：コホート 1A、コホート 2 及びコホート 3A では 1 サイクルを 3 週間とし、負荷用量 800mg/m² をサイクル 1 の day 1 に投与し、2 サイクル目以降、各サイクルの day 1 に 600mg/m² を 2 時間以上かけて点滴静注した。コホート 2 のみ、本剤は、mFOLFOX6 の薬物動態用検体採取を可能にするため、サイクル 1 の day 3 に投与した。その後は全て、各サイクルの day 1 に本剤を投与した。 mFOLFOX6：1 サイクルを 42 日間とし、各サイクルの day 1、day 15 及び day 29 に mFOLFOX6 を投与した。オキサリプラチン 85mg/m²(最大 12 回まで許可)及びホリナート 400mg/m²(治験計画書の推奨用量又は治験担当医師によりその投与が適切であると判断された場合に、施設標準療法に従ってレボホリナートも投与可能 [日本ではレボホリナートを使用]) を 2 時間かけて点滴静注した。その後、フルオロウラシル 400mg/m² を静脈内ボラス投与し、さらにフルオロウラシル 2400mg/m² を 2 日間かけて又は各治験実施医療機関の標準療法に従って持続点滴静注した後、12 日間休薬した。本剤との併用投与時は、本剤の投与終了後に mFOLFOX6 を開始した。 注)mFOLFOX6：フルオロウラシル、ホリナート(又はレボホリナート)及びオキサリプラチンの併用レジメン(ホリナート：mFOLFOX6 療法では国内承認外、2024 年 3 月時点) ペムプロリズマブ：1 サイクルを 3 週間とし、各サイクルの day 1 の本剤点滴が完了してから 1 時間後に、ペムプロリズマブ 200mg を 30 分かけて静脈内投与した。投与量の減量を行わなかった。</p> <p>治験薬投与期間 病勢進行、治験薬の投与中止を要する毒性の発現、他の抗悪性腫瘍薬による治療の開始、又は他の投与中止基準に合致するまで治験薬投与を継続した。</p>		投与	治療ライン	CLDN18.2 発現 [†]	HER2 発現状況	PD-L1 発現状況	被験者数	コホート 1A	本剤	三次治療以降	高度	該当なし	該当なし	計画時：約 20 例 登録時：30 例 解析時：27 例	コホート 2	本剤+mFOLFOX6	一次治療	高度	HER2 陰性	該当なし	計画時：約 12 例 登録時：21 例 解析時：21 例	コホート 3A	本剤+ペムプロリズマブ	三次治療以降	高度又は中等度	該当なし	該当なし	計画時：約 12 例 登録時：3 例 解析時：3 例
	投与	治療ライン	CLDN18.2 発現 [†]	HER2 発現状況	PD-L1 発現状況	被験者数																							
コホート 1A	本剤	三次治療以降	高度	該当なし	該当なし	計画時：約 20 例 登録時：30 例 解析時：27 例																							
コホート 2	本剤+mFOLFOX6	一次治療	高度	HER2 陰性	該当なし	計画時：約 12 例 登録時：21 例 解析時：21 例																							
コホート 3A	本剤+ペムプロリズマブ	三次治療以降	高度又は中等度	該当なし	該当なし	計画時：約 12 例 登録時：3 例 解析時：3 例																							

V. 治療に関する項目

<p>試験方法 (つづき)</p>	<p>解析対象集団 最大の解析対象集団(FAS)：少なくとも1回の本剤の投与を受け、治療後の腫瘍評価が少なくとも1回ある全ての患者を対象とした。 安全性解析対象集団(SAF)：少なくとも1回の本剤の投与を受けた全ての患者を対象とした。 薬物動態解析対象集団(PKAS)：任意の検体について少なくとも1つの濃度データが利用可能な SAF の部分集団を対象とした。 バイオマーカー解析対象集団：少なくとも1つの治療前又は治療中のバイオマーカー測定が利用可能な SAF の部分集団を対象とした。 用量制限毒性(DLT)評価解析対象集団(DEAS)：サイクル1で処方用量未満の投与を受ける DLT のない患者を除き、SAF の全ての患者又は DLT 以外の理由でサイクル1の評価を完了しない患者(例：同意撤回)を対象とした。</p>
<p>主要評価項目</p>	<p><u>有効性</u> 客観的奏効率(ORR)(IRC 判定)：本剤の単剤投与時の最良総合効果が完全奏効(CR)又は部分奏効(PR)である患者の割合</p>
<p>副次評価項目</p>	<p><u>有効性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ORR(IRC 判定)：本剤のペムプロリズマブとの併用投与時及び mFOLFOX6 との併用投与時 ・ ORR(治験担当医師判定)：本剤の単剤投与時、ペムプロリズマブとの併用投与時及び mFOLFOX6 との併用投与時 ・ 病勢コントロール率(DCR)：本剤の単剤投与時及び mFOLFOX6 との併用投与時 ・ 奏効期間(DOR)：本剤の単剤投与時及び mFOLFOX6 との併用投与時 ・ 無増悪生存期間(PFS)(IRC 及び治験担当医師判定)：本剤の単剤投与時及び mFOLFOX6 との併用投与時 ・ 全生存期間(OS)(治験担当医師判定)：本剤の単剤投与時及び mFOLFOX6 との併用投与時 ・ HRQoL：EORTC QLQ-C30、QLQ-OG25、GP、EQ-5D-5L 質問票及び HRU 質問票から得られた追加のパラメータを用いて評価した。 <p><u>薬物動態・薬力学</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤の薬物動態(コホート 1A、コホート 2 及びコホート 3A)：血清中ゾルベツキシマブ濃度、AUC_{0-inf}、AUC_{0-inf}(%extrap)、AUC_{0-last}、AUC_{0-tau}、C_{max}、C_{trough}、t_{max}、t_{1/2}、t_{last}、CL、V_{ss}、V_z(必要に応じて) ・ オキサリプラチン(コホート 2)及びフルオロウラシルの薬物動態(コホート 2)：血漿中総プラチナ濃度、血漿中遊離型プラチナ濃度及び血漿中フルオロウラシル濃度、AUC_{0-inf}、AUC_{0-inf}(%extrap)、AUC_{0-last}、C_{max}、t_{max}、t_{1/2}、t_{last}、CL、V_z(必要に応じて) ・ 抗薬物抗体(ADA)の発現頻度(本剤の単剤投与時、mFOLFOX6 との併用投与時及びペムプロリズマブとの併用投与時)
<p>安全性評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 有害事象 ・ バイタルサイン ・ 心電図 ・ Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status(ECOG PS) ・ 臨床検査 ・ DLT 発現率(コホート 3A)

V. 治療に関する項目

[試験結果]

主要評価項目

有効性

本剤の単剤投与時の ORR(コホート 1A、IRC の判定)

コホート 1A では、IRC の判定による CR 又は PR はみられず、ORR は 0%であった。6 例(22.2%)が安定 (SD)であり、6 例(22.2%)が測定不能(非 CR/非 PD)であった。

IRC の判定による客観的奏効率(ORR)の要約(FAS)

	コホート 1A 本剤 (n=27)	コホート 2 本剤+ mFOLFOX6 (n=21)	コホート 3A 本剤+ ペムブロリズマブ (n=3) [†]
最良総合効果、n(%) [‡]			
確定 CR	0	0	0
確定 PR	0	15 (71.4)	0
不確定 CR	0	0	0
不確定 PR	0	1 (4.8)	0
SD	6 (22.2)	2 (9.5)	1 / 3 例
測定不能(非 CR/非 PD)	6 (22.2)	3 (14.3)	1 / 3 例
PD	12 (44.4)	0	1 / 3 例
判定不能	3 (11.1)	0	0
確定 ORR			
ORR、n(%)	0	15 (71.4)	0
95%CI [§]	(0.00, 12.77)	(47.82, 88.72)	-
確定及び不確定 ORR			
ORR、n(%)	0	16 (76.2)	0
95%CI [§]	(0.00, 12.77)	(52.83, 91.78)	-
確定 DCR			
DCR、n(%) [¶]	12 (44.4)	21 (100.0)	2 (-)
95%CI [§]	(25.48, 64.67)	(83.89, 100.00)	-
確定及び不確定 DCR			
DCR、n(%) [¶]	15 (55.6)	21 (100.0)	2 (-)
95%CI [§]	(35.33, 74.52)	(83.89, 100.00)	-

データカットオフ日：2021年5月3日

[†] n 数が 10 例未満のため%表記は行わず例数表記とした。

[‡] 最良総合効果の定義は RECIST ver. 1.1 に準拠している。確定 CR/PR は少なくとも 4 週間間隔で 2 回のスキャンで確認されている必要がある。SD(又は非 CR/非 PD)が最良効果の場合、最初の投与日から少なくとも 35 日以上後に評価されている必要がある。奏効率算出時の分母には、該当しないものを除き、最良総合効果の全てのカテゴリーの患者の合計数が含まれる。

[§] 二項分布に基づく正確な検定を用いた(Clopper-Pearson)

[¶] 確定 DCR は、CR 若しくは PR(4 週間以上)又は SD 若しくは非 CR/非 PD(最初の投与日から少なくとも 35 日以上)の最良総合効果を示した患者の割合として定義された。

V. 治療に関する項目

副次評価項目

有効性

ORR

コホート 1A では、治験担当医師判定による確定 ORR(95%CI)は 11.1%(2.45, 30.15)であった。
コホート 2 では、最良総合効果は確定した PR であり、15 例(71.4%)に認められた。これらとは別の 1 例(4.8%)は不確定の PR であった。
IRC の判定による確定 ORR(95%CI)は 71.4%(47.82, 88.72)であり、治験担当医師判定による確定 ORR(95%CI)は 57.1%(34.02, 78.18)であった。
コホート 3A では、IRC の判定による CR 又は PR はみられなかった。また治験担当医師判定による CR 又は PR もみられなかった。

DCR

コホート 1A では、IRC の判定による確定 DCR(95%CI)は 44.4%(25.48, 64.67)であり、治験担当医師判定による確定 DCR(95%CI)は 44.4%(26.59, 66.63)であった。
コホート 2 では、IRC の判定による確定 DCR(95%CI)は 100%(83.89, 100.00)であり、治験担当医師判定による確定 DCR(95%CI)は 100%(83.89, 100.00)であった。
コホート 3A では、IRC の判定による確定 DCR は 3 例中 2 例で DCR に至っている。また、治験担当医師判定による確定 DCR は 3 例中 3 例で DCR に至っている。

DOR

IRC の判定による確定 DOR の中央値は、コホート 2 では 15.9 カ月であった。治験担当医師判定での確定 DOR の中央値は、コホート 1A では 18.6 カ月、コホート 2 では 4.2 カ月であった。

PFS

IRC の判定による PFS の中央値(95%CI)は、コホート 1A では 1.54 カ月(1.31, 2.56)、コホート 2 では 17.81 カ月(8.05, 25.69)、コホート 3A では 2.96 カ月(1.48, 4.44)であった。
治験担当医師の判定による PFS の中央値(95%CI)は、コホート 1A では 1.48 カ月(1.28, 2.56)、コホート 2 では 8.38 カ月(6.05, 14.19)、コホート 3A では 2.96 カ月(2.17, 4.44)であった。

HRQoL

EORTC QLQ-C30、QLQ-OG25、GP 及び EQ-5D-5L スコアの経時的変化には、いずれのコホートにおいても臨床的に意義のある変化はみられなかった。

薬物動態・薬力学

薬物動態

本剤の薬物動態は、コホート 1A の単剤投与、コホート 2 の mFOLFOX6 との併用投与、コホート 3A のペムブロリズマブとの併用投与で評価した。

本剤の曝露(C_{max} 及び AUC_{0-tau})はコホート間で、おおむね同程度であり、mFOLFOX6 又はペムブロリズマブとの併用投与は本剤の薬物動態に影響しないことが示唆された。

本剤との併用投与によってオキサリプラチン(総プラチナ及び遊離型プラチナ)の AUC_{0-24h_D} はわずかに増加(約 10~16%)した。また、遊離型プラチナの C_{max_D} は増加する傾向(約 30%)が認められたが、総プラチナの C_{max_D} は増加しなかった。本剤との併用によりプラチナの曝露量は増加したが、mFOLFOX6 の安全性プロファイルに影響は与えないと考えられた。

本剤との併用投与は、フルオロウラシルの全身曝露には影響を与えなかった。

ADA の発現頻度

本剤を少なくとも 1 回投与された後に免疫原性のデータが得られた 44 例(コホート 1A で 21 例、コホート 2 で 20 例、コホート 3A で 3 例)のうち、ベースライン時に陰性で、本剤投与後に ADA 陽性となった症例は 3 例(6.8%、コホート 1A で 2 例、コホート 2 で 1 例)であった。

V. 治療に関する項目

安全性

コホート 1A では、80.0%(24/30 例)に本剤の副作用が報告された。このうち 10%を超える患者にみられた副作用は、悪心 17 例(56.7%)、嘔吐 10 例(33.3%)、腹痛、食欲減退及び高血圧各 4 例(13.3%)であった。Grade 3 以上の副作用は、23.3%(7/30 例)にみられ、3 例以上にみられた副作用は、高血圧 3 例(10.0%)であった。Grade 4 の副作用は、急性冠動脈症候群、心停止及び可逆性後白質脳症候群であり、これら全ての事象は同一の患者 1 例(3.3%)にみられたものであった。本剤の重篤な副作用は 20.0%(6/30 例)にみられたが、2 例以上にみられた副作用はなかった。本剤の死亡に至った有害事象は 3 例(腸閉塞:1 例[3.3%]、致死性敗血症:2 例 [6.7%])にみられたが、いずれも本剤との関連性は否定された。本剤の投与中止に至った有害事象は、16.7%(5/30 例)にみられたが、2 例以上にみられた有害事象はなかった。

コホート 2 では、21 例全ての患者に本剤の副作用が報告された。このうち 10%を超える患者でみられた副作用は、悪心 16 例(76.2%)、嘔吐 13 例(61.9%)、好中球減少症 7 例(33.3%)、下痢及び好中球数減少各 5 例(23.8%)、疲労、体重減少及び食欲減退各 4 例(19.0%)、便秘、発熱、血小板数減少及び高血圧各 3 例(14.3%)であった。Grade 3 以上の副作用は 66.7%(14/21 例)にみられ、3 例以上にみられた副作用は、好中球減少症(Grade 3 で 4 例 [19.0%]、Grade 4 で 1 例 [4.8%])、好中球数減少(Grade 3 で 4 例 [19.0%]、Grade 4 で 1 例 [4.8%])及び高血圧(Grade 3 で 3 例 [14.3%])であった。本剤の重篤な副作用は Grade 2 の注入に伴う反応 4.8%(1/21 例)であった。本剤の死亡に至った有害事象はみられなかった。本剤の投与中止に至った有害事象は、19.0%(4/21 例)にみられたが、2 例以上にみられた有害事象はなかった。

コホート 3A では、3 例全ての患者に本剤の副作用が報告された。このうち 2 例以上の患者にみられた副作用は悪心、発熱及び食欲減退(各 3 例中 2 例)であった。Grade 3 以上の副作用は 1 例(好中球減少、Grade 4)にみられた。重篤な副作用、死亡に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった。

注)本剤の承認された用法及び用量は、「他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはズルベツキシマブ(遺伝子組換え)として、初回は 800mg/m² (体表面積)を、2 回目以降は 600mg/m² (体表面積)を 3 週間間隔又は 400mg/m² (体表面積)を 2 週間間隔で 2 時間以上かけて点滴静注する。」である。

V. 治療に関する項目

②海外第Ⅱ相試験(MONO) [GM-IMAB-001-02] ^{12, 29)}

目的	転移性、難治性又は再発した進行性の胃腺癌又は下部食道腺癌と組織学的に診断された患者を対象に、単剤療法として本剤の抗腫瘍効果を評価する。
試験デザイン	多施設、国際共同、非盲検、介入
対象	転移性、難治性又は再発した進行性の胃腺癌又は下部食道腺癌と組織学的に診断された患者
主な選択基準	転移性、難治性又は再発した進行性の胃腺癌又は下部食道腺癌と組織学的に診断された患者を組み入れた。さらに、パラフィン包埋された腫瘍検体の免疫組織化学検査での判定で、50%以上の腫瘍細胞に染色強度 2+以上のクローディン(CLDN)18.2 の発現が確認され、RECIST ver. 1.0 又は ver. 1.1 (visit2 [投与1回目]) の2週間以内のコンピュータ断層撮影 [CT] 又は磁気共鳴画像法 [MRI])に基づき1カ所以上の評価可能病変があった患者を組み入れた。
試験方法	<p>治験薬を2つの異なる用量で反復投与した。治験薬5回目の投与2週間後に評価不能であった場合は別の患者に置き換えた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・コホート1 (コホート1: 計画時3例、登録時4例、解析時4例) 3例に本剤の低用量(300mg/m²)を2週間ごとに5回反復投与した。 ・コホート2 (コホート2+3: 計画時22例、登録時50例、解析時50例) 3例に本剤の高用量(600mg/m²)を2週間ごとに5回反復投与した。 コホート2は、コホート1の最後の患者に全5回投与した後に開始した(コホート1で未知の重篤な副作用の疑い [SUSAR] が報告された場合は、治験依頼者及びデータ安全性モニタリング委員会 [DSMB] でコホート2の用量の減量が検討される)。コホート2の3例目の最終投与後、コホート3の1例目の投与開始前に DSMB が安全性データをレビューし、用量を決定した。 ・コホート3 (コホート2+3: 計画時22例、登録時50例、解析時50例) 19例に本剤600mg/m²を2週間ごとに5回反復投与した。コホート3の最初の3例が製造工程の異なる治験薬の投与を4回以上受けた後に DSMB が安全性データをレビューし、コホート3でより多くの患者に投与するかを判断した。 本剤は、2週間に1回で10週間静脈内投与した(5回点滴静注)。いずれのコホートの患者も、許容できない薬剤関連毒性は発現せず、奏効(RECIST ver. 1.0 又は ver. 1.1 に基づく腫瘍寛解又はSD)が認められ、その他の抗がん療法を受けなかった場合には、治験担当医師の判断で本剤の2週間ごとの投与を継続することができた。奏効が認められた患者に対する投与は、PD、許容できない毒性の発現又は同意撤回まで継続した。 <p>解析対象集団</p> <p>治療を受けた全患者集団(APT): 試験期間中のいずれかの時期に治験薬のいずれかの用量を少なくとも1回の投与を受けた全ての患者を対象とした(すなわち安全性評価集団)。</p> <p>最大の解析対象集団(FAS): 少なくとも1回の治験薬の投与を受け、治療上の有効性データが利用可能な全ての患者を対象とした。</p> <p>薬物動態解析対象集団(PKS): 少なくとも1回の治験薬の投与を受け、治療時の薬物動態測定値が1つ以上利用可能な全ての患者を対象とした。</p> <p>治験実施計画書に適合した解析対象集団(PPS): 治験薬投与期間(visit9 [71±7日] まで)を重要な治験実施計画書の逸脱なく完了した全ての患者を対象とした。重要な治験実施計画書の逸脱は、選択除外基準の全ての違反に加えて、データレビュー会議中に明確化されたその他の事例の一覧表に含めた。PPSは感度分析としてのみ主要な有効性評価項目に用いた。</p>
主要評価項目	<p><u>有効性</u></p> <p>標的病変の5つの腫瘍の最大径の総和(CT又はMRIによるRECIST ver. 1.0 又は ver. 1.1 に基づく寛解率 [CR及びPR])とした。ベースラインはday-15~-1のスクリーニング時(3週間以内のCT又はMRIを許容)に決められ、visit9(71±7日)及びvisit10(治療後7~9週)並びに追加評価のvisit11及びvisit12と比較した。投与を継続した患者では、血清腫瘍マーカー解析のための採血と同時に8~12週間間隔で標的病変の評価を行った。</p>

V. 治療に関する項目

副次評価項目	<p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ PFS：初回投与開始から、最初に PD が観察された日又は理由を問わない死亡(いずれか先に発現した事象)までの期間 ・ QoL <ul style="list-style-type: none"> ● EORTC QLQ-C30 及び QLQ-STO22 ● Karnofsky index ● Eastern Cooperative Oncology Group performance status(ECOG PS) ・ 臨床的ベネフィット(RECIST ver. 1.0 又は ver. 1.1 に基づく CR、PR 及び SD) ・ 最良総合効果(RECIST ver. 1.0 又は ver. 1.1 に基づく PR、SD 及び PD) ・ 客観的奏効(RECIST ver. 1.0 又は ver. 1.1 に基づく CR 及び PR)
薬物動態評価項目	AUC _{0-14day} 、AUC _{0-last} 、AUC _{0-inf} 、AUC _{0-inf} (%extrap)、C _{max} 、C _{last} 、C _{trough} 、t _{max} 、t _{last} 、t _{1/2} 、CL、V _d
安全性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 有害事象 ・ 血液生化学的検査、凝固系検査、血液学的検査及び尿検査 ・ NCI-CTCAE ver. 3.0 に基づく治験担当医師及び患者による忍容性の評価 ・ バイタルサイン(血圧、心拍数、呼吸数及び体温) ・ 心電図 ・ 身体所見及び体重

[試験結果]

主要評価項目

有効性

- ・ 腫瘍サイズの減少 ($\Delta \leq 30\%$ の奏効) が visit 9 において全体で 2 例(4.7%)にみられた。2 例ともに 600mg/m² の患者であった。
- ・ 最良総合効果は、全体で PR が 4 例(9.3%)及び SD が 6 例(14.0%)であった。PR 又は SD の全ての患者が本剤 600mg/m² の投与を受けていた。PD は全体で 31 例(72.1%)にみられた。

腫瘍径の減少、visit 9/10 での客観的奏効及び最良総合効果 (FAS)

	本剤		
	コホート 1 (300mg/m ² BSA) n [†]	コホート 2+3 (600mg/m ² BSA) n (%)	合計 n (%)
相対的变化(RECIST ver. 1.0 又は ver. 1.1 に基づく)最大径の総和 $\Delta \leq 30\%$ [‡]			
いいえ	3 / 3 例	34 (85.0)	37 (86.0)
はい	0	2 (5.0)	2 (4.7)
評価不能	0	4 (10.0)	4 (9.3)
合計	3 / 3 例	40 (100.0)	43 (100.0)
客観的奏効(RECIST ver. 1.0 又は ver. 1.1 に基づく) [§]			
Visit 9 (71 ± 7 日)	0	2 (7.7 [95%CI : 0.95, 24.13])	2 (6.9)
Visit 10 (最終投与後 7~9 週)	0	1 (5.3 [95%CI : 0.13, 26.03])	1 (5.3)
最良総合効果(RECIST ver. 1.0 又は ver. 1.1 に基づく) [¶]			
PR	0	4 (10.0)	4 (9.3)
SD	0	6 (15.0)	6 (14.0)
PD	3 / 3 例	28 (70.0)	31 (72.1)
測定不能	0	2 (5.0)	2 (4.7)
合計	3 / 3 例	40 (100.0)	43 (100.0)

[†] n 数が 10 例未満のため%表記は行わず、例数表記とした。

[‡] (RECIST ver. 1.0 又は ver. 1.1 に基づく)標的病変の最大径の総和のベースラインからの相対変化 $\Delta \leq 30\%$ で、有意な非標的病変の増加がなく、新たな病変がない場合、(追跡値-ベースライン値)/(ベースライン値)×100 で算出した。visit 9 のデータが利用可能な場合は、visit 9 での最大径の総和が用いられた。visit 9 のデータが利用できない場合は、visit 10 での最大径の総和が用いられた。ステータスが「明らかな増悪」又は「不明」である非標的病変については、有意な増加とみなした。

[§] CR 又は PR の患者に基づく客観的な反応。

[¶] 最良総合効果は visit 9 及び/又は試験終了時の visit 10 に基づいて決定された。

V. 治療に関する項目

副次評価項目

有効性

- PFS の中央値は、10 週間であった。
- ORR は 6.9%、臨床的ベネフィット割合は 31.0%であった(visit 9)。奏効を示した患者は全て 600mg/m²であった。
- QoL(EORTC QLQ-C30 及び QLQ-STO22 質問票にて測定)、ECOG PS 及び Karnofsky index では、治験終了時(visit 10)の日常生活及び機能的スキルにおける低下が示唆された。
- サブグループ解析では、CLDN18.2 の発現割合が 70%未満のサブグループと比較して、70%以上のサブグループで改善を示したが、各サブグループの症例数が非常に少なく、結論を導き出すには至らなかった。
 - 腫瘍サイズの減少:CLDN18.2 が 70%未満のサブグループの奏効は 0 例であったのに対し、CLDN18.2 が 70%以上のサブグループでの奏効は 2 例(6.9%)であった。
 - 最良総合効果:PR 及び SD の割合は、CLDN18.2 が 70%未満のサブグループでそれぞれ 0%及び 7.1%であったのに対し、CLDN18.2 が 70%以上のサブグループでそれぞれ 13.8%及び 17.2%であった。PD の割合は、CLDN18.2 が 70%未満のサブグループで 85.7%であったのに対し、CLDN18.2 が 70%以上のサブグループで 65.5%であった。
 - PFS:PFS の中央値は、CLDN18.2 が 70%未満のサブグループで 9.1 週間であったのに対し、CLDN18.2 が 70%以上のサブグループで 10 週間であった。
 - ORR 及び臨床的ベネフィット:ORR 及び臨床的ベネフィットの割合は、CLDN18.2 が 70%未満のサブグループでそれぞれ 0%及び 14.3%であったのに対し、CLDN18.2 が 70%以上のサブグループでそれぞれ 9.1%及び 36.4%であった(visit 9)。

薬物動態・薬力学

- Visit 2 の単回投与後、本剤の平均血清 AUC_{0-14day} は 300mg/m² (コホート 1)及び 600mg/m²(コホート 2+3)で、それぞれ 776day・µg/mL 及び 1450day・µg/mL であった。平均 C_{max} は 300mg/m² (コホート 1)及び 600mg/m²(コホート 2+3)で、それぞれ 288µg/mL 及び 355µg/mL であった。
- 本剤の C_{trough} は、300mg/m² で 3 回目の投与後に定常状態に到達し、600mg/m² で 5 回目の投与後におおよそ定常状態に到達した。全体として、本剤は 2 週間ごとの投与にて、3 回目以降の投与で定常状態に到達すると考えられた。
- 本試験で免疫原性は確認されなかった。

安全性

副作用は、81.5%(44/54 例)にみられた。

よくみられた副作用の器官別大分類は胃腸障害 37 例(68.5%)、一般・全身障害および投与部位の状態 22 例(40.7%)であった。よくみられた副作用は悪心 33 例(61.1%)、嘔吐 27 例(50.0%)、疲労 12 例(22.2%)及び食欲減退 10 例(18.5%)であり、これらの事象は、600mg/m²用量(コホート 2+3)でもよくみられた事象であった。

重篤な副作用は、9.3%(5/54 例)にみられた。重篤な副作用は、嘔吐 4 例(7.4%)、悪心 2 例(3.7%)及び吐血 1 例(1.9%)であり、器官別大分類でみると胃腸障害であった。

死亡に至った副作用はなかった。

治験薬の投与中止に至った副作用は、7.4%(4/54 例)にみられた。治験薬の投与中止に至った副作用は、悪心 2 例(3.7%)、上腹部痛、嘔吐及び薬物過敏症各 1 例(1.9%)であった。

注)本剤の承認された用法及び用量は、「他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはゾルベツキシマブ(遺伝子組換え)として、初回は 800mg/m²(体表面積)を、2 回目以降は 600mg/m²(体表面積)を 3 週間間隔又は 400mg/m²(体表面積)を 2 週間間隔で 2 時間以上かけて点滴静注する。」である。

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

該当しない

2. 薬理作用

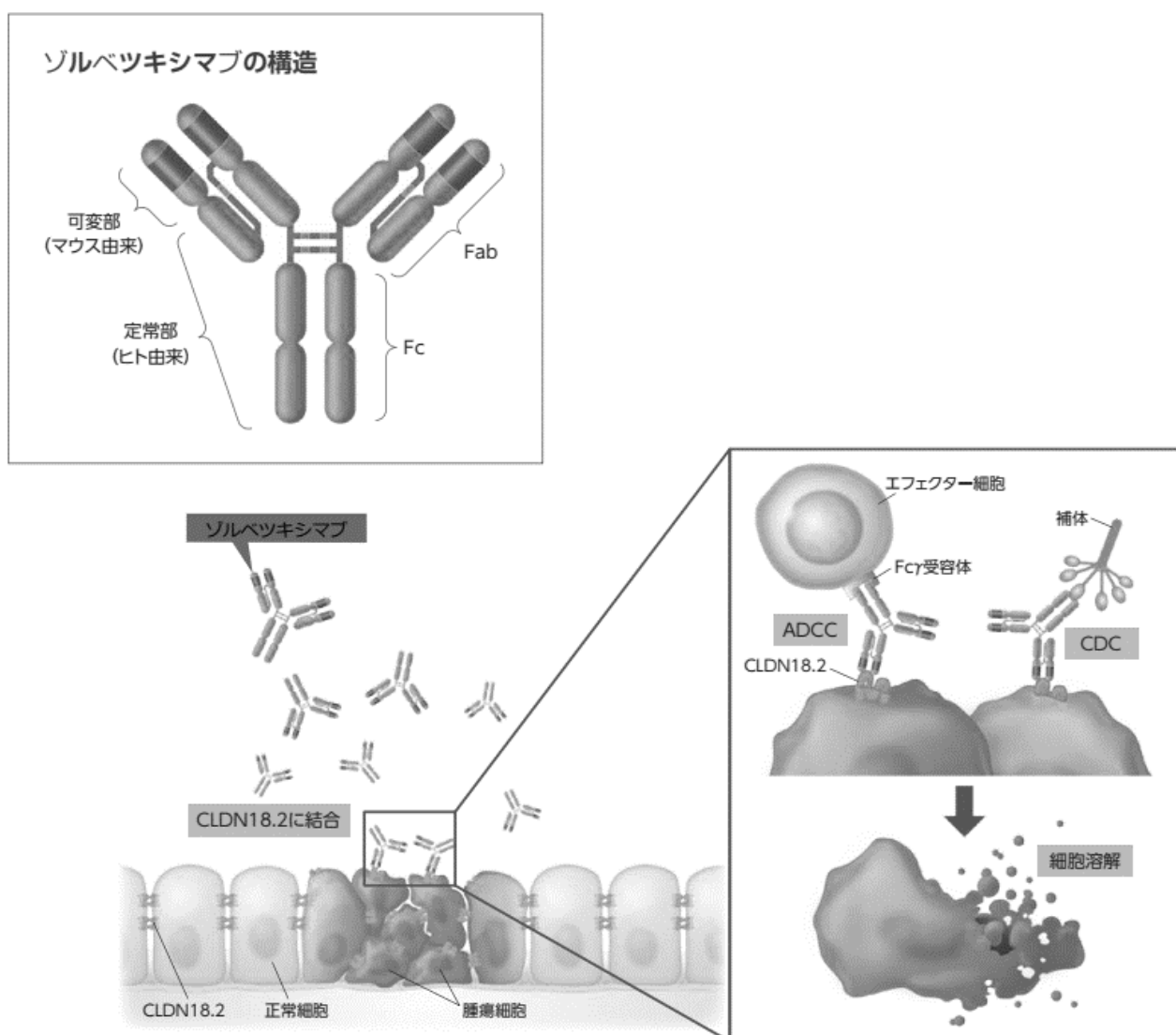
(1) 作用部位・作用機序

ゾルベツキシマブは、タイトジャンクションを構成する膜貫通タンパク質のヒト CLDN18.2 を標的とするキメラ IgG1 モノクローナル抗体である。

ゾルベツキシマブは、ヒト CLDN18.2 発現細胞に結合したが、mock 細胞やヒト CLDN18.1 発現細胞には結合しなかった³⁰⁾。また、ゾルベツキシマブは、CLDN18.2 の細胞外ドメイン 1 を認識すると考えられた³¹⁾。

ゾルベツキシマブは胃癌細胞などの細胞膜上に発現する CLDN18.2 に結合した後、NK 細胞及び補体系の因子を介した ADCC 活性及び CDC 活性によって CLDN18.2 陽性細胞を溶解し、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる^{32,33)}。

ゾルベツキシマブの作用機序^{30, 32, 33)}



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ヒト CLDN18.2 に対する結合選択性と結合エピトープ (*in vitro*)^{30, 31)}

ゾルベツキシマブのヒト CLDN18.2 に対する結合選択性を、フローサイトメトリーにより検討した。ゾルベツキシマブは CLDN18.2 を発現させた HEK-293 及び CHO-K1 細胞株に結合したが、mock 細胞には結合しなかった。ゾルベツキシマブは、ヒト CLDN18.2 を内因性に発現するヒト胃癌細胞株の KATO-III や NUGC-4 に結合したが、CLDN18.2 を発現していないヒト乳癌細胞株の SK-BR-3 に結合しなかった。さらに、ゾルベツキシマブは、CLDN18.2 と高い配列相同性(91%)を有する CLDN18.1³⁴⁾を発現させた HEK-293 細胞株には結合しなかった。これらの結果より、ゾルベツキシマブの結合が CLDN18.2 に特異的であるのみならず、アイソフォーム選択的であることが示唆された。

さらに、ゾルベツキシマブにより認識される CLDN18.2 エピトープについて、CLDN18.2 の細胞外領域(87 アミノ酸残基)を単一アミノ酸変異させることにより検討した。ゾルベツキシマブの結合能が野生型と比較して平均蛍光強度(MFI)比 25%未満まで低下したのは、12 の点変異(W30A、A42G、V43A、N45A、G48A、L49A、W50A、C53A、E56A、F60A、E62A 及び C63A)であった。これらの 12 アミノ酸は、ゾルベツキシマブの CLDN18.2 への結合に重要であると思われる。別の 2 つの点変異(G59A 及び R80A)では、野生型と比較して MFI 比が 25%以上 50%未満であり、結合能が中程度であった。これらのアミノ酸はいずれも細胞外ドメイン 1 に含まれる³⁴⁾。したがって、ゾルベツキシマブは CLDN18.2 の細胞外ドメイン 1 に結合することが示唆された。

2) 様々な種の CLDN18.2 に対する結合親和性 (*in vitro*)^{35, 36)}

ヒト CLDN18.2

ゾルベツキシマブのヒト CLDN18.2 への結合親和性を、内因性に CLDN18.2 を発現しているヒト胃癌細胞株の KATO-III 及び NUGC-4 細胞株並びにヒト CLDN18.2 を発現させた HEK-293 細胞を用いて、フローサイトメトリーにより検討した。ゾルベツキシマブの結合親和性(K_D 値)は、KATO-III、NUGC-4 及び強制発現 HEK-293 細胞でそれぞれ 11.0(平均値、n=2)、17.3(平均値、n=2)及び 2.90 ± 0.86 nmol/L(平均値 ± 標準偏差、n=9)であった。

マウス及びカニクイザル CLDN18.2

CLDN18.2 の配列は、種を超えて高度に保存されており、ゾルベツキシマブの推定エピトープのアミノ酸配列はヒト、マウス及びサルで高い相同性を持つ³⁴⁾。マウス及びカニクイザル由来の CLDN18.2 オルソログを HEK-293 細胞に安定的に発現させて、これらの動物種由来の CLDN18.2 に対するゾルベツキシマブの結合をフローサイトメトリーにより検討した。ゾルベツキシマブの結合親和性(K_D 値)は、マウス CLDN18.2 に対しては 2.41nmol/L(平均値、n=2)、カニクイザル CLDN18.2 に対しては 2.73 ± 1.48 nmol/L(平均値 ± 標準偏差、n=3)であった。これらの値は、ヒト CLDN18.2 を発現させた HEK-293 に対するゾルベツキシマブの結合親和性(2.90 ± 0.86 nmol/L、n=9)と同程度だった。

3) 胃癌細胞に対する ADCC 活性と CDC 活性 (*in vitro*)^{32, 33)}

ADCC 活性

ADCC 活性に対するゾルベツキシマブの作用を検討した。ルシフェラーゼ導入細胞(NUGC-4、KATO-III 及び SK-BR-3)を用い、健康なドナーの末梢血単核細胞をエフェクター細胞として、ゾルベツキシマブと共に 24 時間インキュベートした。ADCC による細胞溶解を検出するために、ルシフェリンを添加した後に生物発光を測定した。その結果、ゾルベツキシマブの処置により、CLDN18.2 発現胃癌細胞である NUGC-4 及び KATO-III は効率的に溶解した。CLDN18.2 を発現していないヒト乳癌細胞株の SK-BR-3 では、ゾルベツキシマブによる細胞溶解は認められなかった。以上より、ゾルベツキシマブは CLDN18.2 を発現している癌細胞に対し、特異的な ADCC 活性を示した。

VI. 薬効薬理に関する項目

CDC 活性

CDC 活性に対するゾルベツキシマブの作用を検討した。NUGC-4、KATO-III 及び CHO-K1 細胞を用い、ヒト血清を補体源として、ゾルベツキシマブと共に 80 分間インキュベートした。その結果、ゾルベツキシマブの処置により、内因性に CLDN18.2 を発現しているヒト胃癌細胞株の NUGC-4 及び KATO-III は溶解した。CLDN18.2 を発現させた CHO-K1 細胞は溶解したが、mock 細胞又は CLDN18.1 を発現させた CHO-K1 細胞は溶解しなかった。加熱により不活性化したヒト血清を用いた場合には、ゾルベツキシマブによる NUGC-4 及び KATO-III に対する溶解が観察されなかったことから、ゾルベツキシマブによる細胞溶解には、血清中の補体が関与することが示された。以上より、ゾルベツキシマブは、標的細胞における CLDN18.2 の発現に依存した CDC 活性を有することが示された。

4) 化学療法剤の影響 (*in vitro*)^{37~39)}

ゾルベツキシマブの結合量増加

化学療法剤は、臨床において胃癌又は胃食道接合部癌の治療に使用されている。ゾルベツキシマブの CLDN18.2 に対する結合への化学療法剤の影響を、フローサイトメトリーを用いて検討した。内因性に CLDN18.2 を発現しているヒト胃癌細胞株の NUGC-4 及び KATO-III 細胞を、EOF^{*1} 又は FLO^{*2} で処置すると、ゾルベツキシマブの結合が増加した。この結果は、化学療法剤が、細胞表面での CLDN18.2 タンパク質の発現量を増加させたことによるものと考えられた。

*1 EOF : エピルビシン、オキサリプラチン及びフルオロウラシル

*2 FLO : フルオロウラシル、ロイコボリン及びオキサリプラチン

ゾルベツキシマブ誘発 ADCC 活性に対する化学療法剤の増強効果

ゾルベツキシマブ誘発 ADCC 活性に対する化学療法剤の効果を検討した。内因性に CLDN18.2 を発現しているヒト胃癌細胞株の NUGC-4 及び KATO-III に、OF^{*3}、EOF 又は FLO を処置した。健康なドナーの末梢血単核細胞をエフェクター細胞とした。ADCC 活性の濃度反応曲線から、化学療法剤の処置により、ゾルベツキシマブを介した ADCC 活性の増強が示された。

*3 OF : オキサリプラチン及びフルオロウラシル

ゾルベツキシマブ誘発 CDC 活性に対する化学療法剤の増強効果

ゾルベツキシマブ誘発 CDC 活性に対する化学療法剤の効果を検討した。内因性に CLDN18.2 を発現しているヒト胃癌細胞株の KATO-III 及び NUGC-4 に OF 又は EOF を処置し、ヒト血清を補体源として検討した。ADCC 活性と同様に、胃癌細胞に化学療法剤を処置することにより、化学療法剤を処置していない細胞と比較して、ゾルベツキシマブはより低い濃度で溶解作用を示した。したがって、化学療法剤により、ゾルベツキシマブを介した CDC 活性に対する感受性が亢進することが示された。

5) 生体内組織選択性 (ゾルベツキシマブの CLDN18.2 陽性腫瘍に対する選択性)⁴⁰⁾

画像解析

CLDN18.2 を発現する腫瘍細胞を移植したヌードマウスを用いて、ゾルベツキシマブの CLDN18.2 に対する結合を検討した。ヌードマウスに、 1×10^6 個の NUGC-4 細胞(内因性に CLDN18.2 及び HER2 を同程度共発現するが、CD20 は発現していない)を皮下に移植し、移植した 16 日後、担癌マウスに DyLight 680 標識ゾルベツキシマブ、同トラスツズマブ(抗 HER2 抗体; 陽性対照)又は同リツキシマブ(抗 CD20 抗体; ゾルベツキシマブのアイソタイプ対照)をそれぞれ 45 μ g(1.8mg/kg に相当)静脈内投与した。各抗体の結合については、蛍光シグナルを検出することで評価した。ゾルベツキシマブ及びトラスツズマブの結合は、投与 24 時間後に腫瘍細胞で強く検出された。ゾルベツキシマブは腫瘍細胞に保持され、120 時間後でも同程度の強度で検出された。トラスツズマブの蛍光シグナルは、投与 120 時間以内に急速に低下した。投与 6 日後、臓器を採取し、組織選択的結合を測定した。CLDN18.2 を発現した腫瘍移植片では強い蛍光シグナルが、胃以外の正常組織では蛍光シグナルが検出されなかった。一方、正常胃ではゾルベツキシマブを投与したマウスでわずかな蛍光シグナルが検出されたが、アイソタイプ対照においても蛍光シグナルが検出されたことから、ゾルベツキシマブに特異的なシグナルではないと考えられた。

VI. 薬効薬理に関する項目

免疫組織化学分析

免疫組織化学分析の手法を用い、ゾルベツキシマブの組織選択性を検討した。内因性に CLDN18.2 を発現しているヒト胃癌細胞株の NUGC-4 腫瘍細胞を移植したヌードマウスに、ゾルベツキシマブ 200 μ g(8mg/kg に相当)を単回静脈内投与した。投与 72 時間後に NUGC-4 腫瘍組織、胃、肝臓及び肺を採取し、抗ヒト IgG 抗体を用いてゾルベツキシマブの結合を検討した。移植腫瘍組織では、ゾルベツキシマブの強い染色が検出された。正常胃では、ゾルベツキシマブの染色がわずかに認められた。肝臓及び肺では、ゾルベツキシマブの染色は検出されなかった。アイソタイプを投与したマウスの組織では、染色は検出されなかった。

6) ゾルベツキシマブ単独による抗腫瘍効果⁴¹⁾

免疫不全マウスに異種腫瘍を移植したモデルを用い、ゾルベツキシマブ単独療法による抗腫瘍効果を検討した。ヌードマウスに、内在的に CLDN18.2、EGFR 及び HER2 を発現する NUGC-4 腫瘍細胞を皮下移植した。腫瘍を移植した 6 日目から、ゾルベツキシマブ、セツキシマブ(抗 EGFR 抗体)、トラスツズマブ(抗 HER2 抗体)、リツキシマブ(アイソタイプ対照)又は生理食塩水を、200 μ g(8mg/kg に相当)にて静脈内投与及び腹腔内投与を交互に週 2 回行った。腫瘍体積は週 2 回測定した。ゾルベツキシマブ投与群は、セツキシマブ、トラスツズマブ、リツキシマブ及び生理食塩水対照群と比較し、腫瘍増殖の遅延がみられた。

7) ゾルベツキシマブ及び化学療法剤との併用による抗腫瘍効果^{42~44)}

化学療法剤(EOF)の併用

ゾルベツキシマブの作用機序は ADCC 及び CDC であり、免疫エフェクター機能によって媒介されるため、免疫不全マウスの治療モデルでは、十分に評価されない可能性がある。そこで、免疫系が正常なマウスの胃癌モデルを用いて、免疫エフェクターが機能する条件下で、ゾルベツキシマブと化学療法剤(EOF)の併用時の抗腫瘍効果を検討した。

非近交系 NMRI マウスに、マウス *cldn18.2* をレンチウイルスで導入した CLS-103 マウス胃癌細胞(CLS-103~*cldn18.2*)を皮下移植し、ゾルベツキシマブ又は EOF 単独、あるいはゾルベツキシマブと EOF を併用投与した。腫瘍を移植した 3 日目から、EOF(エピルピシン:1.25mg/kg、オキサリプラチン:3.25mg/kg、フルオロウラシル:56.25mg/kg)を、週 1 回 4 週間、腹腔内投与した。腫瘍を移植した 4 日目から、ゾルベツキシマブは 800 μ g(32mg/kg に相当)を、週 1 回 9 週間、静脈内投与した。腫瘍体積を週 2 回、17 日目まで測定し、生存割合は 87 日目まで評価した。

ゾルベツキシマブ及び EOF を併用投与すると、ゾルベツキシマブ又は EOF 単独と比較して、腫瘍体積の増加が有意に抑制された(それぞれ $P<0.01$ 、 $P<0.05$ 、Kruskall-Wallis 検定)。また、併用投与により、ゾルベツキシマブ単独と比較して、腫瘍を移植したマウスの生存期間が延長した。本試験においてはゾルベツキシマブ単独では抗腫瘍効果を示さなかったが、その理由は不明である。

ADCC 及び CDC に加え、それ以外の免疫調節作用の可能性について、ゾルベツキシマブ及び化学療法剤の併用が腫瘍組織への免疫細胞の浸潤に影響を及ぼすかを、同種腫瘍移植モデルを用いて検討した。非近交系 NMRI マウスに、マウス *cldn18.2* を過剰発現する同種腫瘍細胞 CLS-103~*cldn18.2* を皮下に移植し、ゾルベツキシマブ又は EOF 単独、あるいはゾルベツキシマブ及び EOF を併用して投与した。腫瘍を移植した 4 日目から、ゾルベツキシマブ 200 μ g(8mg/kg に相当)を、週 2 回 3 週間、静脈内又は腹腔内投与し、同じく 4 日目から、EOF(エピルピシン:1.25mg/kg、オキサリプラチン:3.25mg/kg、フルオロウラシル:56.25mg/kg)を、週 1 回 2 週間、腹腔内投与した。腫瘍体積を週 2 回、17 日目まで測定し、腫瘍浸潤リンパ球は 18 日目にフローサイトメトリーで解析した。

ゾルベツキシマブと EOF を併用投与した群では、他の投与群と比較して腫瘍体積が小さかった。CD45⁺/CD8⁺ T 細胞の腫瘍組織内の割合は、ゾルベツキシマブ又は EOF 単独で投与しても、リン酸緩衝生理食塩水投与と同程度であったが、ゾルベツキシマブ及び EOF の併用投与では、CD45⁺/CD8⁺ T 細胞の腫瘍組織への浸潤が増加した。以上より、ゾルベツキシマブと化学療法剤の併用は、局所の腫瘍内微小環境において、CD8⁺ T 細胞の増加を伴う T 細胞の集積を誘導する可能性が示唆された。

VI. 薬効薬理に関する項目

化学療法剤(OF)の併用

現在臨床で使用されている化学療法剤(OF)をゾルベツキシマブと併用した際の抗腫瘍効果及び腫瘍浸潤リンパ球増加効果について、同種腫瘍移植モデルを用いて検討した。

非近交系 NMRI マウスに、CLS-103~cldn18.2 を皮下移植し、そのマウスにゾルベツキシマブ又は OF 単独、あるいはゾルベツキシマブ及び OF を併用して投与した。腫瘍を移植した 2 日目から、ゾルベツキシマブ 800 μ g 及び OF(オキサリプラチン：1mg/kg、フルオロウラシル：30mg/kg)を、週 2 回 2 週間、腹腔内投与した。腫瘍体積を週 2 回、16 日目まで測定し、腫瘍浸潤リンパ球は 16 日目にフローサイトメトリーで解析した。

ゾルベツキシマブ及び OF を併用投与すると、ゾルベツキシマブ又は OF 単独投与と比較して、16 日目の腫瘍体積が有意に小さかった(それぞれ $P<0.05$ 、 $P<0.01$ 、対応のない Student's t 検定)。CD8⁺T 細胞の腫瘍組織への浸潤は、対照群と比較して併用投与群で有意に増加した($P<0.05$ 、Mann-Whitney U 検定)。また、NK 細胞は、対照群と比較して、ゾルベツキシマブ単独投与群で増加する傾向であった($P=0.06$)。

(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

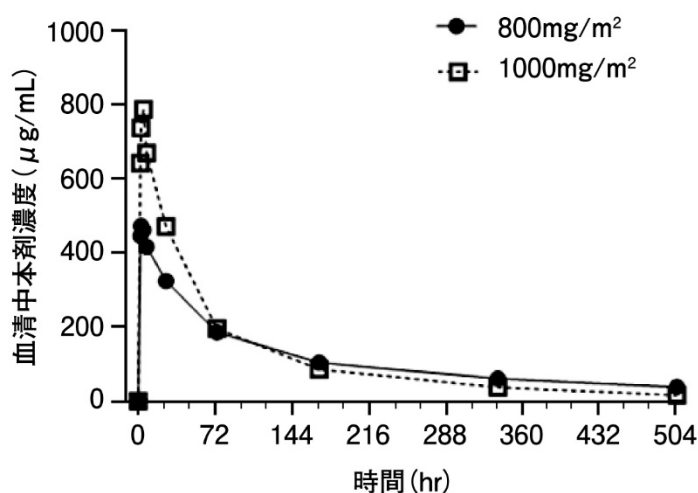
1. 血中濃度の推移

(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

1) 単回投与

日本人の CLDN18.2 陽性の進行胃癌患者に、本剤 800mg/m² (体表面積)又は 1000mg/m² (体表面積)を 3 週間間隔で静脈内投与したときの初回投与後(サイクル 1)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¹⁶⁾。



本剤初回投与後の血清中濃度推移
(800mg/m² : 15 例、1000mg/m² : 3 例)

本剤初回投与後の薬物動態パラメータ

投与量(例数)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-21day} (day・μg/mL)
800mg/m ² (N=15)	482 (113)	2390 (639) [†]
1000mg/m ² (N=3)	805 (166)	2360 (296)

平均値(標準偏差)

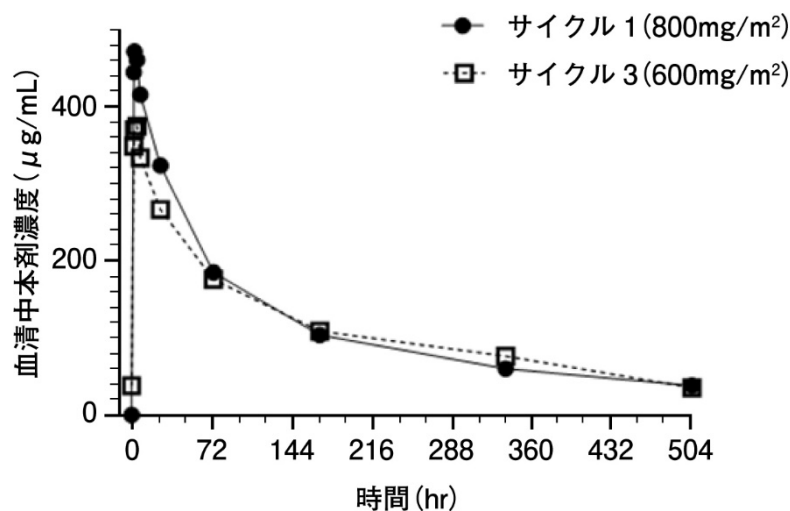
[†] N=13

注)本剤の承認された用法及び用量は、「他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはゾルベツキシマブ(遺伝子組換え)として、初回は 800mg/m² (体表面積)を、2 回目以降は 600mg/m² (体表面積)を 3 週間間隔又は 400mg/m² (体表面積)を 2 週間間隔で 2 時間以上かけて点滴静注する。」である。

VII. 薬物動態に関する項目

2) 反復投与

日本人の CLDN18.2 陽性の進行胃癌患者に、本剤を初回は 800mg/m² (体表面積) を、2 回目以降は 600mg/m² (体表面積) を 3 週間間隔(800/600mg/m² Q3W) で静脈内投与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¹⁶⁾。



3 週間間隔で静脈内投与したときの血清中濃度推移
(サイクル 1 : 15 例、サイクル 3 : 10 例)

3 週間間隔で静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-21day} (day・μg/mL)
サイクル 3	391 (75.8) [†]	2110 (1010) [‡]

平均値(標準偏差)

[†] N=10

[‡] N=7

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響⁴⁵⁾

本剤はサイトカインモジュレーターではないことから、チトクロム P450 又は薬物トランスポーターに対して影響を与える作用機序は想定していない。総じて本剤の薬物間相互作用のリスクは低いと考えられたため、薬物間相互作用試験は実施しなかった。

1) mFOLFOX6 が本剤の薬物動態に与える影響²⁷⁾

CL-0103 試験の単剤投与(コホート 1A)と mFOLFOX6 との併用投与(コホート 2)で本剤の薬物動態を評価した。本剤の曝露(C_{max} 及び AUC_{0-tau})はコホート間でほぼ同程度であり、mFOLFOX6 との併用は本剤の薬物動態に影響しないことが示唆された。

注)mFOLFOX6: フルオロウラシル、ホリナート(又はレボホリナート)及びオキサリプラチンの併用レジメン(ホリナート : mFOLFOX6 療法では国内承認外、2024 年 3 月時点)

(「V. 5. (7) その他①国際共同第Ⅱ相試験(ILUSTRO) [CL-0103]」の項参照)

VII. 薬物動態に関する項目

2) 本剤との併用がオキサリプラチン及びフルオロウラシルの薬物動態に与える影響⁴⁵⁾

本剤がオキサリプラチン(総プラチナ濃度及び遊離型プラチナ濃度として測定)及びフルオロウラシルの薬物動態に与える影響を CL-0103 試験のコホート 2 で評価した。

オキサリプラチン

本剤とオキサリプラチンの併用投与により、総プラチナと遊離型プラチナの AUC_{0-24h_D} はわずかな増加傾向が認められた(約 10%~16%)。総プラチナと遊離型プラチナの幾何最小二乗平均比率は、それぞれ 110.64%(90%CI : 103.08%, 118.76%)及び 116.08%(90%CI : 103.53%, 130.15%)であった。本剤とオキサリプラチンの併用投与により、遊離型プラチナの C_{max_D} は増加(約 30%)傾向が認められたが、総プラチナの C_{max_D} は増加しなかった。総プラチナと遊離型プラチナの幾何最小二乗平均比率は、それぞれ 107.41%(90%CI : 99.56%, 115.88%)及び 130.43%(90%CI : 111.56%, 152.49%)であった。

フルオロウラシル

本剤との併用投与は、フルオロウラシルの全身曝露に影響を及ぼさなかった。フルオロウラシルの C_{max_D} 、 AUC_{0-5h_D} 及び AUC_{0-24h_D} の幾何最小二乗平均比率は、それぞれ 83.00%(90%CI : 58.27%, 118.25%)、103.43%(90%CI : 80.82%, 132.37%)及び 117.19%(90%CI : 98.41%, 139.55%)であった。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法⁴⁶⁾

0 次吸収及び 1 次消失に従う線形 2 コンパートメントモデル

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス⁴⁶⁾

母集団薬物動態解析により、推定された本剤の全身クリアランスは 0.0150L/h であった。

(5) 分布容積^{46,47)}

母集団薬物動態解析により、定常状態での総分布容積(中央コンパートメントと末梢コンパートメントの合計)の母集団平均値は、16.4L と推定された。

(6) その他

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

本剤の薬物動態パラメータに、患者背景、臨床検査のベースライン値、疾患状態、臓器障害及び併用化学療法などの共変量が与える影響を検討するため、国内外の臨床試験8試験(GM-IMAB-001試験、GM-IMAB-001-02、GM-IMAB-001-03試験、CL-0103、CL-0104、CL-0105試験、CL-0301及びCL-0302試験)より得られた714例の患者(胃腺癌540例、GEJ腺癌174例)及び5066個の血清中濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を実施した。点滴静注による投与後の本剤の薬物動態は、0次吸収及び1次消失に従う線形2コンパートメントモデルによって適切に記述された⁴⁶⁾。

この解析に含まれた日本人患者73例について、本剤を初回は800mg/m²(体表面積)を、2回目以降は600mg/m²(体表面積)を3週間間隔(800/600mg/m² Q3W)又は400mg/m²(体表面積)を2週間間隔(800/400mg/m² Q2W)で静脈内投与したときの母集団薬物動態パラメータ(推定値)は、以下の表のとおりであった⁴⁸⁾。

本剤投与時の母集団薬物動態パラメータ

	用法・用量	C _{max} (µg/mL)	C _{trough} (µg/mL)	AUC _{0-21day} (day·µg/mL) [†]
初回投与後42日間	800/600mg/m ² Q3W	472 (78)	60.2 (31.1)	2314 (664)
	800/400mg/m ² Q2W	472 (78)	72.8 (36.8)	2579 (726)
定常状態42日間	800/600mg/m ² Q3W	454 (82)	102 (48)	3410 (1158)
	800/400mg/m ² Q2W	346 (69)	111 (50)	3419 (1161)

平均値(標準偏差)

[†] 42日間の血清中濃度下面積を2で除したもの

注)本剤の承認された用法及び用量は、「他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはゾルベツキシマブ(遺伝子組換え)として、初回は800mg/m²(体表面積)を、2回目以降は600mg/m²(体表面積)を3週間間隔又は400mg/m²(体表面積)を2週間間隔で2時間以上かけて点滴静注する。」である。

(2) パラメータ変動要因^{46,47)}

- ・本剤の全身クリアランス及び定常状態での分布容積の母集団平均値は、それぞれ0.0150L/h及び16.4Lと推定された。消失相における半減期は1047時間(43.6日)と推定された。
- ・本剤の全身クリアランス、コンパートメント間クリアランス及び分布容積は、BSAの増加に伴い増加すると予測された。
- ・全身クリアランスに対するアルブミン、性別及び胃切除術実施の有無、また末梢コンパートメントの分布容積に対する胃切除術実施の有無が、統計的に有意な共変量として特定された。

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(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

<参考：マウス⁴⁹⁾>

妊娠雌マウスに最高300mg/kgまでの本剤を妊娠6日目及び11日目に投与した。母動物又は胎児において本剤に関連した毒性は認められなかった一方で、妊娠18日の胎児血清中に本剤が検出された。IgGはヒト胎盤を有意に通過する唯一の抗体クラスであり、IgGの4つのサブクラスのうち、IgG1は最も高い通過性をもつとされている^{50,51)}。本剤が妊娠18日目の胎児血清中に検出されたことから、本剤は胎盤関門を通過することが示された⁵²⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

(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

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>

本剤の代謝試験は実施されていない。抗体はアミノ酸に分解され、その後ほかのタンパク質にリサイクルされる。

(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

該当資料なし

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

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

<参考：腎機能障害⁵³⁾>

本剤の薬物動態に対する腎機能障害の影響を評価することを目的とした臨床試験は実施されていない。腎機能評価に Cockcroft-Gault 式を用いて母集団薬物動態解析を行った結果、軽度又は中等度腎機能障害患者と正常な腎機能を有する患者間で薬物動態に差は認められなかった⁴⁶⁾。したがって、軽度又は中等度腎機能障害患者に用量調整は必要ない。一方、本試験に登録された患者数が少なかったため、重度腎機能障害患者における薬物動態の違いについては結論付けることができなかった。

<参考：肝機能障害⁵³⁾>

本剤の薬物動態に対する肝機能障害の影響を評価することを目的とした臨床試験は実施されていない。肝機能評価に National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group のクライテリアを用いて母集団薬物動態解析を行った結果、軽度の肝機能障害患者と正常な肝機能を有する患者の間で薬物動態に差は認められなかった⁴⁶⁾。したがって、軽度肝機能障害の患者に用量調整は必要ない。一方、本試験に登録された患者数が少なかったため、中等度の肝機能障害患者における薬物動態の違いについては結論付けることはできなかった。重度の肝機能障害の影響は、本試験に登録された患者がいなかったため評価していない。

11. その他

曝露-反応解析

曝露反応モデルを用いて、PFS 及び OS のハザード比、並びに消化器毒性及び注入に伴う反応の発現割合を、800/400mg/m² Q2W 投与レジメン及び 800/600mg/m² Q3W 投与レジメンのそれぞれについて、体表面積の四分位群別に推定した。結果として、本剤を初回は 800mg/m²(体表面積)を、2 回目以降は 600mg/m²(体表面積)を 3 週間間隔又は 400mg/m²(体表面積)を 2 週間間隔で静脈内投与した際の有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された⁵⁴⁾。

注)本剤の承認された用法及び用量は、「他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはゾルベツキシマブ(遺伝子組換え)として、初回は 800mg/m² (体表面積)を、2 回目以降は 600mg/m² (体表面積)を 3 週間間隔又は 400mg/m² (体表面積)を 2 週間間隔で 2 時間以上かけて点滴静注する。」である。

VII. 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、本剤の使用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本剤の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)

がん治療に使用される薬剤を投与する際の全般的な注意事項として記載した。

他のがん化学療法に使用される薬剤と同様に、本剤についても胃癌の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ使用されるために、また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性について十分説明し、同意が得られた患者に対して、本剤を使用するために設定した。

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)

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往のある患者に本剤を使用した場合、重篤な過敏症症状が発現する可能性があることから、一般的な注意事項として設定した。なお、本剤は「過敏症」が重大な副作用としてあらわれることがあるが、Grade 1 又は 2 の過敏症は本剤の中断や投与速度の減速による再開などの処置に基づいて投与が可能のため、重篤な過敏症の既往歴のある患者を禁忌として設定した。

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

悪心、嘔吐が高頻度にあらわれるので、本剤投与前に制吐剤の予防投与を検討すること。[11.1.3 参照]

(解説)

本剤を用いた国内外の臨床試験において、悪心及び嘔吐が高頻度で認められていることから、制吐剤の予防投与を推奨するために設定した。

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

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (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
設定されていない

(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にのみ投与すること。ヒト IgG は胎盤を通過することが知られている。動物試験(マウス)において、胎児の血清中に本剤が認められている⁴⁹⁾。

(解説)

胚・胎児発生毒性試験において、マウスに 300mg/kg の本剤を妊娠期に 2 回(妊娠 6 日及び 11 日)投与した結果、胎児への影響は認められなかった。一般にヒト IgG は胎盤を通過することが知られている。また、この試験の胎児では、血清中に本剤が検出されている。以上のことから、妊娠、胎児及び出生児へのリスクを考慮し設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒト IgG は母乳中に移行することが報告されている。乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。

(解説)

授乳婦に対する本剤の使用経験及び非臨床試験成績はない。一般にヒト IgG は母乳中に移行することが報告されていること、本剤の投与により哺乳中の児に重篤な副作用を生じる可能性があることから、授乳におけるリスクを考慮し設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児等への使用経験がないため記載した。

- (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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

11. 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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 過敏症(16.9%)

アナフィラキシーを含む過敏症があらわれることがある。 [7.3 参照]

11.1.2 Infusion reaction(44.3%)

[7.3 参照]

11.1.3 重度の悪心・嘔吐(15.9%^注)

本剤投与中(特に投与開始後最初の1サイクル)は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、補液等の適切な処置を行うこと。 [7.3、8.参照]

注) NCI-CTCAE ver. 4.03 の Grade 3 以上の副作用

(解説)

国際共同第Ⅲ相試験 [SPOTLIGHT : CL-0301 試験及び GLOW : CL-0302 試験] の安全性評価結果に基づき、重篤な有害事象又は Grade 3 以上の有害事象が報告されており、重大な副作用として注意喚起する必要があると考えられる事象を、重大な副作用として記載した。

11.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 [SPOTLIGHT : CL-0301 試験及び GLOW : CL-0302 試験] において、過敏症に関連した副作用として、口内炎(3.6%)、注入に伴う反応(3.0%)、そう痒症(1.7%)等の発現が認められた。

注)過敏症は MedDRA 標準検索式の「過敏症」広域に該当する事象を集計した。

11.1.2 国際共同第Ⅲ相試験 [SPOTLIGHT : CL-0301 試験及び GLOW : CL-0302 試験] において、infusion reaction に関連した副作用として、本剤投与日又は翌日に疲労(7.9%)、腹痛(6.6%)、高血圧(6.4%)、倦怠感(5.6%)、下痢(5.4%)、無力症(5.1%)等の発現が認められた。

注)Infusion reaction は、MedDRA 基本語(PT)の「腹痛」、「上腹部痛」、「投与に伴う反応」、「アナフィラキシー反応」、「アナフィラキシーショック」、「アナフィラキシー様反応」、「アナフィラキシー様ショック」、「血管浮腫」、「無力症」、「背部痛」、「血圧上昇」、「気管支痙攣」、「胸部不快感」、「胸痛」、「悪寒」、「咳嗽」、「下痢」、「浮動性めまい」、「薬疹」、「薬物過敏症」、「消化不良」、「呼吸困難」、「喉頭蓋浮腫」、「紅斑」、「疲労」、「固定疹」、「潮紅」、「頭痛」、「ほてり」、「多汗症」、「高血圧」、「低血圧」、「注射直後反応」、「輸注関連過敏反応」、「注入に伴う反応」、「注射に伴う反応」、「喉頭浮腫」、「喉頭痙攣」、「喉頭気管浮腫」、「倦怠感」、「非心臓性胸痛」、「そう痒症」、「発熱」、「発疹」、「流延過多」、「頻脈」及び「蕁麻疹」のうち、本剤投与の当日又は翌日に発現した事象を集計した。

11.1.3 国際共同第Ⅲ相試験 [SPOTLIGHT : CL-0301 試験及び GLOW : CL-0302 試験] において、重度の悪心・嘔吐に関連した副作用として、いずれも Grade 3 以上の嘔吐(11.8%)、悪心(9.9%)、レッチング(0.2%)の発現が認められた。

注)重度の悪心・嘔吐は MedDRA 基本語(PT)の「悪心」、「嘔吐」、「噴出性嘔吐」、「レッチング」、「周期性嘔吐症候群」のうち、NCI-CTCAE ver. 4.03 の Grade 3 以上の事象を集計した。

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			
	10%以上	5～10%未満	5%未満
血液及びリンパ系障害	好中球減少症、貧血、血小板減少症、白血球減少症		
代謝及び栄養障害	食欲減退	低アルブミン血症	低カリウム血症、低カルシウム血症、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低リン血症
精神障害			不眠症
神経系障害			味覚不全、浮動性めまい、末梢性感覚ニューロパチー、頭痛、錯感覚、末梢性ニューロパチー、感覚鈍麻
心臓障害			頻脈
血管障害		高血圧	低血圧
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			咳嗽、呼吸困難、しゃっくり
胃腸障害	悪心 (64.9%)、嘔吐 (59.1%)、下痢	腹痛、便秘、上腹部痛	消化不良、流涎過多、口内乾燥、腹部膨満、胃食道逆流性疾患、上部消化管出血、腹部不快感、レッチング
皮膚及び皮下組織障害			脱毛症、多汗症、手掌・足底発赤知覚不全症候群
筋骨格系及び結合組織障害			背部痛
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労、無力症	倦怠感、発熱	末梢性浮腫、悪寒、胸部不快感、非心臓性胸痛
臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、体重減少	血中ビリルビン増加、血中アルカリホスファターゼ増加、リンパ球数減少、血中クレアチニン増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加

(解説)

国際共同第Ⅲ相試験 [SPOTLIGHT : CL-0301 試験及び GLOW : CL-0302 試験] の結果を集計し、6例(1%)以上に認められた副作用を記載した。なお、「好中球数減少」は「好中球減少症」に、「白血球数減少」は「白血球減少症」に、「血小板数減少」は「血小板減少症」にそれぞれ統合した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆副作用頻度一覧表等

CLDN18.2 陽性かつ HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌(GEJ 腺癌を含む)患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 [SPOTLIGHT : CL-0301 試験及び GLOW : CL-0302 試験]^{55,56)}における副作用

	CL-0301 試験(SPOTLIGHT) (本剤+mFOLFOX6)		CL-0302 試験(GLOW) (本剤+CAPOX)	
安全性解析対象例数	279		254	
副作用発現例数(%)	全 Grade 255 (91.4)	Grade 3 以上 149 (53.4)	全 Grade 231 (90.9)	Grade 3 以上 98 (38.6)

副作用の種類	発現例数(%)			
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血液およびリンパ系障害	83 (29.7)	46 (16.5)	66 (26.0)	22 (8.7)
貧血	40 (14.3)	11 (3.9)	40 (15.7)	10 (3.9)
好中球減少症	54 (19.4)	38 (13.6)	22 (8.7)	8 (3.1)
血小板減少症	14 (5.0)	1 (0.4)	16 (6.3)	4 (1.6)
白血球減少症	6 (2.2)	3 (1.1)	7 (2.8)	0
発熱性好中球減少症	4 (1.4)	4 (1.4)	0	0
好酸球増加症	2 (0.7)	0	0	0
リンパ球減少症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
播種性血管内凝固	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
白血球増加症	1 (0.4)	0	0	0
骨髄抑制	0	0	1 (0.4)	0
心臓障害	11 (3.9)	3 (1.1)	10 (3.9)	1 (0.4)
頻脈	5 (1.8)	0	1 (0.4)	0
動悸	3 (1.1)	0	1 (0.4)	0
心房細動	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
急性心筋梗塞	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0
洞性徐脈	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
左脚ブロック	1 (0.4)	0	0	0
心不全	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
期外収縮	0	0	1 (0.4)	0
心筋梗塞	0	0	1 (0.4)	0
心筋損傷	0	0	1 (0.4)	0
心筋虚血	0	0	1 (0.4)	0
上室性頻脈	1 (0.4)	0	0	0
心室性期外収縮	0	0	1 (0.4)	0
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	0	0	1 (0.4)	0
耳および迷路障害	1 (0.4)	0	0	0
耳鳴	1 (0.4)	0	0	0
内分泌障害	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0
甲状腺機能低下症	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0
眼障害	6 (2.2)	0	2 (0.8)	0
ドライアイ	2 (0.7)	0	0	0
霧視	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
眼脂	1 (0.4)	0	0	0
眼痛	0	0	1 (0.4)	0
眼瞼浮腫	1 (0.4)	0	0	0
眼瞼下垂	0	0	1 (0.4)	0
光視症	1 (0.4)	0	0	0
硝子体浮遊物	1 (0.4)	0	0	0

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	発現例数(%)			
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
胃腸障害	226 (81.0)	59 (21.1)	198 (78.0)	42 (16.5)
悪心	192 (68.8)	35 (12.5)	154 (60.6)	18 (7.1)
嘔吐	161 (57.7)	36 (12.9)	154 (60.6)	27 (10.6)
下痢	51 (18.3)	3 (1.1)	40 (15.7)	4 (1.6)
腹痛	28 (10.0)	4 (1.4)	14 (5.5)	0
便秘	28 (10.0)	2 (0.7)	13 (5.1)	0
上腹部痛	20 (7.2)	2 (0.7)	9 (3.5)	0
消化不良	17 (6.1)	1 (0.4)	5 (2.0)	0
口内炎	18 (6.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
流涎過多	8 (2.9)	0	7 (2.8)	0
口内乾燥	5 (1.8)	0	4 (1.6)	0
腹部膨満	2 (0.7)	0	6 (2.4)	1 (0.4)
胃食道逆流性疾患	2 (0.7)	0	6 (2.4)	0
上部消化管出血	3 (1.1)	2 (0.7)	5 (2.0)	2 (0.8)
腹部不快感	5 (1.8)	0	2 (0.8)	0
レッチング	6 (2.2)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
口腔内潰瘍形成	3 (1.1)	0	2 (0.8)	0
胃炎	2 (0.7)	0	2 (0.8)	0
吐血	4 (1.4)	2 (0.7)	0	0
嚥下障害	3 (1.1)	0	0	0
心窩部不快感	2 (0.7)	0	0	0
おくび	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
鼓腸	2 (0.7)	0	0	0
イレウス	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)
口唇腫脹	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
口腔内痛	2 (0.7)	0	0	0
吐き戻し	0	0	2 (0.8)	0
下腹部痛	1 (0.4)	0	0	0
肛門出血	1 (0.4)	0	0	0
肛門失禁	1 (0.4)	0	0	0
口唇炎	1 (0.4)	0	0	0
大腸炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
十二指腸潰瘍	1 (0.4)	0	0	0
排便困難	0	0	1 (0.4)	0
機能的胃腸障害	0	0	1 (0.4)	0
胃腸出血	0	0	1 (0.4)	0
痔核	1 (0.4)	0	0	0
胃酸過多	0	0	1 (0.4)	0
胃排出不全	1 (0.4)	0	0	0
腸閉塞	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
胃閉塞	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
食道痛	0	0	1 (0.4)	0
口の錯感覚	1 (0.4)	0	0	0
唾液変性	1 (0.4)	0	0	0
舌腫脹	0	0	1 (0.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	120 (43.0)	17 (6.1)	87 (34.3)	9 (3.5)
疲労	49 (17.6)	8 (2.9)	19 (7.5)	2 (0.8)
無力症	37 (13.3)	6 (2.2)	19 (7.5)	4 (1.6)
倦怠感	14 (5.0)	0	28 (11.0)	1 (0.4)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	発現例数(%)			
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発熱	10 (3.6)	0	17 (6.7)	0
末梢性浮腫	15 (5.4)	0	7 (2.8)	1 (0.4)
悪寒	10 (3.6)	2 (0.7)	8 (3.1)	0
胸部不快感	5 (1.8)	1 (0.4)	7 (2.8)	0
非心臓性胸痛	3 (1.1)	0	4 (1.6)	0
胸痛	3 (1.1)	0	2 (0.8)	0
疾患	3 (1.1)	0	1 (0.4)	0
粘膜の炎症	0	0	3 (1.2)	0
末梢腫脹	1 (0.4)	0	2 (0.8)	1 (0.4)
浮腫	2 (0.7)	0	0	0
顔面腫脹	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
低体温	1 (0.4)	0	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.4)	0	0	0
活動状態低下	1 (0.4)	0	0	0
肝胆道系障害	7 (2.5)	1 (0.4)	9 (3.5)	4 (1.6)
肝機能異常	1 (0.4)	0	3 (1.2)	1 (0.4)
高トランスアミナーゼ血症	3 (1.1)	0	0	0
肝損傷	0	0	3 (1.2)	0
肝不全	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)
高ビリルビン血症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
胆汁うっ滞	1 (0.4)	0	0	0
薬物性肝障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
肝細胞融解	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
肝胆道系疾患	0	0	1 (0.4)	0
免疫系障害	1 (0.4)	0	4 (1.6)	2 (0.8)
アナフィラキシー反応	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)
薬物過敏症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
過敏症	0	0	1 (0.4)	0
感染症および寄生虫症	14 (5.0)	4 (1.4)	6 (2.4)	1 (0.4)
結膜炎	3 (1.1)	0	0	0
爪囲炎	0	0	3 (1.2)	0
肺炎	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
口腔カンジダ症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
敗血症	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
毛包炎	1 (0.4)	0	0	0
消化管感染	0	0	1 (0.4)	0
带状疱疹	1 (0.4)	0	0	0
好中球減少性敗血症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
膿疱性皮疹	1 (0.4)	0	0	0
真菌性舌感染	1 (0.4)	0	0	0
尿路感染	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
膣感染	1 (0.4)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	8 (2.9)	2 (0.7)	14 (5.5)	0
注入に伴う反応	5 (1.8)	1 (0.4)	11 (4.3)	0
処置による悪心	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
処置による嘔吐	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
処置による高血圧	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
皮膚擦過傷	1 (0.4)	0	0	0
創合併症	0	0	1 (0.4)	0

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	発現例数(%)			
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
臨床検査	86 (30.8)	43 (15.4)	83 (32.7)	22 (8.7)
好中球数減少	43 (15.4)	31 (11.1)	41 (16.1)	14 (5.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	23 (8.2)	1 (0.4)	37 (14.6)	2 (0.8)
白血球数減少	26 (9.3)	6 (2.2)	27 (10.6)	2 (0.8)
血小板数減少	21 (7.5)	1 (0.4)	27 (10.6)	10 (3.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16 (5.7)	1 (0.4)	31 (12.2)	0
体重減少	18 (6.5)	1 (0.4)	19 (7.5)	0
血中ビリルビン増加	0	0	10 (3.9)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (1.8)	0	4 (1.6)	0
血中クレアチニン増加	2 (0.7)	0	5 (2.0)	0
リンパ球数減少	3 (1.1)	0	4 (1.6)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (1.4)	2 (0.7)	2 (0.8)	0
血圧上昇	4 (1.4)	3 (1.1)	1 (0.4)	0
心電図 QT 延長	3 (1.1)	0	1 (0.4)	0
総蛋白減少	1 (0.4)	0	3 (1.2)	0
抱合ビリルビン増加	0	0	3 (1.2)	1 (0.4)
アミラーゼ増加	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	0	2 (0.8)	0
ヘモグロビン減少	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0
好中球数増加	2 (0.7)	0	0	0
総胆汁酸増加	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)
トランスアミナーゼ上昇	2 (0.7)	0	0	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	0	1 (0.4)	0
αヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加	0	0	1 (0.4)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	0	0	1 (0.4)	0
血中コリンエステラーゼ減少	0	0	1 (0.4)	0
血中フィブリノゲン減少	0	0	1 (0.4)	0
血中ブドウ糖減少	0	0	1 (0.4)	0
血中ブドウ糖増加	0	0	1 (0.4)	0
血中鉄減少	0	0	1 (0.4)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	1 (0.4)	0
血中マグネシウム減少	1 (0.4)	0	0	0
血中カリウム減少	1 (0.4)	0	0	0
血圧低下	0	0	1 (0.4)	0
血中尿素増加	0	0	1 (0.4)	0
二酸化炭素増加	0	0	1 (0.4)	0
心電図 ST 部分下降	0	0	1 (0.4)	0
心電図 ST 部分上昇	0	0	1 (0.4)	0
心電図異常 T 波	1 (0.4)	0	0	0
心電図 T 波逆転	0	0	1 (0.4)	0
フィブリン D ダイマー増加	0	0	1 (0.4)	0
全身健康状態異常	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
尿中ブドウ糖陽性	0	0	1 (0.4)	0
心拍数増加	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
リパーゼ増加	0	0	1 (0.4)	0
肝機能検査値上昇	0	0	1 (0.4)	0
単球数増加	0	0	1 (0.4)	0
尿中蛋白陽性	1 (0.4)	0	0	0

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	発現例数(%)			
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
尿中赤血球陽性	0	0	1 (0.4)	0
尿潜血	0	0	1 (0.4)	0
尿潜血陽性	0	0	1 (0.4)	0
体重増加	0	0	1 (0.4)	0
白血球数増加	1 (0.4)	0	0	0
代謝および栄養障害	85 (30.5)	17 (6.1)	88 (34.6)	20 (7.9)
食欲減退	68 (24.4)	9 (3.2)	73 (28.7)	14 (5.5)
低アルブミン血症	12 (4.3)	2 (0.7)	15 (5.9)	1 (0.4)
低カリウム血症	15 (5.4)	2 (0.7)	7 (2.8)	4 (1.6)
低カルシウム血症	4 (1.4)	1 (0.4)	4 (1.6)	0
低マグネシウム血症	5 (1.8)	0	2 (0.8)	1 (0.4)
低ナトリウム血症	3 (1.1)	1 (0.4)	3 (1.2)	0
低リン血症	3 (1.1)	0	3 (1.2)	0
脱水	3 (1.1)	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.4)
高カリウム血症	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0
高ナトリウム血症	0	0	2 (0.8)	0
低蛋白血症	2 (0.7)	0	0	0
アルカローシス	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
細胞死	1 (0.4)	0	0	0
高コレステロール血症	0	0	1 (0.4)	0
高血糖	0	0	1 (0.4)	0
高マグネシウム血症	1 (0.4)	0	0	0
高トリグリセリド血症	0	0	1 (0.4)	0
低クロール血症	0	0	1 (0.4)	0
過小食	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
栄養障害	1 (0.4)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	12 (4.3)	0	9 (3.5)	1 (0.4)
背部痛	6 (2.2)	0	3 (1.2)	1 (0.4)
関節痛	1 (0.4)	0	2 (0.8)	0
筋肉痛	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0
筋力低下	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
四肢痛	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
筋痙縮	1 (0.4)	0	0	0
筋骨格系胸痛	1 (0.4)	0	0	0
筋骨格痛	1 (0.4)	0	0	0
筋骨格硬直	0	0	1 (0.4)	0
骨壊死	1 (0.4)	0	0	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）	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
悪性新生物進行	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
神経系障害	64 (22.9)	5 (1.8)	41 (16.1)	2 (0.8)
味覚不全	18 (6.5)	1 (0.4)	7 (2.8)	0
浮動性めまい	14 (5.0)	0	8 (3.1)	0
末梢性感覚ニューロパチー	10 (3.6)	0	7 (2.8)	0
頭痛	11 (3.9)	0	3 (1.2)	0
錯感覚	10 (3.6)	1 (0.4)	3 (1.2)	0
末梢性ニューロパチー	3 (1.1)	0	5 (2.0)	0
感覚鈍麻	3 (1.1)	0	4 (1.6)	0
神経毒性	1 (0.4)	0	4 (1.6)	0

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	発現例数(%)			
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
異常感覚	3 (1.1)	0	1 (0.4)	0
認知障害	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0
記憶障害	0	0	2 (0.8)	0
末梢性運動ニューロパチー	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
失神	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
振戦	2 (0.7)	0	0	0
無感覚	1 (0.4)	0	0	0
脳出血	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
脳虚血	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
知覚過敏	1 (0.4)	0	0	0
筋緊張低下	1 (0.4)	0	0	0
嗜眠	0	0	1 (0.4)	0
意識消失	0	0	1 (0.4)	0
多発ニューロパチー	1 (0.4)	0	0	0
下肢静止不能症候群	1 (0.4)	0	0	0
傾眠	1 (0.4)	0	0	0
味覚障害	0	0	1 (0.4)	0
ウェルニッケ脳症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
精神障害	7 (2.5)	0	7 (2.8)	0
不眠症	3 (1.1)	0	6 (2.4)	0
不安	3 (1.1)	0	0	0
攻撃性	1 (0.4)	0	0	0
無感情	1 (0.4)	0	0	0
抑うつ気分	0	0	1 (0.4)	0
うつ病	1 (0.4)	0	0	0
腎および尿路障害	7 (2.5)	2 (0.7)	7 (2.8)	2 (0.8)
蛋白尿	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (1.2)	0
尿閉	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0
急性腎障害	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)
血尿	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
糖尿	0	0	1 (0.4)	0
腎不全	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
尿失禁	1 (0.4)	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (0.4)	0	0	0
子宮出血	1 (0.4)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	32 (11.5)	1 (0.4)	18 (7.1)	2 (0.8)
咳嗽	8 (2.9)	0	4 (1.6)	0
呼吸困難	5 (1.8)	0	5 (2.0)	0
しゃっくり	4 (1.4)	0	4 (1.6)	0
肺塞栓症	3 (1.1)	0	2 (0.8)	2 (0.8)
発声障害	2 (0.7)	0	2 (0.8)	0
鼻出血	4 (1.4)	0	0	0
湿性咳嗽	3 (1.1)	0	1 (0.4)	0
鼻閉	3 (1.1)	0	0	0
間質性肺疾患	2 (0.7)	0	0	0
咽頭の炎症	2 (0.7)	0	0	0
鼻漏	2 (0.7)	0	0	0
気管支痙攣	1 (0.4)	0	0	0
労作性呼吸困難	1 (0.4)	0	0	0

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	発現例数(%)			
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
咯血	1 (0.4)	0	0	0
低酸素症	1 (0.4)	0	0	0
口腔咽頭痛	1 (0.4)	0	0	0
咽頭粘膜疹	0	0	1 (0.4)	0
肺うっ血	0	0	1 (0.4)	0
肺線維症	1 (0.4)	0	0	0
呼吸不全	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
咽喉刺激感	1 (0.4)	0	0	0
上気道咳症候群	1 (0.4)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	46 (16.5)	1 (0.4)	20 (7.9)	2 (0.8)
脱毛症	7 (2.5)	0	4 (1.6)	0
多汗症	8 (2.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
そう痒症	5 (1.8)	0	4 (1.6)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	3 (1.1)	0	4 (1.6)	1 (0.4)
発疹	5 (1.8)	0	2 (0.8)	0
斑状丘疹状皮疹	5 (1.8)	0	2 (0.8)	0
紅斑	3 (1.1)	0	3 (1.2)	0
皮膚乾燥	3 (1.1)	0	1 (0.4)	0
皮膚剥脱	3 (1.1)	0	1 (0.4)	0
ざ瘡様皮膚炎	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0
斑状皮疹	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
皮膚病変	2 (0.7)	0	0	0
皮膚毒性	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
皮膚血管炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
皮膚炎	1 (0.4)	0	0	0
薬疹	0	0	1 (0.4)	0
湿疹	1 (0.4)	0	0	0
爪毒性	1 (0.4)	0	0	0
寝汗	1 (0.4)	0	0	0
乾癬	1 (0.4)	0	0	0
そう痒性皮疹	0	0	1 (0.4)	0
皮膚萎縮	1 (0.4)	0	0	0
皮膚肥厚	1 (0.4)	0	0	0
蕁麻疹	0	0	1 (0.4)	0
血管障害	37 (13.3)	9 (3.2)	23 (9.1)	5 (2.0)
高血圧	23 (8.2)	9 (3.2)	13 (5.1)	4 (1.6)
潮紅	6 (2.2)	0	3 (1.2)	0
低血圧	4 (1.4)	0	4 (1.6)	1 (0.4)
ほてり	4 (1.4)	0	0	0
静脈炎	1 (0.4)	0	3 (1.2)	0
深部静脈血栓症	1 (0.4)	0	2 (0.8)	0
四肢静脈血栓症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
高血圧クリーゼ	1 (0.4)	0	0	0
リンパ浮腫	1 (0.4)	0	0	0
表在性静脈血栓症	1 (0.4)	0	0	0
血管痛	0	0	1 (0.4)	0
静脈血栓症	0	0	1 (0.4)	0

MedDRA/J(ICH 国際医薬用語集日本語版)Ver. 25.0 で作成。各副作用名は PT(基本語)で示した。
Grade 分類は NCI-CTCAE ver. 4.03 に準拠

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. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 溶解

- (1) 日本薬局方注射用水 5.0mL により溶解し、ゾルベツキシマブ(遺伝子組換え)を 20mg/mL の濃度とする。
- (2) 溶解する時は本剤のバイアルの内壁に沿ってゆっくりと無菌的に注入し、振らずに緩徐に攪拌し、完全に溶解すること。溶解後のバイアルは、気泡がなくなるまで静置すること。直射日光にあてないこと。
- (3) 溶解後の液は、無色～わずかに黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する。目視により確認し、粒子状物質や変色が認められた場合には、使用せず廃棄すること。
- (4) 溶解後速やかに希釈しない場合は、室温保存で 5 時間を超えないこと。

14.1.2 希釈

- (1) 必要量をバイアルから抜き取り、希釈後の濃度が 2.0mg/mL となるように日本薬局方生理食塩液の輸液バッグ等に加えること。溶液が泡立たないよう輸液バッグ等を静かに転倒混和すること。直射日光にあてないこと。
- (2) 希釈後の液を目視により確認し、粒子状物質が認められた場合には、使用しないこと。
- (3) 希釈後の液は速やかに使用し、室温で希釈後 6 時間以内に投与を完了すること。なお、やむを得ず希釈した液を保存する場合は、2～8℃で保存し、希釈後 24 時間以内に使用すること。残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

同一の点滴ラインを使用して他の薬剤との同時投与は行わないこと。

(解説)

14.1 本剤の用法及び用量、組成・性状等に基づき設定した。

溶解及び希釈した液の保存時間については、安定性及び無菌性の維持の観点より設定した。

14.2 本剤を他の薬剤と混合した場合の配合変化に関するデータがないため設定した。

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

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。

(解説)

本剤を用いた国内外の臨床試験において、本剤に対する抗薬物抗体の産生が報告されていることを踏まえ、設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅹ. 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⁵⁷⁾

1) 中枢神経系に対する作用

中枢神経系に対する作用は、マウスを用いて Irwin 法により評価した。溶媒又はゾルベツキシマブを各群 8 例の雌の NMRI マウスに 0、10、30 及び 100mg/kg の投与量で単回静脈内投与した。意識、気分、運動性、行動変化、姿勢、筋緊張、反射及び自律神経機能を含む神経薬理的項目を投与後 5、15、30 及び 60 分に検査した。

中枢神経系に対するゾルベツキシマブの作用はみられなかった。

2) 心血管系及び呼吸系に対する作用

溶媒又はゾルベツキシマブを各群雌雄各 3 例のカニクイザルに 0、10、30 及び 100mg/kg の投与量で 4 週間、週 1 回の頻度で計 5 回(投与 1、8、15、22 及び 29 日)静脈内投与した。

心拍数を含む心電図、血圧及び呼吸数を投与 1 及び 29 日に記録した。

心血管系及び呼吸系に対するゾルベツキシマブの作用はみられなかった。

ゾルベツキシマブはモノクローナル抗体であり、カリウムチャネルを阻害する可能性は低いため、*in vitro* I_{Kr} 測定は実施しなかった。

(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⁵⁸⁾

動物種 [性別]	投与経路	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	主な所見
NMRI マウス [雌]	静脈内	0 [†] 、1、10、50、100	>100	毒性所見なし
カニクイザル [雌雄]	静脈内	50、150 [‡]	>150	毒性所見なし

[†] 溶媒

[‡] 単回漸増方式で 50mg/kg の投与 17 日後に 150mg/kg の投与量で同一個体に投与した。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験^{59~61)}

動物種 [性別：n/群]	投与期間 (投与頻度) [休薬期間]	投与経路	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg) [臨床曝露比] [†]	主な所見
NMRI マウス [雌雄：各 15/群]	13 週間 (1 回/週) [4 週間]	静脈内	0 [‡] 、100、 200、300	300 C _{max} [雄：22] [雌：23] AUC [雄：8.7] [雌：8.6]	・毒性所見なし ・ゾルベツキシマブの全身曝露は用量依存的に増加した。 ・投与 92 日の曝露は、投与 1 日の曝露とほぼ同等であった。 ・全身曝露に性差はみられなかった。 ・抗薬物抗体は、いずれの動物も陽性とは判断されなかった。
カニクイザル [雌雄：各 3/群]	4 週間 (1 回/週) [休薬期間は 設定せず]	静脈内	0 [‡] 、10、 30、100	100 C _{max} [雄：7.1] [雌：6.7] AUC [雄：8.6] [雌：7.5]	・毒性所見なし ・ゾルベツキシマブの全身曝露は用量依存的に増加した。 ・投与 29 日の曝露は、投与 1 日の曝露とほぼ同等であった。 ・全身曝露に性差はみられなかった。 ・抗薬物抗体は、いずれの動物も陰性であった*。

[†] AUC の時間係数は、動物(AUC_{0-168h})とヒト(AUC_{0-21day})の間で異なった。したがって、曝露比の計算は次の式に合わせて調整した。
曝露比= [動物の C_{max}] 又は [動物の AUC_{0-168h} × 3] / [600mg/m²でのヒトの曝露量]。ヒトの C_{max} 又は AUC_{0-21day} の曝露量は、それぞれ 425µg/mL 又は 3359µg · day/mL(80616µg · h/mL)であった。

[‡] 溶媒

* カニクイザルでの 4 週間反復投与毒性試験では、抗薬物抗体は全例で陰性であったが、血中ゾルベツキシマブの干渉による偽陰性の可能性が考えられた。別に実施したトキシコキネティクス試験(10、30 及び 100mg/kg 単回投与)では、血中ゾルベツキシマブが干渉する可能性が低い条件で測定したところ、抗薬物抗体は雌雄合計 18 例のうち 13 例で陽性であった。

(3) 遺伝毒性試験

該当しない

(4) がん原性試験

該当しない

(5) 生殖発生毒性試験

胚・胎児発生に関する試験^{49,62)}

NMRI マウスにおける胚・胎児発生に関する試験(ゾルベツキシマブ 0、100 及び 300mg/kg の投与量で妊娠 6 日及び妊娠 11 日に静脈内投与)において、妊娠動物、胎児いずれにも毒性所見はみられなかった。NOAEL は、妊娠動物、胎児いずれも 300mg/kg と考えた。また、胎児への曝露が確認できた。胚・胎児発生に関する試験における NOAEL での血清中 C_{max} 又は AUC の値及び臨床用量(600mg/m² [3 週間間隔での維持用量])との曝露比^{注)}は、血清中 C_{max} では 13 倍、血清中 AUC では 1.8 倍であった。

注)曝露比= [動物の C_{max}] 又は [動物の AUC_{0-120h}] / [600mg/m²でのヒトの曝露量]。ヒトの C_{max} 又は AUC_{0-21day} の曝露量は、それぞれ 425µg/mL 又は 3359µg · day/mL(80616µg · h/mL)であった。

IX. 非臨床試験に関する項目

(6) 局所刺激性試験^{59, 63)}

局所刺激性の評価は、マウスを用いた 13 週間反復投与試験及びカニクイザルを用いた 4 週間反復投与試験の一部として行った。(「IX. 2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照)

いずれの試験でも、肉眼的検査及び病理組織学的検査で投与部位に毒性はみられなかった。

(7) その他の特殊毒性

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ピロイ点滴静注用 100mg
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)
有効成分：ゾルベツキシマブ(遺伝子組換え)
劇薬

2. 有効期間

40 箇月

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：準備中
くすりのしおり：準備中

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし
同 効 薬：ニボルマブ(遺伝子組換え)、オキサリプラチン

7. 国際誕生年月日

2024年3月26日(日本)

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

販 売 名	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
ピロイ点滴静注用 100mg	2024年3月26日	30600AMX00130	薬価基準未収載	

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

11. 再審査期間

8年間：2024年3月26日～2032年3月25日

12. 投薬期間制限に関する情報

X. 管理的事項に関する項目

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(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
ビロイ点滴静注用 100mg				

14. 保険給付上の注意

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 社内報告書：起原又は発見の経緯(2024年3月26日承認 CTD1.5.1) (DIR230059)
- 2) 社内報告書：緒言(2024年3月26日承認 CTD2.2) (DIR230124)
- 3) Pellino A, et al. : J Pers Med. 2021;11(11):1095.(PMID : 34834447) (R-08879)
- 4) Sahin U, et al. : Clin Cancer Res. 2008;14(23):7624-7634.(PMID : 19047087) (R-08714)
- 5) 社内報告書：開発の経緯(2024年3月26日承認 CTD1.5.2) (DIR230060)
- 6) 社内報告書：考察及び結論(2024年3月26日承認 CTD2.6.2.6) (DIR230080)
- 7) 社内報告書：ゾルベツキシマブ(2024年3月26日承認 CTD2.5.1.3.3) (DIR230072)
- 8) 社内報告書：CLDN18.2陽性の局所進行性切除不能又は転移性の胃癌患者・国際共同第3相試験(SPOTLIGHT試験) (2024年3月26日承認 CTD2.7.6.5) (DIR230046)
- 9) 社内報告書：CLDN18.2陽性の局所進行性切除不能又は転移性の胃癌患者・国際共同第3相試験(GLOW試験) (2024年3月26日承認 CTD2.7.6.6) (DIR230047)
- 10) 社内報告書：有効性の概括評価(2024年3月26日承認 CTD2.5.4.3) (DIR230076)
- 11) 社内報告書：CLDN18.2陽性の転移性、難治性又は再発胃食道癌患者・海外第1相試験(GM-IMAB-001) (2024年3月26日承認 CTD2.7.6.1) (DIR230110)
- 12) 社内報告書：CLDN18.2陽性の転移性、難治性又は再発胃腺癌/GEJ腺癌/下部食道腺癌患者・海外第2相試験(GM-IMAB-001-02) (2024年3月26日承認 CTD2.7.6.9) (DIR230113)
- 13) 社内報告書：CLDN18.2陽性、HER2陰性の局所進行性切除不能又は転移性胃腺癌/GEJ腺癌/食道腺癌患者・海外第2相試験(GM-IMAB-001-03) (2024年3月26日承認 CTD2.7.6.7) (DIR230111)
- 14) 社内報告書：CLDN18.2陽性の局所進行性切除不能又は転移性胃腺癌/GEJ腺癌患者・国際共同第2相試験(CL-0103試験) (2024年3月26日承認 CTD2.7.6.8) (DIR230112)
- 15) ビロイ審査報告書 7.1.2.1 国際共同第2相試験
- 16) 社内報告書：CLDN18.2陽性の局所進行性切除不能又は転移性の胃癌患者・国内第1相試験(CL-0104試験) (2024年3月26日承認 CTD2.7.6.3) (DIR230043)
- 17) 社内報告書：部分集団における結果の比較(2024年3月26日承認 CTD2.7.3.3.3) (DIR230101)
- 18) Sahin U, et al. : Ann Oncol. 2021;32(5):609-619.(PMID:33610734) (VLY-00001)
- 19) 社内報告書：GM-IMAB-001-03試験(2024年3月26日承認 CTD2.7.3.2.3.2) (DIR230100)
- 20) 社内報告書：【承認時評価資料】海外第2相試験(FAST) [GM-IMAB-001-03] (2024年3月26日承認 CSR) (DIR230114)
- 21) 社内報告書：CLDN18.2陽性の局所進行性切除不能又は転移性の胃癌患者・国際共同第3相試験(SPOTLIGHT試験) (2024年3月26日承認 CTD2.7.3.2.1) (DIR230098)
- 22) 社内報告書：背景及び概観(2024年3月26日承認 CTD2.7.3.1) (DIR230131)
- 23) 社内報告書：【承認時評価資料】国際共同第3相試験(SPOTLIGHT) [CL-0301] (2024年3月26日承認 CSR) (DIR230115)
- 24) Shitara K, Lordick F, Bang YJ, et al. Supplement to: Shitara K, Lordick F, Bang Y-J, et al. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. <https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0140673623006207-mmcl.pdf>
- 25) 社内報告書：CLDN18.2陽性の局所進行性切除不能又は転移性の胃癌患者・国際共同第3相試験(GLOW試験) (2024年3月26日承認 CTD2.7.3.2.2) (DIR230099)
- 26) 社内報告書：【承認時評価資料】国際共同第3相試験(GLOW) [CL-0302] (2024年3月26日承認 CSR) (DIR230117)
- 27) 社内報告書：国際共同第2相試験(ILUSTRO) [CL-0103] (2024年3月26日承認 CTD2.7.2.2.3.6) (DIR230130)
- 28) 社内報告書：CL-0103試験(2024年3月26日承認 CTD2.7.3.2.3.1) (DIR230132)
- 29) 社内報告書：【承認時評価資料】海外第2相試験(MONO) [GM-IMAB-001-02] (2024年3月26日承認 CSR) (DIR230120)
- 30) 社内報告書：ヒトCLDN18.2発現細胞・薬理作用(結合) (2024年3月26日承認 CTD2.6.2.2.1.1) (DIR230050)
- 31) 社内報告書：ヒト CLDN18.2の結合エピトープ(2024年3月26日承認 CTD2.6.2.2.1.2) (DIR230125)
- 32) 社内報告書：ヒト胃癌細胞・薬理作用(抗体依存性細胞傷害) (2024年3月26日承認 CTD2.6.2.2.1.5) (DIR230048)
- 33) 社内報告書：ヒト胃癌細胞・薬理作用(補体依存性細胞傷害) (2024年3月26日承認 CTD2.6.2.2.1.6) (DIR230049)
- 34) Türeci O, et al. : Gene. 2011;481(2):83-92.(PMID : 21571049) (R-08878)
- 35) 社内報告書：ヒトCLDN18.2に対する結合親和性(2024年3月26日承認 CTD2.6.2.2.1.3) (DIR230078)

X I. 文献

- 36) 社内報告書：マウス及びカニクイザルCLDN18.2に対する結合親和性(2024年3月26日承認 CTD2.6.2.2.1.4) (DIR230126)
- 37) 社内報告書：ヒト胃癌細胞・薬理作用(結合)(2024年3月26日承認 CTD2.6.2.2.1.7) (DIR230051)
- 38) 社内報告書：ヒト胃癌細胞・薬理作用(抗体依存性細胞傷害)(2024年3月26日承認 CTD2.6.2.2.1.8) (DIR230052)
- 39) 社内報告書：ヒト胃癌細胞・薬理作用(補体依存性細胞傷害)(2024年3月26日承認 CTD2.6.2.2.1.9) (DIR230053)
- 40) 社内報告書：生体内組織選択性(2024年3月26日承認 CTD2.6.2.2.2.1) (DIR230127)
- 41) 社内報告書：ヒト胃癌細胞を移植した免疫不全マウス・薬理作用(2024年3月26日承認 CTD2.6.2.2.2.2) (DIR230054)
- 42) 社内報告書：マウス胃癌細胞を移植した免疫正常マウス・薬理作用(2024年3月26日承認 CTD2.6.2.2.2.3) (DIR230055)
- 43) 社内報告書：マウス胃癌細胞を移植した免疫正常マウス・薬理作用(2024年3月26日承認 CTD2.6.2.2.2.4) (DIR230056)
- 44) 社内報告書：マウス胃癌細胞を移植した免疫正常マウス・薬理作用(2024年3月26日承認 CTD2.6.2.2.2.5) (DIR230057)
- 45) 社内報告書：ゾルベツキシマブの薬物間相互作用の評価(CL-0103試験)(2024年3月26日承認 CTD2.7.2.2.5) (DIR230092)
- 46) 社内報告書：患者・母集団薬物動態解析(2024年3月26日承認 CTD2.7.2.2.6.1) (DIR230093)
- 47) 社内報告書：分布(2024年3月26日承認 CTD2.7.2.3.2) (DIR230094)
- 48) 社内報告書：局所進行性切除不能又は転移性の胃癌患者・母集団薬物動態解析(8951-PK-0005)(2024年3月26日承認 CTD5.3.3.5-1) (DIR230044)
- 49) 社内報告書：マウス胚・胎児発生試験(2024年3月26日承認 CTD2.6.6.6.2) (DIR230042)
- 50) Palmeira P, et al. : Clin Dev Immunol. 2012;2012:985646.(PMID : 22235228) (R-08968)
- 51) Clements T, et al. : Front Immunol. 2020;11:1920.(PMID : 33013843) (R-08969)
- 52) 社内報告書：生殖発生毒性に関するリスク評価(2024年3月26日承認 CTD2.6.6.9.8) (DIR230129)
- 53) 社内報告書：内因性要因(2024年3月26日承認 CTD2.7.2.2.4) (DIR230091)
- 54) 社内報告書：局所進行性切除不能又は転移性の胃癌患者・曝露反応解析(8951-PK-0006)(2024年3月26日承認 CTD5.3.4.2-2) (DIR230045)
- 55) 社内報告書：【承認時評価資料】国際共同第3相試験(SPOTLIGHT) [CL-0301] 及び国際共同第3相試験(GLOW) [CL-0302] の安全性解析(All Grade)(2024年3月26日承認 ISS) (DIR230123)
- 56) 社内報告書：【承認時評価資料】国際共同第3相試験(SPOTLIGHT) [CL-0301] 及び国際共同第3相試験(GLOW) [CL-0302] の安全性解析(Grade 3)(2024年3月26日承認 ISS) (DIR230136)
- 57) 社内報告書：安全性薬理試験(2024年3月26日承認 CTD2.6.2.4) (DIR230079)
- 58) 社内報告書：単回投与毒性試験(2024年3月26日承認 CTD2.6.6.2) (DIR230081)
- 59) 社内報告書：反復投与毒性試験(2024年3月26日承認 CTD2.6.6.3) (DIR230082)
- 60) 社内報告書：曝露比(2024年3月26日承認 CTD2.6.6.9.6) (DIR230128)
- 61) 社内報告書：免疫原性(2024年3月26日承認 CTD2.6.6.9.4) (DIR230162)
- 62) 社内報告書：胚・胎児発生に関する試験におけるゾルベツキシマブの曝露(2024年3月26日承認 CTD2.6.6.9.7) (DIR230089)
- 63) 社内報告書：局所刺激性試験(2024年3月26日承認 CTD2.6.6.7) (DIR230084)

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

本剤は日本以外のいずれの国においても未承認である。(2024年3月現在)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

該当しない

(2) 小児等に関する記載

該当しない

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

医療従事者向け資料

・【RMP】「適正使用ガイド」

製造販売

アステラス製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号