



2023年4月4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 岡村 直樹
(コード:4503、東証プライム)
(URL <https://www.astellas.com/jp/>)
決算期 3月
お問い合わせ先 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)

抗体-薬物複合体 PADCEV®(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 一次治療としてのペムブロリズマブ併用療法について FDA から迅速承認を取得

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、Seagen Inc.(以下、「Seagen 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))と Merck & Co., Inc.(以下「Merck 社」)の PD-1 阻害剤 KEYTRUDA®(一般名:ペムブロリズマブ(遺伝子組換え))*との併用療法について、局所進行性または転移性尿路上皮がん、シスプラチン不適応の患者における一次治療として、米国食品医薬品局(FDA)から迅速承認を4月3日(現地時間)に取得しました。検証試験である EV-302 試験(被験者登録済み)において臨床的な有効性が確認されることが継続的な承認の条件です。

今回の迅速承認は、第 Ib/II 相 EV-103 試験([NCT03288545](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03288545)、KEYNOTE-869 試験)の用量漸増コホート/コホート A ならびにコホート K における客観的奏効率(ORR)および奏効期間(DOR)に基づくものです。EV-103 試験において、エンホルツマブ ベドチンとペムブロリズマブの併用群(n=121)では、主要評価項目である盲検下独立中央評価(BICR)により確認された RECIST 1.1 に基づく ORR は 68%(95%信頼区間[CI]: 58.7-76.0)でした。完全奏効は 12%、部分奏効は 55%の被験者で認められました。用量漸増コホート/コホート A での BICR による DOR の中央値は 22.1ヶ月(範囲:1.0+ - 46.3+)、コホート K では未到達(範囲:1.2-24.1+)でした¹。

用量漸増コホート/コホート A での治療サイクル数の中央値は 9 で、コホート K では 11 でした^{2,3}。

エンホルツマブ ベドチンとペムブロリズマブ併用時の主な副作用(発現率 20%以上)は、臨床検査値異常を含め、グルコース増加(74%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加(73%)、発疹(71%)、ヘモグロビン減少(69%)、クレアチニン増加(69%)、末梢性ニューロパチー(65%)、リンパ球減少(64%)、疲労(60%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加(60%)、ナトリウム減少(60%)、リパーゼ増加(59%)、アルブミン減少(59%)、脱毛症(52%)、リン酸塩減少(51%)、体重減少(48%)、下痢(45%)、そう痒症(40%)、食欲減退(38%)、悪心(36%)、味覚不全(35%)、カリウム減少(35%)、好中球減少(32%)、尿路感染(30%)、便秘(27%)、カリウム増加(27%)、カルシウム増加(27%)、末梢性浮腫(26%)、ドライアイ(25%)、浮動性めまい(23%)、関節痛(23%)、皮膚乾燥(21%)でした¹。

コホート K の最新の結果は、2022 年欧州臨床腫瘍学会(European Society for Medical Oncology Cancer Congress: ESMO)で発表されました。また、用量漸増コホートおよびコホート A の結果は [*Journal of Clinical Oncology*](#)に掲載されています。

この併用療法は、用量漸増コホート/コホート A の結果に基づき、2020 年 2 月に FDA から[ブレイクスルーセラピー指定\(Breakthrough Therapy Designation\)](#)を受けています。また、2022 年 12 月には、[優先審査の指定](#)を受けています。今回の迅速承認は、FDA の迅速承認プログラム(Accelerated Approval Program)の一環で、重篤もしくは生命を脅かす疾患を対象に、臨床上の有効性を予測できるサロゲート(代替)評価項目に基づいて医薬品を評価、承認する制度です。

現在進行中の第 III 相 EV-302 試験([NCT04223856](#)、KEYNOTE-A39 試験)は、治療歴のない進行性尿路上皮がんの患者を対象に、エンホルツマブ ベドチンとペムブロリズマブとの併用による臨床的な有効性を評価し、米国での迅速承認の検証試験としての役割を果たすことを目的としています。また、この試験は、グローバルでの承認申請の基礎となることも目的としています。

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局所進行性または転移性尿路上皮がんの治療に一層の貢献をしています。

本件による業績への影響は、4月27日に開示予定のアステラス製薬の通期(2024年3月期)連結業績予想でお知らせします。

本件は、米国において現地時間4月3日に对外発表しています。

* KEYTRUDA®は Merck 社の製品です。

以上

承認申請の詳細については、2022年12月21日付のプレスリリース「[抗体-薬物複合体 PADCEV®\(エンホルツマブ バドチン\)局所進行性または転移性尿路上皮がんを対象とした一次治療としてのペムブロリズマブ併用療法について FDA が生物学的製剤一部変更承認申請を受理](#)」をご参照ください。

膀胱がんと尿路上皮がんについて

米国では2022年に81,180人が膀胱がんと診断されたと推定されています⁴。尿路上皮がんは、膀胱で最も多く発生するがんです(90%)。腎盂、尿管および尿道にもみられます⁵。診断時に約12%が局所進行性または転移性尿路上皮がんとされています⁶。世界では年間約573,000人が膀胱がんと診断され、年間約212,000人が死亡しています⁷。

現在実施されている臨床試験について

EV-103 試験(NCT03288545、KEYNOTE-869 試験)は多施設、非盲検、無作為化第 Ib/II 相試験で、エンホルツマブ バドチン単独またはペムブロリズマブや化学療法との併用で、局所進行性または転移性尿路上皮がん患者の一次治療、二次治療および筋層浸潤性膀胱がん患者を対象とする試験です。

エンホルツマブ バドチンとペムブロリズマブとの併用療法は、EV-304 試験(NCT04700124、KEYNOTE-B15 試験)、EV-303 試験(NCT03924895、KEYNOTE-905 試験)で、筋層浸潤性膀胱がんを対象とした第 III 相試験を2件実施するなど、尿路上皮がんを対象とした広範囲にわたるプログラムで評価を実施しています。

尿路上皮がんの二次治療および筋層浸潤性膀胱がんにおけるエンホルツマブ バドチンとペムブロリズマブの併用については、安全性および有効性が証明されていません。

エンホルツマブ バドチンについて

エンホルツマブ バドチンは、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⁸。非臨床試験データから、エンホルツマブ バドチンの抗腫瘍活性は、がん細胞上でエンホルツマブ バドチンがネクチン-4 に結合して標的細胞内に取り込まれると細胞障害性物質であるモノメチルアウリスチン E(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)が生じることから示唆されています⁹。

Seagen 社との提携について

Seagen 社とアステラス製薬は、全世界でエンホルツマブ バドチンを共同開発しています。米国では、Seagen 社とアステラス製薬が PADCEV®というブランド名でエンホルツマブ バドチンを共同販促しています。Seagen 社は、米国以外の南北アメリカにおいて、製品化にかかわる活動および規制当局への薬

事申請に責任を負っています。アステラス製薬は、南北アメリカ以外において、製品化にかかわる活動および規制当局への薬事申請に責任を負っています。

Seagen 社、Merck 社との提携について

Seagen 社とアステラス製薬は、治療歴のない転移性尿路上皮がん患者を対象に、PADCEV[®](エンホルツマブ ペドチン)と Merck 社の KEYTRUDA[®](ペムブロリズマブ)の併用療法を評価するために、臨床開発の提携契約を締結しています。KEYTRUDA[®]は Merck & Co., Inc.の子会社である Merck Sharp & Dohme Corp.の登録商標です。

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。

¹ PADCEV [package insert]. Northbrook, IL: Astellas Pharma US, Inc.

² Rosenberg JE, Milowsky MI, Ramamurthy C, et al. Study EV-103 cohort K: antitumor activity of enfortumab vedotin monotherapy or in combination with pembrolizumab in previously untreated cisplatin-ineligible patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (la/mUC). Presented at: European Society for Medical Oncology Congress; September 9-13, 2022; Paris, France.

³ Hoimes CJ, Flaig TW, Milowsky MI, et al. Enfortumab vedotin plus pembrolizumab in previously untreated advanced urothelial cancer. J Clin Oncol 2023;41(1):22-31.

⁴ Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. CA Cancer J Clin 2023;73(1):17-48.

⁵ American Society of Clinical Oncology. Bladder cancer: introduction (12-2021). <https://www.cancer.net/cancer-types/bladder-cancer/introduction>. Accessed 09-14-2022.

⁶National Cancer Institute. Cancer stat facts: bladder cancer.

<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html>. Accessed 05-05-2022.

⁷ International Agency for Research on Cancer. Cancer Today: bladder globocan 2020 fact sheet (12-2020). <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/30-Bladder-fact-sheet.pdf>. Accessed 03-01-2023.

⁸ 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.

⁹ PADCEV [package insert]. Northbrook, IL: Astellas Pharma US, Inc.