

2024年5月吉日

日本癌治療学会会員各位

一般社団法人日本癌治療学会
がん診療ガイドライン委員会
制吐薬適正使用ガイドライン改訂ワーキンググループ
委員長 青儀 健二郎

HER2 陰性 CLDN18.2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃がんに対する ゾルベツキシマブ併用一次化学療法における制吐療法 (制吐薬適正使用ガイドライン速報)

1. はじめに

本年3月26日に「CLDN18.2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌」を適応症として製造販売承認を取得した抗 Claudin 18.2 抗体薬であるゾルベツキシマブ(商品名:ピロイ, アステラス製薬株式会社)が5月22日に薬価収載された。これにより CLDN18.2 陽性(免疫染色にて75%以上のがん細胞において発現が2+以上)の治癒切除不能な進行・再発の胃がんの治療成績の向上が期待される。なお、ゾルベツキシマブの臨床的な有用性や意義については、[日本胃癌学会の速報\(外部サイトリンク\)](#)を参照されたい。

しかし、ゾルベツキシマブは催吐性が高いため、その使用に際して適切な制吐療法を行う必要がある。通常、診療ガイドラインは公表された論文のシステマティックレビューなどの評価を経て作成されるが、ゾルベツキシマブの導入に際して日常診療において適切な制吐療法を遅滞なく行うことができるように、本速報では公表された論文だけでなく学会発表や厚生労働省の審査資料、製薬企業が提供する適正使用ガイド、治験に参加した医師の見解などからも情報を収集し、ゾルベツキシマブを併用する一次化学療法における制吐療法について概説する。

2. 臨床試験結果の概要

SPOTLIGHT 試験¹⁾、GLOW 試験²⁾の2つの第Ⅲ相比較試験において、HER2 陰性 CLDN18.2 陽性の治癒切除不能な進行/再発の胃または食道胃接合部腺癌を対象として、一次化学療法としてそれぞれ5-FU/ロイコボリン+オキサリプラチン(mFOLFOX)、カペシタピン+オキサリプラチン(CAPOX)と併用してゾルベツキシマブとプラセボが比較され、いずれの試験においてもゾルベツキシマブによる有意な全生存期間の延長効果が示された。

3. ゾルベツキシマブ併用化学療法の催吐リスク

Claudin 18.2 は胃の粘膜上皮間の tight junction に発現しており、抗 Claudin 18.2 抗体薬

であるゾルベツキシマブは単剤での臨床試験の段階から催吐性が認められた。正常胃粘膜に発現している Claudin 18.2 にもゾルベツキシマブが何らかの作用を及ぼして悪心・嘔吐が誘発される可能性が考えられている。

表1のとおり、SPOTLIGHT 試験におけるゾルベツキシマブ群/プラセボ群の全 Grade (Grade 3 以上)の悪心の発現頻度は 82.4% (16.1%)/60.8% (6.5%), 嘔吐の発現頻度は 67.4% (16.1%)/35.6% (5.8%)であり、GLOW 試験ではそれぞれ 68.5% (8.7%)/50.2% (2.4%), 66.1% (12.2%)/30.9% (3.6%)であった。なお、治験において、ゾルベツキシマブ/プラセボの減量は許容されていなかった。

表1 各臨床試験におけるゾルベツキシマブの悪心・嘔吐(有害事象)の発現状況(文献3より抜粋)

有害事象 (MedDRA ver. 25.0/ 基本語)	SPOTLIGHT試験				GLOW試験			
	ビロイ®+ mFOLFOX6群 (n=279)		プラセボ+ mFOLFOX6群 (n=278)		ビロイ®+ CAPOX群 (n=254)		プラセボ+ CAPOX群 (n=249)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
悪心・嘔吐*	249(89.2)	61(21.9)	188(67.6)	24(8.6)	208(81.9)	42(16.5)	149(59.8)	10(4.0)
悪心	230(82.4)	45(16.1)	169(60.8)	18(6.5)	174(68.5)	22(8.7)	125(50.2)	6(2.4)
嘔吐	188(67.4)	45(16.1)	99(35.6)	16(5.8)	168(66.1)	31(12.2)	77(30.9)	9(3.6)
レッチング	6(2.2)	1(0.4)	3(1.1)	0	1(0.4)	0	0	0

例数(%)

*: MedDRA ver. 25.0の基本語「悪心」、「嘔吐」、「噴出性嘔吐」、「レッチング」¹、「周期性嘔吐症候群」に該当する事象を集計

†: 空嘔吐

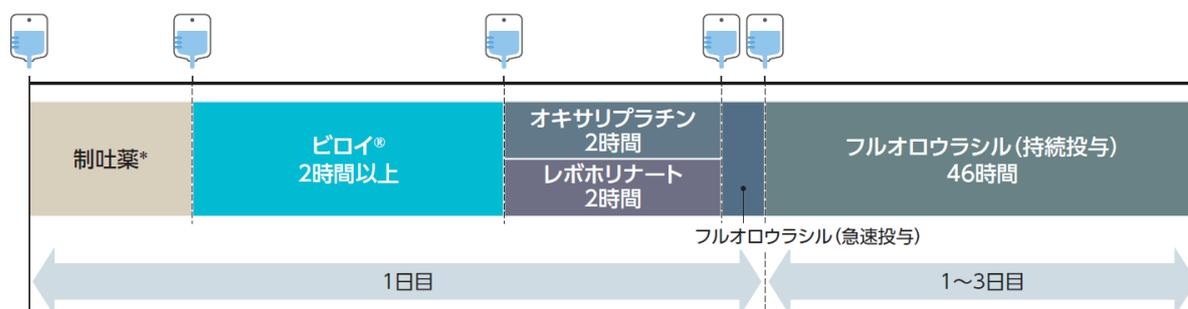
SPOTLIGHT 試験および GLOW 試験では、5-HT₃ 受容体拮抗薬と NK₁ 受容体拮抗薬が推奨されていたにもかかわらず上記の悪心・嘔吐の発現頻度であったことをふまえると、フッ化プリミジン系抗がん薬+オキサリプラチンにゾルベツキシマブを併用する化学療法レジメンは高度催吐性リスク(high emetic risk)に分類するのが妥当であると考えられる。

なお、胃切除歴のある症例数は限られているものの、両試験に共通して胃切除歴のない症例の悪心・嘔吐の発現頻度は胃切除歴のある症例よりも高い傾向がみられた。しかし、胃全摘術を受けていても悪心・嘔吐が認められることにも注意が必要である。

4. ゾルベツキシマブ併用化学療法における悪心・嘔吐の発現時期

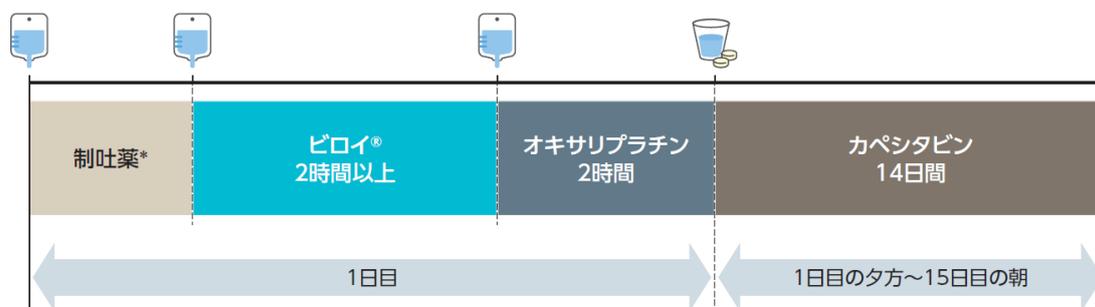
図 1-1、図 1-2 のゾルベツキシマブを含む化学療法の流れの例のように、ゾルベツキシマブは制吐薬直後に点滴される。SPOTLIGHT 試験、GLOW 試験でのゾルベツキシマブ投与開始から悪心・嘔吐の発現までの中央値(幅)はそれぞれ 50(0-371)分・38 (0-371) 分、55(0-100)分・59 (0-264) 分であり、悪心・嘔吐はゾルベツキシマブの投与中に発現することが多い⁴⁾。これはゾルベツキシマブによる悪心・嘔吐への一次予防・早期対応の必要性を示唆するものである。また、ゾルベツキシマブは初回の投与量が最も多く、投与時に発現する悪

心・嘔吐は2回目以降には頻度が低下するため、特に初回投与時の対応が重要である。なお、投与後2日目以降の遅発期の悪心・嘔吐の発現状況に関する文献などの報告はないが、治験に参加した医師によると、併用のフッ化ピリミジン系抗がん薬+オキサリプラチンの影響もあるが、遅発期の悪心・嘔吐も経験されていた。



*：臨床試験では、制吐薬の静脈内投与は本剤投与の前、経口投与は本剤投与の30分以上前に実施することとされていました。

図 1-1 ゾルベツキシマブを含む化学療法の流れの例：ゾルベツキシマブ+mFOLFOX6の投与(文献3より抜粋)



*：臨床試験では、制吐薬の静脈内投与は本剤投与の前、経口投与は本剤投与の30分以上前に実施することとされていました。

*ご使用にあたっては、各製品の最新の電子化された添付文書をご確認ください。

図 1-2 ゾルベツキシマブを含む化学療法の流れの例：ゾルベツキシマブ+CAPOXの投与(文献3より抜粋)

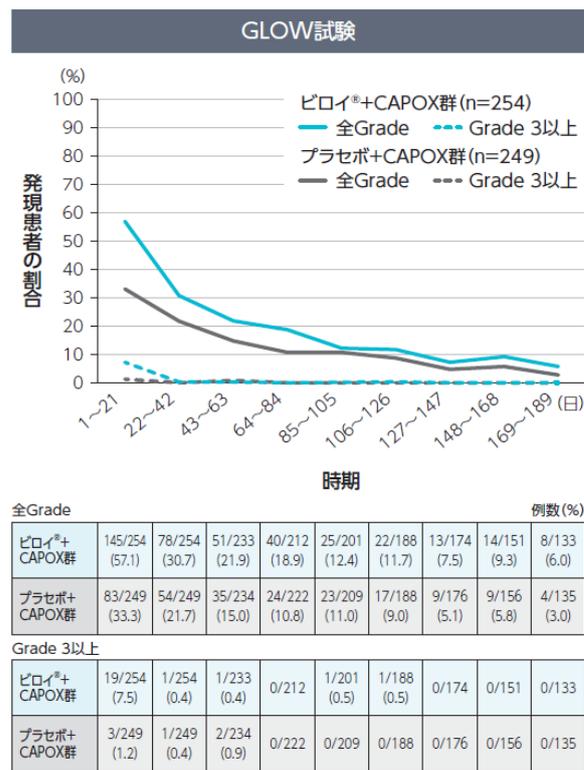
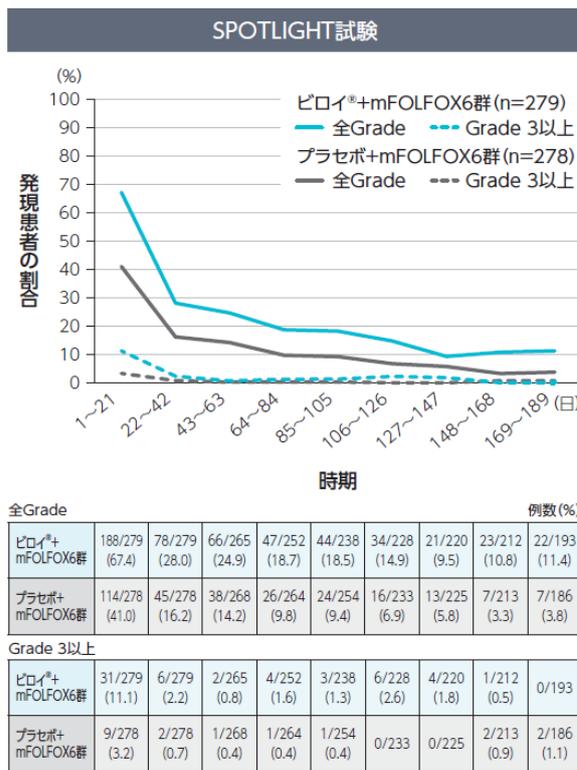


図2 各期間ごとのゾルベツキシマブの悪心発現割合(文献3より抜粋)

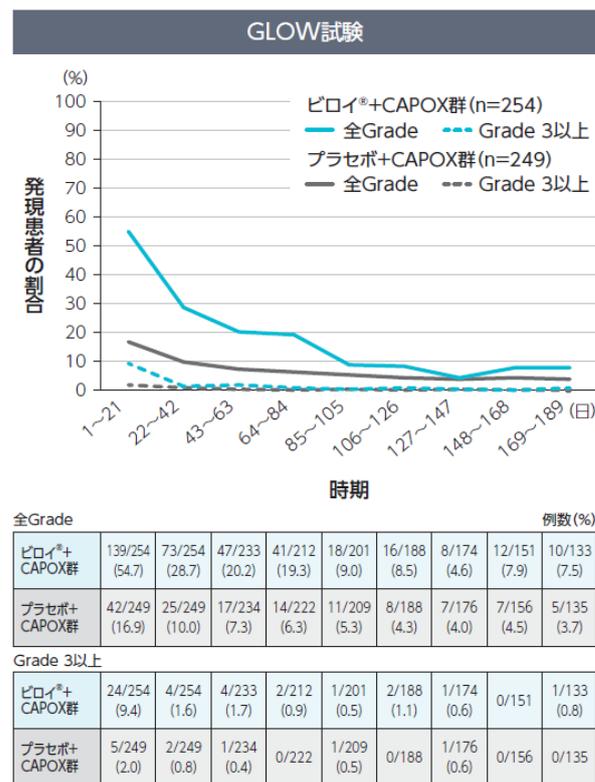
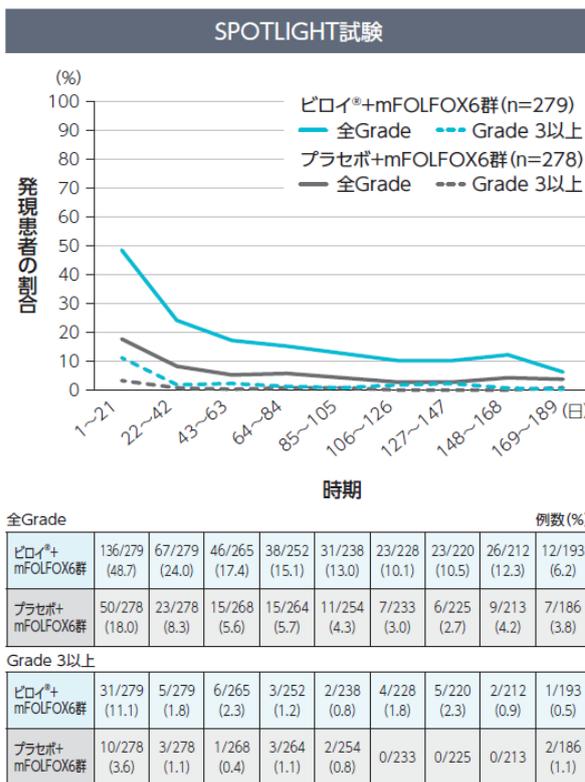


図3 各期間ごとのゾルベツキシマブの嘔吐発現割合(文献3より抜粋)

5. 制吐療薬使用有無別の悪心・嘔吐発現状況

SPOTLIGHT 試験・GLOW 試験では、併用される細胞障害性抗がん薬レジメン (mFOLFOX, CAPOX) が中等度催吐性リスク (moderate emetic risk) に分類されるため、制吐療法として 5-HT₃ 受容体拮抗薬と NK₁ 受容体拮抗薬が推奨されていた。一方、臨床試験開始当初は、ゾルベツキシマブの作用機序を考慮して、「ステロイドは使用しない、または最低限の使用とする」とされていたが禁止されていたわけではないため、実際にはステロイドがおおよそ半数程度で使用されていた。結果として、下表にあるように両試験ともにステロイドが使用された症例では全グレードの悪心・嘔吐の発現頻度が低い傾向であった。なお、探索的な結果であるが、ステロイドの使用による治療効果の減弱は確認されていない (適正使用ガイド p12 参照)。次に、5-HT₃ 受容体拮抗薬については、非使用例が少ないため効果については言及できない。また、NK₁ 受容体拮抗薬については、使用例の方が SPOTLIGHT 試験ではグレード 3 以上の悪心・嘔吐の発現頻度が低く、GLOW 試験では全グレードの悪心・嘔吐の発現頻度が低いなど、一定の傾向が見られていない。しかし、併用されるフッ化プリミジン系抗がん薬+ オキサリプラチンは中等度催吐性リスクであることから、制吐療法として 5-HT₃ 受容体拮抗薬+NK₁ 受容体拮抗薬+ステロイドの 3 剤併用は必須であるといえる。一方、オランザピン使用の有無別の結果は報告されていない。注目される点として、infusion reaction 予防目的ではあるが、抗ヒスタミン薬が 20% 程度で使われており、GLOW 試験では使用例で全グレードの悪心・嘔吐の発現頻度が低い傾向であった。

表 2 SPOTLIGHT 試験における一次予防を目的とした制吐薬投与の有無別のゾルベツキシマブ初回投与日の悪心・嘔吐 (有害事象) の発現状況 (文献 3 より抜粋)

制吐薬の種類	投与の有無	n	例数 (%)		
			全Gradeの悪心・嘔吐	Grade 3以上の悪心・嘔吐	重篤な悪心・嘔吐
制吐薬 (種類にかかわらず)	あり	269	164(61.0)	29(10.8)	10(3.7)
	なし	7	4(57.1)	0	0
制吐薬 (下記の4種類のいずれか)	あり	268	164(61.2)	29(10.8)	10(3.7)
	なし	8	4(50.0)	0	0
NK ₁ 受容体拮抗薬	あり	180	108(60.0)	14(7.8)	5(2.8)
	なし	96	60(62.5)	15(15.6)	5(5.2)
5-HT ₃ 受容体拮抗薬	あり	263	162(61.6)	29(11.0)	10(3.8)
	なし	13	6(46.2)	0	0
抗ヒスタミン薬	あり	51	31(60.8)	6(11.8)	1(2.0)
	なし	225	137(60.9)	23(10.2)	9(4.0)
コルチコステロイド	あり	83	44(53.0)	9(10.8)	1(1.2)
	なし	193	124(64.2)	20(10.4)	9(4.7)

表 3 GLOW 試験における一次予防を目的とした制吐薬投与の有無別のゾルベツキシマブ初回投与日の悪心・嘔吐(有害事象)の発現状況(文献 3 より抜粋)

制吐薬の種類	投与の有無	n	例数(%)		
			全Gradeの悪心・嘔吐	Grade 3以上の悪心・嘔吐	重篤な悪心・嘔吐
制吐薬 (種類にかかわらず)	あり	252	153(60.7)	18(7.1)	5(2.0)
	なし	1	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)
制吐薬 (下記の4種類のいずれか)	あり	251	152(60.6)	18(7.2)	5(2.0)
	なし	2	2(100.0)	1(50.0)	1(50.0)
NK ₁ 受容体拮抗薬	あり	142	80(56.3)	10(7.0)	5(3.5)
	なし	111	74(66.7)	9(8.1)	1(0.9)
5-HT ₃ 受容体拮抗薬	あり	250	152(60.8)	18(7.2)	5(2.0)
	なし	3	2(66.7)	1(33.3)	1(33.3)
抗ヒスタミン薬	あり	51	28(54.9)	3(5.9)	0
	なし	202	126(62.4)	16(7.9)	6(3.0)
コルチコステロイド	あり	84	46(54.8)	6(7.1)	0
	なし	169	108(63.9)	13(7.7)	6(3.6)

6. 制吐薬組み合わせ別の悪心・嘔吐発現状況

制吐薬の組み合わせ別にみると、それぞれの症例数が少ないため確定的なことは言えないが、表 4 のとおり、5-HT₃受容体拮抗薬+NK₁受容体拮抗薬+ステロイドの 3 剤併用療法に他の薬剤「others」を加えた制吐療法での悪心・嘔吐の発現頻度が最も低い傾向がみられる。ただし、「others」についての詳細情報はない。治験参加医師からは、「抗ヒスタミン薬が多く、オランザピンも使用されていた」との報告がある。またメトクロプラミドやドンペリドンなどのドパミン D₂受容体拮抗薬もレスキュー薬としては使われていた。

表4 各臨床試験におけるゾルベツキシマブ初回投与時の予防的制吐療法と悪心・嘔吐発現状況（文献4より抜粋）

Medications	SPOTLIGHT, n (%)					GLOW, n (%)				
	All patients ^a	Nausea ^b		Vomiting ^b		All patients ^a	Nausea ^b		Vomiting ^b	
		All grade	Grade ≥3	All grade	Grade ≥3		All grade	Grade ≥3	All grade	Grade ≥3
5-HT3	30 (11)	16 (53)	4 (13)	15 (50)	5 (17)	38 (15)	14 (37)	0	17 (45)	0
5-HT3 + steroids	29 (10)	13 (45)	3 (10)	10 (34)	4 (14)	20 (8)	10 (50)	1 (5)	12 (60)	0
5-HT3 + steroids + others	25 (9)	12 (48)	2 (8)	12 (48)	3 (12)	15 (6)	7 (47)	1 (7)	7 (47)	1 (7)
5-HT3 + NK-1	69 (25)	39 (57)	4 (6)	25 (36)	4 (6)	68 (27)	33 (49)	0	31 (46)	6 (9)
5-HT3 + NK-1 + steroids	37 (13)	19 (51)	2 (5)	13 (35)	2 (5)	25 (10)	10 (40)	1 (4)	7 (28)	3 (12)
5-HT3 + NK-1 + others	43 (15)	22 (51)	4 (9)	15 (35)	2 (5)	25 (10)	10 (40)	2 (8)	9 (36)	3 (12)
5-HT3 + NK-1 + steroids + others	30 (11)	14 (47)	0	9 (30)	1 (3)	25 (10)	7 (28)	1 (4)	7 (28)	1 (4)
Total ^c	279	142	20	104	23	253	107	7	114	18

^aPercentages for the "all patients" column are calculated out of the "total" of "all patients."

^bPercentages for the "nausea" and "vomiting" columns are calculated out of all patients who received the indicated medication(s).

^cCombinations of antiemetics administered to <10 patients are not reported here leading the "total" for "all patients" to be greater than the sum of individual "all patients" rows.

5-HT3, serotonin receptor blocker; NK-1, neurokinin-1 receptor blocker.

7. ゾルベツキシマブの投与速度と催吐性

ゾルベツキシマブに伴う悪心・嘔吐の特徴として注入速度との関連性が報告されている。有害事象のために注入速度の変更を必要とした症例における初回注入速度(平均値/中央値[mL/h]: SPOTLIGHT 試験 221/176, GLOW 試験 194/147)は、注入速度の変更を必要としなかった症例(中央値/平均値[mL/h]: SPOTLIGHT 試験 167/100, GLOW 試験 126/90)よりも大きく、速度変更の理由となった有害事象において悪心・嘔吐の占める割合が高かった。

表5 ゾルベツキシマブ初回投与時の有害事象による注入速度変更（文献4より抜粋）

	SPOTLIGHT (n = 279)		GLOW (n = 253)	
	Yes (n = 96)	No (n = 183)	Yes (n = 52)	No (n = 202)
Infusion modification needed due to any AE				
Initial infusion rate ^a , mean / median, mL/h; n ^b	221 / 176; 64	167 / 100; 178	194 / 147; 43	126 / 90; 198
Patients who experienced nausea/vomiting as an IRR or non-IRR, n/n (%)	82/96 (85)	90/183 (49)	41/52 (79)	116/202 (57)

^aInfusion rate prior to infusion modification due to AEs.

^bPatients with available infusion rate data.

AE, adverse event; IRR, infusion-related reaction.

ゾルベツキシマブの投与速度については、添付文書には「2 時間以上かけて点滴静注する」とある。また、本剤の投与速度は表 6 を参考とし、「患者の忍容性が良好な場合には投与開始から 30～60 分後以降は徐々に投与速度を上げることができる」とも記載されている。

表 6 ゾルベツキシマブの投与速度(文献 5 より抜粋)

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

しかし、表 6 中の「その後」の投与速度の幅が大きいことには注意が必要である。SPOTLIGHT 試験・GLOW 試験では注入速度を段階的に上げていくことが推奨されていた。ゾルベツキシマブは希釈液の濃度が 2.0mg/mL となるように調製することとされており、1 例として BSA 2m² の場合には、初回投与量 800mg/m² は 800mL (1600mg) となるが、「最初の 30 分 100 mL/時 ⇒ 30-60 分 200 mL/時 ⇒ 60 分以降 300-400 mL/時 ⇒ 忍容性がある場合にはさらに速度を上げる」など、3 段階以上で投与速度を上げられていた。また、悪心・嘔吐が発現した際には中断や速度を低下させることにより悪心・嘔吐が軽減することが経験されており、悪心・嘔吐への対応方法として注入速度を調節する(下げる)必要がある。さらに、添付文書には「Grade 2 以上の悪心・嘔吐が発現した際には Grade 1 以下に回復するまで投与を中断し、回復後、減速して投与を再開できる」と記載されている。逆に、初回投与時に発現が無いもしくは軽度の場合には、2 回目以降で投与速度を上げることが可能である。

8. 制吐薬適正使用ガイドライン改訂ワーキンググループからの提言

ゾルベツキシマブが日常診療に導入されるに際して、患者の QOL の維持や治療継続のために、以下の点に注意して適切な制吐療法を行う必要がある。

- ・ゾルベツキシマブの催吐性は標的に対する on-target の有害事象である。
- ・ゾルベツキシマブを併用する化学療法（フッ化プリミジン系抗がん薬＋オキサリプラチン）レジメンの催吐性については、高度催吐性リスクに分類するのが妥当であると考えられる。
- ・悪心・嘔吐は、ゾルベツキシマブ投与開始 1 時間以内に発現することが多いため、一次予防・早期対応が必要である。特に初回はゾルベツキシマブの投与量が多いため注意が必要

である。2回目以降の悪心・嘔吐の発現頻度は低下するが、初回だけでなく点滴速度を含めた適切な制吐療法を継続して行うことが重要である。

- ・併用されるフッ化プリミジン系抗がん薬+オキサリプラチンは中等度催吐性リスクであることから、一次予防を目的とした制吐療法として 5-HT₃ 受容体拮抗薬+NK₁ 受容体拮抗薬+ステロイドの3剤併用は必須である。治験では「3剤併用療法+others」において最も良好な傾向が認められたが、「others」として何をを用いるかについては一定しておらず、抗ヒスタミン薬やオランザピンなどが使われていた。
- ・ただし、これまでの制吐療法の臨床試験では抗ヒスタミン薬の制吐作用は明らかではなく、治験に参加した医師の考察ではあるが、抗ヒスタミン薬による眠気が制吐効果をもたらした可能性もある。
- ・ゾルベツキシマブによる悪心・嘔吐は投与後早期から発現することが多いため、通常行われている化学療法当日夕方もしくは眠前のオランザピン投与では、ゾルベツキシマブによる急性期の悪心・嘔吐への対応策とならないことに注意が必要であり、オランザピンの前日眠前や当日朝の投与の追加も考えられる。また、ドパミン D₂ 受容体拮抗薬もレスキュー薬も適宜使用する。
- ・悪心・嘔吐発現時の対処法として制吐薬はどの組み合わせでも約半数で悪心・嘔吐が見られたため、制吐薬以外の対応方法も求められる。ゾルベツキシマブの投与速度と催吐性の関連性があり、点滴速度によって催吐性が異なる（中断や速度低下により軽減する）ことが経験されているため、点滴速度の調整を適切に行う必要がある。初回投与時には点滴速度を遅くして開始し、悪心・嘔吐に注意しながら徐々に速度を上げて、悪心・嘔吐発現時には中断、速度を下げるなど柔軟に対応し、個々の患者での適正な投与速度を見つけることが重要である。このように速度調節を行うために長時間の点滴時間を要する可能性を考慮して、特に初回投与時には入院での治療を提案してもよいと思われる。
- ・遅発期の悪心・嘔吐については結果が公表されていないが、治験に参加した医師によると遅発期にも悪心・嘔吐が見られたため、高度催吐性リスクに対する制吐療法として推奨されている遅発期での制吐目的のためのオランザピン併用が望ましい。
- ・治験において、ゾルベツキシマブ/プラセボの減量は認められていなかったため、悪心・嘔吐対策としてのゾルベツキシマブの減量は慎重に検討すべきである。
- ・ゾルベツキシマブを含む化学療法の治療選択に際して、患者に十分な情報を提供し、担当医に加え、看護師、薬剤師などが多角的に継続的に関わり、自宅での悪心・嘔吐への対応などについて理解をえられるよう、安心して治療を受けられるようにすることが求められる。
- ・ゾルベツキシマブを含む化学療法についての情報は治験など限定されているので、日常診療に導入される際には、効果や有害事象に関する患者のアウトカムについての情報を収集し、適切に対応することが求められる。

参考文献

- 1) 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 gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (Spotlight): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet*. 2023 May;401(10389):1655–68.
- 2) 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 Aug;29(8):2133–41.
- 3) ゾルベツキシマブ適正使用ガイド
- 4) Shitara K, Pophale R, Matney C, Matsangou M, Park JW, Oh M, Bhattacharya P, Ranganath R. Management of nausea and vomiting following first-line zolbetuximab + chemotherapy treatment in CLDN18.2+, HER2-, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: analysis from the phase 3 SPOTLIGHT and GLOW studies. Abst No.372, ASCO-GI, 2024
- 5) ゾルベツキシマブ添付文書

【本件に関するお問い合わせ先】

一般社団法人日本癌治療学会 がん診療ガイドライン委員会

制吐薬適正使用ガイドライン改訂ワーキンググループ 委員長 青儀 健二郎

(代：日本癌治療学会事務局 ガイドライン担当 福田 奈津喜)

E-Mail: gl@jsco.or.jp