

# 適正使用ガイド

抗悪性腫瘍剤／抗CLDN18.2<sup>注</sup>モノクローナル抗体 薬価基準未収載  
注射用ゾルベツキシマブ(遺伝子組換え)

 **ビロイ<sup>®</sup>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) **YLOY<sup>®</sup>**

注) CLDN18.2 : Claudin-18 splice variant 2 (クローディン-18スプライスパリアント2)

## 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。

## 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

# 適正使用に関するお願い

ビロイ<sup>®</sup>点滴静注用100 mg[一般名：ゾルベツキシマブ(遺伝子組換え)；以下、本剤]はタイトジャンクションを構成する膜貫通タンパク質であるクローディン-18スプライスバリアント2 (CLDN18.2)を標的とするキメラIgG1モノクローナル抗体です。

本剤は、2024年3月に「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製造販売承認を取得しました。本剤の使用に際しては、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してください。また、患者さん又はそのご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してください。

本冊子では、本剤をより安全にご使用いただくため、注意すべき副作用とその対策等について解説しています。本冊子及び最新の電子化された添付文書を熟読の上、本剤の適正なご使用をお願いいたします。

本冊子では、以下の臨床試験を取り上げています。

- **国際共同第Ⅲ相試験 (SPOTLIGHT試験)**: 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(食道胃接合部腺癌を含む)患者565例(日本人65例を含む)を対象に、mFOLFOX6併用下で本剤とプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的としたランダム化二重盲検比較試験(安全性解析対象集団: 557例、データカットオフ日: 2022年9月9日)<sup>1,2)</sup>。
- **国際共同第Ⅲ相試験 (GLOW試験)**: 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(食道胃接合部腺癌を含む)患者507例(日本人51例を含む)を対象に、CAPOX併用下で本剤とプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的としたランダム化二重盲検比較試験(安全性解析対象集団: 503例、データカットオフ日: 2022年10月7日)<sup>1,3)</sup>。

※試験概要についてはSPOTLIGHT試験 34ページ、GLOW試験 36ページをご参照ください。

1) ビロイ<sup>®</sup>の電子化された添付文書

2) 【承認時評価資料】国際共同第Ⅲ相試験 (SPOTLIGHT試験) (DIR230046)

3) 【承認時評価資料】国際共同第Ⅲ相試験 (GLOW試験) (DIR230047)

# 目次

## I. 注意すべき副作用とその対策

(1) 悪心・嘔吐	4
① 注意事項	4
② 発現時の対処法	4
③ 臨床試験における安全性の結果	5
(2) Infusion reaction	17
① 注意事項	17
② 発現時の対処法	18
③ 臨床試験における安全性の結果	18
(3) 過敏症	24
① 注意事項	24
② 発現時の対処法	25
③ 臨床試験における安全性の結果	26
(4) 副作用発現時における本剤の中断・中止等の目安	32

## II. 国際共同第Ⅲ相試験概要

(1) 国際共同第Ⅲ相試験 (SPOTLIGHT試験) 概要	34
(2) 国際共同第Ⅲ相試験 (GLOW試験) 概要	36

## III. 参考情報

(1) 原発部位及び人種別の無増悪生存期間 (PFS) 及び全生存期間 (OS) の結果	38
(2) 感染症の発現状況	39
(3) 本剤と併用化学療法剤の投与順序	42

# I. 注意すべき副作用とその対策

※一部、事後解析のデータを含みますが、承認時に評価された資料又は臨床上重要な安全性情報のため掲載しています。

## (1) 悪心・嘔吐

### ① 注意事項

#### ● 本剤投与前及び投与期間中の注意

- 本剤の投与開始前に悪心・嘔吐の症状がある場合は、症状がGrade 1\*<sup>1</sup>以下に回復していることを確認してから投与を開始してください。
- 本剤の投与前に、悪心・嘔吐に対する制吐薬の予防投与を検討してください\*<sup>2</sup>。
- 本剤投与中(特に投与開始後最初の1サイクル)に悪心・嘔吐の症状がよくあらわれるので、本剤投与中や投与後は患者の状態を十分に観察してください。
- 胃切除歴のない患者において、悪心・嘔吐の発現頻度が高い傾向が認められ、さらに胃切除歴のある患者のうち、胃全摘後の患者と比較して胃部分切除後の患者における悪心・嘔吐の発現頻度が高い傾向が認められているので、特に注意して患者の状態を観察してください。

\*1: GradeはNCI-CTCAE ver. 5.0に準じる。

\*2: 制吐薬の予防投与については、10～15ページの「参考: 国際共同第Ⅲ相試験 (SPOTLIGHT試験、GLOW試験) における制吐薬の使用について」等を参考に検討してください。

#### ● 主な症状と患者指導

- 悪心・嘔吐が特に本剤投与開始後最初の1サイクルによくあらわれ、投与中にも発現する可能性があることを、患者にあらかじめ説明してください。
- 悪心・嘔吐に適切に対処するため、ムカムカ感や嘔吐の衝動を我慢せず、異常を感じた場合は速やかに医療スタッフに伝えるか、医療機関を受診するよう患者に指導してください。

### ② 発現時の対処法

- 本剤投与により悪心・嘔吐が発現した場合は、重症度に応じて本剤の減速、中断又は中止等の適切な処置を行ってください。また、臨床的判断に基づき、補液や制吐薬投与等の適切な処置を行ってください。

#### 【本剤の電子化された添付文書】(抜粋)

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。[電子添文 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 <sup>注)</sup>	処置
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。

**【参考】悪心・嘔吐のGrade分類(NCI-CTCAE ver. 5.0準拠)**

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	定義
悪心	摂食習慣に影響のない食欲低下	顕著な体重減少、脱水または栄養失調を伴わない経口摂取量の減少	カロリーや水分の経口摂取が不十分；経管栄養/TPN/入院を要する	—	—	ムカムカ感や嘔吐の衝動
嘔吐	治療を要さない	外来での静脈内輸液を要する；内科的治療を要する	経管栄養/TPN/入院を要する	生命を脅かす	死亡	胃内容が口から逆流性に排出されること

TPN：非経口栄養

**③ 臨床試験における安全性の結果**

※国際共同第Ⅲ相試験 (SPOTLIGHT試験、GLOW試験)における安全性のGradeはNCI-CTCAE ver. 4.03に準じて判定

**● 発現状況**

- 国際共同第Ⅲ相試験 (SPOTLIGHT試験、GLOW試験)において、64.9%に悪心、59.1%に嘔吐の副作用\*が発現しました。重度 (NCI-CTCAE ver. 4.03のGrade 3以上)の悪心・嘔吐の副作用\*は15.9%でした<sup>1)</sup>。
  - ▶ SPOTLIGHT試験の全Grade、Grade 3以上の副作用\*は、悪心68.8%、12.5%、嘔吐57.7%、12.9%でした<sup>2,3)</sup>。
  - ▶ GLOW試験の全Grade、Grade 3以上の副作用\*は、悪心60.6%、7.1%、嘔吐60.6%、10.6%でした<sup>2,3)</sup>。
- 国際共同第Ⅲ相試験 (SPOTLIGHT試験、GLOW試験)における、悪心・嘔吐の発現頻度は以下のとおりでした。

\*：本剤の副作用

**悪心・嘔吐(有害事象)の発現状況<sup>4)</sup>**

有害事象 (MedDRA ver. 25.0/ 基本語)	SPOTLIGHT試験				GLOW試験			
	ビロイ®+ mFOLFOX6群 (n=279)		プラセボ+ mFOLFOX6群 (n=278)		ビロイ®+ CAPOX群 (n=254)		プラセボ+ CAPOX群 (n=249)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
悪心・嘔吐*	249(89.2)	61(21.9)	188(67.6)	24(8.6)	208(81.9)	42(16.5)	149(59.8)	10(4.0)
悪心	230(82.4)	45(16.1)	169(60.8)	18(6.5)	174(68.5)	22(8.7)	125(50.2)	6(2.4)
嘔吐	188(67.4)	45(16.1)	99(35.6)	16(5.8)	168(66.1)	31(12.2)	77(30.9)	9(3.6)
レッチング	6(2.2)	1(0.4)	3(1.1)	0	1(0.4)	0	0	0

例数 (%)

\*：MedDRA ver. 25.0の基本語「悪心」、「嘔吐」、「噴出性嘔吐」、「レッチング<sup>†</sup>」、「周期性嘔吐症候群」に該当する事象を集計

†：空嘔吐

# I. 注意すべき副作用とその対策

## 重篤な悪心・嘔吐(有害事象/副作用)等の発現状況<sup>5)</sup>

有害事象/副作用 (MedDRA ver. 25.0/ 基本語)	SPOTLIGHT試験		GLOW試験	
	ビロイ <sup>®</sup> + mFOLFOX6群 (n=279)	プラセボ+ mFOLFOX6群 (n=278)	ビロイ <sup>®</sup> + CAPOX群 (n=254)	プラセボ+ CAPOX群 (n=249)
死亡に至った副作用 <sup>*1,2</sup>	0	0	0	0
重篤な副作用 <sup>*1,2</sup>	24 (8.6)	6 (2.2)	20 (7.9)	11 (4.4)
悪心	17 (6.1)	3 (1.1)	11 (4.3)	6 (2.4)
嘔吐	19 (6.8)	4 (1.4)	14 (5.5)	8 (3.2)
レッチング	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
いずれかの治験薬の 投与中止に至った有害事象 <sup>*1</sup>	27 (9.7)	3 (1.1)	11 (4.3)	5 (2.0)
悪心	18 (6.5)	3 (1.1)	6 (2.4)	3 (1.2)
嘔吐	20 (7.2)	1 (0.4)	9 (3.5)	4 (1.6)
レッチング	1 (0.4)	0	0	0
いずれかの治験薬の 投与中断に至った有害事象 <sup>*1</sup>	134 (48.0)	12 (4.3)	92 (36.2)	16 (6.4)
悪心	106 (38.0)	9 (3.2)	70 (27.6)	12 (4.8)
嘔吐	92 (33.0)	7 (2.5)	55 (21.7)	9 (3.6)
レッチング	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
いずれかの治験薬の 減量に至った有害事象 <sup>*1,3</sup>	14 (5.0)	10 (3.6)	20 (7.9)	7 (2.8)
悪心	13 (4.7)	7 (2.5)	14 (5.5)	6 (2.4)
嘔吐	4 (1.4)	5 (1.8)	11 (4.3)	3 (1.2)
レッチング	0	1 (0.4)	0	0
ビロイ <sup>®</sup> 又はプラセボの 減速に至った有害事象 <sup>*1</sup>	40 (14.3)	1 (0.4)	37 (14.6)	0
悪心	30 (10.8)	1 (0.4)	26 (10.2)	0
嘔吐	21 (7.5)	1 (0.4)	26 (10.2)	0
レッチング	0	0	0	0

例数(%)

\*1: MedDRA ver. 25.0の基本語「悪心」、「嘔吐」、「噴出性嘔吐」、「レッチング」<sup>†</sup>、「周期性嘔吐症候群」に該当する事象を集計

\*2: いずれかの治験薬による副作用を集計

\*3: 臨床試験において、ビロイ<sup>®</sup>/プラセボの減量は認められていませんでした。

†: 空嘔吐

胃切除歴有無別の悪心・嘔吐(有害事象)の発現状況<sup>4)</sup>

<SPOTLIGHT試験>

有害事象 (MedDRA ver. 25.0/ 基本語)	胃切除歴のない患者		胃部分切除後の患者		胃全摘後の患者	
	ビロイ <sup>®</sup> + mFOLFOX6群 (n=197)	プラセボ+ mFOLFOX6群 (n=196)	ビロイ <sup>®</sup> + mFOLFOX6群 (n=41)	プラセボ+ mFOLFOX6群 (n=42)	ビロイ <sup>®</sup> + mFOLFOX6群 (n=41)	プラセボ+ mFOLFOX6群 (n=40)
全Gradeの有害事象						
悪心	166(84.3)	113(57.7)	35(85.4)	29(69.0)	29(70.7)	27(67.5)
嘔吐	149(75.6)	72(36.7)	22(53.7)	14(33.3)	17(41.5)	13(32.5)
Grade 3以上の有害事象						
悪心	35(17.8)	13(6.6)	8(19.5)	4(9.5)	2(4.9)	1(2.5)
嘔吐	38(19.3)	11(5.6)	4(9.8)	3(7.1)	3(7.3)	2(5.0)
重篤な有害事象						
悪心	17(8.6)	8(4.1)	1(2.4)	1(2.4)	1(2.4)	2(5.0)
嘔吐	22(11.2)	9(4.6)	1(2.4)	1(2.4)	0	3(7.5)
ビロイ <sup>®</sup> 又はプラセボの減速に至った有害事象						
悪心	23(11.7)	1(0.5)	5(12.2)	0	2(4.9)	0
嘔吐	18(9.1)	1(0.5)	2(4.9)	0	1(2.4)	0

例数(%)

<GLOW試験>

有害事象 (MedDRA ver. 25.0/ 基本語)	胃切除歴のない患者		胃部分切除後の患者		胃全摘後の患者	
	ビロイ <sup>®</sup> + CAPOX群 (n=181)	プラセボ+ CAPOX群 (n=183)	ビロイ <sup>®</sup> + CAPOX群 (n=47)	プラセボ+ CAPOX群 (n=29)	ビロイ <sup>®</sup> + CAPOX群 (n=26)	プラセボ+ CAPOX群 (n=37)
全Gradeの有害事象						
悪心	131(72.4)	90(49.2)	28(59.6)	14(48.3)	15(57.7)	21(56.8)
嘔吐	130(71.8)	54(29.5)	31(66.0)	11(37.9)	7(26.9)	12(32.4)
Grade 3以上の有害事象						
悪心	18(9.9)	6(3.3)	3(6.4)	0	1(3.8)	0
嘔吐	26(14.4)	9(4.9)	5(10.6)	0	0	0
重篤な有害事象						
悪心	9(5.0)	6(3.3)	2(4.3)	0	0	0
嘔吐	12(6.6)	10(5.5)	3(6.4)	1(3.4)	0	0
ビロイ <sup>®</sup> 又はプラセボの減速に至った有害事象						
悪心	21(11.6)	0	5(10.6)	0	0	0
嘔吐	21(11.6)	0	5(10.6)	0	0	0

例数(%)

● 発現時期

- 悪心・嘔吐は特に投与開始後最初の1サイクルによくあらわれます<sup>6-8)</sup>。
- 悪心・嘔吐(有害事象)の初回発現時期の中央値(最小値、最大値)は、SPOTLIGHT試験の本剤+mFOLFOX6群で1(1,755)日、GLOW試験の本剤+CAPOX群で1(1,217)日でした<sup>4)</sup>。

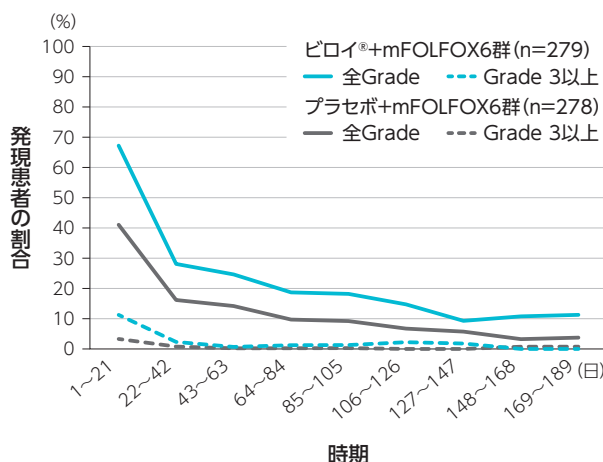
# I. 注意すべき副作用とその対策

各期間ごとの悪心(有害事象)発現患者の割合<sup>7,8)</sup>

注意すべき副作用とその対策

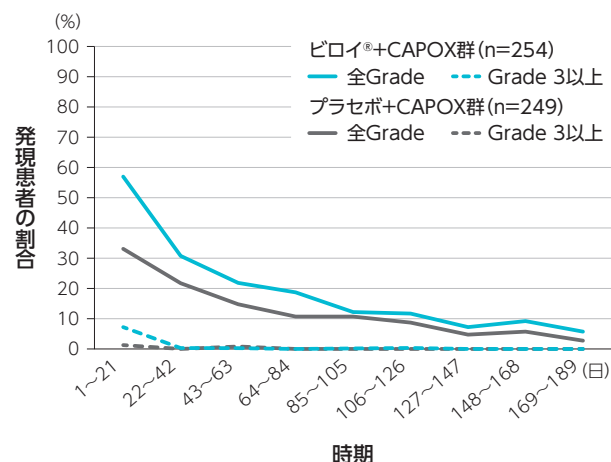
(1) 悪心・嘔吐

SPOTLIGHT試験



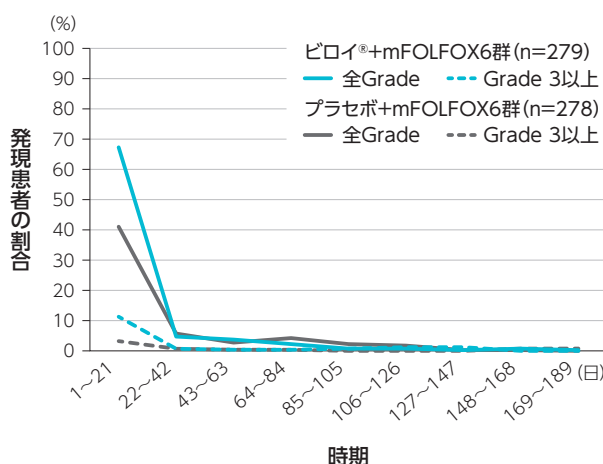
全Grade		例数(%)									
ピロイ®+mFOLFOX6群	188/279 (67.4)	78/279 (28.0)	66/265 (24.9)	47/252 (18.7)	44/238 (18.5)	34/228 (14.9)	21/220 (9.5)	23/212 (10.8)	22/193 (11.4)		
プラセボ+mFOLFOX6群	114/278 (41.0)	45/278 (16.2)	38/268 (14.2)	26/264 (9.8)	24/254 (9.4)	16/233 (6.9)	13/225 (5.8)	7/213 (3.3)	7/186 (3.8)		
Grade 3以上		例数(%)									
ピロイ®+mFOLFOX6群	31/279 (11.1)	6/279 (2.2)	2/265 (0.8)	4/252 (1.6)	3/238 (1.3)	6/228 (2.6)	4/220 (1.8)	1/212 (0.5)	0/193		
プラセボ+mFOLFOX6群	9/278 (3.2)	2/278 (0.7)	1/268 (0.4)	1/264 (0.4)	1/254 (0.4)	0/233	0/225	2/213 (0.9)	2/186 (1.1)		

GLOW試験



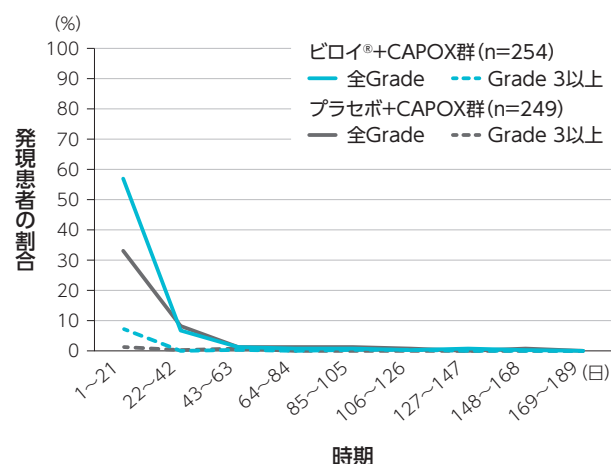
全Grade		例数(%)									
ピロイ®+CAPOX群	145/254 (57.1)	78/254 (30.7)	51/233 (21.9)	40/212 (18.9)	25/201 (12.4)	22/188 (11.7)	13/174 (7.5)	14/151 (9.3)	8/133 (6.0)		
プラセボ+CAPOX群	83/249 (33.3)	54/249 (21.7)	35/234 (15.0)	24/222 (10.8)	23/209 (11.0)	17/188 (9.0)	9/176 (5.1)	9/156 (5.8)	4/135 (3.0)		
Grade 3以上		例数(%)									
ピロイ®+CAPOX群	19/254 (7.5)	1/254 (0.4)	1/233 (0.4)	0/212	1/201 (0.5)	1/188 (0.5)	0/174	0/151	0/133		
プラセボ+CAPOX群	3/249 (1.2)	1/249 (0.4)	2/234 (0.9)	0/222	0/209	0/188	0/176	0/156	0/135		

SPOTLIGHT試験(初回発現)



全Grade		例数(%)									
ピロイ®+mFOLFOX6群	188/279 (67.4)	13/279 (4.7)	10/265 (3.8)	6/252 (2.4)	2/238 (0.8)	2/228 (0.9)	1/220 (0.5)	2/212 (0.9)	1/193 (0.5)		
プラセボ+mFOLFOX6群	114/278 (41.0)	17/278 (6.1)	8/268 (3.0)	12/264 (4.5)	6/254 (2.4)	5/233 (2.1)	1/225 (0.4)	1/213 (0.5)	0/186		
Grade 3以上		例数(%)									
ピロイ®+mFOLFOX6群	31/279 (11.1)	3/279 (1.1)	1/265 (0.4)	1/252 (0.4)	2/238 (0.8)	3/228 (1.3)	3/220 (1.4)	0/212	0/193		
プラセボ+mFOLFOX6群	9/278 (3.2)	2/278 (0.7)	1/268 (0.4)	1/264 (0.4)	0/254	0/233	0/225	2/213 (0.9)	2/186 (1.1)		

GLOW試験(初回発現)

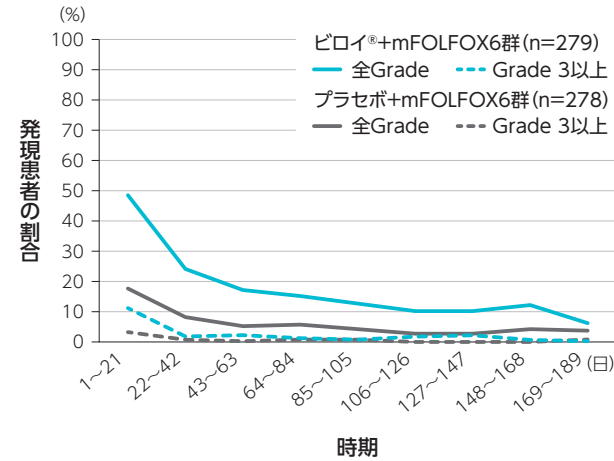


全Grade		例数(%)									
ピロイ®+CAPOX群	145/254 (57.1)	17/254 (6.7)	3/233 (1.3)	2/212 (0.9)	2/201 (1.0)	1/188 (0.5)	2/174 (1.1)	1/151 (0.7)	0/133		
プラセボ+CAPOX群	83/249 (33.3)	21/249 (8.4)	4/234 (1.7)	5/222 (2.3)	3/209 (1.4)	2/188 (1.1)	0/176	2/156 (1.3)	0/135		
Grade 3以上		例数(%)									
ピロイ®+CAPOX群	19/254 (7.5)	0/254	1/233 (0.4)	0/212	1/201 (0.5)	1/188 (0.5)	0/174	0/151	0/133		
プラセボ+CAPOX群	3/249 (1.2)	1/249 (0.4)	2/234 (0.9)	0/222	0/209	0/188	0/176	0/156	0/135		



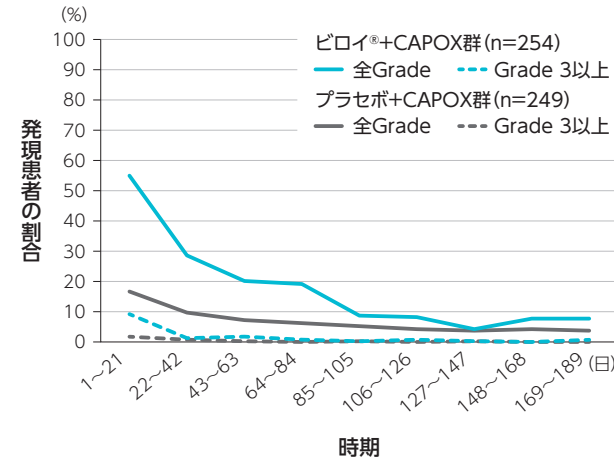
各期間ごとの嘔吐(有害事象)発現患者の割合<sup>7,8)</sup>

SPOTLIGHT試験



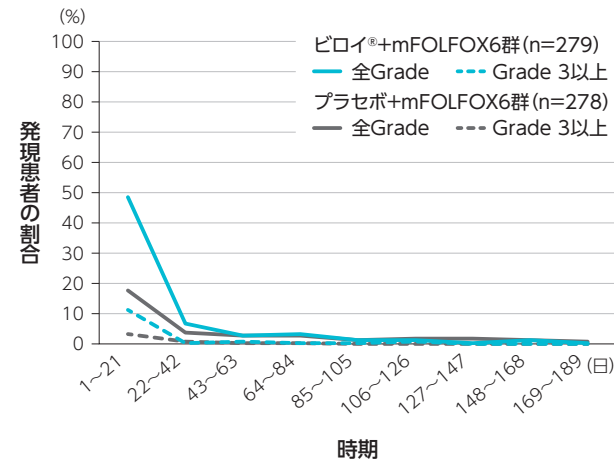
全Grade		例数(%)									
ピロイ®+mFOLFOX6群	136/279 (48.7)	67/279 (24.0)	46/265 (17.4)	38/252 (15.1)	31/238 (13.0)	23/228 (10.1)	23/220 (10.5)	26/212 (12.3)	12/193 (6.2)		
プラセボ+mFOLFOX6群	50/278 (18.0)	23/278 (8.3)	15/268 (5.6)	15/264 (5.7)	11/254 (4.3)	7/233 (3.0)	6/225 (2.7)	9/213 (4.2)	7/186 (3.8)		
Grade 3以上		例数(%)									
ピロイ®+mFOLFOX6群	31/279 (11.1)	5/279 (1.8)	6/265 (2.3)	3/252 (1.2)	2/238 (0.8)	4/228 (1.8)	5/220 (2.3)	2/212 (0.9)	1/193 (0.5)		
プラセボ+mFOLFOX6群	10/278 (3.6)	3/278 (1.1)	1/268 (0.4)	3/264 (1.1)	2/254 (0.8)	0/233	0/225	0/213	2/186 (1.1)		

GLOW試験



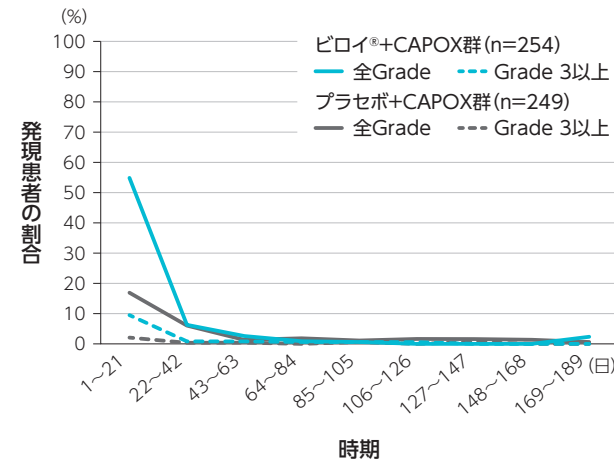
全Grade		例数(%)									
ピロイ®+CAPOX群	139/254 (54.7)	73/254 (28.7)	47/233 (20.2)	41/212 (19.3)	18/201 (9.0)	16/188 (8.5)	8/174 (4.6)	12/151 (7.9)	10/133 (7.5)		
プラセボ+CAPOX群	42/249 (16.9)	25/249 (10.0)	17/234 (7.3)	14/222 (6.3)	11/209 (5.3)	8/188 (4.3)	7/176 (4.0)	7/156 (4.5)	5/135 (3.7)		
Grade 3以上		例数(%)									
ピロイ®+CAPOX群	24/254 (9.4)	4/254 (1.6)	4/233 (1.7)	2/212 (0.9)	1/201 (0.5)	2/188 (1.1)	1/174 (0.6)	0/151	1/133 (0.8)		
プラセボ+CAPOX群	5/249 (2.0)	2/249 (0.8)	1/234 (0.4)	0/222	1/209 (0.5)	0/188	1/176 (0.6)	0/156	0/135		

SPOTLIGHT試験(初回発現)



全Grade		例数(%)									
ピロイ®+mFOLFOX6群	136/279 (48.7)	19/279 (6.8)	8/265 (3.0)	8/252 (3.2)	3/238 (1.3)	3/228 (1.3)	1/220 (0.5)	3/212 (1.4)	1/193 (0.5)		
プラセボ+mFOLFOX6群	50/278 (18.0)	11/278 (4.0)	8/268 (3.0)	8/264 (3.0)	3/254 (1.2)	5/233 (2.1)	4/225 (1.8)	3/213 (1.4)	2/186 (1.1)		
Grade 3以上		例数(%)									
ピロイ®+mFOLFOX6群	31/279 (11.1)	1/279 (0.4)	3/265 (1.1)	1/252 (0.4)	1/238 (0.4)	3/228 (1.3)	2/220 (0.9)	0/212	1/193 (0.5)		
プラセボ+mFOLFOX6群	10/278 (3.6)	3/278 (1.1)	1/268 (0.4)	1/264 (0.4)	0/254	0/233	0/225	0/213	1/186 (0.5)		

GLOW試験(初回発現)



全Grade		例数(%)									
ピロイ®+CAPOX群	139/254 (54.7)	16/254 (6.3)	6/233 (2.6)	2/212 (0.9)	1/201 (0.5)	0/188	0/174	0/151	3/133 (2.3)		
プラセボ+CAPOX群	42/249 (16.9)	15/249 (6.0)	3/234 (1.3)	4/222 (1.8)	2/209 (1.0)	3/188 (1.6)	3/176 (1.7)	2/156 (1.3)	1/135 (0.7)		
Grade 3以上		例数(%)									
ピロイ®+CAPOX群	24/254 (9.4)	2/254 (0.8)	2/233 (0.9)	1/212 (0.5)	1/201 (0.5)	1/188 (0.5)	0/174	0/151	0/133		
プラセボ+CAPOX群	5/249 (2.0)	1/249 (0.4)	1/234 (0.4)	0/222	1/209 (0.5)	0/188	1/176 (0.6)	0/156	0/135		

注意すべき副作用とその対策

(1) 悪心・嘔吐

# I. 注意すべき副作用とその対策

## 参考

### 国際共同第Ⅲ相試験 (SPOTLIGHT試験、GLOW試験)における制吐薬の使用について

※制吐薬のご使用にあたっては、各製品の最新の電子化された添付文書をご確認ください。

#### 本剤初回投与時に一次予防目的で制吐薬が投与された患者割合<sup>4)</sup>

制吐薬の種類	SPOTLIGHT試験	GLOW試験
NK <sub>1</sub> 受容体拮抗薬	64.5%	55.9%
5-HT <sub>3</sub> 受容体拮抗薬	94.3%	98.4%
抗ヒスタミン薬	18.3%	20.1%
コルチコステロイド	29.7%	33.1%

#### 一次予防を目的とした制吐薬投与の有無別の本剤初回投与日における悪心・嘔吐(有害事象)の発現状況<sup>5)</sup>

##### <SPOTLIGHT試験>

制吐薬の種類	投与の有無	n	例数(%)		
			全Gradeの悪心・嘔吐	Grade 3以上の悪心・嘔吐	重篤な悪心・嘔吐
制吐薬 (種類にかかわらず)	あり	269	164(61.0)	29(10.8)	10(3.7)
	なし	7	4(57.1)	0	0
制吐薬 (下記の4種類のいずれか)	あり	268	164(61.2)	29(10.8)	10(3.7)
	なし	8	4(50.0)	0	0
NK <sub>1</sub> 受容体拮抗薬	あり	180	108(60.0)	14(7.8)	5(2.8)
	なし	96	60(62.5)	15(15.6)	5(5.2)
5-HT <sub>3</sub> 受容体拮抗薬	あり	263	162(61.6)	29(11.0)	10(3.8)
	なし	13	6(46.2)	0	0
抗ヒスタミン薬	あり	51	31(60.8)	6(11.8)	1(2.0)
	なし	225	137(60.9)	23(10.2)	9(4.0)
コルチコステロイド	あり	83	44(53.0)	9(10.8)	1(1.2)
	なし	193	124(64.2)	20(10.4)	9(4.7)

##### <GLOW試験>

制吐薬の種類	投与の有無	n	例数(%)		
			全Gradeの悪心・嘔吐	Grade 3以上の悪心・嘔吐	重篤な悪心・嘔吐
制吐薬 (種類にかかわらず)	あり	252	153(60.7)	18(7.1)	5(2.0)
	なし	1	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)
制吐薬 (下記の4種類のいずれか)	あり	251	152(60.6)	18(7.2)	5(2.0)
	なし	2	2(100.0)	1(50.0)	1(50.0)
NK <sub>1</sub> 受容体拮抗薬	あり	142	80(56.3)	10(7.0)	5(3.5)
	なし	111	74(66.7)	9(8.1)	1(0.9)
5-HT <sub>3</sub> 受容体拮抗薬	あり	250	152(60.8)	18(7.2)	5(2.0)
	なし	3	2(66.7)	1(33.3)	1(33.3)
抗ヒスタミン薬	あり	51	28(54.9)	3(5.9)	0
	なし	202	126(62.4)	16(7.9)	6(3.0)
コルチコステロイド	あり	84	46(54.8)	6(7.1)	0
	なし	169	108(63.9)	13(7.7)	6(3.6)

サイクル2での制吐薬の新規追加及び増量の有無別のサイクル2の1日目における悪心・嘔吐(有害事象)の発現状況(本剤初回投与時に悪心・嘔吐が発現し、サイクル2以降も本剤の投与が継続された患者)<sup>5)</sup>

<SPOTLIGHT試験>

制吐薬の種類	有無	n	例数(%)		
			全Gradeの悪心・嘔吐	Grade 3以上の悪心・嘔吐	重篤な悪心・嘔吐
新規追加の有無					
制吐薬 (種類にかかわらず)	あり	21	11 (52.4)	1 (4.8)	0
	なし	94	38 (40.4)	3 (3.2)	0
増量の有無					
制吐薬 (種類にかかわらず)	あり	9	5 (55.6)	0	0
	なし	106	44 (41.5)	4 (3.8)	0
制吐薬 (下記の4種類のいずれか)	あり	8	5 (62.5)	0	0
	なし	107	44 (41.1)	4 (3.7)	0
NK <sub>1</sub> 受容体拮抗薬	あり	0	0	0	0
	なし	115	49 (42.6)	4 (3.5)	0
5-HT <sub>3</sub> 受容体拮抗薬	あり	3	2 (66.7)	0	0
	なし	112	47 (42.0)	4 (3.6)	0
抗ヒスタミン薬	あり	0	0	0	0
	なし	115	49 (42.6)	4 (3.5)	0
コルチコステロイド	あり	5	3 (60.0)	0	0
	なし	110	46 (41.8)	4 (3.6)	0

<GLOW試験>

制吐薬の種類	有無	n	例数(%)		
			全Gradeの悪心・嘔吐	Grade 3以上の悪心・嘔吐	重篤な悪心・嘔吐
新規追加の有無					
制吐薬 (種類にかかわらず)	あり	44	24 (54.5)	1 (2.3)	0
	なし	87	46 (52.9)	0	0
増量の有無					
制吐薬 (種類にかかわらず)	あり	5	2 (40.0)	0	0
	なし	126	68 (54.0)	1 (0.8)	0
制吐薬 (下記の4種類のいずれか)	あり	4	1 (25.0)	0	0
	なし	127	69 (54.3)	1 (0.8)	0
NK <sub>1</sub> 受容体拮抗薬	あり	0	0	0	0
	なし	131	70 (53.4)	1 (0.8)	0
5-HT <sub>3</sub> 受容体拮抗薬	あり	3	1 (33.3)	0	0
	なし	128	69 (53.9)	1 (0.8)	0
抗ヒスタミン薬	あり	1	0	0	0
	なし	130	70 (53.8)	1 (0.8)	0
コルチコステロイド	あり	1	0	0	0
	なし	130	70 (53.8)	1 (0.8)	0

● 国際共同第Ⅲ相試験 (SPOTLIGHT試験、GLOW試験)における制吐薬の規定<sup>4)</sup>

国際共同第Ⅲ相試験 (SPOTLIGHT試験、GLOW試験)では、以下の理由から、制吐薬として、NK<sub>1</sub>受容体拮抗薬又は5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬の使用を推奨し、コルチコステロイドは使用しない又は最小限の使用とする旨を規定していました。なお、制吐薬としての抗ヒスタミン薬の使用に関する規定は設定していませんでした。

- NK<sub>1</sub>受容体拮抗薬及び5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬は、化学療法投与時に使用される標準的な制吐薬であること<sup>9)</sup>
- コルチコステロイドの使用により、ゾルベツキシマブの抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性が減弱する可能性が考えられたこと

# I. 注意すべき副作用とその対策

注意すべき副作用とその対策

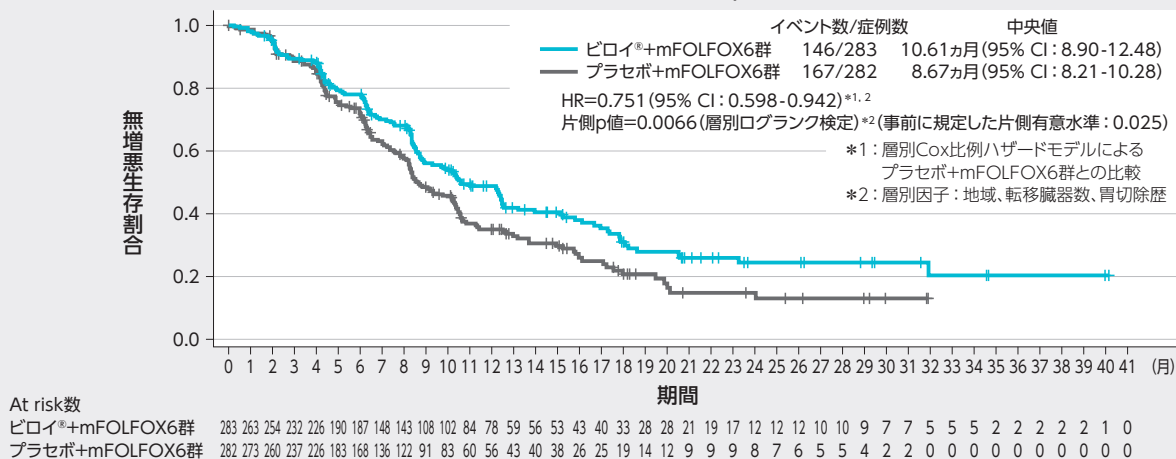
(1) 悪心・嘔吐

## 国際共同第Ⅲ相試験 (SPOTLIGHT試験)におけるコルチコステロイドの有無別の有効性【事後解析】<sup>5,10)</sup>

<独立評価委員会(IRC)判定による無増悪生存期間(PFS)>

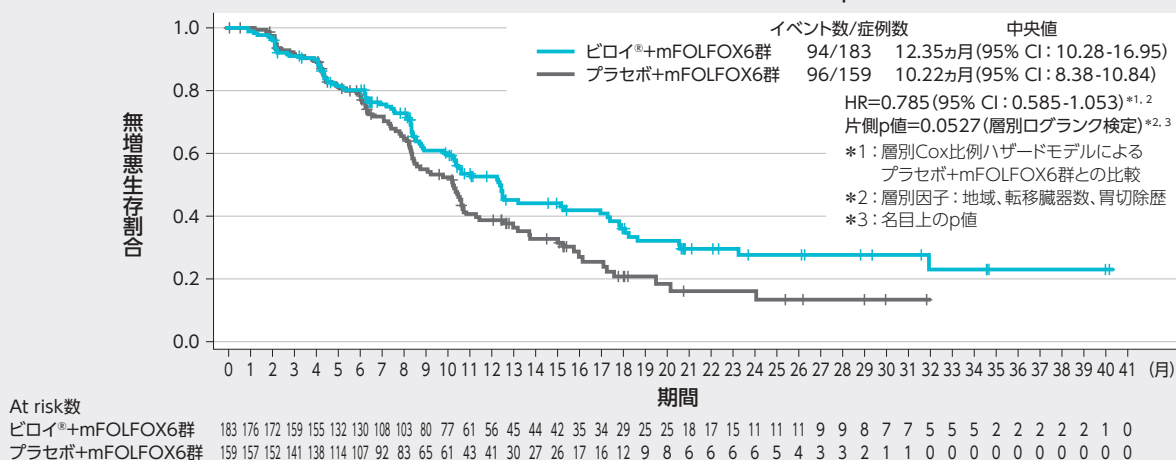
全体集団 (主要評価項目)【検証的解析結果】

全体集団のIRC判定によるPFSのKaplan-Meier曲線 (FAS)



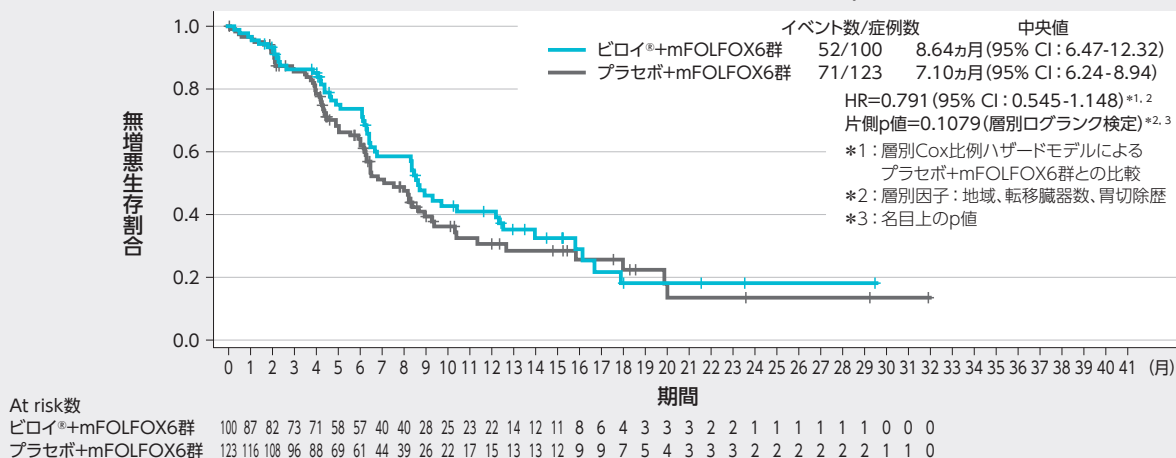
## コルチコステロイド投与患者集団 (サブグループ解析)【事後解析】

コルチコステロイド投与患者集団のIRC判定によるPFSのKaplan-Meier曲線 (FAS)



## コルチコステロイド非投与患者集団 (サブグループ解析)【事後解析】

コルチコステロイド非投与患者集団のIRC判定によるPFSのKaplan-Meier曲線 (FAS)

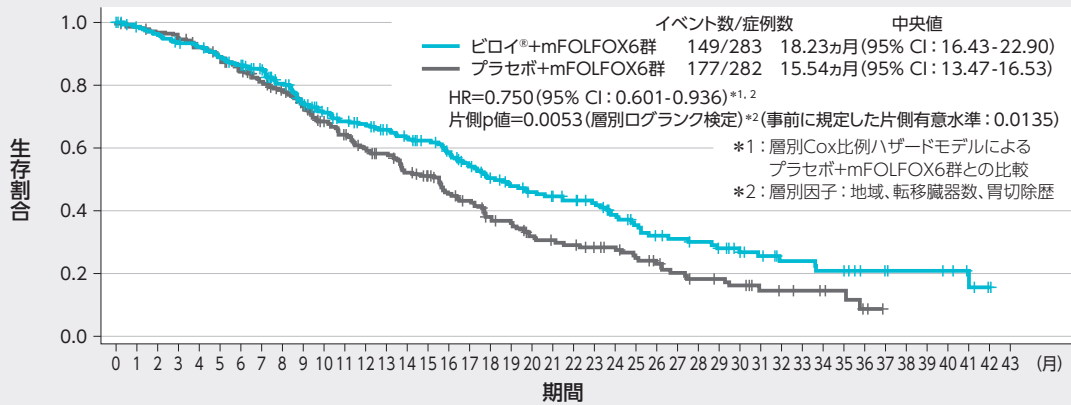


データカットオフ日: 2022年9月9日

## <全生存期間(OS)>

### 全体集団(重要な副次評価項目)

全体集団のOSのKaplan-Meier曲線(FAS)

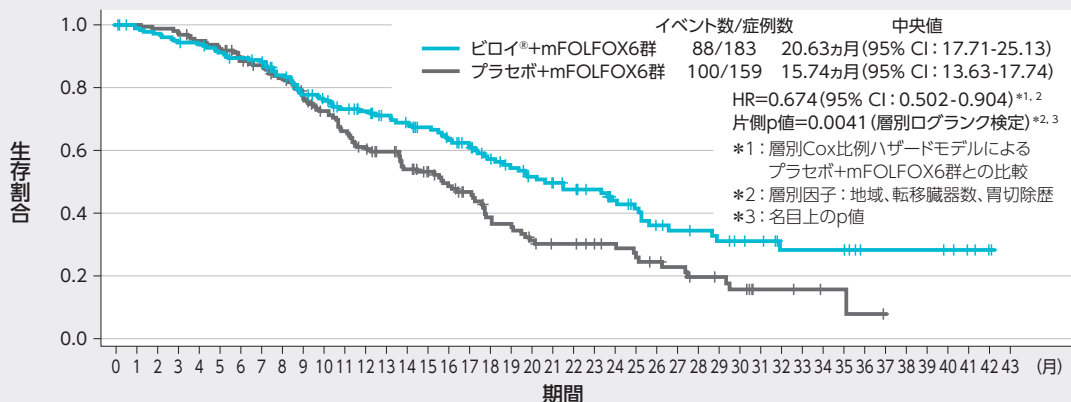


At risk数

ピロイ®+mFOLFOX6群	283	270	264	255	251	241	233	217	196	178	164	152	146	135	125	117	107	93	83	75	70	67	62	58	49	42	34	32	30	27	23	20	15	13	9	8	7	7	6	4	1	0		
プラセボ+mFOLFOX6群	282	277	271	266	253	242	224	210	197	183	164	152	139	129	108	101	85	77	64	60	49	42	40	36	34	30	25	21	18	17	15	9	8	7	6	5	2	0	0	0	0	0	0	0

### コルチコステロイド投与患者集団(サブグループ解析)【事後解析】

コルチコステロイド投与患者集団のOSのKaplan-Meier曲線(FAS)

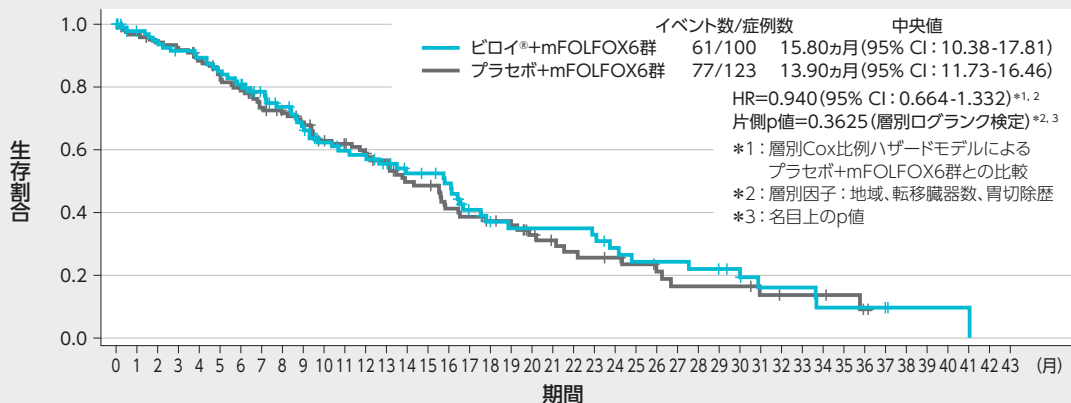


At risk数

ピロイ®+mFOLFOX6群	183	178	175	170	168	162	158	151	136	124	117	108	103	96	91	84	77	71	64	58	53	50	45	42	36	31	23	21	20	18	16	15	10	10	10	6	6	6	6	5	3	1	0	
プラセボ+mFOLFOX6群	159	159	157	155	149	145	134	129	121	111	101	92	83	77	66	60	53	47	37	35	29	25	25	22	21	19	16	14	11	10	8	4	4	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0

### コルチコステロイド非投与患者集団(サブグループ解析)【事後解析】

コルチコステロイド非投与患者集団のOSのKaplan-Meier曲線(FAS)



At risk数

ピロイ®+mFOLFOX6群	100	92	89	85	83	79	75	66	60	54	47	44	43	39	34	33	30	22	19	17	17	17	16	13	11	11	10	9	7	5	5	5	3	3	3	2	1	1	1	1	0	0	
プラセボ+mFOLFOX6群	123	118	114	111	104	97	90	81	76	72	63	60	56	52	42	41	32	30	27	25	20	17	15	14	13	11	9	7	7	5	4	4	4	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0

データカットオフ日: 2022年9月9日

# I. 注意すべき副作用とその対策

注意すべき副作用とその対策

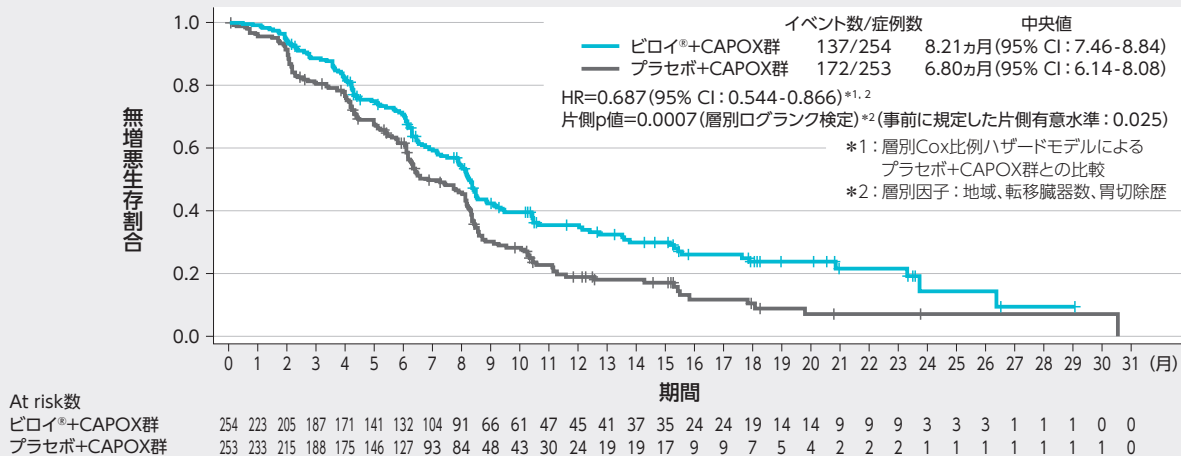
(1) 悪心・嘔吐

## 国際共同第Ⅲ相試験 (GLOW試験)におけるコルチコステロイドの有無別の有効性【事後解析】<sup>5,11)</sup>

<独立評価委員会(IRC)判定による無増悪生存期間(PFS)>

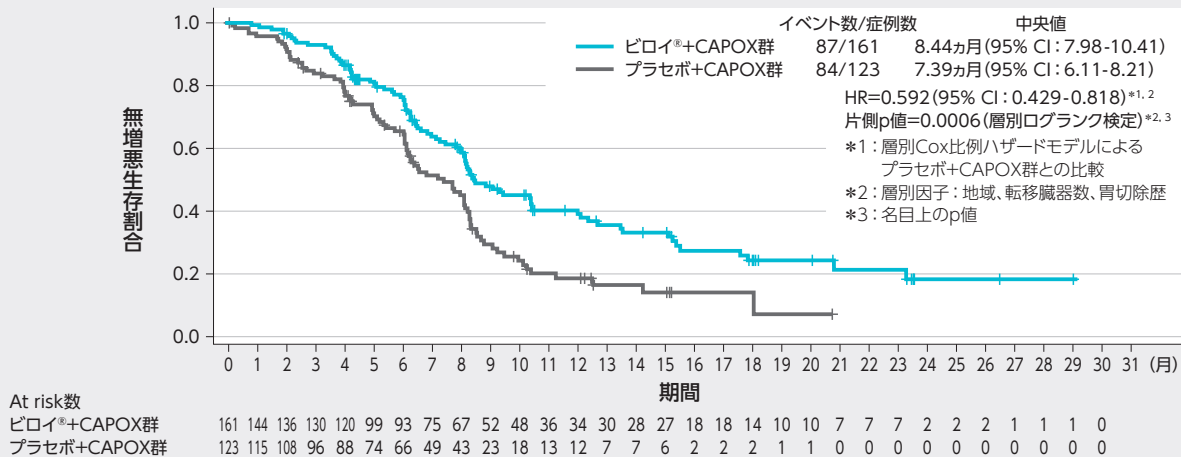
全体集団 (主要評価項目)【検証的解析結果】

全体集団のIRC判定によるPFSのKaplan-Meier曲線 (FAS)



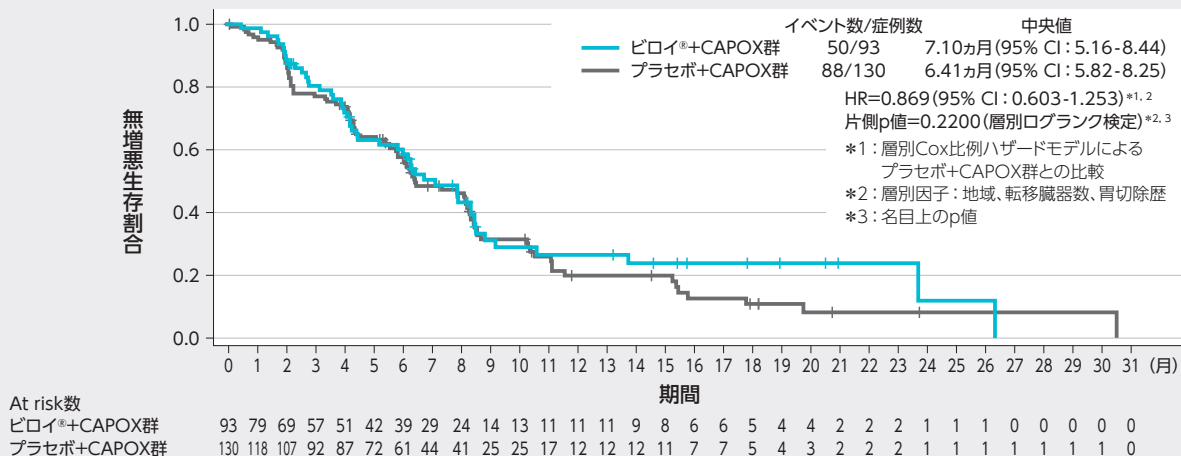
## コルチコステロイド投与患者集団 (サブグループ解析)【事後解析】

コルチコステロイド投与患者集団のIRC判定によるPFSのKaplan-Meier曲線 (FAS)



## コルチコステロイド非投与患者集団 (サブグループ解析)【事後解析】

コルチコステロイド非投与患者集団のIRC判定によるPFSのKaplan-Meier曲線 (FAS)

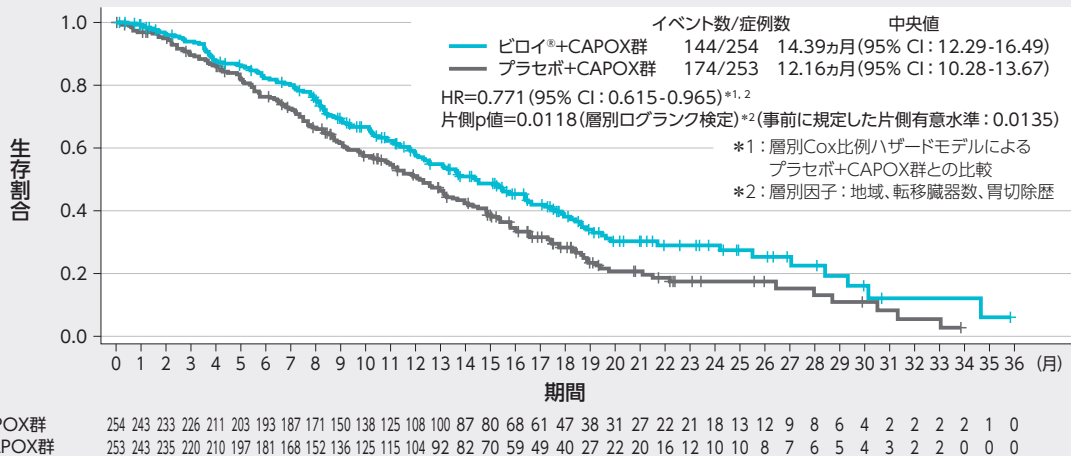


データカットオフ日: 2022年10月7日

## <全生存期間(OS)>

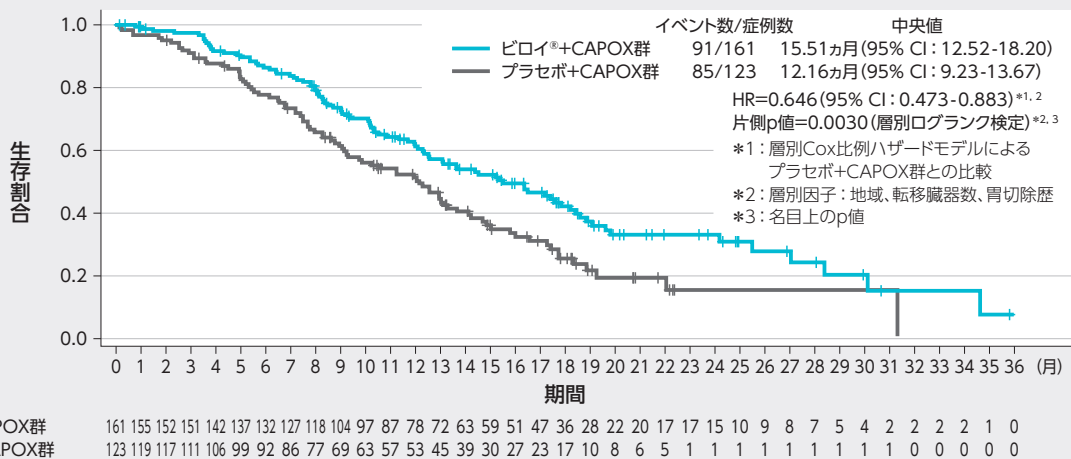
### 全体集団(重要な副次評価項目)

全体集団のOSのKaplan-Meier曲線(FAS)



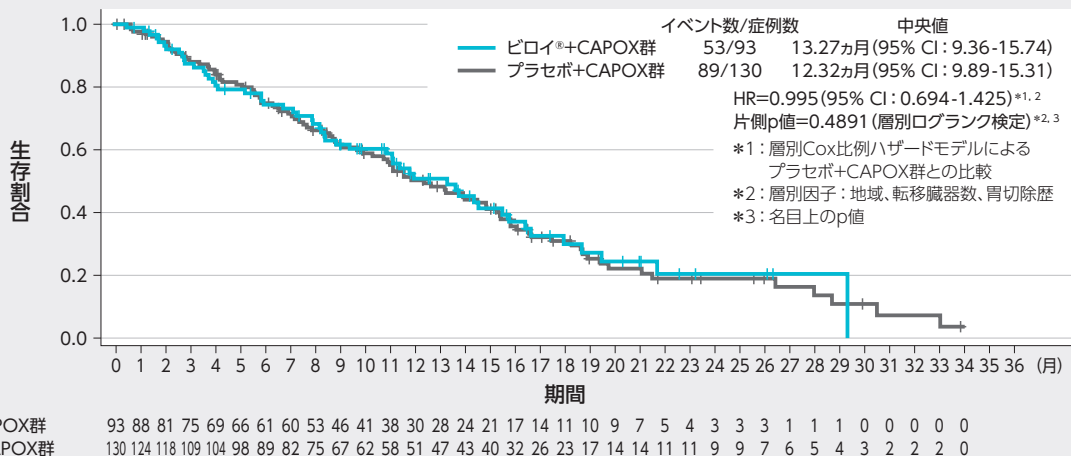
### コルチコステロイド投与患者集団(サブグループ解析)【事後解析】

コルチコステロイド投与患者集団のOSのKaplan-Meier曲線(FAS)



### コルチコステロイド非投与患者集団(サブグループ解析)【事後解析】

コルチコステロイド非投与患者集団のOSのKaplan-Meier曲線(FAS)



データカットオフ日: 2022年10月7日



# I. 注意すべき副作用とその対策

## 〈出典〉

- 1) ピロイ<sup>®</sup>の電子化された添付文書
- 2) 【承認時評価資料】国際共同第Ⅲ相試験 (SPOTLIGHT試験、GLOW試験) (DIR230123)
- 3) 【承認時評価資料】国際共同第Ⅲ相試験 (SPOTLIGHT試験、GLOW試験) (DIR230136)
- 4) ピロイ<sup>®</sup>の審査報告書
- 5) 【承認時評価資料】国際共同第Ⅲ相試験 (SPOTLIGHT試験、GLOW試験) (DIR230140)
- 6) 【承認時評価資料】国際共同第Ⅲ相試験 (SPOTLIGHT試験、GLOW試験) (DIR230137)
- 7) 【承認時評価資料】国際共同第Ⅲ相試験 (SPOTLIGHT試験) (DIR230115)
- 8) 【承認時評価資料】国際共同第Ⅲ相試験 (GLOW試験) (DIR230117)
- 9) Rao KV, Faso A.: Am Health Drug Benefits. 2012; 5(4): 232-240.
- 10) 【承認時評価資料】国際共同第Ⅲ相試験 (SPOTLIGHT試験) (DIR230098)
- 11) 【承認時評価資料】国際共同第Ⅲ相試験 (GLOW試験) (DIR230099)



## (2) Infusion reaction

### ① 注意事項

#### ● 本剤投与前及び投与期間中の注意

- 本剤の投与中又は投与後に、infusion reaction\*<sup>1</sup>が発現する可能性があります。患者の状態を慎重に観察し、腹痛、流涎過多、発熱、胸部不快感、悪寒、背部痛、咳嗽、高血圧等の症状に注意してください。
- 本剤の前回投与時にGrade 2\*<sup>2</sup>のinfusion reactionが発現した場合は、予防薬の前投与を行い、本剤の推奨投与速度の表(33ページ)に従って投与を行ってください。

\*1：本剤/プラセボ投与当日から翌日までに発現したMedDRA ver. 25.0の基本語「腹痛」、「流涎過多」、「発熱」、「胸部不快感」、「悪寒」、「背部痛」、「咳嗽」、「高血圧」、「注入に伴う反応」、「頻脈」、「上腹部痛」、「下痢」、「消化不良」、「非心臓性胸痛」、「倦怠感」、「胸痛」、「薬物過敏症」、「アナフィラキシー反応」、「頭痛」、「浮動性めまい」、「呼吸困難」、「紅斑」、「そう痒症」、「多汗症」、「発疹」、「潮紅」、「ほてり」、「低血圧」、「疲労」、「無力症」、「血圧上昇」、「蕁麻疹」、「血管浮腫」、「アナフィラキシーショック」、「アナフィラキシー様ショック」、「アナフィラキシー様反応」、「薬疹」、「輸注関連過敏反応」、「投与に伴う反応」、「気管支痙攣」、「喉頭蓋浮腫」、「固定疹」、「注射直後反応」、「注射に伴う反応」、「喉頭浮腫」、「喉頭痙攣」、「喉頭気管浮腫」に該当する事象としています。

\*2：GradeはNCI-CTCAE ver. 5.0に準じる。

#### ● 主な症状と患者指導

- 本剤の投与中又は投与後(特に24時間以内)にinfusion reactionが発現する可能性があることを、患者にあらかじめ説明してください。
- 本剤の投与中又は投与後に体調に異常を感じた場合は、速やかに医療スタッフに伝えるか、医療機関を受診するよう患者に指導してください。

#### Infusion reactionでみられる主な症状や徴候

- |     |       |     |        |
|-----|-------|-----|--------|
| ・腹痛 | ・流涎過多 | ・発熱 | ・胸部不快感 |
| ・悪寒 | ・背部痛  | ・咳嗽 | ・高血圧 等 |

# I. 注意すべき副作用とその対策

## ② 発現時の対処法

- 本剤投与によりinfusion reactionが発現した場合は、重症度に応じて本剤の減速、中断又は中止等の適切な処置を行ってください。

### 【本剤の電子化された添付文書】(抜粋)

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。[電子添文 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 <sup>注)</sup>	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。

注) GradeはNCI-CTCAE ver. 5.0に準じる。

### 【参考】Infusion reaction関連のGrade分類(NCI-CTCAE ver. 5.0準拠)

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	定義
注入に伴う 反応	軽度で一過性の反応；点滴の中断を要さない；治療を要さない	治療または点滴の中断が必要。ただし症状に対する治療(例：抗ヒスタミン薬、NSAIDs、麻薬性薬剤、静脈内輸液)には速やかに反応する；≤24時間の予防的投薬を要する	遷延(例：症状に対する治療および/または短時間の点滴中止に対して速やかに反応しない)；一度改善しても再発する；続発症により入院を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡	薬物または生物製剤の輸注に対する有害反応

## ③ 臨床試験における安全性の結果

※国際共同第Ⅲ相試験 (SPOTLIGHT試験、GLOW試験)における安全性のGradeはNCI-CTCAE ver. 4.03に準じて判定

### ● 発現状況

- 国際共同第Ⅲ相試験 (SPOTLIGHT試験、GLOW試験)において、44.3%にinfusion reactionの副作用\*が発現しました<sup>1)</sup>。
- 国際共同第Ⅲ相試験 (SPOTLIGHT試験、GLOW試験)における、infusion reactionの発現頻度は以下のとおりでした。

\*：本剤の副作用

Infusion reaction(有害事象)の発現状況<sup>2)</sup>

有害事象 (MedDRA ver. 25.0/ 基本語)	SPOTLIGHT試験				GLOW試験			
	ビロイ®+ mFOLFOX6群 (n=279)		プラセボ+ mFOLFOX6群 (n=278)		ビロイ®+ CAPOX群 (n=254)		プラセボ+ CAPOX群 (n=249)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
Infusion reaction*	179(64.2)	36(12.9)	129(46.4)	10(3.6)	141(55.5)	18(7.1)	107(43.0)	7(2.8)
疲労	44(15.8)	6(2.2)	31(11.2)	2(0.7)	19(7.5)	1(0.4)	20(8.0)	1(0.4)
下痢	38(13.6)	0	43(15.5)	3(1.1)	26(10.2)	2(0.8)	35(14.1)	2(0.8)
腹痛	35(12.5)	6(2.2)	23(8.3)	0	17(6.7)	0	17(6.8)	0
無力症	27(9.7)	3(1.1)	25(9.0)	1(0.4)	21(8.3)	2(0.8)	15(6.0)	0
高血圧	26(9.3)	12(4.3)	11(4.0)	4(1.4)	15(5.9)	6(2.4)	5(2.0)	2(0.8)
上腹部痛	24(8.6)	2(0.7)	5(1.8)	0	12(4.7)	0	4(1.6)	0
発熱	14(5.0)	0	9(3.2)	0	13(5.1)	1(0.4)	4(1.6)	0
悪寒	13(4.7)	2(0.7)	2(0.7)	0	10(3.9)	0	4(1.6)	0
浮動性めまい	13(4.7)	0	5(1.8)	0	7(2.8)	0	6(2.4)	0
消化不良	11(3.9)	1(0.4)	5(1.8)	0	5(2.0)	0	3(1.2)	0
頭痛	11(3.9)	0	13(4.7)	0	3(1.2)	0	3(1.2)	0
背部痛	10(3.6)	0	4(1.4)	0	3(1.2)	0	4(1.6)	0
咳嗽	9(3.2)	0	6(2.2)	0	2(0.8)	0	0	0
倦怠感	8(2.9)	0	2(0.7)	0	23(9.1)	1(0.4)	18(7.2)	0
呼吸困難	7(2.5)	0	6(2.2)	0	6(2.4)	0	1(0.4)	0
低血圧	7(2.5)	0	5(1.8)	0	7(2.8)	1(0.4)	2(0.8)	0
そう痒症	7(2.5)	0	12(4.3)	0	5(2.0)	0	4(1.6)	0
流涎過多	7(2.5)	0	0	0	7(2.8)	0	0	0
胸痛	6(2.2)	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
多汗症	6(2.2)	1(0.4)	1(0.4)	0	2(0.8)	0	1(0.4)	0
血圧上昇	5(1.8)	3(1.1)	0	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0
胸部不快感	5(1.8)	1(0.4)	0	0	9(3.5)	0	5(2.0)	0
紅斑	5(1.8)	0	7(2.5)	0	2(0.8)	0	2(0.8)	0
潮紅	5(1.8)	0	4(1.4)	0	4(1.6)	0	0	0
ほてり	5(1.8)	0	3(1.1)	0	0	0	0	0
注入に伴う反応	5(1.8)	1(0.4)	2(0.7)	0	11(4.3)	0	2(0.8)	0
非心臓性胸痛	5(1.8)	0	1(0.4)	0	4(1.6)	0	0	0
発疹	5(1.8)	0	5(1.8)	0	4(1.6)	0	3(1.2)	0
頻脈	4(1.4)	0	0	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0
薬物過敏症	3(1.1)	1(0.4)	2(0.7)	0	1(0.4)	0	3(1.2)	1(0.4)
気管支痙攣	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
アナフィラキシー 反応	0	0	1(0.4)	0	3(1.2)	3(1.2)	4(1.6)	2(0.8)
喉頭痙攣	0	0	1(0.4)	0	0	0	2(0.8)	0
蕁麻疹	0	0	5(1.8)	1(0.4)	0	0	0	0
薬疹	0	0	0	0	2(0.8)	1(0.4)	0	0

例数(%)

\*: ビロイ®/プラセボ投与当日から翌日までに発現したMedDRA ver. 25.0の基本語「腹痛」、「流涎過多」、「発熱」、「胸部不快感」、「悪寒」、「背部痛」、「咳嗽」、「高血圧」、「注入に伴う反応」、「頻脈」、「上腹部痛」、「下痢」、「消化不良」、「非心臓性胸痛」、「倦怠感」、「胸痛」、「薬物過敏症」、「アナフィラキシー反応」、「頭痛」、「浮動性めまい」、「呼吸困難」、「紅斑」、「そう痒症」、「多汗症」、「発疹」、「潮紅」、「ほてり」、「低血圧」、「疲労」、「無力症」、「血圧上昇」、「蕁麻疹」、「血管浮腫」、「アナフィラキシーショック」、「アナフィラキシー様ショック」、「アナフィラキシー様反応」、「薬疹」、「輸注関連過敏反応」、「投与に伴う反応」、「気管支痙攣」、「喉頭蓋浮腫」、「固定疹」、「注射直後反応」、「注射に伴う反応」、「喉頭浮腫」、「喉頭痙攣」、「喉頭気管浮腫」に該当する事象を集計

# I. 注意すべき副作用とその対策

## 重篤なinfusion reaction (有害事象/副作用)等の発現状況<sup>3)</sup>

有害事象/副作用 (MedDRA ver. 25.0/ 基本語)	SPOTLIGHT試験		GLOW試験	
	ビロイ®+ mFOLFOX6群 (n=279)	プラセボ+ mFOLFOX6群 (n=278)	ビロイ®+ CAPOX群 (n=254)	プラセボ+ CAPOX群 (n=249)
死亡に至った副作用*1,2	0	0	0	0
重篤な副作用*1,2	4 (1.4)	3 (1.1)	4 (1.6)	6 (2.4)
発熱	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0
腹痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
胸痛	1 (0.4)	0	0	0
多汗症	1 (0.4)	0	0	0
低血圧	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
注入に伴う反応	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
疲労	0	1 (0.4)	0	0
アナフィラキシー反応	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)
潮紅	0	0	1 (0.4)	0
倦怠感	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
そう痒症	0	0	1 (0.4)	0
下痢	0	0	0	2 (0.8)
薬物過敏症	0	0	0	1 (0.4)
喉頭痙攣	0	0	0	1 (0.4)
いずれかの治験薬の 投与中止に至った有害事象*1	8 (2.9)	5 (1.8)	13 (5.1)	2 (0.8)
無力症	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
血圧上昇	1 (0.4)	0	0	0
悪寒	1 (0.4)	0	0	0
咳嗽	1 (0.4)	0	0	0
紅斑	1 (0.4)	0	0	0
疲労	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
高血圧	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
低血圧	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
注入に伴う反応	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
発熱	1 (0.4)	0	0	0
流涎過多	1 (0.4)	0	0	0
薬物過敏症	0	1 (0.4)	0	0
潮紅	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
腹痛	0	0	3 (1.2)	0
アナフィラキシー反応	0	0	3 (1.2)	1 (0.4)
胸部不快感	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)
倦怠感	0	0	2 (0.8)	0
上腹部痛	0	0	1 (0.4)	0
下痢	0	0	1 (0.4)	0
浮動性めまい	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
そう痒症	0	0	1 (0.4)	0
いずれかの治験薬の 投与中断に至った有害事象*1	79 (28.3)	18 (6.5)	44 (17.3)	10 (4.0)
腹痛	16 (5.7)	0	10 (3.9)	0
高血圧	16 (5.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)

(次頁につづく)

(つづき)

有害事象/副作用 (MedDRA ver. 25.0/ 基本語)	SPOTLIGHT試験		GLOW試験	
	ビロイ®+ mFOLFOX6群 (n=279)	プラセボ+ mFOLFOX6群 (n=278)	ビロイ®+ CAPOX群 (n=254)	プラセボ+ CAPOX群 (n=249)
上腹部痛	13(4.7)	0	4(1.6)	0
悪寒	8(2.9)	0	6(2.4)	1(0.4)
頭痛	6(2.2)	1(0.4)	1(0.4)	0
消化不良	5(1.8)	0	0	0
発熱	5(1.8)	2(0.7)	4(1.6)	0
血圧上昇	4(1.4)	0	0	0
咳嗽	4(1.4)	0	1(0.4)	0
多汗症	4(1.4)	1(0.4)	1(0.4)	0
胸部不快感	3(1.1)	0	1(0.4)	1(0.4)
浮動性めまい	3(1.1)	0	1(0.4)	0
紅斑	3(1.1)	3(1.1)	2(0.8)	0
潮紅	3(1.1)	2(0.7)	4(1.6)	0
ほてり	3(1.1)	0	0	0
非心臓性胸痛	3(1.1)	1(0.4)	2(0.8)	0
そう痒症	3(1.1)	3(1.1)	0	0
無力症	2(0.7)	1(0.4)	2(0.8)	0
背部痛	2(0.7)	0	1(0.4)	0
胸痛	2(0.7)	0	1(0.4)	0
下痢	2(0.7)	1(0.4)	2(0.8)	3(1.2)
薬物過敏症	2(0.7)	1(0.4)	1(0.4)	2(0.8)
低血圧	2(0.7)	2(0.7)	3(1.2)	1(0.4)
注入に伴う反応	2(0.7)	2(0.7)	5(2.0)	0
倦怠感	2(0.7)	0	3(1.2)	1(0.4)
流涎過多	2(0.7)	0	2(0.8)	0
頻脈	2(0.7)	0	0	0
気管支痙攣	1(0.4)	0	0	0
呼吸困難	1(0.4)	1(0.4)	1(0.4)	0
疲労	1(0.4)	1(0.4)	1(0.4)	0
発疹	1(0.4)	0	1(0.4)	2(0.8)
アナフィラキシー反応	0	1(0.4)	0	1(0.4)
喉頭痙攣	0	1(0.4)	0	0
蕁麻疹	0	2(0.7)	0	0
薬疹	0	0	1(0.4)	0
いずれかの治験薬の 減量に至った有害事象*1,3	2(0.7)	4(1.4)	9(3.5)	7(2.8)
無力症	1(0.4)	2(0.7)	2(0.8)	3(1.2)
疲労	1(0.4)	1(0.4)	0	1(0.4)
下痢	0	1(0.4)	2(0.8)	3(1.2)
胸部不快感	0	0	1(0.4)	0
薬疹	0	0	1(0.4)	0
消化不良	0	0	1(0.4)	0
潮紅	0	0	1(0.4)	0
高血圧	0	0	1(0.4)	0
注入に伴う反応	0	0	1(0.4)	0

(次頁につづく)

# I. 注意すべき副作用とその対策

(つづき)

有害事象/副作用 (MedDRA ver. 25.0/ 基本語)	SPOTLIGHT試験		GLOW試験	
	ビロイ®+ mFOLFOX6群 (n=279)	プラセボ+ mFOLFOX6群 (n=278)	ビロイ®+ CAPOX群 (n=254)	プラセボ+ CAPOX群 (n=249)
多汗症	0	0	0	1 (0.4)
ビロイ®又はプラセボの 減速に至った有害事象*1	7 (2.5)	1 (0.4)	11 (4.3)	0
腹痛	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0
多汗症	2 (0.7)	0	0	0
下痢	1 (0.4)	0	0	0
薬物過敏症	1 (0.4)	0	0	0
消化不良	1 (0.4)	0	0	0
疲労	1 (0.4)	0	0	0
注入に伴う反応	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
悪寒	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
胸部不快感	0	0	5 (2.0)	0
高血圧	0	0	3 (1.2)	0
呼吸困難	0	0	1 (0.4)	0
非心臓性胸痛	0	0	1 (0.4)	0

例数(%)

\*1: ビロイ®/プラセボ投与当日から翌日までに発現したMedDRA ver. 25.0の基本語「腹痛」、「流涎過多」、「発熱」、「胸部不快感」、「悪寒」、「背部痛」、「咳嗽」、「高血圧」、「注入に伴う反応」、「頻脈」、「上腹部痛」、「下痢」、「消化不良」、「非心臓性胸痛」、「倦怠感」、「胸痛」、「薬物過敏症」、「アナフィラキシー反応」、「頭痛」、「浮動性めまい」、「呼吸困難」、「紅斑」、「そう痒症」、「多汗症」、「発疹」、「潮紅」、「ほてり」、「低血圧」、「疲労」、「無力症」、「血圧上昇」、「尋麻疹」、「血管浮腫」、「アナフィラキシーショック」、「アナフィラキシー様ショック」、「アナフィラキシー様反応」、「薬疹」、「輸注関連過敏反応」、「投与に伴う反応」、「気管支痙攣」、「喉頭蓋浮腫」、「固定疹」、「注射直後反応」、「注射に伴う反応」、「喉頭浮腫」、「喉頭痙攣」、「喉頭気管浮腫」に該当する事象を集計

\*2: いずれかの治験薬による副作用を集計

\*3: 臨床試験において、ビロイ®/プラセボの減量は認められていませんでした。

## 本剤による重篤なinfusion reactionを発現した患者一覧<sup>2)</sup>

試験名	年齢	性別	併用 化学療法	基本語*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	ビロイ®の 処置	転帰
SPOTLIGHT 試験	60代	女	mFOLFOX6	胸痛	2	22	2	不変	回復
	60代	男	mFOLFOX6	腹痛	3	105	1	中断	回復
				多汗症	3	105	1	中断	回復
60代	男	mFOLFOX6	注入に伴う反応	2	36	3	不変	回復	
GLOW 試験	60代	女	CAPOX	アナフィラキシー反応	3	1	2	中止	回復
	50代	男	CAPOX	潮紅	1	29	1	中止	回復
				そう痒症	1	29	1	中止	回復
				倦怠感	1	29	1	中止	回復
				低血圧	1	29	1	中止	回復
70代	男	CAPOX	注入に伴う反応	2	134	2	不変	回復	

\*: MedDRA ver. 25.0

## ●発現時期

- Infusion reaction (有害事象) の初回発現時期の中央値 (最小値、最大値) は、SPOTLIGHT試験の本剤+mFOLFOX6群で2(1,615)日、GLOW試験の本剤+CAPOX群で2(1,519)日でした<sup>2)</sup>。

### 参考

#### 本剤初回投与時のinfusion reactionに対する一次予防投与\*の有無別の初回投与日から2日目におけるinfusion reaction (有害事象) の発現状況<sup>3)</sup>

※予防薬のご使用にあたっては、各製品の最新の電子化された添付文書をご確認ください。

#### <SPOTLIGHT試験>

前投薬の種類	投与の有無	n	例数 (%)		
			全Gradeのinfusion reaction	Grade 3以上のinfusion reaction	重篤なinfusion reaction
抗ヒスタミン薬	あり	71	19(26.8)	5(7.0)	0
	なし	205	72(35.1)	14(6.8)	1(0.5)
コルチコステロイド	あり	90	25(27.8)	7(7.8)	0
	なし	186	66(35.5)	12(6.5)	1(0.5)

#### <GLOW試験>

前投薬の種類	投与の有無	n	例数 (%)		
			全Gradeのinfusion reaction	Grade 3以上のinfusion reaction	重篤なinfusion reaction
抗ヒスタミン薬	あり	94	38(40.4)	4(4.3)	0
	なし	159	43(27.0)	4(2.5)	2(1.3)
コルチコステロイド	あり	93	27(29.0)	3(3.2)	1(1.1)
	なし	160	54(33.8)	5(3.1)	1(0.6)

\*：国際共同第Ⅲ相試験 (SPOTLIGHT試験、GLOW試験) において、治験担当医師の判断で、二次予防薬として抗ヒスタミン薬を次回投与時に前投与することが許容<sup>1)</sup>されていました。また、コルチコステロイドについては、治験薬投与中は、緊急を要する病態 (例：重度の悪心・嘔吐、過敏症) の管理に必要な場合を除き、投与は避ける又は最小限に抑えること、と規定されていました。

†：制吐薬の前投与については、11ページの「国際共同第Ⅲ相試験 (SPOTLIGHT試験、GLOW試験) における制吐薬の規定」をご参照ください。

## <出典>

- 1) ビロイ<sup>®</sup>の電子化された添付文書
- 2) ビロイ<sup>®</sup>の審査報告書
- 3) 【承認時評価資料】国際共同第Ⅲ相試験 (SPOTLIGHT試験、GLOW試験) (DIR230140)

# I. 注意すべき副作用とその対策

## (3) 過敏症

### ① 注意事項

#### ● 本剤投与前及び投与期間中の注意

- 本剤の投与中又は投与後に、アナフィラキシーを含む過敏症が発現する可能性があります。蕁麻疹、喘鳴等のアナフィラキシーが強く疑われる症状や徴候の発現に十分に注意してください。
- 過敏症が認められた際に速やかに適切な処置が実施されるよう、事前に準備してください。
- 一般的に、薬剤性のアナフィラキシーは投与開始直後～30分以内に発現することが多いとされています<sup>1)</sup>。本剤の投与後は、患者の状態を十分に観察してください。
- 本剤の前回投与時にGrade 2\*の過敏症が発現した場合は、予防薬の前投与を行い、本剤の推奨投与速度の表(33ページ)に従って投与を行ってください。
- 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者には投与しないでください。

\*: GradeはNCI-CTCAE ver. 5.0に準じる。

#### ● 主な症状と患者指導

- アナフィラキシーの初発症状は蕁麻疹や皮膚の赤み・かゆみ等の皮膚症状が多くみられますが、一部の症例では、皮膚症状以外の症状が先行することもあります<sup>1)</sup>。以下のような症状を患者又は家族が認識した場合は、速やかに医療スタッフに伝えるか、医療機関を受診するよう患者に指導してください。

#### 患者や家族等が認識し得るアナフィラキシーの初発症状<sup>1)</sup>

皮膚症状	蕁麻疹、そう痒感、皮膚の紅潮・発赤 等
消化器症状	胃痛、吐き気、嘔吐、下痢 等
眼症状	視覚異常、視野狭窄 等
呼吸器症状	嘔声、鼻閉、くしゃみ、咽喉頭のそう痒感、胸部の絞扼感、犬吠様咳嗽、呼吸困難、喘鳴、チアノーゼ 等
循環器症状	頻脈、不整脈、血圧低下 等
神経症状	不安、恐怖感、意識の混濁 等



## ② 発現時の対処法

- 本剤投与により過敏症等が発現した場合は、重症度に応じて本剤の減速、中断又は中止等の適切な処置を行ってください。

### 【本剤の電子化された添付文書】(抜粋)

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。[電子添文 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 <sup>注)</sup>	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。

注) GradelはNCI-CTCAE ver. 5.0に準じる。

### 【参考】過敏症のGrade分類(NCI-CTCAE ver. 5.0準拠)

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	定義
アナフィラキシー	—	—	蕁麻疹の有無によらず症状のある気管支痙攣；非経口的治療を要する；アレルギーによる浮腫/血管性浮腫；血圧低下	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡	肥満細胞からのヒスタミンやヒスタミン様物質の放出により引き起こされる急性炎症反応を特徴とする過剰な免疫反応。臨床的には、呼吸困難、めまい、血圧低下、チアノーゼ、意識消失を呈し、死に至ることもある
アレルギー反応	全身的治療を要さない	内服治療を要する	気管支痙攣；続発症により入院を要する；静脈内投与による治療を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡	抗原物質への曝露により生じる局所あるいは全身の有害反応

# I. 注意すべき副作用とその対策

## ③ 臨床試験における安全性の結果

※国際共同第Ⅲ相試験 (SPOTLIGHT試験、GLOW試験) における安全性のGradeはNCI-CTCAE ver. 4.03に準じて判定

### ● 発現状況

- 国際共同第Ⅲ相試験 (SPOTLIGHT試験、GLOW試験) において、16.9%に過敏症の副作用\*が発現しました<sup>2)</sup>。
- 国際共同第Ⅲ相試験 (SPOTLIGHT試験、GLOW試験) における、過敏症の発現頻度は以下のとおりでした。
  - ▶ SPOTLIGHT試験において、死亡に至った副作用\* (呼吸不全1例) も報告されています<sup>3,4)</sup>。
  - ▶ GLOW試験において、アナフィラキシー反応の重篤な副作用\*が1例認められました<sup>3,5)</sup>。

\*: 本剤の副作用

### 過敏症 (有害事象) の発現状況<sup>6)</sup>

有害事象 (MedDRA ver. 25.0/ 基本語)	SPOTLIGHT試験				GLOW試験			
	ビロイ®+ mFOLFOX6群 (n=279)		プラセボ+ mFOLFOX6群 (n=278)		ビロイ®+ CAPOX群 (n=254)		プラセボ+ CAPOX群 (n=249)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
過敏症*	133(47.7)	20(7.2)	125(45.0)	6(2.2)	58(22.8)	7(2.8)	45(18.1)	7(2.8)
口内炎	58(20.8)	7(2.5)	57(20.5)	3(1.1)	8(3.1)	0	7(2.8)	0
そう痒症	24(8.6)	0	24(8.6)	0	9(3.5)	0	8(3.2)	0
発疹	18(6.5)	1(0.4)	22(7.9)	0	5(2.0)	0	6(2.4)	1(0.4)
斑状丘疹状皮疹	8(2.9)	0	15(5.4)	1(0.4)	5(2.0)	0	7(2.8)	0
潮紅	7(2.5)	0	5(1.8)	0	4(1.6)	0	0	0
紅斑	7(2.5)	0	10(3.6)	0	3(1.2)	0	3(1.2)	0
結膜炎	7(2.5)	0	3(1.1)	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0
注入に伴う反応	6(2.2)	2(0.7)	5(1.8)	0	11(4.3)	0	2(0.8)	0
口腔内潰瘍形成	6(2.2)	1(0.4)	3(1.1)	0	4(1.6)	0	2(0.8)	1(0.4)
ざ瘡様皮膚炎	6(2.2)	0	2(0.7)	0	2(0.8)	0	0	0
口唇炎	5(1.8)	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.4)	0
蕁麻疹	4(1.4)	0	9(3.2)	1(0.4)	4(1.6)	0	0	0
薬物過敏症	4(1.4)	1(0.4)	6(2.2)	0	2(0.8)	0	3(1.2)	1(0.4)
顔面浮腫	4(1.4)	0	2(0.7)	0	1(0.4)	0	2(0.8)	0
急性呼吸不全	4(1.4)	3(1.1)	0	0	0	0	0	0
皮膚炎	4(1.4)	0	2(0.7)	0	0	0	1(0.4)	0
呼吸不全	3(1.1)	3(1.1)	0	0	1(0.4)	1(0.4)	2(0.8)	2(0.8)
皮膚剥脱	3(1.1)	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
湿疹	3(1.1)	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.4)	0
間質性肺疾患	3(1.1)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0
全身性浮腫	2(0.7)	1(0.4)	0	0	2(0.8)	0	0	0
口唇腫脹	2(0.7)	1(0.4)	0	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0
紅斑性皮疹	2(0.7)	0	2(0.7)	0	1(0.4)	0	0	0
皮膚びらん	2(0.7)	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
接触皮膚炎	2(0.7)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0
好酸球増加症	2(0.7)	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼浮腫	2(0.7)	0	0	0	0	0	0	0
眼窩周囲浮腫	2(0.7)	0	0	0	0	0	0	0

(次頁につづく)

(つづき)

有害事象 (MedDRA ver. 25.0/ 基本語)	SPOTLIGHT試験				GLOW試験			
	ビロイ®+ mFOLFOX6群 (n=279)		プラセボ+ mFOLFOX6群 (n=278)		ビロイ®+ CAPOX群 (n=254)		プラセボ+ CAPOX群 (n=249)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
肺臓炎	2(0.7)	0	3(1.1)	0	0	0	0	0
膿疱性皮膚疹	2(0.7)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0
過敏症	1(0.4)	1(0.4)	2(0.7)	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0
斑状皮膚疹	1(0.4)	0	3(1.1)	0	1(0.4)	0	0	0
季節性アレルギー	1(0.4)	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0
顔面腫脹	1(0.4)	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
気管支痙攣	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
息詰まり	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
造影剤アレルギー	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
アトピー性皮膚炎	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
消化管浮腫	1(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
喉頭痙攣	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	2(0.8)	0
咽喉絞扼感	1(0.4)	0	1(0.4)	0	0	0	0	0
アナフィラキシー反応	0	0	1(0.4)	0	3(1.2)	3(1.2)	4(1.6)	2(0.8)
薬疹	0	0	0	0	2(0.8)	1(0.4)	0	0
水疱	0	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0
水疱性皮膚炎	0	0	2(0.7)	0	1(0.4)	0	0	0
そう痒性皮膚疹	0	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0
皮膚血管炎	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
皮膚壊死	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0
舌腫脹	0	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
喘鳴	0	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
カテーテル留 置部位発疹	0	0	1(0.4)	0	0	0	0	0
造影剤反応	0	0	1(0.4)	0	0	0	0	0
全身性剥脱性皮膚炎	0	0	1(0.4)	0	0	0	0	0
貨幣状湿疹	0	0	1(0.4)	0	0	0	0	0
多形紅斑	0	0	1(0.4)	0	0	0	0	0
剥脱性発疹	0	0	2(0.7)	0	0	0	1(0.4)	0
限局性浮腫	0	0	1(0.4)	0	0	0	0	0
口腔腫脹	0	0	1(0.4)	0	0	0	0	0
口腔浮腫	0	0	1(0.4)	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.4)	0
喘息	0	0	0	0	0	0	1(0.4)	0
光線過敏性反応	0	0	0	0	0	0	1(0.4)	0
陰嚢腫脹	0	0	0	0	0	0	1(0.4)	0

例数(%)

\* : MedDRA ver. 25.0のMedDRA標準検索式「過敏症(広域)」に該当する事象を集計

注意すべき副作用とその対策

(3) 過敏症

# I. 注意すべき副作用とその対策

## 重篤な過敏症(有害事象/副作用)等の発現状況<sup>6)</sup>

有害事象/副作用 (MedDRA ver. 25.0/ 基本語)	SPOTLIGHT試験		GLOW試験	
	ビロイ®+ mFOLFOX6群 (n=279)	プラセボ+ mFOLFOX6群 (n=278)	ビロイ®+ CAPOX群 (n=254)	プラセボ+ CAPOX群 (n=249)
死亡に至った副作用*1,2	1 (0.4)	0	0	0
呼吸不全	1 (0.4)	0	0	0
重篤な副作用*1,2	4 (1.4)	2 (0.7)	7 (2.8)	4 (1.6)
注入に伴う反応	1 (0.4)	0	2 (0.8)	0
口唇腫脹	1 (0.4)	0	0	0
呼吸不全	1 (0.4)	0	0	0
口内炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
薬物過敏症	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
アナフィラキシー反応	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)
皮膚血管炎	0	0	1 (0.4)	0
潮紅	0	0	1 (0.4)	0
そう痒症	0	0	1 (0.4)	0
皮膚壊死	0	0	1 (0.4)	0
舌腫脹	0	0	1 (0.4)	0
喉頭痙攣	0	0	0	1 (0.4)
口腔内潰瘍形成	0	0	0	1 (0.4)
いずれかの治験薬の 投与中止に至った有害事象*1	10 (3.6)	12 (4.3)	7 (2.8)	2 (0.8)
注入に伴う反応	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	0
口内炎	2 (0.7)	0	0	0
急性呼吸不全	1 (0.4)	0	0	0
薬物過敏症	1 (0.4)	2 (0.7)	0	0
好酸球増加症	1 (0.4)	0	0	0
紅斑	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
潮紅	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
過敏症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
間質性肺疾患	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
発疹	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
全身性剥脱性皮膚炎	0	1 (0.4)	0	0
そう痒症	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
蕁麻疹	0	1 (0.4)	0	0
アナフィラキシー反応	0	0	3 (1.2)	1 (0.4)
紅斑性皮疹	0	0	1 (0.4)	0
皮膚壊死	0	0	1 (0.4)	0
舌腫脹	0	0	1 (0.4)	0
呼吸不全	0	0	0	1 (0.4)
いずれかの治験薬の 投与中断に至った有害事象*1	22 (7.9)	17 (6.1)	15 (5.9)	7 (2.8)
紅斑	4 (1.4)	3 (1.1)	2 (0.8)	0
そう痒症	4 (1.4)	4 (1.4)	0	0
薬物過敏症	3 (1.1)	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.8)
潮紅	3 (1.1)	2 (0.7)	4 (1.6)	0
注入に伴う反応	2 (0.7)	3 (1.1)	5 (2.0)	0

(次頁につづく)

(つづき)

有害事象/副作用 (MedDRA ver. 25.0/ 基本語)	SPOTLIGHT試験		GLOW試験	
	ビロイ®+ mFOLFOX6群 (n=279)	プラセボ+ mFOLFOX6群 (n=278)	ビロイ®+ CAPOX群 (n=254)	プラセボ+ CAPOX群 (n=249)
口内炎	2(0.7)	1(0.4)	0	0
急性呼吸不全	1(0.4)	0	0	0
気管支痙攣	1(0.4)	0	0	0
過敏症	1(0.4)	1(0.4)	1(0.4)	0
口腔内潰瘍形成	1(0.4)	0	0	1(0.4)
眼窩周囲浮腫	1(0.4)	0	0	0
発疹	1(0.4)	0	1(0.4)	2(0.8)
斑状皮疹	1(0.4)	0	1(0.4)	0
膿疱性皮疹	1(0.4)	1(0.4)	0	0
アナフィラキシー反応	0	1(0.4)	0	1(0.4)
顔面浮腫	0	1(0.4)	0	0
間質性肺疾患	0	1(0.4)	0	0
喉頭痙攣	0	1(0.4)	0	0
肺臓炎	0	1(0.4)	0	0
蕁麻疹	0	3(1.1)	0	0
皮膚血管炎	0	0	1(0.4)	0
薬疹	0	0	1(0.4)	0
口唇腫脹	0	0	1(0.4)	0
そう痒性皮疹	0	0	1(0.4)	0
水疱	0	0	0	1(0.4)
いずれかの治験薬の 減量に至った有害事象*1,3	8(2.9)	2(0.7)	4(1.6)	0
口内炎	8(2.9)	2(0.7)	1(0.4)	0
口腔内潰瘍形成	1(0.4)	1(0.4)	0	0
薬疹	0	0	1(0.4)	0
潮紅	0	0	1(0.4)	0
注入に伴う反応	0	0	1(0.4)	0
口唇腫脹	0	0	1(0.4)	0
ビロイ®又はプラセボの 減速に至った有害事象*1	2(0.7)	0	1(0.4)	0
薬物過敏症	1(0.4)	0	0	0
注入に伴う反応	1(0.4)	0	1(0.4)	0

例数(%)

\*1: MedDRA ver. 25.0のMedDRA標準検索式「過敏症(広域)」に該当する事象を集計

\*2: いずれかの治験薬による副作用を集計

\*3: 臨床試験において、ビロイ®/プラセボの減量は認められていませんでした。

注意すべき副作用とその対策

(3) 過敏症

# I. 注意すべき副作用とその対策

## 本剤による重篤な過敏症を発現した患者一覧<sup>3)</sup>

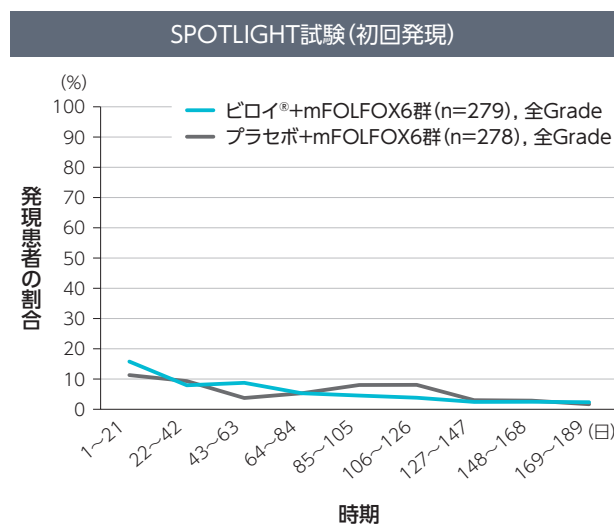
試験名	年齢	性別	併用化学療法	基本語*	Grade	発現時期(日)	持続期間(日)	ピロイ®の処置	転帰
SPOTLIGHT試験	70代	男	mFOLFOX6	呼吸不全	4	281	14	不変	未回復
					5	294	1	不変	死亡
	70代	女	mFOLFOX6	口内炎	3	151	17	不変	回復
	60代	男	mFOLFOX6	口唇腫脹	3	48	2	不変	回復
	60代	男	mFOLFOX6	注入に伴う反応	2	36	3	不変	回復
GLOW試験	60代	女	CAPOX	アナフィラキシー反応	3	1	2	中止	回復
	40代	女	CAPOX	皮膚血管炎	3	30	8	不変	回復
	50代	男	CAPOX	潮紅	1	29	1	中止	回復
				そう痒症	1	29	1	中止	回復
				舌腫脹	1	29	1	中止	回復
	50代	男	CAPOX	注入に伴う反応	1	4	8	中断	回復
	70代	男	CAPOX	注入に伴う反応	2	134	2	不変	回復

\* : MedDRA ver. 25.0

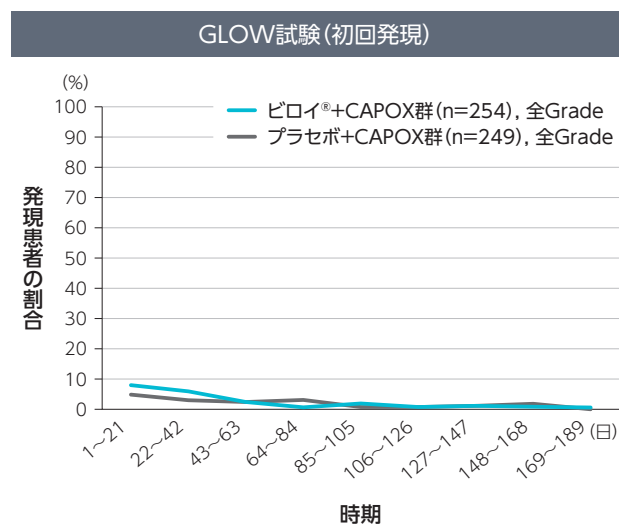
### ● 発現時期

- 過敏症(有害事象)の初回発現時期の中央値(最小値、最大値)は、SPOTLIGHT試験の本剤+mFOLFOX6群で41(1, 520)日、GLOW試験の本剤+CAPOX群で26.5(1, 519)日でした<sup>3)</sup>。

### 各期間ごとの過敏症(有害事象)を初めて発現した患者の割合<sup>7)</sup>



	例数(%)									
ピロイ®+mFOLFOX6群	44/279 (15.8)	22/279 (7.9)	25/279 (9.0)	16/279 (5.7)	13/279 (4.7)	11/279 (3.9)	7/279 (2.5)	7/279 (2.5)	7/279 (2.5)	7/279 (2.5)
プラセボ+mFOLFOX6群	32/278 (11.5)	26/278 (9.4)	10/278 (3.6)	15/278 (5.4)	23/278 (8.3)	23/278 (8.3)	9/278 (3.2)	8/278 (2.9)	5/278 (1.8)	



	例数(%)									
ピロイ®+CAPOX群	20/254 (7.9)	15/254 (5.9)	6/254 (2.4)	2/254 (0.8)	5/254 (2.0)	2/254 (0.8)	3/254 (1.2)	2/254 (0.8)	2/254 (0.8)	2/254 (0.8)
プラセボ+CAPOX群	12/249 (4.8)	8/249 (3.2)	6/249 (2.4)	8/249 (3.2)	2/249 (0.8)	2/249 (0.8)	3/249 (1.2)	5/249 (2.0)	0/249	

## 参考

### 本剤による過敏症(有害事象)発現患者において予防薬\*が前投与された患者割合<sup>6)</sup>

※予防薬のご使用にあたっては、各製品の最新の電子化された添付文書をご確認ください。

予防薬	SPOTLIGHT試験 ビロイ <sup>®</sup> +mFOLFOX6群 (n=133)		GLOW試験 ビロイ <sup>®</sup> +CAPOX群 (n=58)	
	あり	なし	あり	なし
一次予防薬	あり	24(18.0)	23(39.7)	
	なし	109(82.0)	35(60.3)	
二次予防薬	あり	19(14.3)	18(31.0)	
	なし	114(85.7)	40(69.0)	

例数(%)

\*：国際共同第Ⅲ相試験(SPOTLIGHT試験、GLOW試験)において、治験担当医師の判断で、二次予防薬として抗ヒスタミン薬を次回投与時に前投与することが許容されていました。

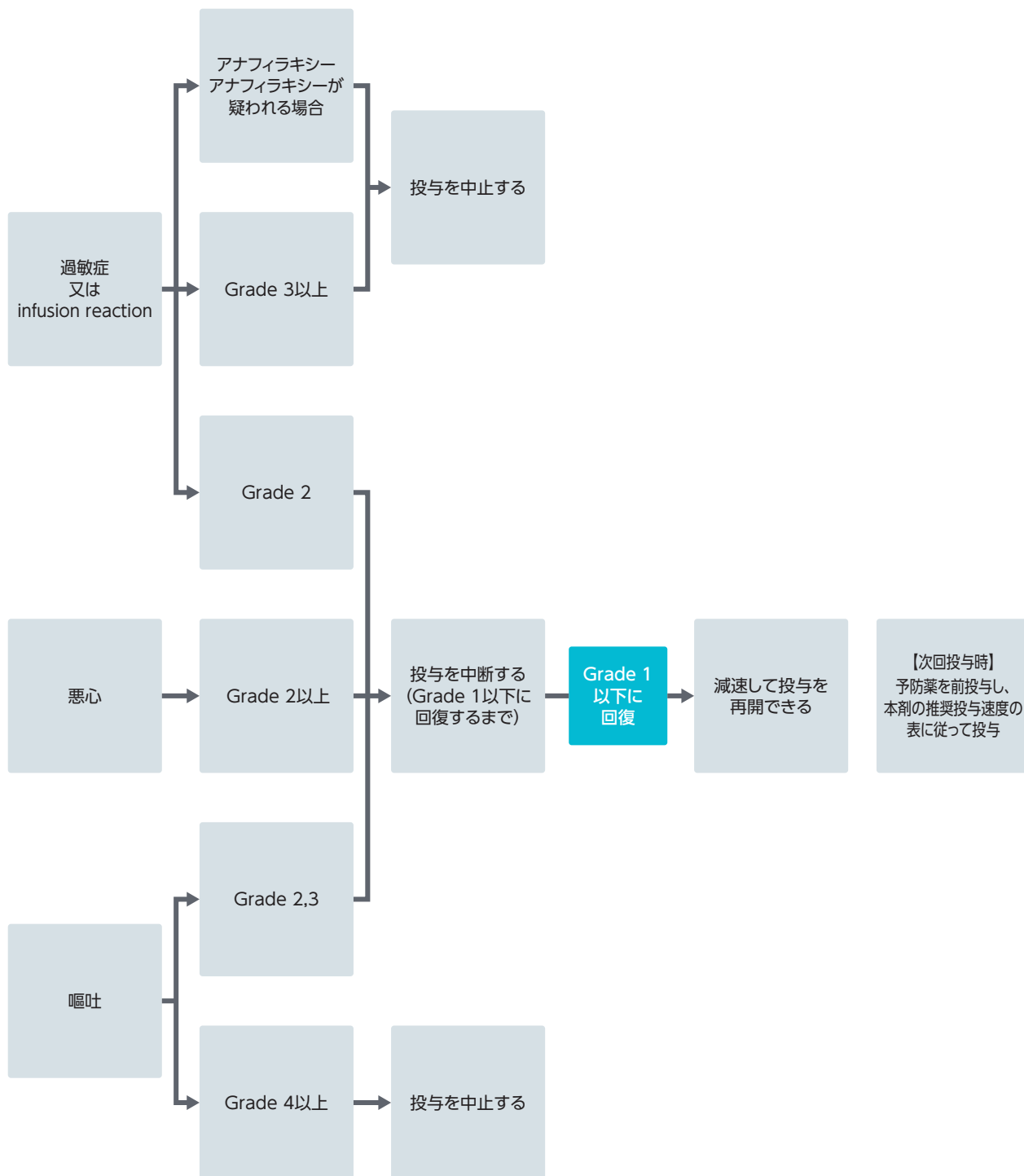
## 〈出典〉

- 1) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル(アナフィラキシー)，平成20年3月(令和元年9月改定)
- 2) ビロイ<sup>®</sup>の電子化された添付文書
- 3) ビロイ<sup>®</sup>の審査報告書
- 4) 【承認時評価資料】国際共同第Ⅲ相試験(SPOTLIGHT試験)(DIR230115)
- 5) 【承認時評価資料】国際共同第Ⅲ相試験(SPOTLIGHT試験、GLOW試験)(DIR230143)
- 6) 【承認時評価資料】国際共同第Ⅲ相試験(SPOTLIGHT試験、GLOW試験)(DIR230140)
- 7) 【承認時評価資料】国際共同第Ⅲ相試験(SPOTLIGHT試験、GLOW試験)(DIR230138)

# I. 注意すべき副作用とその対策

## (4) 副作用発現時における本剤の中断・中止等の目安

本剤投与により副作用が発現した場合には、下図を参考に、本剤の中断・中止等を考慮してください。



注) GradeはNCI-CTCAE ver. 5.0に準じる。

注意すべき副作用とその対策

(4) 副作用発現時における本剤の  
中断・中止等の目安



## ●本剤の投与方法

- 本剤は、2時間以上かけて点滴静注してください。
- 本剤の投与速度は以下の表を参考としてください。
- 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ます。

本剤の推奨投与速度

	用量	投与速度	
		投与開始から30～60分後まで	その後
初回	800 mg/m <sup>2</sup>	100 mg/m <sup>2</sup> /時	200～400 mg/m <sup>2</sup> /時
2回目以降	600 mg/m <sup>2</sup> (3週間間隔)	75 mg/m <sup>2</sup> /時	150～300 mg/m <sup>2</sup> /時
	400 mg/m <sup>2</sup> (2週間間隔)	50 mg/m <sup>2</sup> /時	100～200 mg/m <sup>2</sup> /時

注意すべき副作用とその対策

(4) 副作用発現時における本剤の  
中断・中止等の目安

# II. 国際共同第Ⅲ相試験概要

## (1) 国際共同第Ⅲ相試験 (SPOTLIGHT試験) 概要<sup>1-3)</sup>

**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[食道胃接合部(GEJ)腺癌を含む]患者における1次治療としてのビロイ®と化学療法[フルオロウラシル(5-FU)+ホリナートカルシウム水和物(ホリナート)\*<sup>1</sup>又はレボホリナートカルシウム水和物(レボホリナート)+オキサリプラチン:mFOLFOX6]の併用投与を化学療法単独(プラセボとmFOLFOX6の併用投与)と比較し、有効性及び安全性を評価する。

**試験デザイン** 国際共同、多施設、二重盲検、ランダム化、プラセボ+化学療法対照

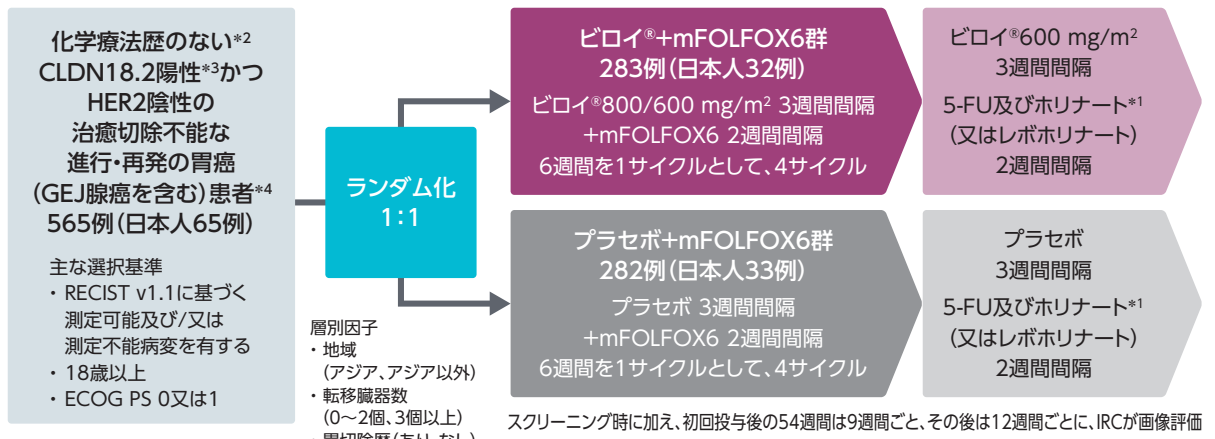
**対象** 化学療法歴のない\*<sup>2</sup>CLDN18.2陽性\*<sup>3</sup>かつHER2陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌(GEJ腺癌を含む)患者\*<sup>4</sup>565例(日本人65例)  
**ビロイ®+mFOLFOX6群**: 283例(日本人32例)、**プラセボ+mFOLFOX6群**: 282例(日本人33例)

**投与方法** **ビロイ®+mFOLFOX6群**: 6週間を1サイクルとして、サイクル1の1日目にビロイ®800 mg/m<sup>2</sup>、22日目に600 mg/m<sup>2</sup>、その後は各サイクルの1日目と22日目にビロイ®600 mg/m<sup>2</sup>を2時間以上かけて点滴静注するとともに、mFOLFOX6\*<sup>5</sup>を各サイクルの1日目、15日目及び29日目に投与した。  
**プラセボ+mFOLFOX6群**: 6週間を1サイクルとして、各サイクルの1日目と22日目にプラセボを2時間以上かけて点滴静注するとともに、1日目、15日目及び29日目にmFOLFOX6\*<sup>5</sup>を投与した。

※mFOLFOX6: オキサリプラチン85 mg/m<sup>2</sup>及びホリナート\*<sup>1</sup>400 mg/m<sup>2</sup>(又はレボホリナート200 mg/m<sup>2</sup>)を2時間以上かけて点滴静注し、5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>を静脈内ボラス投与後、さらに5-FU 2400 mg/m<sup>2</sup>を46~48時間かけて持続点滴静注した。

### 治験薬投与期間:

ビロイ®又はプラセボは独立評価委員会(IRC)の画像評価によりPDが確認されるまで、治験薬の投与中止を要する毒性が発現するまで、他の抗癌剤による治療を開始するまで、又は他の投与中止基準に合致するまでのいずれか早いほうまで継続した。mFOLFOX6療法は、最大4サイクルとし、その後は治験担当医師の判断により5-FUとホリナート\*<sup>1</sup>(又はレボホリナート)の投与を治験薬投与中止基準に合致するまで継続可とした。(mFOLFOX6中止後には本剤の単独投与の継続が許容されていた)



**評価項目** **主要評価項目**: 無増悪生存期間(PFS)\*<sup>5</sup>[検証項目]  
**重要な副次評価項目**: 全生存期間(OS)、EORTC QLQ-C30及びQLQ-OG25を用いて測定した身体機能(PF)・OG25-Pain・GHS/QoLスコアの悪化が確認されるまでの期間(TTCD) [参考情報]  
**副次評価項目**: 客観的奏効率(ORR)\*<sup>5</sup>、奏効期間(DOR)\*<sup>5</sup>、EORTC QLQ-C30・QLQ-OG25・GP・EQ-5D-5L質問票から得られた追加のパラメータを用いて評価する健康関連QoL(HRQoL) [参考情報]、薬物動態、免疫原性 他  
**探索的評価項目**: 無増悪期間(TTP)\*<sup>5</sup>、2次治療後の無増悪生存期間(PFS2)、病勢コントロール率(DCR)\*<sup>5</sup> 他  
**安全性評価項目**: 有害事象\*<sup>6</sup> 他

**解析計画**

PFSはランダム化日からIRC判定によるPDが認められた日又は死亡日のいずれか早いほうまでの期間、OSはランダム化日から死亡日までの期間、DORは最初に腫瘍縮小効果(CR又はPR)が認められた日からPDが認められた日又は死亡日のいずれか早いほうまでの期間と定義し、Kaplan-Meier法を用いて中央値とその95% CIを推定した。PFS及びOSは、層別Cox比例ハザードモデル<sup>\*7</sup>を用いてハザード比(HR)及びその95% CIを算出し、層別ログランク検定<sup>\*7</sup>を用いて投与群間を比較した(片側有意水準: 0.025)。PFS及びOSは、事前に規定したサブグループ解析<sup>\*8</sup>を行い、Cox比例ハザードモデルを用いてHR及びその95% CIを推定した。ORR及びDCRIはClopper-Pearson法を用いて95% CIを算出した。TTCDは、PF、OG25-Pain及びGHS/QoLのスコアの悪化が最初に確認されるまでの期間と定義し、臨床的に意義のある悪化が確認された日/脱落又は死亡による打ち切り日-ランダム化日+1として期間を算出した。TTCDの中央値とその95% CIはKaplan-Meier法を用いて推定した。TTPはランダム化日からIRC判定によるPDが認められた日までの期間(死亡はイベントとして計数せず死亡時点で打ち切り)、PFS2はランダム化日から2次治療としての抗悪性腫瘍療法後にPDが認められた日(治験担当医師の判定)、死亡日又は別の抗悪性腫瘍療法を開始する日のうち最も早い日までの期間と定義し(PFS2を確実に判定できない場合は、2次治療としての抗悪性腫瘍療法の終了日又は抗悪性腫瘍療法の3次治療の開始日をイベント発現日として使用)、Kaplan-Meier法を用いて中央値とその95% CIを推定した。

PFS、OS、ORR、DORIについては日本人集団を対象とする事前に規定されたサブグループ解析を実施した。

**主要解析:**

PFSの主要解析(最終解析)は約300件のPFSイベントが発生した時点と設定し、全体の片側有意水準を0.025とした。OSは、PFSの主要解析時点で中間解析を、少なくとも396件のOSイベントが発生した時点で最終解析を設定し、いずれもPFSの主要解析結果が有意であった場合のみ実施することとした。多重性の調整のため、OSの中間解析及び最終解析は、 $\alpha$ 消費関数(Cytel East<sup>®</sup>)に基づいたO'Brien-Flemingの境界に従い、中間解析時点では片側有意水準を0.0135とした。

**解析対象集団:**

有効性解析対象集団(FAS): ランダム化したすべての患者

安全性解析対象集団(SAF): 治験薬のいずれか(ピロイ<sup>®</sup>/プラセボ/mFOLFOX6)の投与を少なくとも1回受けたすべての患者

データカットオフ日: 2022年9月9日(PFS主要解析、OS中間解析)

- \*1: mFOLFOX6療法では国内承認外
- \*2: ランダム化前6か月以内に術前又は術後化学療法、免疫療法又はその他の化学療法が完了している患者は対象とされた。また、抗腫瘍活性を有することが知られている漢方薬については、ランダム化前28日以前に投与が完了している患者は対象とされた。
- \*3: VENTANA CLDN18(43-14A) Rx/Dx Assayを用いた中央検査機関による免疫組織化学検査において、75%以上の腫瘍細胞の細胞膜で中程度~強度のCLDN18染色が確認されること
- \*4: ランダム化前14日以内に放射線療法歴のある患者、又は放射線治療の毒性から回復していない患者は除外された。
- \*5: RECIST v1.1に基づきIRCが判定した。
- \*6: GradeはNCI-CTCAE ver. 4.03に準じて判定
- \*7: 地域(アジア、アジア以外)、転移臓器数(0~2個、3個以上)及び胃切除歴(あり、なし)を層別因子とした。
- \*8: 年齢(65歳以下、65歳超)、年齢(75歳以下、75歳超)、性別(男性、女性)、地域(アジア、アジア以外)、転移臓器数(0~2個、3個以上)、胃切除歴(なし、あり)、腫瘍の組織型(びまん型、腸型、混合型/その他)、腫瘍原発巣(胃、GEJ)、胃腺癌の腫瘍部位(近位、遠位)、GEJ腺癌の腫瘍部位(近位、遠位)、国(日本、日本以外、中国、中国以外)、人種(白人、アジア人)、喫煙歴(非喫煙者、現喫煙者、前喫煙者)

PD: 病勢進行、ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status、EORTC: 欧州癌研究治療機関、QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire - Core 30、QLQ-OG25: Quality of Life Questionnaire - Oesophago-Gastric Module 25、OG25-Pain: 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、GHS/QoL: 全般的健康状態/生活の質、GP: 全般疼痛、EQ-5D-5L: European Quality of Life Five Dimensions Five Levels、CR: 完全奏効、PR: 部分奏効

**〈出典〉**

- 1) Shitara K, et al.: Lancet. 2023; 401(10389): 1655-1668.  
(本試験はアステラス製薬の支援により実施された。本論文の著者に同社より助成金、コンサルティング料等を受領している者、同社の社員が含まれる)
- 2) 【承認時評価資料】国際共同第Ⅲ相試験(SPOTLIGHT試験)(DIR230046)
- 3) 【承認時評価資料】国際共同第Ⅲ相試験(SPOTLIGHT試験、GLOW試験)(DIR230101)

## II. 国際共同第Ⅲ相試験概要

### (2) 国際共同第Ⅲ相試験 (GLOW試験) 概要<sup>1-3)</sup>

**目的** CLDN18.2陽性かつHER2陰性の治療切除不能な進行・再発の胃癌[食道胃接合部(GEJ)腺癌を含む]患者における1次治療としてのビロイ®と化学療法(カペシタビン+オキサリプラチン: CAPOX)の併用投与を化学療法単独(プラセボとCAPOXの併用投与)と比較し、有効性及び安全性を評価する。

**試験デザイン** 国際共同、多施設、二重盲検、ランダム化、プラセボ+化学療法対照

**対象** 化学療法歴のない<sup>\*1</sup>CLDN18.2陽性<sup>\*2</sup>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<sup>\*3</sup>507例(日本人51例)  
**ビロイ®+CAPOX群**: 254例(日本人24例)、**プラセボ+CAPOX群**: 253例(日本人27例)

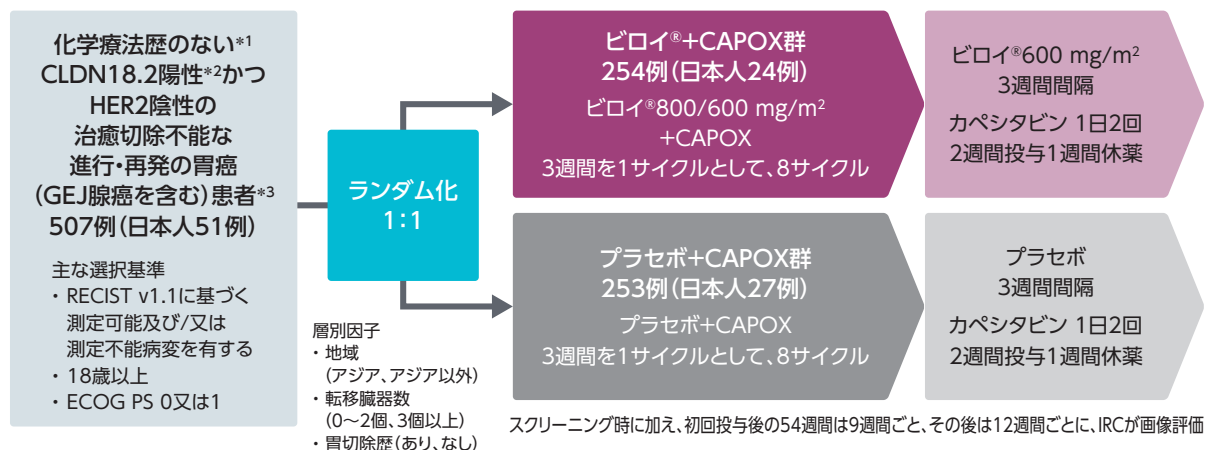
**投与方法** **ビロイ®+CAPOX群**: 3週間を1サイクルとして、CAPOX<sup>\*</sup>と併用し、サイクル1の1日目にビロイ®800 mg/m<sup>2</sup>、その後は各サイクルの1日目にビロイ®600 mg/m<sup>2</sup>を2時間以上かけて点滴静注した。

**プラセボ+CAPOX群**: 3週間を1サイクルとして、プラセボとCAPOX<sup>\*</sup>を3週間間隔で投与した。プラセボは2時間以上かけて点滴静注した。

※CAPOX: 3週間を1サイクルとして、各サイクルの1日目にオキサリプラチン130 mg/m<sup>2</sup>を2時間以上かけて点滴静注し、1~14日目にカペシタビン1000 mg/m<sup>2</sup>を1日2回経口投与した。

**治験薬投与期間:**

ビロイ®又はプラセボは独立評価委員会(IRC)の画像評価によりPDが確認されるまで、治験薬の投与中止を要する毒性が発現するまで、他の抗癌剤による治療を開始するまで、又は他の投与中止基準に合致するまでのいずれか早いほうまで継続した。CAPOX療法は最大8サイクルとし、その後は治験担当医師の判断によりカペシタビンの投与を治験薬投与中止基準に合致するまで継続可とした。(CAPOX中止後には本剤の単独投与の継続が許容されていた)



**評価項目** **主要評価項目**: 無増悪生存期間(PFS)<sup>\*4</sup> [検証項目]

**重要な副次評価項目**: 全生存期間(OS)、EORTC QLQ-C30やQLQ-OG25とQLQ-STO22のギャップに関する下位尺度を用いて測定した身体機能(PF)・OG25-Pain・GHS/QOLスコアの悪化が確認されるまでの期間(TTCD) [参考情報]

**副次評価項目**: 客観的奏効率(ORR)<sup>\*4</sup>、奏効期間(DOR)<sup>\*4</sup>、EORTC QLQ-C30・QLQ-OG25・QLQ-STO22のギャップに関する下位尺度を組み合わせたもの・GP・EQ-5D-5L質問票から得られた追加のパラメータを用いて評価する健康関連QoL(HRQoL) [参考情報]、薬物動態、免疫原性 他

**探索的評価項目**: 無増悪期間(TTP)<sup>\*4</sup>、2次治療後の無増悪生存期間(PFS2)、病勢コントロール率(DCR)<sup>\*4</sup> 他

**安全性評価項目**: 有害事象<sup>\*5</sup> 他

**解析計画**

PFSはランダム化日からIRC判定によるPDが認められた日又は死亡日のいずれか早いほうまでの期間、OSはランダム化日から死亡日までの期間、DORは最初に腫瘍縮小効果(CR又はPR)が認められた日からPDが認められた日又は死亡日のいずれか早いほうまでの期間と定義し、Kaplan-Meier法を用いて中央値とその95% CIを推定した。PFS及びOSは、層別Cox比例ハザードモデル<sup>\*6</sup>を用いてハザード比(HR)及びその95% CIを算出し、層別ログランク検定<sup>\*6</sup>を用いて投与群間を比較した(片側有意水準:0.025)。PFS及びOSは、事前に規定したサブグループ解析<sup>\*7</sup>を行い、Cox比例ハザードモデルを用いてHR及びその95% CIを推定した。ORR及びDCRIはClopper-Pearson法を用いて95% CIを算出した。TTCDは、PF、OG25-Pain及びGHS/QoLのスコアの悪化が最初に確認されるまでの期間と定義し、臨床的に意義のある悪化が確認された日/脱落又は死亡による打ち切り日-ランダム化日+1として期間を算出した。TTCDの中央値とその95% CIはKaplan-Meier法を用いて推定した。TTPはランダム化日からIRC判定によるPDが認められた日までの期間(死亡はイベントとして計数せず死亡時点で打ち切り)、PFS2はランダム化日から2次治療としての抗悪性腫瘍療法後にPDが認められた日(治験担当医師の判定)、死亡日又は別の抗悪性腫瘍療法を開始する日のうち最も早い日までの期間と定義し(PFS2を確実に判定できない場合は、2次治療としての抗悪性腫瘍療法の終了日又は抗悪性腫瘍療法の3次治療の開始日をイベント発現日として使用)、Kaplan-Meier法を用いて中央値とその95% CIを推定した。

PFS、OS、ORR、DORIについては日本人集団を対象とする事前に規定されたサブグループ解析を実施した。

**主要解析:**

PFSの主要解析(最終解析)は約300件のPFSイベントが発生した時点と設定し、全体の片側有意水準を0.025とした。OSは、PFSの主要解析時点で中間解析を、少なくとも386件のOSイベントが発生した時点で最終解析を設定し、いずれもPFSの主要解析結果が有意であった場合にのみ実施することとした。多重性の調整のため、OSの中間解析及び最終解析は、 $\alpha$ 消費関数(Cytel East<sup>®</sup>)に基づいたO'Brien-Flemingの境界に従い、中間解析時点では片側有意水準を0.0135とした。

**解析対象集団:**

有効性解析対象集団(FAS):ランダム化したすべての患者

安全性解析対象集団(SAF):治験薬のいずれか(ピロイ<sup>®</sup>/プラセボ/CAPOX)の投与を少なくとも1回受けたすべての患者

データカットオフ日:2022年10月7日(PFS主要解析、OS中間解析)

\*1:ランダム化前6か月前に術前又は術後化学療法、免疫療法又はその他の化学療法が完了している患者は対象とされた。

\*2: VENTANA CLDN18(43-14A) Rx/Dx Assayを用いた中央検査機関による免疫組織化学検査において、75%以上の腫瘍細胞の細胞膜で中程度~強度のCLDN18染色が確認されること

\*3:ランダム化前14日以内に放射線療法歴のある患者、又は放射線治療の毒性から回復していない患者は除外された。

\*4: RECIST v1.1に基づきIRCが判定した。

\*5: GradelはNCI-CTCAE ver. 4.03に準じて判定

\*6: 地域(アジア、アジア以外)、転移臓器数(0~2個、3個以上)及び胃切除歴(あり、なし)を層別因子とした。

\*7: 年齢(65歳以下、65歳超)、年齢(75歳以下、75歳超)、性別(男性、女性)、地域(アジア、アジア以外)、転移臓器数(0~2個、3個以上)、胃切除歴(なし、あり)、腫瘍の組織型(びまん型、腸型、混合型/その他)、腫瘍原発巣(胃、GEJ)、胃腺癌の腫瘍部位(近位、遠位)、GEJ腺癌の腫瘍部位(近位、遠位)、国(日本、日本以外、中国、中国以外)、人種(白人、アジア人)、喫煙歴(非喫煙者、現喫煙者、前喫煙者)

PD: 病勢進行、ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status、EORTC: 欧州癌研究治療機関、QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire - Core 30、QLQ-OG25: Quality of Life Questionnaire - Oesophago-Gastric Module 25、QLQ-STO22: Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer Module、OG25-Pain: 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、GHS/QoL: 全般的健康状態/生活の質、GP: 全般疼痛、EQ-5D-5L: European Quality of Life Five Dimensions Five Levels、CR: 完全奏効、PR: 部分奏効

**〈出典〉**

1) Shah MA, et al.: Nat Med. 2023; 29(8): 2133-2141.

(本試験はアステラス製薬の支援により実施された。本論文の著者に同社より助成金、コンサルティング料等を受領している者、同社の社員が含まれる)

2) 【承認時評価資料】国際共同第Ⅲ相試験(GLOW試験)(DIR230047)

3) 【承認時評価資料】国際共同第Ⅲ相試験(SPOTLIGHT試験、GLOW試験)(DIR230101)



# Ⅲ. 参考情報

## (1) 原発部位及び人種別の無増悪生存期間 (PFS) 及び全生存期間 (OS) の結果

原発部位及び人種別のPFS及びOSの結果

(SPOTLIGHT試験及びGLOW試験の統合解析) (サブグループ解析) [事後解析]<sup>1)</sup>

評価項目	原発部位	人種	投与群	n	中央値 (95% CI) (ヵ月)	ハザード比* (95% CI)
PFS	胃	アジア人	ビロイ®群	219	10.4 (8.64-12.7)	0.55 (0.43-0.71)
			プラセボ群	219	6.57 (6.14-8.15)	
		非アジア人	ビロイ®群	219	8.54 (8.21-10.5)	0.76 (0.59-0.98)
			プラセボ群	200	8.25 (7.33-9.20)	
	食道胃接合部	アジア人	ビロイ®群	27	8.11 (6.18-23.3)	0.80 (0.38-1.69)
			プラセボ群	29	7.95 (6.05-8.38)	
		非アジア人	ビロイ®群	72	8.34 (6.24-10.3)	1.28 (0.85-1.94)
			プラセボ群	87	10.3 (8.48-11.3)	
OS	胃	アジア人	ビロイ®群	219	17.4 (15.7-19.7)	0.66 (0.52-0.84)
			プラセボ群	219	13.1 (11.2-14.9)	
		非アジア人	ビロイ®群	219	17.0 (12.3-19.5)	0.71 (0.56-0.92)
			プラセボ群	200	13.3 (10.7-14.7)	
	食道胃接合部	アジア人	ビロイ®群	27	17.7 (11.8-33.7)	0.60 (0.30-1.21)
			プラセボ群	29	11.5 (8.94-26.3)	
		非アジア人	ビロイ®群	72	13.3 (9.69-16.1)	1.28 (0.85-1.93)
			プラセボ群	87	15.8 (13.1-17.8)	

\*: 非層別Cox比例ハザードモデル

### 〈出典〉

1) ビロイ®の審査報告書

## (2) 感染症の発現状況

※国際共同第Ⅲ相試験 (SPOTLIGHT試験、GLOW試験)における安全性のGradeはNCI-CTCAE ver. 4.03に準じて判定

### 感染症 (有害事象) の発現状況 (いずれかの群で2%以上)<sup>1)</sup>

有害事象 (MedDRA ver. 25.0/ 基本語)	SPOTLIGHT試験				GLOW試験			
	ビロイ®+ mFOLFOX6群 (n=279)		プラセボ+ mFOLFOX6群 (n=278)		ビロイ®+ CAPOX群 (n=254)		プラセボ+ CAPOX群 (n=249)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
感染症*	112(40.1)	27(9.7)	95(34.2)	25(9.0)	70(27.6)	23(9.1)	68(27.3)	30(12.0)
COVID-19	21(7.5)	1(0.4)	25(9.0)	2(0.7)	11(4.3)	2(0.8)	11(4.4)	3(1.2)
尿路感染	16(5.7)	2(0.7)	8(2.9)	0	7(2.8)	1(0.4)	6(2.4)	1(0.4)
肺炎	13(4.7)	6(2.2)	14(5.0)	9(3.2)	12(4.7)	7(2.8)	10(4.0)	6(2.4)
上咽頭炎	8(2.9)	0	7(2.5)	0	4(1.6)	0	1(0.4)	0
結膜炎	7(2.5)	0	3(1.1)	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0
带状疱疹	6(2.2)	1(0.4)	3(1.1)	0	2(0.8)	0	1(0.4)	1(0.4)
口腔カンジダ症	5(1.8)	0	14(5.0)	0	3(1.2)	0	3(1.2)	0
細菌性尿路感染	3(1.1)	1(0.4)	6(2.2)	0	0	0	0	0

例数 (%)

\* : MedDRA ver. 25.0の器官別大分類「感染症および寄生虫症」に該当する事象を集計

### Ⅲ. 参考情報

#### 重篤な感染症(有害事象/副作用)等の発現状況<sup>1)</sup>

有害事象/副作用 (MedDRA ver. 25.0/ 基本語)	SPOTLIGHT試験		GLOW試験	
	ビロイ <sup>®</sup> + mFOLFOX6群 (n=279)	プラセボ+ mFOLFOX6群 (n=278)	ビロイ <sup>®</sup> + CAPOX群 (n=254)	プラセボ+ CAPOX群 (n=249)
死亡に至った副作用 <sup>*1,2</sup>	3(1.1)	1(0.4)	2(0.8)	4(1.6)
好中球減少性敗血症	1(0.4)	0	0	1(0.4)
肺炎	1(0.4)	1(0.4)	0	0
敗血症	1(0.4)	0	1(0.4)	0
敗血症性ショック	0	0	1(0.4)	1(0.4)
ウイルス性下気道感染	0	0	0	1(0.4)
粘膜感染	0	0	0	1(0.4)
重篤な副作用 <sup>*1,2</sup>	5(1.8)	3(1.1)	3(1.2)	7(2.8)
異型肺炎	1(0.4)	0	0	0
好中球減少性敗血症	1(0.4)	0	0	1(0.4)
肺炎	1(0.4)	2(0.7)	0	0
敗血症	1(0.4)	0	1(0.4)	0
尿路感染	1(0.4)	0	0	0
菌血症	0	1(0.4)	0	0
医療機器関連感染	0	0	1(0.4)	0
敗血症性ショック	0	0	1(0.4)	1(0.4)
胆道感染	0	0	0	1(0.4)
下気道感染	0	0	0	1(0.4)
ウイルス性下気道感染	0	0	0	1(0.4)
粘膜感染	0	0	0	1(0.4)
腹膜炎	0	0	0	1(0.4)
細菌性尿路感染	0	0	0	1(0.4)
いずれかの治験薬の 投与中止に至った有害事象 <sup>*1</sup>	8(2.9)	4(1.4)	6(2.4)	7(2.8)
いずれかの治験薬の 投与中断に至った有害事象 <sup>*1</sup>	33(11.8)	18(6.5)	15(5.9)	16(6.4)
いずれかの治験薬の 減量に至った有害事象 <sup>*1,3</sup>	2(0.7)	0	3(1.2)	1(0.4)
ビロイ <sup>®</sup> 又はプラセボの 減速に至った有害事象 <sup>*1</sup>	0	0	0	0

例数(%)

\*1: MedDRA ver. 25.0の器官別大分類「感染症および寄生虫症」に該当する事象を集計

\*2: いずれかの治験薬による副作用を集計

\*3: 臨床試験において、ビロイ<sup>®</sup>/プラセボの減量は認められていませんでした。



## 本剤による重篤な感染症を発現した患者一覧<sup>1)</sup>

試験名	年齢	性別	併用化学療法	基本語*	Grade	発現時期(日)	持続期間(日)	ビロイ®の処置	転帰
SPOTLIGHT試験	50代	男	mFOLFOX6	好中球減少性敗血症	4	49	2	不変	未回復
				好中球減少性敗血症	5	50	1	中止	死亡
	30代	女	mFOLFOX6	敗血症	4	143	13	中止	未回復
				敗血症	5	155	1	中止	死亡
	70代	男	mFOLFOX6	肺炎	5	119	1	中止	死亡
70代	男	mFOLFOX6	尿路感染	3	28	2	不変	回復	
GLOW試験	70代	男	CAPOX	敗血症	4	37	5	不変	未回復
				敗血症	5	41	1	中止	死亡

\* : MedDRA ver. 25.0

## ● 発現時期

- 感染症(有害事象)の初回発現時期の中央値(最小値、最大値)は、SPOTLIGHT試験の本剤+mFOLFOX6群で101.5(1、838)日、GLOW試験の本剤+CAPOX群で94.5(1、541)日でした<sup>1)</sup>。

## 〈出典〉

1) ビロイ®の審査報告書

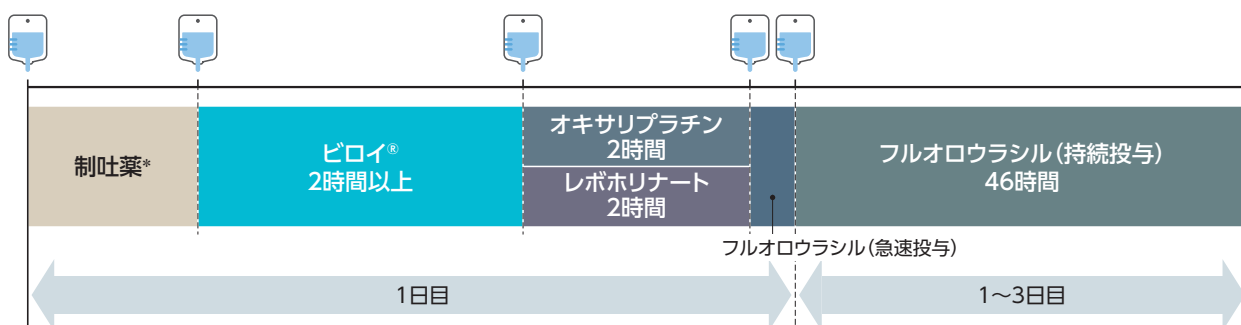
## Ⅲ. 参考情報

### (3) 本剤と併用化学療法剤の投与順序

本剤と他の抗悪性腫瘍剤の投与を同日に行う場合には、本剤投与完了後に他の抗悪性腫瘍剤を投与してください。

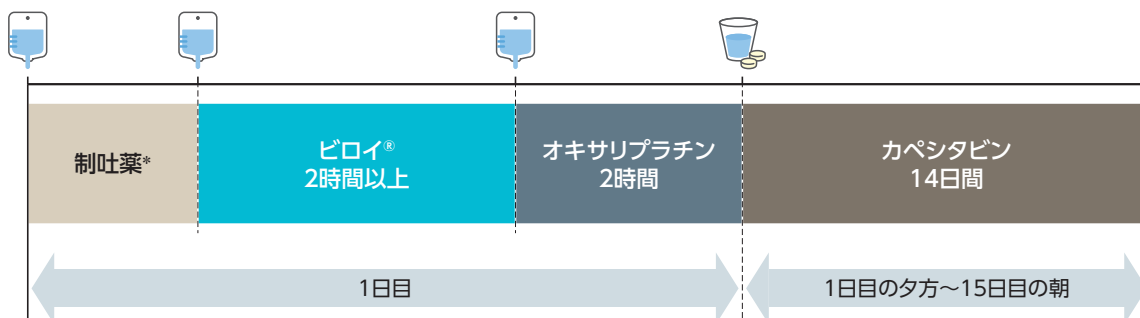
#### 本剤と併用化学療法剤の投与日の流れ(例)

##### 本剤+mFOLFOX6の投与



\*: 臨床試験では、制吐薬の静脈内投与は本剤投与の前、経口投与は本剤投与の30分以上前に実施することとされていました。

##### 本剤+CAPOXの投与



\*: 臨床試験では、制吐薬の静脈内投与は本剤投与の前、経口投与は本剤投与の30分以上前に実施することとされていました。

※ご使用にあたっては、各製品の最新の電子化された添付文書をご確認ください。



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2-5-1

[文庫請求先及び問い合わせ先] メディカルインフォメーションセンター ☎0120-189-371  
[医薬品情報サイト] <https://amn.astellas.jp/>



(01)14987233107634

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。

(2024年3月作成)EMC-NK

VLY92002Z01