目次

2.5 臨床に関する概括評価 6
2.5.1 製品開発の根拠 6
2.5.1.1 薬理学的分類 6
2.5.1.2 予定される適応症 6
2.5.1.3 科学的背景の概要 6
2.5.1.3.1 胃癌 6
2.5.1.3.2 CLDN18.2 8
2.5.1.3.3 ゾルベツキシマブ 9
2.5.1.4 臨床開発プログラムの概要 9
2.5.1.4.1 海外第 2 相試験（FAST）［GM-IMAB-001-03］ 9
2.5.1.4.2 コンパニオン診断機器の開発 13
2.5.1.4.3 国際共同第 3 相試験（SPOTLIGHT）［CL-0301］及び国際共同第 3 相試験（GLOW）［CL-0302］ 14
2.5.1.5 規制ガイダンス及び助言 15
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 17
2.5.2.1 剤形変更 17
2.5.2.2 製造変更 17
2.5.2.3 生体試料中薬物濃度の測定法 17
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 17
2.5.3.1 薬物動態 18
2.5.3.1.1 吸収 18
2.5.3.1.2 分布 18
2.5.3.1.3 代謝 18
2.5.3.1.4 消失 18
2.5.3.1.5 内因性要因及び外因性要因 18
2.5.3.1.6 第 3 相試験の用量設定根拠 19
2.5.3.1.7 有効性及び安全性の曝露反応 19
2.5.3.1.8 代替レジメンに対する評価 20
2.5.3.2 免疫原性 21

2.5.3.3 濃度-QTc 間隔評価 21
2.5.4 有効性の概括評価 21
2.5.4.1 患者集団の特性（CL-0301 試験及び CL-0302 試験） 21
2.5.4.1.1 CLDN18.2 発現状態 21
2.5.4.1.2 人口統計学的特性及びベースライン特性 22
2.5.4.2 重要な統計学的検討 23
2.5.4.3 有効性の結果 23
2.5.4.3.1 試験間の類似点及び相違点 30
2.5.4.3.2 用量反応関係 30
2.5.4.3.3 サブグループ及び特別な集団における有効性 31
2.5.4.3.4 長期的な有効性 34
2.5.4.3.5 有効性の概要及び結論 34
2.5.5 安全性の概括評価 35
2.5.5.1 薬理学的分類に基づく副作用の特徴 35
2.5.5.2 特定の有害事象のモニタリング法 36
2.5.5.3 重要な安全性に関する非臨床情報及び製品品質情報 36
2.5.5.4 安全性解析対象集団及び曝露状況 37
2.5.5.4.1 曝露状況 37
2.5.5.5 対象集団全体における安全性の結果 38
2.5.5.5.1 副作用 38
2.5.5.5.2 有害事象 38
2.5.5.5.3 注目すべき有害事象 49
2.5.5.6 日本人集団における安全性 55
2.5.5.6.1 曝露状況 55
2.5.5.6.2 有害事象 56
2.5.5.6.3 注目すべき有害事象 67
2.5.5.6.4 結論：日本人を対象としたサブグループ解析 75
2.5.5.7 長期的な安全性 75
2.5.5.8 有害事象の予防，軽減又は管理法 76
2.5.5.9 過量投与，依存性，リバウンド及び乱用 78
2.5.5.10 世界における市販後の使用経験 78

2.5.5.11　肝機能検査値欠測による影響 78
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 79
2.5.6.1　治療の背景 79
2.5.6.2　ベネフィット 79
2.5.6.3　リスク 80
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 81
2.5.7　参考文献 85

表

表 2.5- 1　CLDN18.2 染色が確認された腫瘍細胞の割合が 70%以上の患者における PFS（IRC）及び OS – FAS（GM-IMAB-001-03 試験） 12
表 2.5- 2　CL-0301 試験及び CL-0302 試験での地域別の CLDN18.2 陽性割合 22
表 2.5- 3　CL-0301 試験，CL-0302 試験，及び有効性の統合解析での有効性の概要 - FAS 27
表 2.5- 4　CL-0301 試験及び CL-0302 試験の有害事象の概要（安全性解析対象集団） 41
表 2.5- 5　CL-0301 試験及び CL-0302 試験でよくみられた（いずれかの投与群で発現割合が 10%以上）SOC 及び PT 別の有害事象（安全性解析対象集団） 44
表 2.5- 6　CL-0301 試験及び CL-0302 試験の日本人集団での有害事象の概要（安全性解析対象集団） 58
表 2.5- 7　CL-0301 試験及び CL-0302 試験の日本人集団でよくみられた（いずれかの投与群での患者の 10%以上に発現）SOC 及び PT 別の有害事象（安全性解析対象集団） 61
表 2.5- 8　過敏症反応及び IRR のガイドライン 77
表 2.5- 9　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又は GEJ 腺癌患者に対する 1 次治療としてのゾルベツキシマブとフッ化ピリミジン系及びプラチナ系の化学療法との併用のベネフィット・リスク評価 83

略語及び用語の一覧

略語及び用語	定義
5-FU	フルオロウラシル
5-HT3	5-ヒドロキシトリプタミン 3
ADA	抗薬物抗体
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC	濃度-時間曲線下面積
CAPOX	カペシタビン及びオキサリプラチンの併用レジメン
C_{ave}	投与期間の平均濃度
CI	信頼区間
CLDN	クローディン
CLDN18.1	クローディン 18.1
CLDN18.2	クローディン 18.2
C_{max}	最高濃度
CPS	combined positive score
C_{trough}	反復投与での投与直前の濃度
DCR	病勢コントロール率
DOR	奏効期間
dQTcF	Fridericia 式に従って心拍数で補正したベースライン補正 QT 間隔
ECLIA	電気化学発光免疫測定
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ELISA	酵素免疫測定法
EORTC	欧州がん研究治療機関
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
ESMO	欧州臨床腫瘍学会
FAS	最大の解析対象集団
GEJ	食道胃接合部
GHS/QoL	全般的健康状態／生活の質
GMP	医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準
GTEx	Genotype-Tissue Expression project
HER2	ヒト上皮増殖因子受容体 2 型
HR	ハザード比
HRQoL	健康関連の生活の質
IgG1	免疫グロブリン G サブクラス 1
IHC	免疫組織化学
IRC	独立評価委員会
IRR	注入に伴う反応
ISE	有効性の併合した要約
ISS	安全性の併合した要約
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
MMRd	ミスマッチ修復欠損
MoA	作用機序
NCCN	全米総合がん情報ネットワーク
NCI-CTCAE	米国国立がん研究所-有害事象共通用語規準
NE	推定不能

略語及び用語	定義
OG25-Pain	Oesophago-Gastric Questionnaire on Abdominal Pain and Discomfort
ORR	客観的奏効率
OS	全生存期間
PD-1	プログラム細胞死 1
PD-L1	プログラム細胞死リガンド 1
PF	身体機能
PFS	無増悪生存期間
PR	部分奏効
PT	基本語
Q2W	2 週間に 1 回
Q2WBSA	2 週間に 1 回（体表面積補正レジメン）
Q3W	3 週間に 1 回
Q3WBSA	3 週間に 1 回（体表面積補正レジメン）
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire - Core Questionnaire
QLQ-OG25	Quality of Life Questionnaire - Oesophago-Gastric Module
QTc	心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	Fridericia 式に従って心拍数で補正した QT 間隔
SAF	安全性解析対象集団
STAD	Stomach Adenocarcinoma Database
$t_{1/2}$	消失半減期
TCGA	The Cancer Genome Atlas
TEAE	治療下で発現した有害事象
TTCD	悪化が確認されるまでの期間

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　薬理学的分類

ゾルベツキシマブ（遺伝子組換え）は，タイトジャンクション分子であるクローディン（CLDN）18.2 を標的とするキメラ型（マウス／ヒト型）免疫グロブリン G サブクラス 1（IgG1）モノクローナル抗体である。CLDN18.2 は，上皮及び内皮におけるタイトジャンクションの形成に関与する構造的に近い 20 種類超のタンパク質からなる CLDN ファミリーに属する CLDN18 のアイソフォームである［Niimi et al, 2001］。CLDN18.2 は，組織特異性の高い細胞表面分子であり，ヒトの多くの癌に加えて正常な胃組織にも発現している。ゾルベツキシマブは，組換え DNA 技術及び遺伝子合成を利用して，CLDN18.2 特異的マウスハイブリドーマクローンから得られたマウス可変領域をヒト抗体 κ 軽鎖及び IgG1 重鎖定常領域に結合させて作製した。

2.5.1.2　予定される適応症

ゾルベツキシマブは，フッ化ピリミジン系及びプラチナ系化学療法との併用療法として，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）腺癌に対する治療薬として開発中である。コンパニオン診断薬の詳細は，2.5.1.4.2 コンパニオン診断機器の開発を参照のこと。

2.5.1.3　科学的背景の概要

2.5.1.3.1　胃癌

胃癌は世界で 5 番目に多い癌で，癌死亡原因の第 4 位を占める［Morgan et al, 2022; Sung et al, 2021］。2020 年の世界での胃癌の新規診断患者数は 110 万人，胃癌による死亡者数は約 77 万人と推定されている［Morgan et al, 2022］。男性の胃癌の罹患率及び死亡率は，女性の約 2 倍である。東アジア（主に中国）は，世界の胃癌患者数の約 60%，胃癌による死亡者数の約 57%を占める［Morgan et al, 2022］。

全世界で胃癌の 5 年生存率（全ての病期を含む）は，病期を問わず約 20%～40%である。胃癌の罹患率と死亡率はおおむね直接相関するが，特記すべき例外として，日本及び韓国では胃癌を早期発見する検診プログラムが実施されているため，5 年生存率が 60%超と高い［Morgan et al, 2022; GBD 2017 Stomach Cancer Collaborators, 2020; Matsuda & Saika, 2018］。

欧州での胃癌患者の 5 年生存率（全ての病期を含む）は 26%である［Rawla & Barsouk, 2019］。中国人のがんレジストリーデータによると，胃癌患者の 5 年生存率は 35%～36%と推定されている［Zeng et al, 2018; Allemani et al, 2018］。米国での胃癌患者の 5 年生存率は，この 10 年で 38.3%（2007～2011 年）から 42.9%（2017～2021 年）に僅かに上昇した［Li et al, 2022］。

米国では，大部分の患者で診断時に進行胃癌の症状が認められる［Mukkamalla et al, 2022; American Cancer Society, 2021］。さらには，転移性胃癌患者の生存率は著しく低く，5 年生存率は

6%と推定される［Cancer.Net, 2022; American Cancer Society, 2021］。日本人のがんレジストリーデータによると，転移性胃癌と診断された患者の 5 年生存率は約 6.6%である［国立がん研究センター，2020］。また，韓国の国立がんセンターのデータによると，転移性胃癌と診断された患者の 5 年生存率は 5.6%である［National Cancer Center, Korea, 2017］。世界的には，後述のニボルマブ（遺伝子組換え）の臨床試験である CheckMate 649 試験の全登録例のデータから，HER2 陰性の局所進行性切除不能又は転移性の胃癌又は GEJ 癌患者に対して各国で現在利用可能な標準化学療法を施行した場合の全生存期間（OS）の中央値は 1 年に満たないと推定される［Janjigian et al, 2021b; Sun & Yan, 2016］。

局所進行性切除不能又は転移性の胃腺癌及び GEJ 腺癌に対する治療には，依然として重大なアンメット・メディカル・ニーズが存在する。胃腺癌／GEJ 腺癌の遺伝学的な複雑性及び不均一性のため，この治療領域の進歩は僅かである。このため，医薬品開発においては，バイオマーカーを使用して患者を選択し治療を行うプレシジョン・メディシン（個別化医療）が求められる［Lordick et al, 2014］。

局所進行性切除不能又は転移性の胃腺癌／GEJ 腺癌に対して現在推奨されている 1 次治療には，フッ化ピリミジン系及びプラチナ系の化学療法と HER2 発現状態及びプログラム細胞死リガンド 1（PD-L1）combined positive score（CPS）に応じた標的治療との併用療法がある［Ajani et al, 2022; Lordick et al, 2022］。

- 局所進行性又は転移性の胃腺癌／GEJ 腺癌患者の約 20%は HER2 の過剰発現が認められ，その治療選択肢は，化学療法とトラスツズマブの併用療法である。
- 局所進行性又は転移性の胃腺癌／GEJ 腺癌患者の 80%は HER2 陰性であり，その治療選択肢は，化学療法の単独療法又は PD-L1 CPS に応じたニボルマブとの併用療法である。

胃癌に対する各種併用化学療法レジメンで大きなベネフィットが得られないことから，モノクローナル抗体などの他の薬剤の使用に関する研究が盛んになった。プログラム細胞死 1（PD-1）阻害剤であるニボルマブ（OPDIVO）は，2021 年に EMA 及び FDA によって，HER2 陰性の進行性又は転移性の胃腺癌，GEJ 腺癌又は食道腺癌患者に対する 1 次治療として，フッ化ピリミジン系及びプラチナ系の化学療法との併用療法が承認された［OPDIVO prescribing information, Feb 2023］。この承認は，CheckMate 649 試験において全患者の OS の中央値がニボルマブ ＋ 化学療法群で 13.8 カ月，化学療法単独群で 11.6 カ月であったデータに基づくものであり，この臨床的有効性は，主要解析から更に 12 カ月間の追跡調査でも持続していた［OPDIVO prescribing information, Feb 2023; Janjigian et al, 2021a; Janjigian et al, 2021b］。ニボルマブは日本でも 2021 年に承認され，HER2 陰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 1 次治療として使用される。この承認は，CheckMate 649 試験の結果と，日本，韓国及び台湾で実施された ATTRACTION-4 試験の結果に基づくものであった［Kang et al, 2022］。

米国及び日本では，胃腺癌，GEJ 腺癌，及び食道腺癌患者に対するフッ化ピリミジン系及びプラチナ系の化学療法とニボルマブの併用投与の適応に，CPS の特定のカットオフ値による制限は

ない［OPDIVO prescribing information, Feb 2023；オプジーボ添付文書，2023 年 3 月］。欧州では，ニボルマブは PD-L1 CPS が 5 以上の患者にのみ承認されている。PD-L1 CPS が 5 以上の患者では，化学療法にニボルマブを上乗せすると，化学療法単独群と比較して OS の中央値（14.4 カ月対 11.1 カ月，ハザード比［HR］ = 0.71; P < 0.0001）及び無増悪生存期間（PFS）の中央値（7.7 カ月対 6.1 カ月，HR = 0.68; P < 0.0001）が有意に改善した［OPDIVO prescribing information, Feb 2023; Janjigian et al, 2021b］。一方，PD-L1 CPS が 5 未満の患者では，化学療法にニボルマブを上乗せしても，生存期間は化学療法単独群と同程度であり，OS の中央値はニボルマブ ＋ 化学療法群で 12.4 カ月，化学療法単独群では 12.3 カ月（HR = 0.94, 95%信頼区間［CI］: 0.78, 1.13）であった。PD-L1 CPS が 5 未満の患者の PFS の中央値はニボルマブ ＋ 化学療法群で 7.5 カ月，化学療法単独群では 8.2 カ月であった（HR = 0.93, 95% CI: 0.76, 1.12）［Janjigian et al, 2021b; Janjigian et al, 2021a］。米国及び欧州の癌診療ガイドラインでは，HER2 陰性，CPS が 5 以上の PD-L1 陽性の胃癌患者に対する望ましい 1 次治療の選択肢（カテゴリー1）として，フッ化ピリミジン系及びオキサリプラチンを含む化学療法とニボルマブとの併用療法が推奨されている［全米総合がん情報ネットワーク［NCCN］, 2022; Lordick et al, 2022］。さらに，日本では，ニボルマブの適応に CPS の特定のカットオフ値による制限はないが，診療ガイドラインでは CPS が 5 未満の胃癌患者に対して化学療法単独の選択肢も含めることが推奨されている［日本胃癌学会, 2021］。

2.5.1.3.2 CLDN18.2

CLDN18.2 は，4 つの膜貫通ドメインと 2 つの短い細胞外ループを持つ 27.7 kDa のタンパク質であり，上皮及び内皮におけるタイトジャンクションの形成に関与する構造的に近い 20 種類超のタンパク質からなる CLDN ファミリーに属する［Günzel & Yu, 2013; Sahin et al, 2008; Niimi et al, 2001］。タイトジャンクションは，隣り合う細胞を密に接着することで物質の通過を制御するバリアを形成し，細胞間のイオン透過を制御するのに不可欠である。CLDN18 には主に 2 つのスプライスバリアントがあり，1 つは主に肺に発現しており（CLDN18.1），もう 1 つは主に胃に発現している（CLDN18.2）。CLDN18.2 は細胞特異的な分化抗原で，胃腺の胃小窩及び基底部領域にある分化した胃粘膜細胞に発現し，その他のヒト正常細胞では転写レベルでもタンパク質としても検出されない。CLDN18.2 は，胃腺癌や膵腺癌を含めたヒトの多くの癌に発現している［Lee et al, 2011］。CLDN18.2 は，胃癌，GEJ 癌及び膵癌において，CLDN18 の主要なアイソフォームである［Wöll et al, 2014; Niimi et al, 2001］。CLDN18.2 の発現は胃上皮の悪性形質転換時も保持され，原発性胃腺癌の約 80%に存在する［Sahin et al, 2008］。CLDN18.2 の発現は，びまん性胃腺癌及び腸型胃腺癌で検出されている［Sahin et al, 2008］。また CLDN18.2 は，胃腺癌のリンパ節転移，並びに胆管，肺及び卵巣（Krukenberg 腫瘍）などの遠隔転移にも発現している。

進行性の胃腺癌及び GEJ 腺癌の 350 検体を用いて CLDN18 タンパク質の発現と臨床病理学的特徴及び予後との関連性を評価した最近の試験において，CLDN18.2 陽性及び陰性腫瘍において同様の発現パターンがその他の治療選択のためのバイオマーカー（HER2，PD-L1［CPS ≥ 1 及び CPS ≥ 5］及びミスマッチ修復欠損［MMRd］）で確認されたことから，CLDN18.2 の発現とこれ

らのバイオマーカーの発現はお互いに関係していないことが示唆された［Pellino et al, 2021］。また，本試験において，胃癌又は GEJ 癌患者の CLDN18 の発現は OS と相関しなかった。この知見は別の試験でも確認された［Kubota et al, 2023］。

2.5.1.3.3　ゾルベツキシマブ

ゾルベツキシマブは，CLDN18.2 を標的とする遺伝子組換え高純度キメラ型（マウス／ヒト型 IgG1）モノクローナル抗体である。ゾルベツキシマブは，高い親和性と特異性をもって CLDN18.2 の細胞外ドメイン 1 を認識する。ゾルベツキシマブは，CLDN18.2 とアミノ酸配列の相同性が非常に高い CLDN18.1 や他の CLDN ファミリーメンバーのいずれにも結合しない。

ゾルベツキシマブは，in vitro で CLDN18.2 発現ヒト胃腺癌細胞株を効果的に溶解した。ゾルベツキシマブが標的分子と結合することにより，抗体依存性細胞傷害及び補体依存性細胞傷害が惹起され，細胞が溶解される。CLDN18.2 陽性腺癌細胞担癌マウスにゾルベツキシマブを単剤投与又は化学療法と併用投与したところ，腫瘍増殖が抑制された［Mitnacht-Kraus et al, 2017; 2.4.2.1.4 抗腫瘍効果］。

本申請で提示する臨床データパッケージは，CLDN18.2 陽性，HER2 陰性の胃癌／GEJ 癌に対するアンメット・メディカル・ニーズを満たすゾルベツキシマブの役割を裏付ける頑健なエビデンスを提示するものである。

2.5.1.4　臨床開発プログラムの概要

ゾルベツキシマブの早期臨床開発は Ganymed Pharmaceuticals（マインツ市，ドイツ）（以下，Ganymed 社）により実施され，2016 年 12 月に申請者は Ganymed 社を買収した。ゾルベツキシマブの臨床開発プログラムについては，［モジュール 5.2］に要約する。ゾルベツキシマブの臨床試験に組み入れた全患者について，CLDN18.2 の発現状態を免疫組織化学的に判定した。CLDN18.2 発現が所定の陽性閾値以上の患者のみを治療対象とする enrichment design を，複数の試験で採用した。

2.5.1.4.1　海外第 2 相試験（FAST）［GM-IMAB-001-03］

海外第 2 相試験（FAST）［GM-IMAB-001-03］（以下，GM-IMAB-001-03 試験）は，ランダム化，非盲検，第 2 相，proof-of-concept 試験であり，CLDN18.2 陽性の進行性胃腺癌／GEJ 腺癌／食道腺癌患者を対象に，ゾルベツキシマブと 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）の併用療法の 1 次治療としての有効性及び安全性を評価した［2.7.3.2.3.2 GM-IMAB-001-03 試験］。

Proof-of-concept 試験である GM-IMAB-001-03 試験の組み入れの適格性は，分析的にバリデートされ，欧州において CE マークを取得している自動化されていない免疫組織化学（IHC）コンパニオン診断薬である CLAUDETECT 18.2 を使用して判定した。選択基準の 1 つは，40%以上の腫瘍細胞の細胞膜に 2+又は 3+（中程度～強度）の CLDN18.2 染色が確認されることと定義した。事前に規定した解析には，CLDN18.2 レベル（患者の腫瘍検体で，細胞膜に CLDN18.2 の免

疫組織化学染色が確認されている腫瘍細胞の割合が 70%未満又は 70%以上）に基づいた感度分析及びサブグループ解析を含めた。さらに，GM-IMAB-001-03 試験のランダム化の際に，カットオフ値を 70%として CLDN18.2 レベルに基づいて患者を層別化した。

3 つの投与群（最大の解析対象集団［FAS］）の 1 つに患者を最終的に 1:1:1 の比でランダム化した（開始後に試験を拡大し，探索的な第 3 群［Arm 3］を追加し，ゾルベツキシマブのより高用量［各サイクル 1000 mg/m^2］を検討した）。

- Arm 1：EOX 単独 3 週間に 1 回（Q3W）（84 例）
- Arm 2：ゾルベツキシマブ 800 mg/m^2（負荷用量）／600 mg/m^2（以後の各サイクル） + EOX Q3W（77 例）
- Arm 3：ゾルベツキシマブ 1000 mg/m^2 + EOX Q3W（85 例）

CLDN18.2 発現レベル別の有効性（OS 及び PFS）の解析により，ゾルベツキシマブの有効性と CLDN18.2 の発現レベルとの間に相関性が示唆され，CLDN18.2 の発現レベルが高い患者を選択する臨床開発計画につながった。CLDN18.2 の発現レベルに基づくこれらの解析の結果を以下に要約する。

CLDN18.2 発現と臨床成績の相関性

無増悪生存期間

ベースライン時に CLDN18.2 染色が確認された腫瘍細胞の割合が 70%以上の患者では，ゾルベツキシマブ + EOX 群（Arm 2）の PFS の中央値は EOX 単独群（Arm 1）と比較して 3.3 カ月延長し（9.0 カ月対 5.7 カ月），HR は 0.38（95% CI: 0.23, 0.62）であった（表 2.5- 1）。ゾルベツキシマブの高用量（Arm 3）の PFS の中央値は Arm 1 と比較して長いことが示された（6.3 カ月対 5.7 カ月）。Arm 3 の Arm 1 に対する HR は良好であったが，その信頼区間は 1 を含んでいた（HR = 0.68, 95% CI: 0.44, 1.05）。

ベースライン時に CLDN18.2 染色が確認された腫瘍細胞の割合が 70%未満の患者（合計 63 例，Arm 1 は 25 例，Arm 2 は 20 例，Arm 3 は 18 例）では，Arm 2 の PFS の中央値は Arm 1 と同程度であった（4.3 カ月対 4.1 カ月）。Arm 2 の Arm 1 に対する HR は良好であったが，その信頼区間は 1 を含んでいた（HR = 0.71, 95% CI: 0.32, 1.57）。このサブグループにおいて，Arm 3 と Arm 1 を比較したときに，Arm 3 でより良好な効果が認められた。Arm 3 の PFS の中央値は Arm 1 と比較して 3.3 カ月延長し（7.4 カ月対 4.1 カ月），HR は 0.32（95% CI: 0.14, 0.78）であった。

全生存期間

ベースライン時に CLDN18.2 染色が確認された腫瘍細胞の割合が 70%以上の患者では，Arm 2 の OS の中央値は Arm 1 と比較して 7.6 カ月延長し（16.5 カ月対 8.9 カ月），HR は 0.50（95% CI: 0.33, 0.74）であった（表 2.5- 1）。Arm 3 の OS の中央値は Arm 1 と比較して長いことが示された

（9.4 カ月対 8.9 カ月）。Arm 3 の Arm 1 に対する HR は良好であったが，その信頼区間は 1 を含んでいた（HR = 0.82, 95% CI: 0.57, 1.18）。

ベースライン時に CLDN18.2 染色が確認された腫瘍細胞の割合が 70%未満の患者（合計 63 例，Arm 1 は 25 例，Arm 2 は 20 例，Arm 3 は 18 例）では，Arm 2 の OS の中央値は Arm 1 と比較して長いことが示された（8.3 カ月対 7.4 カ月）。Arm 2 の Arm 1 に対する HR は良好であったが，その信頼区間は 1 を含んでいた（HR = 0.78, 95% CI: 0.40, 1.49）。同様に，Arm 3 の OS の中央値は Arm 1 と比較して長いことが示されたが（10.4 カ月対 7.4 カ月），HR は 0.57（95% CI: 0.29, 1.11）であった。

表 2.5- 1　CLDN18.2 染色が確認された腫瘍細胞の割合が 70%以上の患者における PFS（IRC）及び OS － FAS（GM-IMAB-001-03 試験）

Category Parameter/Statistics		PFS CLDN18.2 Staining in ≥ 70% of Cells Arm 1 EOX Alone (n = 59)	PFS CLDN18.2 Staining in ≥ 70% of Cells Arm 2 Zolbetuximab 800/600 mg/m^2 plus EOX (n = 57)	PFS CLDN18.2 Staining in ≥ 70% of Cells Arm 3 Zolbetuximab 1000 mg/m^2 plus EOX (n = 67)	OS CLDN18.2 Staining in ≥ 70% of Cells Arm 1 EOX Alone (n = 59)	OS CLDN18.2 Staining in ≥ 70% of Cells Arm 2 Zolbetuximab 800/600 mg/m^2 plus EOX (n = 57)	OS CLDN18.2 Staining in ≥ 70% of Cells Arm 3 Zolbetuximab 1000 mg/m^2 plus EOX (n = 67)
Censoring summary†, n (%)							
Participants with event		46 (78.0)	31 (54.4)	38 (56.7)	56 (94.9)	47 (82.5)	62 (92.5)
Censored participants		13 (22.0)	26 (45.6)	29 (43.3)	3 (5.1)	10 (17.5)	5 (7.5)
Kaplan-Meier estimates, months							
25th percentile (95% CI)		2.8 (1.7, 4.3)	5.2 (4.2, 7.1)	4.3 (2.8, 5.6)	5.6 (2.4, 7.1)	8.3 (5.7, 10.4)	7.2 (5.3, 7.9)
Median (95% CI)		5.7 (4.3, 7.2)	9.0 (7.1, 12.4)	6.3 (5.5, 8.0)	8.9 (7.1, 11.0)	16.5 (10.4, 22.6)	9.4 (8.3, 12.8)
75th percentile (95% CI)		8.0 (7.2, 9.8)	20.0 (11.6, NA)	9.8 (7.6, 13.9)	13.4 (11.0, 17.4)	30.4 (22.6, 43.0)	16.2 (12.8, 22.7)
PFS or OS rate	12 months	5.1%	39.8%	16.3%	31.8%	61.9%	38.6%
	18 months	2.5%	33.7%	9.8%	10.6%	47.4%	24.7%
	24 months	0.0%	18.4%	9.8%	7.1%	35.9%	13.9%
Treatment Comparison vs EOX Alone							
Hazard ratio (95% CI)‡		NA	0.38 (0.23, 0.62)	0.68 (0.44, 1.05)	NA	0.50 (0.33, 0.74)	0.82 (0.57, 1.18)
Log-rank test P value§			< 0.0005	0.1285		< 0.0005	0.3930
Treatment Comparison vs Zolbetuximab 1000 mg/m^2 plus EOX							
Hazard ratio (95% CI)‡		NA	0.56 (0.34, 0.92)	NA	NA	0.61 (0.41, 0.90)	NA
Log-rank test P value§			0.0365			0.0248	

Data cutoff: 31 Jan 2019.

All participants who were randomized and who received at least 1 dose of any study medication (FAS).

PFS was defined as the time from randomization to the first observation of PD (assessed by IRC) or death from any cause.　OS was defined as the time from randomization to death from any cause or last contact, if alive.

CI: confidence interval; CLDN18.2: claudin-18 splice variant 2; EOX: epirubicin, oxaliplatin and capecitabine; FAS: full analysis set; IRC: independent review committee; NA: not applicable; OS: overall survival; PD: progressive disease; PFS: progression-free survival

† Patients who did not have documented PD or death were censored as of the last tumor evaluation when they were alive and progression-free.

‡ Hazard ratios were based on a Cox proportional hazard model stratified by presence of measurable vs nonmeasurable disease at baseline and by the number of CLDN18.2-stained cells categorized as < 70% vs ≥ 70%.

§ The analyses were performed using 1-sided tests at the 2.5% significance level for comparisons vs Arm 1, and a 2-sided test at the 5% significance level for the comparison of Arm 3 vs Arm 2.
Source: GM-IMAB-001-03 CSR (5.3.5.1-3), End-of-Text Tables 12.3.1.1.1.2 and 12.3.1.5.1.2.

第 2 相試験の GM-IMAB-001-03 試験の結果から，CLDN18.2 染色が確認された腫瘍細胞の割合が 70%以上の患者において，ゾルベツキシマブ 800/600 mg/m^2 投与を EOX と併用することで，PFS 及び OS の両方に対して統計的に有意なベネフィットが示された。この結果を受けて，ゾルベツキシマブ 800/600 mg/m^2 にフッ化ピリミジン系及びプラチナ系の化学療法を併用することでベネフィットが得られる可能性が最も高い集団としてこのサブグループを特定した。この知見を基に，第 3 相試験である国際共同第 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）の対象集団及び用量を決定した。

2.5.1.4.2　コンパニオン診断機器の開発

背景

CLAUDETECT（2.5.1.4.1 海外第 2 相試験（FAST）［GM-IMAB-001-03］で詳述）は手動の IHC アッセイであるが，一般的に，国際共同臨床試験や日常診療での検査に適さない。Ventana Medical Systems（以下，Ventana 社）及び申請者は，医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準（GMP）に準拠して製造される自動化 IHC 検査法である研究用 VENTANA CLDN18 (43-14A) RxDx アッセイ（以下，CLDN18 RxDx）の共同開発に向けて提携した。CLDN18 RxDx は，ゾルベツキシマブの投与に適格な胃腺癌／GEJ 腺癌患者を特定する検査法として，IHC 検査の判定方法及びカットオフ値が規定されたコンパニオン診断法として開発中である。CLDN18 RxDx は，GM-IMAB-001-03 試験で使用した CLAUDETECT と同一の診断用抗体 43-14A を使用している。ゾルベツキシマブのピボタル試験に GM-IMAB-001-03 試験と同様の患者集団が組み入れられることを担保するために，CLDN18 RxDx で同一の診断用抗体を使用することが重要と考えられた。本アッセイの分析データから，この使用目的に関して，本アッセイの特異度及び精度を含む分析性能特性の妥当性が示されている。日本においては，ゾルベツキシマブの製造販売承認申請と並行して，ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社が CLDN18RxDx の製造販売承認申請を実施する。

コンパニオン診断薬のカットオフ値の選択根拠

2.5.1.4.1 海外第 2 相試験（FAST）［GM-IMAB-001-03］に記載したとおり，GM-IMAB-001-03 試験において，ゾルベツキシマブ ＋ 化学療法を受けた CLDN18.2 陽性腫瘍（CLAUDETECT で 70%以上の腫瘍細胞の細胞膜で 2+以上の CLDN18 染色が確認されることと定義）患者で有意なベネフィットが認められた。ゾルベツキシマブの投与を受けた，CLDN18 染色が確認された腫瘍細胞の割合が 70%未満の患者では，有意なベネフィットは認められなかった。以上より，ゾルベツキシマブの投与によりベネフィットが得られる可能性のある患者を特定するカットオフ値として，70%以上を選択した。検査方法を比較した結果，CLAUDETECT で 70%以上の腫瘍細胞の細胞膜で 2+以上の CLDN18 染色が確認されることは，CLDN18 RxDx で 75%以上の腫瘍細胞の細胞膜で中程度～強度の CLDN18 染色が確認されることと同等であることが示された。第 3 相試験の CL-0301 試験及び CL-0302 試験の患者の適格性判定に CLDN18 RxDx を用いた。

対象患者集団のコンパニオン診断薬の選択

43-14A 抗体は CLDN18 タンパク質の保存された C 末端領域を標的とするため，CLDN18.1 と CLDN18.2 の両方のアイソフォームを認識する。複数の試験で胃癌における CLDN18.1 アイソフォームの発現はごく僅かであることが示されている。2 つの大規模な遺伝子発現データベース（The Cancer Genome Atlas［TCGA］及び Genotype-Tissue Expression project［GTEx］）のデータを用いたバイオインフォマティクス解析により，正常な胃組織及び胃癌に発現している主要なアイソフォームは CLDN18.2 であり，CLDN18.1 はほとんど発現していないことが判明した。CLDN18.1 の発現は肺組織に限局していた［Li et al, 2020; Sahin et al, 2008］。申請者が実施した TCGA-Stomach Adenocarcinoma Database（STAD）データベースの 400 を超える症例を対象としたバイオインフォマティクス解析により，前述の解析結果と一致する結果が確認された。すなわち，胃癌における主要なアイソフォームは CLDN18.2 であり，CLDN18.1 はほとんどの症例で検出されず，検出された症例でも僅かに発現しているのみであった。CLDN18.1 の発現レベルが本解析で設定した最小発現閾値を上回る胃癌検体サブセットにおいて，99%（196/198 件）の胃癌検体の CLDN18.2 発現レベルは CLDN18.1 より高く，CLDN18.2 発現レベルの中央値は CLDN18.1 の 90 倍超であった［Li et al, 2020; Saito et al, 2021; Astellas White Paper, 2021］。これらのデータから，CL-0301 試験及び CL-0302 試験に組み入れた全体集団を反映する患者集団において CLDN18.2 アイソフォームの発現は CLDN18.1 アイソフォームより明らかに優位であることが確認された。

以上のデータから，研究用 VENTANA CLDN18 (43-14A) RxDx アッセイで検出された IHC シグナルに対して CLDN18.1 は意味のある寄与を示さないと考えられた。そのため，VENTANA CLDN18 (43-14A) RxDx アッセイは，ゾルベツキシマブの投与によりベネフィットが得られる可能性のある CLDN18.2 陽性胃癌／GEJ 癌患者の選択に用いることができる。また，胃腺癌／GEJ 腺癌の CLDN18 アイソフォームの発現パターンから，VENTANA CLDN18 (43-14A) RxDx アッセイを用いることによって，ゾルベツキシマブに関連する潜在的な毒性に曝露されるが，ゾルベツキシマブの投与によりベネフィットが得られると予測されない CLDN18.1 陽性患者を選択することはないと考えられた。

2.5.1.4.3 国際共同第 3 相試験（SPOTLIGHT）［CL-0301］及び国際共同第 3 相試験（GLOW）［CL-0302］

2 つの第 3 相，国際共同，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験において，化学療法歴のない，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及び GEJ 腺癌患者を対象とした 1 次治療としてのゾルベツキシマブと化学療法の併用療法を現在評価中である。CLDN18.2 陽性腫瘍は，CLDN18 RxDx アッセイを用いた IHC 検査により 75%以上の腫瘍細胞の細胞膜で中程度～強度の CLDN18 染色が確認されること（以下，≥75%カットオフ値）と定義した（詳細は 2.5.1.4.2 コンパニオン診断機器の開発を参照）。CL-0301 試験では，患

者の多くはアジア以外の地域の白人であった。CL-0302 試験では，患者の多くはアジア地域のアジア人であった。この 2 試験の結果のバイアスが最小限になるように層別因子を設定した。
CL-0301 試験では，ゾルベツキシマブと 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）の併用療法をプラセボ ＋mFOLFOX6 と比較評価中である。CL-0302 試験では，ゾルベツキシマブと CAPOX（カペシタビン及びオキサリプラチンの併用レジメン）の併用療法をプラセボ ＋CAPOX と比較評価中である。両試験の主要評価項目は PFS であり，重要な副次評価項目は OS 及び悪化が確認されるまでの期間（TTCD）（身体機能［PF］，Oesophago-Gastric Questionnaire on Abdominal Pain and Discomfort［OG25-Pain］及び全般的健康状態／生活の質［GHS/QoL］スコア）である。PFS は，ランダム化した日から画像評価で病勢進行（固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン version 1.1［RECIST v1.1］に基づいた独立評価委員会［IRC］の判定）が認められた日又は死因を問わない死亡日のいずれか早い方までの期間と定義した。

2.5.1.5　規制ガイダンス及び助言

ゾルベツキシマブは，胃癌の治療に対して，EMA 及び FDA より希少疾病用医薬品指定を受けている。

ゾルベツキシマブの胃癌／GEJ 癌を対象とした開発プログラムにおける規制当局とのやり取りについて以下に要約する。

US FDA	
20 Nov 2012	Orphan drug designation granted for zolbetuximab for treatment of gastric cancer
26 Apr 2016	Type B Pre-IND and EOP2 Meeting with Ganymed
27 Sep 2017	Type B meeting to confirm the design for the phase 3 Study 8951-CL-0301 (SPOTLIGHT)
27 Oct 2017	Type C CMC written feedback
20 Nov 2017	Pre-submission teleconference with CDRH and CDER
14 Jan 2018	IND Study May Proceed letter received
29 May 2018	Type C Written Response Only for the phase 3 Study 8951-CL-0302 (GLOW)
03 Dec 2018	Type C CMC Preliminary Written Response
25 Jan 2019	General Advice letter reflecting clarification of Type C Preliminary Written Response
12 Sep 2019	CDER / CDRH Type C teleconference to discuss the status of development of the companion diagnostic assay
20 Mar 2020	Agreed initial Pediatric Study Plan for gastric and GEJ adenocarcinoma indication received
15 Jun 2020	Type C CMC Meeting Preliminary Comments accepted (no meeting)
02 Jul 2021	Type B teleconference to discuss PRO endpoints for phase 3 studies
22 Dec 2021	Type C written feedback regarding MIDD pilot program
26 Jul 2022	Type C written feedback regarding BLA content/format
09 Sep 2022	Fast Track designation granted for zolbetuximab for treatment of gastric/GEJ cancer
16 Mar 2023	RTOR request and plan for submission of BLA portions accepted

19 Apr 2023	Type B pre BLA Meeting Preliminary Comments accepted (no meeting)
Europe	
16 Oct 2007	Germany (Paul Ehrlich Institute) - Scientific Advice - Ganymed
09 Jun 2010	Germany (Paul Ehrlich Institute) - Scientific Advice - Ganymed
14 Sep 2011	Sweden (MPA) - Scientific Advice - Ganymed
22 May 2015	Sweden (MPA) - Scientific Advice - Ganymed
26 May 2015	Germany (Paul Ehrlich Institute) - Scientific Advice - Ganymed
12 Oct 2017	CHMP - Scientific Advice - Written Procedure - Astellas
26 Jul 2018	CHMP - Scientific Advice - Written Procedure - Astellas
31 Jan 2019	CHMP - Scientific Advice - Written Procedure - Astellas
07 Feb 2020	EMA Paediatric Committee granted full pediatric waiver for gastric/GEJ and pancreatic cancer indications - Astellas
30 Jun 2020	CHMP - Scientific Advice for CMC development plan - Astellas
31 Mar 2023	Rapporteur/Co-Rapporteur Pre-Submission meeting
Japan	
11 Jan 2018	PMDA pre-phase 1 meeting for Study 8951-CL-0104
11 Jan 2018	PMDA EOP2 meeting for Study 8951-CL-0301 (SPOTLIGHT)
15 Mar 2018	CTN submission for Study 8951-CL-0104
26 Jul 2018	CTN submission for Study 8951-CL-0301 (SPOTLIGHT)
11 Oct 2018	CTN submission for Study 8951-CL-0302 (GLOW)
18 Jun 2020	CTN submission for Study 8951-CL-0103 (ILUSTRO)
China	
30 Mar 2018	Submission for Pre-IND meeting request
08 Jun 2018	CDE Written Response regarding Pre-IND meeting
30 Oct 2018	Acceptance for IND submission
27 Dec 2018	IND approval
01 Feb 2019	First Post-IND CMC meeting request
13 Mar 2019	CDE Written Response regarding the first Post-IND CMC meeting
17 Apr 2020	Second Post-IND CMC meeting request
30 Jul 2020	CDE Written Response regarding the second Post-IND CMC meeting
30 Sep 2021	BTD submission based on data from Studies GM-IMAB-001-03 (FAST) and 8951-CL-0103 (ILUSTRO)
13 Dec 2021	Feedback on BTD application from CDE
03 Nov 2022	Pre-BLA meeting request (CMC)
11 Jan 2023	CDE preliminary feedback on pre-BLA (CMC)
13 Mar 2023	Clinical Pre-BLA meeting request and BTD designation application request submitted

BTD: breakthrough therapy designation; CDE: Center for Drug Evaluation; CDER: center for drug evaluation and research; CDRH: center for devices and radiological health; CMC: chemistry manufacturing control; CTN: clinical trial notification; EOP2: end-of-phase 2; GEJ: gastroesophageal junction; MIDD: model-informed drug development; MPA: Medical Products Agency; PRO: patient-reported outcome; RTOR: Real-Time Oncology Review.

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1　剤形変更

ゾルベツキシマブの臨床開発中に剤形変更は行わなかった［2.7.1.1.1 製剤開発の概要］。

2.5.2.2　製造変更

開発時の原薬及び製剤の製造変更に伴う同等性／同質性評価について，それぞれ［3.2.S.2.6 Manufacturing Process History］及び［3.2.P.2.3 Manufacturing Process History］に記載する。原薬及び製剤の異なる製造工程での分析学的同等性／同質性が示されている［3.2.S.2.6 Manufacturing Process History; 3.2.P.2.3 Manufacturing Process History］。詳細は［2.7.1.1.1 製剤開発の概要］を参照のこと。

2.5.2.3　生体試料中薬物濃度の測定法

ゾルベツキシマブの血清中濃度は，バリデートされたブリッジング酵素免疫測定法（ELISA）法又はブリッジング電気化学発光免疫測定（ECLIA）法を用いて測定した［2.7.1.1.2.1 血清中ゾルベツキシマブ濃度の測定法］。全てのアッセイで，同一の捕捉抗体（[redacted]抗体クローン 8B1F3）を用いているが，検出方法は測定法ごとに異なっている。これらの測定法は，臨床試験における血清検体中のゾルベツキシマブ測定に対して十分な選択性を示すとともに日内再現性及び日間再現性において十分な真度及び精度を示すことが確認されている。

血清中のゾルベツキシマブに対する抗薬物抗体（ADA）は，適格性が評価されたブリッジング ELISA 法又はバリデートされたブリッジング ECLIA 法のいずれかを用いて検出した［2.7.1.1.2.2 ゾルベツキシマブに対する ADA の検出法］。臨床試験の海外第 1 相試験（FIM）［GM-IMAB-001］（以下，GM-IMAB-001 試験）及び海外第 2 相試験（MONO）［GM-IMAB-001-02］（以下，GM-IMAB-001-02 試験）で採取した血清検体中の ADA の測定には，適格性が評価された測定法を用いた。その後の全ての臨床試験で採取した血清検体中の ADA の測定には，十分にバリデートされた測定法（十分な選択性，真度及び精度が確認されている測定法）を用いた。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

ゾルベツキシマブの臨床薬理特性は，9 つの臨床試験からのデータに基づいて検討した。ゾルベツキシマブに対して実施した全ての臨床薬理評価の主要な試験デザイン及び結果を［モジュール 2.7.2］に要約する。

ゾルベツキシマブの薬物動態及び免疫原性プロファイルについて，海外第 1 相試験（PILOT）［GM-IMAB-001-04］（以下，GM-IMAB-001-04 試験）以外の全ての臨床試験のデータを用いて評価した（GM-IMAB-001-04 試験では免疫原性プロファイルのみを評価した）。薬物動態データのある全ての臨床試験のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した。Proof-of-concept 試験（GM-IMAB-001-03 試験）及び第 3 相ピボタル試験（CL-0301 試験及び CL-0302 試験）から得られたデータを用いて，有効性及び安全性の曝露反応解析，並びに腫瘍動態解析を実施した。国際

共同第 2 相試験（ILUSTRO）［CL-0103］（以下，CL-0103 試験）及び国内第 1 相試験［CL-0104］（以下，CL-0104 試験）のデータを用いて，濃度-心拍数で補正した QT 間隔（QTc）評価を実施した。ゾルベツキシマブと化学療法の相互作用の可能性については CL-0103 試験で評価した。

2.5.3.1　薬物動態

ゾルベツキシマブの静脈内投与後の薬物動態は，33～1000 mg/m^2 の用量範囲で用量比例性を示した。ゾルベツキシマブの曝露は，同一の用法・用量レジメンを用いた臨床試験／コホートを通じておおむね同程度であった。最高濃度には通常，点滴静注開始後 2～5 時間で到達した。母集団薬物動態解析の結果，ゾルベツキシマブ 800/600 mg/m^2 Q3W 投与の約 18 週時点で定常状態に達することが示された。ゾルベツキシマブの臨床薬物動態に関する詳細は［2.7.2.2 個々の試験結果の要約］を参照のこと。

2.5.3.1.1　吸収

ゾルベツキシマブは点滴静注で投与する。ゾルベツキシマブの吸収特性を示す試験は実施していない。

2.5.3.1.2　分布

ゾルベツキシマブの放射性同位体を用いた組織分布を検討する試験は，ヒトでは実施されていない。生物学的薬剤においては，ヒトでの組織分布を検討する試験は一般的に実施されない。

母集団薬物動態解析に基づき，定常状態での総分布容積（中央コンパートメントと末梢コンパートメントの合計）の母集団平均値は 16.4 L と推定された［2.7.2.2.6.1 母集団薬物動態解析結果［8951-PK-0005］］。

2.5.3.1.3　代謝

ゾルベツキシマブの代謝試験は実施していない。抗体はアミノ酸に分解され，その後，他のタンパク質にリサイクルされるため，一般的に抗体の代謝試験は実施されない。

2.5.3.1.4　消失

母集団薬物動態解析に基づいたゾルベツキシマブのクリアランス及び $t_{1/2}$ の母集団平均値はそれぞれ 0.0150 L/h 及び 43.6 日と推定された［2.7.2.2.6.1 母集団薬物動態解析結果［8951-PK-0005］］。

2.5.3.1.5　内因性要因及び外因性要因

母集団薬物動態解析［2.7.2.2.6.1 母集団薬物動態解析結果［8951-PK-0005］］で各種の内因性要因及び外因性要因（人口統計的特性，ベースラインの臨床生化学検査値，疾患状態，臓器機能障害及び併用化学療法を含む）を評価し，ゾルベツキシマブの薬物動態に対する統計的に有意な共変量として体表面積，アルブミン，性別及び胃切除術実施の有無を特定した。これらの共変量の

影響の程度は，胃切除術実施の有無を除き，臨床的に意義のあるものとはみなされなかった。胃切除術を実施した患者においては，C_{ave} が 36.1%上昇し，C_{trough}（及び C_{trough} 閾値以上の時間）が 40%超上昇（延長）すると予測される。ただし，この C_{ave} 及び C_{trough} の上昇がゾルベツキシマブの安全性リスクを高めるとは想定されないため，胃切除術を実施した患者に対する用量調整は不要である。

ゾルベツキシマブの薬物動態に対する臓器機能障害の影響を評価することを目的とした臨床試験は実施していない。母集団薬物動態解析により，軽度又は中等度の腎機能障害患者と正常な腎機能を有する患者との間で，並びに軽度の肝機能障害患者と正常な肝機能を有する患者との間で，薬物動態に差は認められなかった。したがって，これらの患者に対する用量調整は不要である。ゾルベツキシマブの薬物動態に対する中等度／重度の肝機能障害及び重度の腎機能障害の影響は，データが不足していたため評価されていない。

ゾルベツキシマブの薬物動態に対する民族差の影響については，試験間比較解析［2.7.2.3.5.1.1 ゾルベツキシマブの薬物動態における民族差［PK-0003 試験］］及び母集団薬物動態解析［2.7.2.3.5.1.2 ゾルベツキシマブの薬物動態における民族差［8951-PK-0005］］で評価した。評価した各民族集団間で差は認められず，用量調整は不要である。

ゾルベツキシマブと mFOLFOX6 の併用によってゾルベツキシマブ，オキサリプラチン及びフルオロウラシル（5-FU）の薬物曝露に臨床的に意義のある変化は示されなかったことから，ゾルベツキシマブと mFOLFOX6 を併用する際に用量調整は不要と考えられる。これは，オキサリプラチンとカペシタビン（5-FU のプロドラッグ）で構成される CAPOX においても同様であると考えられ，ゾルベツキシマブと CAPOX を併用する際にも用量調整は不要と考えられる。

2.5.3.1.6 第 3 相試験の用量設定根拠

第 3 相試験で採用したゾルベツキシマブの用法・用量レジメンでは，cycle 1 day 1 に 800 mg/m^2 を負荷用量として投与し，その後 3 週間ごとに 600 mg/m^2 を投与した。このゾルベツキシマブの用量及び投与スケジュール（800/600 mg/m^2 Q3W）は，GM-IMAB-001-03 試験で得られたデータに基づいて選択した。GM-IMAB-001-03 試験では，CLDN18.2 陽性の進行性胃腺癌／GEJ 腺癌患者を対象として，ゾルベツキシマブ 800/600 mg/m^2 Q3W を EOX と併用（Arm 2）したところ，EOX 単独（Arm 1）と比較して，PFS 及び OS に対して統計的に有意な臨床的に意義のある改善が認められた。GM-IMAB-001-03 試験において，試験開始から 18 カ月後に，ゾルベツキシマブのより高用量での安全性及び有効性を評価するために，ゾルベツキシマブのより高用量（1000 mg/m^2 Q3W）と EOX の併用療法を Arm 3 として追加した。しかし，Arm 3 は，Arm 2 よりも優れた有効性を示さず，Arm 2 よりも低い忍容性を示した。そのため，第 3 相試験には，Arm 2 で使用した用量レジメン（800/600 mg/m^2 Q3W）を選択した。

2.5.3.1.7 有効性及び安全性の曝露反応

Proof-of-concept 第 2 相試験（GM-IMAB-001-03 試験）及び 2 つの第 3 相試験（CL-0301 試験及び CL-0302 試験）のデータ［2.7.2.3.6.2.2 有効性及び安全性に関する曝露反応］を用いて曝露反

応解析［2.7.2.2.6.2 曝露反応解析［8951-PK-0006］］を実施した。本解析により，ゾルベツキシマブの曝露量の増加に伴い PFS 及び OS が延長する可能性があるが，消化器毒性及び注入に伴う反応（IRR）の発現リスクが上昇する可能性もあることが示された。2 つの第 3 相試験において，現行用量の 800/600 mg/m^2 Q3W 投与で統計的に有意な臨床的に意義のあるベネフィットが示された。CL-0301 試験及び CL-0302 試験において，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 又は CAPOX 群での病勢進行又は死亡のリスクは，プラセボ ＋mFOLFOX6 又は CAPOX 群と比較して，それぞれ約 25%及び約 31%低下した（CL-0301 試験：HR = 0.751, 95% CI: 0.598, 0.942；CL-0302 試験：HR = 0.687, 95% CI: 0.544, 0.866）（［CL-0301］CSR, Section 6.1.2; ［CL-0302］CSR, Section 6.1.2）。さらに，OS の解析において，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 又は CAPOX 群での死亡のリスクは，プラセボ ＋mFOLFOX6 又は CAPOX 群と比較して，CL-0301 試験では約 25%低下し，CL-0302 試験では約 23%低下した（CL-0301 試験：HR = 0.750, 95% CI: 0.601, 0.936；CL-0302 試験：HR = 0.771, 95% CI: 0.615, 0.965）（［CL-0301］CSR, Section 6.1.3.1; ［CL-0302］CSR, Section 6.1.3.1）。

ゾルベツキシマブ群の悪心及び嘔吐の発現割合はプラセボ群より高かった。悪心及び嘔吐は，ゾルベツキシマブの初回サイクルの初回投与時に認められることが多く，その後の投与／サイクルでの発現頻度はそれより低く，また管理可能なものであった。第 3 相試験でのゾルベツキシマブの平均相対用量強度は約 94%であり，患者での良好な忍容性が示唆された［表 2.7.4-3］。

全体として，ゾルベツキシマブ 800/600 mg/m^2 Q3W 投与は，胃腺癌／GEJ 腺癌患者に対して良好なベネフィット・リスクプロファイルを示した。また，探索的な曝露反応解析において，体表面積で用量を補正したレジメンは，固定用量のレジメンと比較して，曝露，有効性及び安全性について異なる体格を通じて個体間のばらつきが小さいことが示された［2.7.2.3.6.2.2 有効性及び安全性に関する曝露反応］。

2.5.3.1.8 代替レジメンに対する評価

2 つの第 3 相臨床試験（CL-0301 試験及び CL-0302 試験）では，ゾルベツキシマブを Q3W 投与レジメン（800/600 mg/m^2 Q3W）で投与した。この投与スケジュールは mFOLFOX6 の投与スケジュール（2 週間に 1 回［Q2W］）と異なる。各種のモデル解析手法（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）を用いて，Q2W 投与レジメン（cycle 1 day 1 に 800 mg/m^2 を負荷用量として投与し，その後 2 週間ごとに 400 mg/m^2 を投与［800/400 mg/m^2 Q2W］）を第 3 相試験で使用した Q3W 投与レジメンと比較した［2.7.2.2.6.4 代替投与レジメンの評価［8951-PK-0005，8951-PK-0006，8951-PK-0007］］。

母集団薬物動態モデルにより，第 3 相試験で用いた 3 週間に 1 回（体表面積補正レジメン）（Q3WBSA）（800/600 mg/m^2 Q3W）レジメンと比較したとき，2 週間に 1 回（体表面積補正レジメン）（Q2WBSA）（800/400 mg/m^2 Q2W）レジメンでの定常状態の C_{max} は約 23%低く，投与期間における C_{trough} は 9.7%～21%高いと予測される。その他の曝露指標は 2 つのレジメン間でおおむね同程度である。これらのゾルベツキシマブの曝露の差は臨床的に意義がないと考えられ，これ

は，有効性及び安全性の曝露反応モデル，並びに腫瘍動態モデルのシミュレーションによって確認されている。

これらの結果により，800/400 mg/m^2 Q2W 投与レジメンは，有効性及び安全性に関して，ゾルベツキシマブの第 3 相試験で使用した 800/600 mg/m^2 Q3W 投与レジメンと同等であり，mFOLFOX6 との併用において有用な代替レジメンとして用いることができると考えられた。

代替投与レジメンの評価は［2.7.2.2.6.4 代替投与レジメンの評価［8951-PK-0005，8951-PK-0006，8951-PK-0007］］を参照のこと。

2.5.3.2　免疫原性

ゾルベツキシマブは，その可変ドメインがマウス由来であるが，患者において免疫原性を示すリスクは低いと考えられる。これは臨床試験で確認されており，全試験を通じて ADA 陽性率は低いことが示されている（全試験を通じて，ゾルベツキシマブの投与により ADA が誘導された患者は 0%～6.8%）。2 つの第 3 相試験において，ゾルベツキシマブを 800 mg/m^2 の負荷用量で投与し，その後 3 週間ごとに 600 mg/mg^2 を投与したときの全体的な ADA 陽性率は，4.4%（21/479 例）であった（CL-0301 試験 3.2%［8/253 例］，CL-0302 試験 5.8%［13/226 例］）。ゾルベツキシマブを投与された患者において誘発された ADA は，薬物動態，有効性及び安全性に影響を及ぼさないと考えられた。しかし，ADA 陽性率が低いため，データが限られ，その臨床的意義を結論付けることは難しかった。

ゾルベツキシマブの免疫原性に関する概要は［2.7.2.4.1 免疫原性］を参照のこと。

2.5.3.3　濃度-QTc 間隔評価

線形混合効果モデルを用いた dQTcF 間隔とゾルベツキシマブ血清中濃度の濃度-QTc 間隔モデルにおいて，正の傾き（0.0160 msec· mL/µg, 95% CI: 0.00257, 0.0294）が推定された。この傾きは統計的に有意であるが（P = 0.0199），評価した両用量（800/600 mg/m^2 及び 1000 mg/m^2 Q3W）での C_{max} の幾何平均値において，本モデルで予測される dQTcF の片側 95% CI 上限値は 20 msec を下回った。全体として，これらの結果から，ゾルベツキシマブの血清中濃度は QTcF に対して顕著な影響を及ぼさないことが示唆された。

ゾルベツキシマブの濃度-QTc 間隔評価の概要は［2.7.2.4.2 濃度-QTc 解析］を参照のこと。

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　患者集団の特性（CL-0301 試験及び CL-0302 試験）

2.5.4.1.1　CLDN18.2 発現状態

CL-0301 試験及び CL-0302 試験の全ての患者は，CLDN18.2 陽性（CLDN18 RxDx アッセイで 75%以上の腫瘍細胞の細胞膜で中程度～強度の CLDN18 染色が確認されることと定義）の腫瘍が認められた（2.5.1.4.2 コンパニオン診断機器の開発）。

CLDN18.2 陽性割合がカットオフ値の 75%以上であった患者の割合は，両試験で同程度であった。地域別の CLDN18.2 陽性割合を表 2.5- 2 に示す。

表 2.5- 2　CL-0301 試験及び CL-0302 試験での地域別の CLDN18.2 陽性割合

Parameter Category/Statistic	Number of Unique Screened Participants with Valid CLDN18.2 IHC Results	≥ 75% (moderate/strong staining)
SPOTLIGHT		
All	2403	922 (38.4)
Region		
Asia Pacific (excluding China)	664	224 (33.7)
North America	430	163 (37.9)
China Mainland	159	57 (35.8)
South America	298	98 (32.9)
Europe/Middle East	852	380 (44.6)
GLOW		
All	2104	808 (38.4)
Region		
Asia Pacific (excluding China)	650	255 (39.2)
North America	55	20 (36.4)
China Mainland	685	238 (34.7)
South America	42	4 (9.5)
Europe/Middle East	672	291 (43.3)

CLDN18.2: claudin-18 splice variant 2; IHC: immunohistochemistry.
Source: CL-0301 CSR (5.3.5.1-1), End-of-Text Table 9.1.4.1.1, CL-0302 CSR (5.3.5.1-2), End-of-Text Table 9.1.4.1.1

2.5.4.1.2　人口統計学的特性及びベースライン特性

人口統計学的特性及びベースライン特性は，HER2 陰性の局所進行性切除不能又は転移性胃腺癌又は GEJ 腺癌患者集団をおおむね代表するものであった［2.7.3.3.1.2 人口統計学的特性及びベースラインの特性］。全体として，CL-0301 試験と CL-0302 試験の特性は，性別，年齢，体重及び原発部位を含めて同様であった。

CL-0301 試験では，患者の多くはアジア以外の地域の患者（68.7%）で，白人（53.3%）であった。CL-0302 試験では，患者の多くはアジア地域の患者（62.1%）で，アジア人（63.2%）であった。

CL-0301 試験では，患者の多くは男性（62.1%）で，主診断が胃腺癌（75.9%）であった。大部分の患者は白人（53.3%）又はアジア人（37.5%）であった。年齢の中央値は 61.0 歳で，患者の 64.1%は 65 歳以下であった。人口統計学的特性及びベースライン特性は投与群間でよく均衡が取れていた。

CL-0302 試験では，患者の多くは男性（62.1%）で，主診断が胃腺癌（84.4%）であった。大部分の患者はアジア人（63.2%）又は白人（36.8%）であった。年齢の中央値は 60.0 歳で，患者の 70.2%は 65 歳以下であった。人口統計学的特性及びベースライン特性は投与群間でよく均衡が取れていた。

2.5.4.2　重要な統計学的検討

2 つの第 3 相ピボタル試験である CL-0301 試験及び CL-0302 試験では，FAS（投与群の 1 つにランダム化した全患者からなる集団）を対象に，同じ有効性の解析を実施した［2.7.3.1.6 有効性解析の概要］。ランダム化した投与群に従って患者を解析した。人口統計学的特性及びベースライン特性の要約，並びに全ての有効性解析は，FAS を対象に実施した。FAS は intent-to-treat 集団と同一である。

CL-0301 試験及び CL-0302 試験の各試験，並びに両試験の統合解析で，主要評価項目（IRC により判定された PFS），重要な副次評価項目（OS，TTCD［PF，OG25-Pain 及び GHS/QoL スコア］）及びその他の副次評価項目（客観的奏効率［ORR］，病勢コントロール率［DCR］，奏効期間［DOR］，健康関連の生活の質［HRQoL］）を解析した。

CL-0301 試験及び CL-0302 試験において，PFS 及び OS の両方の解析は，地域（アジア対アジア以外），転移臓器数（0～2 個対 3 個以上），胃切除歴（あり対なし）で層別化した層別ログランク検定及び Cox 比例ハザードモデルを用いて実施し，TTCD の解析は，同一の層別因子で層別化した層別ログランク検定及び Cox 比例ハザードモデルを用いて実施した。統合解析では，地域，転移臓器数及び胃切除歴に加えて，試験 ID（CL-0301 試験対 CL-0302 試験）も層別因子として用いた。

CL-0301 試験及び CL-0302 試験の統合解析は，補助的な解析として［2.7.3.3.2 有効性試験（CL-0301 試験及び CL-0302 試験）の結果の比較検討］，効果の一貫性を評価するために実施した［2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較（CL-0301 試験及び CL-0302 試験）］。

TTCD は文献の閾値に基づいて評価した。PF 及び GHS/QoL の閾値 13 は Cocks 等の論文［Cocks et al, 2012］に，OG25-Pain の閾値 16.7 は Norman 等及び Sloan 等の論文［Norman et al, 2003; Sloan et al, 2005］に基づいて決定した。

2.5.4.3　有効性の結果

CL-0301 試験及び CL-0302 試験の有効性解析，並びに両試験の有効性の統合解析の概要を表 2.5- 3 に示す。

有効性の結果は 2 試験間でおおむね一貫していた。これらのデータから，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又は GEJ 腺癌患者に対して，ゾルベツキシマブを 1 次治療の化学療法（フッ化ピリミジン系及びプラチナ系の化学療法）と併用することで，PFS に対する統計的に有意なベネフィットだけでなく，OS に対しても統計的に有意な臨床的に意義のあるベネフィットが得られ，観察された有効性は各臨床試験のいずれでも再現性があることが示された。

CL-0301 試験

PFS

データカットオフ日（2022 年 9 月 9 日）時点での合計 313 件の PFS イベントに基づき，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群において，プラセボ ＋mFOLFOX6 群と比較したところ，PFS に対して統計的に有意なベネフィットが示され，PFS イベント（IRC による判定）の発現リスクが約 25%低下した（HR = 0.751, 95% CI: 0.598, 0.942; 片側 P 値 = 0.0066）（表 2.5- 3）。ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の PFS の中央値（10.61 カ月，95% CI: 8.90, 12.48）は，プラセボ ＋mFOLFOX6 群（8.67 カ月，95% CI: 8.21, 10.28）と比較して約 1.9 カ月延長した。

PFS の追跡調査期間の中央値は，両投与群で同程度であった（ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群：12.94 カ月，95% CI: 11.63, 15.28；プラセボ ＋mFOLFOX6 群：12.65 カ月，95% CI: 10.71, 15.24）。

OS

データカットオフ日時点で，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 149 例（52.7%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群の 177 例（62.8%）の死亡が認められた。OS の中間解析の結果から，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群において，プラセボ ＋mFOLFOX6 群と比較したところ，OS に対して臨床的に意義のある統計的に有意なベネフィットが示され，死亡リスクが約 25%低下した（HR = 0.750, 95% CI: 0.601, 0.936; 片側 P 値 = 0.0053［片側有意水準 0.0135］）（表 2.5- 3）。ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の OS の中央値（18.23 カ月，95% CI: 16.43, 22.90）は，プラセボ ＋mFOLFOX6 群（15.54 カ月，95% CI: 13.47, 16.53）と比較して約 2.7 カ月延長した。

TTCD 及び HRQoL

TTCD は，欧州がん研究治療機関（EORTC）の Quality of Life Questionnaire - Core Questionnaire（QLQ-C30）及び Quality of Life Questionnaire - Oesophago-Gastric Module（QLQ-OG25）を用いて求めた PF，OG25-Pain 及び GHS/QoL スコアに基づいて，悪化が最初に確認されるまでの期間（すなわちランダム化から次に予定される来院で臨床的に意義のある悪化が確認されるまでの期間）と定義した。

文献に基づく閾値を採用し，死亡例を除外して評価したところ，悪化が確認された患者数は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群とプラセボ ＋mFOLFOX6 群で同程度であり，PF に関しては 115 例対 102 例，OG25-Pain に関しては 38 例対 54 例，GHS/QoL に関しては 111 例対 105 例であった。結果の詳細は表 2.5- 3 を参照のこと。

総スコア及びサブスケールスコアの平均値の信頼区間は大半の来院で重なっていることから，ゾルベツキシマブを 1 次治療の化学療法と併用することで HRQoL に意義のある悪化は認められないことが示唆された。

CL-0302 試験

PFS

データカットオフ日（2022 年 10 月 7 日）時点での合計 309 件の PFS イベントに基づき，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群において，プラセボ ＋CAPOX 群と比較したところ，PFS に対して統

計的に有意なベネフィットが示され，PFS イベント（IRC による判定）の発現リスクが約 31%低下した（HR = 0.687, 95% CI: 0.544, 0.866; 片側 P 値 = 0.0007）（表 2.5- 3）。ゾルベツキシマブ ＋ CAPOX 群の PFS の中央値（8.21 カ月，95% CI: 7.46, 8.84）は，プラセボ ＋CAPOX 群（6.80 カ月，95% CI: 6.14, 8.08）と比較して約 1.4 カ月延長した。

PFS の追跡調査期間の中央値は，両投与群で同程度であった（ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群：12.62 カ月，95% CI: 10.32, 15.21；プラセボ ＋CAPOX 群：12.09 カ月，95% CI: 10.25, 15.05）。

OS

データカットオフ日時点で，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の 144 例（56.7%），プラセボ ＋CAPOX 群の 174 例（68.8%）の死亡が認められた。OS の中間解析の結果から，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群において，プラセボ ＋CAPOX 群と比較したところ，OS に対して臨床的に意義のある統計的に有意なベネフィットが示され，死亡リスクが約 23%低下した（HR = 0.771, 95% CI: 0.615, 0.965; 片側 P 値 = 0.0118［片側有意水準 0.0135］）（表 2.5- 3）。ゾルベツキシマブ + CAPOX 群の OS の中央値（14.39 カ月，95% CI: 12.29, 16.49）は，プラセボ ＋CAPOX 群（12.16 カ月，95% CI: 10.28, 13.67）と比較して約 2.2 カ月延長した。

TTCD 及び HRQoL

文献に基づく閾値を採用し，死亡例を除外して評価したところ，悪化が確認された患者数は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群とプラセボ ＋CAPOX 群で同程度であり，PF に関しては 99 例対 109 例，OG25-Pain に関しては 44 例対 40 例，GHS/QoL に関しては 85 例対 111 例であった。結果の詳細は表 2.5- 3 を参照のこと。

総スコア及びサブスケールスコアの平均値の信頼区間は大半の来院で重なっていることから，ゾルベツキシマブを 1 次治療の化学療法と併用することで HRQoL に意義のある悪化は認められないことが示唆された。

有効性の統合解析（CL-0301 試験及び CL-0302 試験）

PFS

CL-0301 試験と CL-0302 試験の統合解析において，データカットオフ日時点での合計 622 件の PFS イベントに基づき，ゾルベツキシマブ併合群において，プラセボ併合群と比較したところ，PFS に対してベネフィットが示され，PFS イベント（IRC による判定）の発現リスクが約 28%低下した（HR = 0.719, 95% CI: 0.611, 0.846）（表 2.5- 3）。

ゾルベツキシマブ併合群の PFS の中央値（8.94 カ月，95% CI: 8.44, 10.41）は，プラセボ併合群（8.15 カ月，95% CI: 7.39, 8.34）と比較して約 0.8 カ月延長した。各試験でのゾルベツキシマブの併用による PFS の中央値の延長は，CL-0301 試験で約 1.9 カ月，CL-0302 試験で約 1.4 カ月であった［有効性の併合した要約［ISE］(5.3.5.3-1), Table 8.3.1.1］。

12 カ月時点での無増悪生存割合は，ゾルベツキシマブ併合群で 42.59%，プラセボ併合群で 27.69%であった。18 カ月時点でも PFS に対するベネフィットは維持されており，無増悪生存割

合は，ゾルベツキシマブ併合群で 27.72%，プラセボ併合群で 16.19%であった［ISE (5.3.5.3-1), Table 8.3.1.1］。

PFS の追跡調査期間の中央値は，ゾルベツキシマブ併合群（12.94 カ月，95% CI: 11.14, 15.21）とプラセボ併合群（12.45 カ月，95% CI: 10.71, 14.52）で同程度であった［ISE (5.3.5.3-1), Table 8.3.1.1］。

OS

データカットオフ日時点で，ゾルベツキシマブ併合群の 293 例（54.6%），プラセボ併合群の 351 例（65.6%）の死亡が認められた。OS の解析の結果から，ゾルベツキシマブ併合群において，プラセボ併合群と比較して，OS に対してベネフィットが示され，死亡リスクが約 24%低下した（HR = 0.760, 95% CI: 0.649, 0.890）（表 2.5- 3）。

18 カ月時点の全生存割合は，ゾルベツキシマブ併合群で 44.70%，プラセボ併合群で 33.34%であった［ISE (5.3.5.3-1), Table 8.4.1.1］。

OS の追跡調査期間の中央値は，ゾルベツキシマブ併合群で 19.35 カ月（95% CI: 17.58, 21.26），プラセボ併合群で 19.88 カ月（95% CI: 18.27, 22.14）であった［ISE (5.3.5.3-1), Table 8.4.1.1］。

TTCD 及び HRQoL

文献に基づく閾値を採用し，死亡例を除外して評価したところ，悪化が確認された患者数は，ゾルベツキシマブ併合群とプラセボ併合群で同程度であり，PF に関しては 214 例対 211 例，OG25-Pain に関しては 82 例対 94 例，GHS/QoL に関しては 196 例対 216 例であった。結果の詳細は表 2.5- 3 を参照のこと。

総スコア及びサブスケールスコアの平均値の信頼区間は大半の来院で重なっていることから，ゾルベツキシマブを 1 次治療の化学療法と併用することで HRQoL に意義のある悪化は認められないことが示唆された。

表 2.5- 3　CL-0301 試験，CL-0302 試験，及び有効性の統合解析での有効性の概要 - FAS

Parameter	SPOTLIGHT		GLOW		Integrated Efficacy Analysis (SPOTLIGHT and GLOW)	
	Zolbetuximab plus mFOLFOX6 (n = 283)	Placebo plus mFOLFOX6 (n = 282)	Zolbetuximab plus CAPOX (n = 254)	Placebo plus CAPOX (n = 253)	Zolbetuximab plus mFOLFOX6 or CAPOX (n = 537)	Placebo plus mFOLFOX6 or CAPOX (n = 535)
PFS (Assessed by IRC)						
Events, n (%)	146 (51.6)	167 (59.2)	137 (53.9)	172 (68.0)	283 (52.7)	339 (63.4)
Median duration, months (95% CI)†	10.61 (8.90, 12.48)	8.67 (8.21, 10.28)	8.21 (7.46, 8.84)	6.80 (6.14, 8.08)	8.94 (8.44, 10.41)	8.15 (7.39, 8.34)
HR (95% CI)‡	0.751 (0.598, 0.942)		0.687 (0.544, 0.866)		0.719 (0.611, 0.846)	
P value§	0.0066		0.0007		< 0.00001	
Overall Survival						
Deaths, n (%)	149 (52.7)	177 (62.8)	144 (56.7)	174 (68.8)	293 (54.6)	351 (65.6)
Median duration, months (95% CI)†	18.23 (16.43, 22.90)	15.54 (13.47, 16.53)	14.39 (12.29, 16.49)	12.16 (10.28, 13.67)	16.49 (15.47, 17.87)	13.63 (12.22, 14.85)
HR (95% CI)‡	0.750 (0.601, 0.936)		0.771 (0.615, 0.965)		0.760 (0.649, 0.890)	
P value§	0.0053		0.0118		0.0003	
TTCD						
Physical Functioning (Deterioration Threshold = 13)¶						
Events n (%)	115 (40.6)	102 (36.2)	99 (39.0)	109 (43.1)	214 (39.9)	211 (39.4)
Median TTCD, months††	10.71	12.32	8.31	7.92	9.69	9.72
HR (95% CI)‡‡	1.309 (1.000, 1.713)		0.999 (0.759, 1.315)		1.147 (0.947, 1.390)	
OG25-Pain (Deterioration Threshold = 16.7)¶						
Events n (%)	38 (13.4)	54 (19.1)	44 (17.3)	40 (15.8)	82 (15.3)	94 (17.6)
Median TTCD, months††	NYR	NYR	NYR	25.82	NYR	25.82
HR (95% CI)‡‡	0.679 (0.446, 1.034)		1.066 (0.692, 1.642)		0.844 (0.626, 1.139)	
GHS/QoL (Deterioration Threshold = 13)¶						
Events n (%)	111 (39.2)	105 (37.2)	85 (33.5)	111 (43.9)	196 (36.5)	216 (40.4)
Median TTCD, months††	15.44	11.83	9.69	7.49	10.61	9.36
HR (95% CI)‡‡	1.168 (0.890, 1.533)		0.847 (0.636, 1.129)		1.003 (0.824, 1.221)	

Parameter	SPOTLIGHT		GLOW		Integrated Efficacy Analysis (SPOTLIGHT and GLOW)	
	Zolbetuximab plus mFOLFOX6 (n = 283)	Placebo plus mFOLFOX6 (n = 282)	Zolbetuximab plus CAPOX (n = 254)	Placebo plus CAPOX (n = 253)	Zolbetuximab plus mFOLFOX6 or CAPOX (n = 537)	Placebo plus mFOLFOX6 or CAPOX (n = 535)
Best Overall Response§§						
Evaluable, n (%)	256 (90.5)	266 (94.3)	210 (82.7)	226 (89.3)	466 (86.8)	492 (92.0)
CR	19 (6.7)	10 (3.5)	9 (3.5)	5 (2.0)	28 (5.2)	15 (2.8)
PR	116 (41.0)	124 (44.0)	99 (39.0)	97 (38.3)	215 (40.0)	221 (41.3)
SD	45 (15.9)	52 (18.4)	46 (18.1)	57 (22.5)	91 (16.9)	109 (20.4)
Non-CR/Non-PD	52 (18.4)	59 (20.9)	40 (15.7)	33 (13.0)	92 (17.1)	92 (17.2)
PD	15 (5.3)	17 (6.0)	11 (4.3)	28 (11.1)	26 (4.8)	45 (8.4)
Objective Response Rate						
ORR, n (%)	135 (47.7)	134 (47.5)	108 (42.5)	102 (40.3)	243 (45.3)	236 (44.1)
95% CI (%)¶¶	(41.76, 53.70)	(41.56, 53.52)	(36.36, 48.85)	(34.22, 46.64)	(40.98, 49.57)	(39.85, 48.44)
P value†††	0.4875		0.3104		0.3590	
Disease Control Rate‡‡‡						
DCR, n (%)	232 (82.0)	245 (86.9)	194 (76.4)	192 (75.9)	426 (79.3)	437 (81.7)
95% CI (%)¶¶	(77.00, 86.28)	(82.37, 90.59)	(70.67, 81.46)	(70.13, 81.03)	(75.65, 82.68)	(78.14, 84.87)
P value†††	0.0569		0.4609		0.1626	
Duration of Response						
Events, n (%)	67 (49.6)	77 (57.5)	66 (61.1)	67 (65.7)	133 (54.7)	144 (61.0)
Median duration, months (95% CI)†	9.00 (6.87, 10.25)	8.05 (6.47, 10.81)	6.14 (5.03, 8.08)	6.08 (4.44, 6.34)	7.72 (6.28, 8.90)	6.47 (6.24, 7.62)
HR (95% CI)‡	0.876 (0.623, 1.233)		0.758 (0.527, 1.089)		0.819 (0.638, 1.050)	
P value§	0.2218		0.0673		0.0570	

SPOTLIGHT data cutoff: 09 Sep 2022. GLOW data cutoff: 07 Oct 2022.

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

Zolbetuximab: 800 mg/m^2 loading dose on cycle 1, day 1 followed by 600 mg/m^2 on subsequent doses.

CAPOX: capecitabine and oxaliplatin; CI: confidence interval; CR: complete response; DCR: disease control rate; FAS: full analysis set; GHS/QoL: Global Health Status/Quality of Life; HR: hazard ratio; IRC: independent review committee; mFOLFOX6: modified 5-fluorouracil, leucovorin (or folinic acid) and oxaliplatin; NYR: not yet reached; OG25-Pain: Oesophago-Gastric Questionnaire on Abdominal Pain and Discomfort; ORR: objective response rate; PD: progressive disease; PFS: progression-free survival; PR: partial response; RECIST v1.1: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, version 1.1; SD: stable disease; TTCD: time to confirmed deterioration

† Based on Kaplan-Meier estimate.

‡ Based on Cox proportional hazard model with treatment, region, number of organs with metastatic sites, prior gastrectomy and study ID in the integrated analysis as the explanatory variables. Assuming proportional hazards, a HR < 1 indicates a reduction in the hazard rate in favor of the treatment group.

§ Based on 1-sided log-rank test.

¶ The threshold values of 13 for Physical Functioning and GHS/QoL are based on [Cocks et al, 2012] and the threshold value of 16.7 for OG25-Pain is based on [Norman et al, 2003] and [Sloan et al, 2005].

†† Time to confirmed deterioration = date of first confirmed clinically meaningful deterioration/censored date – randomization date + 1.

‡‡ Based on stratified Cox proportional hazard model with region, number of organs with metastatic sites, prior gastrectomy and study ID in the integrated analysis as the explanatory variables. Assuming proportional hazards, a HR < 1 indicates a reduction in the hazard rate in favor of the treatment group.

§§ The definition of best overall response followed RECIST v1.1. When stable disease (or non-CR/non-progressive disease) was believed to be best response, the assessment should have been at least 8 weeks after randomization. For calculation of percentages, the denominator included the total number of participants in each arm.

¶¶ Using exact method based on binomial distribution (Clopper-Pearson).

††† Based on 1-sided Cochran-Mantel-Haenszel test. Stratification factors were region, number of organs with metastatic sites, prior gastrectomy and study ID in the integrated analysis.

‡‡‡ DCR was defined as the proportion of participants who had a best overall response of CR, PR, stable disease or non-CR/non-PD (≥ 8 weeks).

Source: ISE (5.3.5.3-1), Tables 8.3.1.1, 8.4.1.1, 8.4.2.1, 8.4.3.1, and 8.4.5.1.1

2.5.4.3.1　試験間の類似点及び相違点

CL-0301 試験及び CL-0302 試験における有効性を比較した解析の概要を表 2.5- 3 に示す。

第 3 相試験の両試験の患者集団は，同様の選択基準／除外基準に基づいて選択した［2.7.3.3.1.2 人口統計学的特性及びベースラインの特性］。

CL-0301 試験及び CL-0302 試験でのゾルベツキシマブの投与スケジュールは同一（Q3W）であった。化学療法の投与スケジュールは，CL-0301 試験（mFOLFOX6 は Q2W）ではゾルベツキシマブと異なったが，CL-0302 試験（CAPOX は Q3W）ではゾルベツキシマブと同一であった。また，フッ化ピリミジン系の化学療法も 2 試験間で異なった（CL-0301 試験では 5-FU を 2 日間静脈内投与，CL-0302 試験ではカペシタビンを 14 日間経口投与）。オキサリプラチンの用量及び投与スケジュールも異なった（CL-0301 試験では 85 mg/m^2 Q2W，CL-0302 試験では 130 mg/m^2 Q3W）。安全性評価来院のスケジュールは，CL-0301 試験では 1 サイクル（約 42 日間）あたり 4 来院，CL-0302 試験では 1 サイクル（約 21 日間）あたり 1 来院であった。

CL-0301 試験では，患者の多くはアジア以外の地域の白人であった。CL-0302 試験では，患者の多くはアジア地域のアジア人であった。2018 年末の中国で IND が承認された際に，CL-0301 試験及び CL-0302 試験の組み入れ期間を考慮し，CL-0302 試験に中国の治験実施医療機関をより多く含める計画としていた。また，CL-0302 試験で使用した CAPOX レジメンは，アジアで推奨される化学療法レジメンであった。

有効性の結果は 2 試験間でおおむね一貫していた［2.7.3.3.2 有効性試験（CL-0301 試験及び CL-0302 試験）の結果の比較検討］。これらのデータから，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又は GEJ 腺癌患者に対して，ゾルベツキシマブを 1 次治療の化学療法（フッ化ピリミジン系及びプラチナ系の化学療法）と併用することで，PFS に対する統計的に有意なベネフィットだけでなく，OS に対しても統計的に有意な臨床的に意義のあるベネフィットが得られ，観察された有効性は各臨床試験のいずれでも再現性があることが示された。

2.5.4.3.2　用量反応関係

ゾルベツキシマブの早期臨床開発時に用量反応関係を評価した。GM-IMAB-001-02 試験において，ゾルベツキシマブ単剤療法の 300 mg/m^2 及び 600 mg/m^2 Q2W 投与を評価した。600 mg/m^2 Q2W（n = 40）での最良総合効果は部分奏効（PR）が 4 例（10.0%），病勢安定が 6 例（15.0%）であり，低用量の 300 mg/m^2 Q2W（n = 3）では臨床的ベネフィットは認められなかった。

GM-IMAB-001-03 試験では，ゾルベツキシマブ 800/600 mg/m^2 Q3W 投与を EOX 化学療法と併用することにより，EOX 単独と比較して，PFS 及び OS に対して統計的に有意なベネフィットが認められた。GM-IMAB-001-03 試験の治験実施計画書を改訂し，ゾルベツキシマブ 1000 mg/m^2 Q3W レジメン + EOX を第 3 群として追加した。1000 mg/m^2 Q3W レジメンは，800/600 mg/m^2 Q3W レジメンと比較し，PFS 及び OS に対するベネフィットが示されず，消化器毒性に関して忍容性が低かった。

CL-0301 及び CL-0302 試験の第 3 相試験推奨用量として，ゾルベツキシマブ 800/600 mg/m^2 Q3W レジメンを選択した。

ゾルベツキシマブの Q2W 投与レジメンはモデル解析手法を用いて検討され，モデル解析の結果，800/400 mg/m^2 Q2W 投与によって 800/600 mg/m^2 Q3W 投与と同様の有効性及び安全性が認められると予測された。ゾルベツキシマブの Q2W 投与レジメンでは，ゾルベツキシマブと mFOLFOX6 の投与スケジュールを一致させることにより，患者の来院の負担が軽減されると考えられる［2.7.2.3.6.2.3 代替レジメンに対する評価］。

2.5.4.3.3 サブグループ及び特別な集団における有効性

ゾルベツキシマブ併合群での PFS 及び OS に対する治療効果（HR の推定値に基づいて評価）は，プラセボ併合群と比較し，事前に規定した大半のサブグループ（ベースライン時の年齢［PFS に対して］，性別，地理的地域，転移臓器数，胃切除歴，腫瘍の組織型，国，人種及び喫煙歴を含む）を通じて良好な結果が一貫してみられた［2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較（CL-0301 試験及び CL-0302 試験）］。

特別な集団におけるゾルベツキシマブの有効性に関するデータは限られている。母集団薬物動態解析により，患者の人種，年齢，腎機能障害及び肝機能障害がゾルベツキシマブの薬物動態に及ぼす影響を評価したところ（［2.7.2.2.6.1 母集団薬物動態解析結果［8951-PK-0005］; 2.7.2.2.4 内因性要因］），ゾルベツキシマブの薬物動態に認められた差に臨床的な意義はないと考えられた。

2.5.4.3.3.1 日本人集団における有効性

CL-0301 試験及び CL-0302 試験の各試験において，日本人を対象としたサブグループ解析での有効性の結果は，IRC の判定による PFS 及び OS のいずれについても，CL-0301 試験及び CL-0302 試験の対象集団全体での結果と一貫していた。日本人集団において，ゾルベツキシマブは PFS 及び OS に対してベネフィットを示し，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 又は CAPOX 群の PFS 及び OS の中央値はプラセボ ＋mFOLFOX6 又は CAPOX 群と比較して長いことが示された。

CL-0301 試験及び CL-0302 試験での日本人集団の有効性の結果に関する詳細は，［2.7.3.3.3.5 日本人集団での解析］を参照のこと。

<u>CL-0301 試験</u>

ランダム化され全体の FAS に含まれた 565 例の患者のうち，65 例（11.5%）は日本の治験実施医療機関でランダム化された（ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群 32 例，プラセボ ＋mFOLFOX6 群 33 例）（［CL-0301］CSR, End-of-Text Table 9.1.2.2.1）。治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた合計 63 例の患者を安全性解析対象集団（SAF）に含めた［Japan-specific Analysis of CL-0301 Table 9.1.1.2］。

日本人集団の患者の多くは男性（70.8%）で，年齢の中央値は 68.0 歳（範囲：33～86 歳）で，患者の 44.6%は 65 歳以下であった［Japan-specific Analysis of CL-0301 Table 9.1.2.1.1］。日本人集

団の人口統計学的特性は，年齢の中央値が高く（68.0 歳対 61.0 歳），Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）PS が 0 の患者の割合が大きい（65.1%対 43.1%）ことを除いて，CL-0301 試験の対象集団全体とおおむね同様であった。

日本人集団の患者の多くは主診断が胃腺癌（87.7%）であり，診断からの期間の中央値は 38.0 日（範囲：4～2424 日）であった［Japan-specific Analysis of CL-0301 Table 9.1.3.2］。ベースラインの疾患特性は投与群間でおおむね均衡が取れていた。日本人集団の主診断及びベースライン時の病期は，日本人集団でびまん性の組織型を有する患者の割合が CL-0301 試験の対象集団全体より大きい（64.6%対 35.5%）ことを除いて，CL-0301 試験の対象集団全体と同様であった。

データカットオフ日時点での合計 29 件の PFS イベントに基づき，ゾルベツキシマブ ＋ mFOLFOX6 群において，プラセボ ＋mFOLFOX6 群と比較したところ，PFS に対してベネフィットが示され，PFS イベント（IRC による判定）の発現リスクが約 51%低下した（12 件対 17 件，HR = 0.493, 95% CI: 0.223, 1.089）［表 2.7.3-23］。ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の PFS の中央値（18.07 カ月，95% CI: 8.64，推定不能［NE］）は，プラセボ ＋mFOLFOX6 群（8.28 カ月，95% CI: 6.28, 10.58）と比較して約 9.8 カ月延長した。PFS の追跡調査期間の中央値は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群 11.63 カ月（95% CI: 8.11, 20.80），プラセボ ＋mFOLFOX6 群 15.28 カ月（95% CI: 5.82, 20.73）であった。日本人集団での PFS の結果は，CL-0301 試験の対象集団全体での PFS の結果と一貫していた。

OS の中間解析のデータカットオフ日時点で，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 23 例（71.9%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群の 27 例（81.8%）の死亡が認められた［表 2.7.3-25］。ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群において，プラセボ ＋mFOLFOX6 群と比較したところ，OS に対してベネフィットが示され，死亡リスクが約 28%低下した（HR = 0.719, 95% CI: 0.389, 1.329）。ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の OS の中央値（23.10 カ月，95% CI: 16.43, 25.26）は，プラセボ ＋mFOLFOX6 群（17.71 カ月，95% CI: 9.63, 25.13）と比較して約 5.4 カ月延長した。OS の追跡調査期間の中央値は，両投与群で同程度であった（ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群：30.23 カ月，95% CI: 25.63, 37.13；プラセボ ＋mFOLFOX6 群：30.46 カ月，95% CI: 23.33, 35.94）。日本人集団での OS の結果は，CL-0301 試験の対象集団全体での OS の結果と一貫していた。

TTCD について，文献に基づく閾値を採用し，死亡例を除外して評価したところ，悪化が確認された患者数は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群とプラセボ ＋mFOLFOX6 群で同程度であり，PF に関しては 14 例対 12 例，OG25-Pain に関しては 3 例対 7 例，GHS/QoL に関しては 10 例対 12 例であった［表 2.7.3-27］。全体として，日本人集団での TTCD の結果は，CL-0301 試験の対象集団全体での TTCD の結果と一貫していた。

CL-0302 試験

ランダム化され全体の FAS に含まれた 507 例の患者のうち，51 例（10.1%）は日本の治験実施医療機関でランダム化された（ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群 24 例，プラセボ ＋CAPOX 群 27

例）（［CL-0302］CSR, End-of-Text Table 9.1.2.2.1）。治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた全 51 例の患者を SAF に含めた［Japan-specific Analysis of CL-0302 Table 9.1.1.2］。

日本人集団の患者の多くは男性（58.8%）で，年齢の中央値は 65.0 歳（範囲：33～81 歳）で，患者の 52.9%は 65 歳以下であった［Japan-specific Analysis of CL-0302 Table 9.1.2.1.1］。日本人集団の人口統計学的特性は，年齢の中央値が高く（65.0 歳対 60.0 歳），ECOG PS が 0 の患者の割合が大きい（74.5%対 42.9%）ことを除いて，CL-0302 試験の対象集団全体とおおむね同様であった。

日本人集団の患者の多くは主診断が胃腺癌（92.2%）であり，診断からの期間の中央値は 47.0 日（範囲：12～1015 日）であった［Japan-specific Analysis of CL-0302 Table 9.1.3.2］。ベースラインの疾患特性は投与群間でおおむね均衡が取れていた。日本人集団の主診断及びベースライン時の病期は，日本人集団でびまん性の組織型を有する患者の割合が CL-0302 試験の対象集団全体より大きい（64.7%対 37.0%）ことを除いて，CL-0302 試験の対象集団全体と同様であった。

データカットオフ日時点での合計 23 件の PFS イベントに基づき，ゾルベツキシマブ ＋ CAPOX 群において，プラセボ ＋CAPOX 群と比較したところ，PFS に対してベネフィットが示され，PFS イベント（IRC による判定）の発現リスクが約 65%低下した（7 件対 16 件，HR = 0.352, 95% CI: 0.119, 1.041）［表 2.7.3-24］。ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の PFS の中央値（20.80 カ月，95% CI: 8.11, NE）は，プラセボ ＋CAPOX 群（8.28 カ月，95% CI: 6.01, 9.07）と比較して約 12.5 カ月延長した。PFS の追跡調査期間の中央値は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群 15.05 カ月（95% CI: 4.21, 18.10），プラセボ ＋CAPOX 群 12.52 カ月（95% CI: 6.28, NE）であった。日本人集団での PFS の結果は，CL-0302 試験の対象集団全体での PFS の結果と一貫していた。

OS の中間解析のデータカットオフ日時点で，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の 13 例（54.2%），プラセボ ＋CAPOX 群の 19 例（70.4%）の死亡が認められた［表 2.7.3-26］。ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群において，プラセボ ＋CAPOX 群と比較したところ，OS に対してベネフィットが示され，死亡リスクが約 51%低下した（HR = 0.494, 95% CI: 0.219, 1.114）。ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の OS の中央値（24.18 カ月，95% CI: 13.08, 27.04）は，プラセボ ＋CAPOX 群（14.69 カ月，95% CI: 9.07, 18.33）と比較して約 9.5 カ月延長した。OS の追跡調査期間の中央値は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群で 19.15 カ月（95% CI: 17.71, 24.90），プラセボ ＋CAPOX 群で 18.89 カ月（95% CI: 14.88, 22.18）であった。日本人集団での OS の結果は，CL-0302 試験の対象集団全体での OS の結果と一貫していた。

TTCD について，文献に基づく閾値を採用し，死亡例を除外して評価したところ，悪化が確認された患者数は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群とプラセボ ＋CAPOX 群で同程度であり，PF に関しては 11 例対 11 例，OG25-Pain に関しては 4 例対 1 例，GHS/QoL に関しては 10 例対 13 例であった［表 2.7.3-28］。全体として，日本人集団での TTCD の結果は，CL-0302 試験の対象集団全体での TTCD の結果と一貫していた。

2.5.4.3.4　長期的な有効性

CL-0301 試験及び CL-0302 試験において，プラセボと化学療法の併用と比較して PFS に対する一貫したベネフィットと OS に対する一貫した臨床的に意義のあるベネフィットが認められた良好な長期成績により，ゾルベツキシマブとフッ化ピリミジン系及びプラチナ系の化学療法との併用による長期的な有効性が示された。第 3 相ピボタル試験の両試験（CL-0301 試験及び CL-0302 試験）において，日本人集団での有効性の結果は対象集団全体での有効性の結果と一貫していた。両集団において，ゾルベツキシマブとフッ化ピリミジン系及びプラチナ系の化学療法との併用により PFS 及び OS に対するベネフィットが認められた。

CL-0301 試験において，24 カ月時点の全生存割合は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群で 38.77%，プラセボ ＋mFOLFOX6 群で 28.38%であった。36 カ月時点の全生存割合は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群で 20.86%，プラセボ ＋mFOLFOX6 群で 8.74%であった。

CL-0302 試験において，24 カ月時点の全生存割合は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群で 28.92%，プラセボ ＋CAPOX 群で 17.38%であった。30 カ月時点の全生存割合は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群で 16.01%，プラセボ ＋CAPOX 群で 10.87%であった。

2.5.4.3.5　有効性の概要及び結論

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又は GEJ 腺癌患者において，ゾルベツキシマブとフッ化ピリミジン系及びプラチナ系の化学療法との併用により，PFS に対して統計的に有意なベネフィットと，OS に対して統計的に有意な臨床的に意義のあるベネフィットが示された。これらの結果と，ゾルベツキシマブをフッ化ピリミジン系及びプラチナ系の化学療法と併用することによるベネフィットは，プラセボ ＋ フッ化ピリミジン系及びプラチナ系の化学療法と比較した CL-0301 試験及び CL-0302 試験の両試験を通じて，一貫して認められた。

統合解析において，ゾルベツキシマブ併合群の PFS イベントの発現リスクはプラセボ併合群と比較して約 28%（HR = 0.719, 95% CI: 0.611, 0.846）低下し，PFS に対するベネフィットが示された。

統合解析において，OS の両群の追跡調査期間の中央値は約 20 カ月であった。この解析においてゾルベツキシマブ併合群の死亡リスクはプラセボ併合群と比較して約 24%（HR = 0.760, 95% CI: 0.649, 0.890）低下し，OS に対するベネフィットが示された。

TTCD の中央値は同程度であり，総スコア及びサブスケールスコアの平均値も大半の来院において同程度で，また信頼区間も重なっていることから，ゾルベツキシマブを 1 次治療の化学療法と併用することで HRQoL に意義のある悪化は認められないことが示唆された。

IRC の判定による ORR 及び DCR は，ゾルベツキシマブ併合群とプラセボ併合群で同程度であった。

IRC の判定による DOR の中央値は，ゾルベツキシマブ併合群で 7.72 カ月，プラセボ併合群で 6.47 カ月であった（HR = 0.819, 95% CI: 0.638, 1.050）（表 2.5- 3）。

ゾルベツキシマブ併合群での PFS 及び OS に対する治療効果（HR の推定値に基づいて評価）は，プラセボ併合群と比較し，事前に規定した大半のサブグループ（ベースライン時の性別，地理的地域，転移臓器数，胃切除歴，腫瘍の組織型，国，人種及び喫煙歴を含む）を通じて良好な結果が一貫してみられた。

2.5.5　安全性の概括評価

CL-0301 試験及び CL-0302 試験の安全性の主解析は，この 2 つの第 3 相試験の化学療法レジメンが以下のとおり大きく異なるため，安全性の統合解析ではなく，試験ごとに解析した。

- 化学療法レジメン：mFOLFOX6 対 CAPOX
- ゾルベツキシマブと異なるスケジュールでの投与（mFOLFOX6）対同一スケジュールでの投与（CAPOX）
- ゾルベツキシマブと異なるスケジュールでの投与による有害事象の報告のための追加の来院
- 2 試験間で異なるオキサリプラチンの用量
- 大規模な直接比較試験における，5-FU とカペシタビンの安全性プロファイルの差異（5-FU 投与では下痢，口内炎，脱毛症及び好中球減少症の発現割合が高く，カペシタビン投与では手掌・足底発赤知覚不全症候群及び高ビリルビン血症の発現割合が高い）［Twelves et al, 2005］

個々の第 3 相試験の評価，並びに CL-0301 試験及び CL-0302 試験の安全性の統合解析において，新たなシグナル（副作用）は特定されなかった。副作用を特定するために用いた方法の詳細及びゾルベツキシマブの副作用と判断された事象の一覧は 2.5.5.5.1 副作用を参照のこと。なお，本項では特に断りがない限り，有害事象は治療下で発現した有害事象を意味するものとする。

CL-0301 試験，CL-0302 試験，及び両試験の安全性の統合解析での有害事象の概要を表 2.5- 4 に示す。

2.5.5.1　薬理学的分類に基づく副作用の特徴

ゾルベツキシマブは，癌特異的標的に活性を示すモノクローナル抗体の薬理学的分類に属する。

ゾルベツキシマブは，CLDN18.2 を標的とするモノクローナル抗体であり，a）標的副作用及び b）ゾルベツキシマブのキメラ型抗体としての性質に起因する抗体誘導副作用を示す可能性がある。現在承認されている，CLDN18.2 を標的とするモノクローナル抗体はない。そのため，標的作用を評価するための比較対象となる薬物はない。

a)　標的副作用：悪心及び嘔吐は，ゾルベツキシマブの薬理学的作用機序（MoA）と関連しており，ゾルベツキシマブの標的である CLDN18.2 を発現する正常組織に対する

標的作用と考えられる。悪心及び嘔吐は，ゾルベツキシマブの初回サイクルの初回投与時に認められることが多く，その後の投与／サイクルでの発現頻度はそれより低く，また管理可能なものであった。これらの有害事象の詳細は 2.5.5.5.3 注目すべき有害事象に記載する。

b) ゾルベツキシマブのキメラ型抗体としての性質に起因する抗体誘導副作用：臨床試験の結果から，ゾルベツキシマブの免疫原性は安全性プロファイルに影響を及ぼさないと考えられたが，ADA 陽性率が低いため，データが限られ，その臨床的意義を結論付けることは難しかった。過敏症は，ゾルベツキシマブがキメラ型抗体であることによる副作用である（2.5.5.5.3 注目すべき有害事象）。

ゾルベツキシマブの臨床開発プログラムで認められた有害事象を 2.5.5.5.2 有害事象に示し，リスクを 2.5.6.3 リスクに示す。

2.5.5.2 特定の有害事象のモニタリング法

詳細な情報は 2.5.5.8 有害事象の予防，軽減又は管理法を参照のこと。

2.5.5.3 重要な安全性に関する非臨床情報及び製品品質情報

ゾルベツキシマブの安全性薬理［2.4.2.3 安全性薬理試験］及び毒性［2.4.4 毒性試験］は，（4 週間投与毒性試験の一環として）マウス及びカニクイザルを用いて評価した。心血管系，呼吸器系及び中枢神経系に対してゾルベツキシマブの毒性及びその他の作用は認められなかった。重要な毒性試験において，検討した最大投与量はマウスで 300 mg/kg/週を 13 週間，カニクイザルで 100 mg/kg/週を 4 週間であった。マウス及びカニクイザルにおけるこれらの投与量での AUC は，ヒトにおける治療用量（600 mg/m^2）での曝露量の 7.5 倍以上である。

動物で認められた毒性は，ゾルベツキシマブの CLDN18.2 への結合を介した標的作用と一致するものであった。カニクイザルで認められた標的を介した嘔吐は用量依存的ではなかった。また，重度ではなく，投与期間中に消失した。しかし，病理組織学的検査では，カニクイザルの胃粘膜に異常はみられなかった。ゾルベツキシマブの催吐作用はフェレットを用いた試験で確認された。フェレットにおいて，嘔吐時に病理組織学的傷害が認められた主な領域である胃粘膜に CLDN18.2 タンパク質の発現が認められた［2.4.4.7.1 毒性発現の機序に関する試験（嘔吐に関する検討）］。

ゾルベツキシマブのヒト組織交差反応性試験では，CLDN18.2 は胃粘膜上皮の細胞膜のみが陽性であった［2.4.4.7.2 組織交差反応性］。症状観察でも，剖検時の肉眼的又は組織学的検査でも，前述の所見以外には，いずれの臓器にも他のゾルベツキシマブと関連した毒性は認められなかった。

全体として，ゾルベツキシマブの非臨床安全性薬理及び毒性プロファイルは，CLDN18.2 陽性の局所進行性切除不能又は転移性胃腺癌若しくは GEJ 腺癌患者の治療薬として許容されるものであった。

2.5.5.4　安全性解析対象集団及び曝露状況

ゾルベツキシマブの安全性について，ゾルベツキシマブの反復投与を化学療法との併用療法又は単剤療法で実施した臨床試験 7 試験より要約した。

安全性のピボタル試験及び補助的試験には，実施中の第 3 相試験 2 試験（CL-0301 試験，CL-0302 試験），実施中の第 2 相試験 1 試験（CL-0103 試験），完了した第 2 相試験 2 試験（GM-IMAB-001-02 試験，GM-IMAB-001-03 試験）及び完了した第 1 相試験 2 試験（CL-0104 試験，中国薬物動態試験［CL-0105］（以下，CL-0105 試験））を含めた。安全性解析対象集団について［2.7.4.1 医薬品への曝露］に要約し，試験の概要は［表 2.7.4-1］に示す。

CLDN18.2 陽性胃腺癌／GEJ 腺癌患者の治療におけるゾルベツキシマブの使用を裏付けるために，1350 例（ゾルベツキシマブを化学療法との併用療法で投与した 716 例，プラセボと化学療法との併用療法で投与した 527 例，ゾルベツキシマブを単剤療法で投与した 107 例）のデータを解析し，ゾルベツキシマブの安全性プロファイルを評価した。

第 3 相ピボタル試験の CL-0301 試験及び CL-0302 試験の安全性データを第 2 相試験のデータと並べて，安全性の併合した要約（ISS）の表，一覧及び図で示す。CL-0301 試験及び CL-0302 試験の結果は，化学療法が異なるため（CL-0301 試験では mFOLFOX6，CL-0302 試験では CAPOX），別々に並べて示す。ゾルベツキシマブは，CAPOX（Q3W）と同一スケジュールで投与し，mFOLFOX6（Q2W）と異なるスケジュールで投与した。化学療法のフッ化ピリミジン系製剤は異なっていた（5-FU 2 日間静脈内投与対カペシタビン 14 日間経口投与）。オキサリプラチンの用量及び投与スケジュールも異なっていた（CL-0301 試験では 85 mg/m^2 Q2W，CL-0302 試験では 130 mg/m^2 Q3W）。さらに，第 3 相ピボタル試験の CL-0301 試験及び CL-0302 試験の安全性データを併合した。

2.5.5.4.1　曝露状況

CL-0301 試験

ゾルベツキシマブの投与期間の中央値は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群（SAF）で 190.0 日であった［2.7.4.1.2 全般的な曝露状況］。

CL-0302 試験

ゾルベツキシマブの投与期間の中央値は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群（SAF）で 134.0 日であった［2.7.4.1.2 全般的な曝露状況］。

安全性の統合解析（CL-0301 試験及び CL-0302 試験）

ゾルベツキシマブの投与期間の中央値は，ゾルベツキシマブ併合群（SAF）で 171.0 日であった［2.7.4.1.2 全般的な曝露状況］。

2.5.5.5　対象集団全体における安全性の結果

2.5.5.5.1　副作用

申請者が臨床データ全体に基づきゾルベツキシマブとの関連性が否定できないと判断した有害事象は，副作用とみなした。

以下の基準を第 3 相試験の安全性統合解析集団に適用し，潜在的な副作用の閾値に達しなかった事象を包括的に評価することにより，潜在的な副作用を特定した。

- 発現割合がゾルベツキシマブ併合群で 10%以上の有害事象
- 発現割合がプラセボ併合群より 2%以上高い有害事象

基準を満たす潜在的な副作用は，上腹部痛，食欲減退，低アルブミン血症，不眠症，倦怠感，悪心，好中球減少症，好中球数減少，末梢性浮腫，発熱，嘔吐，体重減少及び白血球数減少であった。

上記の潜在的な副作用及び副作用の閾値に達しなかった事象について医学的評価を行い，ゾルベツキシマブと事象との関連性の妥当性についてさらに評価した。医学的評価では，以下の基準に焦点を当てた。

- 生物学的妥当性
- ゾルベツキシマブ投与と事象発現の時間的関係性
- 患者背景，併用薬，既往歴等の交絡因子
- 対象患者集団でよくみられる合併症，又はリスクの自然発生率
- 臨床検査等の補助的な所見

定量的及び定性的に潜在的な副作用を評価することにより，以下の事象を副作用として特定した。

- 薬物過敏症
- アナフィラキシー反応
- 食欲減退
- 低アルブミン血症
- 悪心
- 嘔吐
- 流涎過多
- 末梢性浮腫
- IRR

2.5.5.5.2　有害事象

CL-0301 試験

データカットオフ日（2022 年 9 月 9 日）時点で，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群（99.6%）及びプラセボ ＋mFOLFOX6 群（99.6%）のほぼ全ての患者で 1 回以上の有害事象が認められた（表 2.5- 4）。治験担当医師によりゾルベツキシマブ又はプラセボとの関連性が否定でき

ないと判断された有害事象は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 255 例（91.4%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群の 216 例（77.7%）で報告された。

有害事象により死亡した患者は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 22 例（7.9%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群の 24 例（8.6%）であった。治験担当医師によりゾルベツキシマブ又はプラセボとの関連性が否定できないと判断された死亡に至った有害事象は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 4 例（1.4%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群の 3 例（1.1%）で報告された。

重篤な有害事象は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 125 例（44.8%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群の 121 例（43.5%）で認められた。

ゾルベツキシマブ又はプラセボの投与中止に至った有害事象は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 55 例（19.7%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群の 30 例（10.8%）で報告された。

米国国立がん研究所-有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）Grade 3 以上の有害事象は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 242 例（86.7%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群の 216 例（77.7%）で報告された。治験担当医師によりゾルベツキシマブ又はプラセボとの関連性が否定できないと判断された NCI-CTCAE Grade 3 以上の有害事象は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 149 例（53.4%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群の 91 例（32.7%）で報告された。

CL-0302 試験

データカットオフ日（2022 年 10 月 7 日）時点で，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群（98.8%）及びプラセボ ＋CAPOX 群（98.0%）のほぼ全ての患者で 1 回以上の有害事象が認められた（表 2.5- 4）。治験担当医師によりゾルベツキシマブ又はプラセボとの関連性が否定できないと判断された有害事象は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の 231 例（90.9%），プラセボ ＋CAPOX 群の 168 例（67.5%）で報告された。

有害事象により死亡した患者は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の 27 例（10.6%），プラセボ ＋CAPOX 群の 32 例（12.9%）であった。治験担当医師によりゾルベツキシマブ又はプラセボとの関連性が否定できないと判断された死亡に至った有害事象は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の 4 例（1.6%），プラセボ ＋CAPOX 群の 3 例（1.2%）で報告された。

重篤な有害事象は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の 120 例（47.2%），プラセボ ＋CAPOX 群の 124 例（49.8%）で認められた。

ゾルベツキシマブ又はプラセボの投与中止に至った有害事象は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の 51 例（20.1%），プラセボ ＋CAPOX 群の 36 例（14.5%）で報告された。

NCI-CTCAE Grade 3 以上の有害事象は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の 185 例（72.8%），プラセボ ＋CAPOX 群の 174 例（69.9%）で報告された。治験担当医師によりゾルベツキシマブ又はプラセボとの関連性が否定できないと判断された NCI-CTCAE Grade 3 以上の有害事象は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の 98 例（38.6%），プラセボ ＋CAPOX 群の 63 例（25.3%）で報告された。

CL-0301 試験と CL-0302 試験の統合解析

CL-0301 試験と CL-0302 試験の統合解析において，ゾルベツキシマブ併合群（99.2%）及びプラセボ併合群（98.9%）のほぼ全ての患者で 1 回以上の有害事象が認められた（表 2.5- 4）。治験担当医師によりゾルベツキシマブ又はプラセボとの関連性が否定できないと判断された有害事象は，ゾルベツキシマブ併合群の 486 例（91.2%），プラセボ併合群の 384 例（72.9%）で報告された。

有害事象により死亡した患者は，ゾルベツキシマブ併合群の 49 例（9.2%），プラセボ併合群の 56 例（10.6%）であった。治験担当医師によりゾルベツキシマブ又はプラセボとの関連性が否定できないと判断された死亡に至った有害事象は，ゾルベツキシマブ併合群の 8 例（1.5%），プラセボ併合群の 6 例（1.1%）で報告された。

重篤な有害事象は，ゾルベツキシマブ併合群の 245 例（46.0%），プラセボ併合群の 245 例（46.5%）で認められた。

ゾルベツキシマブ又はプラセボの投与中止に至った有害事象は，ゾルベツキシマブ併合群の 106 例（19.9%），プラセボ併合群の 66 例（12.5%）で報告された。

NCI-CTCAE Grade 3 以上の有害事象は，ゾルベツキシマブ併合群の 427 例（80.1%），プラセボ併合群の 390 例（74.0%）で報告された。治験担当医師によりゾルベツキシマブ又はプラセボとの関連性が否定できないと判断された NCI-CTCAE Grade 3 以上の有害事象は，ゾルベツキシマブ併合群の 247 例（46.3%），プラセボ併合群の 154 例（29.2%）で報告された。

表 2.5- 4　CL-0301 試験及び CL-0302 試験の有害事象の概要（安全性解析対象集団）

Category, n (%)	SPOTLIGHT		GLOW		Integrated Safety Analysis (SPOTLIGHT/GLOW)	
	Zolbetuximab plus mFOLFOX6 (n = 279)	Placebo plus mFOLFOX6 (n = 278)	Zolbetuximab plus CAPOX (n = 254)	Placebo plus CAPOX (n = 249)	Zolbetuximab plus mFOLFOX6 or CAPOX (n = 533)	Placebo plus mFOLFOX6 or CAPOX (n = 527)
Any TEAE	278 (99.6)	277 (99.6)	251 (98.8)	244 (98.0)	529 (99.2)	521 (98.9)
Drug-related TEAE†	277 (99.3)	268 (96.4)	246 (96.9)	234 (94.0)	523 (98.1)	502 (95.3)
Zolbetuximab or Placebo-related TEAE†	255 (91.4)	216 (77.7)	231 (90.9)	168 (67.5)	486 (91.2)	384 (72.9)
Serious TEAE‡	125 (44.8)	121 (43.5)	120 (47.2)	124 (49.8)	245 (46.0)	245 (46.5)
Drug-related Serious TEAE†,‡	66 (23.7)	41 (14.7)	68 (26.8)	56 (22.5)	134 (25.1)	97 (18.4)
Zolbetuximab or Placebo-related Serious TEAEs†‡	47 (16.8)	28 (10.1)	50 (19.7)	39 (15.7)	97 (18.2)	67 (12.7)
TEAE Leading to Death	22 (7.9)	24 (8.6)	27 (10.6)	32 (12.9)	49 (9.2)	56 (10.6)
Drug-related TEAE Leading to Death†	5 (1.8)	4 (1.4)	6 (2.4)	7 (2.8)	11 (2.1)	11 (2.1)
Zolbetuximab or Placebo-related TEAEs Leading to Death†	4 (1.4)	3 (1.1)	4 (1.6)	3 (1.2)	8 (1.5)	6 (1.1)
TEAE Leading to Permanent Discontinuation of Any Study Drug§	120 (43.0)	106 (38.1)	79 (31.1)	63 (25.3)	199 (37.3)	169 (32.1)
TEAE Leading to Permanent Discontinuation of Zolbetuximab or Placebo	55 (19.7)	30 (10.8)	51 (20.1)	36 (14.5)	106 (19.9)	66 (12.5)
Drug-related TEAE Leading to Permanent Discontinuation of Any Study Drug†,§	106 (38.0)	82 (29.5)	55 (21.7)	39 (15.7)	161 (30.2)	121 (23.0)
Drug-Related TEAE Leading to Permanent Discontinuation of Zolbetuximab or Placebo†	38 (13.6)	6 (2.2)	18 (7.1)	11 (4.4)	56 (10.5)	17 (3.2)
TEAE Leading to Dose Interruption of Any Study Drug§	228 (81.7)	156 (56.1)	181 (71.3)	128 (51.4)	409 (76.7)	284 (53.9)
TEAE Leading to Dose Interruption of Zolbetuximab or Placebo	208 (74.6)	111 (39.9)	140 (55.1)	71 (28.5)	348 (65.3)	182 (34.5)
Drug-Related TEAE Leading to Dose Interruption of Any Study Drug†,§	215 (77.1)	128 (46.0)	167 (65.7)	108 (43.4)	382 (71.7)	236 (44.8)
Drug-related TEAE Leading to Dose Interruption of Zolbetuximab or Placebo†	171 (61.3)	56 (20.1)	113 (44.5)	39 (15.7)	284 (53.3)	95 (18.0)

Category, n (%)	SPOTLIGHT		GLOW		Integrated Safety Analysis (SPOTLIGHT/GLOW)	
	Zolbetuximab plus mFOLFOX6 (n = 279)	Placebo plus mFOLFOX6 (n = 278)	Zolbetuximab plus CAPOX (n = 254)	Placebo plus CAPOX (n = 249)	Zolbetuximab plus mFOLFOX6 or CAPOX (n = 533)	Placebo plus mFOLFOX6 or CAPOX (n = 527)
Worst NCI-CTCAE Grade TEAE¶						
≥ 3	242 (86.7)	216 (77.7)	185 (72.8)	174 (69.9)	427 (80.1)	390 (74.0)
3	179 (64.2)	156 (56.1)	141 (55.5)	123 (49.4)	320 (60.0)	279 (52.9)
4	41 (14.7)	36 (12.9)	17 (6.7)	19 (7.6)	58 (10.9)	55 (10.4)
5	22 (7.9)	24 (8.6)	27 (10.6)	32 (12.9)	49 (9.2)	56 (10.6)
Drug-Related Worst NCI-CTCAE Grade TEAE†,¶						
≥ 3	219 (78.5)	172 (61.9)	144 (56.7)	115 (46.2)	363 (68.1)	287 (54.5)
3	177 (63.4)	135 (48.6)	126 (49.6)	97 (39.0)	303 (56.8)	232 (44.0)
4	37 (13.3)	33 (11.9)	12 (4.7)	11 (4.4)	49 (9.2)	44 (8.3)
5	5 (1.8)	4 (1.4)	6 (2.4)	7 (2.8)	11 (2.1)	11 (2.1)
Zolbetuximab or Placebo-related Worst NCI-CTCAE Grade ≥ 3 TEAEs†	149 (53.4)	91 (32.7)	98 (38.6)	63 (25.3)	247 (46.3)	154 (29.2)

Data cutoff dates were as follows: SPOTLIGHT: 09 Sep 2022; GLOW: 07 Oct 2022.

All participants who received at least 1 dose of any study drug (zolbetuximab or placebo plus mFOLFOX6 or CAPOX [SAF]).

Zolbetuximab: 800 mg/m^2 loading dose on cycle 1, day 1 followed by 600 mg/m^2 on subsequent doses.

Number of participants (n) and percentage of participants (%) are shown.

A TEAE was defined as an adverse event observed after starting the administration of the study drug and within 30 days after the last dose of study drug.

CAPOX: capecitabine and oxaliplatin; ISS: integrated summary of safety; mFOLFOX6: modified 5-fluorouracil, leucovorin (or folinic acid) and oxaliplatin; NCI-CTCAE: National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events; SAE: serious adverse event; SAF: safety analysis set; TEAE: treatment-emergent adverse event

† Possible or probable, as assessed by the investigator, or records where relationship is missing.

‡ Include SAEs upgraded by the sponsor based on review of the sponsor’s list of Always Serious terms or the Important Medical Event process, if any upgrade was done.

§ Zolbetuximab or placebo and any component of mFOLFOX6 or CAPOX (as applicable). For drug-related TEAE of a particular study drug component, only TEAE related to that particular component was counted.

¶ If a participant has an event more than once with missing severity grade and non-missing severity grade, then the participant was counted as the highest non-missing grade.

Source: ISS (5.3.5.3-3), Table 9.6.1.1.1

2.5.5.5.2.1　比較的よくみられる有害事象

CL-0301 試験，CL-0302 試験，及び両試験の安全性の統合解析でよくみられた（いずれかの投与群の患者の 10%以上）有害事象の概要を表 2.5- 5 に示す。

SAF において，両投与群のほぼ全ての患者で 1 回以上の有害事象が認められた。

CL-0301 試験では，よくみられた有害事象の発現割合は，投与群間差が 10%以上である悪心（ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群，82.4%対プラセボ ＋mFOLFOX6 群，60.8%［以下，同順］），嘔吐（67.4%対 35.6%）及び食欲減退（47.0%対 33.5%）を除き，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群とプラセボ ＋mFOLFOX6 群で同程度であった。

CL-0302 試験では，よくみられた有害事象の発現割合は，投与群間差が 10%以上である悪心（ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群，68.5%対プラセボ ＋CAPOX 群 50.2%［以下，同順］）及び嘔吐（66.1%対 30.9%）を除き，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群とプラセボ ＋CAPOX 群で同程度であった。

安全性の統合解析（CL-0301 試験及び CL-0302 試験）では，よくみられた有害事象の発現割合は，投与群間差が 10%以上である悪心（ゾルベツキシマブ併合群，75.8%対プラセボ併合群，55.8%［以下，同順］），嘔吐（66.8%対 33.4%）及び食欲減退（44.3%対 33.6%）を除き，ゾルベツキシマブ併合群とプラセボ併合群で同程度であった。

表 2.5- 5　CL-0301 試験及び CL-0302 試験でよくみられた（いずれかの投与群で発現割合が 10%以上）SOC 及び PT 別の有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA v25.0 System Organ Class Preferred Term, n (%)	SPOTLIGHT		GLOW		Integrated Safety Analysis (SPOTLIGHT/GLOW)	
	Zolbetuximab plus mFOLFOX6 (n = 279)	Placebo plus mFOLFOX6 (n = 278)	Zolbetuximab plus CAPOX (n = 254)	Placebo plus CAPOX (n = 249)	Zolbetuximab plus mFOLFOX6 or CAPOX (n = 533)	Placebo plus mFOLFOX6 or CAPOX (n = 527)
Any TEAE	**278 (99.6)**	**277 (99.6)**	**251 (98.8)**	**244 (98.0)**	**529 (99.2)**	**521 (98.9)**
血液およびリンパ系障害	**166 (59.5)**	**167 (60.1)**	**131 (51.6)**	**126 (50.6)**	**297 (55.7)**	**293 (55.6)**
貧血	100 (35.8)	104 (37.4)	90 (35.4)	91 (36.5)	190 (35.6)	195 (37.0)
好中球減少症	102 (36.6)	94 (33.8)	50 (19.7)	35 (14.1)	152 (28.5)	129 (24.5)
血小板減少症	28 (10.0)	45 (16.2)	28 (11.0)	31 (12.4)	56 (10.5)	76 (14.4)
胃腸障害	**264 (94.6)**	**250 (89.9)**	**234 (92.1)**	**199 (79.9)**	**498 (93.4)**	**449 (85.2)**
悪心	230 (82.4)	169 (60.8)	174 (68.5)	125 (50.2)	404(75.8)	294 (55.8)
嘔吐	188 (67.4)	99 (35.6)	168 (66.1)	77 (30.9)	356 (66.8)	176 (33.4)
下痢	110 (39.4)	122 (43.9)	80 (31.5)	86 (34.5)	190 (35.6)	208 (39.5)
便秘	99 (35.5)	112 (40.3)	39 (15.4)	52 (20.9)	138 (25.9)	164 (31.1)
腹痛	67 (24.0)	82 (29.5)	40 (15.7)	54 (21.7)	107 (20.1)	136 (25.8)
上腹部痛	47 (16.8)	32 (11.5)	23 (9.1)	13 (5.2)	70 (13.1)	45 (8.5)
口内炎	58 (20.8)	57 (20.5)	8 (3.1)	7 (2.8)	66 (12.4)	64 (12.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	**207 (74.2)**	**202 (72.7)**	**139 (54.7)**	**125 (50.2)**	**346 (64.9)**	**327 (62.0)**
疲労	78 (28.0)	91 (32.7)	34 (13.4)	42 (16.9)	112 (21.0)	133 (25.2)
無力症	74 (26.5)	64 (23.0)	33 (13.0)	32 (12.9)	107 (20.1)	96 (18.2)
発熱	54 (19.4)	48 (17.3)	34 (13.4)	23 (9.2)	88 (16.5)	71 (13.5)
末梢性浮腫	49 (17.6)	26 (9.4)	26 (10.2)	6 (2.4)	75 (14.1)	32 (6.1)
倦怠感	21 (7.5)	9 (3.2)	31 (12.2)	22 (8.8)	52 (9.8)	31 (5.9)
臨床検査	**182 (65.2)**	**171 (61.5)**	**153 (60.2)**	**150 (60.2)**	**335 (62.9)**	**321 (60.9)**
好中球数減少	95 (34.1)	91 (32.7)	70 (27.6)	59 (23.7)	165 (31.0)	150 (28.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	49 (17.6)	44 (15.8)	63 (24.8)	72 (28.9)	112 (21.0)	116 (22.0)
体重減少	55 (19.7)	54 (19.4)	50 (19.7)	25 (10.0)	105 (19.7)	79 (15.0)
血小板数減少	40 (14.3)	49 (17.6)	61 (24.0)	60 (24.1)	101 (18.9)	109 (20.7)
白血球数減少	50 (17.9)	46 (16.5)	51 (20.1)	39 (15.7)	101 (18.9)	85 (16.1)

MedDRA v25.0 System Organ Class Preferred Term, n (%)	SPOTLIGHT		GLOW		Integrated Safety Analysis (SPOTLIGHT/GLOW)	
	Zolbetuximab plus mFOLFOX6 (n = 279)	Placebo plus mFOLFOX6 (n = 278)	Zolbetuximab plus CAPOX (n = 254)	Placebo plus CAPOX (n = 249)	Zolbetuximab plus mFOLFOX6 or CAPOX (n = 533)	Placebo plus mFOLFOX6 or CAPOX (n = 527)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	34 (12.2)	47 (16.9)	48 (18.9)	52 (20.9)	82 (15.4)	99 (18.8)
代謝および栄養障害	**189 (67.7)**	**159 (57.2)**	**154 (60.6)**	**138 (55.4)**	**343 (64.4)**	**297 (56.4)**
食欲減退	131 (47.0)	93 (33.5)	105 (41.3)	84 (33.7)	236 (44.3)	177 (33.6)
低アルブミン血症	43 (15.4)	17 (6.1)	57 (22.4)	35 (14.1)	100 (18.8)	52 (9.9)
低カリウム血症	50 (17.9)	41 (14.7)	36 (14.2)	36 (14.5)	86 (16.1)	77 (14.6)
低カルシウム血症	30 (10.8)	9 (3.2)	13 (5.1)	12 (4.8)	43 (8.1)	21 (4.0)
筋骨格系および結合組織障害	**81 (29.0)**	**86 (30.9)**	**31 (12.2)**	**52 (20.9)**	**112 (21.0)**	**138 (26.2)**
背部痛	34 (12.2)	30 (10.8)	8 (3.1)	20 (8.0)	42 (7.9)	50 (9.5)
神経系障害	**209 (74.9)**	**208 (74.8)**	**138 (54.3)**	**143 (57.4)**	**347 (65.1)**	**351 (66.6)**
末梢性感覚ニューロパチー	106 (38.0)	118 (42.4)	56 (22.0)	56 (22.5)	162 (30.4)	174 (33.0)
味覚不全	41 (14.7)	40 (14.4)	18 (7.1)	12 (4.8)	59 (11.1)	52 (9.9)
錯感覚	44 (15.8)	46 (16.5)	13 (5.1)	11 (4.4)	57 (10.7)	57 (10.8)
浮動性めまい	36 (12.9)	27 (9.7)	14 (5.5)	11 (4.4)	50 (9.4)	38 (7.2)
感覚鈍麻	11 (3.9)	11 (4.0)	30 (11.8)	30 (12.0)	41 (7.7)	41 (7.8)
頭痛	31 (11.1)	35 (12.6)	8 (3.1)	8 (3.2)	39 (7.3)	43 (8.2)
精神障害	**46 (16.5)**	**44 (15.8)**	**33 (13.0)**	**25 (10.0)**	**79 (14.8)**	**69 (13.1)**
不眠症	29 (10.4)	25 (9.0)	27 (10.6)	16 (6.4)	56 (10.5)	41 (7.8)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	**106 (38.0)**	**112 (40.3)**	**52 (20.5)**	**61 (24.5)**	**158 (29.6)**	**173 (32.8)**
咳嗽	28 (10.0)	28 (10.1)	11 (4.3)	14 (5.6)	39 (7.3)	42 (8.0)
呼吸困難	20 (7.2)	32 (11.5)	15 (5.9)	13 (5.2)	35 (6.6)	45 (8.5)
皮膚および皮下組織障害	**125 (44.8)**	**113 (40.6)**	**78 (30.7)**	**74 (29.7)**	**203 (38.1)**	**187 (35.5)**
手掌・足底発赤知覚不全症候群	24 (8.6)	19 (6.8)	41 (16.1)	49 (19.7)	65 (12.2)	68 (12.9)
血管障害	**77 (27.6)**	**65 (23.4)**	**53 (20.9)**	**29 (11.6)**	**130 (24.4)**	**94 (17.8)**
高血圧	31 (11.1)	22 (7.9)	15 (5.9)	7 (2.8)	46 (8.6)	29 (5.5)

Data cutoff dates were as follows: SPOTLIGHT: 09 Sep 2022; GLOW: 07 Oct 2022.

All participants who received at least 1 dose of any study drug (zolbetuximab or placebo plus mFOLFOX6 or CAPOX [SAF]).

Zolbetuximab: 800 mg/m^2 loading dose on cycle 1, day 1 followed by 600 mg/m^2 on subsequent doses.

Number of participants (n) and percentage of participants (%) are shown.

A TEAE was defined as an adverse event observed after starting the administration of the study drug and within 30 days after the last dose of study drug.

Sorting order: alphabetical order by system organ class and descending by the number of participants in the combined phase 3 zolbetuximab group (zolbetuximab plus mFOLFOX6 or CAPOX) by preferred term. In case of ties, alphabetical order by preferred term is applied.

CAPOX: capecitabine and oxaliplatin; ISS: integrated summary of safety; mFOLFOX6: modified 5-fluorouracil, leucovorin (or folinic acid) and oxaliplatin; SAF: safety analysis set;
TEAE: treatment-emergent adverse event

Source: ISS (5.3.5.3-3), Table 9.6.1.2.1

2.5.5.5.2.2　死亡

CL-0301 試験では，有害事象により死亡した患者は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 22 例（7.9%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群の 24 例（8.6%）であった。よくみられた死亡に至った有害事象の基本語（PT）は，悪性新生物進行であった（ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群 3.2%，プラセボ ＋mFOLFOX6 群 4.3%；その他全ての PT は 2 例以下）。いずれかの投与群の発現割合がより高い（2%以上の差）死亡に至った有害事象はなかった。

CL-0302 試験では，有害事象により死亡した患者は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の 27 例（10.6%），プラセボ ＋CAPOX 群の 32 例（12.9%）であった。よくみられた死亡に至った有害事象の PT は，悪性新生物進行であった（ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群 2.8%，プラセボ ＋CAPOX 群 5.2%；その他全ての PT は 2 例以下）。この有害事象は，プラセボ ＋CAPOX 群の発現割合がゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群より 2%以上高かった。

安全性の統合解析（CL-0301 試験及び CL-0302 試験）では，有害事象により死亡した患者は，ゾルベツキシマブ併合群の 49 例（9.2%），プラセボ併合群の 56 例（10.6%）であった。よくみられた死亡に至った有害事象の PT は，悪性新生物進行であった（ゾルベツキシマブ併合群 3.0%，プラセボ併合群 4.7%；その他全ての PT は 3 例以下）。安全性の統合解析のいずれかの群の発現割合がより高い（2%以上の差）死亡に至った有害事象はなかった。

CL-0301 試験，CL-0302 試験，及び両試験の統合解析で認められた死亡の概要は，［表 2.7.4-10］を参照のこと。

2.5.5.5.2.3　重篤な有害事象

CL-0301 試験では，重篤な有害事象の発現割合は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群（44.8%）とプラセボ ＋mFOLFOX6 群（43.5%）で同程度であった。よくみられた重篤な有害事象（PT 別，いずれかの群の患者の 4%以上）は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群及びプラセボ ＋mFOLFOX6 群で嘔吐（8.2%対 4.7%），悪心（6.8%対 4.0%）及び悪性新生物進行（3.6%対 4.3%）であった。ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の発現割合がプラセボ ＋mFOLFOX6 群より 3%以上高い重篤な有害事象は，嘔吐のみであった。

CL-0302 試験では，重篤な有害事象の発現割合は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群（47.2%）とプラセボ ＋CAPOX 群（49.8%）で同程度であった。よくみられた重篤な有害事象（PT 別，いずれかの群の患者の 4%以上）は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群及びプラセボ ＋CAPOX 群で嘔吐（5.9%対 4.4%），悪心（4.3%対 2.4%），悪性新生物進行（3.5%対 5.2%）及び下痢（2.8%対 4.0%）であった。ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の発現割合がプラセボ ＋CAPOX 群より 3%以上高い重篤な有害事象はなかった。

安全性の統合解析（CL-0301 試験及び CL-0302 試験）では，重篤な有害事象の発現割合は，ゾルベツキシマブ併合群（46.0%）とプラセボ併合群（46.5%）で同程度であった。よくみられた重篤な有害事象（PT 別，いずれかの併合群の患者の 4%以上）は，ゾルベツキシマブ併合群及びプラセボ併合群で嘔吐（7.1%対 4.6%），悪心（5.6%対 3.2%）及び悪性新生物進行（3.6%対 4.7%）

であった。ゾルベツキシマブ併合群の発現割合がプラセボ併合群より 3%以上高い重篤な有害事象はなかった。

CL-0301 試験，CL-0302 試験，及び両試験の安全性の統合解析で認められた重篤な有害事象の概要は，［表 2.7.4-11］を参照のこと。

2.5.5.5.2.4　重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象

CL-0301 試験では，ゾルベツキシマブ又はプラセボの投与中止に至った有害事象は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 55 例（19.7%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群の 30 例（10.8%）で報告された。よくみられたゾルベツキシマブ又はプラセボの投与中止に至った有害事象（PT 別，いずれかの投与群の患者の 2%以上）は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群及びプラセボ ＋mFOLFOX6 群で悪心（5.0%対 0.4%）及び嘔吐（5.0%対 0%）であった。プラセボ ＋mFOLFOX6 群の発現割合がゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群より 3%以上高いゾルベツキシマブ又はプラセボの投与中止に至った有害事象はなかった。

CL-0302 試験では，ゾルベツキシマブ又はプラセボの投与中止に至った有害事象は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の 51 例（20.1%），プラセボ ＋CAPOX 群の 36 例（14.5%）で報告された。よくみられたゾルベツキシマブ又はプラセボの投与中止に至った有害事象（PT 別，いずれかの投与群の患者の 2%以上）は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群及びプラセボ ＋CAPOX 群で嘔吐（2.4%対 1.2%）のみであった。プラセボ ＋CAPOX 群では，患者の 2%以上に認められたプラセボの投与中止に至った有害事象はなかった。ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の発現割合がプラセボ ＋CAPOX 群より 3%以上高いゾルベツキシマブ又はプラセボの投与中止に至った有害事象はなかった。また，プラセボ ＋CAPOX 群の発現割合がゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群より 3%以上高いゾルベツキシマブ又はプラセボの投与中止に至った有害事象もなかった。

安全性の統合解析（CL-0301 試験及び CL-0302 試験）では，ゾルベツキシマブ又はプラセボの投与中止に至った有害事象は，ゾルベツキシマブ併合群の 106 例（19.9%），プラセボ併合群の 66 例（12.5%）で報告された。よくみられたゾルベツキシマブ又はプラセボの投与中止に至った有害事象（PT 別，いずれかの併合群の患者の 2%以上）は，ゾルベツキシマブ併合群及びプラセボ併合群で嘔吐（3.8%対 0.6%）及び悪心（3.4%対 0.4%）であった。ゾルベツキシマブ又はプラセボの投与中止に至ったこの 2 事象はともに，ゾルベツキシマブ併合群の発現割合がプラセボ併合群より 3%以上高かった。プラセボ併合群の発現割合がゾルベツキシマブ併合群より 3%以上高いゾルベツキシマブ又はプラセボの投与中止に至った有害事象はなかった。

CL-0301 試験，CL-0302 試験，及び両試験の安全性の統合解析で認められたゾルベツキシマブ／プラセボの投与中止に至った有害事象の概要は，［表 2.7.4-12］を参照のこと。

治験薬の投与中断に至った有害事象

CL-0301 試験では，ゾルベツキシマブ又はプラセボの投与中断に至った有害事象は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 208 例（74.6%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群の 111 例（39.9%）で報

告された。よくみられたゾルベツキシマブ又はプラセボの投与中断に至った有害事象（いずれかの群の患者の 5%以上）は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群及びプラセボ ＋mFOLFOX6 群で悪心（36.9%対 1.4%），嘔吐（31.5%対 1.4%），好中球減少症（15.1%対 15.1%），好中球数減少（8.6%対 9.4%），高血圧（5.7%対 0.7%），腹痛（5.4%対 0.4%）及び上腹部痛（5.0%対 0%）であった。ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の発現割合がプラセボ ＋mFOLFOX6 群より 5%以上高いゾルベツキシマブ又はプラセボの投与中断に至った有害事象は，悪心，嘔吐，高血圧，腹痛及び上腹部痛であった。プラセボ ＋mFOLFOX6 群の発現割合がゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群より 5%以上高いゾルベツキシマブ又はプラセボの投与中断に至った有害事象はなかった。

CL-0302 試験では，ゾルベツキシマブ又はプラセボの投与中断に至った有害事象は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の 140 例（55.1%），プラセボ ＋CAPOX 群の 71 例（28.5%）で報告された。よくみられたゾルベツキシマブ又はプラセボの投与中断に至った有害事象（いずれかの群の患者の 5%以上）は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群及びプラセボ ＋CAPOX 群で嘔吐（24.4%対 2.0%），悪心（17.3%対 0.4%），好中球減少症（7.1%対 3.6%）及び血小板数減少（3.5%対 6.0%）であった。ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の発現割合がプラセボ ＋CAPOX 群より 5%以上高いゾルベツキシマブ又はプラセボの投与中断に至った有害事象は，嘔吐及び悪心であった。プラセボ ＋CAPOX 群の発現割合がゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群より 5%以上高いゾルベツキシマブ又はプラセボの投与中断に至った有害事象はなかった。

安全性の統合解析（CL-0301 試験及び CL-0302 試験）では，ゾルベツキシマブ又はプラセボの投与中断に至った有害事象は，ゾルベツキシマブ併合群の 348 例（65.3%），プラセボ併合群の 182 例（34.5%）で報告された。よくみられたゾルベツキシマブ又はプラセボの投与中断に至った有害事象（PT 別，いずれかの併合群の患者の 5%以上）は，ゾルベツキシマブ併合群及びプラセボ併合群で嘔吐（28.1%対 1.7%），悪心（27.6%対 0.9%），好中球減少症（11.3%対 9.7%）及び好中球数減少（6.2%対 6.3%）であった。ゾルベツキシマブ併合群の発現割合がプラセボ併合群より 5%以上高いゾルベツキシマブ又はプラセボの投与中断に至った有害事象は，嘔吐及び悪心であった。プラセボ併合群の発現割合がゾルベツキシマブ併合群より 5%以上高いゾルベツキシマブ又はプラセボの投与中断に至った有害事象はなかった。

CL-0301 試験，CL-0302 試験，及び両試験の安全性の統合解析で認められたゾルベツキシマブ／プラセボの投与中断に至った有害事象の概要は，［表 2.7.4-13］を参照のこと。

2.5.5.5.3 注目すべき有害事象

2.5.5.5.3.1 悪心／嘔吐

グループ語の悪心（「悪心」）及び嘔吐（「嘔吐」）の詳細は［2.7.4.2.2.5.1 悪心，嘔吐及び腹痛］を参照のこと。

CL-0301 試験

「悪心」（Grade を問わない）は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 230 例（82.4%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群の 169 例（60.8%）で報告された。「悪心」の初回発現は，多くの患者で cycle 1 の初回投与開始後 21 日以内にみられた（ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群，67.4%対プラセボ ＋mFOLFOX6 群，40.6%）［ISS (5.3.5.3-3), Table 9.6.1.16.1.1］。全ての悪心（PT）については，その発現割合は両投与群とも初回投与後に最も高かった。

重篤な有害事象の「悪心」は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 19 例（6.8%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群の 11 例（4.0%）で認められた。「悪心」によりいずれかの治験薬の投与を中止した患者は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 18 例（6.5%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群の 3 例（1.1%）であった。

「嘔吐」（Grade を問わない）は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 188 例（67.4%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群の 101 例（36.3%）で報告された。「嘔吐」の初回発現は，多くの患者で cycle 1 の初回投与開始後 21 日以内にみられた（ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群，48.7%対プラセボ ＋mFOLFOX6 群，17.3%）［ISS (5.3.5.3-3), Table 9.6.1.16.2.1］。全ての嘔吐（PT）については，その発現割合は両投与群とも初回投与後に最も高かった。Grade 3 を超える「嘔吐」は認められなかった。

重篤な有害事象の嘔吐は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 23 例（8.2%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群の 14 例（5.0%）で認められた。嘔吐によりいずれかの治験薬の投与を中止した患者は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 20 例（7.2%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群の 1 例（0.4%）であった。

CL-0302 試験

「悪心」（Grade を問わない）は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の 174 例（68.5%），プラセボ ＋CAPOX 群の 125 例（50.2%）で報告された。「悪心」の初回発現は，多くの患者で cycle 1 の初回投与開始後 21 日以内にみられた（ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群，57.1%対プラセボ ＋CAPOX 群，33.3%）［ISS (5.3.5.3-3), Table 9.6.1.16.1.1］。全ての悪心（PT）については，その発現割合は両投与群とも初回投与後に最も高かった。

重篤な有害事象の「悪心」は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の 11 例（4.3%），プラセボ ＋CAPOX 群の 6 例（2.4%）で認められた。「悪心」によりいずれかの治験薬の投与を中止した患者は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の 6 例（2.4%），プラセボ ＋CAPOX 群の 3 例（1.2%）であった。

「嘔吐」（Grade を問わない）は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の 169 例（66.5%），プラセボ ＋CAPOX 群の 77 例（30.9%）で報告された。「嘔吐」の初回発現は，多くの患者で cycle 1 の初回投与開始後 21 日以内にみられた（ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群，55.1%対プラセボ ＋CAPOX 群，16.9%）［ISS (5.3.5.3-3), Table 9.6.1.16.2.1］。全ての嘔吐（PT）については，その発現割合は両投与群とも初回投与後に最も高かった。Grade 3 を超える「嘔吐」は認められなかった。

重篤な有害事象の「嘔吐」は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の 15 例（5.9%），プラセボ ＋CAPOX 群の 11 例（4.4%）で認められた。「嘔吐」によりいずれかの治験薬の投与を中止した患者は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の 9 例（3.5%），プラセボ ＋CAPOX 群の 4 例（1.6%）であった。

2.5.5.5.3.2　腹痛

グループ語の腹痛（「腹痛」）の詳細は［2.7.4.2.2.5.1 悪心，嘔吐及び腹痛］を参照のこと。

CL-0301 試験

「腹痛」（Grade を問わない）は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 112 例（40.1%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群の 114 例（41.0%）で報告された。「腹痛」の初回発現は，多くの患者で cycle 1 の初回投与開始後 21 日以内にみられた（ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群，17.2%対プラセボ ＋mFOLFOX6 群，10.8%）［ISS (5.3.5.3-3), Table 9.6.1.16.4.1］。

重篤な有害事象の「腹痛」は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 6 例（2.2%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群の 10 例（3.6%）で認められた。「腹痛」によりいずれかの治験薬の投与を中止した患者は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 2 例（0.7%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群の 1 例（0.4%）であった。

CL-0302 試験

「腹痛」（Grade を問わない）は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の 69 例（27.2%），プラセボ ＋CAPOX 群の 78 例（31.3%）で報告された。「腹痛」の初回発現が cycle 1 の初回投与開始後 21 日以内にみられた患者は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群 11.0%，プラセボ ＋CAPOX 群 5.2%であった［ISS (5.3.5.3-3), Table 9.6.1.16.4.1］。

重篤な有害事象の「腹痛」は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の 4 例（1.6%），プラセボ ＋CAPOX 群の 7 例（2.8%）で認められた。「腹痛」によりいずれかの治験薬の投与を中止した患者は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の 4 例（1.6%），プラセボ ＋CAPOX 群の 1 例（0.4%）であった。

2.5.5.5.3.3　過敏症反応

グループ語の過敏症反応（「過敏症反応」）の詳細は［2.7.4.2.2.5.2 過敏症反応］を参照のこと。

CL-0301 試験

「過敏症反応」（Grade を問わない）は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 133 例（47.7%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群の 125 例（45.0%）で報告された。「過敏症反応」の初回発現が cycle 1 の初回投与開始後 21 日以内にみられた患者は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群 15.8%，プラセボ ＋mFOLFOX6 群 11.5%であった［ISS (5.3.5.3-3), Table 9.6.1.16.8.1］。「過敏症反応」の大半は Grade 1，2 及び 3 であり，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群で Grade 4 の事象が 2 例（0.7%），Grade 5 の事象が 3 例（1.1%）で認められた。

重篤な有害事象の「過敏症反応」は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 11 例（3.9%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群の 2 例（0.7%）で認められた。「過敏症反応」によりいずれかの治験薬の投与を中止した患者は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 10 例（3.6%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群の 12 例（4.3%）であった。

CL-0302 試験

「過敏症反応」（Grade を問わない）は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の 58 例（22.8%），プラセボ ＋CAPOX 群の 45 例（18.1%）で報告された。「過敏症反応」の初回発現が cycle 1 の初回投与開始後 21 日以内にみられた患者は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群 7.9%，プラセボ ＋CAPOX 群 4.8%であった［ISS (5.3.5.3-3), Table 9.6.1.16.8.1］。「過敏症反応」の大半は Grade 1，2 及び 3 であり，Grade 4 の事象は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の 1 例（0.4%）及びプラセボ ＋CAPOX 群の 1 例（0.4%）に，Grade 5 の事象がプラセボ ＋CAPOX 群の 1 例（0.4%）にみられた。

重篤な有害事象の「過敏症反応」は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の 8 例（3.1%），プラセボ ＋CAPOX 群の 6 例（2.4%）で認められた。「過敏症反応」によりいずれかの治験薬の投与を中止した患者は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の 7 例（2.8%），プラセボ ＋CAPOX 群の 2 例（0.8%）であった。

2.5.5.5.3.4　注入に伴う反応（治験担当医師判断）

治験担当医師により IRR と判断された事象の詳細は［2.7.4.2.2.5.3 注入に伴う反応（治験担当医師判断）］を参照のこと。

CL-0301 試験

グループ語の IRRs のうち，治験担当医師判断による IRR（Grade を問わない）は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 124 例（44.4%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群の 33 例（11.9%）で報告された。治験担当医師判断による IRR の初回発現が cycle 1 の初回投与開始後 21 日以内にみられた患者は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群 26.5%，プラセボ ＋mFOLFOX6 群 4.0%であった［ISS (5.3.5.3-3), Table 9.6.1.16.9.1］。ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群で Grade 3 を超える治験担当医師判断による IRR は認められなかったが，プラセボ ＋mFOLFOX6 群では 1 例（0.4%）に Grade 4 の「IRR」がみられた。

重篤な有害事象の治験担当医師判断による IRR は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 8 例（2.9%）で認められ，プラセボ ＋mFOLFOX6 群では認められなかった。治験担当医師判断による IRR によりいずれかの治験薬の投与を中止した患者は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 17 例（6.1%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群の 11 例（4.0%）であった。

CL-0302 試験

グループ語の IRRs のうち，治験担当医師判断による IRR（Grade を問わない）は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の 91 例（35.8%），プラセボ ＋CAPOX 群の 25 例（10.0%）で報告された。治験担当医師判断による IRR の初回発現が cycle 1 の初回投与開始後 21 日以内にみられた患者は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群 25.2%，プラセボ ＋CAPOX 群 2.8%であった［ISS

(5.3.5.3-3), Table 9.6.1.16.9.1］。治験担当医師判断による IRR の大半は Grade 1，2 及び 3 であり，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群で Grade 4 の事象が 1 例（0.4%）で認められた。

重篤な有害事象の治験担当医師判断による IRR は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の 9 例（3.5%）で認められ，プラセボ ＋CAPOX 群では認められなかった。治験担当医師判断による IRR によりいずれかの治験薬の投与を中止した患者は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の 10 例（3.9%），プラセボ ＋CAPOX 群の 1 例（0.4%）であった。

2.5.5.5.3.5　潜在的な注入に伴う反応

潜在的な IRR の詳細は［2.7.4.2.2.5.4 潜在的な注入に伴う反応］を参照のこと。

CL-0301 試験

グループ語の IRRs のうち，潜在的な IRR（Grade を問わない）は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 187 例（67.0%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群の 87 例（31.3%）で報告された［表 2.7.4-20］。潜在的な IRR の初回発現は，全ての患者で cycle 1 の初回投与開始後 21 日以内にみられた（ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群，67.0%対プラセボ ＋mFOLFOX6 群，31.3%）［ISS (5.3.5.3-3), Table 9.6.1.16.10.1］。Grade 3 を超える潜在的な IRR は認められなかった。

重篤な有害事象の潜在的な IRR は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 14 例（5.0%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群の 1 例（0.4%）で認められた。潜在的な IRR によりいずれかの治験薬の投与を中止した患者は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 5 例（1.8%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群の 2 例（0.7%）であった。

CL-0302 試験

グループ語の IRRs のうち，潜在的な IRR（Grade を問わない）は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の 182 例（71.7%），プラセボ ＋CAPOX 群の 64 例（25.7%）で報告された［表 2.7.4-20］。潜在的な IRR の初回発現は，全ての患者で cycle 1 の初回投与開始後 21 日以内にみられた（ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群，71.7%対プラセボ ＋CAPOX 群，25.7%）［ISS (5.3.5.3-3), Table 9.6.1.16.10.1］。ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群では，Grade 4 の潜在的な IRR が 1 例（0.4%）で報告され，Grade 5 の潜在的な IRR は報告されなかった。プラセボ ＋CAPOX 群では，Grade 3 を超える潜在的な IRR は報告されなかった。

重篤な有害事象の潜在的な IRR は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の 13 例（5.1%），プラセボ ＋CAPOX 群の 1 例（0.4%）で認められた。潜在的な IRR によりいずれかの治験薬の投与を中止した患者は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群では 5 例（2.0%）であり，プラセボ ＋CAPOX 群では認められなかった。

2.5.5.5.3.6　貧血

プラセボ ＋mFOLFOX6/CAPOX 群でのグループ語の貧血（「貧血」）の発現割合はゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6/CAPOX 群より僅かに高く，臨床検査所見を考慮すると同様のパターンが認められた。貧血は多因子疾患であり，基礎疾患及び合併症の影響を受ける場合が多い。CL-

0301 試験及び CL-0302 試験の各試験データを評価した結果と，両試験の統合解析の結果から，ゾルベツキシマブの投与との因果関係は示唆されなかった。

「貧血」の詳細は［2.7.4.2.2.5.5 貧血］を参照のこと。

CL-0301 試験

「貧血」（Grade を問わない）は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 102 例（36.6%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群の 104 例（37.4%）で報告された。「貧血」の初回発現が cycle 1 の初回投与開始後 21 日以内にみられた患者は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群 8.6%，プラセボ ＋mFOLFOX6 群 13.7%であった［ISS (5.3.5.3-3), Table 9.6.1.16.6.1］。大半の「貧血」は Grade 1，2 及び 3 であり，Grade 4 の「貧血」は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 1 例（0.4%）及びプラセボ ＋mFOLFOX6 群の 2 例（0.7%）にみられた。

貧血（PT）の発現割合は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群とプラセボ ＋mFOLFOX6 群で同程度であった。ヘモグロビン低値（Grade 3）は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 17 例（6.1%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群の 24 例（8.6%）で認められた。

CL-0302 試験

「貧血」（Grade を問わない）は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の 90 例（35.4%），プラセボ ＋CAPOX 群の 92 例（36.9%）で報告された。「貧血」の初回発現が cycle 1 の初回投与開始後 21 日以内にみられた患者は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群 5.5%，プラセボ ＋CAPOX 群 7.2%であった［ISS (5.3.5.3-3), Table 9.6.1.16.6.1］。「貧血」の大半は Grade 1，2 及び 3 であり，Grade 4 の「貧血」が 4 例（ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群 2 例［0.8%］，プラセボ ＋CAPOX 群 2 例［0.8%］）にみられた。

貧血（PT）の発現割合は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群とプラセボ ＋CAPOX 群で同程度であった。ヘモグロビン低値（Grade 3）は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の 9 例（3.5%），プラセボ ＋CAPOX 群の 10 例（4.0%）で認められた。

2.5.5.5.3.7　好中球減少症

ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6/CAPOX 群ではグループ語の好中球減少症（「好中球減少症」）の発現割合が僅かであるがプラセボ ＋mFOLFOX6/CAPOX 群より高かった。一方，臨床検査値にはこのような所見は認められず，プラセボ ＋mFOLFOX6/CAPOX 群では好中球数の低値の発現割合がより高いことが認められた。好中球減少症は多因子疾患であり，合併症の影響を受ける場合が多い。CL-0301 試験及び CL-0302 試験の各試験データを評価した結果から，ゾルベツキシマブの投与との因果関係は示唆されなかった。

好中球減少症の詳細は［2.7.4.2.2.5.6 好中球減少症］を参照のこと。

CL-0301 試験

「好中球減少症」（Grade を問わない）は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 187 例（67.0%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群の 179 例（64.4%）で報告された。「好中球減少症」の初回発現が cycle 1 の初回投与開始後 21 日以内にみられた患者は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群 22.9%，プラセボ ＋mFOLFOX6 群 19.1%であった［ISS (5.3.5.3-3), Table 9.6.1.16.7.1］。

大半の「好中球減少症」は Grade 3 以下であり，発現割合は投与群間で同程度であった［表 2.7.4-24］。Grade 4 の「好中球減少症」は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 37 例（13.3%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群の 35 例（12.6%）で報告された。ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 1 例（0.4%）が「好中球減少症」（好中球減少性敗血症）により死亡した。

「好中球減少症」の発現割合は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群とプラセボ ＋mFOLFOX6 群で同程度であった。ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の発現割合がプラセボ ＋mFOLFOX6 群より 5%以上高い「好中球減少症」の PT はなかった。一方，臨床検査値は異なる傾向を示し，好中球数低値（Garde 3 又は 4）は，プラセボ＋mFOLFOX6 群でゾルベツキシマブ＋mFOLFOX6 群よりも発現割合が全体的に高く，好中球数低値（Grade 3 又は 4）の発現割合はそれぞれ 26.6%対 22.6%であった［ISS (5.3.5.3-3), Table 9.6.2.4.1］。

CL-0302 試験

「好中球減少症」（Grade を問わない）は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の 118 例（46.5%），プラセボ ＋CAPOX 群の 95 例（38.2%）で報告された。「好中球減少症」の初回発現が cycle 1 の初回投与開始後 21 日以内にみられた患者は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群 5.5%，プラセボ ＋CAPOX 群 4.0%であった［ISS (5.3.5.3-3), Table 9.6.1.16.7.1］。

大半の「好中球減少症」は Grade 3 以下であり，発現割合は投与群間で同程度であった［表 2.7.4-24］。Grade 4 の「好中球減少症」は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の 6 例（2.4%），プラセボ ＋CAPOX 群の 4 例（1.6%）で報告された。プラセボ ＋CAPOX 群の 2 例（0.8%）が「好中球減少症」（発熱性好中球減少症 1 例［0.4%］，好中球減少性敗血症 1 例［0.4%］）により死亡した。

「好中球減少症」の発現割合は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群とプラセボ ＋CAPOX 群で同程度であった。ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の発現割合がプラセボ ＋CAPOX 群より 4%以上高い「好中球減少症」の PT は，好中球減少症（ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群 19.7%対プラセボ ＋CAPOX 群 14.1%）のみであった。

2.5.5.6　日本人集団における安全性

2.5.5.6.1　曝露状況

CL-0301 試験

日本人集団において，ゾルベツキシマブの投与期間の中央値は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群（SAF）で 224.0 日であった［2.7.4.5.3.1 全般的な曝露状況］。

CL-0302 試験

日本人集団において，ゾルベツキシマブの投与期間の中央値は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群（SAF）で 174.0 日であった［2.7.4.5.3.1 全般的な曝露状況］。

CL-0301 試験及び CL-0302 試験の統合解析

日本人集団において，ゾルベツキシマブの投与期間の中央値は，ゾルベツキシマブ併合群（SAF）で 218.0 日であった［2.7.4.5.3.1 全般的な曝露状況］。

2.5.5.6.2 有害事象

CL-0301 試験

日本人集団において，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の全ての患者（100%）及びプラセボ ＋mFOLFOX6 群のほぼ全ての患者（96.9%）で 1 回以上の有害事象が認められた（表 2.5- 6）。治験担当医師によりゾルベツキシマブ又はプラセボとの関連性が否定できないと判断された有害事象は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 29 例（93.5%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群の 25 例（78.1%）で報告された。

有害事象により死亡した患者は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 2 例（6.5%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群の 1 例（3.1%）であった。

重篤な有害事象は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 10 例（32.3%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群の 10 例（31.3%）で認められた。

ゾルベツキシマブ又はプラセボの投与中止に至った有害事象は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 5 例（16.1%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群の 2 例（6.3%）で報告された。

NCI-CTCAE Grade 3 以上の有害事象は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 24 例（77.4%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群の 22 例（68.8%）で報告された。治験担当医師によりゾルベツキシマブ又はプラセボとの関連性が否定できないと判断された NCI-CTCAE Grade 3 以上の有害事象は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 13 例（41.9%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群の 10 例（31.3%）で報告された。

全体として，有害事象の発現割合は，CL-0301 試験の日本人集団と全体集団でほぼ同程度であった。ただし，ゾルベツキシマブの投与中断に至った有害事象の発現割合は，日本人集団の方が全体集団より高かった。また，ゾルベツキシマブ群の重篤な有害事象及び NCI-CTCAE Grade 3 以上の有害事象（全事象，治験薬との関連性が否定できない事象，ゾルベツキシマブとの関連性が否定できない事象）の発現割合は，日本人集団の方が全体集団より低かった［2.7.4.5.3.3 有害事象の概要］。

CL-0302 試験

日本人集団において，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の全ての患者（100%）及びプラセボ ＋CAPOX 群のほぼ全ての患者（96.3%）で 1 回以上の有害事象が認められた（表 2.5- 6）。治験担当医師によりゾルベツキシマブ又はプラセボとの関連性が否定できないと判断された有害事象は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の 20 例（83.3%），プラセボ ＋CAPOX 群の 13 例（48.1%）で報告された。

有害事象により死亡した患者は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群では認められず，プラセボ ＋CAPOX 群では 1 例（3.7%）であった。

重篤な有害事象は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の 7 例（29.2%），プラセボ ＋CAPOX 群の 7 例（25.9%）で認められた。

ゾルベツキシマブ又はプラセボの投与中止に至った有害事象は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の 2 例（8.3%），プラセボ ＋CAPOX 群の 3 例（11.1%）で報告された。

NCI-CTCAE Grade 3 以上の有害事象は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の 14 例（58.3%），プラセボ ＋CAPOX 群の 17 例（63.0%）で報告された。治験担当医師によりゾルベツキシマブ又はプラセボとの関連性が否定できないと判断された NCI-CTCAE Grade 3 以上の有害事象は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の 5 例（20.8%），プラセボ ＋CAPOX 群の 3 例（11.1%）で報告された。

全体として，有害事象の発現割合は，CL-0302 試験の日本人集団と全体集団でほぼ同程度であった。ただし，ゾルベツキシマブ群の重篤な有害事象（治験薬との関連性が否定できない事象及び全事象の両方），死亡に至った有害事象，いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象，ゾルベツキシマブの投与中止に至った有害事象，ゾルベツキシマブの投与中断に至った治験薬との関連性が否定できない有害事象，及び NCI-CTCAE Grade 3 以上の有害事象（全事象及びゾルベツキシマブとの関連性が否定できない事象の両方）の発現割合は，日本人集団の方が全体集団より低かった［2.7.4.5.3.3 有害事象の概要］。

CL-0301 試験と CL-0302 試験の統合解析

日本人集団の統合解析において，ゾルベツキシマブ併合群の全ての患者（100%）及びプラセボ併合群のほぼ全ての患者（96.6%）で 1 回以上の有害事象が認められた（表 2.5- 6）。治験担当医師によりゾルベツキシマブ又はプラセボとの関連性が否定できないと判断された有害事象は，ゾルベツキシマブ併合群の 49 例（89.1%），プラセボ併合群の 38 例（64.4%）で報告された。

有害事象により死亡した患者は，ゾルベツキシマブ併合群の 2 例（3.6%），プラセボ併合群の 2 例（3.4%）であった。

重篤な有害事象は，ゾルベツキシマブ併合群の 17 例（30.9%），プラセボ併合群の 17 例（28.8%）で認められた。

ゾルベツキシマブ又はプラセボの投与中止に至った有害事象は，ゾルベツキシマブ併合群の 7 例（12.7%），プラセボ併合群の 5 例（8.5%）で報告された。

NCI-CTCAE Grade 3 以上の有害事象は，ゾルベツキシマブ併合群の 38 例（69.1%），プラセボ併合群の 39 例（66.1%）で報告された。治験担当医師によりゾルベツキシマブ又はプラセボとの関連性が否定できないと判断された NCI-CTCAE Grade 3 以上の有害事象は，ゾルベツキシマブ併合群の 18 例（32.7%），プラセボ併合群の 13 例（22.0%）で報告された。

全体として，有害事象の発現割合は，日本人集団と全体集団でほぼ同程度であった。ただし，ゾルベツキシマブ群の重篤な有害事象（治験薬との関連性が否定できない事象及び全事象の両方），死亡に至った有害事象，いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象，ゾルベツキシマブの投与中止に至った有害事象，ゾルベツキシマブの投与中断に至った治験薬との関連性が否定できない有害事象，及び NCI-CTCAE Grade 3 以上の有害事象（全事象及びゾルベツキシマブとの関連性が否定できない事象の両方）の発現割合は，日本人集団の方が全体集団より低かった［2.7.4.5.3.3 有害事象の概要］。

表 2.5- 6　CL-0301 試験及び CL-0302 試験の日本人集団での有害事象の概要（安全性解析対象集団）

Category, n (%)	SPOTLIGHT		GLOW		Integrated Safety Analysis (SPOTLIGHT/GLOW)	
	Zolbetuximab plus mFOLFOX6 (n = 31)	Placebo plus mFOLFOX6 (n = 32)	Zolbetuximab plus CAPOX (n = 24)	Placebo plus CAPOX (n = 27)	Zolbetuximab plus mFOLFOX6 or CAPOX (n = 55)	Placebo plus mFOLFOX6 or CAPOX (n = 59)
Any TEAE	31 (100.0)	31 (96.9)	24 (100.0)	26 (96.3)	55 (100.0)	57 (96.6)
Drug-related TEAE†	31 (100.0)	31 (96.9)	24 (100.0)	26 (96.3)	55 (100.0)	57 (96.6)
Zolbetuximab or Placebo-related TEAE†	29 (93.5)	25 (78.1)	20 (83.3)	13 (48.1)	49 (89.1)	38 (64.4)
Serious TEAE‡	10 (32.3)	10 (31.3)	7 (29.2)	7 (25.9)	17 (30.9)	17 (28.8)
Drug-related Serious TEAE†,‡	7 (22.6)	5 (15.6)	4 (16.7)	2 (7.4)	11 (20.0)	7 (11.9)
Zolbetuximab or Placebo-related Serious TEAEs†,‡	4 (12.9)	4 (12.5)	4 (16.7)	1 (3.7)	8 (14.5)	5 (8.5)
TEAE Leading to Death	2 (6.5)	1 (3.1)	0	1 (3.7)	2 (3.6)	2 (3.4)
Drug-related TEAE Leading to Death†	1 (3.2)	0	0	0	1 (1.8)	0
Zolbetuximab or Placebo-related TEAEs Leading to Death†	1 (3.2)	0	0	0	1 (1.8)	0
TEAE Leading to Permanent Discontinuation of Any Study Drug§	13 (41.9)	13 (40.6)	5 (20.8)	5 (18.5)	18 (32.7)	18 (30.5)
TEAE Leading to Permanent Discontinuation of Zolbetuximab or Placebo	5 (16.1)	2 (6.3)	2 (8.3)	3 (11.1)	7 (12.7)	5 (8.5)
Drug-related TEAE Leading to Permanent Discontinuation of Any Study Drug†,§	13 (41.9)	11 (34.4)	5 (20.8)	3 (11.1)	18 (32.7)	14 (23.7)
Drug-Related TEAE Leading to Permanent Discontinuation of Zolbetuximab or Placebo†	5 (16.1)	0	1 (4.2)	1 (3.7)	6 (10.9)	1 (1.7)
TEAE Leading to Dose Interruption of Any Study Drug§	27 (87.1)	10 (31.3)	18 (75.0)	14 (51.9)	45 (81.8)	24 (40.7)
TEAE Leading to Dose Interruption of Zolbetuximab or Placebo	24 (77.4)	6 (18.8)	15 (62.5)	8 (29.6)	39 (70.9)	14 (23.7)
Drug-Related TEAE Leading to Dose Interruption of Any Study Drug†,§	26 (83.9)	10 (31.3)	17 (70.8)	11 (40.7)	43 (78.2)	21 (35.6)
Drug-related TEAE Leading to Dose Interruption of Zolbetuximab or Placebo†	18 (58.1)	4 (12.5)	8 (33.3)	0	26 (47.3)	4 (6.8)

Category, n (%)	SPOTLIGHT		GLOW		Integrated Safety Analysis (SPOTLIGHT/GLOW)	
	Zolbetuximab plus mFOLFOX6 (n = 31)	Placebo plus mFOLFOX6 (n = 32)	Zolbetuximab plus CAPOX (n = 24)	Placebo plus CAPOX (n = 27)	Zolbetuximab plus mFOLFOX6 or CAPOX (n = 55)	Placebo plus mFOLFOX6 or CAPOX (n = 59)
Worst NCI-CTCAE Grade TEAE¶						
≥ 3	24 (77.4)	22 (68.8)	14 (58.3)	17 (63.0)	38 (69.1)	39 (66.1)
3	16 (51.6)	17 (53.1)	14 (58.3)	14 (51.9)	30 (54.5)	31 (52.5)
4	6 (19.4)	4 (12.5)	0	2 (7.4)	6 (10.9)	6 (10.2)
5	2 (6.5)	1 (3.1)	0	1 (3.7)	2 (3.6)	2 (3.4)
Drug-Related Worst NCI-CTCAE Grade TEAE†,¶						
≥ 3	21 (67.7)	18 (56.3)	13 (54.2)	11 (40.7)	34 (61.8)	29 (49.2)
3	16 (51.6)	14 (43.8)	13 (54.2)	10 (37.0)	29 (52.7)	24 (40.7)
4	4 (12.9)	4 (12.5)	0	1 (3.7)	4 (7.3)	5 (8.5)
5	1 (3.2)	0	0	0	1 (1.8)	0
Zolbetuximab or Placebo-related Worst NCI-CTCAE Grade ≥ 3 TEAEs†	13 (41.9)	10 (31.3)	5 (20.8)	3 (11.1)	18 (32.7)	13 (22.0)

Data cutoff dates were as follows: SPOTLIGHT: 09 Sep 2022; GLOW: 07 Oct 2022.

All participants who received at least 1 dose of any study drug (zolbetuximab or placebo plus mFOLFOX6 or CAPOX [SAF]).

Zolbetuximab: 800 mg/m^2 loading dose on cycle 1, day 1 followed by 600 mg/m^2 on subsequent doses.

Number of participants (n) and percentage of participants (%) are shown.

A TEAE was defined as an adverse event observed after starting the administration of the study drug and within 30 days after the last dose of study drug.

CAPOX: capecitabine and oxaliplatin; ISS: integrated summary of safety; mFOLFOX6: modified 5-fluorouracil, leucovorin (or folinic acid) and oxaliplatin; NCI-CTCAE: National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events; SAE: serious adverse event; SAF: safety analysis set; TEAE: treatment-emergent adverse event

† Possible or probable, as assessed by the investigator, or records where relationship was missing.

‡ Include SAEs upgraded by the sponsor based on review of the sponsor’s list of Always Serious terms or the Important Medical Event process, if any upgrade was done.

§ Zolbetuximab or placebo and any component of mFOLFOX6 or CAPOX (as applicable). For drug-related TEAE of a particular study drug component, only TEAE related to that particular component was counted.

¶ If a participant has an event more than once with missing severity grade and non-missing severity grade, then the participant was counted as the highest non-missing grade.

Source: Japan ISS (5.3.5.3-5), Table 9.6.1.1.1

2.5.5.6.2.1　比較的よくみられる有害事象

CL-0301 試験，CL-0302 試験，及び両試験の安全性の統合解析の日本人集団でよくみられた（いずれかの投与群で患者の 10%以上に発現）有害事象の概要を（表 2.5- 7）に示す。

日本人集団（SAF）において，両投与群のほぼ全ての患者で 1 回以上の有害事象が認められた。

CL-0301 試験では，よくみられた（いずれかの投与群の患者の 20%以上）有害事象の発現割合は，CL-0301 試験の日本人集団と全体集団でほぼ同程度であった（表 2.5- 5）。ただし，ゾルベツキシマブ群のしゃっくり，皮膚乾燥，斑状丘疹状皮疹，ざ瘡様皮膚炎，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加，好中球数減少，倦怠感，末梢性感覚ニューロパチー，食欲減退及び手掌・足底発赤知覚不全症候の発現割合は，日本人集団の方が全体集団より 10%以上高かった。

CL-0302 試験では，よくみられた（いずれかの投与群の患者の 20%以上）有害事象の発現割合は，CL-0302 試験の日本人集団と全体集団でほぼ同程度であった（表 2.5- 5）。ただし，ゾルベツキシマブ群の発熱，肝機能異常，味覚不全，食欲減退及び末梢性感覚ニューロパチーの発現割合は，日本人集団の方が全体集団より 10%以上高かった。

安全性の統合解析（CL-0301 試験及び CL-0302 試験）では，よくみられた（いずれかの併合群の患者の 20%以上）有害事象の発現割合は，第 3 相試験の日本人集団と全体集団でほぼ同程度であった（表 2.5- 5）。ただし，ゾルベツキシマブ併合群で末梢性感覚ニューロパチー，食欲減退，発熱，好中球数減少，倦怠感，しゃっくり及び皮膚乾燥の発現割合は，日本人集団の方が全体集団より 10%以上高かった。

表 2.5- 7　CL-0301 試験及び CL-0302 試験の日本人集団でよくみられた（いずれかの投与群での患者の 10%以上に発現）SOC 及び PT 別の有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA v25.0 System Organ Class Preferred Term, n (%)	SPOTLIGHT		GLOW		Integrated Safety Analysis (SPOTLIGHT/GLOW)	
	Zolbetuximab plus mFOLFOX6 (n = 31)	Placebo plus mFOLFOX6 (n = 32)	Zolbetuximab plus CAPOX (n = 24)	Placebo plus CAPOX (n = 27)	Zolbetuximab plus mFOLFOX6 or CAPOX (n = 55)	Placebo plus mFOLFOX6 or CAPOX (n = 59)
Any TEAE	**31 (100.0)**	**31 (96.9)**	**24 (100.0)**	**26 (96.3)**	**55 (100.0)**	**57 (96.6)**
血液およびリンパ系障害	**15 (48.4)**	**6 (18.8)**	**8 (33.3)**	**8 (29.6)**	**23 (41.8)**	**14 (23.7)**
貧血	7 (22.6)	5 (15.6)	4 (16.7)	7 (25.9)	11 (20.0)	12 (20.3)
好中球減少症	6 (19.4)	1 (3.1)	4 (16.7)	0	10 (18.2)	1 (1.7)
胃腸障害	**30 (96.8)**	**26 (81.3)**	**22 (91.7)**	**23 (85.2)**	**52 (94.5)**	**49 (83.1)**
悪心	28 (90.3)	17 (53.1)	15 (62.5)	15 (55.6)	43 (78.2)	32 (54.2)
嘔吐	18 (58.1)	4 (12.5)	10 (41.7)	2 (7.4)	28 (50.9)	6 (10.2)
下痢	8 (25.8)	7 (21.9)	8 (33.3)	11 (40.7)	16 (29.1)	18 (30.5)
便秘	10 (32.3)	10 (31.3)	5 (20.8)	10 (37.0)	15 (27.3)	20 (33.9)
口内炎	6 (19.4)	8 (25.0)	3 (12.5)	3 (11.1)	9 (16.4)	11 (18.6)
上腹部痛	4 (12.9)	0	2 (8.3)	0	6 (10.9)	0
腹痛	3 (9.7)	7 (21.9)	0	0	3 (5.5)	7 (11.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	**20 (64.5)**	**17 (53.1)**	**13 (54.2)**	**12 (44.4)**	**33 (60.0)**	**29 (49.2)**
発熱	9 (29.0)	5 (15.6)	6 (25.0)	5 (18.5)	15 (27.3)	10 (16.9)
倦怠感	11 (35.5)	6 (18.8)	3 (12.5)	5 (18.5)	14 (25.5)	11 (18.6)
末梢性浮腫	5 (16.1)	1 (3.1)	4 (16.7)	1 (3.7)	9 (16.4)	2 (3.4)
疲労	2 (6.5)	5 (15.6)	3 (12.5)	2 (7.4)	5 (9.1)	7 (11.9)
肝胆道系障害	**3 (9.7)**	**4 (12.5)**	**3 (12.5)**	**1 (3.7)**	**6 (10.9)**	**5 (8.5)**
肝機能異常	3 (9.7)	2 (6.3)	3 (12.5)	1 (3.7)	6 (10.9)	3 (5.1)
臨床検査	**24 (77.4)**	**22 (68.8)**	**9 (37.5)**	**18 (66.7)**	**33 (60.0)**	**40 (67.8)**
好中球数減少	18 (58.1)	19 (59.4)	6 (25.0)	14 (51.9)	24 (43.6)	33 (55.9)
血小板数減少	5 (16.1)	7 (21.9)	3 (12.5)	10 (37.0)	8 (14.5)	17 (28.8)
白血球数減少	7 (22.6)	12 (37.5)	1 (4.2)	6 (22.2)	8 (14.5)	18 (30.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (22.6)	2 (6.3)	0	3 (11.1)	7 (12.7)	5 (8.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (22.6)	2 (6.3)	0	3 (11.1)	7 (12.7)	5 (8.5)

MedDRA v25.0 System Organ Class Preferred Term, n (%)	SPOTLIGHT		GLOW		Integrated Safety Analysis (SPOTLIGHT/GLOW)	
	Zolbetuximab plus mFOLFOX6 (n = 31)	Placebo plus mFOLFOX6 (n = 32)	Zolbetuximab plus CAPOX (n = 24)	Placebo plus CAPOX (n = 27)	Zolbetuximab plus mFOLFOX6 or CAPOX (n = 55)	Placebo plus mFOLFOX6 or CAPOX (n = 59)
体重減少	4 (12.9)	1 (3.1)	2 (8.3)	2 (7.4)	6 (10.9)	3 (5.1)
代謝および栄養障害	**24 (77.4)**	**20 (62.5)**	**14 (58.3)**	**17 (63.0)**	**38 (69.1)**	**37 (62.7)**
食欲減退	22 (71.0)	17 (53.1)	13 (54.2)	14 (51.9)	35 (63.6)	31 (52.5)
低アルブミン血症	4 (12.9)	1 (3.1)	4 (16.7)	1 (3.7)	8 (14.5)	2 (3.4)
低カリウム血症	1 (3.2)	0	0	3 (11.1)	1 (1.8)	3 (5.1)
筋骨格系および結合組織障害	**6 (19.4)**	**3 (9.4)**	**2 (8.3)**	**1 (3.7)**	**8 (14.5)**	**4 (6.8)**
背部痛	4 (12.9)	0	0	1 (3.7)	4 (7.3)	1 (1.7)
神経系障害	**25 (80.6)**	**18 (56.3)**	**21 (87.5)**	**18 (66.7)**	**46 (83.6)**	**36 (61.0)**
末梢性感覚ニューロパチー	23 (74.2)	15 (46.9)	19 (79.2)	14 (51.9)	42 (76.4)	29 (49.2)
味覚不全	2 (6.5)	4 (12.5)	6 (25.0)	4 (14.8)	8 (14.5)	8 (13.6)
神経毒性	0	0	2 (8.3)	3 (11.1)	2 (3.6)	3 (5.1)
精神障害	**6 (19.4)**	**1 (3.1)**	**3 (12.5)**	**4 (14.8)**	**9 (16.4)**	**5 (8.5)**
不眠症	4 (12.9)	1 (3.1)	3 (12.5)	3 (11.1)	7 (12.7)	4 (6.8)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	**13 (41.9)**	**6 (18.8)**	**5 (20.8)**	**5 (18.5)**	**18 (32.7)**	**11 (18.6)**
しゃっくり	8 (25.8)	2 (6.3)	3 (12.5)	1 (3.7)	11 (20.0)	3 (5.1)
咳嗽	4 (12.9)	0	0	2 (7.4)	4 (7.3)	2 (3.4)
皮膚および皮下組織障害	**24 (77.4)**	**17 (53.1)**	**11 (45.8)**	**11 (40.7)**	**35 (63.6)**	**28 (47.5)**
手掌・足底発赤知覚不全症候群	6 (19.4)	3 (9.4)	6 (25.0)	6 (22.2)	12 (21.8)	9 (15.3)
皮膚乾燥	7 (22.6)	3 (9.4)	1 (4.2)	1 (3.7)	8 (14.5)	4 (6.8)
斑状丘疹状皮疹	4 (12.9)	5 (15.6)	2 (8.3)	0	6 (10.9)	5 (8.5)
ざ瘡様皮膚炎	4 (12.9)	0	0	0	4 (7.3)	0
血管障害	**9 (29.0)**	**5 (15.6)**	**3 (12.5)**	**7 (25.9)**	**12 (21.8)**	**12 (20.3)**
高血圧	4 (12.9)	3 (9.4)	0	0	4 (7.3)	3 (5.1)
血管痛	0	0	1 (4.2)	5 (18.5)	1 (1.8)	5 (8.5)

Data cutoff dates were as follows: SPOTLIGHT: 09 Sep 2022; GLOW: 07 Oct 2022.

All participants who received at least 1 dose of any study drug (zolbetuximab or placebo plus mFOLFOX6 or CAPOX [SAF]).

Zolbetuximab: 800 mg/m^2 loading dose on cycle 1, day 1 followed by 600 mg/m^2 on subsequent doses.

Number of participants (n) and percentage of participants (%) are shown.

A TEAE was defined as an adverse event observed after starting the administration of the study drug and within 30 days after the last dose of study drug.

Sorting order: alphabetical order by system organ class and descending by the number of participants in the combined phase 3 zolbetuximab group (zolbetuximab plus mFOLFOX6 or CAPOX) by preferred term. In case of ties, alphabetical order by preferred term is applied.

CAPOX: capecitabine and oxaliplatin; ISS: integrated summary of safety; mFOLFOX6: modified 5-fluorouracil, leucovorin (or folinic acid) and oxaliplatin; SAF: safety analysis set; TEAE: treatment-emergent adverse event

Source: Japan ISS (5.3.5.3-5), Table 9.6.1.2.1

2.5.5.6.2.2　死亡

CL-0301 試験，CL-0302 試験，及び両試験の統合解析で日本人集団に認められた死亡の概要は，［表 2.7.4-44］を参照のこと。

CL-0301 試験の日本人集団では，有害事象により死亡した患者は，ゾルベツキシマブ ＋ mFOLFOX6 群の 2 例（6.5%），プラセボ ＋ mFOLFOX6 群の 1 例（3.1%）であった。治験担当医師によりゾルベツキシマブ又はプラセボとの関連性が否定できないと判断された死亡に至った有害事象は，ゾルベツキシマブ ＋ mFOLFOX6 群の 1 例（3.2%）で報告され，プラセボ ＋ mFOLFOX6 群では報告されなかった（表 2.5- 6）。ゾルベツキシマブ ＋ mFOLFOX6 群で報告された死亡に至った有害事象は，急性心筋梗塞，播種性血管内凝固，悪性新生物進行及び肺炎（各 1 例［3.2%］）であった。プラセボ ＋ mFOLFOX6 群で報告された死亡に至った有害事象は，脳出血のみであり，1 例（3.1%）で報告された。

CL-0302 試験の日本人集団では，有害事象により死亡した患者は，ゾルベツキシマブ ＋ CAPOX 群では認められず，プラセボ ＋ CAPOX 群では 1 例（3.7%）であった。治験担当医師によりゾルベツキシマブ又はプラセボとの関連性が否定できないと判断された死亡に至った有害事象はなかった（表 2.5- 6）。プラセボ ＋ CAPOX 群で報告された死亡に至った有害事象は，悪性新生物進行のみであり，1 例（3.7%）で報告された。

CL-0301 試験と CL-0302 試験の統合解析の日本人集団では，有害事象により死亡した患者は，ゾルベツキシマブ併合群の 2 例（3.6%），プラセボ併合群の 2 例（3.4%）であった。治験担当医師によりゾルベツキシマブ又はプラセボとの関連性が否定できないと判断された死亡に至った有害事象は，ゾルベツキシマブ併合群の 1 例（1.8%）で報告され，プラセボ併合群では報告されなかった（表 2.5- 6）。ゾルベツキシマブ併合群で報告された死亡に至った有害事象は，急性心筋梗塞，播種性血管内凝固，悪性新生物進行及び肺炎（各 1 例［1.8%］）であった。プラセボ併合群で報告された死亡に至った有害事象は，脳出血及び悪性新生物進行（各 1 例［1.7%］）であった。

2.5.5.6.2.3　重篤な有害事象

CL-0301 試験，CL-0302 試験，及び両試験の安全性の統合解析で日本人集団に認められた重篤な有害事象の概要は，［表 2.7.4-45］を参照のこと。

CL-0301 試験の日本人集団では，重篤な有害事象は，ゾルベツキシマブ ＋ mFOLFOX6 群の 10 例（32.3%），プラセボ ＋ mFOLFOX6 群の 10 例（31.3%）で報告された。よくみられた重篤な有害事象（PT 別，いずれかの投与群の患者の 4%以上）は，ゾルベツキシマブ ＋ mFOLFOX6 群及びプラセボ ＋ mFOLFOX6 群で悪心（9.7%対 6.3%），発熱性好中球減少症（6.5%対 0%）及び肝機能異常（3.2%対 6.3%）であった。これらの事象のうち，悪心及び発熱性好中球減少症の発現割合は，ゾルベツキシマブ ＋ mFOLFOX6 群の方がプラセボ ＋ mFOLFOX6 群より 3%以上高かった。全体として，ゾルベツキシマブ ＋ mFOLFOX6 群の重篤な有害事象の発現割合は，日本人集団の方が全体集団より僅かに低かった。

CL-0302 試験の日本人集団では，重篤な有害事象は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の 7 例（29.2%），プラセボ ＋CAPOX 群の 7 例（25.9%）で報告された。よくみられた重篤な有害事象（PT 別，いずれかの投与群の患者の 4%以上）は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群及びプラセボ＋CAPOX 群で食欲減退（12.5%対 0%），肝機能異常（8.3%対 0%），悪心（8.3%対 3.7%），並びに菌血症，末梢性浮腫，食道肺瘻，IRR，倦怠感，RS ウイルス肺炎，発熱，ストーマ脱出及び皮下組織膿瘍（各 4.2%対 0%）であった。これらの重篤な有害事象の発現割合は全て，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の方がプラセボ ＋CAPOX 群より 3%以上高かった。全体として，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の重篤な有害事象の発現割合は，日本人集団の方が全体集団より僅かに低かった。

CL-0301 試験と CL-0302 試験の統合解析の日本人集団では，重篤な有害事象は，ゾルベツキシマブ併合群の 17 例（30.9%），プラセボ併合群の 17 例（28.8%）で報告された。よくみられた重篤な有害事象（PT 別，いずれかの併合群の患者の 4%以上）は，ゾルベツキシマブ併合群及びプラセボ併合群で悪心（9.1%対 5.1%），食欲減退（7.3%対 1.7%）及び肝機能異常（5.5%対 3.4%）であった。これらの事象のうち，食欲減退及び悪心の発現割合は，ゾルベツキシマブ併合群の方がプラセボ併合群より 3%以上高かった。全体として，重篤な有害事象の発現割合は，日本人集団の方が全体集団より僅かに低かった。

2.5.5.6.2.4　重要な有害事象

ゾルベツキシマブ又はプラセボの投与中止に至った有害事象

CL-0301 試験，CL-0302 試験，及び両試験の安全性の統合解析で日本人集団に認められたゾルベツキシマブ又はプラセボの投与中止に至った有害事象の概要は，［表 2.7.4-46］を参照のこと。

CL-0301 試験の日本人集団では，ゾルベツキシマブ又はプラセボの投与中止に至った有害事象は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 5 例（16.1%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群の 2 例（6.3%）で報告された。よくみられたゾルベツキシマブ又はプラセボの投与中止に至った有害事象（いずれかの投与群の患者の 5%以上）は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群及びプラセボ＋mFOLFOX6 群で悪心（9.7%対 0%）のみであり，本事象の発現割合は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の方がプラセボ ＋mFOLFOX6 群より 5%以上高かった。

CL-0302 試験の日本人集団では，ゾルベツキシマブ又はプラセボの投与中止に至った有害事象は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の 2 例（8.3%），プラセボ ＋CAPOX 群の 3 例（11.1%）で報告された。いずれかの投与群の患者の 5%以上で認められたゾルベツキシマブ又はプラセボの投与中止に至った有害事象はなかった。

CL-0301 試験と CL-0302 試験の統合解析の日本人集団では，ゾルベツキシマブ又はプラセボの投与中止に至った有害事象は，ゾルベツキシマブ併合群の 7 例（12.7%），プラセボ併合群の 5 例（8.5%）で報告された。よくみられたゾルベツキシマブ又はプラセボの投与中止に至った有害事象（いずれかの併合群の患者の 5%以上）は，ゾルベツキシマブ併合群及びプラセボ併合群で悪心（5.5%対 0%）のみであり，本事象の発現割合は，ゾルベツキシマブ併合群の方がプラセボ併合群より 5%以上高かった。

ゾルベツキシマブ又はプラセボの投与中断に至った有害事象

CL-0301 試験，CL-0302 試験，及び両試験の安全性の統合解析で日本人集団に認められたゾルベツキシマブ又はプラセボの投与中断に至った有害事象の概要は，［表 2.7.4-47］を参照のこと。

CL-0301 試験の日本人集団では，ゾルベツキシマブ又はプラセボの投与中断に至った有害事象は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 24 例（77.4%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群の 6 例（18.8%）で報告された。よくみられたゾルベツキシマブ又はプラセボの投与中断に至った有害事象（いずれかの投与群の患者の 5%以上）は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群及びプラセボ ＋mFOLFOX6 群で悪心及び嘔吐（各 35.5%対 0%），好中球数減少（19.4%対 9.4%），並びに好中球減少症，上腹部痛，腹痛及び食欲減退（各 6.5%対 0%）であった。これら 7 つの事象の発現割合は全て，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の方がプラセボ ＋mFOLFOX6 群より 5%以上高かった。よくみられたゾルベツキシマブ又はプラセボの投与中断に至った有害事象は，CL-0301 試験の日本人集団と全体集団で同様であった。

CL-0302 試験の日本人集団では，ゾルベツキシマブ又はプラセボの投与中断に至った有害事象は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の 15 例（62.5%），プラセボ ＋CAPOX 群の 8 例（29.6%）で報告された。よくみられたゾルベツキシマブ又はプラセボの投与中断に至った有害事象（いずれかの投与群の患者の 5%以上）は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群及びプラセボ ＋CAPOX 群で悪心（20.8%対 0%），嘔吐（16.7%対 0%），好中球数減少（12.5%対 11.1%），好中球減少症及び低アルブミン血症（各 8.3%対 0%）及び血小板数減少（4.2%対 11.1%）であった。悪心，嘔吐，好中球減少症及び低アルブミン血症の発現割合は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の方がプラセボ ＋CAPOX 群より 5%以上高かった。血小板数減少の発現割合は，プラセボ ＋CAPOX 群の方がゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群より 5%以上高かった。よくみられたゾルベツキシマブ又はプラセボの投与中断に至った有害事象は，CL-0302 試験の日本人集団と全体集団で同様であった。

CL-0301 試験と CL-0302 試験の統合解析の日本人集団では，ゾルベツキシマブ又はプラセボの投与中断に至った有害事象は，ゾルベツキシマブ併合群の 39 例（70.9%），プラセボ併合群の 14 例（23.7%）で報告された。よくみられたゾルベツキシマブ又はプラセボの投与中断に至った有害事象（いずれかの併合群の患者の 5%以上）は，ゾルベツキシマブ併合群及びプラセボ併合群で悪心（29.1%対 0%），嘔吐（27.3%対 0%），好中球数減少（16.4%対 10.2%），好中球減少症（7.3%対 0%）及び血小板数減少（1.8%対 5.1%）であった。ゾルベツキシマブ又はプラセボの投与中断に至った悪心，嘔吐，好中球数減少及び好中球減少症の発現割合は，ゾルベツキシマブ併合群の方がプラセボ併合群より 5%以上高かった。よくみられたゾルベツキシマブ又はプラセボの投与中断に至った有害事象は，第 3 相試験の日本人集団と全体集団で同様であった。

2.5.5.6.3 注目すべき有害事象

2.5.5.6.3.1 悪心／嘔吐

CL-0301 試験

日本人集団において，「悪心」（Grade を問わない）は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 28 例（90.3%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群の 17 例（53.1%）で報告された［表 2.7.4-48］。「悪心」の初回発現が cycle 1 の初回投与開始後 21 日以内にみられた患者は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 25 例（80.6%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群の 12 例（37.5%）であった［Japan ISS (5.3.5.3-5), Table 9.6.1.16.1.1］。

Grade 1，2 及び 3 の「悪心」は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群ではそれぞれ患者の 32.3%，41.9%及び 16.1%，プラセボ ＋mFOLFOX6 群ではそれぞれ患者の 37.5%，6.3%及び 9.4%で報告された［表 2.7.4-48］。

重篤な有害事象の「悪心」は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 3 例（9.7%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群の 2 例（6.3%）で認められた。「悪心」によりいずれかの治験薬の投与を中止した患者は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 3 例（9.7%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群の 1 例（3.1%）であった。

悪心（PT）の発現割合はゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の方がプラセボ ＋mFOLFOX6 群より高かった（ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群，90.3%対プラセボ ＋mFOLFOX6 群，53.1%）［表 2.7.4-49］。

日本人集団において，「嘔吐」（Grade を問わない）は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 18 例（58.1%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群の 4 例（12.5%）で報告された［表 2.7.4-48］。「嘔吐」の初回発現が cycle 1 の初回投与開始後 21 日以内にみられた患者は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 13 例（41.9%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群の 1 例（3.1%）であった［Japan ISS (5.3.5.3-5), Table 9.6.1.16.2.1］。

Grade 3 を超える「嘔吐」は認められなかった。Grade 1，2 及び 3 の「嘔吐」は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群ではそれぞれ患者の 35.5%，12.9%及び 9.7%，プラセボ ＋mFOLFOX6 群ではそれぞれ患者の 9.4%，3.1%及び 0%で報告された［表 2.7.4-48］。

重篤な有害事象の「嘔吐」は，いずれの投与群の患者にも認められなかった。「嘔吐」によりいずれかの治験薬の投与を中止した患者は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群では 1 例（3.2%）であり，プラセボ ＋mFOLFOX6 群では認められなかった。

「嘔吐」でよくみられた（いずれかの投与群の患者の 10%以上）PT は嘔吐のみであり，本事象の発現割合はゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の方がプラセボ ＋mFOLFOX6 群より 5%以上高かった（ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群，58.1%対プラセボ ＋mFOLFOX6 群，12.5%）［表 2.7.4-49］。

CL-0302 試験

日本人集団において，「悪心」（Grade を問わない）は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の 15 例（62.5%），プラセボ ＋CAPOX 群の 15 例（55.6%）で報告された［表 2.7.4-48］。「悪心」の初回発現が cycle 1 の初回投与開始後 21 日以内にみられた患者は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の 13 例（54.2%），プラセボ ＋CAPOX 群の 11 例（40.7%）であった［Japan ISS (5.3.5.3-5), Table 9.6.1.16.1.1］。

Grade 1，2 及び 3 の「悪心」は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群ではそれぞれ患者の 37.5%，12.5%及び 12.5%，プラセボ ＋CAPOX 群ではそれぞれ患者の 33.3%，18.5%及び 3.7%で報告された［表 2.7.4-48］。

重篤な有害事象の「悪心」は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の 2 例（8.3%），プラセボ ＋CAPOX 群の 1 例（3.7%）で認められた。「悪心」によりいずれかの治験薬の投与を中止した患者は，いずれの投与群でも認められなかった。

悪心（PT）の発現割合はゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群とプラセボ ＋CAPOX 群で同程度であった（ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群，62.5%対プラセボ ＋CAPOX 群，55.6%）［表 2.7.4-49］。

日本人集団において，「嘔吐」（Grade を問わない）は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の 10 例（41.7%），プラセボ ＋CAPOX 群の 2 例（7.4%）で報告された［表 2.7.4-48］。「嘔吐」の初回発現が cycle 1 の初回投与開始後 21 日以内にみられた患者は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の 8 例（33.3%），プラセボ ＋CAPOX 群の 1 例（3.7%）であった［Japan ISS (5.3.5.3-5), Table 9.6.1.16.2.1］。

Grade 3 を超える「嘔吐」は認められなかった。Grade 1，2 及び 3 の「嘔吐」は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群ではそれぞれ患者の 20.8%，16.7%及び 4.2%，プラセボ ＋CAPOX 群ではそれぞれ患者の 3.7%，3.7%及び 0%で報告された［表 2.7.4-48］。

重篤な有害事象の「嘔吐」は，いずれの投与群の患者にも認められなかった。「嘔吐」によりいずれかの治験薬の投与を中止した患者は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の 1 例（4.2%），プラセボ ＋CAPOX 群の 1 例（3.7%）であった。

「嘔吐」でよくみられた（いずれかの投与群の患者の 10%以上）PT は嘔吐のみであり，本事象の発現割合はゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の方がプラセボ ＋CAPOX 群より 5%以上高かった（ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群，41.7%対プラセボ ＋CAPOX 群，7.4%）［表 2.7.4-49］。

全体として，ゾルベツキシマブ又はプラセボによる「悪心」の発現割合は，日本人集団と全体集団で同程度であった。ゾルベツキシマブ又はプラセボによる嘔吐の発現割合は，日本人集団の方が全体集団より僅かに低かった。

2.5.5.6.3.2　腹痛

CL-0301 試験

日本人集団において，「腹痛」（Grade を問わない）は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 6 例（19.4%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群の 7 例（21.9%）で報告された［表 2.7.4-48］。「腹痛」の

初回発現が cycle 1 の初回投与開始後 21 日以内にみられた患者は，ゾルベツキシマブ ＋ mFOLFOX6 群の 2 例（6.5%），プラセボ ＋ mFOLFOX6 群の 1 例（3.1%）であった［Japan ISS (5.3.5.3-5), Table 9.6.1.16.4.1］。

Grade 3 以上の「腹痛」は認められなかった。Grade 1 及び 2 の「腹痛」は，ゾルベツキシマブ ＋ mFOLFOX6 群ではそれぞれ患者の 9.7%及び 9.7%，プラセボ ＋ mFOLFOX6 群ではそれぞれ患者の 18.8%及び 3.1%で報告された［表 2.7.4-48］。

重篤な有害事象の「腹痛」は，ゾルベツキシマブ ＋ mFOLFOX6 群の患者では認められず，プラセボ ＋ mFOLFOX6 群では 1 例（3.1%）で認められた。「腹痛」によりいずれかの治験薬の投与を中止した患者は認められなかった。

「腹痛」でよくみられた（いずれかの投与群の患者の 5%以上）PT は，ゾルベツキシマブ ＋ mFOLFOX6 群及びプラセボ ＋ mFOLFOX6 群で上腹部痛（12.9%対 0%）及び腹痛（9.7%対 21.9%）であった［表 2.7.4-49］。PT の上腹部痛の発現割合は，ゾルベツキシマブ ＋ mFOLFOX6 群の方がプラセボ ＋ mFOLFOX6 群より 5%以上高かった。PT の腹痛の発現割合は，プラセボ ＋ mFOLFOX6 群の方がゾルベツキシマブ ＋ mFOLFOX6 群より 5%以上高かった。

CL-0302 試験

日本人集団において，「腹痛」（Grade を問わない）は，ゾルベツキシマブ ＋ CAPOX 群の 2 例（8.3%）で報告され，プラセボ ＋ CAPOX 群では報告されなかった［表 2.7.4-48］。「腹痛」の初回発現が cycle 1 の初回投与開始後 21 日以内にみられた患者は，ゾルベツキシマブ ＋ CAPOX 群の 1 例（4.2%）であった（プラセボ ＋ CAPOX 群では「腹痛」は報告されなかった）［Japan ISS (5.3.5.3-5), Table 9.6.1.16.4.1］。

Grade 2 以上の「腹痛」は認められなかった。重篤な有害事象の「腹痛」は，いずれの投与群でも報告されなかった。「腹痛」によりいずれかの治験薬の投与を中止した患者は，いずれの投与群でも認められなかった［表 2.7.4-48］。

「腹痛」でよくみられた（いずれかの投与群の患者の 5%以上）PT は，ゾルベツキシマブ ＋ CAPOX 群及びプラセボ ＋ CAPOX 群で上腹部痛（8.3%対 0%）のみであり，本事象の発現割合は，ゾルベツキシマブ ＋ CAPOX 群の方がプラセボ ＋ CAPOX 群より 5%以上高かった［表 2.7.4-49］。

全体として，ゾルベツキシマブ又はプラセボによる腹痛の発現割合は，日本人集団の方が全体集団より低かった。

2.5.5.6.3.3　過敏症反応

CL-0301 試験

日本人集団において，「過敏症反応」（Grade を問わない）は，ゾルベツキシマブ ＋ mFOLFOX6 群の 21 例（67.7%），プラセボ ＋ mFOLFOX6 群の 20 例（62.5%）で報告された［表 2.7.4-50］。「過敏症反応」の初回発現が cycle 1 の初回投与開始後 21 日以内にみられた患者は，ゾルベツキシマブ ＋ mFOLFOX6 群の 6 例（19.4%），プラセボ ＋ mFOLFOX6 群の 4 例（12.5%）であった［Japan ISS (5.3.5.3-5), Table 9.6.1.16.8.1］。

Grade 3 以上の「過敏症反応」は認められなかった。Grade 1 及び 2 の「過敏症反応」は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群ではそれぞれ患者の 45.2%及び 22.6%，プラセボ ＋mFOLFOX6 群ではそれぞれ患者の 37.5%及び 25.0%で報告された［表 2.7.4-50］。

重篤な有害事象の「過敏症反応」は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の患者では認められず，プラセボ ＋mFOLFOX6 群では 1 例（3.1%）で認められた。「過敏症反応」によりいずれかの治験薬の投与を中止した患者は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 2 例（6.5%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群の 3 例（9.4%）であった。

「過敏症反応」でよくみられた（いずれかの投与群の患者の 5%以上）PT は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群及びプラセボ ＋mFOLFOX6 群で口内炎（19.4%対 25.0%），ざ瘡様皮膚炎（12.9%対 0%），斑状丘疹状皮疹（12.9%対 15.6%），口唇炎（9.7%対 3.1%），そう痒症及び蕁麻疹（各 9.7%対 6.3%），薬物過敏症（6.5%対 6.3%），顔面浮腫及び間質性肺疾患（各 6.5%対 0%），並びに発疹（3.2%対 6.3%）であった［表 2.7.4-51］。

ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の発現割合がプラセボ ＋mFOLFOX6 群より 2%以上高い PT 別の「過敏症反応」は，ざ瘡様皮膚炎（ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群，12.9%対プラセボ ＋mFOLFOX6 群，0%［以下，同順］），口唇炎（9.7%対 3.1%），そう痒症及び蕁麻疹（各 9.7%対 6.3%），顔面浮腫及び間質性肺疾患（各 6.5%対 0%），並びに結膜炎，造影剤アレルギー，アトピー性皮膚炎，接触皮膚炎，季節性アレルギー及び皮膚びらん（各 3.2%対 0%）であった。プラセボ ＋mFOLFOX6 群の発現割合がゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群より 2%以上高い PT 別の過敏症反応は，口内炎（プラセボ ＋mFOLFOX6 群，25.0%対ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群，19.4%［以下，同順］），斑状丘疹状皮疹（15.6%対 12.9%），発疹（6.3%対 3.2%），並びに水疱性皮膚炎及び全身性剥脱性皮膚炎（各 3.1%対 0%）であった。

CL-0302 試験

日本人集団において，「過敏症反応」（Grade を問わない）は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の 10 例（41.7%），プラセボ ＋CAPOX 群の 6 例（22.2%）で報告された［表 2.7.4-50］。「過敏症反応」の初回発現が cycle 1 の初回投与開始後 21 日以内にみられた患者は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の 3 例（12.5%），プラセボ ＋CAPOX 群の 1 例（3.7%）であった［Japan ISS (5.3.5.3-5), Table 9.6.1.16.8.1］。

Grade 3 以上の「過敏症反応」は認められなかった。Grade 1 及び 2 の「過敏症反応」は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群ではそれぞれ患者の 29.2%及び 12.5%，プラセボ ＋CAPOX 群ではそれぞれ患者の 18.5%及び 3.7%で報告された［表 2.7.4-50］。

重篤な有害事象の「過敏症反応」は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の 1 例（4.2%）で認められ，プラセボ ＋CAPOX 群では認められなかった。「過敏症反応」によりいずれかの治験薬の投与を中止した患者は，いずれの投与群でも認められなかった。

「過敏症反応」でよくみられた（いずれかの投与群の患者の 5%以上）PT は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群及びプラセボ ＋CAPOX 群で口内炎（12.5%対 11.1%），IRR，斑状丘疹状皮疹及び発疹（各 8.3%対 0%），並びにそう痒症（4.2%対 7.4%）であった［表 2.7.4-51］。

ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の発現割合がプラセボ ＋CAPOX 群より 2%以上高い PT 別の過敏症反応は，IRR，斑状丘疹状皮疹及び発疹（各ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群，8.3%対プラセボ ＋CAPOX 群，0%［以下，同順］），並びに結膜炎，季節性アレルギー及び蕁麻疹（各 4.2%対 0%）であった。

プラセボ ＋CAPOX 群の発現割合がゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群より 2%以上高い PT 別の過敏症反応は，そう痒症（プラセボ ＋CAPOX 群，7.4%対ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群，4.2%［以下，同順］）及び皮膚炎（3.7%対 0%）であった。

全体として，ゾルベツキシマブ又はプラセボによる過敏症反応の発現割合は，日本人集団の方が全体集団より低かった。

2.5.5.6.3.4　注入に伴う反応（治験担当医師判断）

CL-0301 試験

日本人集団において，治験担当医師判断による IRR（Grade を問わない）は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 14 例（45.2%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群の 2 例（6.3%）で報告された［表 2.7.4-52］。治験担当医師判断による IRR の初回発現が cycle 1 の初回投与開始後 21 日以内にみられた患者は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 10 例（32.3%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群の 1 例（3.1%）であった［Japan ISS (5.3.5.3-5), Table 9.6.1.16.9.1］。

Grade 3 以上の治験担当医師判断による IRR は認められなかった。Grade 1 及び 2 の治験担当医師判断による IRR は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群ではそれぞれ患者の 9.7%及び 35.5%，プラセボ ＋mFOLFOX6 群ではそれぞれ患者の 3.1%及び 3.1%で報告された［表 2.7.4-52］。

重篤な有害事象の治験担当医師判断による IRR は，いずれの投与群でも認められなかった。治験担当医師判断による IRR によりいずれかの治験薬の投与を中止した患者は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 1 例（3.2%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群の 1 例（3.1%）であった。

治験担当医師判断による IRR でよくみられた（いずれかの投与群の患者の 5%以上）PT は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群及びプラセボ ＋mFOLFOX6 群で悪心（45.2%対 0%），嘔吐（29.0%対 0%），並びに腹痛，上腹部痛及び薬物過敏症（各 6.5%対 0%）であった［表 2.7.4-53］。

ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の発現割合がプラセボ ＋mFOLFOX6 群より 2%以上高い PT 別の IRR は，悪心（ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群，45.2%対プラセボ ＋mFOLFOX6 群，0%［以下，同順］），嘔吐（29.0%対 0%），腹痛，上腹部痛及び薬物過敏症（各 6.5%対 0%），並びに咳嗽，食欲減退，高血圧，倦怠感，鼻漏及び頻脈（各 3.2%対 0%）であった。プラセボ ＋mFOLFOX6 群の発現割合がゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群より 2%以上高い PT 別の IRR は，全身性剥脱性皮膚炎（プラセボ ＋mFOLFOX6 群，3.1%対ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群，0%）のみであった。

CL-0302 試験

日本人集団において，治験担当医師判断による IRR（Grade を問わない）は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の 8 例（33.3%），プラセボ ＋CAPOX 群の 1 例（3.7%）で報告された［表

2.7.4-52］。治験担当医師判断による IRR の初回発現が cycle 1 の初回投与開始後 21 日以内にみられた患者は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の 7 例（29.2%），プラセボ ＋CAPOX 群の 1 例（3.7%）であった［Japan ISS (5.3.5.3-5), Table 9.6.1.16.9.1］。

Grade 3 を超える治験担当医師判断による IRR は認められなかった。Grade 1，2 及び 3 の治験担当医師判断による IRR は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群ではそれぞれ患者の 12.5%，16.7%及び 4.2%で報告された。プラセボ ＋CAPOX 群では，治験担当医師判断による IRR の全てが Grade 1（患者の 3.7%）であった［表 2.7.4-52］。

重篤な有害事象の治験担当医師判断による IRR は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の 1 例（4.2%）で認められ，プラセボ ＋CAPOX 群では認められなかった。治験担当医師判断による IRR によりいずれかの治験薬の投与を中止した患者は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群では 1 例（4.2%）であり，プラセボ ＋CAPOX 群では認められなかった。

治験担当医師判断による IRR でよくみられた（いずれかの投与群の患者の 5%以上）PT は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群及びプラセボ ＋CAPOX 群で嘔吐（16.7%対 0%），IRR（8.3%対 0%）及び悪心（8.3%対 3.7%）であった［表 2.7.4-53］。

ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の発現割合がプラセボ ＋CAPOX 群より 2%以上高い PT 別の IRR は，嘔吐（ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群，16.7%対プラセボ ＋CAPOX 群，0%［以下，同順］），IRR（8.3%対 0%），悪心（8.3%対 3.7%）及び注入部位血管外漏出（4.2%対 0%）であった。プラセボ ＋CAPOX 群の発現割合がゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群より 2%以上高い PT 別の IRR はなかった。

2.5.5.6.3.5　潜在的な注入に伴う反応

CL-0301 試験

日本人集団において，潜在的な IRR（Grade を問わない）は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 22 例（71.0%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群の 9 例（28.1%）で報告された［表 2.7.4-54］。潜在的な IRR の初回発現が cycle 1 の初回投与開始後 21 日以内にみられた患者は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 22 例（71.0%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群の 9 例（28.1%）であった［Japan ISS (5.3.5.3-5), Table 9.6.1.16.10.1］。

Grade 3 を超える潜在的な IRR は認められなかった。Grade 1，2 及び 3 の潜在的な IRR は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群ではそれぞれ患者の 25.8%，35.5%及び 9.7%，プラセボ ＋mFOLFOX6 群ではそれぞれ患者の 25.0%，3.1%及び 0%で報告された［表 2.7.4-54］。

重篤な有害事象の潜在的な IRR は，いずれの投与群でも報告されなかった。潜在的な IRR によりいずれかの治験薬の投与を中止した患者は，いずれの投与群でも認められなかった。

潜在的な IRR でよくみられた（いずれかの投与群の患者の 5%以上）PT は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群及びプラセボ ＋mFOLFOX6 群で悪心（58.1%対 9.4%），嘔吐（29.0%対 0%），食欲減退（16.1%対 9.4%），高血圧（6.5%対 0%）及び末梢性感覚ニューロパチー（0%対 6.3%）であった［表 2.7.4-55］。

ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の発現割合がプラセボ ＋mFOLFOX6 群より 2%以上高い PT 別の潜在的な IRR は，悪心（ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群，58.1%対プラセボ ＋mFOLFOX6 群，9.4%［以下，同順］），嘔吐（29.0%対 0%），食欲減退（16.1%対 9.4%），高血圧（6.5%対 0%），並びに腹痛，上腹部痛，咳嗽，倦怠感，咽頭異常感覚，鼻漏及び頻脈（各 3.2%対 0%）であった。プラセボ ＋mFOLFOX6 群の発現割合がゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群より 2%以上高い PT 別の潜在的な IRR は，末梢性感覚ニューロパチー（プラセボ ＋mFOLFOX6 群，6.3%対ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群，0%［以下，同順］）及び水疱性皮膚炎（3.1%対 0%）であった。

CL-0302 試験

日本人集団において，潜在的な IRR（Grade を問わない）は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の 15 例（62.5%），プラセボ ＋CAPOX 群の 6 例（22.2%）で報告された［表 2.7.4-54］。潜在的な IRR の初回発現が cycle 1 の初回投与開始後 21 日以内にみられた患者は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の 15 例（62.5%），プラセボ ＋CAPOX 群の 6 例（22.2%）であった［Japan ISS (5.3.5.3-5), Table 9.6.1.16.10.1］。

Grade 3 を超える潜在的な IRR は認められなかった。Grade 1，2 及び 3 の潜在的な IRR は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群ではそれぞれ患者の 33.3%，25.0%及び 4.2%で報告された。プラセボ ＋CAPOX 群では，潜在的な IRR の全てが Grade 1（患者の 22.2%）であった［表 2.7.4-54］。

重篤な有害事象の潜在的な IRR は，いずれの投与群でも報告されなかった。潜在的な IRR によりいずれかの治験薬の投与を中止した患者は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群では 1 例（4.2%）であり，プラセボ ＋CAPOX 群では認められなかった。

潜在的な IRR でよくみられた（いずれかの投与群の患者の 5%以上）PT は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群及びプラセボ ＋CAPOX 群で悪心（37.5%対 3.7%），嘔吐（29.2%対 0%），末梢性感覚ニューロパチー（16.7%対 14.8%）及び血管痛（0%対 11.1%）であった［表 2.7.4-55］。

ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の発現割合がプラセボ ＋CAPOX 群より 2%以上高い PT 別の潜在的な IRR は，悪心（ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群，37.5%対プラセボ ＋CAPOX 群，3.7%［以下，同順］），嘔吐（29.2%対 0%），並びに上腹部痛，下痢，注入部位血管外漏出，IRR，倦怠感及び血管炎（各 4.2%対 0%）であった。プラセボ ＋CAPOX 群の発現割合がゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群より 2%以上高い PT 別の潜在的な IRR は，血管痛（プラセボ ＋CAPOX 群，11.1%対ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群，0%［以下，同順］）及び便秘（3.7%対 0%）であった。

2.5.5.6.3.6　貧血

CL-0301 試験

日本人集団において，「貧血」（Grade を問わない）は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 7 例（22.6%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群の 5 例（15.6%）で報告された［表 2.7.4-56］。「貧血」の初回発現が cycle 1 の初回投与開始後 21 日以内にみられた患者は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群では 1 例（3.2%）であり，プラセボ ＋mFOLFOX6 群では認められなかった［Japan ISS (5.3.5.3-5), Table 9.6.1.16.6.1］。

Grade 3 を超える「貧血」は認められなかった。Grade 1，2 及び 3 の「貧血」は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群ではそれぞれ患者の 6.5%，12.9%及び 3.2%，プラセボ ＋mFOLFOX6 群ではそれぞれ患者の 0%，9.4%及び 6.3%で報告された［表 2.7.4-56］。

重篤な有害事象の「貧血」は，いずれの投与群でも報告されなかった。「貧血」によりいずれかの治験薬の投与を中止した患者は，いずれの投与群でも認められなかった。

「貧血」でよくみられた（いずれかの投与群の患者の 5%以上）PT は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群及びプラセボ ＋mFOLFOX6 群で貧血（22.6%対 15.6%）のみであり，本事象の発現割合は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の方がプラセボ ＋mFOLFOX6 群より 5%以上高かった［表 2.7.4-57］。

CL-0302 試験

日本人集団において，「貧血」（Grade を問わない）は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の 4 例（16.7%），プラセボ ＋CAPOX 群の 7 例（25.9%）で報告された［表 2.7.4-56］。「貧血」の初回発現が cycle 1 の初回投与開始後 21 日以内にみられた患者は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群では認められず，プラセボ ＋CAPOX 群では 2 例（7.4%）であった［Japan ISS (5.3.5.3-5), Table 9.6.1.16.6.1］。

Grade 3 を超える「貧血」は認められなかった。Grade 1，2 及び 3 の「貧血」は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群ではそれぞれ患者の 0%，8.3%及び 8.3%，プラセボ ＋CAPOX 群ではそれぞれ患者の 3.7%，11.1%及び 11.1%で報告された［表 2.7.4-56］。

重篤な有害事象の「貧血」は，いずれの投与群でも報告されなかった。「貧血」によりいずれかの治験薬の投与を中止した患者は認められなかった。

「貧血」でよくみられた（いずれかの投与群の患者の 5%以上）PT は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群及びプラセボ ＋CAPOX 群で貧血（16.7%対 25.9%）のみであり，本事象の発現割合は，プラセボ ＋CAPOX 群の方がゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群より 5%以上高かった［表 2.7.4-57］。

2.5.5.6.3.7　好中球減少症

CL-0301 試験

日本人集団において，「好中球減少症」（Grade を問わない）は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 23 例（74.2%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群の 20 例（62.5%）で報告された［表 2.7.4-58］。「好中球減少症」の初回発現が cycle 1 の初回投与開始後 21 日以内にみられた患者は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 6 例（19.4%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群の 8 例（25.0%）であった［Japan ISS (5.3.5.3-5), Table 9.6.1.16.7.1］。

Grade 1，2 及び 3 の「好中球減少症」は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群ではそれぞれ患者の 0%，6.5%及び 48.4%，プラセボ ＋mFOLFOX6 群ではそれぞれ患者の 0%，12.5%及び 37.5%で報告された。Grade 4 の「好中球減少症」は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群では患者の 19.4%，プラセボ ＋mFOLFOX6 群では患者の 12.5%で報告された。Grade 5 の「好中球減少症」は，いずれの投与群でも報告されなかった［表 2.7.4-58］。

重篤な有害事象の「好中球減少症」は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 2 例（6.5%）で認められ，プラセボ ＋mFOLFOX6 群では認められなかった。「好中球減少症」によりいずれかの治験薬の投与を中止した患者は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 6 例（19.4%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群の 4 例（12.5%）であった。

「好中球減少症」でよくみられた（いずれかの投与群の患者の 5%以上）PT は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群及びプラセボ ＋mFOLFOX6 群で好中球数減少（58.1%対 59.4%），好中球減少症（19.4%対 3.1%）及び発熱性好中球減少症（6.5%対 0%）であった［表 2.7.4-59］。PT の好中球減少症及び発熱性好中球減少症の発現割合は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の方がプラセボ ＋mFOLFOX6 群より 5%以上高かった。プラセボ ＋mFOLFOX6 群の発現割合がゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群より 5%以上高い PT 別の好中球減少症はなかった。

CL-0302 試験

日本人集団において，「好中球減少症」（Grade を問わない）は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の 10 例（41.7%），プラセボ ＋CAPOX 群の 15 例（55.6%）で報告された［表 2.7.4-58］。「好中球減少症」の初回発現が cycle 1 の初回投与開始後 21 日以内にみられた患者は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の 1 例（4.2%），プラセボ ＋CAPOX 群の 1 例（3.7%）であった［Japan ISS (5.3.5.3-5), Table 9.6.1.16.7.1］。

Grade 3 を超える「好中球減少症」は認められなかった。Grade 1，2 及び 3 の「好中球減少症」は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群ではそれぞれ患者の 0%，16.7%及び 25.0%，プラセボ ＋CAPOX 群ではそれぞれ患者の 3.7%，11.1%及び 40.7%で報告された［表 2.7.4-58］。

重篤な有害事象の「好中球減少症」は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群では認められず，プラセボ ＋CAPOX 群では 1 例（3.7%）で認められた。「好中球減少症」によりいずれかの治験薬の投与を中止した患者は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群では 2 例（8.3%）であり，プラセボ ＋CAPOX 群では認められなかった。

「好中球減少症」でよくみられた（いずれかの投与群の患者の 5%以上）PT は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群及びプラセボ ＋CAPOX 群で好中球数減少（25.0%対 51.9%）及び好中球減少症（16.7%対 0%）であった［表 2.7.4-59］。PT の好中球減少症の発現割合は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の方がプラセボ ＋CAPOX 群より 5%以上高かった。PT の好中球数減少の発現割合は，プラセボ ＋CAPOX 群の方がゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群より 5%以上高かった。

2.5.5.6.4 結論：日本人を対象としたサブグループ解析

患者数が少ないため結果は慎重に解釈する必要があるが，日本人集団における安全性の結果に全体集団と比較して明らかな差は認められなかった。

2.5.5.7 長期的な安全性

臨床プログラムにおいて，CLDN18.2 陽性，HER2 陰性の局所進行性切除不能又は転移性胃腺癌又は GEJ 腺癌患者 1350 例を対象にゾルベツキシマブの安全性を評価した。本申請で提示する長期的な安全性データは，CL-0301 試験（2022 年 9 月 9 日）及び CL-0302 試験（2022 年 10 月 7

日）の主要解析のカットオフ日までの期間をカバーするものである（この 2 試験は現在実施中である）。OS の追跡調査期間の中央値は，ゾルベツキシマブ併合群で 19.35 カ月（95% CI: 17.58, 21.26），プラセボ併合群で 19.88 カ月（95% CI: 18.27, 22.14）であった［ISE (5.3.5.3-1), Table 8.4.1.1］。最長曝露期間は，CL-0301 試験で 1246 日（カットオフ日の 2022 年 9 月 9 日まで），CL-0302 試験で 933 日（カットオフ日の 2022 年 10 月 7 日まで）であった。

第 3 相試験のカットオフ日までの長期追跡調査において，新たな安全性シグナルが検出されたため，2.5.5.5.1 副作用に記載する。

2.5.5.8　有害事象の予防，軽減又は管理法

悪心及び嘔吐

医療機関の標準治療，公表ガイドライン，及び各薬剤の添付文書に従い，各投与前に制吐薬の予防投与を実施する必要があると考える。制吐薬の予防投与に使用する薬剤として，以下の薬剤を推奨する（ただしこれに限るものではない）。

- ニューロキニン 1 受容体拮抗薬
- 5-ヒドロキシトリプタミン 3（5-HT3）受容体拮抗薬

トルサード ド ポアントの潜在的なリスクのある薬剤（5-HT3 受容体拮抗薬クラスに属する薬剤を含む）は慎重に使用する必要がある。コルチコステロイドがゾルベツキシマブの有効性にどのような影響を与えるかは不明である。

Grade 4 の嘔吐が認められた場合は，ゾルベツキシマブの投与を中止する。

Grade 2 又は 3 の悪心又は嘔吐が認められた場合は，ゾルベツキシマブの投与を中断し，その後 Grade 1 以下に回復してから残りの点滴静注を投与速度を下げて再開する。次回の投与は，前回の投与で忍容性が確認された投与速度で行い，悪心又は嘔吐の症状及び徴候を慎重に観察する。忍容性に応じて投与速度を徐々に上げてもよい。

過敏症反応及び IRR

過敏症反応は概して抗体療法に共通してみられるリスクであるため，ゾルベツキシマブの投与は通常，抗体療法の実施経験があり，過敏症反応の治療に対する訓練が行われており，救急蘇生チームが近くに配備されている施設で実施することが推奨される。

ゾルベツキシマブ投与患者に対して，過敏症反応や IRR を予防するための前投薬の必要はないが，表 2.5- 8 のガイドラインに従って IRR を早期に検出して管理するために，患者を十分に観察すること。

表 2.5- 8　過敏症反応及び IRR のガイドライン

NCI-CTCAE Grade Infusion Reaction	**Guidelines for Management**
Grade ≥ 2 standard infusion reactions	Interrupt infusion†. Treat the symptoms until they resolve to NCI-CTCAE Grade ≤ 1 and then resume the infusion at a reduced rate. For the next infusion: • Increase total infusion time (reduce infusion rate) • Premedicate as appropriate with antihistamines‡ • Closely monitor the patient for symptoms and signs of an IRR and HSR
Grade 3 or 4 standard infusion reactions or any reaction with features of anaphylaxis	• Stop the infusion immediately and permanently discontinue treatment. • Institute appropriate medical management immediately based on the type of reaction. • Once the patient has been stabilized, collect blood for cytokine/chemokine panel (ad hoc collection for shipment to central laboratory). • If the reaction is suggestive of anaphylaxis, collect blood for serum total tryptase level (levels typically peak within 3 h after the onset of symptoms).

HSR: hypersensitivity reaction; IRR: infusion-related reaction; NCI-CTCAE: National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events.

† The infusion may be interrupted, as long as the administration of the zolbetuximab infusion does not exceed the expiration period of the infusion solution.

‡ At the physician's discretion and clinical practices, anti-histamines may be used as premedication for the next infusion.

ゾルベツキシマブの投与時及び投与後（少なくとも 2 時間，また臨床的な必要性に応じてそれ以上）に，過敏症反応について，アナフィラキシーを強く示唆する症状及び徴候（蕁麻疹，反復性咳嗽，喘鳴，咽喉絞扼感／声の変化）を観察すること。

アナフィラキシー反応が認められた場合は，ゾルベツキシマブの投与を直ちに中止し，適切な医学的治療を実施すること。

IRR の症状及び徴候（悪心，嘔吐，腹痛，流涎過多，発熱，胸部不快感，悪寒，背部痛，咳嗽，高血圧など）について患者を観察する。これらの症状及び徴候は通常，投与を中断することで回復する。

好中球減少症及び貧血

NCI-CTCAE Grade 1 又は 2 の好中球減少症及び貧血を発現した場合は，ゾルベツキシマブの投与を継続することができる。NCI-CTCAE Grade 3 又は 4 の好中球減少症及び貧血を発現した場合は，NCI-CTCAE Grade 2 又は 1 に改善するまでゾルベツキシマブの投与を中断する。約 3 週間後に事象が改善していない場合には，ゾルベツキシマブの投与を中止する。

NCI-CTCAE Grade 3 の発熱性好中球減少症を発現した場合は，現行の標準診療ガイドラインに従って管理する。NCI-CTCAE Grade 4 の発熱性好中球減少症を発現した場合は，発熱性好中球減少症が回復し，かつ好中球減少症が NCI-CTCAE Grade 2 に改善するまで，ゾルベツキシマブの投与を中断する。

2.5.5.9　過量投与，依存性，リバウンド及び乱用

ゾルベツキシマブは医療機関で医療従事者により点滴静注で投与するため，偶発的な過量投与が生じるリスクは低いと考えられる。ゾルベツキシマブの臨床開発プログラムで，偶発的過量投与は報告されていない。

臨床試験におけるゾルベツキシマブの最高用量は，GM-IMAB-001 試験での 1000 mg/m^2 単回投与，CL-0104 試験でのゾルベツキシマブ 1000 mg/m^2 反復投与の単剤投与，及び GM-IMAB-001-03 試験での 21 日サイクルのゾルベツキシマブ 1000 mg/m^2 反復投与と EOX 化学療法の併用投与であった。ゾルベツキシマブのこの用量での安全性プロファイルは予想されるものであり，主な有害事象は嘔吐及び悪心であった。用量制限毒性は認められなかった。

ゾルベツキシマブは，MoA 及び安全性プロファイルに基づくと，予定される適応症で乱用性はみられないと考えられる。ゾルベツキシマブの依存性試験は実施していない。

胃癌／GEJ 癌患者ではゾルベツキシマブの投与を病勢進行まで継続することを想定している。病勢進行まで継続したいずれの臨床試験でも，ゾルベツキシマブの投与中止により離脱症状やリバウンド現象が生じる可能性について懸念は生じていない。ゾルベツキシマブの臨床試験でリバウンド現象はみられていないが，他のモノクローナル抗体ではリバウンド現象が生じることが知られている。

2.5.5.10 世界における市販後の使用経験

ゾルベツキシマブは現在，世界のいずれの国でも販売承認を取得していない。

2.5.5.11 肝機能検査値欠測による影響

CL-0301 試験の実施中の 2020 年以降，中央検査機関における cycle 10 以降の肝機能検査（総ビリルビン，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］，ALT 及びアルカリホスファターゼ［ALP］）が実施されておらず，結果が報告されなかった。この影響は，ランダム化された患者 565 例のうち 137 例（cycle 10 以降の計 3101 visit），1 名以上の患者を組み入れた 215 治験実施医療機関のうち，66 医療機関に及んだ。

影響を受けた治験実施医療機関では，各治験実施医療機関での臨床検査も実施しており，臨床的に意義のある肝機能検査値の有害事象や重篤な有害事象は，全て電子症例報告書に記録されていた。また，申請者は，得られているデータから 137 例の肝機能に関わる検査値や有害事象の評価を行い，大半が NCI-CTCAE によるグレードの低い事象（Grade 1-2）であったこと，データカットオフ日までに重篤な有害事象と判断された事象は 5 件（肝毒性，急性胆嚢炎，胆嚢炎［2 件］，胆管閉塞）であったことを確認した。いずれの事象も治験薬との関連性なしと判断されていた。

その他，CL-0302 試験，CL-0103 試験，GM-IMAB-001-02 試験及び GM-IMAB-001-03 試験より得られているゾルベツキシマブの最新の安全性プロファイルからは，ゾルベツキシマブ投与と肝機能検査値異常との因果関係を裏付ける明確なエビデンスは存在しない。

このことから，申請者は，この肝機能検査値の欠測がゾルベツキシマブの安全性評価に及ぼす影響はないと考える。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

本剤のベネフィットとリスクについて，表 2.5- 9 に要約する。

2.5.6.1　治療の背景

胃癌及び GEJ 癌は，アンメット・メディカル・ニーズが最も高い悪性腫瘍の 1 つである。米国及び欧州における胃癌及び GEJ 癌患者の 5 年生存率は，強い副作用を伴う積極的な標準治療を行った場合でも平均で約 20%である［Pennathur et al, 2013; Sahin et al, 2008］。

米国，欧州及び日本における HER2 陰性の局所進行性又は転移性胃腺癌及び GEJ 腺癌の現行の標準治療は，ニボルマブ併用又は非併用のフッ化ピリミジン系及びプラチナ系の化学療法レジメンである。欧州では，ニボルマブの適応は CPS が 5 以上の PD-L1 陽性の腫瘍を有する患者に限定されている。米国及び日本では，ニボルマブの適応に CPS の特定のカットオフ値による制限はないが，NCCN 及び欧州臨床腫瘍学会（ESMO）ガイドラインでニボルマブ ＋ 化学療法は CPS が 5 以上の腫瘍を有する患者に推奨されている。また日本の診療ガイドラインでは，CPS が 5 未満の胃癌患者に対して化学療法単独の選択肢も含めることが推奨されている［日本胃癌学会，2021］。

既存の治療選択肢はあるものの，局所進行性又は転移性胃腺癌及び GEJ 腺癌の治療成績はいまだ満足できるものではない。そのため，臨床成績を改善するために革新的な治療選択肢が依然として必要とされている。

2.5.6.2　ベネフィット

ゾルベツキシマブは，胃腺癌及び膵腺癌を含む多くの癌に発現しているタイトジャンクション分子である CLDN18.2 を標的とするモノクローナル抗体である（国際共同第 3 相試験の患者における CLDN18.2 陽性割合は 38%超）。異なる化学療法を用いた，ゾルベツキシマブの独立した 2 つの第 3 相試験において，PFS 及び OS に対して統計的に有意なベネフィットが示され，ベネフィットの大きさはこの 2 試験間で同程度であった。両試験での OS に対するベネフィットは臨床的に意義のあるものであった。

TTCD の中央値は同程度であり，総スコア及びサブスケールスコアの平均値も大半の来院において同程度で，また信頼区間も重なっていることから，ゾルベツキシマブを 1 次治療の化学療法と併用することで HRQoL に意義のある悪化は認められないことが示唆された。

CLDN18.2 陽性の胃癌／GEJ 癌を特異的に標的とする治療で現在承認されているものはなく，ゾルベツキシマブは大きなアンメットニーズが存在するこの患者集団に対して最初の治療選択肢となる。

ベネフィットの結論

臨床試験で得られたデータより，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又は GEJ 腺癌患者に対する 1 次治療としてのゾルベツキシマブとフッ化ピリミジン系及びプラチナ系の化学療法との併用によるベネフィットが裏付けられる。

2.5.6.3　リスク

2 つの第 3 相ピボタル試験においても，ゾルベツキシマブの化学療法との併用療法での忍容性及び安全性プロファイルは，早期試験で認められた忍容性及び安全性プロファイルと一致することが示されている。2 つの第 3 相試験で事前に規定したサブグループの安全性解析で，臨床的に意義のある差は認められなかった。

リスクは十分に解明され，リスク最小化計画は十分に確立されている。

悪心及び嘔吐はゾルベツキシマブ群でプラセボ群より高頻度に認められ，ゾルベツキシマブの投与中断及び投与中止に至った患者の割合はより高かった。第 3 相試験での全ての悪心及び嘔吐，並びに全ての Grade の悪心及び嘔吐の発現割合は初回投与時が最も高かったが，その後の投与サイクルでの発現割合は低下し，長期的に良好な忍容性が示された。悪心，嘔吐及びその他の副作用は，通常のリスク最小化措置で管理可能である（2.5.5.5.1 副作用）。ゾルベツキシマブに関連した胃腸関連有害事象のリスクは，用量調整，投与速度の調整，及び制吐薬の前投薬により管理可能である（2.5.5.8 有害事象の予防，軽減又は管理法）。

臨床試験で認められた一部のリスクは，ゾルベツキシマブと併用した化学療法（mFOLFOX6 又は CAPOX）に関連した。

- mFOLFOX6 は，5-FU，オキサリプラチン及びホリナート（又はレボホリナート）の併用療法である。5-FU（単剤）投与で発現する可能性のある副作用には，心毒性，高アンモニア血性脳症，神経毒性，骨髄抑制，下痢，手掌・足底発赤知覚不全症候群及び粘膜炎が含まれる。ジピリミジン脱水素酵素活性が低下又は欠損している患者では，重篤又は致死的な副作用のリスクが上昇する［Fluorouracil prescribing information, 2016］。オキサリプラチンでよくみられる副作用には，末梢性感覚ニューロパチー，好中球減少症，血小板減少症，貧血，悪心，トランスアミナーゼ上昇，アルカリホスファターゼ増加，下痢，嘔吐，疲労及び口内炎が含まれる。オキサリプラチンの消化器毒性，血液毒性，肝毒性及び神経毒性は，5-FU との併用投与時に高頻度にみられ，重症化する場合がある［Oxaliplatin prescribing information, 2020］。同様に，ホリナートは 5-FU の消化器毒性を増強させる。特に，ホリナートと 5-FU を併用投与した患者では，口内炎及び下痢が高頻度に認められ，重症化し，持続する場合がある［Leucovorin prescribing information, 2011］。
- CAPOX は，オキサリプラチン及びカペシタビンの併用療法である。オキサリプラチンでよくみられる副作用には，上記と同じく，末梢性感覚ニューロパチー，好中球減少症，血小板減少症，貧血，悪心，トランスアミナーゼ上昇，アルカリホスファターゼ増加，

下痢，嘔吐，疲労及び口内炎が含まれる［Oxaliplatin prescribing information, 2020］。カペシタビンでよくみられる副作用には，下痢，手掌・足底発赤知覚不全症候群，悪心，嘔吐，腹痛，疲労／脱力及び高ビリルビン血症が含まれる［Capecitabine prescribing information, 2015］。

リスクの結論

以上より，これらのデータはゾルベツキシマブの安全性プロファイルが十分に解明されていることを示し，ゾルベツキシマブの安全性及び忍容性を裏付ける。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

胃癌患者の死亡率は高い。進行性胃癌の治療選択肢は限られており，特に HER2 陰性疾患では限られる（2.5.1.3.1 胃癌）。そのため，局所進行性切除不能又は転移性胃腺癌及び GEJ 腺癌に対する治療には，依然としてアンメット・メディカル・ニーズが存在する。この集団に対する治療の進歩は限られており，CLDN18.2 を標的とする治療などのプレシジョン・メディシン（個別化医療）アプローチが求められる［Lordick et al, 2014］。CLDN18.2 は，胃腺癌及び GEJ 腺癌に対して特異性の高い新規バイオマーカーであり，CLDN18.2 バイオマーカーを標的とする治療によりベネフィットが得られる可能性のある胃腺癌及び GEJ 腺癌患者集団で特定されている（2.5.1.3.2 CLDN18.2）。

ゾルベツキシマブ（2.5.1.3.3 ゾルベツキシマブ）は，CLDN18.2 を標的とする最初の治療薬であり，CLDN18.2 陽性，HER2 陰性の胃癌／GEJ 癌を治療する臨床開発が行われている（2.5.1.4 臨床開発プログラムの概要）。この組織型の癌の CLDN18.2 発現状態は免疫組織化学的検査により迅速に検出可能であり，並行してコンパニオン診断薬の開発が行われている（2.5.1.4.2 コンパニオン診断機器の開発）。CLDN18.2 陽性割合（38%超）は，第 3 相試験の両試験を通じて，地域を通じて，また人口統計学的特性／ベースライン特性に基づくサブグループにおいて一致している（2.5.4.1.1 CLDN18.2 発現状態）。

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又は GEJ 腺癌患者を対象とした 2 つの独立した国際共同，ランダム化，プラセボ対照第 3 相臨床試験において，1 次治療として，ゾルベツキシマブと化学療法の併用の有効性が示され，PFS に対して一貫的で統計的に有意なベネフィットと，OS に対して統計的に有意な臨床的に意義のあるベネフィットが示された（2.5.4.3 有効性の結果）。第 3 相試験の両試験のサブグループ解析においても，事前に規定した大半のサブグループで PFS 及び OS に対してベネフィットが示された（2.5.4.3.3 サブグループ及び特別な集団における有効性）。ゾルベツキシマブと化学療法の併用を受けた患者における PFS 及び OS に対するベネフィットの補助的なエビデンスとして，非盲検ランダム化第 2 相試験の GM-IMAB-001-03 試験でゾルベツキシマブ ＋EOX 化学療法による PFS 及び OS に対するベネフィットが EOX 単独と比較して示され，これは第 3 相試験でのベネフィットと一致する（2.5.1.4.1 海外第 2 相試験（FAST）［GM-IMAB-001-03］）。ゾルベツキシマブを化学療法と併用

することによって，HRQoL に悪影響は認められず，プラセボ群と比較して，TTCD の顕著な悪化は認められなかった（2.5.4.3 有効性の結果）。

ゾルベツキシマブの安全性はその対象となる集団で十分に解明されている（2.5.5.5 対象集団全体における安全性の結果）。ゾルベツキシマブの副作用として，悪心，嘔吐，薬物過敏症，アナフィラキシー反応, IRR, 食欲減退, 末梢性浮腫, 低アルブミン血症, 流涎過多が特定されている（2.5.5.5.1 副作用）。臨床データから，ゾルベツキシマブと化学療法の併用の全体的な安全性及び忍容性は許容されるものであり，試験を通じて一貫性を示した（2.5.5.5 対象集団全体における安全性の結果）。いずれのサブグループの安全性解析でも，臨床的に意義のある差は認められなかった。悪心及び嘔吐はゾルベツキシマブ群でプラセボ群より高頻度に認められ，ゾルベツキシマブの投与中断及び投与中止に至った患者の割合はより高かった（2.5.5.5.3 注目すべき有害事象）。全ての悪心及び嘔吐，並びに全ての Grade の悪心及び嘔吐の発現割合は初回投与時が最も高かったが，その後の投与サイクルでの発現割合は低下した（2.5.5.5.3.1 悪心／嘔吐）。悪心，嘔吐及びその他の副作用は，通常のリスク最小化措置で管理可能である（2.5.5.8 有害事象の予防，軽減又は管理法）。

サブグループ解析においても，ゾルベツキシマブをフッ化ピリミジン系及びプラチナ系の化学療法と併用することで PFS 及び OS に対してベネフィットが示された。

よくみられた有害事象の発現割合は，アジア人集団（アジア人とアジア人以外を比較した解析）及び日本人集団（日本人と日本人以外を比較した解析）ともに，全体集団とほぼ同程度であった（2.5.5.6 日本人集団における安全性）。全体として，日本人集団での有害事象は全体集団と同様に管理可能であった。

アジア人集団及び日本人集団でのゾルベツキシマブの投与中止に至った有害事象の発現割合は全体集団より低かった。その結果として，アジア人集団及び日本人集団でのゾルベツキシマブの曝露量は全体集団より高くなり，サブグループ解析でより良好な HR が認められたと考えられる。

上記より，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又は GEJ 腺癌患者の 1 次治療として，ゾルベツキシマブとフッ化ピリミジン系及びプラチナ系の化学療法との併用によるベネフィットはリスクを上回ると考える。

表 2.5- 9　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又は GEJ 腺癌患者に対する 1 次治療としてのゾルベツキシマブとフッ化ピリミジン系及びプラチナ系の化学療法との併用のベネフィット・リスク評価

Dimension	Evidence and Uncertainties	Conclusions and Reasons
Analysis of condition	● Zolbetuximab, in combination with fluoropyrimidine- and platinum-containing chemotherapy, is intended for the first-line treatment of patients with locally advanced unresectable or metastatic HER2-negative gastric or GEJ adenocarcinoma whose tumors are CLDN18.2 positive. There is an unmet medical need associated with high mortality. The genetic complexity of gastric/GEJ adenocarcinoma has limited advances in treatment, and points to the need for precision medicine using a biomarker approach [Lordick et al, 2014]. No approved treatments specifically target CLDN18.2. ● Target patient population: patients with locally advanced unresectable or metastatic HER2-negative gastric or GEJ adenocarcinoma whose tumors are CLDN18.2-positive. Approximately 20% of patients with locally advanced or metastatic gastric/GEJ adenocarcinoma overexpress HER2; more than 80% of patients have HER2-negative gastric/GEJ adenocarcinomas, which has fewer treatment options. More than 38% of patients screened globally in the course of the pivotal phase 3 studies have tumors that were CLDN18.2-positive (≥ 75% of tumor cells demonstrating moderate to strong membranous CLDN18 staining). ● Public health implications: ○ Locally advanced unresectable or metastatic gastric cancer/GEJ cancer is one of the most expensive cancers in terms of overall healthcare costs in several countries, including the US [Casamayor et al, 2018]. ○ Locally advanced unresectable or metastatic gastric cancer/GEJ cancer carries a high societal burden related to lost productivity and high caregiver burden [Xiao et al, 2022].	● A high unmet need exists, as there are no treatment options that specifically target CLDN18.2-positive HER2-negative gastric or GEJ adenocarcinoma that has a high mortality. Zolbetuximab gives the option of a biomarker-driven therapy to this patient population.
Current treatment options	● Chemotherapy is the most commonly used treatment option. ● Zolbetuximab is specific for patients with CLDN18.2-positive tumors. Currently, no treatment is approved in any country that specifically targets CLDN18.2-positive tumors. ● Nivolumab in combination with fluoropyrimidine- and platinum-containing chemotherapy is one treatment option for locally advanced unresectable or metastatic HER2-negative gastric or GEJ adenocarcinoma. However, nivolumab has limited benefit for patients with a PD-L1 CPS of < 5.	● There are limited treatment options for biomarker selected populations.
Benefits	● Zolbetuximab shows a statistically significant PFS and a statistically significant and clinincally meaningful OS benefit in 2 pivotal global, randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trials (n = 1072 participants in the FAS). The efficacy seen is consistent between the 2 independent studies with similar HRs observed for PFS and OS, respectively. ● Zolbetuximab has demonstrated benefit in combination with the 2 most commonly used chemotherapy regimens for gastric and GEJ adenocarcinoma globally. ● The PFS and OS benefit in patients treated with zolbetuximab in combination with chemotherapy is maintained over time, as evident in the Kaplan-Meier curves.	● Zolbetuximab has consistently shown statistically significant PFS and OS benefit in 2 large randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trials for patients with locally advanced unresectable or metastatic HER2-negative gastric or GEJ adenocarcinoma whose tumors are CLDN18.2-positive.

Dimension	Evidence and Uncertainties	Conclusions and Reasons
	● Based on modeling, the Q2W regimen is anticipated to have similar efficacy and safety as Q3W for zolbetuximab. The convenience of zolbetuximab Q2W dosing may improve patient compliance in the cases where this dosing interval is used for the chemotherapy given in combination with zolbetuximab. ● Zolbetuximab is indicated for a large biomarker based patient population, CLDN18.2-positive gastric or GEJ adenocarcinoma, which can be identified using standard immunohistochemistry methods. A companion diagnostic is being developed in parallel.	● Participants did not experience a meaningful deterioration in their HRQoL by adding zolbetuximab to first-line chemotherapy. ● Modeling-based evaluation of Q2W dosing and Q3W dosing of zolbetuximab shows a comparable benefit between both dosing regimens and would allow alignment with different first-line chemotherapy dosing regimens.
Risks and risk management	● Generally, the overall safety and tolerability of zolbetuximab in combination with chemotherapy or as a monotherapy was acceptable and consistent across the studies (1350 participants, 1243 participants received zolbetuximab in combination with chemotherapy and 107 participants received zolbetuximab as monotherapy). ● No clinically meaningful differences were observed between any of the safety analysis groups. ● Important identified risks include HSRs and IRRs. Management of these important risks are well established and were observed to be effective during the clinical program. ● Other risks, including nausea and vomiting, anaphylactic reactions, decreased appetite, edema peripheral, hypoalbuminemia, and salivary hypersecretion were also observed and considered non-important. The risk management strategies for these risks are also well established and were observed to be effective during the clinical program. ● Uncertainties: o It is difficult to separate hypersensitivity reaction risk of zolbetuximab from that of oxaliplatin, which has a boxed warning.	● Data support the safety and tolerability of zolbetuximab in combination with chemotherapy. ● Nausea and vomiting occur more frequently under zolbetuximab. ● Risks are considered manageable.
Conclusions regarding benefit-risk	● A significant OS benefit was observed in 2 randomized, placebo-controlled phase 3 trials. Both studies met their primary endpoint of IRC-assessed PFS. ● Hypersensitivity and IRR are manageable risks, and the sponsor has included infusion guidance as a risk mitigation measure. These risks are well-characterized by signs and symptoms to aid in early identification during and after infusions. ● In summary, the benefits of zolbetuximab in combination with fluoropyrimidine- and platinum-containing chemotherapy, in the first-line treatment of patients with locally advanced unresectable or metastatic HER2-negative gastric or GEJ adenocarcinoma whose tumors are CLDN18.2 positive, outweigh the risks, thereby demonstrating a favorable benefit-risk ratio. ● Zolbetuximab is a new safe and effective treatment option for CLDN18.2 positive tumors in a group of patients with a high unmet medical need.	

CLDN18.2: claudin-18 splice variant 2; CPS: combined positive score; FAS: full analysis set; GEJ: gastroesophageal junction; HER2: human epidermal growth factor receptor 2; HR: hazard ratio; HRQoL: health-related quality of life; HSR: hypersensitivity reaction; IRC: independent review committee; IRR: infusion-related reaction; OS: overall survival; PD-L1: programmed cell death ligand 1; PFS: progression-free survival; Q2W: every 2 weeks; Q3W: every 3 weeks

2.5.7 参考文献

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（ニボルマブ）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.

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.