ビロイ点滴静注用 100mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアステラス製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アステラス製薬株式会社

目次

1.5	起原又は発見の経緯及び開発の経緯	2
1.5.1	起原又は発見の経緯	2
1.5.2	開発の経緯	2
1.5.3	海外における開発状況	12
1.5.4	参考文献	13
表 1.5-	表 · 1 臨床データパッケージ	10
	図	
図 1.5-	- 1 開発の経緯	3

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

ゾルベツキシマブ(遺伝子組換え)(以下,ゾルベツキシマブ)は,免疫グロブリン G サブクラス 1 定常領域を有する新規のキメラ(マウス/ヒト)抗体であり,標準的な組換え抗体発現技術を使い,チャイニーズハムスター卵巣細胞内で産生される。ゾルベツキシマブは Ganymed Pharmaceuticals(マインツ市,ドイツ)(以下,Ganymed 社)によって創製され,現在は申請者であるアステラス製薬株式会社が開発を行っている。ゾルベツキシマブはタイトジャンクションを構成する膜貫通蛋白質のクローディン 18 スプライスバリアント 2(CLDN18.2)を標的とする。CLDN18.2 は,正常組織では胃腺の小窩及び基底領域の胃上皮細胞に特異的に発現する。また,胃腺癌,食道腺癌及び膵腺癌において発現が認められ,悪性形質転換の過程で維持される [Pellino et al, 2021; Sahin et al, 2008]。ゾルベツキシマブは主に抗体依存性細胞傷害(ADCC)活性及び補体依存性細胞障害(CDC)活性を介して CLDN18.2 陽性腫瘍細胞を顕著に減少させることが期待されている。

1.5.2 開発の経緯

ゾルベツキシマブの開発の経緯を図1.5-1に示す。

図 1.5-1 開発の経緯



アステラス製薬

1.5.2.1 品質に関する試験

ゾルベツキシマブ(遺伝子組換え)は、遺伝子組換えキメラモノクローナル抗体であり、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。原薬(DS)は、細胞培養工程及び精製工程を実施して製造される。最初に開発された製造工程を DS 工程 A とする。その後、スケールアップ、各製造所への移管、及び品質改善等を目的とし、DS 工程 A から DS 工程 B,DS 工程 B から DS 工程 C,及び DS 工程 C から DS 工程 D(商用プロセス)と段階的に製造プロセスが開発された。各工程の変更では、適切に同等性/同質性評価が実施され同等/同質であることを確認している。原薬の安定性試験として、長期保存試験(-70±10°C)、加速試験(5±3°C)、 苛酷試験(25±2°C/60±5%RH)を実施している。現在までに得られている試験結果によると 36 カ月間安定であることが示されている。長期保存試験は継続中である。

製剤(DP)は、無菌の点滴静脈内注射用の凍結乾燥製剤でありバイアルで供給される。当初 20 mg/vial 製剤が開発され、次いで 100 mg/vial 製剤が開発された(DP 工程 A とする)。DP 工程 A は臨床試験で用いられた。その後、DP 工程 B (商用プロセス)が開発され、臨床試験への使用、及び商用製造を目的する各製造所へ移管された。各工程の変更では、適切に同等性/同質性評価が実施され同等/同質であることを確認している。製剤の安定性試験として、長期保存試験($5\pm3^{\circ}$ C)、加速試験($25\pm2^{\circ}$ C/ $60\pm5^{\circ}$ RH)、苛酷試験($40\pm2^{\circ}$ C/ $75\pm5^{\circ}$ RH)を実施している。現在までに得られている試験結果によると 40 カ月間安定であることが示されている。長期保存試験は継続中である。

1.5.2.2 非臨床試験に関する開発の経緯

1.5.2.2.1 薬理試験

ゾルベツキシマブの効力を裏付ける試験として、ヒト、マウス及びカニクイザルの CLDN18.2 に対する結合、作用機序、並びに in vivo での生体内組織選択性及び抗腫瘍効果試験を実施した。また、化学療法剤との併用効果についても、in vitro 及び in vivo 試験において評価した。その結果、ゾルベツキシマブは、ヒト CLDN18.2 発現細胞に結合し、CLDN18.2 の細胞外ドメイン 1 を認識すると考えられた。ゾルベツキシマブは、CLDN18.2 を発現する細胞で、ADCC 及び CDC を引き起こした。In vitro では、化学療法剤を胃癌細胞株に処置すると、細胞表面の CLDN18.2 発現が増加し、ゾルベツキシマブによる ADCC 及び CDC 活性が増強された。ゾルベツキシマブは CLDN18.2 を発現したヒト腫瘍移植細胞において、選択的に強く、加えて長時間検出された。マウス腫瘍モデルでは、ゾルベツキシマブは CLDN18.2 を発現する腫瘍の増殖を抑制し、化学療法剤との併用により、より強力な抗腫瘍効果を示した。

安全性薬理のコアバッテリー試験(中枢神経系)はマウスを用いて実施した。心血管系及び呼吸系に対する作用は、カニクイザルを用いた4週間反復投与毒性試験に組み込まれた形で評価した。その結果、いずれの器官系に対してもゾルベツキシマブによる作用はみられなかった。

1.5.2.2.2 薬物動態試験

ゾルベツキシマブの薬物動態をマウス及びカニクイザルを用いて評価した。ゾルベツキシマブをマウス及びカニクイザルに週 1 回反復静脈内投与したとき, C_{max} 及び AUC はほぼ用量に比例して増加した。いずれの動物種においても, C_{max} 及び AUC に反復投与による顕著な蓄積性並びに性差は認められなかった。ゾルベツキシマブはキメラ(マウス/ヒト)IgG1 抗体であることから,その分布,代謝及び排泄は内因性のIgG1 分子と同様であり,ペプチド及び個々のアミノ酸に分解されると考えられる。そのため,ICH S6 に従いゾルベツキシマブを用いた分布,代謝及び排泄試験は実施しなかった。

1.5.2.2.3 毒性試験

ゾルベツキシマブの毒性を、マウス及びカニクイザルを用いた単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験(マウスは13週間投与、カニクイザルは4週間投与)、マウスを用いた生殖発生毒性試験(胚・胎児発生に関する試験)において評価した。局所刺激性は反復投与毒性試験の中で評価した。いずれの試験でも毒性はみられなかった。

その他の毒性試験として、組織交差反応性試験及び毒性発現の機序に関する試験を実施した。 組織交差反応性試験では、ゾルベツキシマブの胃粘膜上皮への結合がみられた。予期せぬ結合は みられなかった。ゾルベツキシマブを投与された患者で悪心及び嘔吐が報告されていることから、 毒性発現の機序に関する試験をフェレットを用いて実施した。病理組織学的検査の結果、初期病 変は胃粘膜表層の傷害であること、及びこの傷害がフェレットの嘔吐の発症と関連があること、 が明らかになった。

1.5.2.3 臨床試験の経緯

ゾルベツキシマブは、北米、南米、欧州及びアジアを含むグローバルで開発中である。ゾルベツキシマブは Ganymed 社で最初に創製され、同社により海外にて第1相試験、第2相試験が各2試験実施された。その後申請者が2016年12月に同社を買収したことによって、それ以降の開発を申請者が実施している。国内では、医薬品第I相試験開始前相談(オーファン以外)(P4774)を経て、局所進行性又は転移性の胃腺癌及び食道胃接合部(GEJ)腺癌の日本人患者を対象とした国内第1相試験 [CL-0104](以下、CL-0104 試験)を実施した。当該試験においてはゾルベツキシマブの負荷用量800 mg/m²をcycle 1 day 1 に点滴静注し、以後600 mg/m²を3週間に1回の間隔で点滴静注(800/600 mg/m²Q3W)した際の忍容性及び安全性を確認した。さらに、医薬品第II相試験終了後相談(オーファン以外)(P4765)を経て、CLDN18.2 陽性、HER2 陰性の局所進行性切除不能又は転移性の胃腺癌及びGEJ 腺癌患者を対象に、国際共同第3相試験(SPOTLIGHT) [CL-0301](以下、CL-0301 試験)、国際共同第3相試験(GLOW)[CL-0302](以下、CL-0302

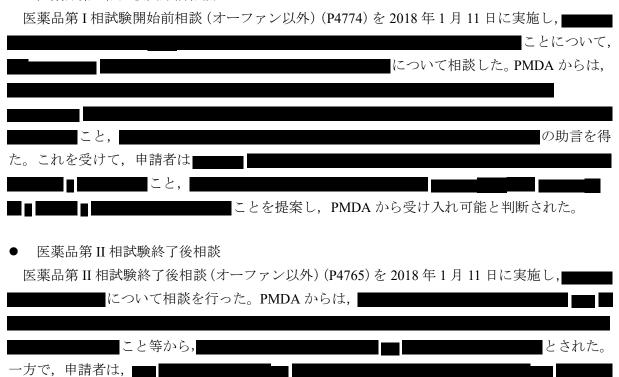
試験)を行い、ゾルベツキシマブ $800/600 \text{ mg/m}^2 \text{ Q3W}$ と mFOLFOX6 (フルオロウラシル、ホリナート [又はレボホリナート] 及びオキサリプラチンの併用レジメン)療法を併用した群の 1 次治療としての有効性及び安全性を、プラセボと mFOLFOX6 療法又は CAPOX 療法を併用した群と比較した。両試験共に、主要評価項目である無増悪生存期間(Progression Free Survival、PFS)、重要な副次評価項目である全生存期間(Overall Survival、OS)の統計学的に有意な延長が確認され、臨床的有用性が示された。両試験には日本人患者が組み入れられている。

なお、両試験の計画時には、PFS の最終解析に必要なイベント数を、CL-0301 試験で 368 イベント、CL-0302 試験で 344 イベントと規定していた。その後、2021 年 10 月 18 日に、患者組み入れやイベント蓄積の状況を加味し、解析イベント数を両試験ともに 300 イベントとする解析計画の変更を行った。また、同日、胃線癌及び GEJ 腺癌に対するゾルベツキシマブのリスクやベネフィットについてより具体的に評価するため、欧州癌研究治療機関により測定した身体機能、腹部痛及び不快感に関する胃癌・食道癌特異的 QOL 調査票 25 (OG25-Pain) 及び全般的健康状態/生活の質(GHS/QoL)スコアを重要な副次評価項目として追加した。

1.5.2.3.1 規制当局よるガイダンス及び助言

国内では、ゾルベツキシマブの臨床開発計画について、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) と相談を実施した。





試験計画とした。

1.5.2.3.2 臨床試験の概要

本申請で評価資料として提出する臨床試験の概要を以下に示す。各試験の詳細は [Module 2.7.6] を参照すること。

- 海外第1相試験(FIM)[GM-IMAB-001]
 - ◆ 対象集団: CLDN18.2 陽性の転移性, 難治性又は再発胃食道癌
 - ◆ デザイン: ゾルベツキシマブ 33, 100, 300, 600 及び 1000 mg/m² 単回投与の忍容性, 安全性及び薬物動態を評価する,ヒト初回投与,第1相,多施設,非無作為化,用量漸増単回投与,非盲検試験
 - ◆ 主な結果: 1000 mg/m² までの用量におけるゾルベツキシマブ単回投与で忍容性が認められた。ゾルベツキシマブ単回投与後の薬物動態は最低用量である 33 から 1000 mg/m² の範囲で用量比例性を示した。300 及び 600 mg/m² 用量コホートで,抗腫瘍効果が認められた。
- 海外第2相試験(MONO)[GM-IMAB-001-02]
 - ◆ 対象集団: CLDN18.2 陽性の転移性, 難治性又は再発胃腺癌/GEJ 腺癌/下部食道腺癌
 - ◆ デザイン: ゾルベツキシマブ 300 mg/m² を 2 週間に 1 回の間隔で点滴静注 (300 mg/m² Q2W) 又は 600 mg/m² Q2W 単剤療法の 2 次治療以降における抗腫瘍効果を評価する, 第 2a 相, 多施設, 国際共同, 非盲検, 奏効を示した患者を対象とした継続投与期間を伴う介入反復投与臨床試験
 - ◆ 主な結果: CLDN18.2 陽性の進行性胃腺癌又は GEJ 腺癌において, ゾルベツキシマブ 600 mg/m² Q2W 単剤療法の抗腫瘍活性が認められた。CLDN18.2 が 70%以上発現してい る患者でより高い抗腫瘍活性が認められ, ゾルベツキシマブ投与によるベネフィットが 得られる可能性のある部分集団であることが示唆された。
- 海外第 2 相試験 (FAST) 「GM-IMAB-001-03]
 - ◆ 対象集団: CLDN18.2 陽性, HER2 陰性の局所進行性切除不能又は転移性胃腺癌/GEJ 腺癌/食道腺癌
 - ◆ デザイン: ゾルベツキシマブ 800/600 mg/m² Q3W 又は 1000 mg/m² Q3W + EOX (エピルビシン, オキサリプラチン及びカペシタビンの併用レジメン) 群の1次治療としての有効性及び安全性を EOX 群と比較する, 国際共同, 多施設, 非盲検, ランダム化, 第2相試験

- ◆ 主な結果: EOX 群と比較してゾルベツキシマブ 800/600 mg/m² Q3W + EOX 群で、PFS、OS 及び無増悪期間の臨床的に意義のある統計的に有意な改善が認められた。特に、CLDN18.2 の染色腫瘍細胞が 70%以上の患者は、40~69%の患者と比較して、PFS 及びOS で大きな改善を示した。最もよくみられた有害事象は悪心及び嘔吐で、EOX 群と比較してゾルベツキシマブ+ EOX 群で発現割合が高かった。
- 国際共同第2相試験(ILUSTRO) [CL-0103]
 - ◆ 対象集団:

コホート 1A・3A: CLDN18.2 陽性の局所進行性切除不能又は転移性胃腺癌/GEJ 腺癌 (3 次治療以降)

コホート 2: CLDN18.2 陽性, HER2 陰性の局所進行性切除不能又は転移性胃腺癌/GEJ 腺癌 (1 次治療)

- ◆ デザイン: ゾルベツキシマブ 800/600 mg/m² Q3W 単剤療法及び mFOLFOX6 又はペムブロリズマブとの併用療法における有効性,忍容性,安全性及び薬物動態を評価する,第2相,非盲検,多群,非ランダム化,多施設共同試験
- ◆ 主な結果: ゾルベツキシマブ単剤療法及びmFOLFOX6 又はペムブロリズマブとの併用療法において忍容性が認められた。mFOLFOX6 併用療法は独立中央判定による客観的奏効率 (ORR) 及びPFS において有効性が認められ、局所進行性切除不能又は転移性の胃腺癌又はGEJ 腺癌を有する CLDN18.2 陽性患者に対して1次治療としての可能性を示した。
- 国内第1相試験「CL-0104]
 - ◆ 対象集団: CLDN18.2 陽性の標準治療のない又は利用可能な標準治療に不適格な局所進行性又は転移性胃腺癌/GEJ 腺癌
 - ◆ デザイン:日本人におけるゾルベツキシマブ 800/600 mg/m² Q3W 又は 1000 mg/m² Q3W 単剤療法の有効性、忍容性、安全性及び薬物動態を評価する第1相、非盲検試験
 - ◆ 主な結果:日本人におけるゾルベツキシマブの安全性プロファイルは、これまでの臨床 試験で得られたものと一貫していた。用量制限毒性は観察されなかった。食欲減退、悪 心、上腹部痛及び嘔吐がよくみられた有害事象であった。奏効を示した患者はいなかっ たため、ORR は 0%であった。ゾルベツキシマブの曝露量 (C_{max}及び AUC_{tau}) は、800/600 mg/m²Q3W と比較して、1000 mg/m²Q3W でおおむね高かった。
- 国際共同第3相試験(SPOTLIGHT)[CL-0301]
 - ◆ 対象集団: CLDN18.2 陽性, HER2 陰性の局所進行性切除不能又は転移性胃腺癌/GEJ 腺癌

- ◆ 主な結果: ゾルベツキシマブ+ mFOLFOX6 群はプラセボ+ mFOLFOX6 群に対し,統計 学的に有意かつ臨床的に意義のある PFS, OS の延長を示し, PFS イベントのリスク及 び死亡リスクを低下させた。ゾルベツキシマブ+ mFOLFOX6 群では、プラセボ+ mFOLFOX6 群と比較し、悪心及び嘔吐が多くみられ、悪心及び嘔吐を含む副作用によ りゾルベツキシマブの投与中断や投与中止に至った患者の割合がより高かった。ゾルベ ツキシマブの安全性プロファイルは、これまでの臨床試験から得られたものと一貫して いた。

● 国際共同第3相試験(GLOW) [CL-0302]

- ◆ 対象集団: CLDN18.2 陽性, HER2 陰性の局所進行性切除不能又は転移性胃腺癌/GEJ 腺 癌
- ◆ デザイン: ゾルベツキシマブ 800/600 mg/m² Q3W + CAPOX 群の1次治療としての有効性及び安全性をプラセボ+ CAPOX 群と比較する,国際共同,多施設,二重盲検,ランダム化,第3相試験
- ◆ 主な結果: ゾルベツキシマブ+ CAPOX 群はプラセボ+ CAPOX 群に対し、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある PFS, OS の延長を示し、PFS イベントのリスク及び死亡リスクを低下させた。ゾルベツキシマブ+ CAPOX 群では、プラセボ+ CAPOX 群と比較し、悪心及び嘔吐が多くみられ、悪心及び嘔吐を含む副作用によりゾルベツキシマブの投与中断や投与中止に至った患者の割合がより高かった。ゾルベツキシマブの安全性プロファイルは、これまでの臨床試験から得られたものと一貫していた。

1.5.2.4 臨床データパッケージ

CLDN18.2 陽性の局所進行性切除不能又は転移性の胃癌における製造販売承認申請のための臨床データパッケージを表 1.5-1 に示す。

表 1.5-1 臨床データパッケージ

試験名 試験番号 状況	実施地域	相	投与被験者数	スケジュール	被験者集団	主な目的
FIM GM-IMAB-001 完了	海外	1	計 15 例 (各用量 3 例)	33, 100, 300, 600, 1000 mg/m² 本剤,単回投与	CLDN18.2 陽性の胃食道癌 転移性,難治性又は再発	忍容性 安全性 薬物動態
MONO GM-IMAB-001-02 完了	海外	2	①4 例 ②6 例 ③44 例	①300 mg/m² 本剤,Q2W ②③600 mg/m² 本剤,Q2W	CLDN18.2 陽性の胃腺癌/GEJ 腺癌/下部食道腺癌 転移性,難治性又は再発	有効性 忍容性 安全性 薬物動態
FAST GM-IMAB-001-03 完了	海外	2	①84 例 ②77 例 ③85 例	①EOX, Q3W (エピルビシン+オキサリプラチン, Q3W+カペシタビン, 各 cycle day 1~21) ②800/600 mg/m² 本剤, Q3W+EOX, Q3W ③1000 mg/m² 本剤, Q3W+EOX, Q3W	CLDN18.2 陽性, HER2 陰性の胃腺癌/GEJ 腺癌/食道腺癌局所進行性切除不能又は転移性(1 次治療)	有効性 忍容性 安全性 薬物動態
PILOT GM-IMAB-001-04 完了 (参考資料)	海外	1	①7 例 ②9 例 ③7 例 ④5 例	①800/600 mg/m² 本剤,Q3W + ZA,cycle 1&3 ②③800/600 mg/m² 本剤,Q3W + ZA,cycle 1&3 + IL-2,cycle 1&3 day 1, 2, 3 ④800/600 mg/m² 本剤,Q3W	CLDN18.2 陽性の胃腺癌/GEJ 腺癌/下部食道腺癌 局所進行性切除不能,転移性,難治性又は再発	忍容性 安全性 薬物動態
ILUSTRO 8951-CL-0103 ①②③完了 その他コホートは 進行中	国際共同	2	①30 例 ②21 例 ③3 例	①800/600 mg/m² 本剤,Q3W ②800/600 mg/m² 本剤,Q3W+mFOLFOX6,Q2W ③800/600 mg/m² 本剤,Q3W+ペムブロリズマブ,Q3W	①③: CLDN18.2 陽性の胃腺癌/GEJ 腺癌 局所進行性切除不能又は転移性(3 次治療以降) ②: CLDN18.2 陽性,HER2 陰性の胃腺癌/GEJ 腺癌 局所進行性切除不能又は転移性(1 次治療)	有効性 忍容性 安全性 薬物動態
8951-CL-0104 完了	国内	1	①3 例 ②3 例 ③12 例	①③800/600 mg/m² 本剤,Q3W ②1000 mg/m² 本剤,Q3W	CLDN18.2 陽性の胃腺癌/GEJ 腺癌 標準治療のない局所進行性又は転移性,若しくは利用可能 な標準治療(治療レジメン数を問わない)に不適格	有効性 忍容性 安全性 薬物動態
8951-CL-0105 完了 (参考資料)	海外	1	12 例	800/600 mg/m² 本剤,Q3W	CLDN18.2 陽性の胃腺癌/GEJ 腺癌(中国人) 標準治療のない局所進行性又は転移性,若しくは利用可能 な標準治療(治療レジメン数を問わない)に不適格	有効性 忍容性 安全性 薬物動態

アステラス製薬

試験名 試験番号 状況	実施 地域	相	投与被験者数	スケジュール	被験者集団	主な目的
SPOTLIGHT 8951-CL-0301 継続中	国際共同	3	565 例	800/600 mg/m² 本剤/プラセボ, Q3W+mFOLFOX6, Q2W	CLDN18.2 陽性,HER2 陰性の胃腺癌/GEJ 腺癌 局所進行性切除不能又は転移性(1 次治療)	有効性 安全性 薬物動態
GLOW 8951-CL-0302 継続中	国際共同	3	507 例	800/600 mg/m ² 本剤/プラセボ, Q3W + CAPOX, Q3W (オキサリプラチン, Q3W + カペシタビン, 各 cycle day 1~14)	CLDN18.2 陽性,HER2 陰性の胃腺癌/GEJ 腺癌 局所進行性切除不能又は転移性(1 次治療)	有効性 安全性 薬物動態

本剤: ゾルベツキシマブ,800/600 mg/m²: 初回投与で800 mg/m²,2 回目以降の投与で600 mg/m², CAPOX: カペシタビン及びオキサリプラチンの併用レジメン,EOX: エピルビシン,オキサリプラチン及びカペシタビンの併用レジメン,GEJ: 食道胃接合部,HER2: ヒト上皮増殖因子受容体2型,IL: インターロイキン,mFOLFOX6: フルオロウラシル,ホリナート(又はレボホリナート)及びオキサリプラチンの併用レジメン,Q3W:3週間に1回,Q2W:2週間に1回,ZA: ゾレドロン酸

アステラス製薬 11

1.5.2.5 現在実施中又は計画中の臨床試験

CL-0301 試験及び CL-0302 試験は、OS の追加解析を行うために試験を継続している。製造販売 承認取得時点において、これら 2 試験が継続している可能性があり、継続している場合には製造 販売後臨床試験に移行予定である。また、CL-0103 試験において、CLDN18.2 陽性、HER2 陰性の 局所進行性切除不能又は転移性の胃腺癌又は GEJ 腺癌患者を対象として、抗 PD-1 抗体であるニボルマブ及びmFOLFOX6 と併用するゾルベツキシマブの1次治療としての有効性と安全性を評価するコホートを実施中である。さらに、CL-0103 試験において、切除可能な局所胃腺癌又は GEJ 腺癌患者を対象として、フルオロウラシル、ホリナート(又はレボホリナート)、オキサリプラチン及びドセタキセルとゾルベツキシマブを併用した場合の安全性等を評価するコホートも実施中である。

膵腺癌に対する開発も進めており、CLDN18.2 陽性の転移性膵腺癌患者を対象とした Nab-パクリタキセル及びゲムシタビンと併用するゾルベツキシマブの 1 次治療としての有効性と安全性を評価する第 2 相非盲検ランダム化試験を実施中である。

1.5.3 海外における開発状況

なお、FDA より、2012 年 11 月 20 日にゾルベツキシマブによる treatment of gastric cancer に対して Orphan Drug 指定を受け、また、2022 年 9 月 9 日に treatment of patients with advanced unresectable or metastatic CLDN18.2-positive gastric/gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinomas を対象に Fast Track 指定を受けている。また、EMA より、2010 年 11 月 26 日にゾルベツキシマブによる treatment of gastric cancer に対して希少疾病用医薬品指定を受けている。

1.5.4 参考文献

Pellino A, Brignola S, Riello E, Niero M, Murgioni S, Guido M, et al. Association of CLDN18 protein expression with clinicopathological features and prognosis in advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinomas. J Pers Med. 2021;11:1095.

Sahin U, Koslowski M, Dhaene K, Usener D, Brandenburg G, Seitz G, et al. Claudin-18 splice variant 2 is a pan-cancer target suitable for therapeutic antibody development. Clin Cancer Res. 2008;14:7624-34.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における申請状況

米国では、20 年 年 1 年 1 年 1 年 1 年 1 年 1 年 1 日 4 日に FDA から審査完了報告通知を受領し、ゾルベツキシマブの医薬品製造受託機関の施設を査察した結果、未解決の指摘事項があるため、審査終了目標日である 2024年1月12日までにゾルベツキシマブを承認できない旨が通知された。FDA からは、ゾルベツキシマブの有効性や安全性を含む臨床試験結果に関連した懸念は表明されておらず、追加の臨床試験も求められていない。

欧州連合では、20 年 日 に販売承認申請 (MAA) を欧州医薬品庁 (EMA) に行った。 その他の国又は地域では、2023 年 12 月末時点で、中国 (20 年 月 日申請)、 (20 年 月 日申請)、 (20 年 月 日申請)、 (20 年 日申請)、 (20 日申請) において申請しており、いずれの国又は地域においても審査中である。

1.6.2 企業中核データシート

企業中核データシート (Company Core Data Sheet) を添付する。



Company Core Data Sheet Zolbetuximab



1.7 同種同効品一覧表

販売名	ビロイ点滴静注用 100mg	オプジーボ点滴静注 20mg	エルプラット点滴静注液 50mg
		オプジーボ点滴静注 100mg	エルプラット点滴静注液 100mg
		オプジーボ点滴静注 120mg	エルプラット点滴静注液 200mg
		オプジーボ点滴静注 240mg	
一般名	ゾルベツキシマブ (遺伝子組換え)	ニボルマブ(遺伝子組換え)	オキサリプラチン
会社名	アステラス製薬株式会社	小野薬品工業株式会社	株式会社ヤクルト本社
効能又は効果	CLDN18.2 陽性の治癒切除不能な進行・再発	悪性黒色腫,切除不能な進行・再発の非小細	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌,
	の胃癌	胞肺癌、非小細胞肺癌における術前補助療	結腸癌における術後補助療法、治癒切除不能
		法、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再	な膵癌,胃癌,小腸癌
		発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再	
		発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、治癒切除	
		不能な進行・再発の胃癌,切除不能な進行・	
		再発の悪性胸膜中皮腫、悪性中皮腫(悪性胸	
		膜中皮腫を除く),がん化学療法後に増悪し	
		た治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイク	
		ロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する	
		結腸・直腸癌,根治切除不能な進行・再発の	
		食道癌、食道癌における術後補助療法、原発	
		不明癌, 尿路上皮癌における術後補助療法,	
		根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性	
		腫瘍	
添付文書改訂日	_	2024年2月	2023 年 3 月

各製品の最新の添付文書を参照すること。

アステラス製薬

**2024年2月改訂(第20版、効能変更) *2023年11月改訂(第19版、効能変更)

日本標準商品分類番号 874291

法:2~8℃で保存

有効期間:36箇月

— 抗悪性腫瘍剤 —

ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

ニボルマブ(遺伝子組換え)製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注

	承認番号	販売開始
20mg	22600AMX00768000	2014年9月
100mg	22600AMX00769000	2014年9月
120mg	30200AMX00925000	2020年11月
240mg	23000AMX00812000	2018年11月

lt 点滴静注 **20**mg オプジーボ[®]点滴静注 100mg オプジーボ[®]点滴静注 120mg オプジーボ[®]点滴静注 240mg

OPDIVO® I.V. Infusion

最適使用推進ガイドライン対象品目

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

- 1.1 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。
- 1.2 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されて いるので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、疲労等)の 確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。ま た、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮 質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.2、9.1.2、 11.1.1 参照]
- 2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 3. 組成・性状
- 3.1組成

	販売名	オプジーボ 点滴静注 20mg	オプジーボ 点滴静注 100mg	オプジーボ 点滴静注 120mg	オプジーボ 点滴静注 240mg
	有効成分	ニポ	ジルマブ(遺作	云子組換え)	注1)
1 '	含量 / 容量 ^{注2)} 1バイアル中)	20mg /2mL	100mg /10mL	120mg /12mL	240mg /24mL
添加剤	D-マンニトール クエン酸ナトリウム水和物 塩化ナトリウム ジエチレントリアミン五酢酸 ポリソルベート 80 pH調節剤 2成分	60mg 11.76mg 5.84mg 0.01576mg 0.4mg 適量	300mg 58.8mg 29.2mg 0.0788mg 2mg 適量	360mg 70.6mg 35.0mg 0.0946mg 2.4mg 適量	720mg 141mg 70.1mg 0.189mg 4.8mg

- 注1) 本剤は遺伝子組換え技術により、チャイニーズハムスター卵 巣細胞を用いて製造される。
- 注2) 本品は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されている ので、実充填量は各々 22mg/2.2mL、105mg/10.5mL、126mg/ 12.6mL、246mg/24.6mLである。

3.2 製剤の性状

販 売 名	オプジーボ 点滴静注 20mg	オプジーボ 点滴静注 100mg	オプジーボ 点滴静注 120mg	オプジーボ 点滴静注 240mg	
剤 形		注射剤(バイアル)		
pН	5.5~6.5				
浸透圧比	約1.2 (生理食塩液対比)				
性状		色の澄明又にかに認めるこ	は乳白光を呈 とがある。	する液。微	

- 4 効能又は効果
- 〇悪性黒色腫
- 〇切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- 〇非小細胞肺癌における術前補助療法
- ○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
- ○再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
- ○再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
- ○治癒切除不能な進行・再発の胃癌 ○切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
- * ○悪性中皮腫 (悪性胸膜中皮腫を除く)
 - ○がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マ イクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌
 - ○根治切除不能な進行・再発の食道癌
 - ○食道癌における術後補助療法
 - ○原発不明癌
- ○尿路上皮癌における術後補助療法
- **〇根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍
 - 5. 効能又は効果に関連する注意 〈悪性黒色腫〉
 - 5.1 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全 性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 [17.1.1-17.1.7 参照]

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

5.2 臨床試験に組み入れられた患者のEGFR遺伝子変異又は ALK融合遺伝子の有無等について、「17.臨床成績」の項の内容 を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適 応患者の選択を行うこと。[17.1.9-17.1.11 参照]

〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉

- 5.3 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17.臨床 成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に 理解した上で、適応患者の選択を行うこと。「17.1.12参照]
- 5.4 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。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

5.5 化学療法未治療患者に対してイピリムマブ(遺伝子組換え) と併用する場合、IMDC注)リスク分類がintermediate又は poorリスクの患者を対象とすること。

- 5.6 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.7「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 [17.1.13-17.1.15参照]

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

5.8「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 [17.1.16-17.1.18参照]

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

- 5.9 プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- 5. 10 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5. 11「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.19 参昭]

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

5.12 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。

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

5.13 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌〉

- 5. 14 フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- 5. 15 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、MSI-Highが確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である:

https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

- 5.16「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.26 参照]
- 5.17 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。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

5. 18 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.27、17.1.28 参照]

〈食道癌における術後補助療法〉

- 5. 19 術前補助療法により病理学的完全奏効 (pCR) が認められなかった患者に投与すること。
- 5. 20 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5. 21 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、pCRの定義等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 [17.1.29 参照]

〈原発不明癌〉

- 5.22「原発不明がん診療ガイドライン」(日本臨床腫瘍学会)等の 最新の情報を参考に、適切な全身検索及び病理学的検査を実施 した上で、原発臓器が不明な上皮性悪性腫瘍と診断され、かつ、 腫瘍の局在・組織型等に基づいて推奨される治療法のない患者 であることを確認すること。
- 5. 23「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.30 参照]

〈尿路上皮癌における術後補助療法〉

- 5. 24 シスプラチン等のプラチナ製剤による治療が可能な場合には これらの治療を優先すること。
- 5. 25 本剤の有効性は、原発部位により異なる傾向が示唆されている。原発部位ごとの結果について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、腎盂・尿管癌においては、術前補助療法歴も踏まえ、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.31 参照]

- 5. 26 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17. 臨床 成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に 理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.31 参照]
- 5.27 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立してい

** 〈根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

- 5. 28 メルケル細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立 していない。
- 5. 29 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.32 参照]注)International Metastatic RCC Database Consortium

6. 用法及び用量

〈悪性黒色腫〉

通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。

根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回

360mg を 3 週間間隔で点滴静注する。 〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え)として、1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。ただし、投与回数は3回までとする。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。 カボザンチニブと併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。 通常、小児にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回3mg/kg(体重)を2週間間隔で点滴静注する。なお、体重40kg以上の小児には、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注することもできる。

**、「再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、悪性中皮腫(悪性胸膜中 皮腫を除く)、原発不明癌、根治切除不能な進行・再発の上皮系 皮膚悪性腫瘍〉

通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。

〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌〉

通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

イピリムマブ (遺伝子組換え) と併用する場合は、通常、成人に

はニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回 240mg を2週間間隔又は1回 480mg を4週間間隔で点滴静注する。 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ

(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔、1回360mgを3週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

〈食道癌における術後補助療法、尿路上皮癌における術後補助療 法〉

通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。ただし、投与期間は12ヵ月間までとする。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤は、30 分以上かけて点滴静注すること。

〈悪性黒色腫〉

7.2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ(遺伝子組換え)の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合(PD-L1発現率)により異なる傾向が示唆されている。イビリムマブ(遺伝子組換え)との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。[17.1.6参照]

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

- 7.3 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
- *7.4 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、臨床試験において検討された患者のPD-L1 発現率を考慮した上で選択すること。[17.1.10 参照] 〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉
- *7.5 併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。[17.1.12 参照]

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

7.6 化学療法未治療患者及びサイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

7.7 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

7.8 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

- 7.9 本剤単独投与の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- 7. 10 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、HER2 陰性の患者に 投与すること。
- 7.11他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率 (CPS)により異なる傾向が示唆されている。CPSについて、 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性 を十分に理解した上で、本剤を併用する必要性について慎重に 判断すること。[17.1.21参照]
- *7.12 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。[17.1.21、17.1.22 ※昭]

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

7.13 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

*〈悪性中皮腫(悪性胸膜中皮腫を除く)〉

7.14 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確

立していない。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

- 7.15 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
- 7. 16 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1 発現率 (TPS) により異なる傾向が示唆されている。TPS について、 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性 を十分に理解した上で、本剤を含む併用療法の必要性について 慎重に判断すること。[17.1.28 参照]
- *7.17他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍 剤は「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイ ドライン等を参考にした上で、選択すること。[17.1.28参照]

〈食道癌における術後補助療法〉

7.18他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

〈原発不明癌〉

7.19他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

〈尿路上皮癌における術後補助療法〉

7. 20 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

** 〈根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

7. 21 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。
- 8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状(呼吸困難、咳嗽、発熱、肺音の異常(捻髪音)等)の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、9.1.2、11.1.1 参照]
- 8.3 重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害、CK上昇、心電図異常、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行うこと。[11.1.2 参照]
- 8. 41型糖尿病があらわれることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。[11.1.4 参照]
- 8.5 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があら われることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6 参照]
- 8.6 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査(TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定)を実施すること。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。[11.1.7、11.1.8、11.1.11 参照]
- 8.7 腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を 行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.10 参照]
- 8.8 Infusion reaction があらわれることがあるので、本剤の投与は重度の Infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、2回目以降の本剤投与時に Infusion reaction があらわれることもあるので、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定するなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.15 参照]
- 8.9 ぶどう膜炎があらわれることがあるので、眼の異常の有無を 定期的に確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、 速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[11.1.20 参照]

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

8.10 本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ (遺伝子組換え)を併用投与する際には、発熱性好中球減少症が あらわれることがあるので、必要に応じて血液検査を行う等、 患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5 参照]

- 9. 特定の背景を有する患者に関する注意
- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9. 1. 1 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫 疾患の既往歴のある患者

自己免疫疾患が増悪するおそれがある。

- 9. 1. 2 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者 間質性肺疾患が増悪するおそれがある。[1.2、8.2、11.1.1 参照]
- 9.1.3 臓器移植歴 (造血幹細胞移植歴を含む) のある患者 本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主 病が発現するおそれがある。
- 9. 1. 4 結核の感染又は既往を有する患者 結核を発症するおそれがある。[11.1.17 参照]

**9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後5ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠サルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、10mg/kgの週2回投与(AUC比較で臨床曝露量の約6倍に相当する)により妊娠末期における胚・胎児死亡率あるいは出生児死亡率の増加が認められたが、催奇形性は認められなかった。また、出生児の成長及び発達に影響は認められなかった。なお、本剤は出生児の血清中で認められている。[9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒトIgGは乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。

**9.7 小児等

〈悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、非小細胞肺癌における術前補助療法、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、悪性中皮腫(悪性胸膜中皮腫を除く)、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌、根治切除不能な進行・再発の食道癌、食道癌における術後補助療法、原発不明癌、尿路上皮癌における術後補助療法、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に 生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン	接種したワクチンに対する	本剤のT細胞活性
弱毒生ワクチン	過度な免疫応答に基づく症	化作用による過度
不活化ワクチン	状が発現した場合には適	の免疫反応が起こ
	切な処置を行うこと。	るおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと $^{1)}$ 。

11. 1 重大な副作用

11. 1. 1 間質性肺疾患

肺臓炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺疾患(3.6%、6.0%)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、8.2、9.1.2 参照]

11. 1. 2 重症筋無力症(0.1%未満、0.1%未満)、心筋炎(0.2%、0.2%)、筋炎(0.1%未満、0.3%)、横紋筋融解症(頻度不明、0.1%未満)

これらを合併したと考えられる症例も報告されている。また、重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。[8.3参照]

**11.1.3 大腸炎 (1.2%、3.1%)、小腸炎 (0.1%未満、0.2%)、重度 の下痢 (0.7%、3.5%)

腸炎から穿孔、イレウスに至る例が報告されている。持続する 下痢、腹痛、血便等の症状があらわれた場合には、投与を中止 するなど、適切な処置を行うこと。

11. 1. 4 1 型糖尿病

1型糖尿病(劇症1型糖尿病を含む)(0.2%、0.5%)があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがある。1型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.4 参照]

11. 1. 5 重篤な血液障害

免疫性血小板減少性紫斑病(頻度不明、0.1%未満)、溶血性貧血(頻度不明、0.1%未満)、無顆粒球症(頻度不明、頻度不明)、発熱性好中球減少症(0.1%未満、1.8%)等の重篤な血液障害があらわれることがある。また、本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ(遺伝子組換え)との併用において、発熱性好中球減少症(15.8%^{注1})があらわれることがある。[8.10 参照]

注1) 発現頻度はONO-4538-52 試験から集計した。

*11.1.6 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎

劇症肝炎 (頻度不明、頻度不明)、肝不全 (0.1% 未満、0.1% 未満)、AST 増加、ALT 増加、 γ -GTP 増加、Al-P 増加、ビリルビン増加等を伴う肝機能障害 (0.8%、4.2%)、肝炎 (0.3%、1.5%)、硬化性胆管炎 (頻度不明、頻度不明) があらわれることがある。[8.5 参照]

**11.1.7 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症 (7.6%、12.4%)、甲状腺機能亢進症 (3.9%、6.2%)、甲状腺炎 (0.9%、1.4%) 等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.6参照]

11. 1. 8 下垂体機能障害

下垂体炎 (0.3%、2.0%)、下垂体機能低下症 (0.2%、0.9%)、 副腎皮質刺激ホルモン欠損症 (0.1%未満、0.1%) 等の下垂体機 能障害があらわれることがある。[8.6 参照]

11. 1. 9 神経障害

末梢性ニューロパチー (1.3%, 18.6%)、多発ニューロパチー (0.1%未満、0.3%)、自己免疫性ニューロパチー (0.1%未満、頻度不明)、ギラン・バレー症候群 (0.1%未満、0.1%未満)、脱髄 (0.1%未満、頻度不明)等の神経障害があらわれることがある。

11. 1. 10 腎障害

腎不全 (0.6%、2.0%)、尿細管間質性腎炎 (0.1%、0.1%)、糸球体腎炎 (頻度不明、0.1%未満) 等の腎障害があらわれることがある。「8.7 参照]

11. 1. 11 副腎障害

副腎機能不全 (0.6%, 3.0%) 等の副腎障害があらわれることがある。[8.6 参照]

*11. 1. 12 **脳炎** (0.1%未満、0.2%)、**髄膜炎** (0.1%未満、頻度不明)

11. 1. 13 重度の皮膚障害

中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN) (頻度不明、0.1%未満)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)(0.1%未満、0.1%未満)、類天疱瘡(0.1%未満、0.1%未 満)、多形紅斑(0.2%、0.4%)等の重度の皮膚障害があらわれ ることがある。

11. 1. 14 静脈血栓塞栓症

深部静脈血栓症 (0.1%未満、0.3%)、肺塞栓症 (0.1%未満、0.4%) 等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。

11. 1. 15 Infusion reaction

アナフィラキシー、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難、過敏症等を含む Infusion reaction(3.2%、7.0%)があらわれることがある。重度の Infusion reaction があらわれた場合には直ちに投与を中止して適切な処置を行うとともに、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.8 参照]

- 11. 1. 16 血球貪食症候群 (頻度不明、頻度不明)
- 11. 1. 17 結核 (頻度不明、頻度不明) [9.1.4 参照]
- 11. 1. 18 膵炎 (0.3%、0.7%)

*11.1.19 重度の胃炎

免疫反応に起因すると考えられる重度の胃炎(0.1%未満、0.1%)があらわれることがある。異常が認められた場合には、

副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11. 1. 20 ぶどう膜炎 (0.3%、0.3%) [8.9 参照]

注)「重大な副作用」の発現頻度は、単独投与時、併用投与時の順に記載 した。

11.2 その他の副作用

11. 2. 1 単独投与^{注2)}

	11. 2. 1 耳	型烘技-	ラ ニック		
		5% 以上	1~5% 未満	1%未満	頻度 不明
	血液及び リンパ系 障害		食 ル、リン ル ボ は	リンパ節症、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、白血球増加症、好中球数増加、単球数増加、好酸球増加症、ヘモグロビン減少	単球数 減少、 好酸球 数減少
*	心臓障害			徐脈、心房細動、心室性期外収縮、頻脈、動悸、伝導障害、不整脈、心電図QT延長、心不全	心肥大、 急性心 不全、 心膜炎
	耳及び 迷路障害			回転性めまい、耳不快感、難聴	
	内分泌 障害			尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽 性	
	眼障害			眼乾燥、硝子体浮遊物、流淚增加、霧視、視力障害、複視、角膜 障害	フォーク ト・小 柳・ 原田病
	胃腸障害	下痢、悪心	腹痛、口内 乾燥、口内 炎、嘔吐、 便秘	消化不良、腹部不快感、腹部膨満、腹水、胃潰瘍、胃炎、十二指腸潰瘍、口の感覚鈍麻、口唇炎、胃食道逆流性疾患、放屁、口腔障害、歯肉出血、嚥下障害、流涎過多、胃腸障害、口腔知覚不全、消化管出血	
** *	全身障害	疲労 (19.5 %)、無 力症	倦怠感、悪寒、浮腫、 粘膜の炎症、発熱、 インフルエン ザ様疾患	口渴、顏面浮腫、注射部位反応、 腫脹、胸部不快感、全身健康状 態低下、疼痛、胸痛	
	免疫系障害			リウマチ因子増加、抗核抗体増加、 補体因子増加、抗リン脂質抗体陽 性、サルコイドーシス	リウマチ 因子、イン サーロイ キン 連 増加
	感染症			癰、気管支炎、気道感染、蜂巢炎、 爪感染、外耳炎、中耳炎、歯周炎、 歯肉炎、鼻咽頭炎、膿疱性皮疹、 帯状疱疹、尿路感染、肺感染	
*	代謝及び 栄養障害	食欲減退	高血糖、 低ナトリウ ム血症、高 アミラー症 血症、高リ ルーゼ 症 症	糖尿病、脱水、高尿酸血症、高カリウム血症、低カリウム血症、高カルシウム血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、高ナトリウム血症、低マグネシウム血症、低リン血症、低アルブミン血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、高リン血症、低クロール血症、高マグネシウム血症	代謝性アシズ、総蛋白減少
	筋骨格系 及び結合 組織障害	関節痛	筋肉痛	四肢痛、背部痛、筋固縮、筋力低 下、側腹部痛、筋骨格硬直、リウマ チ性多発筋痛、関節炎、筋骨格痛、 関節腫脹、開口障害、筋痙縮、 シェーグレン症候群、頚部痛、腱炎、 関節硬直	
	精神·神 経系障害		味覚異常、 浮動性めま い、頭痛	不眠症、傾眠、記憶障害、感覚鈍 麻、不安、感情障害、リビドー減退、 うつ病、錯感覚	
	腎及び 尿路障害		高クレアチ ニン血症	類尿、蛋白尿、血尿、血中尿素增加、尿沈渣異常、膀胱炎	

	5% 以上	1~5% 未満	1%未満	頻度 不明
呼吸器、 胸郭及び 縦隔障害		呼吸困難、咳嗽	口腔咽頭痛、肺出血、胸水、しゃっくり、喉頭痛、鼻出血、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、喀血、サーファクタントプロテイン増加、低酸素症、気道の炎症、喉頭浮腫、発声障害	
皮膚及び 皮下組織 障害	- / - /	皮膚乾 Xi 条皮 皮 展 Xi 条皮 皮 水 を 水 で 条皮 皮 水 で 条 東 常 性 表 で 表 常 性 毛 原 東 ボ 、 皮 膚 変 症 、 皮 膚 炎	蕁麻疹、中毒性皮疹、乾癬、紫斑、 多汗症、寝汗、苔癬様角化症、爪 の障害、手足症候群、皮膚色素過 剰、毛髪変色、皮膚色素減少、皮 膚腫瘤、皮膚病変、白斑、酒さ	
血管障害			潮紅、ほてり、高血圧、低血圧、血 管炎	
その他		体重減少	硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、 乳頭痛、細胞マーカー増加、血中 CK減少、血中LDH増加、CRP増 加、体重増加、血中CK増加、組織 球性壊死性リンパ節炎	

注2)「17. 臨床成績」の項に記載した臨床試験のうち単独投与における 発現頻度の集計に基づき記載した。

11. 2. 2 併用投与^{注3)}

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害	好中球減 少症 (19.9%)、 貧血 (15.5%)、 血小板減 少症、白血 球減少症	リンパ球減少症	リンパ節症、白血球増加症、好酸球増加症、ヘマトクリット減少、単球増加症、 好酸球減少症、好中球増加症、好酸球減少症、好中球増加症、ヘモグロビン減少、赤血球減少症	
心臓障害			頻脈、不整脈、心不全、心 房細動、徐脈、動悸、心電 図QT延長	
耳及び 迷路障害			回転性めまい、難聴、 耳鳴、耳不快感	
内分泌 障害			性腺機能低下、副甲状腺 機能低下症、尿中ブドウ糖 陽性	
眼障害		眼乾燥	霧視、視力障害、硝子体 浮遊物、複視、角膜障害、 上強膜炎、流淚增加、 フォークト・小柳・原田病	
胃腸障害	悪心 (27.6%)、 下痢 (26.1%)、 嘔吐、便 秘、口内 炎、腹痛	消化不良、口内乾燥	腹部膨満、腹部不快感、 胃炎、放屁、胃腸障害、口 腔知覚不全、口腔障害、 腹水、腸管穿孔、口唇炎、 嚥下障害、十二指腸炎、 十二指腸潰瘍、消化管出 血、歯肉出血、口腔内痛、 舌痛、痔核、胃食道逆流 性疾患、流涎過多、口の 感覚鈍麻	
全身障害	疲労 (21.4%)、 発熱、無 力症、倦 怠感	浮腫、粘膜 の炎症、悪 寒、インフル エンザ様疾 患	顔面浮腫、口渇、疼痛、注 射部位反応、腫脹、胸部 不快感、全身健康状態低 下、胸痛	
免疫系 障害			リウマチ因子増加、サルコ イドーシス	
感染症		肺感染	気管支炎、気道感染、蜂巢 炎、歯肉炎、帯状疱疹、尿 路感染、膿疱性皮疹、鼻咽 頭炎、歯周炎、爪感染、結 膜炎、中耳炎	

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
代謝及び 栄養障害	食欲減退 (20.8%)、 高リパーゼ 血症、高 アミラーゼ 血症	高血糖、低 ナトリウム血 症、脱 水、 低カリウム血 症、低 アン でマグー でいる でいる でいる でいる でいる でいる でいる でいる	糖尿病、高カルシウム血症、高コレステロール血症、高ナリウム血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、脂質異常症、低クロール血症、代謝性アシドーシス、高カリウム血症、総蛋白減少、高リン血症	
筋骨格系 及び結合 組織障害	関節痛	関節炎、背 部痛、四肢 痛、筋痙縮、 筋肉痛	筋骨格痛、筋骨格硬直、 関節腫脹、頚部痛、脊椎 関節障害、側腹部痛、筋固 縮、関節硬直、リウマチ性 多発筋痛、腱炎、顎骨壊 死、開口障害、筋力低下	シェーグレン症候群
精神·神 経系障害	味覚異常	浮動性めまい、錯感覚、 不眠症、頭 痛、感覚鈍 麻	失神、不安、うつ病、傾眠、 嗜眠、記憶障害、感情障 害、リビドー減退、神経炎、 錯乱状態、腓骨神経麻痺	
腎及び 尿路障害		血 中クレア チニン増加、 蛋白尿	類尿、血尿、血中尿素增加、膀胱炎	
呼吸器、 胸郭及び 縦隔障害		咳嗽、呼吸 困難、しゃっ くり、鼻出 血、発声障 害	肺出血、気道の炎症、胸水、喉頭痛、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、喀血、低酸素症、サーファクタントプロテイン増加、口腔咽頭痛	
皮膚及び 皮下組織 障害	発疹 (18.0%)、 そう痒症 (16.7%)、 丘疹性皮 疹、脱毛 症、手足 症候群	皮膚痰、紅 炭、紅 炭、素 炭、皮膚 皮麻疹、皮皮 を 大 皮 水 変 療 が 炎、 皮 臓 水 、 皮 皮 た 、 皮 皮 、 皮 皮 し た り た り た り た り た り た り た り た り た り た	白斑、中毒性皮疹、乾癬、 皮膚色素減少、毛髪変色、 苔癬様角化症、爪の障害、 皮膚腫瘤、紫斑、湿疹、寝 汗、多汗症、尋常性白斑	
血管障害		高血圧	潮紅、ほてり、血管炎、血 栓症、低血圧	
その他		体重減少	血中LDH増加、CRP増加、 血中CK増加、体重増加、 細胞マーカー増加、瘻孔、 乳頭痛	

注3)「17. 臨床成績」の項に記載した臨床試験のうち併用投与における 発現頻度の集計に基づき記載した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 バイアルは振盪せず、激しく撹拌しないこと。
- 14. 1. 2 本剤は日局生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液に希釈する。なお、1回240mg、360mg又は480mg投与時の総液量は体重30kg以上の患者には150mL以下、体重30kg未満の患者には100mL以下とする。

3mg/kg 投与時は最終濃度が 0.35mg/mL 以上となるように希釈する。

- 14.1.3添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。
- 14.1.4 希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後も残 液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。
- 14. 1. 5 希釈後の最終濃度 0.35mg/mL 未満では、本剤の点滴溶液 中の安定性が確認されていない。
- 14.1.6 他剤との混注はしないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

本剤の投与にあたっては、インラインフィルター(0.2 又は 0.22 μ m)を使用すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 国内外において本剤に対する抗体の産生が報告されている。
- 15.1.2 海外臨床試験において、本剤による治療後に同種造血幹

細胞移植が実施された症例で、重篤な移植片対宿主病等の移植 関連合併症が認められた^{2,3)}。

15.2 非臨床試験に基づく情報

サルに本剤50mg/kgを週1回、4週間反復投与した結果、脈絡 叢へのリンパ球及び形質細胞浸潤が認められたとの報告がある。

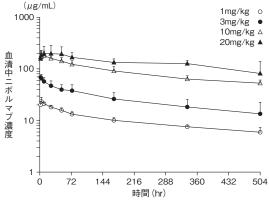
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16. 1. 1 単回投与

日本人悪性腫瘍患者に本剤 $1\sim20 \mathrm{mg/kg}$ を 1 時間以上かけて単回静脈内持続投与 $^{(\pm)}$ したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。全身クリアランス(CL)は投与量間で概ね同様の値を示し、分布容積(Vss)は体重あたりの血漿量(約 $50 \mathrm{mL/kg}$)に近い値を示した 4)。

(平均 値+標 準 偏 差、1mg/kg:n=3、3mg/kg:n=5、10mg/kg:n=6、20mg/kg:n=3)



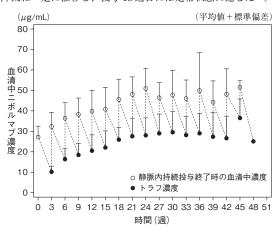
投与量	1mg/kg (n=3)	3mg/kg (n=5)	10mg/kg (n=6)	20mg/kg (n=3)
Cmax(µg/mL)	24.4 ± 4.5	68.8 ± 10.9	192 ± 36	214 ± 68
Tmax(hr)	3.0 (1.0-9.0)	1.0 (1.0-3.0)	3.0 (1.0-9.0)	9.0 (3.0-25)
AUC0-504 (µg•hr/mL)	4950 ± 580	12300 ± 4500	43900 ± 7200	67400 ± 15500
T _{1/2} (hr)	360 ± 10	320 ± 170	520 ± 270	410 ± 230
CL(mL/hr/kg)	0.127 ± 0.020	0.210 ± 0.152	0.126 ± 0.027	0.206 ± 0.143
Vss(mL/kg)	64.6 ± 6.7	69.7 ± 10.2	83.6 ± 27.4	96.8 ± 12.1

平均值±標準偏差、Tmax:中央值(範囲)

16. 1. 2 反復投与

〈悪性黒色腫〉

日本人悪性黒色腫患者に本剤2mg/kgを3週間に1回反復静脈内持続投与注)したときの投与終了時の血清中濃度及びトラフ濃度の推移を以下に示す。投与終了時の血清中濃度及びトラフ濃度は投与18週以降概ね一定に推移し、投与18週目には定常状態に達した5)。



〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

日本人悪性胸膜中皮腫患者に本剤 240mg を 2 週間に 1 回反復静脈内持続投与したとき、投与後 2 週、4 週及び 18 週の血清中トラフ濃度の平均値 \pm 標準偏差は、それぞれ $20.5\pm6.02\mu$ g/mL、 $38.4\pm12.5\mu$ g/mL 及び $60.9\pm27.2\mu$ g/mL であった。

16.1.3 母集団薬物動態解析

国内外の臨床試験24試験で得られたデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した。この解析に含まれた日本人患者420例について、本剤

240mg を 2 週間間隔 (Q2W) 又は 480mg を 4 週間間隔 (Q4W) で投与した際の薬物動態パラメータ (推定値) は、表のとおりであった。

	用法・用量	Cmax (µg/mL)	Cavg (µg/mL)	Cmin (µg/mL)
初回投与後	240 mgQ2W	72.6 (21.9)	43.7 (20.6)	37.8 (26.9)
	480mgQ4W	145 (21.9)	52.9 (21.7)	28.3 (31.7)
定常状態	240mgQ2W	161 (27.5)	108 (34.7)	84.7 (40.9)
	480mgQ4W	218 (24.3)	108 (34.7)	67.6 (46.7)

幾何平均值(変動係数%)、Cavg:平均血清中濃度

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 小児等

日本人の1歳以上24歳以下の難治性のホジキンリンパ腫の小児患者及び難治性の小児悪性固形腫瘍患者に本剤3mg/kgを2週間に1回 反復静脈内持続投与したとき、単回投与時のCmax は $46.4\pm8.7\mu$ g/mL、AUC0-336は $7.224\pm1.635\mu$ g·hr/mL及び $T_{1/2}$ は 347 ± 108 hrであった (n=26)。また、投与後2週、4週、8週、12週及び18週の血清中トラフ濃度の平均値 \pm 標準偏差は、それぞれ $15.6\pm3.4\mu$ g/mL、 $27.7\pm7.2\mu$ g/mL、 $41.7\pm12.7\mu$ g/mL、 $51.1\pm17.6\mu$ g/mL及び $57.4\pm24.7\mu$ g/mLであった (n=7~24)。

16.8 その他

本剤の有効性及び安全性に対する曝露-反応解析の結果、本剤240mgをQ2Wで投与した際と本剤480mgをQ4Wで投与した際の有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。

注)本剤の承認された単独投与の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈悪性黒色腫〉

17. 1. 1 国内第 I 相試験 (ONO-4538-02 試験) (単独投与)

ダカルバジンによる化学療法歴を有する根治切除不能なⅢ期/IV期又は再発の悪性黒色腫患者 35 例を対象に、本剤 2mg/kg を 3 週間間隔で点滴静注 i1 した。主要評価項目である奏効率(RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による CR 又は PR)は 22.9%(90%信頼区間: $13.4\sim36.2%^{*1}$)であった。なお、事前に設定した閾値は 12.5% であった。また、安全性評価対象 35 例中 30 例 (85.7%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、そう痒症 11 例(31.4%)、遊離 T3 減少 8 例(22.9%)、血中 TSH 増加 7 例(20.0%)、白血球数減少 6 例(17.1%)、遊離 T4 減少 6 例(17.1%)、方理 15.1 会所(15.1 会所)(15.1 会所)(15.1

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	1 (2.9)
部分奏効 (PR)	7 (20.0)
安 定 (SD)	15 (42.9)
進 行 (PD)	11 (31.4)
評価不能	1 (2.9)

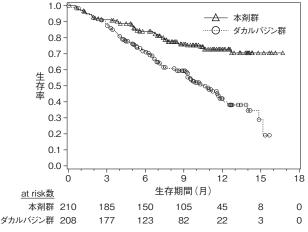
*1: Wilsonのスコア法を用いた近似法により求めた信頼区間。一方、 二項分布の確率計算に基づく正確法により求めた90%信頼区間は 11.9~37.5%であった。

17. 1. 2 国内第 II 相試験 (ONO-4538-08 試験) (単独投与)

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	0 (0.0)
部分奏効(PR)	7 (29.2)
安 定 (SD)	9 (37.5)
進 行 (PD)	7 (29.2)
評価不能	1 (4.2)

17. 1. 3 海外第Ⅲ相試験 (CA209066 試験) (単独投与)

BRAF V600 変異のない化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期 /IV期又は再発の悪性黒色腫患者 418 例(本剤群 210 例、ダカルバジン群 208 例)を対象に、ダカルバジンを対照として本剤 3mg/kg を 2週間間隔で点滴静注 $^{\rm li}$ 1 したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間(中央値 [95%信頼区間])の中間解析結果は、本剤群で NE*2 [NE~NE] ヵ月、ダカルバジン群で 10.84 [9.33~12.09] ヵ月であり、本剤はダカルバジンに対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比 0.42 [99.79%信頼区間: 0.25~0.73]、p<0.0001 [層 別 log-rank 検定]、2014年6月24日 データカットオフ)。また、安全性評価対象 206 例中 153 例(74.3%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、疲労41 例(19.9%)、そう痒症35 例(17.0%)、悪心34 例(16.5%)、下痢33 例(16.0%)、発疹31 例(15.0%)であった 7)。[5.1 参照]



*2:NEは推定不能

17. 1. 4 海外第Ⅲ相試験 (CA209037 試験) (単独投与)

イピリムマブ(遺伝子組換え)又は BRAF 阻害剤を含む化学療法歴 を有する根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者405 例(本剤群272例、化学療法(ダカルバジン又はカルボプラチンと パクリタキセルとの併用)群133例)を対象に、化学療法を対照と して本剤 3mg/kgを2週間間隔で点滴静注注1) したときの有効性及 び安全性を検討した。主要評価項目である奏効率 (RECIST ガイド ライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR)について本剤が 投与された最初の120例を解析対象集団として中間解析を行った結 果、本剤群で31.7% (95%信頼区間:23.5~40.8%、2014年3月10日 データカットオフ) であった。なお、事前に奏効率の閾値は設定し ていなかった。もう一つの主要評価項目である全生存期間(中央値 [95%信頼区間]) について 182 例のイベント (死亡) 数にて中間解 析を行った結果、本剤群で15.47 [12.39~NE*3] ヵ月、化学療法群で 13.67 [11.50~NE*3] ヵ月であり、本剤は化学療法に対し統計学的に 有意な延長を示さなかった (ハザード比 0.93 [95% 信頼区間: 0.68~ 1.26]、p=0.6299 [層別 log-rank 検定]、2014年11月12日データカッ トオフ)。また、安全性評価対象 268 例中 199 例 (74.3%) に副作用 (臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、疲労82例 (30.6%)、そう痒症 51 例 (19.0%)、下痢 42 例 (15.7%)、発疹 34 例 (12.7%)、悪心33例(12.3%)であった8,9)。[5.1参照]

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	4 (3.3)
部分奏効 (PR)	34 (28.3)
安 定 (SD)	28 (23.3)
進 行 (PD)	42 (35.0)
評価不能	12 (10.0)

*3:NEは推定不能

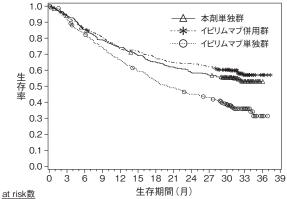
17. 1. 5 国内第 II 相試験 (ONO-4538-17 試験) (併用投与)

そう痒症10例(33.3%)、食欲減退8例(26.7%)、倦怠感7例(23.3%)、 甲状腺機能低下症7例(23.3%)、肝機能異常7例(23.3%)、嘔吐6例 (20.0%) であった10)。[5.1参照]

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	1 (3.3)
部分奏効 (PR)	9 (30.0)
安 定 (SD)	12 (40.0)
進 行 (PD)	7 (23.3)
評価不能	1 (3.3)

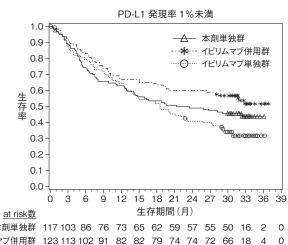
17. 1. 6 海外第Ⅲ相試験 (CA209067 試験) (併用投与)

化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者945例 (イピリムマブ(遺伝子組換え)併用(N+I併用)*4群314例、本剤 単独群 316 例、イピリムマブ (遺伝子組換え) 単独 (I 単独) 群 315 例)を対象に、I単独投与を対照としてN+I併用投与と本剤単独投 与の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間 (中央値 [95% 信頼区間]) は、N+I 併用群で NE*5 [NE~NE] カ月、 本剤単独群でNE*5 [29.08~NE]カ月、I単独群で19.98 [17.08~ 24.61] ヵ月であり、N+I併用投与及び本剤単独投与はI単独投与に対 し統計学的に有意な延長を示した(N+I併用投与:ハザード比 0.55 [98%信頼区間: 0.42~0.72]、p<0.0001 [層別 log-rank 検定]、本剤単 剤投与:ハザード比0.63 [98%信頼区間:0.48~0.81]、p<0.0001 [層別 log-rank 検定]、2016年8月1日データカットオフ)。N+I併用投与 群では安全性評価対象 313 例中 300 例 (95.8%) に副作用 (臨床検査 値異常を含む)が認められ、主な副作用は、下痢142例(45.4%)、 疲労118例 (37.7%)、そう痒症112例 (35.8%)、発疹91例 (29.1 %)、悪心88例(28.1%)であった11)。



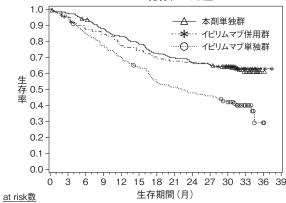
本剤単独群 316 292 265 244 230 213 201 191 181 175 157 55 3 0 イピリムマブ併用群 314 292 265 247 226 221 209 200 198 192 170 49 7 0 イピリムマブ単独群 315 285 254 228 205 182 164 149 136 129 104 34 4

また、腫瘍組織においてPD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合 (以下、「PD-L1 発現率」) に関する情報が得られた一部の患者のデー タに基づき、PD-L1 発現率別に探索的に解析を行った。PD-L1 発現 率別(1%未満及び1%以上)の全生存期間の結果を以下に示す。 [5.1、7.2 参照]



本剤単独群 117 103 86 76 73 65 62 59 57 55 50 16 2 イピリムマブ併用群 123 113 102 91 82 82 79 74 74 72 66 18 イピリムマブ単独群 113 96 87 79 71 61 57 50 44 43 32 10 1

PD-I 1 発現率 1%以上



本剤単独群 171 165 158 148 139 131 122 117 112 109 98 36 1 0 イピリムマブ併用群 155 144 132 127 116 112 105 102 101 99 85 27 3 0 イピリムマブ単独群 164 155 138 126 115 102 89 83 77 74 64 21 2 0

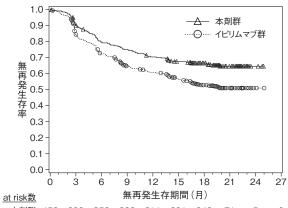
PD-L1	投与群	例数	中央値	ハザード比
発現率	1文子冊	刀引致	[95%信頼区間] (ヵ月)*5	[95%信頼区間]
<1%	N+I 併用群	123	NE [26.45~NE]	0.59
<1%	I単独群	113	18.56 [13.67~23.20]	[0.42~0.83]
≥1%	N+I 併用群	155	NE [NE~NE]	0.54
≤1%	I単独群	164	22.11 [17.08~29.67]	[0.39~0.74]
<1%	N+I 併用群	123	NE [26.45~NE]	0.74
<1%	本剤単独群	117	23.46 [13.01~NE]	[0.52~1.06]
≥1%	N+I 併用群	155	NE [NE~NE]	1.03
≤1%	本剤単独群	171	NE [NE~NE]	[0.72~1.48]

*4: 本剤1回1mg/kg (体重) とイピリムマブ (遺伝子組換え) 3mg/kg (体重)を同日に3週間間隔で4回点滴静注した後、本剤1回 3mg/kg (体重) を2週間間隔で点滴静注注() した。併用投与時にお いては、本剤を最初に投与し、イピリムマブ(遺伝子組換え)は本 剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

*5:NEは推定不能

17. 1. 7 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-21/CA209238 試験) (単独

完全切除後のⅢb/c期/N期の悪性黒色腫患者906例(日本人患者 28 例を含む。本剤群 453 例、イピリムマブ (遺伝子組換え) 群 453 例)を対象に、イピリムマブ (遺伝子組換え)*6を対照として本剤 3mg/kgを2週間間隔で点滴静注注1) したときの有効性及び安全性を 検討した。主要評価項目である無再発生存期間(中央値「95%信頼 区間]) の中間解析結果は、本剤群でNE*7[NE~NE]ヵ月、イピリ ムマブ (遺伝子組換え) 群で NE*7 [16.56~NE] ヵ月であり、本剤 はイピリムマブ (遺伝子組換え) に対し統計学的に有意な延長を示 した (ハザード比 0.65 [97.56%信頼区間: 0.51~0.83]、p<0.0001 [層 別 log-rank 検定]、2017年6月12日データカットオフ)。また、安 全性評価対象 452 例中 385 例(85.2%)に副作用(臨床検査値異常を 含む) が認められた。主な副作用は、疲労156例 (34.5%)、下痢 110 例 (24.3%)、そう痒症 105 例 (23.2%)、発疹 90 例 (19.9%)、悪 心 68 例 (15.0%) であった ¹²⁾。 [5.1 参照]



本剤群 453 399 353 332 311 291 249 O 5 イピリムマブ群 453 364 314 269 252 225 184 2 0

*6:イピリムマブ(遺伝子組換え)は、本邦において悪性黒色腫に対 する術後補助療法の効能・効果では承認されていない。

*7:NEは推定不能

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

17. 1. 8 扁平上皮癌

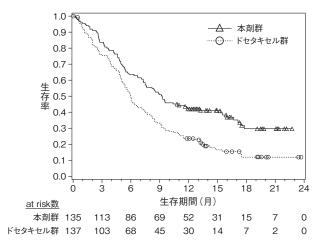
(1) 国内第 II 相試験 (ONO-4538-05 試験) (単独投与)

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なIIB期/N期又は 再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者 (ECOG Performance Status 0及 び1) 35 例を対象に、本剤 3mg/kgを2週間間隔で点滴静注注1) した。 主要評価項目である奏効率 (RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中 央判定による CR 又は PR) は 25.7% (95% 信頼区間: 14.2~42.1%) で あった。なお、事前に設定した閾値は9.0%であった。また、安全性 評価対象35例中24例(68.6%)に副作用(臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、倦怠感5例 (14.3%)、発熱5例 (14.3 %)、食欲減退5例(14.3%)、発疹5例(14.3%)であった13)。

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	0 (0.0)
部分奏効 (PR)	9 (25.7)
安 定 (SD)	10 (28.6)
進 行 (PD)	16 (45.7)
評価不能	0 (0.0)

(2) 海外第Ⅲ相試験 (CA209017 試験) (単独投与)

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/IV期又は 再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者 (ECOG Performance Status 0及 び1) 272 例 (本剤群 135 例、ドセタキセル群 137 例) を対象に、ドセ タキセルを対照として本剤 3mg/kgを2週間間隔で点滴静注注1)した ときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間 (中央値[95%信頼区間]) の中間解析結果は、本剤群で9.23[7.33~ 13.27] ヵ月、ドセタキセル群で6.01[5.13~7.33] ヵ月であり、本剤はド セタキセルに対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比0.59 [96.85%信頼区間:0.43~0.81]、p=0.0002[層別log-rank検定]、2014 年12月15日データカットオフ)。また、安全性評価対象131例中76 例(58.0%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な 副作用は、疲労21例(16.0%)、食欲減退14例(10.7%)であった14)。



17. 1. 9 非扁平上皮癌

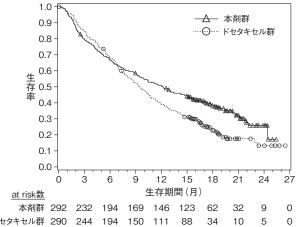
(1) 国内第 II 相試験 (ONO-4538-06 試験) (単独投与)

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なIIB期/IV期又 は再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者(ECOG Performance Status 0及び1)76例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注注1) した。主要評価項目である奏効率(RECIST ガイドライン1.1版に 基づく中央判定による CR 又は PR) は 19.7% (95% 信頼区間: 12.3 ~30.0%)であった。なお、事前に設定した閾値は9.0%であった。 また、安全性評価対象 76 例中 64 例 (84.2%) に副作用 (臨床検査値 異常を含む)が認められた。主な副作用は、倦怠感11例(14.5%)、 発熱11例(14.5%)、食欲減退11例(14.5%)、発疹11例(14.5%)、 疲労9例 (11.8%)、悪心8例 (10.5%) であった 15)。

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	2 (2.6)
部分奏効 (PR)	13 (17.1)
安 定 (SD)	21 (27.6)
進 行 (PD)	38 (50.0)
評価不能	1 (1.3)
測定可能病変なし	1 (1.3)

(2) 海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験) (単独投与)

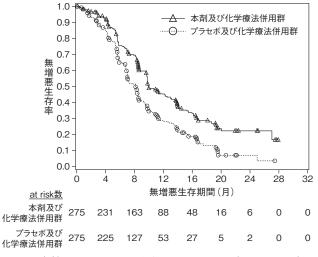
プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/N期又は 再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者 (ECOG Performance Status 0 及び1) 582 例 (本剤群 292 例、ドセタキセル群 290 例) を対象に、ド セタキセルを対照として本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注 $^{注1)}$ し たときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期 間(中央値[95%信頼区間])の中間解析結果は、本剤群で12.19 [9.66 ~14.98]カ月、ドセタキセル群で9.36[8.05~10.68] カ月であり、本剤 はドセタキセルに対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 0.73 [95.92%信頼区間:0.59~0.89]、p=0.0015 [層別 log-rank 検定]、 2015年3月18日データカットオフ)。また、安全性評価対象287例中 199例 (69.3%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。 主な副作用は、疲労46例(16.0%)、悪心34例(11.8%)、食欲減退30 例 (10.5%)、無力症 29 例 (10.1%) であった 16)。



ドセタキセル群 290 244 194 150

(3) 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-52 試験) (併用投与)

化学療法未治療の EGFR 遺伝子変異陰性、ALK 融合遺伝子陰性及 びROSI 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小 細胞肺癌患者550例(日本人患者371例を含む。本剤とプラチナ製剤 及びベバシズマブ(遺伝子組換え)を含む化学療法との併用(N+C 併用)*8群275例、プラセボとプラチナ製剤及びベバシズマブ(遺伝 子組換え)を含む化学療法との併用 (P+C併用) 群 275 例)を対象 に、P+C併用を対照として、N+C併用群の有効性及び安全性を検討 した。主要評価項目である無増悪生存期間(中央値[95%信頼区間]) は、N+C併用群で12.12 [9.76~14.00] ヵ月、P+C併用群で8.11 [6.97 ~8.54] ヵ月であり、N+C併用投与はP+C併用投与に対し統計学的 に有意な延長を示した (ハザード比0.56 [96.37% 信頼区間: 0.43~ 0.71]、p<0.0001 [層別 log-rank 検定]、2020年2月10日データカット オフ)。また、安全性評価対象273例中269例(98.5%)に副作用 (臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、脱毛症143 例 (52.4%)、末梢性感覚ニューロパチー 120 例 (44.0%)、好中球数 減少116例(42.5%)、白血球数減少93例(34.1%)、便秘85例(31.1 %)、食欲減退81例(29.7%)、発疹81例(29.7%)、貧血78例(28.6 %)、関節痛69例(25.3%)であった17)。[5.2参照]



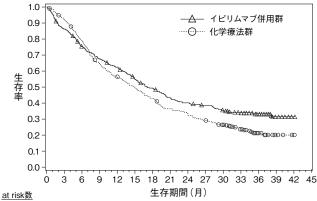
*8: 本剤1回360mg、カルボプラチン1回AUC6 (mg/mL・min)、パ クリタキセル1回200mg/m²、ベバシズマブ(遺伝子組換え)1回 15mg/kgを3週間間隔で最大6サイクル点滴静注した後、本剤1回

360mg及びベバシズマブ(遺伝子組換え)1回15mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。

併用投与時においては、本剤を最初に投与し、化学療法は本剤の 投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

17.1.10 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-27/CA209227 試験) (併用投与)

化学療法未治療の EGFR 遺伝子変異陰性及び ALK 融合遺伝子陰性 の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者1,166例(日本人患者 143 例を含む。イピリムマブ (遺伝子組換え) 併用 (N+I 併用)*9 群 583 例、プラチナ製剤を含む化学療法群 583 例) を対象に、化学療 法を対照として、N+I併用群の有効性及び安全性を検討した。主要 評価項目である PD-L1 発現率が 1%以上の患者 (N+I 併用群 396 例、 化学療法群 397 例) における全生存期間 (中央値 [95%信頼区間]) は、N+I併用群で17.08 [14.95~20.07] ヵ月、化学療法群で14.88 [12.71~16.72] ヵ月であり、N+I併用投与は化学療法に対し統計学的 に有意な延長を示した (ハザード比 0.79 [97.72%信頼区間: 0.65~ 0.96]、p=0.0066 [層別 log-rank 検定]、2019年7月2日データカッ トオフ)。また、安全性評価対象 391 例中 302 例 (77.2%) に副作用 (臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、発疹73例 (18.7%)、下痢70例 (17.9%)、そう痒症62例 (15.9%)、疲労56例 (14.3%)、甲状腺機能低下症53例(13.6%)、食欲減退53例(13.6 %)、悪心42例(10.7%)であった18)。



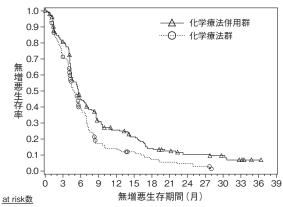
イビリムマブ 併用群 396 341 295 264 244 212 190 165 153 145 129 91 41 9 1 0 化学療法群 397 358 306 250 218 190 166 141 126 112 93 57 22 6 1 0

検定対象とされなかった PD-L1 発現率が 1%未満の患者(N+I 併用群 187 例、化学療法群 186 例)における全生存期間(中央値 [95%信頼区間])は、N+I 併用群で <math>17.15 $[12.85\sim22.05]$ ヵ月、化学療法群で 12.19 $[9.17\sim14.32]$ ヵ月であり、ハザード比 0.62 $[95%信頼区間: 0.48\sim0.78]$ であった(2019 年 7 月 2 日データカットオフ)。また、安全性評価対象 185 例中 140 例(75.7%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、下痢 28 例(15.1%)、疲労 27 例(14.6%)、発疹 25 例(13.5%)、食欲減退 23 例(12.4%)、無力症 21 例(11.4%)、ALT 増加 21 例(11.4%)、リバーゼ増加 21 例(11.4%)、そう痒症 20 例(10.8%)、AST 増加 20 例(10.8%)、甲状腺機能低下症 19 例(10.3%)であった 18。

*9:本剤1回3mg/kg(体重)を2週間間隔^{注3)}で、イピリムマブ(遺伝子組換え)1回1mg/kg(体重)を同日に6週間間隔で点滴静注した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブ(遺伝子組換え)は本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

化学療法未治療でPD-L1発現率が1%未満のEGFR遺伝子変異陰性 及びALK融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患 者363例(日本人患者54例を含む。プラチナ製剤を含む化学療法併用 (N+C併用)*10群177例、プラチナ製剤を含む化学療法群186例)を対 象に、化学療法を対照として、N+C併用群の有効性及び安全性を検討 した。本試験の副次評価項目の一つであり階層的な検定の対象である 無増悪生存期間(中央値[95%信頼区間])は、N+C併用群で5.55 [4.63 ~6.90]ヵ月、化学療法群で4.70[4.21~5.59]ヵ月であり、N+C併用投 与は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比0.73 [97.72%信頼区間: 0.56~0.95]、p=0.0070[層別log-rank検定]、2019 年7月2日データカットオフ)。なお、本試験の副次評価項目の一つで あり階層的な検定の対象である全生存期間 (中央値[95%信頼区間]) は、N+C併用群で15.21 [12.29~19.78]ヵ月、化学療法群で12.19 [9.17 ~14.32] ヵ月であり、N+C併用投与は化学療法に対し統計学的に有意 な延長を示さなかった (ハザード比0.78[97.72%信頼区間:0.60~ 1.02]、p=0.0352[層別log-rank 検定]、2019年7月2日データカットオ フ)。また、安全性評価対象172例中159例(92.4%)に副作用(臨床

検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、貧血70例(40.7%)、悪心67例(39.0%)、疲労43例(25.0%)、好中球減少症41例(23.8%)、食欲減退39例(22.7%)、便秘38例(22.1%)、好中球数減少27例(15.7%)、嘔吐26例(15.1%)、発疹26例(15.1%)、血小板数減少21例(12.2%)、無力症18例(10.5%)であった¹⁸⁾。[5.2、7.4参照]



化学療法併用群 177 135 73 48 37 29 19 15 10 10 7 4 1 0 化学療法群 186 121 57 22 18 13 8 6 5 3 0 0 0 0

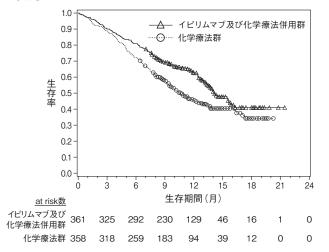
*10:扁平上皮癌に対しては、本剤1回360mg、ゲムシタビン1回1000 若しくは1250mg/m²、シスプラチン1回75mg/m²又は本剤1回360mg、ゲムシタビン1回1000mg/m²、カルボプラチン1回AUC5 (mg/mL・min) を3週間間隔で最大4サイクル点滴静注した後、本剤1回360mgを3週間間隔で点滴静注した。ゲムシタビンは各サイクル1日目及び8日目に点滴静注した。

非扁平上皮癌に対しては、本剤1回360mg、ペメトレキセド1回500mg/m²、シスプラチン1回75mg/m²又はカルボプラチン1回AUC5若しくは6 (mg/mL・min) を3週間間隔で最大4サイクル点滴 静注した後、本剤1回360mg及びペメトレキセド1回500mg/m²を3週間間隔で点滴静注した。

併用投与時においては、本剤を最初に投与し、化学療法は本剤の 投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

17.1.11 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-77/CA2099LA 試験) (併用投与)

化学療法未治療のEGFR遺伝子変異陰性及びALK融合遺伝子陰性 の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者719例(日本人患者50 例を含む。イピリムマブ (遺伝子組換え) 及びプラチナ製剤を含む 化学療法併用 (N+I+C併用)*11 群 361 例、プラチナ製剤を含む化学 療法群 358 例) を対象に、化学療法を対照として、N+I+C併用群の 有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間(中 央値[95%信頼区間]) は、N+I+C併用群で14.13 [13.24~16.16] カ 月、化学療法群で10.74 [9.46~12.45] ヵ月であり、N+I+C併用投与 は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比 0.69 [96.71%信頼区間: 0.55~0.87]、p=0.0006 [層別 log-rank 検定]、2019 年10月3日データカットオフ)。また、安全性評価対象358例中322 例 (89.9%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主 な副作用は、悪心94例 (26.3%)、貧血80例 (22.3%)、下痢73例 (20.4%)、無力症73例(20.4%)、そう痒症66例(18.4%)、発疹64 例(17.9%)、疲労59例(16.5%)、食欲減退56例(15.6%)、甲状腺 機能低下症 52 例 (14.5%)、嘔吐 47 例 (13.1%) であった $^{19)}$ 。 [5.2 参照]



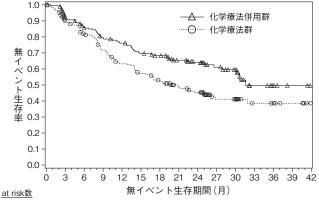
*11:扁平上皮癌に対しては、本剤1回360mgを3週間間隔、イピリムマブ(遺伝子組換え)1回1mg/kg(体重)を6週間間隔、パクリタキセル1回200 mg/m²、カルボプラチン1回AUC6(mg/mL・min)を3週間間隔で2サイクル点滴静注した後、本剤1回360mgを3週間間隔及びイピリムマブ(遺伝子組換え)1回1mg/kg(体重)を6週間間隔で点滴静注した。

非扁平上皮癌に対しては、本剤1回360mgを3週間間隔、イピリムマブ(遺伝子組換え)1回1mg/kg(体重)を6週間間隔、ペメトレキセド1回500mg/m²、シスプラチン1回75mg/m²又はカルボプラチン1回AUC5若しくは6(mg/mL・min)を3週間間隔で2サイクル点滴静注した後、本剤1回360mgを3週間間隔及びイピリムマブ(遺伝子組換え)1回1mg/kg(体重)を6週間間隔で点滴静注した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブ(遺伝子組換え)(イピリムマブの投与を予定している場合)は本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。また、化学療法は本剤又はイピリムマブ(遺伝子組換え)(イピリムマブの投与を予定している場合)の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉

17.1.12 国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-55/CA209816 試験)(併用投与)

臨床病期 IB (腫瘍径が4cm以上)、Ⅱ又はⅢAの非小細胞肺癌の術 前患者*12358 例(日本人患者 68 例を含む。プラチナ製剤を含む化学 療法併用 (N+C併用)*13 群 179 例、プラチナ製剤を含む化学療法群 179例)を対象に、化学療法を対照として、N+C併用の有効性及び 安全性を検討した。主要評価項目の一つである無イベント生存期間 (中央値 [95%信頼区間]) は、N+C併用群で31.57 [30.16~推定不 能] ヵ月、化学療法群で20.80 [14.03~26.71] ヵ月であり、N+C併用 投与は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 0.63 [97.38%信頼区間: 0.43~0.91]、p=0.0052 [層別 log-rank 検定]、 2021年9月8日データカットオフ)。また、安全性評価対象176例中 147例 (83.5%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。 主な副作用は、悪心58例(33.0%)、貧血41例(23.3%)、便秘37 例(21.0%)、食欲減退30例(17.0%)、好中球減少症30例(17.0 %)、好中球数減少26例(14.8%)、倦怠感25例(14.2%)、発疹23 例 (13.1%)、疲労22例 (12.5%) であった20 (2022年9月6日デー タカットオフ)。[5.3、7.5参照]



 化学療法 併用群
 179 151 136 124 118 107 102 87 74 41 34 13 6 3 (化学療法群 179 144 126 109 94 83 75 61 52 26 24 13 11 4 (

*12: 臨床病期はAmerican Joint Committee on Cancer (AJCC) /Union for International Cancer Control (UICC) 病期分類 (第7版) に基づく。

EGFR遺伝子変異陽性又はALK融合遺伝子陽性であることが確認されている患者は対象外とされた。

*13:扁平上皮癌に対しては、本剤1回360mg、ゲムシタビン1回1,000若しくは1,250mg/m²、シスプラチン1回75mg/m²を3週間間隔で最大3サイクル点滴静注、又は本剤1回360mg、パクリタキセル1回175若しくは200mg/m²、カルボプラチン1回AUC5若しくは6(mg/mL・min)を3週間間隔で最大3サイクル点滴静注した。ゲムシタビンは各サイクル1日目及び8日目に点滴静注した。

非扁平上皮癌に対しては、本剤1回360mg、ペメトレキセド1回500mg/m²、シスプラチン1回75mg/m²を3週間間隔で最大3サイクル点滴静注、又は本剤1回360mg、パクリタキセル1回175若しくは200mg/m²、カルボプラチン1回AUC5若しくは6 (mg/mL・min) を3週間間隔で最大3サイクル点滴静注した。

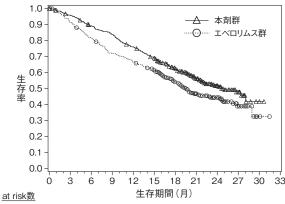
なお、シスプラチンに対する忍容性がないと判断された場合には、シスプラチンをカルボプラチン1回 AUC 5若しくは6 (mg/mL·min) に変更可能とされた。

併用投与時においては、本剤を最初に投与し、化学療法は本剤の 投与終了から約30分の間隔をおいて投与を開始した。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

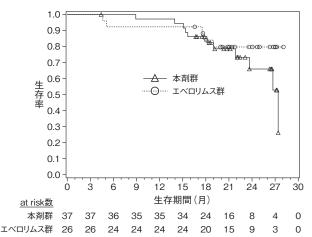
17.1.13 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-03/CA209025 試験) (単独投与)

血管新生阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤(アキシチニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、パゾパニブ等)を含む化学療法歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者 821 例(日本人患者 63 例を含む。本剤群 410 例、エベロリムス群 411 例)を対象に、エベロリムスを対照として本剤 3mg/kgを 2 週間間隔で点滴静注 $^{\pm 1}$)したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間(中央値 [95%信頼区間])の中間解析結果は、本剤群で 25.00 [21.75~NE*14] ヵ月、エベロリムス群で 19.55 [17.64~23.06] ヵ月であり、本剤はエベロリムスに対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比 0.73 [98.52%信頼区間: 0.57~0.93]、p=0.0018 [層別 log-rank 検定]、2015 年 6 月 18 日 データカットオフ)。また、安全性評価対象406 例中 319 例(78.6%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、疲労 134 例(33.0%)、悪心 57 例(14.0%)、そう痒症 57 例(14.0%)、下痢 50 例(12.3%)、食欲減退 48 例(11.8%)、発疹 41 例(10.1%)であった 21)。 [5.7 参照]



本剤群 410 389 359 337 305 275 213 139 73 29 3 0 エベロリムス群 411 366 324 287 265 241 187 115 61 20 2 0

また、日本人部分集団 63 例(本剤群 37 例、エベロリムス群 26 例)の全生存期間(中央値 [95% 信頼区間])の中間解析結果は、本剤群で 27.37 [23.62~NE*¹⁴] ヵ月、エベロリムス群で NE*¹⁴ [NE~NE] ヵ月 であった(ハザード比 1.50 [95% 信頼区間: $0.49\sim4.54$]、2015 年 6 月 18 日データカットオフ)。

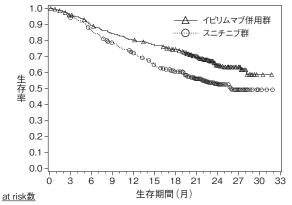


17.1.14 国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-16/CA209214 試験)(併用投

*14: NEは推定不能

化学療法未治療の進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者 1,096 例(日本人患者 72 例を含む。イピリムマブ(遺伝子組換え)併用 (N+I) 併用) *15 群 550 例、スニチニブ群 546 例)を対象に、スニチニブを対照として、(N+I) 併用群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である (N+I) 併用群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である (N+I) 併用群 425 例、スニチニブ群 422 例)の全生存期間(中央値 (P+1) 恒 (P+1) 行 (

例(93.1%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、疲労 202 例(36.9%)、そう痒症 154 例(28.2%)、下痢 145 例(26.5%)、発疹 118 例(21.6%)、悪心 109 例(19.9%)、リパーゼ増加 90 例(16.5%)、甲状腺機能低下症 85 例(15.5%)であった 22 。 [5.7 参照]



イビリムマブ併用群 425 399 372 348 332 318 300 241 119 44 2 0 スニチニブ群 422 387 352 315 288 253 225 179 89 34 3 0

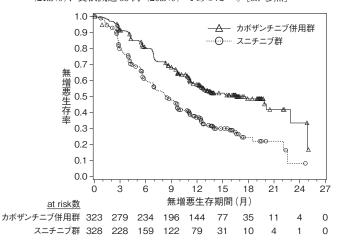
*15:本剤1回3mg/kg(体重)とイピリムマブ(遺伝子組換え)1回 1mg/kg(体重)を同日に3週間間隔で4回点滴静注した後、本剤1 回3mg/kg(体重)を2週間間隔で点滴静注^{注4}した。併用投与時に おいては、本剤を最初に投与し、イピリムマブ(遺伝子組換え)は 本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

*16: International Metastatic RCC Database Consortium

*17:NEは推定不能

17. 1. 15 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-81/CA2099ER試験) (併用投与)

化学療法未治療の進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者 651 例 (日本人患者 46 例を含む。カボザンチニブ併用 (N+C 併用群) *18 群 323 例、スニチニブ群 328 例)を対象に、スニチニブを対照として、N+C 併用群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である無 増悪生存期間 (中央値 [95% 信頼区間]) の結果は、N+C 併用群で 16.59 [12.45~24.94] ヵ月、スニチニブ群で 8.31 [6.97~9.69] ヵ月であり、N+C 併用群はスニチニブ群に対し統計学的に有意な延長を示した (ハ ザ ー ド 比 0.51 [95% 信 頼 区 間: 0.41~0.64]、p<0.0001 [層 別 log-rank 検定]、2020 年 2 月 12 日データカットオフ)。また、安全性評価対象 320 例中 309 例(96.6%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、下痢 182 例(56.9%)、手掌・足底発赤 知覚不全症候群 122 例(38.1%)、甲状腺機能低下症 107 例(33.4%)、高 血 圧 97 例(30.3 %)、疲 労 86 例(26.9 %)、ALT 増 加 80 例(25.0%)、AST 増加 75 例(23.4%)、味覚 不全 69 例(21.6%)、悪 心 68 例(21.3%)、食欲減退 65 例(20.3%)であった 23 。[5.7 参照]



*18:本剤1回240mgを2週間間隔で点滴静注し、カボザンチニブ40mg を1日1回経口投与した。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

17. 1. 16 国内第 II 相試験 (ONO-4538-15 試験) (単独投与)

自家造血幹細胞移植及びプレンツキシマブ ベドチン(遺伝子組換え) に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の古典的ホジキンリンバ腫患者 (ECOG Performance Status 0 及び1) 17 例を対象に、本剤 3mg/kg を2週間間隔で点滴静注^{注6)} した。主要評価項目である奏効率(改訂 IWG criteria(2007)に基づく中央判定による CR 又は PR)は 75.0 % (95%信頼区間: $47.6\sim92.7\%$) であった。なお、事前に設定した 閾値は20.0%であった。また、安全性評価対象17 例中17 例 (100%) に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用 は、発熱7 例 (41.2%)、そう 痒症5 例 (29.4%)、発疹4 例 (23.5%)、甲状腺機能低下症3 例 (17.6%)、疲労2 例 (11.8%)、倦怠感2 例 (11.8%)、筋肉痛2 例 (11.8%) であった24)。 [5.8 参照]

	例数 (%)
完全寛解 (CR)	4 (25.0)
部分寛解 (PR)	8 (50.0)
安 定 (SD)	2 (12.5)
進 行 (PD)	1 (6.3)
評価不能	1 (6.3)

有効性評価対象16例の試験成績を示した。

17. 1. 17 海外第 Ⅱ 相試験 (CA209205 試験) (単独投与)

自家造血幹細胞移植施行後にブレンツキシマブベドチン(遺伝子組換え)による治療を受けた再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者(コホートB、ECOG Performance Status 0 及び1) 80 例を対象に、本剤 3mg/kgを2週間間隔で点滴静注^{注6)}した。主要評価項目である奏効率(改訂 IWG criteria(2007)に基づく中央判定による CR 又は PR)は66.3%(95%信頼区間:54.8~76.4%)であった。なお、事前に設定した閾値は20.0%であった。また、安全性評価対象80 例中72 例(90.0%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、疲労20 例(25.0%)、注入に伴う反応16 例(20.0%)、発疹13 例(16.3%)、発熱11 例(13.8%)、関節痛11 例(13.8%)、悪心10 例(12.5%)、そう痒症8 例(10.0%)、下痢8 例(10.0%)であった²⁵⁾。[5.8 参照]

	例数 (%)
完全寛解 (CR)	7 (8.8)
部分寛解 (PR)	46 (57.5)
安 定 (SD)	18 (22.5)
進 行 (PD)	6 (7.5)
評価不能	3 (3.8)

17. 1. 18 国内第 I 相試験 (NCCH1606 試験) (単独投与)

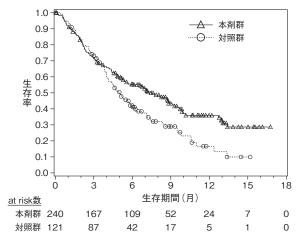
2レジメン以上の治療歴を有し、かつ同種造血幹細胞移植による治療歴のない1歳以上24歳以下の難治性のホジキンリンパ腫及び難治性の小児悪性固形腫瘍患者 *19 を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注した。本試験に登録された26例のうち、古典的ホジキンリンパ腫は1例組み入れられ、その最良総合効果(改訂1WG criteria (2007) に基づく治験責任医師判定) は完全寛解(CR)であった。また、安全性評価対象26例中23例(88.5%) に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、リンパ球数減少14例(53.8%)、貧血12例(46.2%)、白血球数減少8例(30.8%)、加小板数減少8例(30.8%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加6例(23.1%)、好中球数減少6例(23.1%)、斑状丘疹状皮疹6例(23.1%)、発熱5例(19.2%)、低アルブミン血症5例(19.2%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加3例(11.5%)、そう痒症3例(11.5%)、蛋白尿3例(11.5%)であった260。[5.8参照]

*19:本剤の承認された効能又は効果は「再発又は難治性の古典的ホジ キンリンバ腫」である。

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

17. 1. 19 国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-11/CA209141 試験)(単独 投与)

プラチナ製剤を含む化学療法*20終了後から6ヵ月以内に病勢進行又 は再発が認められた、根治目的の局所療法の適応とならないⅢ期 /N期の頭頸部扁平上皮癌*21 患者361例(日本人患者27例を含む。 本剤群240例、対照群121例)を対象に、治験担当医師が選択した 治療 (メトトレキサート、ドセタキセル又はセツキシマブ) を対照 として本剤3 mg/kgを2週間間隔で点滴静注注1) したときの有効性 及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間(中央値 [95%信頼区間])の中間解析結果は、本剤群で7.49 [5.49~ 9.10] カ月、対照群で 5.06 [4.04~6.05] カ月であり、本剤は治験担 当医師が選択した治療に対し統計学的に有意な延長を示した(ハ ザード比 0.70 [97.73%信頼区間: 0.51~0.96]、p=0.0101 [層別 log-rank 検定]、2015年12月18日データカットオフ)。また、安全性評価対 象 236 例中 139 例 (58.9%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認 められた。主な副作用は、疲労33例(14.0%)、悪心20例(8.5%)、 発疹18例 (7.6%)、そう痒症17例 (7.2%)、食欲減退17例 (7.2%)、 下痢16例(6.8%)、貧血12例(5.1%)であった27)。[5.11参照]



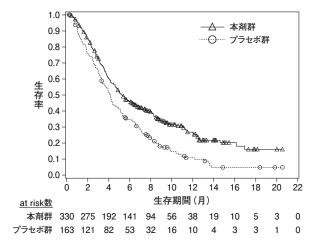
*20: 根治目的又は術後の化学放射線療法を含む。

*21:対象とされた原発部位は、口腔、中・下咽頭及び喉頭。

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

17. 1. 20 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-12 試験) (単独投与)

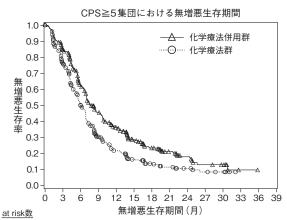
2つ以上の化学療法歴を有する標準治療に不応又は不耐の治癒切除不能な進行・再発の胃癌又は食道胃接合部癌(腫瘍の中心が食道胃接合部より上下5 cm以内に位置する腺癌)患者 493 例(日本人患者 226 例を含む。本剤群 330 例、プラセボ群 163 例)を対象に、プラセボを対照として本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注 $^{\pm 11}$) したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間(中央値 [95%信頼区間])は、本剤群で5.26 [4.60~6.37] ヵ月、プラセボ群で4.14 [3.42~4.86] ヵ月であり、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比0.63 [95% 信頼区間:0.51~0.78]、p<0.0001 [層別 log-rank 検定]、2016 年 8 月 13 日データカットオフ)。また、安全性評価対象 330 例中 141 例(42.7%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、そう痒症 30 例(9.1%)、下 痢 23 例(7.0%)、発疹 19 例(5.8%)、疲労 18 例(5.5%)であった 28)。



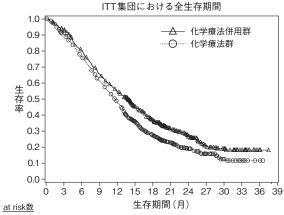
17. 1. 21 国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-44/CA209649 試験)(併用投与)

化学療法歴のない HER2 陰性*20 の治癒切除不能な進行・再発の胃癌、食道胃接合部癌(腫瘍の中心が食道胃接合部より上下 5cm 以内に位置する腺癌)患者等*231,581 例(日本人患者 109 例を含む。化学療法併用(N+C 併用)*24 群 789 例、化学療法群 792 例)を対象に、化学療法を対照として N+C 併用の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である CPS \geq 5 集団における無増悪生存期間及び CPS \geq 5 集団における全生存期間について、N+C 併用群は化学療法群に対し統計学的に有意な延長を示した。さらに、事前に規定された検定手順及び有意水準の割当てに従って検定が行われた結果、副次評価項目とされた CPS \geq 1 集団及び ITT 集団における全生存期間についても、N+C 併用群は化学療法群に対し統計学的に有意な延長を示した(2020 年 5 月 27 日データカットオフ)。

	患者 集団	投与群	例数	中央値 [95% 信頼区間] (ヵ月)	ハザード比
DEC	CPS	N+C 併用群	473	7.69 [7.03~9.17]	0.68 - 「98% 信頼区間:
PFS ≥5	≥5	化学療法群	482	6.05 [5.55~6.90]	[98% 信賴区間· 0.56~0.81]
CPS ≥5	N+C 併用群	473	14.39 [13.11~16.23]	0.71 [98.4% 信頼区間: 0.59~0.86]	
	化学療法群	482	11.10 [10.02~12.09]		
OS	OS CPS	N+C 併用群	641	13.96 [12.55~14.98]	0.77 - [99.3% 信頼区間:
03 ≥1	化学療法群	655	11.33 [10.64~12.25]	0.64~0.92]	
ITT	N+C 併用群	789	13.83 [12.55~14.55]	0.80 「99.3% 信頼区間:	
	化学療法群	792	11.56 [10.87~12.48]	0.68~0.94]	



化学療法併用群 473 384 258 181 132 89 60 39 23 10 8 1 0 0 化学療法群 482 325 200 109 72 41 25 18 12 7 4 0 0 0



化学療法併用群 789 731 621 506 420 308 226 147 100 49 34 14 2 0 化学療法群 792 697 586 469 359 239 160 94 59 35 15 7 2 0

また、無増悪生存期間及び全生存期間について、PD-L1発現率 (CPS) 別に探索的に解析を行った結果を以下に示す。

PD-L1 発現率	投与群	例数	無増悪生存期間の 中央値 [95% 信頼区間] (ヵ月)	ハザード比 [95% 信頼 区間]
CPS<1	N+C 併用群	140	8.67 [6.93~9.69]	0.93
Cr5<1	化学療法群	125	8.11 [6.87~9.82]	[0.69~1.26]
1≤CPS<5	N+C 併用群	168	7.16 [6.83~8.38]	0.93
1 <u>SCF</u> 3\5	化学療法群	173	8.15 [7.03~9.07]	[0.73~1.20]
CPS≥5	N+C 併用群	473	7.69 [7.03~9.17]	0.69
	化学療法群	482	6.05 [5.55~6.90]	[0.59~0.80]

PD-L1 発現率	投与群	例数	全生存期間の 中央値 [95% 信頼区間] (ヵ月)	ハザード比 [95% 信頼 区間]
CDS / 1	N+C 併用群	140	13.08 [9.82~16.66]	0.92
CPS<1	化学療法群	125	12.48 [10.12~13.83]	[0.70~1.23]
1≤CPS<5	N+C 併用群	168	12.29 [9.63~14.26]	0.97
1 <u>SCr3</u> <3	化学療法群	173	11.99 [10.87~13.90]	[0.76~1.24]
CPS≥5	N+C 併用群	473	14.39 [13.11~16.23]	0.70
Cr3≥3	化学療法群	482	11.10 [10.02~12.09]	[0.60~0.81]

*22: HER2判定不能又は未測定の患者は組入れ可能とされた。

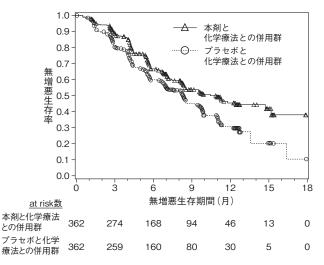
*23:食道に腫瘍の中心がある腺癌の患者も組み入れ可能とされた。

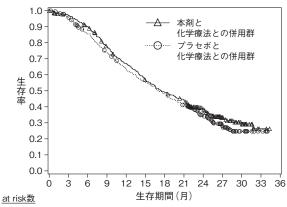
*24:本剤1回360mg及びオキサリプラチン1回130mg/m²(体表面積) を3週間間隔で点滴静注し、カペシタビン1,000mg/m²(体表面積) を1日2回、2週間経口投与後に1週間休薬、又は本剤1回240mg、オキサリプラチン1回85mg/m²(体表面積)、ホリナートカルシウム1回400mg/m²(体表面積)及びフルオロウラシル1回400mg/m²(体表面積)を2週間間隔で点滴静注し、フルオロウラシル2,400mg/m²(体表面積)を2日間かけて静脈内持続投与後に12日間休薬した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、化学療法は本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

安全性評価対象 782 例中 738 例 (94.4%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、悪心 323 例 (41.3%)、下痢 253 例 (32.4%)、末梢性ニューロパチー 221 例 (28.3%)、貧血 203 例 (26.0%)、疲労 202 例 (25.8%)、嘔吐 195 例 (24.9%)、好中球減少症 191 例 (24.4%)、好中球数減少 158 例 (20.2%)、血小板減少症 157 例 (20.1%)、食欲減退 157 例 (20.1%) であった ²⁹⁾。 [7.11、7.12 参照]

17. 1. 22 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (ONO-4538-37 試験) (併用投与)

化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌又 は食道胃接合部癌 (腫瘍の中心が食道胃接合部より上下5 cm 以内 に位置する腺癌)患者724例(日本人患者395例を含む。本剤と化 学療法との併用 (N+C併用)*25 群 362 例、プラセボと化学療法と の併用 (P+C併用) 群 362例) を対象に、P+C併用を対照として N+C併用の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である無 増悪生存期間(中央値[95%信頼区間])は、N+C併用群で10.45 [8.44~14.75] カ月、P+C併用群で8.34 [6.97~9.40] カ月であり、N +C併用群はP+C併用群に対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 0.68 [98.51%信頼区間: 0.51~0.90]、p=0.0007 [層別 log-rank 検定]、2018年10月31日データカットオフ)。また、もう つの主要評価項目である全生存期間 (中央値[95%信頼区間]) は、N+C併用群で17.45 [15.67~20.83] カ月、P+C併用群で17.15 [15.18~19.65] ヵ月であり、N+C併用群はP+C併用群に対し統計 学的に有意な延長を示さなかった (ハザード比 0.90 [95%信頼区間: 0.75~1.08]、p=0.257 [層別 log-rank 検定]、2020年1月31日データ カットオフ)。安全性評価対象359例中351例(97.8%)に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、末梢性感覚 ニューロパチー 201例 (56.0%)、食欲減退187例 (52.1%)、悪心 181 例 (50.4%)、好中球数減少157 例 (43.7%)、血小板数減少144 例(40.1%)、下痢125例(34.8%)、白血球数減少77例(21.4%)、 嘔吐72例(20.1%)、疲労72例(20.1%)であった³⁰⁾。[7.12参照]





本剤と化学療法 との併用群 362 346 318 269 232 193 169 150 102 58 23

プラセボと化学 療法との併用群 362 342 301 259 219 192 167 141 97 48 16 5 0

*25:本剤1回360mg及びオキサリプラチン1回130mg/m²(体表面積)を3週間間隔で点滴静注し、テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤40mg/m²(体表面積)又はカベシタビン1,000mg/m²(体表面積)を1日2回、2週間経口投与し、1週間休薬した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、オキサリプラチンは本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

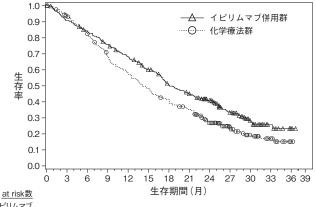
17. 1. 23 国内第 II 相試験 (ONO-4538-41 試験) (単独投与)

プラチナ製剤とペメトレキセドナトリウム水和物との併用投与に不応又は不耐の進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫患者 (ECOG Performance Status 0 及び1)34 例を対象に、本剤240mgを2週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率 (Modified RECIST criteria (2004)に基づく中央判定による CR 又は PR)は29.4%(95%信頼区間:16.8~46.2%)であった。なお、事前に設定した閾値は5.0%であった。また、安全性評価対象34 例中23 例(67.6%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、下痢4 例(11.8%)、発疹4 例(11.8%)、リパーゼ増加4 例(11.8%)であった31)。

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	0 (0.0)
部分奏効 (PR)	10 (29.4)
安 定 (SD)	13 (38.2)
進 行 (PD)	9 (26.5)
評価不能	2 (5.9)

17.1.24 国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-48/CA209743 試験)(併用投 与)

化学療法未治療の切除不能な悪性胸膜中皮腫患者 605 例(日本人患者 60 例を含む。イピリムマブ(遺伝子組換え)併用(N+I 併用)*26 群 303 例、化学療法群 302 例)を対象に、ペメトレキセドナトリウム水 和物及びプラチナ製剤(シスプラチン又はカルボプラチン)併用療法を対照として、N+I 併用群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間(中央値 [95%信頼区間])は、N+I 併用群で18.07 [16.82~21.45] ヵ月、化学療法群で14.09 [12.45~16.23] ヵ月であり、N+I 併用投与は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード 比 0.74 [96.6%信頼区間: 0.60~0.91]、p=0.002 [層別 logrank 検定]、2020 年 3月 25 日データカットオフ)。また、安全性評価対象 300 例中 240 例(80.0%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、下痢62 例(20.7%)、そう痒症49 例(16.3%)、発疹43 例(14.3%)、疲労41 例(13.7%)、甲状腺機能低下症32 例(10.7%)、悪心30 例(10.0%)であった32)。



イビリムマブ 併用群 303 273 251 226 200 173 143 124 101 65 30 11 2 0 化学療法群 302 268 233 190 162 136 113 95 62 38 20 11 1 0

*26:本剤1回3mg/kg(体重)を2週間間隔、イビリムマブ(遺伝子組換え)1回1mg/kg(体重)を6週間間隔で点滴静注注5)した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イビリムマブ(遺伝子組換え)は本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

*〈悪性中皮腫(悪性胸膜中皮腫を除く)〉

*17.1.25 国内第Ⅱ相試験(HCM-002試験)(単独投与)

悪性胸膜中皮腫を除く悪性中皮腫患者20例を対象に、本剤240mgを2週間間隔で点滴静注した。主要評価項目とされた中央判定による測定可能病変を有する患者(14例)における奏効率(RECIST ガイドライン1.1版に基づくCR 又はPR)は35.7%(95%信頼区間:12.8~64.9%)であった。

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	1 (7.1)
部分奏効(PR)	4 (28.6)
安 定 (SD)	8 (57.1)
進 行 (PD)	1 (7.1)
評価不能	0 (0.0)

また、試験において禁止された治療が実施された後に得られた有効性データを解析から除外した場合の全体集団における中央判定による奏効率は、20.0%(95%信頼区間: $5.7\sim43.7\%$)であった。安全性評価対象 20 例中 16 例(80.0%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、発疹 5 例(25.0%)、甲状腺機能低下症 4 例(20.0%)、便秘 3 例(15.0%)、下痢 2 例(10.0%)、そう痒症 2 例(10.0%)であった 33。

〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌〉

17. 1. 26 海外第 II 相試験 (CA209142 試験) (単独投与、併用投与)

①フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及び②オキサリプラチン又はイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)又はミスマッチ修復欠損(dMMR)を有する結腸・直腸癌患者 74 例を対象に、本剤 3mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注 $^{\pm 1}$)した。主要評価項目である奏効率(RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく治験責任医師判定による CR 又は PR)の結果は、31.1%(95%信頼区間: $20.8 \sim 42.9\%$ 、2016 年 8 月 10 日データカットオフ)であった。また、安全性評価対象 74 例中 51 例(68.9%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、疲労 17 例(23.0%)、下痢 16 例(21.6%)、そう痒症 10 例(13.5%)、リパーゼ増加 10 例(12.2%)、発疹 10 例(10.8%)であった 10 の。

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	0 (0.0)
部分奏効(PR)	23 (31.1)
安 定 (SD)	29 (39.2)
進 行 (PD)	18 (24.3)
評価不能	4 (5.4)

①フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及び②オキサリプラチン又はイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)又はミスマッチ修復欠損(dMMR)を有する結腸・直腸癌患者119例を対象に、本剤とイピリムマブ(遺伝子組換え)を併用投与した*27。主要評価項目である奏効率(RECIST ガイドライン1.1版に基づく治

験責任医師判定による CR 又は PR) の結果は、54.6% (95%信頼区間: $45.2\sim63.8\%$ 、2017年 7月 6日データカットオフ) であった。また、安全性評価対象 119 例中 87 例(73.1%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、下痢 26 例(21.8%)、疲労 21 例(17.6%)、そう痒症 20 例(16.8%)、発熱 18 例(15.1%)、AST 増加 17 例(14.3%)、甲状腺機能低下症 16 例(13.4%)、悪心 15 例(12.6%)、ALT 増加 14 例(11.8%)、甲状腺機能亢進症 13 例(10.9%)、発疹 13 例(10.9%)であった 35 。 [5.16 参照]

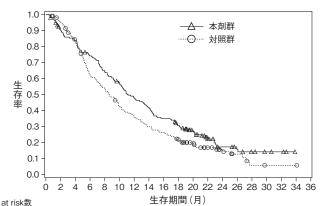
	例数 (%)
完全奏効 (CR)	4 (3.4)
部分奏効(PR)	61 (51.3)
安 定 (SD)	37 (31.1)
進 行 (PD)	14 (11.8)
評価不能	3 (2.5)

*27: 本剤1回3mg/kg(体重)とイビリムマブ(遺伝子組換え)1回 1mg/kg(体重)を同日に3週間間隔で4回点滴静注した後、本剤1回3mg/kg(体重)を2週間間隔で点滴静注^{注4)}した。併用投与時 においては、本剤を最初に投与し、イビリムマブ(遺伝子組換え) は本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

17. 1. 27 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-24/BMS CA209473 試験) (単独投与)

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びプラチナ製剤を含む併用療法に不応又は不耐の根治切除不能な進行・再発の食道癌患者* 28 388 例 (日本人患者 274 例を含む。本剤群 193 例、対照群 195 例)を対象に、タキサン系薬剤(ドセタキセル又はパクリタキセル)を対照として本剤 240mg を 2 週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間(中央値 [95%信頼区間])は、本剤群で 11.17 [9.99~13.73] ヵ月、対照群で 8.54 [7.20~9.89] ヵ月であり、本剤はタキサン系薬剤に対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比 0.79 [95%信頼区間: 0.63~0.99]、p=0.0381 [層別 log-rank 検定]、2018 年 11 月 12 日データカットオフ)。また、安全性評価対象 192 例中 129 例(67.2%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、発疹 23 例(12.0%)、下痢20 例(10.4%)、甲状腺機能低下症 17 例(8.9%)、そう痒症 17 例(8.9%)、食欲減退 15 例(7.8%)、発熱 15 例(7.8%)、疲労 14 例(7.3%)であった 36)。 [5.18 参照]



本剤群 193 170 158 139 120 105 89 77 65 55 38 20 13 10 6 4 3 0 0 対照群 195 182 157 116 100 79 66 55 48 39 26 16 11 6 2 1 1 1 0

*28:大動脈、気管等への明らかな浸潤を認めず、かつ食道又は気管に ステント治療法を実施していない患者が対象とされた。

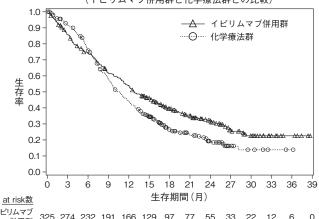
17. 1. 28 国際共同第Ⅲ相試験(ONO-4538-50/CA209648 試験)(併用投与)

化学療法未治療の根治切除不能な進行・再発の食道癌*29 患者 970 例(日本人患者 394 例を含む。本剤とイピリムマブ(遺伝子組換え)併用(N+I 併用)*30 群 325 例、本剤と化学療法(フルオロウラシルとシスプラチンとの併用)併用(N+C 併用)*31 群 321 例、化学療法群 324 例)を対象に、化学療法を対照として、N+I 併用群及び N+C 併用群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である TPS≥1%集団における無増悪生存期間について、N+C 併用群は化学療法群に対し統計学的に有意な延長を示した。また、もう一つの主要評価項目である TPS≥1%集団における全生存期間について、N+I 併用群及び N+C 併用群はいずれも化学療法群に対し、統計学的に有意な延長を示した。さらに、事前に規定された検定手順及び有意水準の割当てに従って検定が行われた結果、副次評価項目とされた ITT集団における全生存期間について、N+I 併用群及び N+C 併用

群はいずれも化学療法群に対し、統計学的に有意な延長を示した (2021年1月18日データカットオフ)。

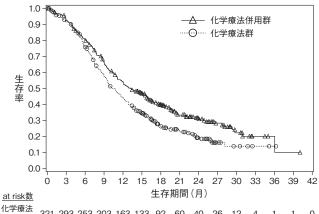
	患者 集団	投与群	例数	中央値 [95% 信頼区間] (ヵ月)	ハザード比
	N+I 併用群	158	4.04 [2.40~4.93]	1.02 [98.5% 信頼区間: 0.73~1.43]	
PFS	TPS ≥1%	N+C 併用群	158	6.93 [5.68~8.34]	0.65 [98.5% 信頼区間: 0.46~0.92]
		化学療法群	157	4.44 [2.89~5.82]	_
		N+I 併用群	158	13.70 [11.24~17.02]	0.64 [98.6% 信頼区間: 0.46~0.90]
	TPS ≥1%	N+C 併用群	158	15.44 [11.93~19.52]	0.54 [99.5% 信頼区間: 0.37~0.80
OS		化学療法群	157	9.07 [7.69~9.95]	_
03		N+I 併用群	325	12.75 [11.27~15.47]	0.78 [98.2% 信頼区間: 0.62~0.98]
	ITT	N+C 併用群	321	13.21 [11.14~15.70]	0.74 [99.1% 信頼区間: 0.58~0.96]
		化学療法群	324	10.71 [9.40~11.93]	_

ITT集団における全生存期間 (イピリムマブ併用群と化学療法群との比較)



イピリムマブ 併用群 325 274 232 191 166 129 97 77 55 33 22 12 6 0 化学療法群 324 281 229 171 131 93 56 41 23 9 5 2 1 0

ITT集団における全生存期間 (化学療法併用群と化学療法群との比較)



 化学療法 併用群
 321 293 253 203 163 133 92 60 40 26 12 4 1 1 (化学療法群 324 281 229 171 131 93 56 41 23 9 5 2 1 0 (

また、無増悪生存期間及び全生存期間について、TPS<1%集団に対して探索的に解析を行った結果を以下に示す。

	投与群	例数	中央値 [95% 信頼区間] (ヵ月)	ハザード比 [95% 信頼区間]
	N+I 併用群	164	2.83 [1.68~4.17]	1.45 [1.13~1.88]
PFS	N+C 併用群	163	5.55 [4.44~6.93]	0.95 [0.73~1.24]
	化学療法群	166	5.75 [5.39~6.97]	_
	N+I 併用群	164	11.96 [10.09~16.03]	0.96 [0.74~1.25]
os	N+C 併用群	163	11.96 [9.86~15.54]	0.98 [0.76~1.28]
	化学療法群	166	12.16 [10.71~14.00]	_

*29: 病理組織学的検査において扁平上皮癌又は腺扁平上皮癌(主に扁平上皮癌が分化)と診断され、大動脈、気管等への明らかな浸潤を認めない患者が対象とされた。

*30: 本剤1回3mg/kg(体重)を2週間間隔^{注7)}、イピリムマブ(遺伝子 組換え)1回1mg/kg(体重)を6週間間隔で点滴静注した。併用 投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブ(遺伝子 組換え)は本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開 始した。

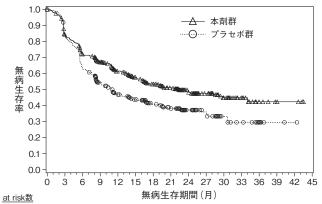
*31:4週間を1サイクルとして、本剤1回240mgを2週間間隔、フルオロウラシル800mg/m²/日を各サイクルの1日目から5日目まで(5日間)、シスプラチン80mg/m²を各サイクルの1日目に静脈内投与した。本剤と化学療法を同日に投与する場合は本剤を最初に投与し、フルオロウラシル及びシスプラチンは本剤の投与終了から30分以上間隔をおいて投与を開始した。

N+I 併用群の安全性評価対象 322 例中 256 例 (79.5%) に副作用 (臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、発疹55 例 (17.1%)、甲状腺機能低下症43 例 (13.4%)、そう痒症43 例 (13.4%) であった。N+C 併用群の安全性評価対象 310 例中 297 例 (95.8%) に副作用 (臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、悪心182 例 (58.7%)、食欲減退132 例 (42.6%)、口内炎98 例 (31.6%)、貧血93 例 (30.0%)、好中球数減少65 例 (21.0%)、疲劳61 例 (19.7%)、下痢60 例 (19.4%)、便秘59 例 (19.0%)、嘔吐56 例 (18.1%)、倦怠感50 例 (16.1%)であった37。[5.18、7.16、7.17 参照]

〈食道癌における術後補助療法〉

17. 1. 29 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-43/CA209577 試験) (単独 投与)

術前化学放射線療法により病理学的完全奏効(pCR)が認められなかった*32 食道癌又は食道胃接合部癌(腫瘍の中心が食道胃接合部より上下5cm以内に位置する腺癌又は扁平上皮癌)の術後患者794例(日本人患者63 例を含む。本剤群532 例、プラセボ群262 例)を対象に、プラセボを対照として本剤240mgを2週間間隔で8回点滴静注した後、480mgを4週間間隔で点滴静注注8)(最長12ヵ月間)したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である無病生存期間(中央値[95%信頼区間])は、本剤群で22.41 [16.62~34.00]ヵ月、プラセボ群で11.04 [8.34~14.32]ヵ月であり、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比0.69 [96.4%信頼区間:0.56~0.86]、p=0.0003 [層別log-rank 検定]、2020年5月12日データカットオフ)。また、安全性評価対象532 例中376例(70.7%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、疲労90 例(16.9%)、下痢88 例(16.5%)、そう痒症53 例(10.0%)であった38。 [5.21 参照]



本剤群 532 430 364 306 249 212 181 147 92 68 41 22 8 4 3 0 プラセボ群 262 214 163 126 96 80 65 53 38 28 17 12 5 2 1 0

*32: 術後の病理組織学的検査でAmerican Joint Committee on Cancer (AJCC) 病期分類 (第7版) に基づく ypT1以上又は ypN1以上であることと定義された。

〈原発不明癌〉

17. 1. 30 国内第 II 相試験 (NM-K2002 試験) (単独投与)

腫瘍が転移巣であることが組織学的検査で確認され、かつ胸腹部骨盤CT、FDG-PET、上下部消化管内視鏡検査等の画像検索及び必要に応じた専門的な診察(乳腺科、婦人科、泌尿器科及び耳鼻科)により、十分な全身検索を実施した上でも原発巣が特定されなかった上皮性悪性腫瘍(悪性黒色腫、悪性リンパ腫及び肉腫は除く)患者*356例を対象に、本剤240mgを2週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である化学療法歴を有する患者(45例)の奏効率(RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR)の結果は、22.2%(95%信頼区間:11.2~37.1%、事前に設定した閾値は5.0%)であった。なお、化学療法歴のない患者(11例)の奏効率の結果は、18.2%(95%信頼区間:2.3~51.8%)であった。また、安全性評価対象56例中35例(62.5%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、甲状腺機能低下症9例(16.1%)、発疹9例(16.1%)、そう痒症6例(10.7%)であった39。[5.23参照]

	化学療法歴有	化学療法歴無
	例数 (%)	例数 (%)
完全奏効 (CR)	2 (4.4)	1 (9.1)
部分奏効 (PR)	8 (17.8)	1 (9.1)
安 定 (SD)	14 (31.1)	4 (36.4)
進 行 (PD)	18 (40.0)	4 (36.4)
評価不能	3 (6.7)	1 (9.1)

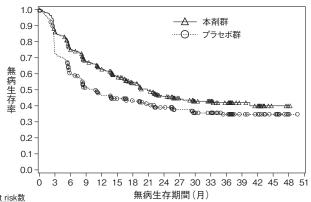
*33:以下のいずれかに該当する患者は除外とした。

- ・腋窩リンパ節腫大のみを有する女性の腺癌患者
- ・腹膜播種(腹水)のみを有する女性の腺癌患者
- ・頚部リンパ節腫大のみを有する扁平上皮癌患者
- ・鼠径部リンパ節腫大のみを有する扁平上皮癌患者
- ・胚細胞腫瘍又は神経内分泌腫瘍の特徴を有する患者
- ・骨硬化性の骨転移のみを有し、血清又は腫瘍内の前立腺特異抗原 (PSA) が高値を示す男性患者

〈尿路上皮癌における術後補助療法〉

17. 1. 31 国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-33/CA209274 試験) (単独 投与)

筋層浸潤性尿路上皮癌の術後患者* 34 709 例(日本人患者 49 例を含む。本剤群 353 例、プラセボ群 356 例)を対象に、プラセボを対照として本剤 240mg を 2 週間間隔で点滴静注(最長 12 ヵ月間)したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である無病生存期間(中央値 [95% 信頼区間])は、本剤群で 20.76 [16.49~27.63] ヵ月、プラセボ群で 10.84 [8.25~13.86] ヵ月であり、本剤群はプラセボ群に対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比 0.70 [98.22%信頼区間: 0.55~0.90]、p=0.0008 [層別 log-rank 検定]、2020 年 8 月 27 日データカットオフ)。



本剤群 353 296 244 212 178 154 126 106 85 68 57 51 36 23 20 3 1 0 プラセボ群 356 248 198 157 134 121 105 94 80 65 54 50 37 22 19 10 2 0

*34:シスプラチンを含む術前補助療法を受け、術後の病理組織学的診断結果がypT2-ypT4a又はypN+の患者、又はシスプラチンを含む術前補助療法を受けておらず、術後の病理組織学的診断結果がpT3-pT4a又はpN+であり、かつシスプラチンを含む術後補助療法が不適応又は当該療法を拒否した患者を対象とした。

また、無病生存期間について、原発部位別に探索的に解析を行った 結果を以下に示す。

原発部位	投与群	例数	中央値 [95%信頼区間] (ヵ月)* ³⁵	ハザード比 [95%信頼区間]
膀胱	本剤群	279	21.88 [17.35~40.54]	0.62 [0.49~0.78]
プラセボ群		281	8.41 [7.26~13.57]	0.02 [0.49~0.78]
腎盂	本剤群	44	19.45 [6.41~NE]	1.23 [0.67~2.23]
月血	プラセボ群	52	25.95 [8.25~NE]	1.23 [0.07~2.23]
尿管	本剤群	30	11.10 [5.59~27.04]	1.56 [0.70~3.48]
水官	プラセボ群	23	8.44 [5.42~NE]	1.30 [0.70~3.48]

*35:NEは推定不能

安全性評価対象 351 例中 272 例(77.5%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、そう痒症 81 例(23.1%)、疲 労 61 例(17.4%)、下 痢 59 例(16.8%)、発 疹 53 例(15.1%)であった 40 。 [5.25、5.26 参照

** 〈根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

**17.1.32 国内第Ⅱ相試験(KCTR-D014試験)(単独投与)

根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍患者 31 例(有棘細胞癌 20 例、基底細胞癌 2 例、乳房外パジェット病 4 例、皮膚付属器癌 5 例(エクリン汗孔癌 3 例、汗腺癌 1 例、皮膚粘液癌 1 例))を対象に、本剤 480mg を 4 週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率(RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく独立中央判定による CR 又は PR)は 19.4%(95% 信頼区間: 7.5~37.5%、事前に設定した閾値は 5.0%)であった。

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	0 (0.0)
部分奏効 (PR)	6 (19.4)
安 定 (SD)	11 (35.5)
進 行 (PD)	9 (29.0)
評価不能	5 (16.1)

また、本試験に登録された31例における病理組織型別の奏効率 (RECIST ガイドライン1.1版に基づく独立中央判定によるCR又は PR) は下表のとおりであった。

	例数	奏効率 [95% 信頼区間] (%)
有棘細胞癌	20	20.0 [5.7, 43.7]
基底細胞癌	2	50.0 [1.3, 98.7]
乳房外パジェット病	4	25.0 [0.6, 80.6]
皮膚付属器癌	5	0

安全性評価対象31例中18例(58.1%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、甲状腺機能亢進症4例(12.9%)、血中甲状腺刺激ホルモン減少4例(12.9%)、甲状腺機能低下症3例(9.7%)、発熱3例(9.7%)であった41)。[5.29参照]

- 注1) 本剤の承認された単独投与の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。」である。
- 注2) 本剤の承認された根治切除不能な悪性黒色腫に対してイビリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。」である。
- 注3) 本剤の承認された切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対して他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。」である。
- 注4) 本剤の承認された化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌に対してイピリムマブ (遺伝子組換え) と併用する場合の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回240mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ (遺伝子組換え) として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。」である。
- 注5) 本剤の承認された切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫に対して イピリムマブ(遺伝子組換え)と併用する場合の用法及び用量は 「通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを 2週間間隔又は1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。」である。
- 注6) 本剤の承認された再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫の用 法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)とし て、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静

注する。

通常、小児にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回3mg/kg (体重)を2週間間隔で点滴静注する。なお、体重40kg以上の小児には、ニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注することもできる。」である。

- 注7) 本剤の承認された根治切除不能な進行・再発の食道癌に対して他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔、1回360mgを3週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。」である。
- 注8) 本剤の承認された食道癌における術後補助療法の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。ただし、食道癌における術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。」である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ニボルマブは、ヒト PD-1 に対する抗体であり、PD-1 とそのリガンドである PD-L1 及び PD-L2 との結合を阻害し、がん抗原特異的な T 細胞の増殖、活性化及び細胞傷害活性の増強等により、腫瘍増殖を抑制すると考えられる 42)。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名:ニボルマブ (遺伝子組換え)

Nivolumab (Genetical Recombination)

分子量:約145.000

本 質: ヒトPD-1 に対する遺伝子組換えヒトIgG4モノクローナル 抗体であり、重鎖221番目のアミノ酸残基がProに置換さ れている。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生さ れる440個のアミノ酸残基からなる重鎖2本及び214個のア ミノ酸残基からなる軽鎖2本で構成される糖タンパク質で ある。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

- **、(悪性黒色腫、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、治癒切除不能な進行・再発の胃癌(がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な 進行・再発の胃癌を除く)、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、 悪性中皮腫(悪性胸膜中皮腫を除く)、食道癌における術後補助療 法、原発不明癌、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉
 - 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 (小児)〉

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、 一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象 に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を 把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期 に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

〈オプジーボ点滴静注 20mg〉

2mL [1バイアル]

〈オプジーボ点滴静注 100mg〉

10mL [1バイアル]

〈オプジーボ点滴静注 120mg〉

12mL [1バイアル]

〈オプジーボ点滴静注 240mg〉

24mL [1バイアル]

23. 主要文献

- 1) オプジーボ点滴静注 適正使用ガイド (単剤療法版・併用療法版)
- 2) 小野薬品工業:海外第 I 相 (CA209039) 試験成績(社内資料)
- 3) 小野薬品工業:海外第Ⅱ相(CA209205) 試験成績(社内資料)
- 4) Yamamoto N. et al.: Invest. New Drugs, 2017; 35: 207-216 (ONO-4538-01 試験)
- 5) 小野薬品工業:国内第II相(ONO-4538-02) 試験成績(社内資料; 2014年7月4日承認、CTD 2.7.6.4)
- 6) 小野薬品工業:国内第Ⅱ相(ONO-4538-08) 試験成績(社内資料)
- 7)Robert C. et al.: N. Engl. J. Med., 2015; 372: 320-330(CA209066 試験)

- 8) Weber J. S. et al.: Lancet Oncol., 2015: 16: 375-384 (CA209037 試験)
- 9) 小野薬品工業:海外第Ⅲ相(CA209037) 試験成績(社内資料)
- 10) 小野薬品工業: 国内第Ⅱ相(ONO-4538-17) 試験成績(社内資料)
- 11) 小野薬品工業:海外第Ⅲ相(CA209067) 試験成績(社内資料)
- 12)Weber J. et al.: N. Engl. J. Med., 2017: 377: 1824-1835 (ONO-4538-21/CA209238 試験)
- 13) 小野薬品工業: 国内第Ⅱ相 (ONO-4538-05) 試験成績 (社内資料; 2015年12月17日承認、CTD 2.7.6.7)
- 14) Brahmer J. et al.: N. Engl. J. Med., 2015: 373: 123-135 (CA209017試験)
- 15) 小野薬品工業: 国内第Ⅱ相 (ONO-4538-06) 試験成績(社内資料; 2015年12月17日承認、CTD 2.7.6.8)
- 16) Borghaei H. et al.: N. Engl. J. Med., 2015: 373: 1627-1639 (CA209057 試験)
- 17) 小野薬品工業:国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-52) 試験成績(社内容料)
- 18) 小野薬品工業:国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-27/CA209227) 試験 成績(社内資料)
- 19) 小野薬品工業:国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-77/CA2099LA) 試験成績(社内資料)
- 20) 小野薬品工業:国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-55/CA209816) 試験成績(社内資料)
- 21) Motzer R. J. et al.: N. Engl. J. Med., 2015; 373: 1803-1813 (ONO-4538-03/CA209025 試験)
- 22) Motzer R. J. et al.: N. Engl. J. Med., 2018; 378: 1277-1290 (ONO-4538-16/CA209214 試験)
- 23) 小野薬品工業:国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-81/CA2099ER) 試験 成績(社内資料)
- 24) 小野薬品工業: 国内第 II 相 (ONO-4538-15) 試験成績(社内資料: 2016年12月2日承認、CTD 2.7.6.4)
- 25) Younes A. et al.: Lancet Oncol., 2016; 17:1283-1294 (CA209205 試験)
- 26) 小野薬品工業:国内第 I 相 (NCCH1606) 試験成績(社内資料; 2021年9月27日承認、CTD 2.7.6.1)
- 27) Ferris R. L. et al.: N. Engl. J. Med., 2016; 375: 1856-1867 (ONO-4538-11/CA209141 試験)
- 28) Kang Y-K. et al.: Lancet, 2017; 390: 2461-2471 (ONO-4538-12 試験)
- 29) 小野薬品工業:国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-44/CA209649) 試験 成績(社内資料)
- 30) 小野薬品工業:国際共同第Ⅱ/Ⅲ相(ONO-4538-37) 試験成績(社 内資料)
- 31) 小野薬品工業:国内第Ⅱ相(ONO-4538-41)試験成績(社内資料: 2018年8月21日承認、CTD 2.7.6.1)
- 32) 小野薬品工業:国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-48/CA209743) 試験 成績(社內資料)
- *33) 小野薬品工業:国内第Ⅱ相(HCM-002)試験成績(社内資料; 2023年11月24日承認、CTD 2.7.6.1)
- 34) 小野薬品工業:海外第Ⅱ相(CA209142) 試験成績(社内資料)
- 35) Overman M. J. et al.: J. Clin. Oncol., 2018: 36:773-779 (CA209142試験)
- 36) 小野薬品工業:国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-24/BMS CA209473) 試験成績(社内資料)
- 37) 小野薬品工業:国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-50/CA209648) 試験成績(社内資料)
- 38) 小野薬品工業:国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-43/CA209577) 試験 成績(社内資料)
- 39) 小野薬品工業:国内第 II 相(NM-K2002)試験成績(社内資料; 2021年12月24日承認、CTD 2.7.6.1)
- 40) 小野薬品工業:国際共同第Ⅲ相(ONO-4538-33/CA209274) 試験 成績(社内資料)
- **41) 小野薬品工業:国内第Ⅱ相(KCTR-D014) 試験成績(社内資料; 2024年2月9日承認、CTD 2.7.6.1)
 - 42) Wang C. et al.: Cancer Immunol. Res., 2014; 2:846-856

24. 文献請求先及び問い合わせ先

小野薬品工業株式会社 くすり相談室 〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号 電話 0120-626-190

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル情報グループ (住所) 東京都千代田区大手町1-2-1 (TEL) 0120-093-507 26. 製造販売業者等 26. 1 製造販売



小野薬品工業株式会社 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

26. 2 プロモーション提携

しまります。 ブリストル・マイヤーズ スクイブ 株式会社 東京都千代田区大手町 1-2-1

日本標準商品分類番号 874291

	エルプラット 点滴静注液50mg	エルプラット 点滴静注液100mg	エルプラット 点滴静注液200mg
承認番号	22100AMX02237	22100AMX02236	22400AMX01369
販売開始	2010年 6 月		2013年 2月

抗悪性腫瘍剤 オキサリプラチン点滴静注液 毒薬、処方箋医薬品^誰

エルプラット[®]点滴静注液50mg エルプラット[®]点滴静注液100mg エルプラット[®]点滴静注液200mg

ELPLAT° I.V.INFUSION SOLUTION 50mg **ELPLAT**° I.V.INFUSION SOLUTION 100mg **ELPLAT**° I.V.INFUSION SOLUTION 200mg

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

貯法:室温保存

有効期間:3年

- 1.1 本剤を含むがん化学療法は、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、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 本剤投与後数分以内の発疹、そう痒、気管支痙攣、 呼吸困難、血圧低下等を伴うショック、アナフィ ラキシーが報告されているので、患者の状態を十 分に観察し、過敏症状(気管支痙攣、呼吸困難、血 圧低下等)が認められた場合には、本剤の投与を直 ちに中止し適切な処置を行うこと。また、回復後 は本剤を再投与しないこと。[8.4、11.1.2 参照]
- 1.3 本剤はレボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与法等との併用の場合に有用性が認められており、用法及び用量を遵守すること。また、本併用療法において致死的な転帰に至る重篤な副作用があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 機能障害を伴う重度の感覚異常又は知覚不全のある患者[8.1、9.1.2、11.1.1 参照]
- 2.2 本剤の成分又は他の白金を含む薬剤に対し過敏症 の既往歴のある患者
- 2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	エルプラット 点滴静注液 50mg	エルプラット 点滴静注液 100mg	エルプラット 点滴静注液 200mg
容量(1バイアル中)	10mL	20mL	40mL
有効成分 オキサリプラチン	50mg	100mg	200mg

3.2 製剤の性状

販売名	エルプラット 点滴静注液 50mg	エルプラット 点滴静注液 100mg	エルプラット 点滴静注液 200mg
рН	4.0~7.0 約0.04(生理食塩液に対する比) 無色澄明の液		
浸透圧比			する比)
性状(外観)			

**4. 効能又は効果

- 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
- 結腸癌における術後補助療法
- 治癒切除不能な膵癌
- 胃癌
- 小腸癌

5. 効能又は効果に関連する注意

** 〈結腸癌における術後補助療法〉

- **5.1 国内での術後補助療法に関する検討は行われていない。 「17.1.12、17.1.13 参照]
 - 5.2 臨床試験の投与対象及び病期ごとの結果を熟知し、本剤 の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の 選択を行うこと。[17.1.12、17.1.13 参照]

〈治癒切除不能な膵癌〉

- 5.3 患者の病期、全身状態、UGT1A1^{注)}遺伝子多型等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.14、17.1.15 参照]
 - 注)イリノテカン塩酸塩水和物の活性代謝物(SN-38)の主な代謝酵素の一分子種である。
- **5.4 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。

**6. 用法及び用量

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌、結腸癌における術後補助療法及び胃癌にはA法又はB法を、治癒切除不能な膵癌及び小腸癌にはA法を使用する。なお、患者の状態により適宜減量する。

A法:他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして85mg/m²(体表面積)を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも13日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。

B法:他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして130mg/m²(体表面積)を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも20日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。

7. 用法及び用量に関連する注意 〈効能共通〉

- 7.1 本剤の用法及び用量は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤に応じて選択すること。[17.1.3-17.1.16 参照]
- **7.2** 国内臨床第 I 相試験において、単剤では 130mg/m^2 (体表面積)の耐容性が認められているが 1)、本剤を単剤で用いた場合は、その有用性は確立していない 2)。 [17.1.2 参照]

- 7.3 国内臨床第Ⅰ/Ⅱ相試験において、本剤は、レボホリ ナート及びフルオロウラシルの急速静脈内投与法での併 用療法は、耐容性が認められているが、その有用性は確 立していない³⁾。[17.1.1 参照]
- **7.4 米国の添付文書中には、本剤とホリナート及びフルオロ ウラシルの静脈内持続投与法との併用療法^{注1)}を行う場 合、以下のような投与スケジュール(FOLFOX4法)を2 调毎に行うことが推奨されるとの記載がある⁴⁾。

第1日目	別々のバッグから5%ブドウ糖注射液250~500mLに溶解した本剤85mg/m²及び5%ブドウ糖注射液に溶解したホリナート200mg/m²注 12 を120分かけて同時に点滴静注する。その後フルオロウラシル400mg/m²を2~4分間で急速静脈内投与し、引き続き5%ブドウ糖注射液500mL(推奨)に溶解したフルオロウラシル600mg/m²を22時間かけて持続静注する。
第2日目	ホリナート 200 mg/m $^{2\pm 2}$ を 120 分かけて点滴静注し、その後フルオロウラシル 400 mg/m 2 を 2 ~ 4 分間で急速静脈内投与、引き続き 5 %ブドウ糖注射液 500 mL(推奨)に溶解したフルオロウラシル 600 mg/m 2 を 22 時間かけて持続静注する。

また、米国の添付文書中には、次表の投与可能条件、減 量基準の記載がある。

2サイクル目以降の投与可能条件(投与予定日に確認し、当該条件を満たす 状態へ回復するまで投与を延期する)

種類	程度
好中球数	1,500/mm³以上
血小板数	75,000/mm³以上

減量基準(前回の投与後に発現した有害事象により判断する)

種類	最悪時の程度	次回投与量
好中球数	500/mm ³ 未満	本剤を65mg/m ^{2注5)} 又は
発熱性好中球減少症 ^{注3)}	_	75mg/m ^{2注6)} に減量
血小板数	50,000/mm ³ 未満	フルオロウラシルを20%減量
消化器系の有害事象 (予防的治療の施行にも かかわらず発現)	Grade 3 ^{注4)} 以上	(300mg/m ² の急速静脈内投 与及び500mg/m ² の22時間持 続静注)

- 注1)国内において、ホリナート注射剤の「結腸・直腸癌に対するフルオロウ ラシルの抗腫瘍効果の増強」に関する効能・効果は承認されていない。

- 注2)レポホリナート100mg/m²に相当する。 注3)発熱性好中球減少症が発現した場合は、次回投与量に従い減量する。 注4)「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の場合はNCI-CTC version 2.0(1998年) 。「結腸癌における術後補助療法」の場合はNCI-CTC version 1(1982年)。
- 注5)「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の場合。
- 注6)「結腸癌における術後補助療法」の場合。
 - 7.5 カペシタビンとの併用療法(XELOX法)を行う場合には、 次の投与可能条件及び減量基準を参考にすること。

2サイクル目以降の投与可能条件(投与予定日に確認し、当該条件を満たす 状態へ同復するまで投与を延期する)

小窓 (四後するよく及ずを無別する)		(1人子で 延州 する)
	種類	程度
	好中球数	1,500/mm³以上
血小板数 75		75,000/mm ³ 以上

減量基準

種類	最悪時の程度	次回投与量
前回の投与後に発現した有害事象	Crodo 2注7) N L	1回目発現時:本剤を100mg/m² に減量 2回目発現時:本剤を85mg/m² に減量

注7) CTCAE version 3.0(2003年)。

** 〈結腸癌における術後補助療法〉

7.6 レボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与 法との併用では投与期間が12サイクル、カペシタビンと の併用では8サイクルを超えた場合の有効性及び安全性 は確立していない(投与経験がない)。

〈治癒切除不能な膵癌〉

7.7 イリノテカン塩酸塩水和物、レボホリナート、フルオロ ウラシルとの併用療法(FOLFIRINOX法)を行う場合に は、次の投与可能条件、減量基準及び減量時の投与量を 参考にすること。

2サイクル目以降の投与可能条件(投与予定日に確認し、当該条件を満たす 大熊へ回復するまで投与を延期するとともに、「減量基準」及び「減量時の投与量」を参考に、投与再開時に減量すること。)

	7 ± 1 c 9 0 (c) () () () () () () () () ()	
種類		程度
	好中球数	1,500/mm³以上
	血小板数	75,000/mm³以上

減量基準

前回の投与後にいずれかの程度に該当する副作用が発現した場合は、該当 する毎に、以下の減量方法に従って、投与レベルを1レベル減量する(「減量 時の投与量」を参考にすること)。また、いずれかの程度に該当する好中球 減少又は血小板減少が発現した場合は、以降のフルオロウラシル急速静脈

内投与を中止する。			
副作用注8)	程度	減量方法	
好中球減少	与可能条件を満たさ ず投与を延期	優先的に減量する。 ただし、イリノテカン塩酸塩 水和物の投与レベルが本剤よ り低い場合は、イリノテカン 塩酸塩水和物と同じレベルに なるまで本剤を減量する。	
発熱(38℃以上)を伴う 下痢		フルオロウラシル持続静注を 減量する。	
以下のいずれかの条件を満たす場合: 1)2サイクル目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期		ただし、本剤の投与レベルが イリノテカン塩酸塩水和物よ	
総ビリルビン上昇 30mg/dL 超		イリノテカン塩酸塩水和物を 120mg/m ² に減量する。 イリノテカン塩酸塩水和物を 90mg/m ² に減量する。	
粘膜炎 手足症候群	Grade 3 ^{注9)} 以上	フルオロウラシル持続静注を 減量する。	

注8) 複数の副作用が発現した場合は、薬剤毎に減量が最大となる基準を適 用すること。

注9) CTCAE version 4.0(2009年)。

減量時の投与量(本剤85mg/m2、イリノテカン塩酸塩水和物180mg/m2、フ ルオロウラシル持続静注2,400mg/m2で投与を開始した場合)

投与レベル	本剤	イリノテカン塩酸塩 水和物	フルオロウラシル 持続静注
-1	65mg/m ²	150mg/m ²	1,800mg/m ²
-2	50mg/m^2	120mg/m ²	1,200mg/m ²
-3	中止	中止	中止

**〈胃癌における術後補助療法〉

**7.8 A法を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。 7.9 カペシタビンとの併用では8サイクルを超えた場合の有 効性及び安全性は確立していない(投与経験がない)。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 末梢神経症状、咽頭喉頭感覚異常は、特に低温又は冷た いものへの曝露により誘発又は悪化すること、多くは本 剤の投与毎にあらわれるが休薬により回復する場合が多 いことを、患者に対して十分に説明するとともに、冷た い飲み物や氷の使用を避け、低温時には皮膚を露出しな いよう指導すること。[2.1、9.1.2、11.1.1 参照]
- 8.2 骨髄機能抑制等の重篤な副作用が起こることがあり、と きに致命的な経過をたどることがあるので、定期的に臨 床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行うな ど、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.1、9.1.4、 11.1.4、11.1.5 参照]
- 8.3 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。 [9.1.4、11.1.17 参照]
- 8.4 気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等の重篤な過敏症状が あらわれることがあり、重篤な過敏症状は本剤を複数回 投与した後に発現する場合や、本剤の投与から数時間後 に発現する場合があるので、患者の状態を十分に観察し、 異常が認められた場合には直ちに中止し適切な処置を行 うこと⁵⁾⁶⁾。[1.2、11.1.2 参照]
- 8.5 悪心、嘔吐、食欲不振等の消化器症状がほとんど全例に 起こるので、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を 行うこと。
- 8.6 薬剤誘発性血小板減少症があらわれることがあるので、 紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等の症状を十分に観察する こと。[11.1.6 参照]
- 8.7 溶血性貧血があらわれることがあるので、黄疸等の症状 を十分に観察すること。[11.1.7 参照]

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌、小腸癌〉

**8.8 本剤を使用する際には、関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書」⁷⁷⁻⁹⁹等)を熟読すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄機能抑制のある患者

骨髄機能抑制が増悪するおそれがある。[8.2、11.1.4 参照]

9.1.2 感覚異常又は知覚不全のある患者

末梢神経症状が増悪するおそれがある。[2.1、8.1、 11.1.1 参照]

9.1.3 心疾患を有する患者

心疾患が増悪するおそれがある。[11.1.10、15.2.2 参 昭]

9.1.4 感染症を合併している患者

本剤の骨髄機能抑制作用により、感染症が増悪するお それがある。[8.2、8.3、11.1.4、11.1.17 参照]

9.1.5 水痘患者

致命的な全身障害があらわれるおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

観察を十分に行い、発現する副作用に対して適切な処置を行うこと。腎障害患者では、本剤の限外ろ過血漿中白金のクリアランスが減少するが、限外ろ過血漿中白金濃度と臨床における安全性及び有効性との薬力学的関係は明確ではない。[16.6.1 参照]

9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者

腎機能が低下しているので、副作用が強くあらわれる おそれがある。

9.4 生殖能を有する者

- 9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。 [9.5 参照]
- 9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている100。
- 9.4.3 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある 場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験(ラット)において着床期胚に対する致死作用及び胎児の発育遅滞が報告されている¹¹⁾。[2.3、9.4.1 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている 12 。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能(骨髄機能、 肝機能、腎機能等)が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
放射線照射	骨髄機能抑制等を増強する を行う場合には、患者必要に を行う場合には察し、、以 を行う場合に観察し、、以 は をで が して が を で が あるので、 患者必要 は な の に は の に は の に は の に は の に に は の に に に に に に に に に に に に に	増強される。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 末梢神経症状

手、足や口唇周囲部の感覚異常又は知覚不全(末梢神経症状:96.6%)が本剤の投与直後からほとんど全例にあらわれる。また、咽頭喉頭の絞扼感(咽頭喉頭感覚異常:6.3%)があらわれることがある。末梢神経症状の悪化や回復遅延が認められると、手、足等がしびれて文字を書きにくい、ボタンをかけにくい、飲み込みにくい、歩きにくい等の感覚性の機能障害(頻度不明)があらわれることがあるので、感覚性の機能障害があらわれた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。感覚性の機能障害が外国では累積投与量850mg/m²で10%、1,020mg/m²で20%に認められたと報告されている。[2.1、8.1、9.1.2 参照]

11.1.2 ショック、アナフィラキシー

発疹、そう痒、気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等を伴うショック(頻度不明)、アナフィラキシー(頻度不明)があらわれることがあるので、過敏症状(気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等)が認められた場合には、投与を直ちに中止し適切な処置を行うこと。[1.2、8.4 参照]

11.1.3 間質性肺炎(0.6%)、肺線維症(頻度不明)

発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状を十分に観察し、 異常が認められた場合には投与を中止し、胸部X線等 の検査を実施するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与 等の適切な処置を行うこと。

11.1.4 骨髄機能抑制

汎血球減少(頻度不明)、血小板減少(51.4%)、白血球減少(44.0%)、好中球減少(59.4%)、発熱性好中球減少症(4.6%)、貧血(32.6%)があらわれることがある。 [8.2、9.1.1、9.1.4 参照]

11.1.5 溶血性尿毒症症候群

血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする溶血性 尿毒症症候群(頻度不明)があらわれることがある。 [8.2 参照]

11.1.6 薬剤誘発性血小板減少症

免疫学的機序を介した血小板減少症 (0.6%) があらわれることがある。[8.6 参照]

11.1.7 溶血性貧血

免疫学的機序を介したクームス試験陽性の溶血性貧血 (頻度不明)があらわれることがある。[8.7 参照]

11.1.8 視野欠損、視野障害、視神経炎、視力低下

視野欠損(0.6%)、視野障害(頻度不明)、視神経炎(頻度不明)、視力低下(頻度不明)等の視覚障害があらわれることがある。

11.1.9 血栓塞栓症 (3.4%)

11.1.10 心室性不整脈(頻度不明)**、心筋梗塞**(頻度不明) [9.1.3、15.2.2 参照]

11.1.11 **肝静脈閉塞症(VOD)**(頻度不明)

肝静脈閉塞症等の肝障害による門脈圧亢進、食道胃静脈瘤、脾腫、血小板減少症の発症に注意すること。

11.1.12 急性腎障害

間質性腎炎(頻度不明)、尿細管壊死(頻度不明)等により、急性腎障害(頻度不明)等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、腎機能検査値(BUN、血清クレアチニン値等)に異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.13 白質脳症(可逆性後白質脳症症候群を含む)(頻度不明) 歩行時のふらつき、舌のもつれ、痙攣、頭痛、錯乱、視覚障害等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.14 高アンモニア血症

意識障害を伴う高アンモニア血症(頻度不明)があらわれることがある。

11.1.15 横紋筋融解症(頻度不明)

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.16 難聴

難聴(頻度不明)、耳鳴(0.6%)等があらわれることがある。

11.1.17 感染症

肺炎(0.6%)、敗血症(1.1%)等の感染症があらわれることがある。[8.3、9.1.4参照]

11.1.18 肝機能障害

AST上昇(38.9%)、ALT上昇(32.6%)、ビリルビン上 昇(6.3%)等を伴う肝機能障害があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
精神神経系	神経痛、コリン作動性症候群	不眠、浮動性めま い、回転性眩暈、傾 に、うつ病、失神、 不安、構語障害、不 随意性筋収縮	全失語症、失ルルニー・大ルルー・大ルルー・大ルルー・大ルルー・大ルルー・大ルルー・大ルルー・
消化器	下痢(56.0%)、嘔 吐注(49.1%)、食 欲不振(89.1%)、 口内炎(35.4%)、 便秘、しゃっく	胃塞膨腹炎、肉瘤、肉瘤、肉瘤、皮肤、胃寒、皮肤、胃痛、肉脂、胃痛、肉脂、皮肤、胃痛、肉脂、皮肤、胃肠、胃肠、胃肠、胃肠、胃肠、胃肠、胃肠、胃肠、胃肠、胃肠、胃肠、胃肠、胃肠、	腸内ガス、胃重圧 感、腸壁気腫症、消化管 腺ガス血症、消化管 壊死、メレナ、 痛、粘膜の炎症、胃 腸障害、肛門周囲
腎臓	蛋白尿、BUN上 昇、尿糖、尿沈渣 異常	クレアチニン上昇、 血尿、尿ウロビリ ノーゲン異常、頻 尿、膀胱炎、側腹部 痛、尿量減少	腎機能障害
肝臓	ALP上昇、LDH 上昇	γ-GTP上昇	
血液		白血球増加、血小板 増加	プロトロンビン時間 延長
循環器	高血圧	低血圧、ほてり、頻 脈、血管障害、上室 性不整脈	
呼吸器	鼻出血、鼻咽頭炎	呼吸困難、咳嗽、上 気道感染、発声障 害、咽頭炎、鼻粘膜 障害	肺障害、嗄声、低酸 素症、息切れ、喀血
電解質	血清カリウムの異常、血清ナトリウムの異常、血清ナトリウムの異常、血清クロールの異常	血清カルシウムの異常、血中リン減少	
眼		流涙、視覚障害、結 膜炎、眼球周囲痛、 眼のそう痒感、眼の 異常感、涙道閉塞	
皮膚	(32.0%)、色素沈 着、口唇炎	潮紅、多汗、皮膚乾燥、爪の障害、爪囲炎、皮下出血、寝汗、ざ瘡様皮膚炎	面潮紅、皮膚剥脱 顔面のほてり、皮膚 障害、ヘルペス性皮 膚炎
過敏症	発疹、薬物過敏症	そう痒症、じん麻 疹、紅斑、鼻炎	紅斑性皮疹、血管治腫、アレルギー性鼻炎、気管支痙攣
投与部位	注射部位反応	血管炎、注射部位血 管外漏出	
その他	倦怠感、疲労 (60.0%)、発熱、 アルブミン減少、 CRP上昇、体重減 少、総蛋白減少	浮腫、感染、末梢性 浮腫、脱水、コレス テロール上昇、関節	戦慄、多臓器不全糖 腫瘍穿孔、高血糖」 原では、CK上東 見、ナーテル関代謝性 発力を発力を 発力を が、SME力を が、ME力を であた。 では では では では では では では では では では では では では

注)処置として制吐剤等の投与を行うこと。

副作用発現頻度は、国内臨床試験(175例)に基づき算出した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- **14.1.1** 本剤は15℃以下で保存した場合、結晶を析出することがある。析出した場合は振盪するなどして、溶解させた後に使用すること。[20.2 参照]
- 14.1.2 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合には、直ちに石鹸及び多量の流水で洗い流すこと。眼、粘膜に薬液が付着した場合には、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。
- **14.1.3** 本剤は、錯化合物であるので、他の抗悪性腫瘍剤とは 混合調製しないこと。
- **14.1.4** 本剤を5%ブドウ糖注射液に注入し、250~500mLとすること
- 14.1.5 本剤は塩化物含有溶液により分解するため、生理食塩 液等の塩化物を含む輸液との配合を避けること。
- 14.1.6 本剤は塩基性溶液により分解するため、塩基性溶液と の混和は行わないこと。「14.2.1 参照]
- 14.1.7 本剤のような白金化合物は、アルミニウムとの接触により分解することが報告されているため、本剤の調製時にアルミニウムが用いられている機器(注射針等)は使用しないこと。[14.2.2 参照]
- 14.1.8 本剤は希釈後、できるだけ速やかに投与すること。

14.2 薬剤投与時の注意

- **14.2.1** 塩基性溶液と同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。[14.1.6 参照]
- **14.2.2** 本剤の投与時にアルミニウムが用いられている機器 (注射針等)は使用しないこと。[14.1.7 参照]
- 14.2.3 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部 位に硬結・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管 外に漏れないように慎重に投与すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用により、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病、神経内分泌癌等の二次性悪性腫瘍が発生したとの報告がある。
- 15.1.2 欧州などで実施された原発巣治癒切除後のStage II 又はⅢの結腸癌を対象とした第Ⅲ相試験⁽¹⁾¹³⁾¹⁴⁾において、肝酵素上昇が本剤とホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与法との併用療法(FOLFOX4法)の投与群で57%(629/1,108例)、ホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与法(LV5FU2法)の投与群で34%(379/1,111例)、アルカリホスファターゼ上昇がFOLFOX4投与群で42%(467/1,108例)、LV5FU2投与群で20%(222/1,111例)と、いずれもFOLFOX4投与群で高頻度に発現することが報告されている。[17.1.12参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

- 15.2.1 本剤のがん原性試験は実施していないが、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験において、いずれも陽性の結果が報告されており¹⁰⁾、がん原性を有する可能性がある。
- 15.2.2 単回静脈内投与によるサル安全性薬理試験並びに毒性 試験において、9.1mg/kg以上の用量で、投与後QTc 延長や心筋壊死が観察されたとの報告がある¹⁵⁾。 [9.1.3、11.1.10 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

結腸・直腸癌患者67例(単独投与)注1)注2)から得られた626時点の限外ろ過血漿中白金濃度測定値を用いて、薬物動態パラメータに影響を及ぼしうる患者側因子を検討した。限外ろ過血漿中白金濃度を3コンパートメントモデルにて解析した結果、そのクリアランスは、

クレアチニンクリアランス(CrCL、mL/min)と相関を示した。

結腸・直腸癌患者18例(レボホリナート及びフルオロウラシルの急速静脈内投与法との併用投与)から得られた108時点の限外ろ過血漿中白金濃度測定値を用いて、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用の影響を検討した結果、中心コンパートメント分布容積に影響が認められた。

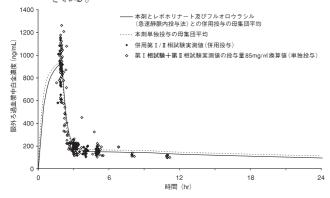
単独投与67例とレボホリナート及びフルオロウラシルとの併用投与18例を合わせた85例から得られた、計734点の限外ろ過血漿中白金濃度データについて、薬物動態パラメータに影響を及ぼしうる患者因子を組み込んだ3コンパートメントモデルに、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用の影響を組み込んだモデルにて解析した結果は次表のとおりであった16)。

限外ろ過血漿中白金の母集団平均パラメータ

1871 7 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2	/
CL(L/hr/m ²)	3.00+0.00827 × CrCL
肝転移のある場合	1.13×CL
女性の場合	1.09 × CL
V ₁ (L/m ²)	7.70
65歳以上の場合	$1.22 \times V_1$
レボホリナート及びフルオロウラシル を併用した場合	$1.26 \times V_1$
$V_{ss}(L/m^2)$	656(レボホリナート及びフルオロウラシル併用の場合658)

CL: クリアランス、 V_1 : 中心コンパートメント分布容積、 V_{ss} : 定常状態の分布容積

例えば、肝転移のない65歳未満の男性患者 (想定 CrCL=100mL/min) に85mg/m²で本剤とレポホリナート及びフルオロウラシルを併用した場合、限外ろ過血漿中白金の薬物動態パラメータはCL=3.83(L/hr/m²)、 $V_{1}=9.7(L/m²)$ 、 $V_{1}=9.7(L/m²)$ 、 $V_{1}=9.7(L/m²)$ 、 $V_{1}=9.7(hr)$ 、



16.3 分布

ラットに 14 C-標識体 7 mg/ 2 MBq/kgを単回静脈内投与し、投与後 504 時間まで経時的に組織内放射能濃度を測定した。投与後 15 分では腎の放射能濃度が最も高かった。各組織の 17 2は 130 時間以上であり、いずれも血漿の 17 2(約 36 時間)より長かった 17)。

16.4 代謝

生体内におけるオキサリプラチンの活性体変換は非酵素的な物理化学的過程を経て起こる(生体内変換)。ヒトにおいてオキサリプラチンの血漿中主生体内変換体はジクロロ1,2-ジアミノシクロヘキサン(DACH)白金、モノアクオモノクロロDACH白金、ジアクオDACH白金であった¹⁸⁾。

16.5 排泄

- 16.5.1 日本人の固形癌患者6例に本剤130mg/m²を2時間点滴 投与した際の投与後24時間までの尿中排泄率は、全白 金量33.9±8.8%(平均±標準偏差)であった¹⁾。
- 16.5.2 消化器癌患者5例に本剤130mg/m²を2時間点滴投与し、 48時間後からフルオロウラシル300mg/m²/日を12週間 点滴静注した際の投与後120時間までの尿中排泄率及 び糞中排泄率は、それぞれ全白金量の53.8±9.1%及び 2.1±1.9%(いずれも平均±標準偏差)であった(外国人 データ)¹⁹⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

成人癌患者29例の腎機能を、クレアチニンクリアランスを指標として \geq 60mL/min、40~59mL/min、20~39mL/min、<20mL/minに分類した際の、本剤単独投与時(60~130mg/m²) $^{(\pm 1)(\pm 2)}$ 限外ろ過血漿中白金のAUCは次表のとおりであった(外国人データ) 20 。[9.2 参昭]

クレアチニンクリアランス別の本剤単独投与時限外ろ過血漿中白金のAUC

クレアチニンクリアランス	投与量	症例数	AUC*(μg·hr/mL)
≥60mL/min	130mg/m ²	11	16.4 ± 5.02
40~59mL/min	105mg/m ² 130mg/m ²	3 6	32.7 ± 16.2 39.7 ± 11.5
20~39mL/min	80mg/m ² 105mg/m ² 130mg/m ²	1 2 5	29.5 42.0 ± 1.25 44.6 ± 14.6
<20mL/min	60mg/m ²	1	32.2

*平均 = 標準偏差

- 注1)本剤の承認された1回用量は、 $85mg/m^2$ (体表面積)又は $130mg/m^2$ (体表面積)である。
- 注2)本剤の用法及び用量は、他の抗悪性腫瘍剤との併用において承認されている。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

17.1.1 国内第 I / Ⅱ 相試験

化学療法未治療の進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした第 I/II 相試験における併用療法(本剤85 mg/m^2 を第1、15日に、フルオロウラシル急速静脈内投与400 mg/m^2 及びレボホリナート250 mg/m^2 を第1、8、15日に投与し、13日間休薬する方法)の推奨投与量での有効性は次表のとおりであった 3 。

奏効率(有効例/適格例)
64.3% (9/14)	

安全性評価症例18例中18例(100.0%)に副作用が認められた。主な副作用は、末梢神経症状18例(100.0%)、食欲不振17例(94.4%)、好中球減少15例(83.3%)、血小板減少14例(77.8%)、悪心14例(77.8%)、注射部位反応14例(77.8%)、嘔吐12例(66.7%)、ALT上昇11例(61.1%)、白血球減少10例(55.6%)、下痢10例(55.6%)、AST上昇10例(55.6%)、疲労8例(44.4%)であった(承認時)。[7.3 参照]

17.1.2 国内第Ⅱ相試験

奏効率(有効例/適格例)	生存期間中央値
8.8%(5/57)	338日(11.1か月)

安全性評価症例57例に認められた主な副作用は、末梢神経症状57例(100%)、食欲不振51例(89.5%)、悪心45例(78.9%)、嘔吐35例(61.4%)、血小板減少29例(50.9%)、AST上昇28例(49.1%)、疲労28例(49.1%)、白血球減少25例(43.9%)であった。[7.2 参照]

注1)本剤の用法及び用量は、他の抗悪性腫瘍剤との併 用において承認されている。

17.1.3 国内第 Ⅰ / Ⅱ 相試験

化学療法未治療の進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした第I/II相試験におけるXELOX法 $^{(2)}$ 又はXELOX法+ベバシズマブ $^{(2)}$ の推奨投与量での有効性は次表のとおりであった $^{(2)}$ 。

投与レジメン	奏効率(有効例/適格例)
XELOX法	66.7% (4/6)
XELOX法+ベバシズマブ	71.9% (41/57)

安全性評価症例64例中64例(100.0%)に副作用が認められた。主な副作用は、末梢神経症状60例(93.8%)、食欲不振57例(89.1%)、疲労52例(81.3%)、悪心49例(76.6%)、手足症候群49例(76.6%)、色素沈着38例

(59.4%)、下痢36例(56.3%)、口内炎35例(54.7%)、好中球減少33例(51.6%)、嘔吐27例(42.2%)であった(承認時)。[7.1 参照]

17.1.4 海外第Ⅲ相試験

化学療法未治療の進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした第Ⅲ相試験におけるFOLFOX4法^{注4)}の有効性は次表のとおりであった⁴⁾²²⁾。

奏効率	無増悪生存期間	生存期間
(有効例/適格例)	中央値	中央値
45.2% (95/210)	8.7か月	

安全性評価症例259例に認められた主な有害事象は、 白血球減少221例(85%)、末梢神経症状213例(82%)、 好中球減少210例(81%)、悪心184例(71%)、血小板減 少183例(71%)、疲労182例(70%)、下痢145例(56%)、 嘔吐106例(41%)であった。[7.1 参照]

17.1.5 海外第Ⅲ相試験

化学療法未治療の進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした第 \blacksquare 相試験におけるFOLFOX4法 $^{\text{id}}$ の有効性は次表のとおりであった $^{\text{23}}$ 。

奏効率	無増悪生存期間	生存期間
(有効例/適格例)	中央値	中央値
50.0% (105/210)	8.2か月	

安全性評価症例209例に認められた主な副作用は、ヘモグロビン減少(貧血)181例(86.6%)、血小板減少159例(76.1%)、悪心151例(72.2%)、好中球減少147例(70.3%)、末梢神経症状142例(67.9%)、下痢123例(58.9%)、嘔吐113例(54.1%)、口内炎(粘膜の炎症)91例(43.5%)であった。[7.1 参照]

17.1.6 海外第Ⅲ相試験

化学療法既治療の進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした第Ⅲ相試験におけるFOLFOX4法^{注4)}の有効性は次表のとおりであった⁴⁾²⁴⁾。

奏効率	無増悪生存期間	生存期間
(有効例/適格例)	中央値	中央値
9.9% (15/152)	4.6か月	_

17.1.7 海外第Ⅲ相試験

化学療法未治療の進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした第Ⅲ相試験におけるFOLFOX4法^{注4)}とFOLFOX4法+プラセボの有効性は次表のとおりであった²⁵⁾。

奏効率	無増悪生存期間	生存期間
(有効例/適格例)	中央値	中央値
49.0% (304/620)	241.0日 (7.9か月)	

17.1.8 海外第Ⅲ相試験

化学療法未治療の進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした第Ⅲ相試験におけるXELOX法キニクとXELOX法+プラセボの有効性は次表のとおりであった²⁵)。

奏効率	無増悪生存期間	生存期間
(有効例/適格例)	中央値	中央値
47.0%	220.0日	572.0日
(296/630)	(7.2か月)	(18.8か月)

17.1.9 海外第Ⅲ相試験

化学療法未治療の進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした第Ⅲ相試験におけるXELOX法+ベバシズマブ^{注3)}の有効性は次表のとおりであった²⁵⁾。

奏効率	無増悪生存期間	生存期間
(有効例/適格例)	中央値	中央値
45.7% (160/350)	282.0日 (9.3か月)	650.0日 (21.4か月)

安全性評価症例353例に認められた主な有害事象は、神経毒性296例(83.9%)、悪心・嘔吐252例(71.4%)、下痢224例(63.5%)であった。[7.1 参照]

17.1.10 海外第Ⅲ相試験

化学療法既治療の進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした第 \square 相試験におけるFOLFOX4法 $^{(\pm 4)}$ の有効性は次表のとおりであった $^{26)}$ 。

奏効率 (有効例/適格例)	無増悪生存期間 中央値	生存期間 中央値
20.2%	168.0日	402.0日
(51/252)	(5.5か月)	(13.2か月)

安全性評価症例308例中302例(98.1%)に有害事象が認められた。主な有害事象は、神経毒性225例(73.1%)、悪心・嘔吐191例(62.0%)、下痢150例(48.7%)、好中球/顆粒球減少症149例(48.4%)であった。[7.1 参照]

17.1.11 海外第Ⅲ相試験

化学療法既治療の進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした第 \square 相試験におけるXELOX法 $^{(\pm2)}$ の有効性は次表のとおりであった 26 。

奏効率 (有効例/適格例)	無増悪生存期間 中央値	生存期間 中央値
23.1%	154.0日	393.0日
(58/251)	(5.1か月)	(12.9か月)

安全性評価症例311例中307例(98.7%)に有害事象が認められた。主な有害事象は、神経毒性222例(71.4%)、悪心・嘔吐205例(65.9%)、下痢177例(56.9%)であった。 [7.1 参照]

** 〈結腸癌における術後補助療法〉

17.1.12 海外第Ⅲ相試験

ITT解析対象	3年無病生存率		6年全生存率	
(FOLFOX4法群/	(主要評価項目)		(副次的評価項目)	
LV5FU2法群)	FOLFOX4法群	LV5FU2法群	FOLFOX4法群	LV5FU2法群
全例	78.2%	72.9%	78.5%	76.0%
(1,123/1,123例)	P=0.002 ^{2±5)}		P=0.046注5)	
Stage I II	72.2%	65.3%	72.9%	68.7%
(672/675例)	P=0.00)52注5)	P=0.0	23注5)
Stage II	87.0%	84.3%	86.9%	86.8%
(451/448例)	P=0.22	286注5)	P=0.9	86注5)

FOLFOX4法群において、安全性評価症例1,108例に認められた主な有害事象は、末梢神経症状1,019例(92%)、好中球減少874例(79%)、血小板減少858例(77%)、ヘモグロビン減少(貧血)838例(76%)、悪心817例(74%)、AST上昇・ALT上昇(トランスアミナーゼ上昇として)629例(57%)、下痢624例(56%)、嘔吐523例(47%)、疲労482例(44%)、ALP上昇467例(42%)、口内炎461例(42%)であった。[5.1、5.2、7.1、15.1.2 参照]

17.1.13 海外第Ⅲ相試験

原発巣治癒切除後のStage III の結腸癌(直腸S状部癌を含む)を対象とした第III 相試験におけるホリナート及びフルオロウラシルの静脈内投与法(5-FU/LV法^{注6)})並びにXELOX法^{注2)} (8サイクル)の有効性は次表のとおりであった²⁷⁾。

ITT解析対象 (XELOX法群/	3年無病生存率 (主要評価項目)		5年全 (副次的記	
5-FU/LV法群)	XELOX法群	5-FU/LV法群	XELOX法群	5-FU/LV法群
全例	71%	67%	78%	74%
(944/942例)	P=0.0045注5)		P=0.14	186注5)

XELOX法群において、安全性評価症例938例に認められた主な有害事象は、末梢神経症状649例(69%)、ヘモグロビン減少(貧血)645例(69%)、悪心625例(67%)、AST上昇581例(62%)、下痢577例(62%)、血中ブドウ糖上昇556例(59%)、血小板減少538例(57%)、白血球

減少482例(51%)、好中球減少429例(46%)、嘔吐415例(44%)、ALT上昇411例(44%)であった。[5.1、5.2、7.1 参照]

注6) ホリナート急速静脈内投与20mg/m²(体表面積)、フルオロウラシル急速静脈内投与425mg/m²(体表面積)をそれぞれ第 $1\sim5$ 日に投与することを4週毎に繰り返し、6サイクル行う。または、ホリナート静脈内点滴投与500mg/m²(体表面積)、フルオロウラシル急速静脈内投与500mg/m²(体表面積)をそれぞれ $1\sim6$ 週の第1日に投与することを8週毎に繰り返す(4サイクル)。

〈治癒切除不能な膵癌〉

17.1.14 国内第Ⅱ相試験

化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌を対象とした 第 II 相試験におけるFOLFIRINOX法(1サイクルを2週間として第1日目に本剤85mg/m²、レボホリナート 200mg/m²、イリノテカン塩酸塩水和物180mg/m²を 点滴静注し、引き続きフルオロウラシル400mg/m²を 急速静脈内投与、フルオロウラシル2,400mg/m²を46時間かけて持続静注)の有効性は次表のとおりであった 2^{28} 。対象患者はECOG $^{\pm7}$ Performance status 0及び1であった。2つの遺伝子多型(UGT1A1*6、UGT1A1*28)について、いずれかをホモ接合体(UGT1A1*6/*6、UGT1A1*28/としてもつ患者は除外された。また、1サイクル目の投与可能条件として、好中球数(2,000/mm³以上)、総ビリルビン値(施設基準値上限以下)等が設定された。

> 奏効率(有効例/適格例) 38.9%(14/36)

安全性評価症例36例中36例(100.0%)に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少34例(94.4%)、白血球減少33例(91.7%)、血小板減少32例(88.9%)、悪心32例(88.9%)、貧血31例(86.1%)、食欲不振31例(86.1%)、下痢30例(83.3%)、末梢神経症状27例(75.0%)、リンパ球減少24例(66.7%)、CRP上昇24例(66.7%)、脱毛24例(66.7%)、アルブミン減少23例(63.9%)、体重減少21例(58.3%)、AST上昇20例(55.6%)、ALT上昇20例(55.6%)、口內炎19例(52.8%)、便秘17例(47.2%)、味覚異常17例(47.2%)、LDH上昇16例(44.4%)、倦怠感16例(44.4%)、疲労15例(41.7%)、ナトリウム減少15例(41.7%)であった(承認時)。[5.3、7.1 参照]

17.1.15 海外第 Ⅱ / Ⅲ 相試験

化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌を対象とした 第Ⅱ/Ⅲ相試験におけるFOLFIRINOX法(1サイクルを 2週間として第1日目に本剤85mg/m²、ホリナート 400mg/m²、イリノテカン塩酸塩水和物180mg/m²を 点滴静注し、引き続きフルオロウラシル400mg/m2を 急速静脈内投与、フルオロウラシル2,400mg/m²を46 時間かけて持続静注)とゲムシタビン塩酸塩(GEM)単 独投与(GEM 1,000mg/m²の週1回点滴投与を7週連続 し、8週目は休薬する。その後は、週1回点滴投与を3 週連続し、4週目は休薬として、これを4週毎に繰り返 す)の中間解析時の有効性は次表のとおりであっ た²⁹⁾³⁰⁾。対象患者はECOG^{注7)}Performance status 0及 び1であった。登録において2つの遺伝子多型 (UGT1A1*6、UGT1A1*28)に関する基準は設定さ れなかった。また、登録時の選択基準として、好中球 数(1,500/mm³以上)、総ビリルビン値(施設基準値上 限の1.5倍以下)等が設定された。

投与群	例数(ITT)	生存期間 (主要評価項目)	
1文子4十	[7] 女X (11 1)	中央値(月)	ハザード比 P値 ^{注5)}
FOLFIRINOX法	127	10.5	0.62
GEM単独投与	128	6.9	P<0.001

FOLFIRINOX法群において、安全性評価症例167例の うち、有害事象が収集できなかった1例を除く166例中 166例(100%)に有害事象が認められた。主な有害事象 は、貧血150例 (90.4%)、疲労144例 (87.3%)^{注8)}、 γ -GTP 増加139例 (83.7%)、血中ALP増加137例 (83.0%)^{注8)}、好中球数減少131例 (79.9%)^{注9)}、悪心132例 (79.5%)、血小板数減少124例 (75.2%)^{注8)}、下痢121例 (73.3%)^{注8)}、末梢性感覚ニューロパチー117例 (70.5%)、ALT増加107例 (64.8%)^{注8)}、AST増加106例 (64.6%)^{注9)}、嘔吐102例 (61.4%)、体重変動90例 (54.2%)、食欲減退81例 (48.8%)、便秘75例 (45.2%) であった。[5.3、7.1参照

注7) Eastern Cooperative Oncology Group。

注8) 当該事象に関する安全性情報が収集できなかった 1例を除く165例による集計。

注9) 当該事象に関する安全性情報が収集できなかった 2例を除く164例による集計。

**〈胃癌における術後補助療法〉

17.1.16 海外第Ⅲ相試験

原発巣治癒切除後のStage II、IIの胃癌を対象とした 第II相試験におけるXELOX法 $^{i2)}$ (8サイクル)の有効 性は次表のとおりであった $^{31/32}$ 。

ITT解析対象 (XELOX法群/ 3年無病生存率 (主要評価項目)		5年全生存率 (副次的評価項目)		
経過観察群)	XELOX法群	経過観察群	XELOX法群	経過観察群
全例	74%	59%	78%	69%
(520/515例) ハザード比: 0.56 P<0.0001 ^{注10)}			ハザード比: 0.66 P=0.0015 ^{注10)}	

XELOX法群において、安全性評価症例496例中490例 (99%)に有害事象が認められた。主な有害事象は、悪心326例(66%)、好中球減少症300例(60%)、食欲減退294例(59%)、末梢性ニューロパチー277例(56%)、下痢236例(48%)であった。[7.1 参照]

注10)層別多変量Cox比例ハザードモデル。

- 注2)本剤130mg/m²(体表面積)を第1日に点滴投与し、 カペシタビン1,000mg/m²を1日2回14日間連日経 口投与することを3週毎に繰り返す。
- 注3)本剤130mg/m²(体表面積)、ベバシズマブ7.5mg/kg(体重)を第1日に点滴投与し、カペシタビン1,000mg/m²を1日2回14日間連日経口投与することを3週毎に繰り返す。
- 注4) 本剤85mg/m²(体表面積)を第1日に、ホリナート 200mg/m²(体表面積)、フルオロウラシル急速静脈内投与400mg/m²(体表面積)、フルオロウラシル静脈内持続投与600mg/m²(体表面積)をそれぞれ第1、2日に投与することを2週毎に繰り返す。

注5)log-rank検定。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ヒトにおいてオキサリプラチンは、生体内変換体(ジクロロ1,2-ジアミノシクロヘキサン(DACH)白金、モノアクオモノクロロDACH白金、ジアクオDACH白金)を形成し、癌細胞内のDNA鎖と共有結合することでDNA鎖内及び鎖間の両者に白金-DNA架橋を形成する。これらの架橋がDNAの複製及び転写を阻害する。

18.2 抗腫瘍効果

ヒト大腸癌由来SW480、HCT116、SW620及びHT-29細胞株、ヒト膵癌由来PANC-1、MIA PaCa-2及びSW1990細胞株、ヒト胃癌由来AGS、MKN1、MKN45、MKN74及びNCI-N87細胞株(*in vitro*)並びにヌードマウス移植可ヒトHT-29及びMKN45細胞株において、強い抗腫瘍効果が認められた³³⁾³⁴⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: オキサリプラチン (Oxaliplatin) (JAN) 化学名: (SP4-2)-[(1R,2R)-Cyclohexane-1,2-diamine- κ N, κ N lethanedioato(2-)- κ O^1 , κ O^2 lplatinum

化学構造式:

分子式: C₈H₁₄N₂O₄Pt 分子量: 397.29

性 状:白色の結晶性の粉末である。

水に溶けにくく、メタノールに極めて溶けにくく、

エタノール(99.5)にほとんど溶けない。

旋光度:[a] 20 : +74.5~+78.0°(乾燥物に換算したもの

0.250g、水、50mL、100mm)

20. 取扱い上の注意

20.1 包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること。 **20.2** 15℃以下での保存は推奨されない。[14.1.1 参照]

22. 包装

〈エルプラット点滴静注液50mg〉

1バイアル

〈エルプラット点滴静注液100mg〉

1バイアル

〈エルプラット点滴静注液200mg〉

1バイアル

23. 主要文献

1) Shirao K, et al.: Jpn J Clin Oncol. 2006; 36: 295-300.

- 2) Boku N, et al.: Jpn J Clin Oncol. 2007; 37: 440-445.
- 3) Yamada Y, et al.: Jpn J Clin Oncol. 2006; 36: 218-223.
- 4) 米国添付文書
- 5) 社内資料:進行・再発の結腸・直腸癌の本剤とレボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与法との併用療法に関する資料
- 6) Larzillière I, et al.: Am J Gastroenterol. 1999: 94: 3387-3388.
- 7) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知 申請への該当性に係る報告書:オキサリプラチン(切除不 能進行・再発胃癌)
- 8) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知 申請への該当性に係る報告書:オキサリプラチン(小腸癌)
- **9) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書:オキサリプラチン(治癒切除不能な進行・再発の胃癌)
 - 10) 社内資料:遺伝毒性試験
 - 11) 社内資料: 生殖毒性試験
 - 12) 社内資料:ラット乳汁移行試験
 - 13) André T, et al.: N Engl J Med. 2004; 350: 2343-2351.
 - 14) André T, et al. : J Clin Oncol. 2009 ; 27 : 3109-3116.
 - 15) 社内資料: サル心毒性に関する試験
 - 16) 社内資料:薬物動態(母集団薬物動態解析)
 - 17) 社内資料:ラット組織分布試験
 - 18) Graham MA, et al. : Clin Cancer Res. 2000 ; 6 : 1205-1218.
 - 19) 社内資料:外国成人癌患者を対象とした臨床薬理試験
 - 20) Takimoto CH, et al.: J Clin Oncol. 2003; 21: 2664-2672.
 - 21) Doi T, et al.: Jpn J Clin Oncol. 2010; 40: 913-920.
 - 22) Goldberg RM, et al. : J Clin Oncol. 2004 ; 22 : 23-30.
 - 23) de Gramont A, et al. : J Clin Oncol. 2000 ; 18 : 2938-2947.
 - 24) Rothenberg ML, et al. : J Clin Oncol. 2003; 21: 2059-2069.
 - 25) 社内資料: 化学療法未治療例を対象とした第Ⅲ相臨床試験
 - 26) 社内資料: 化学療法既治療例を対象とした第Ⅲ相臨床試験

 - 27) Haller DG, et al. : J Clin Oncol. 2011 ; 29 : 1465-1471.
 - 28) Okusaka T, et al. : Cancer Sci. 2014 ; 105 : 1321-1326.
 - 29) Conroy T, et al.: N Engl J Med. 2011; 364: 1817-1825.
 - 30) 社内資料: 膵癌FOLFIRINOX法に関する資料
 - 31) Bang YJ, et al.: Lancet. 2012; 379: 315-321.
 - 32) Noh SH, et al.: Lancet Oncol. 2014; 15: 1389-1396.
 - 33) 社内資料: In vitro薬効薬理試験
 - 34) 社内資料: In vivo薬効薬理試験

*24. 文献請求先及び問い合わせ先

株式会社ヤクルト本社 医薬信頼性保証部

医薬営業部 くすり相談室

〒105-8660 東京都港区海岸1-10-30

電話: 0120-589601 FAX: 03-6747-8029

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

株式会社ヤクルト本社

東京都港区海岸1-10-30

目次

1.8.1	添付文書(案)		2
		その設定根拠	
1.8.3	用法及び用量,	その設定根拠	18
1.8.4	使用上の注意,	その設定根拠	21

最新の添付文書を参照すること。

添付文書(案)

1.8.1 添付文書(案)

202X年XX月作成(第1版)

日本標準商品分類番号 874291

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

生物由来製品、劇薬、 処方箋医薬品 注意 - 医師等の処方箋に より使用すること

ビロイ®点滴静注用 **100 mg** VYLOY® for I.V. infusion 100 mg

貯 法:2~8℃で保存 **有効期間**:40箇月

承認番号	
販売開始	_

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

1. 警告

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

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

3. 組成•性状

3.1 組成

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

- 注1) 本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター 卵巣細胞を用いて製造される。
- 注2) 本剤は1バイアルを注射用水5.0 mLで溶解した時にゾル ベツキシマブ濃度が20 mg/mLとなるように過量充填さ れている。

3.2 製剤の性状

剤形	性状	pH ^{注3)}	浸透圧比 ^{注3)}
注射剤	白色の塊	5.7~6.3	約1
(無色バ			(生理食塩液
イアル)			に対する比)

注3) 本剤 1バイアルを注射用水5.0 mLにて溶解した時の結果 である。

4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 CLDN18.2陽性の定義について「17. 臨床成績」の項

の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、CLDN18.2陽性注)が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である。https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-

reviews/review-information/cd/0001.html [17.1.1、17.1.2参照]

- 注)胃癌組織においてCLDN18陽性が確認された場合には、 CLDN18.2陽性と判断できる。
- **5.2** HER2陰性の患者に投与すること。
- **5.3** 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

6. 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/m^2 (体表面積)を、2回目以降は 600 mg/m^2 (体 表面積)を3週間間隔又は 400 mg/m^2 (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。

7. 用法及び用量に関連する注意

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

		投	与速度
用量		投与開始から30	その後
		~60分後まで	ての後
	800 mg/m^2	100 mg/m²/時	200~400 mg/m²/時
	600 mg/m^2	75 mg/m²/時	150~300 mg/m²/時
	400 mg/m ²	50 mg/m²/時	100~200 mg/m²/時

7.2 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。 [17.1.1、17.1.2参照] 7.3 本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤の中断・中止等を考慮すること。 [11.1.1-11.1.3参照]

副作用発現時における本剤の中断・中止等の目安

副作用	程度注)	が 中山寺の百女 加置
過敏症 又は infusion	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。
reaction	・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。

8. 重要な基本的注意

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ヒトIgGは胎盤を通過することが知られている。動物試験(マウス)において、胎児の血清中に本剤が認められている¹⁾。

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 過敏症 (16.9%)

アナフィラキシーを含む過敏症があらわれることがある。 [7.3参照]

11.1.2 Infusion reaction (44.3%) [7.3参照]

11.1.3 重度の悪心・嘔吐 (15.9%注))

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

注) NCI-CTCAE ver. 5.0のGrade 3以上の副作用

11.2 その他の副作用

	10%以上	5~10%未満	5%未満
血液及びリンパ系障害	好中球減少 症、貧血、 血小板減少 症、白血球 減少症		
代謝及び栄養障害	食欲減退	低アルブミ ン血症	低血ル症ネ症リ症血 り、ウ低ムで、ウ いり、 り い り し り 低 い り 低 り 低 り 低 り 低 り 低 り に り に り に り に り に
精神障害			不眠症
神経系障害			味浮い、感口頭覚ニチ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・
心臟障害			頻脈
血管障害		高血圧	低血圧
呼吸器、胸 郭及び縦隔 障害			咳嗽、呼吸 困難、しゃ っくり
胃腸障害	悪心 (64.9%)、 嘔吐 (59.1%)、 下痢	腹痛、便 秘、上腹部 痛	消流の口腹胃性部血快チルで過失性の一般胃性の一般胃性の一般胃性の一般性性的性质,不是多性,不是多性,不是不是多性,不是不是,不是是一种,不是是一种,不是是一种,不是是一种,不是是一种,不是是一种,不是是一种,不是是一种,不是是一种,不是是一种,不是是一种,不是是一种,不是是一种,不是一种,不
皮膚及び皮			脱毛症、多
下組織障害			汗症、手 掌・足底発 赤知覚不全 症候群
筋骨格系及 び結合組織 障害		1113 da = 12	背部痛
一般・全身 障害及び投 与部位の状 態	疲労、無力症	倦怠感、発 熱	末梢性浮 腫、悪寒、 胸部不快 感、非心臓 性胸痛
臨床検査	アスパラギ ン酸アミノ トランスフ ェラーゼ増 加	アラニンア ミノトラン スフェラー ゼ増加、体 重減少	血中ビリル ビン増加、 血中アルカ リホスファ ターゼ増

10%以上	5~10%未満	5%未満
		加、リンパ
		球数減少、
		血中クレア
		チニン増
		加、γーグ
		ルタミルト
		ランスフェ
		ラーゼ増加

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 溶解

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

14.1.2 希釈

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

14.2 薬剤投与時の注意

同一の点滴ラインを使用して他の薬剤との同時投与は行わないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人のCLDN18.2陽性の進行胃癌患者に、本剤 800 mg/m²(体表面積)又は1000 mg/m²(体表面積)を 3週間間隔で静脈内投与 $^{l:}$)したときの初回投与後(サイクル1)の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった 2)。

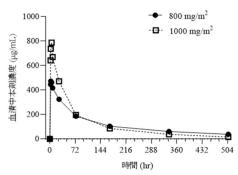


図 本剤初回投与後の血清中濃度推移 (800 mg/m²: 15例、1000 mg/m²: 3例)

表 本剤初回投与後の薬物動態パラメータ

投与量	C _{max}	AUC _{21d}
(例数)	(μg/mL)	(day·μg/mL)
800 mg/m ²	482 (113)	2390 (639) a)
(N=15)		
1000 mg/m^2	805 (166)	2360 (296)
(N=3)		

平均值 (標準偏差)

a) N=13

16.1.2 反復投与

日本人のCLDN18.2 陽性の進行胃癌患者に、本剤を初回は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 ($800/600 mg/m^2$ Q3W)で静脈内投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった 2)。

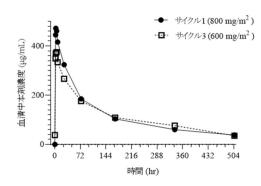


図 3週間間隔で 静脈内投与したときの血清中濃度推移 (サイクル1:15例、サイクル3:10例)

表 3週間間隔で静脈内投与したときの薬物動態パラメ

	C _{max}	AUC _{21d}
	(μg/mL)	(day·µg/mL)
サイクル3	391 (75.8) a)	2110 (1010) b)

平均値 (標準偏差)

- a) N=10
- b) N=7

16.1.3 母集団薬物動態解析

国内外の臨床試験8試験で得られた714例のデータを用 いて母集団薬物動態解析を実施した。推定されたクリ アランスと消失半減期はそれぞれ0.0150 L/h 及び43.6 日

この解析に含まれた日本人患者73例について、本剤を 初回は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 (800/600 mg/m² Q3W) 又は400 mg/m² (体表面積) を2 週間間隔

(800/400 mg/m² Q2W) で静脈内投与したときの母集団 薬物動態パラメータ(推定値)は、以下の表のとおり であった3)。

表	表 本剤投与時の母集団楽物動態パラメータ			
	用法・用量	C _{max} (µg/mL)	C _{trough} (µg/mL)	AUC _{21d} (day·μg/
				mL) a)
初回投	800/600 mg/	472 (78)	60.2	2314
与後42	m ² Q3W		(31.1)	(664)
日間	800/400 mg/	472 (78)	72.8	2579
	m ² Q2W		(36.8)	(726)
定常状	800/600 mg/	454 (82)	102 (48)	3410
態42日	m ² Q3W			(1158)
間	800/400 mg/	346 (69)	111 (50)	3419
	$m^2 \Omega W$			(1161)

平均値 (標準偏差)

a) 42日間の血清中濃度下面積を2で除したもの

16.8 その他

本剤の有効性及び安全性に対する曝露-反応解析の結果、 本剤を初回は800 mg/m2(体表面積)を、2回目以降は $600~mg/m^2$ (体表面積) を3週間間隔又は $400~mg/m^2$ (体表面積)を2週間間隔で静脈内投与した際の有効性 及び安全性に明確な差異はないと予測されたか。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「他の抗悪性腫瘍剤と の併用において、通常、成人にはゾルベツキシマブ(遺伝 子組換え) として、初回は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。」である。

17. 臨床成績

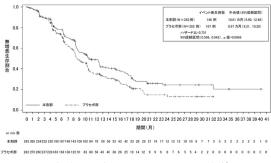
17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第**Ⅲ相試験**(SPOTLIGHT試験)

化学療法歴のないCLDN18.2陽性^{注1)} かつHER2陰性の治 癒切除不能な進行・再発の胃癌(食道胃接合部腺癌を 含む) 患者565例(日本人65例を含む)を対象に、 FOLFOX^{注2)} 併用下で本剤^{注3)} 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 比較試験を実施した。

主要評価項目である独立評価委員会判定による無増悪 生存期間の中央値[95%信頼区間]は、本剤群で10.6 [8.90~12.5] カ月、プラセボ群で 8.67 [8.21~10.3] カ月であり、本剤群はプラセボ群に対し統計的に有意 な延長を示した (ハザード比 [95%信頼区間]: 0.751 [0.598~0.942]、p=0.0066、層別ログランク検定(片 側))。また、主要評価項目に続き、階層的な検定手 順により仮説検定が実施された副次評価項目である全 生存期間の中央値「95%信頼区間」は、本剤群で18.2 [16.4~22.9] カ月、プラセボ群で15.5 [13.5~16.5] カ 月であり、本剤群はプラセボ群に対し統計的に有意な 延長を示した (ハザード比 [95%信頼区間]: 0.750 [0.601~0.936]、p=0.0053、層別ログランク検定(片 侧))。

本剤群279例(日本人31例を含む)において、副作用が 255例 (91.4%) に認められた。主な副作用は、悪心192 例(68.8%)、嘔吐161例(57.7%)、食欲減退68例 (24.4%) 、好中球減少症54例(19.4%)、下痢51例 (18.3%) 、疲労49例(17.6%)、好中球数減少43例 (15.4%) であった5)。 [5.1、7.2参照]



無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

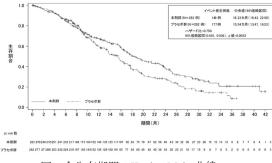


図 全生存期間のKaplan-Meier曲線

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験 (GLOW試験)

化学療法歴のないCLDN18.2陽性注() かつHER2陰性の治 癒切除不能な進行·再発の胃癌(食道胃接合部腺癌を 含む) 患者507例(日本人51例を含む)を対象に、 CAPOX^{注4)} 併用下で本剤^{注3)} 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 較試験を実施した。

主要評価項目である独立評価委員会判定による無増悪 生存期間の中央値[95%信頼区間]は、本剤群で8.21 [7.46~8.84] カ月、プラセボ群で6.80 [6.14~8.08] カ 月であり、本剤群はプラセボ群に対し統計的に有意な 延長を示した(ハザード比[95%信頼区間]:0.687 [0.544~0.866]、p=0.0007、層別ログランク検定(片 側))。また、主要評価項目に続き、階層的な検定手 順により仮説検定が実施された副次評価項目である全 生存期間の中央値 [95%信頼区間] は、本剤群で14.4 [12.3~16.5] カ月、プラセボ群で12.2 [10.3~13.7] カ 月であり、本剤群はプラセボ群に対し統計的に有意な延長を示した(ハザード比 [95%信頼区間] : 0.771 [$0.615\sim0.965$]、p=0.0118、層別ログランク検定(片側))。

本剤群254例(日本人24例を含む)において、副作用が231例(90.9%)に認められた。主な副作用は、悪心154例(60.6%)、嘔吐154例(60.6%)、食欲減退73例(28.7%)、好中球数減少41例(16.1%)、下痢40例(15.7%)、貧血40例(15.7%)であった 6 。 [5.1、7.2参照]

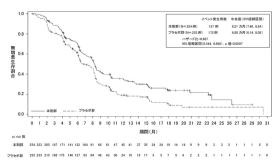


図 無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

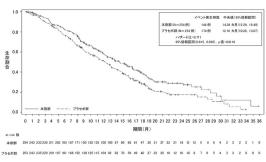


図 全生存期間のKaplan-Meier曲線

- 注1) 75%以上の腫瘍細胞において、細胞膜がCLDN18の免疫 組織化学染色で中程度~強度の染色を示す。
- 注2) 2週間を1サイクルとして、第1日目にオキサリプラチン85 mg/m² 及びホリナート400 mg/m² 又はレボホリナート200 mg/m² を静脈内投与し、フルオロウラシル400 mg/m² を急速静脈内投与後、フルオロウラシル2400 mg/m² を持続静脈内投与した(オキサリプラチンは最大12サイクル投与)。本剤との併用投与時は、本剤の投与終了後に化学療法の投与を開始した。
- 注3) 初回は本剤 800 mg/m^2 (体表面積) を、2回目以降は本剤 600 mg/m^2 (体表面積) を3週間間隔で点滴静注した。
- 注4) 3週間を1サイクルとして、第1日目にオキサリプラチン 130 mg/m^2 を静脈内投与し、第1 \sim 14日目にカペシタビン 1000 mg/m^2 を1日2回経口投与した(オキサリプラチンは 最大8サイクル投与)。本剤との併用投与時は、本剤の 投与終了後に化学療法の投与を開始した。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ゾルベツキシマブは、ヒトCLDN18.2に対する抗体であり、胃癌細胞等の細胞膜上に発現するCLDN18.2に結合し、抗体依存性細胞傷害(ADCC)活性及び補体依存性細胞傷害(CDC)活性により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている⁷⁻⁹)。

18.2 抗腫瘍作用

ゾルベツキシマブは、ヒト胃癌由来NUGC-4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10。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名:ゾルベツキシマブ(遺伝子組換え)

(Zolbetuximab (Genetical Recombination))

本質: ゾルベツキシマブは、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 1 IgG1 の定常部からなる。ゾルベツキシマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ゾルベツキシマブは、448 個のアミノ酸残基からなる 1 鎖 1 (1 4 鎖) 1 2本及び220個のアミノ酸残基からなる 1 4 銭 1 4 銭 1 2 4 次 1 5 1 5 1 6 1 6 1 6 1 6 1 7 1 8 1 8 1 6 1 7 1 8 1 8 1 8 1 8 1 8 1 8 1 9 1 8 1 8 1 9

21. 承認条件

22. 包装

1バイアル

23. 主要文献

- 1) 社内報告書:マウス胚・胎児発生試験(202●年● 月●日承認CTD2.6.6.6.2) (DIR230042)
- 2) 社内報告書: CLDN18.2陽性の局所進行性切除不能 又は転移性の胃癌患者・国内第1相試験(CL-0104試 験)(202●年●月●日承認 CTD2.7.6.3) (DIR230043)
- 3) 社内報告書:局所進行性切除不能又は転移性の胃癌 患者・母集団薬物動態解析(8951-PK-0005) (202● 年●月●日承認 CTD5.3.3.5-1) (DIR230044)
- 4) 社内報告書:局所進行性切除不能又は転移性の胃癌 患者・曝露反応解析(8951-PK-0006) (202●年●月 ●日承認 CTD5.3.4.2-2) (DIR230045)
- 5) 社内報告書: CLDN18.2陽性の局所進行性切除不能又は転移性の胃癌患者・国際共同第3相試験 (SPOTLIGHT試験) (202●年●月●日承認 CTD2.7.6.5) (DIR230046)
- 6) 社内報告書: CLDN18.2陽性の局所進行性切除不能又は転移性の胃癌患者・国際共同第3相試験(GLOW試験) (202●年●月●日承認CTD2.7.6.6) (DIR230047)
- 7) 社内報告書:ヒトCLDN18.2発現細胞・薬理作用(結合) (202●年●月●日承認CTD2.6.2.2.1.1) (DIR230050)
- 8) 社内報告書:ヒト胃癌細胞・薬理作用(抗体依存性細胞傷害)(202●年●月●日承認CTD2.6.2.2.1.5)(DIR230048)
- 9) 社内報告書:ヒト胃癌細胞・薬理作用(補体依存性細胞傷害)(202●年●月●日承認CTD2.6.2.2.1.6)(DIR230049)
- 10) 社内報告書:ヒト胃癌細胞を移植した免疫不全マウス・薬理作用 (202●年●月●日承認CTD2.6.2.2.2.2) (DIR230054)

添付文書 (案)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号 フリーダイヤル 0120-189-371

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

アステラス製薬株式会社 東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

- 1.8.2 効能又は効果、その設定根拠
- 1.8.2.1 効能又は効果, 関連する注意

4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 CLDN18.2 陽性の定義について「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、CLDN18.2 陽性注が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である。https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html [17.1.1、17.1.2 参照]
 - 注)胃癌組織において CLDN18 陽性が確認された場合には、CLDN18.2 陽性と判断できる。
- 5.2 HER2 陰性の患者に投与すること。
- 5.3 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

1.8.2.2 効能又は効果、関連する注意の設定根拠

クローディン (CLDN) 18.2 陽性の局所進行性切除不能又は転移性の胃癌に対するゾルベツキシマブの臨床的有効性に関する主要なデータが、国際共同第3相試験 (SPOTLIGHT) [CL-0301] (以下、CL-0301 試験)及び国際共同第3相試験 (GLOW) [CL-0302] (以下、CL-0302 試験)から示されたことから、上記の効能又は効果、関連する注意を設定した。以下に各試験の主な有効性の成績を示す。

国際共同第3相試験(SPOTLIGHT)[CL-0301]

CL-0301 試験は、CLDN18.2 陽性、ヒト上皮増殖因子受容体 2型(HER2)陰性の局所進行性切除不能又は転移性の胃腺癌又は食道胃接合部(GEJ)腺癌患者を対象に、ゾルベツキシマブ+mFOLFOX6(フルオロウラシル、ホリナート[又はレボホリナート]及びオキサリプラチンの併用レジメン)療法の 1 次治療としての有効性及び安全性を、プラセボ+mFOLFOX6 療法と比較検討することを目的として実施した国際共同、多施設、二重盲検、ランダム化、第 3 相試験であった。HER2 陰性、 CLDN18.2 陽性(75%以上の腫瘍細胞において、細胞膜が CLDN18 の免疫組織化学染色で中程度~強度の染色を示す)患者を組み入れた。

- 主要評価項目である独立評価委員会の判定による無増悪生存期間 (PFS) において, ゾルベツキシマブ+ mFOLFOX6 の投与は, プラセボ+ mFOLFOX6 と比較して, PFS イベントのリスクを統計的に有意に 25%減少させることが示された (HR = 0.751, 95% CI: 0.598, 0.942; P= 0.0066, 層別ログランク検定 [片側])。 PFS の中央値 (95% CI) は, ゾルベツキシマブ+ mFOLFOX6 群で 10.61 (8.90,12.48) カ月, プラセボ+ mFOLFOX6 群で 8.67 (8.21,10.28) カ月であった (表 1.8.2.2-1, 図 1.8.2.2-1)。
- 全生存期間 (OS) の中間解析では、ゾルベツキシマブ+ mFOLFOX6 の投与は、プラセボ+ mFOLFOX6 と比較して、死亡のリスクを統計的に有意に 25%減少させた (HR = 0.750, 95% CI: 0.601, 0.936: P= 0.0053、層別ログランク検定 [片側])。OS の中央値 (95% CI) は、ゾルベツキシマブ+ mFOLFOX6 群で 18.23 (16.43, 22.90) カ月、プラセボ+ mFOLFOX6 群で 15.54 (13.47, 16.53) カ月であった (表 1.8.2.2-2、図 1.8.2.2-2)。

表 1.8.2.2-1 独立評価委員会の判定による PFS - FAS (SPOTLIGHT 試験)

	Arm A Zolbetuximab plus mFOLFOX6	Arm B Placebo plus mFOLFOX6
Parameter	(n = 283)	(n = 282)
PFS events, n (%)	146 (51.6)	167 (59.2)
Radiographical progression	87 (30.7)	98 (34.8)
Death without documented progression	59 (20.8)	69 (24.5)
Censored, n (%)	137 (48.4)	115 (40.8)
Duration of PFS (months)†		
Median (95% CI)	10.61 (8.90, 12.48)	8.67 (8.21, 10.28)
1st Quartile (95% CI)	6.24 (4.76, 7.20)	5.03 (4.34, 6.21)
3rd Quartile (95% CI)	23.26 (17.84, NE)	16.13 (13.70, 20.01)
Range‡	0.03+, 40.15+	0.03+, 31.90+
Stratified Analysis§		
1-sided P value¶	0.	0066
Hazard ratio (95% CI)††	0.751 (0	.598; 0.942)
Median follow-up time (months);;	12.94 (11.63, 15.28)	12.65 (10.71, 15.24)
PFS Rate, % (95% CI)§§		
At 6 months	78.05 (72.43, 82.67)	71.95 (66.03, 77.03)
At 12 months	48.86 (41.92, 55.43)	35.04 (28.45, 41.69)
At 18 months	30.93 (23.83, 38.28)	20.82 (14.48, 27.96)
At 24 months	24.41 (17.36, 32.13)	14.87 (8.78, 22.47)
At 30 months	24.41 (17.36, 32.13)	13.01 (7.07, 20.82)

Data cutoff: 09 Sep 2022.

All participants were randomized to 1 of the treatment arms (FAS).

Zolbetuximab: 800 mg/m² loading dose on cycle 1, day 1 followed by 600 mg/m² on subsequent doses.

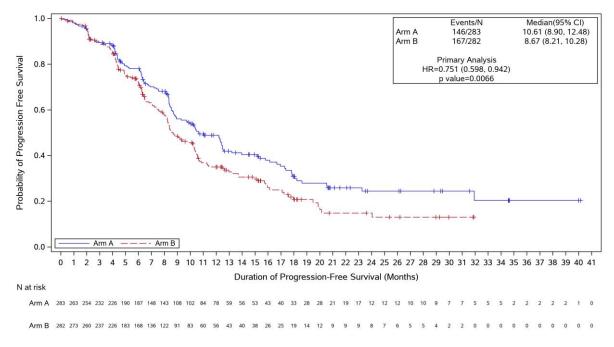
PFS was defined as the time from the date of randomization until the date of radiological disease progression (per RECIST v1.1) or death from any cause, whichever occurred first. For details on PFS derivation please see the statistical analysis plan.

CI: confidence interval; FAS: full analysis set; IRC: independent review committee; mFOLFOX6: modified 5-fluorouracil, leucovorin (or folinic acid) and oxaliplatin; NE: not estimable; PFS: progression-free survival; RECIST v1.1: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, version 1.1

- † Based on Kaplan-Meier estimate.
- ‡ + indicates censoring.
- § Stratification factors were region, number of organs with metastatic sites and prior gastrectomy from the interactive response technology.
- ¶ Based on 1-sided log-rank test.
- †† Based on Cox proportional hazard model with treatment, region, number of organs with metastatic sites and prior gastrectomy as the explanatory variables. Assuming proportional hazards, a hazard ratio < 1 indicates a reduction in the hazard rate in favor of the treatment arm.
- ‡‡ Based on reverse Kaplan-Meier estimate.
- §§ PFS rate and 95% CI were estimated using Kaplan-Meier method and Greenwood formula.

Source: [SPOTLIGHT CSR, In-Text Table 12]

図 1.8.2.2- 1 独立評価委員会の判定による PFS の Kaplan-Meier プロット - FAS (SPOTLIGHT 試験)



Data cutoff: 09 Sep 2022.

All participants were randomized to 1 of the treatment arms (FAS).

Arm A participants received zolbetuximab 800/600 mg/m² plus mFOLFOX6; Arm B participants received placebo plus mFOLFOX6.

P value is generated from stratified 1-sided log-rank test for the comparison of Arm A and Arm B.

HR with 95% CI is based on stratified Cox proportional hazard model, with region, number of organs with metastatic sites and prior gastrectomy as the explanatory variables. Assuming proportional hazards, a HR < 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of the treatment arm.

CI: confidence interval; FAS: full analysis set; HR: hazard ratio; IRC: independent review committee; mFOLFOX6: modified 5-fluorouracil, leucovorin (or folinic acid) and oxaliplatin; PFS: progression-free survival

Source: [SPOTLIGHT CSR, In-Text Figure 3]

表 1.8.2.2- 2 全生存期間 - FAS (SPOTLIGHT 試験)

Parameter	Arm A Zolbetuximab plus mFOLFOX6 (n = 283)	Arm B Placebo plus mFOLFOX6 (n = 282)
Deaths, n (%)	149 (52.7)	177 (62.8)
Censored, n (%)	134 (47.3)	105 (37.2)
Censored at cutoff date, n (%)	19 (6.7)	20 (7.1)
Duration of Overall Survival (months)	<u> </u>	
Median (95% CI)	18.23 (16.43, 22.90)	15.54 (13.47, 16.53)
1st Quartile (95% CI)	8.9 (8.11, 10.41)	8.84 (7.23, 9.49)
3rd Quartile (95% CI)	31.93 (25.63, NE)	25.00 (20.14, 29.34)
Range‡	0.03+, 42.09+	0.07, 36.90+
Stratified Analysis§		
1-sided P value¶	0.0	0053
Hazard ratio (95% CI)††	0.750 (0.	601, 0.936)
Median follow-up time (months);;;	22.14 (18.04, 24.77)	20.93 (19.61; 25.66)
Overall Survival Rate, % (95% CI)§§		
At 12 months	67.69 (61.49, 73.12)	59.97 (53.63, 65.72)
At 18 months	50.46 (43.51, 57.00)	38.05 (31.52, 44.54)
At 24 months	38.77 (31.62, 45.85)	28.38 (22.10, 34.98)
At 30 months	26.95 (19.88, 34.51)	16.19 (10.50, 22.97)
At 36 months	20.86 (13.68, 29.08)	8.74 (3.21, 17.79)

Data cutoff: 09 Sep 2022.

All participants were randomized to 1 of the treatment arms (FAS).

Zolbetuximab: 800 mg/m² loading dose on cycle 1, day 1 followed by 600 mg/m² on subsequent doses.

Overall survival was defined as the time from the date of randomization until the date of death from any cause.

CI: confidence interval; FAS: full analysis set; mFOLFOX6: modified 5-fluorouracil, leucovorin (or folinic acid) and oxaliplatin

- † Based on Kaplan-Meier estimate.
- ‡ + indicates censoring.
- § Stratification factors were region, number of organs with metastatic sites and prior gastrectomy from the interactive response technology.
- \P Based on 1-sided log-rank test.
- †† Based on Cox proportional hazard model with treatment, region, number of organs with metastatic sites and prior gastrectomy as the explanatory variables. Assuming proportional hazards, a hazard ratio < 1 indicates a reduction in the hazard rate in favor of the treatment arm.
- ‡‡ Based on reverse Kaplan-Meier estimate.
- $\S\S$ Survival rate and 95% CI were estimated using Kaplan-Meier method and Greenwood formula.

Source: [SPOTLIGHT CSR, In-Text Table 15]

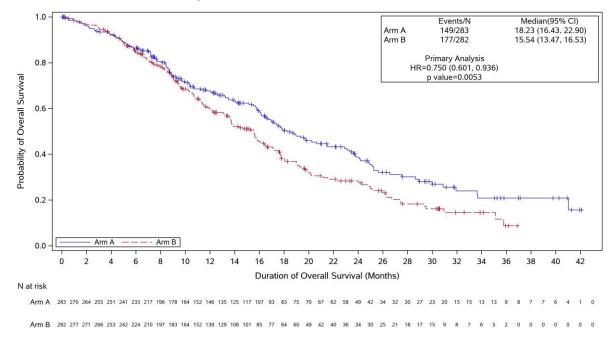


図 1.8.2.2- 2 全生存期間の Kaplan-Meier プロット - FAS(SPOTLIGHT 試験)

Data cutoff: 09 Sep 2022.

All participants were randomized to 1 of the treatment arms (FAS).

Arm A participants received zolbetuximab 800/600 mg/m² plus mFOLFOX6; Arm B participants received placebo plus mFOLFOX6.

P value is generated from stratified 1-sided log-rank test for the comparison of Arm A and Arm B.

HR with 95% CI is based on stratified Cox proportional hazard model, with region, number of organs with metastatic sites and prior gastrectomy as the explanatory variables. Assuming proportional hazards, a HR < 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of the treatment arm.

CI: confidence interval; FAS: full analysis set; HR: hazard ratio; mFOLFOX6: modified 5-fluorouracil, leucovorin (or folinic acid) and oxaliplatin

Source: [SPOTLIGHT CSR, In-Text Figure 7]

国際共同第3相試験(GLOW)[CL-0302]

CL-0302 試験は、CLDN18.2 陽性、HER2 陰性の局所進行性切除不能又は転移性の胃腺癌又はGEJ 腺癌患者を対象に、ゾルベツキシマブ+ CAPOX(カペシタビン及びオキサリプラチンの併用レジメン)療法の1次治療としての有効性及び安全性を、プラセボ+ CAPOX 療法と比較検討することを目的として実施した国際共同、多施設、二重盲検、ランダム化、第3相試験であった。HER2 陰性、CLDN18.2 陽性(75%以上の腫瘍細胞において、細胞膜が CLDN18 の免疫組織化学染色で中程度~強度の染色を示す)患者を組み入れた。

● 主要評価項目である独立評価委員会の判定による PFS において, ゾルベツキシマブ+ CAPOX の投与は, プラセボ+ CAPOX と比較して, PFS イベントのリスクを統計的に有意に 31%減少させることが示された (HR = 0.687, 95% CI: 0.544, 0.866; P= 0.0007, 層別ログランク検定 [片側])。 PFS の中央値 (95% CI) は, ゾルベツキシマブ+ CAPOX 群で

8.21 (7.46, 8.84) カ月, プラセボ+ CAPOX 群で 6.80 (6.14,8.08) カ月であった (表 1.8.2.2-3, 図 1.8.2.2-3)。

● OS の中間解析では、ゾルベツキシマブ+ CAPOX の投与は、プラセボ+ CAPOX と比較して、死亡のリスクを統計的に有意に 23%減少させた(HR = 0.771, 95% CI: 0.615, 0.965; P = 0.0118、層別ログランク検定[片側])。OS の中央値(95% CI)は、ゾルベツキシマブ+ CAPOX 群で 14.39(12.29, 16.49)カ月、プラセボ+ CAPOX 群で 12.16(10.28, 13.67)カ月であった(表 1.8.2.2-4、図 1.8.2.2-4)。

表 1.8.2.2-3 独立評価委員会の判定による PFS - FAS (GLOW 試験)

Parameter	Arm A Zolbetuximab plus CAPOX (n = 254)	Arm B Placebo plus CAPOX (n = 253)
PFS events, n (%)	137 (53.9)	172 (68.0)
Radiographical progression	77 (30.3)	103 (40.7)
Death without documented progression	60 (23.6)	69 (27.3)
Censored, n (%)	117 (46.1)	81 (32.0)
Duration of PFS (months)†		
Median (95% CI)	8.21 (7.46, 8.84)	6.80 (6.14, 8.08)
1st Quartile (95% CI)	4.86 (4.17, 6.05)	4.07 (2.96, 4.37)
3rd Quartile (95% CI)	17.84 (13.47, 26.32)	10.38 (8.67, 12.48)
Range‡	0.03+, 29.01+	0.03+, 30.49
Stratified Analysis§		
1-sided P value¶	0.000	07
Hazard ratio (95% CI)††	0.687 (0.54	4, 0.866)
Median follow-up time (months);;	12.62 (10.32, 15.21)	12.09 (10.25, 15.05)
PFS Rate, % (95% CI)§§		
At 6 months	70.20 (63.42, 75.96)	61.47 (54.82, 67.45)
At 12 months	34.86 (27.75, 42.05)	19.13 (13.50, 25.51)
At 18 months	23.91 (17.09, 31.38)	10.62 (5.68, 17.33)
At 24 months	14.49 (6.17, 26.19)	7.28 (2.99, 14.16)
At 30 months	NE (NE, NE)	7.28 (2.99, 14.16)

Data cutoff: 07 Oct 2022.

All participants were randomized to 1 of the treatment arms (FAS).

Zolbetuximab: 800 mg/m² loading dose on cycle 1, day 1 followed by 600 mg/m² on subsequent doses.

PFS was defined as the time from the date of randomization until the date of radiological disease progression (per RECIST v1.1) or death from any cause, whichever occurred first. For details on PFS derivation please see the statistical analysis plan.

CAPOX: capecitabine and oxaliplatin; CI: confidence interval; FAS: full analysis set; IRC: independent review committee; NE: not estimable; PFS: progression-free survival; RECIST v1.1: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, version 1.1 † Based on Kaplan-Meier estimate.

^{‡ +} indicates censoring.

[§] Stratification factors were region, number of organs with metastatic sites and prior gastrectomy from the interactive response technology.

[¶] Based on 1-sided log-rank test.

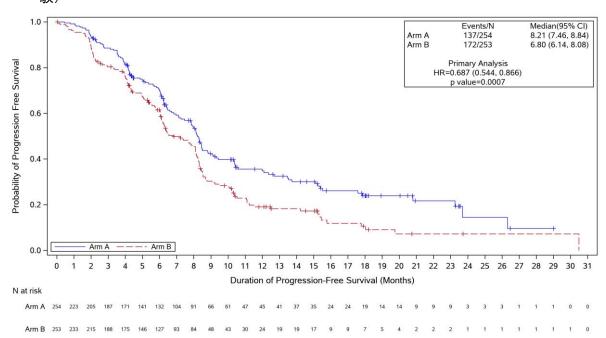
†† Based on Cox proportional hazard model with treatment, region, number of organs with metastatic sites and prior gastrectomy as the explanatory variables. Assuming proportional hazards, a hazard ratio < 1 indicates a reduction in the hazard rate in favor of the treatment arm.

‡‡ Based on reverse Kaplan-Meier estimate.

§§ PFS rate and 95% CI were estimated using Kaplan-Meier method and Greenwood formula.

Source: [GLOW CSR, In-Text Table 12]

図 1.8.2.2- 3 独立評価委員会の判定による PFS の Kaplan-Meier プロット - FAS(GLOW 試験)



Data cutoff: 07 Oct 2022.

All participants were randomized to 1 of the treatment arms (FAS).

Arm A participants received zolbetuximab 800/600 mg/m² plus CAPOX; Arm B participants received placebo plus CAPOX. P value is generated from stratified 1-sided log-rank test for the comparison of Arm A and Arm B.

HR with 95% CI is based on stratified Cox proportional hazard model, with region, number of organs with metastatic sites and prior gastrectomy as the explanatory variables. Assuming proportional hazards, a HR < 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of the treatment arm.

CAPOX: capecitabine and oxaliplatin; CI: confidence interval; FAS: full analysis set; HR: hazard ratio; IRC: independent review committee; PFS: progression-free survival

Source: [GLOW CSR, In-Text Figure 3]

表 1.8.2.2-4 全生存期間 - FAS (GLOW 試験)

	Arm A Zolbetuximab plus CAPOX	Arm B Placebo plus CAPOX
Parameter	$(\mathbf{n} = 254)$	(n = 253)
Deaths, n (%)	144 (56.7)	174 (68.8)
Censored, n (%)	110 (43.3)	79 (31.2)
Censored at cutoff date, n (%)	16 (6.3)	11 (4.3)
Duration of Overall Survival (months)†		
Median (95% CI)	14.39 (12.29, 16.49)	12.16 (10.28, 13.67)
1st Quartile (95% CI)	8.05 (6.70, 8.80)	6.51 (5.19, 7.49)
3rd Quartile (95% CI)	27.04 (19.45, 30.13)	18.69 (17.28, 22.05)
Range‡	0.03+, 35.81+	0.03+, 33.84+
Stratified Analysis§		
1-sided P value¶	0.0	118
Hazard ratio (95% CI)††	0.771 (0.6	15, 0.965)
Median follow-up time (months);;	17.71 (16.33, 19.91)	18.43 (17.48, 20.80)
Overall Survival Rate, % (95% CI)§§		
At 12 months	57.54 (50.71, 63.77)	50.79 (44.12, 57.06)
At 18 months	38.10 (30.96, 45.19)	28.14 (21.95, 34.65)
At 24 months	28.92 (21.75, 36.46)	17.38 (11.62, 24.12)
At 30 months	16.01 (7.73, 26.95)	10.87 (5.12, 19.06)
At 36 months	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)

Data cutoff: 07 Oct 2022.

All participants were randomized to 1 of the treatment arms (FAS).

Zolbetuximab: 800 mg/m² loading dose on cycle 1, day 1 followed by 600 mg/m² on subsequent doses.

Overall survival was defined as the time from the date of randomization until the date of death from any cause.

CAPOX: capecitabine and oxaliplatin; CI: confidence interval; FAS: full analysis set; NE: not estimable

- † Based on Kaplan-Meier estimate.
- ‡ + indicates censoring.
- § Stratification factors were region, number of organs with metastatic sites and prior gastrectomy from the interactive response technology.
- ¶ Based on 1-sided log-rank test.
- †† Based on Cox proportional hazard model with treatment, region, number of organs with metastatic sites and prior gastrectomy as the explanatory variables. Assuming proportional hazards, a hazard ratio < 1 indicates a reduction in the hazard rate in favor of the treatment arm.
- ‡‡ Based on reverse Kaplan-Meier estimate.
- §§ Survival rate and 95% CI were estimated using Kaplan-Meier method and Greenwood formula.

Source: [GLOW CSR, In-Text Table 16]

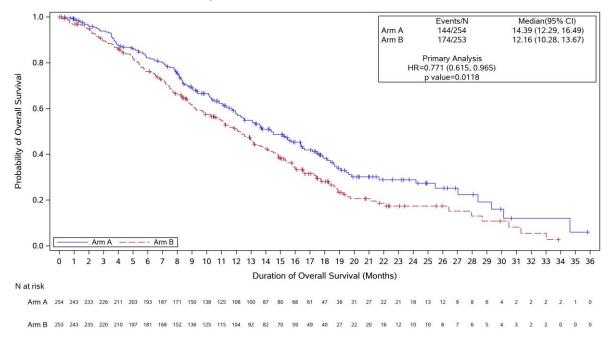


図 1.8.2.2-4 全生存期間の Kaplan-Meier プロット - FAS(GLOW 試験)

Data cutoff: 07 Oct 2022.

All participants were randomized to 1 of the treatment arms (FAS).

Arm A participants received zolbetuximab 800/600 mg/m² plus CAPOX; Arm B participants received placebo plus CAPOX. P value is generated from stratified 1-sided log-rank test for the comparison of Arm A and Arm B.

HR with 95% CI is based on stratified Cox proportional hazard model, with region, number of organs with metastatic sites and prior gastrectomy as the explanatory variables. Assuming proportional hazards, a HR < 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of the treatment arm.

CAPOX: capecitabine and oxaliplatin; CI: confidence interval; FAS: full analysis set; HR: hazard ratio Source: [GLOW CSR, In-Text Figure 8]

以上の通り、CL-0301 試験及び CL-0302 試験において、主要評価項目である PFS、重要な副次評価項目である OS の統計的に有意な延長が認められ、ゾルベツキシマブと化学療法の併用により、化学療法のみの投与と比較して大きなベネフィットをもたらすことが確認された。また、安全性プロファイルは管理可能なものと考えられ、CLDN18.2 陽性の局所進行性切除不能又は転移性の胃癌患者に対する臨床的有用性が期待できると考える。胃腺癌又は GEJ 腺癌患者を対象に臨床試験を実施したが、類薬の添付文書の効能又は効果を参照し、効能又は効果を「CLDN18.2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌」と設定した。

効能又は効果に関連する注意は、上記の臨床試験結果を踏まえ、以下に基づき設定した。

5.1 ゾルベツキシマブの投与開始に先立つ CLDN18.2 陽性確認の検査は、CLDN18.2 陽性の定義 について「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、常に一定の作業手順に従い、十分な経験を有する病理医又は CLDN18 検査についてバリデーションの確保された検査施設により実施する必

要があるため設定した。また、胃癌組織においては、CLDN18 アイソフォームの中で CLDN18.2 が主に発現しており、CLDN18 検査で陽性が確認された場合には、CLDN18.2 陽性と判断可能であることを周知するために設定した。

- 5.2 CL-0301 試験及び CL-0302 試験は、HER2 陰性の患者を対象に実施したことから設定した。
- 5.3 術後補助療法としてのゾルベツキシマブの有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから設定した。

1.8.3 用法及び用量, その設定根拠

1.8.3.1 用法及び用量, 関連する注意

6. 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 $800~\rm{mg/m^2}$ (体表面積) を、 $2~\rm{回}$ 目以降は $600~\rm{mg/m^2}$ (体表面積) を $3~\rm{\partial}$ 間間隔又は $400~\rm{mg/m^2}$ (体表面積) を $2~\rm{\partial}$ 間間隔で $2~\rm{\partial}$ 時間以上かけて点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

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

用量	书	2 与速度
用里	投与開始から 30~60 分後まで	その後
800 mg/m ²	100 mg/m²/時	200~400 mg/m²/時
600 mg/m^2	75 mg/m²/時	150~300 mg/m²/時
400 mg/m ²	50 mg/m²/時	100~200 mg/m²/時

- 7.2 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.1、17.1.2 参照]
- 7.3 本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤の中断・中止等を考慮すること。[11.1.1-11.1.3 参照]

副作用発現時における本剤の中断・中止等の目安

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

		· Grade 3以上	
悪	長心	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。
<u> </u>	 正	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。

1.8.3.2 用法及び用量, 関連する注意の設定根拠

CLDN18.2 陽性の局所進行性切除不能又は転移性の胃癌に対するゾルベツキシマブの用法及び用量は、海外第2相試験(FAST)[GM-IMAB-001-03] において得られた実測データに基づき選択した。本試験の Arm 2 では、EOX(エピルビシン、オキサリプラチン及びカペシタビンの併用レジメン)に加え、ゾルベツキシマブ 800mg/m² を負荷用量として点滴静注後、600mg/m² を 3 週間間隔で点滴静注(800/600 mg/m² Q3W)した。その結果、Arm 2 では EOX 単独(Arm 1)と比較して、PFS 及び OS が統計的に有意に延長した。高用量における安全性と有効性を評価するため、EOX と高用量のゾルベツキシマブ(1000 mg/m² Q3W)を併用する Arm 3 を試験開始 18 カ月後に追加した。しかし、この Arm 3 は Arm 2 よりも優れた有効性を示さず、忍容性も Arm 2 の方が優れていた。したがって、Arm 2 の投与レジメン(800/600 mg/m² Q3W)を検証試験に用いる用法用量として選択した。国内第1相試験 [CL-0104]、中国薬物動態試験 [CL-0105] 及び国際共同第2相試験(ILUSTRO)[CL-0103] のデータを用いてゾルベツキシマブの薬物動態における民族差について検討した結果、臨床的に意義のある差異はないと考えられた。800/600 mg/m² Q3W は、検証試験である CL-0301 試験及び CL-0302 試験において評価され、好ましいベネフィット/リスクプロファイルをもたらすことが示されたことから、800/600 mg/m² Q3W を用法及び用量として設定した。

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

用法及び用量に関連する注意は、以下に基づき設定した。

- 7.1 臨床試験で設定していた投与ガイダンス等に基づき、投与開始時は投与速度を下げた状態より開始し、患者の忍容性を確認しながら投与することを推奨するために設定した。
- 7.2 併用する他の抗悪性腫瘍剤の選択にあたっては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、ゾルベッキシマブの有効性及び安全性を十分に理解した上で、適切に選択できるよう設定した。
- 7.3 ゾルベツキシマブの使用にあたって注意を要する「過敏症」、「infusion reaction」、「悪心」、「嘔吐」について、ゾルベツキシマブの中断・中止等の目安を情報提供するため、国内外の臨床試験の実施計画書で設定した用量調整ガイドライン、安全性の成績を踏まえ設定した。

1.8.4 使用上の注意. その設定根拠

1.8.4.1 警告

1. 警告

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

1.8.4.1.1 警告の設定根拠

ゾルベツキシマブの使用にあたっては,がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで 適正使用が遵守される必要があることから,他のがん化学療法剤に準じて設定した。

1.8.4.2 禁忌

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

1.8.4.2.1 禁忌の設定根拠

薬物療法の一般原則として設定した。なお、本剤は「過敏症」が重大な副作用としてあらわれることがあるが、Grade 1,2 の過敏症は本剤の中断や投与速度の減速による再開などの処置に基づいて投与が可能なため、重篤な過敏症の既往歴のある患者を禁忌として設定した。

1.8.4.3 重要な基本的注意

8. 重要な基本的注意

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

1.8.4.3.1 重要な基本的注意の設定根拠

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

1.8.4.4 特定の背景を有する患者に関する注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ヒト IgG は胎盤を通過することが知られている。動物試験(マウス)において、胎児の血清中に本剤が認められている」。

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

1.8.4.4.1 特定の背景を有する患者に関する注意の設定根拠

1.8.4.4.1.1 妊婦

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

1.8.4.4.1.2 授乳婦

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

1.8.4.4.1.3 小児等

小児への使用経験がないため記載した。

1.8.4.5 副作用

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 過敏症 (16.9%)

アナフィラキシーを含む過敏症があらわれることがある。[7.3 参照]

11. 1. 2 Infusion reaction (44.3%) [7.3 参照]

11.1.3 重度の悪心・嘔吐 (15.9%注)

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

注) NCI-CTCAE ver. 5.0 の Grade3 以上の副作用

11.2 その他の副作用

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

1.8.4.5.1 副作用の設定根拠

CL-0301 試験及び CL-0302 試験の安全性評価結果に基づき、重要な特定されたリスクと評価した副作用を重大な副作用として記載した。CL-0301 試験及び CL-0302 試験の結果より、過敏症は MedDRA 標準検索式の「過敏症」広域に該当する事象を集計した。Infusion reaction は、MedDRA 基本語(PT)の「腹痛」、「上腹部痛」、「投与に伴う反応」、「アナフィラキシー反応」、「アナフィラキシーをラック」、「アナフィラキシー様反応」、「アナフィラキシー様ショック」、「血管浮

腫」,「無力症」,「背部痛」,「血圧上昇」,「気管支痙攣」,「胸部不快感」,「胸痛」,「悪寒」「咳嗽」,「下痢」,「浮動性めまい」,「薬疹」,「薬物過敏症」,「消化不良」,「呼吸困難」,「喉頭蓋浮腫」,「紅斑」,「疲労」,「固定疹」,「潮紅」,「頭痛」,「ほてり」,「多汗症」,「高血圧」,「低血圧」,「注射直後反応」「輸注関連過敏反応」,「注入に伴う反応」,「注射に伴う反応」,「喉頭浮腫」,「喉頭痙攣」,「喉頭気管浮腫」,「倦怠感」,「非心臓性胸痛」,「そう痒症」,「発熱」,「発疹」,「流延過多」,「頻脈」および「蕁麻疹」のうち,本剤投与の当日又は翌日に発現した事象を集計した。重度の悪心・嘔吐は MedDRA 基本語(PT)の「悪心」,「嘔吐」,「噴出性嘔吐」,「少ッチング」,「周期性嘔吐症候群」のうち,NCI-CTCAE ver. 5.0 の Grade 3 以上の事象を集計した。また,その他の副作用は,CL-0301 試験及び CL-0302 の結果を集計し,6 例(1%)以上に認められた副作用を記載した。

1.8.4.6 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 溶解

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

14.1.2 希釈

- (1) 必要量をバイアルから抜き取り、希釈後の濃度が 2.0 mg/mL となるように日本薬局方生理 食塩液の輸液バッグ等に加えること。溶液が泡立たないよう輸液バッグ等を静かに転倒混和 すること。直射日光にあてないこと。
- (2) 希釈後の液を目視により確認し、粒子状物質が認められた場合には、使用しないこと。
- (3) 希釈後の液は速やかに使用し、室温で希釈後 6 時間以内に投与を完了すること。なお、やむを得ず希釈した液を保存する場合は、 $2\sim8^\circ$ Cで保存し、希釈後 24 時間以内に使用すること。残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

同一の点滴ラインを使用して他の薬剤との同時投与は行わないこと。

1.8.4.6.1 適用上の注意の設定根拠

1.8.4.6.1.1 薬剤調製時の注意

ゾルベツキシマブの用法及び用量、組成・性状等に基づき設定した。

添付文書 (案)

1.8.4.6.1.2 薬剤投与時の注意

本剤を他の薬剤と混合した場合の配合変化に関するデータがないため設定した。

1.8.4.7 その他の注意

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

1.8.4.7.1 その他の注意の設定根拠

ゾルベツキシマブを用いた国内外の臨床試験において, ゾルベツキシマブに対する抗薬物抗体 の産生が報告されていることを踏まえ, 設定した。

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

本剤の一般的名称 (JAN) は、平成 31 年 3 月 7 日付薬生薬審発 0307 第 2 号「医薬品の一般的名称について」にて通知された。

JAN:

(日本名) ゾルベツキシマブ (遺伝子組換え)

(英名) Zolbetuximab (Genetical Recombination)

1.9.2 INN

本剤の国際一般名 (INN) は、WHO Drug Information 2018 年 32 巻 1 号, rINN List: 79, 182-183 頁に収載された。

r-INN: zolbetuximab

薬生薬審発 0307 第 2 号 平成 31 年 3 月 7 日

各都道府県衛生主管部(局)長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長 (公 印 省 略)

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて(平成 18 年 3 月 31 日薬 食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知)」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称(以下「JAN」という。)について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

(参照)

日本医薬品一般名称データベース: URL http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx (別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。)

(別表 2) INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称 (平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表 2)

登録番号 30-2-B7

JAN (日本名) : トラスツズマブ デルクステカン (遺伝子組換え) JAN (英名) : Trastuzumab Deruxtecan (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

- L鎖 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDVN TAVAWYQQKP GKAPKLLIYS
 ASFLYSGVPS RFSGSRSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ HYTTPPTFGQ
 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
 LSSPVTKSFN RGEC
- H鎖 EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFNIK DTYIHWVRQA PGKGLEWVAR
 IYPTNGYTRY ADSVKGRFTI SADTSKNTAY LQMNSLRAED TAVYYCSRWG
 GDGFYAMDYW GQGTLVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK
 DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT
 YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP
 KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ
 VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV
 LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK

H鎖 E1: 部分的ピログルタミン酸; L鎖 C214, H鎖 C223, H鎖 C229, H鎖 C232: 薬物結合可能部位; H鎖 N300: 糖鎖結合; H鎖 K450: 部分的プロセシング L鎖 C214-H鎖 C223, H鎖 C229-H鎖 C229, H鎖 C232: ジスルフィド結合(薬物が結合していないとき)

主な糖鎖の推定構造

$$\begin{array}{c|c} \text{Fuc}(\alpha 1-6) & \text{Fuc}(\alpha 1-6) \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & & | \\ & | \\ & | \\ & | \\ & | \\ & | \\ & | \\ & | \\ & | \\ & | \\ & | \\ & | \\ & | \\ & | \\ & | \\ & | \\ & | \\ & | \\ & | \\ & | \\ & | \\ & | \\ & | \\ & | \\ & | \\ & | \\ & | \\ & | \\ &$$

デルクステカン部位の構造式

n=約8

*抗体部分の Cys 残基の硫黄原子

 $C_{6460}H_{9972}N_{1724}O_{2014}S_{44}$ (タンパク質部分,4本鎖)

H鎖 C₂₁₉₈H₃₃₉₁N₅₈₅O₆₇₂S₁₆

L鎖 $C_{1032}H_{1599}N_{277}O_{335}S_6$

トラスツズマブ デルクステカンは、抗体薬物複合体(分子量:約157,000)であり、遺伝子組換えモノクローナル抗体の平均8個のCys 残基に、カンプトテシン誘導体とリンカーからなるデルクステカン((3RS)-1-[(10S)-10-ベンジル-1-{[(1S,9S)-9-エチル-5-フルオロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-10,13-ジオキソ-

2,3,9,10,13,15-ヘキサヒドロ-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-1-イル]アミノ}-1,6,9,12,15,18-ヘキサオキソ-3-オキサ-5,8,11,14,17-ペンタアザトリコサン-23-イル]-2,5-ジオキソピロリジン-3-イル基($C_{52}H_{57}FN_{9}O_{13}$;分子量:1,035.06))が結合している.

抗体部分は、ヒト化モノクローナル抗体で、マウス抗ヒト上皮成長因子受容体 2 型(HER2)モノクローナル抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒト IgG1 の定常部からなり、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。タンパク質部分は、450 個のアミノ酸残基からなる H 鎖(γ 1 鎖)2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖(κ 鎖)2 本で構成される糖タンパク質(分子量:約 148,000)である。

Trastuzumab Deruxtecan is an antibody-drug-conjugate (molecular weight: ca. 157,000) consisting of Deruxtecan ((3RS)-1-[(10S)-10-benzyl-1-{[(1S,9S)-9-ethyl-5-fluoro-9-hydroxy-4-methyl-10,13-dioxo-2,3,9,10,13,15-hexahydro-1*H*,12*H*-benzo[*de*]pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolin-1-yl]amino}-1,6,9,12,15,18-hexaoxo-3-oxa-5,8,11,14,17-pentaazatricosan-23-yl]-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl group (C₅₂H₅₇FN₉O₁₃; molecular weight: 1,035.06)), which is composed of camptothecin derivative and linker, attached to an average of 8 Cys residues of a recombinant monoclonal antibody.

The monoclonal antibody moiety is a humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human epidermal growth factor receptor type 2 (HER2) monoclonal antibody and framework regions and constant regions from human IgG1 and produced in Chinese hamster ovary cells. The protein moiety is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ 1-chains) consisting of 450 amino acid residues each and 2 L-chains (γ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

登録番号 30-4-B8

JAN (日本名): ビルトラルセン

JAN (英 名) : Viltolarsen

B⁽ⁿ⁾: 5'末端からn番目の塩基(ただしB⁽²¹⁾は21番目の塩基を示す)

塩基配列: CCTCCGGTTC TGAAGGTGTT C

$C_{244}H_{381}N_{113}O_{88}P_{20} \\$

all-P-ambo-[2',3'-アザンジイル-<math>P,2',3'-トリデオキシ-P-(ジメチルアミノ)-2',3'-セコ](2'-<math>N→5')(CCTCCGGTTC TGAAGGTGTT C)

all-P-ambo-[2',3'-Azanediyl-*P*,2',3'-trideoxy-*P*-(dimethylamino)-2',3'-seco](2'-*N*→5')(CCTCCGGTTC TGAAGGTGTT C)

登録番号 30-5-B2

JAN (日本名) : ビラプリサン

JAN(英 名): Vilaprisan

$C_{27}H_{29}F_5O_4S$

20,20,21,21,21-ペンタフルオロ-17-ヒドロキシ-11β-[4-(メタンスルホニル)フェニル]-19-ノル-17α-プレグナ-4,9-ジエン-3-オン

 $20,\!20,\!21,\!21.\!Pentafluoro-17-hydroxy-11\beta-[4-(methanesulfonyl)phenyl]-19-nor-17\alpha-pregna-4,\!9-dien-3-one$

登録番号 30-5-B3

JAN (日本名):セロンセルチブ

JAN (英名): Selonsertib

$C_{24}H_{24}FN_7O$

5-(4-シクロプロピル-1*H*-イミダゾール-1-イル)-2-フルオロ-4-メチル-*N*-{6-[4-(プロパン-2-イル)-4*H*-1,2,4-トリアゾール-3-イル]ピリジン-2-イル}ベンズアミド

 $5-(4-Cyclopropyl-1 \\ H-imidazol-1-yl)-2-fluoro-4-methyl-\\ N-\{6-[4-(propan-2-yl)-4 \\ H-1,2,4-triazol-3-yl]pyridin-2-yl\} benzamide$

登録番号 30-5-B4

JAN (日本名) : ゾルベツキシマブ (遺伝子組換え)

JAN (英名) : Zolbetuximab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖 DIVMTQSPSS LTVTAGEKVT MSCKSSQSLL NSGNQKNYLT WYQQKPGQPP

KLLIYWASTR ESGVPDRFTG SGSGTDFTLT ISSVQAEDLA VYYCQNDYSY

PFTFGSGTKL EIKRTVAAPS VFIFPPSDEQ LKSGTASVVC LLNNFYPREA

KVQWKVDNAL QSGNSQESVT EQDSKDSTYS LSSTLTLSKA DYEKHKVYAC

EVTHQGLSSP VTKSFNRGEC

H鎖 QVQLQQPGAE LVRPGASVKL SCKASGYTFT SYWINWVKQR PGQGLEWIGN
IYPSDSYTNY 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 NYKTTPPVLD

SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK

H鎖 Q1: 部分的ピログルタミン酸; H鎖 N298: 糖鎖結合; H鎖 K448: 部分的プロセシング

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

主な糖鎖の推定構造

$$\mathsf{Gal}_{0\text{-}2} \left\{ \begin{matrix} (\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc}(\beta 1\text{-}2)\mathsf{Man}(\alpha 1\text{-}6) \\ & \mathsf{Man}(\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc}(\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc}(\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc}(\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc}(\beta 1\text{-}2)\mathsf{Man}(\alpha 1\text{-}3) \end{matrix} \right.$$

 $C_{6534}H_{10066}N_{1726}O_{2056}S_{44}$ (タンパク質部分,4本鎖)

H鎖 C₂₂₀₃H₃₃₉₁N₅₈₃O₆₇₉S₁₅

L鎖 C₁₀₆₄H₁₆₄₆N₂₈₀O₃₄₉S₇

ゾルベツキシマブは、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. ゾルベツキシマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される. ゾルベツキシマブは、448 個のアミノ酸残基からなる H 鎖($\gamma1$ 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.

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	ヒトクローディ IgG1 の定常部か により産生され	ン-18 アイ らなる。ソ る。ゾルベ び 220 個の 分子量:約	ソフォ ブルベツ ツキシ アミノ 150,00	ーム2モ 'キシマフ マブは, 酸残基か 0) であっ		
構造式	ゾルベツキシマ	ブ(遺伝子	組換え)の構造	式は別紙のとおり	
効能・効果	CLDN18.2 陽性(の治癒切除る	不能なi	進行・再	発の胃癌	
用法・用量	換え)として,	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。				
劇薬等の指定						
市販名及び 有効成分・分量	製剤:ビロイ点	原体: ゾルベツキシマブ (遺伝子組換え) 製剤: ビロイ点滴静注用 100 mg (1 バイアル中, ゾルベツキシマブ (遺伝子組換え) 105 mg 含有)				
毒性	マウス	経路 (静脈内 静脈内	投与 静脈 静脈 砂与量 mg/kg) 0, 100, 00, 300 0, 10, 30, 100	内 内 無毒 性量 (mg/kg) 300	概略の致死量 (mg/kg) >100 (予備試験成績) >150 (予備試験成績) 主な所見 なし	
副作用	胃腺癌及び食道 (SPOTLIGHT)	胃接合部腺 [CL-0301] キシマブを 6) (64.9%) (59.1%) 1 例(26.5% (17.1%)	癌患者 及び 投与し	を対象と 国際共同	陰性の局所進行性切除不能又は転移性 した国際共同第3相試験 第3相試験(GLOW)[CL-0302] にお おける副作用発現例数(発現率):486	

	臨床検査値異常発現例数 (発現率): 169/533 例 (31.7%) 好中球数減少 84 例 (15.8%) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 60 例 (11.3%) 白血球数減少 53 例 (9.9%) 血小板数減少 48 例 (9.0%) アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 47 例 (8.8%) 等
会社	製造販売元:アステラス製薬株式会社 原体:製造及び輸入,製剤:製造及び輸入

別紙

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

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

H鎖 QVQLQQPGAE LVRPGASVKL SCKASGYTFT SYWINWVKQR PGQGLEWIGN
IYPSDSYTNY 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 NYKTTPPVLD
SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK
H鎖Q1:部分的ピログルタミン酸;H鎖N298:糖鎖結合;H鎖K448:部分的プロセシングL鎖C220-H鎖C221,H鎖C227-H鎖C227,H鎖C230-H鎖C230:ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造

$$\mathsf{Gal}_{0\text{-}2} \left\{ \begin{matrix} (\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc}(\beta 1\text{-}2)\mathsf{Man}(\alpha 1\text{-}6) & \mathsf{Fuc}(\alpha 1\text{-}6) \\ & \mathsf{Man}(\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc}(\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc}(\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc}(\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc}(\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc}(\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc}(\beta 1\text{-}2)\mathsf{Man}(\alpha 1\text{-}3) \end{matrix} \right.$$

別紙様式1生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名:	ゾルベツキシマブ (遺伝子組換え)
販売名:	ビロイ点滴静注用100mg
申請者:	アステラス製薬株式会社
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。
生物由来原料等の使用の有無	☑使用→ 使用している場合は以下の欄を記入 □不使用
使用した生物由来原料等	□ヒト由来細胞・組織、□ヒト由来成分(血液、尿、 その他)、☑動物由来細胞・組織、□動物由来成分(血 液、その他) 原材料名;チャイニーズハムスター卵巣細胞
生物由来原材料等の使用目的	☑宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原材料、□製剤添加物、□その他()
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容:	合致する基準の告示・通知等があれば引用() ・生物由来原料基準(動物由来原料基準) ・ICH Q5A、ICH Q5D
生物由来原料等に対する不活 化処理等の内容:	原薬の製造において、次に示すウイルス不活化工程及びウイルス除去工程を実施する。 - クロマトグラフィー工程 クロマトグラフィー工程 クロマトグラフィー工程 クロマトグラフィー工程 クロマトグラフィー工程 クロマトグラフィー工程

ウイルスクリアランス試験結	別紙2(ウイルスクリアランス試験結果の概要)参照
果の概要:	
製造工程の概要(フローチャ	別紙1(原薬 ゾルベツキシマブ(遺伝子組換え)の製造
- ⊦):	工程概要)参照
(不活化処理には下線を付	
し、処理条件を具体的に記	
載)	

別紙様式2

使用した生物由来原料等の名 称	チャイニーズハムスター卵巣細胞
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分(血液、細胞組織又は尿を除くもの)、□反芻動物由来成分、☑動物細胞組織、□動物由来成分、□その他()
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、☑宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原料等()、□製剤添加物、□その他()
生物由来原料等の由来となる ヒト・動物のスクリーニン グ・管理の内容	・生物由来原料基準(動物由来原料基準) ・ICH Q5A ・ICH Q5D
生物由来原料等のウイルス等 の不活化及び除去処理等の内 容	原薬の製造において、次に示すウイルス不活化工程及びウイルス除去工程を実施する。 - クロマトグラフィー工程 - ウイルス不活化工程 - クロマトグラフィー工程 - クロマトグラフィー工程 - ウイルス除去ろ過工程
製造工程の概要(フローチャート)	別紙1(原薬 ゾルベツキシマブ(遺伝子組換え)の製造 工程概要)参照
(不活化及び除去処理には下 線を付し、条件を具体的に記 載)	
ウイルスクリアランス試験結 果の概要	別紙 2(ウイルスクリアランス試験結果の概要)参照

別紙1

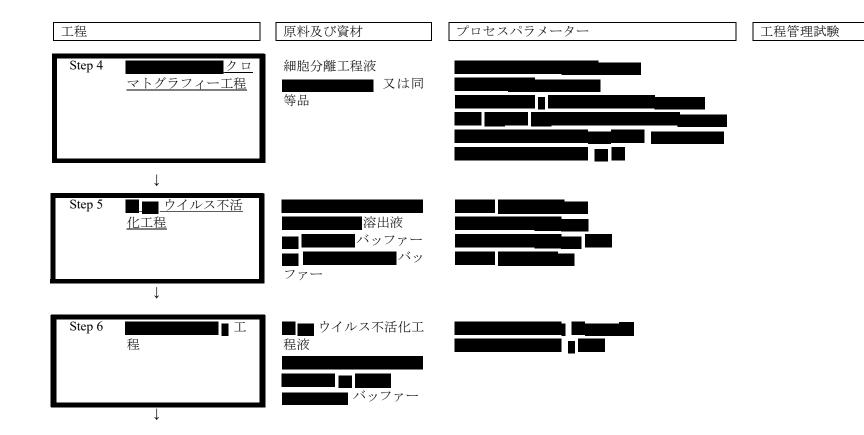
原薬 ゾルベツキシマブ(遺伝子組換え)の製造工程概要を図1に示す。

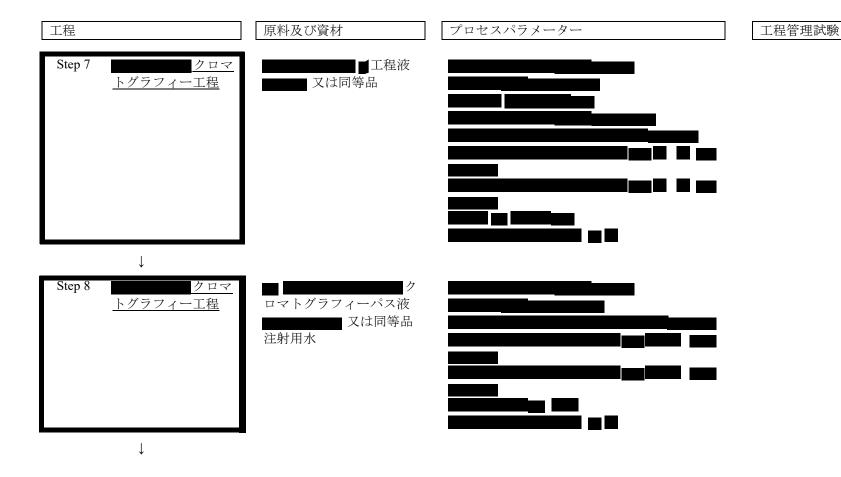
図 1 原薬 ゾルベツキシマブ (遺伝子組換え) の製造工程概要





,マイコプラズマ<u>否</u>







別紙 2

ウイルスクリアランス試験結果の概要を表1に示す。

表 1 ウイルスクリアランス試験結果の概要

工程	XMuLV LRF a	MMV LRF a	Reo 3 LRF a	PRV LRF a
クロマ トグラフィー工程				
■ ■ ウイルス不活化工程				
クロマト グラフィー工程				
クロマト グラフィー工程				
ウイルス除去ろ過工程				
全工程	≥ 17.09 ± 0.66	≥ 12.23 ± 0.79	$\geq 15.13 \pm 0.64$	$\geq 13.99 \pm 0.52$

^a ステップごとに □ □ □ □ の試験を独立して実施した □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □	。3 つのクロマトグラフィー工程については
---	-----------------------

LRF = log reduction factor, XMuLV = 異種指向性マウス白血病ウイルス, MMV = マウス微小ウイルス,

Reo 3 = レオウイルス 3型, PRV = 仮性狂犬病ウイルス

ゾルベツキシマブ (遺伝子組換え)

添付資料一覧

アステラス製薬株式会社

第3部 品質に関する文書 3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌	評価資料・参 考資料の別
3.2.S.1.1	_	m3-2-s-1-1-nomenclature	アステラス製薬株式会社	_	アステラス製薬株式会社	_	_	参考資料
3.2.S.1.2	_	m3-2-s-1-2-structure	アステラス製薬株式会社	-	アステラス製薬株式会社	-	_	参考資料
3.2.S.1.3	_	m3-2-s-1-3-general-properties	アステラス製薬株式会社	-	アステラス製薬株式会社	-	_	評価資料
3.2.S.2.1	_	m3-2-s-2-1-manufacturer	アステラス製薬株式会社	-	アステラス製薬株式会社	-	_	評価資料
3.2.S.2.2	-	m3-2-s-2-2-description-of-manufacturing-process-and-process- controls	アステラス製薬株式会社	-	アステラス製薬株式会社	-	_	評価資料
3.2.S.2.3	-	m3-2-s-2-3-control-of-materials	アステラス製薬株式会社	_	アステラス製薬株式会社	-	_	評価資料
3.2.S.2.4	-	m3-2-s-2-4-controls-of-critical-steps-and-intermediates	アステラス製薬株式会社	_	アステラス製薬株式会社	-	_	評価資料
3.2.S.2.5	-	m3-2-s-2-5-process-validation-and-or-evaluation	アステラス製薬株式会社	_	アステラス製薬株式会社	-	_	評価資料
3.2.S.2.6	-	m3-2-s-2-6-manufacturing-process-development	アステラス製薬株式会社	-	アステラス製薬株式会社	-	_	評価資料
3.2.S.3.1	-	m3-2-s-3-1-elucidation-of-structure-and-other-characteristics	アステラス製薬株式会社	_	アステラス製薬株式会社	_	_	評価資料
3.2.S.3.2	_	m3-2-s-3-2-impurities	アステラス製薬株式会社	_	アステラス製薬株式会社	_	_	評価資料
3.2.S.4.1	-	m3-2-s-4-1-specification	アステラス製薬株式会社	_	アステラス製薬株式会社	-	_	評価資料
3.2.S.4.2	-	m3-2-s-4-2-analytical-procedures	アステラス製薬株式会社	_	アステラス製薬株式会社	-	_	評価資料
3.2.S.4.3	-	m3-2-s-4-3-validation-of-analytical-procedures	アステラス製薬株式会社	_	アステラス製薬株式会社	-	_	評価資料
3.2.S.4.4	-	m3-2-s-4-4-batch-analyses	アステラス製薬株式会社	_	アステラス製薬株式会社	-	_	評価資料
3.2.S.4.5	-	m3-2-s-4-5-justification-of-specification	アステラス製薬株式会社	_	アステラス製薬株式会社	-	_	評価資料
3.2.S.5	-	m3-2-s-5-reference-standards-or-materials	アステラス製薬株式会社	_	アステラス製薬株式会社	-	_	評価資料
3.2.S.6	-	m3-2-s-6-container-closure-system	アステラス製薬株式会社	-	アステラス製薬株式会社	-	_	評価資料
3.2.S.7.1	_	m3-2-s-7-1-stability-summary-and-conclusions	アステラス製薬株式会社	_	アステラス製薬株式会社	-	_	評価資料
3.2.S.7.2	_	m3-2-s-7-2-post-approval-stability-protocol-and-stability- commitment	アステラス製薬株式会社	-	アステラス製薬株式会社	_	_	評価資料
3.2.S.7.3	_	m3-2-s-7-3-stability-data	アステラス製薬株式会社	_	アステラス製薬株式会社	_	_	評価資料

3.2.P 製剤

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌	評価資料・参 考資料の別
3.2.P.1	_	m3-2-p-1-description-and-composition-of-the-drug-product	アステラス製薬株式会社	-	アステラス製薬株式会社	_	_	評価資料
3.2.P.2	_	m3-2-p-2-pharmaceutical-development	アステラス製薬株式会社	1	アステラス製薬株式会社	_	_	評価資料
3.2.P.3.1	_	m3-2-p-3-1-manufacturers	アステラス製薬株式会社	1	アステラス製薬株式会社	-	_	評価資料
3.2.P.3.2	_	m3-2-p-3-2-batch-formula	アステラス製薬株式会社	1	アステラス製薬株式会社	_	_	評価資料
3.2.P.3.3	-	m3-2-p-3-3-description-of-manufacturing-process-and-process-controls	アステラス製薬株式会社	ı	アステラス製薬株式会社	1	_	評価資料
3.2.P.3.4	_	m3-2-p-3-4-controls-of-critical-steps-and-intermediates	アステラス製薬株式会社	_	アステラス製薬株式会社	_	_	評価資料

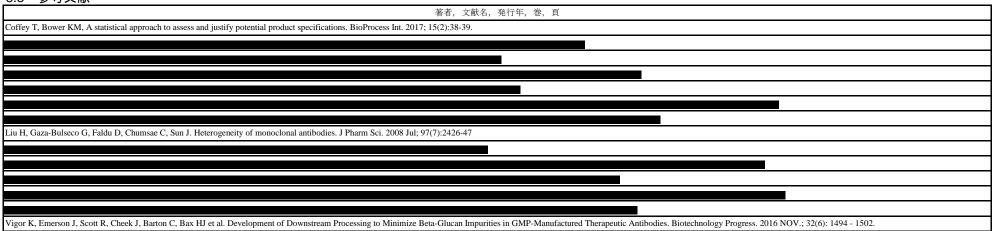
3.2.P.3.5	_	m3-2-p-3-5-process-validation-and-or-evaluation	アステラス製薬株式会社	_	アステラス製薬株式会社	_	_	評価資料
3.2.P.4.1	_	m3-2-p-4-1-specifications	アステラス製薬株式会社	_	アステラス製薬株式会社	_	_	参考資料
3.2.P.4.2	_	m3-2-p-4-2-analytical-procedures	アステラス製薬株式会社	_	アステラス製薬株式会社	_	_	参考資料
3.2.P.4.3	_	m3-2-p-4-3-validation-of-analytical-procedures	アステラス製薬株式会社	_	アステラス製薬株式会社	_	_	参考資料
3.2.P.4.4	_	m3-2-p-4-4-justification-of-specifications	アステラス製薬株式会社	_	アステラス製薬株式会社	_	_	参考資料
3.2.P.4.5	_	m3-2-p-4-5-excipients-of-human-or-animal-origin	アステラス製薬株式会社	_	アステラス製薬株式会社	_	_	参考資料
3.2.P.4.6	_	m3-2-p-4-6-novel-excipients	アステラス製薬株式会社	_	アステラス製薬株式会社	_	_	参考資料
3.2.P.5.1	_	m3-2-p-5-1-specifications	アステラス製薬株式会社	_	アステラス製薬株式会社	_	_	評価資料
3.2.P.5.2	_	m3-2-p-5-2-analytical-procedures	アステラス製薬株式会社	_	アステラス製薬株式会社	_	_	評価資料
3.2.P.5.3	_	m3-2-p-5-3-validation-of-analytical-procedures	アステラス製薬株式会社	_	アステラス製薬株式会社	_	_	評価資料
3.2.P.5.4	_	m3-2-p-5-4-batch-analyses	アステラス製薬株式会社	_	アステラス製薬株式会社	_	_	評価資料
3.2.P.5.5	_	m3-2-p-5-5-characterisation-of-impurities	アステラス製薬株式会社	_	アステラス製薬株式会社	_	_	参考資料
3.2.P.5.6	_	m3-2-p-5-6-justification-of-specifications	アステラス製薬株式会社	_	アステラス製薬株式会社	_	_	評価資料
3.2.P.6	_	m3-2-p-6-reference-standards-or-materials	アステラス製薬株式会社	_	アステラス製薬株式会社	_	_	参考資料
3.2.P.7	_	m3-2-p-7-container-closure-system	アステラス製薬株式会社	_	アステラス製薬株式会社	_	_	評価資料
3.2.P.8.1	_	m3-2-p-8-1-stability-summary-and-conclusion	アステラス製薬株式会社	_	アステラス製薬株式会社	_	_	評価資料
3.2.P.8.2	_	m3-2-p-8-2-post-approval-stability-protocol-and-stability- commitment	アステラス製薬株式会社	_	アステラス製薬株式会社	_	_	参考資料
3.2.P.8.3	_	m3-2-p-8-3-stability-data	アステラス製薬株式会社	_	アステラス製薬株式会社	_	_	評価資料
3.2.P.8.3.1	_	3.2.P.8.3-1 Overview of Stability Data	アステラス製薬株式会社	_	アステラス製薬株式会社	_	_	評価資料
3.2.P.8.3.2	_	3.2.P.8.3-2 pre-PPQ1 (9K009)	アステラス製薬株式会社	_	アステラス製薬株式会社	_	_	評価資料
3.2.P.8.3.3	_	3.2.P.8.3-3 pre-PPQ2 (0A010)	アステラス製薬株式会社	_	アステラス製薬株式会社	_	_	評価資料
3.2.P.8.3.4	_	3.2.P.8.3-4 pre-PPQ3 (0C005)	アステラス製薬株式会社	_	アステラス製薬株式会社	_	_	評価資料
3.2.P.8.3.5	_	3.2.P.8.3-5 PPQ1 (2E006)	アステラス製薬株式会社	_	アステラス製薬株式会社	_	_	評価資料
3.2.P.8.3.6	_	3.2.P.8.3-6 PPQ2 (2E007)	アステラス製薬株式会社	_	アステラス製薬株式会社	_	_	評価資料
3.2.P.8.3.7	_	3.2.P.8.3-7 PPQ3 (2F008)	アステラス製薬株式会社	_	アステラス製薬株式会社	_	_	評価資料
3.2.P.8.3.8	_	3.2.P.8.3-8 PPQ1	アステラス製薬株式会社	_	アステラス製薬株式会社	_	_	評価資料
3.2.P.8.3.9	-	3.2.P.8.3-9 PPQ2	アステラス製薬株式会社	_	アステラス製薬株式会社	-	_	評価資料
3.2.P.8.3.10	_	3.2.P.8.3-10 PPQ3	アステラス製薬株式会社	_	アステラス製薬株式会社	_	_	評価資料

3.2.A その他

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌	評価資料・参 考資料の別
3.2.A.1		m3-2-a-1-facilities-and-equipment	アステラス製薬株式会社	_	アステラス製薬株式会社	_	1	参考資料
3.2.A.2		m3-2-a-2-adventitious-agents-safety-evaluation	アステラス製薬株式会社	_	アステラス製薬株式会社	_	1	評価資料
3.2.A.3	_	m3-2-a-3-excipients	アステラス製薬株式会社	-	アステラス製薬株式会社	_	_	評価資料

3.2.R 各極の要求資料 該当なし

3.3 参考文献



第4部 非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌	評価資料・参 考資料の別
4.2.1.1-1	GP_P0078	Preclinical characterization of IMAB362 for the treatment of gastric carcinoma		20 年月	Ganymed Pharmaceuticals AG	海外	_	評価資料
4.2.1.1-2	8951-PH-0002	Epitope analysis study of zolbetuximab		20 年 月~ 20 年 月		国内	_	評価資料
4.2.1.1-3	GP_P0137	Selection of relevant species for non-clinical testing of IMAB362		20 年月	Ganymed Pharmaceuticals AG	海外	_	評価資料
4.2.1.1-4	_	Anti-tumor efficacy of IMAB362 alone and combined with chemotherapy using the immunocompetent CLS103~Cldn18.2 mouse tumor model		20 年~ 20 年月	Ganymed Pharmaceuticals AG	海外	_	評価資料
4.2.1.1-5	8951-PH-0001	Antitumor effect of zolbetuximab in combination with chemotherapeutic agents in syngeneic immune-competent mice		20 年 月~ 20 年 月	Astellas Pharma Inc.	国内	_	評価資料

4.2.1.2 副次的薬理試験 該当なし

4.2.1.3 安全性薬理試験

CTD	No. 報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌	評価資料・参 考資料の別
4.2.1	3-1 22508	Neuropharmacological screening of NMRI mice according to Irwin following intravenous administration of claudiximab		20■年月~ 20■年月		海外	-	評価資料

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験 該当なし

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌	評価資料・参 考資料の別
4.2.2.1-1	G08-011	Qualification of an Enzyme Linked Immunosorbent Assay for the Detection of a therapeutic antibody in murine serum specimen (IMAB362 Pharmacokinetics)		20■年月~ 20■年月		海外	_	評価資料
4.2.2.1-2	08-001	Qualification of Claudiximab (IMAB362) FQI		20■年月~ 20■年月	Ganymed Pharmaceuticals AG	海外	_	参考資料
4.2.2.1-3	8951-ME-5001	Analytical Method Validation for Determination of IMAB362 Concentration in Mouse Serum by Electrochemiluminescence Immunoassay		20 年月~ 20 年月		国内	-	評価資料
4.2.2.1-4	8951-ME-5005	Analytical Method Validation for Determination of IMAB362 Concentration in Ferret Serum by Electrochemiluminescence Immunoassay		20■年月~ 20■年月		国内	_	評価資料
4.2.2.1-5	8951-ME-5003	Analytical Method Validation for Determination of IMAB362 Concentration in Cynomolgus Monkey Serum by Electrochemiluminescence Immunoassay		20■年月~ 20■年7月		国内	-	評価資料
4.2.2.1-6	G08-017	Qualification of an Enzyme Linked Immunosorbent Assay for the Detection of Anti Drug Antibodies to IMAB362 in murine serum specimen (IMAB362 ADA ELISA)		20■年月~ 20■年月		海外	-	評価資料
4.2.2.1-7	G08-002	Qualification of an Enzyme Linked Immunosorbent Assay for the Detection of Anti Drug Antibodies to Claudiximab (Claudiximab ADA ELISA)		20■年月~ 20■年月		海外	_	評価資料
4.2.2.1-8	8951-ME-5002	Analytical Method Validation for Detection of Anti-IMAB362 Antibody in Mouse Serum by Electrochemiluminescence Immunoassay		20■年月~ 20■年月		国内	_	評価資料
4.2.2.1-9	8951-ME-5004	Analytical Method Validation for Detection of Anti-IMAB362 Antibody in Cynomolgus Monkey Serum by Electrochemiluminescence Immunoassay		20■年月~ 20■年月		国内	-	評価資料

4.2.2.2 吸収

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌	評価資料・参 考資料の別
4.2.2.2-1	8951-ME-0004	Pharmacokinetics of two IMAB362 drug substances after a single intravenous administration in cynomologus monkeys		20■年月~		国内	_	評価資料

4.2.2.3 分布 該当なし

4.2.2.4 代謝該当なし

4.2.2.5 排泄 該当なし

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用該当なし

4.2.2.7 その他の薬物動態試験 該当なし

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌	評価資料・参 考資料の別
4.2.3.1-1	GP_P0125	Single dose toxicity study of IMAB362 by single intravenous administration to NMRI mice		20 年 月~ 20 年 月	Ganymed Pharmaceuticals AG	海外	_	参考資料
4.2.3.1-2	GP_P0117	Single dose toxicity study 2 of IMAB362 compared to the reference rituximab by single intravenous administration to NMRI mice		20■年月~ 20■年月	Ganymed Pharmaceuticals AG	海外	_	参考資料
4.2.3.1-3	22336	Dose-range-finding-study of claudiximab by repeated intravenous administration to cynomolgus monkeys		20 年 月~		海外	_	参考資料

4.2.3.2 反復投与毒性試験

1.2.0.2		-1-3/						
CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌	評価資料・参 考資料の別
4.2.3.2-1	GP_P0106	28-day toxicity study of IMAB362 by repeated intravenous administration to NMRI mice		20 年 月~ 20 年 月	Ganymed Pharmaceuticals AG	海外	_	参考資料
4.2.3.2-2	25468	Dose-range-finding study for a 13-week subchronic toxicity study of IMAB362 by repeated intravenous administration to NMRI mice		20 年 月~ 20 年 月		海外	-	参考資料
4.2.3.2-3	25469	13-week subchronic toxicity study of IMAB362 by repeated intravenous administration to NMRI mice		20 年 月~ 20 年 月		海外	_	評価資料
4.2.3.2-4	22337	4-week subchronic toxicity study of iMAB362 by repeated intravenous administration to cynomolgus monkeys		20 年 月~ 20 年 月		海外	_	評価資料
4.2.3.2-5	8951-TX-0001	A single intravenous bolus toxicokinetic study of IMAB362 in cynomolgus monkeys		20 年 月~ 20 年 月		国内	_	評価資料

4.2.3.3 遺伝毒性試験 4.2.3.3.1 In Vitro試験 該当なし

4.2.3.3.2 In Vivo試験 該当なし

4.2.3.4 がん原性試験 4.2.3.4.1 長期がん原性試験 該当なし

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験該当なし

4.2.3.4.3 その他の試験 該当なし

4.2.3.5 生殖発生毒性試験 4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 該当なし

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌	評価資料・参 考資料の別
4.2.3.5.2-1	8951-TX-1001	A preliminary single intravenous bolus toxicokinetic study of IMAB362 in non-pregnant female NMRI mice		20 年 月~ 20 年 月		国内	_	参考資料
4.2.3.5.2-2	8951-TX-1002	Dose-range finding study for effects of IMAB362 on embryo- fetal development by intravenous administration in NMRI mice		20 年 月~ 20 年 月		国内	_	参考資料
4.2.3.5.2-3	8951-TX-0002	Study for effects of IMAB362 on embryo-fetal development by intravenous administration in NMRI mice		20 年 月~ 20 年 月		国内	_	評価資料

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 該当なし

4.2.3.5.4 幼若動物に関する試験 該当なし

4.2.3.6 局所刺激性試験

該当なし

4.2.3.7 その他の毒性試験 4.2.3.7.1 抗原性試験

該当なし

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

該当なし

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

		5/1 (- X)						
CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌	評価資料・参 考資料の別
4.2.3.7.3-1	AB10622	An investigational study on the emetogenic potential of IMAB362 in the ferret		20 年 月~ 20 年 月		海外	_	参考資料
4.2.3.7.3-2	GP_P0118	Analysis of CLDN18 expression in cryopreserved ferret tissues by immunohistochemistry and RT-PCR		20 年 月~ 20 年 月	Ganymed Pharmaceuticals AG	海外	_	参考資料
4.2.3.7.3-3	8951-TX-1003	Dose range finder for single intravenous bolus study of IMAB362 in ferrets		20 年 月~ 20 年 月		国内	_	参考資料
4.2.3.7.3-4	8951-TX-1004	Effects of single intravenous bolus administration of IMAB362 on emesis and gastric mucosa in ferrets		20 年 月~ 20 年7月		国内	_	参考資料
4.2.3.7.3-5	10844	Evaluation of antiemetics effect on zolbetuximab induced-emesis		20 年 月~ 20 年 月		国内	-	参考資料
4.2.3.7.3-6	8951-TX-1005	Evaluation study about antiemetics effect on emesis induced by zolbetuximab in ferrets		20 年 月~ 20 年 月		国内	-	参考資料

4.2.3.7.4 依存性試験 該当なし

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験該当なし

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験 該当なし

4.2.3.7.7 その他の試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌	評価資料・参 考資料の別
4.2.3.7.7-1	(iP POLIO	Immunohistochemical cross-reactivity study of muMAB362 on normal human tissues		20 年 月~ 20 年 月		海外	_	参考資料
4.2.3.7.7-2	GP_P0123	Immunohistochemical cross reactivity study of IMAB362 on selected normal mouse tissues		20 年 月~ 20 年 月		海外	_	参考資料

4.2.3.7.7-3	GP P0121	Immunohistochemical cross-reactivity study of muMAB362 on normal cynomolgus monkey tissues	20 年 月~ 20 年 月		海外	_	参考資料
4.2.3.7.7-4	GP_P0105	Immunohistochemical cross reactivity study of IMAB362 and muMAB362 on normal mouse tissues	20 年 月~ 20 年 月	Ganymed Pharmaceuticals AG	海外	_	参考資料
4.2.3.7.7-5	00319	IMAB362 monoclonal antibody (anti-claudin 18.2): A cross- reactivity study with human tissues selected according to FDA and EMA guidelines	20■年月~ 20■年月		海外	-	評価資料

4.3 参考文献

著者, 文献名, 発行年, 巻, 頁

Amiri M. Janssen F. Kunst AE. The decline in stomach cancer mortality: exploration of future trends in seven European countries. Eur J Epidemiol. 2011;26:23-8.

Baek JH, Park DJ, Kim GY, Cheon J, Kang BW, Cha HJ, et al. Clinical implications of claudin18.2 expression in patients with gastric cancer. Anticancer Res. 2019;39(12):6973-9.

Goineau S, Castagné V. Comparison of three preclinical models for nausea and vomiting assessment. J Pharmacol Toxicol Methods. 2016;82:45-53.

Günzel D, Yu AS. Claudins and the modulation of tight junction permeability. Physiol Rev. 2013;93:525-69.

Hayashi D, Tamura A, Tanaka H, Yamazaki Y, Watanabe S, Suzuki K, et al. Deficiency of claudin-18 causes paracellular H⁺ leakage, up-regulation of interleukin-1β, and atrophic gastritis in mice. Gastroenterology. 2012;142(2):292-304.

Niimi T, Nagashima K, Ward JM, Minoo P, Zimonjic DB, Popescu NC, et al. claudin-18, a novel downstream target gene for the T/EBP/NKX2.1 homeodomain transcription factor, encodes lung- and stomach-specific isoforms through alternative splicing. Mol Cell Biol. 2001;21(21):7380-90.

Percie du Sert N, Andrews PLR. The ferret in nausea and vomiting research: lessons in translation of basic science to the clinic. In: Fox JG and Marini RP, editors. Biology and Diseases of the Ferret, 3rd edition, John Wiley & Sons;2014:735-78.

Rohde C, Yamaguchi R, Mukhina S, Sahin U, Itoh K, Türeci Ö. Comparison of Claudin 18.2 expression in primary tumors and lymph node metastases in Japanese patients with gastric adenocarcinoma. Jpn J Clin Oncol. 2019;49(9):870-6.

Sahin U, Koslowski M, Dhaene K, Usener D, Brandenburg G, Seitz G, et al. Claudin-18 splice variant 2 is a pan-cancer target suitable for therapeutic antibody development. Clin Cancer Res. 2008;14(23):7624-34.

Strong VE, Wu A-W, Selby LV, Gonen M, Hsu M, Song KY, et al. Differences in gastric cancer survival between the U.S. and China. J Surg Oncol. 2015;112(1):31-7.

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021;71:209-49.

Szadvari I, Krizanova O, Babula P. Athymic nude mice as an experimental model for cancer treatment. Physiol Res. 2016;65(Suppl 4):S441-53.

Türeci Ö, Koslowski M, Helftenbein G, Castle J, Rohde C, Dhaene K, et al. Claudin-18 gene structure, regulation, and expression is evolutionary conserved in mammals. Gene. 2011;481:83-92.

Waddell T, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D, et al. Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013;24(Suppl 6):vi57-vi63.

Wang W, Erbe AK, Hank JA, Morris ZS, Sondel PM. NK Cell-Mediated Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity in Cancer Immunotherapy. Front Immunol. 2015;6:368.

第5部 臨床試験報告書

5.2 全臨床試験一覧表

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌		申請電子デ ータの提出 有無
5.2	-	全臨床試験一覧表	-	-	-	ı	ı	評価資料	有

5.3 臨床試験報告書

- 5.3.1 生物薬剤学試験報告書
- 5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書 該当なし
- 5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書 該当なし

5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書 該当なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌	評価資料・参 考資料の別	申請電子デ ータの提出 有無
5.3.1.4-1	G08-030	Validation of a method for the quantification of a therapeutic antibody IMAB362 ELISA – full method validation according to EMEA/CHMP/EWP/192217/2009		20■年月~20■年月		海外	_	評価資料	無
5.3.1.4-2	8951-ME-0001	Validation of an Analytical Method for the Determination of IMAB362 in Human Serum using ECL Immunoassay		20■年月~ 20■年月	Astellas Pharma Europe B.V.	海外	_	評価資料	無
5.3.1.4-3	8951-ME-0007	Analytical Method Validation for Determination of IMAB362 Concentration in Human Serum by Electrochemiluminescence Immunoassay		20 年 月~ 20 年 月		国内	_	評価資料	無
5.3.1.4-4	8951-ME-0005	Validation of an Electrochemiluminescent (ECL) Method for the Quantitation of IMAB362 (ASP8951, Zolbetuximab) in Human Serum		20 年 月~ 20 年 月	_	海外	_	評価資料	無
5.3.1.4-5	G08-006	Qualification of an Enzyme Linked Immunosorbent Assay for the Detection of a therapeutic antibody in human serum specimen (Claudiximab Pharmacokinetics)		20 年 月~ 20 年 月		海外	_	評価資料	無
5.3.1.4-6	8951-ME-0009	Stability Evaluation for ASP8951 (IMAB362) in Human Serum With or Without Concomitant Medications (5-FU, Oxaliplatin, Gemcitabine, Nab-paclitaxel, Pembrolizumab, and Nivolumab)		20■年■月~ 20■年月		国内	_	評価資料	無
5.3.1.4-7	8951-ME-0013	Additional Analytical Method Validation for Determination of IMAB362 Concentration in Human Serum by Electrochemiluminescence Immunoassay		20■年月~ 20■年月		国内	_	評価資料	無
5.3.1.4-8	8951-ME-0014	Partial Validation of an Electrochemiluminescent (ECL) Method for the Quantitation of IMAB362 in Human Serum		20 ■ 年 ■ 月~ 20 ■ 年 ■ 月	-	海外	_	評価資料	無
5.3.1.4-9	G08-005	Qualification of an Enzyme Linked Immunosorbent Assay for the Detection of Anti Drug Antibodies to Claudiximab (Claudiximab ADA ELISA)		20 年 月~ 20 年 月		海外	_	評価資料	無
5.3.1.4-10	G08-020	Qualification of an Enzyme Linked Immunosorbent Assay for the Detection and Confirmation of Anti Drug Antibodies to IMAB362 in human serum specimens [IMAB362 ADA Confirmation Assay]		20 年 月~ 20 年 月		海外	_	評価資料	無
5.3.1.4-11	-B-03-07	Validation Report of an assay for the detection of binding antibodies against the therapeutic antibody IMAB362 in human serum		20 年 月~ 20 年 月		海外	_	評価資料	無
5.3.1.4-12	8951-ME-0008	Analytical Method Validation for Detection of Anti-IMAB362 Antibody in Human Serum by Electrochemiluminescence Immunoassay		20 年月~ 20 年月		国内	_	評価資料	無
5.3.1.4-13	8951-ME-0006	Validation of an ACE Electrochemiluminescence (ECL) Assay for the Detection of Anti-IMAB362 ADAs in Human Serum		20 年 月~ 20 年 月	-	海外	_	評価資料	無

5.3.1.4-14	8951-ME-0011	Cross-Validation of an Electrochemiluminescent (ECL) method for the Quantitation of IMAB362 in Human Serum	20■ 年 月~ 20■ 年 月	 海外	_	評価資料	無
5.3.1.4-15	8951-ME-0012	Cross Validation for Determination of IMAB362 Concentration in Human Serum by Electrochemiluminescence Immunoassay	20 年 月~ 20 年 月	国内		評価資料	無

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書 該当なし

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書該当なし

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書 該当なし

5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書 5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書 該当なし

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌	評価資料・参 考資料の別	申請電子デ ータの提出 有無
5.3.3.2-1	GM-IMAB-001	Clinical first-in-human single-dose escalation study evaluating the safety and tolerability of claudiximab (iMAB-362) in hospitalized patients with advanced gastroesophageal cancer A multi-center, phase I, open-label, i.v. infusion study	GANYMED Pharmaceuticals AG	2009年7月~ 2010年5月	GANYMED Pharmaceuticals AG	海外	_	評価資料	有
5.3.3.2-2	GM-IMAB-001-04	Multicenter, open-label, exploratory phase I pilot study to investigate safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of immunological effects and activity of combining multiple doses of IMAB362 with immunomodulation (zoledronic acid, interleukin-2) in patients with advanced adenocarcinoma of the stomach, the lower esophagus, or the gastroesophageal junction (PILOT)	Ganymed Pharmaceuticals GmbH	2012年10月~ 2014年10月	Ganymed Pharmaceuticals GmbH	海外	J Clin Oncol. 2015;33(su ppl):e1507 9 J Cancer Res Clin Oncol. 2023. doi:10.100 7/s00432- 022-04459.	参考資料	無

5.3.3.2-3	8951-CL-0104	A Phase 1 Open-label Study of Zolbetuximab (IMAB362) in Japanese Subjects with Locally Advanced or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma	アステラス製薬株式会社	2018年6月~ 2020年6月	アステラス製薬株式会社		Cancer Sci. 2022;00:1- 10.	評価資料	有
5.3.3.2-4	8951-CL-0105	A Phase 1 Pharmacokinetic Study of Zolbetuximab (IMAB362) in Chinese Subjects with Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastro-esophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma	Astellas Pharma China Inc.	2019年10月~ 2021年1月	Astellas Pharma China Inc.	海外		参考資料	無

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌	評価資料・参 考資料の別	申請電子デ ータの提出 有無
5.3.3.3-1	8951-PK-0003	Assessment of Ethnic Differences in PK of Zolbetuximab in Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma	アステラス製薬株式会社	2021年8月~ 2021年11月	アステラス製薬株式会社	国内	_	評価資料	有

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書 該当なし

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌		申請電子デ ータの提出 有無
5.3.3.5-1	8951-PK-0005	Population Pharmacokinetic Analysis of Zolbetuximab in Locally Advanced Uresectable or Metastatic Gasteric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma	アステラス製薬株式会社	2022年11月~ 2023年2月	アステラス製薬株式会社	国内		評価資料	有

5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

該当なし

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌	評価資料・参 考資料の別	申請電子デ ータの提出 有無
5.3.4.2-1	8951-PK-0004	Concentration-QTc Interval Modeling and Simulation of Zolbetuximab in Patients with Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma	アステラス製薬株式会社	2021年9月~ 2021年12月	アステラス製薬株式会社	国内	_	評価資料	有
5.3.4.2-2	8951-PK-0006	Exposure-Response Analyses of Zolbetuximab in Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma	アステラス製薬株式会社	2022年11月~ 2023年3月	アステラス製薬株式会社	国内	_	評価資料	有
5.3.4.2-3	8951-PK-0007	Tumor Dynamics Modeling of Zolbetuximab in Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma	アステラス製薬株式会社	2022年11月~ 2023年3月	アステラス製薬株式会社	国内	_	評価資料	有

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌	評価資料・参 考資料の別	申請電子デ ータの提出 有無
5.3.5.1-1	8951-CL-0301	A Phase 3, Global, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Efficacy Study of Zolbetuximab (IMAB362) Plus mFOLFOX6 Compared with Placebo Plus mFOLFOX6 as First-line Treatment of Subjects with Claudin (CLDN) 18.2-Positive, HER2-Negative, Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma	Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD)	実施中	Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD)	国内・海外	Lancet. 2023;doi: 10.1016/S 0140- 6736(23)0 0620-7.	評価資料	有
5.3.5.1-2	8951-CL-0302	A Phase 3, Global, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Efficacy Study of Zolbetuximab (IMAB362) Plus CAPOX Compared with Placebo Plus CAPOX as First-line Treatment of Subjects with Claudin (CLDN) 18.2-Positive, HER2-Negative, Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma	Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD)	実施中	Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD)	国内・海外	_	評価資料	有
5.3.5.1-3	GM-IMAB-001-03	A Randomized Phase II Multicenter, Open-Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of IMAB362 in Combination with the EOX (Epirubicin, Oxaliplatin, Capecitabine) Regimen as First-line Treatment of Patients with CLDN18.2-positive Advanced Adenocarcinomas of the Stomach, the Esophagus or the Gastroesophageal Junction (FAST)	Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD)	2012年7月~ 2019年1月	Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD)	海外	Ann Oncol. 2021;32:6 09-19.	評価資料	有

5.3.5.2 非対照試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌	評価資料・参 考資料の別	申請電子デ ータの提出 有無
5.3.5.2-1	8951-CL-0103	Metastatic or Locally Advanced Unresectable Gastric or	Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD)	実施中	Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD)	海外	_	評価資料	有
5.3.5.2-2	GM-IMAB-001-02	Investigate the Etticacy and Satety of Multiple Doses of	Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD) (CSRのスポンサー記載)	2010年9月~ 2015年8月	Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD) (CSRのスポンサー記載)	海外	Ann Oncol. 2019;30:1 487-95.	評価資料	有

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌	評価資料・参 考資料の別 申請電子デ ータの提出 有無
---------	-------	------	----	------	--------	----------------	-----	---

5.3.5.3-1	_	Integrated Analysis of Efficacy (ISE)	Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD)	-	-	海外	_	評価資料	有
5.3.5.3-2	_	Integrated Analysis of Efficacy (ISE) SAP	Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD)	-	-	海外	_	評価資料	無
5.3.5.3-3	_	Integrated Analysis of Safety (ISS)	Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD)	-	-	海外	_	評価資料	有
5.3.5.3-4	_	Integrated Analysis of Safety (ISS) SAP	Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD)	-	-	海外	_	評価資料	無
5.3.5.3-5	_	Japan Integrated Analysis of Safety (Japan ISS)	Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD)	-	-	海外	_	評価資料	無
5.3.5.3-6	8951-CL-0301	Japan-specific Analysis of CL-0301	Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD)	-	-	海外	_	評価資料	無
5.3.5.3-7	8951-CL-0302	Japan-specific Analysis of CL-0302	Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD)	-	-	海外	-	評価資料	無

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書該当なし

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書 該当なし

5.3.7 患者データー覧表及び症例記録

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌		申請電子デ ータの提出 有無
5.3.7	_	患者データ一覧表及び症例記録	アステラス製薬株式会社	-	-	国内・海外	-	評価資料	有

5.4 参考文献

著者, 文献名, 発行年, 巻, 頁

Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, Chao J, Cooke D, Corvera C et al. Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2022;20:167-192.

Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Niksic M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37513025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. Lancet. 2018;391(10125):1023-75.

American Cancer Society. Stomach cancer early detection, diagnosis and staging. 2021. Accessed 08 December 2022. https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8840.00.pdf

Astellas White Paper. 2021. Claudin-18 isoform expression in gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma

Cancer.Net. Stomach Cancer: Statistics. 2022. Accessed 23 March 2023. https://www.cancer.net/cancer-types/stomach-cancer/statistics

Casamayor M, Morlock R, Maeda H, Ajani J. Targeted literature review of the global burden of gastric cancer. Ecancer. 2018;12:883.

Cocks K, King MT, Velikova G, de Castro G Jr, Martyn St-James M, Fayers PM, et al. Evidence-based guidelines for interpreting change scores for the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. Eur J Cancer. 2012;48:1713-21.

ELOXATIN® (oxaliplatin) (prescribing information). Bridgewater, NJ. Sanofi-Aventis. Mar 2020.

FLUOROURACIL (prescribing information). Irvine, CA. Spectrum Pharmaceuticals, Inc. Jul 2016.

GBD 2017 Stomach Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of stomach cancer in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2017. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5:42-54.

Günzel D, Yu ASL. Claudins and the modulation of tight junction permeability. Physiol Rev. 2013;93(2):525-69.

Janjigian YY, Ajani JA, Moehler M, Garrido M, Gallardo C, Shen L, et al. Nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) or Ipilimumab (IPI) vs chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (CG/GEJC/EAC): CheckMate 649 Study. Ann Oncol. 2021a;32(suppl_5):S1283-346.

Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al. Nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2021b;398:27-40.

Kang YK, Chen LT, Ryu MH, et al. Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet. Oncology. 2022;23:234-247.

国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター,全国がん罹患モニタリング集計 2009-2011年生存率報告. (国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター, 2020) Available from:

https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/index.html

Kubota Y, Kawazoe A, Mishima S, Nakamura Y, Kotani D, Kuboki Y, et al. Comprehensive clinical and molecular characterization of claudin 18.2 expression in advanced gastric or gastroesophageal junction cancer. ESMO Open. 2023;8:100762.

Lee JH, Kim KS, Kim TJ, Hong SP, Song SY, Chung JB, et al. Immunohistochemical analysis of claudin 18 expression in pancreatic cystic tumors. Oncol Rep. 2011;25(4):971-8.

Leucovorin Calcium Injection (prescribing information). Bedford, OH. Bedford Laboratories. Nov 2011.

Li J, Zhang Y, Hu D, Gong T, Xu R, Gao J. Analysis of the expression and genetic alteration of CLDN18 in gastric cancer. Aging. 2020;12(14):14271-84.

Li Y, Feng A, Zheng S, Chen C, Lyu J. Recent estimates and predictions of 5-year survival in patients with gatric cancer; a model-based period analysis. Cancer Control. 2022;29:1-9.

Lordick F, Lorenzen S, Yamada Y, Ilson D. Optimal chemotherapy for advance gastric cancer: is there a global consensus? Gastric Cancer. 2014;17(2):213-25.

Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022;33(10):1005-20.

Matsuda T, Saika K. Cancer burden in Japan based on the latest cancer statistics: need for evidence-based cancer control programs. Ann Cancer Epidemiol. 2018;2:2.

Mitnacht-Kraus R, Kreuzberg M, Utsch M, Sahin U, Türeci Ö. Preclinical characterization of IMAB362 for the treatment of gastric carcinoma. Ann Oncol. 2017; 28(S5):v126 – abstract 378P.

Morgan E, Arnold M, Camargo MC, Gini A, Kunzmann AT, Matsuda T, et al. The current and future incidence and mortality of gastric cancer in 185 countries, 2020-40: A population-based modelling study. EClinicalMedicine. 2022;47:101404.

Mukkamalla SKR, Recio-Boiles A, Babiker HM. Gastric Cancer. [Updated 2022 Jul 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available at https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459142/

National Cancer Center, Korea. Cancer Incidence in Korea 2017. Available at https://ncc.re.kr/main.ncc?uri=english/sub04_Statistics

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Gastric Cancer. Version 2. 2022. Available at: nccn.org.

日本胃癌学会. 胃癌治療ガイドライン第6版. 2021.

Niimi T, Nagashima K, Ward JM, Minoo P, Zimonjic DB, Popescu, et al. Claudin-18, a novel downstream target gene for the T/EBP/NKX2.1 homeodomain transcription factor, encodes lung- and stomach-specific isoforms through alternative splicing. Mol Cell Biol. 2001;21(21):7380-90

Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. Med Care. 2003;41(5):582-92.

OPDIVO (nivolumab) Prescribing Information. Princeton NJ: Bristol-Myers Squibb Company. Feb 2023.

オプジーボ添付文書. 小野薬品工業. 2023年3月.

Pellino A, Brignola S, Riello E, Niero M, Murgioni S, Guido M, et al. Association of CLDN18 protein expression with clinicopathological features and prognosis in advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinomas. J Pers Med 2021;11(11):1095.

Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD. Oesohageal carcinoma. Lancet. 2013;381(9864):400-12.

Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. Gastroenterol Rev. 2019;14(1):26-38.

Sahin U, Koslowski M, Dhaene K, Usener D, Brandenburg G, Seitz G, et al. Claudin-18 splice variant 2 is a pan-cancer target suitable for therapeutic antibody development. Clin Cancer Res. 2008;14(23):7624-34.

Saito T, Matsuda T, Moran D. Claudin 18 isoform expression in gastric adenocarcinoma and pancreatic adenocarcinoma. Ann Oncol. 2021; https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.05.169.

Sloan JA, Cella D, Hays RD. Clinical significance of patient-reported questionnaire data: another step toward consensus. J Clin Epidemiol. 2005;58(12):1217-9.

Sun W, Yan L. Gastric cancer: current and evolving treatment landscape. Chin J Cancer. 2016;35:83.

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021;71:209-49.

Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H, Carrato A, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. NEJM. 2005;352:2696-704.

Wöll S, Schlitter AM, Dhaene K, Roller M, Esposito I, Sahin U, et al. Claudin 18.2 is a target for IMAB362 antibody in pancreatic neoplasms. Int J Cancer. 2014;134:731-9.

ゾルベツキシマブ (遺伝子組換え)

1.12 添付資料一覧

XELODA (capecitabine) (prescribing information). South San Francisco, CA. Genentech. Mar 2015.

Xiao H, Bertwistle D, Khela K, Middleton-Dalby C, Hall J. Patient and caregiver socioeconomic burden of first-line systemic therapy for advanced gastroesophageal adenocarcinoma. Future Oncol. 2022;18(10):1199-210.

Zeng H, Chen W, Zheng R, Zhang S, Ji JS, Zou X, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries. Lancet Glob Health. 2018;6(5):e555-e567.