

## 【速報】

CLDN18.2 陽性、HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発胃癌／胃食道接合部癌に対する一次治療としての Zolbetuximab（ゾルベツキシマブ）のランダム化第 III 相試験（SPOTLIGHT、GLOW）に関する日本胃癌学会ガイドライン委員会のコメント

試験名：SPOTLIGHT 試験

文献：Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2 -negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial

著者：Kohei Shitara, Florian Lordick, Yung-Jue Bang, Peter Enzinger, David Ilson, Manish A Shah, Eric Van Cutsem, Rui-Hua Xu, Giuseppe Aprile, Jianming Xu, Joseph Chao, Roberto Pazo-Cid, Yoon-Koo Kang, Jianning Yang, Diarmuid Moran, Pranob Bhattacharya, Ahsan Arozullah, Jung Wook Park, Mok Oh, Jaffer A Ajani

掲載雑誌：Lancet. 2023;401;1655-1668

研究資金：Astellas Pharma, Inc.

### SPOTLIGHT 試験のデザイン

SPOTLIGHT 試験は、日本を含む全世界で実施された二重盲検無作為化第 III 相試験である。この試験では、Claudin(CLDN)18.2 陽性\*かつ HER2 陰性の前治療のない治癒切除不能な進行・再発胃癌／胃食道接合部癌（以下胃癌）患者を対象に、ゾルベツキシマブ+mFOLFOX6 群（ゾルベツキシマブ群）とプラセボ+mFOLFOX6 群（プラセボ群）に 1:1 の割合で無作為に割り付けられた。主要評価項目は独立判定による無増悪生存期間であり、副次評価項目は、全生存期間、患者報告アウトカムの悪化が確認されるまでの時間、客観的奏効率、奏効期間、安全性と忍容性、生活の質に関するパラメーター、ゾルベツキシマブの薬物動態と免疫原性プロファイルであった。

\* 免疫染色にて腫瘍組織中、中程度または強陽性細胞が 75%以上

### 本論文における結果の要約

本試験に登録された565例のうち、283例がゾルベツキシマブ+mFOLFOX6による治療を受け、282例がプラセボ+mFOLFOX6による治療を受けた。

主要評価項目である無増悪生存期間は、ゾルベツキシマブ群で10.61ヵ月、プラセボ群で8.67ヵ月であり、ゾルベツキシマブ群が統計学的に有意に長かった（ハザード比 0.75、95%信頼区間：0.60–0.94、 $p=0.0066$ 、片側層別log-rank検定）。また、全生存期間もゾルベツキ

シマブ群が、プラセボ群よりも統計学的に有意に長かった（中央値18.23ヵ月 対 15.54 ヵ月、ハザード比0.75、95%信頼区間：0.60-0.94、 $p=0.0053$ ） [事前に設定された中間解析の有意水準は0.0135]。副次評価項目である全症例を分母にした客観的奏効率はゾルベツキシマブ群48%、プラセボ群48%であった。Ad-hoc解析で行われた測定可能病変を分母にした客観的奏効率はゾルベツキシマブ群61%、プラセボ群62%であった。ゾルベツキシマブ群における日本人集団サブ解析の無増悪生存期間中央値は18.07ヵ月（ハザード比0.48）、全生存期間中央値は23.10ヵ月（ハザード比0.71）であった。

全グレードにおいてゾルベツキシマブ群において最も発現頻度の高かった有害事象は、悪心（ゾルベツキシマブ群 対 プラセボ群：82% 対 61%）、嘔吐（67% 対 36%）、食欲減退（47% 対 33%）であり、これら3つの有害事象においてプラセボ群と比べ10%以上の発現頻度の差が見られた。Grade 3 以上の有害事象の頻度はゾルベツキシマブ群で87%、プラセボ群で78%であり、頻度の高いものは好中球減少（ゾルベツキシマブ群 対 プラセボ群：28% 対 23%）、好中球数減少（25% 対 25%）、悪心（16% 対 6%）、嘔吐（16% 対 6%）であった。治療関連死亡はゾルベツキシマブ群で5例（2%）、プラセボ群で4例（1%）に認められた。

## 本論文における結語

CLDN18.2陽性かつHER2陰性の治癒切除不能な進行・再発胃癌患者において、ゾルベツキシマブ+mFOLFOX6はプラセボ+mFOLFOX6に比べて無増悪生存期間と全生存期間を有意に延長させた。ゾルベツキシマブ+mFOLFOX6療法は、CLDN18.2陽性の患者における新たな初回治療としての選択肢となる可能性がある。

**試験名：**GLOW 試験

**文献：**Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial

**著者：**Manish A. Shah, Kohei Shitara, Jaffer A. Ajani, Yung-Jue Bang, Peter Enzinger, David Ilson, Florian Lordick, Eric Van Cutsem, Javier Gallego Plazas, Jing Huang, Lin Shen, Sang Cheul Oh, Patrapim Sunpaweravong, Hwoei Fen Soo Hoo, Haci Mehmet Turk, Mok Oh, Jung Wook Park, Diarmuid Moran, Pranob Bhattacharya, Ahsan Arozullah & Rui-Hua Xu

**掲載雑誌：**Nature Medicine 2023;29:2133-2141.

**研修資金：**Astellas Pharma, Inc.

## GLOW試験のデザイン

GLOW 試験は、日本を含む全世界で実施された二重盲検無作為化第 III 相試験である。この試験では、CLDN18.2 陽性\*かつ HER2 陰性の前治療のない治癒切除不能な進行・再発胃癌/胃食道接合部癌（以下胃癌）患者を対象に、ゾルベツキシマブ+CAPOX（カペシタ

ビン+オキサリプラチン)群(ゾルベツキシマブ群)とプラセボ+CAPOX群(プラセボ群)に1:1の割合で無作為に割り付けられた。主要評価項目は独立判定による無増悪生存期間であり、副次評価項目は全生存期間、患者報告アウトカムの悪化が確認されるまでの時間、客観的奏効率、奏効期間、安全性と忍容性、生活の質に関するパラメーター、ゾルベツキシマブの薬物動態と免疫原性プロファイルであった。

\* 免疫染色にて腫瘍組織中、中程度または強陽性細胞が75%以上

## 本論文における結果の要約

本試験に登録された507例のうち、254例がゾルベツキシマブ+CAPOXによる治療を受け、253例がプラセボ+CAPOXによる治療を受けた。

主要評価項目である無増悪生存期間は、ゾルベツキシマブ群 8.21ヵ月、プラセボ群 6.80ヵ月でゾルベツキシマブ群が統計学的に有意に長かった(ハザード比 0.687、95%信頼区間:0.544-0.866、 $p=0.0007$ 、片側層別log-rank検定)。また、全生存期間もゾルベツキシマブ群のほうがプラセボ群よりも統計学的に有意に長かった(中央値14.39ヵ月 対 12.16ヵ月、ハザード比0.771、95%信頼区間:0.615-0.965、 $p=0.0118$ ) [事前に設定された中間解析の有意水準は0.0135]。副次評価項目である全症例を分母にした客観的奏効率はゾルベツキシマブ群42.5%、プラセボ群 40.3%、Ad-hoc解析で行われた測定可能病変を分母にした客観的奏効率はゾルベツキシマブ群53.8%、プラセボ群48.8%であった。ゾルベツキシマブ群における日本人集団サブ解析の無増悪生存期間中央値は20.80ヵ月(ハザード比0.253)、全生存期間中央値は24.18ヵ月(ハザード比0.425)であった。

全グレードにおいてゾルベツキシマブ群において最も発現頻度の高かった有害事象は、悪心(ゾルベツキシマブ群 対 プラセボ群:68.5% 対 50.2%)、嘔吐(66.1% 対 30.9%)この2つの有害事象のみプラセボ群と比べて10%以上の発現頻度の差が見られた。Grade 3以上の有害事象の頻度はゾルベツキシマブ群で72.8%、プラセボ群で69.9%であり、Grade 3以上の頻度の高いものは嘔吐(ゾルベツキシマブ群 対 プラセボ群:12.2% 対 3.6%)、貧血(10.6% 対 11.2%)、好中球数減少(10.2% 対 9.6%)、悪心(8.7% 対2.4%)であった。治療関連死亡はゾルベツキシマブ群で6例(2.4%)、プラセボ群7例(2.8%)に認められた。

## 本論文における結語

CLDN18.2陽性かつHER2陰性の治癒切除不能な胃癌患者において、ゾルベツキシマブ+CAPOXはプラセボ+CAPOXと比較して統計的に有意にPFSとOSを延長させた。ゾルベツキシマブ+CAPOXは、CLDN18.2陽性の患者における新たな初回治療としての選択肢となる可能性がある。

### <ガイドライン委員からのコメント>

以下の観点から、ガイドライン委員会は、CLDN18.2陽性かつHER2陰性の治癒切除不能な進行・再発胃癌/胃食道接合部癌に対する一次治療として、ゾルベツキシマブ+化学療法\*を推奨する。

\* mFOLFOX6もしくはCAPOX

- ① SPOTLIGHT試験とGLOW試験の両試験において、化学療法単独（mFOLFOX6もしくは、CAPOX）と比較してゾルベツキシマブ併用による有意な無増悪生存期間および全生存期間の延長が示されたこと。
- ② SPOTLIGHT試験とGLOW試験の両試験に日本人が含まれており、日本人患者に対するゾルベツキシマブ併用の安全性が確認されていること。

ゾルベツキシマブは、胃粘膜細胞で発現するタイトジャンクションタンパク質であるCLDN18.2を標的として結合するキメラ IgG1 モノクローナル抗体である。がん化した上皮細胞表面のCLDN18.2に結合し、抗体依存性細胞傷害（ADCC）と補体依存性細胞傷害（CDC）を活性化することにより、がん細胞死を誘導する。SPOTLIGHT試験およびGLOW試験において、CLDN 18.2は約38%に発現が確認されている。

SPOTLIGHT試験およびGLOW試験でゾルベツキシマブ+化学療法による無増悪生存期間および全生存期間の延長が一貫して認められたことは、CLDN18.2陽性かつHER2陰性の治癒切除不能な進行又は再発胃癌に対する一次治療としてのゾルベツキシマブ+化学療法の有効性が再現性をもって示されていると考えられる。日本人集団においても、ゾルベツキシマブ群ではプラセボ群に比べ無増悪生存期間および全生存期間の良好な成績が示された。一方、SPOTLIGHT試験およびGLOW試験ともに、ゾルベツキシマブ群は化学療法群と同程度の奏効率であった。

ゾルベツキシマブは、FOLFOXとCAPOX以外のレジメンとの併用や二次治療以降での使用において、十分な有効性および安全性が確認されていない。

悪心・嘔吐は初回投与中に高頻度に発現し、2回目以降の頻度は低下するが、治療継続のために初回からの対策が重要となる有害事象である。試験では制吐剤の前投与や、投与の中断や減速を行うことでマネジメントが行われていた。ゾルベツキシマブに伴う悪心・嘔吐の対応については、日本癌治療学会の作成した[制吐薬適正使用ガイドライン速報（外部サイトリンク）](#)を参照されたい。

CLDN18.2陽性かつHER2陰性の治癒切除不能な胃癌の一次治療において、殺細胞性抗がん薬にゾルベツキシマブ併用による上乗せ効果が明らかとなった。CLDN18.2陽性例において、免疫チェックポイント阻害薬の有効性と相関するPD-L1（CPS）発現高値である症例が一定数存在することが報告されているが、両者の使い分けの指標はまだ確立していない。現

時点では、バイオマーカー検査（HER2、CLDN18、CPS、MSI/MMR）の結果や患者背景などを考慮して一次治療を決定することが望ましい。バイオマーカー検査の臨床的意義、方法、実施タイミングについては、日本胃癌学会が作成した[切除不能進行・再発胃癌バイオマーカー検査の手引き（サイトリンク）](#)を参照されたい。

本速報は、胃癌診療に影響を与える新たな臨床試験結果の論文の解説を基本としているため、該当する新たな診断・治療法の推奨度はガイドライン（冊子体）改訂までの暫定的なものとして記載した。なお掲載の論文は2023年に発表されていたが、ゾルベツキシマブの国内での薬事承認および薬価収載を待って、このたび速報として掲載するものである。

## 文献

1. Kohei Shitara, Florian Lordick, Yung-Jue Bang, Peter Enzinger, David Ilson, Manish A Shah, Eric Van Cutsem, Rui-Hua Xu, Giuseppe Aprile, Jianming Xu, Joseph Chao, Roberto Pazo-Cid, Yoon-Koo Kang, Jianning Yang, Diarmuid Moran, Pranob Bhattacharya, Ahsan Arozullah, Jung Wook Park, Mok Oh, Jaffer A Ajani.  
Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial  
Lancet 2023;401:1655-1668
2. Manish A. Shah, Kohei Shitara, Jaffer A. Ajani, Yung-Jue Bang, Peter Enzinger, David Ilson Florian Lordick, Eric Van Cutsem, Javier Gallego Plazas, Jing Huang, Lin Shen, Sang Cheul Oh, Patrapim Sunpaweravong, Hwoei Fen Soo Hoo, Haci Mehmet Turk, Mok Oh, Jung Wook Park, Diarmuid Moran, Pranob Bhattacharya, Ahsan Arozullah, Rui-Hua Xu.  
Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial  
Nature Medicine 2023;29:2133-2141