

審議結果報告書

令和6年3月4日
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] ビロイ点滴静注用100mg
[一般名] ズルベツキシマブ（遺伝子組換え）
[申請者名] アステラス製薬株式会社
[申請年月日] 令和5年6月9日

[審議結果]

令和6年3月4日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[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。

審査報告書

令和6年2月19日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ビロイ点滴静注用 100 mg
[一 般 名] ゴルベツキシマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者] アステラス製薬株式会社
[申 請 年 月 日] 令和5年6月9日
[剤 形 ・ 含 量] 1バイアル中にゴルベツキシマブ (遺伝子組換え) 105 mg を含有する用時溶解注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[本 質] ゴルベツキシマブは、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。ゴルベツキシマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ゴルベツキシマブは、448 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 1 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。

Zolbetuximab is a recombinant chimeric monoclonal antibody composed of variable regions derived from mouse anti-human claudin-18 isoform 2 monoclonal antibody and constant regions derived from human IgG1. Zolbetuximab is produced in Chinese hamster ovary cells. Zolbetuximab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 150,000) composed of 2 H-chains (γ 1-chains) consisting of 448 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 220 amino acid residues each.

[構造]

アミノ酸配列：

L鎖

```

DIVMTQSPSS  LTVTAGEKVT  MSCKSSQSL  L 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
                |
IYPSDSYTN  Y NQKFKDKATL  TVDKSSSTAY  MQLSSPTSED  SAVYYCTRSW
                |
RGNSFDYWGQ  GTTLTVSSAS  TKGPSVFPLA  PSSKSTSGGT  AALGCLVKDY
                |
FPEPVTVSWN  SGALTSGVHT  FPAVLQSSGL  YSLSSVVTVP  SSSLGTQTYI
                |
CNVNHKPSNT  KVDKRVEPKS  CDKTHTCPPC  PAPELLGGPS  VFLFPPKPKD
                |
TLMISRTPEV  TCVVVDVSHE  DPEVKFNWYV  DGVEVHNAKT  KPREEQYNST
                |
YRVVSVLTVL  HQDWLNGKEY  KCKVSNKALP  APIEKTISKA  KGQPREPQVY
                |
TLPPSREEMT  KNQVSLTCLV  KGFYPSDIAV  EWESNGQPEN  NYKTTTPVLD
                |
SDGSFFLYSK  LTVDKSRWQQ  GNVFSCSVMH  EALHNHYTQK  SLSLSPGK
    
```

鎖内ジスルフィド結合：実線

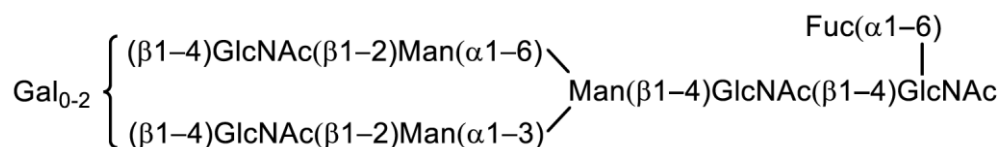
鎖間ジスルフィド結合：L鎖 C220-H鎖 C221、H鎖 C227-H鎖 C227、H鎖 C230-H鎖 C230

部分的ピログルタミン酸：H鎖 Q1

糖鎖結合：H鎖 N298

部分的プロセッシング：H鎖 K448

主な糖鎖構造の推定構造



Gal：ガラクトース、GlcNAc：N-アセチルグルコサミン、Man：マンノース、Fuc：フコース

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

分子量：約 150,000

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の CLDN18.2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、悪心・嘔吐について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[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

[用法及び用量]

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 800 mg/m²（体表面積）を、2回目以降は 600 mg/m²（体表面積）を3週間間隔又は 400 mg/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。

[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。

審査報告(1)

令和5年12月7日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名]	ビロイ点滴静注用 100 mg
[一般名]	ゾルベツキシマブ（遺伝子組換え）
[申請者]	アステラス製薬株式会社
[申請年月日]	令和5年6月9日
[剤形・含量]	1バイアル中にゾルベツキシマブ（遺伝子組換え）105 mg を含有する用時溶解注射剤
[申請時の効能・効果]	CLDN18.2 陽性の局所進行性切除不能又は転移性の胃癌
[申請時の用法・用量]	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、初回は単回負荷用量 800 mg/m ² （体表面積）を点滴静注する。その後、維持用量として、600 mg/m ² （体表面積）を3週間間隔又は400 mg/m ² （体表面積）を2週間間隔で点滴静注する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	11
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	13
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	15
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	21
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	86
9. 審査報告(1) 作成時における総合評価	86

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、ドイツ Ganymed Pharmaceuticals 社により創製されたマウス抗ヒト CLDN18.2 抗体の可変領域とヒト IgG1 の定常領域から構成されるキメラ型モノクローナル抗体である。

本薬は、胃癌細胞等の細胞膜上に発現する CLDN18.2 に結合し、CLDN18.2 を発現する腫瘍細胞に対して ADCC 及び CDC 活性を誘導することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

1.2 開発の経緯等

海外において、ドイツ Ganymed Pharmaceuticals 社により、2009 年 7 月から CLDN18.2 陽性の進行胃癌患者等を対象とした海外第 I 相試験（001 試験）が実施された。その後、申請者により、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・再発の胃癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験（SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験）が、それぞれ 2018 年 6 月及び 11 月から実施された。

米国及び EU では、SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2023 年 5 月及び 6 月に申請が行われ、現在審査中である。

なお、2023 年 10 月時点において、本薬が承認されている国又は地域はない。

本邦においては、申請者により、2018 年 6 月から CLDN18.2 陽性の進行胃癌患者を対象とした国内第 I 相試験（0104 試験）が実施された。また、国際共同第 III 相試験（SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験）への患者登録が、それぞれ 2018 年 12 月及び 2019 年 2 月から開始された。

今般、SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験を主要な試験成績として、本薬の申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

ヒト CLDN18.2 細胞外ドメインをコードするベクターでマウスを免疫することにより得られた脾臓細胞とマウス骨髄腫細胞を融合して作製されたハイブリドーマから、CLDN18.2 に対する結合能を指標として最適なクローンが選択された。当該クローンから得た CLDN18.2 に対する特異抗体の定常領域をヒトの配列に置換した抗体を基に重鎖及び軽鎖をコードする遺伝子断片が作製され、これらを発現プラスミドに挿入することにより、本薬の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞に導入し、本薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び EOPC に対する特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R1)、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、実施された試験項目の範囲では、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外に、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は [REDACTED] で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、シード培養、生産培養、細胞分離、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、XXXX ウイルス不活化、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過、XXXXXXXXXX、ろ過・充填及び保管・試験工程からなる。

重要工程は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXX XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXX工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞以外の生物由来の原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び EOPC について純度試験が実施されている（2.1.1 参照）。また、実生産スケールで得られた未加工/未精製バルクについて、マイコプラズマ否定試験、バイオバーデン、*in vitro* 外来性ウイルス否定試験及びマウス微小ウイルス否定試験が実施され、検討された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。なお、未加工/未精製バルクに対するこれらの試験は、工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された（表 1）。

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)			
	異種指向性マウス 白血病ウイルス	マウス微小ウイルス	レオウイルス 3 型	仮性狂犬病 ウイルス
XXXXXXXXXX クロマト グラフィー	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
XXXX ウイルス不活化	XXXX	XXXXXXXXXX	XXXX	XXXX
XXXXXXXXXX クロマトグ ラフィー	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
XXXXXXXXXX クロマトグ ラフィー	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
ウイルス除去ろ過	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX
総ウイルスクリアランス 指数	≥17.09	≥12.23	≥15.13	≥13.99

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更は、以下のとおりである（それぞれの製法を製法 1、製法 2、製法 3、申請製法 1 及び申請製法 2 とする）。SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験では製法 3 の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

- 製法 1 から製法 2：新規 MCB の樹立、WCB の導入、並びに製造所、製造スケール、培養工程、精製工程及び処方の変更
- 製法 2 から製法 3：製造所、製造スケール、培養工程、ウイルス不活化条件、ウイルス除去ろ過フィルター及び一次容器の変更
- 製法 3 から申請製法 1：精製カラムの変更
- 申請製法 1 から申請製法 2：製造所の変更

製法変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2 特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、ジスルフィド結合、遊離チオール含量、翻訳後修飾（N 末端ピログルタミル化体、酸化体、スクシンイミド化体、脱アミド化体、C 末端プロリンアミド化体、C 末端リン付加体）、二次構造、三次構造、熱安定性
物理的・化学的性質	分子量、サイズバリエーション、電荷バリエーション
糖鎖構造	糖鎖結合部位、糖鎖付加量、N 結合型糖鎖プロファイル
生物学的性質	CLDN18.2 結合活性
	FcγR（FcγRI、FcγRIIIa（H131 及び R131）、FcγRIIb/c、FcγRIIIa（F158 及び V158））結合親和性、FcRn 結合親和性、C1q 結合親和性
	ADCC 活性、CDC 活性

生物学的性質に関する主な検討結果は、以下のとおりであった。

- CLDN18.2 を発現させた [] [] を用いた [] 法により、本薬の CLDN18.2 結合活性が確認された。
- CLDN18.2 陽性の [] [] を標的細胞、[] [] をエフェクター細胞とした [] [] の生物発光を用いた測定法、及び CLDN18.2 を発現させた [] [] を標的細胞、[] [] をエフェクター細胞としたレポーターアッセイにより、本薬の ADCC 活性が確認された。
- [] 存在下で、CLDN18.2 を発現させた [] [] を用いた試験系により、本薬の CDC 活性が確認された。

2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

「2.1.5.1 構造及び特性」の項における特性解析結果等に基づき、[] が目的物質関連物質とされ、不純物A*（[] 及び []）、不純物B*及び不純物C*が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物のうち、不純物C*は製造工程により、[]、[] 及び不純物B*は原薬及び製剤の規格及び試験方法により、それぞれ管理される。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来DNA、不純物D*、不純物E*、不純物F*、不純物G*及び不純物H*が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も製造工程で十分に除去されることが確認されている。なお、HCP は [] により管理される。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ、cIEF）、pH、N 結合型糖鎖プロファイル、純度試験（SEC、CE-SDS（[]）、cIEF）、エンドトキシン、微生物限度、力価（[]、[]）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表3のとおりである。

表3 原薬の主要な安定性試験の概略

	ロット数 ^{*1}	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	-70±10℃	36カ月 ^{*2}	[redacted]を内層とする 多層構造のプラスチック製バッグ
加速試験	3	5±3℃	6カ月	
苛酷試験	3	25±2℃/60±5%RH	6カ月	

*1：申請製法1で製造された原薬、*2：[redacted]カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、[redacted]における[redacted]及び[redacted]における[redacted]の増加傾向が認められた。

苛酷試験では、SECにおける多量体ピークの増加傾向、cIEFにおける酸性ピーク及び[redacted]（[redacted]）における[redacted]の増加、[redacted]の上昇、並びに[redacted]及び[redacted]の低下が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、[redacted]を内層とする多層構造のプラスチック製バッグを用いて、-70±10℃で保存するとき、36カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1ガラスバイアル（20 mL）に、本薬 105 mg を含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には、L-アルギニン、精製白糖、ポリソルベート 80 及びリン酸が添加剤として含まれる。なお、本薬は、注射用水 5.0 mL を用いて溶解（溶解後のタンパク濃度は 20 mg/mL）した際に本薬 100 mg を採取できるよう、表示量に対して過量に充填されている。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、薬液調製、無菌ろ過・充填、凍結乾燥、巻締め及び包装・表示・保管・試験工程からなる。

重要工程は、[redacted]工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の主な変更は、以下のとおりである（それぞれの製法を製法 A、製法 B、申請製法 1 及び申請製法 2 とする）。なお、SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験には申請製法 1 で製造された製剤が使用された。

- 製法 A から製法 B：製造スケール及び充填量の変更
- 製法 B から申請製法 1：製造所、製造スケール及び薬液調製工程の変更
- 申請製法 1 から申請製法 2：製造所の追加、薬液調製工程及び巻締め工程の変更

製法変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性/同質性が確認されている。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ）、浸透圧、pH、純度試験（溶状、SEC、CE-SDS（██████）、cIEF）、水分、エンドトキシン、製剤均一性、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、力価（██████、██████）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は表4のとおりである。

表4 製剤の主要な安定性試験の概略

	ロット数*1	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	5±3°C	40カ月*2	██████、██████ ██████ ゴム栓及 びガラスバイアル
加速試験	3	25±2°C/60±5%RH	6カ月	
苛酷試験	3	40±2°C/75±5%RH	6カ月	
光安定性	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上、25°C		

*1：申請製法1による原薬を用いて申請製法1で製造された製剤、*2：██████カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験及び加速試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

苛酷試験では、██████における██████の増加及び██████における██████の増加傾向が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器として██████、██████ ゴム栓及びガラスバイアルを用い、2～8°Cで保存するとき、40カ月とされた。

2.3 品質の管理戦略

以下の検討等により、工程パラメータの管理、工程内管理試験、並びに規格及び試験方法の組合せによる本薬の品質特性の管理方法が策定された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.2 及び 2.1.5.3 参照）。

• CQA の特定：

本薬の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

原薬の CQA：一次配列、性状、含量、力価（██████、██████、██████、██████）、浸透圧、添加剤、pH、バイオバーデン、エンドトキシン、マイコプラズマ、外来性ウイルス汚染、目的物質の純度、遊離チオールを含むジスルフィドスクランブル、██████、██████、酸化体、不純物B*、不純物C*、非フコシル化、末端ガラクトース含量、末端 N-アセチル-D-グルコサミン含量、末端マンノース含量、末端シアル化、糖化体、不純物G*、不純物H*、不純物F*、HCP、DNA 含量

製剤の CQA：一次配列、性状、含量、力価（██████、██████、██████、██████）、浸透圧、添加剤、pH、水分、不溶性微粒子、容器施栓系の完全性、バイオバーデン、エンドトキシン、マイコプラズマ、外来性ウイルス汚染、無菌性、目的物質の純度、遊離チオールを含むジスルフィドスクランブル、██████、██████、酸化体、不純物B*、不純物C*、非フコシル化、末端ガラクトース含量、末端 N-アセチル-D-グルコサミン含量、末端マンノース含量、末端シアル化、糖化体

• 工程の特性解析：

工程のリスクアセスメント及び特性解析試験により、工程パラメータの操作範囲の検討、並びに CQA 及び工程性能に影響を及ぼす工程パラメータが特定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 新添加剤について

製剤には、静脈内投与における使用前例量を超える新添加剤であるリン酸が含有されている。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、製剤に使用するリン酸は医薬品添加物規格適合品であり、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

2.R.1.2 安全性について

機構は、リン酸について、提出された資料から、申請された製剤の使用量及び投与経路において、安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 CLDN18.2 に対する結合性 (CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-2、4.2.1.1-3)

ヒト CLDN18.2 又はヒト CLDN18.1¹⁾ を発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株、ヒト CLDN18.2 を発現させたチャイニーズハムスター卵巣由来 CHO-K1 細胞株、CLDN18.2 を内在性に発現するヒト胃癌由来 KATO-III 及び NUGC-4 細胞株、並びに CLDN18.2 及び CLDN18.1 を発現していないヒト乳癌由来 SK-BR-3 細胞株に対する本薬の結合がフローサイトメトリー法により検討された。その結果、ヒト CLDN18.2 を発現している細胞株 (HEK293、CHO-K1、KATO-III 及び NUGC-4 細胞株) に対する本薬の結合が認められた。一方、ヒト CLDN18.1 を発現させた HEK293 細胞株及び CLDN18.2 及び CLDN18.1 を発現していない SK-BR-3 細胞株に対する本薬の結合は認められなかった。

ヒト、マウス又はカニクイザル CLDN18.2 を発現させた HEK293 細胞株、並びに CLDN18.2 を内在性に発現する KATO-III 及び NUGC-4 細胞株を用いて、本薬の CLDN18.2 に対する結合親和性がフローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬の K_D 値は表 5 のとおりであった。

表 5 CLDN18.2 に対する本薬の結合親和性

細胞株	動物種	n	K_D 値 (nmol/L)
KATO-III	ヒト	2	9.93、12.1
NUGC-4		2	17.6、17.0
HEK293		9	2.90±0.863
	マウス	2	2.60、2.22
	カニクイザル	3	2.73±1.48

平均値±標準偏差、n=2 の場合は個別値

¹⁾ CLDN18.2 と 91% の配列相同性を有するクローディンファミリータンパク

ヒト CLDN18.2 に対する本薬の結合部位が、変異型 CLDN18.2²⁾ を発現させたヒト胎児腎臓由来 FreeStyle 293F 細胞株を用いて、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、CLDN18.2 の細胞外ドメイン 1 に含まれる 12 のアミノ酸 (30、42、43、45、48、49、50、53、56、60、62 及び 63 番目) が本薬との結合に重要であることが示唆された。

NUGC-4 細胞株及び KATO-III を用いて、抗悪性腫瘍剤 (EOF 又は FLO) 処理 96 時間後の本薬の結合量が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、抗悪性腫瘍剤処理により、本薬の結合量が増加した。

3.1.2 ADCC 活性 (CTD 4.2.1.1-1)

健康成人由来 PBMC をエフェクター細胞として、ルシフェラーゼ遺伝子を導入した NUGC-4、KATO-III 及び SK-BR-3 細胞株に対する本薬の ADCC 活性が、ルシフェラーゼ活性を指標に検討された。その結果、NUGC-4 及び KATO-III 細胞株に対する本薬の EC₅₀ 値 (平均値±標準偏差、n=10) は、それぞれ 250.4±128.8 及び 105.4±84.09 ng/mL であった。一方、CLDN18.2 を発現していない SK-BR-3 細胞株に対する本薬の ADCC 活性は認められなかった。

健康成人由来 PBMC をエフェクター細胞として、ルシフェラーゼ遺伝子を導入した NUGC-4 及び KATO-III 細胞株を用いて、本薬の ADCC 活性に対する抗悪性腫瘍剤 (OF、EOF 又は FLO) 処理³⁾ の影響が、ルシフェラーゼ活性を指標に検討された。その結果、本薬の EC₅₀ 値は表 6 のとおりであった。

表 6 抗悪性腫瘍剤処理後の本薬の ADCC 活性

細胞株	抗悪性腫瘍剤	n	EC ₅₀ 値 (ng/mL)
NUGC-4	—	8	668±403
	OF	9	180±166
	EOF	7	204±202
	FLO	9	164±111
KATO-III	—	9	1,231±1,390
	OF	4	420±458
	EOF	6	219±129
	FLO	8	118±141

平均値±標準偏差、—：該当なし

3.1.3 CDC 活性 (CTD 4.2.1.1-1)

ヒト血清存在下で、ルシフェラーゼ遺伝子を導入し、ヒト CLDN18.1 又は CLDN18.2 を発現させた CHO-K1 細胞株に対する本薬の CDC 活性が、ルシフェラーゼ活性を指標に検討された。その結果、ヒト CLDN18.2 を発現させた CHO-K1 細胞株に対する本薬の EC₅₀ 値 (n=1) は、178 ng/mL であった。一方、ヒト CLDN18.1 を発現させた CHO-K1 細胞株に対する本薬の CDC 活性は認められなかった。

ヒト血清存在下で、ルシフェラーゼ遺伝子を導入した NUGC-4 及び KATO-III 細胞株に対する本薬の CDC 活性が、ルシフェラーゼ活性を指標に検討された。その結果、本薬の EC₅₀ 値 (平均値±標準偏差、n=9) は、それぞれ 29.8±6.57 及び 31.2±6.32 µg/mL であった。

²⁾ ヒト CLDN18.2 の細胞外ドメインに含まれる 87 のアミノ酸残基をアラニン又はグリシンに点変異させた変異型 CLDN18.2

³⁾ NUGC-4 及び KATO-III 細胞株は、各抗悪性腫瘍剤によりそれぞれ 96 及び 120 時間処理された。

ヒト血清存在下で、ルシフェラーゼ遺伝子を導入した NUGC-4 及び KATO-III 細胞株を用いて、本薬の CDC 活性に対する抗悪性腫瘍剤 (OF 又は EOF) 処理⁴⁾ の影響が、ルシフェラーゼ活性を指標に検討された。その結果、本薬の EC₅₀ 値は表 7 のとおりであった。

表 7 抗悪性腫瘍剤処理後の本薬の CDC 活性

細胞株	抗悪性腫瘍剤	EC ₅₀ 値 (µg/mL)
NUGC-4	—	78.7
	OF	19.9
	EOF	17.4
KATO-III	—	40.8
	OF	28.4
	EOF	19.1

n=1 (個別値)、—: 該当なし

3.1.4 免疫系に対する作用 (CTD 4.2.1.1-4、4.2.1.1-5)

マウス CLDN18.2 を発現させたマウス胃癌由来 CLS-103 細胞株を皮下移植したマウス (10 例/群) を用いて、本薬、EOF 及び本薬/EOF による腫瘍組織への免疫細胞の浸潤に対する影響が検討された。移植後 4 日目から、EOF⁵⁾ は週 1 回 2 週間腹腔内投与、本薬 200 µg は週 2 回 3 週間静脈内又は腹腔内投与され、移植後 18 日目に腫瘍組織への免疫細胞の浸潤がフローサイトメトリー法により検討された。その結果、対照 (リン酸緩衝生理食塩水) 群、本薬群及び EOF 群と比較して、本薬/EOF 群で CD8 陽性 T 細胞の浸潤増加が認められた。

マウス CLDN18.2 を発現させた CLS-103 細胞株を皮下移植したマウス (14 又は 15 例/群) を用いて、本薬、OF 及び本薬/OF による腫瘍組織への免疫細胞の浸潤に対する影響が検討された。移植後 2 日目から、本薬 800 µg 及び OF⁶⁾ が週 2 回 2 週間腹腔内投与され、移植後 16 日目に腫瘍組織への免疫細胞の浸潤がフローサイトメトリー法により検討された。その結果、対照 (リン酸緩衝生理食塩水) 群と比較して、本薬/OF 群で統計学的に有意な CD8 陽性 T 細胞の浸潤が認められた (p<0.05、Mann-Whitney U 検定)。

3.1.5 胃癌由来細胞株に対する増殖抑制作用 (CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-4、4.2.1.1-5)

CLDN18.2、EGFR 及び HER2 を内在性に発現する NUGC-4 細胞株を皮下移植したヌードマウス (8 又は 9 例/群) を用いて、本薬、セツキシマブ及びトラスツズマブの腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後 6 日目から、本薬、セツキシマブ又はトラスツズマブ 200 µg が静脈内投与及び腹腔内投与各 1 回の週 2 回 15 日間反復投与され、移植後 21 日目に腫瘍体積が算出された。その結果、対照 (アイソタイプ抗体又は生理食塩水) 群、セツキシマブ群及びトラスツズマブ群と比較して、本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (図 1)。

⁴⁾ NUGC-4 及び KATO-III 細胞株は、抗悪性腫瘍剤によりそれぞれ 72 及び 48 時間処理された。

⁵⁾ エピルビシン 1.25 mg/kg、L-OHP 3.25 mg/kg 及び 5-FU 56.25 mg/kg

⁶⁾ L-OHP 1 mg/kg 及び 5-FU 30 mg/kg

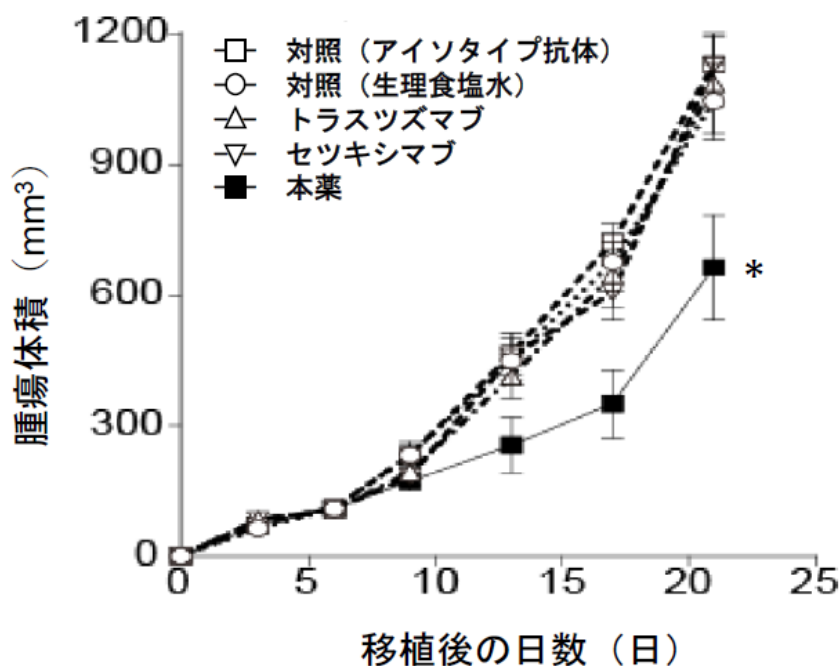


図1 NUGC-4細胞株を皮下移植したヌードマウスにおける本薬等の腫瘍増殖抑制作用
n=8 又は 9、平均値±標準誤差、*：対照、セツキシマブ及びトラスツズマブ群に対して $p < 0.05$
(一元配置分散分析及び Tukey の多重比較検定)

マウス CLDN18.2 を発現させた CLS-103 細胞株を皮下移植したマウス (10 例/群) を用いて、本薬、EOF 及び本薬/EOF による腫瘍増殖抑制作用が検討された。EOF⁵⁾ は移植後 3 日目から週 1 回 4 週間腹腔内投与、本薬 800 μg は移植後 4 日目から週 1 回 9 週間静脈内投与され、移植後 17 日目に腫瘍体積が算出された。その結果、①本薬群及び②EOF 群と比較して、本薬/EOF 群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (それぞれ① $p < 0.01$ 及び② $p < 0.05$ 、Kruskall-Wallis 検定及び Dunn の多重比較検定)。

マウス CLDN18.2 を発現させた CLS-103 細胞株を皮下移植したマウス (15 例/群) を用いて、本薬、OF 及び本薬/OF による腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後 2 日目から、本薬 800 μg 及び OF⁶⁾ が週 2 回 2 週間腹腔内投与され、移植後 16 日目に腫瘍体積が算出された。その結果、①本薬群及び②OF 群と比較して、本薬/OF 群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (それぞれ① $p < 0.05$ 及び② $p < 0.01$ 、Student's t 検定)。

3.2 安全性薬理試験

3.2.1 中枢神経系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-1)

マウス (8 例/群) に本薬 10、30 又は 100 mg/kg が単回静脈内投与され、中枢神経系に対する影響が、Irwin 法により検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.2.2 心血管系及び呼吸系に及ぼす影響

カンクイザル (6 例/群) を用いた 4 週間反復投与毒性試験 (5.2 参照) において、本薬 10、30 又は 100 mg/kg を第 1、8、15、22 及び 29 日に静脈内投与した際の、血圧、心拍数、心電図、呼吸数等に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び CLDN18.2 陽性の胃癌に対する有効性について、以下のように説明している。

CLDN18.2 は、正常な胃粘膜の上皮細胞に発現しており、隣り合う細胞を密着させ、細胞の極性の維持に関わるタイトジャンクションの形成に寄与していることが報告されている (Gene 2011; 481: 83-92、Mol Cell Biol 2001; 21: 7380-90)。また、胃癌等の腫瘍組織においても CLDN18.2 は発現しており (Clin Cancer Res 2008; 14: 7624-34)、悪性形質転換の過程において CLDN18.2 の発現は維持されるが、細胞の極性の変化等により、腫瘍組織では腫瘍細胞の細胞膜上に CLDN18.2 が露出した状態になると考えられている (Biomark Res. 2022; 10: 38)。

本薬は、ヒト CLDN18.2 に対するキメラ型モノクローナル抗体であり、腫瘍細胞の細胞膜上に発現している CLDN18.2 に結合し (3.1.1 参照)、ADCC 活性及び CDC 活性を誘導すること (3.1.2 及び 3.1.3 参照) により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる。

上記の作用機序に加え、本薬が CLDN18.2 を発現するヒト胃癌由来細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて腫瘍増殖抑制作用を示したこと (3.1.5 参照) を考慮すると、CLDN18.2 陽性の胃癌に対する本薬の有効性は期待できると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

動物における本薬の PK は、マウス、サル等において検討された。

①マウス及び②サル血清中の本薬の定量は、①ELISA 法及び ECL 法、並びに②ECL 法及びフローサイトメトリー免疫測定法により行われた (定量下限⁷⁾ : ①10 及び 2 µg/mL、並びに②2 及び 14 µg/mL)。また、マウス及びサル血清中の抗ゾルベツキシマブ抗体の検出は、いずれも ELISA 法及び ECL 法により行われた。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

雄性サルに本薬 10 mg/kg を単回静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された。本薬の C_{max}、AUC_{inf}、t_{1/2}、CL 及び V_{ss} (平均値±標準偏差) は、それぞれ 226±10 µg/mL、1,470±100 µg·day/mL、9.29±3.91 day、6.84±0.52 mL/day/kg 及び 82.1±15.3 mL/kg であった⁸⁾。

なお、抗ゾルベツキシマブ抗体は 3/5 例で検出された。

⁷⁾ ①マウスを用いた 13 週間反復静脈内投与試験における定量下限 : 10 µg/mL、マウスを用いた胚・胎児発生に関する試験における定量下限 : 2 µg/mL、②サルを用いた単回静脈内投与試験における定量下限 : 2 µg/mL、サルを用いた 4 週間反復静脈内投与試験における定量下限 : 14 µg/mL

⁸⁾ 社で製造されたゾルベツキシマブ原薬投与時の PK パラメータ。社で製造されたゾルベツキシマブ原薬投与時の本薬の C_{max}、AUC_{inf}、t_{1/2}、CL 及び V_{ss} (平均値±標準偏差) は、それぞれ 287±36 µg/mL、1,590±310 µg·day/mL、9.35±4.78 day、6.45±1.18 mL/day/kg 及び 71.9±16.4 mL/kg であり、抗ゾルベツキシマブ抗体は 3/5 例で検出された。

4.1.2 反復投与

雌雄マウスに本薬 100、200 又は 300 mg/kg を QW で 13 週間反復静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された (表 8)。本薬の曝露量に明確な性差は認められなかった。また、本薬の曝露量は、検討された用量範囲において概ね用量に比例して増加した。

なお、抗ゾルベツキシマブ抗体は、いずれの個体においても検出されなかった。

表 8 本薬の PK パラメータ* (雌雄マウス、13 週間反復静脈内投与)

投与日 (日)	投与量 (mg/kg)	性別	C _{max} (µg/mL)	AUC _{168h} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
1	100	雄	2,140	85,800	123
		雌	1,930	84,200	184
	200	雄	3,620	136,000	102
		雌	4,310	141,000	123
	300	雄	9,450	233,000	68.3
		雌	9,890	231,000	87.6
92	100	雄	2,600	104,000	306
		雌	2,300	106,000	256
	200	雄	5,000	157,000	275
		雌	4,960	159,000	226
	300	雄	8,460	224,000	156
		雌	8,060	221,000	244

*: PK パラメータは各測定時点の血清中本薬濃度の平均値 (n=3) に基づき算出された

4.2 分布

申請者は、本薬の組織分布について、以下のように説明している。

サルを用いた単回静脈内投与試験における本薬の分布容積 (4.1.1 参照)、サルの血漿量 (44.8 mL/kg) 及び細胞外水分量 (208 mL/kg) (Pharm Res 1993; 10: 1093-5) を考慮すると、本薬の組織移行性は低く、主に血漿を含む細胞外液中に分布すると考えられる。

また、マウスを用いた胚・胎児発生に関する試験において、妊娠マウスに本薬①100 又は②300 mg/kg を妊娠 6 及び 11 日目に静脈内投与し、本薬の胎盤通過性及び胎児移行性を検討した結果、妊娠 11 日目の投与 168 時間後における母動物に対する胎児中の血清中本薬濃度比は、それぞれ①11.2 及び②8.48 であったことから、本薬は胎盤を通過し、胎児へ移行すると考える。

4.3 代謝及び排泄

申請者は、本薬の代謝及び排泄について、以下のように説明している。

本薬は抗体医薬品であり、タンパク分解経路等を介して消失すると考える。

また、本薬の乳汁中への移行について、ヒト IgG は乳汁中に排泄される旨が報告されていること (Acta Paediatr. 1992; 81: 113-8 等) から、ヒト IgG1 の定常領域を有する本薬についても乳汁中に排泄される可能性がある。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬について、ヒト、マウス及びカニクイザルの CLDN18.2 に対して同程度の結合が認められたこと (3.1.1 参照) から、マウス及びカニクイザルを用いた単回及び反復投与毒性試験並びにマウスを用いた生殖発生毒性試験が実施された。

5.1 単回投与毒性試験

マウス及びカニクイザルを用いた単回静脈内投与毒性試験が実施され (表 9)、いずれの動物種においても急性毒性は認められなかった。また、マウスを用いた 2 週間反復静脈内投与予備試験において、最高用量 (400 mg/kg) まで急性毒性は認められなかった。

以上より、静脈内投与における概略の致死量は、マウスで 400 mg/kg 超、カニクイザルで 150 mg/kg 超と判断された。

表 9 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌マウス (NMRI)	静脈内	0* ¹ 、1、10、50、100	なし	>100	4.2.3.1-1
雌マウス (NMRI)	静脈内	0* ¹ 、30、100	なし	>100	4.2.3.1-2
雌雄カニクイザル	静脈内	50、150* ²	なし	>150	4.2.3.1-3

*1: アルギニン含有リン酸緩衝生理食塩液、*2: 50 mg/kg 投与 17 日後、同一個体に 150 mg/kg 漸増投与

5.2 反復投与毒性試験

マウスを用いた 13 週間反復投与毒性試験及びカニクイザルを用いた 4 週間反復投与毒性試験が実施された (表 10)。マウスで認められた胃底部胃底腺拡張及び粘膜肥厚について、胃粘膜傷害を示唆する病理組織学的変化を伴わないこと、カニクイザルで認められた嘔吐について、用量相関性が認められず、発現頻度が低いこと等から、いずれも毒性学的意義は低いと判断された。無毒性量は、マウスで 300 mg/kg/週、カニクイザルで 100 mg/kg/週と判断された。マウスを用いた 13 週間反復投与毒性試験における無毒性量での本薬の曝露量 (AUC_{168h}) は 232,743 (雄) 及び 230,768 (雌) µg・h/mL であり、臨床曝露量⁹⁾ と比較していずれも 8.5 倍であった。カニクイザルを用いた 4 週間反復投与毒性試験における無毒性量での本薬の曝露量 (AUC_{168h}) は 232,000 (雄) 及び 202,000 (雌) µg・h/mL であり、臨床曝露量⁹⁾ と比較して 8.5 倍及び 7.4 倍であった。

表 10 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/週)	主な所見	無毒性量	添付資料 CTD
雌雄マウス (NMRI)	静脈内	13 週間 (QW)	0*、100、200、300	≥200 : 胃底部胃底腺拡張・粘膜肥厚	300	4.2.3.2-3
雌雄カニクイザル	静脈内	4 週間 (QW)	0*、10、30、100	10、30 : 嘔吐	100	4.2.3.2-4

*: 200 mmol/L アルギニン含有リン酸溶液 (pH 7.4)

⁹⁾ PPK 解析 (6.2.5 参照) に基づき推定された、日本人の胃癌患者に本薬 800/600 mg/m² Q3W 投与した際の本薬の AUC_{21d} (81,840 µg・h/mL)

5.3 遺伝毒性試験

本薬は抗体医薬品であり、DNA 及び他の染色体成分に直接相互作用するとは考えられないことから、遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

本薬は進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

マウスを用いた 13 週間反復投与毒性試験及びカニクイザルを用いた 4 週間反復投与毒性試験において、雌雄生殖器に対する影響は認められなかった。

マウスを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施された（表 11）。胚・胎児に影響は認められず、無毒性量は 300 mg/kg と判断された。当該用量での曝露量（AUC_{120h}）は 147,000 µg・h/mL であり、臨床曝露量⁹⁾と比較して 1.8 倍であった。

表 11 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量	添付資料 CTD
胚・胎児発生に関する試験	雌マウス (NMRI)	静脈内	妊娠 6 日及び 11 日	0*、100、300	母動物：なし 胚・胎児：なし	母動物（一般毒性）：300 胚・胎児：300	4.2.3.5.2-3

*：0.02%ポリソルベート 80 溶液

5.6 その他の毒性試験

5.6.1 組織交差反応性試験

ヒト正常組織を用いた組織交差反応性試験が実施された（表 12）。胃粘膜上皮の細胞膜に本薬の結合が認められた。その他の組織について、クッパー細胞、膵臓導管上皮、表皮及び脾臓赤脾髄の細胞質に陽性反応が認められたが、本薬が到達しない細胞内の陽性反応であることから毒性学的意義は低い、と申請者は説明している。

表 12 組織交差反応性試験

試験系	試験方法	陽性組織	添付資料 CTD
ヒト正常組織	ヒトホルマリン固定凍結標本並びに FITC で標識した本薬 (2, 5 及び 10 µg/mL) を用いて組織結合性を評価	胃粘膜上皮細胞膜、クッパー細胞・膵臓導管上皮・表皮・脾臓赤脾髄の細胞質	4.2.3.7.7-5

5.6.2 嘔吐に関する毒性発現機序検討試験

本薬の臨床試験において認められた嘔吐の機序を検討することを目的として、フェレットを用いた毒性発現機序検討試験が実施された（表 13）。本薬投与による嘔吐は胃粘膜傷害性と関連し、ホスアプレピタント単独又はホスアプレピタントと他の制吐剤の併用投与により軽減される可能性が示唆された、と申請者は説明している。

表 13 毒性の発現機序に関する試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雄フェレット	本薬 1 mg/kg を単回静脈内投与し、 <ul style="list-style-type: none"> 投与 6 時間後まで嘔吐回数を評価 投与 15 分後又は初回嘔吐発現直後、投与 6 時間後、投与 2 週間後の胃の病理組織学的検査を実施 	嘔吐回数： 投与 1 時間後まで嘔吐が高頻度で認められ、6 時間後までに回数は減少した。 病理組織学的検査： 投与 15 分後又は初回嘔吐直後：胃底腺・幽門腺粘膜の表層粘膜細胞剥離・粘膜下炎症 投与 6 時間後：胃底腺・幽門腺粘膜の上皮欠失・変性・壊死・再生、固有層炎症細胞浸潤、粘膜萎縮、粘膜下炎症 投与 2 週間後：幽門部鉍質沈着	4.2.3.7.3-4
雄フェレット	制吐剤（デキサメタゾン、オンダンセトロン、ホスアプレピタント若しくはオランザピンのいずれか、又はすべての薬剤の併用）を単回投与*した後、本薬 1 mg/kg を単回静脈内投与し、 <ul style="list-style-type: none"> 投与 6 時間後までの嘔吐回数を評価 胃の病理組織学的検査を実施 	嘔吐回数： デキサメタゾン、オンダンセトロン又はホスアプレピタント単独投与及びすべての制吐剤の併用投与により嘔吐回数が抑制された。 病理組織学的検査： 制吐剤投与による胃粘膜傷害の軽減は認められなかった。	4.2.3.7.3-5
雄フェレット	制吐剤（デキサメタゾン、オンダンセトロン、ホスアプレピタント若しくはオランザピンのいずれかの薬剤、又はオンダンセトロンとホスアプレピタントの併用）を単回投与*した後、本薬 1 mg/kg を単回静脈内投与し、 <ul style="list-style-type: none"> 6 時間後までの嘔吐回数を評価 胃の病理組織学的検査を実施 	嘔吐回数： ホスアプレピタント単独投与及びオンダンセトロンとホスアプレピタントの併用投与により嘔吐回数が抑制された。 病理組織学的検査： デキサメタゾン単独投与及びオンダンセトロンとホスアプレピタントの併用投与により胃粘膜傷害性の軽減傾向が認められた。	4.2.3.7.3-6

*：デキサメタゾン 20 mg/kg、オンダンセトロン 3 mg/kg 及びホスアプレピタント 3 mg/kg は単回静脈内投与、オランザピン 0.03 mg/kg は単回筋肉内投与された。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本項及び「7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略」の項において 800/600 mg/m² Q3W 投与及び 800/400 mg/m² Q2W 投与と表記した本薬の用法・用量は、表 14 のとおりである。

表 14 本薬の用法・用量

表記	本薬の用法・用量
800/600 mg/m ² Q3W 投与	初回は 800 mg/m ² （体表面積）を、2 回目以降は 600 mg/m ² （体表面積）を 3 週間間隔で点滴静注する
800/400 mg/m ² Q2W 投与	初回は 800 mg/m ² （体表面積）を、2 回目以降は 400 mg/m ² （体表面積）を 2 週間間隔で点滴静注する

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ヒト血清中の本薬の定量は ELISA 法（定量下限¹⁰⁾ : 1.00 µg/mL) 及び ECL 法（定量下限¹¹⁾ : 1.00 及び 5.00 µg/mL) により行われた。また、ヒト血清中の抗ゾルベツキシマブ抗体の検出は ELISA 法¹²⁾ 及び ECL 法¹³⁾ により行われた。

6.2 臨床薬理試験

胃癌患者における本薬の PK は、本薬単独投与時及び FOLFOX 又はペムブロリズマブとの併用投与時について検討された。

6.2.1 国内試験

6.2.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-3 : 0104 試験<2018 年 6 月~2020 年 6 月>)

CLDN18.2 陽性の進行胃癌患者 18 例 (PK 解析対象は 18 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、安全性パート A 及び拡大パートでは本薬 800/600 mg/m²、安全性パート B では本薬 1,000 mg/m² を Q3W で静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 15 のとおりであった。

表 15 本薬の PK パラメータ

用法・用量	測定日 (日)	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{*1} (day)	AUC _{21d} (µg·day/mL)	t _{1/2} (day)
800/600 mg/m ² Q3W 投与	1	15	482±113	0.211 (0.138, 0.349)	2,390±639 ^{*2}	8.82±3.81
	43	10	391±75.8	0.236 (0.106, 0.284)	2,110±1,010 ^{*3}	—
1000 mg/m ² Q3W 投与	1	3	805±166	0.292 (0.203, 0.294)	2,360±296	7.16±2.35
	43	1	800	0.266	—	—

平均値±標準偏差 (1 例の場合は個別値)、*1: 中央値 (最小値, 最大値)、*2: 13 例、*3: 7 例、—: 算出せず

6.2.2 国際共同試験

6.2.2.1 国際共同第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 0103 試験<2018 年 8 月~実施中 [データカットオフ日: 2021 年 5 月 3 日] >)

CLDN18.2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者 54 例 (PK 解析対象は 54 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、コホート 1 では本薬 800/600 mg/m² Q3W 投与、コホート 2 では FOLFOX との併用で本薬 800/600 mg/m² Q3W 投与¹⁴⁾、コホート 3 ではペムブロリズマブとの併用で本薬 800/600 mg/m² Q3W 投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 16 のとおりであった。

¹⁰⁾ 001 試験及び 02 試験における定量下限

¹¹⁾ 03 試験における定量下限: 1.00 µg/mL、0103 試験、0104 試験、0105 試験、SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験における定量下限: 5.00 µg/mL

¹²⁾ 001 試験、02 試験及び 04 試験で使用された。

¹³⁾ 0103 試験、0104 試験、0105 試験、02 試験、03 試験、SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験で使用された。

¹⁴⁾ 3 週間を 1 サイクルとして、サイクル 1 のみ本薬を第 3 日目に投与

表 16 本薬の PK パラメータ

	測定日 (日)	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{*1} (day)	AUC _{21d} (µg·day/mL)	t _{1/2} (day)
本薬単独	1	30	448±135 ^{*2}	0.174 (0.0889, 0.355) ^{*2}	2,210±842 ^{*2}	8.72±4.23 ^{*2}
	43	12	362±79.3	0.120 (0.0868, 0.247)	2,740±1,320 ^{*3}	—
本薬/FOLFOX	3	21	477±82.3 ^{*4}	0.150 (0.0382, 0.292) ^{*5}	1,900±746 ^{*6}	5.44±1.82 ^{*4}
	43	21	369±50.6 ^{*7}	0.183 (0.106, 0.872) ^{*5}	2,400±1,010 ^{*8}	—
本薬/ペムプロリズマブ	1	3	433±88.9	0.160 (0.151, 0.186)	2,930±652	10.0±4.22

平均値±標準偏差、*1：中央値（最小値、最大値）、*2：23例、*3：11例、*4：16例、*5：18例、*6：15例、*7：17例、*8：14例、—：算出せず

6.2.3 海外試験

6.2.3.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-1：001 試験<2009年7月~2010年5月>)

CLDN18.2 陽性の進行胃癌患者等 15 例 (PK 解析対象は 15 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 33~1,000 mg/m² を単回静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 17 のとおりであった。本薬の曝露量は、検討された用量範囲において概ね用量に比例して増加した。

表 17 本薬の PK パラメータ

用量 (mg/m ²)	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} [*] (day)	AUC _{21d} (µg·day/mL)	t _{1/2} (day)
33	3	15.1±0.273	0.0826 (0.0792, 0.201)	111±24.6	14.0±0.728
100	3	58.7±17.3	0.106 (0.101, 0.418)	392±58.9	18.9±8.00
300	3	170±5.95	0.125 (0.0833, 0.208)	1,220±311	21.7±11.5
600	3	331±36.7	0.211 (0.0833, 1.10)	1,750±767	14.1±7.76
1,000	3	517±77.3	0.208 (0.0979, 0.232)	3,480±372	13.1±3.95

平均値±標準偏差、*：中央値（最小値、最大値）

6.2.3.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-4：0105 試験<2019年10月~2021年1月>)

CLDN18.2 陽性の進行胃癌患者 13 例 (PK 解析対象は 12 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 800/600 mg/m² Q3W 投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 18 のとおりであった。

表 18 本薬の PK パラメータ

測定日 (日)	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{*1} (day)	AUC _{21d} (µg·day/mL)	t _{1/2} (day)
1	12	372±61.1	0.220 (0.142, 0.347)	2,280±559 ^{*2}	7.87±5.17 ^{*3}
43	2	359, 484	0.347, 1.14	3,890, 5,510	—

平均値±標準偏差 (2例の場合は個別値)、*1：中央値（最小値、最大値）、*2：7例、*3：11例、—：算出せず

6.2.4 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

国内第 I 相試験 (0104 試験) 及び国際共同第 II 相試験 (0103 試験) において、心電図測定時点の血清中本薬濃度が測定可能であった 44 例のデータに基づき、血清中本薬濃度と ΔQTcF との関連について、線形混合効果モデルを用いて検討された。その結果、血清中本薬濃度と ΔQTcF との間に関連が認められたものの、本薬 800/600 mg/m² Q3W 投与時及び本薬 1,000 mg/m² Q3W 投与時の C_{max} (幾何平均値：それぞれ 446 及び 792 µg/mL) における、ΔQTcF の片側 95%CI の上限はそれぞれ 9.38 及び 17.9 ms と推定された。

申請者は、以上の結果及び臨床試験における有害事象の発現状況（7.3.3 及び 7.3.4 参照）を考慮すると、本薬を申請用法・用量で投与した際に QT/QTc 間隔が延長する可能性は低い旨を説明している。

6.2.5 PPK 解析

国内試験（0104 試験）、国際共同試験（0103 試験、SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験）並びに海外試験（001 試験、0105 試験、02 試験及び 03 試験）で得られた本薬の PK データ（714 例、5,066 測定時点）に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.5.0）。なお、本薬の PK は、0 次吸収及び 1 次消失を伴う線形 2 コンパートメントモデルにより記述された。

本薬の CL、V1 及び V2 に対する共変量として、体表面積、性別、年齢、人種、アルブミン、血清クレアチニン、CrCL、総ビリルビン、AST、ALT、ヘモグロビン、総腫瘍径、ECOG PS、胃切除歴の有無、測定可能病変の有無、腹膜播種の有無、原発部位（胃又は食道胃接合部）、肝機能障害¹⁵⁾、腎機能障害¹⁶⁾ 及び併用薬、Q に対する共変量として、体表面積が検討された。その結果、本薬の①CL、②V1、③V2 及び④Q に対する有意な共変量として、それぞれ①体表面積、性別、アルブミン及び胃切除歴の有無、②体表面積、③体表面積及び胃切除歴の有無並びに④体表面積が選択された。選択された共変量による本薬の曝露量の変動範囲について、胃切除歴のない患者に対する胃切除歴のある患者における本薬の C_{min} の幾何平均値の比は 1.41～1.81 であったものの、胃切除歴の有無による AUC 及び C_{max} の変動範囲、並びに体表面積、性別及びアルブミンによる曝露量の変動範囲は概ね 0.80～1.25 の範囲内¹⁷⁾と予測された。

申請者は、以上の結果及び国際共同第Ⅲ相試験（SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験）において胃切除歴の有無によらず本薬の有効性が認められたことを踏まえ、上記の共変量が本薬の PK に臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低い旨を説明している。

6.2.6 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.6.1 曝露量と有効性との関連

03 試験、SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験の結果に基づき、本薬の曝露量¹⁸⁾（全投与期間における C_{avg}、初回投与後の C_{min}、最終投与後の C_{min}、最終投与後の AUC_{21d} 等）と有効性（PFS、OS 等）との関連について検討された。その結果、本薬の曝露量の増加に伴い、PFS 及び OS が延長する傾向が認められた。

6.2.6.2 曝露量と安全性との関連

03 試験、SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験の結果に基づき、本薬の曝露量及び投与速度¹⁸⁾ と有害事象との関連について検討された。その結果、本薬の①初回投与後の C_{max}、②最終投与後の C_{max}、③最終投与後の AUC_{21d}、④投与開始から有害事象発現までの C_{avg} 及び⑤初回投与時の投与速度の増加に伴い、それぞれ①Grade 3 以上の悪心及び嘔吐、Grade 2 以上の悪心及び嘔吐、注入に伴う反応等、②Grade 3 以

¹⁵⁾ NCI-ODWG 基準に基づき分類された。

¹⁶⁾ CrCL (mL/min) が 90 以上では正常、60 以上 90 未満では軽度、30 以上 60 未満では中等度、30 未満では重度の腎機能障害と分類された。

¹⁷⁾ 体表面積及びアルブミン：中央値の患者に対する 5 及び 95 パーセンタイル値の患者における本薬の曝露量の幾何平均値の比、性別：男性患者に対する女性患者における本薬の曝露量の幾何平均値の比

¹⁸⁾ PPK 解析（6.2.5 参照）により推定された。

上の悪心及び嘔吐、Grade 2 以上の悪心及び嘔吐等、③Grade 2 以上の悪心及び嘔吐、Grade 3 以上の好中球減少症等、④過敏症反応等、⑤注入に伴う反応の発現率が増加する傾向が認められた。

6.2.7 腎機能及び肝機能の低下が本薬の PK に及ぼす影響

腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者を対象に、本薬の PK を検討する臨床試験は実施されていない。申請者は、以下の点を考慮すると、腎機能及び肝機能の低下が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低い旨を説明している。

- 本薬は抗体医薬品であり、タンパク分解経路等を介して消失すると考えること
- PPK 解析 (6.2.5 参照) により、腎機能及び肝機能の程度別に本薬 800/600 mg/m² Q3W 投与時の定常状態における本薬の曝露量を推定した結果は下記のとおりであったこと
 - 腎機能が正常な患者 (306 例) に対する①軽度及び②中等度の腎機能障害¹⁶⁾を有する患者 (それぞれ 298 及び 109 例) における C_{max} 及び AUC_{21d} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①1.05 [1.03, 1.07] 及び 1.08 [1.05, 1.11] 並びに②1.11 [1.08, 1.14] 及び 1.14 [1.10, 1.18] であった。
 - 肝機能が正常な患者 (602 例) に対する①軽度及び②中等度の肝機能障害¹⁵⁾を有する患者 (それぞれ 108 及び 4 例) における C_{max} 及び AUC_{21d} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①0.989 [0.966, 1.01] 及び 0.956 [0.924, 0.989] 並びに②1.06 [0.941, 1.18] 及び 1.04 [0.879, 1.22] であった。

6.2.8 PK の国内外差

申請者は、国内第 I 相試験 (0104 試験) の安全性パート A 及び拡大パートと、中国人患者を対象とした海外第 I 相試験 (0105 試験) 及び外国人患者 (白人及びアジア人を含む) を対象とした国際共同第 II 相試験 (0103 試験) のコホート 1 との間で、初回及び反復投与時における本薬の C_{max} 及び AUC_{21d} に明確な差異は認められなかったこと (6.2.1.1、6.2.2.1 及び 6.2.3.2 参照) 等から、本薬の PK に明確な国内外差はないと考える旨を説明している。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

6.R.1 PPK モデルを用いたシミュレーションに基づく用法・用量の設定について

本申請では、申請用法・用量として、SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験で用いられた本薬 800/600 mg/m² Q3W 投与に加え、PPK モデルを用いたシミュレーションの結果に基づき、本薬 800/400 mg/m² Q2W 投与が設定されている。申請者は、本薬 800/400 mg/m² Q2W 投与の設定根拠について、以下のように説明している。

SPOTLIGHT 試験において本剤と併用した FOLFOX は Q2W 投与であり、FOLFOX と併用する際の利便性の向上を目的として、PPK モデル (6.2.5 参照) を用いたシミュレーションにより、Q2W 投与とする際の本薬の用量について検討した。PPK モデルを用いたシミュレーションの結果、PPK 解析に含まれた全体集団及び日本人集団における各申請用法・用量での本薬の PK パラメータ (推定値) は、表 19 のとおりであった。

表 19 本薬の PK パラメータ (推定値)

対象 集団	例数	用法・用量*	初回投与後 42 日間			定常状態 42 日間		
			C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC _{21d} ($\mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$)	C _{min} ($\mu\text{g/mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC _{21d} ($\mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$)	C _{min} ($\mu\text{g/mL}$)
全体 集団	714	800/600 mg/m ² Q3W 投与	434±96	2,263±712	61.0±33.4	425±91	3,340±1,246	101±51
		800/400 mg/m ² Q2W 投与	434±96	2,520±777	73.8±39.8	326±74	3,349±1,250	110±54
日本人 集団	73	800/600 mg/m ² Q3W 投与	472±78	2,314±664	60.2±31.1	454±82	3,410±1,158	102±48
		800/400 mg/m ² Q2W 投与	472±78	2,579±726	72.8±36.8	346±69	3,419±1,161	111±50

平均値±標準偏差、*：いずれの用法・用量においても本薬の投与時間は2時間と設定された

下記の点を踏まえると、申請用法・用量間の曝露量の差異が本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低く、併用する化学療法に応じて本薬の用法・用量を選択することは可能と考える。

- 投与期間全体の曝露の情報が考慮されていること等を踏まえ、有効性との関連を検討する際の曝露量の指標に用いた C_{avg} (AUC を投与期間で除した値) について、初回投与後及び定常状態のいずれにおいても本薬 800/600 mg/m² Q3W 投与と本薬 800/400 mg/m² Q2W 投与との間で同程度であったこと
- 本薬投与による悪心及び嘔吐の好発時期等を踏まえ、安全性との関連を検討する際の曝露量の指標に用いた C_{max} について、初回投与後及び定常状態のいずれにおいても本薬 800/600 mg/m² Q3W 投与と比較して本薬 800/400 mg/m² Q2W 投与で高くなる傾向は認められなかったこと
- 上記以外の PK パラメータについても、本薬 800/600 mg/m² Q3W 投与に対する本薬 800/400 mg/m² Q2W 投与の幾何平均値の比は概ね 0.80~1.25 の範囲内であると推定されたこと

機構は、申請者の説明を了承した。臨床試験における本薬の有効性及び安全性を踏まえた用法・用量の適切性については、「7.R.5 用法・用量について」の項において議論する。

6.R.2 抗ゾルベツキシマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について

申請者は、検体中の本薬が抗ゾルベツキシマブ抗体の測定に及ぼす影響について、以下のように説明している。

SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験で主に使用された抗ゾルベツキシマブ抗体の測定法 (6.1 参照) において、測定結果に影響を及ぼさない検体中本薬濃度の上限値は、血清中抗ゾルベツキシマブ抗体濃度に応じて 50~300 $\mu\text{g/mL}$ ¹⁹⁾ であった。上記の 2 試験において抗ゾルベツキシマブ抗体が測定された時点における検体中本薬濃度は、4,548 検体のうち 3,714 検体で上記の上限値以下であったことを考慮すると、検体中の本薬が抗ゾルベツキシマブ抗体の測定に影響を及ぼした可能性は低いと考える。

また、申請者は、抗ゾルベツキシマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について、以下のように説明している。

抗ゾルベツキシマブ抗体の発現状況について、すべての臨床試験で検討された。その結果、SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験で本薬が投与され、抗ゾルベツキシマブ抗体の評価が可能であった患者 (それぞれ 253 及び 226 例) のうち、8 例 (3.2%) 及び 13 例 (5.8%) で抗ゾルベツキシマブ抗体が検出された。

¹⁹⁾ 陽性対照である抗ゾルベツキシマブ抗体 100、250 及び 500 ng/mL に対して、それぞれ 50、200 及び 300 $\mu\text{g/mL}$

SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験における抗ゾルベツキシマブ抗体の有無別の血清中本薬濃度は、表 20 のとおりであり、陽性例と陰性例との間で血清中本薬濃度に明確な差異は認められなかったものの、抗ゾルベツキシマブ抗体が陽性の患者数は限定的であったことを考慮すると、現時点において、抗ゾルベツキシマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について明確に結論付けることは困難であると考える。

表 20 抗ゾルベツキシマブ抗体の有無別の血清中本薬濃度

試験名	測定時点	抗ゾルベツキシマブ抗体陽性例		抗ゾルベツキシマブ抗体陰性例	
		例数*	血清中本薬濃度 (µg/mL)	例数*	血清中本薬濃度 (µg/mL)
SPOTLIGHT	本薬 2 回目投与前	1	BQL	180	41.0±37.1
	本薬 5 回目投与前	3	30.8±53.4	180	71.0±49.7
	本薬 9 回目投与前	2	BQL、90.7	136	98.2±50.6
	本薬 13 回目投与前	2	BQL、100	94	120±64.6
	本薬 17 回目投与前	1	146	56	134±57.1
	最終投与後 30 日	4	24.4±48.8	78	57.7±41.5
	最終投与後 90 日	1	BQL	72	10.4±12.7
GLOW	本薬 2 回目投与前	8	6.31±9.79	204	40.4±31.1
	本薬 5 回目投与前	1	15.9	156	75.8±51.2
	本薬 9 回目投与前	1	57.7	89	102±57.5
	最終投与後 30 日	5	27.9±40.0	57	55.3±48.3
	最終投与後 90 日	1	BQL	43	9.90±11.1

平均値±標準偏差 (1 又は 2 例の場合は個別値)、BQL : 5.00 µg/mL 未満、* : 重複例あり

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承した。ただし、抗ゾルベツキシマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響に関する情報は限られていることから、引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料及び参考資料として、表 21 に示す試験が提出された。

表 21 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概要*1	主な評価項目	
評価	国内	0104 試験	I	CLDN18.2 陽性の進行胃癌患者	①3 ②3 ③12	①③本薬 800/600 mg/m ² を Q3W で静脈内投与 ②本薬 1,000 mg/m ² を Q3W で静脈内投与	忍容性 安全性 PK	
	国際共同	0103 試験	II	①③化学療法歴のある CLDN18.2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者 ②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・再発の胃癌患者	①30 ②21 ③3	①本薬 800/600 mg/m ² を Q3W で静脈内投与 ②FOLFOX との併用で本薬 800/600 mg/m ² を Q3W で静脈内投与*2 ③ペムブロリズマブとの併用で本薬 800/600 mg/m ² を Q3W で静脈内投与	有効性 安全性	
		SPOTLIGHT 試験	III	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・再発の胃癌患者	565 ①283 ②282	FOLFOX との併用で、①本薬 800/600 mg/m ² 又は②プラセボを Q3W で静脈内投与	有効性 安全性	
		GLOW 試験	III	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・再発の胃癌患者	507 ①254 ②253	CAPOX との併用で、①本薬 800/600 mg/m ² 又は②プラセボを Q3W で静脈内投与	有効性 安全性	
	海外	001 試験	I	CLDN18.2 陽性の進行胃癌患者等	15	本薬 33~1,000 mg/m ² を単回静脈内投与	忍容性 安全性 PK	
		02 試験	II	CLDN18.2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者等	①4 ②6 ③44	①本薬 300 mg/m ² を Q2W で静脈内投与 ②③本薬 600 mg/m ² を Q2W で静脈内投与	有効性 安全性	
		03 試験	II	化学療法歴のない CLDN18.2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者等	①85 ②79 ③88	①EOX ②EOX との併用で本薬 800/600 mg/m ² を Q3W で静脈内投与 ③EOX との併用で本薬 1,000 mg/m ² を Q3W で静脈内投与	有効性 安全性	
	参考	海外	04 試験	I	CLDN18.2 陽性の進行胃癌患者等	①8 ②9 ③7 ④5	①ゾレドロン酸との併用で本薬 800/600 mg/m ² を Q3W で静脈内投与 ②③ゾレドロン酸及び IL-2 との併用で本薬 800/600 mg/m ² を Q3W で静脈内投与 ④本薬 800/600 mg/m ² を Q3W で静脈内投与	忍容性 安全性 PK
			0105 試験	I	CLDN18.2 陽性の進行胃癌患者	13	本薬 800/600 mg/m ² を Q3W で静脈内投与	忍容性 安全性 PK

*1：併用薬の用法・用量については記載省略、*2：3週間を1サイクルとして、サイクル1のみ本薬を第3日目に投与

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。また、各臨床試験において用いられた、CLDN18.2 陽性の定義及び本薬以外の抗悪性腫瘍剤の用法・用量は、表 22 及び表 23 のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

表 22 各臨床試験において用いられた CLDN18.2 陽性の定義

試験	CLDN18.2 陽性と判定される染色強度*
001 試験 0104 試験の安全性パート 0105 試験	腫瘍細胞において 1+以上
0103 試験のコホート 3 02 試験	50%以上の腫瘍細胞において 2+以上
03 試験	40%以上の腫瘍細胞において 2+以上
04 試験	40%以上の腫瘍細胞において 2+、又は 3+の腫瘍細胞が認められる
0103 試験のコホート 1、2 0104 試験の拡大パート GLOW 試験 SPOTLIGHT 試験	75%以上の腫瘍細胞において 2+以上

*：中央検査機関における IHC 法により判定され、細胞膜における CLDN18 の染色強度に基づき、0（染色なし）、1+（弱い染色）、2+（中程度の染色）又は 3+（強い染色）に分類された

表 23 各臨床試験において用いられた本薬以外の抗悪性腫瘍剤の用法・用量の一覧

	用法・用量
CAPOX	3 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に L-OHP 130 mg/m ² を静脈内投与、第 1～14 日目に Cape 1,000 mg/m ² を BID 経口投与（L-OHP は最大 8 サイクル投与）
EOX	3 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目にエピルビシン 50 mg/m ² 、L-OHP 130 mg/m ² 、第 1～21 日目に Cape 625 mg/m ² を BID 経口投与（最大 8 サイクル投与）
FOLFOX	2 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に L-OHP 85 mg/m ² 及び LV 400 mg/m ² 又は l-LV 200 mg/m ² を静脈内投与、並びに 5-FU 400 mg/m ² を急速静脈内投与した後、5-FU 2,400 mg/m ² を持続静脈内投与（L-OHP は最大 12 サイクル投与）
IL-2	3 週間を 1 サイクルとして、サイクル 1 及び 3 の第 1～3 日目に aldesleukin 100 万単位（04 試験のアーム 2）又は 300 万単位（04 試験のアーム 3）を皮下投与
ゾレドロン酸	3 週間を 1 サイクルとして、サイクル 1 及び 3 の第 1 日目にゾレドロン酸 4 mg を静脈内投与
ペムブロリズマブ	ペムブロリズマブ 200 mg を Q3W で静脈内投与

7.1 評価資料

7.1.1 国内試験

7.1.1.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.2-3：0104 試験<2018 年 6 月～2020 年 6 月>）

CLDN18.2 陽性の進行胃癌患者²⁰⁾（目標症例数は、安全性パート A：最大 6 例、安全性パート B：最大 6 例、拡大パート：20 例）を対象に、本薬の忍容性、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、安全性パート A 及び拡大パートでは本薬 800/600 mg/m²、安全性パート B では本薬 1,000 mg/m² を Q3W で静脈内投与し、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 18 例（安全性パート A：3 例、安全性パート B：3 例、拡大パート：12 例）全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性パート A 及び B において、本薬投与開始後 22 日目までが DLT 評価期間とされた。その結果、安全性パート A 及び B のいずれにおいても DLT は認められなかった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 90 日以内の死亡は、安全性パート A で 1/3 例（33.3%）、安全性パート B で 1/3 例（33.3%）及び拡大パートで 6/12 例（50%）に認められ、いずれも死因は疾患進行又は原疾患であった。

²⁰⁾ 食道胃接合部腺癌患者も組入れ可能とされた。

7.1.2 国際共同試験

7.1.2.1 国際共同第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 0103 試験<2018年8月～実施中 [データカットオフ日 : 2021年5月3日] >)

CLDN18.2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者²¹⁾ (目標症例数は、コホート1 : 20例、コホート2 : 12例、コホート3 : 12例) を対象に、本薬単独投与、本薬/FOLFOX 投与及び本薬/ペムブロリズマブ投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む6の国又は地域、14施設で実施された。

用法・用量は、コホート1では、本薬 800/600 mg/m²を Q3W で静脈内投与、コホート2では、FOLFOX との併用で本薬 800/600 mg/m²を Q3W で静脈内投与、コホート3では、ペムブロリズマブとの併用で本薬 800/600 mg/m²を Q3W で静脈内投与し、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された54例 (コホート1 : 30例、コホート2 : 21例、コホート3 : 3例) 全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた (うち、日本人患者は、コホート1 : 0例、コホート2 : 0例、コホート3 : 3例)。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、コホート1で3/30例 (10.0%) に認められ、コホート2及び3では認められなかった。死因は敗血症2例及び腸閉塞1例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.1.2.2 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : SPOTLIGHT 試験<2018年6月～実施中 [データカットオフ日 : 2022年9月9日] >)

化学療法歴のない²²⁾ CLDN18.2 陽性かつ HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者²³⁾ (目標症例数 : 550例) を対象に、FOLFOX の併用下で本薬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無作為化二重盲検比較試験が、本邦を含む20の国又は地域、232施設で実施された。

用法・用量は、FOLFOX との併用で、本薬 800/600 mg/m²又はプラセボを Q3W で静脈内投与し、L-OHP は最大12サイクル、その他の治験薬は疾患進行又は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録され、無作為化された565例 (本薬群283例、プラセボ群282例) 全例がFASとされ、有効性の解析対象とされた (うち、日本人患者は本薬群32例、プラセボ群33例)。また、治験薬が投与されなかった8例 (本薬群4例、プラセボ群4例) を除く557例 (本薬群279例、プラセボ群278例) が安全性の解析対象とされた (うち、日本人患者は本薬群31例、プラセボ群32例)。

本試験の主要評価項目は、RECIST ver.1.1に基づくIRC判定によるPFSとされた。本試験の統計解析計画及び主な変更内容は、表24のとおりであった。

²¹⁾ コホートごとにそれぞれ以下の患者が組み入れられた。

- コホート1及び3 : 2つ以上の化学療法歴のあるCLDN18.2陽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
- コホート2 : 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

²²⁾ 再発の場合、術前又は術後補助療法の最終投与日から無作為化までの期間が6か月以上の患者は組入れ可能とされた。

²³⁾ 食道胃接合部腺癌患者も組入れ可能とされた。

表 24 SPOTLIGHT 試験の統計解析計画及び主な変更内容

	治験実施計画書第 1 版 (2018 年 1 月 31 日付け)	治験実施計画書第 5 版 (2021 年 10 月 18 日付け)
主要 評価項目	RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による PFS	(変更なし)
副次 評価項目	OS ・ PFS に関する帰無仮説が棄却された場合に検定を行う	(変更なし)
目標 症例数	550 例 ・ PFS : イベント数 368 件、ハザード比 0.67、有意水準 (片側) 0.025 と設定した場合の検出力は 97% ・ OS : イベント数 396 件、ハザード比 0.75、有意水準 (片側) 0.025 と設定した場合の検出力は 81%	550 例 (変更なし) ・ PFS : イベント数 300 件、ハザード比 0.67、有意水準 (片側) 0.025 と設定した場合の検出力は 93.4% ・ OS : (変更なし)
解析時点	PFS の主要解析 : 約 368 件の PFS イベントが観察された時点 OS の中間解析 : PFS の主要解析時点 OS の最終解析 : 396 件の OS イベントが観察された時点	PFS の主要解析 : 約 300 件の PFS イベントが観察された時点 OS の中間解析及び最終解析 : (変更なし)
改訂理由	(該当しない)	PFS イベント発生速度が当初の想定よりも遅く、解析時点が 12 カ月以上遅延すると予測されたため、PFS の主要解析に必要なイベント数に変更された。

OS の中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数が用いられた。

有効性について、主要評価項目とされた PFS の主要解析 (2022 年 9 月 9 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 25 及び図 2 のとおりであり、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された。

表 25 PFS の主要解析結果 (IRC 判定、FAS、2022 年 9 月 9 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	283	282
イベント数 (%)	146 (51.6)	167 (59.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	10.6 [8.90, 12.5]	8.67 [8.21, 10.3]
ハザード比 [95%CI] *1	0.751 [0.598, 0.942]	
p 値 (片側) *2	0.0066	

*1 : 地域 (アジア、アジア以外)、転移臓器数 (2 臓器以下、3 臓器以上) 及び胃切除歴の有無 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2 : 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)、有意水準 (片側) 0.025

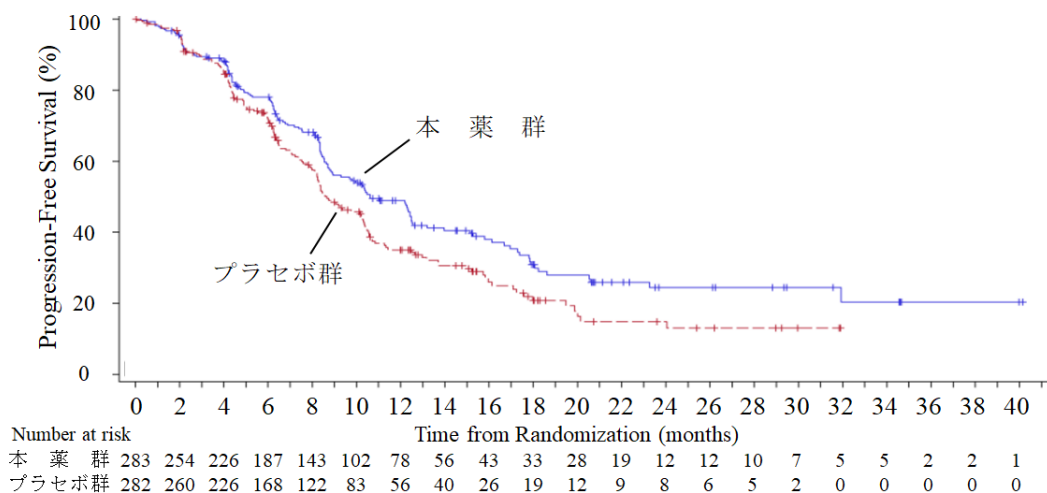


図 2 PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線 (IRC 判定、FAS、2022 年 9 月 9 日データカットオフ)

また、PFS の主要解析において統計学的な有意差が認められたため、副次評価項目の一つである OS についても検定することとされた。OS の中間解析 (2022 年 9 月 9 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 26 及び図 3 のとおりであり、プラセボ群に対する本薬群の統計学的に有意な OS の延長が認められた。

表 26 OS の中間解析結果 (FAS、2022 年 9 月 9 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	283	282
イベント数 (%)	149 (52.7)	177 (62.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	18.2 [16.4, 22.9]	15.5 [13.5, 16.5]
ハザード比 [95%CI] *1	0.750 [0.601, 0.936] *2	
p 値 (片側) *3	0.0053	

*1: 地域 (アジア、アジア以外)、転移臓器数 (2 臓器以下、3 臓器以上) 及び胃切除歴の有無 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2: 中間解析における有意水準に対応した 97.3%CI は [0.585, 0.963]、*3: 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)、有意水準 (片側) 0.0135

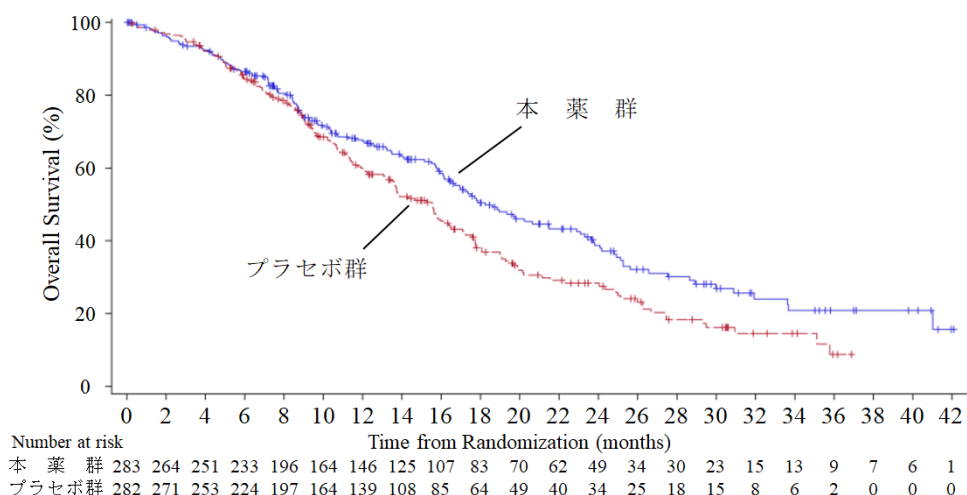


図 3 OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (FAS、2022 年 9 月 9 日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬群 22/279 例 (7.9%)、プラセボ群 24/278 例 (8.6%) に認められた。疾患進行による死亡例 (本薬群 9 例、プラセボ群 12 例) を除く患者の死因は、本薬群で呼吸不全 2 例、死亡、肺炎/急性心筋梗塞/播種性血管内凝固、肺炎/急性呼吸不全/肺敗血症、脳症/敗血症性ショック、上部消化管出血、敗血症、急性肝不全、COVID-19 肺炎、腸閉塞、好中球減少性敗血症及び小腸閉塞各 1 例、プラセボ群で死亡、肺炎、急性心筋梗塞、急性呼吸窮迫症候群、心肺停止、軟部組織膿瘍、心停止、脳出血、胃腸出血、胃腸管閉塞、全身健康状態悪化及び腸管穿孔各 1 例であった。このうち、本薬群の急性肝不全、肺炎/急性心筋梗塞/播種性血管内凝固、好中球減少性敗血症、呼吸不全及び敗血症各 1 例、プラセボ群の心停止、肺炎、死亡及び全身健康状態悪化各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

上記のうち、日本人患者における死亡は本薬群 2 例、プラセボ群 1 例に認められた。疾患進行による死亡例 (本薬群 1 例) を除く患者の死因は、本薬群で肺炎/急性心筋梗塞/播種性血管内凝固 1 例、プラセボ群で脳出血 1 例であった。このうち、本薬群の肺炎/急性心筋梗塞/播種性血管内凝固 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.2.3 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2：GLOW 試験＜2018年11月～実施中〔データカットオフ日：2022年10月7日〕＞）

化学療法歴のない²²⁾ CLDN18.2 陽性かつ HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者²³⁾（目標症例数：500例）を対象に、CAPOX の併用下で本薬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無作為化二重盲検比較試験が、本邦を含む 18 の国又は地域、166 施設で実施された。

用法・用量は、CAPOX との併用で、本薬 800/600 mg/m² 又はプラセボを Q3W で静脈内投与し、L-OHP は最大 8 サイクル、その他の治験薬は疾患進行又は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録され、無作為化された 507 例（本薬群 254 例、プラセボ群 253 例）全例が FAS とされ、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 24 例、プラセボ群 27 例）。また、治験薬が投与されなかった 4 例（本薬群 1 例、プラセボ群 3 例）を除く 503 例²⁴⁾（本薬群 254 例、プラセボ群 249 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 24 例、プラセボ群 27 例）。

本試験の主要評価項目は、RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による PFS とされた。本試験の統計解析計画及び主な変更内容は、表 27 のとおりであった。

表 27 GLOW 試験の統計解析計画及び主な変更内容

	治験実施計画書第 1 版 (2018 年 4 月 26 日付け)	治験実施計画書第 5 版 (2021 年 10 月 18 日付け)
主要評価項目	RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による PFS	(変更なし)
副次評価項目	OS ・ PFS に関する帰無仮説が棄却された場合に検定を行う	(変更なし)
目標症例数	550 例 ・ PFS：イベント数 344 件、ハザード比 0.67、有意水準（片側）0.025 と設定した場合の検出力は 96% ・ OS：イベント数 386 件、ハザード比 0.75、有意水準（片側）0.025 と設定した場合の検出力は 80%	550 例（変更なし） ・ PFS：イベント数 300 件、ハザード比 0.67、有意水準（片側）0.025 と設定した場合の検出力は 93.4% ・ OS：（変更なし）
解析時点	PFS の主要解析：約 344 件の PFS イベントが観察された時点 OS の中間解析：PFS の主要解析時点 OS の最終解析：386 件の OS イベントが観察された時点	PFS の主要解析：300 件の PFS イベントが観察された時点 OS の中間解析及び最終解析：（変更なし）
改訂理由	(該当しない)	PFS イベント発生速度が当初の想定よりも遅く、解析時点が 12 カ月以上遅延すると予測されたため、PFS の主要解析に必要なイベント数に変更された。

OS の中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数が用いられた。

有効性について、主要評価項目とされた PFS の主要解析（2022 年 10 月 7 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 28 及び図 4 のとおりであり、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された。

²⁴⁾ プラセボ群に割り付けられたものの、本薬が投与された 1 例は本薬群として取り扱われた。

表 28 PFS の主要解析結果 (IRC 判定、FAS、2022 年 10 月 7 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	254	253
イベント数 (%)	137 (53.9)	172 (68.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	8.21 [7.46, 8.84]	6.80 [6.14, 8.08]
ハザード比 [95%CI] *1	0.687 [0.544, 0.866]	
p 値 (片側) *2	0.0007	

*1: 地域 (アジア、アジア以外)、転移臓器数 (2 臓器以下、3 臓器以上) 及び胃切除歴の有無 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2: 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)、有意水準 (片側) 0.025

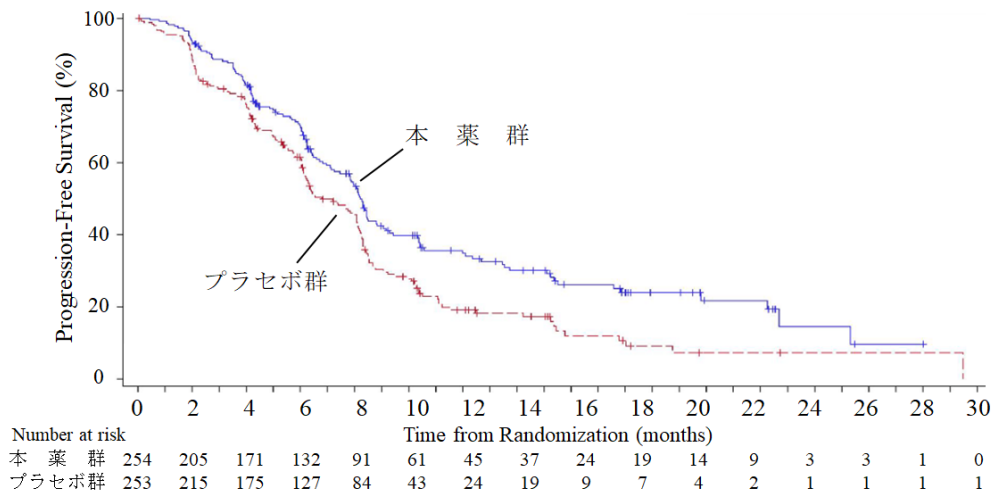


図 4 PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線 (IRC 判定、FAS、2022 年 10 月 7 日データカットオフ)

また、PFS の主要解析において統計学的な有意差が認められたため、副次評価項目の一つである OS についても検定することとされた。OS の中間解析 (2022 年 10 月 7 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 29 及び図 5 のとおりであり、プラセボ群に対する本薬群の統計学的に有意な OS の延長が認められた。

表 29 OS の中間解析結果 (FAS、2022 年 10 月 7 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	254	253
イベント数 (%)	144 (56.7)	174 (68.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	14.4 [12.3, 16.5]	12.2 [10.3, 13.7]
ハザード比 [95%CI] *1	0.771 [0.615, 0.965] *2	
p 値 (片側) *3	0.0118	

*1: 地域 (アジア、アジア以外)、転移臓器数 (2 臓器以下、3 臓器以上) 及び胃切除歴の有無 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2: 中間解析における有意水準に対応した 97.3%CI は [0.598, 0.994]、*3: 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)、有意水準 (片側) 0.0135

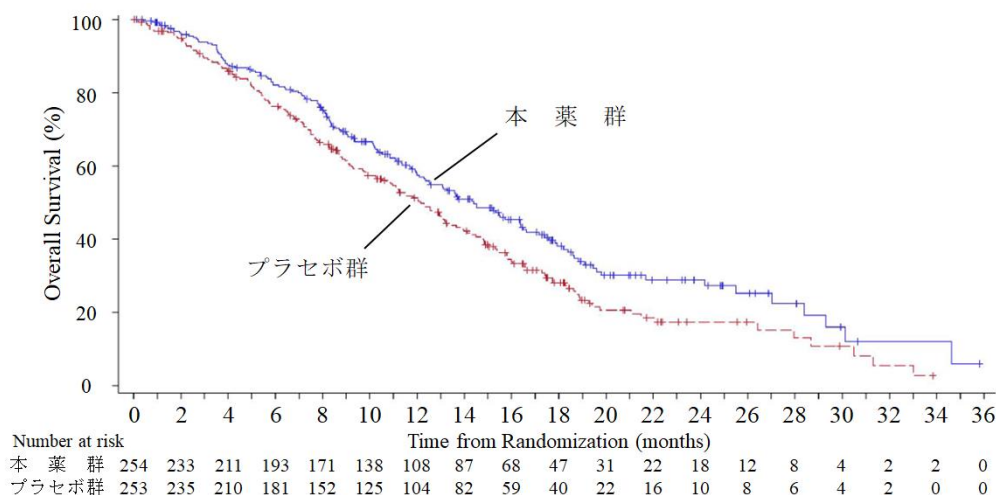


図5 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線 (FAS、2022年10月7日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、本薬群27/254例(10.6%)、プラセボ群32/249例(12.9%)に認められた。疾患進行による死亡例(本薬群7例、プラセボ群13例)を除く死因は、本薬群で死亡、敗血症性ショック、上部消化管出血及び脳出血各2例、敗血症/血小板数減少、播種性血管内凝固/血性腹水、肺炎、腹部感染、急性呼吸窮迫症候群、心肺停止、呼吸困難、胃穿孔、クレブシエラ性敗血症、処置合併症、突然死及び失神各1例、プラセボ群でアシドーシス/敗血症性ショック、肺炎/呼吸不全、発熱性好中球減少症/ウイルス性下気道感染、高カリウム血症/腎不全、死亡、肺炎、敗血症性ショック、上部消化管出血、腹部感染、心肺停止、呼吸困難、好中球減少性敗血症、下痢、大腸菌感染、吐血、髄膜転移、粘膜感染、胸水及び肺塞栓症各1例であった。このうち、本薬群の敗血症性ショック、処置合併症、脳出血、敗血症/血小板数減少、失神及び上部消化管出血各1例、プラセボ群の下痢、死亡、吐血、敗血症性ショック、発熱性好中球減少症/ウイルス性下気道感染、好中球減少性敗血症及び粘膜感染各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

上記のうち、日本人患者における死亡はプラセボ群の悪性新生物進行1例であり、治験薬との因果関係は否定された。

7.1.3 海外試験

7.1.3.1 海外第I相試験 (CTD 5.3.3.2-1 : 001 試験<2009年7月~2010年5月>)

CLDN18.2陽性の進行胃癌患者等²⁵⁾(目標症例数:15例)を対象に、本薬の忍容性、安全性及びPKを検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外6施設で実施された。

用法・用量は、本薬33、100、300、600及び1,000 mg/m²を単回静脈内投与することとされた。

本試験に登録された15例(33 mg/m²:3例、100 mg/m²:3例、300 mg/m²:3例、600 mg/m²:3例、1,000 mg/m²:3例)全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

本薬投与開始後28日目までがDLT評価期間とされた。その結果、いずれの用量においてもDLTは認められなかった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後28日以内の死亡は認められなかった。

²⁵⁾ 食道癌患者も組入れ可能とされた。ラトビアにおいては、登録前のCLDN18.2陽性評価は必須とされず、組織検体の提出を行うことにより登録可能とされた。その結果、300 mg/m²コホートに登録された1例はCLDN18.2陰性であった。

7.1.3.2 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2-2 : 02 試験<2010年9月~2015年8月 [データカットオフ日 : 2015年8月13日] >)

CLDN18.2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者等²⁶⁾ (目標症例数は、コホート1:3例、コホート2:3例、コホート3:19例)を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外21施設で実施された。

用法・用量は、コホート1では本薬300 mg/m²、コホート2及びコホート3では本薬600 mg/m²をQ2Wで静脈内投与し、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録され、治験薬が投与された54例(コホート1:4例、コホート2:6例、コホート3:44例²⁷⁾)が安全性の解析対象とされた。安全性の解析対象のうち、有効性のデータが利用可能な43例(コホート1:3例、コホート2:3例、コホート3:37例)が有効性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、本薬投与開始後11週時点及び本薬投与終了後7~9週時点におけるRECIST ver.1.0又は1.1に基づく治験担当医師判定による奏効率とされた。

有効性について、主要評価項目とされた奏効率の結果(2015年8月13日データカットオフ)は、表30のとおりであった。

表30 奏効率
(RECIST ver.1.0又は1.1、治験担当医師判定、有効性の解析対象、2015年8月13日データカットオフ)

	奏効率 [95%CI] (%)	
	300 mg/m ² 投与例 3例	600 mg/m ² 投与例 40例
本薬投与開始後11週時点	0	7.7 [0.95, 24.13]
本薬投与終了後7~9週時点	0	5.3 [0.13, 26.03]

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後28日以内の死亡は、コホート1では認められず、コホート2及び3に組み入れられた本薬600 mg/m²投与例で10/50例(20.0%)に認められた。疾患進行による死亡例(5例)を除く患者の死因は、全身健康状態低下3例、腎不全及び呼吸不全各1例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.1.3.3 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1-3 : 03 試験<2012年7月~2019年1月 [有効性のデータカットオフ日 : 2015年12月18日、安全性のデータカットオフ日 : 2019年1月31日] >)

化学療法歴のないCLDN18.2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者等²⁸⁾ (目標症例数:設定なし)を対象に、本薬/EOX投与とEOXの有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が、海外46施設で実施された。

用法・用量は、アーム1ではEOX、アーム2及びアーム3ではEOXとの併用でそれぞれ本薬800/600 mg/m²又は1,000 mg/m²をQ3Wで静脈内投与し、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

²⁶⁾ 食道胃接合部癌患者及び下部食道腺癌患者も組入れ可能とされた。

²⁷⁾ 5回投与前に脱落が多数認められたため、目標症例数を超えて登録が行われた。

²⁸⁾ 食道胃接合部癌患者及び食道腺癌患者も組入れ可能とされた。

本試験に登録された 252 例（アーム 1：85 例、アーム 2：79 例、アーム 3：88 例）のうち、治験薬が投与されなかった 6 例（アーム 1：1 例、アーム 2：2 例、アーム 3：3 例）を除く 246 例（アーム 1：84 例、アーム 2：77 例、アーム 3：85 例）が有効性及び安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、RECIST ver.1.1 に基づく独立中央判定による PFS とされた。

有効性について、主要評価項目とされた PFS の主要解析（2015 年 12 月 18 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 31 及び図 6 のとおりであった。

表 31 PFS の主要解析結果
(独立中央判定、有効性の解析対象、2015 年 12 月 18 日データカットオフ)

	アーム 1 EOX	アーム 2 本薬 800/600 mg/m ² /EOX	アーム 3 本薬 1,000 mg/m ² /EOX
例数	84	77	85
イベント数 (%)	62 (73.8)	42 (54.5)	49 (57.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	5.3 [4.1, 7.1]	7.5 [5.6, 10.3]	7.1 [5.6, 8.0]
ハザード比 [95%CI] *	—	0.45 [0.30, 0.69]	0.57 [0.39, 0.85]

*：ベースラインにおける測定可能病変の有無（あり、なし）及び CLDN18.2 陽性腫瘍細胞の割合（<70%、≥70%）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

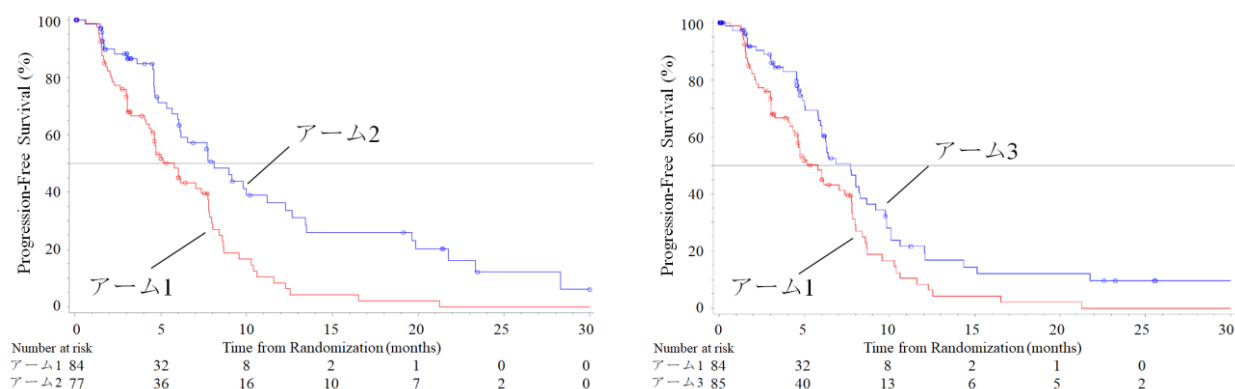


図 6 PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線
(独立中央判定、有効性の解析対象、2015 年 12 月 18 日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 6 カ月以内の死亡は、アーム 1 で 15/84 例 (17.9%)、アーム 2 で 8/77 例 (10.4%) 及びアーム 3 で 9/85 例 (10.6%) に認められた。疾患進行による死亡例（アーム 1：8 例、アーム 2：3 例、アーム 3：4 例）を除く患者の死因は、アーム 1 で胃出血 2 例、イレウス、死亡、全身健康状態低下、腎不全及び肺動脈血栓症各 1 例、アーム 2 で心肺不全、多臓器不全、突然死、食道腺癌及び脳血管発作各 1 例、アーム 3 で肺塞栓症 2 例、心不全、敗血症及び急性腎不全/呼吸不全各 1 例であり、うち、アーム 3 の肺塞栓症 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2 参考資料

7.2.1 海外試験

7.2.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-2 : 04 試験<2012 年 10 月~2014 年 10 月>)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 3 カ月以内の死亡は、アーム 1 で 2/7 例 (28.6%)、アーム 2 で 3/9 例 (33.3%)、アーム 3 で 1/7 例 (14.3%) 及びアーム 4 で 1/5 例 (20.0%) に認められた。疾患進行による死亡例（アーム 1 及びアーム 2 各 1 例）を除く患者の死因は、アーム 1 で全身健康状態

低下 1 例、アーム 2 で脱水及び大腸菌感染各 1 例、アーム 3 で全身健康状態低下 1 例、アーム 4 で脳血管発作/呼吸困難 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.2.1.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-4 : 0105 試験<2019 年 10 月~2021 年 1 月>)

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 1/12 例 (8.3%) に認められた。死因は腸閉塞であり、治験薬との因果関係は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、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・再発の胃癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験) であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。なお、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」(平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号)、「国際共同治験に関する基本的考え方(参考事例)」の一部改正について」(令和 3 年 12 月 10 日付け事務連絡)、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」(平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号)等を踏まえ、SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、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・再発の胃癌患者に対して、本薬/化学療法投与の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験における対照群の設定根拠について、以下のように説明している。

下記の理由から、SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験の対照群としてそれぞれ FOLFOX 及び CAPOX を設定した。

- SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験の計画時点における NCCN ガイドライン (v.1.2018) において、治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者の一次治療として、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤と白金系抗悪性腫瘍剤との併用投与 (FOLFOX、CAPOX 等) が推奨されていたこと
- SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験の計画時点における国内診療ガイドライン (胃癌) (2018 年版) において、治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者の一次治療として、CAPOX、FOLFOX 等が推奨されていたこと

また、申請者は、SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験において、L-OHP の投与期間を FOLFOX では 12 サイクル、CAPOX では 8 サイクルと設定した理由について、以下のように説明している。

国内外の診療ガイドラインにおけるフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤と L-OHP との併用投与の推奨の根拠となった臨床試験において、L-OHP の投与期間の上限は設定されていなかったものの、3 週間を 1 サイクルとした試験における実際の投与サイクルの中央値は 6~7 サイクル (4.5~5.5 カ月に相当)、2 週間を 1 サイクルとした試験における実際の投与期間の中央値は 5 カ月と報告されている (N Engl J

Med 2008; 358: 36-46、Ann Oncol 2015; 26: 141-8 等) こと、及び L-OHP の長期投与による末梢神経毒性の増悪を考慮し、SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験における L-OHP の投与期間をそれぞれ 12 サイクル及び 8 サイクル (いずれも約 6 カ月) と設定した。SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験のプラセボ群における L-OHP の投与期間 (中央値) は全体集団で 4.9 及び 3.9 カ月、日本人集団 4.5 及び 3.7 カ月であり、ガイドラインで推奨の根拠となった臨床試験における投与期間と同程度であった。また、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次治療を受け、2 回以上の腫瘍評価が実施された治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした観察研究において、白金系抗悪性腫瘍剤のみを疾患進行以前に中止することは、白金系抗悪性腫瘍剤を疾患進行まで継続することと比較して、疾患進行のリスク因子ではなかったことが報告されていること²⁹⁾ (Clin Transl Oncol 2020; 22: 734-50) を踏まえても、SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験における L-OHP の投与期間の設定は適切であったと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験における主要評価項目について、以下のように説明している。

治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象として PFS の延長が認められた複数の臨床試験において、疾患進行に伴う臨床症状の悪化、QOL の低下までの期間が延長した旨が報告されていること (J Clin Oncol 2007; 25: 3210-6 等) を踏まえると、当該患者において PFS が延長することにより患者の QOL の維持等が期待でき、臨床的意義があると考えことから、SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験の主要評価項目として PFS を設定した。

また、申請者は、SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験における本薬/化学療法投与の有効性について、それぞれ以下のように説明している。

<SPOTLIGHT 試験>

主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による PFS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された。また、階層的手順に従って検定が行われた OS について、プラセボ群に対する本薬群の統計学的に有意な延長が認められた (7.1.2.2 参照)。

SPOTLIGHT 試験の日本人集団の結果について、PFS の主要解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 32 及び図 7 のとおりであった。また、OS の中間解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 33 及び図 8 のとおりであった。

²⁹⁾ HER2 陰性集団における 12 カ月 PFS 率は、白金系抗悪性腫瘍剤を疾患進行まで継続した集団で 37.5%、白金系抗悪性腫瘍剤のみを疾患進行以前に中止した集団で 46.6%であった。また、多変量解析において、白金系抗悪性腫瘍剤を疾患進行まで継続した場合と比較して、白金系抗悪性腫瘍剤のみを疾患進行以前に中止した場合の PFS のハザード比 [95%CI] は 1.07 [0.69, 1.65] であり、白金系抗悪性腫瘍剤のみを疾患進行以前に中止することによる PFS の明確な悪化は認められなかった。

表 32 SPOTLIGHT 試験：日本人集団における PFS の主要解析結果
(IRC 判定、FAS、2022 年 9 月 9 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	32	33
イベント数 (%)	12 (37.5)	17 (51.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	18.1 [8.64, -]	8.28 [6.28, 10.6]
ハザード比 [95%CI] *	0.493 [0.223, 1.09]	

－：推定不能、*：転移臓器数 (2 臓器以下、3 臓器以上) 及び胃切除歴の有無 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

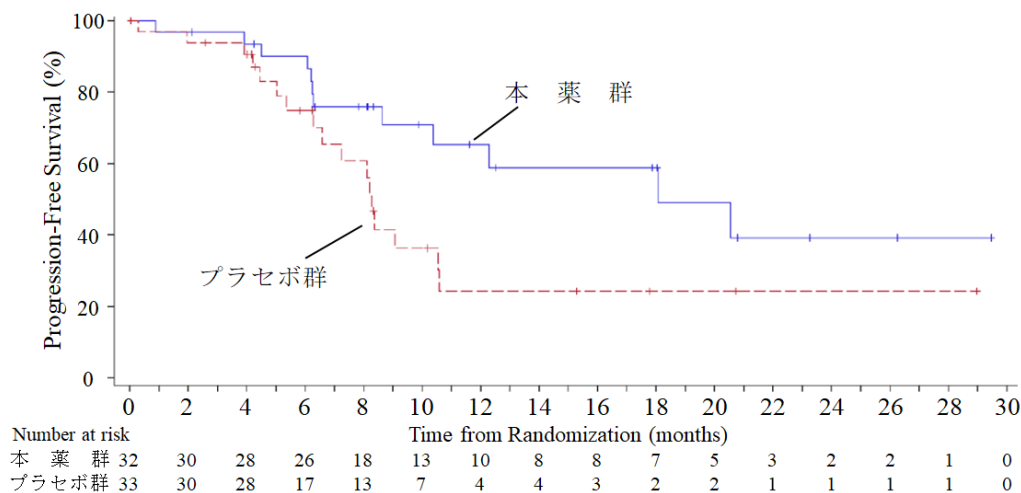


図 7 SPOTLIGHT 試験：日本人集団における PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線
(IRC 判定、FAS、2022 年 9 月 9 日データカットオフ)

表 33 SPOTLIGHT 試験：日本人集団における OS の中間解析結果
(FAS、2022 年 9 月 9 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	32	33
イベント数 (%)	23 (71.9)	27 (81.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	23.1 [16.4, 25.3]	17.7 [9.63, 25.1]
ハザード比 [95%CI] *	0.719 [0.389, 1.33]	

*：転移臓器数 (2 臓器以下、3 臓器以上) 及び胃切除歴の有無 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

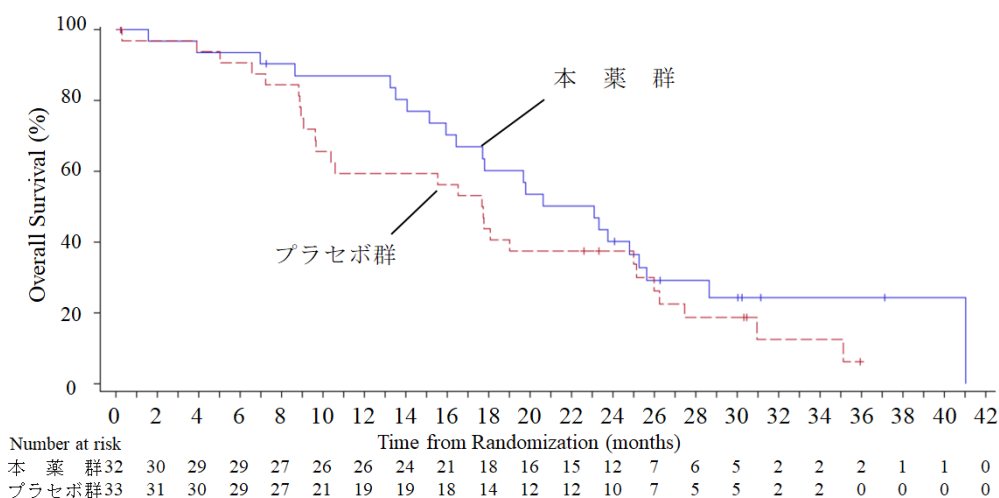


図 8 SPOTLIGHT 試験：日本人集団における OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(FAS、2022 年 9 月 9 日データカットオフ)

<GLOW 試験>

主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による PFS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された。また、階層の手順に従って検定が行われた OS について、プラセボ群に対する本薬群の統計学的に有意な延長が認められた (7.1.2.3 参照)。

GLOW 試験の日本人集団の結果について、PFS の主要解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 34 及び図 9 のとおりであった。また、OS の中間解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 35 及び図 10 のとおりであった。

表 34 GLOW 試験：日本人集団における PFS の主要解析結果
(IRC 判定、FAS、2022 年 10 月 7 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	24	27
イベント数 (%)	7 (29.2)	16 (59.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	20.8 [8.11, -]	8.28 [6.01, 9.07]
ハザード比 [95%CI] *	0.352 [0.119, 1.04]	

—: 推定不能、*: 転移臓器数 (2 臓器以下、3 臓器以上) 及び胃切除歴の有無 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

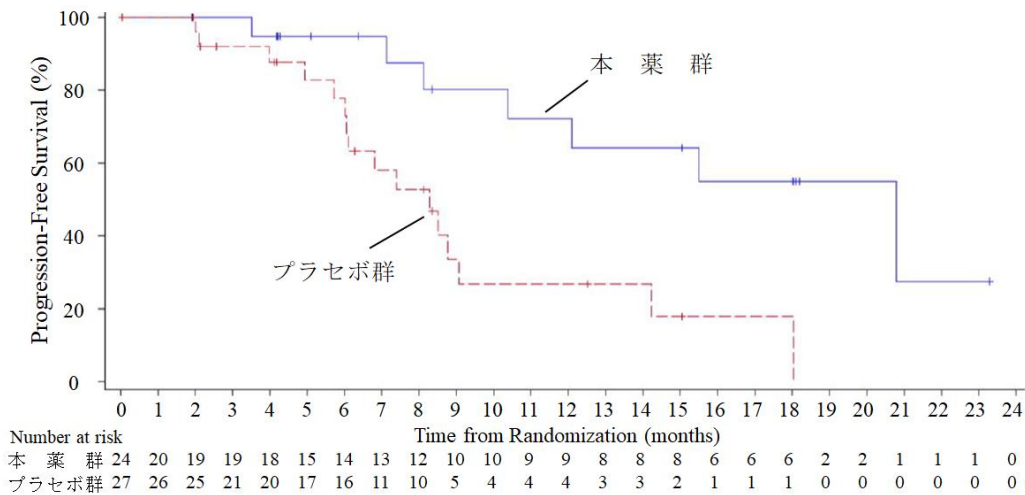


図 9 GLOW 試験：日本人集団における PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線
(IRC 判定、FAS、2022 年 10 月 7 日データカットオフ)

表 35 GLOW 試験：日本人集団における OS の中間解析結果
(FAS、2022 年 10 月 7 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	24	27
イベント数 (%)	13 (54.2)	19 (70.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	24.2 [13.1, 27.0]	14.7 [9.07, 18.3]
ハザード比 [95%CI] *	0.494 [0.219, 1.11]	

*: 転移臓器数 (2 臓器以下、3 臓器以上) 及び胃切除歴の有無 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

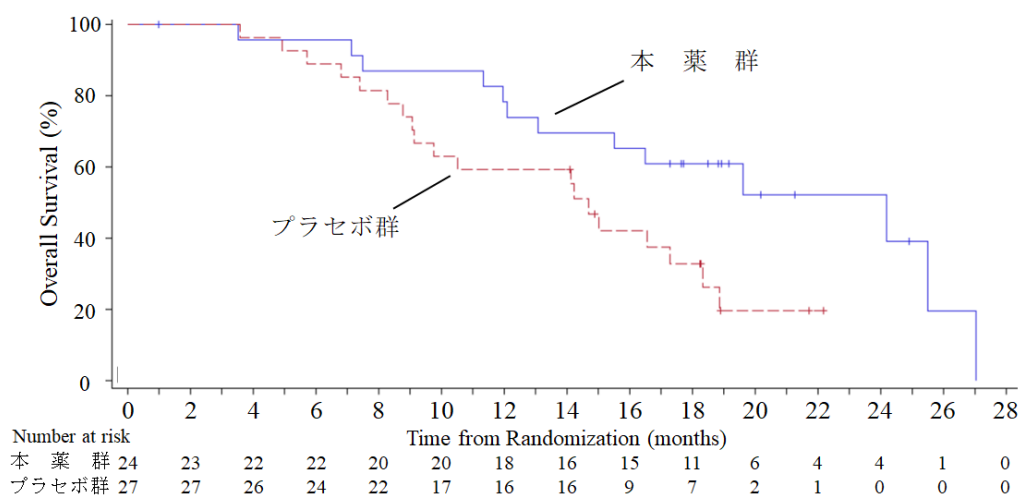


図 10 GLOW 試験：日本人集団における OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (FAS、2022 年 10 月 7 日データカットオフ)

さらに、申請者は、原発部位別の本薬/化学療法投与の有効性について、以下のように説明している。SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験の統合解析における原発部位別の PFS 及び OS の結果は、表 36 のとおりであった。胃癌患者と食道胃接合部癌患者との間で本薬の有効性が異なる傾向が認められた理由は不明であるものの、原発部位による腫瘍生物学的な背景及び CLDN18.2 の発現状況の差異を示唆するデータは得られていないこと等を考慮すると、上記の部分集団解析の結果は食道胃接合部癌患者に対する本薬の有効性を否定するものではないと考える。

表 36 原発部位別の PFS 及び OS の結果 (SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験の統合解析)

評価項目	原発部位	投与群	例数	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*1 [95%CI]	交互作用の p 値*2
PFS	胃	本薬群	438	9.79 [8.48, 12.0]	0.648 [0.543, 0.774]	0.0087
		プラセボ群	419	7.85 [6.57, 8.25]		
	食道胃 接合部	本薬群	99	8.34 [6.41, 9.95]	1.11 [0.774, 1.58]	
		プラセボ群	116	9.23 [8.18, 10.5]		
OS	胃	本薬群	438	17.0 [15.5, 18.8]	0.690 [0.580, 0.822]	0.0472
		プラセボ群	419	13.2 [11.4, 14.2]		
	食道胃 接合部	本薬群	99	15.5 [11.8, 17.5]	1.05 [0.738, 1.49]	
		プラセボ群	116	15.8 [12.3, 17.2]		

*1：非層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：地域、転移臓器数、胃切除歴の有無、試験（SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承し、下記の理由等から、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・再発の胃癌患者に対する本薬/化学療法投与の有効性は示されたと判断した。

- SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験において、主要評価項目とされた PFS についてプラセボ群に対する本薬群の優越性が検証され、階層的手順に従って検定が行われた OS について、プラセボ群に対する本薬群の統計学的に有意な延長が認められたこと
- 日本人集団の PFS 及び OS の結果について、全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかったこと等を踏まえると、日本人患者においても本薬の有効性は期待できると考えること

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、本薬/化学療法投与時に特に注意を要する有害事象は、悪心・嘔吐、infusion reaction 及び過敏症であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされる場合には、本薬/化学療法投与は忍容可能と判断した。

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験において認められた安全性情報を基に、本薬/化学療法投与の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験における安全性の概要は、表 37 のとおりであった。

表 37 安全性の概要（SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験）

	例数 (%)			
	SPOTLIGHT 試験		GLOW 試験	
	本薬群 279 例	プラセボ群 278 例	本薬群 254 例	プラセボ群 249 例
全有害事象	278 (99.6)	277 (99.6)	251 (98.8)	244 (98.0)
Grade 3 以上の有害事象	242 (86.7)	216 (77.7)	185 (72.8)	174 (69.9)
死亡に至った有害事象	22 (7.9)	24 (8.6)	27 (10.6)	32 (12.9)
重篤な有害事象	125 (44.8)	121 (43.5)	120 (47.2)	124 (49.8)
投与中止に至った有害事象*1	120 (43.0)	106 (38.1)	79 (31.1)	63 (25.3)
本薬又はプラセボ	55 (19.7)	30 (10.8)	51 (20.1)	36 (14.5)
Cape、5-FU、(l-)LV 又は L-OHP	104 (37.3)	103 (37.1)	73 (28.7)	60 (24.1)
休薬に至った有害事象*1	228 (81.7)	156 (56.1)	181 (71.3)	128 (51.4)
本薬又はプラセボ	208 (74.6)	111 (39.9)	140 (55.1)	71 (28.5)
Cape、5-FU、(l-)LV 又は L-OHP	155 (55.6)	136 (48.9)	134 (52.8)	121 (48.6)
減量に至った有害事象*2	143 (51.3)	122 (43.9)	113 (44.5)	99 (39.8)
投与速度の減速に至った有害事象*3	45 (16.1)	6 (2.2)	45 (17.7)	1 (0.4)

*1：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*2：Cape、5-FU、(l-)LV 又は L-OHP のいずれかの減量に至った有害事象、*3：本薬又はプラセボの投与速度の減速に至った有害事象

SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象は、それぞれ表 38 及び表 39 のとおりであった。いずれの試験においても、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。また、GLOW 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 3%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 38 プラセボ群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象
(安全性解析対象集団、SPOTLIGHT 試験)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)	
	本薬群 279 例	プラセボ群 278 例
全 Grade の有害事象*1		
悪心	230 (82.4)	169 (60.8)
嘔吐	188 (67.4)	99 (35.6)
食欲減退	131 (47.0)	93 (33.5)
末梢性浮腫	49 (17.6)	26 (9.4)
上腹部痛	47 (16.8)	32 (11.5)
低アルブミン血症	43 (15.4)	17 (6.1)
低カルシウム血症	30 (10.8)	9 (3.2)
Grade 3 以上の有害事象*2		
好中球減少症	79 (28.3)	65 (23.4)
悪心	45 (16.1)	18 (6.5)
嘔吐	45 (16.1)	16 (5.8)
無力症	20 (7.2)	7 (2.5)
低アルブミン血症	11 (3.9)	2 (0.7)
重篤な有害事象*3		
嘔吐	23 (8.2)	13 (4.7)
悪心	19 (6.8)	11 (4.0)
発熱性好中球減少症	8 (2.9)	1 (0.4)
投与中止に至った有害事象*2,4		
嘔吐	20 (7.2)	1 (0.4)
悪心	18 (6.5)	3 (1.1)
休薬に至った有害事象*2,4		
悪心	106 (38.0)	9 (3.2)
嘔吐	92 (33.0)	7 (2.5)
腹痛	17 (6.1)	3 (1.1)
高血圧	17 (6.1)	2 (0.7)
上腹部痛	14 (5.0)	0
無力症	12 (4.3)	3 (1.1)
減量に至った有害事象*2,5		
好中球減少症	42 (15.1)	32 (11.5)
投与速度の減速に至った有害事象*2,6		
悪心	30 (10.8)	1 (0.4)
嘔吐	21 (7.5)	1 (0.4)

*1：本薬群で発現率が 5%以上高かった事象、*2：本薬群で発現率が 3%以上高かった事象、
*3：本薬群で発現率が 2%以上高かった事象、*4：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬至った有害事象、*5：5-FU、(l-)LV 又は L-OHP のいずれかの減量に至った有害事象、*6：本薬又はプラセボの投与速度の減速に至った有害事象

表 39 プラセボ群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象
(安全性解析対象集団、GLOW 試験)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)	
	本薬群 254 例	プラセボ群 249 例
全 Grade の有害事象*1		
悪心	174 (68.5)	125 (50.2)
嘔吐	168 (66.1)	77 (30.9)
食欲減退	105 (41.3)	84 (33.7)
低アルブミン血症	57 (22.4)	35 (14.1)
好中球減少症	50 (19.7)	35 (14.1)
体重減少	50 (19.7)	25 (10.0)
末梢性浮腫	26 (10.2)	6 (2.4)
Grade 3 以上の有害事象*2		
嘔吐	31 (12.2)	9 (3.6)
悪心	22 (8.7)	6 (2.4)
好中球減少症	18 (7.1)	7 (2.8)
食欲減退	17 (6.7)	4 (1.6)
重篤な有害事象*3		
食欲減退	10 (3.9)	3 (1.2)
休薬に至った有害事象*2,4		
嘔吐	70 (27.6)	12 (4.8)
悪心	55 (21.7)	9 (3.6)
好中球減少症	31 (12.2)	19 (7.6)
好中球数減少	19 (7.5)	11 (4.4)
減量に至った有害事象*2,5		
悪心	14 (5.5)	6 (2.4)
嘔吐	11 (4.3)	3 (1.2)
投与速度の減速に至った有害事象*2,6		
悪心	26 (10.2)	0
嘔吐	26 (10.2)	0

*1：本薬群で発現率が 5%以上高かった事象、*2：本薬群で発現率が 3%以上高かった事象、
*3：本薬群で発現率が 2%以上高かった事象、*4：いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象、*5：Cape 又は L-OHP のいずれかの減量に至った有害事象、*6：本薬又はプラセボの投与速度の減速に至った有害事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が高かった全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象、並びに重篤な有害事象については、本薬投与時に発現する可能性が高いため、投与時には本薬との関連も考慮しつつ患者の状態を注意して観察する必要があるものの、多くは本薬の休薬により対処可能であった。以上の点を考慮すると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって有害事象の観察や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされる場合には、本薬/化学療法投与は忍容可能と判断した。

7.R.3.2 胃切除歴の有無別の安全性について

CLDN18.2 の主な発現部位は胃であることから、胃切除歴の有無により本薬の安全性プロファイルが異なる可能性がある。申請者は、SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験において認められた安全性情報を基に、胃切除歴の有無別の本薬/化学療法投与の安全性について、以下のように説明している。

SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験における胃切除歴の有無別の安全性の概要は、それぞれ表 40 及び表 41 のとおりであった。

表 40 胃切除歴の有無別の安全性の概要 (SPOTLIGHT 試験)

	例数 (%)			
	胃切除歴のない患者		胃切除歴のある患者	
	本薬群 197 例	プラセボ群 196 例	本薬群 82 例	プラセボ群 82 例
全有害事象	196 (99.5)	195 (99.5)	82 (100)	82 (100)
Grade 3 以上の有害事象	173 (87.8)	150 (76.5)	69 (84.1)	66 (80.5)
死亡に至った有害事象	19 (9.6)	19 (9.7)	3 (3.7)	5 (6.1)
重篤な有害事象	93 (47.2)	87 (44.4)	32 (39.0)	34 (41.5)
投与中止に至った有害事象*1	85 (43.1)	72 (36.7)	35 (42.7)	34 (41.5)
休薬に至った有害事象*1	162 (82.2)	108 (55.1)	66 (80.5)	48 (58.5)
減量に至った有害事象*2	94 (47.7)	77 (39.3)	49 (59.8)	45 (54.9)
投与速度の減速に至った有害事象*3	36 (18.3)	4 (2.0)	9 (11.0)	2 (2.4)

*1：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*2：5-FU、(L)LV 又は L-OHP のいずれかの減量に至った有害事象、*3：本薬又はプラセボの投与速度の減速に至った有害事象

表 41 胃切除歴の有無別の安全性の概要 (GLOW 試験)

	例数 (%)			
	胃切除歴のない患者		胃切除歴のある患者	
	本薬群 181 例	プラセボ群 183 例	本薬群 73 例	プラセボ群 66 例
全有害事象	180 (99.4)	178 (97.3)	71 (97.3)	66 (100)
Grade 3 以上の有害事象	135 (74.6)	128 (69.9)	50 (68.5)	46 (69.7)
死亡に至った有害事象	23 (12.7)	29 (15.8)	4 (5.5)	3 (4.5)
重篤な有害事象	86 (47.5)	90 (49.2)	34 (46.6)	34 (51.5)
投与中止に至った有害事象*1	58 (32.0)	48 (26.2)	21 (28.8)	15 (22.7)
休薬に至った有害事象*1	131 (72.4)	89 (48.6)	50 (68.5)	39 (59.1)
減量に至った有害事象*2	80 (44.2)	68 (37.2)	33 (45.2)	31 (47.0)
投与速度の減速に至った有害事象*3	37 (20.4)	0	8 (11.0)	1 (1.5)

*1：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*2：Cape 又は L-OHP のいずれかの減量に至った有害事象、*3：本薬又はプラセボの投与速度の減速に至った有害事象

SPOTLIGHT 試験の本薬群において、胃切除歴のある患者と比較して胃切除歴のない患者で発現率が高かった有害事象は、表 42 のとおりであった。本薬群において、胃切除歴のある患者と比較して胃切除歴のない患者で発現率が 2% 以上高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 42 胃切除歴のある患者と比較して胃切除歴のない患者で発現率が高かった有害事象
(SPOTLIGHT 試験)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	胃切除歴のない患者		胃切除歴のある患者	
	本薬群 197 例	プラセボ群 196 例	本薬群 82 例	プラセボ群 82 例
全 Grade の有害事象*1				
嘔吐	149 (75.6)	72 (36.7)	39 (47.6)	27 (32.9)
便秘	76 (38.6)	86 (43.9)	23 (28.0)	26 (31.7)
低アルブミン血症	40 (20.3)	13 (6.6)	3 (3.7)	4 (4.9)
Grade 3 以上の有害事象*2				
嘔吐	38 (19.3)	11 (5.6)	7 (8.5)	5 (6.1)
悪心	35 (17.8)	13 (6.6)	10 (12.2)	5 (6.1)
高血圧	14 (7.1)	9 (4.6)	1 (1.2)	1 (1.2)
重篤な有害事象*2				
嘔吐	22 (11.2)	9 (4.6)	1 (1.2)	4 (4.9)
悪心	17 (8.6)	8 (4.1)	2 (2.4)	3 (3.7)
投与速度の減速に至った有害事象*2,3				
嘔吐	18 (9.1)	1 (0.5)	3 (3.7)	0

*1：本薬群において、胃切除歴のない患者で発現率が 10%以上高かった事象、*2：本薬群において、胃切除歴のない患者で発現率が 5%以上高かった事象、*3：本薬又はプラセボの投与速度の減速に至った有害事象

GLOW 試験の本薬群において、胃切除歴のある患者と比較して胃切除歴のない患者で発現率が高かった有害事象は、表 43 のとおりであった。本薬群において、胃切除歴のある患者と比較して胃切除歴のない患者で (i) 発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象、(ii) 発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象及び (iii) 発現率が 5%以上高かった本薬又はプラセボの投与速度の減速に至った有害事象は認められなかった。

表 43 胃切除歴のある患者と比較して胃切除歴のない患者で発現率が高かった有害事象
(GLOW 試験)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	胃切除歴のない患者		胃切除歴のある患者	
	本薬群 181 例	プラセボ群 183 例	本薬群 73 例	プラセボ群 66 例
全 Grade の有害事象*1				
悪心	131 (72.4)	90 (49.2)	43 (58.9)	35 (53.0)
嘔吐	130 (71.8)	54 (29.5)	38 (52.1)	23 (34.8)
Grade 3 以上の有害事象*2				
嘔吐	26 (14.4)	9 (4.9)	5 (6.8)	0

*1：本薬群において、胃切除歴のない患者で発現率が 10%以上高かった事象、*2：本薬群において、胃切除歴のない患者で発現率が 5%以上高かった事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

悪心及び嘔吐以外の有害事象の発現率について、胃切除歴の有無によらず概ね同様であったことを確認した。嘔吐及び悪心の発現率が胃切除歴のある患者と比較して胃切除歴のない患者で重篤な有害事象の発現率が高かったことについては、「7.R.3.4 悪心・嘔吐」の項で引き続き議論する。

7.R.3.3 安全性の国内外差について

申請者は、SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験において認められた安全性情報を基に、本薬/化学療法投与の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験の本薬群における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は、表 44 のとおりであった。

表 44 国内外の安全性の概要 (SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験の本薬群)

	例数 (%)			
	SPOTLIGHT 試験		GLOW 試験	
	日本人患者 31 例	外国人患者 248 例	日本人患者 24 例	外国人患者 230 例
全有害事象	31 (100)	247 (99.6)	24 (100)	227 (98.7)
Grade 3 以上の有害事象	24 (77.4)	218 (87.9)	14 (58.3)	171 (74.3)
死亡に至った有害事象	2 (6.5)	20 (8.1)	0	27 (11.7)
重篤な有害事象	10 (32.3)	115 (46.4)	7 (29.2)	113 (49.1)
投与中止に至った有害事象*1	13 (41.9)	107 (43.1)	5 (20.8)	74 (32.2)
本薬	5 (16.1)	50 (20.2)	2 (8.3)	49 (21.3)
Cape、5-FU、(l-)LV 又は L-OHP	11 (35.5)	93 (37.5)	5 (20.8)	68 (29.6)
休薬に至った有害事象*1	27 (87.1)	201 (81.0)	18 (75.0)	163 (70.9)
本薬	24 (77.4)	184 (74.2)	15 (62.5)	125 (54.3)
Cape、5-FU、(l-)LV 又は L-OHP	14 (45.2)	141 (56.9)	17 (70.8)	117 (50.9)
減量に至った有害事象*2	21 (67.7)	122 (49.2)	10 (41.7)	103 (44.8)
投与速度の減速に至った有害事象*3	6 (19.4)	39 (15.7)	4 (16.7)	41 (17.8)

*1：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*2：Cape、5-FU、(l-)LV 又は L-OHP のいずれかの減量に至った有害事象、*3：本薬の投与速度の減速に至った有害事象

SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験の本薬群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象は、それぞれ表 45 及び表 46 のとおりであった。いずれの試験においても、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。また、SPOTLIGHT 試験において外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象、GLOW 試験において日本人患者で発現率が 5%以上高かった本薬の投与速度の減速に至った有害事象は認められなかった。

表 45 外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象
(SPOTLIGHT 試験の本薬群)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)	
	日本人患者 31 例	外国人患者 248 例
全 Grade の有害事象*1		
末梢性感覚ニューロパチー	23 (74.2)	83 (33.5)
食欲減退	22 (71.0)	109 (44.0)
好中球数減少	18 (58.1)	77 (31.0)
倦怠感	11 (35.5)	10 (4.0)
しゃっくり	8 (25.8)	8 (3.2)
Grade 3 以上の有害事象*2		
好中球数減少	17 (54.8)	52 (21.0)
投与中止に至った有害事象*2,3		
好中球数減少	6 (19.4)	12 (4.8)
休薬に至った有害事象*2,3		
好中球数減少	6 (19.4)	24 (9.7)
食欲減退	3 (9.7)	6 (2.4)
薬物過敏症	2 (6.5)	1 (0.4)
減量に至った有害事象*2,4		
好中球数減少	9 (29.0)	28 (11.3)
食欲減退	6 (19.4)	5 (2.0)
発熱性好中球減少症	2 (6.5)	3 (1.2)
倦怠感	2 (6.5)	0
投与速度の減速に至った有害事象*2,5		
嘔吐	5 (16.1)	16 (6.5)

*1: 日本人患者で発現率が 20% 以上高かった事象、*2: 日本人患者で発現率が 5% 以上高かった事象、*3: いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*4: 5-FU、(L)-LV 又は L-OHP のいずれかの減量に至った有害事象、*5: 本薬の投与速度の減速に至った有害事象

表 46 外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象
(GLOW 試験の本薬群)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)	
	日本人患者 24 例	外国人患者 230 例
全 Grade の有害事象*1		
末梢性感覚ニューロパチー	19 (79.2)	37 (16.1)
Grade 3 以上の有害事象*2		
食欲減退	3 (12.5)	14 (6.1)
下痢	3 (12.5)	12 (5.2)
低アルブミン血症	3 (12.5)	5 (2.2)
好中球減少症	3 (12.5)	15 (6.5)
肝機能異常	2 (8.3)	0
重篤な有害事象*2		
食欲減退	3 (12.5)	7 (3.0)
肝機能異常	2 (8.3)	0
投与中止に至った有害事象*2,3		
好中球減少症	2 (8.3)	2 (0.9)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (8.3)	3 (1.3)
休薬に至った有害事象*2,3		
悪心	8 (33.3)	47 (20.4)
食欲減退	4 (16.7)	8 (3.5)
下痢	3 (12.5)	12 (5.2)
好中球数減少	3 (12.5)	16 (7.0)
低アルブミン血症	2 (8.3)	2 (0.9)
注入部位血管外漏出	2 (8.3)	0
減量に至った有害事象*2,4		
好中球減少症	3 (12.5)	8 (3.5)

*1: 日本人患者で発現率が 20%以上高かった事象、*2: 日本人患者で発現率が 5%以上高かった事象、*3: いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*4: Cape 又は L-OHP のいずれかの減量に至った有害事象

外国人患者と比較して日本人患者において発現率が高い傾向が認められた有害事象について、下記のように考える。

- 両試験において日本人患者で発現率の高かった末梢性感覚ニューロパチーについて、併用された化学療法に含まれる L-OHP の影響も考えられる。L-OHP において末梢性感覚ニューロパチーは既知のリスクであり、休薬等により管理可能であることから、本薬/化学療法投与による末梢性感覚ニューロパチーについても管理可能である。
- 好中球数減少について、SPOTLIGHT 試験において日本人患者で発現率が高かったものの、好中球減少症の発現率は日本人患者と比較して外国人患者で高く、これらの関連する事象を総合的に評価すると、明確な国内外差は認められていない。
- 食欲減退、しゃっくり及び倦怠感について、日本人患者で発現率が高かった理由は不明であるものの、重篤例は限られており、本薬及び併用する化学療法の休薬等により管理可能である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬が投与された日本人患者数は限られており、国内外の安全性プロファイルの比較には限界があるものの、SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率の高い事象が認められており、これらの事象については本薬投与時に注意する必要がある。しかしながら、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった事象について、好中球数減少と好中球減少症等、関連する事象も含めて検討すると明確な国内外差は認められていないこと、併用する化学療法の影響も考

えられ、本薬はがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により使用されることを考慮すると、日本人患者においても本薬は忍容可能と判断した。

機構は、以下の項では、SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験等における安全性の結果を基に、本薬群で発現率が高かった有害事象等に着目して検討を行った。

7.R.3.4 悪心・嘔吐

申請者は、本薬投与による悪心・嘔吐について、以下のように説明している。

悪心・嘔吐として、MedDRA PT の「悪心」、「嘔吐」、「噴出性嘔吐」、「レッチング」³⁰⁾ 及び「周期性嘔吐症候群」を集計した。

SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験における悪心・嘔吐の発現状況は、表 47 及び表 48 のとおりであった。SPOTLIGHT 試験の①本薬群及び②プラセボ群、並びに GLOW 試験の③本薬群及び④プラセボ群における悪心・嘔吐の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ①1（1、755）、②10（1、326）、③1（1、217）、④3（1、253）であった。

表 47 悪心・嘔吐の発現状況（SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験）

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)							
	SPOTLIGHT 試験				GLOW 試験			
	本薬 279 例		プラセボ群 278 例		本薬群 254 例		プラセボ群 249 例	
	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

*：集計対象とされた事象の合計

³⁰⁾ 空嘔吐

表 48 重篤な悪心・嘔吐等の発現状況 (SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	SPOTLIGHT 試験		GLOW 試験	
	本薬群 279 例	プラセボ群 278 例	本薬群 254 例	プラセボ群 249 例
死亡に至った悪心・嘔吐	0	0	0	0
重篤な悪心・嘔吐	28 (10.0)	16 (5.8)	21 (8.3)	13 (5.2)
嘔吐	23 (8.2)	13 (4.7)	15 (5.9)	11 (4.4)
悪心	19 (6.8)	11 (4.0)	11 (4.3)	6 (2.4)
レッチング	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
治験薬との因果関係が否定できない重篤な悪心・嘔吐	24 (8.6)	6 (2.2)	20 (7.9)	11 (4.4)
嘔吐	19 (6.8)	4 (1.4)	14 (5.5)	8 (3.2)
悪心	17 (6.1)	3 (1.1)	11 (4.3)	6 (2.4)
レッチング	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
投与中止に至った悪心・嘔吐*1	27 (9.7)	3 (1.1)	11 (4.3)	5 (2.0)
嘔吐	20 (7.2)	1 (0.4)	9 (3.5)	4 (1.6)
悪心	18 (6.5)	3 (1.1)	6 (2.4)	3 (1.2)
レッチング	1 (0.4)	0	0	0
休薬に至った悪心・嘔吐*1	134 (48.0)	12 (4.3)	92 (36.2)	16 (6.4)
減量に至った悪心・嘔吐*2	14 (5.0)	10 (3.6)	20 (7.9)	7 (2.8)
投与速度の減速に至った悪心・嘔吐*3	40 (14.3)	1 (0.4)	37 (14.6)	0

*1: いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*2: Cape、5-FU、(L)-LV 又は L-OHP のいずれかの減量に至った有害事象、*3: 本薬又はプラセボの投与速度の減速に至った有害事象

なお、本申請で提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない Grade 4 以上の重篤な悪心・嘔吐は認められなかった。

申請者は、SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験の本薬群において、胃切除歴のある患者と比較して胃切除歴のない患者において悪心及び嘔吐の発現率が高かったこと (7.R.3.2 参照) を踏まえ、本薬投与による悪心及び嘔吐のリスク因子について、以下のように説明している。

胃切除歴の有無 (胃切除歴のない患者、胃部分切除後の患者及び胃全摘後の患者) 別の MedDRA PT の「悪心」及び「嘔吐」の発現状況は、表 49 及び表 50 のとおりであった。胃部分切除後の患者及び胃全摘後の患者と比較して胃切除歴のない患者において悪心及び嘔吐の発現率が高い傾向が認められたものの、悪心又は嘔吐の発現率の群間差について、試験間で大きさにばらつきがあること、胃部分切除後の患者と比較して胃切除歴のない患者において一貫して大きい傾向は認められていないと考えることから、胃切除歴の有無は本薬投与による悪心及び嘔吐のリスク因子ではないと考える。

表 49 胃切除歴の有無別の悪心及び嘔吐の発現状況
(SPOTLIGHT 試験)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)					
	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	
	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群
	197 例	196 例	41 例	42 例	41 例	40 例
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)
投与速度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

*：本薬又はプラセボの投与速度の減速に至った有害事象

表 50 胃切除歴の有無別の悪心及び嘔吐の発現状況
(GLOW 試験)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)					
	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	
	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群
	181 例	183 例	47 例	29 例	26 例	37 例
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
投与速度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

*：本薬又はプラセボの投与速度の減速に至った有害事象

また、申請者は、本薬投与による悪心・嘔吐の管理を目的とした制吐剤の使用について、以下のように説明している。

SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験では、下記の理由から、制吐剤として、NK₁ 受容体拮抗剤又は 5-HT₃ 受容体拮抗剤の使用を推奨し、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た。なお、制吐剤としての抗ヒスタミン剤の使用に関する規定は設定しなかった。

- NK₁ 受容体拮抗剤及び 5-HT₃ 受容体拮抗剤は、化学療法投与時に使用される標準的な制吐剤であること
- コルチコステロイドの使用により、本薬の ADCC 活性が減弱する可能性が考えられたこと

その結果、SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験の本薬群において、本薬初回投与時に一次予防目的で制吐剤が投与された患者の割合は、NK₁ 受容体拮抗剤：64.5 及び 55.9%、5-HT₃ 受容体拮抗剤：94.3 及び 98.4%、抗ヒスタミン剤：18.3 及び 20.1%、並びにコルチコステロイド：29.7 及び 33.1%であり、一次予

防を目的とした制吐剤投与の有無別の初回投与日における悪心・嘔吐の発現状況は、表 51 及び表 52 のとおりであった。

表 51 一次予防を目的とした制吐剤投与の有無別の初回投与日における悪心・嘔吐の発現状況 (SPOTLIGHT 試験)

制吐剤*	投与の有無	例数	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
NK ₁ 受容体拮抗剤	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 ₃ 受容体拮抗剤	あり	263	162 (61.6)	29 (11.0)	10 (3.8)
	なし	13	6 (46.2)	0	0
抗ヒスタミン剤	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)

*: 上記の制吐剤のいずれも投与されなかった患者 8 例のうち、4 例で悪心・嘔吐が認められた。

表 52 一次予防を目的とした制吐剤投与の有無別の初回投与日における悪心・嘔吐の発現状況 (GLOW 試験)

制吐剤*	投与の有無	例数	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
NK ₁ 受容体拮抗剤	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 ₃ 受容体拮抗剤	あり	250	152 (60.8)	18 (7.2)	5 (2.0)
	なし	3	2 (66.7)	1 (33.3)	1 (33.3)
抗ヒスタミン剤	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)

*: 上記の制吐剤のいずれも投与されなかった患者 2 例のうち、2 例で悪心・嘔吐が認められた。

なお、探索的な解析であり、結果の解釈には限界があると考えられるものの、①SPOTLIGHT 試験及び②GLOW 試験においてコルチコステロイドが投与された患者集団におけるプラセボ群に対する本薬群のハザード比は PFS : ①0.785 及び②0.592、OS : ①0.674 及び②0.646 であり、全体集団の結果 (PFS : ①0.751 及び②0.687、OS : ①0.750 及び②0.771) と同様の傾向が認められた。

以上より、本薬投与による悪心・嘔吐に対しては、SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験の設定に基づいて NK₁ 受容体拮抗剤及び 5-HT₃ 受容体拮抗剤の使用が推奨されると考える。また、抗ヒスタミン剤及びコルチコステロイドについて、担当医師の判断による使用を制限する必要はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、プラセボ群と比較して本薬群における Grade 3 以上の悪心・嘔吐及び投与中止又は休薬に至った悪心・嘔吐の発現率が高い傾向が認められていること、本薬との因果関係が否定できない重篤な悪心・嘔吐が複数例認められていることを考慮すると、本薬の投与に際しては悪心・嘔吐の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における悪心・嘔吐の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要がある。

また、胃切除歴の有無別の悪心・嘔吐の発現リスクについて、胃切除歴のある患者数は限られていることから慎重に検討する必要があるものの、SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験において概ね共通して、胃切除歴のある患者と比較して胃切除歴のない患者における悪心・嘔吐の発現率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・嘔吐の発現率が高い傾向が認められた。当該情報は、本薬投与による悪心・嘔吐の管理にあたって重要と考えることから、資材等を用いて医療現場に情報提供することが適切である。

本薬の投与に際して推奨される制吐剤について、提示された結果を踏まえると特定の薬剤に限定する根拠は乏しいと考えることから、担当医師が制吐剤を選択する際の参考となるよう、資材を用いて、臨床試験の設定、臨床試験における制吐剤の種類別の悪心・嘔吐の発現状況、コルチコステロイドの有無別の有効性等を情報提供することが適切である。

7.R.3.5 infusion reaction

申請者は、本薬投与による infusion reaction について、以下のように説明している。

infusion reaction として、MedDRA 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」、「流涎過多」、「頻脈」及び「蕁麻疹」のうち、本薬投与の当日又は翌日に発現した事象を集計した。

SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験における infusion reaction の発現状況は、表 53 及び表 54 のとおりであった。SPOTLIGHT 試験の①本薬群及び②プラセボ群、並びに GLOW 試験の③本薬群及び④プラセボ群における infusion reaction の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ①2（1、615）、②39（1、377）、③2（1、519）、④22（1、848）であった。

表 53 infusion reaction の発現状況 (SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)							
	SPOTLIGHT 試験				GLOW 試験			
	本薬 279 例		プラセボ群 278 例		本薬群 254 例		プラセボ群 249 例	
	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

*: 集計対象とされた事象の合計

表 54 重篤な infusion reaction 等の発現状況 (SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	SPOTLIGHT 試験		GLOW 試験	
	本薬群 279 例	プラセボ群 278 例	本薬群 254 例	プラセボ群 249 例
死亡に至った infusion reaction	0	0	0	0
重篤な infusion reaction	4 (1.4)	4 (1.4)	6 (2.4)	7 (2.8)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な infusion reaction	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)
投与中止に至った infusion reaction*1	8 (2.9)	5 (1.8)	13 (5.1)	2 (0.8)
腹痛*2	0	0	3 (1.2)	0
アナフィラキシー反応*2	0	0	3 (1.2)	1 (0.4)
胸部不快感*2	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)
倦怠感*2	0	0	2 (0.8)	0
休薬に至った infusion reaction*1	79 (28.3)	18 (6.5)	44 (17.3)	10 (4.0)
腹痛*3	16 (5.7)	0	10 (3.9)	0
高血圧*3	16 (5.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
上腹部痛*3	13 (4.7)	0	4 (1.6)	0
悪寒*3	8 (2.9)	0	6 (2.4)	1 (0.4)
頭痛*3	6 (2.2)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
注入に伴う反応*3	2 (0.7)	2 (0.7)	5 (2.0)	0
減量に至った infusion reaction*4	2 (0.7)	4 (1.4)	9 (3.5)	7 (2.8)
投与速度の減速に至った infusion reaction*5	7 (2.5)	1 (0.4)	11 (4.3)	0

*1：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*2：本薬群で 2 例以上に認められた有害事象、*3：本薬群で 2% 以上に認められた有害事象、*4：Cape、5-FU、(I-)LV 又は L-OHP のいずれかの減量に至った有害事象、*5：本薬又はプラセボの投与速度の減速に至った有害事象

また、本申請で提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な infusion reaction の発現が認められた患者の詳細は、表 55 のとおりであった。

表 55 本薬との因果関係が否定できない重篤な infusion reaction を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用化学療法	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
SPOTLIGHT	6	女	FOLFOX	胸痛	2	22	2	不変	回復
	6	男	FOLFOX	腹痛	3	105	1	休薬	回復
				多汗症	3	105	1	休薬	回復
	6	男	FOLFOX	注入に伴う反応	2	36	3	不変	回復
GLOW	6	女	CAPOX	アナフィラキシー反応	3	1	2	中止	回復
				潮紅	1	29	1	中止	回復
	5	男	CAPOX	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
	7	男	CAPOX	注入に伴う反応	2	134	2	不変	回復
0103	6	男	なし	薬物過敏症	2	24	2	中止	回復
	5	男	FOLFOX	注入に伴う反応	2	3	1	休薬	回復

* : MedDRA ver.25.0 (SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験)、MedDRA ver.23.0 (0103 試験)

SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験において、本薬投与による infusion reaction の軽減を目的とした薬剤の前投与は規定していなかった。①SPOTLIGHT 試験及び②GLOW 試験の本薬群において本薬初回投与時に抗ヒスタミン剤又はコルチコステロイドが前投与された患者の割合は、抗ヒスタミン剤：①25.4%及び②37.0%、コルチコステロイド：①32.3%及び②36.6%であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な infusion reaction が複数例認められていること、プラセボ群と比較して本薬群における Grade 3 以上の infusion reaction 等の発現率が高い傾向が認められていることを踏まえると、本薬の投与に際して infusion reaction の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における infusion reaction の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要がある。

7.R.3.6 過敏症

申請者は、本薬投与による過敏症について、以下のように説明している。

過敏症として、MedDRA SMQ の「過敏症」に該当する事象を集計した。

SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験における過敏症の発現状況は、表 56 及び表 57 のとおりであった。SPOTLIGHT 試験の①本薬群及び②プラセボ群、並びに GLOW 試験の③本薬群及び④プラセボ群における過敏症の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ①41（1、520）、②59（1、706）、③26.5（1、519）、④48（1、256）であった。

表 56 いずれかの群で 2%以上に認められた過敏症の発現状況 (SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)							
	SPOTLIGHT 試験				GLOW 試験			
	本薬群 279 例		プラセボ群 278 例		本薬群 254 例		プラセボ群 249 例	
	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
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)

*: 集計対象とされた事象の合計

表 57 重篤な過敏症等の発現状況 (SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	SPOTLIGHT 試験		GLOW 試験	
	本薬 279 例	プラセボ群 278 例	本薬群 254 例	プラセボ群 249 例
死亡に至った過敏症	3 (1.1)	0	0	1 (0.4)
呼吸不全	2 (0.7)	0	0	1 (0.4)
急性呼吸不全	1 (0.4)	0	0	0
治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った過敏症	1 (0.4)	0	0	0
呼吸不全	1 (0.4)	0	0	0
重篤な過敏症	11 (3.9)	2 (0.7)	8 (3.1)	6 (2.4)
急性呼吸不全	3 (1.1)	0	0	0
呼吸不全	3 (1.1)	0	1 (0.4)	2 (0.8)
過敏症	1 (0.4)	0	0	0
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
発疹	1 (0.4)	0	0	0
口内炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
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
薬物過敏症	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
潮紅	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)
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
治験薬との因果関係が否定できない重篤な過敏症	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)
投与中止に至った過敏症*1	10 (3.6)	12 (4.3)	7 (2.8)	2 (0.8)
休薬に至った過敏症*1	22 (7.9)	17 (6.1)	15 (5.9)	7 (2.8)
減量に至った過敏症*2	8 (2.9)	2 (0.7)	4 (1.6)	0
投与速度の減速に至った過敏症*3	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0

*1：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*2：Cape、5-FU、(L)LV 又は L-OHP のいずれかの減量に至った有害事象、*3：本薬又はプラセボの投与速度の減速に至った有害事象

また、本申請で提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な過敏症の発現が認められた患者の詳細は、表 58 のとおりであった。

表 58 本薬との因果関係が否定できない重篤な過敏症を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用化学療法	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
SPOTLIGHT	7	男	FOLFOX	呼吸不全	4	281	14	不変	未回復
					5	294	1	不変	死亡
	7	女	FOLFOX	口内炎	3	151	17	不変	回復
	6	男	FOLFOX	口唇腫脹	3	48	2	不変	回復
	6	男	FOLFOX	注入に伴う反応	2	36	3	不変	回復
GLOW	6	女	CAPOX	アナフィラキシー反応	3	1	2	中止	回復
					4	女	CAPOX	皮膚血管炎	3
	5	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
	5	男	CAPOX	注入に伴う反応	1	4	8	休薬	回復
	7	男	CAPOX	注入に伴う反応	2	134	2	不変	回復
0103	6	男	なし	薬物過敏症	2	24	2	中止	回復
	7	男	なし	アナフィラキシー反応	3	36	2	中止	回復
	5	男	FOLFOX	注入に伴う反応	2	3	1	休薬	回復

* : MedDRA ver.25.0 (SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験)、MedDRA ver.23.0 (0103 試験)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬投与により Grade 3 以上の事象を含む過敏症が一定の発現率で認められていること、本薬との因果関係が否定できない重篤な過敏症が複数例認められていること等を考慮すると、本薬の投与に際して過敏症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における過敏症の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要がある。

7.R.3.7 その他

①血液障害

申請者は、本薬投与による血液障害について、以下のように説明している。

血液障害として、MedDRA SMQ の「造血障害による赤血球減少症（広域）」、「造血障害による白血球減少症（広域）」及び「造血障害による血小板減少症（広域）」、並びに MedDRA PT の「発熱性好中球減少症」、「血球貪食性リンパ組織球症」、「特発性好中球減少症」、「好中球減少症」、「好中球減少性大腸炎」、「好中球減少性感染」、「好中球減少性敗血症」、「好中球数減少」及び「血小板減少症を伴う血栓症」に該当する事象を集計した。

SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験における血液障害の発現状況は、表 59 及び表 60 のとおりであった。SPOTLIGHT 試験の①本薬群及び②プラセボ群、並びに GLOW 試験の③本薬群及び④プラセボ群における血液障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ①23（1、356）、②22（1、238）、③47（1、407）、④45（2、551）であった。

表 59 血液障害の発現状況 (SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)							
	SPOTLIGHT 試験				GLOW 試験			
	本薬群 279 例		プラセボ群 278 例		本薬群 254 例		プラセボ群 249 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血液障害*	214 (76.7)	157 (56.3)	217 (78.1)	143 (51.4)	169 (66.5)	78 (30.7)	157 (63.1)	72 (28.9)
好中球減少症	102 (36.6)	79 (28.3)	94 (33.8)	65 (23.4)	50 (19.7)	18 (7.1)	35 (14.1)	7 (2.8)
貧血	100 (35.8)	24 (8.6)	104 (37.4)	26 (9.4)	90 (35.4)	27 (10.6)	91 (36.5)	28 (11.2)
好中球数減少	95 (34.1)	69 (24.7)	91 (32.7)	69 (24.8)	70 (27.6)	26 (10.2)	59 (23.7)	24 (9.6)
白血球数減少	50 (17.9)	8 (2.9)	46 (16.5)	16 (5.8)	51 (20.1)	5 (2.0)	39 (15.7)	9 (3.6)
血小板数減少	40 (14.3)	3 (1.1)	49 (17.6)	6 (2.2)	61 (24.0)	19 (7.5)	60 (24.1)	20 (8.0)
血小板減少症	28 (10.0)	4 (1.4)	45 (16.2)	4 (1.4)	28 (11.0)	7 (2.8)	31 (12.4)	7 (2.8)
白血球減少症	15 (5.4)	7 (2.5)	12 (4.3)	3 (1.1)	17 (6.7)	0	8 (3.2)	1 (0.4)
発熱性好中球減少症	8 (2.9)	8 (2.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	3 (1.2)	3 (1.2)
リンパ球数減少	5 (1.8)	0	4 (1.4)	0	8 (3.1)	0	5 (2.0)	2 (0.8)
ヘモグロビン減少	3 (1.1)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
リンパ球減少症	3 (1.1)	0	5 (1.8)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
好中球減少性敗血症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
無顆粒球症	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
好酸球減少症	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
赤血球数減少	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0

*: 集計対象とされた事象の合計

表 60 重篤な血液障害等の発現状況 (SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	SPOTLIGHT 試験		GLOW 試験	
	本薬 279 例	プラセボ群 278 例	本薬群 254 例	プラセボ群 249 例
死亡に至った血液障害	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.8)
治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った血液障害	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.8)
好中球減少性敗血症	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
血小板数減少	0	0	1 (0.4)	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	1 (0.4)
重篤な血液障害	18 (6.5)	12 (4.3)	20 (7.9)	18 (7.2)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な血液障害	18 (6.5)	7 (2.5)	14 (5.5)	12 (4.8)
発熱性好中球減少症	8 (2.9)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
好中球減少症	6 (2.2)	3 (1.1)	3 (1.2)	1 (0.4)
貧血	4 (1.4)	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (1.2)
好中球減少性敗血症	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
好中球数減少	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)
血小板減少症	1 (0.4)	0	0	2 (0.8)
血小板数減少	0	0	8 (3.1)	6 (2.4)
白血球数減少	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
白血球減少症	0	0	0	1 (0.4)
投与中止に至った血液障害*1	37 (13.3)	33 (11.9)	13 (5.1)	13 (5.2)
休薬に至った血液障害*1	92 (33.0)	94 (33.8)	73 (28.7)	62 (24.9)
減量に至った血液障害*2	87 (31.2)	77 (27.7)	50 (19.7)	44 (17.7)
投与速度の減速に至った血液障害*3	0	0	0	0

*1: いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*2: Cape、5-FU、(l-)LV 又は L-OHP のいずれかの減量に至った有害事象、*3: 本薬又はプラセボの投与速度の減速に至った有害事象

また、本申請で提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の重篤な血液障害の発現が認められた患者の詳細は、表 61 のとおりであった。

表 61 本薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の重篤な血液障害を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用化学療法	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
SPOTLIGHT	5	男	FOLFOX	発熱性好中球減少症	3	15	4	不変	回復
	6	女	FOLFOX	好中球減少症	4	25	3	不変	回復
	5	男	FOLFOX	貧血	3	12	不明	休薬	未回復
	5	男	FOLFOX	発熱性好中球減少症	3	12	3	休薬	回復
	5	男	FOLFOX	好中球減少性敗血症	5	50	1	中止	死亡
	6	男	FOLFOX	好中球減少症	3	92	7	休薬	回復
	4	女	FOLFOX	好中球減少症	4	15	2	不変	回復
	4	女	FOLFOX	発熱性好中球減少症	3	16	6	不変	回復
	4	女	FOLFOX	発熱性好中球減少症	3	20	5	不変	回復
	6	男	FOLFOX	好中球数減少	4	19	3	不変	回復
GLOW	6	男	CAPOX	貧血	3	26	10	不変	軽快
	7	男	CAPOX	血小板数減少	5	41	1	不変	死亡
	7	男	CAPOX	白血球数減少	4	20	14	不変	未回復
	7	男	CAPOX	血小板数減少	3	29	不明	休薬	未回復
	6	男	CAPOX	血小板数減少	3	27	9	不変	軽快
	6	女	CAPOX	血小板数減少	4	66	5	休薬	未回復
	6	男	CAPOX	血小板数減少	4	164	5	休薬	軽快
0103	5	男	CAPOX	好中球減少症	4	36	4	不変	回復
0103	4	男	なし	貧血	3	22	2	不変	回復

* : MedDRA ver.25.0 (SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験) 、 MedDRA ver.23.0 (0103 試験)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な血液障害が認められているものの、プラセボ群と比較して本薬群において死亡に至った血液障害及び重篤な血液障害等の発現率が明らかに高い傾向は認められていないこと、大部分が併用する化学療法の影響を否定できない事象であることを踏まえると、臨床試験における血液障害の発現状況について添付文書等を用いて情報提供することを前提として、現時点において特段の注意喚起は必要ないと判断した。ただし、製造販売後も引き続き情報収集を行い、得られた安全性情報を医療現場に情報提供する必要がある。

②皮膚障害

申請者は、本薬投与による皮膚障害について、以下のように説明している。

皮膚障害として、MedDRA SMQ の「重症皮膚副作用（広域）」及び MedDRA SOC の「皮膚および皮下組織障害」に該当する事象を集計した。

SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験における皮膚障害の発現状況は、表 62 及び表 63 のとおりであった。SPOTLIGHT 試験の①本薬群及び②プラセボ群、並びに GLOW 試験の③本薬群及び④プラセボ群における皮膚障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ①36（1、436）、②43（1、404）、③42.5（1、425）、④35.5（1、605）であった。

表 62 いずれかの群で2%以上に認められた皮膚障害の発現状況 (SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)							
	SPOTLIGHT 試験				GLOW 試験			
	本薬群 279 例		プラセボ群 278 例		本薬群 254 例		プラセボ群 249 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚障害*	185 (66.3)	19 (6.8)	176 (63.3)	13 (4.7)	114 (44.9)	13 (5.1)	104 (41.8)	15 (6.0)
口内炎	58 (20.8)	7 (2.5)	57 (20.5)	3 (1.1)	8 (3.1)	0	7 (2.8)	0
錯感覚	44 (15.8)	6 (2.2)	46 (16.5)	4 (1.4)	13 (5.1)	1 (0.4)	11 (4.4)	0
手掌・足底発赤知 覚不全症候群	24 (8.6)	3 (1.1)	19 (6.8)	2 (0.7)	41 (16.1)	4 (1.6)	49 (19.7)	9 (3.6)
そう痒症	24 (8.6)	0	24 (8.6)	0	9 (3.5)	0	8 (3.2)	0
脱毛症	21 (7.5)	0	21 (7.6)	0	7 (2.8)	0	4 (1.6)	0
発疹	18 (6.5)	1 (0.4)	22 (7.9)	0	5 (2.0)	0	6 (2.4)	1 (0.4)
皮膚乾燥	17 (6.1)	0	12 (4.3)	0	2 (0.8)	0	1 (0.4)	0
感覚鈍麻	11 (3.9)	0	11 (4.0)	1 (0.4)	30 (11.8)	1 (0.4)	30 (12.0)	0
多汗症	9 (3.2)	1 (0.4)	5 (1.8)	0	2 (0.8)	0	1 (0.4)	0
異常感覚	8 (2.9)	0	13 (4.7)	2 (0.7)	7 (2.8)	0	5 (2.0)	0
斑状丘疹状皮膚疹	8 (2.9)	0	15 (5.4)	1 (0.4)	5 (2.0)	0	7 (2.8)	0
結膜炎	7 (2.5)	0	3 (1.1)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
紅斑	7 (2.5)	0	10 (3.6)	0	3 (1.2)	0	3 (1.2)	0
潮紅	7 (2.5)	0	5 (1.8)	0	4 (1.6)	0	0	0
挫傷	6 (2.2)	1 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	6 (2.2)	0	2 (0.7)	0	2 (0.8)	0	0	0
帯状疱疹	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)
蕁麻疹	4 (1.4)	0	9 (3.2)	1 (0.4)	4 (1.6)	0	0	0
寝汗	2 (0.7)	0	6 (2.2)	1 (0.4)	0	0	0	0
皮膚色素過剰	1 (0.4)	0	8 (2.9)	0	4 (1.6)	0	2 (0.8)	0
色素沈着障害	1 (0.4)	0	0	0	6 (2.4)	0	3 (1.2)	0

*：集計対象とされた事象の合計

表 63 重篤な皮膚障害等の発現状況 (SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	SPOTLIGHT 試験		GLOW 試験	
	本薬 279 例	プラセボ群 278 例	本薬群 254 例	プラセボ群 249 例
死亡に至った皮膚障害	0	0	0	0
重篤な皮膚障害	7 (2.5)	4 (1.4)	8 (3.1)	2 (0.8)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害	3 (1.1)	1 (0.4)	5 (2.0)	1 (0.4)
多汗症	1 (0.4)	0	0	0
口唇腫脹	1 (0.4)	0	0	0
口内炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
皮膚血管炎	0	0	1 (0.4)	0
潮紅	0	0	1 (0.4)	0
錯感覚	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
皮膚毒性	0	0	1 (0.4)	0
舌腫脹	0	0	1 (0.4)	0
創合併症	0	0	1 (0.4)	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	1 (0.4)
投与中止に至った皮膚障害*1	9 (3.2)	11 (4.0)	9 (3.5)	2 (0.8)
休薬に至った皮膚障害*1	21 (7.5)	17 (6.1)	19 (7.5)	19 (7.6)
減量に至った皮膚障害*2	19 (6.8)	9 (3.2)	19 (7.5)	18 (7.2)
投与速度の減速に至った皮膚障害*3	2 (0.7)	0	0	0

*1: いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*2: Cape、5-FU、(L-)LV 又は L-OHP のいずれかの減量に至った有害事象、*3: 本薬又はプラセボの投与速度の減速に至った有害事象

また、本申請で提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害の発現が認められた患者の詳細は、表 64 のとおりであった。

表 64 本薬との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用化学療法	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
SPOTLIGHT	7■	女	FOLFOX	口内炎	3	151	17	不変	回復
	6■	男	FOLFOX	口唇腫脹	3	48	2	不変	回復
	6■	男	FOLFOX	多汗症	3	105	1	休薬	回復
	7■	男	CAPOX	創合併症	2	52	44	休薬	回復
	4■	女	CAPOX	皮膚血管炎	3	30	8	不変	回復
GLOW	5■	男	CAPOX	潮紅	1	29	1	中止	回復
				錯感覚	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

*: MedDRA ver.25.0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害が認められているものの、いずれも比較的短期間で回復していること、プラセボ群と比較して本薬群において皮膚障害の発現率が明らかに高い傾向は認められていないことを踏まえると、臨床試験における皮膚障害の発現状況について添付文書等を用いて情報提供することを前提として、現時点において特段の注意喚起は必要ないと判断した。ただし、製造販売後も引き続き情報収集を行い、得られた安全性情報を医療現場に情報提供する必要がある。

③消化管障害（悪心・嘔吐以外）

申請者は、本薬投与による消化管障害（悪心・嘔吐以外）について、以下のように説明している。

消化管障害（悪心・嘔吐以外）として、MedDRA SMQ の「消化管の非特異的炎症および機能障害（広域）」³¹⁾、「消化管の潰瘍（狭域）」及び「非感染性下痢（広域）」、MedDRA HLT の「口内炎および口腔内潰瘍形成」、並びに MedDRA PT の「腹部不快感」、「腹部膨満」、「腹痛」、「下腹部痛」、「上腹部痛」、「腹部症状」、「腹部圧痛」、「心窩部不快感」及び「消化器痛」に該当する事象を集計した。

SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験における消化管障害（悪心・嘔吐以外）の発現状況は、表 65 及び表 66 のとおりであった。SPOTLIGHT 試験の①本薬群及び②プラセボ群、並びに GLOW 試験の③本薬群及び④プラセボ群における消化管障害（悪心・嘔吐以外）の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ①14（1、618）、②16（1、502）、③9（1、448）、④23（1、329）であった。

表 65 いずれかの群で 3%以上に認められた消化管障害（悪心・嘔吐以外）の発現状況
(SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)							
	SPOTLIGHT 試験				GLOW 試験			
	本薬群 279 例		プラセボ群 278 例		本薬群 254 例		プラセボ群 249 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
消化管障害 (悪心・嘔吐以外) *	213 (76.3)	42 (15.1)	224 (80.6)	30 (10.8)	159 (62.6)	23 (9.1)	155 (62.2)	31 (12.4)
下痢	110 (39.4)	12 (4.3)	122 (43.9)	9 (3.2)	80 (31.5)	15 (5.9)	86 (34.5)	18 (7.2)
便秘	99 (35.5)	3 (1.1)	112 (40.3)	2 (0.7)	39 (15.4)	0	52 (20.9)	0
腹痛	67 (24.0)	12 (4.3)	82 (29.5)	6 (2.2)	40 (15.7)	1 (0.4)	54 (21.7)	4 (1.6)
口内炎	58 (20.8)	7 (2.5)	57 (20.5)	3 (1.1)	8 (3.1)	0	7 (2.8)	0
上腹部痛	47 (16.8)	4 (1.4)	32 (11.5)	0	23 (9.1)	0	13 (5.2)	1 (0.4)
消化不良	26 (9.3)	1 (0.4)	18 (6.5)	0	12 (4.7)	0	8 (3.2)	1 (0.4)
嚥下障害	21 (7.5)	3 (1.1)	22 (7.9)	8 (2.9)	9 (3.5)	3 (1.2)	9 (3.6)	1 (0.4)
腹部膨満	16 (5.7)	3 (1.1)	22 (7.9)	0	14 (5.5)	2 (0.8)	15 (6.0)	2 (0.8)
胃食道逆流性疾患	12 (4.3)	0	15 (5.4)	0	9 (3.5)	0	4 (1.6)	0
腹部不快感	9 (3.2)	0	7 (2.5)	0	6 (2.4)	0	8 (3.2)	0
胸痛	9 (3.2)	0	5 (1.8)	0	2 (0.8)	0	2 (0.8)	0
非心臓性胸痛	9 (3.2)	1 (0.4)	11 (4.0)	0	6 (2.4)	0	1 (0.4)	0

*：集計対象とされた事象の合計

³¹⁾ MedDRA PT の「悪心」、「嘔吐」、「嘔吐性嘔吐」及び「レッチング」を除く

表 66 重篤な消化管障害（悪心・嘔吐以外）等の発現状況（SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験）

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	SPOTLIGHT 試験		GLOW 試験	
	本薬 279 例	プラセボ群 278 例	本薬群 254 例	プラセボ群 249 例
死亡に至った消化管障害（悪心・嘔吐以外）	0	0	0	1 (0.4)
治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った消化管障害（悪心・嘔吐以外）	0	0	0	1 (0.4)
下痢	0	0	0	1 (0.4)
重篤な消化管障害（悪心・嘔吐以外）	16 (5.7)	23 (8.3)	19 (7.5)	23 (9.2)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な消化管障害（悪心・嘔吐以外）	9 (3.2)	6 (2.2)	12 (4.7)	12 (4.8)
下痢	7 (2.5)	2 (0.7)	7 (2.8)	8 (3.2)
腹痛	1 (0.4)	2 (0.7)	0	0
胸痛	1 (0.4)	0	0	0
口内炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
嚥下障害	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
小腸炎	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
大腸炎	0	0	2 (0.8)	0
腹部膨満	0	0	1 (0.4)	0
消化不良	0	0	1 (0.4)	0
腸炎	0	0	0	2 (0.8)
口腔内潰瘍形成	0	0	0	1 (0.4)
投与中止に至った消化管障害（悪心・嘔吐以外）*1	7 (2.5)	5 (1.8)	11 (4.3)	4 (1.6)
休薬に至った消化管障害（悪心・嘔吐以外）*1	52 (18.6)	14 (5.0)	38 (15.0)	20 (8.0)
減量に至った消化管障害（悪心・嘔吐以外）*2	15 (5.4)	7 (2.5)	13 (5.1)	15 (6.0)
投与速度の減速に至った消化管障害（悪心・嘔吐以外）*3	3 (1.1)	0	5 (2.0)	0

*1：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*2：Cape、5-FU、(L)LV 又は L-OHP のいずれかの減量に至った有害事象、*3：本薬又はプラセボの投与速度の減速に至った有害事象

また、本申請で提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の重篤な消化管障害（悪心・嘔吐以外）の発現が認められた患者の詳細は、表 67 のとおりであった。

表 67 本薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の重篤な消化管障害を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用化学療法	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
SPOTLIGHT	7	女	FOLFOX	下痢	3	151	17	不変	回復
	6	男		口内炎	3	151	17	不変	回復
	6	男		下痢	3	48	2	不変	回復
	4	女		腹痛	3	105	1	休薬	回復
GLOW	7	男	CAPOX	大腸炎	3	124	3	不変	回復
	7	男		下痢	3	22	5	不変	回復
	6	男		腹部膨満	3	147	不明	休薬	未回復
0103	3	女	なし	腹痛	3	5	6	不変	回復

*：MedDRA ver.25.0（SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験）、MedDRA ver.23.0（0103 試験）

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な消化管障害（悪心・嘔吐以外）が認められているものの、大部分が短期間で回復していること、プラセボ群と比較して本薬群において消化管障害（悪心・嘔吐以外）の発現率が明らかに高い傾向は認められていないことを踏まえると、臨床試験における消化管障害の発現状況について添付文書等を用いて情報提供することを前提として、現時点において特段の注意喚起は必要ないと判断した。ただし、製造販売後も引き続き情報収集を行い、得られた安全性情報を医療現場に情報提供する必要がある。

④体液貯留

申請者は、本薬投与による体液貯留について、以下のように説明している。

体液貯留として、MedDRA SMQ の「血行動態的浮腫、蓄水および体液過負荷(狭域)」並びに、MedDRA HLT の「全体液量増加」及び「蛋白代謝障害 NEC」に該当する事象を集計した。

SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験における体液貯留の発現状況は、表 68 及び表 69 のとおりであった。SPOTLIGHT 試験の①本薬群及び②プラセボ群、並びに GLOW 試験の③本薬群及び④プラセボ群における体液貯留の初回発現時期の中央値(最小値、最大値)(日)は、それぞれ①43(1、1,051)、②99(1、371)、③26(3、546)、④64(2、865)であった。

表 68 体液貯留の発現状況 (SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)							
	SPOTLIGHT 試験				GLOW 試験			
	本薬群 279 例		プラセボ群 278 例		本薬群 254 例		プラセボ群 249 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
体液貯留*	97 (34.8)	15 (5.4)	59 (21.2)	7 (2.5)	82 (32.3)	16 (6.3)	63 (25.3)	18 (7.2)
末梢性浮腫	49 (17.6)	2 (0.7)	26 (9.4)	0	26 (10.2)	1 (0.4)	6 (2.4)	0
低アルブミン血症	43 (15.4)	11 (3.9)	17 (6.1)	2 (0.7)	57 (22.4)	8 (3.1)	35 (14.1)	4 (1.6)
浮腫	7 (2.5)	0	2 (0.7)	0	4 (1.6)	0	3 (1.2)	0
低蛋白血症	6 (2.2)	0	2 (0.7)	0	6 (2.4)	0	4 (1.6)	0
腹水	5 (1.8)	1 (0.4)	12 (4.3)	3 (1.1)	9 (3.5)	5 (2.0)	16 (6.4)	8 (3.2)
末梢腫脹	4 (1.4)	0	3 (1.1)	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0
胸水	4 (1.4)	1 (0.4)	6 (2.2)	2 (0.7)	5 (2.0)	1 (0.4)	7 (2.8)	5 (2.0)
全身性浮腫	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	2 (0.8)	0	0	0
体液貯留	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
関節滲出液	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
関節腫脹	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	2 (0.8)	0	1 (0.4)	0
リンパ浮腫	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
肺水腫	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
腫脹	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
急性肺水腫	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	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
心嚢液貯留	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0	0
後腹膜浮腫	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
重力性浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
骨盤液貯留	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0

*: 集計対象とされた事象の合計

表 69 重篤な体液貯留等の発現状況 (SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	SPOTLIGHT 試験		GLOW 試験	
	本薬 279 例	プラセボ群 278 例	本薬群 254 例	プラセボ群 249 例
死亡に至った体液貯留	0	0	0	1 (0.4)
治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った体液貯留	0	0	0	0
重篤な体液貯留	5 (1.8)	4 (1.4)	8 (3.1)	15 (6.0)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な体液貯留	1 (0.4)	0	3 (1.2)	3 (1.2)
末梢性浮腫	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
低アルブミン血症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
末梢腫脹	0	0	1 (0.4)	0
胸水	0	0	0	2 (0.8)
投与中止に至った体液貯留*1	1 (0.4)	1 (0.4)	0	6 (2.4)
休薬に至った体液貯留*1	9 (3.2)	0	6 (2.4)	2 (0.8)
減量に至った体液貯留*2	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
投与速度の減速に至った体液貯留*3	0	0	0	0

*1：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*2：Cape、5-FU、(L-)LV 又は L-OHP のいずれかの減量に至った有害事象、*3：本薬又はプラセボの投与速度の減速に至った有害事象

また、本申請で提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な体液貯留の発現が認められた患者の詳細は、表 70 のとおりであった。

表 70 本薬との因果関係が否定できない重篤な体液貯留を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用化学療法	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
SPOTLIGHT	61	男	FOLFOX	末梢性浮腫	2	48	2	不変	回復
	71	男	CAPOX	末梢性浮腫	3	141	8	不変	軽快
GLOW	61	男	CAPOX	低アルブミン血症	2	116	4	不変	軽快
					2	132	30	不変	軽快
	61	男	CAPOX	末梢腫脹	3	147	不明	不変	未回復

*：MedDRA ver.25.0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、プラセボ群と比較して本薬群において体液貯留の発現率が高い傾向が認められているものの、認められた事象の多くは Grade 2 以下であったこと、プラセボ群と比較して本薬群において重篤な体液貯留の発現率が明らかに高い傾向は認められていないことを踏まえると、臨床試験における体液貯留の発現状況について添付文書等を用いて情報提供することを前提として、現時点において特段の注意喚起は必要ないと判断した。ただし、製造販売後も引き続き情報収集を行い、得られた安全性情報を医療現場に情報提供する必要がある。

⑤電解質異常

申請者は、本薬投与による電解質異常について、以下のように説明している。

電解質異常として、MedDRA HLT の「水分電解質検査 NEC」、並びに MedDRA PT の「血中カルシウム減少」、「血中カルシウム増加」、「血中マグネシウム減少」、「血中マグネシウム増加」、「血中リン減少」、「血中リン増加」、「血中カリウム減少」、「血中カリウム増加」、「血中ナトリウム減少」、「血中ナトリウム増加」、「カルシウム欠乏」、「高カルシウム血症」、「高カリウム血症」、「高マグネシウム血症」、「高ナトリウム血症」、「高リン血症」、「低カルシウム血症」、「低カリ

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」及び「マグネシウム欠乏」に該当する事象を集計した。

SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験における電解質異常の発現状況は、表 71 及び表 72 のとおりであった。SPOTLIGHT 試験の①本薬群及び②プラセボ群、並びに GLOW 試験の③本薬群及び④プラセボ群における電解質異常の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ①42（2、862）、②56（2、578）、③44（1、596）、④56（2、231）であった。

表 71 いずれかの群で 1%以上に認められた電解質異常の発現状況（SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験）

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)							
	SPOTLIGHT 試験				GLOW 試験			
	本薬群 279 例		プラセボ群 278 例		本薬群 254 例		プラセボ群 249 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
電解質異常*	87 (31.2)	34 (12.2)	66 (23.7)	19 (6.8)	57 (22.4)	18 (7.1)	52 (20.9)	25 (10.0)
低カリウム血症	50 (17.9)	16 (5.7)	41 (14.7)	10 (3.6)	36 (14.2)	14 (5.5)	36 (14.5)	16 (6.4)
低カルシウム血症	30 (10.8)	6 (2.2)	9 (3.2)	0	13 (5.1)	0	12 (4.8)	1 (0.4)
低リン血症	17 (6.1)	8 (2.9)	13 (4.7)	7 (2.5)	8 (3.1)	3 (1.2)	7 (2.8)	2 (0.8)
低ナトリウム血症	14 (5.0)	6 (2.2)	10 (3.6)	2 (0.7)	15 (5.9)	4 (1.6)	18 (7.2)	9 (3.6)
低マグネシウム血症	11 (3.9)	1 (0.4)	11 (4.0)	0	4 (1.6)	1 (0.4)	5 (2.0)	1 (0.4)
高カリウム血症	8 (2.9)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (1.6)	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.4)
血中カリウム減少	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.8)	0	0	0
血中マグネシウム減少	1 (0.4)	0	3 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0

*: 集計対象とされた事象の合計

表 72 重篤な電解質異常等の発現状況（SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験）

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	SPOTLIGHT 試験		GLOW 試験	
	本薬 279 例	プラセボ群 278 例	本薬群 254 例	プラセボ群 249 例
死亡に至った電解質異常	0	0	0	1 (0.4)
治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った電解質異常	0	0	0	0
重篤な電解質異常	8 (2.9)	3 (1.1)	6 (2.4)	8 (3.2)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な電解質異常	3 (1.1)	2 (0.7)	3 (1.2)	6 (2.4)
低カリウム血症	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (1.2)	6 (2.4)
低ナトリウム血症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
高カルシウム血症	0	1 (0.4)	0	0
低リン血症	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
投与中止に至った電解質異常*1	3 (1.1)	2 (0.7)	2 (0.8)	0
休薬に至った電解質異常*1	11 (3.9)	5 (1.8)	6 (2.4)	3 (1.2)
減量に至った電解質異常*2	4 (1.4)	5 (1.8)	1 (0.4)	2 (0.8)
投与速度の減速に至った電解質異常*3	0	0	0	0

*1: いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*2: Cape、5-FU、(L-)LV 又は L-OHP のいずれかの減量に至った有害事象、*3: 本薬又はプラセボの投与速度の減速に至った有害事象

また、本申請で提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の重篤な電解質異常の発現が認められた患者の詳細は、表 73 のとおりであった。

表 73 本薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の重篤な電解質異常を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用化学療法	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
SPOTLIGHT	6	女	FOLFOX	低カリウム血症	3	76	8	休薬	軽快
	6	男	FOLFOX	低カリウム血症	3	152	4	休薬	軽快
GLOW 0103	7	男	CAPOX	低カリウム血症	3	124	不明	休薬	未回復
	4	男	なし	低ナトリウム血症	3	10	2	不変	回復

* : MedDRA ver.25.0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な電解質異常が認められているものの、大部分が短期間で回復していること、プラセボ群と比較して本薬群において電解質異常の発現率が明らかに高い傾向は認められていないことを踏まえると、臨床試験における電解質異常の発現状況について添付文書等を用いて情報提供することを前提として、現時点において特段の注意喚起は必要ないと判断した。ただし、製造販売後も引き続き情報収集を行い、得られた安全性情報を医療現場に情報提供する必要がある。

⑥高血圧

申請者は、本薬投与による高血圧について、以下のように説明している。

高血圧として、MedDRA SMQ の「高血圧（狭域）」に該当する事象を集計した。

SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験における高血圧の発現状況は、表 74 及び表 75 のとおりであった。SPOTLIGHT 試験の①本薬群及び②プラセボ群、並びに GLOW 試験の③本薬群及び④プラセボ群における高血圧の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ①1（1、327）、②59.5（1、329）、③1（1、184）、④118.5（1、848）であった。

表 74 高血圧の発現状況（SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験）

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)							
	SPOTLIGHT 試験				GLOW 試験			
	本薬群 279 例		プラセボ群 278 例		本薬群 254 例		プラセボ群 249 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
高血圧*	39 (14.0)	19 (6.8)	22 (7.9)	10 (3.6)	15 (5.9)	6 (2.4)	8 (3.2)	3 (1.2)
高血圧	31 (11.1)	15 (5.4)	22 (7.9)	10 (3.6)	15 (5.9)	6 (2.4)	7 (2.8)	3 (1.2)
血圧上昇	5 (1.8)	3 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
拡張期血圧上昇	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
高血圧クリーゼ	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
術後高血圧	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
処置による高血圧	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0

* : 集計対象とされた事象の合計

表 75 重篤な高血圧等の発現状況 (SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	SPOTLIGHT 試験		GLOW 試験	
	本薬 279 例	プラセボ群 278 例	本薬群 254 例	プラセボ群 249 例
死亡に至った高血圧	0	0	0	0
重篤な高血圧	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
治験薬との因果関係が否定できない重篤な高血圧	1 (0.4)	0	0	0
高血圧クリーゼ	1 (0.4)	0	0	0
投与中止に至った高血圧*1	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0
休薬に至った高血圧*1	21 (7.5)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)
減量に至った高血圧*2	0	0	1 (0.4)	0
投与速度の減速に至った高血圧*3	0	0	3 (1.2)	0

*1：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*2：Cape、5-FU、(I)-LV 又は L-OHP のいずれかの減量に至った有害事象、*3：本薬又はプラセボの投与速度の減速に至った有害事象

また、本申請で提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な高血圧の発現が認められた患者の詳細は、表 76 のとおりであった。

表 76 本薬との因果関係が否定できない重篤な高血圧を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用化学療法	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
SPOTLIGHT	51	女	FOLFOX	高血圧クリーゼ	2	1	2	休薬	回復

*：MedDRA ver.25.0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な高血圧が認められているものの、重篤例を含め高血圧の発現例数は限られていることを踏まえると、臨床試験における高血圧の発現状況について添付文書等を用いて情報提供することを前提として、現時点において特段の注意喚起は必要ないと判断した。ただし、製造販売後も引き続き情報収集を行い、得られた安全性情報を医療現場に情報提供する必要がある。

⑦感染症

申請者は、本薬投与による感染症について、以下のように説明している。

感染症として、MedDRA SOC の「感染症および寄生虫症」に該当する事象を集計した。

SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験における感染症の発現状況は、表 77 及び表 78 のとおりであった。SPOTLIGHT 試験の①本薬群及び②プラセボ群、並びに GLOW 試験の③本薬群及び④プラセボ群における感染症の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ①101.5（1、838）、②92（2、752）、③94.5（1、541）、④72.5（4、561）であった。

表 77 いずれかの群で2%以上に認められた感染症の発現状況 (SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)							
	SPOTLIGHT 試験				GLOW 試験			
	本薬群 279 例		プラセボ群 278 例		本薬群 254 例		プラセボ群 249 例	
	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

* : 集計対象とされた事象の合計

表 78 重篤な感染症等の発現状況 (SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	SPOTLIGHT 試験		GLOW 試験	
	本薬 279 例	プラセボ群 278 例	本薬群 254 例	プラセボ群 249 例
死亡に至った感染症	6 (2.2)	2 (0.7)	6 (2.4)	9 (3.6)
治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った感染症	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)
重篤な感染症	29 (10.4)	23 (8.3)	25 (9.8)	21 (8.4)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な感染症	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)
投与中止に至った感染症*1	8 (2.9)	4 (1.4)	6 (2.4)	7 (2.8)
休薬に至った感染症*1	33 (11.8)	18 (6.5)	15 (5.9)	16 (6.4)
減量に至った感染症*2	2 (0.7)	0	3 (1.2)	1 (0.4)
投与速度の減速に至った感染症*3	0	0	0	0

*1 : いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*2 : Cape、5-FU、(I-)LV 又は L-OHP のいずれかの減量に至った有害事象、*3 : 本薬又はプラセボの投与速度の減速に至った有害事象

また、本申請で提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な感染症の発現が認められた患者の詳細は、表 79 のとおりであった。

表 79 本薬との因果関係が否定できない重篤な感染症を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用化学療法	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
SPOTLIHGT	5	男	FOLFOX	好中球減少性敗血症	5	50	1	中止	死亡
	3	女	FOLFOX	敗血症	5	155	1	中止	死亡
	7	男	FOLFOX	肺炎	5	119	1	中止	死亡
	7	男	FOLFOX	尿路感染	3	28	2	不変	回復
GLOW	7	男	CAPOX	敗血症	5	41	1	中止	死亡

* : MedDRA ver.25.0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない死亡例を含む重篤な感染症が認められているものの、プラセボ群と比較して本薬群において感染症の発現率が明らかに高い傾向は認められていないこと、併用する化学療法の影響も疑われることを踏まえると、臨床試験における感染症の発現状況について添付文書等を用いて情報提供することを前提として、現時点において特段の注意喚起は必要ないと判断した。ただし、製造販売後も引き続き情報収集を行い、得られた安全性情報を医療現場に情報提供する必要がある。

⑧ILD

申請者は、本薬投与による ILD について、以下のように説明している。

ILD として、MedDRA SMQ の「間質性肺疾患（広域）」に該当する事象を集計した。

SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験における ILD の発現状況は、表 80 及び表 81 のとおりであった。SPOTLIGHT 試験の①本薬群及び②プラセボ群、並びに GLOW 試験の③本薬群及び④プラセボ群における ILD の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ①226.5（187、503）、②198（65、333）、③131（121、141）、④5（5、5）であった。

表 80 ILD の発現状況（SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験）

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)							
	SPOTLIGHT 試験				GLOW 試験			
	本薬群 279 例		プラセボ群 278 例		本薬群 254 例		プラセボ群 249 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
ILD*	6 (2.2)	0	5 (1.8)	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
間質性肺疾患	3 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
肺臓炎	2 (0.7)	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0
肺線維症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
急性呼吸窮迫症候群	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)

* : 集計対象とされた事象の合計

表 81 重篤なILD等の発現状況 (SPOTLIGHT試験及びGLOW試験)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	SPOTLIGHT 試験		GLOW 試験	
	本薬 279 例	プラセボ群 278 例	本薬群 254 例	プラセボ群 249 例
死亡に至ったILD	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
治験薬との因果関係が否定できない死亡に至ったILD	0	0	0	0
重篤なILD	0	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.4)
治験薬との因果関係が否定できない重篤なILD	0	0	0	0
投与中止に至ったILD*1	1 (0.4)	2 (0.7)	0	1 (0.4)
休薬に至ったILD*1	0	2 (0.7)	0	0
減量に至ったILD*2	0	0	0	0
投与速度の減速に至ったILD*3	0	0	0	0

*1: いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*2: Cape、5-FU、(L-)LV 又は L-OHP のいずれかの減量に至った有害事象、*3: 本薬又はプラセボの投与速度の減速に至った有害事象

また、本申請で提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤なILDは認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤なILDは認められていないこと、プラセボ群と比較して本薬群においてILDの発現率が明らかに高い傾向は認められていないことから、現時点においてILDに関する特段の注意喚起は必要ないと判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「CLDN18.2 陽性の局所進行性切除不能又は転移性の胃癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意では、以下の内容が設定されていた。

- 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、承認された体外診断用医薬品を用いて、CLDN18.2 陽性^{注)}が確認された腫瘍を有する患者に投与すること。
注) CLDN18 を検出する体外診断用医薬品が承認されている。当該体外診断用医薬品を用いて胃癌組織でCLDN18 陽性が確認された場合には、CLDN18.2 陽性と判断できる。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。
- HER2 陽性の患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の二次治療以降における有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬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。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において以下の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「CLDN18.2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌」と設定することが適切と判断した。

- CLDN18.2 陽性の定義について「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。

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。

- HER2 陰性の患者に投与すること。
- 本薬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。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書において、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・再発の胃癌に対する本薬投与に関する記載は認められなかった。

申請者は、①本薬の臨床的位置付け及び②本薬の適応患者の選択にあたって使用する CLDN18.2 検査について、以下のように説明している。

① 本薬の臨床的位置付けについて：

03 試験において、CLDN18.2 発現率が高い患者において本薬/EOX の有効性が高い傾向が認められたこと³²⁾ から、SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験において CLDN18.2 陽性の患者を対象とした。その結果、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・再発の胃癌患者に対して、本薬/化学療法投与の臨床的有用性が示されたこと (7.R.2 及び 7.R.3 参照) から、本薬/化学療法投与は当該患者に対する治療選択肢として位置付けられると考える。一方、HER2 陽性の患者及び化学療法歴のある患者に対する本薬/化学療法投与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、当該患者に対する本薬/化学療法投与は推奨されない。また、術後補助療法としての本薬/化学療法投与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、術後補助療法としての本薬/化学療法投与は推奨されない。

なお、SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験では食道胃接合部癌患者も対象とされたことから、当該内容を添付文書の臨床成績の項において情報提供するとともに、効能・効果に関連する注意の項において、臨床成績の項を熟知した上で適応患者の選択を行う旨を注意喚起する。

② CLDN18.2 検査について：

SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験では、中央検査機関において、Ventana Medical Systems 社の「研究用 VENTANA CLDN18 (43-14A) RxDx アッセイ」を用いた IHC 法により 75%以上の腫瘍細胞の細胞膜において中程度 (2+) ~強度 (3+) の CLDN18 染色が認められた患者を組み入れ、本薬の有効性及び安全性が検討された (7.1.2.2 及び 7.1.2.3 参照)。「研究用 VENTANA CLDN18 (43-14A) RxDx アッセイ」の一次抗体は CLDN18.1 及び CLDN18.2 の両方のアイソフォームに結合することから、標的に発現するタンパクが CLDN18.1 又は CLDN18.2 のいずれであっても CLDN18 陽性と判定される。しかしながら、CLDN18.1 の発現レベルが評価可能であった胃癌組織の 99% (196/198 件) において CLDN18.1 と比較して CLDN18.2 が高発現しており、CLDN18.2 発現レベルの中央値は CLDN18.1 発現レベルの 90 倍超であったこと (Ann Oncol 2021; 32 Suppl 3: S138) を踏まえると、胃癌組織において「研究用 VENTANA CLDN18 (43-14A) RxDx アッセイ」を用いて CLDN18 陽性と判定された場合は、CLDN18.2 陽性とみなすことが可能と考える。

³²⁾ アーム 1 (EOX) に対するアーム 2 (本薬 800/600 mg/m²/EOX) の PFS のハザード比 [95%CI] は、(i) 70%以上の腫瘍細胞において CLDN18.2 の染色強度が 2+以上の患者及び (ii) 40~69%の腫瘍細胞において CLDN18.2 の染色強度が 2+以上の患者においてそれぞれ (i) 0.40 [0.25, 0.65] 及び (ii) 0.71 [0.32, 1.57] であった。

以上より、本薬の使用にあたっては「研究用 VENTANA CLDN18 (43-14A) RxDx アッセイ」と同一の検査法であるロシュ・ダイアグノスティクス株式会社の「ベンタナ OptiView CLDN18 (43-14A)」を用いて患者を選択することが適切であり、当該内容について効能・効果に関連する注意の項で注意喚起する。

上記①及び②を踏まえ、添付文書の臨床成績の項において SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験の対象患者の詳細（原発部位等）を記載し、効能・効果に関連する注意の項において下記の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「CLDN18.2 陽性の局所進行性切除不能又は転移性の胃癌」と設定した。

- 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、承認された体外診断用医薬品を用いて、CLDN18.2 陽性^{注)}が確認された腫瘍を有する患者に投与すること。

注) CLDN18 を検出する体外診断用医薬品が承認されている。当該体外診断用医薬品を用いて胃癌組織で CLDN18 陽性が確認された場合には、CLDN18.2 陽性と判断できる。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。
- HER2 陽性の患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の二次治療以降における有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬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。

また、申請者は、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・再発の胃癌患者におけるニボルマブ/化学療法投与と本薬/化学療法投与との使い分けについて、ニボルマブ/化学療法投与の推奨度は PD-L1 発現状況により異なることを踏まえ、以下のように説明している。

- CPS \geq 5 の患者において、ニボルマブ/化学療法投与と本薬/化学療法投与の有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点で使い分けは不明であり、それぞれの薬剤の有効性及び安全性を理解した上で、個々の患者の状態に応じて治療が選択されると考える。
- CPS $<$ 5 の患者について、化学療法単独投与に対するニボルマブの上乗せ効果は限定的である一方（Lancet 2021; 398: 27-40）、PD-L1 発現状況によらず CLDN18.2 陽性の患者が対象とされた SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験において本薬/化学療法投与の臨床的有用性が示されたことから、本薬/化学療法投与が優先されると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験では CLDN18.2 陽性の患者として「75%以上の腫瘍細胞の細胞膜において中程度～強度の CLDN18 染色が認められた」患者を選択して実施し、本薬/化学療法投与の臨床的有用性が示されており、適切な投与対象を選択するために当該情報は重要であることから、両試験で用いられた CLDN18.2 陽性の定義を添付文書の臨床成績の項に記載し情報提供した上で、効能・効果に関連する注意の項において、臨床成績の項を熟知し CLDN18.2 陽性が確認された患者に投与する旨を注意喚起することが適切と判断した。なお、二次治療以降における有効性及び安全性が確立していない旨の注意喚起については、特記して注意喚起すべき内容ではないと考える。

以上より、効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を下記のように整備して設定することが適切と判断した。

<効能・効果>

CLDN18.2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌

<効能・効果に関連する注意>

- CLDN18.2 陽性の定義について「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。

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。

- HER2 陰性の患者に投与すること。
- 本薬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。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・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、初回は単回負荷用量 800 mg/m²（体表面積）を点滴静注する。その後、維持用量として、600 mg/m²（体表面積）を 3 週間間隔又は 400 mg/m²（体表面積）を 2 週間間隔で点滴静注する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項において、以下の内容が設定されていた。

- 本薬は、2 時間以上かけて点滴静注すること^{注1)}。2 時間かけて投与を完了するために計算された投与速度より遅い速度で投与を開始すること（以下の表参照）。投与速度を上げる際には、忍容性を見ながら徐々に投与速度を上げること。

本薬の推奨投与速度

用量		最初の投与速度 ^{注2)} (投与開始から 30~60 分後まで)	その後の投与速度
初回単回負荷用量	800 mg/m ²	100 mg/m ² /時間	200~400 mg/m ² /時間
維持用量	600 mg/m ² (3 週間間隔)	75 mg/m ² /時間	150~300 mg/m ² /時間
	400 mg/m ² (2 週間間隔)	50 mg/m ² /時間	100~200 mg/m ² /時間

注1) 投与時間が希釈完了後 6 時間を超える場合は、残液を廃棄し、再調製を行うこと。

注2) 投与開始から 30~60 分後まで副作用が認められない場合、それ以降忍容性を見ながら投与速度を上げることができる。

- 他の抗悪性腫瘍剤と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。
- 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。
- 本薬と他の抗悪性腫瘍剤の投与を同日に行う場合には、本薬投与完了後に他の抗悪性腫瘍剤の投与を行うこと。
- 副作用発現時における本薬の中断・中止の目安について

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、用法・用量に関連する注意の項において以下の内容を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「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 800 mg/m²（体表面積）を、2 回目以降は 600 mg/m²（体表面積）を 3 週間間隔又は 400 mg/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。」と設定することが適切と判断した。

- 本薬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
800 mg/m ²	100 mg/m ² /時	200～400 mg/m ² /時
600 mg/m ²	75 mg/m ² /時	150～300 mg/m ² /時
400 mg/m ²	50 mg/m ² /時	100～200 mg/m ² /時

- 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。
- 副作用発現時における本薬の中断・中止の目安について（7.R.5.2 参照）

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

下記の臨床試験成績等を基に設定した用法・用量で SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験が実施され、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・再発の胃癌患者に対する本薬/化学療法投与の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、当該試験における設定及び PPK モデルを用いたシミュレーション（6.R.1 参照）の結果に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

- CLDN18.2 陽性の進行胃癌患者等を対象とした海外第 I 相試験（001 試験）において、本薬 600 及び 1,000 mg/m² 単回投与の忍容性が確認されたこと（7.1.3.1 参照）
- CLDN18.2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者等を対象とした海外第 II 相試験（02 試験）において、本薬 300 mg/m² Q2W 投与と比較して本薬 600 mg/m² Q2W の有効性が高い傾向が認められたこと（7.1.3.2 参照）
- 本薬 600 mg/m² 投与 14 日後の血清中本薬濃度は 50 µg/mL（ADCC 活性及び CDC 活性が期待できる濃度）を下回ると想定されたことから、負荷用量として初回に本薬 800mg/m² を投与することが適切であると考えられたこと
- CLDN18.2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者等を対象とした海外第 II 相試験（03 試験）において、EOX の併用下で本薬 1,000 mg/m² Q3W 投与と比較して本薬 800/600 mg/m² Q3W 投与の有効性が高い傾向が認められたこと（7.1.3.3 参照）
- 国内第 I 相試験（0104 試験）において、本薬 800/600 mg/m² Q3W 投与群で DLT は認められず、本薬 800/600 mg/m² Q3W 投与は日本人患者においても忍容性が確認されたこと（7.1.1.1 参照）

本薬の投与速度については、SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験における下記の設定を参考に、用法・用量に関連する注意の項で注意喚起する。

- 本薬は 2 時間以上かけて点滴静注する。投与速度は忍容性を確認しながら漸増又は減速する。推奨される投与速度は、下表のとおりである。

用量	投与開始～30 分後	30 分後～60 分後	60 分後以降
800 mg/m ²	100 mg/m ² /時間	200 mg/m ² /時間	300～400 mg/m ² /時間
600 mg/m ²	75 mg/m ² /時間	150 mg/m ² /時間	225～300 mg/m ² /時間

以上より、用法・用量に関連する注意の項において下記の内容を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「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、初回は単回負荷用量 800 mg/m²（体表面積）を点滴静注する。その後、維持用量として、600 mg/m²（体表面積）を 3 週間間隔又は 400 mg/m²（体表面積）を 2 週間間隔で点滴静注する。」と設定した。

- 本薬は、2 時間以上かけて点滴静注すること^{注1)}。2 時間かけて投与を完了するために計算された投与速度より遅い速度で投与を開始すること（以下の表参照）。投与速度を上げる際には、忍容性を見ながら徐々に投与速度を上げること。

本薬の推奨投与速度

用量		最初の投与速度 ^{注2)} (投与開始から 30～60 分後まで)	その後の投与速度
初回単回負荷用量	800 mg/m ²	100 mg/m ² /時間	200～400 mg/m ² /時間
維持用量	600 mg/m ² (3 週間間隔)	75 mg/m ² /時間	150～300 mg/m ² /時間
	400 mg/m ² (2 週間間隔)	50 mg/m ² /時間	100～200 mg/m ² /時間

注 1) 投与時間が希釈完了後 6 時間を超える場合は、残液を廃棄し、再調製を行うこと。

注 2) 投与開始から 30～60 分後まで副作用が認められない場合、それ以降忍容性を見ながら投与速度を上げることができる。

- 他の抗悪性腫瘍剤と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。
- 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。
- 本薬と他の抗悪性腫瘍剤の投与を同日に行う場合には、本薬投与完了後に他の抗悪性腫瘍剤の投与を行うこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、他の抗悪性腫瘍剤と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない旨の注意喚起については、用法・用量において本薬は他の抗悪性腫瘍剤と併用して投与することが明確になることから、設定不要と判断した。また、本薬の投与時間が 6 時間を超過した場合の対応及び本薬と他の抗悪性腫瘍剤の投与順序については、添付文書の用法・用量に関連する注意の項ではなく、適用上の注意の項又は資材により医療現場に情報提供することが適切と判断した。

以上より、用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を下記のように整備して設定することが適切と判断した。

<用法・用量>

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 800 mg/m²（体表面積）を、2 回目以降は 600 mg/m²（体表面積）を 3 週間間隔又は 400 mg/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。

<用法・用量に関連する注意>

- 本薬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
800 mg/m ²	100 mg/m ² /時	200～400 mg/m ² /時
600 mg/m ²	75 mg/m ² /時	150～300 mg/m ² /時
400 mg/m ²	50 mg/m ² /時	100～200 mg/m ² /時

- 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。

7.R.5.2 中断・中止の目安について

申請者は、本薬の中断・中止の目安について、以下のように説明している。

SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験では、副作用が発現した際の本薬の中断・中止基準が設定され、当該基準に従うことにより本薬/化学療法投与の臨床的有用性が示されたことから、用法・用量に関連する注意の項において、SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験の設定に下記の変更を加えた本薬の中断・中止の目安を設定した。

- 両試験では、Grade 2 の過敏症反応³³⁾ 又は注入に伴う反応³⁴⁾ が認められた場合、次回投与時の本薬投与速度を減速する旨を規定していたものの、当該事象発現後の投与時の減速の有無により本薬投与日の有害事象の発現率に明確な差異は認められなかった³⁵⁾ ことから、次回投与時の本薬投与速度を減速する旨は設定しない。
- 両試験では、Grade 2 の悪心又は嘔吐が認められた場合も本薬の投与を継続することとしていたものの、両試験における悪心・嘔吐の発現状況を踏まえるとより慎重な対応が必要と考えられたことから、Grade 2 の悪心又は嘔吐が発現した場合は Grade 1 以下に回復するまで本薬の投与を中断する旨を設定する。
- 両試験では可逆性後白質脳症に係る基準を設定していたものの、臨床試験において当該事象の発現は認められなかったことから、具体的な基準は設定しない。
- 両試験では血液障害に係る基準を設定していたものの、併用する他の抗悪性腫瘍剤の影響も考えられたことから、具体的な基準は設定しない。
- 両試験では、Grade 3 以上のその他の非血液毒性が認められた場合は本薬の投与を中断又は中止する旨を規定していたものの、他の要因による事象である可能性を踏まえると個別に対応されることが望ましいと考えられたことから、具体的な基準は設定しない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。Grade 2 の過敏症反応又は注入に伴う反応が認められた場合の基準として、次回投与時の本薬投与速度を減速する旨を設定しないことについて、いずれの投与時においても本薬の投与速度を漸増する旨が設定されていることを考慮すると、許容可能と考える。

³³⁾ 「過敏症反応」は、アナフィラキシー反応又は薬物過敏症と定義された。

³⁴⁾ 「注入に伴う反応」は、治験担当医師により注入に伴う反応と判断された事象と定義された。

³⁵⁾ 本薬 600 mg/m² 投与中に Grade 2 の過敏症反応又は注入に伴う反応が認められた患者における次回の本薬投与日の全 Grade の有害事象は、SPOTLIGHT 試験で減速した患者：16.7% (4/24 例)、減速しなかった患者：19.0% (4/21 例) (以下、同順)、GLOW 試験で 28.6% (4/14 例)、33.3% (2/6 例) に認められた。次回の本薬投与日における Grade 3 以上の有害事象は、SPOTLIGHT 試験で 0%、0%、GLOW 試験で 7.1% (1/14 例)、0% に認められた。次回の本薬投与日における重篤な有害事象、死亡に至った有害事象、本薬の投与中止に至った有害事象はいずれの試験においても認められなかった。

以上より、副作用発現時における本薬の中断・中止の目安を下記のように整備して設定することが適切であると判断した。

- 本薬投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本薬の中断・中止等を考慮すること。

副作用発現時における本薬の中断・中止等の目安

副作用	程度*	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、本薬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、本薬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、本薬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。

* : Grade は NCI-CTCAE v5.0 に準じる。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、CLDN18.2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験において特に悪心・嘔吐の発現率が高かったこと等を踏まえ、悪心・嘔吐を含む注入に伴う反応を設定し、使用実態下における発現状況の把握及びリスク因子の検討を行う予定である。

目標症例数については、SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験における注入に伴う反応の発現率を考慮し、600 例と設定した。

観察期間については、SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験における注入に伴う反応のうち、発現率が高かった悪心及び嘔吐の発現時期を考慮し、54 週間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人の CLDN18.2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は限られていることから、使用実態下での本薬の安全性情報を収集することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。

本調査の安全性検討事項については、「7.R.3 安全性について」の項における検討を踏まえ、悪心・嘔吐を設定し、製造販売後における当該事象の発現状況（制吐剤の種類別の発現状況を含む）について検討することが適切と判断した。

なお、情報収集の手法等の詳細については、データベース調査の可能性も含めて、引き続き検討が必要と判断した。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.3.1 国内第 I 相試験 (0104 試験)

有害事象は、①安全性パート A で 3/3 例 (100%)、②安全性パート B で 3/3 例 (100%)、③拡大パートで 11/12 例 (91.7%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①3/3 例 (100%)、②3/3 例 (100%)、③11/12 例 (91.7%) に認められた。いずれかのパートで 2 例以上に認められた有害事象は表 82 のとおりであった。

表 82 いずれかのパートで 2 例以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA ver.20.1)	例数 (%)					
	安全性パート A 3 例		安全性パート B 3 例		拡大パート 12 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3 (100)	1 (33.3)	3 (100)	1 (33.3)	11 (91.7)	1 (8.3)
胃腸障害						
上腹部痛	3 (100)	0	0	0	5 (41.7)	0
悪心	2 (66.7)	0	2 (66.7)	0	7 (58.3)	0
嘔吐	2 (66.7)	0	1 (33.3)	0	4 (33.3)	0
便秘	1 (33.3)	0	0	0	3 (25.0)	0
腹痛	0	0	2 (66.7)	0	1 (8.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
倦怠感	2 (66.7)	0	1 (33.3)	0	2 (16.7)	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	3 (100)	0	3 (100)	0	8 (66.7)	0
低アルブミン血症	0	0	0	0	2 (16.7)	1 (8.3)

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は、いずれのパートでも認められなかった。

7.3.2 国際共同第 II 相試験 (0103 試験)

有害事象は、①コホート 1 で 30/30 例 (100%)、②コホート 2 で 21/21 例 (100%)、③コホート 3 で 3/3 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、①24/30 例 (80.0%)、②21/21 例 (100%)、③3/3 例 (100%) に認められた。いずれかのコホートで発現率が 35%以上の有害事象は表 83 のとおりであった。

表 83 いずれかのコホートで発現率が 35%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)					
	①コホート 1 30 例		②コホート 2 21 例		③コホート 3 3 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	30 (100)	15 (50.0)	21 (100)	20 (95.2)	3 (100)	1 (33.3)
血液およびリンパ系障害						
好中球減少症	0	0	8 (38.1)	6 (28.6)	0	0
胃腸障害						
悪心	19 (63.3)	2 (6.7)	19 (90.5)	1 (4.8)	2 (66.7)	0
腹痛	12 (40.0)	3 (10.0)	7 (33.3)	2 (9.5)	0	0
嘔吐	11 (36.7)	2 (6.7)	14 (66.7)	2 (9.5)	1 (33.3)	0
便秘	5 (16.7)	0	6 (28.6)	0	2 (66.7)	0
下痢	3 (10.0)	0	8 (38.1)	1 (4.8)	1 (33.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
発熱	6 (20.0)	1 (3.3)	6 (28.6)	2 (9.5)	2 (66.7)	0
疲労	2 (6.7)	0	8 (38.1)	1 (4.8)	0	0
臨床検査						
好中球数減少	2 (6.7)	0	9 (42.9)	7 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)
代謝および栄養障害						
食欲減退	7 (23.3)	0	9 (42.9)	1 (4.8)	2 (66.7)	0

重篤な有害事象は、①12/30 例 (40.0%)、②11/21 例 (52.4%)、③0 例に認められた。いずれかのコホートで 2 例以上に認められた重篤な有害事象は表 84 のとおりであった。

表 84 いずれかのコホートで 2 例以上に認められた重篤な有害事象

PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)					
	①コホート 1 30 例		②コホート 2 21 例		③コホート 3 3 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係が否定できない有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が否定できない有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
全有害事象	12 (40.0)	6 (20.0)	11 (52.4)	3 (14.3)	0	0
敗血症	2 (6.7)	0	1 (4.8)	0	0	0
腸閉塞	2 (6.7)	0	0	0	0	0
嘔吐	1 (3.3)	1 (3.3)	3 (14.3)	1 (4.8)	0	0
腹痛	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (9.5)	0	0	0

治験薬の投与中止に至った有害事象は、①5/30 例 (16.7%)、②14/21 例 (66.7%)、③0 例に認められた。いずれかのコホートで 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は表 85 のとおりであった。

表 85 いずれかのコホートで 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象

PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)					
	①コホート 1 30 例		②コホート 2 21 例		③コホート 3 3 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係が否定できない有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が否定できない有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
全有害事象	5 (16.7)	3 (10.0)	14 (66.7)	12 (57.1)	0	0
好中球減少症	0	0	4 (19.0)	4 (19.0)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	3 (14.3)	3 (14.3)	0	0
低カリウム血症	0	0	2 (9.5)	1 (4.8)	0	0
好中球数減少	0	0	2 (9.5)	2 (9.5)	0	0

7.3.3 国際共同第Ⅲ相試験 (SPOTLIGHT 試験)

有害事象は、本薬群で 278/279 例 (99.6%)、プラセボ群で 277/278 例 (99.6%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群で 277/279 例 (99.3%)、プラセボ群で 268/278 例 (96.4%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は表 86 のとおりであった。

表 86 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	本薬群 279 例		プラセボ群 278 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	278 (99.6)	242 (86.7)	277 (99.6)	216 (77.7)
血液およびリンパ系障害				
好中球減少症	102 (36.6)	79 (28.3)	94 (33.8)	65 (23.4)
貧血	100 (35.8)	24 (8.6)	104 (37.4)	26 (9.4)
血小板減少症	28 (10.0)	4 (1.4)	45 (16.2)	4 (1.4)
胃腸障害				
悪心	230 (82.4)	45 (16.1)	169 (60.8)	18 (6.5)
嘔吐	188 (67.4)	45 (16.1)	99 (35.6)	16 (5.8)
下痢	110 (39.4)	12 (4.3)	122 (43.9)	9 (3.2)
便秘	99 (35.5)	3 (1.1)	112 (40.3)	2 (0.7)
腹痛	67 (24.0)	12 (4.3)	82 (29.5)	6 (2.2)
口内炎	58 (20.8)	7 (2.5)	57 (20.5)	3 (1.1)
上腹部痛	47 (16.8)	4 (1.4)	32 (11.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	78 (28.0)	17 (6.1)	91 (32.7)	14 (5.0)
無力症	74 (26.5)	20 (7.2)	64 (23.0)	7 (2.5)
発熱	54 (19.4)	1 (0.4)	48 (17.3)	1 (0.4)
末梢性浮腫	49 (17.6)	2 (0.7)	26 (9.4)	0
臨床検査				
好中球数減少	95 (34.1)	69 (24.7)	91 (32.7)	69 (24.8)
体重減少	55 (19.7)	5 (1.8)	54 (19.4)	2 (0.7)
白血球数減少	50 (17.9)	8 (2.9)	46 (16.5)	16 (5.8)
AST 増加	49 (17.6)	4 (1.4)	44 (15.8)	7 (2.5)
血小板数減少	40 (14.3)	3 (1.1)	49 (17.6)	6 (2.2)
ALT 増加	34 (12.2)	2 (0.7)	47 (16.9)	7 (2.5)
代謝および栄養障害				
食欲減退	131 (47.0)	16 (5.7)	93 (33.5)	9 (3.2)
低カリウム血症	50 (17.9)	16 (5.7)	41 (14.7)	10 (3.6)
低アルブミン血症	43 (15.4)	11 (3.9)	17 (6.1)	2 (0.7)
低カルシウム血症	30 (10.8)	6 (2.2)	9 (3.2)	0
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	34 (12.2)	0	30 (10.8)	0
神経系障害				
末梢性感覚ニューロパチー	106 (38.0)	11 (3.9)	118 (42.4)	15 (5.4)
錯感覚	44 (15.8)	6 (2.2)	46 (16.5)	4 (1.4)
味覚不全	41 (14.7)	1 (0.4)	40 (14.4)	0
浮動性めまい	36 (12.9)	0	27 (9.7)	1 (0.4)
頭痛	31 (11.1)	2 (0.7)	35 (12.6)	1 (0.4)
精神障害				
不眠症	29 (10.4)	1 (0.4)	25 (9.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	28 (10.0)	0	28 (10.1)	0
呼吸困難	20 (7.2)	3 (1.1)	32 (11.5)	6 (2.2)
血管障害				
高血圧	31 (11.1)	15 (5.4)	22 (7.9)	10 (3.6)

重篤な有害事象は、本薬群で 125/279 例 (44.8%)、プラセボ群で 121/278 例 (43.5%) に認められた。いずれかの群で 6 例以上に認められた重篤な有害事象は表 87 のとおりであった。

表 87 いずれかの群で 6 例以上に認められた重篤な有害事象

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	本薬群 279 例		プラセボ群 278 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係が 否定できない有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が 否定できない有害事象
全有害事象	125 (44.8)	66 (23.7)	121 (43.5)	41 (14.7)
嘔吐	23 (8.2)	19 (6.8)	13 (4.7)	4 (1.4)
悪心	19 (6.8)	17 (6.1)	11 (4.0)	3 (1.1)
悪性新生物進行	10 (3.6)	0	12 (4.3)	0
下痢	8 (2.9)	7 (2.5)	4 (1.4)	2 (0.7)
発熱性好中球減少症	8 (2.9)	8 (2.9)	1 (0.4)	1 (0.4)
腸閉塞	7 (2.5)	1 (0.4)	3 (1.1)	0
発熱	7 (2.5)	2 (0.7)	6 (2.2)	1 (0.4)
好中球減少症	6 (2.2)	6 (2.2)	3 (1.1)	3 (1.1)
肺炎	6 (2.2)	1 (0.4)	8 (2.9)	2 (0.7)
肺塞栓症	6 (2.2)	0	4 (1.4)	1 (0.4)
腹痛	5 (1.8)	1 (0.4)	9 (3.2)	2 (0.7)
全身健康状態悪化	2 (0.7)	0	6 (2.2)	2 (0.7)

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 120/279 例 (43.0%)、プラセボ群で 106/278 例 (38.1%) に認められた。いずれかの群で 5 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は表 88 のとおりであった。

表 88 いずれかの群で 5 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	本薬群 279 例		プラセボ群 278 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係が 否定できない有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が 否定できない有害事象
全有害事象	120 (43.0)	106 (38.0)	106 (38.1)	82 (29.5)
嘔吐	20 (7.2)	19 (6.8)	1 (0.4)	1 (0.4)
末梢性感覚ニューロパチー	19 (6.8)	19 (6.8)	21 (7.6)	19 (6.8)
悪心	18 (6.5)	18 (6.5)	3 (1.1)	3 (1.1)
好中球数減少	18 (6.5)	18 (6.5)	14 (5.0)	14 (5.0)
好中球減少症	14 (5.0)	14 (5.0)	13 (4.7)	13 (4.7)
食欲減退	7 (2.5)	7 (2.5)	3 (1.1)	2 (0.7)
疲労	5 (1.8)	5 (1.8)	3 (1.1)	2 (0.7)
錯感覚	3 (1.1)	3 (1.1)	5 (1.8)	5 (1.8)

7.3.4 国際共同第Ⅲ相試験 (GLOW 試験)

有害事象は、本薬群で 251/254 例 (98.8%)、プラセボ群で 244/249 例 (98.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群で 246/254 例 (96.9%)、プラセボ群で 234/249 例 (94.0%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は表 89 のとおりであった。

表 89 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	本薬群 254 例		プラセボ群 249 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	251 (98.8)	185 (72.8)	244 (98.0)	174 (69.9)
血液およびリンパ系障害				
貧血	90 (35.4)	27 (10.6)	91 (36.5)	28 (11.2)
好中球減少症	50 (19.7)	18 (7.1)	35 (14.1)	7 (2.8)
血小板減少症	28 (11.0)	7 (2.8)	31 (12.4)	7 (2.8)
胃腸障害				
悪心	174 (68.5)	22 (8.7)	125 (50.2)	6 (2.4)
嘔吐	168 (66.1)	31 (12.2)	77 (30.9)	9 (3.6)
下痢	80 (31.5)	15 (5.9)	86 (34.5)	18 (7.2)
腹痛	40 (15.7)	1 (0.4)	54 (21.7)	4 (1.6)
便秘	39 (15.4)	0	52 (20.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	34 (13.4)	7 (2.8)	42 (16.9)	9 (3.6)
発熱	34 (13.4)	1 (0.4)	23 (9.2)	0
無力症	33 (13.0)	7 (2.8)	32 (12.9)	3 (1.2)
倦怠感	31 (12.2)	1 (0.4)	22 (8.8)	0
末梢性浮腫	26 (10.2)	1 (0.4)	6 (2.4)	0
臨床検査				
好中球数減少	70 (27.6)	26 (10.2)	59 (23.7)	24 (9.6)
AST 増加	63 (24.8)	6 (2.4)	72 (28.9)	7 (2.8)
血小板数減少	61 (24.0)	19 (7.5)	60 (24.1)	20 (8.0)
白血球数減少	51 (20.1)	5 (2.0)	39 (15.7)	9 (3.6)
体重減少	50 (19.7)	1 (0.4)	25 (10.0)	1 (0.4)
ALT 増加	48 (18.9)	2 (0.8)	52 (20.9)	7 (2.8)
代謝および栄養障害				
食欲減退	105 (41.3)	17 (6.7)	84 (33.7)	4 (1.6)
低アルブミン血症	57 (22.4)	8 (3.1)	35 (14.1)	4 (1.6)
低カリウム血症	36 (14.2)	14 (5.5)	36 (14.5)	16 (6.4)
神経系障害				
末梢性感覚ニューロパチー	56 (22.0)	1 (0.4)	56 (22.5)	6 (2.4)
感覚鈍麻	30 (11.8)	1 (0.4)	30 (12.0)	0
精神障害				
不眠症	27 (10.6)	0	16 (6.4)	0
皮膚および皮下組織障害				
手掌・足底発赤知覚不全症候群	41 (16.1)	4 (1.6)	49 (19.7)	9 (3.6)

重篤な有害事象は、本薬群で 120/254 例 (47.2%)、プラセボ群で 124/249 例 (49.8%) に認められた。いずれかの群で 6 例以上に認められた重篤な有害事象は表 90 のとおりであった。

表 90 いずれかの群で 6 例以上に認められた重篤な有害事象

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	本薬群 254 例		プラセボ群 249 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係が 否定できない有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が 否定できない有害事象
全有害事象	120 (47.2)	68 (26.8)	124 (49.8)	56 (22.5)
嘔吐	15 (5.9)	14 (5.5)	11 (4.4)	8 (3.2)
悪心	11 (4.3)	11 (4.3)	6 (2.4)	6 (2.4)
食欲減退	10 (3.9)	9 (3.5)	3 (1.2)	3 (1.2)
悪性新生物進行	9 (3.5)	1 (0.4)	13 (5.2)	0
血小板数減少	8 (3.1)	8 (3.1)	6 (2.4)	6 (2.4)
下痢	7 (2.8)	7 (2.8)	10 (4.0)	8 (3.2)
上部消化管出血	7 (2.8)	4 (1.6)	4 (1.6)	1 (0.4)
低カリウム血症	6 (2.4)	3 (1.2)	6 (2.4)	6 (2.4)
肺炎	6 (2.4)	0	5 (2.0)	0
貧血	5 (2.0)	2 (0.8)	6 (2.4)	3 (1.2)
腹痛	3 (1.2)	0	6 (2.4)	0
肺塞栓症	2 (0.8)	1 (0.4)	8 (3.2)	3 (1.2)
胸水	1 (0.4)	0	7 (2.8)	2 (0.8)

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 79/254 例 (31.1%)、プラセボ群で 63/249 例 (25.3%) に認められた。いずれかの群で 5 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は表 91 のとおりであった。

表 91 いずれかの群で 5 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	本薬群 254 例		プラセボ群 249 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係が 否定できない有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が 否定できない有害事象
全有害事象	79 (31.1)	55 (21.7)	63 (25.3)	39 (15.7)
嘔吐	9 (3.5)	9 (3.5)	4 (1.6)	3 (1.2)
悪心	6 (2.4)	6 (2.4)	3 (1.2)	2 (0.8)
下痢	5 (2.0)	5 (2.0)	2 (0.8)	2 (0.8)
末梢性感覚ニューロパシー	5 (2.0)	5 (2.0)	5 (2.0)	5 (2.0)
血小板数減少	5 (2.0)	5 (2.0)	3 (1.2)	3 (1.2)
好中球減少症	4 (1.6)	3 (1.2)	5 (2.0)	5 (2.0)

7.3.5 海外第 I 相試験 (001 試験)

有害事象は、①33 mg/m² コホートで 3/3 例 (100%)、②100 mg/m² コホートで 3/3 例 (100%)、③300 mg/m² コホートで 2/3 例 (66.7%)、④600 mg/m² コホートで 2/3 例 (66.7%)、⑤1,000 mg/m² コホートで 3/3 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①0 例、②3/3 例 (100%)、③1/3 例 (33.3%)、④1/3 例 (33.3%)、⑤3/3 例 (100%) に認められた。各コホートで 2 例以上に認められた有害事象は、②嘔吐及び食欲減退各 2 例 (66.7%)、⑤嘔吐、疲労及び γ -GTP 増加各 2 例 (66.7%) であった (①、③及び④は該当なし)。

重篤な有害事象は、①及び②0 例、③1/3 例 (33.3%)、④1/3 例 (33.3%)、⑤0 例に認められた。認められた重篤な有害事象は、③嚙下痛、④尿閉であり、いずれも本薬との因果関係が否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.6 海外第I相試験 (04 試験)

有害事象は、①アーム1で7/7例(100%)、②アーム2で9/9例(100%)、③アーム3で6/7例(85.7%)、④アーム4で4/5例(80.0%)に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①3/7例(42.9%)、②6/9例(66.7%)、③4/7例(57.1%)、④4/5例(80.0%)に認められた。各アームで3例以上に認められた有害事象は、①貧血、疲労及び背部痛各3例(42.9%)、②悪心及び嘔吐各6例(66.7%)、疲労4例(44.4%)、発熱及び咳嗽各3例(33.3%)、③悪心及び嘔吐各4例(57.1%)、疲労、食欲減退及び呼吸困難各3例(42.9%)、④嘔吐4例(80.0%)、悪心3例(60.0%)であった。

重篤な有害事象は、①3/7例(42.9%)、②5/9例(55.6%)、③2/7例(28.6%)、④3/5例(60.0%)に認められた。いずれのアームにおいても2例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、①1/7例(14.3%)、②5/9例(55.6%)、③2/7例(28.6%)、④2/5例(40.0%)に認められた。いずれのアームにおいても2例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

7.3.7 海外第II相試験 (02 試験)

有害事象は、①コホート1で4/4例(100%)、②コホート2及び3の併合で48/50例(96.0%)に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①3/4例(75.0%)、②41/50例(82.0%)に認められた。①で2例以上又は②で発現率が20%以上の有害事象は表92のとおりであった。

表 92 ①で2例以上又は②で発現率が20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.20.0)	例数 (%)			
	①コホート1 4例		②コホート2及び3 50例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	4 (100)	2 (50.0)	48 (96.0)	34 (68.0)
胃腸障害				
悪心	2 (50.0)	1 (25.0)	32 (64.0)	7 (14.0)
嘔吐	2 (50.0)	2 (50.0)	29 (58.0)	10 (20.0)
便秘	1 (25.0)	0	13 (26.0)	0
下痢	0	0	14 (28.0)	3 (6.0)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	1 (25.0)	0	22 (44.0)	2 (4.0)
無力症	0	0	12 (24.0)	4 (8.0)
末梢性浮腫	0	0	12 (24.0)	1 (2.0)
全身健康状態低下	0	0	10 (20.0)	4 (8.0)
代謝および栄養障害				
食欲減退	0	0	16 (32.0)	2 (4.0)
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)				
腫瘍疼痛	3 (75.0)	0	3 (6.0)	2 (4.0)

重篤な有害事象は、①1/4例(25.0%)、②24/50例(48.0%)に認められた。各コホートで2例以上に認められた重篤な有害事象は、②全身健康状態低下及び悪性新生物進行各5例(10.0%)、下痢、悪心、胸水及び嘔吐各3例(6.0%)であった(①は該当なし)。このうち、悪心2例、嘔吐3例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、①1/4例(25.0%)、②10/50例(20.0%)に認められた。各コホートで2例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、②全身健康状態低下及び悪心各2例(4.0%)であった(①は該当なし)。このうち、悪心2例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.8 海外第Ⅱ相試験 (03 試験)

有害事象は、①アーム1で84/84例(100%)、②アーム2で74/77例(96.1%)、③アーム3で85/85例(100%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、①80/84例(95.2%)、②74/77例(96.1%)、③83/85例(97.6%)に認められた。いずれかのアームで発現率が20%以上の有害事象は表93のとおりであった。

表 93 いずれかのアームで発現率が20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.15.0)	例数 (%)					
	①アーム1 84例		②アーム2 77例		③アーム3 85例	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
全有害事象	84 (100)	54 (64.3)	74 (96.1)	54 (70.1)	85 (100)	58 (68.2)
血液およびリンパ系障害						
貧血	30 (35.7)	6 (7.1)	35 (45.5)	9 (11.7)	40 (47.1)	10 (11.8)
好中球減少症	29 (34.5)	18 (21.4)	34 (44.2)	25 (32.5)	40 (47.1)	25 (29.4)
胃腸障害						
悪心	64 (76.2)	4 (4.8)	63 (81.8)	5 (6.5)	70 (82.4)	2 (2.4)
嘔吐	46 (54.8)	3 (3.6)	52 (67.5)	8 (10.4)	66 (77.6)	10 (11.8)
下痢	31 (36.9)	3 (3.6)	14 (18.2)	3 (3.9)	16 (18.8)	2 (2.4)
上腹部痛	18 (21.4)	1 (1.2)	7 (9.1)	0	8 (9.4)	1 (1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態						
無力症	19 (22.6)	2 (2.4)	19 (24.7)	2 (2.6)	17 (20.0)	2 (2.4)
疲労	17 (20.2)	3 (3.6)	24 (31.2)	5 (6.5)	21 (24.7)	7 (8.2)
発熱	17 (20.2)	0	9 (11.7)	0	9 (10.6)	0
臨床検査						
体重減少	26 (31.0)	3 (3.6)	25 (32.5)	9 (11.7)	25 (29.4)	3 (3.5)
代謝および栄養障害						
食欲減退	19 (22.6)	2 (2.4)	15 (19.5)	0	16 (18.8)	1 (1.2)
神経系障害						
頭痛	18 (21.4)	2 (2.4)	12 (15.6)	0	13 (15.3)	1 (1.2)
皮膚および皮下組織障害						
脱毛症	17 (20.2)	1 (1.2)	22 (28.6)	0	22 (25.9)	1 (1.2)

重篤な有害事象は、①27/84例(32.1%)、②19/77例(24.7%)、③17/85例(20.0%)に認められた。いずれかのアームで2例以上に認められた重篤な有害事象は表94のとおりであった。

表 94 いずれかのアームで2例以上に認められた重篤な有害事象

PT (MedDRA ver.15.0)	例数 (%)					
	①アーム1 84例		②アーム2 77例		③アーム3 85例	
	全有害事象	治験薬との因果関係が否定できない有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が否定できない有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
全有害事象	27 (32.1)	5 (6.0)	19 (24.7)	8 (10.4)	17 (20.0)	5 (5.9)
悪性新生物	7 (8.3)	0	3 (3.9)	0	4 (4.7)	0
胃出血	3 (3.6)	0	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	2 (2.4)	2 (2.4)	2 (2.6)	2 (2.6)	0	0
悪心	2 (2.4)	2 (2.4)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0
肺塞栓症	2 (2.4)	1 (1.2)	0	0	2 (2.4)	1 (1.2)
腎不全	2 (2.4)	0	0	0	0	0
肺炎	0	0	2 (2.6)	0	1 (1.2)	0

治験薬の投与中止に至った有害事象は、①16/84例(19.0%)、②13/77例(16.9%)、③12/85例(14.1%)に認められた。いずれかのアームで2例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は表95のとおりであった。

表95 いずれかのアームで2例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象

PT (MedDRA ver.15.0)	例数 (%)					
	①アーム1 84例		②アーム2 77例		③アーム3 85例	
	全有害事象	治験薬との因果 関係が否定でき ない有害事象	全有害事象	治験薬との因果 関係が否定でき ない有害事象	全有害事象	治験薬との因果 関係が否定でき ない有害事象
全有害事象	16 (19.0)	4 (4.8)	13 (16.9)	9 (11.7)	12 (14.1)	8 (9.4)
嘔吐	2 (2.4)	0	4 (5.2)	3 (3.9)	2 (2.4)	2 (2.4)
全身健康状態悪化	2 (2.4)	0	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (2.4)	0
悪心	1 (1.2)	0	2 (2.6)	2 (2.6)	0	0
悪性新生物	1 (1.2)	0	1 (1.3)	0	2 (2.4)	0
無力症	0	0	2 (2.6)	2 (2.6)	1 (1.2)	1 (1.2)
体重減少	0	0	2 (2.6)	1 (1.3)	0	0

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告(2)で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告(2)で報告する。

9. 審査報告(1)作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のCLDN18.2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、胃癌細胞等の細胞膜上に発現するCLDN18.2に結合し、CLDN18.2を発現する腫瘍細胞に対してADCC及びCDC活性を誘導することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている新有効成分含有医薬品であり、CLDN18.2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する治療選択肢の一つとして臨床的意義があると考え。また、機構は、安全性、用法・用量等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和6年2月15日

申請品目

[販売名]	ビロイ点滴静注用 100 mg
[一般名]	ゾルベツキシマブ (遺伝子組換え)
[申請者]	アステラス製薬株式会社
[申請年月日]	令和5年6月9日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け20達第8号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、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・再発の胃癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験) において、主要評価項目とされた PFS 及び副次評価項目とされた OS について、以下の成績が得られたこと等から、当該患者に対する本薬/化学療法投与の有効性は示されたと判断した。

- PFS の主要解析の結果、両試験において、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された。
- 階層的手順に従って検定が行われた OS の中間解析の結果、両試験において、プラセボ群に対する本薬群の統計学的に有意な延長が認められた。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された上で、以下の意見が出された。

- 原発部位別の本薬/化学療法投与の有効性について、SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験の両試験で同様に胃癌患者と食道胃接合部癌患者との間で異なる傾向が認められている³⁶⁾ ことに加え、SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験の統合解析において、投与群と原発部位との間で交互作用が示唆されていることから(審査報告(1)、表36)、食道胃接合部癌患者に対する本薬/化学療法投与の有効性については慎重に判断する必要があると考える。また、製造販売後調査において、食道胃接合部癌患者に対する本薬/化学療法投与の安全性について確認することが重要と考える。

³⁶⁾ (i) 胃癌集団及び(ii) 食道胃接合部癌集団におけるプラセボ群に対する本薬群の PFS のハザード比 [95%CI] は、SPOTLIGHT 試験において (i) 0.69 [0.53, 0.89] 及び (ii) 1.02 [0.65, 1.59]、GLOW 試験において (i) 0.62 [0.48, 0.79] 及び (ii) 1.35 [0.73, 2.50] であった。同様に OS のハザード比 [95%CI] は、SPOTLIGHT 試験において (i) 0.67 [0.52, 0.86] 及び (ii) 1.07 [0.69, 1.67]、GLOW 試験において (i) 0.72 [0.57, 0.91] 及び (ii) 1.01 [0.56, 1.82] であった。

機構は、上記の専門協議における議論を踏まえ、原発部位により有効性に差異が認められた要因について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

胃癌と食道胃接合部癌の罹患率には人種差があり、胃癌はアジア人で多く、食道胃接合部癌は非アジア人で多い旨が報告されている（Digestion 2022; 103: 29-36、Curr Gastroenterol Rep 2017; 19: 36）。SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験では、本薬/化学療法投与の有効性に地域間差が認められていること³⁷⁾を踏まえ、原発部位別に、アジア人集団と非アジア人集団における有効性を確認した結果（表 96）、アジア人と非アジア人との間で本薬/化学療法投与の有効性が異なる傾向が認められ、原発部位に加えて人種が本薬/化学療法投与の有効性に影響を及ぼした可能性が示唆された。なお、SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験において、CLDN18.2 発現強度は原発部位間で同程度³⁸⁾であった。当該結果より、CLDN18.2 の発現状況が本薬の原発部位別の有効性の差異に影響を及ぼした可能性は低いと考える。

表 96 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)

評価項目	原発部位	人種	投与群	例数	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]
PFS	胃癌	アジア人	本薬群	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	本薬群	219	8.54 [8.21, 10.5]	
			プラセボ群	200	8.25 [7.33, 9.20]	
	食道胃接合部癌	アジア人	本薬群	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	本薬群	72	8.34 [6.24, 10.3]	
			プラセボ群	87	10.3 [8.48, 11.3]	
OS	胃癌	アジア人	本薬群	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	本薬群	219	17.0 [12.3, 19.5]	
			プラセボ群	200	13.3 [10.7, 14.7]	
	食道胃接合部癌	アジア人	本薬群	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	本薬群	72	13.3 [9.69, 16.1]	
			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

アジア人と非アジア人との間で本薬/化学療法投与の有効性に差異が認められた要因について、下記の点を踏まえると、アジア人集団では本薬の減速等により有害事象による休薬・中止が抑えられたことが本薬の治療継続に繋がり、非アジア人集団との治療効果の差異に影響を及ぼした可能性が考えられる。

- SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験の統合解析の結果、①本薬群及び②プラセボ群における治験中止理由が有害事象であった患者の割合は、アジア人集団で①9.1% (23/254 例) 及び②6.3% (16/255 例)、非アジア人集団で①18.7% (53/283 例) 及び②4.6% (13/280 例) であり、非アジア人集団において投与群間での不均衡が認められた。
- SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験の統合解析の結果、アジア人集団 (253 例) 及び非アジア人集団 (280 例) (以下同順) において、本薬の投与中止に至った有害事象はそれぞれ 14.6 及び 24.6%、

³⁷⁾ SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験の統合解析において、プラセボ群に対する本薬群の PFS のハザード比 [95%CI] は、アジア地域で 0.57 [0.45, 0.72]、非アジア地域で 0.87 [0.70, 1.07] であった。同様に OS のハザード比 [95%CI] は、アジア地域で 0.67 [0.53, 0.84]、非アジア地域で 0.83 [0.67, 1.02] であった。

³⁸⁾ CLDN18.2 陽性と判定された患者のうち、細胞膜における CLDN18 の染色強度が 2+以上であった腫瘍細胞の割合が (i) 75%以上 90%未満及び (ii) 90%以上であった患者の割合は、食道胃接合部癌集団において (i) 39.0~44.3%、(ii) 55.7~61.0%、胃癌集団において (i) 41.8~45.0%、(ii) 54.8~57.9%であった。

本薬の休薬に至った有害事象はそれぞれ 57.3 及び 72.5%、本薬の減速に至った有害事象はそれぞれ 20.9 及び 13.2%に認められた。

以上より、胃癌患者と食道胃接合部癌患者との間で本薬/化学療法投与の有効性に差異が認められた要因について、探索的な部分集団解析の結果に基づく検討には限界があるものの、原発部位に加えて人種及び投与状況が本薬/化学療法投与の有効性に影響を及ぼした可能性があり、現時点において食道胃接合部癌患者に対する本薬/化学療法投与の有効性は否定されないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

原発部位により有効性に差異が認められた要因等に係る申請者の説明について、一定の理解は可能である。ただし、現時点では要因の特定に至らなかったものの、複数の要因が影響している可能性が示唆されたことを踏まえると、SPOTLIGHT 試験及び GLOW 試験における原発部位別及び人種別の結果等について資料等を用いて情報提供することが適切と判断した。また、専門協議における議論を踏まえ、原発部位別の安全性について製造販売後調査において引き続き情報収集することが適切と判断した(1.5 参照)。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、本薬/化学療法投与時に特に注意を要する有害事象は、悪心・嘔吐、infusion reaction 及び過敏症であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされる場合には、本薬/化学療法投与は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において以下の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「CLDN18.2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌」と設定することが適切と判断した。

- CLDN18.2 陽性の定義について「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。
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。
- HER2 陰性の患者に投与すること。
- 本薬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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する注意の項において以下の内容を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「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800 mg/m²（体表面積）を、2回目以降は600 mg/m²（体表面積）を3週間間隔又は400 mg/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。」と設定することが適切と判断した。

- 本薬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
800 mg/m ²	100 mg/m ² /時	200～400 mg/m ² /時
600 mg/m ²	75 mg/m ² /時	150～300 mg/m ² /時
400 mg/m ²	50 mg/m ² /時	100～200 mg/m ² /時

- 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。
- 本薬投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本薬の中断・中止等を考慮すること。

副作用発現時における本薬の中断・中止等の目安

副作用	程度*	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、本薬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、本薬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、本薬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。

* : Grade は NCI-CTCAE v5.0 に準じる。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された上で、以下の意見が出された。

- 本薬 800/400 mg/m² Q2W 投与について、PPK モデルを用いたシミュレーションの結果に基づいて設定することは可能と考えるものの、当該用法・用量にて本薬を投与した際の安全性データは得られていないことから、製造販売後調査において当該用法・用量投与時の安全性を確認することが重要と考える。

機構は、上記の専門協議における議論を踏まえ、本薬 800/400 mg/m² Q2W 投与の安全性情報を製造販売後調査において収集することが適切と判断した（1.5 参照）。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬/化学療法投与の安全性等を検討することを目的として、本薬/化学療法投与が行われた CLDN18.2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象に、安全性検討事項として悪心・嘔吐を含む注入に伴う反応を設定し、目標症例数を 600 例、観察期間を 54 週間とする製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、使用実態下での本薬/化学療法投与の安全性情報を収集することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。また、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 安全性検討事項として悪心・嘔吐を設定し、製造販売後における当該事象の発現状況（制吐剤の種類別の発現状況を含む）について検討することが適切である。
- 情報収集の手法等の詳細については、製造販売後データベース調査の可能性も含めて、引き続き検討が必要である。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された上で、有効性及び用法・用量に関する議論を踏まえると、原発部位別の安全性及び本薬 800/400 mg/m² Q2W 投与時の安全性を製造販売後調査において確認することが重要である旨の意見が出された。

機構は、上記の検討及び専門協議における議論を踏まえ、本調査の実施計画を再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 本調査の安全性検討事項として悪心・嘔吐を設定する。
- 情報収集の手法を検討した結果、下記の理由から、製造販売後調査として、使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的とした使用成績調査を実施する。
 - 悪心・嘔吐に対しては制吐剤が予防投与されることを踏まえると、製造販売後データベース調査では、制吐剤の処方に基づきアウトカム発現を定義することが困難であること
 - 悪心・嘔吐の管理の適切性を評価する上で本薬の投与速度に関する情報も重要であり、当該情報は、製造販売後データベース調査では収集できないものの、使用成績調査では調査票に調査項目を設けることで収集可能であること
- 本調査の目標症例数及び観察期間については、悪心・嘔吐の臨床試験における発現状況を考慮し、それぞれ 600 例及び 54 週間と設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。また、原発部位別の安全性情報及び本薬 800/400 mg/m² Q2W 投与の安全性情報について、上記の使用成績調査において収集可能であると判断した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 97 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 98 及び表 99 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 97 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 過敏症 infusion reaction 悪心・嘔吐 	該当なし	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 98 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 CLDN18.2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした使用成績調査 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資材の作成及び提供

表 99 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における悪心・嘔吐の発現状況等の把握
調査方法	連続調査方式
対象患者	CLDN18.2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者
観察期間	54 週間
目標症例数	600 例
主な調査項目	安全性検討事項：悪心・嘔吐 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、原発部位、既往歴及び合併症等）、本薬の投与状況（投与量、投与速度（投与開始時、投与開始 30～60 分後以降等、中断後再開時）等）、制吐剤の投与状況（制吐剤の種類等）、併用療法（化学療法、放射線療法の有無等）、有害事象等

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、CTD5.3.5.1-1 において以下の事項が認められたため、承認申請者に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

申請者

- 本試験における盲検性維持の状況を適切な時期に把握していなかった

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の治験実施医療機関及び治験依頼者において以下の事項が認められたため、当該治験実施医療機関の長及び治験依頼者に改善すべき事項として各々通知した。

<改善すべき事項>

治験依頼者

- 一部の被験者において、症例報告書の記載が原資料と矛盾していることをモニタリングで把握していなかった

治験実施医療機関

- 一部の被験者において、改訂された説明文書を用いて治験の参加の継続について改めて文書により同意が得られていなかった
- 一部の被験者において、症例報告書の記載が原資料と矛盾している事例が認められた

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、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と経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は8年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

CLDN18.2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌

[用法・用量]

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800 mg/m²（体表面積）を、2回目以降は600 mg/m²（体表面積）を3週間間隔又は400 mg/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。

[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。

[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。

[禁忌]

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意]

- CLDN18.2 陽性の定義について「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。

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。

- HER2 陰性の患者に投与すること。

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。

[用法・用量に関連する注意]

1. 本薬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
800 mg/m ²	100 mg/m ² /時	200～400 mg/m ² /時
600 mg/m ²	75 mg/m ² /時	150～300 mg/m ² /時
400 mg/m ²	50 mg/m ² /時	100～200 mg/m ² /時

2. 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。
 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、本薬の中断・中止等を考慮すること。

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。
	<ul style="list-style-type: none"> • 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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
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
ADCP	antibody dependent cell-mediated phagocytosis	抗体依存性細胞貪食
BID	bis in die	1日2回
BQL	below the quantification limit	定量下限未満
Cape		カペシタビン
CAPOX		Cape と L-OHP との併用投与
CD	cluster of differentiation	分化抗原群
CDC	complement dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CE-SDS	capillary electrophoresis sodium dodecyl sulphate	キャピラリードデシル硫酸ナトリウムゲル電気泳動
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	confidence interval	信頼区間
cIEF	capillary isoelectronic focusing	キャピラリー等電点電気泳動
CLDN18	claudin-18	クローディン 18
CLDN18.1	claudin-18 splice variant 1	クローディン 18.1
CLDN18.2	claudin-18 splice variant 2	クローディン 18.2
COVID-19	coronavirus disease	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 による感染症
CPS	combined positive score	腫瘍組織における PD-L1 を発現した細胞数（腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球）を総腫瘍細胞数で除し、100 を乗じた値
C1q	subcomponent of complement C1	補体第 1 成分 (C1) の亜成分
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床研究グループ
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
EOF		エピルビシン、L-OHP 及び 5-FU
EOPC	end of production cell	生産培養後細胞
EOX		エピルビシン、L-OHP 及びカペシタビンの併用投与
ETFE	ethylene-tetrafluoroethylene	エチレンテトラフルオロエチレン
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FcγR	fc gamma receptor	Fcγ 受容体
FcRn	neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体

略語	英語	日本語
FITC	fluorescein isothiocyanate	フルオレセインイソチオシアネート
FLO		5-FU、ロイコボリン及びL-OHP
FOLFOX		5-FU、(<i>l</i> -)LV 及び L-OHP の併用投与
5-FU	5-fluorouracil	フルオロウラシル
γ -GTP	γ -glutamyl transpeptidase	ガンマ-グルタミルトランスペプチダーゼ
HCP	host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
HER2	human epidermal growth factor receptor type 2	ヒト上皮増殖因子受容体 2 型
HLT	high level term	高位語
5-HT	5-hydroxytryptamine	5-ヒドロキシトリプタミン
ICH Q5A (R1) ガイドライン		「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について (平成 12 年 2 月 22 日付け医薬審第 329 号)
ICH Q5B ガイドライン		組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について (平成 10 年 1 月 6 日付け医薬審第 3 号)
ICH Q5D ガイドライン		「生物薬品 (バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品) 製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について (平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審第 873 号)
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
IL-2	interleukin-2	インターロイキン-2
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IRC	independent review committee	独立評価委員会
K_D	dissociation constant	解離定数
LV		ホリナート
<i>l</i> -LV		レボホリナート
(<i>l</i> -)LV		<i>l</i> -LV 又は LV
MCB	master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MSX	L-methionine sulfoximine	L-メチオニンスルホキシミン
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Gastric Cancer	
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	
NK	neurokinin	ニューロキニン
OF		L-OHP 及び 5-FU
OS	overall survival	全生存期間
L-OHP	oxaliplatin	オキサリプラチン
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核細胞
PD	progressive disease	進行
PD-L1	programmed cell death-ligand 1	プログラム細胞死-リガンド 1

略語	英語	日本語
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
QOL	quality of life	生活の質
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	QT interval corrected	補正した QT 間隔
Δ QTcF		Fridericia 法により補正した QT 間隔のベースラインからの変化量
QW	quaque 1 week	1 週間間隔
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間間隔
Q3W	quaque 3 week	3 週間間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形癌の治療効果判定基規準
RH	relative humidity	相対湿度
SEC	size exclusion chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
WCB	working cell bank	ワーキングセルバンク
エピルビシン		エピルビシン塩酸塩
化学療法		CAPOX 又は FOLFOX
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		胃癌治療ガイドライン 日本胃癌学会編
001 試験		GM-IMAB-001 試験
0103 試験		8951-CL-0103 試験
0104 試験		8951-CL-0104 試験
0105 試験		8951-CL-0105 試験
02 試験		GM-IMAB-001-02 試験
03 試験		GM-IMAB-001-03 試験
04 試験		GM-IMAB-001-04 試験
GLOW 試験		8951-CL-0302 試験
SPOTLIGHT 試験		8951-CL-0301 試験
申請		製造販売承認申請
セツキシマブ		セツキシマブ (遺伝子組換え)
ゾレドロン酸		ゾレドロン酸水和物
トラスツズマブ		トラスツズマブ (遺伝子組換え)
ニボルマブ		ニボルマブ (遺伝子組換え)
ニボルマブ/化学療法		ニボルマブと化学療法との併用
ペムブロリズマブ		ペムブロリズマブ (遺伝子組換え)
本薬		ゾルベツキシマブ (遺伝子組換え)
本薬/CAPOX		本薬と CAPOX との併用
本薬/EOF		本薬及び EOF
本薬/EOX		本薬と EOX との併用
本薬/FOLFOX		本薬と FOLFOX との併用
本薬/OF		本薬及び OF
本薬/化学療法		本薬と化学療法との併用

略語	英語	日本語
本薬/ペムプロリズマブ		本薬とペムプロリズマブとの併用
800/400 mg/m ² Q2W 投与		初回は 800 mg/m ² (体表面積) を、2 回目以降は 400 mg/m ² (体表面積) を 2 週間間隔で点滴静注する
800/600 mg/m ²		初回 800 mg/m ² 、2 回目以降 600 mg/m ²
800/600 mg/m ² Q3W 投与		初回は 800 mg/m ² (体表面積) を、2 回目以降は 600 mg/m ² (体表面積) を 3 週間間隔で点滴静注する