



2024年7月29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 チーフコミュニケーションズ&IR オフィサー
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) 進行性尿路上皮がん患者の一次治療を対象とした パムブロリズマブとの併用療法について 欧州 CHMP が販売承認勧告を採択

- 欧州委員会で承認された場合、切除不能または転移性の尿路上皮がん患者の一次治療における標準治療である白金製剤を含む化学療法に代わる欧州で最初の治療選択肢となる可能性あり -

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、Pfizer Inc.(本社:米国ニューヨーク州、以下、「Pfizer」)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., Rahway, N.J., USA(米国とカナダ以外ではMSD)の抗 PD-1 抗体 KEYTRUDA®(一般名:パムブロリズマブ(遺伝子組換え))との併用療法について、欧州医薬品庁(European Medicines Agency:EMA)の欧州医薬品委員会(Committee for Medicinal Products for Human Use:CHMP)が7月26日(現地時間)に、白金製剤適応の切除不能または転移性の尿路上皮がん患者における一次治療の適応追加に関して販売承認勧告を採択したことをお知らせします¹。今後、欧州委員会(European Commission:EC)で承認された場合、この併用療法は、切除不能または転移性の尿路上皮がん患者の一次治療における標準治療である、白金製剤を含む化学療法に代わる最初の治療選択肢となる可能性があります。

今回のCHMPによる勧告は、治療歴のない局所進行性または転移性の尿路上皮がん(locally advanced or metastatic urothelial cancer:la/mUC)患者を対象とした第III相EV-302試験(KEYNOTE-A39試験)の結果に基づくものです²。エンホルツマブ ベドチン+パムブロリズマブ併用療法群(以下「併用療法群」)は白金製剤を含む化学療法群(以下

「化学療法群」と比較して、全生存期間(overall survival:OS)および無増悪生存期間(progression-free survival:PFS)を有意に延長しました。OSの中央値は、併用療法群で31.5カ月(95%信頼区間[Confidence Interval:CI]:25.4-未到達)、化学療法群で16.1カ月(95%CI:13.9-18.3)であり、併用療法群は化学療法群と比較して死亡リスクを53%減少させました(ハザード比[Hazard Ratio:HR]=0.47、95% CI:0.38-0.58、 $P<0.00001$)。PFSの中央値は、併用療法群で12.5カ月(95%CI:10.4-16.6)、化学療法群で6.3カ月(95%CI:6.2-6.5)でした。併用療法群は、化学療法群と比較して、がんの進行または死亡のリスクを55%減少させました(HR=0.45、95%CI:0.38-0.54、 $P<0.00001$)。EV-302試験において、約30%の患者が化学療法を完了し、その後、抗PD-L1抗体アベルマブによる維持療法に移行しました。これは実際の臨床診療を反映しています¹。本試験の結果は[2023年欧州臨床腫瘍学会\(European Society for Medical Oncology:ESMO\)](#)で発表され、[New England Journal of Medicine](#)に掲載されました。

欧州は世界で最も膀胱がんの罹患率が高い地域です³。欧州連合(EU)では毎年165,000人以上が新たに膀胱がんと診断され、50,000人以上が死亡しています³。

膀胱がんは身体機能に影響を与えるだけでなく、生活の質(Quality of Life:QOL)や精神面にも非常に大きな影響を与えることが、患者さんや介護者の報告によって明らかになっています。これらの影響は、病気の発見の遅れや診断に時間がかかる場合に、さらに悪化します⁴。

CHMPの販売承認勧告に従い、EUに加盟している全27カ国の他、アイスランド、リヒテンシュタイン、ノルウェーで医薬品を承認する権限を持つECが最終的な承認可否を判断する見込みです⁵。

この併用療法に関して、2023年12月に、[米国食品医薬品局\(FDA\)から承認を取得](#)しました⁶。欧州では2022年4月に、白金製剤を含む化学療法および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患者における単剤療法として、エンホルツマブ ベドチンは[ECから販売承認を取得](#)しました⁷。

本件によるアステラス製薬の業績への影響は、通期(2025年3月期)連結業績予想に織り込み済みです。

詳細は2024年1月29日に開示したプレスリリース「[抗体-薬物複合体PADCEV™\(エンホルツマブ ベドチン\) 進行性尿路上皮がん患者の一次治療を対象としたペムプロリズマブとの併用療法について EMAが適応追加に関する承認申請を受理](#)」をご覧ください。

以上

EV-302 試験([NCT04223856](#))について

EV-302 試験は、治療歴のない Ia/mUC 患者を対象として、エンホルツマブ ベドチンとペムブロリズマブの併用療法と化学療法を比較評価する非盲検無作為化第 III 相試験です。PD-L1 の発現程度に関係なく、シスプラチンまたはカルボプラチンを用いた化学療法に適応の未治療 Ia/mUC 患者 886 人が登録されました。被験者はエンホルツマブ ベドチン+ペムブロリズマブ併用療法群、または化学療法群に無作為に割り付けられました。本試験の主要評価項目は、OS と盲検下独立中央判定(Blinded independent Central Review: BICR)による RECIST v1.1 に基づく PFS です。副次評価項目には、BICR による RECIST v1.1 に基づく客観的奏効率(ORR)と奏効期間(DOR)、および安全性が含まれます¹。

併用療法群と関連のあるグレード 3 以上の有害事象(3%以上)は、斑状丘疹状皮疹、高血糖、好中球減少症、末梢性感覚ニューロパチー、下痢、貧血でした。EV-302 試験における併用療法群の安全性は、以前に報告したシスプラチン不適応の Ia/mUC 患者を対象に実施した EV-103 試験と同様の結果で、新たな安全性上の問題は確認されませんでした¹。

本試験は、尿路上皮がんやその他の固形がんの複数のステージにおいて、この併用療法を評価する広範にわたるプログラムの一部です。本試験の結果は、[2023 年欧州臨床腫瘍学会で発表](#)され、[New England Journal of Medicine](#) に掲載されました。

EV-302 試験の詳細は、www.clinicaltrials.gov を参照ください。

膀胱がんと尿路上皮がんについて

尿路上皮がんまたは膀胱がんは、尿道、膀胱、尿管、腎盂、およびその他の臓器の内側を覆う尿路上皮細胞で発生します⁸。尿路上皮がんは、膀胱がんの 90%を占め、腎盂、尿管および尿道にもみられます^{9,10}。がんが手術によって切除できない場合、それは切除不能と呼ばれます¹¹。がんが周囲の臓器や筋肉に転移している場合、それは局所進行疾患と呼ばれます¹²。がんが体の他の部分に転移した場合、それは転移性疾患と呼ばれます¹³。症例の約 12%が切除不能な Ia/mUC と診断されています¹⁴。

世界では年間約 614,000 人が膀胱がんと診断され、年間約 220,000 人が死亡しています¹⁵。欧州では、膀胱がんは 5 番目に多いがんで¹⁶、EU において 165,000 人以上が毎年新たに膀胱がんと診断されます³。継続的な治療と観察が必要になるため、他のがん腫と比べて治療費が高額になると言われています¹⁷。

PADCEV™(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、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^{7,18}。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障害性物質であるモノメチルアウリスタチン E(Monomethyl auristatin 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)が生じることによることが示唆されています⁷。

PADCEV™ は現在、EU で単剤療法として承認されており、白金製剤を含む化学療法および 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患者さんの治療に使用されています⁷。

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。

Pfizer、Merck & Co., Inc., Rahway, N.J., USA との提携について

Pfizer 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[®](エンホルツマブベドチン)と Merck & Co., Inc., Rahway, N.J., USA 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., Rahway, N.J., USA (米国とカナダ以外では MSD)の子会社である Merck Sharp & Dohme Corp.の登録商標です。

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。

参考文献

¹ European Medicines Agency. PADCEV - opinion on variation to marketing authorisation. Available at: www.ema.europa.eu/en/medicines/human/variation/padcev. Last accessed: July 2024.

² Powles T, et al. Enfortumab vedotin and pembrolizumab in untreated advanced urothelial cancer. *N Engl J Med*. 2024;390:875-888.

³ International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory. Cancer Today: 2022. Available at: <https://gco.iarc.who.int>. Last accessed: July 2024.

⁴ Astellas. Facing Bladder Cancer Report. 2022. Data on file.

⁵ European Medicines Agency. Authorisation of medicines. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines>. Last accessed: July 2024.

⁶ U.S. Food & Drug Administration. FDA approves enfortumab vedotin-ejfv with pembrolizumab for locally advanced or metastatic urothelial cancer. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-enfortumab-vedotin-ejfv-pembrolizumab-locally-advanced-or-metastatic-urothelial-cancer>. Last accessed: July 2024.

⁷ European Medicines Agency. PADCEV EMA SmPC. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/padcev-epar-product-information_en.pdf. Last accessed: July 2024.

⁸ National Cancer Institute. What is bladder cancer? (February 2023) Available at: <https://www.cancer.gov/types/bladder>. Last accessed: July 2024.

⁹ Leow JJ, et al. Optimal management of upper tract urothelial carcinoma: Current perspectives. *Onco Targets Ther*. 2020;13:1-15.

¹⁰ Petros FG. Epidemiology, clinical presentation, and evaluation of upper-tract urothelial carcinoma. *Transl Androl Urol*. 2020;9(4):1794-8.

- ¹¹ National Cancer Institute. NCI dictionary of cancer terms: Unresectable. Available at: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/unresectable>. Last accessed: July 2024.
- ¹² National Cancer Institute. NCI dictionary of cancer terms: Locally advanced cancer. Available at: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/locally-advanced-cancer>. Last accessed: July 2024.
- ¹³ American Cancer Society. If you have bladder cancer. (March 2024). Available at: <https://www.cancer.org/cancer/types/bladder-cancer/if-you-have-bladder-cancer.html>. Last accessed: July 2024.
- ¹⁴ National Cancer Institute. Cancer stat facts: bladder cancer. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html>. Last accessed: July 2024.
- ¹⁵ International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory. Bladder Factsheet. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/30-Bladder-fact-sheet.pdf>. Last accessed: July 2024.
- ¹⁶ International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory. WHO Europe Region (EURO) Factsheet. Available at: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/994-who-europe-euro-fact-sheet.pdf>. Last accessed: July 2024.
- ¹⁷ Aly A, et al. The Real-World Lifetime Economic Burden of Urothelial Carcinoma by Stage at Diagnosis. *J Clin Pathw.* 2020;6(4):51-60.
- ¹⁸ Challita-Eid PM, 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.