

2020年2月12日

**抗体 - 薬物複合体 PADCEV™ (エンホルツマブ ベドチン)  
第 Ib/II 相試験 (EV-103 試験) の最新データを  
ASCO GU 2020 で口頭発表**

- 進行性尿路上皮がんの一次治療におけるペムブロリズマブとの併用を評価 -  
- 追跡期間 11.5 カ月後の全奏効率 73%、新たな安全性シグナルは認められず -

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)である PADCEV™(一般名:エンホルツマブ ベドチン(遺伝子組換え))について、第 Ib/II 相試験(EV-103 試験)の最新データを発表しました。

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、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、PADCEV™と抗 PD-1 抗体薬ペムブロリズマブとの併用における安全性と有効性を評価しています。追跡期間 11.5 カ月(中央値)後の解析において、管理可能な安全性プロファイルを継続して示しており、臨床での有用性も期待できる結果が示されました。

この結果は、サンフランシスコで開催される 2020 年米国臨床腫瘍学会 泌尿生殖器がんシンポジウム(2020 Genitourinary Cancers Symposium of the American Society of Clinical Oncology:ASCO GU 2020)で、2月14日(現地時間)に口頭発表されます(抄録番号 441)。なお、本試験の初回解析の結果は、2019年9月に開催された欧州臨床腫瘍学会(European Society of Medical Oncology 2019 Congress:ESMO 2019)で発表されています。

本試験では、患者の 58%(26/45 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。臨床的に注目すべき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、リパーゼ増加 18%(8/45 例)、発疹 13%(6/45 例)、高血糖 7%(3/45 例)および末梢性ニューロパチー 4%(2/45 例)で、PADCEV™単独投与時に認められたものと同様でした。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すべき免疫関連の薬剤に関連した有害事象が、患者の 18%(8/45 例)で発現しました(関節痛、

水疱性皮膚炎、肺炎、リパーゼ増加、紅斑性発疹、斑状丘疹状発疹、尿細管間質性腎炎、重症筋無力症)。臨床的に注目すべき有害事象に重症度がグレード5に該当するものはありませんでした。薬剤に関連した有害事象により13%(6例)が治療を中止し、これらのうち最も頻度が高かったのは末梢性感覚ニューロパチーでした。また、初回解析の結果で報告されていますが、多臓器機能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。

PADCEV™とペムブロリズマブとの併用により、多数の患者で腫瘍の縮小が認められました。追跡期間(中央値:11.5カ月、範囲:0.7 - 19.2カ月)後の全奏効率は73.3%(33/45例)、95%信頼区間:58.1 - 85.4)で、そのうち完全奏効は15.6%(7/45例)、部分奏効は57.8%(26/45例)でした。奏効期間の中央値には至りませんでした(範囲:1.2 - 12.9カ月以上)。解析時点では、奏効患者33例のうち18例(55%)で奏効状態が継続しており、そのうち83.9%で6カ月間以上、53.7%で12カ月以上が奏効状態を継続することが推定されました(Kaplan-Meier 推定)。無増悪生存期間の中央値は12.3カ月(95%信頼区間:7.98, -)で、12カ月の全生存率は81.6%(95%信頼区間:62 - 91.8)でした。全生存期間の中央値には至りませんでした。

本件については、米国において現地時間2月10日に对外発表しています。

以上

### エンホルツマブ ベドチン(PADCEV™)について

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発現し、細胞間の接着に関連するタンパク質であるネクチン-4を標的とするファーストインクラスのADCです\*1。非臨床試験データから、エンホルツマブ ベドチンの抗腫瘍活性は、がん細胞上でエンホルツマブ ベドチンがネクチン-4に結合して標的細胞内に取り込まれると細胞殺傷物質であるMMAEが放出され、細胞増殖抑制(細胞周期停止)および細胞死(アポトーシス)が生じることによることが示唆されています。

PADCEV™は、抗 PD-1 抗体薬または抗 PD-L1 抗体薬による治療歴があり、かつ、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への適応について、2019年12月に、FDAから奏効率に基づいて迅速承認を取得しました。実施中の検証試験において臨床的な有用性が確認されることが承認継続の条件となっています。

アステラス製薬と Seattle Genetics 社はエンホルツマブ ベドチンの共同開発を行っています。詳しい情報は PADCEV.com でご覧いただけます。\*なお、エンホルツマブ ベドチンは日本国内では未承認です。

### 尿路上皮がんについて

尿路上皮がんは膀胱がん全体の90%を占めており、腎盂、尿管および尿道にもみられます\*2。米国では2020年に約81,000人が膀胱がんと診断されると推定されています\*3。世界では2018年に約549,000人が膀胱がんと診断され、約200,000人が死亡しています\*4。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、シスプラチンによる化学療法に不適応の患者には、カルボプラチンによる治療が推奨されます。しかし、カルボプラチンによる治療に反応する患者は半数に満たず、シスプラチンによる治療と比較して一般的に予後は不良です\*5。

### 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複数コホート、非盲検、多施設共同第Ⅲ相試験です。筋層浸潤性、ならびに局所進行性または転移性尿路上皮がんの一次および二次治療における安全性、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、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。有効性に関する主な副次評価項目には、全奏効率(ORR)、病勢コントロール率(DCR)、奏効期間(DOR)、無増悪生存期間(PFS)および全生存期間(OS)が含まれます。解析時点で DOR、PFS および OS のデータは得られておりません。

EV-103 試験のその他のコホートでは、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単剤療法、またはペムブロリズマブとの併用、または白金製剤との併用
- 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、またはペ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の併用\*6

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。

#### 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: Challita-Eid P, Satpayev D, Yang P, et al. Enfortumab Vedotin Antibody-Drug Conjugate Targeting Nectin-4 Is a Highly Potent Therapeutic Agent in Multiple Preclinical Cancer Models. *Cancer Res* 2016;76(10):3003-13.

\*2: National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer stat facts: bladder cancer. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html>. Accessed 05-01-2019.

\*3: American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2020. <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2020/cancer-facts-and-figures-2020.pdf>. Accessed 01-23-2020.

\*4: International Agency for Research on Cancer. Cancer Tomorrow: Bladder. <http://gco.iarc.fr/tomorrow>

\*5: 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](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf).

\*6: 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>.

---

#### 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