



2021年3月11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 安川 健司
(コード: 4503、東証第一部)
(URL <https://www.astellas.com/jp/>)
決算期 3月
問い合わせ先 コーポレート・アドボカシー&リレーション部長
藤井 郁乃
(Tel: 03-3244-3201)

抗体-薬物複合体 エンホルツマブ ベドチン(遺伝子組換え) 日本での製造販売承認申請

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)エンホルツマブ ベドチンについて、治療歴のある局所進行性または転移性尿路上皮がんの治療薬として、本日、日本で製造販売承認申請を行いました。

今回の承認申請は、日本を含むグローバルで実施された第 III 相試験(EV-301 試験)、第 II 相試験(EV-201 試験)の結果に基づいています^{*1,2}。エンホルツマブ ベドチンについて、EV-301 試験では主要評価項目である全生存期間を化学療法群より有意に延長し、EV-201 試験では盲検下独立中央評価による良好な客観的奏効率が確認されました^{*3,4,5}。

日本では毎年推定 24,000 人以上が尿路上皮がんと診断されていますが、化学療法や免疫療法を実施してもがんが進行してしまう患者さんに対して、現在、承認された治療薬はありません。承認された場合、エンホルツマブ ベドチンは、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する日本初の ADC として、新たな治療手段となることが期待されます。

エンホルツマブ ベドチンは、米国においては 2019 年 12 月に迅速承認を取得しており、PADCEV[®]というブランド名で販売されています。

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きます。

以上

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%)⁶。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人が死亡しています^{7,8}。日本では、24,300人の患者が膀胱がんと診断され、毎年9,500人が膀胱がんで死亡すると推定されています⁹。局所進行性または転移性尿路上皮がんは、生存率が低く、高額な医療費がかかる疾患です¹⁰。転移性疾患の5年相対生存率は約7%と推定されています¹¹。

EV-301 試験について

EV-301 試験([NCT03474107](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03474107))は国際共同、多施設、非盲検、無作為化第 III 相試験です。本試験は、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約 600 名を対象に、エンホルツマブ ベドチン投与群を、医師の選択する化学療法(ドセタキセル、パクリタキセルあるいはビンフルニン)群と比較しています。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、奏効期間、全奏効率のほか、安全性/忍容性、QOL(Quality-of-Life)パラメータの評価が含まれます。EV-301 試験の結果は、*The New England Journal of Medicine* に掲載されました。

EV-201 試験について

EV-201 試験([NCT03219333](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03219333))はエンホルツマブ ベドチンの第 II 相単群試験です。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を対象としており、白金製剤を含む化学療法による治療歴もある患者群(コホート 1)および白金製剤を含む化学療法未治療かつシスプラチン不適応の患者群(コホート 2)の 2 つの患者群を含みます。本試験は国際共同多施設試験であり、コホート 1 には 128 名の患者を、また、コホート 2 には 91 名の患者を組み入れました。主要評価項目は、盲検下独立中央評価により確認された客観的奏効率です。副次評価項目には、奏効期間、病勢コントロール率、無増悪生存期間、全生存期間、安全性および忍容性などが含まれます。コホート 1 の結果は *The Journal of Clinical Oncology* に、コホート 2 の結果は *The Lancet Oncology* および 2021 年米国臨床腫瘍学会 泌尿生殖器がんシンポジウム(American Society of Clinical Oncology Genitourinary Cancers Symposium)で発表されました。

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^{12,13}。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)が生じることによることが示唆されています¹²。エンホルツマブ ベドチン(PADCEV[®])は2019年に、PD-1 または PD-L1 阻害剤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を含む化学療法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を適応として米国で迅速承認を取得しました。また、2021年2月19日に発表した通り、生物学的製剤一部変更承認申請(supplemental Biologic License Application : sBLA)を提出しています(<https://www.astellas.com/jp/ja/news/16696>)。

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 ベ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 ベ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。

- *1: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03474107. A Study to Evaluate Enfortumab Vedotin Versus (vs) Chemotherapy in Subjects With Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (EV-301). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03474107>. Accessed August 3, 2020.
- *2: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03219333. A Study of Enfortumab Vedotin for Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer (EV-201). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03219333>. Accessed August 3, 2020.
- *3: Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde G, et al. Primary results of EV-301: A phase III trial of enfortumab vedotin versus chemotherapy in patients with previously treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma [abstract]. In 2021 Genitourinary Cancer Symposium; 2021 Feb 11-13; Alexandria, VA. ASCO GU; 2021. Abstract 393.
- *4: Balar AV, McGregor BA, Roseberg JE, et al. EV-201 Cohort 2: Enfortumab vedotin in cisplatin-ineligible patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer who received prior PD-1/PD-L1 inhibitors [abstract]. In 2021 Genitourinary Cancer Symposium; 2021 Feb 11-13; Alexandria, VA. ASCO GU; 2021. Abstract 394.
- *5: Rosenberg JE, O'Donnell PH, Balar AV, et al. Pivotal Trial of Enfortumab Vedotin in Urothelial Carcinoma After Platinum and Anti-Programmed Death 1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol*. 2019;37(29):2592-2600. doi:10.1200/JCO.19.01140.
- *6: American Society of Clinical Oncology. Bladder cancer: introduction. Published October 2017. <https://www.cancer.net/cancertypes/bladder-cancer/introduction>. Accessed May 9, 2019.
- *7: Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
- *8: Cancer today: data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2018. <https://gco.iarc.fr/today/home>. Accessed November 5, 2018.
- *9: がん登録・統計、2020 年のがん統計予測. https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/short_pred.html. Accessed January 27, 2021.
- *10: Shah MV, McGovern A, Hepp Z. Targeted Literature Review of the Burden of Illness in UC (PCN108). *Value Health*. 2018;21(3):S32-S33.
- *11: von der Maase H, Sengelov L, Roberts J, Ricci S, et al. Long term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(21):4602-8.
- *12: PADCEV [package insert]. Northbrook, IL: Astellas, Inc.
- *13: 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.

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 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。