目次

項番号	試験名（試験番号）	添付資料番号
2.7.6.1	海外第 1 相試験（FIM）［GM-IMAB-001］	5.3.3.2-1
2.7.6.2	海外第 1 相試験（PILOT）［GM-IMAB-001-04］	5.3.3.2-2
2.7.6.3	国内第 1 相試験［CL-0104］	5.3.3.2-3
2.7.6.4	中国薬物動態試験［CL-0105］	5.3.3.2-4
2.7.6.5	国際共同第 3 相試験（SPOTLIGHT）［CL-0301］	5.3.5.1-1
2.7.6.6	国際共同第 3 相試験（GLOW）［CL-0302］	5.3.5.1-2
2.7.6.7	海外第 2 相試験（FAST）［GM-IMAB-001-03］	5.3.5.1-3
2.7.6.8	国際共同第 2 相試験（ILUSTRO）［CL-0103］	5.3.5.2-1
2.7.6.9	海外第 2 相試験（MONO）［GM-IMAB-001-02］	5.3.5.2-2

2.7.6　個々の試験のまとめ

2.7.6.1　海外第 1 相試験（FIM）［GM-IMAB-001］：添付資料番号 5.3.3.2-1

2.7.6.1.1　試験方法

試験の標題：Clinical First-in-human Single-dose Escalation Study Evaluating the Safety and Tolerability of Claudiximab (iMAB-362) in Hospitalized Patients with Advanced Gastroesophageal Cancer

治験実施施設：6 施設（ドイツ及びラトビア）

公表文献：未公表

試験期間

試験開始日（最初の組み入れ日）：2009 年 7 月 9 日

試験終了日（最終の評価日）：2010 年 5 月 31 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的

主要目的：

進行性胃食道癌の患者を対象に，ゾルベツキシマブ（遺伝子組換え）単回投与時の最大耐用量（MTD）を決定し，安全性，忍容性及び有害事象プロファイルを評価する。

副次目的：

進行性胃食道癌の患者を対象に，用量漸増単回投与後のゾルベツキシマブの薬物動態プロファイル，免疫原性及び潜在的抗腫瘍効果（RECIST v1.0）を特定する。

試験方法

本試験は，ヒト初回投与，第 1 相，多施設，非無作為化，用量漸増単回投与，非盲検試験である。本試験ではクローディン（CLDN）18.2 の発現検査を受け，CLDN18.2 の発現が確認された患者を適格とした。治験薬を 2 時間かけて単回点滴静注した。次の用量群への増量はデータ安全性モニタリング委員会による承認を必要とした。各患者に投与後 4 週間の後観察を実施した。

被験者数（計画時，登録時及び解析時）

計画時：15 例，登録時：15 例，解析時：15 例

被験者数設定の根拠

本試験は MTD の特定のための標準的な試験デザインを用い，ICH-GCP ガイドライン及びヒト初回投与の規制に従って実施し，15 例の患者を本試験に登録することを計画した。その内訳は 5 つのコホートで各コホート 3 例（最大 6 例）であった。MTD が早期に特定されることにより 5 コホート未満となる可能性又は全てのコホートへ 3 例追加登録した場合などにより 30 例を組み入れる可能性があった。

対象被験者・選択基準・除外基準

進行性胃食道癌の確定診断を受けた 18 歳以上の成人患者を対象とし，以下に示す主な選択基準を満たす患者を各コホートに組み入れた。

- 平均余命 3 カ月以上
- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status が 0～1 又は Karnofsky index 70%～100%
- ドイツの施設のみ：CLDN18.2 の発現を確認
- RECIST（試験登録前 6 週間以内のコンピュータ断層撮影［CT］スキャン又は磁気共鳴画像法［MRI］）に基づいた 1 カ所以上の測定可能病変又は測定不能の転移

治験薬

1 バイアルに 22 mg のゾルベツキシマブ（iMAB-362，claudiximab）を含有する凍結乾燥製剤

治験薬の用法・用量

ゾルベツキシマブを 0.9%塩化ナトリウム溶液で希釈し最終濃度を 2 mg/mL にした。

以下の用量を 2 時間かけて単回点滴静注した。

コホート 1：33 mg/m^2，コホート 2：100 mg/m^2，コホート 3：300 mg/m^2，コホート 4：600 mg/m^2，コホート 5：1000 mg/m^2

治験薬投与期間：単回

評価項目

1. 有効性

有効性の評価項目としての項目は定義しなかったが，以下の項目を抗腫瘍効果として評価した。

- 腫瘍の状態（RECIST v1.0）
- 血清腫瘍マーカー（癌胎児性抗原，CA15-3，CA 19-9，CA-125）

また，抗体依存性細胞障害（ADCC）活性及び補体依存性細胞傷害（CDC）活性についても評価した。

2. 薬物動態・薬力学

- C_{max}（ゾルベツキシマブの最高濃度）
- t_{max}（最高濃度到達時間）
- AUC_{last}（投与時から最終測定可能時間までの血清中濃度-時間曲線下面積）
- AUC_{inf}（投与時から無限大時間まで外挿した血清中濃度-時間曲線下面積）
- $t_{1/2}$（消失半減期）
- λn（終末相の消失速度定数）
- ゾルベツキシマブの免疫原性

3. 安全性

(1) 全般

- MTD を特定するための用量制限毒性（DLT）の発現
- 有害事象の発現及びプロファイル
- 臨床検査値
- 身体所見

- バイタルサイン
- 心電図

(2) 有害事象の程度の判定基準

有害事象は，以下に示す米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）ガイドライン v3.0 を用いて Grade（重症度）を判定した。この基準に規定されていない有害事象については，NCI-CTCAE ガイドライン v3.0 に準じた治験担当医師の判断に従って分類した。

Grade	**評価基準**
1：軽度	通常一過性で，特に治療を要さず，患者の日常生活動作の制限がない。
2：中等度	患者に低いレベルでの不自由又は懸念があり，日常生活動作の制限があるかもしれないが，通常単独の治療手段によって改善する。
3：重度	患者の日常生活動作を妨げ，一般的に全身治療又はその他の治療を要する。
4：生命を脅かす	生命を脅かす又は日常生活動作不能となる。
5：死亡	有害事象に起因する死亡。

有害事象の重症度が報告期間中（例：来院間など）に時間の経過とともに変わる場合は，最も高い重症度を記録した。

(3) DLT の定義

DLT の定義は以下のとおりとした。

- 治験薬投与期間中又は投与後の 4 週間以内に発現した Grade 3 の治験薬との関連性が否定できない有害事象（悪心，嘔吐及び脱毛症を除く）
- Grade 4 又は 5 の毒性（NCI-CTCAE ガイドライン v3.0 に基づく）

(4) 治験薬との関連性の判定基準

治験薬と有害事象の関連性は治験担当医師が全てのアクセス可能なデータを評価し，必要に応じて新たな情報を入手した場合は再評価した。

治験担当医師が以下の基準で判定した。

- 関連性あり：治験薬と有害事象の因果関係に少なくとも合理的な可能性がある，すなわち関連性を否定できない場合，治験薬との関連性が「あり」と判断された。関連性が否定できない有害事象を副作用と定義した。

  「合理的な因果関係」という表現は概して事実（証拠）又は因果関係を示唆する根拠を伝えることを意味する。
- 関連性なし：治験薬との関連性が「なし」と判断された場合。

統計手法

連続変数は要約統計量を用いて記述した：患者数（N），平均値及び標準偏差（STD），最小値（min），第 1 四分位数（Q1），中央値，第 3 四分位数（Q3）並びに最大値（max）。カテゴリ変数及び名目変数について，絶対頻度（%）及び相対頻度（%）を算出した。

1. 解析対象集団

- Safety Population（SP）：治験薬の投与を受けた全ての患者を安全性の解析対象とした。

- Efficacy-Evaluable Population（EEP）：計画された用量で治験薬の投与を受け，選択／除外基準を満たし，4 週間の後観察期を完了した患者を有効性の解析対象とした。

本試験では SP と EEP は同一の集団であった。ただし，本試験では有効性は評価しなかったため，記述的及び探索的方法で抗腫瘍効果を評価した。厳密には，有効性評価集団には該当しないが，治験薬が投与された全ての患者の抗腫瘍効果に関して評価した。

2. 被験者背景及びその他の基準値

被験者背景及びその他の基準値は，SP の全ての患者について要約した。

3. 有効性

抗腫瘍効果は SP の患者について解析を実施した。これらは連続変数について記述統計，名目変数及びカテゴリ変数について頻度表を用いて表示した。両側 95%信頼区間は「完全奏効（CR）」，「少なくとも部分奏効（PR）」及び「少なくとも安定（SD）」について，ゾルベツキシマブ全用量にわたって算出された。

4. 薬物動態・薬力学

薬物動態評価項目は SP の患者について解析を実施した。有効性と同様の統計手法を用いた。

5. 安全性

安全性評価項目は SP の患者について解析を実施した。有害事象は記述統計を用いて要約した表を作成した。有害事象は MedDRA（v12.1）の器官別大分類及び基本語によって分類し，重症度，転帰及び治験薬との因果関係について解析した。

2.7.6.1.2 試験対象

1. 被験者の内訳及び解析対象集団

合計 29 例がドイツ（4 施設）とラトビア（2 施設）の 6 施設でスクリーニングされた。このうち 15 例が用量漸増手順に従って 5 つの用量コホート（ゾルベツキシマブ 33，100，300，600 又は 1000 mg/m^2）のうちの 1 つに割り当てられた（表 2.7.6.1- 1）。

試験を中止した患者はおらず，各コホートで 3 例，全体で 15 例が治験薬の投与を受けた。

全ての解析（人口統計学的特性及びその他の基準値，安全性，薬物動態及び免疫原性，抗腫瘍効果）を SP の 15 例について評価した（表 2.7.6.1- 2）。

表 2.7.6.1- 1　　試験対象（SP/EEP）

	Cohort 1 33 mg/m^2	Cohort 2 100 mg/m^2	Cohort 3 300 mg/m^2	Cohort 4 600 mg/m^2	Cohort 5 1000 mg/m^2	Total
Screened						29
Enrolled	3	3	3	3	3	15
Treated	3	3	3	3	3	15
Completed according protocol	3	3	3	3	3	15

Source: GM-IMAB-001 (5.3.3.2-1) End-of-Text Tables 2 and 7, Appendix 17.2, Listing 17.2.5.1

表 2.7.6.1- 2　　解析対象集団（スクリーニングされた全ての患者）

	Screened		Safety		EEP	
	N	%	N	%	N	%
Not treated	14	48.3	0	0.0	0	0.0
33 mg/m^2	3	10.3	3	20.0	3	20.0
100 mg/m^2	3	10.3	3	20.0	3	20.0
300 mg/m^2	3	10.3	3	20.0	3	20.0
600 mg/m^2	3	10.3	3	20.0	3	20.0
1000 mg/m^2	3	10.3	3	20.0	3	20.0
Total	29	100.0	15	100.0	15	100.0

Source: GM-IMAB-001 (5.3.3.2-1) End-of-Text Table 7

2.　人口統計学的特性及び他の基準値

スクリーニング時の各コホートの人口統計学的特性データはおおむね類似していた（表 2.7.6.1- 3）。

300 mg/m^2 用量コホートの 1 例を除く，全ての患者で CLDN18.2 発現陽性を示した。CLDN18.2 発現はドイツの施設のみの選択基準で，ラトビアの施設では，CLDN18.2 発現の特定に適切な腫瘍検体があれば適格とされた。

胃食道癌の位置，組織検査の結果及び最初の診断からスクリーニング来院（visit 1）までの期間について，5 つのコホート間で大きな差はみられなかった（GM-IMAB-001 総括報告書 End-of-Text Text Table 4）。

表 2.7.6.1- 3　　人口統計学的特性（SP）

	33 mg/m^2 (N=3)	100 mg/m^2 (N=3)	300 mg/m^2 (N=3)	600 mg/m^2 (N=3)	1000 mg/m^2 (N=3)	Overall (N=15)
Sex [N (%)] Male Female	 3 -	 1 2	 2 1	 3 -	 2 1	 11 4
Ethnic origin [N (%)] Caucasian	3	3	3	3	3	15
Age [years] Mean (min, max)	 54.3 (49, 61)	 58.3 (49, 76)	 67.0 (63, 70)	 64.7 (57, 72)	 62.3 (46, 71)	 61.3 (46, 76)
Height [cm] Mean (min, max)	 183 (170, 196)	 169 (163, 173)	 172 (165, 176)	 174 (168, 180)	 172 (165, 180)	 174 (163, 196)
Weight [kg] Mean (min, max)	 64.1 (59.0, 70.4)	 76.0 (68.0, 85.0)	 74.3 (68.0, 80.0)	 74.3 (56.0, 86.0)	 65.8 (56.0, 74.5)	 70.9 (56.0, 86.0)
BMI [kg/m^2] Mean (min, max)	 19.3 (17.8, 21.8)	 26.6 (22.7, 28.7)	 25.1 (24.5, 25.8)	 24.3 (19.8, 26.5)	 22.1 (20.6, 25.2)	 23.5 (17.8, 28.7)

Source: GM-IMAB-001 (5.3.3.2-1) End-of-Text Tables 8 to 13

2.7.6.1.3 治験薬の曝露

同意日から最終来院日までと定義された試験期間の平均の範囲は 40～80 日間であった。試験を中止した患者はいなかった（表 2.7.6.1- 1）。

2.7.6.1.4 有効性

ゾルベツキシマブ投与 4～5 週間後（visit 7）の腫瘍の状態（RECIST v 1.0 に基づく）についてベースラインと比較した（GM-IMAB-001 総括報告書 End-of-Text Table 33）。全体として，CR 又は PR の患者はみられなかった。300 mg/m^2 用量コホートの 2 例の病勢は制御されており，非標的病変のみで，非 CR/非 PD と判定され，非 CR/非 PD の期間はそれぞれ約 2 カ月間及び 6 週間であった。600 mg/m^2 用量コホートの 1 例は SD を示し，SD の期間は約 2 カ月間であった。これら 3 例の腫瘍マーカー値に関して，2 例は安定しており，1 例は顕著に減少した。

結論として，抗腫瘍効果は 300 及び 600 mg/m^2 用量コホートでみられた。

さらに，ADCC 及び CDC 活性に関するデータは一部の患者で収集され，患者の血清成分及び末梢血単核球は十分に機能的であり，ゾルベツキシマブの投与により主要な作用機序である ADCC 及び CDC が強く活性化されたことが確認された。

2.7.6.1.5 薬物動態・薬力学

ゾルベツキシマブの単回定速静注後の薬物動態はノンコンパートメント解析にて評価した。また，C_{max} 及び AUC における用量比例性については，パワーモデルを用いて評価した。CLDN18.2 の発現が確認された進行性胃食道癌の組み入れられた患者において，ゾルベツキシマブの単回定速静注後の薬物動態は最低用量である 33 から 1000 mg/m^2 の範囲において用量比例性を示した。T_{max} は投与後約 2.0 から 5.1 時間であり，$t_{1/2}$ は 13.1 から 21.7 日であった。

In vitro 作用機序試験から，ゾルベツキシマブ濃度 50 µg/mL が抗腫瘍細胞効果を十分に発揮することが知られている。ゾルベツキシマブ 600 mg/m^2 の投与を受けた患者は day 8（visit 5）に明らかにこの値を上回り，day 15（visit 6）でも 50 µg/mL 付近であった。

ゾルベツキシマブの単回投与後の患者での抗薬物抗体は確認されていない。

2.7.6.1.6 安全性

1. 有害事象の概要

全体として，13 例（86.7%）に有害事象がみられ，このうち 8 例（53.3%）に副作用がみられた（表 2.7.6.1- 4）。異なる投与群間で明らかな傾向はみられなかった。

5 例（33.3%）に重篤な有害事象が報告されたが，いずれも治験薬との関連性は否定され，重篤な副作用及び未知の重篤な副作用の疑い（SUSAR）はみられなかった。

2 例（13.3%）に死亡に至った有害事象が報告されたが，いずれもスクリーニング期に発現したもので，治験薬との関連性は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった（表 2.7.6.1- 1）。

表 2.7.6.1- 4　　有害事象の概要（SP/EEP）

Dose group	AEs	Patients with AEs	Related AEs	Patients with related AEs
	N	N	N	N
33 mg/m^2	12	3	-	-
100 mg/m^2	19	3	13	3
300 mg/m^2	7	2	1	1
600 mg/m^2	10	2	4	1
1000 mg/m^2	17	3	7	3
Overall	65	13	25	8

Source: GM-IMAB-001 (5.3.3.2-1) End-of-Text Tables 52 and 53

2. 有害事象及び副作用

有害事象は，13 例（86.7%）に発現し，このうち 8 例（53.3%）に副作用がみられた（表 2.7.6.1- 4）。器官別大分類の胃腸障害の副作用が最もよくみられ（8 例，53.3%），このうち，嘔吐及び悪心が最もよくみられた（各 4 例，26.7%）。副作用のうち 1 例（6.7%）（嘔吐）のみが重度であったが，その他は全て軽度又は中等度であった。味覚異常（Grade 1）が 1 例（6.7%）で転帰不明及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加（Grade 2）が 1 例（6.7%）で未回復だったほかは，全ての副作用は回復した。

DLT は，いずれの投与群でもみられなかった。したがって，ゾルベツキシマブの適用可能な単回投与は本試験で 1000 mg/m^2 に特定された。

表 2.7.6.1- 5　投与群ごとの有害事象（SP/EEP）

MedDRA (v12.1) SOC	MedDRA PT	Treatment dose														
		33 mg/m²			100 mg/m²			300 mg/m²			600 mg/m²			1000 mg/m²		
		AE	Patients		AE	Patients		AE	Patients		AE	Patients		AE	Patients	
		N	N	%	N	N	%	N	N	%	N	N	%	N	N	%
心臓障害	心筋虚血	-	-	-	1	1	33.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Total	-	-	-	1	1	33.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
耳および迷路障害	回転性めまい	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	33.3
	Total	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	33.3
胃腸障害	腹痛	-	-	-	1	1	33.3	-	-	-	-	-	-	1	1	33.3
	上腹部痛	1	1	33.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	下痢	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	33.3
	嚥下障害	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	33.3
	鼓腸	-	-	-	1	1	33.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	出血性胃炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	33.3	-	-	-
	胃食道逆流性疾患	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	33.3
	吐血	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	33.3	-	-	-
	悪心	-	-	-	1	1	33.3	1	1	33.3	1	1	33.3	1	1	33.3
	嚥下痛	-	-	-	-	-	-	1	1	33.3	-	-	-	-	-	-
	食道障害	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	33.3
	唾液変性	-	-	-	1	1	33.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	流涎過多	-	-	-	2	1	33.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	脂肪便	1	1	33.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	口内炎	1	1	33.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	嘔吐	-	-	-	4	2	66.7	1	1	33.3	1	1	33.3	2	2	66.7
	Total	3	1	33.3	10	3	100.0	3	1	33.3	4	1	33.3	8	3	100.0
全身障害および投与局所様態	疲労	1	1	33.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	2	66.7
	倦怠感	-	-	-	1	1	33.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	末梢性浮腫	-	-	-	-	-	-	1	1	33.3	1	1	33.3	-	-	-
	Total	1	1	33.3	1	1	33.3	1	1	33.3	1	1	33.3	2	2	66.7
感染症および寄生虫症	膿疱性皮疹	-	-	-	1	1	33.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	上気道感染	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	33.3
	尿路感染	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	33.3	-	-	-
	Total	-	-	-	1	1	33.3	-	-	-	1	1	33.3	1	1	33.3

MedDRA (v12.1) SOC	MedDRA PT	Treatment dose														
		33 mg/m²			100 mg/m²			300 mg/m²			600 mg/m²			1000 mg/m²		
		AE	Patients		AE	Patients		AE	Patients		AE	Patients		AE	Patients	
		N	N	%	N	N	%	N	N	%	N	N	%	N	N	%
臨床検査	血中ブドウ糖増加	-	-	-	1	1	33.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	血中カリウム増加	-	-	-	-	-	-	1	1	33.3	-	-	-	-	-	-
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	2	66.7
	体重減少	1	1	33.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Total	1	1	33.3	1	1	33.3	1	1	33.3	-	-	-	2	2	66.7
代謝および栄養障害	食欲減退	-	-	-	2	2	66.7	1	1	33.3	-	-	-	1	1	33.3
	高血糖	-	-	-	-	-	-	1	1	33.3	-	-	-	-	-	-
	低カリウム血症	1	1	33.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Total	1	1	33.3	2	2	66.7	2	2	66.7	-	-	-	1	1	33.3
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	33.3
	骨痛	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	33.3
	Total	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	2	66.7
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	腫瘍疼痛	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	33.3	-	-	-
	Total	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	33.3	-	-	-
神経系障害	味覚異常	1	1	33.3	1	1	33.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Total	1	1	33.3	1	1	33.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
精神障害	うつ病	1	1	33.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Total	1	1	33.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
腎および尿路障害	尿閉	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	33.3	-	-	-
	Total	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	33.3	-	-	-

MedDRA (v12.1) SOC	MedDRA PT	Treatment dose													
		33 mg/m²			100 mg/m²			300 mg/m²			600 mg/m²			1000 mg/m²		
		AE	Patients		AE	Patients		AE	Patients		AE	Patients		AE	Patients	
		N	N	%	N	N	%	N	N	%	N	N	%	N	N	%
生殖系および乳房障害	骨盤痛	1	1	33.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Total	1	1	33.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	1	1	33.3	1	1	33.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Total	1	1	33.3	1	1	33.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
皮膚および皮下組織障害	寝汗	1	1	33.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	そう痒症	-	-	-	1	1	33.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Total	1	1	33.3	1	1	33.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血管障害	循環虚脱	1	1	33.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	高血圧	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	33.3	-	-	-
	低血圧	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	33.3	-	-	-
	Total	1	1	33.3	-	-	-	-	-	-	2	1	33.3	-	-	-
Total	Total	12	3	100.0	19	3	100.0	7	2	66.7	10	2	66.7	17	3	100.0

Source: GM-IMAB-001 (5.3.3.2-1) End-of-Text Table 52

表 2.7.6.1- 6　投与群ごとの副作用（SP/EEP）

MedDRA (v12.1) SOC	MedDRA PT	Treatment dose														
		33 mg/m²			100 mg/m²			300 mg/m²			600 mg/m²			1000 mg/m²		
		AE	Patients		AE	Patients		AE	Patients		AE	Patients		AE	Patients	
		N	N	%	N	N	%	N	N	%	N	N	%	N	N	%
心臓障害	心筋虚血	-	-	-	1	1	33.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Total	-	-	-	1	1	33.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
耳および迷路障害	回転性めまい	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	33.3
	Total	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	33.3
胃腸障害	下痢	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	33.3
	出血性胃炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	33.3	-	-	-
	吐血	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	33.3	-	-	-
	悪心	-	-	-	1	1	33.3	1	1	33.3	1	1	33.3	1	1	33.3
	食道障害	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	33.3
	唾液変性	-	-	-	1	1	33.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	流涎過多	-	-	-	2	1	33.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	嘔吐	-	-	-	4	2	66.7	-	-	-	-	-	-	2	2	66.7
	Total	-	-	-	8	3	100.0	1	1	33.3	3	1	33.3	5	3	100.0
全身障害および投与局所様態	倦怠感	-	-	-	1	1	33.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Total	-	-	-	1	1	33.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
臨床検査	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	33.3
	Total	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	33.3
代謝および栄養障害	食欲減退	-	-	-	2	2	66.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Total	-	-	-	2	2	66.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-
神経系障害	味覚異常	-	-	-	1	1	33.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Total	-	-	-	1	1	33.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血管障害	高血圧	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	33.3	-	-	-
	Total	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	33.3	-	-	-
Total	Total	-	-	-	13	3	100.0	1	1	33.3	4	1	33.3	7	3	100.0

Source: GM-IMAB-001 (5.3.3.2-1) End-of-Text Table 53

3. 死亡及び重篤な有害事象

本試験では，2 例（13.3%）の死亡が報告されたが，スクリーニング期間中に死亡した症例であり，2 例とも治験薬は投与されていなかった。死亡に至った有害事象として，重症度が異なる複数の血栓症及び出血を伴う嘔吐が報告されたが，いずれも治験薬を投与されていなかった患者で報告された事象であるため，治験薬との関連性は否定された。また，死亡を含め，5 例（33.3%）に重篤な有害事象が報告された（GM-IMAB-001 総括報告書 End-of-Text Table 64）。

5 例全ての重篤な有害事象は治験薬との関連性が否定され，重篤な副作用及び SUSAR はみられなかった。

4. 投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった（表 2.7.6.1- 1）。

5. 臨床検査値

多くの基準範囲外の臨床検査値（血液学的検査，血液生化学的検査及び凝固系検査）は治験担当医師により Grade 1 以下と判定された。7 例（46.7%）のみ基準範囲外の臨床検査値が少なくとも 1 回 Grade 3 と判定された。用量反応関係及び治験薬との明らかな関連性はみられなかった。Grade 4 又は 5 の臨床検査値の報告はなかった。

6. バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

有害事象と判断されたバイタルサインの変化はみられなかった。

身体所見について，300 mg/m^2 用量コホートの 1 例（6.7%）でスクリーニング時に報告された「難聴」は，visit 7 の時点で回復していた。visit 1 と visit 7 の間の身体所見における悪化は，300 mg/m^2 用量コホートの 1 例（足の浮腫の悪化）及び 1000 mg/m^2 用量コホートの 1 例（6.7%）（上気道感染の悪化）でみられた。これらの悪化は visit 7 で報告されたその他の病理所見と同様に有害事象として報告され，治験薬との関連性は否定された（GM-IMAB-001 総括報告書 Appendix 17.2 及び Listing 17.2.7.1）。

心電図について，少数の患者でベースライン時の正常心電図からその後の来院時の異常心電図又はその反対の所見が認められた（GM-IMAB-001 総括報告書 End-of-Text Table 107～110）。1 例（6.7%）（100 mg/m^2 用量コホート）のみ visit 2（投与後 12 時間）で臨床的に意義のある心電図結果が報告された（GM-IMAB-001 総括報告書 End-of-Text Table 111）。これは有害事象「心筋虚血」として報告され，治験薬との関連性は否定されなかった（GM-IMAB-001 総括報告書 End-of-Text Table 56; Appendix 17.2 及び Listing 17.2.7.1）。患者は回復し，visit 2（投与後 24 時間）に心電図結果は正常となった（GM-IMAB-001 総括報告書 Appendix 17.2，Listings 17.2.9.3 及び 17.2.7.1）。

2.7.6.1.7 結論

本試験は，ゾルベツキシマブは 1000 mg/m^2 までの用量における単回投与が安全で忍容性が良好であることを示した。抗腫瘍効果に関する最良の結果は 300 mg/m^2 及び 600 mg/m^2 用量コホートで得られた。これらの用量は薬物動態データによっても支持された。各コホートの症例数が少ないため，抗腫瘍効果及び安全性について用量比例傾向の結論を下すことは難しかった。

2.7.6.2　海外第 1 相試験（PILOT）［GM-IMAB-001-04］：添付資料番号 5.3.3.2-2

2.7.6.2.1　試験方法

試験の標題：Multicenter, Open-label, Exploratory Phase I Pilot Study to Investigate Safety, Pharmacodynamics, and Pharmacokinetics of Immunological Effects and Activity of Combining Multiple Doses of IMAB362 with Immunomodulation (Zoledronic Acid, Interleukin-2) in Patients with Advanced Adenocarcinoma of the Stomach, the Lower Esophagus, or the Gastroesophageal Junction (PILOT)

治験実施施設：12 施設（チェコ共和国，ドイツ及びラトビア）

公表文献：Sahin U, Al-Batran S-E, Hozaeel W, Zvirbule Z, Freiberg-Richter J, Lordick F, et al. IMAB362 plus zoledronic acid (ZA) and interleukin-2 (IL-2) in patients (pts) with advanced gastroesophageal cancer (GEC): Clinical activity and safety data from the PILOT phase I trial. J Clin Oncol. 2015;33(suppl):e15079.

Lordick F, Thuss-Patience P, Bitzer M, Maurus D, Sahin U, Türeci Ö. Immunological effects and activity of multiple doses of zolbetuximab in combination with zoledronic acid and interleukin-2 in a phase 1 study in patients with advanced gastric and gastroesophageal junction cancer. J Cancer Res Clin Oncol. 2023. doi:10.1007/s00432-022-04459-3.

試験期間

試験開始日（最初の組み入れ日）：2012 年 10 月 16 日

試験終了日（最終の評価日）：2014 年 10 月 13 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的

進行性の胃腺癌，下部食道腺癌又は食道胃接合部（GEJ）腺癌の患者を対象に，ゾレドロン酸水和物（ZA）及び 2 つの異なる用量のインターロイキン 2（IL-2）の併用下でのゾルベツキシマブ（遺伝子組換え）の反復投与における免疫学的効果，安全性及び活性を評価する。

主要目的：

- IL-2 存在下／非存在下での ZA 併用下において免疫調節によって誘導される末梢血中の免疫細胞のプロファイル及び動態，並びにゾルベツキシマブの作用機序を介したこれらの免疫細胞の機能を評価する。
- IL-2 存在下／非存在下での ZA 併用下においてゾルベツキシマブの安全性，忍容性及び有害事象プロファイルを評価する。

副次目的：

代替となる臨床評価項目を以下の項目から検討する：無増悪生存期間（PFS），無増悪期間（TTP），客観的奏効率（ORR），病勢コントロール率（DCR），奏効期間（DOR）及び血清腫瘍マーカー

試験方法

本試験は，国際共同，多施設，非盲検，第 1 相探索的試験であった。2 つの異なる IL-2 の用量のうちどちらの用量で免疫エフェクター調節の意図したパターンが達成されるかを判定するために，IL-2 存在下（100 万国際単位［IU］及び 300 万 IU）／非存在下での ZA 併用下で，治験薬であるゾルベツキシマブの反復投与について Arm 1，Arm 2 及び Arm 3 で試験を実施した。ゾルベツキシマブは各サイクル（3 週間ごと）の day 1 に投与された。ZA は cycle 1 及び 3 の day 1，IL-2 は cycle 1 及び 3 の day 1，2 及び 3 に投与された。Arm 4 はコントロール群であり，ゾルベツキシマブ単剤を各サイクルの day 1 に投与された。ゾルベツキシマブは病勢進行（PD），同意撤回又は許容できない毒性の発現まで 3 週間ごとに投与された。

Arm 1：ゾルベツキシマブ ＋ZA

Arm 2：ゾルベツキシマブ ＋ZA＋IL-2（100 万 IU）

Arm 3：ゾルベツキシマブ ＋ZA＋IL-2（300 万 IU）

Arm 4：ゾルベツキシマブ

被験者数（計画時，登録時及び解析時）

計画時 20 例，登録時 29 例，解析時 28 例

被験者数設定の根拠

本試験は探索的試験のため，被験者数の設定に統計的仮定は用いなかった。全体の被験者数は 20 名（IL-2 存在下［2 つの異なる用量］／非存在下での ZA 併用下においてゾルベツキシマブの投与を受けた 3 つの投与群に各 5 例及びゾルベツキシマブ単剤の投与を受けたコントロール群 5 例）が探索的解析を可能とするのに十分であると考えられた。

対象被験者・選択基準・除外基準

同意を取得した 18 歳以上の成人であり，以下の条件を満たした患者を対象とした。

- 組織学的に胃腺癌，下部食道腺癌又は GEJ 腺癌であることが確認された患者
- クローディン（CLDN18.2）が強度（3+）の染色強度を示す又は腫瘍細胞の 40%以上で中程度（2+）の染色強度を示す腫瘍を有する患者
- 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）v1.1 に基づき定義された測定可能及び／又は測定不能病変を有する患者

治験薬

- ゾルベツキシマブ：1 バイアルに 22 mg のゾルベツキシマブを含有する凍結乾燥製剤
- ZA：1 バイアル 5 mL 中に 4 mg の ZA を含有する点滴静注用溶液
- IL-2：1 バイアルに 22 万 IU アルデスロイキン（遺伝子組換え IL-2）を含有する注射用粉末

治験薬の用法・用量

1. ゾルベツキシマブ

ゾルベツキシマブは，注射用水 1.1 mL を加えて 20 mg/mL とした。抽出可能量は 1 バイアルにつき 1 mL であった。さらに 0.9%塩化ナトリウム溶液で希釈して 2 mg/mL としたものを 2 時間かけて点滴静注した。Arm 1，Arm 2，Arm 3 及び Arm 4 の患者は 3 週間ごとにゾルベツキシマブの

投与を受けた。Cycle 1 day 1 にゾルベツキシマブ 800 mg/m^2 を投与した。その後の各サイクルの day 1 にゾルベツキシマブ 600 mg/m^2 を投与した。ゾルベツキシマブの投与を PD，許容できない毒性の発現又は同意撤回まで継続した。

2. ZA

ZA は 1 バイアル 5 mL を 100 mL の 0.9%塩化ナトリウム注射用溶液で希釈した。

Arm 1，Arm 2 及び Arm 3 の患者はゾルベツキシマブに追加で ZA 4 mg の投与を受けた。ZA を cycle 1 及び 3 の day 1 に少なくとも 15 分かけて点滴静注した。

3. IL-2

IL-2 は 1 バイアルの粉末に注射用水 1.2 mL を加え 18 万 IU/mL アルデスロイキンとした。さらに，5%ブドウ糖溶液で希釈して 4 万 IU/mL アルデスロイキンとした。

ゾルベツキシマブ及び ZA に追加で，Arm 2 の患者は IL-2 100 万 IU の投与を受け，Arm 3 の患者は IL-2 300 万 IU の投与を受けた。Cycle 1 及び 3 の day 1，2 及び 3 で IL-2 を皮下投与した。

Cycle 1 及び 3 の day 1 にゾルベツキシマブに追加で ZA 又は ZA + IL-2 を投与したときは，ゾルベツキシマブの投与後に ZA 又は ZA + IL-2 を投与した。

治験薬投与期間：免疫調節期間として 9 週間（cycle 1～3）

cycle 4 以降は PD，許容できない毒性の発現又は同意撤回まで

評価項目

1. 有効性

副次評価項目：

- PFS：治験薬の初回投与時から最初に PD 又は理由を問わない死亡が観察された日までの期間と定義した。
- TTP：治験薬の初回投与時から最初に確定した PD が観察された日までの期間と定義した。
- ORR：CR 又は PR の基準を満たした患者の割合として推定した。
- DCR：CR，PR 又は SD の基準を満たした患者の割合として推定した。
- DOR：CR 又は PR の基準を最初に満たしたときから最初に再発，PD 又は死亡が観察された日までの期間と定義した。

その他の評価項目：

- 全生存期間（OS）：治験薬の初回投与時から理由を問わない死亡までの期間と定義した。
- 臨床的ベネフィットスコア（Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status［ECOG PS］，体重減少，食欲，痛みのない生存及び癌疼痛関連オピオイド投与に基づく複合スコア）

2. 薬物動態・薬力学

主要評価項目：

- IL-2 存在下／非存在下での ZA 併用下においてゾルベツキシマブ投与期間中の末梢血中免疫細胞（T 細胞，NK 細胞など）

その他の評価項目：

- 追加の臨床検査（抗薬物抗体［ADA］，腫瘍病変の組織バイオマーカー分類，血中免疫細胞表現型，血中サイトカイン／ケモカイン，可溶性の予後腫瘍マーカー，ex vivo での抗体依存性細胞傷害［ADCC］／補体依存性細胞傷害［CDC］活性，血清腫瘍抗原，及び薬理遺伝学的マーカー）

3. 安全性

(1) 全般

主要評価項目：

- 有害事象
- バイタルサイン
- 心電図
- 臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査及び凝固系検査）
- 左室駆出率（LVEF）
- ECOG PS
- 身体所見

(2) 有害事象の程度の判定基準

有害事象は，米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）ガイドライン v4.03 を用いて Grade（重症度）を判定した。1 日の経過の中で重症度の変動が頻繁にみられた場合は，その事象の最も高い重症度を記録することとした。数日にわたって有害事象の重症度に変動がみられた場合は，変動は個別の事象として記録することとした。

(3) 治験薬との関連性の判定基準

治験薬と有害事象の因果関係の判定は以下の分類に従うこととした。

- 関連性なし（重篤な有害事象／国際医学団体協議会［CIOMS］フォームで疑いなし）：治験薬の投与なし，事前に計画された待機的医療介入，経時的関係の不適合など，合理的な説明が与えられなければならない。
- おそらく関連性なし（重篤な有害事象／CIOMS フォームで疑いなし）：治験薬投与と有害事象に経時的関係はあるが，因果関係は可能性が低いと考えられ，その他の状況（合併症，併用薬に対する反応，対象疾患の症状の悪化又は発現など）から妥当な説明を与えられた。
- おそらく関連性あり（重篤な有害事象／CIOMS フォームで疑いあり）：治験薬と有害事象に合理的な因果関係があったが，有害事象はその他の状況（合併症，併用薬に対する反応，対象疾患の徴候の悪化又は発現など）からも説明が可能であった。投与中止及び／又は再投与の情報が不十分であった又は明らかでなかった。
- 関連性あり（重篤な有害事象／CIOMS フォームで疑いあり）：治験薬と有害事象に明確な因果関係があった。有害事象はその他の状況（合併症，併用薬に対する反応，対象疾患の徴候の悪化又は発現など）から説明が不可能であった。投与中止及び／又は再投与の情報は入手可能であった。

- 評価不能：その時点で判定に十分な情報の入手が不可能であった（エビデンス不十分，矛盾したデータ又は証拠書類不十分など）。追跡調査が必要であった。

因果関係について，上記のうち「おそらく関連性あり」及び「関連性あり」を関連性が否定できない有害事象（副作用）として集計した。

統計手法

1. 解析対象集団

- Safety analysis set / safety population（SS）は，いずれかの治験薬（ゾルベツキシマブ，ZA 又は IL-2）の投与を少なくとも 1 回受けた全ての患者を対象とした。
- Clinical efficacy population（CEP）は，いずれかの治験薬（ゾルベツキシマブ，ZA 又は IL-2）の投与を少なくとも 1 回受け，ベースライン後のコンピュータ断層撮影（CT）スキャンが 1 回以上実施された全ての患者を対象とした。
- Per-protocol set（PPS）は，重大な治験実施計画書の逸脱がなく，次の基準の少なくとも 1 つを満たした全ての患者を対象とした：

a：治験薬投与を 2 サイクル以上完了し，蛍光活性化セルソーティング（FACS）又は ADCC の血液検体について，ベースライン（cycle 1 day 1）で評価可能*であり，さらにベースライン後に 1 回以上評価可能*であった。

b：治験薬投与を 1 サイクル完了し，FACS（cycle 1 day 3 及び day 8）及び ADCC（cycle 1 day 8）の血液検体について，投与前（cycle 1 day 1）及び cycle 1 で評価可能*であった。

*評価可能は FACS が染色パネルごとに 0.5×10^6 細胞以上又は ADCC が染色パネルごとに 7.5×10^6 細胞以上と定義した。

2. 被験者背景及びその他の基準値

CEP，PPS 及び SS について，人口統計学的特性（年齢，人種，性別，妊娠状況及び避妊法の使用）を全体及び投与群ごとに要約した。SS について，ベースライン時の ECOG PS，身体所見結果，バイタルサイン測定結果，心電図測定結果及び LVEF 結果を全体及び投与群ごとに要約した。

3. 有効性

腫瘍縮小効果について，ORR 及び DCR の評価を含め，CEP を用いて解析した。PFS，TTP 及び DOR の評価項目は CEP 及び PPS を用いて解析した。

PFS 及び TTP を全体及び投与群ごとに要約した。PFS 及び TTP は Kaplan-Meier 推定によって評価した。中央値，25%及び 75%生存期間を推定し，対応する 95%信頼区間（CI）とともに投与群ごとに示した。PFS 及び TTP の Kaplan-Meier 曲線は CEP で示した。

腫瘍縮小効果を RECIST v1.1 に基づく効果のカテゴリ（CR，PR，SD，PD，評価せず又は評価不能［NE］）を用いて記述的に要約した。

ORR，DCR 及び最良効果を導き出すために，次の 2 つのアプローチを用いた。

- PR/CR の効果を最短で 4 週間以内に確定することとした（確定した腫瘍縮小効果）。

- 確定されたかどうかにかかわらず，ORR，DCR 及び最良効果に PR/CR の全ての効果が寄与した（未確定の腫瘍縮小効果）。

腫瘍縮小効果を試験の週及び日ごと，並びに全体及び投与群ごとに要約した。要約には各サイクルでの ORR 及び DCR 並びに各サイクルでの腫瘍評価（CR／PR／SD／PD／NE／評価せず）を含めた。腫瘍縮小効果の割合は各サイクルの患者数（リスク人数）に基づいた。

CR／PR／SD／PD／NE／評価せず，を含む確定した最良の腫瘍縮小効果及び未確定の最良の腫瘍縮小効果，並びに ORR 及び DCR を全体及び投与群ごとに要約した。

DOR を全体及び投与群ごとに要約した。DOR は Kaplan-Meier 推定によって評価した。中央値，25%及び 75%生存期間を推定し，対応する 95% CI とともに投与群ごとに示した。

OS を全体及び投与群ごとに要約した。OS は Kaplan-Meier 推定によって評価した。中央値，25%及び 75%生存期間を推定し，対応する 95% CI とともに投与群ごとに示した。OS は CEP 及び PPS を用いて解析した。OS の Kaplan-Meier 曲線は CEP で示した。

CEP 及び SS について，臨床的ベネフィットスコアをサイクルごと，並びに全体及び投与群ごとに要約した。

4. 薬物動態・薬力学

主要評価項目は PPS を用いて解析した。フローサイトメトリー及び ADCC の結果を PPS 及び CEP にて報告した。

IL-2 存在下／非存在下での ZA 併用下においてゾルベツキシマブの投与前及び投与期間中に，次の目的で末梢血中免疫細胞の解析を実施した：1）免疫細胞の免疫学的パターンが時間の経過とともに変化したか，及び投与群間で差があったかを特定し，2）ADCC 活性を誘導するゾルベツキシマブの能力が時間の経過及び投与群間で変化したかを特定した。

ADCC 及びフローサイトメトリーパラメータを試験日ごと，並びに全体及び投与群ごとに要約し，投与群内及び投与群間で投与前と比較した。連続パラメータについて，投与前又はベースライン値と比較するときに対応のある Wilcoxon 検定（Wilcoxon の符号順位検定）を用い，異なる投与群の値と比較するときに Wilcoxon- Mann-Whitney 検定（Wilcoxon の順位和検定）を用いて解析した。カテゴリカルパラメータを Pearson のカイ二乗検定で解析した。

ゾルベツキシマブ併用下における ZA/IL-2 による免疫調節効果の評価のために，投与期間中の分離された免疫細胞集団，表現型又は活性マーカーの増加又は減少，及び ADCC 活性の経時的変化を特定し，投与群間で比較した。免疫細胞プロファイル及び活性について，異なる時間枠で短期，中期，及び長期の変化の評価に注目した。

短期の変化の評価のため，ゾルベツキシマブ併用下における ZA/IL-2 によるアジュバント効果の直接的な影響を検討した。そのため，各 ZA/IL-2 投与サイクル（cycle 1 及び 3）で ZA/IL-2 投与前に検体を採取し，ZA/IL-2 投与後に採取した検体と比較した。ZA/IL-2 によって誘導された中期の変化の評価のため，各 ZA/IL-2 投与サイクルの開始時及び終了時に検体を採取して検討した。ZA/IL-2 の長期の影響の評価のため，免疫調節期間を通した時間枠で解析した。投与開始前（cycle 1 day 1）及び day 50（cycle 3）の検体を採取し比較した。同様に、投与開始前（cycle 1

day 1）の検体と day 85（cycle 5）の検体について，2 つ以上の投与群で 3 例以上入手可能な場合に比較した。

これらの計画された追加の臨床検査は検体の入手可能性，血球数及び細胞生存率に依存した。検体が予定された時点で入手不可能又は異なる時点で採取された場合，規定の時間枠での検査不可とし，代替の時間枠の選択も不可とした。細胞数が限られた又は細胞生存率が低い検体はその後の解析で除外することとした。解析計画に対するこれらの予測できない変化は総括報告書に反映された。

免疫細胞パターン又は活性状況及び ADCC 活性の潜在的変化，並びに ZA/IL-2 投与の潜在的所見の相関の検討のため，グループ化した解析を実施した。IL-2 の一般的な（用量非依存性）免疫調節効果を検討するため，Arm 2 及び Arm 3 を併合し（Arm 2 + 3），コントロール群（Arm 1 及び Arm 4）と比較した。さらに，注目すべきパラメータ及び時間枠について，IL-2 の両方の投与群（Arm 2 及び Arm 3）を別々にコントロール群と比較した。免疫細胞の頻度，活性状況，表現型の変化又は ADCC 活性の変化のいずれかに増加が認められた場合，Arm 2 及び Arm 3 を互いに比較した。その上，ZA の併用下でのゾルベツキシマブを介した影響（Arm 1）についてゾルベツキシマブ単剤（Arm 4）と比較した。データの比較について，記述統計を適用した。

追加の臨床検査解析（ADA，腫瘍病変の組織バイオマーカー分類，血中サイトカイン／ケモカイン，可溶性の予後腫瘍マーカー，ex vivo での ADCC/CDC パラメータ及び血清腫瘍マーカー）を記述的に要約することとした。

5. 安全性

治験薬の曝露は PPS 及び SS を用いて解析した。安全性データには有害事象，臨床検査結果，身体所見結果，バイタルサイン測定結果及び心電図測定結果を含め，SS を用いて解析した。

有害事象は MedDRA v15.0 を用いて器官別大分類及び基本語ごとにコード化した。

有害事象は治験薬の初回投与後に発現又は悪化した事象とした。

2.7.6.2.2 試験対象

1. 被験者の内訳及び解析対象集団

83 例の患者がスクリーニング検査を受け，このうち 54 例がスクリーニング脱落であった。

合計 29 例が 4 つの投与群に登録された（表 2.7.6.2- 1）。1 例は Arm 1 に割り当てられたが，治験薬の投与を受けず，除外基準に抵触する事象が発現したため試験を中止した。各群の治験薬の投与を受けた患者数は，Arm 1 で 7 例，Arm 2 で 9 例，Arm 3 で 7 例，Arm 4 で 5 例であった。

全体として，19 例（65.5%）が少なくとも最初の 2 サイクルの投与及び免疫調節期間中の 2 回目の CT スキャンを完了した。追加の 5 例（17.2%）は投与期間中の利用可能な CT スキャン結果がなかった。

Arm 1 及び Arm 2 の各 2 例（それぞれ 25.0%及び 22.2%）及び Arm 3 の 1 例（14.3%）は最初の 2 サイクルの投与期間中に試験を中止した。治験実施計画書の規定により，これらの患者を別

の患者と置き換えた。Arm 4 では最初の 2 サイクルの投与期間中に試験を中止した患者はいなかった。Arm 1 の 6 例（75.0%），Arm 2 の 5 例（55.6%），Arm 3 の 4 例（57.1%）及び Arm 4 の 2 例（40.0%）がいずれかの時点で投与を中止した。全体で最もよくみられた中止理由（4 例以上に影響）は，PD（6 例［20.7%］）及び治験担当医師の判断（4 例［13.8%］）であった（表 2.7.6.2- 1）。

全体として，22 例（75.9%）の患者が試験終了までに死亡した（患者は PD 及び死亡又は試験終了のいずれかが最初に起きるまで追跡調査を受けた）。

表 2.7.6.2- 1　　被験者の内訳（全ての患者）

	Treatment Group				Overall n (%)
	Arm 1 n (%)	Arm 2 n (%)	Arm 3 n (%)	Arm 4 n (%)	
Screened					83
Enrolled	8 (100)	9 (100)	7 (100)	5 (100)	29 (100)
Enrolled, but did not receive study drug[1]	1 (12.5)	0	0	0	1 (3.4)
Completed 2 cycles + CT scan	5 (62.5)	5 (55.6)	5 (71.4)	4 (80.0)	19 (65.5)
No on-treatment CT available	1 (12.5)	2 (22.2)	1 (14.3)	1 (20.0)	5 (17.2)
Discontinued from the study within first 2 cycles	2 (25.0)	2 (22.2)	1 (14.3)	0	5 (17.2)
Adverse Event	0	1 (11.1)	1 (14.3)	0	2 (6.9)
Other	1 (12.5)[2]	0	0	0	1 (3.4)
Physician Decision	1 (12.5)	1 (11.1)	0	0	2 (6.9)
Completed treatment	2 (25.0)	4 (44.4)	3 (42.9)	3 (60.0)	12 (41.4)
Discontinued treatment (any cycle)	6 (75.0)	5 (55.6)	4 (57.1)	2 (40.0)	17 (58.6)
Adverse event	0	1 (11.1)	1 (14.3)	0	2 (6.9)
Clinical progression	0	0	1 (14.3)	1 (20.0)	2 (6.9)
Lost to follow-up	1 (12.5)	0	0	0	1 (3.4)
Other	1 (12.5)	0	0	0	1 (3.4)
Physician decision	1 (12.5)	2 (22.2)	0	1 (20.0)	4 (13.8)
Progressive disease	3 (37.5)	1 (11.1)	2 (28.6)	0	6 (20.7)
Withdrawal by patient	0	1 (11.1)	0	0	1 (3.4)
Deaths up until the end of study	6 (75.0)	7 (77.8)	5 (71.4)	4 (80.0)	22 (75.9)

Arm 1 = IMAB362 + ZA; Arm 2 = IMAB362 + ZA + IL-2 (1 million IU); Arm 3 = IMAB362 + ZA + IL-2 (3 million IU); Arm 4 = IMAB362.

1. Patient GER-024-001 was assigned to Arm 1, but did not receive study drug; the patient was discontinued from the study due to development of an exclusion criterion.

2. Patient GER-012-007 died 10 days after receiving Cycle 1 Day 1 study drug; cause of death was neoplasm progression.

Source: GM-IMAB-001-04 (5.3.3.2-2) End-of-Text Table 14.1.2.1, Listing 16.2.1

29 例の患者が登録され，このうち 28 例が治験薬の投与を受け，SS に含まれた（N = 28；Arm 1 で 7 例，Arm 2 で 9 例，Arm 3 で 7 例，Arm 4 で 5 例）（表 2.7.6.2- 2）。19 例がいずれかの治験薬（ゾルベツキシマブ，ZA 又は IL-2）の投与を少なくとも 1 回受け，ベースライン後に少なくとも 1 回 CT スキャンが実施され，CEP に含まれた（N = 19；Arm 1 で 5 例，Arm 2 で 5 例，Arm 3 で 5 例，Arm 4 で 4 例）。21 例が同意説明文書に署名し，本試験の参加に適格であり，重大な治験実施計画書の逸脱がなく，統計手法の解析対象集団に記載された基準の少なくとも 1 つを満

たしており，PPS に含まれた（N = 21；Arm 1 で 6 例，Arm 2 で 5 例，Arm 3 で 5 例，Arm 4 で 5 例）。CEP 及び PPS は有効性の評価に用いられた。

1 例（Arm 1）は登録されたが，治験薬の投与を受けず，CEP，PPS 及び SS から除外された。

表 2.7.6.2- 2　　解析対象集団（組み入れられた全ての患者）

Analysis Set, n (%)	**Overall (N = 29)**
Enrolled patient	29 (100)
Safety analysis set / Safety population (SS)	28 (97)
Clinical efficacy population (CEP)	19 (66)
Per-protocol Set (PPS)	21 (72)

Source: GM-IMAB-001-04 (5.3.3.2-2) Listing 16.2.1

2. 人口統計学的特性及び他の基準値

SS における全体の平均年齢（標準偏差）は 56.1（11.14）歳，年齢の範囲は 27～75 歳であった（表 2.7.6.2- 3）。患者の 75%が男性で，大部分が白人（96.4%）であった。投与群を通して少ない患者数で構成されているため，平均年齢及び性別の分布が不均衡であった。

表 2.7.6.2- 3　　人口統計学的特性の要約（SS）

Demographic Variables	**Treatment Group**				**Overall N = 28**
	Arm 1 N = 7	**Arm 2 N = 9**	**Arm 3 N = 7**	**Arm 4 N = 5**	
Age, years					
Mean (StDev)	50.7 (8.52)	55.8 (7.60)	54.4 (15.86)	66.6 (6.47)	56.1 (11.14)
Median (min, max)	48.0 (42.0, 63.0)	58.0 (41.0, 62.0)	54.0 (27.0, 75.0)	70.0 (56.0, 72.0)	56.5 (27.0, 75.0)
Sex, n (%)					
Male	7 (100)	7 (77.8)	4 (57.1)	3 (60.0)	21 (75.0)
Female	0	2 (22.2)	3 (42.9)	2 (40.0)	7 (25.0)
Race, n (%)					
Caucasian	7 (100)	9 (100)	6 (85.7)	5 (100)	27 (96.4)
Other	0	0	1 (14.3)	0	1 (3.6)

Arm 1 = IMAB362 + ZA; Arm 2 = IMAB362 + ZA + IL-2 (1 million IU); Arm 3 = IMAB362 + ZA + IL-2 (3 million IU); Arm 4 = IMAB362.

Source: GM-IMAB-001-04 (5.3.3.2-2) End-of-Text Table 14.1.3.3

全体の平均身長（標準偏差）は 173.8（8.18）cm，身長の範囲は 157～192 cm であった（表 2.7.6.2- 4）。全体の平均体重（標準偏差）は 71.9（16.71）kg，体重の範囲は 46～128 kg であった。

心電図測定結果は正常又は異常であったが，SS の全ての患者で臨床的に意義のある結果はみられなかった。全体の平均 LVEF（標準偏差）は 60.5%（4.11），LVEF の範囲は 50%～68%であった。

ベースライン時のバイタルサイン測定結果，心電図測定結果及び LVEF 結果について，4 つの投与群間で臨床的に意義のある差はみられなかった。

表 2.7.6.2- 4　　ベースライン時のバイタルサイン測定結果，心電図測定結果及び左室駆出率（LVEF）結果の要約（SS）

Baseline Variables	Treatment Group				Overall N = 28
	Arm 1 N = 7	Arm 2 N = 9	Arm 3 N = 7	Arm 4 N = 5	
Height, cm					
Mean (StDev)	175.0 (6.83)	175.8 (10.73)	172.7 (8.79)	170.2 (2.39)	173.8 (8.18)
Median (min, max)	173 (168, 186)	174 (160, 192)	174 (157, 183)	170 (167, 173)	172.5 (157, 192)
Weight, kg					
Mean (StDev)	65.4 (11.65)	81.6 (23.17)	68.0 (11.08)	68.8 (10.03)	71.9 (16.71)
Median (min, max)	68 (46, 79)	89 (57, 128)	71 (47, 78)	66 (58, 85)	69 (46, 128)
Heart rate, bpm					
Mean (StDev)	76.6 (12.69)	82.4 (17.49)	79.6 (13.83)	77.6 (16.15)	79.4 (14.61)
Median (min, max)	72 (60, 96)	80 (63, 120)	75 (64, 100)	72 (60, 100)	76.5 (60, 120)
SBP, mmHg					
Mean (StDev)	121.4 (13.45)	129.0 (12.51)	113.7 (13.35)	125.4 (12.24)	122.6 (13.58)
Median (min, max)	120 (100, 140)	130 (110, 150)	110 (90, 131)	124 (110, 140)	123 (90, 150)
DBP, mmHg					
Mean (StDev)	67.9 (8.09)	82.4 (11.02)	75.3 (13.12)	75.6 (4.04)	75.8 (11.06)
Median (min, max)	70 (60, 80)	81 (60, 100)	80 (60, 97)	75 (70, 80)	79.5 (60, 100)
ECG status, n (%)					
Normal	5 (71.4)	6 (66.7)	6 (85.7)	3 (60.0)	20 (71.4)
Abnormal, NCS	2 (28.6)	3 (33.3)	1 (14.3)	2 (40.0)	8 (28.6)
Abnormal, CS	0	0	0	0	0
LVEF, %					
Mean (StDev)	60.7 (4.61)	60.9 (3.26)	59.6 (4.43)	60.6 (5.46)	60.5 (4.11)
Median (min, max)	62 (55, 68)	60 (55, 66)	60 (50, 63)	60 (55, 68)	60 (50, 68)

Arm 1 = IMAB362 + ZA; Arm 2 = IMAB362 + ZA + IL-2 (1 million IU); Arm 3 = IMAB362 + ZA + IL-2 (3 million IU); Arm 4 = IMAB362.

CS=clinically significant; NCS=not clinically significant

Source: GM-IMAB-001-04 (5.3.3.2-2) End-of-Text Tables 14.1.4.1 and 14.1.5.1

2.7.6.2.3　治験薬の曝露

SS では，全ての患者（28 例）が 4 つの投与群のうちの 1 つでゾルベツキシマブの投与を受け，22 例が Arm 1，Arm 2 又は Arm 3 のいずれかで ZA の投与を受け，15 例が Arm 2 又は Arm 3 のいずれかで IL-2 の投与を受けた。

SS でのゾルベツキシマブの平均曝露期間（標準偏差）は最も短い順から Arm 1 で 32.1（26.33）日，Arm 2 で 52.4（58.01）日，Arm 3 で 83.6（96.81）日及び Arm 4 で 88.6（66.83）日であった。

SS での ZA の平均曝露期間（標準偏差）は 3 つの投与群間で同様で，Arm 1 で 19.0（22.45）日，Arm 2 で 22.0（22.47）日，Arm 3 で 24.0（21.66）日であった。SS の IL-2 の平均曝露期間（標準偏差）は 2 つの投与群間で同様で，Arm 2 で 24.1（22.34）日，Arm 3 で 26.0（21.66）日であった。

SS での治験薬全体の平均曝露期間（標準偏差）は最も短い順から Arm 1 で 35.0（26.26）日，Arm 2 で 54.4（56.23）日，Arm 3 で 84.1（96.37）日及び Arm 4 で 88.6（66.83）日であった。

ゾルベツキシマブの曝露期間が Arm 4 で最も長かったことは注目すべきである。

2.7.6.2.4 有効性

CEP での PFS の中央値は Arm 4（37.3 週間）の患者で最も長く，一方で Arm 1（7.1 週間），Arm 2（12.7 週間），Arm 3（7.3 週間）の患者ではより短かった。ただし，この差は Arm 4 の患者数が少ないことによる統計誤差による影響を受けた可能性があり，注意して解釈されるべきである。CEP での TTP の結果は CEP での PFS と同様で，TTP の中央値は Arm 1 で 7.1 週間，Arm 2 で 12.7 週間，Arm 3 で 7.4 週間であったが，Arm 4 では該当する患者が 1 名のみであったため推定できなかった。CEP での OS の中央値は Arm 3 で 60.9 週間と最も長く，次に Arm 4 で 37.3 週間，Arm 2 で 25.9 週間，Arm 1 で 10.9 週間の順であった。

本試験で確定した腫瘍縮小効果がみられた患者はいなかった。患者全体で確定した最良の腫瘍縮小効果は，PD で患者の 42.1%，SD で患者の 57.9%であった。ORR（CR 又は PR）は 0%であった。DCR（CR，PR 又は SD）は，Arm 1 で 40.0%，Arm 2 + 3 で 60.0%，Arm 4 で 75.0%であった。

全体として，ベースラインと最終投与来院時を比較した各臨床的ベネフィット評価において数件の悪化が報告された（GM-IMAB-001-04 総括報告書 End-of-Text Table 28）。

2.7.6.2.5 薬物動態・薬力学

主要評価項目データの解析は，特にベースライン後のデータ時点で入手可能な検体数がより少なく限られており，また，患者間及び患者内の変動及び投与群での不均一性が予測より高かったことから，これらのデータからの結論の解釈には注意が必要である。

免疫細胞表現型への影響について，ZA/IL-2 の早期の影響のみ評価できたが，これらの影響の持続可能性は評価できなかった。

γ9δ2 T 細胞の増加及び活性化並びに NK 細胞の活性化は，IL-2 の存在下での ZA 併用下においてゾルベツキシマブの投与 2 日後に始まった。γ9δ2 T 細胞について，高用量の IL-2 でより強い増加がみられた一方，低用量の IL-2 でも活性化はみられた。NK 細胞では，これとは反対のようにみえた。制御性 T 細胞集団では，ZA/IL-2 の併用下で増加しているようにみえたが，IL-2 の用量依存性は最終結論に至るまで評価できなかった。

ほとんどの患者の末梢血単核細胞の検体は，全ての時点で特異的な ADCC による溶解を誘導することができた。全ての投与群の様々な時点でいくつかの例外が検出されたため，投与の影響ではないことが予想された。IL-2 存在下での ZA 併用下における ADCC 活性の動的増加は，投与群の患者数が少なくデータは不均一のため，確認も否定もできなかった。

2.7.6.2.6 安全性

1. 有害事象の概要

全体として，26 例（92.9%）に有害事象が報告され，このうち 17 例（60.7%）にゾルベツキシマブの副作用がみられた。死亡に至った有害事象は 7 例（25.0%）にみられ，このうち 1 例（3.6%）にゾルベツキシマブの副作用がみられた。重篤な有害事象は 13 例（46.4%）にみられ，このうち 2 例（7.1%）にゾルベツキシマブの重篤な副作用がみられた。治験薬の投与中止に至った有害事象は 10 例（35.7%）にみられた（表 2.7.6.2- 5）。

表 2.7.6.2- 5　　有害事象の概要（SS）

TEAE Category	Treatment Group[a]				Overall N = 28
	Arm 1 N = 7	Arm 2 N = 9	Arm 3 N = 7	Arm 4 N = 5	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Any TEAE	7 (100)	9 (100)	6 (85.7)	4 (80.0)	26 (92.9)
Grade ≥3 TEAEs	5 (71.4)	8 (88.9)	3 (42.9)	3 (60.0)	19 (67.9)
Serious TEAEs	3 (42.9)	5 (55.6)	2 (28.6)	3 (60.0)	13 (46.4)
Drug-related[b] TEAEs					
IMAB362-related TEAEs	3 (42.9)	6 (66.7)	4 (57.1)	4 (80.0)	17 (60.7)
ZA-related TEAEs	1 (14.3)	3 (33.3)	1 (14.3)	-	5 (21.7)
IL-2-related TEAEs	-	6 (66.7)	3 (42.9)	-	9 (56.3)
TEAEs leading to withdrawal of study drug[c]	1 (14.3)	5 (55.6)	2 (28.6)	2 (40.0)	10 (35.7)
IMAB362-related TEAEs leading to study drug discontinuation	0	1 (11.1)	0	0	1 (3.6)
ZA-related TEAEs leading to study drug discontinuation	0	0	0	-	0
IL-2-related TEAEs leading to study drug discontinuation	-	0	0	-	0
TEAEs leading to discontinuation from the study	0	1 (11.1)	1 (14.3)	0	2 (7.1)
TEAEs leading to death	2 (28.6)	3 (33.3)	1 (14.3)	1 (20.0)	7 (25.0)

Arm 1 = IMAB362 + ZA; Arm 2 = IMAB362 + ZA + IL-2 (1 million IU); Arm 3 = IMAB362 + ZA + IL-2 (3 million IU); Arm 4 = IMAB362.

a Each patient counted appears only once in a category.

b Drug-related = possibly or definitely related, as determined by the investigator when reporting the TEAE.

c Text in source GM-IMAB-001-04 (5.3.3.2-2) End-of-Text Table 14.3.5 is incomplete because it does not state “of study drug”.

Source: GM-IMAB-001-04 (5.3.3.2-2) End-of-Text Table 14.3.5; Listing 16.2.12.3; Listing 16.2.12.4

2. 有害事象及び副作用

全体として，26 例（92.9%）に少なくとも 1 件の有害事象が報告された。全体でよくみられた有害事象は，悪心（53.6%），嘔吐（53.6%）及び疲労（42.9%）であった（表 2.7.6.2- 6）。悪心及び嘔吐の発現割合は Arm 2，Arm 3 及び Arm 4 で，Arm 1 と比較して高かった（悪心：それぞれ 66.7%，57.1%，60.0%対 28.6%，嘔吐：それぞれ 66.7%，57.1%，80.0%対 14.3%）（表 2.7.6.2- 6）。疲労の発現割合は投与群間で同様であった。

全体として，19 例（67.9%）で Grade 3 以上の有害事象がみられ，Arm 3 の発現割合が最も低く 42.9%で，次に Arm 4 の 60.0%，Arm 1 の 71.4%，Arm 2 の 88.9%であった。最も発現割合が高

かった Grade 3 以上の有害事象は，嘔吐（4 例［14.3%］: Arm 2 で 3 例［33.3%］，Arm 4 で 1 例［20.0%］）で，次に悪心（3 例［10.7%］: Arm 2 で 2 例［22.2%］，Arm 1 で 1 例［14.3%］），嚥下障害（3 例［10.7%］: Arm 2 で 2 例［22.2%］，Arm 4 で 1 例［20.0%］），全身健康状態低下（3 例［10.7%］: Arm 1［14.3%］，Arm 2［11.1%］，Arm 3［14.3%］で各 1 例），γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加（3 例［10.7%］: Arm 2 で 2 例［22.2%］，Arm 4 で 1 例［20.0%］）の順であった（GM-IMAB-001-04 総括報告書 End-of-Text Table 38）。その他の全ての Grade 3 以上の有害事象は 2 例以下で報告された。

28 例中 17 例（60.7%）にゾルベツキシマブの副作用，23 例中 5 例（21.7%）に ZA の副作用，16 例中 9 例（56.3%）に IL-2 の副作用がみられた。

3 つの治験薬全てについて，発現割合の高かった副作用の器官別大分類は，胃腸障害及び／又は一般・全身障害および投与部位の状態であった（表 2.7.6.2- 7，表 2.7.6.2- 8 及び表 2.7.6.2- 9）。発現割合の高かった副作用（患者の割合として）には以下の事象がみられた。

- 悪心（ゾルベツキシマブ投与患者の 50.0%，Arm 1［28.6%］と比較して Arm 2［55.6%］，Arm 3［57.1%］及び Arm 4［60.0%］で高い発現割合であった）
- 嘔吐（ゾルベツキシマブ投与患者の 46.4%，Arm 1［14.3%］と比較して Arm 2［55.6%］，Arm 3［42.9%］及び Arm 4［80.0%］で高い発現割合であった）
- 疲労（ゾルベツキシマブ投与患者の 25.0%及び IL-2 投与患者の 25.0%，投与群間で同様の発現割合であった）
- 発熱（IL-2 投与患者の 25.0%，Arm 3［14.3%］と比較して Arm 2［33.3%］で高い発現割合であった）
- 食欲減退（ゾルベツキシマブ投与患者の 14.3%，Arm 1［0.0%］及び Arm 2［11.1%］と比較して，Arm 3［28.6%］及び Arm 4［20.0%］で高い発現割合であった）

表 2.7.6.2- 6　　全体で 10%以上にみられた有害事象（SS）

MedDRA (v15.0) System Organ Class MedDRA Preferred Term	Treatment Group[a]								Overall N = 28	
	Arm 1 N = 7		Arm 2 N = 9		Arm 3 N = 7		Arm 4 N = 5			
	n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)	Events
Any TEAE	**7 (100)**	**55**	**9 (100)**	**105**	**6 (85.7)**	**50**	**4 (80.0)**	**75**	**26 (92.9)**	**285**
胃腸障害	**4 (57.1)**	**8**	**8 (88.9)**	**44**	**5 (71.4)**	**17**	**4 (80.0)**	**32**	**21 (75.0)**	**101**
嘔吐	1 (14.3)	1	6 (66.7)	13	4 (57.1)	6	4 (80.0)	13	15 (53.6)	33
悪心	2 (28.6)	2	6 (66.7)	13	4 (57.1)	5	3 (60.0)	7	15 (53.6)	27
腹痛	0	0	2 (22.2)	2	1 (14.3)	1	1 (20.0)	2	4 (14.3)	5
便秘	1 (14.3)	1	1 (11.1)	1	2 (28.6)	2	0	0	4 (14.3)	4
上腹部痛	0	0	2 (22.2)	3	0	0	1 (20.0)	1	3 (10.7)	4
嚥下障害	0	0	2 (22.2)	2	0	0	1 (20.0)	1	3 (10.7)	3
一般・全身障害および投与部位の状態	**5 (71.4)**	**12**	**8 (88.9)**	**19**	**5 (71.4)**	**13**	**4 (80.0)**	**10**	**22 (78.6)**	**54**
疲労	3 (42.9)	3	4 (44.4)	5	3 (42.9)	5	2 (40.0)	3	12 (42.9)	16
全身健康状態低下	2 (28.6)	4	1 (11.1)	1	1 (14.3)	1	2 (40.0)	2	6 (21.4)	8
末梢性浮腫	1 (14.3)	1	2 (22.2)	2	1 (14.3)	1	1 (20.0)	1	5 (17.9)	5
臨床検査	**2 (28.6)**	**5**	**4 (44.4)**	**7**	**2 (28.6)**	**2**	**3 (60.0)**	**13**	**11 (39.3)**	**27**
体重減少	0	0	1 (11.1)	1	1 (14.3)	1	2 (40.0)	4	4 (14.3)	6
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (14.3)	1	2 (22.2)	2	0	0	2 (40.0)	2	5 (17.9)	5
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	2 (22.2)	2	0	0	1 (20.0)	1	3 (10.7)	3
C-反応性蛋白増加	1 (14.3)	1	1 (11.1)	1	1 (14.3)	1	0	0	3 (10.7)	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2 (28.6)**	**7**	**3 (33.3)**	**5**	**3 (42.9)**	**4**	**1 (20.0)**	**3**	**9 (32.1)**	**19**
呼吸困難	1 (14.3)	1	1 (11.1)	1	3 (42.9)	4	0	0	5 (17.9)	6
咳嗽	1 (14.3)	1	3 (33.3)	3	0	0	0	0	4 (14.3)	4
発声障害	2 (28.6)	2	0	0	0	0	1 (20.0)	1	3 (10.7)	3
代謝および栄養障害	**1 (14.3)**	**1**	**2 (22.2)**	**7**	**4 (57.1)**	**5**	**2 (40.0)**	**2**	**9 (32.1)**	**15**
食欲減退	1 (14.3)	1	2 (22.2)	4	3 (42.9)	4	1 (20.0)	1	7 (25.0)	10
血液およびリンパ系障害	**3 (42.9)**	**6**	**4 (44.4)**	**4**	**2 (28.6)**	**2**	**1 (20.0)**	**2**	**10 (35.7)**	**14**
貧血	3 (42.9)	6	2 (22.2)	2	2 (28.6)	2	1 (20.0)	2	8 (28.6)	12
筋骨格系および結合組織障害	**3 (42.9)**	**6**	**3 (33.3)**	**4**	**3 (42.9)**	**4**	**0**	**0**	**9 (32.1)**	**14**
背部痛	3 (42.9)	4	1 (11.1)	2	1 (14.3)	2	0	0	5 (17.9)	8
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**3 (42.9)**	**3**	**3 (33.3)**	**3**	**0**	**0**	**1 (20.0)**	**2**	**7 (25.0)**	**8**
癌疼痛	0	0	2 (22.2)	2	0	0	1 (20.0)	2	3 (10.7)	4
血管障害	**2 (28.6)**	**2**	**2 (22.2)**	**2**	**1 (14.3)**	**1**	**1 (20.0)**	**1**	**6 (21.4)**	**6**

MedDRA (v15.0) System Organ Class MedDRA Preferred Term	Treatment Group[a]								Overall N = 28	
	Arm 1 N = 7		Arm 2 N = 9		Arm 3 N = 7		Arm 4 N = 5			
	n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)	Events
高血圧	2 (28.6)	2	1 (11.1)	1	0	0	1 (20.0)	1	4 (14.3)	4

Arm 1 = IMAB362 + ZA; Arm 2 = IMAB362 + ZA + IL-2 (1 million IU); Arm 3 = IMAB362 + ZA + IL-2 (3 million IU); Arm 4 = IMAB362.

Table shows PTs reported by at least 10% of patients overall.

a Each patient counted appears only once in a category; events are a total number.

Source: GM-IMAB-001-04 (5.3.3.2-2) End-of-Text Tables 14.3.6.1 and 14.3.6.11

表 2.7.6.2- 7　いずれかの投与群で 2 例以上にみられたゾルベツキシマブの副作用（SS）

MedDRA (v15.0) System Organ Class MedDRA Preferred Term	Treatment Group[a]				Overall
	Arm 1 N = 7	Arm 2 N = 9	Arm 3 N = 7	Arm 4 N = 5	N = 28
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Any IMAB362-related[b] TEAE	**3 (42.9)**	**6 (66.7)**	**4 (57.1)**	**4 (80.0)**	**17 (60.7)**
胃腸障害	**2 (28.6)**	**6 (66.7)**	**4 (57.1)**	**4 (80.0)**	**16 (57.1)**
悪心	2 (28.6)	5 (55.6)	4 (57.1)	3 (60.0)	14 (50.0)
嘔吐	1 (14.3)	5 (55.6)	3 (42.9)	4 (80.0)	13 (46.4)
上腹部痛	0	2 (22.2%)	0	0	2 (7.1)
消化不良	0	1 (11.1)	0	1 (20.0)	2 (7.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	**3 (42.9)**	**2 (22.2)**	**3 (42.9)**	**3 (60.0)**	**11 (39.3)**
疲労	2 (28.6)	2 (22.2)	2 (28.6)	1 (20.0)	7 (25.0)
無力症	1 (14.3)	0	0	1 (20.0)	2 (7.1)
悪寒	0	0	1 (14.3)	1 (20.0)	2 (7.1)
代謝および栄養障害	**0**	**1 (11.1)**	**2 (28.6)**	**1 (20.0)**	**4 (14.3)**
食欲減退	0	1 (11.1)	2 (28.6)	1 (20.0)	4 (14.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**2 (22.2)**	**0**	**1 (20.0)**	**3 (10.7)**
咳嗽	0	2 (22.2)	0	0	2 (7.1)
血管障害	**0**	**1 (11.1)**	**0**	**1 (20.0)**	**2 (7.1)**
高血圧	0	1 (11.1)	0	1 (20.0)	2 (7.1)

Arm 1 = IMAB362 + ZA; Arm 2 = IMAB362 + ZA + IL-2 (1 million IU); Arm 3 = IMAB362 + ZA + IL-2 (3 million IU); Arm 4 = IMAB362.

Table shows PTs reported by at least 2 patients overall.

a Each patient counted appears only once in a category.

b IMAB362-related = possibly or definitely related, as determined by the investigator when reporting the TEAE.

Source: GM-IMAB-001-04 (5.3.3.2-2) End-of-Text Table 14.3.6.2

表 2.7.6.2- 8　ゾレドロン酸（ZA）の副作用（SS）

MedDRA (v15.0) System Organ Class MedDRA Preferred Term	Treatment Group[a]				Overall
	Arm 1 N = 7	Arm 2 N = 9	Arm 3 N = 7	Arm 4 N = 5	N = 23[b]
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Any ZA-related[c] TEAE	**1 (14.3)**	**3 (33.3)**	**1 (14.3)**	-	**5 (21.7)**
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (14.3)**	**2 (22.2)**	**1 (14.3)**	-	**4 (17.4)**
悪寒	0	0	1 (14.3)		1 (4.3)
疲労	1 (14.3)	0	0	-	1 (4.3)
疼痛	0	1 (11.1)	0	-	1 (4.3)
発熱	0	1 (11.1)	0	-	1 (4.3)
胃腸障害	**0**	**0**	**1 (14.3)**	-	**1 (4.3)**
悪心	0	0	1 (14.3)	-	1 (4.3)
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**1 (11.1)**	**0**	-	**1 (4.3)**
骨痛	0	1 (11.1)	0	-	1 (4.3)

Arm 1 = IMAB362 + ZA; Arm 2 = IMAB362 + ZA + IL-2 (1 million IU); Arm 3 = IMAB362 + ZA + IL-2 (3 million IU); Arm 4 = IMAB362.

a Each patient counted appears only once in a category.

b Number of patients who received ZA; percentages in this column are based on this number.

c ZA-related = possibly or definitely related, as determined by the investigator when reporting the TEAE.

Source: GM-IMAB-001-04 (5.3.3.2-2) End-of-Text Table 14.3.6.3

表 2.7.6.2- 9　　いずれかの投与群で 2 例以上にみられたインターロイキン 2 の副作用（SS）

MedDRA (v15.0) System Organ Class MedDRA Preferred Term	Treatment Group[a]				Overall
	Arm 1 N = 7	Arm 2 N = 9	Arm 3 N = 7	Arm 4 N = 5	N = 16[b]
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Any IL-2--related[c] TEAE	-	**6 (66.7)**	**3 (42.9)**	-	**9 (56.3)**
一般・全身障害および投与部位の状態	-	**6 (66.7)**	**3 (42.9)**	-	**9 (56.3)**
疲労	-	2 (22.2)	2 (28.6)	-	4 (25.0)
発熱	-	3 (33.3)	1 (14.3)	-	4 (25.0)
疼痛	-	2 (22.2)	0	-	2 (12.5)

Arm 1 = IMAB362 + ZA; Arm 2 = IMAB362 + ZA + IL-2 (1 million IU); Arm 3 = IMAB362 + ZA + IL-2 (3 million IU); Arm 4 = IMAB362.

Table shows PTs reported by at least 2 patients overall.

a Each patient counted appears only once in a category.

b Number of patients who received IL-2; percentages in this column are based on this number.

c IL-2-related = possibly or definitely related, as determined by the investigator when reporting the TEAE.

Source: GM-IMAB-001-04 (5.3.3.2-2) End-of-Text Table 14.3.6.4

3. 死亡及び重篤な有害事象

死亡に至った有害事象が 7 例（25.0%）にみられた。7 例中 4 例（57.1%）の死亡の原因が既知の有害事象である全身健康状態低下及び新生物進行であった。死亡に至った有害事象は Arm 1 で 2 例（28.6%），Arm 2 で 3 例（33.3%），Arm 3 で 1 例（14.3%），Arm 4 で 1 例（20.0%）にみられた。全ての死亡に至った有害事象は治験薬との関連性が否定された。

重篤な有害事象が 13 例（46.4%）に発現し，最も低い発現割合は Arm 3（28.6%）で，次に Arm 1 の 42.9%，Arm 2 の 55.6%，Arm 4 の 60.0%の順であった（表 2.7.6.2- 10）。最も発現割合の高い重篤な有害事象として全身健康状態低下が 3 例に報告された（Arm 1，Arm 3 及び Arm 4 で各 1 例）。ゾルベツキシマブの重篤な副作用は 2 例に報告された（Arm 3 で Grade 2 の嘔吐［おそらく関連性あり］及び Arm 2 で Grade 2 の裂孔ヘルニア［おそらく関連性あり］）。

表 2.7.6.2- 10　重篤な有害事象（SS）

MedDRA (v15.0) System Organ Class MedDRA Preferred Term	Treatment Group[a]				Overall N = 28 n (%)
	Arm 1 N = 7 n (%)	Arm 2 N = 9 n (%)	Arm 3 N = 7 n (%)	Arm 4 N = 5 n (%)	
Any Serious TEAE	**3 (42.9)**	**5 (55.6)**	**2 (28.6)**	**3 (60.0)**	**13 (46.4)**
一般・全身障害および投与部位の状態	**2 (28.6)**	**1 (11.1)**	**1 (14.3)**	**2 (40.0)**	**6 (21.4)**
全身健康状態低下	1 (14.3)	0	1 (14.3)	1 (20.0)	3 (10.7)
医療機器位置異常	0	1 (11.1)	0	0	1 (3.6)
薬効延長	1 (14.3)	0	0	0	1 (3.6)
ステント機能不良	0	0	0	1 (20.0)	1 (3.6)
胃腸障害	**0**	**3 (33.3)**	**1 (14.3)**	**0**	**4 (14.3)**
便秘	0	0	1 (14.3)	0	1 (3.6)
嚥下障害	0	1 (11.1)	0	0	1 (3.6)
裂孔ヘルニア	0	1 (11.1)	0	0	1 (3.6)
イレウス	0	1 (11.1)	0	0	1 (3.6)
亜イレウス	0	0	1 (14.3)	0	1 (3.6)
嘔吐	0	0	1 (14.3)	0	1 (3.6)
感染症および寄生虫症	**1 (14.3)**	**2 (22.2)**	**0**	**0**	**3 (10.7)**
医療機器関連感染	0	1 (11.1)	0	0	1 (3.6)
大腸菌感染	0	1 (11.1)	0	0	1 (3.6)
肺炎	1 (14.3)	0	0	0	1 (3.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**2 (28.6)**	**1 (11.1)**	**0**	**0**	**3 (10.7)**
新生物進行	1 (14.3)	0	0	0	1 (3.6)[b]
皮膚新生物出血	1 (14.3)	0	0	0	1 (3.6)
癌疼痛	0	1 (11.1)	0	0	1 (3.6)
血液およびリンパ系障害	**0**	**0**	**0**	**1 (20.0)**	**1 (3.6)**
貧血	0	0	0	1 (20.0)	1 (3.6)
先天性、家族性および遺伝性障害	**0**	**0**	**0**	**1 (20.0)**	**1 (3.6)**
幽門狭窄	0	0	0	1 (20.0)	1 (3.6)
代謝および栄養障害	**0**	**1 (11.1)**	**0**	**0**	**1 (3.6)**
脱水	0	1 (11.1)	0	0	1 (3.6)
神経系障害	**0**	**0**	**0**	**1 (20.0)**	**1 (3.6)**
脳血管発作	0	0	0	1 (20.0)	1 (3.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**0**	**0**	**1 (20.0)**	**1 (3.6)**
呼吸不全	0	0	0	1 (20.0)	1 (3.6)

Arm 1 = IMAB362 + ZA; Arm 2 = IMAB362 + ZA + IL-2 (1 million IU); Arm 3 = IMAB362 + ZA + IL-2 (3 million IU); Arm 4 = IMAB362.

a Each patient counted appears only once in a category.

b See GM-IMAB-001-04 (5.3.3.2-2) Section 12.3.1.1 for explanation of an additional case of neoplasm progression, which was not reported as an SAE (correctly per the protocol), but was fatal.

Source: GM-IMAB-001-04 (5.3.3.2-2) End-of-Text Table 14.3.6.6

4. 投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は全体で 10 例（35.7%）であり，Arm 2 で発現割合が最も高く（55.6%），次に Arm 4（40.0%），Arm 3（28.6%），Arm 1（14.3%）の順であった。全体で 2 例以上にみられた治験薬の投与中止に至った有害事象は全身健康状態低下（3 例，10.7%）のみであった（GM-IMAB-001-04 総括報告書 End-of-Text Table 14.3.6.10）。

5. 臨床検査値

4 例（Arm 1 で 1 例，Arm 2 で 2 例，Arm 4 で 1 例）に Grade 3 以上の有害事象である臨床検査値の変化がみられた。これらの変化は治験薬と関連はなく，治験薬用量の変更に至ったものではなく，非重篤であり，投与中止又は死亡に至ったものでもなかった。1 例（Arm 4）に Grade 2 の重篤な有害事象である貧血がみられた。

6. バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

各投与群及び各来院で患者が少数であったため，バイタルサイン測定結果，心電図測定結果，LVEF 結果，ECOG PS 又は身体所見結果に，臨床的に意義のある群間差はみられなかった。しかしながら，全ての投与中の心電図は正常又は異常のいずれかであったが臨床的に意義のある変化はなく，LVEF 低値（50%未満）の患者はみられなかった。ベースライン時及び cycle 2 を除く各投与サイクルで，全ての患者の ECOG PS は 0 又は 1 であった。最終投与来院時に Arm 1 の 1 例でスコアが 3 及び Arm 4 の 1 例でスコアが 2 であった。全体として，身体検査で評価された全ての身体所見について，最終投与来院時の異常所見の発現割合はベースライン時と比較して増加した。

2.7.6.2.7 結論

- ほとんどの患者は，ベースラインにおいてゾルベツキシマブが誘導する頑健な ADCC 活性を示した。ADCC 活性の経時的な動態に関する観察及び ZA/IL への潜在的依存性は決定的な結論を導けるものではなかった。
- 免疫細胞表現型及び ADCC データは，患者ごとのベースライン後の検体数が少なく，またばらつきが大きく不均一であったため，解釈に注意が必要である。より決定的な結果のために必要な被験者数を確保するために，大規模な試験及びより早期の治療ラインでこれらのパラメータの分析をすることが推奨される。
- ゾルベツキシマブは許容可能な安全性プロファイルを示し，IL-2 存在下／非存在下での ZA 併用下による違いはみられなかった。
- 腫瘍縮小効果が認められた患者はいなかった。PD は全ての患者の半分弱，SD は半分強であった。4 つの投与群間での PFS の範囲は 7～37 週間であった。IL-2 存在下／非存在下での ZA 併用下においてゾルベツキシマブの投与を受けた患者での TTP の範囲は 7～13 週間であり，ゾルベツキシマブ単剤の投与を受けた患者での推定はできなかった。腫瘍縮小に関するデータは患者が少数及び患者のベースライン特性が不均一であったため統計的偏りによる影響を受けた可能性があり，注意して判断すべきである。その上，患者は多数の前治療を受け，進行性の疾患ステージであり，ほとんどの患者が本免疫療法の効果を十分に発揮するために必要としていたよりも早期に投与を中止しなければならなかった。

2.7.6.3　国内第 1 相試験［CL-0104］：添付資料番号 5.3.3.2-3

2.7.6.3.1　試験方法

試験の標題：A Phase 1 Open-label Study of Zolbetuximab (IMAB362) in Japanese Subjects with Locally Advanced or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma

治験実施施設：1 施設（日本）

公表文献：Shitara K, Kawazoe A, Hirakawa A, Nakanishi Y, Furuki S, Fukuda M, et al. Phase 1 trial of zolbetuximab in Japanese patients with CLDN18.2+ gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. Cancer Sci. 2022;00:1-10. doi:10.1111/cas.15684.

試験期間

試験開始日（最初の同意日）：2018 年 6 月 8 日

試験終了日（最終の評価日）：2020 年 6 月 9 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的

クローディン（CLDN）18.2 の発現が認められる局所進行性又は転移性の胃腺癌又は食道胃接合部（GEJ）腺癌の日本人患者を対象に，以下を評価する。

安全性パート：

主要目的：

ゾルベツキシマブ（遺伝子組換え）の安全性及び忍容性を評価する。

副次目的：

- ゾルベツキシマブの抗腫瘍効果を評価する。
- ゾルベツキシマブの薬物動態を評価する。
- ゾルベツキシマブの免疫原性を評価する。

探索的目的：

ゾルベツキシマブの治療効果と関連する可能性のあるゲノム及び／又はその他のバイオマーカーを評価する。

拡大パート：

主要目的：

ゾルベツキシマブの抗腫瘍効果を評価する。

副次目的：

- ゾルベツキシマブの薬物動態を評価する。
- ゾルベツキシマブの安全性を評価する。
- ゾルベツキシマブの免疫原性を評価する。

探索的目的：

ゾルベツキシマブの治療効果と関連する可能性のあるゲノム及び／又はその他のバイオマーカーを評価する。

試験方法

本試験は，CLDN18.2 の発現が認められる局所進行性又は転移性の胃腺癌又は GEJ 腺癌の日本人患者を対象としたゾルベツキシマブの第 1 相，非盲検試験であった。本試験は，2 つのパート（安全性パート，拡大パート）から構成され，点滴静注によるゾルベツキシマブ投与を行った。最初に安全性パート Arm A に患者が組み入れられた。

安全性パート Arm A では，ゾルベツキシマブ 800/600 mg/m^2 を 3 週間ごとに投与した際の忍容性及び安全性を評価し，tolerability evaluation meeting（TEM）において治験担当医師，医学統計アドバイザー及び治験依頼者が忍容性及び安全性を確認した後，1000 mg/m^2 を 3 週間ごとに投与する安全性パート Arm B 及び拡大パートへの組み入れが開始された。

全ての患者に対して，本試験での投与開始前に CLDN18.2 の発現状況を検体から確認するための事前スクリーニングを実施した。治験担当医師は，本試験に適格と判断された患者に CLDN18.2 免疫組織化学（IHC）検査について十分に説明し，事前スクリーニングの同意を得た。事前スクリーニングの同意を得た後，各患者の保存されたホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）組織検体を用い CLDN18.2 の発現状況を評価した。最新の腫瘍検体が優先された。

本試験では，3 週間を 1 サイクルとした。

	患者数	ゾルベツキシマブの用量	CLDN18.2 の発現状況
安全性パート Arm A	最大 6 例	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 を後続の各サイクルの day 1 に投与した。	患者の腫瘍検体において，任意の染色強度（≥ 1+）の CLDN18.2 染色が認められる。
安全性パート Arm B	最大 6 例	3 週間ごとに各サイクルの day 1 に 1000 mg/m^2 を投与した。	患者の腫瘍検体において，任意の染色強度（≥ 1+）の CLDN18.2 染色が認められる。
拡大パート	20 例	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 を後続の各サイクルの day 1 に投与した。	患者の腫瘍検体において，CLDN18.2 の高発現が認められる。CLDN18.2 高発現は 75%以上の腫瘍細胞の細胞膜に中程度から強度（≥ 2+）染色が認められる。

<u>安全性パート</u>

安全性パートでは，ゾルベツキシマブの安全性と忍容性を評価した。副次目的として抗腫瘍効果，薬物動態及び免疫原性を評価した。また，探索的目的としてバイオマーカーを評価することとした。

忍容性評価手順

ゾルベツキシマブの忍容性は，用量制限毒性（DLT）評価期間である cycle 1 day 1（ゾルベツキシマブ初回投与）から cycle 2 day 1（ゾルベツキシマブ投与前）に評価された。安全性パート Arm A には原則として 3 例が組み入れられ，ゾルベツキシマブ 800 mg/m^2 が投与された。DLT として指定されたゾルベツキシマブに関連する有害事象を，最初の 3 週間で評価した。

TEM は，安全性パートの各群に組み入れられた全ての患者を対象に，DLT 評価期間終了後に開催された。治験依頼者は，評価対象群から得たデータを総合的に（DLT の評価不能例で報告された有害事象を含めて）評価し，TEM において治験担当医師及び医学統計アドバイザーと当該用量の忍容性について議論した。議論の結果に基づき，治験依頼者は当該用量レベルの忍容性を決定した。Arm A におけるゾルベツキシマブ 800 mg/m^2 の負荷用量レベルは忍容性があると判断された時点で，安全性パート Arm B 及び拡大パートの組み入れを開始した。安全性パート Arm B における 1000 mg/m^2 についても，上記と同様の手順で忍容性及び安全性を評価した。詳細な手順については，別途作成した手順書に記載した。

拡大パート

安全性パート Arm A におけるゾルベツキシマブ 800/600 mg/m^2 の忍容性と安全性が許容できると判断された後，拡大パートの組み入れを開始した。拡大パートでは，ゾルベツキシマブの抗腫瘍効果を主要目的として評価した。副次目的として，ゾルベツキシマブ単剤投与の薬物動態，安全性及び免疫原性を評価した。また，探索的目的としてバイオマーカーを評価することとした。

安全性パート及び拡大パート共通

無増悪生存期間（PFS）及び腫瘍縮小効果は，RECIST v1.1 に従って評価された。RECIST v1.1 の基準を満たさない場合でも，治験担当医師が原疾患の癌の臨床的進行（例えば，抵抗性の腹水又は胸水）があると判断した患者も，病勢進行として評価された。

画像診断上又は臨床上の病勢進行，あるいは何らかの原因による死亡のうち，最も早い日を PFS イベントの発生日とした。

被験者数（計画時，登録時及び解析時）

安全性パート Arm A：計画時 最大 6 例，登録時 3 例，解析時 3 例

安全性パート Arm B：計画時 最大 6 例，登録時 3 例，解析時 3 例

拡大パート：計画時 20 例，登録時 12 例，解析時 12 例

被験者数設定の根拠

安全性パート

安全性パートの患者数最大 12 例（各群で最大 6 例，毒性が発現した患者数により調整）は，統計的検出力の算出に基づくものではないが，ゾルベツキシマブの忍容性を判断するための安全性情報を提供することが期待されるものである。

拡大パート

拡大パートの患者数 20 例は，統計的検出力の算出に基づくものではないが，ゾルベツキシマブの抗腫瘍効果を評価するための実施可能性の観点から設定した。評価可能な患者が 20 例で，

20 例中 5 例の奏効（完全奏効［CR］又は部分奏効［PR］）が認められた場合，真の客観的奏効率（ORR）が 5%未満（閾値奏効）である事後確率は 0.0009，20%超（目標奏効）である事後確率は 0.72 である。

対象被験者・選択基準・除外基準

本試験には，CLDN18.2 の発現が認められる局所進行性又は転移性の胃腺癌及び GEJ 腺癌で，標準治療が存在しない，又は治験担当医師の臨床的判断により標準治療を（いかなる治療ラインも）適用できない患者が組み入れられた。

安全性パートでは，中央 IHC 検査で任意の染色強度の CLDN18.2 染色が認められる患者が組み入れられた。拡大パートでは，CLDN18.2 高発現の腫瘍を有する患者が組み入れられ，中央 IHC 検査で 75%以上の腫瘍細胞の細胞膜に中程度から強度の CLDN18.2 染色が認められる患者と定義された。

治験薬

1 バイアルに 105 mg のゾルベツキシマブを含有する輸液用の凍結乾燥製剤である。

治験薬の用法・用量

安全性パート

- Arm A の患者には，cycle 1 day 1 にゾルベツキシマブ 800 mg/m^2 を負荷用量として点滴静注し，その後各サイクルの day 1（3 週間ごと）にゾルベツキシマブ 600 mg/m^2 を点滴静注した。
- Arm B の患者には，各サイクルの day 1（3 週間ごと）にゾルベツキシマブ 1000 mg/m^2 を点滴静注した。

拡大パート

- Cycle 1 day 1 にゾルベツキシマブ 800 mg/m^2 を負荷用量として点滴静注し，その後各サイクルの day 1（3 週間ごと）にゾルベツキシマブ 600 mg/m^2 を点滴静注した。

安全性パート及び拡大パート共通

- ゾルベツキシマブの毒性により，次の投与予定日から 28 日を超えて投与が遅れた場合，ゾルベツキシマブの投与を中止することとした。
- ゾルベツキシマブは，2 時間以上かけて点滴静注した。毒性を予防又は管理するために，点滴を中断又は中止すること，又は点滴速度を調整することが可能であった。
- ゾルベツキシマブの点滴は，点滴開始から 6 時間を超えないようにすることが推奨された。
- 患者は試験中止基準に該当するまでゾルベツキシマブの投与を受けた。

治験薬投与期間：試験中止基準に該当するまで

評価項目

1. 有効性

安全性パート

副次評価項目：

- ORR（施設判定）
- 病勢コントロール率（DCR）
- PFS
- 全生存期間（OS）
- 奏効期間（DOR）

拡大パート

主要評価項目：

- ORR（施設判定）

副次評価項目：

- ORR（中央判定）
- DCR
- PFS
- OS
- DOR

2. 薬物動態・薬力学

安全性パート及び拡大パート

副次評価項目：

- ゾルベツキシマブの薬物動態：AUC_{inf}，AUC_{inf} (%extrap)，AUC_{last}，AUC_{tau}，C_{max}，C_{trough}，t_{max}，$t_{1/2}$，t_{last}，CL，V_z，Rac (AUC)，Rac (C_{max})
- 抗薬物抗体（ADA）陽性の患者の頻度から評価するゾルベツキシマブの免疫原性

探索的評価項目：

- ゾルベツキシマブの治療効果と関連する可能性のあるゲノム及び／又は他のバイオマーカー

3. 安全性

(1) 全般

安全性パート

主要評価項目：

- ゾルベツキシマブの安全性及び忍容性（DLT，有害事象，臨床検査，バイタルサイン，体重 12 誘導心電図，Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status［ECOG PS］）

拡大パート

副次評価項目：

- ゾルベツキシマブの安全性（有害事象，臨床検査，バイタルサイン，体重，12 誘導心電図，ECOG PS）

(2) 有害事象の程度の判定基準

有害事象は，臨床検査値異常も含めて，米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）ガイドライン v4.03 に従って Grade（重症度）を判定した。NCI-CTCAE ガイドライン v4.03 に規定されていない項目は，以下に示す基準に従って評価した。

Grade	**評価基準**
1：軽度	無症状又は軽度な症状，臨床的又は診断的観察に認められる所見。医療介入を要さない。
2：中等度	局所的又は非侵襲性であるが医療介入を要する。
3：重度	医学的に重要であるが，すぐに生命を脅かすものではない。入院又は入院期間の延長を要する。
4：生命を脅かす	生命を脅かす結果となり，緊急の医療介入を要する。
5：死亡	有害事象に起因する死亡。

(3) DLT の定義

DLT は，DLT 評価期間中に発生した以下の毒性のうち，ゾルベツキシマブとの関連性が否定できないものと定義された。DLT の最終判断は治験担当医師及び治験依頼者が行った。有害事象の Grade は NCI-CTCAE ガイドライン v4.03 に従い評価した。

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

(4) 治験薬との関連性の判定基準

治験薬と各有害事象との因果関係は，「その事象は治験薬によって引き起こされたとする合理的な可能性があると思われますか？」という問いに対し，治験担当医師が「はい」「いいえ」で評価した。治験薬との関連性が否定できない有害事象を副作用と定義した。

統計手法

1. 解析対象集団

- 最大の解析対象集団（FAS）：組み入れられ，少なくとも 1 回のゾルベツキシマブの投与を受け，投与後の画像評価が少なくとも 1 回ある全ての患者を対象とした。
- 安全性解析対象集団（SAF）：各パートで少なくとも 1 回のゾルベツキシマブの投与を受けた全ての患者を対象とした。

- 薬物動態解析対象集団（PKAS）：少なくとも 1 つの濃度データが利用可能な SAF の部分集団を対象とした。薬物動態担当者の判断により PKAS からさらに患者を除外する場合があるとした。
- バイオマーカー解析対象集団（BMAS）：少なくとも 1 つの投与前又は 1 つの投与中のバイオマーカー測定が利用可能な SAF の部分集団を対象とした。治験依頼者の判断で，BMAS からさらに患者を除外する場合があるとした。

2. 被験者背景及びその他の基準値

人口統計学的要約には，年齢，性別，ECOG PS を含めた。ベースライン特性には，原疾患の悪性腫瘍及び過去の治療歴を含めた。人口統計学的特性及びベースライン特性は，パート及び投与群ごとに要約した。

3. 有効性

ORR 及び DCR は，正確な 95%信頼区間（CI）を用いて要約した。生存曲線と PFS 中央値は Kaplan-Meier 法を用いて推定し，対応する 95% CI とともに算出した。OS と DOR は PFS と同じ方法で解析した。

4. 薬物動態・薬力学

ゾルベツキシマブの血清中濃度及び薬物動態パラメータについて，記述統計（例：患者数，平均値，標準偏差，最小，中央，最大，変動係数［CV］，幾何平均及び幾何 CV）を示した。

バイオマーカーはグラフ又は記述で要約し，要約統計を表に示した。

5. 安全性

有害事象は MedDRA を用いて SOC 及び基本語（PT）にコード化した。有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は，SOC 及び PT 別に要約した。また，臨床検査値，バイタルサイン，薬物曝露量及びその他の安全性検査項目についても，要約統計を示した。

2.7.6.3.2 試験対象

1. 被験者の内訳及び解析対象集団

同意書に署名した合計 18 例の患者を本試験に組み入れた（表 2.7.6.3- 1）。

18 例全ての患者が病勢進行（PD）のため，投与を中止した（CL-0104 総括報告書 End-of-Text Table 12.1.1.5.1）。

全体として，本試験に組み入れられた 18 例の患者において，解析されたどの集団からも除外した患者はいなかった（表 2.7.6.3- 2）。

表 2.7.6.3- 1　　治験薬割り付け前の患者の内訳（同意取得した全ての患者）

Analysis Set	Total
Participants with prescreening informed consent	71
Participants with prescreening failure	53
Participants with informed consent	18
Discontinued before allocation to treatment†	0
Allocation to treatment	18

† Participants who signed prescreening informed consent but discontinued before treatment allocation were screen failures.
Source: CL-0104 (5.3.3.2-3) End-of-Text Table 12.1.1.1

表 2.7.6.3- 2　　解析対象集団（組み入れられた全ての患者）

Analysis Set	Safety Part Arm A 800/600 mg/m^2 (N = 3) n (%)	Safety Part Arm B 1000 mg/m^2 (N = 3) n (%)	Expansion Part 800/600 mg/m^2 (N = 12) n (%)	800/600 mg/m^2 Total (N = 15) n (%)	Total (N = 18) n (%)
Registered	3 (100.0)	3 (100.0)	12 (100.0)	15 (100.0)	18 (100.0)
Participants who took study drug	3 (100.0)	3 (100.0)	12 (100.0)	15 (100.0)	18 (100.0)
Safety analysis set†	3 (100.0)	3 (100.0)	12 (100.0)	15 (100.0)	18 (100.0)
Full analysis set‡	3 (100.0)	3 (100.0)	12 (100.0)	15 (100.0)	18 (100.0)
Pharmacokinetic analysis set§	3 (100.0)	3 (100.0)	12 (100.0)	15 (100.0)	18 (100.0)
Biomarker analysis set¶	3 (100.0)	3 (100.0)	12 (100.0)	15 (100.0)	18 (100.0)

† All participants who received at least 1 dose of study drug.

‡ All participants who were enrolled and received at least 1 dose of study drug and who had at least 1 posttreatment disease assessment.

§ All participants from the safety analysis set for which at least 1 concentration data was available.

¶ All participants from the safety analysis set for whom at least 1 pretreatment and 1 on-treatment biomarker measurement were available.

Source: CL-0104 (5.3.3.2-3) End-of-Text Table 12.1.1.2

2.　人口統計学的特性及び他の基準値

全体として，年齢の中央値は 61.5 歳（範囲：46～82 歳），女性患者は 11 例（61.1%）であり，男性患者の 7 例（38.9%）よりも多かった（表 2.7.6.3- 3）。体格指数（BMI）の平均値（標準偏差）は，20.46（3.44）kg/m^2 であった。16 例（88.9%）が胃腺癌，2 例（11.1%）が GEJ 腺癌であった。事前スクリーニングでは，安全性パートの 6 例全ての患者において CLDN18.2 の発現を認め，拡大パートの 12 例全ての患者が CLDN18.2 高発現を有していた。

表 2.7.6.3- 3　　人口統計学的特性及び基準値特性（SAF）

Parameter	Category/ Statistic	Safety Part Arm A 800/600 mg/m^2 (N = 3)	Safety Part Arm B 1000 mg/m^2 (N = 3)	Expansion Part 800/600 mg/m^2 (N = 12)	800/600 mg/m^2 Total (N = 15)	Total (N = 18)
Sex, n (%)	Male	2 (66.7)	0	5 (41.7)	7 (46.7)	7 (38.9)
	Female	1 (33.3)	3 (100.0)	7 (58.3)	8 (53.3)	11 (61.1)
Race, n (%)	Japanese	3 (100.0)	3 (100.0)	12 (100.0)	15 (100.0)	18 (100.0)
Age (years)	n	3	3	12	15	18
	Mean	57.7	59.3	61.7	60.9	60.6
	SD	8.1	9.0	12.7	11.8	11.1
	Min	49	49	46	46	46
	Median	59.0	64.0	62.5	59.0	61.5
	Max	65	65	82	82	82
Age group (years), n (%)	≤ 65	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (50.0)	9 (60.0)	12 (66.7)
	> 65 to ≤ 75	0	0	4 (33.3)	4 (26.7)	4 (22.2)
	> 75	0	0	2 (16.7)	2 (13.3)	2 (11.1)
Weight (kg)	n	3	3	12	15	18
	Mean	50.57	52.93	53.53	52.93	52.93
	SD	8.36	9.55	12.27	11.39	10.84
	Min	43.3	44.0	34.3	34.3	34.3
	Median	48.70	51.80	54.45	53.80	52.80
	Max	59.7	63.0	72.2	72.2	72.2
Height (cm)	n	3	3	12	15	18
	Mean	170.23	156.77	159.08	161.31	160.55
	SD	3.41	0.32	9.43	9.64	8.92
	Min	166.7	156.4	144.0	144.0	144.0
	Median	170.50	156.90	159.55	162.30	159.55
	Max	173.5	157.0	175.9	175.9	175.9
BMI (kg/m^2)	n	3	3	12	15	18
	Mean	17.48	21.54	20.93	20.24	20.46
	SD	3.08	3.88	3.30	3.45	3.44
	Min	14.38	17.85	15.17	14.38	14.38
	Median	17.53	21.18	21.39	20.54	20.86
	Max	20.54	25.59	27.98	27.98	27.98
BSA (m^2)	n	3	3	12	15	18
	Mean	1.57	1.51	1.53	1.54	1.54
	SD	0.11	0.12	0.21	0.19	0.18
	Min	1.50	1.40	1.19	1.19	1.19

Parameter	Category/ Statistic	Safety Part Arm A 800/600 mg/m^2 (N = 3)	Safety Part Arm B 1000 mg/m^2 (N = 3)	Expansion Part 800/600 mg/m^2 (N = 12)	800/600 mg/m^2 Total (N = 15)	Total (N = 18)
	Median	1.53	1.50	1.56	1.56	1.54
	Max	1.70	1.63	1.88	1.88	1.88
CLDN18.2 expression category 1†, n (%)	Negative (no intensity)	0	0	0	0	0
	Any positive (> 0% of any intensity)	3 (100.0)	3 (100.0)	12 (100.0)	15 (100.0)	18 (100.0)
	Unknown	0	0	0	0	0
CLDN18.2 expression category 2‡, n (%)	Negative (Membrane 2+ plus Membrane 3+ = 0) §	0	1 (33.3)	0	0	1 (5.6)
	Below intermediate (Membrane 2+ plus Membrane 3+ < 50%) §	0	1 (33.3)	0	0	1 (5.6)
	Intermediate (Membrane 2+ plus Membrane 3+ ≥ 50% and < 75%) §	0	0	0	0	0
	Positive (Membrane 2+ plus Membrane 3+ ≥ 75%) §	3 (100.0)	1 (33.3)	12 (100.0)	15 (100.0)	16 (88.9)
	Unknown	0	0	0	0	0
Medical condition, n (%)	Gastric adenocarcinoma	3 (100.0)	3 (100.0)	10 (83.3)	13 (86.7)	16 (88.9)
	GEJ adenocarcinoma	0	0	2 (16.7)	2 (13.3)	2 (11.1)
ECOG performance status, n (%)	Grade 0	1 (33.3)	1 (33.3)	8 (66.7)	9 (60.0)	10 (55.6)
	Grade 1	2 (66.7)	2 (66.7)	4 (33.3)	6 (40.0)	8 (44.4)

BMI: body mass index; BSA: body surface area; CLDN: claudin; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; GEJ: gastroesophageal junction; Max: maximum; Min: minimum.

† CLDN18.2 expression was tested at prescreening and classified by Negative (no intensity), Any positive (> 0% of any intensity), or Unknown.

‡ CLDN18.2 expression was tested at prescreening and classified by Negative (Membrane 2+ plus Membrane 3+ = 0), Below intermediate (Membrane 2+ plus Membrane 3+ < 50%), Intermediate (Membrane 2+ plus Membrane 3+ ≥ 50% and < 75%), Positive (Membrane 2+ plus Membrane 3+ ≥ 75%), or Unknown.

§ Membrane 2+ and Membrane 3+ refer to Tumor Control Probability (TCP) 2 and TCP3 respectively.

Sources: CL-0104 (5.3.3.2-3) End-of-Text Tables 12.1.2.1.1 and 12.1.2.1.1.1

2.7.6.3.3 治験薬の曝露

ゾルベツキシマブの平均投与期間は，安全性パート Arm A で 115.3 日，安全性パート Arm B で 31.7 日，拡大パートで 60.8 日であった（CL-0104 総括報告書 End-of-Text Table 12.2.1.1）。用量変更，早期中止例はなかったが，全ての患者で投与が中断された。

2.7.6.3.4 有効性

治験担当医師の評価に基づく客観的奏効率（ORR）の要約（FAS）を表 2.7.6.3- 4 に，独立中央判定に基づく客観的奏効率（ORR）の要約（FAS）を表 2.7.6.3- 5 に示す。

安全性パート

安全性パートでは，CR 及び PR を達成した患者がいなかったため，治験担当医師により ORR は 0%と評価された。しかしながら，施設判定により Arm A 及び Arm B で各 2 例（66.7%）が安定（SD），Arm A で 1 例（33.3%）が測定不能な奏効（非 CR／非 PD），Arm B で 1 例（33.3%）が PD となった。施設判定による DCR（95% CI）は，Arm A，Arm B ともに 66.7%（9.4%, 99.2%）であった。施設判定による PFS 中央値（95% CI）は，Arm A で 5.7（3.4, 8.1）カ月，Arm B で 1.7（1.2, 2.1）カ月であった。OS の中央値（95% CI）は Arm A で 8.7（3.4, 14.0）カ月，Arm B で 6.4（2.9, 6.8）カ月であった。

拡大パート

拡大パートでは，CR 又は PR を達成した患者がいなかったため，治験担当医師により ORR は 0%と評価された。しかしながら，施設判定により 7 例（58.3%）の患者が SD，5 例（41.7%）の患者が PD となった。CR 又は PR を達成した患者はいなかったため，独立中央判定により，ORR は 0%と評価された。しかしながら，3 例（25.0%）の患者が SD，4 例（33.3%）の患者が非 CR／非 PD，3 例（25.0%）の患者が PD と判定された。DCR（95% CI）は，施設判定で 58.3%（27.7%, 84.8%），独立中央判定で 25.0%（5.5%, 57.2%）であった。PFS 中央値（95% CI）は，施設判定で 1.8（0.5, 2.8）カ月，独立中央判定で 2.8（0.5, -）カ月であった。OS の中央値（95% CI）は 4.4（2.4, 5.7）カ月であった。

表 2.7.6.3- 4　　治験担当医師の評価に基づく客観的奏効率（ORR）の要約（FAS）

Parameter	Safety Part Arm A 800/600 mg/m^2 (N = 3)	Safety Part Arm B 1000 mg/m^2 (N = 3)	Expansion Part 800/600 mg/m^2 (N = 12)	800/600 mg/m^2 Total (N = 15)	Total (N = 18)
BOR, n (%)†					
CR	0	0	0	0	0
PR	0	0	0	0	0
Stable disease	2 (66.7)	2 (66.7)	7 (58.3)	9 (60.0)	11 (61.1)
Non-CR/Non-PD	1 (33.3)	0	0	1 (6.7)	1 (5.6)
PD	0	1 (33.3)	5 (41.7)	5 (33.3)	6 (33.3)
ORR, n (%)	0	0	0	0	0
95% CI for ORR (%)‡	(0.0, 70.8)	(0.0, 70.8)	(0.0, 26.5)	(0.0, 21.8)	(0.0, 18.5)
DCR, n (%) §	2 (66.7)	2 (66.7)	7 (58.3)	9 (60.0)	11 (61.1)
95% CI for DCR (%)‡	(9.4, 99.2)	(9.4, 99.2)	(27.7, 84.8)	(32.3, 83.7)	(35.7, 82.7)

BOR: best overall response; CI: confidence interval; CR: complete response; DCR: disease control rate; ORR: objective response rate; PD: progressive disease; PR: partial response.

† The definition of BOR followed RECIST v1.1.　CR/PR had to be confirmed by 2 scans a minimum of 4 weeks apart. When stable disease was believed to be best response, the assessment had to be at least 35 days from first dose date.

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

§ DCR was defined as the proportion of participants who had a BOR of CR, PR or stable disease (≥ 4 weeks).

Source: CL-0104 (5.3.3.2-3) Amendment End-of-Text Table 12.3.1.1

表 2.7.6.3- 5　　独立中央判定に基づく客観的奏効率（ORR）の要約（FAS）

Parameter	Expansion Part 800/600 mg/m^2 (N = 12)
BOR, n (%)†	
CR	0
PR	0
Stable disease	3 (25.0)
Non-CR/Non-PD	4 (33.3)
PD	3 (25.0)
Not evaluable	2 (16.7)
ORR, n (%)	0
95% CI for ORR (%)‡	(0.0, 26.5)
DCR, n (%)§	3 (25.0)
95% CI for DCR (%)‡	(5.5, 57.2)

BOR: best overall response; CI: confidence interval; CR: complete response; DCR: disease control rate; ORR: objective response rate; PD: progressive disease; PR: partial response.

† The definition of BOR followed RECIST v1.1.　CR/PR had to be confirmed by 2 scans a minimum of 4 weeks apart. When stable disease was believed to be best response, the assessment had to be at least 35 days from first dose date.

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

§ DCR was defined as the proportion of participants who had a BOR of CR, PR or stable disease (≥ 4 weeks).

Source: CL-0104 (5.3.3.2-3) Amendment End-of-Text Table 12.3.1.2

2.7.6.3.5 薬物動態・薬力学

ゾルベツキシマブの曝露（C_{max} 及び AUC_{tau}）は，安全性パートの Arm A（800/600 mg/m^2），拡大パート（800/600 mg/m^2）及び 800/600 mg/m^2 の併合（安全性パート Arm A と拡大パートの併合）に比べて，安全性パートの Arm B（1000 mg/m^2）でおおむね高かった。

ゾルベツキシマブ初回投与後（cycle 1）の平均 C_{max} 及び平均 AUC_{tau} は，800/600 mg/m^2 の併合でそれぞれ 482 µg/mL（N = 15）及び 2390 day•µg/mL（N = 13），安全性パートの Arm B（1000 mg/m^2）でそれぞれ 805 µg/mL（N = 3）及び 2360 day•µg/mL（N = 3）であった。ゾルベツキシマブ複数回投与（cycle 3）後の平均 C_{max} 及び AUC_{tau} は，800/600 mg/m^2 の併合でそれぞれ 391 µg/mL（N = 10）及び 2110 day•µg/mL（N = 7）であった。安全性パートの Arm B（1000 mg/m^2）におけるゾルベツキシマブ複数回投与後の C_{max} は 800 µg/mL（N = 1）であり，AUC_{tau} は欠測であった。

ゾルベツキシマブを少なくとも 1 回投与した後に免疫原性データが得られた 18 例（安全性パート Arm A，Arm B，拡大パートでそれぞれ 3 例，3 例，12 例）のうち，ベースラインで ADA が陽性であった 1 例がゾルベツキシマブ投与後に陰性となった。ベースラインで ADA 陰性で，ゾルベツキシマブ投与後に ADA 陽性となった患者はいなかった。

2.7.6.3.6 安全性

1. 有害事象の概要

安全性パート

DLT はみられなかった（CL-0104 総括報告書 End-of-Text Table 12.6.1.1）。

Arm A 及び Arm B の全ての患者に有害事象及びゾルベツキシマブの副作用がみられた（表 2.7.6.3- 6）。ゾルベツキシマブの投与中止に至った有害事象，重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象はみられなかった。

拡大パート

11 例（91.7%）の患者に有害事象及び副作用がみられた（表 2.7.6.3- 6）。また，ゾルベツキシマブの投与中止に至った有害事象，重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象はみられなかった。

表 2.7.6.3- 6　　有害事象の概要（SAF）

Adverse Event Category	Safety Part Arm A 800/600 mg/m² (N = 3) n (%)	Safety Part Arm B 1000 mg/m² (N = 3) n (%)	Expansion Part 800/600 mg/m² (N = 12) n (%)	800/600 mg/m² Total (N = 15) n (%)	Total (N = 18) n (%)
TEAE	3 (100.0)	3 (100.0)	11 (91.7)	14 (93.3)	17 (94.4)
Drug-related† TEAE	3 (100.0)	3 (100.0)	11 (91.7)	14 (93.3)	17 (94.4)
Serious TEAE‡	0	0	0	0	0
Drug-related† serious TEAE‡	0	0	0	0	0
TEAE leading to withdrawal of treatment	0	0	0	0	0
Drug-related† TEAE leading to withdrawal of treatment	0	0	0	0	0
TEAE with NCI-CTCAE Grade ≥ 3	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (8.3)	2 (13.3)	3 (16.7)
Drug-related† TEAE with NCI-CTCAE Grade ≥ 3	0	0	0	0	0
TEAE leading to drug interruption	3 (100.0)	3 (100.0)	11 (91.7)	14 (93.3)	17 (94.4)
Drug-related† TEAE leading to drug interruption	3 (100.0)	3 (100.0)	11 (91.7)	14 (93.3)	17 (94.4)
TEAE leading to death	0	0	0	0	0
Drug-related† TEAE leading to death	0	0	0	0	0
Death§	2 (66.7)	3 (100.0)	9 (75.0)	11 (73.3)	14 (77.8)

NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; SAE: serious adverse event; TEAE: treatment-emergent adverse event.

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

‡ Includes SAEs upgraded by the sponsor based on review of the Sponsor's list of Always Serious terms, if any upgrade was done.

§ All reported deaths after the first study drug administration.

Source: CL-0104 (5.3.3.2-3) End-of-Text Table 12.6.2.1

2.　有害事象及び副作用

安全性パート

Arm A 及び Arm B の全ての患者に有害事象がみられた（表 2.7.6.3- 7）。Arm A でよくみられた（2 例以上の患者）有害事象は，上腹部痛，食欲減退（各 3 例，100.0%），悪心，嘔吐及び倦怠感（各 2 例，66.7%）であった。Arm B でよくみられた（2 例以上の患者）有害事象は，食欲減退（3 例，100.0%），悪心及び腹痛（各 2 例，66.7%）であった。

治験担当医師が判断したゾルベツキシマブの副作用は，Arm A 及び Arm B の全ての患者（各 3 例）でみられた（表 2.7.6.3- 8）。Arm A でよくみられた（2 例以上の患者）副作用は，上腹部痛（3 例，100.0%），悪心及び嘔吐（各 2 例，66.7%）であった。Arm B でよくみられた（2 例以上の患者）副作用は，食欲減退（3 例，100.0%），悪心及び腹痛（各 2 例，66.7%）であった。

Grade 3 以上の有害事象は，Arm A では 1 例（33.3%）に Grade 3（血中クレアチニン増加）の有害事象がみられた。また，Arm B では 1 例（33.3%）に Grade 3（貧血）の有害事象がみられた。Arm A，Arm B ともに Grade 4 又は 5 の事象はみられなかった（CL-0104 総括報告書 End-of-

Text Table 12.6.2.10）。Grade 3 以上の有害事象は，いずれもゾルベツキシマブとの関連性が否定された（CL-0104 総括報告書 End-of-Text Table 12.6.2.11）。

拡大パート

11 例（91.7%）に有害事象がみられた（表 2.7.6.3- 7）。よくみられた（5 例以上の患者）有害事象は，食欲減退（8 例，66.7%），悪心（7 例，58.3%）及び上腹部痛（5 例，41.7%）であった。

治験担当医師が判断したゾルベツキシマブの副作用は，11 例（91.7%）にみられた（表 2.7.6.3-8）。よくみられた（5 例以上の患者）副作用は，悪心（7 例，58.3%），食欲減退（6 例，50.0%）及び上腹部痛（5 例，41.7%）であった。

Grade 3 以上の有害事象は，1 例（8.3%）にみられた（Grade 3 の血中クレアチニン増加及び低アルブミン血症）。Grade 4 又は 5 の事象はみられなかった（CL-0104 総括報告書 End-of-Text Table 12.6.2.10）。Grade 3 以上の有害事象は，いずれもゾルベツキシマブとの関連性が否定された（CL-0104 総括報告書 End-of-Text Table 12.6.2.11）。

表 2.7.6.3- 7　安全性パートの各群又は拡大パートのいずれかの投与群で 2 例以上の患者にみられた有害事象（SAF）

MedDRA (v20.1) SOC Preferred Term, n (%)	**Safety Part Arm A 800/600 mg/m^2 (N = 3)**	**Safety Part Arm B 1000 mg/m^2 (N = 3)**	**Expansion Part 800/600 mg/m^2 (N = 12)**	**800/600 mg/m^2 Total (N = 15)**	**Total (N = 18)**
全ての有害事象	**3 (100.0)**	**3 (100.0)**	**11 (91.7)**	**14 (93.3)**	**17 (94.4)**
胃腸障害	**3 (100.0)**	**3 (100.0)**	**11 (91.7)**	**14 (93.3)**	**17 (94.4)**
悪心	2 (66.7)	2 (66.7)	7 (58.3)	9 (60.0)	11 (61.1)
上腹部痛	3 (100.0)	0	5 (41.7)	8 (53.3)	8 (44.4)
嘔吐	2 (66.7)	1 (33.3)	4 (33.3)	6 (40.0)	7 (38.9)
便秘	1 (33.3)	0	3 (25.0)	4 (26.7)	4 (22.2)
腹痛	0	2 (66.7)	1 (8.3)	1 (6.7)	3 (16.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	**3 (100.0)**	**2 (66.7)**	**2 (16.7)**	**5 (33.3)**	**7 (38.9)**
倦怠感	2 (66.7)	1 (33.3)	2 (16.7)	4 (26.7)	5 (27.8)
代謝および栄養障害	**3 (100.0)**	**3 (100.0)**	**8 (66.7)**	**11 (73.3)**	**14 (77.8)**
食欲減退	3 (100.0)	3 (100.0)	8 (66.7)	11 (73.3)	14 (77.8)
低アルブミン血症	0	0	2 (16.7)	2 (13.3)	2 (11.1)

Source: CL-0104 (5.3.3.2-3) End-of-Text Table 12.6.2.2

表 2.7.6.3- 8　安全性パートの各群又は拡大パートのいずれかの投与群で 2 例以上にみられたゾルベツキシマブの副作用（SAF）

MedDRA (v20.1) SOC Preferred Term, n (%)	**Safety Part Arm A 800/600 mg/m^2 (N = 3)**	**Safety Part Arm B 1000 mg/m^2 (N = 3)**	**Expansion Part 800/600 mg/m^2 (N = 12)**	**800/600 mg/m^2 Total (N = 15)**	**Total (N = 18)**
全てのゾルベツキシマブの副作用†	**3 (100.0)**	**3 (100.0)**	**11 (91.7)**	**14 (93.3)**	**17 (94.4)**
胃腸障害	**3 (100.0)**	**3 (100.0)**	**11 (91.7)**	**14 (93.3)**	**17 (94.4)**
悪心	2 (66.7)	2 (66.7)	7 (58.3)	9 (60.0)	11 (61.1)
上腹部痛	3 (100.0)	0	5 (41.7)	8 (53.3)	8 (44.4)
嘔吐	2 (66.7)	1 (33.3)	4 (33.3)	6 (40.0)	7 (38.9)
腹痛	0	2 (66.7)	1 (8.3)	1 (6.7)	3 (16.7)
代謝および栄養障害	**1 (33.3)**	**3 (100.0)**	**6 (50.0)**	**7 (46.7)**	**10 (55.6)**
食欲減退	1 (33.3)	3 (100.0)	6 (50.0)	7 (46.7)	10 (55.6)

† Adverse events with a reasonable possibility of relationship as assessed by the investigator or missing relationship were shown.

Source: CL-0104 (5.3.3.2-3) End-of-Text Table 12.6.2.3

3. 死亡及び重篤な有害事象

安全性パート，拡大パートともに，重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象はみられなかった。

4. 投与中止に至った有害事象

安全性パート，拡大パートともに，ゾルベツキシマブの投与中止に至った有害事象はみられなかった。

5. 投与中断に至った有害事象

安全性パート

Arm A 及び Arm B の全ての患者にゾルベツキシマブの投与中断に至った有害事象がみられた（表 2.7.6.3- 9）。Arm A で 2 例以上にみられたゾルベツキシマブの投与中断に至った有害事象は，上腹部痛（3 例，100.0%），悪心及び嘔吐（各 2 例，66.7%）であった。Arm B で 2 例以上にみられたゾルベツキシマブの投与中断に至った有害事象は，悪心及び腹痛（各 2 例，66.7%）であった。

拡大パート

拡大パートでは，11 例（91.7%）でゾルベツキシマブの投与中断に至った有害事象がみられた（表 2.7.6.3- 9）。2 例以上にみられたゾルベツキシマブの投与中断に至った有害事象は，悪心（6 例，50.0%），上腹部痛（5 例，41.7%）及び嘔吐（4 例，33.3%）であった。

表 2.7.6.3- 9　　ゾルベツキシマブの投与中断に至った有害事象（SAF）

MedDRA (v20.1) **SOC** Preferred Term, n (%)	**Safety Part Arm A 800/600 mg/m²** **(N = 3)**	**Safety Part Arm B 1000 mg/m²** **(N = 3)**	**Expansion Part 800/600 mg/m²** **(N = 12)**	**800/600 mg/m² Total** **(N = 15)**	**Total** **(N = 18)**
全てのゾルベツキシマブの投与中断に至った有害事象	**3 (100.0)**	**3 (100.0)**	**11 (91.7)**	**14 (93.3)**	**17 (94.4)**
胃腸障害	**3 (100.0)**	**3 (100.0)**	**11 (91.7)**	**14 (93.3)**	**17 (94.4)**
上腹部痛	3 (100.0)	0	5 (41.7)	8 (53.3)	8 (44.4)
悪心	2 (66.7)	2 (66.7)	6 (50.0)	8 (53.3)	10 (55.6)
嘔吐	2 (66.7)	1 (33.3)	4 (33.3)	6 (40.0)	7 (38.9)
腹部不快感	0	1 (33.3)	1 (8.3)	1 (6.7)	2 (11.1)
腹痛	0	2 (66.7)	1 (8.3)	1 (6.7)	3 (16.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (33.3)**	**1 (33.3)**	**0**	**1 (6.7)**	**2 (11.1)**
発熱	1 (33.3)	0	0	1 (6.7)	1 (5.6)
倦怠感	0	1 (33.3)	0	0	1 (5.6)
血管障害	**1 (33.3)**	**0**	**0**	**1 (6.7)**	**1 (5.6)**
高血圧	1 (33.3)	0	0	1 (6.7)	1 (5.6)

Source: CL-0104 (5.3.3.2-3) End-of-Text Table 12.6.2.12

6. 臨床検査値

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

臨床検査に関するゾルベツキシマブの副作用（器官別大分類の「臨床検査」及び「代謝および栄養障害」に属する事象）を表 2.7.6.3- 10 に示す。

投与期間中にみられた臨床的に重要な可能性のある肝機能検査値異常を表 2.7.6.3- 11 に示す。アルカリホスファターゼ（ALP）の上昇が複数例みられたものの，Hy's Law の基準に該当した事象はなかった。また，ゾルベツキシマブとこれらの異常値との関連性を支持する明確なエビデンスはなかった。全ての患者 18 例（安全性パート Arm A 及び Arm B の各 3 例，拡大パートの 12

例）のうち，安全性パート Arm A の 1 例でアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の上昇と総ビリルビンの上昇が併発した。本患者では胆汁うっ滞性黄疸の有害事象がみられたが，胆汁うっ滞性黄疸とゾルベツキシマブとの関連性は否定され，原疾患に起因して発現したと考えられた（CL-0104 総括報告書 Appendix 13.2.8.1）。

表 2.7.6.3- 10　　臨床検査に関するゾルベツキシマブの副作用（SAF）

MedDRA (v20.1) **SOC** Preferred Term, n (%)	**Safety Part Arm A 800/600 mg/m^2 (N = 3)**	**Safety Part Arm B 1000 mg/m^2 (N = 3)**	**Expansion Part 800/600 mg/m^2 (N = 12)**	**800/600 mg/m^2 Total (N = 15)**	**Total (N = 18)**
臨床検査	**0**	**0**	**1 (8.3)**	**1 (6.7)**	**1 (5.6)**
血圧低下	0	0	1 (8.3)	1 (6.7)	1 (5.6)
代謝および栄養障害	**1 (33.3)**	**3 (100.0)**	**6 (50.0)**	**7 (46.7)**	**10 (55.6)**
食欲減退	1 (33.3)	3 (100.0)	6 (50.0)	7 (46.7)	10 (55.6)

Source: CL-0104 (5.3.3.2-3) End-of-Text Table 12.6.2.3

表 2.7.6.3- 11　臨床的に重要な可能性のある肝機能検査値異常（SAF）

Parameter	Criteria	Safety Part Arm A 800/600 mg/m^2 (N = 3) n/N (%)	Safety Part Arm B 1000 mg/m^2 (N = 3) n/N (%)	Expansion Part 800/600 mg/m^2 (N = 12) n/N (%)	800/600 mg/m^2 Total (N = 15) n/N (%)	Total (N = 18) n/N (%)
ALT	> 3 x ULN	1/3 (33.3)	0	0	1/15 (6.7)	1/18 (5.6)
	> 5 x ULN	1/3 (33.3)	0	0	1/15 (6.7)	1/18 (5.6)
	> 10 x ULN	0	0	0	0	0
	> 20 x ULN	0	0	0	0	0
AST	> 3 x ULN	1/3 (33.3)	0	0	1/15 (6.7)	1/18 (5.6)
	> 5 x ULN	1/3 (33.3)	0	0	1/15 (6.7)	1/18 (5.6)
	> 10 x ULN	0	0	0	0	0
	> 20 x ULN	0	0	0	0	0
ALT or AST	> 3 x ULN	1/3 (33.3)	0	0	1/15 (6.7)	1/18 (5.6)
	> 5 x ULN	1/3 (33.3)	0	0	1/15 (6.7)	1/18 (5.6)
	> 10 x ULN	0	0	0	0	0
	> 20 x ULN	0	0	0	0	0
Total bilirubin	> 2 x ULN	1/3 (33.3)	0	0	1/15 (6.7)	1/18 (5.6)
ALP	> 1.5 x ULN	1/3 (33.3)	2/3 (66.7)	5/12 (41.7)	6/15 (40.0)	8/18 (44.4)
ALT and/or AST and total bilirubin†	(ALT and/or AST > 3 x ULN) and total bilirubin > 2 x ULN	1/3 (33.3)	0	0	1/15 (6.7)	1/18 (5.6)
ALT and/or AST and total bilirubin and ALP†	(ALT and/or AST > 3 x ULN) and total bilirubin > 2 x ULN and ALP < 2 x ULN	0	0	0	0	0

ALP: alkaline phosphatase; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; ULN: upper limit of normal.

† For each participant, the worst value among all postbaseline measurements at the visit was used.

Source: CL-0104 (5.3.3.2-3) End-of-Text Table 12.6.3.3

7. バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

収縮期血圧について，臨床的に重要なベースラインからの平均値の変化は観察されなかった（CL-0104 総括報告書 End-of-Text Table 12.6.4.1）。臨床的に重要な可能性のあるバイタルサインの変化として，安全性パートで Arm B の 1 例（33.3%）に拡張期血圧の上昇が，拡大パートでは 1 例（8.3%）に収縮期血圧の上昇がみられた（CL-0104 総括報告書 End-of-Text Table 12.6.4.2）。

Grade 1 の高血圧が Arm A の 1 例（33.3%）にみられ，治験担当医師は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（CL-0104 総括報告書 End-of-Text Table 12.6.2.3 及び 12.6.2.4）。

心電図測定の結果，傾向や臨床的に重要なベースラインからの平均値の変化は観察されなかった（CL-0104 総括報告書 End-of-Text Table 12.6.5.2.1 及び 12.6.5.2.2）。

拡大パートの 2 例は，QTc の値が> 450 及び≤ 480 msec であった（CL-0104 総括報告書 End-of-Text Table 12.6.5.3）。これらの心電図の所見に伴う有害事象はみられなかった。

ECOG PS に関して，全ての患者でベースラインの ECOG PS のスコアが 0 又は 1 であり，ほとんどの患者は治験薬投与期間中そのスコアを維持していた（CL-0104 総括報告書 End-of-Text Table 12.6.6.1）。

2.7.6.3.7 結論

- 安全性データは，既に認められているゾルベツキシマブの安全性プロファイルと一致しており，DLT は観察されなかった。食欲減退，悪心，上腹部痛及び嘔吐がよくみられた有害事象であった。
- 有効性の主要評価項目は，拡大パートにおける治験担当医師が評価した ORR であった。CR 又は PR を達成した患者がいなかったため，ORR は 0%であった。
- 副次評価項目は，ORR（独立中央判定に基づく），DCR，PFS，OS 及び DOR であった。安全性パートでは，CR 又は PR を達成した患者がいなかったため，治験担当医師により ORR は 0%と評価された。DCR（95% CI）は，施設判定で Arm A，Arm B ともに 66.7%（9.4%, 99.2%）であった。拡大パートでは，独立中央判定で CR 又は PR を達成した患者はいなかったため，ORR は 0%であった。DCR（95% CI）は，施設判定で 58.3%（27.7%, 84.8%），独立中央判定で 25.0%（5.5%, 57.2%）であった。
- ゾルベツキシマブの曝露（C_{max} 及び AUC_{tau}）は，安全性パート Arm A（800/600 mg/m^2），拡大パート（800/600 mg/m^2）及び 800/600 mg/m^2 の併合と比較して，安全性パート Arm B（1000 mg/m^2）でおおむね高かった。

2.7.6.4　中国薬物動態試験［CL-0105］：添付資料番号 5.3.3.2-4

2.7.6.4.1　試験方法

試験の標題：A Phase 1 Pharmacokinetic Study of Zolbetuximab (IMAB362) in Chinese Subjects with Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastro-esophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma

治験実施施設：1 施設（中国）

公表文献：該当なし

試験期間

試験開始日（最初の同意日）：2019 年 10 月 18 日

試験終了日（最終の評価日）：2021 年 1 月 22 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的

主要目的：

ゾルベツキシマブ（遺伝子組換え）の薬物動態，安全性及び忍容性を評価する。

副次目的：

ゾルベツキシマブの免疫原性及び抗腫瘍効果を評価する。

試験方法

本試験は，腫瘍にクローディン（CLDN）18.2 の発現が認められる，局所進行性切除不能又は転移性胃腺癌又は食道胃接合部（GEJ）腺癌の中国人患者を対象に，ゾルベツキシマブの薬物動態及び安全性を評価する非盲検試験であった。CLDN18.2 陽性腫瘍を有する患者に，治験薬投与中止基準に該当するまで，各サイクル（21 日間）の day 1 にゾルベツキシマブを単剤投与（点滴静注）した。治験薬投与開始前に全ての患者に対してスクリーニング検査を実施し，腫瘍検体中の CLDN18.2 発現状況を確認した。各患者から採取した保存ホルマリン固定パラフィン包埋組織検体を用いて，CLDN18.2 発現状況を評価した。その際，最新の腫瘍検体が優先された。スクリーニング検査は初回投与（cycle 1 day 1）前 28 日以内に実施した。

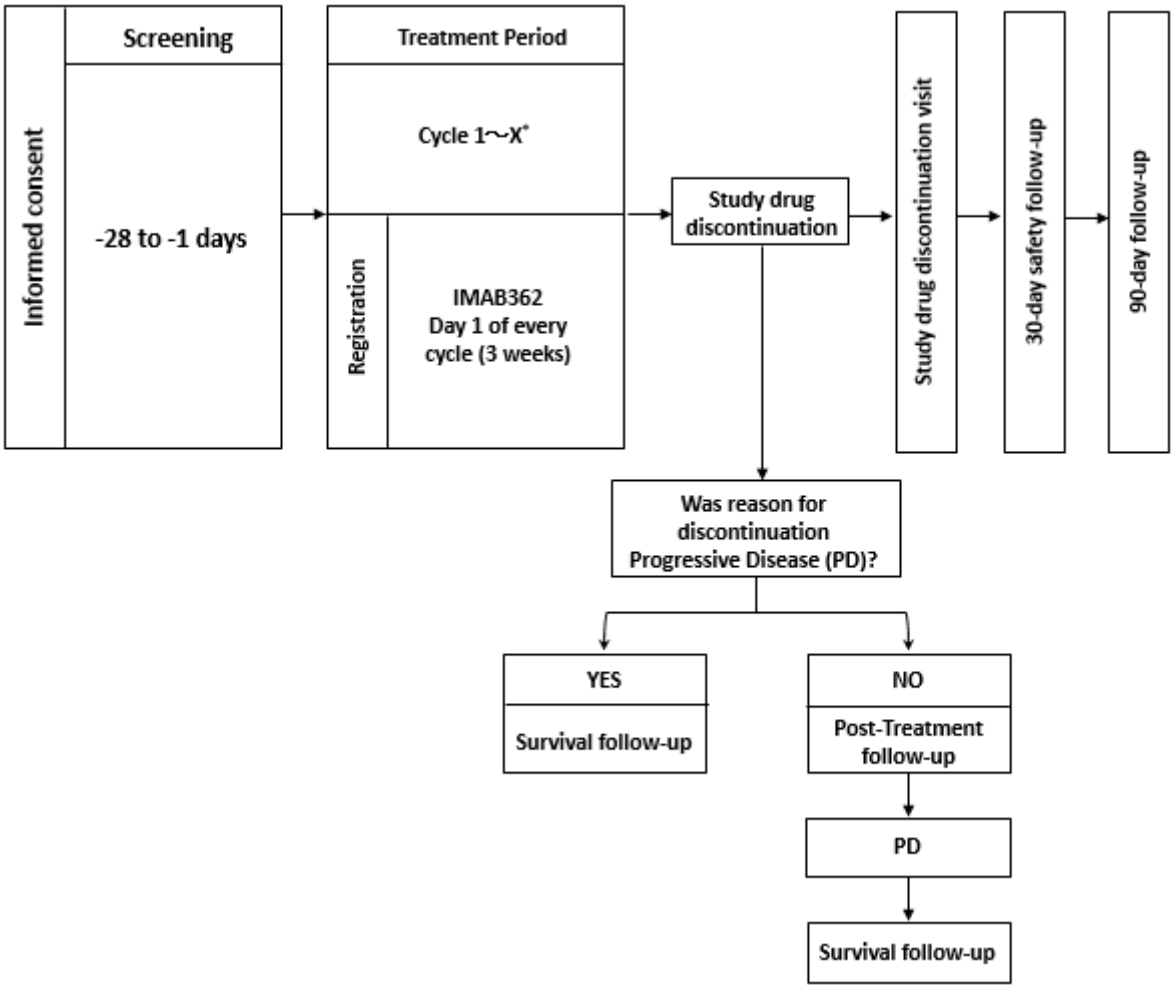
画像評価は，スクリーニング時及び最初の 8 サイクルまでは 6（± 1）週間ごと，その後は cycle 1 day 1 から 12（± 2）週間ごとに治験実施医療機関にて実施された。腫瘍縮小効果は，「固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）v1.1」に従って評価した。

無増悪生存期間（PFS）及び腫瘍縮小効果を，RECIST v1.1 に従って評価した。治験担当医師により RECIST v1.1 の基準を満たさない状態で原疾患の癌の臨床的進行が認められた患者（例：抵抗性の腹水又は胸水）も，病勢進行と判定した。画像診断上若しくは臨床上の病勢進行が認められた日又は理由を問わない死亡が認められた日のうち最も早い日を PFS イベント発生日とした。

治験薬投与中止後，患者はゾルベツキシマブの最終投与日から 30（± 7）日及び 90（± 7）日後に後観察を実施した（図 2.7.6.4- 1）。

全ての患者から薬物動態及び免疫原性用の検体を採取し，評価した。

図 2.7.6.4- 1　　試験フローチャート



被験者数（計画時，登録時及び解析時）

計画時：12 例，登録時：13 例，解析時：12 例

被験者数設定の根拠

本試験の被験者数は統計的検出力の算出に基づくものではないが，ゾルベツキシマブの薬物動態及び安全性プロファイルを評価することの実施可能性の観点から，評価可能症例数を 12 例に設定した。

対象被験者・選択基準・除外基準

本試験には，腫瘍に CLDN18.2 の発現が認められる，標準治療が存在しない又は治験担当医師により標準治療（いかなる治療ラインの）が適用できないと判断された，局所進行性切除不能又は転移性胃腺癌又は GEJ 腺癌の中国人患者を登録した。患者は，中央検査機関での免疫組織化学検査により判定した腫瘍細胞の細胞膜に任意の染色強度（≥ 1+）の CLDN18.2 染色を有することが条件であった。

登録された患者はECOG PSが0～1であり，ゾルベツキシマブの初回投与前14日以内に治験実施医療機関で分析した血液，肝臓及び腎臓に関する臨床検査値の基準を全て満たしていた。登録された患者は，これまでにゾルベツキシマブの既知成分又は他のモノクローナル抗体（ゾルベツキシマブのようなヒト化又はキメラ抗体を含む）に対する高度のアレルギー反応又は不耐性が認められていなかった。登録された患者は，他の治験薬若しくは医療機器をゾルベツキシマブの初回投与前4週間以内に使用していなかった。

登録された患者は，全ての急性毒性が回復した末梢骨転移巣に対する緩和的放射線療法を除き，ゾルベツキシマブの初回投与前2週間以内に放射線療法を受けていなかった。登録された患者は，ヒドロコルチゾンの生理的補充量又はその当量の使用及び副腎皮質ステロイドの全身単回投与を除き，ゾルベツキシマブの初回投与前2週間以内に，全身免疫抑制療法（副腎皮質ステロイドの全身投与を含む）を受けていなかった。

本試験の患者には，幽門閉塞，持続性の反復性嘔吐，治験担当医師が判断したコントロール不良又は重大な胃腸出血，既知の活動性中枢神経系転移及び／又は癌性髄膜炎を認めなかった。さらに，スクリーニング時の12誘導心電図でFridericia法による心拍数補正を行ったQT間隔 > 450 msecの男性患者及び> 470 msecの女性患者は登録しなかった。

治験薬

1バイアルに105 mgのゾルベツキシマブを含有する輸液用の凍結乾燥製剤

治験薬の用法・用量

Cycle 1 day 1にゾルベツキシマブを負荷用量800 mg/m^{2}投与し，その後は3週間ごとに各サイクルのday 1に600 mg/m^{2}投与した。

ゾルベツキシマブは2時間（許容時間 ± 10分）かけて点滴静注した。有害事象とみられる事象の管理のため，治験薬投与を中断又は減速した場合は，最大6時間かけて投与することを許容した。

治験薬投与期間：治験薬投与中止基準に該当するまで

評価項目

1. 有効性

副次評価項目：

- 客観的奏効率（ORR）
- PFS
- 病勢コントロール率（DCR）
- 奏効期間（DOR）
- 全生存期間（OS）

2. 薬物動態・薬力学

主要評価項目：

ゾルベツキシマブの薬物動態を評価するための以下のパラメータ

- 投与時から無限大時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積（AUC_{inf}）

- 投与時から無限大時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積における最終測定可能時間から無限大時間までの外挿の割合（AUC_{inf}[%extrap]）
- 投与時から最終測定可能時間までの濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）
- 反復投与での投与時から次の投与間隔の開始までの濃度-時間曲線下面積（AUC_{tau}）
- 最高血清中濃度（C_{max}）
- 反復投与での投与直前の濃度（C_{trough}）
- 最高濃度到達時間（t_{max}）
- 消失半減期（$t_{1/2}$）
- 最終測定可能濃度到達時間（t_{last}）
- 静脈内投与後の総クリアランス（CL）
- 消失相の分布容積（V_z）
- AUC により算出された蓄積比（Rac[AUC]）
- C_{max} により算出された蓄積比（Rac[C_{max}]）

副次評価項目：

ゾルベツキシマブの免疫原性を評価するための抗薬物抗体（ADA）陽性者の頻度

3. 安全性

(1) 全般

主要評価項目：

- 有害事象
- 臨床検査値
- バイタルサイン
- 心電図
- 体重
- Eastern Cooperative Oncology Group performance status（ECOG PS）

(2) 有害事象の程度の判定基準

有害事象は，臨床検査値異常も含めて，NCI-CTCAE ガイドライン v4.03 を用いて Grade（重症度）を判定した。NCI-CTCAE ガイドライン v4.03 に規定されていない項目は，以下に示す基準に従って評価した。

Grade	**評価基準**
1：軽度	無症状又は軽度な症状，臨床的又は診断的観察に認められる所見。医療介入を要さない。
2：中等度	局所的又は非侵襲性であるが医療介入を要する。
3：重度	医学的に重要であるが，すぐに生命を脅かすものではない。入院又は入院期間の延長を要する。
4：生命を脅かす	生命を脅かす結果となり，緊急の医療介入を要する。
5：死亡	有害事象に起因する死亡。

(3) 治験薬との関連性の判定基準

治験薬と各有害事象との関連性は，「その事象は治験薬によって引き起こされたとする合理的な可能性があると思われますか？」という問いに対し，治験担当医師が「はい」又は「いいえ」で評価した。治験薬との関連性が否定できない有害事象を副作用と定義した。

統計手法

1. 解析対象集団

- 最大の解析対象集団（FAS）：少なくとも 1 回のゾルベツキシマブの投与を受け，かつ少なくとも 1 回の評価可能な治療後画像診断を有する全ての患者を対象とした。
- 安全性解析対象集団（SAF）：少なくとも 1 回のゾルベツキシマブの投与を受けた全ての患者を対象とした。
- 薬物動態解析対象集団（PKAS）：少なくとも 1 つの濃度データが利用可能な SAF の部分集団を対象とした。薬物動態担当者の判断により PKAS から更に患者を除外する場合があるとした。

2. 被験者背景及びその他の基準値

SAF の全ての患者について要約した。

3. 有効性

ORR 及び DCR は 95%信頼区間（CI）とともに算出し，要約した。PFS の生存曲線及び中央値は Kaplan-Meier 法により推定し，対応する 95% CI とともに算出した。OS 及び DOR も PFS と同様の方法で解析した。

4. 薬物動態・薬力学

ゾルベツキシマブの血清中濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量（例：患者の数，平均値，標準偏差，最小値，中央値，最大値，変動係数［CV］，幾何［Geo］平均値及び Geo CV）を算出した。線形及び片対数スケールの個別患者（spaghetti plot）及び平均濃度-時間曲線を適宜作成した。ゾルベツキシマブ免疫原性の詳細な一覧表を作成した。

5. 安全性

有害事象は，MedDRA v23.0 を用いてコード化された器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）により要約した。SOC 及び PT で分類された，有害事象がみられた患者の数と割合を要約した。臨床検査値，バイタルサイン，心電図及び ECOG PS の要約統計量も算出した。

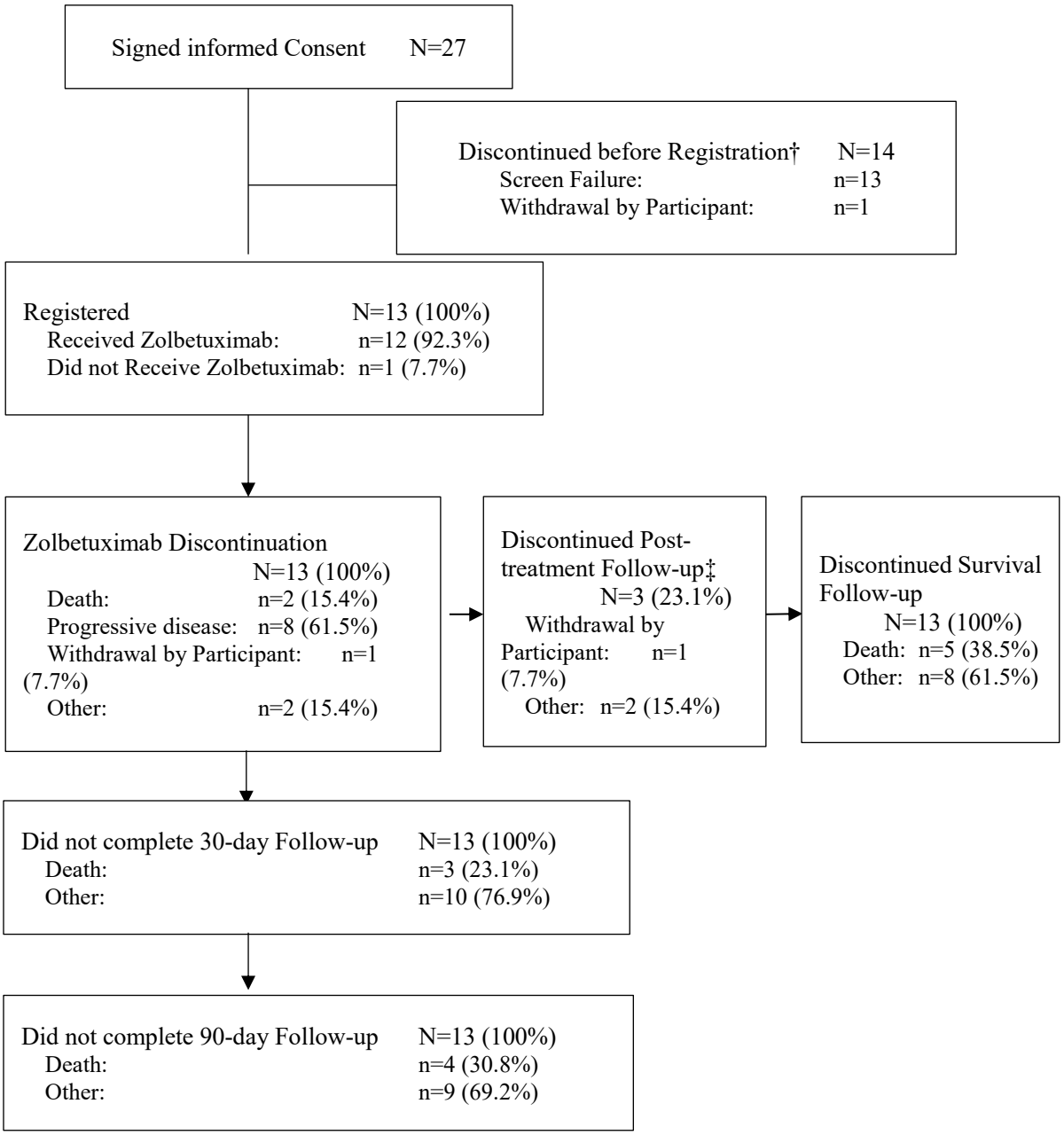
2.7.6.4.2 試験対象

1. 被験者の内訳及び解析対象集団

27 例の患者から同意を取得した。合計 14 例（スクリーニング脱落 13 例，患者による同意撤回 1 例）が登録前に治験参加を中止した。登録された 13 例のうち，12 例（92.3%）がゾルベツキシマブの投与を受け，1 例（7.7%）が cycle 1 day 1 前の好中球減少症によりゾルベツキシマブの投与を受けなかった。ゾルベツキシマブの投与を受けなかった患者は本試験に再スクリーニングされるべきであったが，治験担当看護師の間違いにより参加中止となった。

登録された 13 例全ての患者が本試験を中止し，ゾルベツキシマブの投与を受けた 12 例全ての患者がゾルベツキシマブの投与を中止した。30 日後及び 90 日後の後観察を完了した患者はいなかった。30 日後の後観察の臨床データの一部を 2 例から収集することができたが，後観察のための来院を完了することはできなかった。3 例（23.1%）は病勢進行なしに治験薬投与中止後の後観察を中止した。13 例全ての患者が生存後観察を中止した（図 2.7.6.4- 2）。

図 2.7.6.4- 2　　患者フローチャート（全ての患者）



† Participants who signed pre-screening informed consent but discontinued during the screening period or before zolbetuximab allocation were screen failures.

‡ If a participant discontinued zolbetuximab prior to disease progression, the participant entered the post-treatment follow-up period.

Source: CL-0105 (5.3.3.2-4) End-of-Text Table 9.1.1.1, Table 9.1.1.2, Table 9.1.1.3, Table 9.1.1.4, Table 9.1.1.5, Table 9.1.1.6, Table 9.1.1.7 and Table 9.1.1.8

2. 人口統計学的特性及び他の基準値

患者の年齢は 31～69 歳，中央値は 52.5 歳であった。患者の大部分（83.3%）が 65 歳未満であり，患者の半数は男性であった。全ての患者は中国人であった。体格指数（BMI）の平均値（標準偏差）は 20.81 (3.41) kg/m^2，体表面積の中央値は 1.560 m^2 であった。ベースラインにおける ECOG PS は 0 又は 1（各 6 例［50.0%］）であった。患者の多く（66.7%）は喫煙歴がなかった（表 2.7.6.4- 1）。

全ての患者が CLDN18.2 陽性胃腺癌であった。初回診断日が判明している患者 9 例のうち，初回診断日からの期間の中央値は 588 日（範囲：52.0～1255 日）であった。12 例中 10 例（83.3%）の患者で，腫瘍部位不明であった。7 例（58.3%）に T3～T4 の原発腫瘍及び N1～N3 の所属リンパ節での腫瘍が認められた。T4 原発腫瘍を有する 4 例のうち，2 例が T4a，1 例が T4b，1 例が原発腫瘍ステージ不明であった。5 例（41.7%）で原発腫瘍及び所属リンパ節での腫瘍のステージ評価不能であった（TX 及び NX）。7 例（58.3%）が転移性腫瘍と診断され，うち 1 例（8.3%）には 6 カ所の転移が認められた（表 2.7.6.4- 2）。

表 2.7.6.4- 1　　人口統計学的特性及びベースライン特性（SAF）

Parameter **Category/Statistic**	**Total (N=12)** **n (%)**
Sex	
Male	6 (50.0%)
Female	6 (50.0%)
Ethnicity	
Hispanic or Latino	0
Not Hispanic or Latino	12 (100.0%)
Race	
Asian	12 (100.0%)
Age (Years)	
n	12
Mean	53.4
SD	12.2
Min	31
Median	52.5
Max	69
Age Group (Years)	
<65	10 (83.3%)
≥65 to <75	2 (16.7%)
≥75	0
Height (cm)	
n	12
Mean	162.67
SD	6.86
Min	152.0

Parameter **Category/Statistic**	**Total (N=12)** **n (%)**
Median	160.75
Max	172.5
Weight (kg)	
n	12
Mean	55.46
SD	11.81
Min	41.0
Median	54.75
Max	74.1
BMI (kg/m^2)	
n	12
Mean	20.81
SD	3.41
Min	16.0
Median	21.22
Max	26.9
Body Surface Area (m^2)	
n	12
Mean	1.581
SD	0.181
Min	1.33
Median	1.560
Max	1.82
ECOG Performance Status at Baseline	
0	6 (50.0%)
1	6 (50.0%)
Tobacco History	
Never	8 (66.7%)
Current	2 (16.7%)
Former	2 (16.7%)

BMI: body mass index; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

Source: CL-0105 (5.3.3.2-4) End-of-Text Table 9.1.2

表 2.7.6.4- 2　　1 次診断（SAF）

Parameter Category/Statistic	**Total (N=12)** **n (%)**
Medical Condition	
Gastric Adenocarcinoma	12 (100.0%)
Gastro-Esophageal Junction Adenocarcinoma	0
Duration Since Initial Diagnosis (Days) †	
n	9
Mean	529.8
SD	384.2
Min	52.0
Median	588
Max	1255
Tumor Location	
Proximal	1 (8.3%)
Distal	1 (8.3%)
Unknown	10 (83.3%)
Tumor Type	
Diffuse	1 (8.3%)
Intestinal	3 (25.0%)
Mixed	2 (16.7%)
Other	6 (50.0%)
Primary Tumor	
TX	5 (41.7%)
T0	0
Tis	0
T1	0
T1a	0
T1b	0
T2	0
T3	3 (25.0%)
T4	1 (8.3%)
T4a	2 (16.7%)
T4b	1 (8.3%)
Regional Lymph Nodes	
NX	5 (41.7%)
N0	0
N1	1 (8.3%)
N2	2 (16.7%)
N3	4 (33.3%)
N3a	0
N3b	0
Distant Metastasis	
M0	5 (41.7%)
M1	7 (58.3%)
Tumor Metastatic	
No	5 (41.7%)
Yes	7 (58.3%)
Metastasis 1 Location	
Liver	2 (16.7%)
Lymph Node	2 (16.7%)
Omentum	1 (8.3%)
Peritoneum	1 (8.3%)

Parameter Category/Statistic	**Total (N=12)** **n (%)**
Other	1 (8.3%)
Metastasis 2 Location	
Lymph Node	2 (16.7%)
Peritoneum	1 (8.3%)
Other	2 (16.7%)
Metastasis 3 Location	
Liver	1 (8.3%)
Lymph Node	2 (16.7%)
Metastasis 4 Location	
Lymph Node	1 (8.3%)
Spleen	1 (8.3%)
Other	1 (8.3%)
Metastasis 5 Location	
Lymph Node	1 (8.3%)
Other	2 (16.7%)
Metastasis 6 Location	
Other	1 (8.3%)
H Pylori Diagnosed	
No	0
Yes	0
Unknown	12 (100.0%)
Barrett's Esophagus Diagnosed	
No	7 (58.3%)
Yes	1 (8.3%)
Unknown	4 (33.3%)
CLDN18.2 Testing Result	
Negative	0
Positive	12 (100.0%)
Not Applicable	0

CLDN: Claudin.

†: Duration since initial diagnosis was defined as (date of informed consent) - (date of primary diagnosis) + 1. Participants with missing or partial date were not calculated.

Source: CL-0105 (5.3.3.2-4) End-of-Text Table 9.1.3.2

2.7.6.4.3　治験薬の曝露

ゾルベツキシマブの投与を受けた全ての患者の投与期間の中央値は 23.0 日であった。累積投与量の平均値（標準偏差）は 1584.93 (1185.58) mg であった。用量強度及び相対用量強度の平均値（標準偏差）はそれぞれ 715.38 (69.59) mg/m^2，98.92 (3.68)%であった。投与回数の平均値（標準偏差）は 2.3（2.0）回，平均投与時間（標準偏差）は 259.2（57.2）分／投与であった（CL-0105 総括報告書 End-of-Text Table 9.2.1）。

2.7.6.4.4　有効性

- FAS の 8 例のうち，2 例（25.0%）が最良総合効果（BOR）安定，6 例（75.0%）が病勢進行であった。確定した及び未確定の完全奏効又は部分奏効と評価された患者はいなかった（表 2.7.6.4- 3）。

- Clopper-Pearson の二項分布に基づく確定した ORR 並びに確定した及び未確定の ORR（95% CI）の結果は 0.0%（0.00%, 36.94%）であった（表 2.7.6.4- 3）。
- Clopper-Pearson の二項分布に基づく確定した DCR 並びに確定した及び未確定の DCR（95% CI）の結果は 25.0%（3.19%, 65.09%）であった（表 2.7.6.4- 3）。
- SAF の 12 例のうち，8 例（66.7%）に画像診断上の進行が，2 例（16.7%）に進行の記録のない死亡が認められた。2 例（16.7%）で PFS が打ち切られた。Kaplan-Meier 法による PFS の中央値（95% CI）は 1.25 カ月（0.72, 1.81）であった。Kaplan-Meier 法による PFS 率（95% CI）は 3 カ月時点で 10.00%（0.57%, 35.81%），6，9 及び 12 カ月時点で 0.00%（評価不能［NE］, NE）であった（表 2.7.6.4- 4 及び図 2.7.6.4- 3）。
- SAF の 12 例のうち，5 例（41.7%）が死亡し，7 例（58.3%）で OS が打ち切られた（End-of-Text Table 9.3.3）。Kaplan-Meier 法による OS の中央値（95% CI）は NE（1.45, NE）であった（図 2.7.6.4- 4）。

表 2.7.6.4- 3　治験担当医師の評価による確定した又は未確定の腫瘍縮小効果を含む客観的奏効率（FAS）

Parameter	Total (N=8)
BOR, n (%) †	8
Confirmed CR	0
Confirmed PR	0
Unconfirmed CR	0
Unconfirmed PR	0
Stable disease	2 (25.0%)
Non-CR/Non-progressive disease	0
Progressive disease	6 (75.0%)
Not Evaluable	0
NA	0
ORR, n (%) [Confirmed]	0
95% CI for ORR (%) ‡	(0.00%, 36.94%)
ORR, n (%) [Confirmed and Unconfirmed]	0
95% CI for ORR (%) ‡	(0.00%, 36.94%)
DCR, n (%) § [Confirmed]	2 (25.0%)
95% CI for DCR (%) ‡	(3.19%, 65.09%)
DCR, n (%) § [Confirmed and Unconfirmed]	2 (25.0%)
95% CI for DCR (%) ‡	(3.19%, 65.09%)

BOR: best overall response; CI: confidence interval; CR: complete response; DCR: disease control rate; NA: not applicable; ORR: objective response rate.

† The definition of BOR followed Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1. confirmed CR/PR was required to be confirmed by two scans a minimum of 4 weeks apart. When Stable disease (or Non-CR/Non-progressive disease) was believed to be best response, the assessment was at least 35 days from the date of first dose. For calculation of percentage, the denominator included the total number of participants in all categories in BOR except NA.

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

§ Confirmed DCR was defined as the proportion of participants who had a best overall response of CR or PR (≥4 weeks), Stable disease or Non-CR/Non-progressive disease (≥35 days from the date of first dose).

Source: CL-0105 (5.3.3.2-4) End-of-Text Table 9.3.1

表 2.7.6.4- 4　　治験担当医師の評価による無増悪生存期間の要約（SAF）

Measure	**Total (N=12)**
PFS Events, n (%)	10 (83.3%)
Radiographic Progression	8 (66.7%)
Clinical Progression Only	0
Death without Documented Progression	2 (16.7%)
Censored, n (%)	2 (16.7%)
Duration of PFS (months) †	8 (61.5%)
1st Quartile (95% CI)	1.22 (0.72, 1.25)
Median (95% CI)	1.25 (0.72, 1.81)
3rd Quartile (95% CI)	1.81 (1.25, 5.36)
Range ‡	0.03+, 5.36
PFS Rate, % (95% CI) §	
3 months	10.00% (0.57%, 35.81%)
6 months	0.00% (NE, NE)
9 months	0.00% (NE, NE)
12 months	0.00% (NE, NE)

CI: confidence interval; NE: not estimable; PFS: progression free survival.

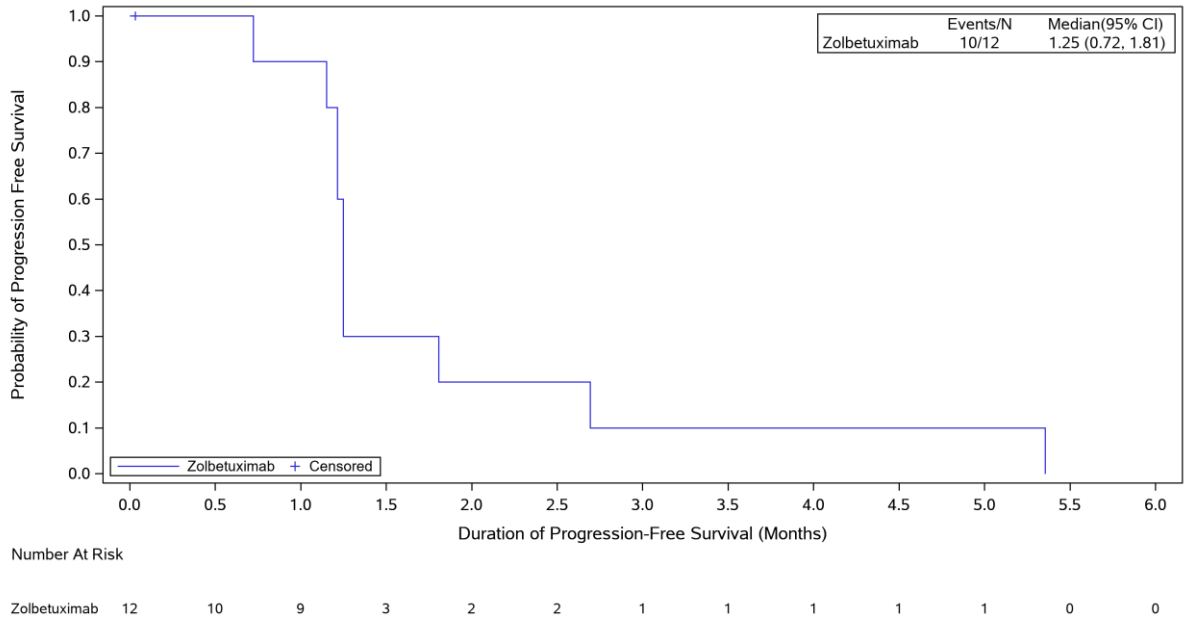
† Based on Kaplan-Meier estimate.

‡ + indicates censoring.

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

Source: CL-0105 (5.3.3.2-4) End-of-Text Table 9.3.2

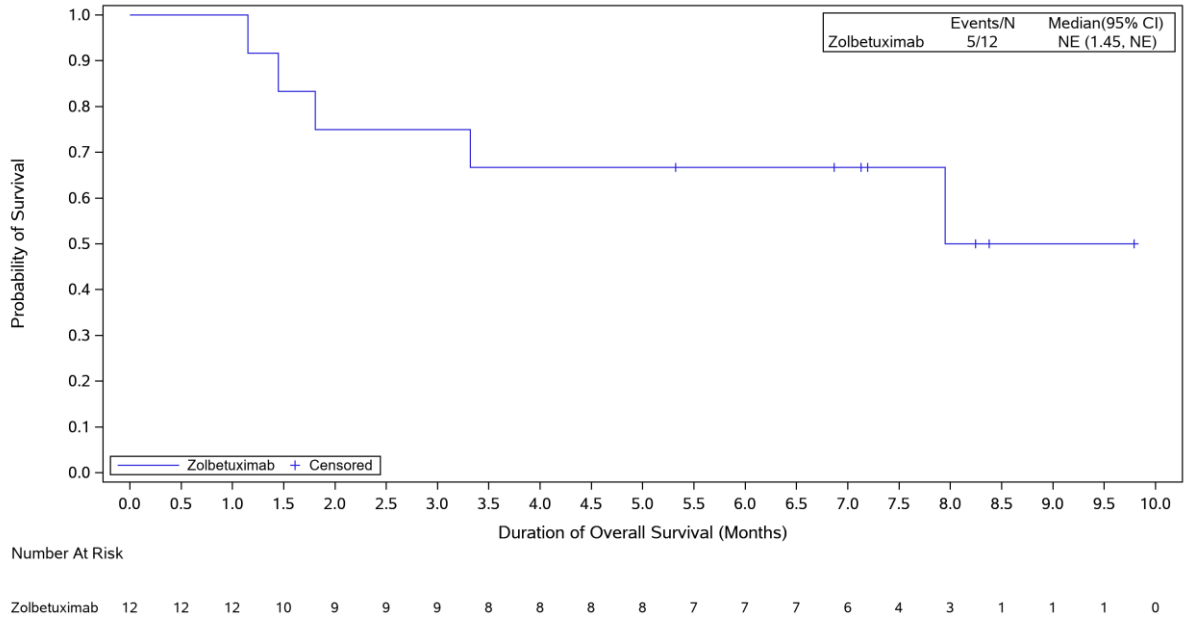
図 2.7.6.4- 3　　治験担当医師の評価による無増悪生存期間（Kaplan-Meier 法）（SAF）



CI: confidence interval.

Source: CL-0105 (5.3.3.2-4) End-of-Text Figure 9.3.1

図 2.7.6.4- 4　　全生存期間（Kaplan-Meier 法）（SAF）



CI: confidence interval.
Source: CL-0105 (5.3.3.2-4) End-of-Text Figure 9.3.2

2.7.6.4.5　薬物動態・薬力学

Cycle 1 及び 3 におけるゾルベツキシマブの薬物動態を評価した。Cycle 1 におけるゾルベツキシマブ単剤投与後，12 例が PKAS に含まれた。AUC_{tau} 及び C_{max} の平均値はそれぞれ 2280 day•μg/mL，372 μg/mL であった。Cycle 3 でのゾルベツキシマブ投与後，測定可能であった 2 例における AUC_{tau} 及び C_{max} の平均値はそれぞれ 4700 day•μg/mL，422 μg/mL であった。Rac（AUC）及び Rac（C_{max}）の平均値はそれぞれ 1.71 及び 1.17 であった（表 2.7.6.4- 5）。

ゾルベツキシマブの投与を受けた 12 例のうち，4 例はベースラインでのみ（cycle 1 day 1 の治験薬投与前），ADA を測定した。その他の 8 例はゾルベツキシマブの投与を少なくとも 1 回受けた後，2 回以上 ADA を測定した。ゾルベツキシマブの投与後，ADA 陽性と確定した患者はいなかった。1 例のみ，cycle 2 day 1 における投与前 ADA スクリーニング検査で陽性と判定されたが，ADA 確定検査では陰性であった（Appendix 10.2.5.6）。

表 2.7.6.4- 5　Cycle 1 及び 3 におけるゾルベツキシマブ血清中薬物動態パラメータの要約（PKAS）

Parameter Statistic	Cycle 1	Cycle 3
C_{max} (µg/mL)		
n	12	2
Mean (SD)	372 (61.1)	422 (NA)
%CV	16.4	NA
Median	369	422
Min – Max	281 – 485	359 – 484
GM	367	NA
Geo %CV	16.7	NA
AUC_{tau} (day•µg/mL)		
n	7	2
Mean (SD)	2280 (559)	4700 (NA)
%CV	24.5	NA
Median	2280	4700
Min - Max	1670 – 3200	3890 – 5510
GM	2220	NA
Geo %CV	24.3	NA
$t_{1/2}$ (day)		
n	11	-
Mean (SD)	7.87 (5.17)	-
%CV	65.7	-
Median	5.81	-
Min - Max	2.76 – 19.6	-
GM	6.67	-
Geo %CV	64.2	-
Rac(AUC)		
n	-	2
Mean (SD)	-	1.71 (NA)
%CV	-	NA
Median	-	1.71
Min - Max	-	1.70 – 1.72
GM	-	NA
Geo %CV	-	NA
Rac(C_{max})		
n	-	2
Mean (SD)	-	1.17 (NA)
%CV	-	NA
Median	-	1.17
Min - Max	-	1.08 – 1.27
GM	-	NA
Geo %CV	-	NA
t_{max} (day)		
n	12	2
Median	0.220	0.742
Min - Max	0.142 – 0.347	0.347 – 1.14

CV: coefficient of variation; GEO: geometric; GM: geometric mean; NA: not applicable.

AUC_{tau} is the AUC_{21} shown in Table 9.4.2.

Data for C_{max}, AUC_{tau}, $t_{1/2}$, Rac(AUC), Rac(C_{max}) and t_{max} are shown; additional pharmacokinetic parameters can be found in Table 9.4.2.

Source: CL-0105 (5.3.3.2-4) End-of-Text Table 9.4.2

2.7.6.4.6 安全性

1. 有害事象の概要

有害事象は，12 例全ての患者にみられ，このうち 10 例（83.3%）に副作用がみられた。重篤な有害事象及び副作用がそれぞれ 2 例（16.7%）及び 1 例（8.3%）にみられた。治験薬の投与中止に至った有害事象及び副作用はなかった。死亡に至った有害事象が 1 例（8.3%）にみられ，副作用と判断された事象はなかった。Grade 3 以上の有害事象及び副作用は，それぞれ 3 例（25.0%）及び 1 例（8.3%）にみられた。投与中断に至った有害事象及び副作用は，それぞれ 5 例（41.7%）及び 4 例（33.3%）にみられた。

治験薬投与開始後の死亡は 5 例（41.7%）であった（表 2.7.6.4- 6）。

表 2.7.6.4- 6　　有害事象の概要（SAF）

Adverse Event Category	**Total (N=12) n (%)**
TEAE	12 (100.0%)
Drug-related† TEAE	10 (83.3%)
Serious TEAE‡	2 (16.7%)
Drug-related Serious TEAE‡	1 (8.3%)
TEAE Leading to Permanent Discontinuation of Study Drug	0
Drug-Related† TEAE Leading to Permanent Discontinuation of Study Drug	0
TEAE Leading to Death	1 (8.3%)
Drug-Related† TEAE Leading to Death	0
Maximum CTCAE Grade	
1	5 (41.7%)
2	4 (33.3%)
3	2 (16.7%)
4	0
5	1 (8.3%)
Drug-Related† Maximum CTCAE Grade	
1	5 (41.7%)
2	4 (33.3%)
3	1 (8.3%)
4	0
5	0
TEAE Leading to Dose Adjustment of Study Drug	0
Drug-Related† TEAE Leading to Dose Adjustment of Study Drug	0
TEAE Leading to Dose Interruption of Study Drug	5 (41.7%)
Drug-Related† TEAE Leading to Dose Interruption of Study Drug	4 (33.3%)
Death§	5 (41.7%)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Event; TEAE: treatment-emergent adverse event.

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

‡ Includes SAEs upgraded by the sponsor based on review of the sponsor's list of Always Serious terms, if any upgrade was done.

§ All reported deaths were after the first dose of study drug.
Source: CL-0105 (5.3.3.2-4) End-of-Text Table 9.6.1.1

2. 有害事象及び副作用

よくみられた（10%以上の患者）有害事象は，嘔吐（10 例，83.3%），悪心（9 例，75.0%），低アルブミン血症（5 例，41.7%），腹痛（4 例，33.3%），食欲減退（3 例，25.0%），貧血，便秘，末梢性浮腫，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（各 2 例，16.7%）であった（表 2.7.6.4- 7）。よくみられた（10%以上の患者）副作用は，嘔吐（10 例，83.3%），悪心（8 例，66.7%），低アルブミン血症，食欲減退（各 3 例，25.0%）及び ALT 増加（2 例，16.7%）であった（表 2.7.6.4- 8）。

表 2.7.6.4- 7　　有害事象一覧（MedDRA v23.0）（SAF）

System Organ Class Preferred Term	**Total (N=12)** **n (%)**
全ての有害事象	12 (100.0%)
血液およびリンパ系障害	3 (25.0%)
貧血	2 (16.7%)
白血球減少症	1 (8.3%)
好中球減少症	1 (8.3%)
内分泌障害	1 (8.3%)
甲状腺機能低下症	1 (8.3%)
胃腸障害	11 (91.7%)
嘔吐	10 (83.3%)
悪心	9 (75.0%)
腹痛	4 (33.3%)
便秘	2 (16.7%)
腹部膨満	1 (8.3%)
吐血	1 (8.3%)
腸閉塞	1 (8.3%)
口腔内潰瘍形成	1 (8.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (25.0%)
末梢性浮腫	2 (16.7%)
胸痛	1 (8.3%)
疲労	1 (8.3%)
発熱	1 (8.3%)
感染症および寄生虫症	1 (8.3%)
上咽頭炎	1 (8.3%)
臨床検査	4 (33.3%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (16.7%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (16.7%)
抱合ビリルビン増加	1 (8.3%)

System Organ Class Preferred Term	**Total (N=12)** **n (%)**
血中ビリルビン増加	1 (8.3%)
血中非抱合ビリルビン増加	1 (8.3%)
血中クレアチニン増加	1 (8.3%)
体重減少	1 (8.3%)
代謝および栄養障害	8 (66.7%)
低アルブミン血症	5 (41.7%)
食欲減退	3 (25.0%)
高カリウム血症	1 (8.3%)
神経系障害	1 (8.3%)
浮動性めまい	1 (8.3%)
精神障害	1 (8.3%)
不眠症	1 (8.3%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (16.7%)
湿性咳嗽	1 (8.3%)
咽喉刺激感	1 (8.3%)
皮膚および皮下組織障害	2 (16.7%)
そう痒症	1 (8.3%)
発疹	1 (8.3%)
血管障害	1 (8.3%)
高血圧	1 (8.3%)

Source: CL-0105 (5.3.3.2-4) End-of-Text Table 9.6.1.2

表 2.7.6.4- 8　　副作用一覧（MedDRA v23.0）（SAF）

System Organ Class Preferred Term	**Total (N=12)** **n (%)**
全てのゾルベツキシマブの副作用	10 (83.3%)
血液およびリンパ系障害	1 (8.3%)
好中球減少症	1 (8.3%)
胃腸障害	10 (83.3%)
嘔吐	10 (83.3%)
悪心	8 (66.7%)
腹痛	1 (8.3%)
吐血	1 (8.3%)
口腔内潰瘍形成	1 (8.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (16.7%)
胸痛	1 (8.3%)
末梢性浮腫	1 (8.3%)
発熱	1 (8.3%)
感染症および寄生虫症	1 (8.3%)
上咽頭炎	1 (8.3%)
臨床検査	2 (16.7%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (16.7%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (8.3%)
体重減少	1 (8.3%)
代謝および栄養障害	6 (50.0%)
低アルブミン血症	3 (25.0%)
食欲減退	3 (25.0%)
神経系障害	1 (8.3%)
浮動性めまい	1 (8.3%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (8.3%)
咽喉刺激感	1 (8.3%)

Source: CL-0105 (5.3.3.2-4) End-of-Text Table 9.6.1.3

3.　死亡及び重篤な有害事象

死亡に至った有害事象（腸閉塞）は 1 例（8.3%）にみられた。死亡に至った有害事象で副作用と判断された事象はなかった（表 2.7.6.4- 6）。

重篤な有害事象は 2 例（16.7%）にみられた（表 2.7.6.4- 9）。このうち，1 例（8.3%）の嘔吐が重篤な副作用とみられた（CL-0105 総括報告書 End-of-Text Table 9.6.1.7）。

なお，本試験では投与開始後の死亡が 5 例にみられた（表 2.7.6.4- 6）。このうち，1 例はゾルベツキシマブの最終投与から 30 日以内に，死亡に至った有害事象がみられた患者であった（CL-0105 総括報告書 End-of-Text Table 9.6.1.11）。3 例はゾルベツキシマブの最終投与から 30～90 日以内に病勢進行又は不特定の理由により死亡し，1 例はゾルベツキシマブの最終投与から 90 日以降に死亡した（CL-0105 総括報告書 End-of-Text Table 9.6.1.25.2 及び Appendix 10.2.1.6）。死亡に

至った有害事象及び重篤な有害事象の詳細を［CL-0105 総括報告書 Attachment 1: Participant Narratives］に示す。

表 2.7.6.4- 9　　重篤な有害事象一覧（MedDRA v23.0）（SAF）

System Organ Class Preferred Term	**Total (N=12)** **n (%)**	**Number of Events**
全ての重篤な有害事象	2 (16.7%)	3
胃腸障害	2 (16.7%)	3
腹痛	1 (8.3%)	1
腸閉塞	1 (8.3%)	1
嘔吐	1 (8.3%)	1

Source: CL-0105 (5.3.3.2-4) End-of-Text Table 9.6.1.6

4.　投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象及び副作用はなかった（表 2.7.6.4- 6）。

治験薬の投与中断に至った有害事象及び副作用は，それぞれ 5 例（41.7%）及び 4 例（33.3%）にみられた（表 2.7.6.4- 6）。治験薬の投与中断に至った有害事象は，嘔吐（3 例，25.0%），腹痛，悪心，胸痛及び上咽頭炎（各 1 例，8.3%）であった（表 2.7.6.4- 10）。このうち，副作用は嘔吐（3 例，25.0%），腹痛，悪心及び上咽頭炎（各 1 例，8.3%）であった（CL-0105 総括報告書 End-of-Text Table 9.6.1.16）。

表 2.7.6.4- 10　　投与中断に至った有害事象一覧（MedDRA v23.0）（SAF）

System Organ Class Preferred Term	**Total (N=12)** **n (%)**
全てのゾルベツキシマブの投与中断に至った有害事象	5 (41.7%)
胃腸障害	4 (33.3%)
嘔吐	3 (25.0%)
腹痛	1 (8.3%)
悪心	1 (8.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (8.3%)
胸痛	1 (8.3%)
感染症および寄生虫症	1 (8.3%)
上咽頭炎	1 (8.3%)

Source: CL-0105 (5.3.3.2-4) End-of-Text Table 9.6.1.15

5.　臨床検査値

血液学的検査及び血液生化学検査において，治験担当医師により有害事象と判断されたベースライン後の臨床的に重要な異常変動がいくつか認められたが，臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査，凝固検査及び尿検査）のベースラインからの平均変化量について，特筆すべき傾向

は認められなかった（CL-0105 総括報告書 End-of-Text Tables 9.6.1.2, 9.6.2.1.1.1, 9.6.2.1.1.2, 9.6.2.1.1.3, 9.6.2.1.1.4, 9.6.2.1.2, 9.6.2.2.1, 9.6.2.2.2, 9.6.2.2.3）。

治験実施計画書に定めた重度な肝機能異常値の基準に該当する数値が 1 例に認められた（表 2.7.6.4- 11）。ALT，AST 及び総ビリルビンの上昇に加え，トランスアミナーゼの上昇と同時にアルカリホスファターゼ（ALP）の上昇（4.35 x ULN）が認められた。治験担当医師及び治験依頼者は，総ビリルビン上昇の事象は重篤ではないと判断し，ゾルベツキシマブとの関連性は否定された。ALT 上昇及び AST 上昇の事象について，治験担当医師は重篤な事象ではないと判断したが，ゾルベツキシマブとの関連性を否定しなかった。しかし，治験依頼者は ALP の変動の傾向及びコンピュータ断層撮影において悪性病変が認められた結果から，他に合理的な説明が可能であると判断し，ゾルベツキシマブとの関連性を否定した。また，検査値の全体像から，当該患者は閉塞性（胆汁うっ滞性）疾患の可能性があり，それが酵素値の上昇に関与している可能性があった。よって，ALP の上昇は胆汁うっ滞を示唆する可能性があるため，この事象は Hy’s Law の基準には当てはまらないと結論づけられた。肝機能に関する精密検査を必要とした患者はいなかった（CL-0105 総括報告書 Appendix 10.2.8.1.6.1）。

表 2.7.6.4- 11　臨床的に重要な可能性のある肝機能検査値異常（SAF）

Parameter† Criteria	**Overall (N=12)**
ALT	
>3 x ULN	1/10 (10.0%)
>5 x ULN	0/10 (0.0%)
>8 x ULN	0/10 (0.0%)
>10 x ULN	0/10 (0.0%)
>20 x ULN	0/10 (0.0%)
AST	
>3 x ULN	0/10 (0.0%)
>5 x ULN	0/10 (0.0%)
>8 x ULN	0/10 (0.0%)
>10 x ULN	0/10 (0.0%)
>20 x ULN	0/10 (0.0%)
ALT or AST	
>3 x ULN	1/10 (10.0%)
>5 x ULN	0/10 (0.0%)
>8 x ULN	0/10 (0.0%)
Total Bilirubin	
>2 x ULN	1/10 (10.0%)
ALP	
>1.5 x ULN	4/10 (40.0%)
ALT and/or AST AND Total Bilirubin †	
(ALT and/or AST >3 x ULN) AND Total Bilirubin >2x ULN	1/10 (10.0%)
ALT and/or AST AND Total Bilirubin AND ALP †	
(ALT and/or AST >3 x ULN) AND Total Bilirubin >2 x ULN and ALP <2 x ULN	0/10 (0.0%)

ALP: alkaline phosphatase; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; ULN: upper limit of normal range.

Maximum value on treatment was presented for each liver enzyme and total bilirubin.

The denominator was the number of participants who had at least 1 non-missing value during treatment.

† Combination of values measured within same day or within 1 day apart.

Source: CL-0105 (5.3.3.2-4) End-of-Text Table 9.6.2.3

6. バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

バイタルサイン，心電図及び ECOG PS のベースラインからの経時的変化の平均値について，特筆すべき傾向は認められなかった（CL-0105 総括報告書 End-of-Text Tables 9.6.3.1, 9.6.4.1, 9.6.5）。

2.7.6.4.7　結論

- ゾルベツキシマブの cycle 1 及び 3 の薬物動態を評価した。Cycle 1 のゾルベツキシマブ単剤投与後，PKAS 12 例の AUC_{tau} 及び C_{max} の平均値は，それぞれ 2280 day•μg/mL，372 μg/mL

であった。Cycle 3 のゾルベツキシマブ投与後，測定可能な 2 例の患者における AUC_{tau} 及び C_{max} の平均値は，それぞれ 4700 day•μg/mL，422 μg/mL であった。また，Rac（AUC）及び Rac（C_{max}）の平均値は，それぞれ 1.71 及び 1.17 であった。

- 腫瘍に CLDN18.2 の発現が認められる，局所進行性切除不能又は転移性胃腺癌の中国人患者において，ゾルベツキシマブは安全で良好な忍容性を示した。全体として，ゾルベツキシマブの安全性はゾルベツキシマブの既知の安全性プロファイルと同様であった。

2.7.6.5　国際共同第 3 相試験（SPOTLIGHT）［CL-0301］：添付資料番号 5.3.5.1-1

2.7.6.5.1　試験方法

試験の標題：A Phase 3, Global, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Efficacy Study of Zolbetuximab (IMAB362) Plus mFOLFOX6 Compared with Placebo Plus mFOLFOX6 as First-line Treatment of Subjects with Claudin (CLDN) 18.2-Positive, HER2-Negative, Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma

治験実施施設：232 施設（オーストラリア，ベルギー，ブラジル，カナダ，チリ，中国，コロンビア，フランス，ドイツ，イスラエル，イタリア，日本，韓国，メキシコ，ペルー，ポーランド，スペイン，台湾，英国及び米国）

公表文献：Shitara K, Lordick F, Bang YJ, Enzinger P, Ilson D, Shah MA, et al. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastrooesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet. 2023;S0140-6736(23)00620-7. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00620-7.

試験期間

試験開始日（最初のスクリーニング日）：2018 年 6 月 21 日

試験終了日（最終の評価日）：実施中（データカットオフ：2022 年 9 月 9 日時点までの主要解析結果を示す）

開発のフェーズ：第 3 相

目的

主要目的：

クローディン（CLDN）18.2 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胃腺癌又は食道胃接合部（GEJ）腺癌患者を対象として，無増悪生存期間（PFS）により，1 次治療としてのゾルベツキシマブ（遺伝子組換え）＋mFOLFOX6（フルオロウラシル［5-FU］，ホリナートカルシウム水和物［又はレボホリナートカルシウム水和物］及びオキサリプラチンの併用レジメン）及びプラセボ ＋mFOLFOX6 の有効性を比較する。

副次目的：

- 重要な副次目的として，全生存期間（OS）により有効性を評価する。
- 欧州癌研究治療機関（EORTC）により測定した身体機能（PF），腹部痛及び不快感に関する胃癌・食道癌特異的 QOL 調査票 25（OG25-Pain）及び全般的健康状態／生活の質（GHS/QoL）スコアを重要な副次評価項目として評価する。
- 客観的奏効率（ORR）により有効性を評価する。
- 奏効期間（DOR）により有効性を評価する。
- ゾルベツキシマブの安全性及び忍容性を評価する。

- EORTC Quality of Life Questionnaire - Core 30（QLQ-C30），Quality of Life Questionnaire - Oesophago-Gastric Module 25（QLQ-OG25），全般疼痛（GP）及び EuroQOL Five Dimensions Questionnaire 5L（EQ-5D-5L）質問票から得られた追加のパラメータを用いてその他の健康関連の QOL（HRQoL）を更に評価する。
- ゾルベツキシマブの薬物動態を評価する。
- ゾルベツキシマブの免疫原性プロファイルを評価する。

探索的目的：

- 無増悪期間（TTP）により有効性を評価する。
- 抗がん剤による 2 次治療後の PFS（PFS2）を評価する。
- 病勢コントロール率（DCR）を評価する。
- ゾルベツキシマブ及び mFOLFOX6 の治療効果と関連する可能性のあるゲノム及び／又はその他のバイオマーカーを検討する。
- 医療資源の利用（HRU）について評価する。

試験方法

当該国際多施設共同二重盲検ランダム化（割り付け比率 1:1）第 3 相試験では，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て，1 次治療としてのゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群及びプラセボ ＋mFOLFOX6 群の有効性を比較した。

約 550 例の患者を 1:1 の比で 2 つの投与群にランダム化することを計画していたが，実際には 565 例の患者がランダム化された。ランダム化の層別因子として，以下の因子を用いた。

- 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）

本試験はスクリーニング期間，治験薬投与期間，安全性追跡調査期間，PFS 評価のための治療後追跡調査期間，PFS2 評価のための長期追跡調査期間，OS 評価のための生存状況の追跡調査期間から構成された（図 2.7.6.5- 1）。

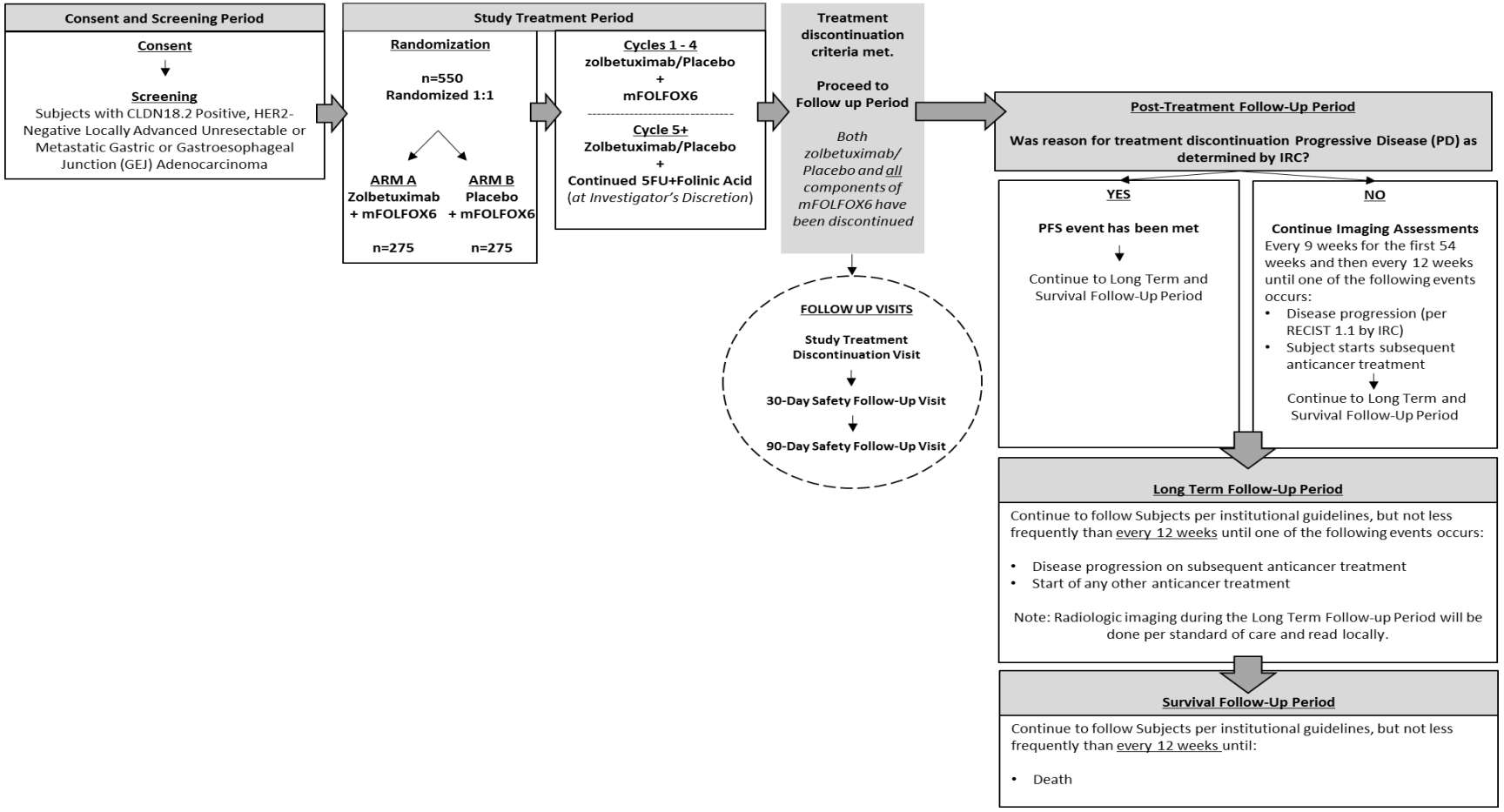
患者は，cycle 1 day 1 から始まる各サイクル（各サイクルは約 42 日間）の day 1 及び 22 に，治験薬投与中止基準に合致するまで，ゾルベツキシマブ又はプラセボの投与を受けた。また，患者は 4 サイクル以上にわたって最大 12 回の mFOLFOX6（又は mFOLFOX6 療法の内のいずれかの薬剤が毒性のために中止となった場合は，mFOLFOX6 の残りの薬剤）の投与を受け，各サイクルの day 1，15 及び 29 に mFOLFOX6 が投与された。オキサリプラチンの投与は最大 12 回まで許可された。12 回の mFOLFOX6 の投与終了後は，5-FU＋ ホリナート投与を，治験担当医師の判断により各サイクルの day 1，15 及び 29 に，患者が治験薬投与中止基準に合致するまで継続することができた。

画像評価を，スクリーニング時，cycle 1 day 1 後の 54 週間は 9 週間（± 7 日）ごと，それ以降は 12 週間（± 7 日）ごとに，独立評価委員会（IRC）が固形がんの治療効果判定のための新ガイ

ドライン（RECIST）v1.1 に基づき画像上の病勢進行と判断するまで，又は他の全身抗癌剤療法を開始するまでの，いずれか早い方まで行った。

独立データモニタリング委員会（IDMC）を設置し，非盲検下にて，事前に作成した IDMC 手順書に従い，治験薬投与のベネフィット・リスクをモニタリングした。IDMC の初回会合は，40 例目の登録患者が cycle 1 を完了又は中止した約 6 週間後とした。それ以降は，IDMC の判断で会合を定期的に開催した。独立データ解析センターが，PFS の最終解析と同時点で OS の中間解析を行った。この解析は，プラセボと mFOLFOX6 の併用時よりもゾルベツキシマブと mFOLFOX6 の併用時において極めて良好な結果が得られた場合に，予定よりも早く試験を中止すべきか否かについて IDMC が勧告を行う際に使用することとした。ただし，ゾルベツキシマブ又はプラセボと mFOLFOX6 の併用により持続的に臨床効果が得られていると治験担当医師が判断した患者については，治験薬の投与継続を許可することとした。

図 2.7.6.5- 1　　試験フローチャート



5FU: 5-fluorouracil; CLDN18.2: claudin-18 splice variant 2; HER2: human epidermal growth factor receptor 2; IRC: independent review committee; mFOLFOX6: modified 5-fluorouracil, leucovorin (or folinic acid), and oxaliplatin; PFS: progression-free survival; RECIST v1.1: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1.

Source: CL-0301 (5.3.5.1-1) Protocol Flow Chart

被験者数（計画時，登録時及び解析時）

計画時：550 例，登録時：565 例，解析時：565 例

被験者数設定の根拠

550 例を 1:1 の比でゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群（arm A）とプラセボ ＋mFOLFOX6 群（arm B）にランダム化し，PFS のハザード比（HR）を 0.67（中央値は arm A で 9 カ月，arm B で 6 カ月と仮定），PFS イベント 300 件が生じた時点で中間解析を実施することとすると，93.4%の検出力が得られる（片側有意水準は 0.025）。同様に，OS の HR を 0.75（中央値は arm A で 14.7 カ月，arm B で 11 カ月と仮定），OS イベント 396 件が生じた時点で最終解析を実施することとすると，81%の検出力が得られる（片側有意水準は 0.025）。

対象被験者・選択基準・除外基準

全身化学療法歴のない，局所進行性切除不能又は転移性胃腺癌又は GEJ 腺癌患者のうち，CLDN18.2 陽性，HER2 陰性の患者とした。

主な選択基準を以下に示す。

- 同意書署名時に，各地域での法令に従い成人とみなすことができた患者（例：米国では 18 歳以上）
- 以下に該当した患者：
    - 組織学的に胃腺癌又は GEJ 腺癌と確定診断されていた。
    - ランダム化前 28 日以内に画像検査で局所進行性切除不能又は転移性病変が認められていた。
    - ランダム化前 28 日以内に画像検査で評価可能（各治験実施医療機関での RECIST v1.1 に基づく測定可能及び／又は測定不能）な病変が認められていた。
- 中央検査機関による免疫組織化学検査で，75%以上の腫瘍細胞の細胞膜に中程度～強度の染色強度で CLDN18.2 の発現が認められた。
- 各治験実施医療機関又は中央検査機関による胃又は GEJ の腫瘍検体の検査により HER2 陰性が確認された，又は以前から既知であった。

主な除外基準を以下に示す。

- 局所進行性切除不能又は転移性胃腺癌又は GEJ 腺癌に対して全身化学療法歴のあった患者；ただし，ランダム化前 6 カ月以前に完了している術前又は術後化学療法，免疫療法又はその他の全身抗癌剤療法は許容した。抗腫瘍活性を有することが知られている漢方薬の投与は，ランダム化前 28 日より前であれば許容した。
- ランダム化前 14 日以内に，局所進行性切除不能又は転移性胃腺癌又は GEJ 腺癌に対して放射線療法歴があった，放射線治療の毒性から回復していなかった患者
- ゾルベツキシマブの既知の成分又はヒト化抗体やキメラ抗体等のモノクローナル抗体に対して重度のアレルギー反応又は不耐性の既往歴があった患者
- mFOLFOX6 療法のいずれかの薬剤に対して重度のアレルギー反応又は不耐性の既往歴があった患者

- ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ欠損症の既往歴があった患者
- 胃流出路の完全閉塞，又は持続する／反復性の嘔吐を伴う部分閉塞を有していた患者
- ランダム化前 14 日以内に，全身性副腎皮質ステロイド等の全身免疫抑制療法歴があった患者；ヒドロコルチゾンの生理的補充量若しくはその当量（ヒドロコルチゾン最大 30 mg/日又はプレドニゾン最大 10 mg/日）の投与，全身性副腎皮質ステロイドの 1 回のみの投与，又は画像検査で造影剤を使用する際の全身性副腎皮質ステロイドの前投薬は許容した。
- ランダム化前 3 カ月以内に全身免疫抑制療法を要した活動性自己免疫疾患の既往のあった患者
- 以下のいずれかに該当する重大な心血管疾患を有していた患者：
    - ランダム化前 6 カ月以内のうっ血性心不全（ニューヨーク心臓協会心機能分類 III 又は IV 度），心筋梗塞，不安定狭心症，冠動脈血管形成術，冠動脈ステント留置術，冠動脈バイパス移植術，脳血管発作又は高血圧クリーゼ
    - 臨床的に重大な心室性不整脈（すなわち，持続性心室頻拍，心室細動又はトルサード・ド・ポアント）の既往歴
    - QTc 間隔：男性> 450 msec，女性> 470 msec
    - 先天性 QT 延長症候群の既往歴又は家族歴
    - 抗不整脈薬を要する不整脈（ランダム化前 1 カ月より前にレートコントロール［心拍数調節］されていた心房細動は可とした）

治験薬

ゾルベツキシマブ

1 バイアルに 105 mg のゾルベツキシマブを含有する輸液用の凍結乾燥製剤

プラセボ

プラセボ調製液として，0.9%塩化ナトリウム注射液を用いた。

mFOLFOX6

- オキサリプラチン

1 バイアルに 50，100 又は 200 mg のオキサリプラチンを含有する注射用粉末又は溶液

- ホリナート

1 バイアルに 50，100，200 又は 350 mg のホリナートを含有する注射用粉末又は注射用溶液（日本ではレボホリナートを使用）

- 5-FU

1 バイアルに 50 mg/mL の 5-FU を含有する点滴静注用溶液

治験薬の用法・用量

1. ゾルベツキシマブ／プラセボ

ゾルベツキシマブは，注射用水 5.0 mL を加えて 20 mg/mL とした後，さらに 0.9%塩化ナトリウム注射液で希釈して 2 mg/mL とし，2 時間以上かけて点滴静注した。負荷用量 800 mg/m^2 を投与後，600 mg/m^2 を 3 週間ごとに，治験薬投与中止基準に合致するまで投与した。

プラセボは，0.9%塩化ナトリウム注射液を用いて調製し，2 時間以上かけて点滴静注した。3 週間ごとに，治験薬投与中止基準に合致するまで投与した。

毒性の管理のために，一時的に投与中断，又は投与速度を減速可能とした。

2. mFOLFOX6

mFOLFOX6（mFOLFOX6 療法の内のいずれかの薬剤が毒性のために中止となった場合は，mFOLFOX6 の残りの薬剤）は，2 週間ごとに最大 12 回（4 サイクル）投与した。12 回投与後は，5-FU + ホリナート投与を，治験担当医師の判断により，患者が治験薬投与中止基準に合致するまで継続することができた。

ゾルベツキシマブ／プラセボと mFOLFOX6 の双方を同日の来院日に投与する場合は，mFOLFOX6 療法（又はその一部の薬剤）の投与は，ゾルベツキシマブ／プラセボ投与後に行うこととした。

- オキサリプラチンは 5 mg/mL を含む溶液とし，又は入手可能な市販品（濃度 5 mg/mL）を使用し，85 mg/m^2 を 2 時間以上かけて，2 週間ごとに最大 4 サイクル（各サイクル 3 回投与），治験薬投与中止基準に合致するまで点滴静注した。
- ホリナートは 10 又は 20 mg/mL を含む溶液とし，400 mg/m^2（又はレボホリナート 200 mg/m^2）を 2 時間以上かけて，2 週間ごとに最大 4 サイクル（各サイクル 3 回投与），治験薬投与中止基準に合致するまで点滴静注した。治験担当医師の判断で，ホリナートは 4 サイクルを超えて継続することもできた。
- 5-FU は 50 mg/mL を含む溶液とし，400 mg/m^2 を 5～15 分かけてボーラス静脈内投与後，2400 mg/m^2 を，46～48 時間かけて，2 週間ごとに最大 4 サイクル（各サイクル 3 回投与），治験薬投与中止基準に合致するまで点滴静注した。治験担当医師の判断で，5-FU は 4 サイクルを超えて継続することもできた。

治験薬投与期間

ゾルベツキシマブ／プラセボ：IRC が病勢進行を確認するまで，治験薬の投与中止を要する毒性が発現するまで，他の抗癌剤による治療を開始するまで，又は他の投与中止基準に合致するまでのいずれか早い方まで

mFOLFOX6：最大 4 サイクル

評価項目

1. 有効性

主要評価項目：

- PFS

副次評価項目：

- OS
- EORTC QLQ-C30 及び QLQ-OG25 により測定した PF，OG25-Pain 及び GHS/QoL スコアを用いた，悪化が確認されるまでの期間（TTCD）
- ORR
- DOR

- EORTC QLQ-C30，QLQ-OG25，GP 及び EQ-5D-5L 質問票から得られた追加のパラメータを用いて評価する HRQoL

探索的評価項目：

- TTP
- PFS2
- DCR
- ゾルベツキシマブの治療効果と関連する可能性のあるゲノム及び／又は他の探索的バイオマーカー
- HRU

2. 薬物動態・薬力学

副次評価項目：

- ゾルベツキシマブの薬物動態及び C_{trough}
- 抗薬物抗体（ADA）陽性患者の頻度によって評価するゾルベツキシマブの免疫原性

3. 安全性

(1) 全般

副次評価項目：

- 有害事象，臨床検査結果，バイタルサイン，心電図及び Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）によって評価する安全性及び忍容性

(2) 有害事象の程度の判定基準

有害事象は，臨床検査値異常も含めて，米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）ガイドライン v4.03 を用いて Grade（重症度）を判定した。NCI-CTCAE ガイドライン v4.03 に規定されていない項目は，以下に示す基準に従って評価した。

Grade	**評価基準**
1：軽度	無症状又は軽度な症状，臨床的又は診断的観察に認められる所見。医療介入を要さない。
2：中等度	局所的又は非侵襲性であるが医療介入を要する。
3：重度	医学的に重要であるが，すぐに生命を脅かすものではない。入院又は入院期間の延長を要する。
4：生命を脅かす	生命を脅かす結果となり，緊急の医療介入を要する。
5：死亡	有害事象に起因する死亡。

(3) 治験薬との関連性の判定基準

治験薬と各有害事象との関連性は，「その事象は治験薬によって引き起こされたとする合理的な可能性があると思われますか？」という問いに対し，治験担当医師が「はい」又は「いいえ」で評価した。治験薬との関連性が否定できない有害事象を副作用と定義した。

統計手法

PFS については最終解析を 1 回，OS については中間解析及び最終解析を各 1 回計画した。OS の中間解析は，事前に規定した数の PFS イベント発現後の PFS の最終解析と同時点に実施し

た。OS の最終解析は，事前に規定した数の OS イベント発現後に実施する。OS の中間解析及び最終解析には，α 消費関数（Cytel East®）に基づいた O'Brien-Fleming の境界を用いることとした。OS の中間解析及び最終解析は，PFS の主要解析結果が有意であった場合にのみ実施することとした。治療効果の統計的検定は，全て片側有意水準 0.025 で実施した。OS の中間解析の時点では，82.32%の情報分数で片側有意水準 0.0135 を用いた。

1. 解析対象集団

- 最大の解析対象集団（FAS）：いずれかの投与群にランダム化された全ての患者を対象とした。ランダム化された投与群に従って患者の解析を行った。ベースライン特性の記述及び全ての有効性解析に FAS を用いた。
- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬のいずれか（ゾルベツキシマブ／プラセボ /mFOLFOX6）の投与を少なくとも 1 回受けた全ての患者を対象とした。全ての安全性解析に SAF を用いた。患者が実際に受けた治療に従って解析を行った。
- 薬物動態解析対象集団（PKAS）：少なくとも 1 回の薬物濃度データ（ゾルベツキシマブ）が利用可能な SAF の部分集団を対象とした。薬物動態担当者の判断により PKAS からさらに患者を除外する場合があるとした。薬物動態データの記述に PKAS を用いた。

2. 被験者背景及びその他の基準値

被験者背景（人口統計学的特性）及びその他のベースラインの特性を，投与群別及び全体で，FAS 及び SAF を用いて要約した。

3. 有効性

- 主要評価項目：有効性の主要評価項目である PFS 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）及び胃切除歴（あり対なし）の層別因子を使用した層別ログランク検定を用いて解析した。主要な解析に関する仮説検定は，片側有意水準を 0.025 として，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の PFS はプラセボ ＋mFOLFOX6 群より長くないという帰無仮説の検定をゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の PFS はプラセボ ＋mFOLFOX6 群より長いという対立仮説に対して行った。治療効果の推定には層別 Cox 回帰モデルを用い，HR と 95%信頼区間（CI）を算出した。有効性の主要評価項目における感度分析も行った。
- 副次評価項目：有効性の重要な副次評価項目とした OS は，PFS の解析と同じ層別因子による層別ログランク検定を用いて解析した。全体として第 1 種の過誤確率を 0.025 に維持するため，片側有意水準 0.025 とした主要解析における帰無仮説が棄却された場合にのみ OS に対する仮説検定を行った。

  副次評価項目とした ORR は，PFS 及び OS の解析と同じ層別因子による Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した。

  EORTC QLQ-C30，QLQ-OG25，GP 及び EQ-5D-5L 質問票を用いて収集した副次評価項目である HRQoL については，ベースラインからの経時的変化量の要約を用いて解析した。

- 探索的評価項目：TTP 及び PFS2 については，PFS と同様の方法で解析した。ただし，TTP 解析では，死亡はイベントとして計数せず，死亡時点で打ち切りとした。DCR は，ORR と同様の方法で解析した。HRU 変数は投与群ごとに要約した。バイオマーカーについては，CLDN18.2 の状態を様々な人口統計学的特性及び一部の主要診断名の変数ごとに要約した。
- 中間解析：ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 併用療法による OS の改善をプラセボ ＋mFOLFOX6 併用療法と比較し，評価するため，PFS の最終解析で事前に規定した PFS イベント数が集積した段階で正式な OS の中間解析を計画した。有効性の検討では，O’Brien-Fleming 型 α 消費関数を用いた群逐次デザインに基づいて，OS 解析における第 1 種の過誤確率を 0.025 に制御した（Cytel East）。

4. 薬物動態・薬力学

ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群における濃度について，記述統計を示した。ゾルベツキシマブの免疫原性については，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群における ADA 陽性患者の頻度を要約した。

5. 安全性

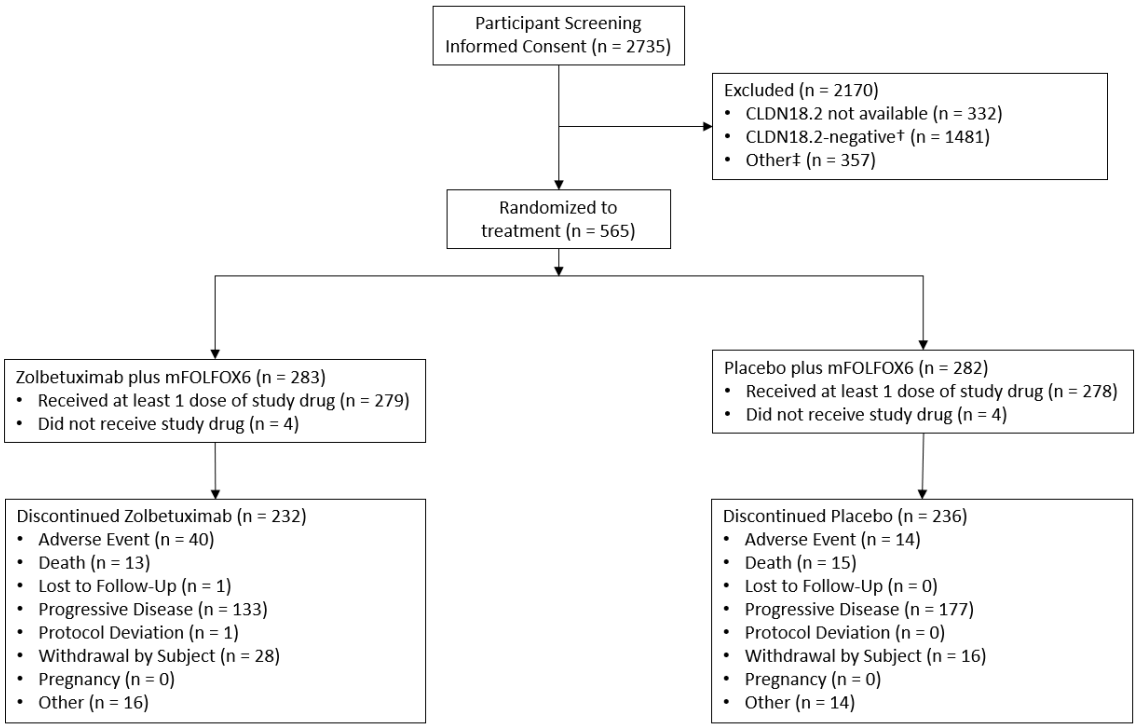
有害事象，臨床検査，バイタルサイン，心電図及び ECOG PS について，投与群ごとに記述統計を用いて要約した。特に記載のない限り，有害事象の要約は全て治療下で発現した事象についてのみ行った。有害事象は MedDRA v25.0 を用いて器官別大分類及び基本語により分類し，NCI-CTCAE ガイドライン v4.03 に従い Grade（重症度）を判定した。

2.7.6.5.2 試験対象

1. 被験者の内訳及び解析対象集団

本試験では，2735 例の患者が同意説明文書に署名し，2170 例が治験実施計画書の適格性基準に合致しなかったため，登録に至らなかった。2022 年 9 月 9 日のデータカットオフ時点で，565 例がランダム化された（図 2.7.6.5- 2 及び表 2.7.6.5- 1）。

図 2.7.6.5- 2　　患者フローチャート



CLDN18: claudin-18; CLDN18.2: claudin-18 isoform 2; HER2; human epidermal growth factor receptor 2; mFOLFOX6: modified 5-fluorouracil, leucovorin (or folinic acid), and oxaliplatin

† CLDN18.2-positive was defined as ≥ 75% of tumor cells demonstrating moderate to strong membranous CLDN18 staining, as determined by central immunohistochemistry using the investigational VENTANA CLDN18 (43-14A) RxDx Assay. CLDN18.2-negative was defined as participants with tumors that were not CLDN18.2-positive. CLDN18.2 not available was defined as participants for whom valid IHC results were not obtained.

‡ “Other” represents participants whose tumors were CLDN18.2-positive but failed screening for other reasons including withdrawal by participant, laboratory findings, HER2-expression status, and Eastern Cooperative Oncology Group performance-status score.

Sources: CL-0301 (5.3.5.1-1) End-of-Text Tables 9.1.1.1, 9.1.1.2, 9.1.1.5.2 and 9.1.4.1.1

表 2.7.6.5- 1　　解析対象集団（組み入れられた全ての患者）

Analysis Set	Arm A Zolbetuximab + mFOLFOX6 (n = 283) n (%)	Arm B Placebo + mFOLFOX6 (n = 282) n (%)	Overall (n = 565) n (%)
Randomized	283 (100.0)	282 (100.0)	565 (100.0)
Participants who took study drug	279 (98.6)	278 (98.6)	557 (98.6)
Participants who did not take study drug	4 (1.4)	4 (1.4)	8 (1.4)
Safety analysis set (SAF)†	279 (98.6)	278 (98.6)	557 (98.6)
Full analysis set (FAS)‡	283 (100.0)	282 (100.0)	565 (100.0)
Pharmacokinetics analysis set§	275 (97.2)	0	275 (48.7)

Data cutoff: 09 Sep 2022

mFOLFOX6: modified 5-fluorouracil, leucovorin (or folinic acid), and oxaliplatin.

† All participants who received at least 1 dose of any study drug (zolbetuximab or placebo/mFOLFOX6).

‡ All participants randomized to 1 of the treatment arms.

§ All participants from the safety analysis set for which at least 1 zolbetuximab concentration measurement was available.

Source: CL-0301 (5.3.5.1-1) End-of-Text Table 9.1.1.2

SAF では，データカットオフ時点で，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 232 例（83.2%）がゾルベツキシマブの投与を中止し，プラセボ ＋mFOLFOX6 群の 236 例（84.9%）がプラセボの投与を中止した。ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群におけるゾルベツキシマブ投与中止のよくみられた理由（10%以上）は，病勢進行（47.7%），有害事象（14.3%），患者による同意撤回（10.0%）であった。プラセボ ＋mFOLFOX6 群におけるプラセボ投与中止のよくみられた理由（10%以上）は，病勢進行（63.7%）であった。

ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の患者の 36.2%及びプラセボ ＋mFOLFOX6 群の患者の 47.8%に，画像上の病勢進行が認められた。ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の患者の 19.4%及びプラセボ ＋mFOLFOX6 群の患者の 26.6%に，臨床的な病勢進行が認められた（表 2.7.6.5- 2）。

表 2.7.6.5- 2　　治験薬投与終了-ゾルベツキシマブ又はプラセボ（SAF）

Parameter Category	Arm A Zolbetuximab + mFOLFOX6 (n = 279) n (%)	Arm B Placebo + mFOLFOX6 (n = 278) n (%)	Overall (n = 557) n (%)
Zolbetuximab or placebo Discontinuation			
No	47 (16.8)	42 (15.1)	89 (16.0)
Yes	232 (83.2)	236 (84.9)	468 (84.0)
Reason for Discontinuation†			
Adverse event	40 (14.3)	14 (5.0)	54 (9.7)
Death	13 (4.7)	15 (5.4)	28 (5.0)
Lost to follow-up	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Progressive disease	133 (47.7)	177 (63.7)	310 (55.7)
Protocol deviation	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Withdrawal by participant	28 (10.0)	16 (5.8)	44 (7.9)
Pregnancy	0	0	0
Other	16 (5.7)	14 (5.0)	30 (5.4)
If Progressive Disease or Death‡			
Radiographic progression	101 (36.2)	133 (47.8)	234 (42.0)
Clinical progression	54 (19.4)	74 (26.6)	128 (23.0)

Data cutoff: 09 Sep 2022

mFOLFOX6: modified 5-fluorouracil, leucovorin (or folinic acid), and oxaliplatin

† Primary study drug treatment discontinuation.

‡ Some participants had both radiographic and clinical progression.

Source: CL-0301 (5.3.5.1-1) End-of-Text Table 9.1.1.5.2

2.　人口統計学的特性及び他の基準値

全体として，患者の 62.1%は男性であり，年齢の中央値は 61.0 歳（範囲：20～86 歳）であった。患者の 64.1%は 65 歳以下であった。人種を報告した患者の大部分は白人（53.3%）又はアジア人（37.5%）であった。ほぼ全ての患者の ECOG PS が 1（56.7%）又は 0（43.1%）であった。患者の体格指数の平均値（標準偏差）は 23.33（4.37）kg/m^2 であり，約半数に喫煙歴があった（41.2%が過去に喫煙しており，9.1%が現在も喫煙中であった）。患者の体表面積の平均値（標準偏差）は 1.74（0.24）m^2 であった。人口統計学的特性及び他の基準値に，投与群間で差はなかった（表 2.7.6.5- 3）。

表 2.7.6.5- 3　　人口統計学的特性及びベースライン特性（FAS）

Parameter Category/Statistic	Arm A Zolbetuximab + mFOLFOX6 (n = 283)	Arm B Placebo + mFOLFOX6 (n = 282)	Overall (n = 565)
Sex, n (%)			
Male	176 (62.2)	175 (62.1)	351 (62.1)
Female	107 (37.8)	107 (37.9)	214 (37.9)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	36 (13.8)	37 (14.8)	73 (14.3)
Not Hispanic or Latino	225 (86.2)	213 (85.2)	438 (85.7)

Parameter Category/Statistic	Arm A Zolbetuximab + mFOLFOX6 (n = 283)	Arm B Placebo + mFOLFOX6 (n = 282)	Overall (n = 565)
Missing	22	32	54
Race, n (%)			
White	140 (53.6)	134 (53.0)	274 (53.3)
Black or African American	5 (1.9)	2 (0.8)	7 (1.4)
Asian	96 (36.8)	97 (38.3)	193 (37.5)
American Indian or Alaska Native	9 (3.4)	8 (3.2)	17 (3.3)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
Other	11 (4.2)	12 (4.7)	23 (4.5)
Missing	22	29	51
Age (Years)			
N	283	282	565
Mean (SD)	59.7 (11.7)	58.8 (13.0)	59.3 (12.4)
Median (min, max)	62.0 (27, 83)	60.0 (20, 86)	61.0 (20, 86)
Age Group 1 (Years), n (%)			
≤65	181 (64.0)	181 (64.2)	362 (64.1)
>65	102 (36.0)	101 (35.8)	203 (35.9)
Age Group 2 (Years), n (%)			
≤75	267 (94.3)	260 (92.2)	527 (93.3)
>75	16 (5.7)	22 (7.8)	38 (6.7)
ECOG Status at Baseline, n (%)			
0	125 (44.8)	115 (41.4)	240 (43.1)
1	153 (54.8)	163 (58.6)	316 (56.7)
2	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Missing	4	4	8
Weight (kg)			
N	279	278	557
Mean (SD)	64.66 (14.47)	65.43 (16.39)	65.04 (15.45)
Median (min, max)	63.00 (38.0, 110.6)	64.80 (28.5, 128.3)	63.00 (28.5, 128.3)
Height (cm)			
N	279	277	556
Mean (SD)	167.17 (9.25)	166.87 (10.33)	167.02 (9.79)
Median (min, max)	168.00 (145.0, 188.0)	167.50 (143.0, 196.0)	168.00 (143.0, 196.0)
BMI (kg/m^2)			
N	279	277	556
Mean (SD)	23.19 (4.19)	23.47 (4.55)	23.33 (4.37)
Median (min, max)	22.98 (15.6, 41.8)	23.18 (13.4, 43.1)	22.99 (13.4, 43.1)
BSA (m^2)			
N	279	277	556
Mean (SD)	1.73 (0.23)	1.74 (0.25)	1.74 (0.24)
Median (min, max)	1.73 (1.2, 2.4)	1.73 (1.1, 2.5)	1.73 (1.1, 2.5)
Tobacco History, n (%)			
Never	142 (50.5)	137 (48.9)	279 (49.7)
Current	26 (9.3)	25 (8.9)	51 (9.1)
Former	113 (40.2)	118 (42.1)	231 (41.2)
Missing	2	2	4

Data cutoff: 09 Sep 2022

BMI: body mass index; BSA: body surface area; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; mFOLFOX6: modified 5-fluorouracil, leucovorin (or folinic acid), and oxaliplatin; Max: maximum; Min: minimum.

Source: CL-0301 (5.3.5.1-1) End-of-Text Table 9.1.2.1.1

2.7.6.5.3 治験薬の曝露

SAF のゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群において，ゾルベツキシマブの投与期間の平均値は 260.6 日であった。患者の大部分の累積ゾルベツキシマブ曝露期間は 6 週間超（239 例［85.7%］）及び 12 週間超（206 例［73.8%］）であった。SAF の全ての患者が mFOLFOX6 の投与を受けた。化学療法への曝露はゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群及びプラセボ ＋mFOLFOX6 群で同程度であった。SAF において，mFOLFOX6 の投与期間の平均値は両群で同程度であった（CL-0301 総括報告書 End-of-Text Tables 9.2.1.3, 9.2.1.4.1, 9.2.1.4.2, 9.2.1.5, 9.2.1.6）。

2.7.6.5.4 有効性

主要評価項目

- PFS

  主要有効性評価項目である PFS は，ランダム化した日から画像上で病勢進行（RECIST v1.1 により IRC が判定）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。CLDN18.2 陽性，HER2 陰性，局所進行性切除不能又は転移性胃腺癌及び GEJ 腺癌を有する患者における，1 次治療としてのゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群では，プラセボ ＋mFOLFOX6 群と比較し，病勢進行又は死亡リスクを統計的に有意に減少（25%）させた（HR = 0.751；95% CI：0.598，0.942；P=0.0066）。IRC が評価した PFS の中央値（95% CI）はゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群で 10.61（8.90，12.48）カ月，プラセボ ＋mFOLFOX6 群で 8.67（8.21，10.28）カ月であった（表 2.7.6.5- 4）。推定 HR で測定したプラセボ ＋mFOLFOX6 群に対するゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の PFS に対する治療効果は，事前に規定したサブグループのほとんどで一貫して良好であった（CL-0301 総括報告書 End-of-Text Table 9.3.1.4）。

表 2.7.6.5- 4　　独立評価委員会（IRC）の評価による無増悪生存期間（PFS）の要約（FAS）

Parameter	Arm A Zolbetuximab + mFOLFOX6 (n = 283)	Arm B Placebo + mFOLFOX6 (n = 282)
PFS Events, n (%)	146 (51.6)	167 (59.2)
Radiographical progression	87 (30.7)	98 (34.8)
Death without documented progression	59 (20.8)	69 (24.5)
Censored, n (%)	137 (48.4)	115 (40.8)
Duration of PFS, Months†		
Median (95% CI)	10.61 (8.90, 12.48)	8.67 (8.21, 10.28)
1st quartile (95% CI)	6.24 (4.76, 7.20)	5.03 (4.34, 6.21)
3rd quartile (95% CI)	23.26 (17.84, NE)	16.13 (13.70, 20.01)
Range ‡	0.03+, 40.15+	0.03+, 31.90+
Stratified Analysis§		
1-sided P value¶	0.0066	
Hazard ratio (95% CI)††	0.751 (0.598, 0.942)	
Median Follow-up Time (months)‡‡	12.94 (11.63, 15.28)	12.65 (10.71, 15.24)
Stratified Analysis #2§§		
1-sided P value¶	0.0054	
Hazard Ratio (95% CI)††	0.745 (0.594, 0.935)	
PFS Rate, % (95% CI)¶¶		
At 6 months	78.05 (72.43, 82.67)	71.95 (66.03, 77.03)
At 12 months	48.86 (41.92, 55.43)	35.04 (28.45, 41.69)
At 18 months	30.93 (23.83, 38.28)	20.82 (14.48, 27.96)
At 24 months	24.41 (17.36, 32.13)	14.87 (8.78, 22.47)
At 30 months	24.41 (17.36, 32.13)	13.01 (7.07, 20.82)

Data cutoff: 09 Sep 2022

PFS was defined as the time from the date of randomization until the date of radiological disease progression (per RECIST 1.1) or death from any cause, whichever occurred first. For details on PFS derivation, please see the SAP.

CI: confidence interval; mFOLFOX6: modified 5-fluorouracil, leucovorin (or folinic acid), and oxaliplatin; PFS: progression-free survival; RECIST v1.1: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, version 1.1; SAP: statistical analysis plan.

† Based on Kaplan-Meier estimate.

‡ + indicates censoring.

§ Stratification factors were region, number of organs with metastatic sites, and prior gastrectomy from IRT.

¶ Based on 1-sided log-rank test.

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

‡‡ Based on reverse Kaplan-Meier estimate.

§§ Stratification factors were region, number of organs with metastatic sites, and prior gastrectomy from electronic case report form.

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

Source: CL-0301 (5.3.5.1-1) End-of-Text Table 9.3.1.1

副次評価項目

- OS
  データカットオフ時点で，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群の 149 例（52.7%）及びプラセボ ＋mFOLFOX6 群の 177 例（62.8%）が死亡した。12 カ月時点における全生存割合はゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群及びプラセボ ＋mFOLFOX6 群でそれぞれ 67.69%及び 59.97%であった。OS 中間解析では，プラセボ ＋ mFOLFOX6 群と比較し，ゾルベツキシマブ ＋ mFOLFOX6 群では，死亡リスクを統計的に有意に減少（25%）させた（片側有意水準 0.0135）（HR = 0.750；95% CI：0.601，0.936；P=0.0053）（表 2.7.6.5- 5）。
- TTCD
  有効性の重要な副次評価項目である TTCD の中央値は，2 群間で同程度であった。ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群では，PF 及び GHS/QoL により算出した TTCD の中央値（95% CI）は，それぞれ 10.71（6.01，推定不能）カ月及び 15.44（6.90，22.83）カ月であり，OG25-Pain では算出できなかった。プラセボ ＋ mFOLFOX6 群では，PF 及び GHS/QoL により算出した TTCD の中央値（95% CI）は，それぞれ 12.32（9.26，推定不能）カ月及び 11.83（8.74，15.08）カ月であり，OG25-Pain では算出できなかった。（表 2.7.6.5- 6）。
- ORR
  ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群において，19 例（6.7%）が完全奏効（CR）を，116 例（41.0%）が部分奏効（PR）を示した。測定可能病変を有する患者では，IRC が判定した ORR（95% CI）は 60.7%（53.72，67.30），DCR（95% CI）は 82.9%（77.17，87.75）であった（CL-0301 総括報告書 End-of-Text Ad hoc Table 9.3.3.1）。IRC が判定した ORR（95% CI）は 47.7%（41.76，53.70），DCR（95% CI）は 82.0%（77.00，86.28）であった（CL-0301 総括報告書 End-of-Text Table 9.3.3.1）。ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群において，IRC が判定した ORR（95% CI）は 40.3%（34.52，46.25），DCR（95% CI）は 81.6%（76.61，85.96）であった（CL-0301 総括報告書 End-of-Text Table 9.3.3.2）。ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群において，治験担当医師が判定した ORR（95% CI）は 42.8%（36.92，48.75），DCR（95% CI）は 84.8%（80.08，88.78）であった（CL-0301 総括報告書 End-of-Text Table 9.3.3.3.3）。
- DOR
  DOR は，RECIST v1.1 を用いた IRC による判定で，最初に奏効（CR 又は PR）が認められた日から，病勢進行が認められた日又は死因を問わない死亡日まで，いずれか早い方の日までの期間と定義した。DOR の中央値（95% CI）は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群で 9.00（6.87，10.25）カ月，プラセボ ＋mFOLFOX6 群で 8.05（6.47，10.81）カ月であった（CL-0301 総括報告書 End-of-Text Table 9.3.4.1）。
- EORTC QLQ-C30，QLQ-OG25，GP 及び EQ-5D-5L 質問票から得られた追加のパラメータを用いて評価する HRQoL
  治験薬投与期間及び追跡調査期間において，patient-reported outcome 質問票の記入順守率は投与群間で同程度であった（CL-0301 総括報告書 End-of-Text Figures 9.3.6.1～9.3.6.9 及び End-of-Text Tables 9.2.1.7.1～9.2.1.7.3）。EORTC QLQ-C30，QLQ-OG25 及び EQ-5D-5L のベー

スライン時の合計スコア及び下位尺度スコアは投与群間で同程度であった。治験薬投与期間及び追跡調査期間中のほとんどの visit における HRQoL の合計スコア及び下位尺度スコアの平均値は，投与群間で同程度であった（CL-0301 総括報告書 End-of-Text Tables 9.3.7.1.1, 9.3.7.1.2, 9.3.7.2, 9.3.7.3）。

表 2.7.6.5- 5　　全生存期間（OS）の要約（FAS）

Parameter	Arm A Zolbetuximab + mFOLFOX6 (n = 283)	Arm B Placebo + mFOLFOX6 (n = 282)
Deaths, n (%)	149 (52.7)	177 (62.8)
Censored, n (%)	134 (47.3)	105 (37.2)
Censored at cutoff date, n (%)	19 (6.7)	20 (7.1)
Duration of Overall Survival, Months†		
Median (95% CI)	18.23 (16.43, 22.90)	15.54 (13.47, 16.53)
1st quartile (95% CI)	8.90 (8.11, 10.41)	8.84 (7.23, 9.49)
3rd quartile (95% CI)	31.93 (25.63, NE)	25.00 (20.14, 29.34)
Range ‡	0.03+, 42.09+	0.07, 36.90+
Stratified Analysis§		
1-sided P value¶	0.0053	
Hazard ratio (95% CI)††	0.750 (0.601, 0.936)	
Median Follow-Up Time, Months‡‡	22.14 (18.04, 24.77)	20.93 (19.61, 25.66)
Overall Survival Rate, % (95% CI)§§		
At 12 months	67.69 (61.49, 73.12)	59.97 (53.63, 65.72)
At 18 months	50.46 (43.51, 57.00)	38.05 (31.52, 44.54)
At 24 months	38.77 (31.62, 45.85)	28.38 (22.10, 34.98)
At 30 months	26.95 (19.88, 34.51)	16.19 (10.50, 22.97)
At 36 months	20.86 (13.68, 29.08)	8.74 (3.21, 17.79)

Data cutoff: 09 Sep 2022

CI: confidence interval; mFOLFOX6: modified 5-fluorouracil, leucovorin (or folinic acid), and oxaliplatin; NE: non-estimable

† Based on Kaplan-Meier estimate.

‡ + indicates censoring.

§ Stratification factors were region, number of organs with metastatic sites and prior gastrectomy from IRT.

¶ Based on 1-sided log-rank test.

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

‡‡ Based on reverse Kaplan-Meier estimate.

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

Source: CL-0301 (5.3.5.1-1) End-of-Text Table 9.3.2.1

表 2.7.6.5- 6　全般的健康状態／生活の質（GHS/QoL），身体機能（PF）及び腹部痛及び不快感に関する胃癌・食道癌特異的 QOL 調査票 25（OG25-Pain）における悪化が確認されるまでの期間（TTCD）（主要閾値，死亡を除く）（FAS）

Parameter	Arm A Zolbetuximab + mFOLFOX6 (n = 283)	Arm B Placebo + mFOLFOX6 (n = 282)
PF (Deterioration Threshold = 13†)		
Total Number of Participants, n (%)	283 (100.0)	282 (100.0)
Deterioration Events, n (%)	115 (40.6)	102 (36.2)
Censored, n (%)	168 (59.4)	180 (63.8)
No baseline score	26 (9.2)	24 (8.5)
No post-baseline score	15 (5.3)	10 (3.5)
No deterioration possible	0	0
No first deterioration	127 (44.9)	146 (51.8)
Time to First Confirmed Deterioration, Months‡		
Median (95% CI)	10.71 (6.01, NE)	12.32 (9.26, NE)
1st quartile (95% CI)	1.64 (1.41, 2.23)	4.90 (2.79, 5.82)
3rd quartile (95% CI)	NYR	NYR
Stratified Analysis§		
1-sided P value¶	0.0252	
Hazard ratio (95% CI)††	1.309 (1.000, 1.713)	
OG25-Pain (Deterioration Threshold = 16.7†)		
Total Number of Participants, n (%)	283 (100.0)	282 (100.0)
Deterioration Events, n (%)	38 (13.4)	54 (19.1)
Censored, n (%)	245 (86.6)	228 (80.9)
No baseline score	26 (9.2)	25 (8.9)
No post-baseline score	15 (5.3)	10 (3.5)
No deterioration possible	14 (4.9)	15 (5.3)
No first deterioration	190 (67.1)	178 (63.1)
Time to First Confirmed Deterioration, Months‡		
Median (95% CI)	NYR	NYR (15.08, NE)
1st quartile (95% CI)	NYR (10.48, NE)	10.81 (8.25, 12.32)
3rd quartile (95% CI)	NYR	NYR
Stratified Analysis§		
1-sided P value¶	0.0345	
Hazard ratio (95% CI)††	0.679 (0.446, 1.034)	
GHS/QoL (Deterioration Threshold = 13†)		
Total Number of Participants, n (%)	283 (100.0)	282 (100.0)
Deterioration Events, n (%)	111 (39.2)	105 (37.2)
Censored, n (%)	172 (60.8)	177 (62.8)
No baseline score	26 (9.2)	24 (8.5)
No post-baseline score	15 (5.3)	10 (3.5)
No deterioration possible	4 (1.4)	3 (1.1)
No first deterioration	127 (44.9)	140 (49.6)
Time to First Confirmed Deterioration, Months‡		
Median (95% CI)	15.44 (6.90, 22.83)	11.83 (8.74, 15.08)
1st quartile (95% CI)	2.17 (1.41, 3.06)	4.44 (3.52, 5.55)
3rd quartile (95% CI)	NYR (23.89, NE)	23.52 (15.67, NE)
Stratified Analysis§		
1-sided P value¶	0.1321	
Hazard ratio (95% CI)††	1.168 (0.890, 1.533)	

Data cutoff: 09 Sep 2022

CI: confidence interval; GHS/QoL: Global Health Status/Quality of Life; HRQoL: health-related quality of life; mFOLFOX6: modified 5-fluorouracil, leucovorin (or folinic acid), and oxaliplatin; NE: not estimable; NYR: not yet reached; OG25-Pain: Oesophago-Gastric Questionnaire on Abdominal Pain and Discomfort; PF: physical function; TTCD: time to confirmed deterioration

† The threshold values of 13 for PF and GHS/QoL was based on Cocks et al (2012), and 16.7 for OG25-pain was 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

§ Stratification factors were region (Asia vs non-Asia), number of organs with metastatic sites (0 to 2 vs ≥ 3), prior gastrectomy (yes or no).

¶ Based on 1-sided log-rank test.

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

Source: CL-0301 (5.3.5.1-1) End-of-Text Table 9.3.5.1.3

2.7.6.5.5 薬物動態・薬力学

Cycle 1 day 1 及び cycle 2 day 1 におけるゾルベツキシマブ投与終了時点の薬物濃度平均値は，それぞれ 451 μg/mL，368 μg/mL であった。Cycle 1 day 22 から cycle 9 day 1 にかけて，投与前の血清中 C_{trough} の平均値は 40.9 μg/mL から 135 μg/mL に増加した（CL-0301 総括報告書 End-of-Text Table 9.4.1）。

ゾルベツキシマブの投与後，少なくとも 1 回の有効な ADA を測定した 253 例において，8 例（3.2%）が陽性と確定した（CL-0301 総括報告書 End-of Text Table 9.4.2, Appendix 10.2.5.4）。データは限定的であるが，免疫原性は本試験でランダム化された患者における薬物動態，有効性及び安全性に影響を与えないと考えられた（CL-0301 総括報告書 End-of Text Table 9.4.1, 9.4.2, Appendixes 10.2.5.4, 10.2.6.1.3, 10.2.6.1.4, 10.2.7）。

2.7.6.5.6 安全性

1. 有害事象の概要

2022 年 9 月 9 日のデータカットオフ時点で，ゾルベツキシマブ + mFOLFOX6 群及びプラセボ + mFOLFOX6 群の両群のほぼ全ての患者（99.6%）に有害事象がみられた。このうち，ゾルベツキシマブ又はプラセボの副作用は，それぞれ 255 例（91.4%）及び 216 例（77.7%）であった。

有害事象による死亡は，ゾルベツキシマブ + mFOLFOX6 群で 22 例（7.9%），プラセボ + mFOLFOX6 群で 24 例（8.6%）にみられた。このうち，ゾルベツキシマブ + mFOLFOX6 群ではゾルベツキシマブの副作用による死亡が 4 例（1.4%），プラセボ + mFOLFOX6 群ではプラセボの副作用による死亡が 3 例（1.1%）にみられた。

重篤な有害事象は，ゾルベツキシマブ + mFOLFOX6 群で 125 例（44.8%），プラセボ + mFOLFOX6 群で 121 例（43.5%）にみられた。このうち，ゾルベツキシマブ + mFOLFOX6 群ではゾルベツキシマブによる重篤な副作用が 47 例（16.8%），プラセボ + mFOLFOX6 群ではプラセボによる重篤な副作用が 28 例（10.1%）にみられた。

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は，ゾルベツキシマブ ＋ mFOLFOX6 群で 55 例（19.7%），プラセボ ＋ mFOLFOX6 群で 30 例（10.8%）にみられた。このうち，ゾルベツキシマブ ＋ mFOLFOX6 群ではゾルベツキシマブの投与中止に至った副作用が 38 例（13.6%），プラセボ ＋ mFOLFOX6 群ではプラセボの投与中止に至った副作用が 6 例（2.2%）にみられた。

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，ゾルベツキシマブ ＋ mFOLFOX6 群で 208 例（74.6%），プラセボ ＋ mFOLFOX6 群で 111 例（39.9%）にみられた。このうち，ゾルベツキシマブ ＋ mFOLFOX6 群ではゾルベツキシマブの投与中断に至った副作用が 171 例（61.3%），プラセボ ＋ mFOLFOX6 群ではプラセボの投与中断に至った副作用が 56 例（20.1%）にみられた（表 2.7.6.5- 7）。

表 2.7.6.5- 7　　有害事象及び死亡の概要（SAF）

Adverse Event Category	Arm A Zolbetuximab + mFOLFOX6 (n = 279) n (%)	Arm B Placebo + mFOLFOX6 (n = 278) n (%)	Overall (n = 557) n (%)
TEAE	278 (99.6)	277 (99.6)	555 (99.6)
Drug-Related† TEAE	277 (99.3)	268 (96.4)	545 (97.8)
Zolbetuximab or placebo-related treatment-emergent adverse events	255 (91.4)	216 (77.7)	471 (84.6)
Serious TEAE‡	125 (44.8)	121 (43.5)	246 (44.2)
Drug-Related† Serious TEAE‡	66 (23.7)	41 (14.7)	107 (19.2)
Zolbetuximab or placebo-related serious TEAEs	47 (16.8)	28 (10.1)	75 (13.5)
TEAE Leading to Death	22 (7.9)	24 (8.6)	46 (8.3)
Drug-related† TEAE Leading to Death	5 (1.8)	4 (1.4)	9 (1.6)
Zolbetuximab or placebo-related TEAEs leading to death	4 (1.4)	3 (1.1)	7 (1.3)
TEAE Leading to Permanent Discontinuation of Any Study Drug§	120 (43.0)	106 (38.1)	226 (40.6)
TEAE leading to permanent discontinuation of zolbetuximab or placebo	55 (19.7)	30 (10.8)	85 (15.3)
Drug-related† TEAE Leading to Permanent Discontinuation of Any Study Drug§	106 (38.0)	82 (29.5)	188 (33.8)
Drug-Related† TEAE leading to permanent discontinuation of zolbetuximab or placebo	38 (13.6)	6 (2.2)	44 (7.9)
TEAE Leading to Dose Interruption of Any Study Drug§	228 (81.7)	156 (56.1)	384 (68.9)
TEAE leading to dose interruption of zolbetuximab or placebo	208 (74.6)	111 (39.9)	319 (57.3)
Drug-Related† TEAE Leading to Dose Interruption of Any Study Drug§	215 (77.1)	128 (46.0)	343 (61.6)
Drug-related† TEAE leading to dose interruption of zolbetuximab or placebo	171 (61.3)	56 (20.1)	227 (40.8)
Late Adverse Event¶	97 (34.8)	113 (40.6)	210 (37.7)
Late Serious Adverse Event¶	49 (17.6)	63 (22.7)	112 (20.1)
Worst CTCAE Grade TEAE††			
≥ 3	242 (86.7)	216 (77.7)	458 (82.2)
3	179 (64.2)	156 (56.1)	335 (60.1)
4	41 (14.7)	36 (12.9)	77 (13.8)
5	22 (7.9)	24 (8.6)	46 (8.3)
Drug-Related† Worst CTCAE Grade TEAE††			
≥ 3	219 (78.5)	172 (61.9)	391 (70.2)
3	177 (63.4)	135 (48.6)	312 (56.0)
4	37 (13.3)	33 (11.9)	70 (12.6)
5	5 (1.8)	4 (1.4)	9 (1.6)
Zolbetuximab or placebo-related worst CTCAE Grade ≥ 3 TEAEs	149 (53.4)	91 (32.7)	240 (43.1)

Data cutoff: 09 Sep 2022

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; mFOLFOX6: modified 5-fluorouracil, leucovorin (or folinic acid), and oxaliplatin; SAE: serious adverse event; TEAE: treatment-emergent adverse event

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

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

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

¶ Adverse Event/Serious Adverse Event occurred beyond 30 days from the last study treatment.

†† If a participant had 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: CL-0301 (5.3.5.1-1) End-of-Text Table 9.6.1.1

2. 有害事象及び副作用

有害事象は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群で 278 例（99.6%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群で 277 例（99.6%）にみられた。このうち，ゾルベツキシマブ又はプラセボの副作用がそれぞれ 255 例（91.4%）及び 216 例（77.7%）にみられた（表 2.7.6.5- 7）。

よくみられた（20%以上の患者）有害事象は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群で悪心（230 例，82.4%），嘔吐（188 例，67.4%），食欲減退（131 例，47.0%），下痢（110 例，39.4%），末梢性感覚ニューロパチー（106 例，38.0%），好中球減少症（102 例，36.6%），貧血（100 例，35.8%），便秘（99 例，35.5%），好中球数減少（95 例，34.1%），疲労（78 例，28.0%），無力症（74 例，26.5%），腹痛（67 例，24.0%）及び口内炎（58 例，20.8%）であった。プラセボ ＋mFOLFOX6 群で悪心（169 例，60.8%），下痢（122 例，43.9%），末梢性感覚ニューロパチー（118 例，42.4%），便秘（112 例，40.3%），貧血（104 例，37.4%），嘔吐（99 例，35.6%），好中球減少症（94 例，33.8%），食欲減退（93 例，33.5%），疲労，好中球数減少（各 91 例，32.7%），腹痛（82 例，29.5%），無力症（64 例，23.0%）及び口内炎（57 例，20.5%）であった（表 2.7.6.5- 8）。

よくみられた（10%以上の患者）ゾルベツキシマブの副作用は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群で悪心（192 例，68.8%），嘔吐（161 例，57.7%），食欲減退（68 例，24.4%），好中球減少症（54 例，19.4%），下痢（51 例，18.3%），疲労（49 例，17.6%），好中球数減少（43 例，15.4%），貧血（40 例，14.3%），無力症（37 例，13.3%），便秘及び腹痛（各 28 例，10.0%）であった。よくみられた（10%以上の患者）プラセボの副作用は，プラセボ ＋mFOLFOX6 群で悪心（103 例，37.1%），疲労（58 例，20.9%），食欲減退（53 例，19.1%），好中球数減少（49 例，17.6%），貧血（48 例，17.3%），下痢（47 例，16.9%），好中球減少症（44 例，15.8%），嘔吐（42 例，15.1%）及び無力症（35 例，12.6%）であった。ゾルベツキシマブ又はプラセボの副作用は，投与群間で差が 5%超であった悪心（192 例，68.8%対 103 例，37.1%），嘔吐（161 例，57.7%対 42 例，15.1%），食欲減退（68 例，24.4%対 53 例，19.1%），腹痛（28 例，10.0%対 14 例，5.0%），上腹部痛（20 例，7.2%対 2 例，0.7%），高血圧（23 例，8.2%対 4 例，1.4%）を除き，2 つの投与群でおおむね同程度であった（表 2.7.6.5- 9）。

Grade 3 以上の有害事象は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群で 242 例（86.7%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群で 216 例（77.7%）にみられた。このうち，ゾルベツキシマブ又はプラセボによる Grade 3 以上の副作用はそれぞれ 149 例（53.4%）及び 91 例（32.7%）であった（表 2.7.6.5- 7）。

Grade 3 以上のよくみられた（10%以上の患者）有害事象は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群で好中球減少症（79 例，28.3%），好中球数減少（69 例，24.7%），悪心及び嘔吐（各 45 例，16.1%）であった。プラセボ ＋mFOLFOX6 群で好中球数減少（69 例，24.8%）及び好中球減少症（65 例，23.4%）であった。

Grade 3 以上のよくみられた（10%以上の患者）ゾルベツキシマブの副作用は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群で好中球減少症（38 例，13.6%），嘔吐（36 例，12.9%），悪心（35 例，

12.5%）及び好中球数減少（31 例，11.1%）であった。Grade 3 以上のよくみられた（10%以上の患者）プラセボの副作用は，プラセボ + mFOLFOX6 群で好中球数減少（37 例，13.3%）及び好中球減少症（31 例，11.2%）であった（CL-0301 総括報告書 End-of-Text Tables 9.6.1.14, 9.6.1.15.2）。

表 2.7.6.5- 8　　いずれかの群で患者の 10%以上にみられた有害事象（SAF）

MedDRA (v25.0) SOC Preferred Term, n (%)	**Arm A** **Zolbetuximab + mFOLFOX6** **(n = 279)**	**Arm B** **Placebo + mFOLFOX6** **(n = 278)**
全ての有害事象	**278 (99.6)**	**277 (99.6)**
血液およびリンパ系障害	**166 (59.5)**	**167 (60.1)**
貧血	100 (35.8)	104 (37.4)
好中球減少症	102 (36.6)	94 (33.8)
血小板減少症	28 (10.0)	45 (16.2)
胃腸障害	**264 (94.6)**	**250 (89.9)**
悪心	230 (82.4)	169 (60.8)
嘔吐	188 (67.4)	99 (35.6)
下痢	110 (39.4)	122 (43.9)
便秘	99 (35.5)	112 (40.3)
腹痛	67 (24.0)	82 (29.5)
口内炎	58 (20.8)	57 (20.5)
上腹部痛	47 (16.8)	32 (11.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	**207 (74.2)**	**202 (72.7)**
疲労	78 (28.0)	91 (32.7)
無力症	74 (26.5)	64 (23.0)
発熱	54 (19.4)	48 (17.3)
末梢性浮腫	49 (17.6)	26 (9.4)
臨床検査	**182 (65.2)**	**171 (61.5)**
好中球数減少	95 (34.1)	91 (32.7)
体重減少	55 (19.7)	54 (19.4)
白血球数減少	50 (17.9)	46 (16.5)
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)
血小板数減少	40 (14.3)	49 (17.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	34 (12.2)	47 (16.9)
代謝および栄養障害	**189 (67.7)**	**159 (57.2)**
食欲減退	131 (47.0)	93 (33.5)
低カリウム血症	50 (17.9)	41 (14.7)
低アルブミン血症	43 (15.4)	17 (6.1)
低カルシウム血症	30 (10.8)	9 (3.2)
筋骨格系および結合組織障害	**81 (29.0)**	**86 (30.9)**
背部痛	34 (12.2)	30 (10.8)
神経系障害	**209 (74.9)**	**208 (74.8)**
末梢性感覚ニューロパチー	106 (38.0)	118 (42.4)
錯感覚	44 (15.8)	46 (16.5)
味覚不全	41 (14.7)	40 (14.4)
頭痛	31 (11.1)	35 (12.6)

MedDRA (v25.0) SOC Preferred Term, n (%)	**Arm A** **Zolbetuximab +** **mFOLFOX6** **(n = 279)**	**Arm B** **Placebo +** **mFOLFOX6** **(n = 278)**
浮動性めまい	36 (12.9)	27 (9.7)
精神障害	**46 (16.5)**	**44 (15.8)**
不眠症	29 (10.4)	25 (9.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**106 (38.0)**	**112 (40.3)**
咳嗽	28 (10.0)	28 (10.1)
呼吸困難	20 (7.2)	32 (11.5)
血管障害	**77 (27.6)**	**65 (23.4)**
高血圧	31 (11.1)	22 (7.9)

Data cutoff: 09 Sep 2022

mFOLFOX6: modified 5-fluorouracil, leucovorin (or folinic acid), and oxaliplatin

Source: CL-0301 (5.3.5.1-1) End-of-Text Table 9.6.1.2

表 2.7.6.5- 9　　いずれかの群で患者の 5%以上にみられたゾルベツキシマブ又はプラセボの副作用（SAF）

MedDRA (v25.0) SOC Preferred Term, n (%)	**Arm A** **Zolbetuximab +** **mFOLFOX6** **(n = 279)**	**Arm B** **Placebo +** **mFOLFOX6** **(n = 278)**
全てのゾルベツキシマブ又はプラセボの副作用	**255 (91.4)**	**216 (77.7)**
血液およびリンパ系障害	**83 (29.7)**	**81 (29.1)**
好中球減少症	54 (19.4)	44 (15.8)
貧血	40 (14.3)	48 (17.3)
血小板減少症	14 (5.0)	24 (8.6)
胃腸障害	**226 (81.0)**	**148 (53.2)**
悪心	192 (68.8)	103 (37.1)
嘔吐	161 (57.7)	42 (15.1)
下痢	51 (18.3)	47 (16.9)
便秘	28 (10.0)	26 (9.4)
腹痛	28 (10.0)	14 (5.0)
口内炎	18 (6.5)	18 (6.5)
消化不良	17 (6.1)	8 (2.9)
上腹部痛	20 (7.2)	2 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	**120 (43.0)**	**100 (36.0)**
疲労	49 (17.6)	58 (20.9)
無力症	37 (13.3)	35 (12.6)
末梢性浮腫	15 (5.4)	4 (1.4)
倦怠感	14 (5.0)	4 (1.4)
臨床検査	**86 (30.8)**	**85 (30.6)**
好中球数減少	43 (15.4)	49 (17.6)
白血球数減少	26 (9.3)	25 (9.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	23 (8.2)	23 (8.3)
血小板数減少	21 (7.5)	23 (8.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16 (5.7)	21 (7.6)
体重減少	18 (6.5)	10 (3.6)

MedDRA (v25.0) SOC Preferred Term, n (%)	Arm A Zolbetuximab + mFOLFOX6 (n = 279)	Arm B Placebo + mFOLFOX6 (n = 278)
代謝および栄養障害	**85 (30.5)**	**71 (25.5)**
食欲減退	68 (24.4)	53 (19.1)
低カリウム血症	15 (5.4)	7 (2.5)
神経系障害	**64 (22.9)**	**45 (16.2)**
味覚不全	18 (6.5)	15 (5.4)
浮動性めまい	14 (5.0)	7 (2.5)
血管障害	**37 (13.3)**	**13 (4.7)**
高血圧	23 (8.2)	4 (1.4)

Data cutoff: 09 Sep 2022

mFOLFOX6: modified 5-fluorouracil, leucovorin (or folinic acid), and oxaliplatin

Adverse events with a reasonable possibility of relationship as assessed by the investigator, or missing relationship were shown.

Source: CL-0301 (5.3.5.1-1) End-of-Text Table 9.6.1.3.2

3. 死亡及び重篤な有害事象

死亡に至った有害事象は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群で 22 例（7.9%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群で 24 例（8.6%）にみられた（表 2.7.6.5- 7）。このうち，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群でゾルベツキシマブの副作用による死亡は，4 例（1.4%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群でプラセボの副作用による死亡は 3 例（1.1%）であった（表 2.7.6.5- 7 及び CL-0301 総括報告書 End-of-Text Table 9.6.1.20.2）。

重篤な有害事象は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群で 125 例（44.8%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群で 121 例（43.5%）にみられた。このうち，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群でゾルベツキシマブによる重篤な副作用は 47 例（16.8%），プラセボ ＋mFOLFOX6 群でプラセボによる重篤な副作用は 28 例（10.1%）であった（表 2.7.6.5- 7）。

ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群でよくみられた（4%以上の患者）重篤な有害事象は，嘔吐（23 例，8.2%）及び悪心（19 例，6.8%）であった。また，3 例以上の患者にみられたゾルベツキシマブの重篤な副作用は嘔吐（15 例，5.4%），悪心（13 例，4.7%），発熱性好中球減少症（4 例，1.4%），好中球減少症（3 例，1.1%）及び下痢（3 例，1.1%）であった。

プラセボ ＋mFOLFOX6 群でよくみられた（4%以上の患者）重篤な有害事象は，嘔吐（13 例，4.7%），悪性新生物進行（12 例，4.3%）及び悪心（11 例，4.0%）であった。また，3 例以上の患者にみられたプラセボの重篤な副作用は嘔吐及び疲労（各 3 例，1.1%）であった（表 2.7.6.5- 10）。重篤な副作用の発現は，2 つの投与群でおおむね同程度であった。

ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群で死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の詳細を［CL-0301 総括報告書 Attachment 1: Participant Narratives］に示す。

表 2.7.6.5- 10　いずれかの群で患者の 1%以上にみられた重篤な有害事象（SAF）

MedDRA (v25.0) SOC Preferred Term, n (%)	Arm A Zolbetuximab + mFOLFOX6 (n = 279)		Arm B Placebo + mFOLFOX6 (n = 278)	
	All	Zolbetuximab-related	All	Placebo-related
全ての重篤な有害事象	**125 (44.8)**	**47 (16.8)**	**121 (43.5)**	**28 (10.1)**
血液およびリンパ系障害	**17 (6.1)**	**9 (3.2)**	**9 (3.2)**	**4 (1.4)**
貧血	5 (1.8)	2 (0.7)	4 (1.4)	1 (0.4)
発熱性好中球減少症	8 (2.9)	4 (1.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
好中球減少症	6 (2.2)	3 (1.1)	3 (1.1)	2 (0.7)
胃腸障害	**52 (18.6)**	**23 (8.2)**	**42 (15.1)**	**9 (3.2)**
嘔吐	23 (8.2)	15 (5.4)	13 (4.7)	3 (1.1)
悪心	19 (6.8)	13 (4.7)	11 (4.0)	2 (0.7)
腹痛	5 (1.8)	1 (0.4)	9 (3.2)	2 (0.7)
下痢	8 (2.9)	3 (1.1)	4 (1.4)	0
腸閉塞	7 (2.5)	1 (0.4)	3 (1.1)	0
嚥下障害	1 (0.4)	0	4 (1.4)	1 (0.4)
イレウス	0	0	3 (1.1)	0
上部消化管出血	3 (1.1)	2 (0.7)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**24 (8.6)**	**5 (1.8)**	**22 (7.9)**	**5 (1.8)**
発熱	7 (2.5)	0	6 (2.2)	0
無力症	5 (1.8)	1 (0.4)	3 (1.1)	0
全身健康状態悪化	2 (0.7)	0	6 (2.2)	1 (0.4)
疲労	4 (1.4)	2 (0.7)	3 (1.1)	3 (1.1)
肝胆道系障害	**8 (2.9)**	**0**	**13 (4.7)**	**3 (1.1)**
胆嚢炎	1 (0.4)	0	3 (1.1)	0
肝機能異常	1 (0.4)	0	3 (1.1)	2 (0.7)
感染症および寄生虫症	**29 (10.4)**	**4 (1.4)**	**23 (8.3)**	**2 (0.7)**
肺炎	6 (2.2)	1 (0.4)	8 (2.9)	1 (0.4)
誤嚥性肺炎	3 (1.1)	0	1 (0.4)	0
敗血症	5 (1.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
臨床検査	**6 (2.2)**	**3 (1.1)**	**9 (3.2)**	**1 (0.4)**
好中球数減少	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (1.4)	0
代謝および栄養障害	**13 (4.7)**	**4 (1.4)**	**9 (3.2)**	**4 (1.4)**
低カリウム血症	5 (1.8)	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**14 (5.0)**	**0**	**17 (6.1)**	**0**
悪性新生物進行	10 (3.6)	0	12 (4.3)	0
神経系障害	**10 (3.6)**	**3 (1.1)**	**13 (4.7)**	**2 (0.7)**
失神	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
腎および尿路障害	**6 (2.2)**	**1 (0.4)**	**6 (2.2)**	**0**

MedDRA (v25.0) SOC Preferred Term, n (%)	Arm A Zolbetuximab + mFOLFOX6 (n = 279)		Arm B Placebo + mFOLFOX6 (n = 278)	
	All	Zolbetuximab -related	All	Placebo-related
水腎症	3 (1.1)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**14 (5.0)**	**2 (0.7)**	**15 (5.4)**	**1 (0.4)**
肺塞栓症	6 (2.2)	0	4 (1.4)	1 (0.4)
呼吸困難	1 (0.4)	0	5 (1.8)	0
胸水	2 (0.7)	0	3 (1.1)	0
急性呼吸不全	3 (1.1)	0	0	0
呼吸不全	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0
血管障害	**9 (3.2)**	**1 (0.4)**	**5 (1.8)**	**1 (0.4)**
深部静脈血栓症	4 (1.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)

Data cutoff: 09 Sep 2022
mFOLFOX6: modified 5-fluorouracil, leucovorin (or folinic acid), and oxaliplatin
Sources: CL-0301 (5.3.5.1-1) End-of-Text Tables 9.6.1.6 and 9.6.1.7.2

4. 投与中止に至った有害事象

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は，ゾルベツキシマブ ＋ mFOLFOX6 群で 55 例（19.7%），プラセボ ＋ mFOLFOX6 群で 30 例（10.8%）にみられた（表 2.7.6.5- 7）。ゾルベツキシマブ ＋ mFOLFOX6 群でよくみられた（2%以上の患者）ゾルベツキシマブの投与中止に至った有害事象は，悪心及び嘔吐（各 14 例，5.0%）であった。このうちのほとんどがゾルベツキシマブの副作用と判断された。プラセボ ＋ mFOLFOX6 群でよくみられた（2%以上の患者）プラセボの投与中止に至った有害事象はなかった（表 2.7.6.5- 11）。

表 2.7.6.5- 11　いずれかの群で 2 例以上の患者に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（SAF）

MedDRA (v25.0) SOC Preferred Term, n (%)	Arm A Zolbetuximab + mFOLFOX6 (n = 279)		Arm B Placebo + mFOLFOX6 (n = 278)	
	All	Zolbetuximab -related	All	Placebo-related
全ての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	**55 (19.7)**	**38 (13.6)**	**30 (10.8)**	**6 (2.2)**
心臓障害	**2 (0.7)**	**2 (0.7)**	**2 (0.7)**	**1 (0.4)**
急性心筋梗塞	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	0
胃腸障害	**26 (9.3)**	**19 (6.8)**	**8 (2.9)**	**1 (0.4)**
悪心	14 (5.0)	12 (4.3)	1 (0.4)	1 (0.4)
嘔吐	14 (5.0)	13 (4.7)	0	0
嚥下障害	1 (0.4)	0	2 (0.7)	**0**
腸閉塞	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**6 (2.2)**	**6 (2.2)**	**2 (0.7)**	**1 (0.4)**

MedDRA (v25.0) SOC Preferred Term, n (%)	Arm A Zolbetuximab + mFOLFOX6 (n = 279)		Arm B Placebo + mFOLFOX6 (n = 278)	
	All	Zolbetuximab-related	All	Placebo-related
疲労	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0
倦怠感	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0
感染症および寄生虫症	**7 (2.5)**	**3 (1.1)**	**3 (1.1)**	**0**
肺炎	4 (1.4)	1 (0.4)	0	0
代謝および栄養障害	**6 (2.2)**	**4 (1.4)**	**1 (0.4)**	**1 (0.4)**
食欲減退	3 (1.1)	3 (1.1)	0	0
低カリウム血症	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**4 (1.4)**	**0**	**5 (1.8)**	**0**
悪性新生物進行	3 (1.1)	0	3 (1.1)	0

Data cutoff: 09 Sep 2022

Adverse events with a reasonable possibility of relationship as assessed by the investigator, or missing relationship were shown.

For drug-related treatment-emergent adverse event (TEAE) leading to permanent discontinuation of a particular study drug component, only TEAE related to that particular component was counted.

mFOLFOX6: modified 5-fluorouracil, leucovorin (or folinic acid), and oxaliplatin

Sources: CL-0301 (5.3.5.1-1) End-of-Text Tables 9.6.1.9.2 and 9.6.1.10.2

5. 投与中断に至った有害事象

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 群で 208 例（74.6%），プラセボ + mFOLFOX6 群で 111 例（39.9%）にみられた（表 2.7.6.5- 7）。ゾルベツキシマブ + mFOLFOX6 群でよくみられた（5%以上の患者）ゾルベツキシマブの投与中断に至った有害事象は，悪心（103 例，36.9%），嘔吐（88 例，31.5%），好中球減少症（42 例，15.1%），好中球数減少（24 例，8.6%），高血圧（16 例，5.7%），腹痛（15 例，5.4%）及び上腹部痛（14 例，5.0%）であった。このうち，患者の 5%以上にみられた投与中断に至ったゾルベツキシマブの副作用は悪心（99 例，35.5%），嘔吐（86 例，30.8%），好中球減少症（22 例，7.9%），高血圧（15 例，5.4%）及び腹痛（14 例，5.0%）であった。プラセボ + mFOLFOX6 群でよくみられた（5%以上の患者）プラセボの投与中断に至った有害事象は好中球減少症（42 例，15.1%）及び好中球数減少（26 例，9.4%）であった。このうち，患者の 5%以上にみられた投与中断に至ったプラセボの副作用は好中球減少症（22 例，7.9%）であった（表 2.7.6.5- 12）。

表 2.7.6.5- 12　いずれかの群で患者の 1%超に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（SAF）

MedDRA (v25.0) SOC Preferred Term, n (%)	Arm A Zolbetuximab + mFOLFOX6 (n = 279)		Arm B Placebo + mFOLFOX6 (n = 278)	
	All	Zolbetuximab -related	All	Placebo-related
全ての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	**208 (74.6)**	**171 (61.3)**	**111 (39.9)**	**56 (20.1)**
血液およびリンパ系障害	**50 (17.9)**	**28 (10.0)**	**49 (17.6)**	**26 (9.4)**
好中球減少症	42 (15.1)	22 (7.9)	42 (15.1)	22 (7.9)
貧血	7 (2.5)	6 (2.2)	6 (2.2)	2 (0.7)
血小板減少症	5 (1.8)	3 (1.1)	8 (2.9)	6 (2.2)
白血球減少症	4 (1.4)	2 (0.7)	2 (0.7)	0
胃腸障害	**140 (50.2)**	**134 (48.0)**	**11 (4.0)**	**6 (2.2)**
悪心	103 (36.9)	99 (35.5)	4 (1.4)	2 (0.7)
嘔吐	88 (31.5)	86 (30.8)	4 (1.4)	2 (0.7)
腹痛	15 (5.4)	14 (5.0)	1 (0.4)	0
上腹部痛	14 (5.0)	10 (3.6)	0	0
下痢	6 (2.2)	4 (1.4)	3 (1.1)	1 (0.4)
消化不良	6 (2.2)	6 (2.2)	0	0
上部消化管出血	3 (1.1)	3 (1.1)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**46 (16.5)**	**29 (10.4)**	**13 (4.7)**	**8 (2.9)**
疲労	9 (3.2)	4 (1.4)	7 (2.5)	6 (2.2)
無力症	10 (3.6)	3 (1.1)	2 (0.7)	1 (0.4)
悪寒	8 (2.9)	7 (2.5)	0	0
発熱	6 (2.2)	2 (0.7)	2 (0.7)	0
胸部不快感	4 (1.4)	4 (1.4)	0	0
倦怠感	4 (1.4)	4 (1.4)	0	0
非心臓性胸痛	4 (1.4)	3 (1.1)	0	0
感染症および寄生虫症	**21 (7.5)**	**1 (0.4)**	**11 (4.0)**	**1 (0.4)**
COVID-19	5 (1.8)	0	8 (2.9)	0
臨床検査	**43 (15.4)**	**23 (8.2)**	**36 (12.9)**	**17 (6.1)**
好中球数減少	24 (8.6)	10 (3.6)	26 (9.4)	11 (4.0)
血小板数減少	4 (1.4)	3 (1.1)	7 (2.5)	5 (1.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.4)	3 (1.1)	2 (0.7)	1 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (1.8)	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)
白血球数減少	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (1.4)	2 (0.7)
血圧上昇	3 (1.1)	3 (1.1)	0	0
代謝および栄養障害	**13 (4.7)**	**6 (2.2)**	**9 (3.2)**	**5 (1.8)**
低カリウム血症	5 (1.8)	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)

MedDRA (v25.0) SOC Preferred Term, n (%)	Arm A Zolbetuximab + mFOLFOX6 (n = 279)		Arm B Placebo + mFOLFOX6 (n = 278)	
	All	Zolbetuximab -related	All	Placebo-related
食欲減退	4 (1.4)	3 (1.1)	1 (0.4)	0
神経系障害	**19 (6.8)**	**11 (3.9)**	**7 (2.5)**	**1 (0.4)**
頭痛	7 (2.5)	5 (1.8)	2 (0.7)	0
浮動性めまい	5 (1.8)	2 (0.7)	1 (0.4)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**12 (4.3)**	**7 (2.5)**	**4 (1.4)**	**1 (0.4)**
呼吸困難	3 (1.1)	1 (0.4)	2 (0.7)	0
咳嗽	4 (1.4)	3 (1.1)	0	0
皮膚および皮下組織障害	**9 (3.2)**	**7 (2.5)**	**2 (0.7)**	**0**
多汗症	4 (1.4)	4 (1.4)	0	0
血管障害	**27 (9.7)**	**25 (9.0)**	**4 (1.4)**	**0**
高血圧	16 (5.7)	15 (5.4)	2 (0.7)	0
低血圧	3 (1.1)	2 (0.7)	2 (0.7)	0
潮紅	3 (1.1)	3 (1.1)	0	0
ほてり	3 (1.1)	3 (1.1)	0	0

Data cutoff: 09 Sep 2022

Adverse events with a reasonable possibility of relationship as assessed by the investigator, or missing relationship were shown.

For drug-related TEAE leading to dose interruption of a particular study drug component, only TEAE related to that particular component was counted.

mFOLFOX6: modified 5-fluorouracil, leucovorin (or folinic acid), and oxaliplatin

Sources: CL-0301 (5.3.5.1-1) End-of-Text Tables 9.6.1.11.2 and 9.6.1.12.2

6. 臨床検査値

ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群及びプラセボ ＋mFOLFOX6 群のいずれにおいても，血液学的検査，血清生化学検査，凝固検査及び尿検査の臨床検査値の平均変化量及び経時的変化に特筆すべき傾向は認められなかった（CL-0301 総括報告書 End-of-Text Tables 9.6.2.1.1.1.1～9.6.2.1.1.4.2, 9.6.2.1.3.1.1～9.6.2.1.3.3.2, 9.6.2.2.1.1～9.6.2.2.2.3）。

ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群及びプラセボ ＋mFOLFOX6 群のいずれにおいても，治験薬投与期間中に肝酵素及び総ビリルビンに臨床的に重要な可能性のある値がみられた。いずれの有害事象も，より可能性の高い代替の因果関係が存在したため，Hy's Law の基準を満たすものはなかった。これらの臨床検査値の異常値に，ゾルベツキシマブ投与との関連を裏付ける明確なエビデンスはなかった。8 例（ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群 3 例，プラセボ ＋mFOLFOX6 群 5 例）にアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及び／又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）（> 3 × 基準値上限［ULN］）と総ビリルビン（> 2 × ULN）の同時上昇がみられた（表 2.7.6.5- 13）。

表 2.7.6.5- 13　重要な肝機能検査値異常（SAF）

Parameter Criteria, n/N (%)†	**Arm A** **Zolbetuximab +** **mFOLFOX6** **(n = 279)**	**Arm B** **Placebo +** **mFOLFOX6** **(n = 278)**
ALT		
> 3 × ULN	24/271 (8.9)	28/272 (10.3)
> 5 × ULN	5/271 (1.8)	11/272 (4.0)
> 10 × ULN	1/271 (0.4)	2/272 (0.7)
> 20 × ULN	0/271	0/272
AST		
> 3 × ULN	27/271 (10.0)	23/272 (8.5)
> 5 × ULN	8/271 (3.0)	10/272 (3.7)
> 10 × ULN	0/271	3/272 (1.1)
> 20 × ULN	0/271	0/272
ALT or AST		
> 3 × ULN	35/271 (12.9)	34/272 (12.5)
> 5 × ULN	10/271 (3.7)	13/272 (4.8)
> 10 × ULN	1/271 (0.4)	4/272 (1.5)
> 20 × ULN	0/271	0/272
Total Bilirubin		
> 2 × ULN	6/271 (2.2)	11/272 (4.0)
ALP		
> 1.5 × ULN	76/271 (28.0)	99/272 (36.4)
ALT and/or AST and Total Bilirubin†		
ALT and/or AST > 3 × ULN and total bilirubin > 2 × ULN	3/271 (1.1)	5/272 (1.8)
ALT and/or AST and Total Bilirubin and ALP†		
ALT and/or AST > 3 × ULN and total bilirubin > 2 × ULN and ALP < 2 × ULN	0/271	0/272

Data cutoff: 09 Sep 2022

ALP: alkaline phosphatase; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; mFOLFOX6: modified 5-fluorouracil, leucovorin (or folinic acid), and oxaliplatin; ULN: upper limit of normal

† For each participant, the maximum value among all post-baseline measurements at the visit or up to 1 day apart was used. Each participant was shown under each criterion that gets satisfied (maximum value can satisfy more than one).

Source: CL-0301 (5.3.5.1-1) End-of-Text Table 9.6.2.3

7. バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

バイタルサイン及び心電図について，ゾルベツキシマブ + mFOLFOX6 群及びプラセボ + mFOLFOX6 群のいずれにおいても特筆すべき傾向は認められなかった（CL-0301 総括報告書 End-of-Text Tables 9.6.3.1.1.1～9.6.3.1.2.2, 9.6.4.1～9.6.4.3）。

2.7.6.5.7 結論

SPOTLIGHT 試験では，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 PFS 及び OS において，ゾルベツキシマブと mFOLFOX6 の併用による臨床的に意義のある改善が示された。新たな安全性シグナルはみられず，ゾルベツキシマブの安全性プロファイルはゾルベツキシマブの過去の臨床試験で報告されたものと一貫しており，許容可能と考えられた。ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群は，プラセボ ＋mFOLFOX6 群と比較し，悪心及び嘔吐が多くみられ，ゾルベツキシマブの投与中断や投与中止に至った患者の割合がより高かった。

- 主要評価項目である PFS において，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群は，プラセボ ＋mFOLFOX6 群と比較し，病勢進行又は死亡リスクを統計的に有意に減少（25%）させ，臨床的に意義のある改善を示した（HR = 0.751；95% CI：0.598，0.942；P=0.0066）。PFS の中央値（95% CI）は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群で 10.61（8.90，12.48）カ月，プラセボ ＋mFOLFOX6 群で 8.67（8.21，10.28）カ月であった。
- OS 中間解析において，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群は，プラセボ ＋mFOLFOX6 群と比較し，死亡リスクを統計的に有意に減少（25%）させ，臨床的に意義のある改善を示した（HR = 0.750；95% CI：0.601，0.936；P=0.0053）。OS の中央値（95% CI）は，ゾルベツキシマブ ＋mFOLFOX6 群で 18.23（16.43，22.90）カ月，プラセボ ＋mFOLFOX6 群で 15.54（13.47，16.53）カ月であった。

2.7.6.6　国際共同第 3 相試験（GLOW）［CL-0302］：添付資料番号 5.3.5.1-2

2.7.6.6.1　試験方法

試験の標題：A Phase 3, Global, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Efficacy Study of Zolbetuximab (IMAB362) Plus CAPOX Compared with Placebo Plus CAPOX as First-line Treatment of Subjects with Claudin (CLDN) 18.2-Positive, HER2-Negative, Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma

治験実施施設：166 施設（アルゼンチン，カナダ，中国，クロアチア，ギリシャ，アイルランド，日本，韓国，マレーシア，オランダ，ポルトガル，ルーマニア，スペイン，台湾，タイ，トルコ，英国及び米国）

公表文献：Shah MA, Shitara K, Ajani JA, Bang YJ, Enzinger P, Ilson D, et al. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial. Nat Med. 2023;29:2133-41.

試験期間

試験開始日（最初のスクリーニング日）：2018 年 11 月 28 日

試験終了日（最終の評価日）：実施中（データカットオフ：2022 年 10 月 7 日時点までの主要解析結果を示す）

開発のフェーズ：第 3 相

目的

主要目的：

クローディン（CLDN）18.2 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胃腺癌又は食道胃接合部（GEJ）腺癌患者を対象として，無増悪生存期間（PFS）により，1 次治療としてのゾルベツキシマブ（遺伝子組換え）＋CAPOX（カペシタビン及びオキサリプラチンの併用レジメン）及びプラセボ ＋CAPOX の有効性を比較する。

副次目的：

- 重要な副次目的として，全生存期間（OS）により有効性を評価する。
- 欧州癌研究治療機関（EORTC）により測定した身体機能（PF），腹部痛及び不快感に関する胃癌・食道癌特異的 QOL 調査票 25（OG25-Pain）及び全般的健康状態／生活の質（GHS/QoL）スコアを重要な副次評価項目として評価する。
- 客観的奏効率（ORR）により有効性を評価する。
- 奏効期間（DOR）により有効性を評価する。
- ゾルベツキシマブの安全性及び忍容性を評価する。
- EORTC Quality of Life Questionnaire - Core 30（QLQ-C30），Quality of Life Questionnaire - Oesophago-Gastric Module 25（QLQ-OG25）と Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer Module（QLQ-STO22）のゲップに関する下位尺度を組み合わせたもの，全般疼痛（GP）及

び EuroQOL Five Dimensions Questionnaire 5L（EQ-5D-5L）質問票から得られた追加のパラメータを用いてその他の健康関連の QOL（HRQoL）を更に評価する。

- ゾルベツキシマブの薬物動態を評価する。
- ゾルベツキシマブの免疫原性プロファイルを評価する。

探索的目的：

- 無増悪期間（TTP）により有効性を評価する。
- 抗がん剤による 2 次治療後の PFS（PFS2）を評価する。
- 病勢コントロール率（DCR）を評価する。
- ゾルベツキシマブ及び CAPOX の治療効果と関連する可能性のあるゲノム及び／又はその他のバイオマーカーを検討する。
- 医療資源の利用（HRU）について評価する。

試験方法

当該国際多施設共同二重盲検ランダム化（割り付け比率 1:1）第 3 相試験では，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て，1 次治療としてのゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群及びプラセボ ＋CAPOX 群の有効性を比較した。

当初，約 500 例の患者を 1:1 の比で 2 つの投与群にランダム化することを計画していたが，実際には 507 例の患者がランダム化された。ランダム化の層別因子として，以下の因子を用いた。

- 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）

本試験はスクリーニング期間，治験薬投与期間，安全性追跡調査期間，PFS 評価のための治療後追跡調査期間，PFS2 評価のための長期追跡調査期間及び OS 評価のための生存状況の追跡調査期間から構成された（図 2.7.6.6- 1）。

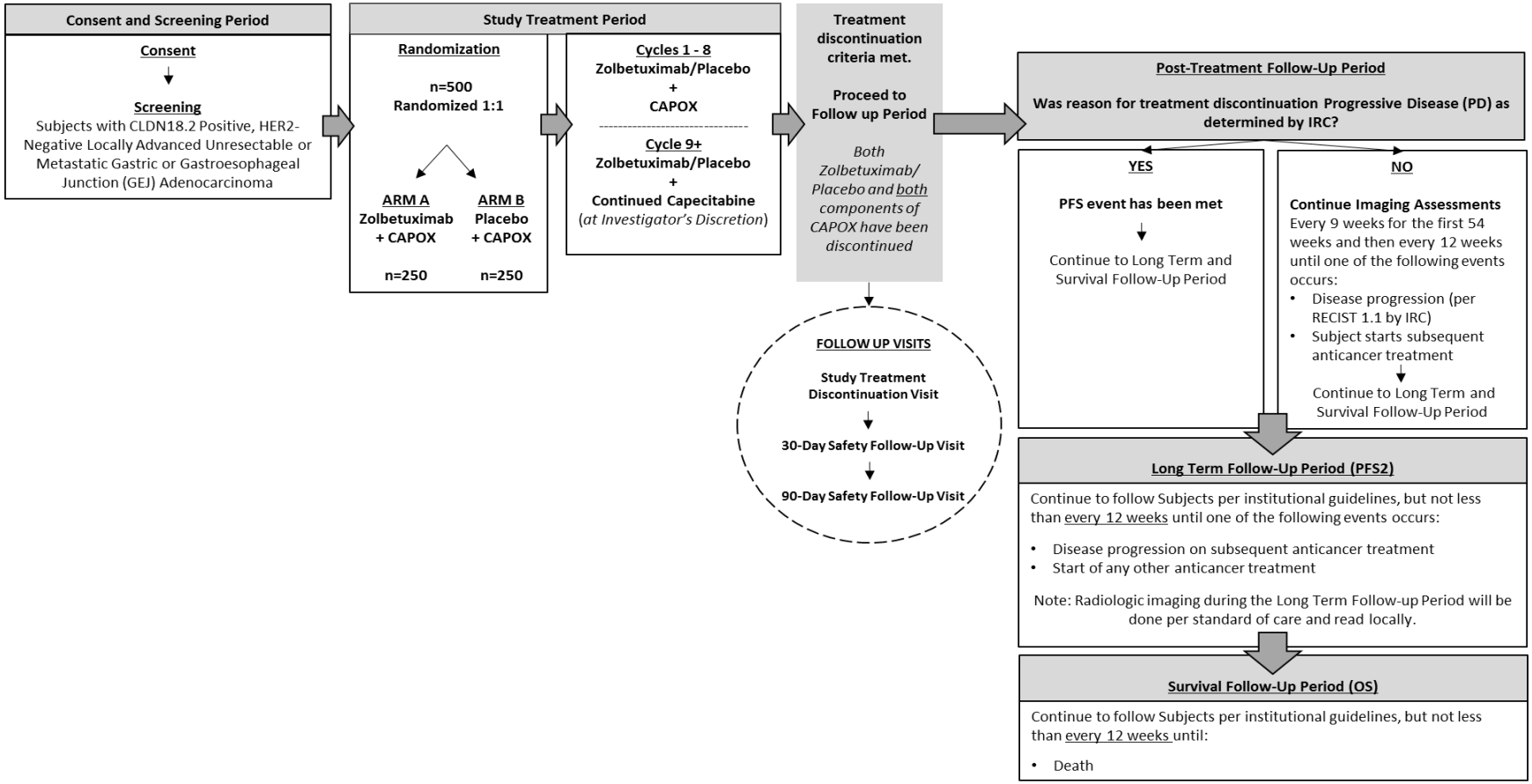
患者は，各サイクル（各サイクルは約 21 日間）の day 1 から治験薬投与中止基準に合致するまで，ゾルベツキシマブ又はプラセボの投与を受けた。また，患者は CAPOX の投与を最大 8 サイクル受けた。オキサリプラチンは各サイクルの day 1 に，カペシタビンは day 1～14 に 1 日 2 回，投与された。最大 8 サイクルのオキサリプラチンの投与終了後は，カペシタビン 1 日 2 回投与を，治験担当医師の判断により各サイクルの day 1～14 に，患者が治験薬投与中止基準に合致するまで継続することができた。

画像評価を，スクリーニング時，cycle 1 day 1 後の 54 週間は 9 週間（± 7 日）ごと，それ以降は 12 週間（± 7 日）ごとに，独立評価委員会（IRC）が固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）v1.1 に基づき画像上の病勢進行と判断するまで，又は他の全身抗癌剤療法を開始するまでの，いずれか早い方まで行った。

独立データモニタリング委員会（IDMC）を設置し，事前に作成した IDMC 手順書に従い，非盲検下にて治験薬投与のベネフィット・リスクをモニタリングした。IDMC の初回会合は，40 例目の登録患者が cycle 2 を完了又は中止した約 6 週間後とした。それ以降は，IDMC 手順書の規

定通りに会合を開催した。独立データ解析センターが，PFS の最終解析と同時点で OS の中間解析を行った。この解析は，プラセボと CAPOX の併用時よりもゾルベツキシマブと CAPOX の併用時において良好な結果が得られた場合に，早く試験を中止すべきか否かについて IDMC が勧告を行う際に使用することとした。ただし，ゾルベツキシマブ又はプラセボと CAPOX の併用により持続的に臨床効果が得られていると治験担当医師が判断した患者については，治験薬の投与継続を許可することとした。

図 2.7.6.6- 1　　試験フローチャート



CAPOX: capecitabine and oxaliplatin chemotherapy; CLDN18.2: claudin-18 splice variant 2; HER2: human epidermal growth factor receptor 2; IRC: independent review committee; OS: overall survival; PFS: progression-free survival; PFS2: progression free survival following subsequent anticancer treatment; RECIST v1.1: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, version 1.1

Source: CL-0302 (5.3.5.1-2) Protocol Flow Chart

被験者数（計画時，登録時及び解析時）

計画時：500 例，登録時：507 例，解析時：507 例

被験者数設定の根拠

500 例を 1:1 の比でゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群（arm A）とプラセボ ＋CAPOX 群（arm B）にランダム化し，PFS のハザード比（HR）を 0.67（中央値は arm A で 9 カ月，arm B で 6 カ月と仮定），PFS イベント 300 件が生じた時点で解析を実施することとすると，93.4%の検出力が得られる（片側有意水準は 0.025）。同様に，OS の HR を 0.75（中央値は arm A で 14.7 カ月，arm B で 11 カ月と仮定），OS イベント 386 件が生じた時点で解析を実施することとすると，80%の検出力が得られる（片側有意水準は 0.025）。

対象被験者・選択基準・除外基準

全身化学療法歴のない，局所進行性切除不能又は転移性胃腺癌又は GEJ 腺癌患者のうち，CLDN18.2 陽性，HER2 陰性の患者とした。

主な選択基準を以下に示す。

- 同意書署名時に，各地域での法令に従い成人とみなすことができた患者（例：米国では 18 歳以上）
- 以下に該当した患者：
    - 組織学的に胃腺癌又は GEJ 腺癌と確定診断されていた。
    - ランダム化前 28 日以内に画像検査で局所進行性切除不能又は転移性病変が認められていた。
    - ランダム化前 28 日以内に画像検査で評価可能（各治験実施医療機関での RECIST v1.1 に基づく測定可能及び／又は測定不能）な病変が認められていた。
- 中央検査機関による免疫組織化学（IHC）検査で，75%以上の腫瘍細胞の細胞膜に中程度～強度の染色強度で CLDN18.2 の発現が認められた。
- 各治験実施医療機関又は中央検査機関による胃又は GEJ の腫瘍検体の検査により HER2 陰性が確認された，又は以前から既知であった。

主な除外基準を以下に示す。

- 局所進行性切除不能又は転移性胃腺癌又は GEJ 腺癌に対して全身化学療法歴のあった患者；ただし，ランダム化前 6 カ月以前に完了している術前又は術後化学療法，免疫療法又はその他の全身抗癌剤療法は許容した。
- ランダム化前 14 日以内に，局所進行性切除不能又は転移性胃腺癌又は GEJ 腺癌に対して放射線療法歴があった，放射線治療の毒性から回復していなかった患者
- CAPOX 療法のいずれかの薬剤に対して重度のアレルギー反応又は不耐性の既往歴があった患者
- ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ欠損症の既往歴があった患者
- 胃流出路の完全閉塞又は持続する／反復性の嘔吐を伴う部分閉塞を有していた患者

- ランダム化前 14 日以内に，全身性副腎皮質ステロイド等の全身免疫抑制療法歴があった患者；ヒドロコルチゾンの生理的補充量若しくはその当量（ヒドロコルチゾン最大 30 mg/日又はプレドニゾン最大 10 mg/日）の投与，全身性副腎皮質ステロイドの 1 回のみの投与，又は画像検査で造影剤を使用する際の全身性副腎皮質ステロイド前投薬は許容した。
- ランダム化前 3 カ月以内に全身免疫抑制療法を要した活動性自己免疫疾患の既往のあった患者
- 以下のいずれかに該当する重大な心血管疾患を有していた患者：
    - ランダム化前 6 カ月以内のうっ血性心不全（ニューヨーク心臓協会心機能分類 III 又は IV 度），心筋梗塞，不安定狭心症，冠動脈血管形成術，冠動脈ステント留置術，冠動脈バイパス移植術，脳血管発作又は高血圧クリーゼ
    - 臨床的に重大な心室性不整脈（すなわち，持続性心室頻拍，心室細動又はトルサード・ド・ポアント）の既往歴
    - QTc 間隔：男性> 450 msec，女性> 470 msec
    - 先天性 QT 延長症候群の既往歴又は家族歴
    - 抗不整脈薬を要する不整脈（ランダム化前 1 カ月より前からレートコントロール［心拍数調節］されていた心房細動は可とした）

治験薬

ゾルベツキシマブ

1 バイアルに 105 mg のゾルベツキシマブを含有する輸液用の凍結乾燥製剤

プラセボ

プラセボ調製液として，0.9%塩化ナトリウム注射液を用いた。

CAPOX

- オキサリプラチン

  1 バイアルに 50 又は 100 mg のオキサリプラチンを含有する注射用粉末又は溶液
- カペシタビン

  150 又は 500 mg のカペシタビンを含有するフィルムコート錠剤

治験薬の用法・用量

1. ゾルベツキシマブ／プラセボ

ゾルベツキシマブは，注射用水 5.0 mL を加えて 20 mg/mL とした後，さらに 0.9%塩化ナトリウム注射液で希釈して 2 mg/mL とし，2 時間以上かけて点滴静注した。負荷用量 800 mg/m^2 を投与後，600 mg/m^2 を 3 週間ごとに，治験薬投与中止基準に合致するまで投与した。

プラセボは，0.9%塩化ナトリウム注射液を用いて調製し，2 時間以上かけて点滴静注した。3 週間ごとに，治験薬投与中止基準に合致するまで投与した。

毒性の管理のために，一時的に投与中断，又は投与速度を減速可能とした。

2. CAPOX

CAPOX は，IRC が病勢進行を確認するまで又は最大 8 サイクル（1 サイクルは約 21 日間）投与した。8 サイクル以降は，カペシタビン 1 日 2 回の経口投与を各サイクルの day 1～14 に，患者が治験薬投与中止基準に合致するまで，治験担当医師の判断により継続することができた。

CAPOX の投与は，ゾルベツキシマブ／プラセボ投与後に行うこととした。

- オキサリプラチンは 5 mg/mL を含む溶液とし，又は入手可能な市販品（濃度 5 mg/mL）を使用し，130 mg/m^2 を 2 時間以上かけて，各サイクルの day 1 に最大 8 サイクル，点滴静注した。
- カペシタビンは 1000 mg/m^2 を 1 日 2 回，各サイクルの day 1～14 に経口投与した。8 サイクル以降は，カペシタビン 1 日 2 回の経口投与を各サイクルの day 1～14 に，患者が治験薬投与中止基準に合致するまで，治験担当医師の判断により継続することができた。

治験薬投与期間

ゾルベツキシマブ／プラセボ：IRC が病勢進行を確認するまで，治験薬の投与中止を要する毒性が発現するまで，他の抗癌剤による治療を開始するまで又は他の投与中止基準に合致するまでのいずれか早い方まで

CAPOX：最大 8 サイクル

評価項目

1. 有効性

主要評価項目：

- PFS

副次評価項目：

- OS
- EORTC QLQ-C30，QLQ-OG25 と QLQ-STO22 のゲップに関する下位尺度により測定した PF，OG25-Pain 及び GHS/QoL スコアを用いた，悪化が確認されるまでの期間（TTCD）
- ORR
- DOR
- EORTC QLQ-C30，QLQ-OG25 と QLQ-STO22 のゲップに関する下位尺度を組み合わせたもの，GP 及び EQ-5D-5L 質問票から得られた追加のパラメータを用いて評価する HRQoL

探索的評価項目：

- TTP
- PFS2
- DCR
- ゾルベツキシマブ及び CAPOX の治療効果と関連する可能性のあるゲノム及び／又は他の探索的バイオマーカー
- HRU

2. 薬物動態・薬力学

副次評価項目：

- ゾルベツキシマブの薬物動態，C_{max} 及び C_{trough}
- 抗薬物抗体（ADA）陽性患者の頻度によって評価するゾルベツキシマブの免疫原性

3. 安全性

(1) 全般

副次評価項目：

- 有害事象，臨床検査結果，バイタルサイン，心電図及び Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）によって評価する安全性及び忍容性

(2) 有害事象の程度の判定基準

有害事象は，臨床検査値異常も含めて，米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）ガイドライン v4.03 を用いて Grade（重症度）を判定した。NCI-CTCAE ガイドライン v4.03 に規定されていない項目は，以下に示す基準に従って評価した。

Grade	**評価基準**
1：軽度	無症状又は軽度な症状，臨床的又は診断的観察に認められる所見。医療介入を要さない。
2：中等度	局所的又は非侵襲性であるが医療介入を要する。
3：重度	医学的に重要であるが，すぐに生命を脅かすものではない。入院又は入院期間の延長を要する。
4：生命を脅かす	生命を脅かす結果となり，緊急の医療介入を要する。
5：死亡	有害事象に起因する死亡。

(3) 治験薬との関連性の判定基準

治験薬と各有害事象との関連性は，「その事象は治験薬によって引き起こされたとする合理的な可能性があると思われますか？」という問いに対し，治験担当医師が「はい」又は「いいえ」で評価した。治験薬との関連性が否定できない有害事象を副作用と定義した。

統計手法

OS については中間解析を 1 回，最終解析を 1 回計画し，PFS については最終解析 1 回のみを計画した。OS の中間解析は，事前に規定した数の PFS イベント発現後の PFS の最終解析と同時点に実施した。OS の最終解析は，OS の中間解析で統計的に有意な結果が得られなかった場合に，事前に規定した数の OS イベント発現後に実施することとした。OS の中間解析及び最終解析には，α 消費関数（Cytel East®）に基づいた O'Brien-Fleming の境界を用いることとした。OS の中間解析及び最終解析は，PFS の主要解析結果が有意であった場合にのみ実施することとした。治療効果の統計的検定は，全て片側有意水準 0.025 で実施した。OS の中間解析の時点では，82.38%の情報分数で片側有意水準 0.0135 を用いた。

1. 解析対象集団

- 最大の解析対象集団（FAS）：いずれかの投与群にランダム化された全ての患者を対象とした。ランダム化された投与群に従って患者の解析を行った。ベースライン特性の記述及び全ての有効性解析に FAS を用いた。

- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬のいずれか（ゾルベツキシマブ／プラセボ／CAPOX）の投与を少なくとも 1 回受けた全ての患者を対象とした。全ての安全性解析に SAF を用いた。患者が実際に受けた治療に従って解析を行った。
- 薬物動態解析対象集団（PKAS）：少なくとも 1 回の薬物濃度データ（ゾルベツキシマブ）が利用可能な SAF の部分集団を対象とした。薬物動態担当者の判断により PKAS からさらに患者を除外する場合があるとした。薬物動態データの記述に PKAS を用いた。

2. 被験者背景及びその他の基準値

被験者背景（人口統計学的特性）及びその他のベースラインの特性を，投与群別及び全体で，FAS 及び SAF を用いて要約した。

3. 有効性

- 主要評価項目：有効性の主要評価項目である PFS 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）及び胃切除歴（あり対なし）の層別因子を使用した層別ログランク検定を用いて解析した。主要な解析に関する仮説検定は，片側有意水準を 0.025 として，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の PFS はプラセボ ＋CAPOX 群より長くないという帰無仮説の検定をゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の PFS はプラセボ ＋CAPOX 群より長いという対立仮説に対して行った。治療効果の推定には層別 Cox 回帰モデルを用い，HR と 95%信頼区間（CI）を算出した。有効性の主要評価項目における感度分析も行った。
- 副次評価項目：有効性の重要な副次評価項目とした OS は，PFS の解析と同じ層別因子による層別ログランク検定を用いて解析した。全体として第 1 種の過誤確率を 0.025 に維持するため，片側有意水準 0.025 とした主要解析における帰無仮説が棄却された場合にのみ OS に対する仮説検定を行った。

  副次評価項目とした ORR は，PFS 及び OS の解析と同じ層別因子による Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した。DOR は，PFS 及び OS と同様に解析した。

  EORTC QLQ-C30，QLQ-OG25 と QLQ-STO22 のゲップに関する下位尺度を組み合わせたもの，GP 及び EQ-5D-5L 質問票を用いて収集した副次評価項目である HRQoL については，ベースラインからの経時的変化量の要約を用いて解析した。
- 探索的評価項目：TTP 及び PFS2 については，PFS と同様の方法で解析した。TTP 解析では，死亡はイベントとして計数せず，死亡時点で打ち切りとした。DCR は，ORR と同様の方法で解析した。HRU 変数は投与群ごとに要約した。バイオマーカーについては，CLDN18.2 の状態を様々な人口統計学的特性及び一部の主要診断名の変数ごとに要約した。
- 中間解析：ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 併用療法がプラセボ ＋CAPOX 併用療法よりも有効かどうかを検討するため，PFS の最終解析で事前に規定した PFS イベント数が集積した段階で正式な OS の中間解析を計画した。有効性の検討では，O’Brien-Fleming 型 α 消費関数を用いた群逐次デザインに基づいて，OS 解析における第 1 種の過誤確率を 0.025 に制御した（Cytel East）。

4. 薬物動態・薬力学

ゾルベツキシマブの濃度について，記述統計を示した。母集団薬物動態解析を実施し，別途報告書を作成した。ゾルベツキシマブの免疫原性については，ADA 陽性患者の頻度を要約した。ゾルベツキシマブの免疫原性と薬物動態，有効性と安全性プロファイルの関連性を評価した。

5. 安全性

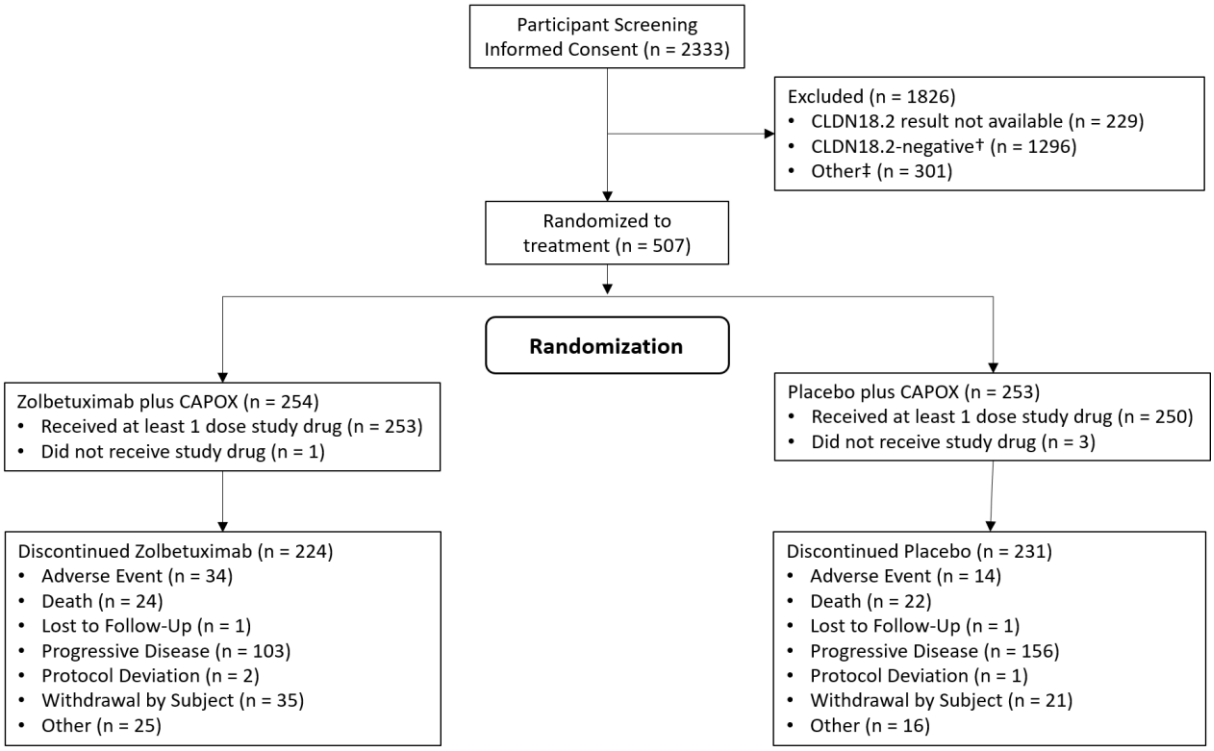
有害事象，臨床検査，バイタルサイン，心電図及び ECOG PS について，投与群ごとに記述統計を用いて要約した。特に記載のない限り，有害事象の要約は全て治療下で発現した事象についてのみ行った。有害事象は MedDRA v25.0 を用いて器官別大分類及び基本語により分類し，NCI-CTCAE ガイドライン v4.03 に従い Grade（重症度）を判定した。

2.7.6.6.2 試験対象

1. 被験者の内訳及び解析対象集団

本試験では，2333 例の患者が同意説明文書に署名し，1826 例がランダム化前に治験参加を中止し，507 例がランダム化された（図 2.7.6.6- 2 及び表 2.7.6.6- 1）。

図 2.7.6.6- 2　　患者フローチャート



CAPOX: capecitabine and oxaliplatin chemotherapy; CLDN18: claudin-18; CLDN18.2: claudin-18 splice variant 2; HER2; human epidermal growth factor receptor 2

† CLDN18.2-positive was defined ≥ 75% of tumor cells demonstrating moderate to strong membranous CLDN18 staining, as determined by central immunohistochemistry using the investigational VENTANA CLDN18 (43-14A) RxDx assay. CLDN18.2-negative was defined as participants with tumors that were not CLDN18.2 positive. CLDN18.2 not available was defined as participants for whom valid IHC results were not obtained.

‡ "Other" represents participants whose tumors were CLDN18.2-positive but failed screening for other reasons including withdrawal by participant, laboratory findings, HER2-expression status, and Eastern Cooperative Oncology Group performance-status score.

Sources: CL-0302 (5.3.5.1-2) End-of-Text Tables 9.1.1.1, 9.1.1.2, 9.1.1.5.2 and 9.1.4.1.1.

表 2.7.6.6- 1　　解析対象集団（組み入れられた全ての患者）

Analysis Set	**Arm A Zolbetuximab + CAPOX (n = 254) n (%)**	**Arm B Placebo + CAPOX (n = 253) n (%)**	**Overall (n = 507) n (%)**
Randomized	254 (100.0)	253 (100.0)	507 (100.0)
Participants who took study drug †	253 (99.6)	250 (98.8)	503 (99.2)
Participants who did not take study drug	1 (0.4)	3 (1.2)	4 (0.8)
Safety analysis set (SAF) ‡	254 (100.0)	249 (98.4) ††	503 (99.2)
Full analysis set (FAS) §	254 (100.0)	253 (100.0)	507 (100.0)
Pharmacokinetics analysis set ¶	245 (96.5)	0	245 (48.3)

Data cutoff: 07 Oct 2022

CAPOX: capecitabine and oxaliplatin chemotherapy

† Participants are counted under the randomized arms.

‡ All participants who received at least 1 dose of any study drug (zolbetuximab/placebo/CAPOX). If a participant received at least 1 dose of zolbetuximab, the participant is counted under Arm A.

§ All participants who were randomized to 1 of the treatment arms.

¶ All participants from the SAF for which at least 1 zolbetuximab concentration measurement was available.

†† One participant in Arm B received zolbetuximab and was counted in Arm A.

Source: CL-0302 (5.3.5.1-2) End-of-Text Table 9.1.1.2

SAF では，データカットオフ時点で，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の 224 例（88.2%）がゾルベツキシマブの投与を中止し，プラセボ ＋CAPOX 群の 231 例（92.8%）がプラセボの投与を中止した。ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群におけるゾルベツキシマブ投与中止のよくみられた理由（10%以上）は，病勢進行（40.6%），患者による同意撤回（13.8%）及び有害事象（13.4%）であった。プラセボ ＋CAPOX 群におけるプラセボ投与中止のよくみられた理由（10%以上）は，病勢進行（62.7%）であった。

ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の患者の 33.5%及びプラセボ ＋CAPOX 群の患者の 55.4%に，画像上の病勢進行が認められた。ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の患者の 15.0%及びプラセボ ＋CAPOX 群の患者の 24.9%に，臨床的な病勢進行が認められた（表 2.7.6.6- 2）。

表 2.7.6.6- 2　　治験薬投与終了-ゾルベツキシマブ又はプラセボ（SAF）

Parameter Category	Arm A Zolbetuximab + CAPOX (n = 254) n (%)	Arm B Placebo + CAPOX (n = 249) n (%)	Overall (n = 503) n (%)
Zolbetuximab/Placebo Discontinuation			
No	30 (11.8)	18 (7.2)	48 (9.5)
Yes	224 (88.2)	231 (92.8)	455 (90.5)
Primary Study Drug Treatment Status			
Adverse Event	34 (13.4)	14 (5.6)	48 (9.5)
Death	24 (9.4)	22 (8.8)	46 (9.1)
Lost to Follow-Up	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Progressive Disease	103 (40.6)	156 (62.7)	259 (51.5)
Protocol Deviation	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.6)
Withdrawal by Subject	35 (13.8)	21 (8.4)	56 (11.1)
Pregnancy	0	0	0
Other	25 (9.8)	16 (6.4)	41 (8.2)
If Progressive Disease or Death †			
Radiographic Progression	85 (33.5)	138 (55.4)	223 (44.3)
Clinical Progression	38 (15.0)	62 (24.9)	100 (19.9)

Data cutoff: 07 Oct 2022

CAPOX: capecitabine and oxaliplatin chemotherapy

† Some participants had both radiographic and clinical progression.

Source: CL-0302 (5.3.5.1-2) End-of-Text Table 9.1.1.5.2

2.　人口統計学的特性及び他の基準値

全体として，患者の 62.1%は男性であり，年齢の中央値は 60.0 歳（範囲：21～83 歳）であった。患者の 70.2%は 65 歳以下であった。人種を報告した患者の大部分は白人（36.8%）又はアジア人（63.2%）であった。全ての患者の ECOG PS が 1（57.1%）又は 0（42.9%）であった。患者の体表面積の平均値（標準偏差）は 1.66（0.20）m^2 であり，約半数に喫煙歴があった（34.9%が過去に喫煙しており，13.0%が現在も喫煙中であった）。人口統計学的特性及び他の基準値に，投与群間で差はなかった（表 2.7.6.6- 3）。

表 2.7.6.6- 3　　人口統計学的特性及びベースライン特性（FAS）

Parameter Category	Arm A Zolbetuximab + CAPOX (n = 254)	Arm B Placebo + CAPOX (n = 253)	Overall (n = 507)
Sex, n (%)			
Male	159 (62.6)	156 (61.7)	315 (62.1)
Female	95 (37.4)	97 (38.3)	192 (37.9)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	10 (4.0)	7 (2.8)	17 (3.4)
Not Hispanic or Latino	242 (96.0)	241 (97.2)	483 (96.6)
Missing	2	5	7

Parameter Category	Arm A Zolbetuximab + CAPOX (n = 254)	Arm B Placebo + CAPOX (n = 253)	Overall (n = 507)
Race, n (%)			
White	94 (37.3)	90 (36.3)	184 (36.8)
Black or African American	0	0	0
Asian	158 (62.7)	158 (63.7)	316 (63.2)
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
Other	0	0	0
Missing	2	5	7
Age (Years)			
N	254	253	507
Mean (SD)	58.6 (12.1)	56.7 (13.0)	57.6 (12.6)
Median (min, max)	61.0 (22, 82)	59.0 (21, 83)	60.0 (21, 83)
Age Group 1 (Years), n (%)			
≤65	176 (69.3)	180 (71.1)	356 (70.2)
>65	78 (30.7)	73 (28.9)	151 (29.8)
Age Group 2 (Years), n (%)			
≤75	242 (95.3)	239 (94.5)	481 (94.9)
>75	12 (4.7)	14 (5.5)	26 (5.1)
ECOG Status at Baseline, n (%)			
0	108 (42.7)	108 (43.2)	216 (42.9)
1	145 (57.3)	142 (56.8)	287 (57.1)
Missing	1	3	4
Weight (kg)			
N	253	250	503
Mean (SD)	61.60 (13.60)	60.17 (12.73)	60.89 (13.18)
Median (min, max)	60.50 (35.5, 111.2)	59.55 (29.1, 100.0)	60.00 (29.1, 111.2)
Height (cm)			
N	253	250	503
Mean (SD)	164.66 (8.68)	165.11 (8.52)	164.88 (8.59)
Median (min, max)	165.00 (145.0, 189.0)	165.00 (141.5, 189.0)	165.00 (141.5, 189.0)
BMI (kg/m^2)			
N	253	250	503
Mean (SD)	22.79 (4.32)	22.05 (3.79)	22.42 (4.08)
Median (min, max)	22.12 (14.9, 44.3)	21.77 (13.1, 34.0)	21.91 (13.1, 44.3)
BSA (m^2)			
N	253	250	503
Mean (SD)	1.67 (0.20)	1.65 (0.20)	1.66 (0.20)
Median (min, max)	1.67 (1.2, 2.3)	1.63 (1.1, 2.3)	1.65 (1.1, 2.3)
Tobacco History, n (%)			
Never	128 (51.2)	132 (53.0)	260 (52.1)
Current	32 (12.8)	33 (13.3)	65 (13.0)
Former	90 (36.0)	84 (33.7)	174 (34.9)
Missing	4	4	8

Data cutoff: 07 Oct 2022

BMI: body mass index; BSA: body surface area; CAPOX: capecitabine and oxaliplatin chemotherapy; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; Max: maximum; Min: minimum

Source: CL-0302 (5.3.5.1-2) End-of-Text Table 9.1.2.1.1

2.7.6.6.3 治験薬の曝露

SAF のゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群において，ゾルベツキシマブの投与期間の平均値は 194.8 日であった。170 例（66.9%）の患者で，累積ゾルベツキシマブ曝露期間が 12 週間超であった。SAF の全ての患者が CAPOX の投与を受けた。CAPOX の投与期間の平均値は両群で同程度であった（CL-0302 総括報告書 End-of-Text Tables 9.2.1.1, 9.2.1.2）。

2.7.6.6.4 有効性

主要評価項目

- PFS

主要有効性評価項目である PFS は，ランダム化した日から画像上で病勢進行（RECIST v1.1 により IRC が判定）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。CLDN18.2 陽性，HER2 陰性，局所進行性切除不能又は転移性胃腺癌及び GEJ 腺癌を有する患者における，1 次治療としてのゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群は，プラセボ ＋CAPOX 群と比較し，病勢進行又は死亡リスクを統計的に有意に減少（31.3%）させた（HR = 0.687；95% CI：0.544，0.866；P=0.0007）。IRC が判定した PFS の中央値（95% CI）は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群で 8.21（7.46，8.84）カ月，プラセボ ＋CAPOX 群で 6.80（6.14，8.08）カ月であった。6 カ月及び 12 カ月時点の無増悪生存割合（95% CI）はそれぞれ，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群で 70.20%（63.42，75.96）及び 34.86%（27.75，42.05），プラセボ ＋CAPOX 群で 61.47%（54.82，67.45）及び 19.13%（13.50，25.51）であった（表 2.7.6.6- 4）。推定 HR で評価したプラセボ ＋CAPOX 群に対するゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群の PFS に対する治療効果は，事前に規定したサブグループのほとんどで一貫して良好であった（CL-0302 総括報告書 End-of-Text Table 9.3.1.4）。

表 2.7.6.6- 4　　独立評価委員会（IRC）の評価による無増悪生存期間（PFS）の要約（FAS）

Parameter	Arm A Zolbetuximab + CAPOX (n = 254)	Arm B Placebo + CAPOX (n = 253)
PFS Events, n (%)	137 (53.9)	172 (68.0)
Radiographical progression	77 (30.3)	103 (40.7)
Death without documented progression	60 (23.6)	69 (27.3)
Censored, n (%)	117 (46.1)	81 (32.0)
Duration of PFS, Months †		
Median (95% CI)	8.21 (7.46, 8.84)	6.80 (6.14, 8.08)
1st quartile (95% CI)	4.86 (4.17, 6.05)	4.07 (2.96, 4.37)
3rd quartile (95% CI)	17.84 (13.47, 26.32)	10.38 (8.67, 12.48)
Range ‡	0.03+, 29.01+	0.03+, 30.49
Stratified Analysis §		
1-sided P value ¶	0.0007	
Hazard ratio (95% CI) ††	0.687 (0.544, 0.866)	
Median Follow-up Time (months) ‡‡	12.62 (10.32, 15.21)	12.09 (10.25, 15.05)
Stratified Analysis #2 §§		
1-sided P value ¶	0.0005	

Parameter	Arm A Zolbetuximab + CAPOX (n = 254)	Arm B Placebo + CAPOX (n = 253)
Hazard Ratio (95% CI) ††	0.680 (0.538, 0.858)	
PFS Rate, % (95% CI) ¶¶		
At 6 months	70.20 (63.42, 75.96)	61.47 (54.82, 67.45)
At 12 months	34.86 (27.75, 42.05)	19.13 (13.50, 25.51)
At 18 months	23.91 (17.09, 31.38)	10.62 (5.68, 17.33)
At 24 months	14.49 (6.17, 26.19)	7.28 (2.99, 14.16)
At 30 months	NE (NE, NE)	7.28 (2.99, 14.16)

Data cutoff: 07 Oct 2022

PFS was defined as the time from the date of randomization until the date of radiological disease progression (per RECIST 1.1) or death from any cause, whichever is earliest. For details on PFS derivation please see SAP.

CI: confidence interval; CAPOX: capecitabine and oxaliplatin chemotherapy; NE: non-estimable; PFS: progression-free survival; RECIST v1.1: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, version 1.1; SAP: statistical analysis plan

† Based on Kaplan-Meier estimate

‡ + indicates censoring

§ Stratification factors were region, number of organs with metastatic sites and prior gastrectomy from IRT.

¶ Based on 1-sided log-rank test

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

‡‡ Based on reverse Kaplan-Meier estimate

§§ Stratification factors are region, number of organs with metastatic sites and prior gastrectomy from electronic case report form.

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

Source: CL-0302 (5.3.5.1-2) End-of-Text Table 9.3.1.1

副次評価項目

- OS

データカットオフ時点で，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群では 144 例（56.7%）の，プラセボ ＋CAPOX 群では 174 例（68.8%）の死亡が認められた。OS 中間解析において，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群は，プラセボ ＋CAPOX 群と比較し，死亡リスクを統計的に有意に減少（22.9%）させた（片側有意水準 0.0135）（HR＝0.771 ; 95% CI : 0.615，0.965 ; P=0.0118）。OS の中央値（95% CI）は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群で 14.39（12.29，16.49）カ月，プラセボ ＋CAPOX 群で 12.16（10.28，13.67）カ月であった。12 カ月及び 18 カ月時点の全生存割合（95% CI）はそれぞれ，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群で 57.54%（50.71，63.77）及び 38.10%（30.96，45.19），プラセボ ＋CAPOX 群で 50.79%（44.12，57.06）及び 28.14%（21.95，34.65）であった。生存状況の追跡調査期間の中央値（95% CI）は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群で 17.71（16.33，19.91）カ月，プラセボ ＋CAPOX 群で 18.43（17.48，20.80）カ月であった（表 2.7.6.6- 5）。

- TTCD

TTCD の中央値は 2 群間で同程度であった。ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群では，PF 及び GHS/QoL により算出した TTCD の中央値（95% CI）は，それぞれ 8.31（5.88，19.81）カ月及び 9.69（7.39，推定不能）カ月であり，OG25-Pain では算出できなかった。プラセボ ＋CAPOX 群では，

PF，OG25-Pain 及び GHS/QoL により算出した TTCD の中央値（95% CI）は，それぞれ 7.92（6.47，11.10）カ月，25.82（推定不能）カ月及び 7.49（6.11，9.86）カ月であった。（表 2.7.6.6- 6）。

- ORR

ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群において，9 例（3.5%）が完全奏効（CR）を，99 例（39.0%）が部分奏効（PR）を示した。IRC が判定した ORR（95% CI）は 42.5%（36.36，48.85），DCR（95% CI）は 76.4%（70.67，81.46）であった。プラセボ ＋CAPOX 群において，5 例（2.0%）が CR を，97 例（38.3%）が PR を示した。IRC が判定した ORR（95% CI）は 40.3%（34.22，46.64），DCR（95% CI）は 75.9%（70.13，81.03）であった（CL-0302 総括報告書 End-of-Text Table 9.3.3.1）。測定可能病変を有する患者では，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群において，IRC が判定した ORR（95% CI）は 53.8%（46.58，60.99），DCR（95% CI）は 77.9%（71.47，83.56）であった。プラセボ ＋CAPOX 群において，IRC が判定した ORR（95% CI）は 48.8%（41.76，55.84），DCR（95% CI）は 77.1%（70.70，82.64）であった（CL-0302 総括報告書 End-of-Text Adhoc Table 9.3.3.1）。

- DOR

DOR は，RECIST v1.1 を用いた IRC による判定で，最初に奏効（CR/PR）が認められた日から，病勢進行が認められた日又は死因を問わない死亡日まで，いずれか早い方の日までの期間と定義した。DOR の中央値（95% CI）は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群で 6.14（5.03，8.08）カ月，プラセボ ＋CAPOX 群で 6.08（4.44，6.34）カ月であった。（CL-0302 総括報告書 End-of-Text Table 9.3.4.1）。

- EORTC QLQ-C30，QLQ-OG25 と QLQ-STO22 のゲップに関する下位尺度を組み合わせたもの，GP 及び EQ-5D-5L 質問票から得られた追加のパラメータを用いて評価する HRQoL

治験薬投与期間及び追跡調査期間において，patient-reported outcome 質問票の記入順守率は投与群間で同程度であった（CL-0302 総括報告書 End-of-Text Tables 9.2.1.5.1～9.2.1.5.3）。EORTC QLQ-C30，QLQ-OG25 と QLQ-STO22 のゲップに関する下位尺度を組み合わせたもの及び EQ-5D-5L のベースライン時の合計スコア及び下位尺度のスコアは投与群間で同程度であった。HRQoL の合計スコア及び下位尺度スコアの平均値は，投与群間で同程度であった（CL-0302 総括報告書 End-of-Text Tables 9.3.7.1.1, 9.3.7.1.2, 9.3.7.2, 9.3.7.3）。

表 2.7.6.6- 5　　全生存期間（OS）の要約（FAS）

Parameter	Arm A Zolbetuximab + CAPOX (n = 254)	Arm B Placebo + CAPOX (n = 253)
Deaths, n (%)	144 (56.7)	174 (68.8)
Censored, n (%)	110 (43.3)	79 (31.2)
Censored at cutoff date, n (%)	16 (6.3)	11 (4.3)
Duration of Overall Survival, Months †		
Median (95% CI)	14.39 (12.29, 16.49)	12.16 (10.28, 13.67)
1st quartile (95% CI)	8.05 (6.70, 8.80)	6.51 (5.19, 7.49)
3rd quartile (95% CI)	27.04 (19.45, 30.13)	18.69 (17.28, 22.05)
Range ‡	0.03+, 35.81+	0.03+, 33.84+
Stratified Analysis §		
1-sided P value ¶	0.0118	
Hazard ratio (95% CI) ††	0.771 (0.615, 0.965)	
Median Follow-Up Time, Months ‡‡	17.71 (16.33, 19.91)	18.43 (17.48, 20.80)
Overall Survival Rate, % (95% CI) §§		
At 12 months	57.54 (50.71, 63.77)	50.79 (44.12, 57.06)
At 18 months	38.10 (30.96, 45.19)	28.14 (21.95, 34.65)
At 24 months	28.92 (21.75, 36.46)	17.38 (11.62, 24.12)
At 30 months	16.01 (7.73, 26.95)	10.87 (5.12, 19.06)
At 36 months	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)

Data cutoff: 07 Oct 2022

CAPOX: capecitabine and oxaliplatin chemotherapy; CI: confidence interval; NE: non-estimable

† Based on Kaplan-Meier estimate

‡ + indicates censoring

§ Stratification factors were region, number of organs with metastatic sites and prior gastrectomy from IRT.

¶ Based on 1-sided log-rank test

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

‡‡ Based on reverse Kaplan-Meier estimate

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

Source: CL-0302 (5.3.5.1-2) End-of-Text Table 9.3.2.1

表 2.7.6.6- 6　身体機能（PF），腹部痛及び不快感に関する胃癌・食道癌特異的 QOL 調査票 25（OG25-Pain）及び全般的健康状態／生活の質（GHS/QoL）における悪化が確認されるまでの期間（TTCD）（主要閾値，死亡を除く）（FAS）

Parameter	Arm A Zolbetuximab + CAPOX (n = 254)	Arm B Placebo + CAPOX (n = 253)
PF (Deterioration Threshold = 13†)		
Total number of participants with PRO assessments	254	253
Deterioration events, n (%)	99 (39.0)	109 (43.1)
Censored, n (%)	155 (61.0)	144 (56.9)
No baseline score	12 (4.7)	11 (4.3)
No post-baseline score	18 (7.1)	14 (5.5)
No deterioration possible	0	0
No first deterioration	125 (49.2)	119 (47.0)
Time to First Confirmed Deterioration (Months)‡		
Median (95% CI)	8.31 (5.88, 19.81)	7.92 (6.47, 11.10)
1st Quartile (95% CI)	2.76 (1.64, 3.78)	3.25 (2.30, 4.17)
3rd Quartile (95% CI)	NYR (19.81, NE)	NYR
Stratified analysis §		
1-sided P value ¶	0.4980	
Hazard ratio (95% CI)††	0.999 (0.759, 1.315)	
OG25-Pain (Deterioration Threshold = 16.7†)		
Total number of participants with PRO assessments	254	253
Deterioration events, n (%)	44 (17.3)	40 (15.8)
Censored, n (%)	210 (82.7)	213 (84.2)
Time to First Confirmed Deterioration (Months)‡		
Median (95% CI)	NYR	25.82 (NE, NE)
1st Quartile (95% CI)	13.24 (6.57, NE)	10.41 (8.34, 25.82)
3rd Quartile (95% CI)	NYR	25.82 (NE, NE)
Stratified analysis§		
1-sided P value¶	0.3880	
Hazard ratio (95% CI)††	1.066 (0.692, 1.642)	
GHS/QoL (Deterioration Threshold = 13†)		
Total number of participants with PRO assessments	254	253
Deterioration events, n (%)	85 (33.5)	111 (43.9)
Censored, n (%)	169 (66.5)	142 (56.1)
Time to First Confirmed Deterioration (Months)‡		
Median (95% CI)	9.69 (7.39, NE)	7.49 (6.11, 9.86)
1st Quartile (95% CI)	3.29 (1.97, 4.83)	2.96 (2.10, 3.68)
3rd Quartile (95% CI)	NYR	28.68 (NE, NE)
Stratified analysis§		
1-sided P value¶	0.1299	
Hazard ratio (95% CI)††	0.847 (0.636, 1.129)	

Data cutoff: 07 Oct 2022

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

TTCD was defined as the time from randomization to first clinically meaningful deterioration that was confirmed at the next scheduled visit.

CAPOX: capecitabine and oxaliplatin chemotherapy; CI: confidence interval; GHS/QoL: Global Health Status/Quality of Life; NE: non-estimable; NYR: not yet reached; OG25-Pain: oesophago-gastric questionnaire on abdominal pain and

discomfort; PF: physical function; PRO: patient-reported outcomes; TTCD: time to confirmed deterioration

† The threshold values of 13 for PF and overall GHS/QoL is based on [Cocks et al, 2012], and 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.

§ Stratification factors are region (Asia vs non-Asia), number of organs with metastatic sites (0 to 2 vs ≥ 3), prior gastrectomy (Yes or No).

¶ Based on 1-sided stratified log-rank test

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

Source: CL-0302 (5.3.5.1-2) End-of-Text Table 9.3.5.1.3

2.7.6.6.5 薬物動態・薬力学

Cycle 1 day 1 及び cycle 3 day 1 におけるゾルベツキシマブ投与終了時点の薬物濃度平均値（標準偏差）は，それぞれ 464（136）μg/mL，382（133）μg/mL であった。Cycle 2 day 1 から cycle 17 day 1 にかけて，投与前の血清中 C_{trough} の平均値（標準偏差）は 38.6（31.3）μg/mL から 147（70.5）μg/mL に増加した（CL-0302 総括報告書 End-of-Text Table 9.4.1）。

ゾルベツキシマブの投与後，少なくとも 1 回 ADA を測定した 226 例において，13 例（5.8%）が陽性と確定した（CL-0302 総括報告書 End-of Text Table 9.4.2）。データは限定的であるが，免疫原性は本試験でランダム化された患者における薬物動態，有効性及び安全性に影響を与えないと考えられた（CL-0302 総括報告書 End-of Text Table 9.4.1, 9.4.2，Appendices 10.2.5.4, 10.2.6.1.3, 10.2.6.1.4, 10.2.7）。

2.7.6.6.6 安全性

1. 有害事象の概要

2022 年 10 月 7 日のデータカットオフ時点で，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群及びプラセボ ＋CAPOX 群の両群のほぼ全ての患者（98.4%）に有害事象がみられた。このうち，ゾルベツキシマブ又はプラセボの副作用はそれぞれ 231 例（90.9%）及び 168 例（67.5%）であった。

有害事象による死亡は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群で 27 例（10.6%），プラセボ ＋CAPOX 群で 32 例（12.9%）にみられた。このうち，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群ではゾルベツキシマブの副作用による死亡が 4 例（1.6%），プラセボ ＋CAPOX 群ではプラセボの副作用による死亡が 3 例（1.2%）にみられた。

重篤な有害事象は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群で 120 例（47.2%），プラセボ ＋CAPOX 群で 124 例（49.8%）にみられた。このうち，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群ではゾルベツキシマブによる重篤な副作用が 50 例（19.7%），プラセボ ＋CAPOX 群ではプラセボによる重篤な副作用が 39 例（15.7%）にみられた。

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は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群で 51 例（20.1%），プラセボ ＋CAPOX 群で 36 例（14.5%）にみられた。このうち，ゾルベツ

キシマブ ＋CAPOX 群ではゾルベツキシマブの投与中止に至った副作用が 18 例（7.1%），プラセボ ＋CAPOX 群ではプラセボの投与中止に至った副作用が 11 例（4.4%）にみられた。

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，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群で 140 例（55.1%），プラセボ ＋CAPOX 群で 71 例（28.5%）にみられた。このうち，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群ではゾルベツキシマブの投与中断に至った副作用が 113 例（44.5%），プラセボ ＋CAPOX 群ではプラセボの投与中断に至った副作用が 39 例（15.7%）にみられた（表 2.7.6.6- 7）。

表 2.7.6.6- 7　　有害事象及び死亡の概要（SAF）

Adverse Event Category	Arm A Zolbetuximab + CAPOX (n = 254) n (%)	Arm B Placebo + CAPOX (n = 249) n (%)	Overall (n = 503) n (%)
Any TEAE	251 (98.8)	244 (98.0)	495 (98.4)
Drug-Related† TEAE	246 (96.9)	234 (94.0)	480 (95.4)
Zolbetuximab/placebo-related TEAEs	231 (90.9)	168 (67.5)	399 (79.3)
Serious TEAE‡	120 (47.2)	124 (49.8)	244 (48.5)
Drug-Related† Serious TEAE‡	68 (26.8)	56 (22.5)	124 (24.7)
Zolbetuximab/placebo-related serious TEAEs	50 (19.7)	39 (15.7)	89 (17.7)
TEAE Leading to Death	27 (10.6)	32 (12.9)	59 (11.7)
Drug-related† TEAE Leading to Death	6 (2.4)	7 (2.8)	13 (2.6)
Zolbetuximab/placebo-related TEAEs leading to death	4 (1.6)	3 (1.2)	7 (1.4)
TEAE Leading to Permanent Discontinuation of Any Study Drug§	79 (31.1)	63 (25.3)	142 (28.2)
TEAE leading to permanent discontinuation of zolbetuximab/placebo	51 (20.1)	36 (14.5)	87 (17.3)
Drug-related† TEAE Leading To Permanent Discontinuation of Any Study Drug§	55 (21.7)	39 (15.7)	94 (18.7)
Drug-Related† TEAE leading to permanent discontinuation of zolbetuximab/placebo	18 (7.1)	11 (4.4)	29 (5.8)
TEAE Leading to Dose Interruption of Any Study Drug§	181 (71.3)	128 (51.4)	309 (61.4)
TEAE leading to dose interruption of zolbetuximab/placebo	140 (55.1)	71 (28.5)	211 (41.9)
Drug-Related† TEAE Leading to Dose Interruption of Any Study Drug§	167 (65.7)	108 (43.4)	275 (54.7)
Drug-related† TEAE leading to dose interruption of zolbetuximab/placebo	113 (44.5)	39 (15.7)	152 (30.2)
Late Adverse Event¶	77 (30.3)	93 (37.3)	170 (33.8)
Late Serious Adverse Event¶	41 (16.1)	56 (22.5)	97 (19.3)
Worst CTCAE Grade TEAE ††			
≥ 3	185 (72.8)	174 (69.9)	359 (71.4)
3	141 (55.5)	123 (49.4)	264 (52.5)
4	17 (6.7)	19 (7.6)	36 (7.2)
5	27 (10.6)	32 (12.9)	59 (11.7)
Drug-Related † Worst CTCAE Grade TEAE ††			
≥ 3	144 (56.7)	115 (46.2)	259 (51.5)
3	126 (49.6)	97 (39.0)	223 (44.3)
4	12 (4.7)	11 (4.4)	23 (4.6)
5	6 (2.4)	7 (2.8)	13 (2.6)
Zolbetuximab/placebo-related worst CTCAE Grade ≥ 3 TEAEs	98 (38.6)	63 (25.3)	161 (32.0)

Data cutoff: 07 Oct 2022

CAPOX: capecitabine and oxaliplatin chemotherapy; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SAE: serious adverse event; TEAE: treatment-emergent adverse event

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

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

§ Zolbetuximab/placebo and any component of CAPOX. For drug-related TEAE of a particular study drug component, only TEAE related to that particular component will be counted.

¶ Adverse Event/Serious Adverse Event occurred beyond 30 days from the last study treatment.

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

Source: CL-0302 (5.3.5.1-2) End-of-Text Table 9.6.1.1

2. 有害事象及び副作用

有害事象は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群で 251 例（98.8%），プラセボ ＋CAPOX 群で 244 例（98.0%）にみられた。このうち，ゾルベツキシマブ又はプラセボの副作用がそれぞれ 231 例（90.9%）及び 168 例（67.5%）にみられた（表 2.7.6.6- 7）。

よくみられた（20%以上の患者）有害事象は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群で悪心（174 例，68.5%），嘔吐（168 例，66.1%），食欲減退（105 例，41.3%），貧血（90 例，35.4%），下痢（80 例，31.5%），好中球数減少（70 例，27.6%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（63 例，24.8%），血小板数減少（61 例，24.0%），低アルブミン血症（57 例，22.4%），末梢性感覚ニューロパチー（56 例，22.0%）及び白血球数減少（51 例，20.1%）であった。プラセボ ＋CAPOX 群で悪心（125 例，50.2%），貧血（91 例，36.5%），下痢（86 例，34.5%），食欲減退（84 例，33.7%），嘔吐（77 例，30.9%），AST 増加（72 例，28.9%），血小板数減少（60 例，24.1%），好中球数減少（59 例，23.7%），末梢性感覚ニューロパチー（56 例，22.5%），腹痛（54 例，21.7%），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加及び便秘（各 52 例，20.9%）であった（表 2.7.6.6- 8）。

よくみられた（10%以上の患者）ゾルベツキシマブの副作用は，悪心，嘔吐（各 154 例，60.6%），食欲減退（73 例，28.7%），好中球数減少（41 例，16.1%），貧血，下痢（各 40 例，15.7%），AST 増加（37 例，14.6%），ALT 増加（31 例，12.2%），倦怠感（28 例，11.0%），血小板数減少及び白血球数減少（各 27 例，10.6%）であった。よくみられた（10%以上の患者）プラセボの副作用は，悪心（87 例，34.9%），食欲減退（52 例，20.9%），嘔吐（45 例，18.1%），AST 増加（41 例，16.5%），貧血（39 例，15.7%），血小板数減少（32 例，12.9%），下痢（28 例，11.2%），疲労，ALT 増加（各 27 例，10.8%）及び好中球数減少（25 例，10.0%）であった（表 2.7.6.6- 9）。ゾルベツキシマブ又はプラセボの副作用は，悪心（154 例，60.6%対 87 例，34.9%），嘔吐（154 例，60.6%対 45 例，18.1%），食欲減退（73 例，28.7%対 52 例，20.9%），好中球数減少（41 例，16.1%対 25 例，10.0%），発熱（17 例，6.7%対 5 例，2.0%），高血圧（13 例，5.1%対 1 例，0.4%），注入に伴う反応（11 例，4.3%対 0），胸部不快感（7 例，2.8%対 1 例，0.4%），流涎過多（7 例，2.8%対 0），末梢性浮腫（7 例，2.8%対 0），胃食道逆流性疾患（6 例，2.4%対 0），末梢性ニューロパチー（5 例，2.0%対 1 例，0.4%），血中クレアチニン増加（5 例，2.0%対 0），及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）増加（2 例，0.8%対 9 例，3.6%）を除き，2 つの投与群でおおむね同程度であった（CL-0302 総括報告書 End-of Text Table 9.6.1.3.2）。

Grade 3 以上の有害事象は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群で 185 例（72.8%），プラセボ ＋CAPOX 群で 174 例（69.9%）にみられた。このうち，ゾルベツキシマブ又はプラセボによる Grade 3 以上の副作用はそれぞれ 98 例（38.6%）及び 63 例（25.3%）であった（表 2.7.6.6- 7）。

Grade 3 以上のよくみられた（10%以上の患者）有害事象は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群で嘔吐（31 例，12.2%），貧血（27 例，10.6%）及び好中球数減少（26 例，10.2%）であった。プ

ラセボ ＋CAPOX 群で貧血（28 例，11.2%）であった（CL-0302 総括報告書 End-of-Text Table 9.6.1.14）。

Grade 3 以上のよくみられた（5%以上の患者）ゾルベツキシマブの副作用は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群で嘔吐（27 例，10.6%），悪心（18 例，7.1%），好中球数減少及び食欲減退（各 14 例，5.5%）であった。Grade 3 以上のよくみられた（5%以上の患者）プラセボの副作用は，プラセボ ＋CAPOX 群で血小板数減少（13 例，5.2%）であった（CL-0302 総括報告書 End-of-Text Table 9.6.1.15.2）。

表 2.7.6.6- 8　　いずれかの群で患者の 10%以上にみられた有害事象（SAF）

MedDRA v25.0 **SOC** Preferred Term, n (%)	**Arm A** **Zolbetuximab** **+ CAPOX** **(n = 254)**	**Arm B** **Placebo** **+ CAPOX** **(n = 249)**
全ての有害事象	**251 (98.8)**	**244 (98.0)**
血液およびリンパ系障害	**131 (51.6)**	**126 (50.6)**
貧血	90 (35.4)	91 (36.5)
好中球減少症	50 (19.7)	35 (14.1)
血小板減少症	28 (11.0)	31 (12.4)
胃腸障害	**234 (92.1)**	**199 (79.9)**
悪心	174 (68.5)	125 (50.2)
嘔吐	168 (66.1)	77 (30.9)
下痢	80 (31.5)	86 (34.5)
腹痛	40 (15.7)	54 (21.7)
便秘	39 (15.4)	52 (20.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	**139 (54.7)**	**125 (50.2)**
疲労	34 (13.4)	42 (16.9)
無力症	33 (13.0)	32 (12.9)
発熱	34 (13.4)	23 (9.2)
倦怠感	31 (12.2)	22 (8.8)
末梢性浮腫	26 (10.2)	6 (2.4)
臨床検査	**153 (60.2)**	**150 (60.2)**
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	63 (24.8)	72 (28.9)
好中球数減少	70 (27.6)	59 (23.7)
血小板数減少	61 (24.0)	60 (24.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	48 (18.9)	52 (20.9)
白血球数減少	51 (20.1)	39 (15.7)
体重減少	50 (19.7)	25 (10.0)
代謝および栄養障害	**154 (60.6)**	**138 (55.4)**
食欲減退	105 (41.3)	84 (33.7)
低アルブミン血症	57 (22.4)	35 (14.1)
低カリウム血症	36 (14.2)	36 (14.5)
神経系障害	**138 (54.3)**	**143 (57.4)**
末梢性感覚ニューロパチー	56 (22.0)	56 (22.5)
感覚鈍麻	30 (11.8)	30 (12.0)
精神障害	**33 (13.0)**	**25 (10.0)**
不眠症	27 (10.6)	16 (6.4)

MedDRA v25.0 SOC Preferred Term, n (%)	Arm A Zolbetuximab + CAPOX (n = 254)	Arm B Placebo + CAPOX (n = 249)
皮膚および皮下組織障害	**78 (30.7)**	**74 (29.7)**
手掌・足底発赤知覚不全症候群	41 (16.1)	49 (19.7)

Data cutoff: 07 Oct 2022

CAPOX: capecitabine and oxaliplatin chemotherapy

Source: CL-0302 (5.3.5.1-2) End-of-Text Table 9.6.1.2

表 2.7.6.6- 9　いずれかの群で患者の 5%以上にみられたゾルベツキシマブ又はプラセボの副作用（SAF）

MedDRA (v25.0) SOC Preferred Term, n (%)	Arm A Zolbetuximab + CAPOX (N=254)	Arm B Placebo + CAPOX (N=249)
全てのゾルベツキシマブ又はプラセボの副作用	**231 (90.9)**	**168 (67.5)**
血液およびリンパ系障害	**66 (26.0)**	**60 (24.1)**
貧血	40 (15.7)	39 (15.7)
好中球減少症	22 (8.7)	17 (6.8)
血小板減少症	16 (6.3)	15 (6.0)
胃腸障害	**198 (78.0)**	**114 (45.8)**
悪心	154 (60.6)	87 (34.9)
嘔吐	154 (60.6)	45 (18.1)
下痢	40 (15.7)	28 (11.2)
腹痛	14 (5.5)	13 (5.2)
便秘	13 (5.1)	9 (3.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	**87 (34.3)**	**69 (27.7)**
疲労	19 (7.5)	27 (10.8)
倦怠感	28 (11.0)	17 (6.8)
無力症	19 (7.5)	16 (6.4)
発熱	17 (6.7)	5 (2.0)
臨床検査	**83 (32.7)**	**80 (32.1)**
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	37 (14.6)	41 (16.5)
好中球数減少	41 (16.1)	25 (10.0)
血小板数減少	27 (10.6)	32 (12.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	31 (12.2)	27 (10.8)
白血球数減少	27 (10.6)	18 (7.2)
体重減少	19 (7.5)	10 (4.0)
代謝及び栄養障害	**88 (34.6)**	**72 (28.9)**
食欲減退	73 (28.7)	52 (20.9)
低アルブミン血症	15 (5.9)	13 (5.2)
血管障害	**23 (9.1)**	**9 (3.6)**
高血圧	13 (5.1)	1 (0.4)

Data cutoff: 07 Oct 2022

CAPOX: capecitabine and oxaliplatin chemotherapy

Source: CL-0302 (5.3.5.1-2) End-of-Text Table 9.6.1.3.2

3. 死亡及び重篤な有害事象

死亡に至った有害事象は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群で 27 例（10.6%），プラセボ ＋CAPOX 群で 32 例（12.9%）にみられた（表 2.7.6.6- 7）。このうち，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群でゾルベツキシマブの副作用による死亡は 4 例（1.6%），プラセボ ＋CAPOX 群でプラセボの副作用による死亡は 3 例（1.2%）であった（表 2.7.6.6- 7 及び CL-0302 総括報告書 End-of-Text Table 9.6.1.20.2）。

重篤な有害事象は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群で 120 例（47.2%），プラセボ ＋CAPOX 群で 124 例（49.8%）にみられた。このうち，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群でゾルベツキシマブの重篤な副作用は 50 例（19.7%），プラセボ ＋CAPOX 群でプラセボの重篤な副作用は 39 例（15.7%）であった（表 2.7.6.6- 7）。

ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群でよくみられた（4%以上の患者）重篤な有害事象は，嘔吐（15 例，5.9%）及び悪心（11 例，4.3%）であった。また，3 例以上の患者にみられたゾルベツキシマブの重篤な副作用は嘔吐（12 例，4.7%），悪心（9 例，3.5%），食欲減退（8 例，3.1%），血小板数減少（6 例，2.4%）及び上部消化管出血（4 例，1.6%）であった。

プラセボ ＋CAPOX 群でよくみられた（4%以上の患者）重篤な有害事象は，悪性新生物進行（13 例，5.2%），嘔吐（11 例，4.4%）及び下痢（10 例，4.0%）であった。また，3 例以上の患者にみられたプラセボの重篤な副作用は血小板数減少（6 例，2.4%），下痢，悪心（各 4 例，1.6%），貧血，嘔吐及び低カリウム血症（各 3 例，1.2%）であった（表 2.7.6.6- 10）。

死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の詳細を［CL-0302 総括報告書 Attachment 1］に示す。

表 2.7.6.6- 10　いずれかの群で患者の 1%以上にみられた重篤な有害事象（SAF）

MedDRA (v25.0) **SOC** Preferred Term, n (%)	**Arm A** **Zolbetuximab** **+ CAPOX** **(n = 254)**		**Arm B** **Placebo** **+ CAPOX** **(n = 249)**	
	All	**Drug-related†**	**All**	**Drug-related†**
全ての重篤な有害事象	**120 (47.2)**	**50 (19.7)**	**124 (49.8)**	**39 (15.7)**
血液およびリンパ系障害	**12 (4.7)**	**2 (0.8)**	**15 (6.0)**	**4 (1.6)**
貧血	5 (2.0)	1 (0.4)	6 (2.4)	3 (1.2)
好中球減少症	4 (1.6)	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.4)
血小板減少症	3 (1.2)	0	2 (0.8)	0
発熱性好中球減少症	0	0	3 (1.2)	0
胃腸障害	**57 (22.4)**	**27 (10.6)**	**50 (20.1)**	**17 (6.8)**
嘔吐	15 (5.9)	12 (4.7)	11 (4.4)	3 (1.2)
下痢	7 (2.8)	2 (0.8)	10 (4.0)	4 (1.6)
悪心	11 (4.3)	9 (3.5)	6 (2.4)	4 (1.6)
上部消化管出血	7 (2.8)	4 (1.6)	4 (1.6)	1 (0.4)
腹痛	3 (1.2)	0	6 (2.4)	0
腹水	3 (1.2)	0	5 (2.0)	0
イレウス	3 (1.2)	1 (0.4)	3 (1.2)	0

MedDRA (v25.0) SOC Preferred Term, n (%)	Arm A Zolbetuximab + CAPOX (n = 254)		Arm B Placebo + CAPOX (n = 249)	
	All	Drug-related†	All	Drug-related†
嚥下障害	4 (1.6)	0	1 (0.4)	0
胃出血	0	0	4 (1.6)	1 (0.4)
吐血	1 (0.4)	0	3 (1.2)	1 (0.4)
腸閉塞	3 (1.2)	0	1 (0.4)	0
胃閉塞	4 (1.6)	1 (0.4)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**18 (7.1)**	**7 (2.8)**	**13 (5.2)**	**4 (1.6)**
発熱	5 (2.0)	0	2 (0.8)	1 (0.4)
疲労	3 (1.2)	2 (0.8)	3 (1.2)	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	**25 (9.8)**	**1 (0.4)**	**21 (8.4)**	**2 (0.8)**
肺炎	6 (2.4)	0	5 (2.0)	0
COVID-19	3 (1.2)	0	3 (1.2)	0
臨床検査	**13 (5.1)**	**7 (2.8)**	**10 (4.0)**	**8 (3.2)**
血小板数減少	8 (3.1)	6 (2.4)	6 (2.4)	6 (2.4)
代謝および栄養障害	**18 (7.1)**	**11 (4.3)**	**15 (6.0)**	**7 (2.8)**
食欲減退	10 (3.9)	8 (3.1)	3 (1.2)	2 (0.8)
低カリウム血症	6 (2.4)	1 (0.4)	6 (2.4)	3 (1.2)
筋骨格系および結合組織障害	**1 (0.4)**	**1 (0.4)**	**6 (2.4)**	**2 (0.8)**
筋肉痛	0	0	3 (1.2)	1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**10 (3.9)**	**1 (0.4)**	**17 (6.8)**	**1 (0.4)**
悪性新生物進行	9 (3.5)	1 (0.4)	13 (5.2)	0
腎および尿路障害	**7 (2.8)**	**2 (0.8)**	**8 (3.2)**	**0**
急性腎障害	4 (1.6)	2 (0.8)	1 (0.4)	0
尿路閉塞	0	0	3 (1.2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**9 (3.5)**	**1 (0.4)**	**22 (8.8)**	**4 (1.6)**
肺塞栓症	2 (0.8)	1 (0.4)	8 (3.2)	2 (0.8)
胸水	1 (0.4)	0	7 (2.8)	2 (0.8)
呼吸困難	2 (0.8)	0	5 (2.0)	0
血管障害	**6 (2.4)**	**1 (0.4)**	**1 (0.4)**	**1 (0.4)**
低血圧	4 (1.6)	1 (0.4)	0	0

Data cutoff: 07 Oct 2022

CAPOX: capecitabine and oxaliplatin chemotherapy

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

Sources: CL-0302 (5.3.5.1-2) End-of-Text Tables 9.6.1.6 and 9.6.1.7.2

4. 投与中止に至った有害事象

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は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群で 51 例（20.1%），プラセボ ＋CAPOX 群で 36 例（14.5%）にみられた（表 2.7.6.6- 7）。ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群でよくみられた（2%以上の患者）ゾルベツキシマブの投与中止に至った有害事象は嘔吐（6 例，2.4%）であった。プラセボ ＋CAPOX 群でよくみられた（2%以上の患者）プラセボの投与中止に至った有害事象はなかった（表 2.7.6.6- 11）。

表 2.7.6.6- 11　いずれかの群で 2 例以上の患者に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（SAF）

MedDRA (v25.0) SOC Preferred Term, n (%)	Arm A Zolbetuximab + CAPOX (n = 254)		Arm B Placebo + CAPOX (n = 249)	
	All	Drug-related†	All	Drug-related†
全ての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	**51 (20.1)**	**18 (7.1)**	**36 (14.5)**	**11 (4.4)**
胃腸障害	**20 (7.9)**	**9 (3.5)**	**9 (3.6)**	**5 (2.0)**
嘔吐	6 (2.4)	6 (2.4)	3 (1.2)	1 (0.4)
悪心	4 (1.6)	4 (1.6)	1 (0.4)	0
下痢	3 (1.2)	0	1 (0.4)	0
上部消化管出血	3 (1.2)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
嚥下障害	2 (0.8)	0	0	0
胃閉塞	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**8 (3.1)**	**3 (1.2)**	**4 (1.6)**	**2 (0.8)**
死亡	2 (0.8)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
倦怠感	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
免疫系障害	**2 (0.8)**	**2 (0.8)**	**0**	**0**
アナフィラキシー反応	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
感染症および寄生虫症	**3 (1.2)**	**0**	**7 (2.8)**	**1 (0.4)**
肺炎	1 (0.4)	0	2 (0.8)	0
敗血症性ショック	1 (0.4)	0	2 (0.8)	1 (0.4)
臨床検査	**5 (2.0)**	**2 (0.8)**	**2 (0.8)**	**0**
血中ビリルビン増加	2 (0.8)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**3 (1.2)**	**0**	**6 (2.4)**	**1 (0.4)**
悪性新生物進行	3 (1.2)	0	3 (1.2)	0
腎および尿路障害	**2 (0.8)**	**1 (0.4)**	**3 (1.2)**	**0**
急性腎障害	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (0.4)**	**0**	**6 (2.4)**	**1 (0.4)**
胸水	0	0	3 (1.2)	1 (0.4)

Data cutoff: 07 Oct 2022
All participants who received at least 1 dose of any study drug (zolbetuximab/placebo/CAPOX [SAF]).
Number of participants (n) and percentage of participants (%) are shown.
CAPOX: capecitabine and oxaliplatin chemotherapy
† Possible or probable, as assessed by the investigator, or records where relationship was missing.
Sources: CL-0302 (5.3.5.1-2) End-of-Text Tables 9.6.1.9.2 and 9.6.1.10.2

5. 投与中断に至った有害事象

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 群で 140 例（55.1%），プラセボ ＋CAPOX 群で 71 例（28.5%）にみられた（表 2.7.6.6- 7）。ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群でよくみられた（5%以上の患者）ゾルベツキシマブの投与中断に至った有害事象は嘔吐（62 例，24.4%），悪心（44 例，17.3%）及び好中球減少症（18 例，

7.1%）であった。このうち，患者の 5%以上にみられた投与中断に至ったゾルベツキシマブの副作用は嘔吐（61 例，24.0%）及び悪心（44 例，17.3%）であった。プラセボ ＋CAPOX 群でよくみられた（5%以上の患者）プラセボの投与中断に至った有害事象は血小板数減少（15 例，6.0%）であった。このうち，患者の 5%以上にみられた投与中断に至ったプラセボの副作用はなかった（表 2.7.6.6- 12）。

表 2.7.6.6- 12　いずれかの群で 2 例以上の患者に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（SAF）

MedDRA (v25.0) SOC Preferred Term, n (%)	Arm A Zolbetuximab + CAPOX (n = 254)		Arm B Placebo + CAPOX (n = 249)	
	All	Drug-related†	All	Drug-related†
全ての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	**140 (55.1)**	**113 (44.5)**	**71 (28.5)**	**39 (15.7)**
血液およびリンパ系障害	**27 (10.6)**	**15 (5.9)**	**27 (10.8)**	**16 (6.4)**
好中球減少症	18 (7.1)	8 (3.1)	9 (3.6)	6 (2.4)
血小板減少症	7 (2.8)	6 (2.4)	11 (4.4)	7 (2.8)
貧血	6 (2.4)	2 (0.8)	8 (3.2)	5 (2.0)
胃腸障害	**85 (33.5)**	**79 (31.1)**	**15 (6.0)**	**8 (3.2)**
嘔吐	62 (24.4)	61 (24.0)	5 (2.0)	4 (1.6)
悪心	44 (17.3)	44 (17.3)	1 (0.4)	1 (0.4)
腹痛	8 (3.1)	8 (3.1)	2 (0.8)	2 (0.8)
下痢	2 (0.8)	0	6 (2.4)	3 (1.2)
上部消化管出血	3 (1.2)	3 (1.2)	2 (0.8)	2 (0.8)
上腹部痛	4 (1.6)	4 (1.6)	0	0
流涎過多	2 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**24 (9.4)**	**14 (5.5)**	**7 (2.8)**	**4 (1.6)**
疲労	4 (1.6)	3 (1.2)	4 (1.6)	1 (0.4)
発熱	5 (2.0)	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.8)
悪寒	5 (2.0)	5 (2.0)	0	0
無力症	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
倦怠感	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
非心臓性胸痛	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
肝胆道系障害	**0**	**0**	**5 (2.0)**	**1 (0.4)**
肝毒性	0	0	2 (0.8)	0
高ビリルビン血症	0	0	2 (0.8)	0
感染症および寄生虫症	**10 (3.9)**	**0**	**12 (4.8)**	**3 (1.2)**
COVID-19	3 (1.2)	0	3 (1.2)	0
蜂巣炎	0	0	2 (0.8)	0
肺炎	2 (0.8)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	**8 (3.1)**	**7 (2.8)**	**2 (0.8)**	**1 (0.4)**

MedDRA (v25.0) SOC Preferred Term, n (%)	Arm A Zolbetuximab + CAPOX (n = 254)		Arm B Placebo + CAPOX (n = 249)	
	All	Drug-related†	All	Drug-related†
注入に伴う反応	5 (2.0)	5 (2.0)	0	0
臨床検査	**24 (9.4)**	**10 (3.9)**	**30 (12.0)**	**14 (5.6)**
血小板数減少	9 (3.5)	6 (2.4)	15 (6.0)	9 (3.6)
好中球数減少	9 (3.5)	4 (1.6)	7 (2.8)	1 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.8)	1 (0.4)	8 (3.2)	5 (2.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.8)	0	7 (2.8)	3 (1.2)
白血球数減少	4 (1.6)	1 (0.4)	3 (1.2)	1 (0.4)
血中ビリルビン増加	4 (1.6)	0	2 (0.8)	2 (0.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.4)	0	3 (1.2)	1 (0.4)
代謝および栄養障害	**8 (3.1)**	**5 (2.0)**	**6 (2.4)**	**2 (0.8)**
食欲減退	4 (1.6)	3 (1.2)	1 (0.4)	0
低アルブミン血症	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.4)
低カリウム血症	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.2)	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**4 (1.6)**	**3 (1.2)**	**10 (4.0)**	**3 (1.2)**
呼吸困難	2 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)
肺塞栓症	0	0	3 (1.2)	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	**10 (3.9)**	**5 (2.0)**	**7 (2.8)**	**2 (0.8)**
手掌・足底発赤知覚不全症候群	3 (1.2)	1 (0.4)	4 (1.6)	1 (0.4)
皮膚毒性	2 (0.8)	0	1 (0.4)	0
紅斑	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
血管障害	**9 (3.5)**	**6 (2.4)**	**2 (0.8)**	**1 (0.4)**
低血圧	3 (1.2)	2 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.4)
潮紅	3 (1.2)	3 (1.2)	0	0

Data cutoff: 07 Oct 2022

CAPOX: capecitabine and oxaliplatin chemotherapy

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

Sources: CL-0302 (5.3.5.1-2) End-of-Text Tables 9.6.1.11.2 and 9.6.1.12.2

6. 臨床検査値

ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群及びプラセボ ＋CAPOX 群のいずれにおいても，臨床検査値に特筆すべき傾向は認められなかった（CL-0302 総括報告書 End-of-Text Tables 9.6.2.1.1.1.1～9.6.2.1.1.4.2）。

12 例（ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群で 5 例及びプラセボ ＋CAPOX 群で 7 例）に ALT 及び／又は AST（> 3 × 基準値上限［ULN］）と総ビリルビン（> 2 × ULN）の同時上昇がみられた。このうち，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群における 1 例及びプラセボ ＋CAPOX 群における 3 例

では ALP（< 2 × ULN）も上昇していた。Hy's Law 及び薬物性肝障害の基準を満たすものはなかった（表 2.7.6.6- 13）。

表 2.7.6.6- 13　重要な肝機能検査値異常（SAF）

Parameter Criteria, n/N (%)†	**Arm A** **Zolbetuximab + CAPOX** **(n = 254)**	**Arm B** **Placebo + CAPOX** **(n = 249)**
ALT		
> 3 × ULN	19/237 (8.0)	30/238 (12.6)
> 5 × ULN	6/237 (2.5)	11/238 (4.6)
> 10 × ULN	2/237 (0.8)	2/238 (0.8)
> 20 × ULN	0/237	1/238 (0.4)
AST		
> 3 × ULN	27/237 (11.4)	32/238 (13.4)
> 5 × ULN	9/237 (3.8)	11/238 (4.6)
> 10 × ULN	4/237 (1.7)	3/238 (1.3)
> 20 × ULN	0/237	1/238 (0.4)
ALT or AST		
> 3 × ULN	30/237 (12.7)	40/238 (16.8)
> 5 × ULN	11/237 (4.6)	13/238 (5.5)
> 10 × ULN	4/237 (1.7)	3/238 (1.3)
> 20 × ULN	0/237	1/238 (0.4)
Total bilirubin		
> 2 × ULN	17/238 (7.1)	19/237 (8.0)
ALP		
> 1.5 × ULN	78/238 (32.8)	87/238 (36.6)
ALT and/or AST and total bilirubin †		
ALT and/or AST > 3 × ULN, total bilirubin > 2 × ULN	5/237 (2.1)	7/237 (3.0)
ALT and/or AST and total bilirubin and ALP †		
ALT and/or AST > 3 × ULN, total bilirubin > 2 × ULN, ALP < 2 × ULN	1/237 (0.4)	3/237 (1.3)

Data cutoff: 07 Oct 2022

ALP: alkaline phosphatase; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; CAPOX: capecitabine and oxaliplatin chemotherapy; ULN: upper limit of normal

† For each participant, the maximum value among all post-baseline measurements at the visit or up to 1 day apart was used. Each participant is shown under each criterion met (maximum value can satisfy more than one).

Source: CL-0302 (5.3.5.1-2) End-of-Text Table 9.6.2.3

7. バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

両群において，個々の患者で血圧及び脈拍に変化がみられ，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群でより頻繁にみられたが，全体としてバイタルサイン及び心電図について，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群及びプラセボ ＋CAPOX 群のいずれにおいても特筆すべき傾向は認められなかった（CL-0302 総括報告書 End-of-Text Tables 9.6.3.1.1.1～9.6.3.1.2.2, 9.6.4.1～9.6.4.3）。

2.7.6.6.7 結論

GLOW 試験では，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 PFS 及び OS において，ゾルベツキシマブと CAPOX 併用による臨床的に意義のあるベネフィットが示された。新たな安全性シグナルはみられず，ゾルベツキシマブの安全性プロファイルは，ゾルベツキシマブの過去の臨床試験で報告されたものと一貫しており，投与中止頻度の低さから，許容可能又は忍容可能と考えられた。ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群は，プラセボ ＋CAPOX 群と比較し，悪心及び嘔吐が多くみられ，ゾルベツキシマブの投与中断や投与中止に至った患者の割合が高かった。

- 主要評価項目である PFS において，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群は，プラセボ ＋CAPOX 群と比較し，病勢進行又は死亡リスクを統計的に有意に減少（31.3%）させた（HR = 0.687；95% CI：0.544，0.866；P=0.0007）。PFS の中央値（95% CI）は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群で 8.21（7.46，8.84）カ月，プラセボ ＋CAPOX 群で 6.80（6.14，8.08）カ月であった。6 カ月及び 12 カ月時点の無増悪生存割合（95% CI）はそれぞれ，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群で 70.20%（63.42，75.96）及び 34.86%（27.75，42.05），プラセボ ＋CAPOX 群で 61.47%（54.82，67.45）及び 19.13%（13.50，25.51）であった。
- OS 中間解析において，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群は，プラセボ ＋CAPOX 群と比較し，死亡リスクを統計的に有意に減少（22.9%）させた（HR = 0.771；95% CI：0.615，0.965；P=0.0118）。OS の中央値（95% CI）は，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群で 14.39（12.29，16.49）カ月，プラセボ ＋CAPOX 群で 12.16（10.28，13.67）カ月であった。12 カ月及び 18 カ月時点の全生存割合（95% CI）はそれぞれ，ゾルベツキシマブ ＋CAPOX 群で 57.54%（50.71，63.77）及び 38.10%（30.96，45.19），プラセボ ＋CAPOX 群で 50.79%（44.12，57.06）及び 28.14%（21.95，34.65）であった。

2.7.6.7　海外第 2 相試験（FAST）［GM-IMAB-001-03］：添付資料番号 5.3.5.1-3

2.7.6.7.1　試験方法

試験の標題：A Randomized Phase II Multicenter, Open-label Study Evaluating the Efficacy and Safety of IMAB362 in Combination with the EOX (Epirubicin, Oxaliplatin, Capecitabine) Regimen as First-line Treatment of Patients with CLDN18.2-positive Advanced Adenocarcinomas of the Stomach, the Esophagus or the Gastroesophageal Junction (FAST)

治験実施施設：46 施設（ロシア，ウクライナ，ドイツ，ブルガリア，チェコ共和国及びラトビア）

公表文献：Sahin U, Türeci Ö, Manikhas G, Lordick F, Rusyn A, Vynnychenko I, et al. FAST: a randomised phase II study of zolbetuximab (IMAB362) plus EOX versus EOX alone for first-line treatment of advanced CLDN18.2-positive gastric and gastro-oesophageal adenocarcinoma. Ann Oncol. 2021;32:609-19.

試験期間

試験開始日（最初のランダム化日）：2012 年 7 月 19 日

試験終了日（最終の評価のデータカットオフ日）：2019 年 1 月 31 日

開発のフェーズ：第 2 相

目的

進行性の胃腺癌，食道腺癌又は食道胃接合部（GEJ）腺癌の患者を対象に，ゾルベツキシマブ（遺伝子組換え）及び標準化学療法レジメンの併用投与と標準化学療法単独投与を比較して安全性，忍容性及び有効性を評価する。

主要目的：

- ゾルベツキシマブ及びエピルビシン+オキサリプラチン+カペシタビン（EOX）の併用投与について，無増悪生存期間（PFS）での有効性を評価する。
- ゾルベツキシマブ及び EOX の併用投与について，安全性及び忍容性を評価する。

副次目的：

以下の評価項目により有効性を評価する。

- 全生存期間（OS）：ランダム化から理由を問わない死亡又は生存の場合は最終確認日までの期間と定義した。
- 12 カ月時点での生存状況
- 無増悪期間（TTP）：ランダム化から最初に確定した PD が観察された日までの期間と定義した。
- 客観的奏効率（ORR）：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）v1.1 に基づく完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）の患者の割合と定義した。
- 病勢コントロール率（DCR）：RECIST v1.1 に基づく CR，PR 又は安定（SD）の患者の割合と定義した。

- 奏効期間（DOR）：CR 又は PR の基準を最初に満たしたときから疾患の再発，PD 又は死亡が発現した最初の日までの期間と定義した。

試験方法

本試験は，国際共同，多施設，非盲検，ランダム化，第 2 相試験であった。本試験は進行性の胃腺癌，食道腺癌又は GEJ 腺癌の患者を対象に，EOX + ゾルベツキシマブ 800/600 mg/m^2 群（Arm 2）と EOX 単独群（Arm 1）の 2 つの投与群の比較から開始した。Arm 2 の患者は cycle 1 でゾルベツキシマブ 800 mg/m^2 の負荷用量の投与を受け，その後の各サイクルで 600 mg/m^2 の投与を受けた。本試験はその後，探索的投与群（Arm 3）としてゾルベツキシマブの高用量（各サイクルで 1000 mg/m^2）が評価された。約 60 例が Arm 1 及び Arm 2 に 1:1 の比（EOX 単独群対 EOX +ゾルベツキシマブ 800/600 mg/m^2 群）でランダム化された後に Arm 3 を開始した。ランダム化比は，Arm 3 での組み入れが他の 2 つの投与群に追いつくよう 1:1 から 1:1:7 に調整した。組み入れの偏りが是正されたら，ランダム化は計画された患者数（投与群ごとの評価可能患者数 70 例以上）を達成するために 1:1:1 に調整された。ランダム化はクローディン（CLDN）18.2 陽性（染色された腫瘍細胞 70%以上／70%未満）及びベースライン時の病変の存在（測定可能かどうか）により層別化された。

本試験は 1 サイクル 3 週間とし，EOX 期間及び追跡調査期間の 2 つの期間で構成された。

各投与群の患者は EOX 又は EOX にゾルベツキシマブを上乗せして 8 サイクル（EOX 期間）の投与を受けることとした。EOX 期間の完了後，Arm 2 及び Arm 3 の患者は PD，同意撤回又は許容できない毒性の発現までゾルベツキシマブ単剤療法（3 週間ごとに 600 mg/m^2 又は 1000 mg/m^2）の継続が認められた。Arm 1 の患者は PD 及び生存状況のみを追跡調査した。

EOX 期間の最終投与来院は 8 サイクル投与完了後 3 週間（± 4 日）で実施し，以下を評価した：腫瘍画像，生存状況，安全性，探索的評価及びその他の臨床検査。追跡調査期間は 31 週目（又は早期，ただし常に EOX 期間の最終投与来院の 6 週間後）に開始した。治療継続の要件を満たした場合，Arm 2 及び Arm 3 の患者は追跡調査来院時にゾルベツキシマブ単剤療法を受けた。ランダム化された全ての患者には PD 又は死亡まで追跡調査を実施した。

被験者数（計画時，登録時及び解析時）

計画時：設定なし

登録時及び解析時：Arm 1 で 84 例，Arm 2 で 77 例，Arm 3 で 85 例

被験者数設定の根拠

本試験は探索的第 2 相試験であり，統計的検定に基づく設定をしなかった。しかしながら，各投与群で少なくとも 70 例が評価可能であれば有意水準片側 10%，統計的検出力 70%の log-rank 検定を実施する場合，PFS のハザード比（HR）0.725 以下が検出可能であった。

対象被験者・選択基準・除外基準

主要な選択基準は以下とした。

- 組織学的に胃腺癌，食道腺癌又は GEJ 腺癌であることが確認された。

- 局所進行性切除不能病変，切除断端に肉眼的に残存した病変，再発又は転移性病変を有する。Cycle 2 及び 4 の投与後に，患者は施設のガイドラインに従い切除の可能性について再評価を受けた。
- パラフィン包埋された腫瘍検体の免疫組織化学検査により CLDN18.2 発現が確認された。本試験では，40%以上の腫瘍細胞の細胞膜に染色強度の総和が中程度（2+）又は強度（3+）の CLDN18.2 染色が認められる患者を適格とした。
- RECIST v1.1 に基づき定義された測定可能及び／又は測定不能病変を有する。

治験薬

ゾルベツキシマブ

1 バイアルに 22 mg 又は 105 mg のゾルベツキシマブを含有する凍結乾燥製剤

EOX

- エピルビシン
- オキサリプラチン
- カペシタビン

治験薬の用法・用量

1. ゾルベツキシマブ

ゾルベツキシマブは，注射用水 1.1 mL（ゾルベツキシマブ 22 mg バイアル）又は 5.0 mL（ゾルベツキシマブ 105 mg バイアル）を加えて 20 mg/mL とした。抽出可能量は 1 バイアルにつき，それぞれ 1 mL（ゾルベツキシマブ 22 mg バイアル）又は 5 mL（ゾルベツキシマブ 105 mg バイアル）とした。さらに 0.9%塩化ナトリウム溶液で希釈して 2 mg/mL としたものを 2 時間かけて点滴静注した。

2. EOX

標準 EOX レジメンは本試験開始時に有効な国際的なガイドラインによって規定されており，コントロール群（Arm 1）及びゾルベツキシマブ併用群（Arm 2 及び Arm 3）で用いられた。

Arm 1，Arm 2 及び Arm 3 の EOX 期間：50 mg/m^2 のエピルビシンを各サイクルの day 1 に点滴静注し，オキサリプラチン 130 mg/m^2 を各サイクルの day 1 に点滴静注し，カペシタビン 625 mg/m^2 を経口で各サイクルの day 1～21 まで 1 日 2 回投与した。カペシタビンの初回投与は day 1 の夕方とした。

EOX 期間に患者は，1 サイクル 3 週間として，最大 8 サイクルまで以下のとおり治験薬の投与を受けた。ゾルベツキシマブは EOX の前に投与した。

- Arm 1：EOX 単独投与
- Arm 2：EOX 及びゾルベツキシマブ併用投与；cycle 1 day 1 にゾルベツキシマブ 800 mg/m^2 の負荷用量を点滴静注し，その後の各サイクルの day 1 にゾルベツキシマブ 600 mg/m^2 を点滴静注した。
- Arm 3：EOX 及びゾルベツキシマブ併用投与；各サイクルの day 1 にゾルベツキシマブ 1000 mg/m^2 を点滴静注した。

追跡調査期間は，Arm 2 及び Arm 3 の患者には PD，同意撤回又は許容できない毒性の発現までゾルベツキシマブ 600 mg/m^2（Arm 2）又は 1000 mg/m^2（Arm 3）の単剤療法を 3 週間ごとに 2 時間の点滴静注を継続することが認められた。

治験薬投与期間

Arm 1：最大 24 週間（8 サイクル）

Arm 2 及び Arm 3：PD，同意撤回又は許容できない毒性の発現まで

評価項目

1. 有効性

ゾルベツキシマブの臨床活性を評価するため，RECIST v1.1 に基づく腫瘍縮小効果の記録に画像検査を実施した。腫瘍画像はベースライン時，EOX 期間中は 6 週間ごと，その後は PD が確認されるまで 9 週間ごとに実施した。各施設の放射線科医が画像診断を実施した。また，独立中央判定での画像のレビューも実施した。PD 及び生存状況の評価のための腫瘍画像結果を，以下の主要及び副次有効性評価項目の評価に用いた。

主要評価項目：

- PFS

副次評価項目：

- TTP
- 12 カ月時点での生存状況
- OS
- ORR
- DCR
- DOR

探索的評価項目：

- CLDN18.2 発現及び臨床的アウトカムの相関

2. 薬物動態・薬力学

ゾルベツキシマブの薬物動態解析のための血液検体は事前に指定された薬物動態試験施設で，Arm 2 及び Arm 3 の 15～20 例から採取する計画とした。

3. 安全性

(1) 全般

- 有害事象
- 臨床検査
- バイタルサイン
- 心電図
- LVEF
- ECOG PS
- 身体所見

(2) 有害事象の程度の判定基準

有害事象は，米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）ガイドライン v4.03 を用いて Grade（重症度）を判定した。1 日の経過の中で重症度の変動が頻繁にみられた場合は，その事象の最も高い重症度を記録することとした。数日にわたって有害事象の重症度に変動がみられた場合は，変動は個別の事象として記録することとした。

(3) 治験薬との関連性の判定基準

治験薬と有害事象の因果関係の判定は以下の分類に従うこととした。

- 関連性なし（重篤な有害事象／国際医学団体協議会［CIOMS］フォームで疑いなし）：治験薬の投与なし，事前に計画された待機的医療介入，経時的関係の不適合など，合理的な説明が与えられなければならない。
- おそらく関連性なし（重篤な有害事象／CIOMS フォームで疑いなし）：治験薬投与と有害事象に経時的関係はあるが，因果関係がある可能性は低いと考えられ，その他の状況（合併症，併用薬の反応，基礎疾患の悪化又は発現など）から妥当な説明を与えられた。
- おそらく関連性あり（重篤な有害事象／CIOMS フォームで疑いあり）：治験薬と有害事象に合理的な因果関係があったが，有害事象はその他の状況（合併症，併用薬の反応，基礎疾患の悪化又は発現など）からも説明が可能であった。投与中止及び／又は再投与の情報が不十分であった又は明らかでなかった。
- 関連性あり（重篤な有害事象／CIOMS フォームで疑いあり）：治験薬と有害事象に明確な因果関係があった。有害事象はその他の状況（合併症，併用薬の反応，基礎疾患の悪化又は発現など）から説明が不可能であった。投与中止及び／又は再投与の情報は入手可能であった。
- 評価不能：その時点で判定に十分な情報の入手が不可能であった（エビデンス不十分，矛盾したデータ又は証拠書類不十分など）。追跡調査が必要であった。

因果関係について，上記のうち「おそらく関連性あり」及び「関連性あり」の場合，関連性が否定できない有害事象を集計し，副作用と定義した。

統計手法

1. 解析対象集団

- 最大の解析対象集団（FAS）：投与群のうちの 1 つにランダム化され，いずれかの治験薬（エピルビシン，オキサリプラチン，カペシタビン及びゾルベツキシマブ）の投与を少なくとも 1 回受けた患者を対象とした。全ての患者は実際に投与された治験薬に関係なく，ランダムに割り当てられた投与群で解析された。FAS はベースラインの特性の解析及び全ての有効性解析に用いられた。
- 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：FAS の全ての患者のうち，重要な治験実施計画書の逸脱がなく，治験実施計画書に従い少なくとも 2 サイクルの投与を完了し，ベー

スライン後の 2 回目の腫瘍評価が実施された患者を対象とした。PPS ではベースラインの特性を要約し，全ての有効性評価を実施した。

- 安全性解析対象集団（SAF）：いずれかの治験薬（エピルビシン，オキサリプラチン，カペシタビン及びゾルベツキシマブ）の投与を少なくとも 1 回受けた全ての患者を対象とした。SAF は全ての安全性解析に用いられた。患者は実際に投与された治験薬に従い解析された。
- 薬物動態解析対象集団（PKAS）：少なくとも 1 回の治験薬の投与を受け，治療時の薬物動態測定値が 1 つ以上利用可能な全ての患者を対象とした。追加の患者は薬物動態担当者の判断で PKAS から除外可能とした。

本試験で SAF 及び FAS は同一の集団であった。

2. 被験者背景及びその他の基準値

患者背景及びその他の基準値を FAS の全体及び投与群ごとに要約した。腫瘍関連病歴を全体及び投与ごとに層別化した表を示した。

3. 有効性

特に明記しない限り，全ての統計的検定は片側 2.5%の有意水準を用いて実施した。最終解析について，全体の有意水準が 0.025 となるよう Haybittle-Peto 法のアナログ α 消費関数を用いて，主要有効性解析の有意水準を 0.0245 に設定した。特に明記しない限り，連続変数は t 検定又は Wilcoxon の順位和検定を用いて比較した。Cox 比例ハザードモデルは PFS，OS，TTP 及び DOR の比較に用いられた。

最終解析の比較は以下とした。

- Arm 2 対 Arm 1
- Arm 3 対 Arm 1
- Arm 2+3 対 Arm 1
- Arm 2 対 Arm 3（両側 5%の有意水準を用いた）

主要評価項目及び副次有効性評価項目を FAS で解析した。感度分析を PPS で実施した。有効性解析は主に独立中央判定を用いて評価した。感度分析は治験担当医師の報告による判定で実施した。また，臨床的 PD の PFS と考えられる事象も解析した。

主要有効性評価項目である PFS は，ランダム化から最初に PD（独立中央判定に基づく）又は理由を問わない死亡が観察された日までの期間と定義した。PD 又は死亡が文書に記載のない患者は，生存及び無増悪の最終腫瘍評価の時点で打ち切られた。Cox 比例ハザードモデルは，イベント発生を制御するために EFRON 法を用いて近似した。層別因子は，CLDN18.2 陽性及び RECIST v1.1 に基づく測定可能病変の有無で，投与期間と同様にモデル内の共変量として含めた。さらに，許容された予後因子の影響（ECOG PS，診断時の腫瘍のステージ分類，病理組織学的 Grade 分類，胃切除，過去の化学療法，年齢，性別，部位［食道対胃］，腫瘍の原発部位［GEJ 対胃］，転移部位数，国）について，Cox 比例ハザードモデルを用いて評価した。単変量及び多変量解析を実施した。HR は両側 95%信頼区間（CI）及び対応する片側 P 値を示した。

Kaplan-Meier 法によって推定した PFS の中央値を示し，あわせて投与群ごと並びに Arm 2 及び Arm 3 を併合した群の生存曲線を合理的な時点のリスク人数で示した。いくつかの時点で無増悪生存の患者数と割合を投与群ごと並びに Arm 2 及び Arm 3 を併合した群ごとに要約した。

同様に Arm 2 及び Arm 3 を併合した群対 Arm 1 について，Cox 比例ハザードモデルを用いて対比較を実施した。多重比較検定の調整は行わなかった。両側検定で用いられた Arm 2 対 Arm 3 の比較を除き，HR は両側 95% CI 及び対応する片側 P 値を示した。サブグループ解析は CLDN18.2 陽性 70%未満及び 70%以上，並びにその他のベースライン因子によって定義され，治療効果の均一性を評価した。

副次有効性評価項目である OS，TTP 及び DOR を，主要評価項目の解析と同様に Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。

腫瘍縮小効果をサイクル及び投与群ごとに要約した。要約は各サイクルの ORR 及び DCR と同様に各サイクルの腫瘍評価を含めた。腫瘍縮小効果の割合は各サイクルの患者数（リスク人数）に基づいた。最良効果の ORR 及び DCR について，ロジスティック回帰分析を用いて近似した。層別因子は，CLDN18.2 陽性及び RECIST v1.1 に基づく測定可能病変の有無で，投与期間と同様にモデル内の共変量として含めた。さらに，許容された予後因子の影響（ECOG PS，診断時の腫瘍のステージ分類，病理組織学的 Grade 分類，胃切除，過去の化学療法，年齢，性別，部位［食道対胃］，腫瘍の原発部位［GEJ 対胃］，転移部位数）について，ロジスティック回帰分析を用いて評価した。単変量及び多変量解析を実施した。オッズ比は，両側 95% CI 及び片側 P 値（Arm 3 対 Arm 2 の場合は両側 P 値）を示した。

探索的評価項目について，CLDN18.2 陽性をイベントまでの期間の解析及び腫瘍縮小効果のアウトカムの共変量として用いた。

4. 薬物動態・薬力学

薬物動態パラメータの算出にノンコンパートメント解析法が用いられた。正確な推定に十分なデータが入手可能である場合，ゾルベツキシマブの血清濃度及び投与後の実際の経過時間を用いて推定した。

5. 安全性

MedDRA を用いてコード化された器官別大分類及び基本語別に，試験期間中に少なくとも 1 件の有害事象が発現した割合及び発現件数について，次の種類の有害事象の投与群ごとの要約を作成した：有害事象，副作用，重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象，さらに，有害事象を NCI-CTCAE Grade（重症度）ごとに示した。臨床検査結果，バイタルサイン測定結果，心電図及び LVEF 測定結果，ECOG PS 並びに身体所見結果について，要約統計量を算出した。

2.7.6.7.2 試験対象

1. 被験者の内訳及び解析対象集団

CLDN18.2 陽性の初回スクリーニング後，本試験でランダム化された合計 252 例全ての患者を ITT 集団とした（表 2.7.6.7- 1）。これらのランダム化された患者のうち，6 例が治験薬の投与を受けなかった。Arm 1 は 84 例，Arm 2 は 77 例，Arm 3 は 85 例であり，合計 246 例に治験薬が投与された。

約 40%の患者が本試験の EOX 期間（8 サイクルの投与及び最終投与来院）を完了し，Arm 1，2 及び 3 の割合はそれぞれ 38.1%，44.2%及び 44.7%であった。投与群間で同様の割合であったことから，EOX へのゾルベツキシマブの追加が標準治療の曝露の短縮にはつながらないことが示唆された。最初の 8 サイクルの投与期間中に最もよくみられた中止理由は RECIST v1.1 に基づく確定した PD（独立中央判定に基づく）であった。Arm 2 で 32 例（41.6%）及び Arm 3 で 27 例（31.8%）が EOX 期間後の単剤維持療法としてゾルベツキシマブの投与を継続した。

表 2.7.6.7- 1　　解析対象集団

Analysis Sets, n	Arm 1	Arm 2	Arm 3	Overall
ITT population	85	79	88	252
Safety analysis set	84	77	85	246
FAS	84	77	85	246
PPS	74	69	72	215

All patients randomized in the study (ITT population); all patients who received at least 1 dose of any study medication (safety analysis set); all patients who were randomized and who received at least 1 dose of any study medication (FAS); all patients in the FAS who did not have a major protocol violation (PPS)

Arm 1: EOX; Arm 2: EOX + zolbetuximab 800/600 mg/m^2; Arm 3: EOX + zolbetuximab 1000 mg/m^2;

The final analysis was based on the data cutoff date of 31 Jan 2019.

EOX: epirubicin, oxaliplatin and capecitabine; FAS: full analysis set; ITT: intent-to-treat; PPS: per-protocol set

Source: GM-IMAB-001-03 (5.3.5.1-3) Final Analysis, End-of-Text Tables 12.1.2.1, 12.1.2.2., 12.1.5.2, 12.3.1.1.3

2. 人口統計学的特性及び他の基準値

大多数の患者が白人（95.9%）で，約 2/3 の患者が男性（65.0%）であった（表 2.7.6.7- 2）。年齢の中央値は 58.5 歳であった。人口統計学的特性は投与群間で同様であった。患者の最初の胃食道癌の診断から試験登録までの期間の中央値は 1.8 カ月で，診断時の腫瘍の部位が胃であった患者は大多数（全体の 84.1%）であった（表 2.7.6.7- 3）。ほとんど全ての患者（95.9%）が試験登録時に転移性病変を有しており，転移部位数の中央値は 3.0 カ所であった。大多数の患者は 70%以上の腫瘍細胞の細胞膜に CLDN18.2 染色があり（Arm 1，2 及び 3 でそれぞれ 70.2%，74.0%及び 78.8%），測定可能病変を有していた（Arm 1，2 及び 3 でそれぞれ 79.8%，84.4%及び 68.2%）。

表 2.7.6.7- 2　　人口統計学的特性及び他の基準値（FAS）

Category Parameter/Statistic	**Arm 1** **(n = 84)**	**Arm 2** **(n = 77)**	**Arm 3** **(n = 85)**	**Overall** **(n = 246)**
Age, years				
Mean (SD)	55.7 (10.4)	57.0 (11.3)	57.2 (9.8)	56.6 (10.5)
Median (min, max)	57.0 (24.0, 73.0)	59.0 (22.0, 77.0)	60.0 (28.0, 70.0)	58.5 (22.0, 77.0)
Race, n (%)				
White	80 (95.2)	73 (94.8)	83 (97.6)	236 (95.9)
Other	4 (4.8)	4 (5.2)	2 (2.4)	10 (4.1)
Sex, n (%)				
Female	28 (33.3)	30 (39.0)	28 (32.9)	86 (35.0)
Male	56 (66.7)	47 (61.0)	57 (67.1)	160 (65.0)
Weight, kg				
Mean (SD)	66.9 (14.1)	70.1 (14.3)	70.4 (15.5)	69.1 (14.7)
Median (min, max)	64.0 (41.0, 114.0)	69.0 (46.0, 113.0)	70.0 (42.0, 120.0)	67.5 (41.0, 120.0)
Body surface area, m^2				
Mean (SD)	1.8 (0.21)	1.8 (0.20)	1.8 (0.22)	1.8 (0.21)
Median (min, max)	1.7 (1.4, 2.4)	1.8 (1.4, 2.5)	1.8 (1.4, 2.5)	1.8 (1.4, 2.5)

Arm 1: EOX; Arm 2: EOX + zolbetuximab 800/600 mg/m^2; Arm 3: EOX + zolbetuximab 1000 mg/m^2

The final analysis was based on the data cutoff date of 31 Jan 2019.

EOX: epirubicin, oxaliplatin and capecitabine; max: maximum; min: minimum

Source: GM-IMAB-001-03 (5.3.5.1-3) Final Analysis, End-of-Text Tables 12.1.4.1 and 12.1.7.1

表 2.7.6.7- 3　　ベースラインの疾患特性（FAS）

Category Parameter/Statistic	**Arm 1** **(n = 84)**	**Arm 2** **(n = 77)**	**Arm 3** **(n = 85)**	**Overall** **(n = 246)**
Time since first diagnosis of GEC, months				
Mean (SD)	4.3 (6.4)	8.4 (16.5)	6.3 (11.9)	6.3 (12.2)
Median (min, max)	1.6 (0.4, 38.1)	1.8 (0.4, 96.0)	1.9 (0.4, 62.6)	1.8 (0.4, 96.0)
Location of tumor at first diagnosis, n (%)				
Esophagus	4 (4.8)	2 (2.6)	0	6 (2.4)
GEJ	12 (14.3)	13 (16.9)	8 (9.4)	33 (13.4)
Stomach	68 (81.0)	62 (80.5)	77 (90.6)	207 (84.1)
Type of tumor at histological diagnosis, n (%)				
Diffuse	37 (44.0)	35 (45.5)	39 (45.9)	111 (45.1)
Intestinal	27 (32.1)	26 (33.8)	23 (27.1)	76 (30.9)
Mixed	11 (13.1)	10 (13.0)	13 (15.3)	34 (13.8)
Signet ring cell carcinoma	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)
Unknown	8 (9.5)	6 (7.8)	10 (11.8)	24 (9.8)
Extent of disease at study entry, n (%)				
Locally advanced	4 (4.8)	1 (1.3)	5 (5.9)	10 (4.1)
Metastatic	80 (95.2)	76 (98.7)	80 (94.1)	236 (95.9)
Number of metastatic sites at study entry				
Mean (SD)	3.2 (1.5)	3.4 (1.5)	3.0 (1.4)	3.2 (1.5)
Median (min, max)	3.0 (1.0, 7.0)	3.0 (1.0, 7.0)	3.0 (1.0, 7.0)	3.0 (1.0, 7.0)
Location of metastatic sites at study entry, n (%)				
Liver	31 (36.9)	30 (39.0)	27 (31.8)	88 (35.8)
Lung	14 (16.7)	17 (22.1)	11 (12.9)	42 (17.1)
Lymph node	62 (73.8)	64 (83.1)	57 (67.1)	183 (74.4)
Peritoneal carcinomatosis	23 (27.4)	20 (26.0)	28 (32.9)	71 (28.9)
Primary tumor	57 (67.9)	49 (63.6)	59 (69.4)	165 (67.1)
Other	52 (61.9)	52 (67.5)	54 (63.5)	158 (64.2)

Category Parameter/Statistic	Arm 1 (n = 84)	Arm 2 (n = 77)	Arm 3 (n = 85)	Overall (n = 246)
Tumor grade at histological diagnosis, n (%)				
1	1 (1.2)	4 (5.2)	5 (5.9)	10 (4.1)
2	11 (13.1)	17 (22.1)	12 (14.1)	40 (16.3)
3	35 (41.7)	23 (29.9)	26 (30.6)	84 (34.1)
4	27 (32.1)	30 (39.0)	34 (40.0)	91 (37.0)
Number missing	10	3	8	21
CLDN18.2 at study entry†, n (%)				
2+	35 (41.7)	25 (32.5)	42 (49.4)	102 (41.5)
3+	49 (58.3)	52 (67.5)	43 (50.6)	144 (58.5)
Number of CLDN18.2-stained cells at study entry, %				
Mean (SD)	74.0 (16.5)	76.5 (14.4)	76.2 (14.3)	75.6 (15.1)
Median (min, max)	80.0 (40.0, 100)	80.0 (40.0, 100)	80.0 (40.0, 100)	80.0 (40.0, 100)
CLDN18.2-stained cell categories, n (%)				
< 70%‡	25 (29.8)	20 (26.0)	18 (21.2)	63 (25.6)
≥ 70%	59 (70.2)	57 (74.0)	67 (78.8)	183 (74.4)
Measurable disease at study entry, n (%)				
Measurable	67 (79.8)	65 (84.4)	58 (68.2)	190 (77.2)
Nonmeasurable	17 (20.2)	12 (15.6)	27 (31.8)	56 (22.8)

Arm 1: EOX; Arm 2: EOX + zolbetuximab 800/600 mg/m^2; Arm 3: EOX + zolbetuximab 1000 mg/m^2

The final analysis was based on the data cutoff date of 31 Jan 2019.

CLDN18.2: claudin-18 splice variant 2; EOX: epirubicin, oxaliplatin and capecitabine; GEC: gastroesophageal cancer; GEJ: gastroesophageal junction; max: maximum; min: minimum

† Only patients with 2+ or 3+ (the sum was decisive) staining intensity in at least 40% of tumor cells were enrolled in the study.

‡ < 70% effectively refers to 40% to 69% of cells with staining, based on the study entry criterion

Source: GM-IMAB-001-03 (5.3.5.1-3) Final Analysis, End-of-Text Table 12.1.9.1

2.7.6.7.3 治験薬の曝露

本試験の EOX 期間中に患者が投与を受けたサイクル数の中央値は，EOX で 6.0 サイクル，ゾルベツキシマブで 7.0 サイクルであった。Arm 2 及び Arm 3 でゾルベツキシマブ単剤療法を継続した患者が投与を受けた追加サイクル数の中央値は 7.0 サイクル（範囲：1～74 サイクル）であった。

ゾルベツキシマブの曝露期間の平均値（標準偏差）は，Arm 2 及び Arm 3 の患者でそれぞれ 271.4（388.4）日及び 192.5（256.8）日であった。ゾルベツキシマブの曝露期間にはゾルベツキシマブ単剤療法を継続した患者も含めた。

全体として，EOX の曝露期間の平均値は約 105 日であった。

2.7.6.7.4 有効性

有効性の主要解析は，2015 年 12 月 18 日のデータカットオフ日のデータに基づき実施された。また，2019 年 1 月 31 日のデータカットオフ日のデータに基づき，最終解析を実施した。主要解析及び最終解析の有効性の結果は一貫していたため，主要解析の有効性の結果を以下に示す。

CLDN18.2 陽性で進行性の胃腺癌，食道腺癌又は GEJ 腺癌の患者で認められた PFS イベント（独立中央判定による評価）について，臨床的に意味のある統計的に有意なリスクの減少を示したことにより，ゾルベツキシマブ+ EOX の併用投与が EOX 単独投与と比較して大幅な改善を示す結果となった。Arm 2 対 Arm 1 でリスクの減少は 55%（HR = 0.45［95% CI: 0.30, 0.69］；P<0.0005）で，Arm 3 対 Arm 1 でリスクの減少は 43%（HR = 0.57［95% CI: 0.39, 0.85］；P=0.0114）であった（表 2.7.6.7- 4）。

- PFS イベントの中央値は，Arm 2 及び Arm 3 でそれぞれ 7.5 及び 7.1 カ月であったのに対し，Arm 1 で 5.3 カ月であった。
- 治験担当医師の評価と独立中央判定で PFS イベントのリスクの減少の程度が同様であったことに基づき（治験担当医師の評価に基づく Arm 2 の HR は 0.50，独立中央判定に基づく Arm 2 の HR は 0.45），治験担当医師の PD の評価を用いた感度分析は，独立中央判定による結果との一貫性を示した。

主要評価項目の PFS で認められた改善は，副次評価項目の OS 及び TTP の Arm 2 対 Arm 1 の比較においても臨床的に意味のある統計的に有意な改善を示したことにより支持された（Arm 3 対 Arm 1 で統計的に有意な差は認められなかったが，HR は一貫して良好であった［< 1］）。

- Arm 2 のゾルベツキシマブ+ EOX の併用投与は，EOX 単独投与と比較して 48%の死亡リスクの減少につながった（HR = 0.52［95% CI: 0.36, 0.74］；P<0.0005）（表 2.7.6.7- 5）。OS の中央値は Arm 1 は 8.3 カ月であり Arm 2 は 13.0 カ月であった。
- Arm 2 のゾルベツキシマブ+ EOX の併用投与は，EOX 単独投与と比較して統計的に有意な 45%の PD のリスクの減少を示した（HR = 0.55［95% CI: 0.36, 0.85］；P=0.0119）（表 2.7.6.7- 6）。TTP の中央値は Arm 1 は 7.0 カ月であり Arm 2 は 9.0 カ月であった。

副次評価項目の DOR について，Arm 2 対 Arm 1，及び Arm 3 対 Arm 1 で統計的に有意な差は認められなかったが，HR は両群で良好であった（Arm 2 対 Arm 1：HR = 0.54［95% CI: 0.29, 1.01］；P=0.0446，Arm 3 対 Arm 1：HR = 0.59［95% CI: 0.30, 1.14］；P=0.1203）（表 2.7.6.7- 7）。

副次評価項目の 12 カ月時点での生存状況，ORR 及び DCR について，ゾルベツキシマブを支持する良好な結果も認められた。

- 12 カ月時点での生存率は Arm 2 及び Arm 3 でそれぞれ 52.9%及び 37.4%であるのに対し，Arm 1 で 27.4%であった（表 2.7.6.7- 5）。
- ORR について，独立中央判定により CR 又は PR の確定した腫瘍縮小効果に基づき，Arm 2 及び Arm 1 の絶対値の差は 14.0%であった（表 2.7.6.7- 8）。ORR の Arm 3 及び Arm 1 の絶対値の差は 5.6%であった。
- DCR について，CR，PR 又は SD の確定した腫瘍縮小効果に基づき，Arm 2 及び Arm 1 の絶対値の差は 6.9%であった（表 2.7.6.7- 8）。DCR の Arm 3 及び Arm 1 の絶対値の差は 2.6%であった。

探索的解析として，CLDN18.2 発現及び臨床的アウトカムの相関を評価した。ベースライン時の評価で，CLDN18.2 の染色腫瘍細胞（2+/3+）が 70%未満（試験登録時の基準に基づき 40%～69%が有効）の患者と 70%以上の患者を比較した。

- CLDN18.2 の染色腫瘍細胞が 70%未満のサブグループの患者で，PFS の中央値は Arm 2 と Arm 1 で同様であった（それぞれ 4.3 対 4.1 カ月；HR = 0.71［95% CI: 0.32, 1.57］）。更に顕著で良好な効果が Arm 3 と Arm 1 のサブグループの比較で認められた。PFS の中央値は Arm 1 は 4.1 カ月であり Arm 3 は 7.4 カ月であった（HR = 0.32［95% CI: 0.14, 0.78］）。
- 逆に，ベースライン時に CLDN18.2 の染色腫瘍細胞が 70%以上のサブグループの患者で，PFS の中央値は Arm 1 は 5.7 カ月であり Arm 2 は 9.0 カ月（HR = 0.40［95% CI: 0.25, 0.65］），Arm 3 は 6.3 カ月（HR = 0.68［95% CI: 0.44, 1.05］）であった。
- CLDN18.2 の染色腫瘍細胞の割合に基づいたサブグループ解析でも，OS に関して同様の結果が得られた。CLDN18.2 の染色腫瘍細胞が 70%未満のサブグループの患者で，OS の中央値は Arm 1 は 7.4 カ月であり Arm 2 は 8.3 カ月（HR = 0.78［95% CI: 0.40, 1.50］），Arm 3 は 10.4 カ月（HR = 0.55［95% CI: 0.28, 1.10］）であった。
- ベースライン時に CLDN18.2 の染色腫瘍細胞が 70%以上のサブグループの患者で，OS の中央値は Arm 1 は 8.9 カ月であり，Arm 2 は 16.5 カ月（HR = 0.45［95% CI: 0.30, 0.69］），Arm 3 は 9.4 カ月（HR = 0.84［95% CI: 0.57, 1.23］）であった。

表 2.7.6.7- 4　　独立中央判定による無増悪生存期間（PFS）－主要解析（FAS）

Category Parameter/Statistics		**Arm 1** **(n = 84)**	**Arm 2** **(n = 77)**	**Arm 3** **(n = 85)**	**Total Zolbetuximab** **(n = 162)**
Censoring summary†, n (%)					
Patients with event		62 (73.8)	42 (54.5)	49 (57.6)	91 (56.2)
Censored patients		22 (26.2)	35 (45.5)	36 (42.4)	71 (43.8)
Kaplan-Meier estimates, months					
25th percentile (95% CI)		2.8 (1.6, 3.7)	4.3 (3.3, 5.6)	4.4 (3.0, 5.5)	4.3 (4.2, 5.3)
Median (95% CI)		5.3 (4.1, 7.1)	7.5 (5.6, 10.3)	7.1 (5.6, 8.0)	7.1 (5.8, 8.4)
75th percentile (95% CI)		7.7 (7.2, 9.6)	18.1 (10.3, 26.0)	9.3 (8.0, 13.9)	11.3 (9.2, 18.3)
PFS rate	12 months	4.2%	31.1%	16.8%	23.5%
	18 months	2.1%	25.9%	12.0%	18.6%
	24 months	0	12.1%	9.6%	10.6%
Treatment comparison vs Arm 1					
Hazard ratio (95% CI)‡		NA	0.45 (0.30, 0.69)	0.57 (0.39, 0.85)	0.51 (0.36, 0.72)
Log-rank test P value§			< 0.0005	0.0114	< 0.0005
Treatment comparison vs Arm 3					
Hazard ratio (95% CI)‡		NA	0.79 (0.51, 1.22)	NA	NA
Log-rank test P value§			0.3447		

Arm 1: EOX; Arm 2: EOX + zolbetuximab 800/600 mg/m^2; Arm 3: EOX + zolbetuximab 1000 mg/m^2; Total zolbetuximab: EOX + zolbetuximab 800/600 + 1000 mg/m^2

The primary analysis of efficacy endpoints was based on the data cutoff date of 18 Dec 2015.

PFS was defined as the time from randomization to the first observation of PD (based on central reading by an independent reviewer) or death from any cause.

CI: confidence interval; CLDN18.2: claudin-18 splice variant 2; EOX: epirubicin, oxaliplatin and capecitabine; NA: not applicable; 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 (5.3.5.1-3) Primary Analysis, End-of-Text Table 12.3.1.1.1

表 2.7.6.7- 5　　全生存期間（OS）－主要解析（FAS）

Category Parameter/Statistics		**Arm 1** **(n = 84)**	**Arm 2** **(n = 77)**	**Arm 3** **(n = 85)**	**Total Zolbetuximab** **(n = 162)**
Censoring summary†, n (%)					
Patients with event		75 (89.3)	54 (70.1)	69 (81.2)	123 (75.9)
Censored patients		9 (10.7)	23 (29.9)	16 (18.8)	39 (24.1)
Kaplan-Meier estimates, months					
25th percentile (95% CI)		4.7 (3.5, 6.7)	7.8 (5.7, 8.5)	7.2 (5.2, 8.1)	7.3 (6.1, 8.2)
Median (95% CI)		8.3 (6.9, 10.2)	13.0 (9.7, 18.7)	9.6 (8.3, 11.4)	10.4 (9.0, 12.8)
75th percentile (95% CI)		12.8 (10.9, 14.8)	26.6 (20.2, NA)	18.7 (12.8, 22.7)	21.7 (16.6, 26.6)
Overall survival rate	12 months	27.4%	52.9%	37.4%	44.7%
	18 months	10.0%	39.0%	26.2%	32.2%
	24 months	8.7%	27.6%	13.6%	20.4%
Treatment comparison vs Arm 1					
Hazard ratio (95% CI)‡		NA	0.52 (0.36, 0.74)	0.76 (0.55, 1.06)	0.63 (0.47, 0.84)
Log-rank test P value§			< 0.0005	0.0961	0.0022
Treatment comparison vs Arm 3					
Hazard ratio (95% CI)‡		NA	0.68 (0.47, 0.98)	NA	NA
Log-rank test P value§			0.0457		

Arm 1: EOX; Arm 2: EOX + zolbetuximab 800/600 mg/m^2; Arm 3: EOX + zolbetuximab 1000 mg/m^2; Total zolbetuximab: EOX + zolbetuximab 800/600 + 1000 mg/m^2

The primary analysis of efficacy endpoints was based on the data cutoff date of 18 Dec 2015.

Overall survival 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; NA: not applicable.

† The censoring rules for the analysis of overall survival are provided in Statistical Analysis Plan, Section 7.7.2.

‡ 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 (5.3.5.1-3) Primary Analysis, End-of-Text Table 12.3.1.5.1

表 2.7.6.7- 6　　治験担当医師の評価による無増悪期間（TTP）－主要解析（FAS）

Category Parameter/Statistics		**Arm 1** **(n = 84)**	**Arm 2** **(n = 77)**	**Arm 3** **(n = 85)**	**Total Zolbetuximab** **(n = 162)**
Censoring summary†, n (%)					
Patients with event		47 (56.0)	40 (51.9)	52 (61.2)	92 (56.8)
Censored patients		37 (44.0)	37 (48.1)	33 (38.8)	70 (43.2)
Kaplan-Meier estimates, months					
25th percentile (95% CI)		4.0 (2.8, 5.7)	4.2 (2.8, 5.8)	4.3 (3.0, 5.6)	4.3 (3.3, 5.6)
Median (95% CI)		7.0 (5.7, 7.7)	9.0 (6.1, 11.0)	6.9 (5.6, 8.4)	7.4 (5.8, 9.0)
75th percentile (95% CI)		9.2 (7.3, 11.5)	21.8 (11.0, NA)	11.0 (8.4, 19.5)	13.4 (9.4, 21.8)
TTP rate	12 months	8.8%	33.8%	21.6%	27.3%
	18 months	5.9%	29.3%	15.7%	22.1%
	24 months	2.9%	22.2%	11.2%	16.1%
Treatment comparison vs Arm 1					
Hazard ratio (95% CI)‡		NA	0.55 (0.36, 0.85)	0.79 (0.53, 1.19)	0.66 (0.46, 0.95)
Log-rank test P value§			0.0119	0.2384	0.0276
Treatment comparison vs Arm 3					
Hazard ratio (95% CI)‡		NA	0.69 (0.45, 1.06)	NA	NA
Log-rank test P value§			0.0935		

Arm 1: EOX; Arm 2: EOX + zolbetuximab 800/600 mg/m^2; Arm 3: EOX + zolbetuximab 1000 mg/m^2; Total zolbetuximab: EOX + zolbetuximab 800/600 + 1000 mg/m^2

The primary analysis of efficacy endpoints was based on the data cutoff date of 18 Dec 2015.

TTP was defined as the time from randomization to the first observation of confirmed disease progression.

CI: confidence interval; CLDN18.2: claudin-18 splice variant 2; EOX: epirubicin, oxaliplatin and capecitabine; NA: not applicable; TTP: time to progression.

† The censoring rules for TTP are provided in Statistical Analysis Plan, Section 7.7.1.

‡ 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 (5.3.5.1-3) Primary Analysis, End-of-Text Table 12.3.1.9.1

表 2.7.6.7- 7　　独立中央判定による奏効期間（DOR）－主要解析（FAS）

Category Parameter/Statistics		**Arm 1** **(n = 84)**	**Arm 2** **(n = 77)**	**Arm 3** **(n = 85)**	**Total Zolbetuximab** **(n = 162)**
Censoring summary, n (%)					
Patients with event		20 (23.8)	27 (35.1)	20 (23.5)	47 (29.0)
Censored patients		1 (1.2)	3 (3.9)	6 (7.1)	9 (5.6)
Missing		63 (75.0)	47 (61.0)	59 (69.4)	106 (65.4)
Kaplan-Meier estimates, months					
25th percentile (95% CI)		3.3 (2.8, 4.6)	4.2 (2.8, 4.9)	4.2 (2.6, 5.8)	4.2 (3.1, 4.9)
Median (95% CI)		5.0 (3.2, 6.7)	6.7 (4.3, 10.9)	7.6 (4.5, 9.7)	7.5 (4.9, 9.7)
75th percentile (95% CI)		7.4 (5.1, 11.0)	11.1 (7.7, 19.9)	11.7 (7.6, NA)	11.7 (8.2, 18.7)
DOR rate	12 months	5.0%	23.3%	24.3%	23.6%
	18 months	5.0%	20.0%	19.4%	19.7%
	24 months	0	8.3%	14.6%	10.1%

Category Parameter/Statistics	**Arm 1** **(n = 84)**	**Arm 2** **(n = 77)**	**Arm 3** **(n = 85)**	**Total Zolbetuximab** **(n = 162)**
Treatment comparison vs Arm 1				
Hazard ratio (95% CI)†	NA	0.54 (0.29, 1.01)	0.59 (0.30, 1.14)	0.56 (0.32, 1.00)
Log-rank test P value‡		0.0446	0.1203	0.0417
Treatment comparison vs Arm 3				
Hazard ratio (95% CI)†	NA	0.92 (0.51, 1.67)	NA	NA
Log-rank test P value‡		0.7179		

Arm 1: EOX; Arm 2: EOX + zolbetuximab 800/600 mg/m^2; Arm 3: EOX + zolbetuximab 1000 mg/m^2; Total zolbetuximab: EOX + zolbetuximab 800/600 + 1000 mg/m^2

The primary analysis of efficacy endpoints was based on the data cutoff date of 18 Dec 2015.

DOR was defined as the time when criteria for CR or PR were first met until the first date that recurrent disease, PD or death occurred

CI: confidence interval; CLDN18.2: claudin-18 splice variant 2; CR: complete response; DOR: duration of response; EOX: epirubicin, oxaliplatin and capecitabine; NA: not applicable; PD: progressive disease; PR: partial response.

† 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 (5.3.5.1-3) Primary Analysis, End-of-Text Table 12.3.1.6.1

表 2.7.6.7- 8　　独立中央判定による腫瘍縮小効果－主要解析（FAS）

Category, n (%)	**Arm 1** **(n = 84)**	**Arm 2** **(n = 77)**	**Arm 3** **(n = 85)**
Best response (confirmed)			
CR	3 (3.6)	8 (10.4)	4 (4.7)
PR	18 (21.4)	22 (28.6)	22 (25.9)
Stable disease	43 (51.2)	34 (44.2)	41 (48.2)
PD	11 (13.1)	4 (5.2)	4 (4.7)
Not evaluable	0	1 (1.3)	3 (3.5)
No data available	9 (10.7)	8 (10.4)	11 (12.9)
Best response (confirmed and unconfirmed)			
CR	4 (4.8)	10 (13.0)	4 (4.7)
PR	24 (28.6)	28 (36.4)	31 (36.5)
Stable disease	36 (42.9)	26 (33.8)	33 (38.8)
PD	11 (13.1)	4 (5.2)	4 (4.7)
Not evaluable	0	1 (1.3)	2 (2.4)
No data available	9 (10.7)	8 (10.4)	11 (12.9)
Objective response rate (CR + PR)			
Based on best response (confirmed)	21 (25.0)	30 (39.0)	26 (30.6)
Based on best response (confirmed and unconfirmed)	28 (33.3)	38 (49.4)	35 (41.2)
Disease control rate (CR + PR + stable disease)			
Based on best response (confirmed)	64 (76.2)	64 (83.1)	67 (78.8)
Based on best response (confirmed and unconfirmed)	64 (76.2)	64 (83.1)	68 (80.0)

Arm 1: EOX; Arm 2: EOX + zolbetuximab 800/600 mg/m^2; Arm 3: EOX + zolbetuximab 1000 mg/m^2

The primary analysis of efficacy endpoints was based on the data cutoff date of 18 Dec 2015.

The objective response rate was defined as the fraction of patients with a CR or PR, according to RECIST v 1.1.　The disease control rate was defined as the fraction of patients with CR, PR or stable disease, according to RECIST v 1.1.

CR: complete response; EOX: epirubicin, oxaliplatin and capecitabine; PD: progressive disease; PR: partial response; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

Source: GM-IMAB-001-03 (5.3.5.1-3) Primary Analysis, End-of-Text Table 12.3.3.1.1

2.7.6.7.5 薬物動態・薬力学

薬物動態の結果：

ゾルベツキシマブの薬物動態は Arm 2 及び Arm 3 の患者のサブセットで評価された。薬物動態の結果は最終解析のデータに基づく（データカットオフ日：2019 年 1 月 31 日）。

Cycle 1 の単回投与後，ゾルベツキシマブの投与時から投与終了後 21 日までの濃度 - 時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}21d}$）の平均は，Arm 2 で 1990 day•μg/mL，Arm 3 で 2620 day•μg/mL であった。最高濃度（C_{max}）の平均は，Arm 2 及び Arm 3 でそれぞれ 328 及び 431 μg/mL であった（表 2.7.6.7-9）。Cycle 4 で，ゾルベツキシマブの $AUC_{0\text{-}21d}$ の平均は，Arm 2（ゾルベツキシマブ 600 mg/m^2）で 3340 day•μg/mL，Arm 3 で 4800 day•μg/mL であり，C_{max} の平均は，Arm 2 及び Arm 3 でそれぞれ 319 及び 555 μg/mL であった。3 週間ごとの投与後，ゾルベツキシマブの反復投与での投与直前の濃度（C_{trough}）はいずれの投与群でも cycle 8 までに定常状態となった。

抗薬物抗体（ADA）の結果：

治験薬投与後，162 例中 2 例（1.2%）に新たにゾルベツキシマブの ADA 陽性が認められた。

表 2.7.6.7- 9　　ゾルベツキシマブの血清薬物動態パラメータの要約（PKAS）

Cycle Parameter Statistics	**Arm 2**	**Arm 3**
Cycle 1		
$AUC_{0\text{-}21d}$ (day•μg/mL)		
n	21	25
Mean (SD)	1990 (559)	2620 (849)
%CV	28.1	32.5
Median (min, max)	1920 (839, 2900)	2570 (755, 4050)
GM	1910	2460
Geo %CV	36.9	47.5
C_{max} (μg/mL)		
n	22	27
Mean (SD)	328 (61.2)	431 (111)
%CV	18.7	25.7
Median (min, max)	330 (195, 472)	413 (211, 641)
GM	322	416
Geo %CV	21.2	31.0
t_{max} (day)		
n	22	27
Mean (SD)	0.197 (0.281)	0.161 (0.079)
%CV	143	49.1
Median (min, max)	0.104 (0.083, 1.1)	0.129 (0.083, 0.417)
GM	0.129	0.148
Geo %CV	111	47.8
Cycle 4		
$AUC_{0\text{-}21d}$ (day•μg/mL)		
n	3	21

Cycle Parameter Statistics	Arm 2	Arm 3
Mean (SD)	3340 (709)	4800 (1270)
%CV	21.2	26.5
Median (min, max)	3540 (2560, 3940)	5310 (1920, 6380)
GM	3290	4600
Geo %CV	25.2	37.6
C_{max} (µg/mL)		
n	18	22
Mean (SD)	319 (60.9)	555 (109)
%CV	19.1	19.6
Median (min, max)	312 (224, 477)	536 (385, 863)
GM	314	545
Geo %CV	20.5	20.3
t_{max} (day)		
n	18	22
Mean (SD)	0.117 (0.051)	0.196 (0.102)
%CV	43.5	52.1
Median (min, max)	0.092 (0.083, 0.208)	0.167 (0.083, 0.385)
GM	0.109	0.173
Geo %CV	44.9	66.5

Arm 2: EOX + zolbetuximab 800/600 mg/m^2; Arm 3: EOX + zolbetuximab 1000 mg/m^2

The final analysis was based on the data cutoff date of 31 Jan 2019.

Data for $AUC_{0\text{-}21d}$, C_{max} and t_{max} are shown; additional pharmacokinetic parameters can be found in Final Analysis, End-of-Text Table 12.4.2.

CV: coefficient of variance; EOX: epirubicin, oxaliplatin and capecitabine; Geo: geometric; GM: geometric mean; max: maximum; min: minimum

Source: GM-IMAB-001-03 (5.3.5.1-3) Final Analysis, End-of-Text Table 12.4.2

2.7.6.7.6　安全性

1.　有害事象の概要

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

ほとんど全ての患者に有害事象（全体の 98.8%）及び副作用（全体の 96.3%）がみられ，有害事象及び副作用の発現割合は投与群間で同様であった（表 2.7.6.7- 10）。

死亡に至った有害事象は 32 例（13.0%）にみられ，Arm 2 の 1 例（1.3%）の脳血管発作を除く全ての事象でゾルベツキシマブとの関連性は否定された。

重篤な有害事象は 63 例（25.6%）にみられ，このうち 1 例（1.3%）がゾルベツキシマブの重篤な副作用であった。

ゾルベツキシマブの投与中止に至った有害事象は 21 例（8.5%）にみられ，このうち 9 例（3.7%）が副作用であった（表 2.7.6.7- 10）。

表 2.7.6.7- 10　有害事象の概要－最終解析（SAF）

Category, n (%) of patients	Arm 1 (n = 84)	Arm 2 (n = 77)	Arm 3 (n = 85)	Total Zolbetuximab (n = 162)	Overall (n = 246)
Any TEAE	84 (100)	74 (96.1)	85 (100)	159 (98.1)	243 (98.8)
Grade ≥ 3 TEAEs	54 (64.3)	54 (70.1)	58 (68.2)	112 (69.1)	166 (67.5)
Serious TEAEs	27 (32.1)	19 (24.7)	17 (20.0)	36 (22.2)	63 (25.6)
Study drug-related TEAEs	80 (95.2)	74 (96.1)	83 (97.6)	157 (96.9)	237 (96.3)
Zolbetuximab	0	64 (83.1)	73 (85.9)	137 (84.6)	137 (55.7)
Epirubicin	76 (90.5)	70 (90.9)	77 (90.6)	147 (90.7)	223 (90.7)
Oxaliplatin	76 (90.5)	71 (92.2)	74 (87.1)	145 (89.5)	221 (89.8)
Capecitabine	78 (92.9)	70 (90.9)	75 (88.2)	145 (89.5)	223 (90.7)
Study drug-related serious TEAEs	5 (6.0)	8 (10.4)	5 (5.9)	13 (8.0)	18 (7.3)
Zolbetuximab	0	1 (1.3)	0	1 (0.6)	1 (0.4)
Epirubicin	4 (4.8)	6 (7.8)	3 (3.5)	9 (5.6)	13 (5.3)
Oxaliplatin	4 (4.8)	7 (9.1)	3 (3.5)	10 (6.2)	14 (5.7)
Capecitabine	5 (6.0)	8 (10.4)	5 (5.9)	13 (8.0)	18 (7.3)
TEAEs leading to withdrawal of zolbetuximab	0	10 (13.0)	11 (12.9)	21 (13.0)	21 (8.5)
Fatal TEAEs	15 (17.9)	8 (10.4)	9 (10.6)	17 (10.5)	32 (13.0)

Arm 1: EOX; Arm 2: EOX + zolbetuximab 800/600 mg/m^2; Arm 3: EOX + zolbetuximab 1000 mg/m^2; Total zolbetuximab: EOX + zolbetuximab 800/600 + 1000 mg/m^2

The final analysis was based on the data cutoff date of 31 Jan 2019.

EOX: epirubicin, oxaliplatin and capecitabine; TEAE: treatment-emergent adverse event.

Source: GM-IMAB-001-03 (5.3.5.1-3) Final Analysis, End-of-Text Table 12.6.1.1

2. 有害事象及び副作用

全体として，よくみられた（患者の 50%以上）有害事象の器官別大分類は，胃腸障害（224 例［91.1%］），血液およびリンパ系障害（163 例［66.3%］），一般・全身障害および投与部位の状態（158 例［64.2%］）及び臨床検査（131 例［53.3%］）であった（表 2.7.6.7- 11）。

全体として，よくみられた（患者全体の 25%以上）有害事象は，悪心（197 例［80.1%］），嘔吐（164 例［66.7%］），貧血（105 例［42.7%］），好中球減少症（103 例［41.9%］），体重減少（76 例［30.9%］）及び疲労（62 例［25.2%］）であった。悪心，嘔吐，貧血，好中球減少症及び疲労は，Arm 1 と比較して Arm 2 及び Arm 3 の発現割合が高かった。

全体として，最もよくみられたゾルベツキシマブの副作用の器官別大分類は胃腸障害であった（129 例［52.4%］）（表 2.7.6.7- 12）。よくみられた（いずれかの投与群の患者の 25%以上）ゾルベツキシマブの副作用は，悪心（Arm 2 で 52 例［67.5%］及び Arm 3 で 52 例［61.2%］）及び嘔吐（Arm 2 で 48 例［62.3%］及び Arm 3 で 57 例［67.1%］）であった。

Arm 2 及び Arm 3 で，Arm 1 と比較して悪心及び嘔吐の有害事象の発現割合が高かった（悪心：それぞれ 81.8%及び 82.4%対 76.2%，嘔吐：それぞれ 67.5%及び 77.6%対 54.8%）（GM-IMAB-001-03 総括報告書，End-of-Text Table 45）。悪心及び嘔吐は胃切除が実施されていなかった患者で，胃切除が実施された患者と比較して発現割合が高かった（悪心：それぞれ 59.3%対 20.7%，嘔吐：それぞれ 52.8%対 13.8%）。Grade 3 以上の嘔吐の有害事象は Arm 2 及び Arm 3 で，Arm 1 と比較して発現割合が高かった（それぞれ 10.4%及び 11.8%対 3.6%）。

貧血及び好中球減少症の有害事象は Arm 2 及び Arm 3 で，Arm 1 と比較して発現割合が高かった（貧血：それぞれ 45.5%及び 47.1%対 35.7%，好中球減少症：それぞれ 44.2%及び 47.1%対 34.5%）（表 2.7.6.7- 11）。貧血及び好中球減少症は，ゾルベツキシマブと化学療法の併用で潜在的リスクが増加したと考えられた。

表 2.7.6.7- 11　　いずれかの投与群で 5%以上にみられた有害事象－最終解析（SAF）

MedDRA v15.0 **SOC** Preferred Term, n (%)	**Arm 1** **(n = 84)**	**Arm 2** **(n = 77)**	**Arm 3** **(n = 85)**	**Total** **Zolbetuximab** **(n = 162)**	**Overall** **(n = 246)**
血液およびリンパ系障害	**50 (59.5)**	**53 (68.8)**	**60 (70.6)**	**113 (69.8)**	**163 (66.3)**
貧血	30 (35.7)	35 (45.5)	40 (47.1)	75 (46.3)	105 (42.7)
白血球減少症	14 (16.7)	12 (15.6)	14 (16.5)	26 (16.0)	40 (16.3)
リンパ球減少症	5 (6.0)	3 (3.9)	8 (9.4)	11 (6.8)	16 (6.5)
好中球減少症	29 (34.5)	34 (44.2)	40 (47.1)	74 (45.7)	103 (41.9)
血小板減少症	9 (10.7)	12 (15.6)	9 (10.6)	21 (13.0)	30 (12.2)
胃腸障害	**76 (90.5)**	**70 (90.9)**	**78 (91.8)**	**148 (91.4)**	**224 (91.1)**
腹痛	10 (11.9)	14 (18.2)	9 (10.6)	23 (14.2)	33 (13.4)
上腹部痛	18 (21.4)	7 (9.1)	8 (9.4)	15 (9.3)	33 (13.4)
腹水	5 (6.0)	2 (2.6)	5 (5.9)	7 (4.3)	12 (4.9)
便秘	7 (8.3)	4 (5.2)	3 (3.5)	7 (4.3)	14 (5.7)
下痢	31 (36.9)	14 (18.2)	16 (18.8)	30 (18.5)	61 (24.8)
消化不良	3 (3.6)	4 (5.2)	4 (4.7)	8 (4.9)	11 (4.5)
嚥下障害	7 (8.3)	5 (6.5)	2 (2.4)	7 (4.3)	14 (5.7)
悪心	64 (76.2)	63 (81.8)	70 (82.4)	133 (82.1)	197 (80.1)
流涎過多	2 (2.4)	5 (6.5)	8 (9.4)	13 (8.0)	15 (6.1)
口内炎	5 (6.0)	3 (3.9)	1 (1.2)	4 (2.5)	9 (3.7)
嘔吐	46 (54.8)	52 (67.5)	66 (77.6)	118 (72.8)	164 (66.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	**56 (66.7)**	**54 (70.1)**	**48 (56.5)**	**102 (63.0)**	**158 (64.2)**
無力症	19 (22.6)	19 (24.7)	17 (20.0)	36 (22.2)	55 (22.4)
悪寒	2 (2.4)	4 (5.2)	3 (3.5)	7 (4.3)	9 (3.7)
疲労	17 (20.2)	24 (31.2)	21 (24.7)	45 (27.8)	62 (25.2)
末梢性浮腫	6 (7.1)	10 (13.0)	12 (14.1)	22 (13.6)	28 (11.4)
発熱	17 (20.2)	9 (11.7)	9 (10.6)	18 (11.1)	35 (14.2)
臨床検査	**47 (56.0)**	**41 (53.2)**	**43 (50.6)**	**84 (51.9)**	**131 (53.3)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (10.7)	6 (7.8)	1 (1.2)	7 (4.3)	16 (6.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11 (13.1)	7 (9.1)	6 (7.1)	13 (8.0)	24 (9.8)
体温上昇	7 (8.3)	3 (3.9)	4 (4.7)	7 (4.3)	14 (5.7)
C－反応性蛋白増加	3 (3.6)	3 (3.9)	5 (5.9)	8 (4.9)	11 (4.5)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (7.1)	9 (11.7)	8 (9.4)	17 (10.5)	23 (9.3)
リパーゼ増加	3 (3.6)	4 (5.2)	3 (3.5)	7 (4.3)	10 (4.1)
体重減少	26 (31.0)	25 (32.5)	25 (29.4)	50 (30.9)	76 (30.9)
代謝および栄養障害	**23 (27.4)**	**24 (31.2)**	**26 (30.6)**	**50 (30.9)**	**73 (29.7)**

MedDRA v15.0 **SOC** Preferred Term, n (%)	**Arm 1** **(n = 84)**	**Arm 2** **(n = 77)**	**Arm 3** **(n = 85)**	**Total Zolbetuximab** **(n = 162)**	**Overall** **(n = 246)**
食欲減退	19 (22.6)	15 (19.5)	16 (18.8)	31 (19.1)	50 (20.3)
低アルブミン血症	5 (6.0)	5 (6.5)	8 (9.4)	13 (8.0)	18 (7.3)
筋骨格系および結合組織障害	**17 (20.2)**	**9 (11.7)**	**9 (10.6)**	**18 (11.1)**	**35 (14.2)**
背部痛	6 (7.1)	2 (2.6)	1 (1.2)	3 (1.9)	9 (3.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**9 (10.7)**	**6 (7.8)**	**4 (4.7)**	**10 (6.2)**	**19 (7.7)**
悪性新生物	7 (8.3)	4 (5.2)	4 (4.7)	8 (4.9)	15 (6.1)
神経系障害	**42 (50.0)**	**35 (45.5)**	**37 (43.5)**	**72 (44.4)**	**114 (46.3)**
浮動性めまい	8 (9.5)	4 (5.2)	4 (4.7)	8 (4.9)	16 (6.5)
頭痛	18 (21.4)	12 (15.6)	13 (15.3)	25 (15.4)	43 (17.5)
末梢性ニューロパチー	6 (7.1)	6 (7.8)	0	6 (3.7)	12 (4.9)
錯感覚	9 (10.7)	10 (13.0)	12 (14.1)	22 (13.6)	31 (12.6)
末梢性感覚ニューロパチー	5 (6.0)	5 (6.5)	10 (11.8)	15 (9.3)	20 (8.1)
多発ニューロパチー	4 (4.8)	4 (5.2)	0	4 (2.5)	8 (3.3)
精神障害	**7 (8.3)**	**4 (5.2)**	**7 (8.2)**	**11 (6.8)**	**18 (7.3)**
不眠症	3 (3.6)	3 (3.9)	5 (5.9)	8 (4.9)	11 (4.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**20 (23.8)**	**19 (24.7)**	**12 (14.1)**	**31 (19.1)**	**51 (20.7)**
咳嗽	2 (2.4)	5 (6.5)	4 (4.7)	9 (5.6)	11 (4.5)
呼吸困難	4 (4.8)	4 (5.2)	4 (4.7)	8 (4.9)	12 (4.9)
鼻出血	5 (6.0)	2 (2.6)	1 (1.2)	3 (1.9)	8 (3.3)
皮膚および皮下組織障害	**24 (28.6)**	**32 (41.6)**	**26 (30.6)**	**58 (35.8)**	**82 (33.3)**
脱毛症	17 (20.2)	22 (28.6)	22 (25.9)	44 (27.2)	61 (24.8)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	6 (7.1)	10 (13.0)	3 (3.5)	13 (8.0)	19 (7.7)
血管障害	**12 (14.3)**	**12 (15.6)**	**13 (15.3)**	**25 (15.4)**	**37 (15.0)**
高血圧	6 (7.1)	6 (7.8)	5 (5.9)	11 (6.8)	17 (6.9)

Arm 1: EOX; Arm 2: EOX + zolbetuximab 800/600 mg/m^2; Arm 3: EOX + zolbetuximab 1000 mg/m^2; Total zolbetuximab: EOX + zolbetuximab 800/600 + 1000 mg/m^2

The final analysis was based on the data cutoff date of 31 Jan 2019.

EOX: epirubicin, oxaliplatin and capecitabine.

Source: GM-IMAB-001-03 (5.3.5.1-3) Final Analysis, End-of-Text Table 12.6.1.2

表 2.7.6.7- 12　いずれかの投与群で 5%以上にみられたゾルベツキシマブの副作用－最終解析（SAF）

MedDRA v15.0 **SOC** Preferred Term, n (%)	**Arm 1** **(n = 84)**	**Arm 2** **(n = 77)**	**Arm 3** **(n = 85)**	**Total Zolbetuximab** **(n = 162)**	**Overall** **(n = 246)**
Any zolbetuximab-related TEAE	**0**	**64 (83.1)**	**73 (85.9)**	**137 (84.6)**	**137 (55.7)**
血液およびリンパ系障害	**0**	**13 (16.9)**	**15 (17.6)**	**28 (17.3)**	**28 (11.4)**
貧血	0	8 (10.4)	8 (9.4)	16 (9.9)	16 (6.5)
好中球減少症	0	7 (9.1)	10 (11.8)	17 (10.5)	17 (6.9)
胃腸障害	**0**	**63 (81.8)**	**66 (77.6)**	**129 (79.6)**	**129 (52.4)**
腹痛	0	6 (7.8)	1 (1.2)	7 (4.3)	7 (2.8)
上腹部痛	0	4 (5.2)	6 (7.1)	10 (6.2)	10 (4.1)
下痢	0	5 (6.5)	2 (2.4)	7 (4.3)	7 (2.8)
消化不良	0	4 (5.2)	0	4 (2.5)	4 (1.6)

MedDRA v15.0 **SOC** Preferred Term, n (%)	**Arm 1** **(n = 84)**	**Arm 2** **(n = 77)**	**Arm 3** **(n = 85)**	**Total Zolbetuximab** **(n = 162)**	**Overall** **(n = 246)**
悪心	0	52 (67.5)	52 (61.2)	104 (64.2)	104 (42.3)
流涎過多	0	5 (6.5)	8 (9.4)	13 (8.0)	13 (5.3)
嘔吐	0	48 (62.3)	57 (67.1)	105 (64.8)	105 (42.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**26 (33.8)**	**22 (25.9)**	**48 (29.6)**	**48 (19.5)**
無力症	0	5 (6.5)	6 (7.1)	11 (6.8)	11 (4.5)
疲労	0	13 (16.9)	8 (9.4)	21 (13.0)	21 (8.5)
臨床検査	**0**	**9 (11.7)**	**15 (17.6)**	**24 (14.8)**	**24 (9.8)**
体重減少	0	4 (5.2)	6 (7.1)	10 (6.2)	10 (4.1)
代謝および栄養障害	**0**	**10 (13.0)**	**13 (15.3)**	**23 (14.2)**	**23 (9.3)**
食欲減退	0	6 (7.8)	11 (12.9)	17 (10.5)	17 (6.9)
神経系障害	**0**	**7 (9.1)**	**8 (9.4)**	**15 (9.3)**	**15 (6.1)**
頭痛	0	4 (5.2)	2 (2.4)	6 (3.7)	6 (2.4)
血管障害	**0**	**6 (7.8)**	**2 (2.4)**	**8 (4.9)**	**8 (3.3)**
高血圧	0	4 (5.2)	1 (1.2)	5 (3.1)	5 (2.0)

Arm 1: EOX; Arm 2: EOX + zolbetuximab 800/600 mg/m^2; Arm 3: EOX + zolbetuximab 1000 mg/m^2; Total zolbetuximab: EOX + zolbetuximab 800/600 + 1000 mg/m^2

The final analysis was based on the data cutoff date of 31 Jan 2019.

EOX: epirubicin, oxaliplatin and capecitabine; TEAE: treatment-emergent adverse event.

Source: GM-IMAB-001-03 (5.3.5.1-3) Final Analysis, End-of-Text Table 12.6.1.3.1

3. 死亡及び重篤な有害事象

死亡に至った有害事象は 32 例（13.0%）にみられた。

Arm 2 及び Arm 3 の死亡に至った有害事象の発現割合は，Arm 1 と比較して低かった（それぞれ 10.4%及び 10.6%対 17.9%）（表 2.7.6.7- 10）。

治験担当医師によってゾルベツキシマブ及び EOX とおそらく関連性なしと判断された Arm 2 の 1 例（1.3%）にみられた脳血管発作，及びゾルベツキシマブとの関連性は否定されたが EOX との関連性が否定されなかった Arm 3 の 1 例（1.2%）にみられた肺塞栓症の合計 2 例（0.8%）を除き，いずれかの治験薬との関連性を否定できない死亡に至った有害事象はなかった。

重篤な有害事象が 63 例（25.6%）にみられ，各投与群で最もよくみられた重篤な有害事象は悪性新生物であった（表 2.7.6.7- 13）。Arm 2 及び Arm 3 の重篤な有害事象の発現割合は，Arm 1 と比較して低かった（それぞれ 24.7%及び 20.0%対 32.1%）（表 2.7.6.7- 10）。ゾルベツキシマブの重篤な副作用は，Arm 2 で 1 例（1.3%）のみ悪心がみられた。

死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の詳細を［GM-IMAB-001-03 総括報告書 Attachment 1: Narratives］に示す。

表 2.7.6.7- 13　全体で 0.5%以上にみられた重篤な有害事象－最終解析（SAF）

MedDRA v15.0 SOC Preferred Term, n (%)	**Arm 1 (n = 84)**	**Arm 2 (n = 77)**	**Arm 3 (n = 85)**	**Total Zolbetuximab (n = 162)**	**Overall (n = 246)**
Any serious TEAE	**27 (32.1)**	**19 (24.7)**	**17 (20.0)**	**36 (22.2)**	**63 (25.6)**
血液およびリンパ系障害	**3 (3.6)**	**3 (3.9)**	**2 (2.4)**	**5 (3.1)**	**8 (3.3)**
貧血	0	1 (1.3)	1 (1.2)	2 (1.2)	2 (0.8)
発熱性好中球減少症	2 (2.4)	2 (2.6)	0	2 (1.2)	4 (1.6)
好中球減少症	1 (1.2)	1 (1.3)	0	1 (0.6)	2 (0.8)
血小板減少症	0	1 (1.3)	1 (1.2)	2 (1.2)	2 (0.8)
胃腸障害	**9 (10.7)**	**5 (6.5)**	**3 (3.5)**	**8 (4.9)**	**17 (6.9)**
下痢	1 (1.2)	1 (1.3)	0	1 (0.6)	2 (0.8)
嚥下障害	1 (1.2)	1 (1.3)	0	1 (0.6)	2 (0.8)
胃出血	3 (3.6)	0	0	0	3 (1.2)
イレウス	1 (1.2)	0	1 (1.2)	1 (0.6)	2 (0.8)
悪心	2 (2.4)	1 (1.3)	0	1 (0.6)	3 (1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	**4 (4.8)**	**3 (3.9)**	**1 (1.2)**	**4 (2.5)**	**8 (3.3)**
全身健康状態低下	1 (1.2)	0	1 (1.2)	1 (0.6)	2 (0.8)
感染症および寄生虫症	**1 (1.2)**	**3 (3.9)**	**2 (2.4)**	**5 (3.1)**	**6 (2.4)**
肺炎	0	2 (2.6)	1 (1.2)	3 (1.9)	3 (1.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**8 (9.5)**	**5 (6.5)**	**4 (4.7)**	**9 (5.6)**	**17 (6.9)**
悪性新生物	7 (8.3)	3 (3.9)	4 (4.7)	7 (4.3)	14 (5.7)
腎および尿路障害	**2 (2.4)**	**0**	**1 (1.2)**	**1 (0.6)**	**3 (1.2)**
腎不全	2 (2.4)	0	0	0	2 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**3 (3.6)**	**0**	**3 (3.5)**	**3 (1.9)**	**6 (2.4)**
肺塞栓症	2 (2.4)	0	2 (2.4)	2 (1.2)	4 (1.6)

Arm 1: EOX; Arm 2: EOX + zolbetuximab 800/600 mg/m^2; Arm 3: EOX + zolbetuximab 1000 mg/m^2; Total zolbetuximab: EOX + zolbetuximab 800/600 + 1000 mg/m^2

The final analysis was based on the data cutoff date of 31 Jan 2019.

EOX: epirubicin, oxaliplatin and capecitabine; TEAE: treatment-emergent adverse event.

Source: GM-IMAB-001-03 (5.3.5.1-3) Final Analysis, End-of-Text Table 12.6.1.5

4. 投与中止に至った有害事象

合計 21 例（8.5%）にゾルベツキシマブの投与中止に至った有害事象がみられた（表 2.7.6.7-14）。2 例以上にみられたゾルベツキシマブの投与中止に至った有害事象は，嘔吐，悪性新生物，全身健康状態低下，悪心，無力症及び体重減少であった。合計 9 例（3.7%）にゾルベツキシマブの投与中止に至ったゾルベツキシマブの副作用がみられた（GM-IMAB-001-03 総括報告書，End-of-Text Table 40）。

治験薬の投与中止に至った有害事象の詳細を［GM-IMAB-001-03 総括報告書 Attachment 1: Narratives］に示す。

表 2.7.6.7- 14　ゾルベツキシマブの投与中止に至った有害事象－最終解析（SAF）

MedDRA v15.0 **SOC** Preferred Term, n (%)	**Arm 1** **(n = 84)**	**Arm 2** **(n = 77)**	**Arm 3** **(n = 85)**	**Total Zolbetuximab** **(n = 162)**	**Overall** **(n = 246)**
Any TEAE leading to withdrawal of zolbetuximab	**0**	**10 (13.0)**	**11 (12.9)**	**21 (13.0)**	**21 (8.5)**
心臓障害	**0**	**0**	**1 (1.2)**	**1 (0.6)**	**1 (0.4)**
冠動脈不全	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.4)
胃腸障害	**0**	**3 (3.9)**	**1 (1.2)**	**4 (2.5)**	**4 (1.6)**
腹痛	0	1 (1.3)	0	1 (0.6)	1 (0.4)
腹部硬直	0	1 (1.3)	0	1 (0.6)	1 (0.4)
消化不良	0	1 (1.3)	0	1 (0.6)	1 (0.4)
悪心	0	2 (2.6)	0	2 (1.2)	2 (0.8)
嘔吐	0	3 (3.9)	1 (1.2)	4 (2.5)	4 (1.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**4 (5.2)**	**2 (2.4)**	**6 (3.7)**	**6 (2.4)**
無力症	0	2 (2.6)	0	2 (1.2)	2 (0.8)
全身健康状態低下	0	1 (1.3)	2 (2.4)	3 (1.9)	3 (1.2)
多臓器不全	0	1 (1.3)	0	1 (0.6)	1 (0.4)
免疫系障害	**0**	**0**	**2 (2.4)**	**2 (1.2)**	**2 (0.8)**
薬物過敏症	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.4)
過敏症	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**1 (1.3)**	**0**	**1 (0.6)**	**1 (0.4)**
注入に伴う反応	0	1 (1.3)	0	1 (0.6)	1 (0.4)
臨床検査	**0**	**3 (3.9)**	**0**	**3 (1.9)**	**3 (1.2)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.3)	0	1 (0.6)	1 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.3)	0	1 (0.6)	1 (0.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (1.3)	0	1 (0.6)	1 (0.4)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.3)	0	1 (0.6)	1 (0.4)
体重減少	0	2 (2.6)	0	2 (1.2)	2 (0.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**0**	**1 (1.3)**	**2 (2.4)**	**3 (1.9)**	**3 (1.2)**
悪性新生物	0	1 (1.3)	2 (2.4)	3 (1.9)	3 (1.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**0**	**2 (2.4)**	**2 (1.2)**	**2 (0.8)**
肺塞栓症	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.4)
呼吸不全	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**2 (2.6)**	**0**	**2 (1.2)**	**2 (0.8)**
紅斑	0	1 (1.3)	0	1 (0.6)	1 (0.4)
多汗症	0	1 (1.3)	0	1 (0.6)	1 (0.4)
血管障害	**0**	**1 (1.3)**	**1 (1.2)**	**2 (1.2)**	**2 (0.8)**
四肢動脈血栓症	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.4)
大静脈血栓症	0	1 (1.3)	0	1 (0.6)	1 (0.4)

Arm 1: EOX; Arm 2: EOX + zolbetuximab 800/600 mg/m^2; Arm 3: EOX + zolbetuximab 1000 mg/m^2; Total zolbetuximab: EOX + zolbetuximab 800/600 + 1000 mg/m^2
The final analysis was based on the data cutoff date of 31 Jan 2019.
EOX: epirubicin, oxaliplatin and capecitabine; TEAE: treatment-emergent adverse event.

Source: GM-IMAB-001-03 (5.3.5.1-3) Final Analysis, End-of-Text Table 12.6.1.8

5. 臨床検査値

臨床検査値について，ベースラインからの変化において臨床的に意味のある傾向はみられなかった。Arm 2 の 1 例（1.4%）で肝酵素値異常がみられたが（表 2.7.6.7- 15），同時にみられたアルカリホスファターゼの上昇は胆汁うっ滞を示唆しており，Hy's Law の基準には該当しないと判断した。

表 2.7.6.7- 15　　肝酵素及び総ビリルビンにおける潜在的臨床的に重要な値（SAF）

Laboratory Value, n/N (%)	Arm 1 (n = 84)	Arm 2 (n = 77)	Arm 3 (n = 85)	Overall (n = 246)
ALT				
> 3 x ULN	6/81 (7.4)	7/72 (9.7)	3/78 (3.8)	16/231 (6.9)
> 5 x ULN	1/81 (1.2)	0/72	0/77	1/230 (0.4)
> 10 x ULN	1/81 (1.2)	0/72	0/77	1/230 (0.4)
> 20 x ULN	0/81	0/72	0/77	0/230
AST				
> 3 x ULN	3/81 (3.7)	8/72 (11.1)	3/78 (3.8)	14/231 (6.1)
> 5 x ULN	2/81 (2.5)	2/72 (2.8)	1/78 (1.3)	5/231 (2.2)
> 10 x ULN	0/81	0/72	0/77	0/230
> 20 x ULN	0/81	0/72	0/77	0/230
ALT or AST > 3 x ULN	7/81 (8.6)	9/72 (12.5)	5/78 (6.4)	21/231 (9.1)
Total bilirubin > 2 x ULN	0/83	2/73 (2.7)	0/81	2/237 (0.8)
Alkaline phosphatase > 1.5 x ULN	17/81 (21.0)	22/72 (30.6)	27/78 (34.6)	66/231 (28.6)
ALT and/or AST > 3 x ULN and total bilirubin > 2 x ULN†	0/83	1/73 (1.4)	0/81	1/237 (0.4)

Arm 1: EOX; Arm 2: EOX + zolbetuximab 800/600 mg/m^2; Arm 3: EOX + zolbetuximab 1000 mg/m^2

The final analysis was based on the data cutoff date of 31 Jan 2019.

ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; EOX: epirubicin, oxaliplatin and capecitabine; ULN: upper limit of normal.

† Combination of values measured within the same sample

Source: GM-IMAB-001-03 (5.3.5.1-3) Final Analysis, End-of-Text Table 12.6.2.6.1

6. バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

バイタルサイン測定結果，心電図及び LVEF 測定結果，ECOG PS 又は身体所見結果について，体重減少を除き，試験期間中に異常は報告されなかった。

2.7.6.7.7　結論

本試験において，主要評価項目の PFS 及び副次評価項目の OS 及び TTP について，ゾルベツキシマブ 800/600 mg/m^2 + EOX（Arm 2）が EOX 単独（Arm 1）と比較して，臨床的に意味のある統計的に有意な改善を示した。ゾルベツキシマブ 1000 mg/m^2 + EOX（Arm 3）もまた，主要評価項目の PFS で EOX 単独（Arm 1）と比較して，臨床的に意味のある統計的に有意な改善を示したが，副次評価項目の OS 及び TTP では統計的に有意な改善を示さなかった。

探索的解析では，CLDN18.2 の染色腫瘍細胞（2+/3+）が 70%以上の患者は，70%未満（試験登録時の基準に基づくと 40%～69%）の患者と比較して，PFS 及び OS で大きな改善を示した。

EOX 単独群（Arm 1）と比較して，ゾルベツキシマブ+ EOX 併用（Arm 2 及び Arm 3）の患者での死亡に至った有害事象又は重篤な有害事象の発現割合は同程度又は低かった。悪心及び嘔吐は最もよくみられた有害事象であり，EOX 単独群（Arm 1）と比較して，ゾルベツキシマブ+ EOX 併用（Arm 2 及び Arm 3）で発現割合が高かった。探索的解析では，胃切除が実施された患者で悪心及び嘔吐の有害事象がいずれの投与群でも発現割合が低いことが示唆された。貧血及び好中球減少症の有害事象は，EOX 単独群（Arm 1）と比較してゾルベツキシマブ+ EOX 併用（Arm 2 及び Arm 3）で高い発現割合であったことが報告されたことから，ゾルベツキシマブと化学療法の併用で潜在的リスクが増加したことを示唆している。全体として，本患者集団において，ゾルベツキシマブ+ EOX 併用は許容可能な安全性プロファイルを有することを示した。

2.7.6.8　国際共同第 2 相試験（ILUSTRO）［CL-0103］：添付資料番号 5.3.5.2-1

2.7.6.8.1　試験方法

試験の標題：A Phase 2 Study of Zolbetuximab (IMAB362) as Monotherapy, in Combination with mFOLFOX6 (with or without Nivolumab) and in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Metastatic or Locally Advanced Unresectable Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma whose Tumors have High or Intermediate Claudin (CLDN) 18.2 Expression

治験実施施設：14 施設（フランス，イタリア，日本，韓国，台湾及び米国）

公表文献：Klempner SJ, Lee KW, Shitara K, Metges JP, Lonardi S, Ilson DH, et al. ILUSTRO: Phase II Multicohort Trial of Zolbetuximab in Patients with Advanced or Metastatic Claudin 18.2-Positive Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. Clin Cancer Res. 2023;29:3882-91.

試験期間

試験開始日（最初の組み入れ日）：2018 年 8 月 20 日

試験終了日（最終の評価日）：実施中（データカットオフ：2021 年 5 月 3 日時点までの計画及び結果を示す）

開発のフェーズ：第 2 相

目的

主要目的：

独立中央判定により，ゾルベツキシマブ（遺伝子組換え）の単剤投与時の客観的奏効率（ORR）を評価する。

副次目的：

- ゾルベツキシマブの単剤投与時，mFOLFOX6（フルオロウラシル［5-FU］，ホリナートカルシウム水和物［又はレボホリナートカルシウム水和物］及びオキサリプラチンの併用レジメン）との併用投与時，ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）との併用投与時，mFOLFOX6 及びニボルマブ（遺伝子組換え）との併用投与時の薬物動態を評価する。
- ゾルベツキシマブとの併用投与時のオキサリプラチン及び 5-FU の薬物動態を評価する。
- ゾルベツキシマブの単剤投与時，mFOLFOX6（ニボルマブ併用又は非併用）との併用投与時及びペムブロリズマブとの併用投与時の安全性と忍容性を評価する。
- ゾルベツキシマブの単剤投与時，mFOLFOX6（ニボルマブ併用又は非併用）との併用投与時及びペムブロリズマブとの併用投与時の免疫原性を評価する。
- 健康関連の生活の質（HRQoL）を評価する。
- 独立中央判定により，ゾルベツキシマブのペムブロリズマブとの併用投与時及び mFOLFOX6 との併用投与時の ORR を評価する。
- 治験担当医師の評価に基づき，ゾルベツキシマブの単剤投与時及び mFOLFOX6（ニボルマブ併用又は非併用）との併用投与時の ORR を評価する。

- 独立中央判定の評価に基づき，ゾルベツキシマブの単剤投与時及び mFOLFOX6 との併用投与時の病勢コントロール率（DCR），奏効期間（DOR）及び無増悪生存期間（PFS）を評価する。
- 治験担当医師の評価に基づき，ゾルベツキシマブの単剤投与時及び mFOLFOX6（ニボルマブ併用又は非併用）との併用投与時の DCR，DOR 及び PFS を評価する。
- ゾルベツキシマブの単剤投与時，mFOLFOX6 及びニボルマブとの併用投与時の全生存期間（OS）を評価する。

試験方法

本試験は，クローディン（CLDN）18.2 発現が高度又は中等度の転移性又は局所進行性切除不能胃腺癌又は食道胃接合部（GEJ）腺癌を有する患者を対象に，CLDN18.2 に対するヒト型免疫グロブリン G サブクラス 1（IgG1）キメラモノクローナル抗体であるゾルベツキシマブの抗腫瘍効果を評価するために，第 2 相，非盲検，多群，非ランダム化，多施設共同試験として実施した。CLDN18.2 の発現状況は以下の定義に基づき Ventana CLDN18（43-14A）RxDx Assay を用いて中央検査機関による免疫組織化学（IHC）検査で判定した。

高度の CLDN18.2 発現：中央 IHC 検査での判定で，75%以上の腫瘍細胞に中程度から強度の膜染色が認められるもの。

中等度の CLDN18.2 発現：中央 IHC 検査での判定で，50%以上 75%未満の腫瘍細胞に，中程度から強度の膜染色が認められるもの。

ゾルベツキシマブの単剤投与，mFOLFOX6（ニボルマブ併用又は非併用）又はペムブロリズマブとの併用投与に基づき各コホートを設定した（表 2.7.6.8- 1）。

各コホートは，事前スクリーニング，スクリーニング，治療及び病勢進行の追跡調査で構成され，コホート 1A の患者については生存期間を追跡した。

表 2.7.6.8- 1　　対象集団のまとめ

	投与	治療ライン	CLDN18.2 発現	HER2 発現状況	PD-L1 発現状況
コホート 1A	ゾルベツキシマブ	3 次治療以降	高度	該当なし	該当なし
コホート 2	ゾルベツキシマブ ＋ mFOLFOX6	1 次治療	高度	HER2 陰性	該当なし
コホート 3A	ゾルベツキシマブ ＋ ペムブロリズマブ	3 次治療以降	高度又は中等度	該当なし	該当なし
コホート 4A†	ゾルベツキシマブ ＋ mFOLFOX6 ＋ ニボルマブ	1 次治療	高度又は中等度	HER2 陰性	該当なし
コホート 4B†	ゾルベツキシマブ＋ mFOLFOX6 ＋ ニボルマブ	1 次治療	高度又は中等度	HER2 陰性	CPS ≥ 1

CLDN18.2: claudin-18 splice variant 2; CPS: combined positive score; HER2: human epidermal growth factor receptor 2; mFOLFOX6: modified 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin; PD-L1: programmed death-ligand 1.

† データカットオフ時点（2021 年 5 月 3 日）までに，コホート 4 の結果は含まれない。

被験者数（計画時，登録時及び解析時）

コホート 1A：計画時約 20 例，登録時 30 例，解析時 27 例

コホート 2：計画時約 12 例，登録時 21 例，解析時 21 例

コホート 3A：計画時約 12 例，登録時 3 例，解析時 3 例

コホート 4A：計画時 12 例

コホート 4B：計画時 50 例

被験者数設定の根拠

コホート 1A の 20 例は，統計的検出力の算出に基づくものではないが，早期の有効性と安全性に関して十分な情報が得られると考え設定された。

コホート 2 の 12 例は，ゾルベツキシマブ，オキサリプラチン，5-FU の十分な薬物動態情報を提供するためのものとして設定された。

コホート 3A の 12 例は，統計的検出力の算出に基づくものではないが，当該用量の忍容性を判断するのに必要な安全性情報が得られると考え設定された。

対象被験者・選択基準・除外基準

高度又は中等度の CLDN18.2 を発現している転移性又は局所進行性切除不能胃腺癌又は GEJ 腺癌を有する成人患者を対象とした。

各コホートの主な選択基準を以下に示す。

- コホート 1A

1. 治験薬の初回投与前 28 日以内に，治験担当医師の評価により，固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）v1.1 に基づく測定可能病変が認められた患者；測定可能病変が 1 個のみで，登録前 3 カ月以内に放射線治療歴のある患者については，測定可能病変が前回の放射線治療の照射野外にあるか，又は放射線治療後に進行が確認されていなければならない
2. 原疾患に対する治療（フルオロピリミジン及び白金を含む化学療法及び該当する場合はヒト上皮増殖因子受容体 2 型［HER2］/neu 標的療法を含む）で少なくとも 2 つのレジメンを実施中又は実施後に病勢進行が認められ，化学療法に関連した全ての副作用が Grade 1 以下に改善した患者
3. 治験薬の初回投与前 3 カ月以内に採取された腫瘍検体を有する患者
4. スクリーニング期間（該当する場合）及び投与期間中に腫瘍生検を実施できる患者

- コホート 2

1. 治験薬の初回投与前 28 日以内に，治験担当医師の評価により，RECIST v1.1 に基づく測定可能病変が認められた患者；評価可能病変が 1 個のみで，登録前 3 カ月以内に放射線治療歴がある患者については，評価可能病変が前回の放射線治療の照射野外にあるか，又は放射線治療後に進行が確認されていなければならない

2. 原疾患に対して過去に全身性の抗がん療法を受けていない患者（ネオアジュバント及び／又は 5-FU を含むアジュバント化学療法を受けた患者については，治験薬の初回投与の 6 カ月以上前に完了していなければならない）
3. 各施設又は中央検査機関による胃又は GEJ 腫瘍検体の検査により HER2 陰性が確認された患者
4. 治験薬の初回投与前 3 カ月以内に採取された腫瘍検体を有する患者
5. スクリーニング期間（該当する場合）及び投与期間中に腫瘍生検を実施できる患者

- コホート 3A

1. 各施設の画像検査で，治験薬の初回投与前 28 日以内に RECIST v1.1 に基づく評価可能病変（測定可能及び／又は測定不能）が認められた患者；評価可能病変が 1 個のみで，登録前 3 カ月以内に放射線治療歴のある患者については，評価可能病変が前回の放射線治療の照射野外にあるか，又は放射線治療後に進行が確認されていなければならない
2. 原疾患に対する治療（フルオロピリミジン及び白金を含む化学療法及び該当する場合は HER2/neu 標的療法を含む）で少なくとも 2 つのレジメンを実施中又は実施後に病勢進行が認められた患者
3. チェックポイント阻害薬による治療歴がない患者

治験薬

ゾルベツキシマブ

1 バイアルに 105 mg のゾルベツキシマブを含有する輸液用の凍結乾燥製剤

mFOLFOX6

- オキサリプラチン

1 バイアルに 50 又は 100 mg のオキサリプラチンを含有する注射用粉末

- ホリナート

1 バイアルに 50，100，200 又は 350 mg のホリナートを含有する注射用粉末又は注射用溶液（日本ではレボホリナートを使用）

- 5-FU

1 バイアルに 50 mg/mL の 5-FU を含有する点滴静注用溶液

ペムブロリズマブ

単回投与バイアルに 50 mg のペムブロリズマブを含有する注射用凍結乾燥粉末又は単回投与バイアルに 100 mg/4 mL のペムブロリズマブを含有する注射用溶液

治験薬の用法・用量

1. ゾルベツキシマブ

ゾルベツキシマブは，注射用水 5.0 mL を加えて 20 mg/mL とした後，さらに 0.9%塩化ナトリウム注射液で希釈して 2 mg/mL としたものを 2 時間以上かけて点滴静注した。毒性管理のため，一時的に投与中断，又は投与速度を減速可能とした。

コホート 1A，コホート 2 及びコホート 3A では負荷用量 800 mg/m^2 を投与後，600 mg/m^2 を 3 週間ごとに投与した。コホート 2 のみ，ゾルベツキシマブは，mFOLFOX6 の薬物動態用検体採取を可能にするため，cycle 1 day 3 に投与した。その後は全て，3 週間ごとに各サイクルの day 1 にゾルベツキシマブを投与した。ゾルベツキシマブ及び mFOLFOX6 の同日投与の場合は，ゾルベツキシマブは mFOLFOX6 の前に投与した。

2. mFOLFOX6

mFOLFOX6 は，2 週間ごとに最大 12 回（4 サイクル）投与した。サイクル 5 以降，患者は治験担当医師の判断により，残りの試験期間中，ゾルベツキシマブとともに 5-FU 及びホリナートの投与を継続することとした。

- オキサリプラチンは注射用水を加え 5 mg/mL を含む溶液としたのちに 85 mg/m^2 を，2 時間かけて，2 週間ごとに最大 4 サイクル（各サイクル 3 回投与）点滴静注した。
- ホリナートは注射用水で 10 又は 20 mg/mL を含む溶液とし，さらに 5%デキストロース又は 0.9%生理食塩水で希釈したものを 2 週間ごとに 400 mg/m^2 を 2 時間かけて点滴静注した（若しくは，治験実施計画書の推奨用量で，又は治験担当医師によりその投与が適切であると判断された場合に，施設標準療法に従ってレボホリナートを投与可能とした）。
- 5-FU は 5%デキストロース又は 0.9%生理食塩水で希釈したものをボーラス静脈内投与及び持続点滴静注に用いた。

  ボーラス：2 週間ごとに 400 mg/m^2 を 5～15 分かけてボーラス静脈内投与，又は各治験実施医療機関の標準療法に従って点滴静注した。

  持続点滴静注：2 週間ごとに 2400 mg/m^2 を 46～48 時間かけて，又は各治験実施医療機関のガイドラインに従って持続点滴静注した。

3. ペムブロリズマブ

ゾルベツキシマブの点滴が完了してから 1 時間後に，ペムブロリズマブは 200 mg の用量で 3 週間ごとに各サイクルの day 1 に 30 分かけて静脈内投与した。投与量の減量を行わないこととした。

治験薬投与期間

コホート 1A：病勢進行，治験薬の投与中止を要する毒性の発現，他の抗悪性腫瘍薬による治療の開始，又は他の投与中止基準に合致するまで

コホート 2：病勢進行，治験薬の投与中止を要する毒性の発現，他の抗悪性腫瘍薬による治療の開始，又は他の投与中止基準に合致するまで

コホート 3A：病勢進行，治験薬の投与中止を要する毒性の発現，他の抗悪性腫瘍薬による治療の開始，又はいずれかの薬剤について他の投与中止基準に合致するまで

評価項目

1. 有効性

主要評価項目：

- ゾルベツキシマブの単剤投与時の ORR（独立中央判定）

副次評価項目：

- ゾルベツキシマブのペムブロリズマブとの併用投与時及び mFOLFOX6 との併用投与時の ORR（独立中央判定）
- ゾルベツキシマブの単剤投与時，mFOLFOX6（ニボルマブ併用又は非併用）との併用投与時及びペムブロリズマブとの併用投与時の ORR（治験担当医師評価）
- ゾルベツキシマブの単剤投与時及び mFOLFOX6（ニボルマブ併用又は非併用）との併用投与時の DCR，DOR 及び PFS（独立中央判定及び治験担当医師評価）
- ゾルベツキシマブの単剤投与時，mFOLFOX6 及びニボルマブとの併用投与時の OS（治験担当医師評価）
- 欧州癌研究治療機関（EORTC）により測定された Quality of Life Questionnaire - Core 30（QLQ-C30），QLQ - Oesophago-Gastric Module 25（QLQ-OG25），Global Pain（GP），EuroQOL Five Dimensions Questionnaire 5L（EQ-5D-5L 質問票）及び医療資源の利用（HRU）質問票から得られた追加のパラメータを用いて評価する HRQoL

2. 薬物動態・薬力学

副次評価項目：

- ゾルベツキシマブの薬物動態（コホート 1A，コホート 2 及びコホート 3A）

血清中ゾルベツキシマブ濃度：AUC_{inf}，AUC_{inf} (%extrap)，AUC_{last}，AUC_{tau}，C_{max}，C_{trough}，t_{max}，$t_{1/2}$，t_{last}，CL，V_{ss}，V_z（必要に応じて）

- オキサリプラチン（コホート 2）及び 5-FU の薬物動態（コホート 2）

血漿中総プラチナ濃度，血漿中遊離プラチナ濃度及び血漿中 5-FU 濃度：AUC_{inf}，AUC_{inf} (%extrap)，AUC_{last}，C_{max}，t_{max}，$t_{1/2}$，t_{last}，CL，V_z（必要に応じて）

- 抗薬物抗体（ADA）の発現頻度（ゾルベツキシマブの単剤投与時，mFOLFOX6［ニボルマブ併用又は非併用］）との併用投与時及びペムブロリズマブとの併用投与時）

3. 安全性

(1) 全般

- 有害事象
- バイタルサイン
- 心電図
- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
- 臨床検査
- 用量制限毒性（DLT）発現率（コホート 3A）

(2) 有害事象の程度の判定基準

有害事象は，臨床検査値異常も含めて，米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）ガイドライン v4.03 を用いて Grade（重症度）を判定した。NCI-CTCAE ガイドライン v4.03 に規定されていない項目は，以下に示す基準に従って評価した。

Grade	評価基準
1：軽度	無症状又は軽度な症状，臨床的又は診断的観察に認められる所見。医療介入を要さない。
2：中等度	局所的又は非浸潤性であるが医療介入を要する。
3：重度	医学的に重要であるが，すぐに生命を脅かすものではない。治療のための入院又は入院期間の延長を要する。
4：生命を脅かす	生命を脅かす後遺症があり，緊急の医療介入を要する。
5：死亡	有害事象に起因する死亡。

(3) 治験薬との関連性の判定基準

治験薬と各有害事象との因果関係は，「その事象は治験薬によって引き起こされたとする合理的な可能性があると思われますか？」という問いに対し，治験担当医師が「はい」「いいえ」で評価した。治験薬との関連性が否定できない有害事象を副作用と定義した。

統計手法

1. 解析対象集団

- 最大の解析対象集団（FAS）：少なくとも 1 回のゾルベツキシマブの投与を受け，治療後の腫瘍評価が少なくとも 1 回ある全ての患者を対象とした。
- 安全性解析対象集団（SAF）：少なくとも 1 回のゾルベツキシマブの投与を受けた全ての患者を対象とした。
- 薬物動態解析対象集団（PKAS）：任意の検体について少なくとも 1 つの濃度データが利用可能な SAF の部分集団を対象とした。
- バイオマーカー解析対象集団（BMAS）；少なくとも 1 つの治療前又は治療中のバイオマーカー測定が利用可能な SAF の部分集団を対象とした。
- DLT 評価解析対象集団（DEAS）：サイクル 1 で処方用量未満の投与を受ける DLT のない患者を除き，SAF の全ての患者又は DLT 以外の理由でサイクル 1 の評価を完了しない患者（例：同意撤回）を対象とした。

2. 有効性

ORR 及び DCR は正確な 95%信頼区間（CI）を用いて要約した。生存曲線と PFS 及び OS の中央値は，Kaplan-Meier 法を用いて推定し，対応する 95% CI とともに示した。DOR は，完全奏効（CR）／部分奏効（PR）となった患者に対してのみ，PFS 及び OS と同じ方法を用いて推定した。

3. 薬物動態・薬力学

記述統計を用いて，ゾルベツキシマブ及びペムブロリズマブの血清中濃度と薬物動態パラメータ並びにオキサリプラチン（総プラチナ及び遊離プラチナとして測定）及び 5-FU の血漿中濃度と薬物動態パラメータを要約した。必要に応じて，線形（片対数）スケールの個別（spaghetti plot）及び平均濃度時間曲線を作成した。コホート 2 の総プラチナ，遊離プラチナ，5-FU の C_{max}

と AUC について，幾何最小二乗平均比（cycle 2 day 1 対 cycle 1 day 1）及びその 90% CI を算出した。

ゾルベツキシマブ免疫原性と薬物動態，有効性，安全性プロファイルとの関連性の可能性について評価した。

4. 安全性

治験薬の初回投与後から最終投与後 30 日までに新たに発現した好ましくない事象を有害事象として集計した。有害事象は MedDRA ver. 23.0 を用いてコード化し，コホートごとに器官別大分類及び基本語別に要約した。NCI-CTCAE ガイドライン v4.03 を用いて評価し，毒性 Grade 別の有害事象の発現例数及び発現割合について，コホートごとに要約した。臨床検査パラメータ，バイタルサイン，薬剤曝露，その他の安全性パラメータについて，要約統計量を算出した。

2.7.6.8.2 試験対象

1. 被験者の内訳及び解析対象集団

2021 年 5 月 3 日のデータカットオフ時点で，全体として，54 例が本試験に組み入れられ，治験薬を投与された。各解析対象集団に含まれる患者数を表 2.7.6.8- 2 に示す。

53 例（98.1%）がゾルベツキシマブの投与を中止した。ゾルベツキシマブの投与中止に関する主な理由（10%以上）は，コホート 1A では，病勢進行（PD）（21 例，70.0%）及び有害事象（3 例，10.0%），コホート 2 では，PD（15 例，71.4%），コホート 3A では，PD（3 例，100.0%）であった（表 2.7.6.8- 3）。

表 2.7.6.8- 2　　解析対象集団（組み入れられた全ての患者）

Analysis Set, n (%)	Cohort 1A Zolbetuximab (n = 30)	Cohort 2 Zolbetuximab+ mFOLFOX6 (n = 21)	Cohort 3A Zolbetuximab+ Pembrolizumab (n = 3)
Enrolled	30 (100.0)	21 (100.0)	3 (100.0)
Participants who took study drug	30 (100.0)	21 (100.0)	3 (100.0)
Safety analysis set†	30 (100.0)	21 (100.0)	3 (100.0)
Full analysis set‡	27 (90.0)	21 (100.0)	3 (100.0)
Pharmacokinetics analysis set§	30 (100.0)	21 (100.0)	3 (100.0)
DLT evaluation analysis set¶	NA	NA	3 (100.0)

Data cutoff: 03 May 2021.

† All participants who received at least 1 dose of zolbetuximab.
‡ All participants who were enrolled and received at least 1 dose of zolbetuximab and who had at least 1 posttreatment disease assessment.
§ All participants from the SAF for which at least one concentration data were available.
¶ All participants from the SAF excluding participants without a DLT who receive less than the prescribed dose in cycle 1, or do not complete cycle 1 evaluations for a reason other than a DLT (e.g., consent withdrawal). The DEAS definition was only applied to cohort 3A. No DLTs were seen in the 3 DLT-evaluable participants, so additional participants were not enrolled into cohort 3A per the study plan.
DEAS: DLT evaluation analysis set; DLT: dose-limiting toxicity; mFOLFOX6: modified 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin; NA: not applicable.

Source: CL-0103 (5.3.5.2-1) End-of-Text Table 9.1.1.2

表 2.7.6.8- 3　　患者の内訳（SAF）

Parameter Category	**Cohort 1A Zolbetuximab (n = 30)**	**Cohort 2 Zolbetuximab+ mFOLFOX6 (n = 21)**	**Cohort 3A Zolbetuximab+ Pembrolizumab (n = 3)**
Zolbetuximab Discontinuation, n (%)			
No	0	1 (4.8)	0
Yes	30 (100.0)	20 (95.2)	3 (100.0)
Primary Study Drug Treatment Status, n (%)			
Adverse event	3 (10.0)	2 (9.5)	0
Death	5 (16.7)	0	0
Lost to follow-up	0	1 (4.8)	0
Progressive disease	21 (70.0)	15 (71.4)	3 (100.0)
Protocol deviation	0	0	0
Withdrawal by Participant	1 (3.3)	1 (4.8)	0
Study terminated by sponsor	0	0	0
Physician decision	0	1 (4.8)	0
Pregnancy	0	0	0
Other	0	0	0
If Progressive disease			
Radiographic progression only	14 (46.7)	10 (47.6)	2 (66.7)
Clinical progression only	1 (3.3)	2 (9.5)	1 (33.3)
Both radiographic and clinical	6 (20.0)	3 (14.3)	0

Data cutoff: 03 May 2021.

mFOLFOX6: modified 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin.

Source: CL-0103 (5.3.5.2-1) End-of-Text Table 9.1.1.3.1

2.　人口統計学的特性及び他の基準値

コホート 1A では，患者は白人 15 例（57.7%）又はアジア人 11 例（42.3%）であった（情報が得られなかった 4 例を除く）。年齢の中央値は，59.5 歳（範囲：32～79 歳）であり，男性 20 例（66.7%），女性 10 例（33.3%）であった。体格指数（BMI）の平均値（標準偏差）は，22.18 （3.78）kg/m^2 であった。

コホート 2 では，患者は白人 8 例（44.4%），アジア人 9 例（50.0%），アフリカ系アメリカ人又は黒人 1 例（5.6%）であった（情報が得られなかった 3 例を除く）。年齢の中央値は，63.0 歳（範囲：36～74 歳）であり，男性 12 例（57.1%），女性 9 例（42.9%）であった。BMI の平均値（標準偏差）は，23.00（3.93）kg/m^2 であった。

コホート 3A では，患者は全てアジア人（3 例）であった。年齢の中央値は，65.0 歳（範囲：58～74 歳）であり，男性 1 例（33.3%），女性 2 例（66.7%）であった。BMI の平均値（標準偏差）は，21.82（4.84）kg/m^2 であった。

2.7.6.8.3 治験薬の曝露

ゾルベツキシマブの平均投与期間は，コホート 1A では 85.2 日，コホート 2 では 267.9 日，コホート 3A では 51.0 日であった。用量調整は，コホート 2 の 1 例（4.8%）で報告され，その主な理由は有害事象であった。

2.7.6.8.4 有効性

主要評価項目

- ゾルベツキシマブの単剤投与時の ORR（コホート 1A，独立中央判定）

コホート 1A では，独立中央判定による CR 又は PR はみられず，ORR は 0%であった。しかしながら，6 例（22.2%）が安定（SD）であり，6 例（22.2%）が測定不能（非 CR／非 PD）であった。DCR は，最良総合効果が CR，PR（4 週間以上），SD 又は非 CR／非 PD と判定された患者の割合として定義され，コホート 1A の DCR（95% CI）は 44.4%（25.48%，64.67%）であった（表 2.7.6.8- 4）。

表 2.7.6.8- 4　　独立中央判定による客観的奏効率（ORR）の要約（FAS）

Parameter	Cohort 1A Zolbetuximab (n = 27)	Cohort 2 Zolbetuximab+ mFOLFOX6 (n = 21)	Cohort 3A Zolbetuximab+ Pembrolizumab (n = 3)
Best overall response, n (%) †			
Confirmed CR	0	0	0
Confirmed PR	0	15 (71.4)	0
Unconfirmed CR	0	0	0
Unconfirmed PR	0	1 (4.8)	0
Stable disease	6 (22.2)	2 (9.5)	1 (33.3)
Non-CR/non-progressive disease	6 (22.2)	3 (14.3)	1 (33.3)
Progressive disease	12 (44.4)	0	1 (33.3)
Not evaluable	3 (11.1)	0	0
ORR (Confirmed)			
ORR, n (%)	0	15 (71.4)	0
95% CI for ORR (%) ‡	(0.00, 12.77)	(47.82, 88.72)	(0.00, 70.76)
ORR (Confirmed and unconfirmed)			
ORR, n (%)	0	16 (76.2)	0
95% CI for ORR (%) ‡	(0.00, 12.77)	(52.83, 91.78)	(0.00, 70.76)
DCR (Confirmed)			
DCR, n (%) §	12 (44.4)	21 (100.0)	2 (66.7)
95% CI for DCR (%) ‡	(25.48, 64.67)	(83.89, 100.00)	(9.43, 99.16)
DCR (Confirmed and unconfirmed)			
DCR, n (%) §	15 (55.6)	21 (100.0)	2 (66.7)
95% CI for DCR (%) ‡	(35.33, 74.52)	(83.89, 100.00)	(9.43, 99.16)

Data cutoff: 03 May 2021.

† The definition of best overall response followed RECIST v1.1. Confirmed CR/PR must have been confirmed by 2 scans a minimum of 4 weeks apart. When stable disease (or non-CR/non-progressive disease) was believed to be the best response, the assessment was to be at least 35 days from first dose date. For calculation of percentage, denominator included total number of participants in all categories in best overall response, except not applicable.
‡ Using exact method based on binomial distribution (Clopper-Pearson).

§ Confirmed DCR was defined as the proportion of participants who have a best overall response of CR or PR (≥ 4 weeks), stable disease or non-CR/non-progressive disease (≥ 35 days from first dose date).
CI: confidence interval; CR: complete response; DCR: disease control rate; mFOLFOX6: modified 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin; ORR: objective response rate; PR: partial response; RECIST v1.1: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, version 1.1.

Source: CL-0103 (5.3.5.2-1) End-of-Text Table 9.3.1.1

副次評価項目

- ゾルベツキシマブのペムブロリズマブとの併用投与時及び mFOLFOX6 との併用投与時の ORR（コホート 2 及びコホート 3A，独立中央判定）

コホート 2 では，独立中央判定による確定 ORR（95% CI）は 71.4%（47.82%，88.72%）であり，確定 DCR（95% CI）は 100%（83.89%，100.00%）であった（表 2.7.6.8- 4）。

コホート 3A では，独立中央判定による CR 又は PR はみられず，ORR（95% CI）は 0%（0.00%，70.76%）であった（表 2.7.6.8- 4）。

- ゾルベツキシマブの単剤投与時，mFOLFOX6 との併用投与時及びペムブロリズマブとの併用投与時の ORR（治験担当医師判定）

コホート 1A では，治験担当医師判定による確定 ORR（95% CI）は 11.1%（2.45%，30.15%）であり，確定 DCR（95% CI）は 44.4%（26.59%，66.63%）であった（表 2.7.6.8- 5）。

コホート 2 では，治験担当医師判定による確定 ORR（95% CI）は 57.1%（34.02%，78.18%）であり，確定 DCR（95% CI）は 100%（83.89%，100.00%）であった（表 2.7.6.8- 5）。

コホート 3A では，治験担当医師判定による CR 又は PR はみられず，ORR（95% CI）は 0%（0.00%，70.76%）であり，確定 DCR（95% CI）は 100%（29.24%，100.00%）であった（表 2.7.6.8- 5）。

表 2.7.6.8- 5　　治験担当医師判定による客観的奏効率（ORR）の要約（FAS）

Parameter	Cohort 1A Zolbetuximab (n = 27)	Cohort 2 Zolbetuximab + mFOLFOX6 (n = 21)	Cohort 3A Zolbetuximab+ Pembrolizumab (n = 3)
Best overall response, n (%) †	26	21	3
Confirmed CR	0	0	0
Confirmed PR	3 (11.5)	12 (57.1)	0
Unconfirmed CR	0	0	0
Unconfirmed PR	0	1 (4.8)	0
Stable disease	9 (34.6)	8 (38.1)	3 (100.0)
Non-CR/Non-progressive disease	0	0	0
Progressive disease	14 (53.8)	0	0
Not evaluable	0	0	0
NA	1	0	0
ORR (Confirmed)			
ORR, n (%)	3 (11.1)	12 (57.1)	0
95% CI for ORR (%) ‡	(2.45, 30.15)	(34.02, 78.18)	(0.00, 70.76)
ORR (Confirmed and unconfirmed)			
ORR, n (%)	3 (11.1)	13 (61.9)	0
95% CI for ORR (%) ‡	(2.45, 30.15)	(38.44, 81.89)	(0.00, 70.76)
DCR (Confirmed)			
DCR, n (%) §	12 (44.4)	21 (100.0)	3 (100.0)
95% CI for DCR (%) ‡	(26.59, 66.63)	(83.89, 100.00)	(29.24, 100.00)
DCR (Confirmed and unconfirmed)			
DCR, n (%) §	12 (44.4)	21 (100.0)	3 (100.0)
95% CI for DCR (%) ‡	(26.59, 66.63)	(83.89, 100.00)	(29.24, 100.00)

Data cutoff: 03 May 2021.
† The definition of best overall response followed RECIST v1.1.　Confirmed CR/PR must have been confirmed by 2 scans a minimum of 4 weeks apart.　When stable disease (or non-CR/non-progressive disease) was believed to be best response, the assessment was to be at least 35 days from first dose date.　For calculation of percentage, denominator included total number of participants in all categories in best overall response except NA.
‡ Using exact method based on binomial distribution (Clopper-Pearson).
§ Confirmed DCR was defined as the proportion of participants who have a best overall response of CR or PR (≥ 4 weeks), stable disease or non-CR/non-progressive disease (≥ 35 days from first dose date).
CI: confidence interval; CR: complete response; DCR: disease control rate; mFOLFOX6: modified 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin; NA: not applicable; ORR: objective response rate; PR: partial response; RECIST v1.1: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, version 1.1.

Source: CL-0103 (5.3.5.2-1) End-of-Text Table 9.3.1.5

- ゾルベツキシマブの単剤投与時，mFOLFOX6 との併用投与時及びペムブロリズマブとの併用投与時の PFS（独立中央判定）

独立中央判定での PFS の中央値（95% CI）は，コホート 1A では 1.54（1.31，2.56）カ月，コホート 2 では 17.81（8.05，25.69）カ月，コホート 3A では 2.96（1.48，4.44）カ月であった（表 2.7.6.8- 6）。

表 2.7.6.8- 6　　独立中央判定による無増悪生存期間（PFS）の概要（SAF）

Parameter	Cohort 1A Zolbetuximab (n = 30)	Cohort 2 Zolbetuximab + mFOLFOX6 (n = 21)	Cohort 3A Zolbetuximab+ Pembrolizumab (n = 3)
PFS Events, n (%)	26 (86.7)	10 (47.6)	3 (100.0)
Radiographical Progression	21 (70.0)	9 (42.9)	2 (66.7)
Death without Documented Progression	5 (16.7)	1 (4.8)	1 (33.3)
Censored, n (%)	4 (13.3)	11 (52.4)	0
Duration of PFS (months) †			
Median (95% CI)	1.54 (1.31, 2.56)	17.81 (8.05, 25.69)	2.96 (1.48, 4.44)
1st Quartile (95% CI)	1.25 (0.82, 1.45)	8.05 (4.11, 17.81)	1.48 (1.48, 4.44)
3rd Quartile (95% CI)	3.15 (1.97, 5.68)	25.69 (17.81, NE)	4.44 (1.48, 4.44)
Range ‡	0.39+, 17.97	3.68+, 26.28+	1.48, 4.44
PFS Rate, % (95% CI) §			
3 Months	27.83 (12.45, 45.59)	100.00 (100.00, 100.00)	33.33 (0.90, 77.41)
6 Months	7.95 (1.39, 22.33)	89.16 (63.15, 97.18)	NE (NE, NE)
9 Months	7.95 (1.39, 22.33)	58.62 (31.92, 77.90)	NE (NE, NE)
12 Months	3.98 (0.29, 16.88)	58.62 (31.92, 77.90)	NE (NE, NE)

Data cutoff: 03 May 2021.

† Based on Kaplan-Meier estimate.
‡ + indicates censoring.
§ PFS rate and 95% CI are estimated using Kaplan-Meier method.
CI: confidence interval; mFOLFOX6: modified 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin; NE: not evaluable; PFS: progression-free survival.

Source: CL-0103 (5.3.5.2-1) End-of-Text Table 9.3.3.1

- ゾルベツキシマブの単剤投与時，mFOLFOX6 との併用投与時及びペムブロリズマブとの併用投与時の PFS（治験担当医師判定）

治験担当医師判定での PFS の中央値（95% CI）は，コホート 1A では 1.48（1.28，2.56）カ月，コホート 2 では 8.38（6.05，14.19）カ月，コホート 3A では 2.96（2.17，4.44）カ月であった（表 2.7.6.8- 7）。

表 2.7.6.8- 7　　治験担当医師判定による無増悪生存期間（PFS）の概要（SAF）

Measure	Cohort 1A Zolbetuximab (n = 30)	Cohort 2 Zolbetuximab + mFOLFOX6 (n = 21)	Cohort 3A Zolbetuximab+ Pembrolizumab (n = 3)
PFS Events, n (%)	27 (90.0)	17 (81.0)	3 (100.0)
Radiographical Progression	22 (73.3)	17 (81.0)	2 (66.7)
Death without Documented Progression	5 (16.7)	0	1 (33.3)
Censored, n (%)	3 (10.0)	4 (19.0)	0
Duration of PFS (months) †			
Median (95% CI)	1.48 (1.28, 2.56)	8.38 (6.05, 14.19)	2.96 (2.17, 4.44)
1st Quartile (95% CI)	1.22 (0.49, 1.35)	6.05 (3.61, 8.28)	2.17 (2.17, 4.44)
3rd Quartile (95% CI)	4.30 (1.68, 10.94)	14.19 (8.38, 25.69)	4.44 (2.17, 4.44)
Range ‡	0.36, 20.04	3.61, 26.28+	2.17, 4.44
PFS Rate, % (95% CI) §			
3 Months	27.94 (13.27, 44.70)	100.00 (100.00, 100.00)	33.33 (0.90, 77.41)
6 Months	17.46 (6.38, 33.06)	79.83 (54.66, 91.94)	NE (NE, NE)
9 Months	13.10 (3.74, 28.42)	37.25 (16.77, 57.92)	NE (NE, NE)
12 Months	8.73 (1.67, 23.38)	37.25 (16.77, 57.92)	NE (NE, NE)

Data cutoff: 03 May 2021.

† Based on Kaplan-Meier estimate.
‡ + indicates censoring
§ PFS rate and 95% CI are estimated using Kaplan-Meier method.
CI: confidence interval; mFOLFOX6: modified 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin; NE: not evaluable; PFS: progression-free survival.

Source: CL-0103 (5.3.5.2-1) End-of-Text Table 9.3.3.5

- ゾルベツキシマブの単剤投与時，mFOLFOX6 との併用投与時及びペムブロリズマブとの併用投与時の DOR

独立中央判定での確定 DOR の中央値は，コホート 2 では 15.9 カ月であった（CL-0103 総括報告書 End-of-Text Table 9.3.2.1.2）。治験担当医師判定での確定 DOR の中央値は，コホート 1A では 18.6 カ月，コホート 2 では 4.2 カ月であった（CL-0103 総括報告書 End-of-Text Table 9.3.2.2.2）。

- EORTC QLQ-C30，QLQ-OG25，GP，EQ-5D-5L 質問票及び HRU 質問票から得られた追加のパラメータを用いて評価する HRQoL

EORTC QLQ-C30，QLQ-OG25，GP 及び EQ-5D-5L スコアの経時的変化には，いずれのコホートについても臨床的に意義のある変化はみられなかった。なお，HRU の結果は［CL-0103 総括報告書 End-of-Text Table 9.3.5.7］に示す。

2.7.6.8.5 薬物動態・薬力学

- 薬物動態

ゾルベツキシマブの薬物動態は，コホート 1A の単剤投与，コホート 2 の mFOLFOX6 との併用投与，コホート 3A のペムブロリズマブとの併用投与で評価した。ゾルベツキシマブの曝露（C_{max} 及び AUC_{tau}）はコホートを通して，おおむね同程度であり，mFOLFOX6 又はペムブロリズマブとの併用投与はゾルベツキシマブの薬物動態に影響を与えなかった。

ゾルベツキシマブ初回投与後の血清中ゾルベツキシマブの C_{max} の平均値はコホート 1A で 448 μg/mL，コホート 2 で 477 μg/mL 及びコホート 3A で 433 μg/mL であり，AUC_{tau} の平均値は，コホート 1A で 2210 day•μg/mL，コホート 2 で 1900 day•μg/mL 及びコホート 3A で 2930 day•μg/mL であった。ゾルベツキシマブ反復投与後（コホート 1A の cycle 3 day 1 及びコホート 2 の cycle 2 day 1）の血清中ゾルベツキシマブの C_{max} の平均値はコホート 1A で 362 μg/mL 及びコホート 2 で 369 μg/mL であり，AUC_{tau} の平均値はコホート 1A で 2740 day•μg/mL 及びコホート 2 で 2400 day•μg/mL であった。

オキサリプラチン（血漿中総プラチナ及び血漿中遊離プラチナ）及び血漿中 5-FU の薬物動態をコホート 2 で評価した。一部の患者において，オキサリプラチン及び 5-FU は減量して投与されたため，薬物動態の評価は投与量で補正した曝露指標（C_{max_D}，AUC_{5h_D} 及び AUC_{24h_D}）を用いた。検体は cycle 1 day 1 の投与（ゾルベツキシマブなし）及び cycle 2 day 1 の投与（ゾルベツキシマブあり）後に採取した。ゾルベツキシマブ及びオキサリプラチンの併用投与によって，血漿中総プラチナ及び血漿中遊離プラチナの AUC_{24h_D} が僅かに増加した（約 10%～16%）。血漿中総プラチナ及び血漿中遊離プラチナの AUC_{24h_D} の幾何最小二乗平均比（90% CI）は，それぞれ 110.64%（103.08%，118.76%）及び 116.08%（103.53%，130.15%）であった。ゾルベツキシマブ及びオキサリプラチンの併用投与によって，血漿中遊離プラチナの C_{max_D} は増加した（約 30%）が，血漿中総プラチナ濃度については増加しなかった。血漿中総プラチナ及び血漿中遊離プラチナの C_{max_D} の幾何最小二乗平均比（90% CI）は，それぞれ 107.41%（99.56%，115.88%）及び 130.43%（111.56%，152.49%）であった。ゾルベツキシマブとの併用投与によって総プラチナ及び遊離プラチナの曝露が見かけ上増加したことは，mFOLFOX6 の安全性プロファイルに影響は与えないと考えられ，臨床的な意味はないと考えられた。

ゾルベツキシマブとの併用投与は，5-FU の全身曝露には影響を与えなかった。血漿中 5-FU の C_{max_D}，AUC_{5h_D} 及び AUC_{24h_D} の幾何最小二乗平均比（90% CI）はそれぞれ 83.00%（58.27%，118.25%），103.43%（80.82%，132.37%）及び 117.19%（98.41%，139.55%）であった。

- ADA の発現頻度

ゾルベツキシマブを少なくとも 1 回投与された後に免疫原性のデータが得られた 44 例（コホート 1A で 21 例，コホート 2 で 20 例，コホート 3A で 3 例）のうち，ベースライン時に陰性であった 3 例（6.8%）（コホート 1A で 2 例，コホート 2 で 1 例）はゾルベツキシマブ投与後に ADA 陽性となった。

2.7.6.8.6 安全性

1. 有害事象の概要

コホート 1A では，30 例全ての患者に有害事象がみられ，24 例（80.0%）にゾルベツキシマブの副作用が報告された。死亡に至った有害事象は 3 例（10.0%）にみられた。重篤な有害事象は 12 例（40.0%）にみられ，このうち 6 例（20.0%）にゾルベツキシマブの重篤な副作用がみられた。治験薬の投与中止に至った有害事象は 5 例（16.7%）にみられ，この 5 例はいずれもゾルベツキシマブの投与中止に至った有害事象であった。

コホート 2 では，21 例全ての患者に有害事象がみられ，21 例全ての患者にゾルベツキシマブの副作用が報告された。死亡に至った有害事象はみられなかった。重篤な有害事象は 11 例（52.4%）にみられ，このうち 1 例（4.8%）がゾルベツキシマブの重篤な副作用であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 14 例（66.7%）にみられ，このうちゾルベツキシマブの投与中止に至った有害事象は，4 例（19.0%）であった。

コホート 3A では，3 例全ての患者に有害事象がみられ，3 例全ての患者にゾルベツキシマブの副作用が報告された。死亡に至った有害事象，重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった（表 2.7.6.8- 8）。

表 2.7.6.8- 8　　有害事象の概要（SAF）

Category, n (%)	Cohort 1A Zolbetuximab (n = 30)	Cohort 2 Zolbetuximab + mFOLFOX6 (n = 21)	Cohort 3A Zolbetuximab + Pembrolizumab (n = 3)
Any TEAEs	30 (100.0)	21 (100.0)	3 (100.0)
Treatment-related TEAEs	24 (80.0)	21 (100.0)	3 (100.0)
Zolbetuximab-related TEAEs	24 (80.0)	21 (100.0)	3 (100.0)
Oxaliplatin-related TEAEs	NA	21 (100.0)	NA
Leucovorin-related TEAEs	NA	17 (81.0)	NA
Fluorouracil-related TEAEs	NA	21 (100.0)	NA
Pembrolizumab-related TEAEs	NA	NA	3 (100.0)
Treatment-emergent SAEs†	12 (40.0)	11 (52.4)	0
Treatment-related SAEs†	6 (20.0)	3 (14.3)	0
Zolbetuximab-related SAEs†	6 (20.0)	1 (4.8)	0
Oxaliplatin-related SAEs†	NA	1 (4.8)	NA
Leucovorin-related SAEs†	NA	0	NA
Fluorouracil-related SAEs†	NA	2 (9.5)	NA
Pembrolizumab-related SAEs†	NA	NA	0
TEAEs leading to discontinuation of study intervention‡	5 (16.7)	14 (66.7)	0
TEAEs leading to discontinuation of zolbetuximab	5 (16.7)	4 (19.0)	0
TEAEs leading to discontinuation of oxaliplatin	NA	10 (47.6)	NA
TEAEs leading to discontinuation of leucovorin	NA	3 (14.3)	NA
TEAEs leading to discontinuation of fluorouracil bolus	NA	9 (42.9)	NA
TEAEs leading to discontinuation of	NA	3 (14.3)	NA

Category, n (%)	Cohort 1A Zolbetuximab (n = 30)	Cohort 2 Zolbetuximab + mFOLFOX6 (n = 21)	Cohort 3A Zolbetuximab + Pembrolizumab (n = 3)
fluorouracil infusion			
TEAEs leading to discontinuation of pembrolizumab	NA	NA	0
Treatment-related TEAEs leading to discontinuation of study intervention‡	3 (10.0)	12 (57.1)	0
TEAEs leading to discontinuation of zolbetuximab§	3 (10.0)	2 (9.5)	0
TEAEs leading to discontinuation of oxaliplatin§	NA	7 (33.3)	NA
TEAEs leading to discontinuation of leucovorin§	NA	0	NA
TEAEs leading to discontinuation of fluorouracil bolus§	NA	6 (28.6)	NA
TEAEs leading to discontinuation of fluorouracil infusion§	NA	1 (4.8)	NA
TEAEs leading to discontinuation of pembrolizumab§	NA	NA	0
TEAEs leading to deaths	3 (10.0)	0	0
Treatment-related TEAEs leading to deaths	0	0	0
Deaths⁋	24 (80.0)	7 (33.3)	2 (66.7)
Grade 3 (maximum grade) TEAEs	11 (36.7)	17 (81.0)	0
Grade 4 (maximum grade) TEAEs	1 (3.3)	3 (14.3)	1 (33.3)
Grade 5 (maximum grade) TEAEs	3 (10.0)	0	0
Treatment-related Grade 3 (maximum grade) TEAEs	6 (20.0)	18 (85.7)	0
Treatment-related Grade 4 (maximum grade) TEAEs	1 (3.3)	2 (9.5)	1 (33.3)
Treatment-related Grade 5 (maximum grade) TEAEs	0	0	0

Data cutoff: 03 May 2021.

A TEAE is 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.
mFOLFOX6: modified 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin; NA: not applicable; SAE: serious adverse event; TEAE: treatment-emergent adverse event.
† Includes SAEs upgraded by the sponsor based on review of the sponsor's list of Always Serious terms, if any upgrade was done.
‡ Zolbetuximab and any component of mFOLFOX6.
§ For drug-related TEAEs leading to permanent discontinuation of a particular study drug component, only TEAE related to that particular component was counted.
⁋ All reported deaths after the first study drug administration.

Source: CL-0103 (5.3.5.2-1) End-of-Text Table 9.6.1.1

2. 有害事象及び副作用

- コホート 1A

有害事象は，30 例全ての患者にみられた（表 2.7.6.8- 8）。20%を超える患者にみられた有害事象は，悪心（19 例，63.3%），腹痛（12 例，40.0%），嘔吐（11 例，36.7%），無力症（8 例，26.7%）及び食欲減退（7 例，23.3%）であった（表 2.7.6.8- 9）。

ゾルベツキシマブの副作用は，24 例（80.0%）にみられた（表 2.7.6.8- 8）。このうち 10%を超える患者にみられた副作用は，悪心（17 例，56.7%），嘔吐（10 例，33.3%），腹痛，食欲減退及び高血圧（各 4 例，13.3%）であった（表 2.7.6.8- 10）。

Grade 3 以上の有害事象は，15 例（50.0%）にみられた。このうち 3 例以上にみられた Grade 3 の事象は，貧血，腹痛及び高血圧（各 3 例，10.0%）であった。Grade 4 の有害事象は，急性冠動脈症候群，心停止及び可逆性後白質脳症症候群であり，これら全ての事象は同一の患者 1 例（3.3%）にみられたものである（CL-0103 総括報告書 End-of-Text Table 9.6.1.12, Appendix 10.2.7.1）。Grade 5 の有害事象は，腸閉塞（1 例，3.3%）及び敗血症（2 例，6.7%）であった。

Grade 3 以上のゾルベツキシマブの副作用は，7 例（23.3%）にみられた。このうち 3 例以上にみられた副作用は，高血圧（3 例，10.0%）であった。Grade 4 の副作用は，急性冠動脈症候群，心停止及び可逆性後白質脳症症候群であり，これら全ての事象は同一の患者 1 例（3.3%）にみられたものである（CL-0103 総括報告書 Appendix 10.2.7.2）。

- コホート 2

有害事象は，21 例全ての患者にみられた（表 2.7.6.8- 8）。20%を超える患者にみられた有害事象は，悪心（19 例，90.5%），嘔吐（14 例，66.7%），好中球数減少及び食欲減退（各 9 例，42.9%），好中球減少症，下痢及び疲労（各 8 例，38.1%），腹痛及び末梢性感覚ニューロパチー（各 7 例，33.3%），便秘及び発熱（各 6 例，28.6%），貧血，体重減少，背部痛及び筋肉痛（各 5 例，23.8%）であった（表 2.7.6.8- 9）。

ゾルベツキシマブの副作用は，21 例全ての患者にみられた（表 2.7.6.8- 8）。このうち 10%を超える患者でみられた副作用は，悪心（16 例，76.2%），嘔吐（13 例，61.9%），好中球減少症（7 例，33.3%），下痢及び好中球数減少（各 5 例，23.8%），疲労，体重減少及び食欲減退（各 4 例，19.0%）便秘，発熱，血小板数減少及び高血圧（各 3 例，14.3%）であった（表 2.7.6.8- 10）。

Grade 3 以上の有害事象は，20 例（95.2%）にみられた。このうち 3 例以上にみられた Grade 3 以上の有害事象は，好中球減少症（Grade 3 で 5 例，23.8%；Grade 4 で 1 例，4.8%），好中球数減少（Grade 3 で 6 例，28.6%；Grade 4 で 1 例，4.8%），高血圧及び末梢性感覚ニューロパチー（Grade 3 で各 3 例，14.3%）であった。また，Grade 4 の髄膜転移が 1 例（4.8%）にみられた。

Grade 3 以上のゾルベツキシマブの副作用は 14 例（66.7%）にみられた。このうち 3 例以上にみられた副作用は，好中球減少症（Grade 3 で 4 例，19.0%；Grade 4 で 1 例，4.8%），好中球数減少（Grade 3 で 4 例，19.0%；Grade 4 で 1 例，4.8%）及び高血圧（Grade 3 で 3 例，14.3%）であった。

- コホート 3A

有害事象は，3 例全ての患者にみられた（表 2.7.6.8- 8）。2 例以上の患者にみられた有害事象は，悪心，便秘，発熱及び食欲減退（各 2 例，66.7%）であった（表 2.7.6.8- 9）。

ゾルベツキシマブの副作用は，3 例全ての患者にみられた（表 2.7.6.8- 8）。このうち 2 例以上の患者にみられた副作用は悪心，発熱及び食欲減退（各 2 例，66.7%）であった（表 2.7.6.8- 10）。

Grade 3 以上の有害事象は，1 例（33.3%）にみられた。本事象は，ゾルベツキシマブとの関連性が否定できない Grade 4 の好中球数減少であった。

表 2.7.6.8- 9　　いずれかのコホートで 3 例以上にみられた有害事象（SAF）

MedDRA (v23.0) **SOC** Preferred Term, n (%)	**Cohort 1A** **Zolbetuximab** **(n = 30)**	**Cohort 2** **Zolbetuximab** **+ mFOLFOX6** **(n = 21)**	**Cohort 3A** **Zolbetuximab +** **Pembrolizumab** **(n = 3)**
全ての有害事象	**30 (100.0)**	**21 (100.0)**	**3 (100.0)**
血液およびリンパ系障害	**8 (26.7)**	**12 (57.1)**	**0**
貧血	6 (20.0)	5 (23.8)	0
好中球減少症	0	8 (38.1)	0
胃腸障害	**26 (86.7)**	**20 (95.2)**	**2 (66.7)**
悪心	19 (63.3)	19 (90.5)	2 (66.7)
腹痛	12 (40.0)	7 (33.3)	0
嘔吐	11 (36.7)	14 (66.7)	1 (33.3)
便秘	5 (16.7)	6 (28.6)	2 (66.7)
下痢	3 (10.0)	8 (38.1)	1 (33.3)
消化不良	3 (10.0)	3 (14.3)	0
吐血	3 (10.0)	0	0
嚥下障害	1 (3.3)	3 (14.3)	0
口内炎	0	4 (19.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**16 (53.3)**	**15 (71.4)**	**2 (66.7)**
無力症	8 (26.7)	3 (14.3)	0
発熱	6 (20.0)	6 (28.6)	2 (66.7)
疲労	2 (6.7)	8 (38.1)	0
臨床検査	**6 (20.0)**	**13 (61.9)**	**1 (33.3)**
好中球数減少	2 (6.7)	9 (42.9)	1 (33.3)
体重減少	1 (3.3)	5 (23.8)	0
血小板数減少	0	3 (14.3)	0
代謝および栄養障害	**12 (40.0)**	**10 (47.6)**	**2 (66.7)**
食欲減退	7 (23.3)	9 (42.9)	2 (66.7)
低カリウム血症	0	3 (14.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	**5 (16.7)**	**10 (47.6)**	**0**
背部痛	3 (10.0)	5 (23.8)	0
筋肉痛	1 (3.3)	5 (23.8)	0
筋痙縮	0	3 (14.3)	0
神経系障害	**4 (13.3)**	**16 (76.2)**	**1 (33.3)**
浮動性めまい	1 (3.3)	3 (14.3)	0
錯感覚	1 (3.3)	3 (14.3)	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (3.3)	7 (33.3)	0
末梢性ニューロパチー	0	4 (19.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**7 (23.3)**	**7 (33.3)**	**0**
咳嗽	3 (10.0)	2 (9.5)	0
皮膚および皮下組織障害	**2 (6.7)**	**8 (38.1)**	**1 (33.3)**
そう痒症	1 (3.3)	4 (19.0)	0
血管障害	**6 (20.0)**	**6 (28.6)**	**1 (33.3)**
高血圧	4 (13.3)	3 (14.3)	1 (33.3)

Data cutoff: 03 May 2021.

mFOLFOX6: modified 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin.

Source: CL-0103 (5.3.5.2-1) End-of-Text Table 9.6.1.2.1

表 2.7.6.8- 10　いずれかのコホートで 2 例以上にみられたゾルベツキシマブの副作用（SAF）

MedDRA (v23.0) **SOC** Preferred Term, n (%)	**Cohort 1A** **Zolbetuximab** **(n = 30)**	**Cohort 2** **Zolbetuximab** **+ mFOLFOX6** **(n = 21)**	**Cohort 3A** **Zolbetuximab +** **Pembrolizumab** **(n = 3)**
全てのゾルベツキシマブの副作用	**24 (80.0)**	**21 (100.0)**	**3 (100.0)**
血液およびリンパ系障害	**3 (10.0)**	**7 (33.3)**	**0**
貧血	3 (10.0)	0	0
好中球減少症	0	7 (33.3)	0
胃腸障害	**18 (60.0)**	**19 (90.5)**	**2 (66.7)**
悪心	17 (56.7)	16 (76.2)	2 (66.7)
嘔吐	10 (33.3)	13 (61.9)	1 (33.3)
腹痛	4 (13.3)	2 (9.5)	0
腹部膨満	2 (6.7)	0	0
おくび	2 (6.7)	0	0
便秘	0	3 (14.3)	0
下痢	0	5 (23.8)	1 (33.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	**6 (20.0)**	**9 (42.9)**	**2 (66.7)**
無力症	3 (10.0)	1 (4.8)	0
疲労	1 (3.3)	4 (19.0)	0
発熱	1 (3.3)	3 (14.3)	2 (66.7)
臨床検査	**2 (6.7)**	**8 (38.1)**	**1 (33.3)**
好中球数減少	1 (3.3)	5 (23.8)	1 (33.3)
血小板数減少	0	3 (14.3)	0
体重減少	0	4 (19.0)	0
代謝および栄養障害	**5 (16.7)**	**5 (23.8)**	**2 (66.7)**
食欲減退	4 (13.3)	4 (19.0)	2 (66.7)
筋骨格系および結合組織障害	**1 (3.3)**	**2 (9.5)**	**0**
筋肉痛	1 (3.3)	2 (9.5)	0
神経系障害	**1 (3.3)**	**9 (42.9)**	**0**
浮動性めまい	0	2 (9.5)	0
頭痛	0	2 (9.5)	0
末梢性ニューロパチー	0	2 (9.5)	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	2 (9.5)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**3 (10.0)**	**3 (14.3)**	**0**
咳嗽	2 (6.7)	0	0
血管障害	**4 (13.3)**	**3 (14.3)**	**0**
高血圧	4 (13.3)	3 (14.3)	0

Data cutoff: 03 May 2021.
mFOLFOX6: modified 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin.
Source: CL-0103 (5.3.5.2-1) End-of-Text Table 9.6.1.3.2

3.　死亡及び重篤な有害事象

本試験期間中，死亡に至った有害事象が 3 例（10.0%）にみられた（表 2.7.6.8- 8）。死亡に至った有害事象は，腸閉塞（1 例，3.3%），致死性敗血症（2 例，6.7%）であり，いずれもコホート 1A でみられた。コホート 1A でみられた死亡に至った有害事象は，いずれもゾルベツキシマブとの関連性は否定された。

コホート 1A では，12 例（40.0%）に重篤な有害事象が報告された。2 例以上にみられた重篤な有害事象は，腸閉塞及び敗血症（各 2 例，6.7%）であった。ゾルベツキシマブの重篤な副作用は 6 例（20.0%）にみられたが，2 例以上にみられた重篤な副作用はなかった。

コホート 2 では，11 例（52.4%）に重篤な有害事象が報告された。2 例以上にみられた重篤な有害事象は嘔吐（3 例，14.3%）及び腹痛（2 例，9.5%）であった。ゾルベツキシマブの重篤な副作用は，Grade 2 の注入に伴う反応が 1 例（4.8%）にみられたのみであった。

コホート 3A では，重篤な有害事象は報告されなかった（表 2.7.6.8- 11）。

死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の詳細を［CL-0103 総括報告書 Attachment 1: Participant Narratives］に示す。

表 2.7.6.8- 11　重篤な有害事象（SAF）

MedDRA (v23.0) SOC Preferred Term, n (%)	Cohort 1A Zolbetuximab (n = 30)		Cohort 2 Zolbetuximab + mFOLFOX6 (n = 21)		Cohort 3A Zolbetuximab + Pembrolizumab (n = 3)	
	All	Zolbetuximab-related	All	Zolbetuximab-related	All	Zolbetuximab-related
全ての重篤な有害事象	**12 (40.0)**	**6 (20.0)**	**11 (52.4)**	**1 (4.8)**	**0**	**0**
血液およびリンパ系障害	**1 (3.3)**	**1 (3.3)**	**0**	**0**	**0**	**0**
貧血	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	0	0
心臓障害	**1 (3.3)**	**1 (3.3)**	**1 (4.8)**	**0**	**0**	**0**
急性冠動脈症候群	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	0	0
心停止	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	0	0
心房細動	0	0	1 (4.8)	0	0	0
耳および迷路障害	**0**	**0**	**1 (4.8)**	**0**	**0**	**0**
回転性めまい	0	0	1 (4.8)	0	0	0
胃腸障害	**5 (16.7)**	**3 (10.0)**	**5 (23.8)**	**0**	**0**	**0**
腸閉塞	2 (6.7)	0	0	0	0	0
腹痛	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (9.5)	0	0	0
吐血	1 (3.3)	0	0	0	0	0
悪心	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	0	0
小腸閉塞	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	0	0
嘔吐	1 (3.3)	1 (3.3)	3 (14.3)	0	0	0
嚥下障害	0	0	1 (4.8)	0	0	0
舌腫脹	0	0	1 (4.8)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (3.3)**	**0**	**1 (4.8)**	**0**	**0**	**0**
発熱	1 (3.3)	0	1 (4.8)	0	0	0
肝胆道系障害	**1 (3.3)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
黄疸	1 (3.3)	0	0	0	0	0
免疫系障害	**2 (6.7)**	**2 (6.7)**	**0**	**0**	**0**	**0**
アナフィラキシー反応	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	0	0
薬物過敏症	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	**2 (6.7)**	**0**	**1 (4.8)**	**0**	**0**	**0**
敗血症	2 (6.7)	0	1 (4.8)	0	0	0

MedDRA (v23.0) SOC Preferred Term, n (%)	Cohort 1A Zolbetuximab (n = 30)		Cohort 2 Zolbetuximab + mFOLFOX6 (n = 21)		Cohort 3A Zolbetuximab + Pembrolizumab (n = 3)	
	All	Zolbetuximab-related	All	Zolbetuximab-related	All	Zolbetuximab-related
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**0**	**1 (4.8)**	**1 (4.8)**	**0**	**0**
注入に伴う反応	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0
代謝および栄養障害	**2 (6.7)**	**1 (3.3)**	**1 (4.8)**	**0**	**0**	**0**
脱水	1 (3.3)	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	0	0
低カリウム血症	0	0	1 (4.8)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**0**	**1 (4.8)**	**0**	**0**	**0**
筋力低下	0	0	1 (4.8)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**0**	**0**	**1 (4.8)**	**0**	**0**	**0**
髄膜転移	0	0	1 (4.8)	0	0	0
神経系障害	**1 (3.3)**	**1 (3.3)**	**1 (4.8)**	**0**	**0**	**0**
可逆性後白質脳症症候群	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	0	0
脳血管発作	0	0	1 (4.8)	0	0	0
生殖系および乳房障害	**0**	**0**	**1 (4.8)**	**0**	**0**	**0**
後天性陰嚢水瘤	0	0	1 (4.8)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2 (6.7)**	**1 (3.3)**	**2 (9.5)**	**0**	**0**	**0**
呼吸困難	1 (3.3)	0	1 (4.8)	0	0	0
肺塞栓症	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (4.8)	0	0	0
血管障害	**1 (3.3)**	**0**	**3 (14.3)**	**0**	**0**	**0**
静脈血栓症	1 (3.3)	0	1 (4.8)	0	0	0
深部静脈血栓症	0	0	1 (4.8)	0	0	0
塞栓症	0	0	1 (4.8)	0	0	0

Data cutoff: 03 May 2021.

Participants were counted once under each NCI-CTCAE maximum severity grade.
mFOLFOX6: modified 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin.

Sources: CL-0103 (5.3.5.2-1) End-of-Text Tables 9.6.1.6 and 9.6.1.7.2

4. 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は，コホート 1A では 5 例（16.7%），コホート 2 では 4 例（19.0%）にみられた。コホート 1A 及びコホート 2 では，いずれも 2 例以上にみられたゾルベツキシマブの投与中止に至った有害事象はなかった。なお，コホート 3A ではゾルベツキシマブの投与中止に至った有害事象はみられなかった（表 2.7.6.8- 12）。

ゾルベツキシマブの投与中止に至った有害事象の詳細を［CL-0103 総括報告書 Attachment 1: Participant Narratives］に示す。

表 2.7.6.8- 12　ゾルベツキシマブの投与中止に至った有害事象（SAF）

MedDRA (v23.0) SOC Preferred Term, n (%)	**Cohort 1A Zolbetuximab (n = 30)**	**Cohort 2 Zolbetuximab + mFOLFOX6 (n = 21)**	**Cohort 3A Zolbetuximab + Pembrolizumab (n = 3)**
全てのゾルベツキシマブの投与中止に至った有害事象	**5 (16.7)**	**4 (19.0)**	**0**
心臓障害	**1 (3.3)**	**0**	**0**
急性冠動脈症候群	1 (3.3)	0	0
心停止	1 (3.3)	0	0
胃腸障害	**1 (3.3)**	**3 (14.3)**	**0**
腸閉塞	1 (3.3)	0	0
腹痛	0	1 (4.8)	0
嚥下障害	0	1 (4.8)	0
悪心	0	1 (4.8)	0
嘔吐	0	1 (4.8)	0
免疫系障害	**2 (6.7)**	**0**	**0**
アナフィラキシー反応	1 (3.3)	0	0
薬物過敏症	1 (3.3)	0	0
感染症および寄生虫症	**1 (3.3)**	**0**	**0**
敗血症	1 (3.3)	0	0
代謝および栄養障害	**0**	**1 (4.8)**	**0**
低カリウム血症	0	1 (4.8)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**0**	**1 (4.8)**	**0**
髄膜転移	0	1 (4.8)	0
神経系障害	**1 (3.3)**	**0**	**0**
可逆性後白質脳症症候群	1 (3.3)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (3.3)**	**1 (4.8)**	**0**
肺塞栓症	1 (3.3)	0	0
呼吸困難	0	1 (4.8)	0

Data cutoff: 03 May 2021.
mFOLFOX6: modified 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin.
Source: CL-0103 (5.3.5.2-1) End-of-Text Table 9.6.1.8.2

5. 臨床検査値

血液学的検査，生化学的検査，凝固因子及び尿検査の臨床検査値の平均値には，臨床的に意義のある変化はみられなかった。

臨床検査に関するゾルベツキシマブの副作用を表 2.7.6.8- 13 に示す。このうち，コホート 1A の貧血及び低ナトリウム血症が重篤な副作用（各 1 例，3.3%）であった。

コホート 2 及びコホート 3A では，臨床検査に関する重篤な副作用はみられなかった。

臨床的に重要な肝機能検査値異常を表 2.7.6.8- 14 に示す。アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT） and/or アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST） ＞3 × 基準値上限（ULN），total bilirubin > 2 × ULN に該当する患者がコホート 2 で 2 例（9.5%）にみられたが，ALT and/or AST > 3 × ULN, total bilirubin > 2 × ULN, ALP < 2 × ULN に該当する患者はいずれのコホートにもみられなかった。

表 2.7.6.8- 13　臨床検査に関するゾルベツキシマブの副作用（SAF）

MedDRA (v23.0) **SOC** Preferred Term, n (%)	**Cohort 1A** **Zolbetuximab** (n = 30)	**Cohort 2** **Zolbetuximab +** **mFOLFOX6** (n = 21)	**Cohort 3A** **Zolbetuximab +** **Pembrolizumab** (n = 3)
血液およびリンパ系障害	**3 (10.0)**	**7 (33.3)**	**0**
貧血	3 (10.0)	0	0
好中球減少症	0	7 (33.3)	0
臨床検査	**2 (6.7)**	**8 (38.1)**	**1 (33.3)**
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (3.3)	0	0
好中球数減少	1 (3.3)	5 (23.8)	1 (33.3)
トランスアミナーゼ上昇	1 (3.3)	0	0
リンパ球数減少	0	1 (4.8)	0
血小板数減少	0	3 (14.3)	0
代謝および栄養障害	**5 (16.7)**	**5 (23.8)**	**2 (66.7)**
低ナトリウム血症	1 (3.3)	0	0
低カルシウム血症	0	1 (4.8)	0
低カリウム血症	0	1 (4.8)	0
低マグネシウム血症	0	1 (4.8)	0

Data cutoff: 03 May 2021.
mFOLFOX6: modified 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin.
Source: CL-0103 (5.3.5.2-1) End-of-Text Table 9.6.1.3.2

表 2.7.6.8- 14　重要な肝機能検査値異常（SAF）

Parameter Criteria, n/N (%)†	**Cohort 1A Zolbetuximab (n = 30)**	**Cohort 2 Zolbetuximab + mFOLFOX6 (n = 21)**	**Cohort 3A Zolbetuximab + Pembrolizumab (n = 3)**
ALT			
> 3 × ULN	1/25 (4.0)	4/21 (19.0)	0/3
> 5 × ULN	0/25	2/21 (9.5)	0/3
> 10 × ULN	0/25	0/21	0/3
> 20 × ULN	0/25	0/21	0/3
AST			
> 3 × ULN	2/25 (8.0)	3/21 (14.3)	1/3 (33.3)
> 5 × ULN	0/25	2/21 (9.5)	0/3
> 10 × ULN	0/25	0/21	0/3
> 20 × ULN	0/25	0/21	0/3
ALT or AST			
> 3 × ULN	2/25 (8.0)	4/21 (19.0)	1/3 (33.3)
> 5 × ULN	0/25	2/21 (9.5)	0/3
> 10 × ULN	0/25	0/21	0/3
> 20 × ULN	0/25	0/21	0/3
Total bilirubin			
> 2 × ULN	0/25	2/21 (9.5)	0/3
ALP			
> 1.5 × ULN	10/25 (40.0)	10/21 (47.6)	1/3 (33.3)
ALT and/or AST and total bilirubin‡			
ALT and/or AST > 3 × ULN, total bilirubin > 2 × ULN	0/25	2/21 (9.5)	0/3
ALT and/or AST and total bilirubin and ALP‡			
ALT and/or AST > 3 × ULN, total bilirubin > 2 × ULN, ALP < 2 × ULN	0/25	0/21	0/3

Data cutoff: 03 May 2021.

ALP: alkaline phosphatase; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; mFOLFOX6: modified 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin; ULN: upper limit of normal.

† Percentages were calculated based on the total number of participants with nonmissing values at each visit.

‡ For each participant, the worst value among all postbaseline measurements at the visit or up to 1 day apart was used.

Source: CL-0103 (5.3.5.2-1) End-of-Text Table 9.6.2.3

6. バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

コホート 1A 及びコホート 2 では，拡張期血圧の上昇が最もよくみられる臨床的に意義のあるバイタルサインの変化であった。一過性の高血圧がそれぞれのコホートでみられた。

コホート 1A では，4 例（13.3%）に高血圧がみられた。この事象はいずれも，治験担当医師によって，ゾルベツキシマブとの関連性が否定されなかった。3 例（10.0%）に注入に伴う反応によると考えられる Grade 3 の高血圧がみられた。Grade 3 の高血圧は，いずれも 1 日で回復し，重篤な有害事象とは判断されなかった。Grade 3 の高血圧によってゾルベツキシマブの投与中止に至った患者はいなかった。

コホート 2 では，3 例（14.3%）に高血圧がみられた。これらの事象は全て Grade 3 であり，治験担当医師によって，ゾルベツキシマブとの関連性は否定されず，注入に伴う反応によるものと判断された。これらの Grade 3 の高血圧は，1 日で回復し，いずれも重篤な有害事象とは判断されなかった。また，これらの高血圧によりゾルベツキシマブの投与中止に至った患者はいなかった。

コホート 3 では，1 例（33.3%）に Grade 2 の高血圧がみられたのみであった。

心電図の結果には，臨床的に意義のあるベースラインからの変化はみられなかった。コホート 1A の 1 例（5.3%）の患者及びコホート 2 の 1 例（7.1%）の患者では，補正した QT 間隔が > 450 msec 及び ≤480 msec であった（CL-0103 総括報告書 End-of-Text Table 9.6.4.4.1）。これらの心電図の所見に伴う有害事象は報告されなかった。

2.7.6.8.7 結論

ゾルベツキシマブは単剤療法及び mFOLFOX6 又はペムブロリズマブとの併用療法において忍容性がみられた。mFOLFOX6 併用療法は独立中央判定による ORR 及び PFS に基づき有望な有効性を示し，転移性又は局所進行性切除不能胃腺癌又は GEJ 腺癌を有する CLDN18.2 陽性患者に対して 1 次治療としての可能性を示した。

2.7.6.9　海外第 2 相試験（MONO）［GM-IMAB-001-02］：添付資料番号 5.3.5.2-2

2.7.6.9.1　試験方法

試験の標題：International, Multicenter, Open-label, Phase II Study to Investigate the Efficacy and Safety of Multiple Doses of IMAB362 in Patients with Advanced Adenocarcinoma of the Stomach or the Lower Esophagus

治験実施施設：21 施設（ドイツ，ブルガリア，ラトビア，リトアニア及びスイス）

公表文献：Türeci O, Sahin U, Schulze-Bergkamen H, Zvirbule Z, Lordick F, Koeberle D, et al. A multicentre, phase IIa study of zolbetuximab as a single agent in patients with recurrent or refractory advanced adenocarcinoma of the stomach or lower oesophagus: the MONO study. Ann Oncol. 2019;30:1487-95.

試験期間

試験開始日（最初の組み入れ日）：2010 年 9 月 3 日

試験終了日（最終の評価日）：2015 年 8 月 13 日

開発のフェーズ：第 2a 相

目的

主要目的：

転移性，難治性又は再発した進行性の胃腺癌又は下部食道腺癌と組織学的に診断された患者を対象に，単剤療法としてゾルベツキシマブ（遺伝子組換え）の抗腫瘍効果を評価する。

副次目的：

以下の評価項目を評価することによって，反復投与後の有害事象，安全性並びに忍容性，薬物動態及び免疫原性のプロファイルを特定する。

- 米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）ガイドライン v3.0 に基づく有害事象の発現頻度及び重症度，並びに反復投与の忍容性
- 無増悪生存期間（PFS）：初回投与開始から，最初に病勢進行（PD）が観察された日又は理由を問わない死亡（いずれか先に発現した事象）までの期間
- visit 2（投与前）及び visit 10 時点でのヒト抗キメラ抗体の解析による免疫原性
- 生活の質（QoL）
- 臨床的ベネフィット（RECIST v1.0 又は v1.1 に基づく完全奏効［CR］，部分奏効［PR］及び安定［SD］）
- 血清中ゾルベツキシマブの薬物動態

試験方法

本試験は，第 2a 相，多施設，国際共同，非盲検の，奏効を示した患者を対象とした継続投与期間を伴う介入反復投与臨床試験であった。

治験薬を 2 つの異なる用量で反復投与した。治験薬 5 回目の投与 2 週間後に評価不能であった場合は別の患者に置き換えた。

- コホート 1

3 例がゾルベツキシマブの低用量（300 mg/m^2）の反復投与を visit 2，5，6，7 及び 8 の 2 週間ごとに受けることとした。

- コホート 2

3 例がゾルベツキシマブの高用量（600 mg/m^2）の反復投与を visit 2，5，6，7 及び 8 の 2 週間ごとに受けることとした。

患者は連続的に組み入れられた。すなわちコホート 1 の最後の患者に全 5 回投与した後のみコホート 2 を開始した。コホート 1 で未知の重篤な副作用の疑い（SUSAR）が報告された場合，治験依頼者及びデータ安全性モニタリング委員会（DSMB）はコホート 2 の用量を 600 mg/m^2 又はそれより少ない用量，例えば 450 mg/m^2 にするか決めることとした。DSMB はコホート 2 の 3 例目の最終投与後でコホート 3 の 1 例目の投与開始前に安全性データをレビューし，用量を決定することとした。

- コホート 3

19 例がゾルベツキシマブ 600 mg/m^2 に割り当てられ，visit 2，5，6，7 及び 8 の 2 週間ごとに反復投与を受けることとした。コホート 3 の最初の 3 例が製造工程の異なる治験薬の投与を 4 回以上受けた後に DSMB が安全性データをレビューし，コホート 3 でより多くの患者に投与するかを判断した。

許容できない薬剤関連毒性を示さなかったいずれかのコホートの患者が奏効（すなわち RECIST に基づく腫瘍寛解又は SD）を示し，その他の抗がん療法を受けていなかった場合，ゾルベツキシマブの月 2 回（2 週間ごと）の投与を継続することとし，治験担当医師の指示で最終投与から少なくとも 4 週間経った後に開始した。継続投与期間開始の判断は最終投与後 9 週までのいずれの時点でも実施可能とした。奏効を示した患者への投与は PD，許容できない毒性の発現又は同意撤回まで継続することとした。

被験者数（計画時，登録時及び解析時）

コホート 1：計画時 3 例，登録時 4 例，解析時 4 例

コホート 2 + 3：計画時 22 例，登録時 50 例，解析時 50 例

被験者数設定の根拠

Fleming によって提案された第 2 相の一段階試験デザイン［Fleming, 1982］が用いられ，そのなかで事前に決められた数の被験者が本試験に組み入れられ，抗腫瘍効果に関する判定は患者の反応の数より得られた。

Fleming の手順において，p_0 及び p_1 の 2 つの反応レベルを設定した。

- 最大の反応割合 p_0 が真であれば，治療がさらなる調査を必要としないことを明らかに意味する（標準化された配合など，ほかの投与方法を除く）
- 最小の必要な反応レベル p_1 は治療がさらなる調査を必要とすることを意味する。

本試験は帰無仮説を検証した。

- H_0：$p \leq p_0$（$p_0 = 0.05$ の場合）

- H_1：$p \geq p_1$（$p_1 = 0.20$ の場合）

片側 5%の第 1 種過誤及び 80%の検出力で，本試験の p_0 及び p_1 の区別のために 22 例の組み入れが計画された。

治験薬の 5 回目投与 2 週間後に評価不能であった場合は，別の患者に置き換えた。

対象被験者・選択基準・除外基準

本試験では，転移性，難治性又は再発した進行性の胃腺癌又は下部食道腺癌と組織学的に診断された患者を組み入れた。さらに，パラフィン包埋された腫瘍検体の免疫組織化学検査での判定で，50%以上の腫瘍細胞に染色強度 2+以上のクローディン（CLDN）18.2 の発現が確認され，RECIST（visit 2 の 2 週間以内のコンピュータ断層撮影［CT］又は磁気共鳴画像法［MRI］）に基づき 1 カ所以上の評価可能病変があった患者を組み入れた。

治験薬

1 バイアルに 22 mg（6R バイアル）又は 105 mg（20R バイアル）のゾルベツキシマブ（IMAB362）を含有する凍結乾燥製剤

治験薬の用法・用量

ゾルベツキシマブは，注射用水 1.1 mL（6R バイアル）又は 5.0 mL（20R バイアル）を加えて 20 mg/mL とした。抽出可能量は 1 バイアルにつき，それぞれ 1 mL（6R バイアル）又は 5 mL（20R バイアル）とした。さらに 0.9%塩化ナトリウム溶液で希釈して 2 mg/mL としたものを 2 時間かけて点滴静注した。

ゾルベツキシマブ 300 mg/m^2（コホート 1）又は 600 mg/m^2（コホート 2 及び 3）を 2 週間ごとに投与した。

治験薬投与期間：最大 10 週間／5 回（奏効を示した患者に対しては，継続投与期間として PD，許容できない毒性の発現又は同意撤回まで）

評価項目

1. 有効性

主要評価項目：

- CT 又は MRI による RECIST（原則 v1.0 だが，1 人の患者に対して一貫して v1.1 で評価するのであれば許容した）に基づく寛解率（CR 及び PR），すなわち標的病変の 5 つの腫瘍の最大径の総和とした。ベースラインは day -15～-1 のスクリーニング時（3 週間以内の CT 又は MRI を許容）に決められ，visit 9 及び 10 並びに追加評価の visit 11 及び 12 と比較した。継続投与を受けていた患者は，血清腫瘍マーカーの解析のための血液検体の採取時と同時に 8～12 週間間隔で評価された。

副次評価項目：

- PFS：初回投与開始から，最初に PD が観察された日又は理由を問わない死亡（いずれか先に発現した事象）までの期間
- QoL
  - EORTC QLQ-C30 及び QLQ-STO22

- Karnofsky index
- Eastern Cooperative Oncology Group performance status（ECOG PS）

- 臨床的ベネフィット（RECIST に基づく CR，PR 及び SD）
- 最良総合効果（RECIST に基づく PR，SD 及び PD）
- 客観的奏効（RECIST に基づく CR 及び PR）

2. 薬物動態・薬力学

以下のパラメータを薬物動態評価項目とし，それぞれノンコンパートメント解析を用いて算出した。

- 投与時から投与終了後 14 日までの濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}14day}$）
- 投与時から最終測定可能時間までの濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）
- 投与時から無限大時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積（AUC_{inf}）
- 投与時から無限大時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積における最終測定可能時間から無限大時間までの外挿の割合（$AUC_{inf_\%Extrap}$）
- 最高濃度（C_{max}）
- 最終測定可能濃度（C_{last}）
- 反復投与での投与直前の濃度（C_{trough}）
- 最高濃度到達時間（t_{max}）
- 最終測定可能濃度到達時間（t_{last}）
- 消失半減期（$t_{1/2}$）
- 静脈内投与後の総クリアランス（CL）
- 分布容積（V_d）

薬力学的評価項目は，免疫原性（抗薬物抗体［ADA］），免疫応答の多様性，免疫グロブリン（Ig）E，ヒスタミン，血清腫瘍マーカー（癌胎児性抗原［CEA］，糖鎖抗原［CA］15-3，CA19-9，CA-125）及びサイトカイン（インターロイキン［IL］-1，IL-2，IL-4，IL-6，IL-10，IL-12，IL-15，腫瘍壊死因子［TNF］-α，インターフェロンガンマ［IFN-γ］）が含まれ，スケジュールに従って中央検査機関にて分析された。

ドイツの施設では，免疫細胞表現型の判定（投与後 18 時間及び 24 時間）並びに細胞傷害活性（抗体依存性細胞傷害［ADCC］／補体依存性細胞傷害［CDC］）を評価した。

スクリーニング時（visit 1［day -15］まで）に CLDN18.2 の発現状況を判定した。

3. 安全性

(1) 全般

- 有害事象
- 血液生化学的検査，凝固系検査，血液学的検査及び尿検査
- NCI-CTCAE ガイドライン v3.0 に基づく治験担当医師及び患者による忍容性の評価
- バイタルサイン（血圧，心拍数，呼吸数及び体温）
- 心電図

- 身体所見及び体重

(2) 有害事象の程度の判定基準

有害事象は，以下に示すNCI-CTCAEガイドラインv3.0を用いてGrade（重症度）を判定した。この基準に規定されていない有害事象については，NCI-CTCAEガイドラインv3.0に準じた治験担当医師の判断に従って分類した。

- Grade 1－軽度：通常一過性で，特に治療を要さず，患者の日常生活動作の制限のない有害事象
- Grade 2－中等度：患者に低いレベルでの不自由又は懸念があり，日常生活動作の制限の可能性はあるが，通常単独の治療手段によって改善する有害事象
- Grade 3－高度：患者の日常生活動作を妨げ，一般的に全身性の薬剤での治療又はその他の治療を要する有害事象
- Grade 4－生命を脅かす又は日常生活動作不能となる
- Grade 5－有害事象による死亡

有害事象の重症度が報告期間中（例：来院間など）に時間の経過とともに変わる場合は，最も高い重症度を記録した。

(3) 治験薬との関連性の判定基準

以下の分類に従って，治験担当医師が治験薬と有害事象の関連性について判定した。

- 関連性あり：治験薬と有害事象の因果関係に少なくとも合理的な可能性がある，又は関連性を否定できない場合，治験薬との関連性が「あり」と判断された。関連性が否定できない有害事象を副作用と定義した。
- 関連性なし：治験薬との関連性が「なし」と判断された場合。

統計手法

1. 解析対象集団

- 治療を受けた全患者集団（APT）：試験期間中のいずれかの時期に治験薬のいずれかの用量を少なくとも1回の投与を受けた全ての患者を対象とした（すなわち安全性評価集団）。
- 最大の解析対象集団（FAS）：少なくとも1回の治験薬の投与を受け，治療上の有効性データが利用可能な全ての患者を対象とした。
- 薬物動態解析対象集団（PKS）：少なくとも1回の治験薬の投与を受け，治療時の薬物動態測定値が1つ以上利用可能な全ての患者を対象とした。
- 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：治験薬投与期間（visit 9まで）を重要な治験実施計画書の逸脱なく完了した全ての患者を対象とした。重要な治験実施計画書の逸脱は，選択除外基準の全ての違反に加えて，データレビュー会議中に明確化されたその他の事例の一覧表に含めた。PPSは感度分析としてのみ主要な有効性評価項目に用いた。

2. 被験者背景及びその他の基準値

人口統計学的データは，次の特性に対してコホートごとに表に示した：年齢，性別，民族，身長，体重，体格指数（BMI）及び体表面積。被験者の内訳及び解析対象集団，選択除外基準並びに visit 10 及び後観察での試験終了状況を要約した。

最初に診断された腫瘍の部位（食道／食道胃接合部［GEJ］／胃）などの胃食道癌と診断された病歴，病理組織学的 Grade 分類（G1～G4），腫瘍の種類（腸型／びまん性／印環細胞癌／混合型）及び治療（食道切除を伴う胃切除，食道切除を伴わない胃切除，発現プロファイル状況，放射線，外科的治療及びその他の治療）を表に示した。最初に胃食道癌と診断されてからの期間（最初に胃食道癌と診断された日からスクリーニング日まで）の基本統計量を算出した。

3. 有効性

潜在的有効性は RECIST（v1.0 又は v1.1）による腫瘍の状態の結果に基づき評価された。スクリーニング時並びに visit 9，10，11 及び 12 において 5 回以上の検査（CT 又は MRI）を実施した。継続投与を受けた患者は 8～12 週ごとに評価された。検査の種類（CT 又は MRI）について，治験中の変更は許容しなかった。全ての有効性解析では，染色細胞中の CLDN18.2 の発現割合 70%以上及び 70%未満の患者のサブグループを対象に追加で解析が実施された。

主要評価項目：

主要有効性評価項目は，重要な非標的病変の増加なく新たな病変のない状況でのアウトカムの値の割合 $\Delta \leq -30\%$（腫瘍サイズの 1 次元の測定）であった。visit 9 のデータが利用可能な場合は，visit 9 での最大径の総和が用いられた。visit 9 のデータが利用できない場合は，visit 10 での最大径の総和が用いられた。主要評価項目は FAS 及び PPS に対して解析された。

主要評価項目の解析は，奏効率及びその 95%信頼区間（CI）の記述的要約に基づいた。

副次評価項目：

- PFS

Kaplan-Meier 法による「生存曲線」として算出及び図示し，95% CI の 75，50 及び 25 パーセンタイルに対して用量別に実施した。

- 標的病変

スクリーニング時並びに visit 9，10，11 及び 12，その後継続投与を受けた場合は 8～12 週ごとに検査を実施した。標的病変の最大径の総和におけるベースラインからの絶対的及び相対的変化と同様に，標的病変の最大径の総和の基本統計量を表に示した。また，標的病変の評価及び部位の頻度表を作成した。最大径の総和におけるベースラインからの最高相対的変化に対するウォーターフォールプロットを作成し，1 プロットをベースラインからの最高相対的変化ごとに分類し，1 プロットを用量ごとにグループ化し，かつ用量内でのベースラインからの最高相対的変化ごとに分類した。ベースラインからの最高相対的変化は全ての投与後来院の個別の最小増加で最大減少と定義した。

- 非標的病変

スクリーニング時並びに visit 9，10，11 及び 12，その後継続投与を受けた場合は 8～12 週ごとに検査を実施した。非標的病変の評価及び部位の頻度表を作成した。

- 臨床的ベネフィット

総合効果（RECIST）は以下に分類される：

臨床的ベネフィット＝「はい」－CR，PR 又は SD

臨床的ベネフィット＝「いいえ」－PD 又は評価不能（NE）

来院ごとの臨床的ベネフィットは 95% CI とともに表に示した。

- 最良総合効果

全ての来院について総合効果（RECIST）の頻度表を作成した。

- 客観的奏効

総合効果（RECIST）は以下に分類される：

客観的奏効＝「はい」－CR 又は PR

客観的奏効＝「いいえ」－SD，PD 又は NE

来院ごとの客観的奏効率（ORR）は 95% CI とともに表に示した。

- EORTC QLQ（QLQ-C30 及び QLQ-STO22）

いずれの質問票も，スクリーニング時，ベースライン時，visit 9，10，11 及び 12 に，また継続投与を受けた場合は 8～12 週の来院ごとに患者が回答した。

QLQ-C30 はスコアマニュアル（第 3 版）に基づき解析した。QLQ-STO22 については，同マニュアルに詳細の記載はないが，QLQ-C30 と同様の解析ルールを適用した。

QLQ-C30 は 5 つの機能尺度，3 つの症状尺度，全般的健康状態／QoL 尺度，6 つの項目からなり，QLQ-STO22（QLQ データと呼ばれる）も同様に機能尺度及び 9 つの症状尺度／項目からなり，来院ごとに記述的に要約した。ベースラインから visit 9，10，11 及び 12 までの絶対的変化を算出し，記述的に要約した。

- Karnofsky index 及び ECOG PS

ベースライン及び visit 10 で評価し，表に示した。ベースラインからの変化はシフトテーブルを用いた。

4. 薬物動態・薬力学

薬物動態パラメータの算出にノンコンパートメント解析法が用いられた。以下のパラメータについて，正確な推定に十分なデータが利用可能である場合，ゾルベツキシマブの血清中濃度及び投与後の実際の経過時間を用いて推定した：$AUC_{0\text{-}14day}$，AUC_{last}，AUC_{inf}，$AUC_{inf_\%Extrap}$，C_{max}，C_{last}，C_{trough}，t_{max}，t_{last}，$t_{1/2}$，CL 及び V_d

要約統計量からの薬物動態パラメータ推定値の除外は，個々の場合に応じて薬物動態担当者によって判断された。

平均濃度-時間推移（線形及び対数線形），個別患者の濃度-時間推移（線形及び対数線形）及び濃度-時間推移のオーバーレイ（spaghetti）プロットを含むゾルベツキシマブの血清中濃度の図を

作成した。個別及び平均 C_{trough} 対来院のプロットは，定常状態への到達の目視検査として用量ごとに治療された患者を対象に作成した。個別の濃度及び薬物動態パラメータ，並びにそれらの要約統計量を示した。

薬力学について，IgE，血清腫瘍マーカー，サイトカイン及びヒスタミンを基本統計量ごとに要約し，ベースラインからの変化を表に示した。免疫原性（ADA）及び CLDN18.2 発現について，頻度表を作成した。細胞傷害活性（ADCC/CDC），免疫応答の多様性及び免疫細胞表現型の判定のデータは，別途バイオマーカー統計解析報告書に記載した。

5. 安全性

有害事象は MedDRA ver. 20.0 を用いてコード化された器官別大分類及び基本語ごとに表に示した。有害事象の発現例数及び発現割合とともに有害事象の発現件数を要約した。有害事象の重症度を NCI-CTCAE v3.0 に基づき Grade（重症度）ごとに評価した。

2.7.6.9.2 試験対象

1. 被験者の内訳及び解析対象集団

合計 4 例がコホート 1（300 mg/m^2）に登録され，50 例がコホート 2 + 3（600 mg/m^2）に登録された（表 2.7.6.9- 1）。治験実施計画書で当初は 22 例の登録が計画された。しかしながら，5 回目の投与前に脱落者多数となったため（主な理由は PD），合計 54 例が解析で必要な患者数を満たすために組み入れられた。組み入れは 50 例が 600 mg/m^2 の高用量の投与を開始した時点で終了した。

表 2.7.6.9- 1　　被験者の内訳及び解析対象集団（APT）

	Zolbetuximab		
Analysis Set	**Cohort 1 – 300 mg/m^2 BSA (n = 4) n (%)**	**Cohorts 2+3 – 600 mg/m^2 BSA (n = 50) n (%)**	**Total (n = 54) n (%)**
Full analysis set	3 (75.0)	40 (80.0)	43 (79.6)
Pharmacokinetic analysis set	4 (100.0)	40 (80.0)	44 (81.5)

Source: GM-IMAB-001-02 (5.3.5.2-2) End-of-Text Table 12.1.1

2. 人口統計学的特性及び他の基準値

APT の大多数は男性（68.5%）で，白人（100%）であった（表 2.7.6.9- 2）。患者の年齢範囲は 35～77 歳で，全体の平均年齢は 59.1 歳であった。全体の平均身長は 173.6 cm，スクリーニング時の平均体重は 68.54 kg，平均 BMI は 22.65 kg/m^2 及び平均体表面積は 1.81 m^2 であった。最初の診断時の主な腫瘍部位は胃（患者の 50.0%）及び GEJ（患者の 44.4%）であった。患者の多く（68.5%）はスクリーニング時の CLDN18.2 発現が 70%以上であった。この集団の CLDN18.2 染色強度は 2+（42.6%）及び 3+（57.4%）であった。

表 2.7.6.9- 2　　人口統計学的特性及び他の基準値の要約（APT）

Parameter Category/ Statistics	Zolbetuximab		
	Cohort 1 300 mg/m^2 BSA (n = 4)	**Cohorts 2+3 600 mg/m^2 BSA (n = 50)**	**Total (n = 54)**
Sex, n (%)			
Male	1 (25.0)	36 (72.0)	37 (68.5)
Female	3 (75.0)	14 (28.0)	17 (31.5)
Race, n (%)			
White	4 (100.0)	50 (100.0)	54 (100.0)
Age, years			
Mean (SD)	58.8 (9.5)	59.1 (10.6)	59.1 (10.5)
Median	62.0	60.0	60.0
Min - Max	45 – 66	35 – 77	35 – 77
Weight (kg)			
Mean (SD)	57.13 (7.15)	69.45 (14.44)	68.54 (14.36)
Median	57.25	69.45	68.5
Min - Max	50.0 – 64.0	40.0 – 108.0	40.0 – 108.0
Height (cm)			
Mean (SD)	163.3 (14.1)	174.4 (9.2)	173.6 (9.9)
Median	157.5	175.0	173.5
Min - Max	154 – 184	155 – 192	154 – 192
BMI (kg/m^2)			
Mean (SD)	21.63 (3.61)	22.73 (3.91)	22.65 (3.87)
Median	20.70	22.05	21.95
Min - Max	18.5 – 26.6	15.1 – 34.0	15.1 – 34.0
BSA (m^2)			
Mean (SD)	1.63 (0.15)	1.82 (0.22)	1.81 (0.22)
Median	1.60	1.80	1.80
Min - Max	1.5 – 1.8	1.3 – 2.3	1.3 – 2.3
ECOG Performance Status			
0	2 (66.7)	19 (47.5)	21 (48.8)
1	1 (33.3)	21 (52.5)	22 (51.2)
Tumor location at first diagnosis, n (%)			
Esophagus	0	1 (2.0)	1 (1.9)
GEJ	1 (25.0)	23 (46.0)	24 (44.4)
GEJ, Stomach	0	2 (4.0)	2 (3.7)
Stomach	3 (75.0)	24 (48.0)	27 (50.0)
Histopathological grading, n (%)			
G2	1 (25.0)	16 (34.8)	17 (34.0)
G2-G3	1 (25.0)	0	1 (2.0)
G3	1 (25.0)	28 (60.9)	29 (58.0)
G3-G4	0	1 (2.2)	1 (2.0)
G4	1 (25.0)	1 (2.2)	2 (4.0)
Type of tumor, n (%)			
Diffuse	2 (100.0)	11 (25.0)	13 (28.3)
Diffuse, Signet ring cell carcinoma	0	1 (2.3)	1 (2.2)
Intestinal	0	20 (45.5)	20 (43.5)
Mixed	0	4 (9.1)	4 (8.7)
Signet ring cell carcinoma	0	8 (18.2)	8 (17.4)
Any gastrectomy, n (%)			
No gastrectomy	2 (50.0)	23 (46.0)	25 (46.3)
Subtotal gastrectomy	1 (25.0)	10 (20.0)	11 (20.4)
Total gastrectomy	1 (25.0)	17 (34.0)	18 (33.3)
Any esophagectomy, n (%)			
No esophagectomy	4 (100.0)	44 (88.0)	48 (88.9)
Subtotal esophagectomy	0	4 (8.0)	4 (7.4)
Total esophagectomy	0	2 (4.0)	2 (3.7)
Radiation therapy, n (%)			
No	3 (75.0)	46 (92.0)	49 (90.7)
Yes	1 (25.0)	4 (8.0)	5 (9.3)

Parameter Category/ Statistics	Zolbetuximab Cohort 1 300 mg/m^2 BSA (n = 4)	Zolbetuximab Cohorts 2+3 600 mg/m^2 BSA (n = 50)	Zolbetuximab Total (n = 54)
Surgical treatment, n (%)			
No	2 (50.0)	15 (30.0)	17 (31.5)
Yes	2 (50.0)	35 (70.0)	37 (68.5)
Other treatment, n (%)			
No	4 (100.0)	46 (92.0)	50 (92.6)
Yes	0	4 (8.0)	4 (7.4)
Time since first diagnosis of GE cancer to date of screening (months)			
Mean (SD)	15.38 (8.09)	19.01 (16.53)	18.74 (16.04)
Median	17.90	14.45	15.35
Min - Max	3.8 – 21.9	0.2 – 93.3	0.2 – 93.3

Body weight measured at screening part 2 is used for calculation of BMI and BSA if available. Else the body weight measured at screening part 1 is used.

BMI: body mass index (weight [kg] / height [m^2]);
BSA: body surface area (SQRT[(body height [cm]) × (body weight [kg]) / 3600]);
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; G: grading; GE: gastroesophageal;
GEJ: gastroesophageal junction; Max: maximum; Min: minimum.

Sources: GM-IMAB-001-02 (5.3.5.2-2) End-of-text Tables 12.1.6, 12.1.7, 12.1.8, 12.3.13.1

2.7.6.9.3 治験薬の曝露

全体として，患者ごとの投与回数の平均は 6.4 回，中央値は 5 回（患者の 33.3%）及び範囲は 1～72 回（患者の 9.3%～1.9%）であった。投与ごとの投与時間の平均は 138.6 分及び範囲は 15～385 分であった。投与ごとのゾルベツキシマブ量の平均は 1020.7 mg 及び範囲は 447～1356 mg であった。患者ごとの累積投与量の平均は 6539.8 mg 及び範囲は 852～66168 mg であった。

コホート 1（300 mg/m^2）では，4 例が 1～5 回の投与を受け，3 例は全 5 回の投与を受けた。コホート 2 + 3（600 mg/m^2）では，大多数の 80.0%の患者が 1～5 回の投与を受け（うち，全 5 回の投与を受けたのは 30.0%），残りの 20.0%は 5 回を超えた投与を受けた。

2.7.6.9.4 有効性

- 腫瘍サイズの減少（Δ ≤ -30%の奏効）が visit 9 において全体で 2 例（4.7%）にみられた。2 例ともに 600 mg/m^2 用量の患者であった（表 2.7.6.9- 3 及び図 2.7.6.9- 1）。
- 最良総合効果は，全体で PR が 4 例（9.3%）及び SD が 6 例（14.0%）であった。PR 又は SD の全ての患者がゾルベツキシマブ 600 mg/m^2 用量の投与を受けていた。PD は全体で 31 例（72.1%）にみられた。
- PFS の中央値は，10 週間であった（図 2.7.6.9- 2）。
- ORR は 6.9%，臨床的ベネフィット割合は 31.0%であった（visit 9）。奏効を示した患者は全て 600 mg/m^2 用量で認められた。
- QoL（EORTC QLQ-C30 及び QLQ-STO22 質問票にて測定），ECOG PS 及び Karnofsky index では治験終了時（visit 10）の日常生活及び機能的スキルにおける低下が示唆された。

- サブグループ解析では，改善は軽微であり，各サブグループの症例数が非常に少なく，結論を導き出すには至らなかったが，CLDN18.2 の発現割合が 70%未満のサブグループと比較して，70%以上のサブグループで改善を示した。
  - 腫瘍サイズの減少：CLDN18.2 が 70%未満のサブグループの奏効は 0 例であったのに対して，CLDN18.2 が 70%以上のサブグループでの奏効は 2 例（6.9%）であった。
  - 最良総合効果：PR 及び SD の割合は，CLDN18.2 が 70%未満のサブグループでそれぞれ 0%及び 7.1%であったのに対して，CLDN18.2 が 70%以上のサブグループでそれぞれ 13.8%及び 17.2%であった。PD の割合は，CLDN18.2 が 70%未満のサブグループで 85.7%であったのに対して，CLDN18.2 が 70%以上のサブグループで 65.5%であった。
  - PFS：PFS の中央値は，CLDN18.2 が 70%未満のサブグループで 9.1 週間であったのに対して，CLDN18.2 が 70%以上のサブグループで 10 週間であった。
  - ORR 及び臨床的ベネフィット：ORR 及び臨床的ベネフィットの割合は，CLDN18.2 が 70%未満のサブグループでそれぞれ 0%及び 14.3%であったのに対して，CLDN18.2 が 70%以上のサブグループでそれぞれ 9.1%及び 36.4%であった（visit 9）。

表 2.7.6.9- 3　　腫瘍径の減少，visit 9／10 での客観的奏効及び最良総合効果（FAS）

	Zolbetuximab		
	Cohort 1 (300 mg/m^2 BSA) n (%)	**Cohorts 2+3 (600 mg/m^2 BSA) n (%)**	**Total n (%)**
Relative Change (RECIST) in Sum of Longest Diameters Δ ≤ -30%†			
No	3 (100.0)	34 (85.0)	37 (86.0)
Yes	0	2 (5.0)	2 (4.7)
Not evaluable	0	4 (10.0)	4 (9.3)
Total	3 (100.0)	40 (100.0)	43 (100.0)
Objective Response (RECIST)‡			
Visit 9 (day 71 ± 7)	0	2 (7.7 [95% CI: 0.95, 24.13])	2 (6.9)
Visit 10 (7 to 9 weeks after last treatment)	0	1 (5.3 [95% CI: 0.13, 26.03])	1 (5.3)
Best Overall Response (RECIST)§			
PR	0	4 (10.0)	4 (9.3)
SD	0	6 (15.0)	6 (14.0)
PD	3 (100.0)	28 (70.0)	31 (72.1)
Not evaluable	0	2 (5.0)	2 (4.7)
Total	3 (100.0)	40 (100.0)	43 (100.0)

BSA: body surface area; CR: complete response; PD: progressive disease; PR: partial response; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD: stable disease.

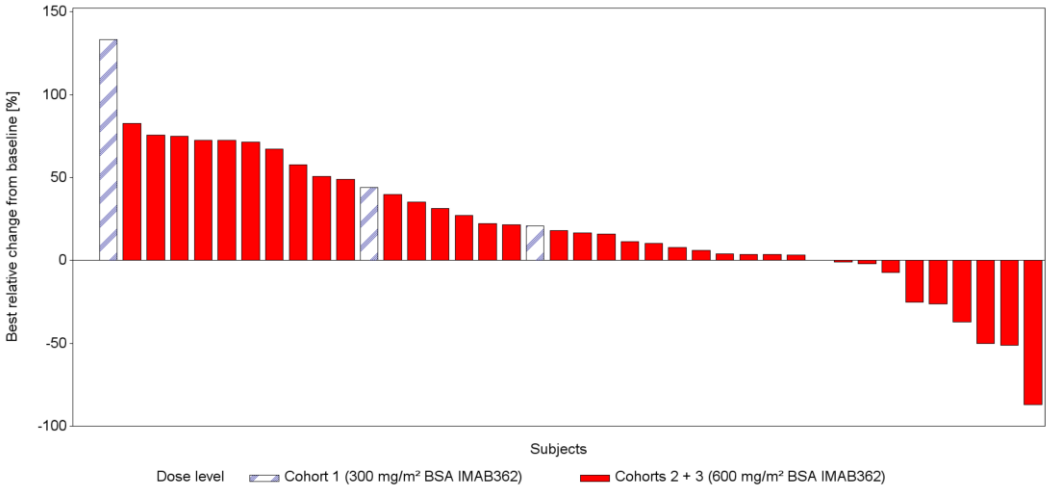
† Relative change from baseline in sum of longest diameters (RECIST) Δ ≤ -30% without significant increasing nontarget lesion and no new lesion is calculated as (follow-up value – baseline value)/(baseline value) × 100. The sum of the longest diameters at visit 9 is used if available. If this is not available, the sum of the longest diameters at visit 10 is used. Nontarget lesions with status “unequivocal progression” or “unknown” are regarded to be significant increasing.

‡ Objective response based on patients with CR or PR.

§ Best overall response was determined based on visit 9 and/or end-of study visit 10.

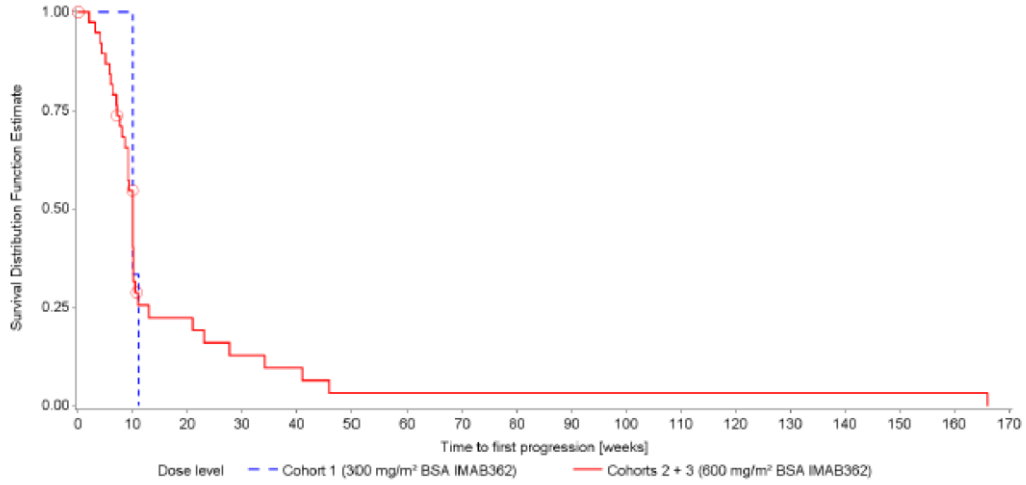
Sources: GM-IMAB-001-02 (5.3.5.2-2) End-of-text Tables 12.3.1.1, 12.3.7.1, 12.3.8.1

図 2.7.6.9- 1　　腫瘍の最大径の総和におけるベースラインからの最高相対的変化：ウォーターフォールプロット（FAS）



BSA: body surface area.
Source: GM-IMAB-001-02 (5.3.5.2-2) End-of-text Figure 12.3.2.1

図 2.7.6.9- 2　　無増悪生存期間（PFS）：Kaplan-Meier 法（FAS）



BSA: body surface area.
Source: GM-IMAB-001-02 (5.3.5.2-2) End-of-text Figure 12.3.1.1

2.7.6.9.5 薬物動態・薬力学

薬物動態：

- Visit 2 の単回投与後，ゾルベツキシマブの平均血清 $AUC_{0\text{-}14day}$ は 300 mg/m^2（コホート 1）及び 600 mg/m^2 用量（コホート 2 + 3）で，それぞれ 776 day•µg/mL 及び 1450 day•µg/mL であった（表 2.7.6.9- 4）。平均 C_{max} は 300 mg/m^2（コホート 1）及び 600 mg/m^2 用量（コホート 2 + 3）で，それぞれ 288 µg/mL 及び 355 µg/mL であった。
- 2 週間ごとの投与後，ゾルベツキシマブの C_{trough} は 300 mg/m^2 用量で 3 回目の投与後に定常状態に到達し，600 mg/m^2 用量で 5 回目の投与後におおよそ定常状態に到達した。全体として，ゾルベツキシマブは 2 週間ごとの投与にて，3 回目以降の投与で定常状態に到達すると考えられた。
- ゾルベツキシマブの曝露は，2 つの製造所（[redacted] 及び [redacted]）によって製造された原薬間で同程度であった。

表 2.7.6.9- 4　　ゾルベツキシマブの血清薬物動態パラメータの要約（PKS）

Statistic	Pharmacokinetic Parameter of Zolbetuximab		
	$AUC_{0\text{-}14day}$ (day•µg/mL)	**C_{max} (µg/mL)**	**t_{max} (day)**
Cohort 1 (300 mg/m² BSA)			
N	4	4	4
Mean	776	288	0.235
SD	83.0	68.6	0.0985
%CV	10.7	23.8	41.9
Median	782	297	0.205
Min - Max	669 – 872	209 – 350	0.153 – 0.378
Geometric mean	773	282	0.222
Geometric %CV	10.9	25.2	39.6
Cohorts 2 + 3 (600 mg/m² BSA)			
N	38	40	40
Mean	1450	355	0.169
SD	408	69.1	0.0726
%CV	28.2	19.5	42.9
Median	1440	334	0.148
Min - Max	631 – 2490	257 – 575	0.0833 – 0.340
Geometric mean	1390	349	0.156
Geometric %CV	30.0	18.6	42.8

%CV: coefficient of variation (percent); BSA: body surface area.
Source: GM-IMAB-001-02 (5.3.5.2-2) End-of-text Table 12.4.2

薬力学：

本試験で免疫原性は確認されなかった。

2.7.6.9.6 安全性

1. 有害事象の概要

有害事象が 52 例（96.3%）に報告され，このうち 44 例（81.5%）は副作用として報告された。重篤な有害事象及び重篤な副作用は，それぞれ 25 例（46.3%）及び 5 例（9.3%）に報告された。治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った副作用は，それぞれ 11 例（20.4%）及び 4 例（7.4%）に報告された。死亡に至った有害事象が 10 例（18.5%）に報告され，全ての事象は 600 mg/m^2 の高用量（コホート 2 + 3）であった（表 2.7.6.9- 5）。死亡に至った有害事象で副作用と判断された事象はなかった。

表 2.7.6.9- 5　　有害事象の概要（APT）

Parameter	Zolbetuximab		
	Cohort 1 (300 mg/m^2 BSA) (n = 4) n (%)	**Cohorts 2+3 (600 mg/m^2 BSA) (n = 50) n (%)**	**Total (n = 54) n (%)**
Any TEAE	4 (100.0)	48 (96.0)	52 (96.3)
ARs or Drug-related TEAEs	3 (75.0)	41 (82.0)	44 (81.5)
Deaths†	0	10 (20.0)	10 (18.5)
Serious TEAEs	1 (25.0)	24 (48.0)	25 (46.3)
SARs or Drug-related Serious TEAEs	1 (25.0)	4 (8.0)	5 (9.3)
TEAEs Leading to Study Drug Discontinuation	1 (25.0)	10 (20.0)	11 (20.4)
ARs or Drug-related TEAEs Leading to Study Drug Discontinuation	0	4 (8.0)	4 (7.4)

A TEAE is defined as an AE with a start date and time on or after the date and time of the first infusion and until 28 days after the last infusion.　A TEAE with relationship to study medication = 'yes' or with missing relationship is considered an AR, also known as drug-related TEAE.

AE: adverse event; AR: adverse reaction; BSA: body surface area; SAR: serious adverse reaction; TEAE: treatment-emergent adverse event.

† TEAEs leading to death.

Sources: GM-IMAB-001-02 (5.3.5.2-2) End-of-text Tables 12.1.1, 12.6.1.1, 12.6.1.2, 12.6.1.3, 12.6.1.4, 12.6.1.8, 12.6.1.9, 12.6.1.10

2. 有害事象及び副作用

全体として，よくみられた有害事象の器官別大分類は胃腸障害（45 例，83.3%），一般・全身障害および投与部位の状態（44 例，81.5%）及び代謝および栄養障害（23 例，42.6%）であった（表 2.7.6.9- 6）。よくみられた有害事象は悪心（34 例，63.0%），嘔吐（31 例，57.4%），疲労（23 例，42.6%），食欲減退（16 例，29.6%），便秘及び下痢（各 14 例，25.9%）であった。600 mg/m^2 用量（コホート 2 + 3）でもよくみられた有害事象は悪心（64.0%），嘔吐（58.0%）及び疲労（44.0%）であった。

全体として，副作用が 44 例（81.5%）に報告された（表 2.7.6.9- 7）。よくみられた副作用の器官別大分類は胃腸障害（37 例，68.5%），一般・全身障害および投与部位の状態（22 例，40.7%）

であった。よくみられた副作用は悪心（33 例，61.1%），嘔吐（27 例，50.0%），疲労（12 例，22.2%）及び食欲減退（10 例，18.5%）であり，これらの事象もまた，600 mg/m^2 用量（コホート 2 + 3）でもよくみられた事象であった。

Grade 3 以上の有害事象が 36 例（66.7%）にみられ，このうち 3 例（5.6%）が血液学的毒性であり，その他の全ての事象は非血液学的毒性であった。Grade 3 の好中球減少症及び Grade 3 以上の貧血が各 1 例（1.9%）に報告された。

表 2.7.6.9- 6　　いずれかの群で 2 例以上にみられた有害事象（APT）

MedDRA v20.0 System Organ Class Preferred Term	Zolbetuximab					
	Cohort 1 (300 mg/m^2 BSA) (n = 4)		Cohorts 2+3 (600 mg/m^2 BSA) (n = 50)		Total (n = 54)	
	n (%)	No. of Events	n (%)	No. of Events	n (%)	No. of Events
全ての有害事象	**4 (100.0)**	**26**	**48 (96.0)**	**633**	**52 (96.3)**	**659**
血液およびリンパ系障害	**1 (25.0)**	**1**	**8 (16.0)**	**21**	**9 (16.7)**	**22**
貧血	1 (25.0)	1	5 (10.0)	9	6 (11.1)	10
リンパ球減少症	0	0	2 (4.0)	3	2 (3.7)	3
胃腸障害	**3 (75.0)**	**11**	**42 (84.0)**	**281**	**45 (83.3)**	**292**
腹部不快感	0	0	2 (4.0)	2	2 (3.7)	2
腹部膨満	0	0	2 (4.0)	2	2 (3.7)	2
腹痛	0	0	7 (14.0)	8	7 (13.0)	8
上腹部痛	0	0	8 (16.0)	10	8 (14.8)	10
腹水	1 (25.0)	1	6 (12.0)	8	7 (13.0)	9
便秘	1 (25.0)	1	13 (26.0)	21	14 (25.9)	22
下痢	0	0	14 (28.0)	15	14 (25.9)	15
消化不良	0	0	3 (6.0)	3	3 (5.6)	3
嚥下障害	0	0	4 (8.0)	4	4 (7.4)	4
鼓腸	0	0	3 (6.0)	3	3 (5.6)	3
悪心	2 (50.0)	4	32 (64.0)	95	34 (63.0)	99
レッチング	0	0	3 (6.0)	4	3 (5.6)	4
流涎過多	0	0	3 (6.0)	3	3 (5.6)	3
脂肪便	0	0	2 (4.0)	2	2 (3.7)	2
口内炎	0	0	2 (4.0)	2	2 (3.7)	2
亜イレウス	0	0	2 (4.0)	2	2 (3.7)	2
嘔吐	2 (50.0)	5	29 (58.0)	85	31 (57.4)	90
一般・全身障害および投与部位の状態	**2 (50.0)**	**2**	**42 (84.0)**	**106**	**44 (81.5)**	**108**
無力症	0	0	12 (24.0)	15	12 (22.2)	15
胸痛	0	0	2 (4.0)	2	2 (3.7)	2
悪寒	0	0	3 (6.0)	4	3 (5.6)	4
疲労	1 (25.0)	1	22 (44.0)	39	23 (42.6)	40
熱感	0	0	3 (6.0)	3	3 (5.6)	3
全身健康状態低下	0	0	10 (20.0)	13	10 (18.5)	13
末梢性浮腫	0	0	12 (24.0)	16	12 (22.2)	16
疼痛	0	0	2 (4.0)	3	2 (3.7)	3

MedDRA v20.0 System Organ Class Preferred Term	Zolbetuximab					
	Cohort 1 (300 mg/m^2 BSA) (n = 4)		Cohorts 2+3 (600 mg/m^2 BSA) (n = 50)		Total (n = 54)	
	n (%)	No. of Events	n (%)	No. of Events	n (%)	No. of Events
発熱	1 (25.0)	1	2 (4.0)	2	3 (5.6)	3
免疫系障害	**0**	**0**	**2 (4.0)**	**3**	**2 (3.7)**	**3**
薬物過敏症	0	0	2 (4.0)	3	2 (3.7)	3
感染症および寄生虫症	**1 (25.0)**	**3**	**14 (28.0)**	**18**	**15 (27.8)**	**21**
カンジダ感染	0	0	2 (4.0)	2	2 (3.7)	2
肺炎	1 (25.0)	1	1 (2.0)	1	2 (3.7)	2
尿路感染	0	0	2 (4.0)	2	2 (3.7)	2
ウイルス性上気道感染	0	0	3 (6.0)	3	3 (5.6)	3
臨床検査	**0**	**0**	**18 (36.0)**	**25**	**18 (33.3)**	**25**
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	2 (4.0)	2	2 (3.7)	2
血圧上昇	0	0	2 (4.0)	3	2 (3.7)	3
C－反応性蛋白増加	0	0	2 (4.0)	2	2 (3.7)	2
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (4.0)	2	2 (3.7)	2
体重減少	0	0	8 (16.0)	8	8 (14.8)	8
代謝および栄養障害	**0**	**0**	**23 (46.0)**	**39**	**23 (42.6)**	**39**
悪液質	0	0	2 (4.0)	2	2 (3.7)	2
食欲減退	0	0	16 (32.0)	23	16 (29.6)	23
脱水	0	0	4 (8.0)	5	4 (7.4)	5
高アルブミン血症	0	0	3 (6.0)	4	3 (5.6)	4
低カリウム血症	0	0	2 (4.0)	2	2 (3.7)	2
筋骨格系および結合組織障害	**1 (25.0)**	**2**	**11 (22.0)**	**17**	**12 (22.2)**	**19**
関節痛	1 (25.0)	1	1 (2.0)	1	2 (3.7)	2
背部痛	0	0	5 (10.0)	5	5 (9.3)	5
筋骨格系胸痛	0	0	2 (4.0)	2	2 (3.7)	2
四肢痛	0	0	2 (4.0)	2	2 (3.7)	2
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**3 (75.0)**	**4**	**9 (18.0)**	**11**	**12 (22.2)**	**15**
癌疼痛	1 (25.0)	1	1 (2.0)	1	2 (3.7)	2
悪性新生物進行	0	0	6 (12.0)	6	6 (11.1)	6
腫瘍疼痛	3 (75.0)	3	3 (6.0)	3	6 (11.1)	6
神経系障害	**0**	**0**	**8 (16.0)**	**10**	**8 (14.8)**	**10**
浮動性めまい	0	0	3 (6.0)	3	3 (5.6)	3
精神障害	**1 (25.0)**	**2**	**12 (24.0)**	**23**	**13 (24.1)**	**25**
激越	1 (25.0)	1	1 (2.0)	1	2 (3.7)	2
不安	1 (25.0)	1	1 (2.0)	1	2 (3.7)	2
不眠症	0	0	2 (4.0)	2	2 (3.7)	2
落ち着きのなさ	0	0	2 (4.0)	6	2 (3.7)	6
睡眠障害	0	0	7 (14.0)	8	7 (13.0)	8
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**0**	**22 (44.0)**	**37**	**22 (40.7)**	**37**
咳嗽	0	0	3 (6.0)	4	3 (5.6)	4

MedDRA v20.0 System Organ Class Preferred Term	Zolbetuximab					
	Cohort 1 (300 mg/m^2 BSA) (n = 4)		Cohorts 2+3 (600 mg/m^2 BSA) (n = 50)		Total (n = 54)	
	n (%)	No. of Events	n (%)	No. of Events	n (%)	No. of Events
呼吸困難	0	0	8 (16.0)	10	8 (14.8)	10
しゃっくり	0	0	2 (4.0)	3	2 (3.7)	3
気管支分泌増加	0	0	2 (4.0)	2	2 (3.7)	2
鼻閉	0	0	2 (4.0)	2	2 (3.7)	2
胸水	0	0	6 (12.0)	6	6 (11.1)	6
鼻漏	0	0	2 (4.0)	2	2 (3.7)	2
皮膚および皮下組織障害	**1 (25.0)**	**1**	**11 (22.0)**	**16**	**12 (22.2)**	**17**
脱毛症	0	0	2 (4.0)	2	2 (3.7)	2
紅斑	0	0	2 (4.0)	3	2 (3.7)	3
寝汗	1 (25.0)	1	2 (4.0)	2	3 (5.6)	3
血管障害	**0**	**0**	**6 (12.0)**	**9**	**6 (11.1)**	**9**
潮紅	0	0	2 (4.0)	2	2 (3.7)	2
高血圧	0	0	2 (4.0)	2	2 (3.7)	2

A TEAE is defined as an AE with a start date and time on or after the date and time of the first infusion and until 28 days after the last infusion.

AE: adverse event; BSA: body surface area; TEAE: treatment-emergent adverse event.

Source: GM-IMAB-001-02 (5.3.5.2-2) End-of-text Table 12.6.1.1

表 2.7.6.9- 7　　いずれかの群で 2 例以上にみられたゾルベツキシマブの副作用（APT）

MedDRA v20.0 System Organ Class Preferred Term	Zolbetuximab					
	Cohort 1 (300 mg/m^2 BSA) (n = 4)		Cohorts 2+3 (600 mg/m^2 BSA) (n = 50)		Total (n = 54)	
	n (%)	No. of Events	n (%)	No. of Events	n (%)	No. of Events
全ての副作用	**3 (75.0)**	**10**	**41 (82.0)**	**306**	**44 (81.5)**	**316**
胃腸障害	**2 (50.0)**	**9**	**35 (70.0)**	**205**	**37 (68.5)**	**214**
上腹部痛	0	0	5 (10.0)	7	5 (9.3)	7
便秘	0	0	2 (4.0)	10	2 (3.7)	10
下痢	0	0	6 (12.0)	6	6 (11.1)	6
悪心	2 (50.0)	4	31 (62.0)	89	33 (61.1)	93
レッチング	0	0	3 (6.0)	4	3 (5.6)	4
流涎過多	0	0	2 (4.0)	2	2 (3.7)	2
嘔吐	2 (50.0)	5	25 (50.0)	76	27 (50.0)	81
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (25.0)**	**1**	**21 (42.0)**	**44**	**22 (40.7)**	**45**
無力症	0	0	2 (4.0)	2	2 (3.7)	2
胸痛	0	0	2 (4.0)	2	2 (3.7)	2
悪寒	0	0	2 (4.0)	3	2 (3.7)	3
疲労	1 (25.0)	1	11 (22.0)	20	12 (22.2)	21
熱感	0	0	3 (6.0)	3	3 (5.6)	3
全身健康状態低下	0	0	2 (4.0)	3	2 (3.7)	3
末梢性浮腫	0	0	5 (10.0)	8	5 (9.3)	8

MedDRA v20.0 System Organ Class Preferred Term	Zolbetuximab					
	Cohort 1 (300 mg/m^2 BSA) (n = 4)		Cohorts 2+3 (600 mg/m^2 BSA) (n = 50)		Total (n = 54)	
	n (%)	No. of Events	n (%)	No. of Events	n (%)	No. of Events
免疫系障害	**0**	**0**	**2 (4.0)**	**3**	**2 (3.7)**	**3**
薬物過敏症	0	0	2 (4.0)	3	2 (3.7)	3
臨床検査	**0**	**0**	**6 (12.0)**	**6**	**6 (11.1)**	**6**
体重減少	0	0	2 (4.0)	2	2 (3.7)	2
代謝および栄養障害	**0**	**0**	**11 (22.0)**	**14**	**11 (20.4)**	**14**
食欲減退	0	0	10 (20.0)	13	10 (18.5)	13
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**0**	**8 (16.0)**	**12**	**8 (14.8)**	**12**
しゃっくり	0	0	2 (4.0)	3	2 (3.7)	3
鼻閉	0	0	2 (4.0)	2	2 (3.7)	2
鼻漏	0	0	2 (4.0)	2	2 (3.7)	2
皮膚および皮下組織障害	**0**	**0**	**5 (10.0)**	**7**	**5 (9.3)**	**7**
紅斑	0	0	2 (4.0)	3	2 (3.7)	3
血管障害	**0**	**0**	**3 (6.0)**	**6**	**3 (5.6)**	**6**
潮紅	0	0	2 (4.0)	2	2 (3.7)	2
高血圧	0	0	2 (4.0)	2	2 (3.7)	2

A TEAE is defined as an AE with a start date and time on or after the date and time of the first infusion and until 28 days after the last infusion. A TEAE with relationship to study medication = 'yes' or with missing relationship is considered an AR, also known as drug-related TEAE.

AE: adverse event; AR: adverse reaction; BSA: body surface area; TEAE: treatment-emergent adverse event.

Source: GM-IMAB-001-02 (5.3.5.2-2) End-of-text Table 12.6.1.3

3. 死亡及び重篤な有害事象

死亡に至った有害事象が 10 例（18.5%）に報告され，全ての事象が 600 mg/m^2 の高用量（コホート 2 + 3）でみられた（表 2.7.6.9- 5）。死亡に至った有害事象で副作用と判断された事象はなかった。

重篤な有害事象が 25 例（46.3%）に報告され，このうち 5 例（9.3%）に重篤な副作用がみられた（表 2.7.6.9- 5）。よくみられた重篤な有害事象は，全身健康状態低下及び悪性新生物進行（各 5 例，9.3%），嘔吐（4 例，7.4%）並びに下痢，悪心及び胸水（各 3 例，5.6%）であった（表 2.7.6.9- 8）。重篤な副作用は，嘔吐（4 例，7.4%），悪心（2 例，3.7%）及び吐血（1 例，1.9%）であり，器官別大分類でみると胃腸障害であった。

死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の詳細を［GM-IMAB-001-02 総括報告書 Attachment 1: Narratives］に示す。

表 2.7.6.9- 8　　重篤な有害事象（APT）

MedDRA v20.0 System Organ Class Preferred Term	Zolbetuximab					
	Cohort 1 (300 mg/m^2 BSA) (n = 4)		Cohorts 2+3 (600 mg/m^2 BSA) (n = 50)		Total (n = 54)	
	n (%)	No. of Events	n (%)	No. of Events	n (%)	No. of Events
全ての重篤な有害事象	**1 (25.0)**	**3**	**24 (48.0)**	**38**	**25 (46.3)**	**41**
血液およびリンパ系障害	**0**	**0**	**1 (2.0)**	**2**	**1 (1.9)**	**2**
貧血	0	0	1 (2.0)	2	1 (1.9)	2
心臓障害	**0**	**0**	**1 (2.0)**	**1**	**1 (1.9)**	**1**
心房細動	0	0	1 (2.0)	1	1 (1.9)	1
胃腸障害	**1 (25.0)**	**1**	**9 (18.0)**	**15**	**10 (18.5)**	**16**
腹水	0	0	1 (2.0)	1	1 (1.9)	1
下痢	0	0	3 (6.0)	3	3 (5.6)	3
吐血	0	0	1 (2.0)	1	1 (1.9)	1
悪心	0	0	3 (6.0)	4	3 (5.6)	4
亜イレウス	0	0	1 (2.0)	1	1 (1.9)	1
嘔吐	1 (25.0)	1	3 (6.0)	5	4 (7.4)	6
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (25.0)**	**1**	**5 (10.0)**	**5**	**6 (11.1)**	**6**
全身健康状態低下	0	0	5 (10.0)	5	5 (9.3)	5
発熱	1 (25.0)	1	0	0	1 (1.9)	1
感染症および寄生虫症	**1 (25.0)**	**1**	**2 (4.0)**	**2**	**3 (5.6)**	**3**
肺炎	1 (25.0)	1	1 (2.0)	1	2 (3.7)	2
敗血症	0	0	1 (2.0)	1	1 (1.9)	1
代謝および栄養障害	**0**	**0**	**1 (2.0)**	**1**	**1 (1.9)**	**1**
高血糖	0	0	1 (2.0)	1	1 (1.9)	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**0**	**0**	**5 (10.0)**	**5**	**5 (9.3)**	**5**
悪性新生物進行	0	0	5 (10.0)	5	5 (9.3)	5
腎および尿路障害	**0**	**0**	**2 (4.0)**	**2**	**2 (3.7)**	**2**
腎不全	0	0	1 (2.0)	1	1 (1.9)	1
尿路閉塞	0	0	1 (2.0)	1	1 (1.9)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**0**	**5 (10.0)**	**5**	**5 (9.3)**	**5**
呼吸困難	0	0	1 (2.0)	1	1 (1.9)	1
胸水	0	0	3 (6.0)	3	3 (5.6)	3
呼吸不全	0	0	1 (2.0)	1	1 (1.9)	1

A TEAE is defined as an AE with a start date and time on or after the date and time of the first infusion and until 28 days after the last infusion.

AE: adverse event; BSA: body surface area; TEAE: treatment-emergent adverse event.

Source: GM-IMAB-001-02 (5.3.5.2-2) End-of-text Table 12.6.1.2

4. 投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は，11 例（20.4%）にみられた（表 2.7.6.9- 5）。300 mg/m^2 用量（コホート 1）で 1 例（25.0%）及び 600 mg/m^2 用量（コホート 2 + 3）で残りの 10 例（20.0%）で，このうち 3 例（6.0%）が治験薬の投与中止に至った有害事象により死亡した。死亡に至った事象は，全身健康状態低下（2 例，4.0%）及び悪性新生物進行（1 例，2.0%）であった。これらのほか，2 例（4.0%）（いずれもコホート 3）は有害事象のために治験薬の投与中止後

に PD により死亡した。別の 1 例（25.0%）（コホート 1）は，治験薬の投与中止後に死亡したが，有害事象によるものとは判断されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の詳細を［GM-IMAB-001-02 総括報告書 Attachment 1: Narratives］に示す。

5. 臨床検査値

ヘモグロビン，アルカリホスファターゼ，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，γ－グルタミルトランスフェラーゼ及び尿蛋白の各 1 例（1.9%）の報告を除き，臨床検査値において異常及び／又は臨床的に重要なベースラインからの変化はみられなかった。

肝酵素又は総ビリルビンについて，アルカリホスファターゼ ＞1.5 × ULN に該当する患者が全体で 8 例（14.8%）にみられたことを除き，臨床的に重要な値の報告はなかった（表 2.7.6.9- 9）。

表 2.7.6.9- 9　肝酵素及び総ビリルビンにおける臨床的に重要な値（Hy's Law）（APT）

Parameter		**Dose level**				**Total**	
		Cohort 1 (300 mg/m² BSA)		**Cohorts 2+3 (600 mg/m² BSA)**			
		N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
ALT	Criteria						
	No potentially clinically significant values	4	100.0	50	100.0	54	100.0
	Total	4	100.0	50	100.0	54	100.0
AST	Criteria						
	No potentially clinically significant values	4	100.0	50	100.0	54	100.0
	Total	4	100.0	50	100.0	54	100.0
ALT and/or AST	Criteria						
	No potentially clinically significant values	4	100.0	50	100.0	54	100.0
	Total	4	100.0	50	100.0	54	100.0
Total bilirubin	Criteria						
	No potentially clinically significant values	4	100.0	50	100.0	54	100.0
	Total	4	100.0	50	100.0	54	100.0
Alkaline phosphatase	Criteria						
	No potentially clinically significant values	3	75.0	43	86.0	46	85.2
	>1.5 x ULN	1	25.0	7	14.0	8	14.8
	Total	4	100.0	50	100.0	54	100.0
ALT and/or AST AND Total bilirubin^	Criteria						
	No potentially clinically significant values	4	100.0	50	100.0	54	100.0
	Total	4	100.0	50	100.0	54	100.0

^ Combination of values measured within same sample

Source: GM-IMAB-001-02 (5.3.5.2-2) End-of-text Table 12.6.2.15

6. バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

バイタルサイン，心電図及び身体所見について，体重減少を除き，試験期間中に異常は報告されなかった。

2.7.6.9.7 結論

本試験において，ゾルベツキシマブ単剤療法は CLDN18.2 陽性で 2 次治療以降の進行性の胃腺癌又は GEJ 腺癌において抗腫瘍効果を示した。なお，本試験のゾルベツキシマブ治療後に PR となった 4 例全ての患者で CLDN18.2 の発現割合が 70%以上であり，さらなる試験でベネフィットとメリットを得られる可能性のある部分集団であることを示唆している。