

Zolbetuximab 的發展歷史

- Zolbetuximab：為一種 嵌合型 IgG1 單株抗體，可結合 CLDN18.2，誘導抗體依賴性細胞毒殺作用（ADCC）與補體依賴性細胞毒殺作用 CDC）。Claudin 18.2（CLDN18.2）是一種緊密連結蛋白，正常情況下僅存在於胃黏膜，但在某些癌症（如胃癌與胰臟癌）中異常暴露表現於腫瘤上。由於其在正常組織中表現有限，且在腫瘤中高度表現，因此成為極具潛力的腫瘤特異性治療標的。
- 首次於 SPOTLIGHT 研究，發表於 2023 年。一項以生物標記為基礎的治療，患者需經免疫組織染色（IHC）證實為 CLDN18.2 陽性。用於第一線治療 HER2 陰性、CLDN18.2 陽性之胃癌與胃食道交界癌。中位存活期：Zolbetuximab 組為 18.2 個月，對照組為 15.5 個月。（藥物作用不出色）
- 最常見為高度 噁心、嘔吐、食慾降低，可能與作用於正常胃黏膜有關。
- 進行試驗以評估 Zolbetuximab 於 胰臟癌、食道癌、非小細胞肺癌 等表現 CLDN18.2 的癌症。都以聯合療法策略：如免疫檢查點抑制劑（如 PD-1/PD-L1 抑制劑）或與其他標靶藥物合併治療。

常見適應症^{1,2} (FDA 於 2024 年 10 月核准上市)

- 與含氟嘧啶(fluoropyrimidine)和含鉑的化學治療併用，適用於 Claudin (CLDN)18.2 陽性、第二型人類表皮生長因子受體 (HER2)陰性的局部晚期不可切除或轉移性胃腺癌或胃食道接合處 (GEJ)腺癌成人病人的第一線治療。

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
First-line treatment of adults with locally advanced unresectable or metastatic HER2 (-), claudin 18.2 (+), gastric or GEJ adenocarcinoma, in combination with	Multi-center, double-blind, randomized, phase III trial. P: 565 previously untreated pts with HER (-), CLDN18.2 (+) gastric or GEJ adenocarcinoma.	(Median f/u for mPFS: 12.94 months vs 12.65 months) mPFS: 10.6 months vs 8.7 months* (HR: 0.75, P: 0.0066) mOS: 18.2 months vs 15.5 months* ORR: 62.1% vs 60.7% mDOR: 8.51 months vs 8.11 months TEAE with grade ≥3: 87% vs 78%	(42-days cycle; total 4 or more cycles) Zolbetuximab: 800 mg IV C1D1, followed by 600 mg IV in C1D22, then 600 mg IV Q3W. (mFOLFOX6 in both arms: 5-FU 400 mg/m2

fluoropyrimidine- and platinum-containing chemotherapy	I/C: zolbetuximab + mFOLFOX6 vs Placebo + mFOLFOX6 (Randomized at 1:1 ratio).		IV bolus, then 2400 mg/m ² IV for 46~48 hrs; oxaliplatin 85 mg/m ² IV Q2W; folinic acid 400 mg/m ² Q2W)
Ref: Lancet 2023, 401, 1655–1668. (SPOTLIGHT trial) Nat. Med. 2023, 29, 2133–2141. (Glow trial)	Global-double blind randomized phase III trial. P: 507 previously untreated pts with HER (-), CLDN18.2 (+) gastric or GEJ adenocarcinoma. I/C: zolbetuximab +CAPOX vs placebo +CAPOX (Randomized at 1:1 ratio)	(Median f/u: 12.62 months vs 12.09 month for PFS; 17.71 months vs 18.43 months) mPFS: 8.21 months vs 6.80 months* (HR: 0.697, P:0.0007) mOS: 14.39 months vs 12.16 months* ORR: 42.5% vs 40.3% mDOR: 6.14 months vs 6.08 months TEAE with grade ≥3: 72.8% vs 69.9% TRAE leading to zolbetuximab/placebo discontinuation: 7.1% vs 4.4%	(21-days cycle; total 8 or more cycles) Zolbetuximab: 800 mg IV, followed by 600 mg IV Q3W to 8 cycles or more. (CAPOX in both arms: oxaliplatin 130 mg/m ² Q3W; capecitabine 1000 mg/m ² PO BID D1 to D14)

試驗評論：

1. 在未接受全身性治療的胃癌患者中，SPOTLIGHT 試驗與 GLOW 試驗 均證實，一線治療中合併化療與 zolbetuximab 可顯著延長 PFS。然而，兩項試驗中 ORR 相較於對照組的提升幅度有限，顯示 zolbetuximab 之主要作用為疾病控制，而非促使腫瘤明顯縮小。
2. 無論是 SPOTLIGHT 試驗或是 GLOW 試驗，實驗組患者需停藥或調整劑量的最常見原因為噁心與嘔吐。根據 2025 年 NCCN 指引³，zolbetuximab 被列為少見的高致吐性單株抗體，治療時建議使用 NK-1 RA 進行預防。

- CLDN18.2 (+): ≥75% of tumor cells with moderate-to-strong claudin 18 membranous staining; f/u: follow-up period; GEJ: gastroesophageal junction; HER2: human epithelial growth factor 2; I/C: intervention/comparator; mDOR: median duration of response; mPFS: median progression-free survival; mOS: median overall survival; P: population; pts: patients; TEAE: treatment emergent adverse events.

*denotes for statistically significance.

致吐性及骨髓方面副作用^{3, 4}

- 致吐性：高度 (若缺乏預防，九成以上的病人會有嘔吐副作用)
- 血液學方面副作用：嗜中性球減少 (76% ; 3/4 級：21%) ; 白血球下降 (66% ; 3/4 級：6%)

注意事項及常見副作用⁴ (合併化學療法下的發生率)

- 常見副作用 (≥15%) 包括：噁心、嘔吐、疲勞、食慾下降、腹瀉、周邊神經病變、腹痛、便秘、體重減輕、過敏反應和發燒。
- 其他各系統副作用如下：
1. 全身性副作用：周邊水腫 (18% ; 3/4 級：0.7%)、發燒 (>15% ; 3/4 級：2.0~2.5%)、輸注反

應 (3.2% ; 3/4 級 : 0.4%)

2. 腸胃道方面副作用：噁心 (69~82% ; 3/4 級 : 9~16%)、嘔吐 (66~67% ; 3/4 級 : 12~16%)、腹瀉 (>15% ; 3/4 級 : 2.1~2.9%)、腸阻塞 (3/4 級 : 3.2%)
3. 心血管方面副作用：肺動脈栓塞 (3/4 級 : 2.2~2.3%)、心肌梗塞 (3/4 級 : 0.4%)、上消化道出血 (3/4 級 : 2.8%)
4. 呼吸系統與胸腔方面副作用：呼吸衰竭 (3/4 級 : 1.1~2.2%)
5. 感染方面副作用：白血球低下發燒 (3/4 級 : 2.9%)、肺炎 (3/4 級 : 2.5%)、敗血症 (3/4 級 : 1.2~2.0%)
6. 代謝性副作用：食慾下降 (41~47% ; 3/4 級 : 6~7%)、體重降低 (20% ; 3/4 級 : 0.4%)
7. 神經系統副作用：肝腦病變 (3/4 級 : 0.4%)
8. 實驗室數值異常：白蛋白下降 (66~78% ; 3/4 級 : 3.8~4.4%)、血鉀下降 (28~% ; 3/4 級 : 0.4%)、血糖下降 (24~45% ; 3/4 級 : 0~0.4%)、血鈉下降 (29% ; 3/4 級 : 5%)

註釋：當癌症藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括：藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀，或是當下併用的其他藥物的可能副作用。

藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的常見毒性標準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)，常使用來描述病人接受化學治療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類，分為輕微 (1 級)、中級 (2 級)、嚴重 (3 級)、致命 (4 級)或死亡 (5 級)。當發生 3 級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥；若發生 4 級情形，大多需要住院介入醫療處理。

給藥方式⁴

- 按照以下速率進行靜脈輸注：

總劑量		初始速率 (輸注的 初 30 至 60 分鐘)a	接續輸注速度
第一劑量	800 mg/m ²	100 mg/m ² /hr	200~265 mg/m ² /hr
接續劑量	600 mg/m ² Q3W 或 400 mg/m ² Q2W	75 mg/m ² /hr or 50 mg/m ² /hr	150~265 mg/m ² /hr or 100~200 mg/m ² /hr

- a. 若初始 30~60 分鐘輸注期間沒有發生不良反應，則流速可上調為**接續輸注速度**。

- 預防性止吐療法。

- 本藥為 NCCN 指引列舉之高致吐性藥品，必須於輸注前給予至少包含 NK-1 RA 的止吐療法。

劑量調整⁴

- 腎功能不全調整：

- 對於輕度至中度腎功能不全病人 (CLcr: 30~89 mL/min)：無須調整劑量。
- 對於重度腎功能不全病人 (CLcr: <30 mL/min)：此類病人之藥動學數據尚未被研究。

➤ 肝功能不全調整：

- 對於輕度肝功能不全病人 (T-bil ≤ 正常上限值且 AST > 正常上限值，或 T-bil 大於 1~1.5 倍正常上限值且任何數值之 AST)：無須調整劑量。
- 對於中度或重度肝功能不全病人：此類病人之藥動學數據尚未被研究。

➤ 對不良反應的調整與處理：

不良反應發生時，建議以暫停輸注為主的調整方式，而非減低劑量。

副作用	嚴重程度	處理方式與劑量調整
過敏或輸注相關反應	第二級	➤ 中斷輸注直到恢復至第一級(含)以下，並以較低的速率重新輸注。 ➤ 下次輸注時給予預防性療法
	第三至第四級	➤ 立即停止輸注並永久停藥

➤ 對藥物交互作用之劑量調整：詳見下方<藥物交互作用>

警告/注意事項與不良反應⁴

➤ 常見副作用的發生比率與型態：

副作用	臨床表現/徵象	臨床表現發生比率、型態與建議監測
過敏與輸注反應	蕁麻疹、反覆咳嗽、喘鳴、喉嚨緊繃。 噁心嘔吐、腹痛、背痛、唾液分泌增加、發燒、胸悶、發冷顫、咳嗽、高血壓。	➤ 過敏發生率 (與化療並用時)：18%，第三/四級：2%。1.3%病人因過敏反應而需永久停藥。 ➤ 輸注反應發生率：3.2%，第三/四級：0.4%。僅 0.4%病人因輸注反應而需永久停藥。 ➤ 監測：建議輸注期間與輸注後 2 小時持續觀察輸注反應或過敏症狀。
嚴重噁心與嘔吐	噁心、嘔吐	➤ 噁心/嘔吐發生率：69~82%/62~67%，第三/四級：16%/9~12%。 ➤ 每次輸注前給予適當的預防性止吐療法。 ➤ 一旦發生立刻給予止吐與支持性輸液療法。

➤ 對胎兒的影響：

由於尚無任何孕期女性的研究資料，老鼠實驗也未觀察到胚胎毒性。若孕期婦女必須使

用此藥，醫師須詳細評估其風險與療效平衡。

➤ 對哺乳的影響：

目前尚無本藥乳汁分布之數據。然而考量部分抗體仍可能透過乳汁分泌，建議婦女於用藥期間及完全停藥的八個月內禁止哺乳。

➤ 對生育能力的影響：

由於本藥需與化療併用，需按照化療藥品的仿單說明來考量對生殖力的影響。

藥物交互作用⁴

- 本藥為抗體藥物，其代謝經由單核吞噬細胞系統進行蛋白酶解，並被分解為短鏈胜肽或胺基酸。
- 目前尚無任何被觀察到的交互作用。

臨床監測項目⁴

- 輸注期間觀察過敏或輸注反應。
- 觀察病人噁心嘔吐之情形。
- 治療前評估妊娠狀態 (在具有生殖潛力的女性中)。

機轉^{5, 6}

- Function of Claudin 18.2 :
 - Claudin (CLDN) 是一類位於上皮細胞膜上的跨膜蛋白，主要負責細胞間的黏附 (adhesion) 及屏障 (barrier) 功能。其中一種子型 Claudin 18.2 主要分布於胃黏膜上皮細胞間的緊密連接，負責維持細胞極性與胃酸屏障功能。
 - 在正常胃壁細胞中，Claudin 18.2 位於緊密連接內層，藥物因此較難接觸。然而，當胃上皮細胞發生癌化後，細胞間黏附結構遭到破壞，使 Claudin 18.2 蛋白外露於細胞表面，從而成為潛在的藥物標的。

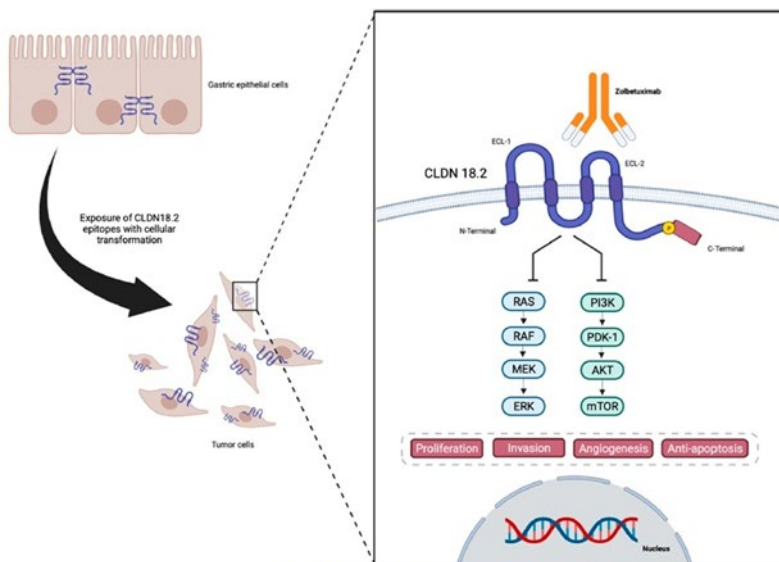


Figure 1. Representation of CLDN18.2 in gastric cancer cells, and structure and interaction with anti-CLDN18.2 Zolbetuximab—designed in Biorender.

- 標靶 Claudin 18.2:
- Zolbetuximab 為此類機轉的首個單株抗體，能專一性與暴露於細胞表面的 Claudin 18.2 接合，使得免疫系統啟動對癌細胞的 ADCC 及 CDC，達成抗癌效果。

藥師小叮嚀

1. 本藥須配合化療一起使用，每兩週或每三週輸注一次。
2. 本藥於輸注期間很可能出現噁心嘔吐之副作用，儘管有預防性止吐藥品的協助，仍可能發生。一旦有感受到噁心或嘔吐感，請立即通知您的護理師、醫師。
3. 本藥於輸注期間可能出現過敏情形，治療期間若有以下症狀，請通知您的護理師、醫師與個案管理師：

搔癢、皮膚突起或蕁麻疹	噁心嘔吐
呼吸異常如：喘鳴、反覆咳嗽、喉嚨緊繃、聲音沙啞、咳嗽	腹痛、背痛
胸悶	唾液分泌增加
	發燒、發冷顫

4. 此藥對於孕婦及胎兒的影響未知。若有計畫生育之考量，請告知您的醫師。
5. 此藥對於母親乳汁的分布與對嬰兒的影響未知。最後一劑停藥後的八個月內禁止哺乳。
6. 副作用等級 3 或 4 級即表示該副作用需要回診或入院接受治療。
7. 臨床監測項目：噁心嘔吐、過敏反應。

References:

1. Shitara K, Lordick F, Bang YJ, et al. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-esophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multi-center, randomized, double-blind, phase 3 trial. Lancet. 2023;401(10389):1655-1668.
2. Shah MA, Shitara K, Ajani JA, et al. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial. Nat Med. 2023;29(8):2133-2141.
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) – Antiemesis, Version 2.2025. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2025. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf. Accessed 2025 Oct 11.
4. Astellas Pharma US, Inc. VYLOY (zolbetuximab-clzb) Prescribing Information. Ridgefield, CT; 2024. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761365s000lbl.pdf. Accessed [2025 Oct 13].
5. Inamoto R, Takahashi N, Yamada Y. Claudin18.2 in Advanced Gastric Cancer. Cancers (Basel). 2023;15(24):5742. Published 2023 Dec 7.
6. Mathias-Machado MC, de Jesus VHF, Jácome A, et al. Claudin 18.2 as a New Biomarker in Gastric Cancer-What Should We Know?. Cancers (Basel). 2024;16(3):679. Published 2024 Feb 5.