

抗体－薬物複合体 エンホルツマブ ベドチン 局所進行性または転移性尿路上皮がんを対象とした 第Ⅱ相試験(EV-201 試験)結果を2019年 ASCO で発表

-進行性尿路上皮がん患者の44%で奏効-

アステラス製薬株式会社(本社:東京、代表取締役社長 CEO:安川 健司、以下「アステラス製薬」)は、Seattle Genetics, Inc.(以下、「Seattle Genetics 社」)と共同で開発を進めている抗体-薬物複合体(ADC: Antibody-Drug Conjugate)エンホルツマブ ベドチン(一般名)について、局所進行性または転移性尿路上皮がん患者を対象とした第Ⅱ相試験(EV-201 試験)の白金製剤およびPD-1 またはPD-L1 チェックポイント阻害剤による治療歴のある患者群(コホート1)における試験結果を、米国シカゴで開催されている2019年米国臨床腫瘍学会(ASCO: American Society of Clinical Oncology)年次総会で発表しました(Abstract #LBA4505)。なお、本試験結果は、医学専門誌への掲載のために論文提出されています。

この患者群(コホート1)において、エンホルツマブ ベドチンの投与により多くの患者で速やかな腫瘍縮小が認められ、全奏効率は44%(55/125例、95%信頼区間: 35.1-53.2)でした。このうちの15例に完全奏効が認められ、完全奏効率は12%(15/125例)でした。奏効期間の中央値は7.6カ月(範囲: 0.95-11.3+)でした。これまでに3種類以上の治療を受けた患者、肝転移患者、およびPD-1 またはPD-L1 阻害剤に奏効しなかった患者など、予後不良患者を含むサブグループでも同様の奏効が認められました。なお、患者の40%以上に発現した薬剤に関連する有害事象は、疲労、脱毛、発疹、食欲減退、味覚異常、末梢神経障害でした。

近年の治療法の進歩にもかかわらず、初期治療として白金製剤による化学療法が無効となった進行性尿路上皮がんの標準治療であるPD-1 またはPD-L1 阻害剤に、患者の約80%は奏効しません^{*1,2,3}。これらの患者は治療選択肢がほとんどなく、新しい治療法が早急に求められています。

エンホルツマブ ベドチンは、尿路上皮がんを高発現しているタンパクであるネクチン-4を標的とするADCです^{*4,5}。アステラス製薬とSeattle Genetics社は、EV-201試験の結果

に基づき、2019 年後半に米国食品医薬品局 (FDA) に生物学的製剤承認申請 (BLA: Biologics License Application) を行なう予定です。本剤は、第 I 相試験である EV-101 試験の予備的な結果に基づき、免疫チェックポイント阻害剤による治療中または治療後に病勢の進行が認められた局所進行性または転移性尿路上皮がんを対象として、FDA から Breakthrough Therapy Designation*⁶ を受けています。

EV-201 試験結果概要

有効性

エンホルツマブ ベドチンによる治療を受けた患者 125 人において、主要評価項目である独立画像判定機関により確定された全奏効率は、44% [55/125 例; 95%信頼区間: 35.1-53.2] でした。本試験の主要な副次評価項目である全奏効期間は、7.6 カ月 (範囲: 0.95-11.3+) でした。ほとんどの奏効は、最初の治療サイクルで認められ、また、前治療歴の数、過去の PD-1 または PD-L1 阻害剤への奏効、または肝転移の有無にかかわらず、事前に設定された全ての患者サブグループで認められました。

- 過去に 3 種類以上の治療を受けた患者: 全奏効率 41% (26/63 例)
- PD-1 または PD-L1 阻害剤に奏効しなかった患者: 全奏効率 41% (41/100 例)
- 肝転移があった患者: 全奏効率 38% (19/50 例)

全生存期間の中央値は 11.7 カ月 (95%信頼区間: 9.1-未到達)、無増悪生存期間の中央値は 5.8 カ月 (95%信頼区間: 4.9-7.5) でした。

安全性

- 薬剤に関連した主な有害事象 (患者の 40% 以上に発現) は、疲労 (50% (62/125 例))、脱毛 (49% (61/125 例))、発疹 (48% (60/125 例))、食欲減退 (44% (55/125 例))、味覚異常 (40% (50/125 例))、末梢神経障害 (50% (63/125 例)) でした。
- 末梢神経障害および発疹の重症度は、多くがグレード 2 以下でした (それぞれ 94%、75%)。高血糖が患者の 11% (14/125 例) に発現しました。
- 主な重度の有害事象 (グレード 3 以上) は、好中球減少症 (8% (10/125 例))、貧血 (7% (9/125 例))、疲労 (6% (7/125 例)) でした。間質性肺疾患による 1 例の死亡が安全性報告期間外に発生しましたが、高用量ステロイドの長期使用および肺炎の疑いが影響している可能性があります。

EV-201 試験のほか、エンホルツマブ ベドチンのグローバルでの承認申請のために、現在、国際共同無作為化第 III 相検証試験 (EV-301 試験) が進行中です。そのほか、新たに診断された患者および早期ステージから病勢が進行した患者におけるペムブロリズマブと白金製剤による化学療法との併用、あるいはそのいずれかによる治療を含む、局所進行性または転移性尿路上皮がん患者の早期治療に対するエンホルツマブ ベドチンの評価を目的とした試験 (EV-103) が進められています。

本件については、米国において現地時間 6 月 3 日に对外発表しています。

以上

EV-201 試験について

EV-201 試験は進行中の単群オープンラベル試験です。白金製剤による治療歴がある患者群 (コホート 1)、および cisplatin による化学療法不適応かつ白金製剤による化学療法未治療患者群 (コホート 2) の、2 つの群を含む PD-1 または PD-L1 阻害剤の治療歴がある局所進行性または転移性尿路上皮がん患者を対象としています。本試験は、複数の医療機関において、1 つ目の患者群に 128 名の患者が組み入れられました*7。主要評価項目は、独立画像判定機関 (BCIR) により評価された全奏効率です。副次的評価項目には、全生存期間、無増悪生存期間、安全性および忍容性などが含まれます。2 つ目の患者群は、引き続き、組み入れが継続しています。エンホルツマブ ベドチンの EV-201 試験の詳細については、[A Study of Enfortumab Vedotin for Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov](#) をご覧ください。

EV-301 試験について

EV-301 試験は国際、オープンラベル、無作為化第 III 相試験です。エンホルツマブ ベドチンを投与した群と化学療法 (docetaxel, paclitaxel あるいは vinflunine) を行った群を比較します。本試験は、PD-1 または PD-L1 阻害剤の治療歴があり、かつ白金製剤による化学療法治療歴のある局所進行性または転移性尿路上皮がん患者約 550 名を組み入れます。主要評価項目は全生存期間です。副次的評価項目には、無増悪生存期間、全奏効率などが含まれます。

尿路上皮がんについて

尿路上皮がんは膀胱で最も多く発生するがんです (90%) *8。米国では 2018 年に 82,000 人以上が膀胱がんと診断されました*9。世界では 2018 年に約 549,000 人が膀胱がんと診断され、約 200,000 が死亡しています。

エンホルツマブ ベドチンについて

エンホルツマブ ベドチンは、Seattle Genetics 社独自の最先端のリンカーテクノロジーを用いて、抗ネクチン-4 モノクローナル抗体に微小管阻害作用を持つ MMAE (monomethyl auristatin E) を結合させた ADC です。エンホルツマブ ベドチンは、さまざまな固形がんに発現する細胞接着分子であるネクチン-4 を標的とする薬剤であり、アステラス製薬が ADC の標的として同定しました。

アステラス製薬について

アステラス製薬株式会社は、東京に本社を置き、「先端・信頼の医薬で、世界の人々の健康に貢献する」ことを経営理念に掲げる製薬企業です。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。

*1: Kim HS, Seo HK, Immune checkpoint inhibitors for urothelial carcinoma. *Investig Clin Urol* 2018 Sep;59(5):285-296

*2: Alhalabi O, Shah AY, Lemke EA, Gao J. Current and Future Landscape of Immune Checkpoint Inhibitors in Urothelial Cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2019 Jan 17;33(1):11-8

*3: National Comprehensive Cancer Network. Bladder Cancer (Version 3.2019).

*4: Vlachostergios P, Jakubowski C, Niaz J, et al. (2018). Antibody-Drug Conjugates in Bladder Cancer. *Bladder Cancer (Version 4.2018)*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6087439/pdf/blc-4-blc180169.pdf>

*5: Astellas Pharma Global Development, Inc. Bladder Cancer (2019). <https://bladdercancerjournal.com/study-escalating-doses-asg-22ce-given-monotherapy-subjects-metastatic-urothelial-cancer-and-other>

*6: Breakthrough Therapy Designation

重篤な疾患に対する治療薬の開発と審査の迅速化を目的とする制度です。この指定を受けるためには、1つ以上の臨床的に意味のある評価項目について、既存の治療と比較して顕著な改善を示す予備的な臨床データを有することが必要です。

<https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/LawsEnforcedbyFDA/SignificantAmendmentstotheFDCAct/FDASIA/ucm329491.htm>

*7: Data on file at Seattle Genetics

*8: American Society of Clinical Oncology. Bladder Cancer: Introduction (05-2019). <https://www.cancer.net/cancer-types/bladder-cancer/introduction>.

*9: International Agency for Research on Cancer. Cancer tomorrow: bladder. <http://gco.iarc.fr/tomorrow>.

お問い合わせ先:

アステラス製薬株式会社

広報部

TEL: 03-3244-3201 FAX: 03-5201-7473