2.2　緒言

ゾルベツキシマブ（遺伝子組換え）（以下，ゾルベツキシマブ）は，免疫グロブリン G サブクラス 1 定常領域を有する新規のキメラ（マウス／ヒト）抗体であり，標準的な組換え抗体発現技術を使い，チャイニーズハムスター卵巣細胞内で産生される。ゾルベツキシマブはタイトジャンクションを構成する膜貫通蛋白質のクローディン 18 スプライスバリアント 2（CLDN18.2）を標的とする。CLDN18.2 は，正常組織では胃腺の小窩及び基底領域の胃上皮細胞に特異的に発現する。また，胃腺癌，食道腺癌及び膵腺癌において発現が認められ，悪性形質転換の過程で維持される［Pellino et al, 2021; Sahin et al, 2008］。

抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性及び補体依存性細胞傷害（CDC）活性は，ゾルベツキシマブの同定された作用機序であり，ゾルベツキシマブの Fc 領域によりもたらされる。ゾルベツキシマブのマウス及びカニクイザル由来 CLDN18.2 に対する結合親和性は，ヒト CLDN18.2 と類似していた。CLDN18.2 発現腫瘍細胞の異種移植モデルを用いて，in vivo での組織選択性試験を検討した結果，ゾルベツキシマブは移植した CLDN18.2 発現腫瘍細胞には分布が認められたが，胃を含む正常組織には，僅かに検出されたか若しくは全く検出されなかった。In vitro において，腫瘍細胞に化学療法剤の前処理をした結果，CLDN18.2 の細胞表面上の発現が増加し，ゾルベツキシマブによる ADCC 及び CDC の活性の増強がみられた。免疫系が正常なマウスを用いた検討では，ゾルベツキシマブと化学療法剤を併用することにより，ゾルベツキシマブ又は化学療法剤を単独で使用した場合と比較して，強い抗腫瘍作用が認められた。

アステラス製薬株式会社（以下，申請者）は，CLDN18.2 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の胃腺癌及び食道胃接合部（GEJ）腺癌患者を対象とした 1 次治療として，ゾルベツキシマブをフッ化ピリミジン系及びプラチナ系の化学療法との併用で開発中である。

今般，ゾルベツキシマブの有効性及び安全性を評価した 2 つの第 3 相，国際，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験のデータを主要な試験成績として製造販売承認申請を行うに至った。国際共同第 3 相試験（SPOTLIGHT）［CL-0301］（以下，CL-0301 試験）では，ゾルベツキシマブ+ mFOLFOX6（フルオロウラシル，ホリナート［又はレボホリナート］及びオキサリプラチンの併用レジメン）療法群をプラセボ+ mFOLFOX6 療法群と比較し評価した。国際共同第 3 相試験（GLOW）［CL-0302］（以下，CL-0302 試験）では，ゾルベツキシマブ+ CAPOX（カペシタビン及びオキサリプラチンの併用レジメン）療法群をプラセボ+ CAPOX 療法群と比較し評価した。両試験とも主要評価項目は独立評価委員会の判定による無増悪生存期間（PFS）であり，重要な副次評価項目は全生存期間（OS），身体機能，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）のスコアにおいて悪化が確認されるまでの期間（TTCD）であった。本製造販売承認申請は，CL-0301 試験については 2022 年 9 月 9 日，CL-0302 試験については 2022 年 10 月 7 日のカットオフデータに基づくもので

ある。なお，製造販売承認申請時点で，この 2 つの第 3 相試験は，OS を追跡するため継続中である。

また，Ganymed Pharmaceuticals（マインツ市，ドイツ）（申請者が 2016 年 12 月に買収）によって，CLDN18.2 陽性の進行性胃癌／食道癌／GEJ 癌患者を対象としたゾルベツキシマブの臨床試験が計 4 試験，欧州で実施された。その後，申請者が国内第 1 相試験［CL-0104］，中国薬物動態試験［CL-0105］及び国際共同第 2 相試験（ILUSTRO）［CL-0103］を実施しており，これらの臨床試験結果を含めて，製造販売承認申請を行うこととした。

参考文献

Pellino A, Brignola S, Riello E, Niero M, Murgioni S, Guido M, et al. Association of CLDN18 protein expression with clinicopathological features and prognosis in advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinomas. J Pers Med. 2021;11:1095.

Sahin U, Koslowski M, Dhaene K, Usener D, Brandenburg G, Seitz G, et al. Claudin-18 splice variant 2 is a pan-cancer target suitable for therapeutic antibody development. Clin Cancer Res. 2008;14:7624-34.