

Press Release

2019年9月30日

抗体－薬物複合体 エンホルツマブ ベドチン 進行性尿路上皮がんの一次治療において、 ペムブロリズマブとの併用を評価した第Ⅰ相試験データを ESMO2019 で口頭発表

- 安全性主要評価項目を達成、奏効率は71% -

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(Antibody-Drug Conjugate:ADC)エンホルツマブ ベドチン(遺伝子組換え)(一般名、以下「エンホルツマブ ベドチン」)について、第Ⅰ相試験(EV-103 試験)の最初の結果を発表しました。今回の解析では、未治療の局所進行性または転移性尿路上皮がんで、シスプラチンによる化学療法に不適応の患者 45 例を対象に、エンホルツマブ ベドチンと免疫チェックポイント阻害剤ペムブロリズマブの併用による安全性を評価しています。今回の解析で安全性に関わる主要評価項目が達成され、白金製剤が不適応の患者に対する一次治療としてのペムブロリズマブ併用による有望な臨床効果が示されました。この結果は、バルセロナで開催されている 2019 年欧州臨床腫瘍学会(European Society for Medical Oncology Cancer Congress: ESMO)で口頭発表されました(Abstract #9010)。

今回の安全性評価では、患者の 51%(23/45 例)に重症度がグレード 3 以上の有害事象が認められました。これらのうち最も頻度の高い有害事象はリパーゼの増加で 13%(6/45 例)でした。薬剤に関連した有害事象により 9%(4 例)が治療を中止し、このうち最もよく見られたのは末梢性感覚ニューロパチーでした。また、多臓器不全症候群に起因した薬剤に関連すると考えられる死亡が 1 例ありました。

臨床的に注目される薬剤に関連した有害事象のうち、重症度がグレード 3 以上のものは、発疹 11%(5/45 例)、高血糖 7%(3/45 例)および末梢神経障害 4%(2/45 例)で、エンホルツマブ ベドチンの単剤療法で認められたものと同様でした*1。ステロイド剤の全身投与を必要とする重症度がグレード 3 以上の臨床的に注目される免疫関連の有害事象が患者の 11%(5/45 例)で発現しました(肺炎、水疱性皮膚炎、高血糖、尿細管間質性腎炎、重症筋

無力症)。臨床的に注目される有害事象に重症度がグレード 5 に該当するものではありませんでした。

副次評価項目では、エンホルツマブ ベドチンとペムブロリズマブの併用により、多数の患者で腫瘍縮小が認められ、全奏効率は 71% (32/45 例、95%信頼区間:55.7 - 83.6) でした。完全奏効率は 13% (6/45 例) でした。患者の 58% (26/45 例) に部分奏効、また、22% (10/45 例) に病勢の安定が認められました。また、91% の患者が最初の評価時点で奏効が観察されました。

University Hospitals Seidman Cancer Center の Genitourinary Oncology Case Comprehensive Cancer Center の Director である Dr. Christopher J. Hoimes は「進行性尿路上皮がんは予後不良の疾患であり、特に一次治療においてシスプラチンに不適応の患者には、さらなる治療選択肢が求められています。今回の解析で、エンホルツマブ ベドチンと免疫チェックポイント阻害剤ペムブロリズマブの併用について今後の開発を支持する有望なデータが得られました」と述べています。

エンホルツマブ ベドチンは、ほぼ全ての尿路上皮がん細胞に存在し、がんの形成に関連するタンパクであるネクチン-4 を標的とするファーストインクラスの ADC です*2。米国では、術前または術後の補助化学療法として、あるいは局所進行または転移した状態において、白金製剤および PD-1 または PD-L1 阻害剤による治療歴のある局所進行性または転移性尿路上皮がんの患者さんに対し承認申請しています。

本件については、米国において現地時間 9 月 28 日に对外発表しています。

なお、日本において、局所進行性または転移性上皮がんに対するエンホルツマブ ベドチンの適応は未承認です。

以上

EV-103 試験について

EV-103 試験は、エンホルツマブベドチン単独または併用の評価を目的とした現在進行中のマルチコホート、非盲検、多施設共同第 I 相試験です。筋層浸潤性、局所進行性または、一次および二次治療における転移性尿路上皮がんの安全性、忍容性、有効性を評価しています。

用量漸増コホートおよび用量拡大コホート A には、シスプラチンによる化学療法に不適応の局所進行性または転移性尿路上皮がん患者が含まれます。初回解析の時点で、局所進行性または転移性尿路上皮がん患者 45 例 (用量漸増コホートで 5 例、用量拡大コホートで 40 例) が一次治療としてエンホルツマブ ベドチン (1.25 mg/kg) とペムブロリズマブの併用投与を受けました。投与は 21 日サイクルで行われ、1 日目と 8 日目にエンホルツマブ ベドチン、1 日目にペムブロリズマブの静脈内持続投与を受けました。今回の解析における主要評価項目は

安全性です。これらの最初の cohorts の解析では、副次目的の解析も行いました。有効性に関する主要な副次目的には、全奏効率 (ORR)、病勢コントロール率 (DCR)、奏効期間 (DOR) および全生存期間 (OS) が含まれます。解析時点で DOR および OS のデータは得られておらず、今後、解析を行います。

EV-103 試験のその他の cohorts では、エンホルツマブ ベドチンについて以下を評価します。

- ・ 転移性尿路上皮がんの一次治療におけるシスプラチンまたはカルボプラチンとの併用
- ・ 転移性尿路上皮がんの一次治療におけるペムブロリズマブおよびカルボプラチンまたはシスプラチンとの併用
- ・ 筋層浸潤性尿路上皮がんにおける単剤療法、またはベムブロリズマブとの併用
- ・ 転移性尿路上皮がんの二次治療におけるペムブロリズマブとの併用
- ・ 転移性尿路上皮がんの一次治療または二次治療におけるゲムシタビンとの併用^{*3}

エンホルツマブ ベドチンの臨床試験の詳細については、<https://clinicaltrials.gov/>をご覧ください。

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%)^{*4}。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。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^{*5}。

進行性尿路上皮がん患者に推奨される一次治療は、シスプラチンによる化学療法です。腎機能障害のある患者など、シスプラチンに不適応の患者には、カルボプラチンによるレジメンが推奨されます。しかし、カルボプラチンによるレジメンに反応する患者は半数に満たず、シスプラチンによるレジメンと比較して一般的に予後は不良です^{*6}。

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、アステラス製薬が ADC の標的として同定した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す。

Seattle Genetics 社とのライセンス契約について

Seattle Genetics 社とアステラス製薬は、エンホルツマブ ベドチンの共同開発に関するライセンス契約を 2007 年に締結し、2009 年にライセンス範囲を拡大する修正契約を締結しました。この契約に基づき、全世界でのエンホルツマブ ベドチンに関わる費用および利益を両社で折半します。

アステラス製薬株式会社について

アステラス製薬は、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: Rosenberg J. Pivotal Trial of Enfortumab Vedotin in Urothelial Carcinoma After Platinum and Anti-Programmed Death 1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. J Clin Oncol. 2019; DOI: 10.1200/JCO.19.01140
- *2: 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>
- *3: ClinicalTrials.gov. A Study of Enfortumab Vedotin Alone or With Other Therapies for Treatment of Urothelial Cancer (EV-103). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03288545>
- *4: American Society of Clinical Oncology. Bladder Cancer: Introduction (05-2019). <https://www.cancer.net/cancer-types/bladder-cancer/introduction>
- *5: International Agency for Research on Cancer. Cancer Tomorrow: Bladder. <http://gco.iarc.fr/tomorrow>
- *6: National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Bladder Cancer. Version 4; July 10, 2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf
-

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