



2022年11月17日

各位

会社名 アステラス製薬株式会社
代表取締役社長 CEO 安川 健司
(コード: 4503、東証プライム)
(URL <https://www.astellas.com/jp/>)
決算期 3月
問い合わせ先 コーポレートアドボカシー&リレーションズ部長
池田 博光
(Tel: 03-3244-3201)

ゾルベツキシマブ

第 III 相 SPOTLIGHT 試験の主要評価項目を達成

- Claudin 18.2 陽性、HER2 陰性の局所進行性または転移性胃腺がんおよび食道胃接合部腺がんの一次治療として -

アステラス製薬株式会社(本社:東京、以下「アステラス製薬」)は、Claudin 18.2 陽性、HER2 陰性の切除不能な局所進行性または転移性胃腺がんおよび食道胃接合部腺がんの一次治療薬として開発中であるゾルベツキシマブについて、ゾルベツキシマブと mFOLFOX6 療法(オキサリプラチン、ホリナート、フルオロウラシルを組み合わせた療法)の併用療法の有効性と安全性を評価する第 III 相 SPOTLIGHT 試験において、良好な結果が得られたことを本日お知らせします。ゾルベツキシマブは、承認された場合、ファーストインクラスの抗 Claudin18.2 モノクローナル抗体となる可能性があります。

本試験では、ゾルベツキシマブ+mFOLFOX6 療法群と、プラセボ+mFOLFOX6 療法群を比較しました。ゾルベツキシマブ+mFOLFOX6 療法群は、主要評価項目である無増悪生存期間(PFS)および副次評価項目である全生存期間(OS)のいずれにおいても、統計学的に有意な延長を示しました。ゾルベツキシマブ+mFOLFOX6 療法群において最も発現頻度の高かった治験薬投与下の有害事象(Treatment Emergent Adverse Events: TEAE)は、悪心、嘔吐、食欲減退でした。詳細な結果については、今後、学会発表および論文投稿をする予定です。

胃がんは、多くの場合、進行期または転移期、あるいは腫瘍の発生部位から他の体の組織や臓器に転移した段階で診断されます¹。転移期における5年相対生存率は約6%です²。

アステラス製薬は、患者さんに新たな治療選択肢を提供することで、アンメットメディカルニーズの高い胃腺がんおよび食道胃接合部腺がんの治療に貢献していきます。

本件による通期(2023年3月期)連結業績予想への影響はありません。

以上

ゾルベツキシマブについて

ゾルベツキシマブは、開発中の、膜貫通型タンパク質 Claudin 18.2 を標的として結合するキメラ IgG1 モノクローナル抗体です。ゾルベツキシマブは、承認された場合、ファーストインクラスのモノクローナル抗体となる可能性があります。ゾルベツキシマブは、がん細胞表面の胃上皮細胞の Claudin 18.2 に結合することによって作用します。この結合相互作用は、抗体依存性細胞傷害(ADCC)と補体依存性細胞傷害(CDC)という2つの異なる免疫系経路を活性化することにより、がん細胞死を誘導します³。

ゾルベツキシマブの安全性と有効性は、胃腺がんおよび食道胃接合部腺がん、膵臓腺がんにおいて現在検証中で、まだ確立されていません。開発中の用途で承認を受けるあるいは市販される保証はありません。

Claudin 18.2 について

Claudin 18.2 は、正常な胃細胞に存在する膜貫通型タンパク質の一種であり、細胞間の分子の流れを制御する上皮および内皮のタイトジャンクションの主要な構成要素です⁴。前臨床試験において、胃がんが発生すると、Claudin 18.2 が露出し、抗体のアクセスを受けやすくなる可能性が示されています^{5,6,7}。SPOTLIGHT 試験に基づくと、スクリーニングされた患者の約 38%が、免疫組織化学染色において腫瘍細胞の 75%以上で中等度から強度の染色強度を示す、Claudin 18.2 陽性のがんです⁸。

第 III 相 SPOTLIGHT 試験について

SPOTLIGHT 試験([NCT03504397](#))は、Claudin 18.2 陽性、HER2 陰性、切除不能な局所進行性または転移性の胃腺がんおよび食道胃接合部腺がんの一次治療として、ゾルベツキシマブ(IMAB362)+mFOLFOX6 療法(オキサリプラチン、ホリナート、フルオロウラシルを組み合わせた療法)群と、プラセボ+mFOLFOX6 療法群を比較して有効性および安全性を検証する、グローバル、多施設、二重盲検無作為化第 III 相試験です。この試験には、米国、英国、オーストラリア、欧州、南アメリカ、日本を含むアジアの 220 カ所の施設で 566 人の患者が登録されました。主要評価項目は、プラセボ+mFOLFOX6 療法群と比較した、ゾルベツキシマブ+mFOLFOX6 療法群の PFS です。副次評価項目には、OS、客観的奏効率、応答期間、安全性と忍容性、Quality of Life に関するパラメーターが含まれます。

転移性胃腺がんおよび食道胃接合部腺がんについて

胃がんは、世界中で 5 番目に多く診断されるがんです⁹。徴候や症状には、消化不良や胸やけ、腹部の痛みや不快感、悪心や嘔吐、下痢や便秘、食後の胃のむくみ、食欲不振、食事中に食べ物がのどに詰まる感覚などがあります¹⁰。より進行した胃がんの徴候には、原因不明の体重減少、衰弱と疲労、吐血、血便などがあります¹。胃がんに関連する危険因子には、高齢、男性、家族歴、ヘリコバクター・ピロリ感染、喫煙、胃食道逆流症などがあります^{1,11}。早期の胃がんは、胃に関連する一般的な疾患と症状が重なることが多いため、進行期や転移期、すなわち腫瘍の発生部位から他の体の組織や臓器に広がってから診断されることが多いです¹。転移期の患者の 5 年相対生存率は約 6%です²。

食道胃接合部腺がんは、食道が胃に結合する領域から発生する腺がんです¹²。

アステラス製薬株式会社について

アステラス製薬は、世界 70 カ国以上で事業活動を展開している製薬企業です。最先端のバイオロジーやモダリティ/テクノロジーの組み合わせを駆使し、アンメットメディカルニーズの高い疾患に対する革新的な医薬品

の創出に取り組んでいます (Focus Area アプローチ)。さらに、医療用医薬品 (Rx) 事業で培った強みをベースに、最先端の医療技術と異分野のパートナーの技術を融合した製品やサービス (Rx+®) の創出にも挑戦しています。アステラス製薬は、変化する医療の最先端に立ち、科学の進歩を患者さんの価値に変えていきます。アステラス製薬の詳細については、(<https://www.astellas.com/jp/>) をご覧ください。

注意事項

このプレスリリースに記載されている現在の計画、予想、戦略、想定に関する記述およびその他の過去の事実ではない記述は、アステラス製薬の業績等に関する将来の見通しです。これらの記述は経営陣の現在入手可能な情報に基づく見積りや想定によるものであり、既知および未知のリスクと不確実な要素を含んでいます。さまざまな要因によって、これら将来の見通しは実際の結果と大きく異なる可能性があります。その要因としては、(i) 医薬品市場における事業環境の変化および関係法規制の改正、(ii) 為替レートの変動、(iii) 新製品発売の遅延、(iv) 新製品および既存品の販売活動において期待した成果を得られない可能性、(v) 競争力のある新薬を継続的に生み出すことができない可能性、(vi) 第三者による知的財産の侵害等がありますが、これらに限定されるものではありません。また、このプレスリリースに含まれている医薬品 (開発中のものを含む) に関する情報は、宣伝広告、医学的アドバイスを目的としているものではありません。

References

- ¹ National Cancer Institute. Gastric cancer treatment (PDQ®): patient version (08-24-2021). <https://www.cancer.gov/types/stomach/patient/stomach-treatment-pdq>. Accessed 10-11-2021.
- ² National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer stat facts: stomach cancer. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/stomach.html>. Accessed 09-29-2022.
- ³ Sahin U, Türeci Ö, Manikhas G, 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 May;32(5):609-619. doi: 10.1016/j.annonc.2021.02.005. Epub 2021 Feb 19.
- ⁴ Sahin U, Koslowski M, Dhaene K, et al. Claudin-18 splice variant 2 is a pan-cancer target suitable for therapeutic antibody development. *Clin Cancer Res* 2008;14(23):7624-34. doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-1547
- ⁵ Niimi T, Nagashima K, Ward JM, et al. Claudin-18, a novel downstream target gene for the T/EBP/NKX2.1 homeodomain transcription factor, encodes lung- and stomach-specific isoforms through alternative splicing. *Mol Cell Biol* 2001;21(21):7380-90.
- ⁶ Türeci O, Sahin U, Schulze-Bergkamen H, 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(9):1487-95.
- ⁷ Rohde C, Yamaguchi R, Mukhina S, Sahin U, Itoh K, Türeci Ö. Comparison of Claudin 18.2 expression in primary tumors and lymph nodes metastases in Japanese patients with gastric adenocarcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2019;49(9):870-6.
- ⁸ Data on file.
- ⁹ Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209-49.
- ¹⁰ American Cancer Society. Signs and symptoms of stomach cancer (01-22-2021). <https://www.cancer.org/cancer/stomach-cancer/detection-diagnosis-staging/signs-symptoms.html>. Accessed 09-29-2022.
- ¹¹ American Cancer Society. Esophageal cancer risk factors (06-09-2020). <https://www.cancer.org/cancer/esophagus-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>. Accessed 09-13-2021.

¹² American Cancer Society. About esophagus cancer (03-20-2020).
<https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8614.00.pdf>. Accessed 09-29-2022.