審議結果報告書

令 和 ３ 年 ９ 月 10 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

［販　売　名］　パドセブ点滴静注用30mg
［一　般　名］　エンホルツマブ ベドチン（遺伝子組換え）
［申 請 者 名］　アステラス製薬株式会社
［申請年月日］　令和３年３月11日

［審 議 結 果］
令和３年９月６日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。
本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は８年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

［承 認 条 件］
1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

令和 3 年 8 月 17 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

［販　　売　　名］	パドセブ点滴静注用 30 mg
［一　　般　　名］	エンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）
［申　　請　　者］	アステラス製薬株式会社
［申 請 年 月 日］	令和 3 年 3 月 11 日
［剤 形 ・ 含 量］	1 バイアル中にエンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）33.7 mg を含有する用時溶解注射剤
［申 請 区 分］	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
［本　　　　質］	エンホルツマブ　ベドチンは、抗体薬物複合体（分子量：約 152,000）であり、遺伝子組換えモノクローナル抗体の平均 4 個の Cys 残基に、モノメチルアウリスタチン E とリンカーからなるベドチン（(3*RS*)-1-(6-{[(2*S*)-1-{[(2*S*)-5-(カルバモイルアミノ)-1-{4-[({[(2*S*)-1-{[(2*S*)-1-{[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(1*S*,2*R*)-1-ヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル](メチル)アミノ}-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]アミノ}-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル](メチル)カルバモイル}オキシ)メチル]アニリノ}-1-オキソペンタン-2-イル]アミノ}-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]アミノ}-6-オキソヘキシル)-2,5-ジオキソピロリジン-3-イル基（$C_{68}H_{106}N_{11}O_{15}$；分子量：1,317.63)）が結合している。抗体部分は、ヒト nectin-4 に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体であり、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。タンパク質部分は、447 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 147,000）である。 Enfortumab Vedotin is an antibody-drug-conjugate (molecular weight: ca. 152,000) consisting of Vedotin ((3*RS*)-1-(6-{[(2*S*)-1-{[(2*S*)-5-(carbamoylamino)-1-{4-[({[(2*S*)-1-{[(2*S*)-1-{[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(1*S*,2*R*)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl]amino}-1-methoxy-2-methyl-3-oxopropyl]pyrrolidin-1-yl}-3-methoxy-5-methyl-1-oxoheptan-4-yl](methyl)amino}-3-methyl-1-oxobutan-2-yl]amino}-3-methyl-1-oxobutan-2-yl](methyl)carbamoyl}oxy)methyl]anilino}-1-oxopentan-2-yl]amino}-3-methyl-1-oxobutan-2-yl]amino}-6-oxohexyl)-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl group ($C_{68}H_{106}N_{11}O_{15}$; molecular weight: 1,317.63)), which is composed of monomethyl auristatin

E and linker, attached to an average of 4 Cys residues of a recombinant monoclonal antibody. The monoclonal antibody moiety is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against human nectin-4 and produced in Chinese hamster ovary cells. The protein moiety is a glycoprotein (molecular weight: ca. 147,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 447 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

［構　　　造］

アミノ酸配列：

L 鎖

DIQMTQSPSS VSASVGDRVT ITCRASQGIS GWLAWYQQKP GKAPKFLIYA
ASTLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ ANSFPPTFGG
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC

H 鎖

EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYNMNWVRQA PGKGLEWVSY
ISSSSSTIYY ADSVKGRFTI SRDNAKNSLS LQMNSLRDED TAVYYCARAY
YYGMDVWGQG TTVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF
PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTQTYIC
NVNHKPSNTK VDKRVEPKSC DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT
LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY
RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT
LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS
DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK

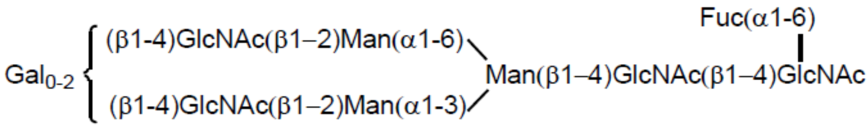
糖鎖結合：H 鎖 N297

部分的プロセシング：H 鎖 K447

薬物結合可能部位：L 鎖 C214、H 鎖 C220、H 鎖 C226、H 鎖 C229

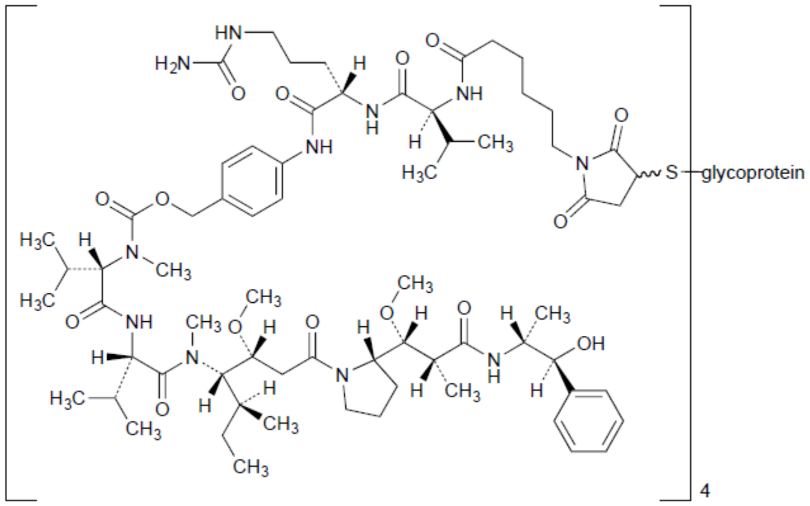
ジスルフィド結合：L 鎖 C214－H 鎖 C220、H 鎖 C226－H 鎖 C226、H 鎖 C229－H 鎖 C229

主な糖鎖の推定構造：



Gal：ガラクトース、GlcNAc：*N*-アセチルグルコサミン、Man：マンノース、Fuc：フコース

ベドチン部位の構造式：



分子式：$C_{6382}H_{9858}N_{1702}O_{2008}S_{46}$（タンパク部分、4 本鎖）
分子量：約 152,000

［特　記　事　項］　優先審査（令和 3 年 5 月 12 日付け薬生薬審発 0512 第 2 号）
［審 査 担 当 部］　新薬審査第五部

［審　査　結　果］

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のがん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、重度の皮膚障害、高血糖、末梢性ニューロパチー、骨髄抑制、感染症、腎機能障害、間質性肺疾患、infusion reaction 及び肝機能障害について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

［効能又は効果］

がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌

［用法及び用量］

通常、成人にはエンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）として 1 回 1.25 mg/kg（体重）を 30 分以上かけて点滴静注し、週 1 回投与を 3 週連続し、4 週目は休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。ただし、1 回量として 125 mg を超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。

［承 認 条 件］

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

別　紙

審査報告（1）

令和 3 年 7 月 7 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

［販　売　名］	パドセブ点滴静注用 30 mg
［一　般　名］	エンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）
［申　請　者］	アステラス製薬株式会社
［申請年月日］	令和 3 年 3 月 11 日
［剤形・含量］	1 バイアル中にエンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）33.7 mg を含有する用時溶解注射剤
［申請時の効能・効果］	癌薬物療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌
［申請時の用法・用量］	通常、成人にはエンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）として 1 回 1.25 mg/kg（体重）を 30 分以上かけて点滴静注し、週 1 回投与を 3 週連続し、4 週目は休薬する。この 28 日間を 1 サイクルとして投与を繰り返す。体重が 100 kg を超える場合は 100 kg として計算し、1 回当たりの総投与量は 125 mg を超えないこと。

［目　　　次］

［略語等一覧］

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、申請者及び米国 Seagen 社により創製された ADC であり、Nectin-4 に対する IgG1 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体である AGS-22C3 と微小管重合阻害作用を有する MMAE が、リンカーを介して共有結合している。

本薬は、腫瘍細胞の細胞膜上に発現する Nectin-4 に結合し、細胞内に取り込まれた後にプロテアーゼによりリンカーが加水分解され、遊離した MMAE がアポトーシスを誘導すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

1.2 開発の経緯等

海外において、米国 Agensys 社及び米国 Seattle Genetics（現 Seagen 社）により、Nectin-4 陽性の進行固形癌患者を対象とした第 I 相試験（11-1 試験）が 2011 年 7 月から実施された。その後、申請者により、根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（EV-201 試験）、並びに白金系抗悪性腫瘍剤及び PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（EV-301 試験）がそれぞれ 2017 年 10 月及び 2018 年 6 月から実施された。

米国では、EV-201 試験のコホート 1 を主要な試験成績として 2019 年 7 月に承認申請が行われ、2019 年 12 月に「PADCEV is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (mUC) who have previously received a programmed death receptor-1 (PD-1) or programmed death-ligand 1 (PD-L1) inhibitor, and a platinum-containing chemotherapy in the neoadjuvant/adjuvant, locally advanced or metastatic setting. This indication is approved under accelerated approval based on tumor response rate. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials.」を効能・効果として迅速承認された。

また、米国及び EU では、EV-301 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2021 年 2 月及び 3 月に承認申請が行われ、現在審査中である。

なお、2021 年 5 月時点において、本薬は白金系抗悪性腫瘍剤及び PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のある根治切除不能な尿路上皮癌に関する効能・効果にて、2 カ国で承認されている。

本邦においては、申請者により、化学療法歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした国内第 I 相試験（EV-102 試験）が 2017 年 4 月から実施された。また、EV-201 試験及び EV-301 試験への患者登録がそれぞれ 2018 年 5 月及び 9 月から開始された。

今般、EV-301 試験を主要な試験成績として、本薬の申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

AGS-22C3 及び SGD-1006 が原薬の重要中間体として管理されている。

2.1.1 AGS-22C3

2.1.1.1 細胞基材の調製及び管理

Nectin-4 細胞外ドメインのタグ融合タンパクを、ヒト IgG1 抗体を産生するトランスジェニックマウスに免疫し、得られた B 細胞をマウス骨髄腫細胞と融合させることにより作製されたハイブリドーマから、

Nectin-4 に対する抗体の特異性等により最適なクローンが選択された。選択されたクローンにおける抗体の重鎖及び軽鎖をコードする遺伝子配列を基に合成された DNA 断片をプラスミドベクターに挿入することにより、AGS-22C3 の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞株に導入し、AGS-22C3 の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び EOPC に対する特性解析及び純度試験が ICH Q5A（R1）、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、また、実施された試験項目の範囲では、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外に、ウイルス及び非ウイルス性の感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は[redacted]保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.1.2　製造方法

AGS-22C3 の製造工程は、シード培養、生産培養、細胞分離、[redacted]クロマトグラフィー、[redacted]ウイルス不活化、[redacted]クロマトグラフィー、[redacted]クロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過、[redacted]、ろ過・充てん、保管及び試験工程からなる。

重要工程は、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]工程とされている。

AGS-22C3 の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.1.3　外来性感染性物質の安全性評価

AGS-22C3 の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞以外の生物由来原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び EOPC について純度試験が実施されている（2.1.1.1 参照）。また、実生産スケールで得られた未加工/未精製バルクについて、バイオバーデン、マイコプラズマ否定試験、外来性ウイルス（*in vitro*）試験及びマウス微小ウイルス否定試験が実施され、検討された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質による汚染は認められなかった。なお、未加工/未精製バルクに対するこれらの試験は工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された（表 1）。

表 1　ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数（$\log_{10}$）			
	異種指向性マウス白血病ウイルス	マウス微小ウイルス	レオウイルス 3 型	仮性狂犬病ウイルス
[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]ウイルス不活化	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ウイルス除去ろ過	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
総ウイルスクリアランス指数	≧19.01	≧10.46	≧11.18	≧18.15

[redacted]

2.1.1.4　製造工程の開発の経緯

AGS-22C3 の開発過程における製造方法の主な変更は、以下のとおりである（それぞれの製法をハイブリドーマ製法、製法 A 及び製法 B（申請製法）とする）。

- ハイブリドーマ製法から製法 A：細胞株、培養条件、精製条件等の変更
- 製法 A から製法 B：WCB の導入、製造所、製造スケール、培養条件、精製条件等の変更

上記の製法変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施された。

ハイブリドーマ製法から製法 A への変更では、細胞株の変更に伴う[redacted]、[redacted]の変化等が認められている。

製法 A から製法 B への変更では、変更前後の同等性/同質性が確認されている。

なお、海外第 I 相試験（11-1 試験）以外の臨床試験には、製法 A 又は製法 B で製造された AGS-22C3 を用いて製造された製剤が使用された。

AGS-22C3 製造工程の開発には QbD の手法が利用されている（2.3 参照）。

2.1.1.5 特性

2.1.1.5.1 構造及び特性

AGS-22C3 について実施された特性解析は、表 2 のとおりである。

表 2 AGS-22C3 の特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、遊離スルフヒドリル、ジスルフィド結合、二次構造、高次構造、熱安定性
物理的化学的性質	分子量、サイズ類縁体、電荷類縁体
糖鎖構造	N 結合型糖鎖プロファイル、糖鎖結合部位、シアル酸
生物学的性質	• Nectin-4 結合活性 • FcγR I 結合活性、FcγR II a 結合活性、FcγR IIIa 結合活性、FcRn 結合親和性 • ADCP 活性、ADCC 活性、CDC 活性

生物学的性質については、原薬に関する検討結果とともに「2.1.3.3.1 構造及び特性」の項に記載する。

2.1.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

特性解析（2.1.1.5.1 参照）の結果等に基づき、[redacted]及び[redacted]が目的物質関連物質とされ、不純物A*（[redacted]及び[redacted]）及び 不純物B* が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物は AGS-22C3 の規格及び試験方法により管理される。

2.1.1.5.3 製造工程由来不純物

宿主細胞由来 DNA、HCP、 不純物C* 、 不純物D* 、 不純物E* 、 不純物F*及び 不純物G* が製造工程由来不純物とされた。いずれも製造工程で十分に除去されることが確認されている。

2.1.1.6 管理

AGS-22C3 の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ）、浸透圧、pH、純度試験（CE-SDS（[redacted]）、SEC、icIEF）、エンドトキシン、微生物限度、結合活性（[redacted]）及び定量法（UV-Vis）が設定されている。

2.1.1.7 AGS-22C3 の安定性

AGS-22C3 の主な安定性試験は、表 3 のとおりである。

＊:新薬承認情報提供時に置き換えた

表 3　AGS-22C3 の主な安定性試験の概略

試験名	製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法 B	8	≦[redacted]℃	[redacted]カ月*	[redacted]製栓付き[redacted]製ボトル
加速試験	製法 B	8	[redacted]±[redacted]℃	[redacted]カ月	
	製法 B	8	[redacted]±[redacted]℃	[redacted]カ月	

*：2 ロットは[redacted]カ月、2 ロットは[redacted]カ月。[redacted]カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験及び加速試験（[redacted]±[redacted]℃）では、[redacted]における[redacted]のわずかな減少傾向と[redacted]のわずかな増加傾向が認められた。

加速試験（[redacted]±[redacted]℃）では、[redacted]における[redacted]のわずかな減少傾向並びに[redacted]及び[redacted]のわずかな増加傾向、[redacted]における[redacted]のわずかな減少傾向と[redacted]のわずかな増加傾向が認められた。

以上より、AGS-22C3 の有効期間は、[redacted]製栓付きの[redacted]製ボトルを用いて、[redacted]、[redacted]℃以下で保存するとき、[redacted]カ月とされた。

2.1.2　SGD-1006

2.1.2.1　特性

MMAE 及びリンカーからなる SGD-1006 は白色～黄色の粉末であり、性状、溶解度及び比旋光度について検討されている。

SGD-1006 の化学構造は、質量分析、紫外吸収スペクトル、NMR（^{1}H-及び ^{13}C-NMR）、IR、粉末 X 線回折法等により確認されている。

2.1.2.2　製造方法

SGD-1006 は、以下の①～⑥を出発物質として合成される。

① [redacted]
② [redacted]
③ [redacted]
④ [redacted]
⑤ [redacted]
⑥ [redacted]

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 4）。

- CQA の特定。
- 品質リスクアセスメントに基づく CPP の特定及び製造工程パラメータの許容範囲の検討。

表 4　SGD-1006 の管理戦略の概要

CQA	管理方法
確認試験	製造方法、規格及び試験方法
純度	製造方法、規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
含量	製造方法、規格及び試験方法

重要工程として、[redacted]合成工程及び[redacted]工程が設定され、SGD-1006 を合成するすべての工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.1.2.3　管理

SGD-1006の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR及び LC）、旋光度、純度試験（[redacted](誘導結合プラズマ質量分析）、類縁物質（LC）、純度（LC）及び残留溶媒（GC））、水分及び定量法（LC）が設定されている。

2.1.2.4　安定性

SGD-1006 の主な安定性試験は、表 5 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、SGD-1006 は光に不安定であった。

表 5　SGD-1006 の主な安定性試験の概略

試験名	ロット数（スケール）	温度	湿度	実施期間	保存形態
長期保存試験	5 ロット（実生産）	[redacted]℃±[redacted]℃	－	[redacted]カ月	[redacted]の褐色ガラス瓶＋[redacted]した[redacted]の[redacted]製の蓋
加速試験	3 ロット（実生産）	[redacted]℃±[redacted]℃	[redacted]%RH	[redacted]カ月	

－：設定なし

以上より、SGD-1006　のリテスト期間は、[redacted]した[redacted]の[redacted]製の蓋をした[redacted]の褐色ガラス瓶に入れ、遮光下、[redacted]～[redacted]℃で保存するとき、[redacted]カ月とされた。

2.1.3　原薬

2.1.3.1　製造方法

原薬の製造工程は、AGS-22C3 の融解・[redacted]、ろ過 1、[redacted]、[redacted]、薬物結合反応、[redacted]、[redacted]、ろ過 2、[redacted]、ろ過 3・充てん、保管及び試験工程からなる。

重要工程は、[redacted]及び[redacted]工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.3.2　製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更内容は以下のとおりである（それぞれの製法をハイブリドーマ製法、製法 A 及び製法 B（申請製法）とする）。

- ハイブリドーマ製法から製法 A：AGS-22C3 の製造方法及び製造スケールの変更
- 製法 A から製法 B：製造場所、製造スケール、反応温度等の変更

上記の製法変更に伴い、同等性/同質性評価が実施された。

ハイブリドーマ製法から製法 A への変更に係る原薬の同等性/同質性は、品質特性、非臨床薬物動態、毒性及び臨床試験において評価された。その結果、製法変更前後の原薬について、[redacted]及び[redacted]のプロファイルに差異が認められたものの、毒性プロファイル及び免疫原性に明確な差異は認められず、非臨床薬物動態試験において PK の同等性が確認された。また、海外第 I 相試験（11-1 試験）[1] において検討された本薬及び総抗体の曝露量の類似性が確認されている。

製法 A から製法 B への変更では、品質特性試験が実施され、製法変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。

なお、11-1 試験以外の臨床試験には、製法 A 又は製法 B で製造された原薬を用いて製造された製剤が使用された。

原薬の製造工程の開発には QbD の手法が利用されている（2.3 参照）。

2.1.3.3 特性

2.1.3.3.1 構造及び特性

実施された原薬の特性解析は、表 6 に示すとおりである。

表 6 原薬の特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、遊離スルフヒドリル、ジスルフィド結合、二次構造、高次構造、熱安定性、薬物結合分布
物理的化学的性質	分子量、サイズ類縁体、電荷類縁体
糖鎖構造	N 結合型糖鎖プロファイル、糖鎖結合部位
生物学的性質	• Nectin-4 結合活性 • FcγRⅠ結合活性、FcγRⅡa 結合活性、FcγRⅢa 結合活性、FcRn 結合親和性 • 細胞毒性 • ADCP 活性、ADCC 活性、CDC 活性

生物学的性質に関する検討の結果は、以下のとおりであった。なお、AGS-22C3 についても同時に評価が行われた。

- [redacted]法により、原薬及び AGS-22C3 の Nectin-4 結合活性が確認された。また、[redacted]法により、原薬及び AGS-22C3 の Nectin-4 結合活性が確認された。
- [redacted]法により、原薬及びAGS-22C3 のFcγRⅠ、FcγRⅡa 及びFcγRⅢa への結合活性が確認された。また、[redacted]法により、原薬及びAGS-22C3 のFcRn への結合親和性が確認された。
- Nectin-4 を発現させたヒト前立腺癌由来 PC3 細胞株（PC3-AGS22）を用いた測定により、原薬の細胞毒性が確認された。
- [redacted] PC3-AGS22 及び[redacted]由来[redacted]を用いた測定により、原薬及び AGS-22C3 の ADCP 活性が確認された。
- PC3-AGS22 及び[redacted]由来[redacted]細胞株をターゲット細胞、[redacted] をエフェクター細胞とする測定により、原薬及び AGS-22C3 は ADCC 活性を示さないことが確認された。
- PC3-AGS22 及び[redacted]細胞株をターゲット細胞、[redacted]を[redacted]とする測定により、原薬及び AGS-22C3 は CDC 活性を示さないことが確認された。

---

[1] Nectin-4 陽性の進行固形癌患者を対象に、本薬（ハイブリドーマ製法及び製法 A）の忍容性、安全性等を検討することを目的とした海外第 I 相試験。

2.1.3.3.2　目的物質関連物質/目的物質由来不純物

特性解析（2.1.3.3.1参照）の結果等に基づき[redacted]及び[redacted]が目的物質関連物質とされ、　不純物A*（[redacted]及び[redacted]）、　不純物H*　、　不純物I*　及び　不純物J*[2)]　が目的物質由来不純物とされた。　不純物A*　、　不純物H*　及び　不純物I*　は原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。　不純物J*　は SGD-1006 の規格及び試験方法により管理される。

2.1.3.3.3　製造工程由来不純物

不純物K*　、不純物L*　、並びに　不純物M*　及び　不純物N*　が製造工程由来不純物とされた。いずれも製造工程で十分に除去されることが確認されている。

2.1.3.4　管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ）、浸透圧、pH、純度試験（SEC、icIEF、薬物非結合抗体、遊離薬物）、エンドトキシン、微生物限度、薬物抗体比、結合活性（ELISA法）、細胞毒性、定量法（UV-Vis）及び[redacted]が設定されている。

2.1.3.5　安定性

原薬の主な安定性試験は、表 7 のとおりである。

表 7　原薬の主な安定性試験の概略

試験名	製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法 B	8	≦－60℃	24 カ月[*1]	ポリプロピレン製栓付きポリカーボネート製ボトル
加速試験	製法 B	8	－20±5℃	24 カ月[*1]	
	製法 B	8	5±3℃	6 カ月[*2]	

*1：基準ロット 3 ロット（[redacted]カ月、[redacted]カ月、[redacted]カ月各 1 ロット）のうち最短の期間。1 ロットは[redacted]カ月、3 ロットは[redacted]カ月、2 ロットは[redacted]カ月、1 ロットは[redacted]カ月。[redacted]カ月まで安定性試験継続中、*2：1 ロットは[redacted]カ月

長期保存試験では、すべての測定項目で変化は認められなかった。

加速試験（－20±5℃）では、[redacted]における[redacted]のわずかな増加傾向と[redacted]のわずかな減少傾向が認められた。

加速試験（5±3℃）では、[redacted]における[redacted]及び[redacted]のわずかな増加傾向、[redacted]における[redacted]の増加傾向と[redacted]の減少傾向が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、ポリプロピレン製栓付きのポリカーボネート製ボトルを用いて、遮光下、－60℃以下で保存するとき、24 カ月とされた。

2.2　製剤

2.2.1　製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル（10 mL）に本薬 33.7 mg（タンパクとして）を含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、トレハロース水和物、ポリソルベート 20 が添加剤として含まれる。なお、本薬は、注射用水 3.3 mL を用いて溶解（溶解後のタンパク濃度は 10 mg/mL）した際に本薬 30 mg を採取できるよう、表示量に対して過量に充てんされている。

[2)] SGD-1006 中のマレイミド構造を有する不純物と定義された。

＊:新薬承認情報提供時に置き換えた

2.2.2　製造方法

製剤の製造工程は、薬液調製、無菌ろ過・充てん、凍結乾燥、巻締め、包装・表示・保管及び試験工程からなる。

重要工程は、[redacted]、[redacted]及び[redacted]工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3　製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の主な変更内容は以下のとおりである（それぞれの製法をハイブリドーマ製法、製法 A 及び製法 B（申請製法）とする）。

- ハイブリドーマ製法から製法 A：原薬の製法変更
- 製法 A から製法 B：製造ライン、製造スケール等の変更

上記の製法変更に伴い、同等性/同質性評価が実施された。

ハイブリドーマ製法から製法 A への変更に係る製剤の同等性/同質性が、品質特性試験及び海外第 I 相試験（11-1 試験）[1)] において評価された。その結果、検討された品質特性、並びに本薬及び総抗体の曝露量について類似性が確認されている。

製法 A から製法 B への変更では、品質特性試験が実施され、製法変更前後の製剤の同等性/同質性が確認されている。

なお、11-1 試験以外の臨床試験には、製法 A 又は製法 B により製造された製剤が使用された。

製剤の製造工程の開発には QbD の手法が利用されている（2.3 参照）。

2.2.4　管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ）、浸透圧、pH、純度試験（溶状、SEC、icIEF、薬物非結合抗体）、水分、エンドトキシン、製剤均一性、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、薬物抗体比、細胞毒性及び定量法（UV-Vis）が設定されている。

2.2.5　安定性

製剤の主な安定性試験は、表 8 のとおりである。

表 8　製剤の主な安定性試験の概略

試験名	製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法 B	6	5±3℃	24 カ月*1	フッ素樹脂コーティングブロモブチルゴム栓及びガラスバイアル
加速試験	製法 B	6	25±2℃/60%RH	24 カ月*2	
苛酷試験	製法 B	6	40±2℃/75%RH	6 カ月	
光安定性	製法 B	1	D65 ランプ、全照度 120 万 lux h 及び 360 万 lux h、25℃		

*1：基準ロット 3 ロット（[redacted]カ月 1 ロット、[redacted]カ月 2 ロット）のうち最短の期間。3 ロットは[redacted]カ月、2 ロットは[redacted]カ月。[redacted]カ月まで安定性試験継続中、*2：3 ロットは[redacted]カ月、2 ロットは[redacted]カ月。[redacted]カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験及び加速試験では、わずかな[redacted]の上昇傾向が認められた。

苛酷試験では、[redacted]の上昇傾向、[redacted]における[redacted]の増加傾向と[redacted]の減少傾向が認められた。

光照射下で[redacted]における[redacted]の増加傾向と[redacted]における[redacted]の増加傾向が認められた。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器としてフッ素樹脂コーティングブロモブチルゴム栓及びガラスバイアルを用いて、2～8℃で保存するとき、24 カ月とされた。

2.3 QbD

原薬及び製剤の開発には QbD の手法が利用され、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築された。

- CQA の特定：
  目的物質由来不純物、製造工程由来不純物及び一般品質特性に関する品質について、本薬の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、下記の CQA が特定された。
  CQA：確認試験、性状、浸透圧、添加物、pH、水分含量、再調製時間、溶解した製剤の透明度、細胞毒性、薬物抗体比、薬物非結合抗体、抗原結合活性、薬物負荷分布、タンパク濃度、抗体薬物複合体含量、製剤均一性、無菌、バイオバーデン、マイコプラズマ、外来性ウイルス、エンドトキシン、容器・施栓の完全性、微粒子、目的物質の純度、[redacted]、タンパク凝集、切断体、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、立体構造の完全性、[redacted]、[redacted]、酸性電荷類縁体、非グリコシル化体、末端マンノース含量、コハク酸イミド加水分解、非フコシル化、末端ガラクトース含量、末端 *N*-アセチルグルコサミン含量、[redacted]、末端シアリル化、非酵素的糖化・糖化最終産物、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、HCP、宿主細胞由来DNA含量、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]
- 管理方法の策定
  上記の各 CQA に対する製造工程の影響を評価することにより、AGS-22C3、SGD-1006、原薬及び製剤の製品品質に関する統合管理戦略が策定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

特に記載しない限り、非臨床薬理試験においては、ハイブリドーマ製法の本薬及び AGS-22C3 が用いられた（2.1.1.4、2.1.3.2 参照）。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 Nectin-4 に対する結合親和性（CTD 4.2.1.1-2、4.2.1.1-6、4.2.1.1-7、4.2.1.1-8、4.2.1.1-9）

ヒト Nectin-1～4 をそれぞれ発現させたラット線維芽細胞由来 Rat1（E）細胞株を用いて、ヒト Nectin-1～4 に対する本薬及び AGS-22C3 の結合親和性が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、ヒト Nectin-4 に対する本薬及び AGS-22C3 の結合が認められた一方、ヒト Nectin-1～3 に対する本薬及び AGS-22C3 の結合は認められなかった。

ヒト、カニクイザル、ラット及びマウス Nectin-4 をそれぞれ発現させた PC3 細胞株を用いて、Nectin-4 に対する本薬及び AGS-22C3 の結合親和性が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、Nectin-4 に対する本薬及び AGS-22C3 の K_d 値は表 9 のとおりであった。

表 9　Nectin-4 に対する本薬及び AGS-22C3 の結合親和性

動物種	K_d 値［95%CI］（nmol/L）	
	本薬	AGS-22C3
ヒト	0.387［0.292, 0.482］	0.279［0.203, 0.356］
カニクイザル	0.434［0.276, 0.592］	0.305［0.226, 0.384］
ラット	0.463［0.289, 0.636］	0.440［0.326, 0.554］
マウス	3.79［3.36, 4.21］	70.3［56.1, 84.5］

n＝3

ヒト Nectin-4 を発現する悪性腫瘍細胞株（ヒト膵癌由来 PANC-02-03 細胞株、ヒト膀胱癌由来 HT-1376 細胞株、ヒト NSCLC 由来 NCI-H322M 細胞株、ヒト卵巣癌由来 AG-OV1-XCL 細胞株及びヒト乳癌由来 T47D 細胞株）に対する本薬の結合親和性が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、いずれの細胞株に対しても本薬の結合が認められた。

3.1.2　細胞内への取込み及び MMAE の放出（CTD 4.2.1.1-11、4.2.1.1-12）

ヒト Nectin-4 を発現させたヒト膀胱癌由来 T24 細胞株を用いて、細胞内への本薬（製法 A）の取込みが、蛍光免疫染色法により検討された。その結果、本薬は細胞膜上に局在した後、リソソームに局在することが確認された。

ヒト Nectin-4 を発現させた T24 細胞株を用いて、遊離した MMAE の細胞内濃度が、LC-MS/MS を用いた解析により検討された。その結果、本薬（製法 A）100 又は 1,000 ng/mL で 24 時間処置した際の細胞内 MMAE 濃度（平均値±標準偏差、n＝3）は、それぞれ 94.9±14.8 及び 248.8±15 nmol/L であった。

3.1.3　悪性腫瘍由来細胞株等に対する増殖抑制作用

3.1.3.1　*in vitro*

3.1.3.1.1　Nectin-4 を発現する細胞株に対する増殖抑制作用（CTD 4.2.1.1-13）

ヒト、カニクイザル、ラット及びマウス Nectin-4 を発現させた PC3 細胞株並びにヒト Nectin-4 を発現する T47D 細胞株に対する本薬及び AGS-22C3 の増殖抑制作用が、生細胞由来の還元酵素活性を指標に検討された。その結果、本薬の IC_{50} 値は表 10 のとおりであった。なお、AGS-22C3 はいずれの細胞株に対しても増殖抑制作用を示さなかった。

表 10　各種悪性腫瘍由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用

細胞株	Nectin-4 の由来	IC_{50} 値（nmol/L）
PC3	ヒト	0.008
	カニクイザル	0.02
	ラット	0.03
	マウス	0.20
T47D	ヒト	0.28

n＝1

3.1.3.1.2　Nectin-4 を発現していない細胞株に対する増殖抑制作用（CTD 4.2.1.1-18）

ヒト Nectin-4 を発現していない T24 細胞株及びヒト膀胱癌由来 UM-UC-3 細胞株に対する本薬（製法 A）の増殖抑制作用が、アネキシン V 染色を指標にフローサイトメトリー法により検討された。その結果、いずれの細胞株に対しても本薬（製法 A）の増殖抑制作用は認められなかった。

一方、①ヒト Nectin-4 を発現させた T24 細胞株及びヒト Nectin-4 を発現していない T24 細胞株、又は②ヒト Nectin-4 を発現させた UM-UC-3 細胞株及びヒト Nectin-4 を発現していない UM-UC-3 細胞株を

それぞれ共培養した際の、ヒト Nectin-4 を発現していない細胞に対する本薬（製法 A）の増殖抑制作用が、アネキシン V 染色を指標にフローサイトメトリー法により検討された。その結果、ヒト Nectin-4 を発現していない細胞に対しても本薬（製法 A）の増殖抑制作用が認められた。

3.1.3.2　*in vivo*

3.1.3.2.1　膀胱癌患者由来組織片（CTD 4.2.1.1-19、4.2.1.1-20）

膀胱癌患者由来①AG-B8 又は②AG-B1 腫瘍組織片を皮下移植した SCID マウス（10 例/群）を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が①約 250 mm^3 又は②約 200 mm^3 に達した日から、それぞれ①本薬（製法 A）0.5、1 若しくは 1.5 mg/kg が週 2 回静脈内投与、又は②本薬 0.4 若しくは 0.8 mg/kg が 4 日ごとに静脈内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、対照（5%ブドウ糖水溶液）群と比較して、①本薬（製法 A）0.5、1 及び 1.5 mg/kg 群並びに②本薬 0.8 mg/kg 群でそれぞれ統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（図 1）。

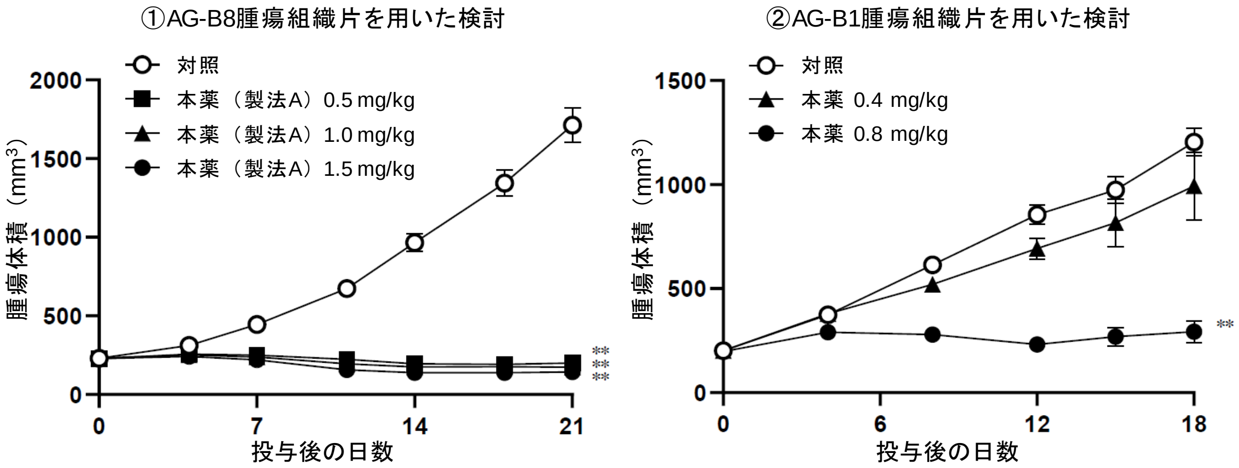


図 1　AG-B8 又は AG-B1 腫瘍組織片を皮下移植した SCID マウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用
n＝10、平均値±標準誤差、対照群に対して：p＜0.0001（Tukey の検定）**

3.2　安全性薬理試験

3.2.1　中枢神経系に及ぼす影響

ラット及びカニクイザルを用いた 4 週間反復投与毒性試験（5.2 参照）において、神経行動学的機能に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬による影響は認められなかった。

3.2.2　心血管系に及ぼす影響

3.2.2.1　hERG カリウム電流に対する影響（CTD 4.2.1.3-1）

hERG を導入したヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に対する MMAE 10 及び 100 μmol/L の影響が検討された。その結果、hERG カリウム電流の阻害率（平均値±標準誤差、n＝4）は、それぞれ 10.3±3.0 及び 23.7±5.6%であった。

3.2.2.2　血圧、心拍数及び心電図に対する影響

カニクイザルを用いた 4 週間反復投与毒性試験（5.2 参照）において、血圧、心拍数及び心電図に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬による影響は認められなかった。

3.2.3　呼吸系に及ぼす影響

カニクイザルを用いた 4 週間反復投与毒性試験（5.2 参照）において、呼吸数等に対する本薬及び本薬（製法 A）の影響が検討された。その結果、本薬及び本薬（製法 A）による影響は認められなかった。

3.R　機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

3.R.1　本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び尿路上皮癌に対する有効性について、以下のように説明している。

Nectin-4 は、接着分子の Nectin ファミリーに属する I 型膜貫通タンパクであり、尿路上皮癌、乳癌、膵癌等の腫瘍細胞の細胞膜上に高発現している（Cancer Res 2016; 76: 3003-13）。

本薬は、Nectin-4 に対するヒト型モノクローナル抗体である AGS-22C3 と微小管重合阻害作用を有する MMAE をリンカーにより結合させた ADC である。本薬は、腫瘍細胞の細胞膜上に発現する Nectin-4 に結合し（3.1.1 参照）、細胞内に取り込まれた後にリンカーが加水分解され、遊離した MMAE（3.1.2 参照）がアポトーシスを誘導すること（Blood 2003; 102: 1458-65）等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる。

上記の作用機序に加えて、尿路上皮癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（EV-301 試験）における腫瘍組織検体の 98%で Nectin-4 の発現が認められたこと、本薬はヒト膀胱癌患者由来腫瘍組織片を皮下移植した SCID マウスにおいて腫瘍増殖抑制作用を示したこと（3.1.3.2.1 参照）等を考慮すると、尿路上皮癌に対する本薬の有効性は期待できると考える。

なお、Nectin-4 を発現していない腫瘍細胞に対しては、本薬が Nectin-4 を発現する細胞に取り込まれた後、遊離した MMAE が細胞外に拡散し、作用することで、増殖抑制作用を示す可能性があると考える（3.1.3.1.2 参照）。

機構は、申請者の説明を了承した。

4.　非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

動物における本薬の PK は、ラット及びサルにおいて検討された。また、本薬の構成成分である MMAE の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。なお、特に記載しない限り、非臨床薬物動態試験においては、ハイブリドーマ製法の本薬が用いられた（2.1.3.2 参照）。

4.1　分析法

4.1.1　本薬の測定法

ラット及びサル血清中の本薬の定量は、固相化した[redacted]抗体、[redacted]標識した[redacted]抗体及び[redacted]標識した[redacted]を用いた ELISA 法により行われた。

4.1.2　総抗体の測定法

ラット及びサル血清中の総抗体の定量は、固相化した[redacted]抗体、[redacted]標識した[redacted]抗体及び[redacted]標識した[redacted]を用いた ELISA 法により行われた。

4.1.3　MMAE の測定法

ラット及びサル血清中の MMAE の定量は、LC-MS/MS 法により行われた。

4.1.4　抗エンホルツマブ　ベドチン抗体の測定法

ラット及びサル血清中の抗エンホルツマブ　ベドチン抗体の検出は、固相化した本薬、[redacted]標識した本薬、及び[redacted]標識した[redacted]を用いた ELISA 法により行われた。

4.2　吸収

4.2.1　単回投与

雌雄サルに①本薬（ハイブリドーマ製法）及び②本薬（製法 A）3 mg/kg を単回静脈内投与し、それぞれ血清中本薬、総抗体及び MMAE 濃度が検討された（表 11）。本薬、総抗体及び MMAE の曝露量に明確な性差は認められなかった。

表 11　本薬、総抗体及び MMAE の PK パラメータ（雌雄サル、単回静脈内投与）

製法	測定対象	C_{max}（μg/mL[*1]）		AUC_{168h}（μg･h/mL[*2]）		$t_{1/2}$（day）	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
ハイブリドーマ製法	本薬	76.4±10.2	79.3±6.98	2,616±201.6	2,592±210.7	1.70±0.275	1.69±0.648
	総抗体	72.7±13.0	71.5±9.68	4,752±200.9	4,344±379.2	2.98±0.983	3.49±2.20
	MMAE	79.4±10.1	82.2±16.6	9,936±998.4	9,744±2,090	5.00±1.15	3.63±0.852
製法 A	本薬	94.1±6.48	102±10.0	3,072±676.8	2,952±499.2	1.52±0.120	1.54±0.148
	総抗体	105±7.69	153±39.2	5,112±940.8	4,896±782.4	1.98±0.192	2.19±0.207
	MMAE	93.8±29.3	93.4±10.3	10,128±1,824	12,288±1,894	3.09±0.659	3.98±2.23

平均値±標準偏差、n＝5、*1：MMAE では pg/mL、*2：MMAE では pg･h/mL

4.2.2　反復投与

雌雄ラットに本薬 2、5 及び 10 mg/kg を QW で 4 週間反復静脈内投与し、血清中本薬、総抗体及び MMAE 濃度が検討された（表 12）。検討された用量範囲において、本薬、総抗体及び MMAE の曝露量は概ね用量に比例して増加した。また、本薬、総抗体及び MMAE の曝露量に明確な性差は認められなかった。

抗エンホルツマブ　ベドチン抗体は、18/88 例で検出された。

表 12　本薬、総抗体及び MMAE の PK パラメータ（雌雄ラット、4 週間反復静脈内投与）

測定対象	投与量(mg/kg)	測定日（日）	C_{max} (μg/mL*1)		AUC_{168h}*2 (μg･h/mL*3)		$t_{1/2}$ (day)		CL (mL/h･kg)		V_{ss} (mL/kg)	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
本薬	2	1	59.7	55.0	1,180	1,120	1.13	0.887	1.68	1.79	40.7	39.9
		22	55.3	52.8	1,050	549	―	―	―	―	―	―
	5	1	137	24.6	2,250	883	1.09	1.21	2.20	5.54	60.1	254
		22	124	96.9	1,960	1,390	―	―	―	―	―	―
	10	1	271	280	6,570	5,630	1.29	1.20	1.50	1.76	45.1	47.0
		22	209	153	4,170	3,570	―	―	―	―	―	―
総抗体	2	1	74.8	69.6	2,190	1,910	1.50	1.33	0.885	1.02	36.1	36.0
		22	69.6	63.2	2,330	832	―	―	―	―	―	―
	5	1	160	27.5	3,940	974	―	1.68	―	4.90	―	228
		22	147	121	3,370	1,770	―	―	―	―	―	―
	10	1	324	332	11,600	9,680	2.16	2.01	0.787	0.957	47.3	51.6
		22	260	194	7,700	6,720	―	―	―	―	―	―
MMAE	2	1	0.255	0.291	12.6	9.86	1.40	1.46	―	―	―	―
		22	0.405	0.473	11.9	7.19	1.93	―	―	―	―	―
	5	1	0.644	0.516	20.5	20.0	0.940	1.30	―	―	―	―
		22	1.09	1.11	25.4	14.5	―	1.61	―	―	―	―
	10	1	0.870	0.820	51.3	43.0	1.32	1.46	―	―	―	―
		22	2.82	1.89	69.6	36.2	1.42	1.52	―	―	―	―

各測定時点の血清中本薬、総抗体及び MMAE 濃度の平均値（n＝3）に基づき算出された、－：算出せず、*1：MMAE では ng/mL、*2：総抗体の第 22 日目では AUC_{336h}、*3：MMAE では ng･h/mL

4.3　分布

4.3.1　組織分布

雄性有色ラットに ^{3}H 標識した MMAE 0.057 mg/kg（平均投与量）を単回静脈内投与し、放射能の組織分布が定量的全身オートラジオグラフィー法により検討された。血漿中放射能のほとんどは投与 4 時間後までに全身循環から消失し、放射能は広範囲の組織に速やかに分布した。放射能が高値を示した組織（C_{max} が 0.20 μg Eq./g 以上）は、脳下垂体前葉、肺、腎皮質及び腎髄質（それぞれ 0.520、0.242、0.232 及び 0.217 μg Eq./g）であった。一方、脳、脊髄及び水晶体については、いずれの測定時点においても放射能は定量下限（0.003μg Eq./g）未満であった。また、投与 96 時間後までに、ほとんどの組織で放射能は消失したが、胸腺、脳下垂体前葉、脳下垂体後葉及び眼球ブドウ膜においては放射能が検出された（それぞれ 0.013、0.006、0.005 及び 0.009 μg Eq./g）。眼球ブドウ膜については、投与 28 日後においても放射能がわずかに検出された（0.005 μg Eq./g）ことから、MMAE 又はその代謝物はメラニンに結合することが示唆された、と申請者は説明している。なお、有色皮膚における放射能の C_{max} は 0.016 μg Eq./g であり、投与 96 時間後以降では定量下限を下回った。

4.3.2　血漿タンパク結合

^{3}H 標識した MMAE（1、10 及び 100 nmol/L）をマウス、ラット、サル及びヒトの血漿とインキュベートし、超遠心分離法を用いて MMAE の血漿タンパク結合が検討された。その結果、血漿タンパク結合率（各濃度の平均値）は、マウス、ラット、サル及びヒトでそれぞれ 18.8～28.5、72.0～73.5、17.1～18.9 及び 67.9～82.2%であった。

4.3.3　血球移行性

マウス、ラット、サル及びヒトの血漿と ^{3}H 標識した MMAE（2、20、200、1,000 及び 5,000 nmol/L）を 37℃で 1 時間インキュベートし、MMAE の血球移行性が検討された。その結果、マウス、ラット、サル及びヒトにおける血液/血漿中放射能活性比は、それぞれ 1.07～11.8、0.954～2.36、1.10～1.57 及び 0.792～0.976 であった。

以上より、申請者は、マウス、ラット及びサルにおいて MMAE は主に血球に分布する一方で、ヒトにおいて MMAE の血球移行性は低いことが示唆された旨を説明している。

4.3.4　胎盤通過性及び胎児移行性

本薬及び MMAE の胎盤通過性及び胎児移行性については検討されていない。

申請者は、ヒト IgG が胎盤を通過し、胎児に移行する旨が報告されていること（Pediatr Int 2000; 42: 337-42）から、IgG1 サブクラスのヒト型抗体を構成成分とする本薬についても、胎盤を通過し、胎児へ移行する可能性がある旨を説明している。

4.4　代謝

4.4.1　*in vitro*

^{3}H 標識した MMAE（10 μmol/L）をラット、サル及びヒト肝細胞と 37℃で 4 時間インキュベートし、MMAE の代謝物の生成が検討された。ラット、サル及びヒト肝細胞での MMAE の消失率はそれぞれ 32、18 及び 32%であり、明確な種差は認められなかった。サル、ラット及びヒト肝細胞において、それぞれ 12、9 及び 9 種の代謝物が検出された。なお、ヒト肝細胞において認められた代謝物は、いずれもサルにおいて認められた代謝物であり、ヒト特異的な代謝物は認められなかった。

^{3}H 標識した MMAE（0.9、10 及び 100 μmol/L）を NADPH 存在下でヒト肝ミクロソームと 37℃で 40 分間インキュベートした結果、主な代謝物として C4（*O*-脱メチル体）、C7（*N*-脱メチル体）及び C8（ケトン体）が検出された。さらに、CYP3A 阻害剤（ケトコナゾール）又は抗 CYP3A4 モノクローナル抗体により、C4、C7 及び C8 の生成が阻害された。また、^{3}H 標識した MMAE（6 及び 16 μmol/L）を遺伝子組換えヒト CYP（CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4）とインキュベートし、MMAE の代謝に関与する CYP 分子種が検討された。CYP3A4 発現系において C4、C7 及び C8 が検出され、CYP2D6 発現系において C7 が検出された。

以上より、申請者は、MMAE の代謝には、主に CYP3A4 が関与することが示唆された旨を説明している。

4.4.2　*in vivo*

雌雄ラットに ^{3}H 標識した MMAE 0.056 mg/kg を単回静脈内投与し、尿及び糞中代謝物が検討された。その結果、投与 24 時間後までの尿中には、主に未変化体が検出された。投与 72 時間後までの糞中には、主に未変化体が検出され、投与 48 時間後までの糞中には C4 が検出された。

4.5　排泄

4.5.1　尿及び糞中排泄

雌雄ラットに ^{3}H 標識した MMAE 0.056 mg/kg を単回静脈内投与し、尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合）が検討された。その結果、投与 48 時間後までに投与放射能の約 95%が尿及び糞中へ排泄さ

れ、投与 672 時間後までの放射能の糞中排泄率は雄及び雌でそれぞれ 96.7 及び 102%、尿中排泄率はそれぞれ 15.1 及び 9.4%であった。なお、尿及び糞中排泄率に明確な性差は認められなかった。

以上の検討結果等から、申請者は、MMAE は主に糞中に排泄されると考える旨を説明している。

4.5.2 乳汁中排泄

本薬及び MMAE の乳汁中排泄については検討されていない。

申請者は、ヒト IgG が乳汁中に排泄される旨が報告されていること（J Mamary Gland Biol Neoplasia 1996; 1: 243-9）から、IgG1 サブクラスのヒト型抗体を構成成分とする本薬についても、乳汁中に排泄される可能性がある旨を説明している。

4.6 薬物動態学的相互作用

4.6.1 酵素阻害

申請者は、以下の検討結果に加えて、本薬を申請用法・用量で投与した際の MMAE の C_{max}（5.2 nmol/L[3]）等を考慮すると、臨床使用時において、MMAE による CYP 分子種の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

- ヒト肝ミクロソームと MMAE（0.1～100 μmol/L）を CYP 分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A）の基質[4] 及び NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種に対する MMAE の阻害作用が検討された。その結果、MMAE は CYP3A の基質（ミダゾラム）の代謝に対して阻害作用を示し、IC_{50} 値は 10 μmol/L[5] であった。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、MMAE は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームと MMAE（0.1～100 μmol/L）を NADPH 存在下でインキュベートした後に、CYP 分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A）の基質[4] とインキュベートし、各 CYP 分子種に対する MMAE の時間依存的阻害作用が検討された。その結果、MMAE は CYP3A の基質の代謝に対して時間依存的阻害作用を示し、K_I 値及び k_{inact} 値はそれぞれ 1.12 μmol/L 及び 0.10 min^{-1}[6] であった。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、MMAE は明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。

4.6.2 酵素誘導

ヒト肝細胞を MMAE（1～1,000 nmol/L）存在下で 3 日間インキュベーションし、CYP1A2、2B6 及び 3A の mRNA 発現量及び酵素活性が検討された。その結果、MMAE はいずれの CYP 分子種の mRNA 発現及び酵素活性に対しても明確な誘導作用を示さなかった[7]。申請者は、以上の検討結果に加えて、本薬を申請用法・用量で投与した際の MMAE の C_{max}（5.2 nmol/L[3]）を考慮すると、臨床使用時において、

---

3) EV-201 試験において、根治切除不能な尿路上皮癌患者に本薬 1.25 mg/kg を第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与した際の第 15 日目の MMAE の C_{max}（6.2.2.1 参照）。

4) CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の基質として、それぞれフェナセチン、ブプロピオン、アモジアキン、ジクロフェナク、*S*-メフェニトイン及びデキストロメトルファンが用いられた。また、CYP3A の基質としてテストステロン及びミダゾラムが用いられた。

5) CYP3A の基質としてテストステロンを用いた際の IC_{50} 値は 100 μmol/L 超であった。

6) ミダゾラム及びテストステロンの代謝に対して時間依存的阻害作用を示し、K_I 値及び k_{inact} 値はテストステロンのみで算出された。

7) 100 及び 1,000 nmol/L の MMAE 存在下では、MMAE による細胞傷害に起因すると考えられる CYP 分子種の mRNA 発現及び酵素活性の低下が認められた。

MMAE による CYP 分子種の誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

4.6.3 トランスポーター

以下の検討結果に基づき、MMAE は P-gp の基質であることが示された。しかしながら、申請者は、EV-102 試験、EV-201 試験、EV-301 試験及び EV-101 試験において、本薬と P-gp 阻害剤との併用による安全性上の特段の懸念は認められなかったこと等を考慮すると、P-gp 阻害剤との併用が本薬の臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える旨を説明している。

- ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株を用いて、P-gp を介した MMAE（10 µmol/L）の輸送が検討された。その結果、MMAE の efflux ratio は、P-gp 阻害剤（①PSC833 10 µmol/L 及び②ベラパミル 60 µmol/L）存在下並びに③非存在下において、それぞれ①1.3、②2.9 及び③28 であった。
- Caco-2 細胞株を用いて、BCRP 又は MRP2 を介した MMAE（10 µmol/L）の輸送が検討された。その結果、MMAE の efflux ratio は、①BCRP 阻害剤（Ko143 5 µmol/L）及び②MRP2 阻害剤（インドメタシン 100 µmol/L）存在下並びに③非存在下において、それぞれ①6.0、②4.3 及び③8.8 であった。
- ヒト OATP1B1、OATP1B3、OCT2 又は OAT1 を発現させた CHO 細胞株及びヒト OAT3 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターを介した ^{3}H 標識した MMAE（100 nmol/L[8)]）の輸送が検討された。その結果、^{3}H 標識した MMAE の細胞内への取込み量に対して、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1 又は OAT3 阻害剤[9)] は明確な阻害作用を示さなかった。

また、申請者は、以下の検討結果に加えて、本薬を申請用法・用量で投与した際の MMAE の C_{max}（5.2 nmol/L[3)]）等を考慮すると、臨床使用時において、MMAE による P-gp、BSEP、MRP2、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1 又は OCT2 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

- Caco-2 細胞株を用いて、ジゴキシン（10 µmol/L）の輸送に対する MMAE（50 µmol/L）の阻害作用が検討された。その結果、MMAE は P-gp の基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト BSEP 及び MRP2 を発現させた HEK293 細胞株、BCRP を発現させたヒト乳腺癌由来 M 細胞から調製した膜小胞を用いて、BSEP、MRP2 及び BCRP の基質[10)] の輸送に対する MMAE（0.008～5 µmol/L）の阻害作用が検討された。その結果、MMAE は各トランスポーターの基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト OATP1B1、OATP1B3 又は OAT3 を発現させた HEK293 細胞株及び OAT1、OCT1 又は OCT2 を発現させた CHO 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質[11)] の輸送に対する MMAE（0.008～5 µmol/L）の阻害作用が検討された。その結果、MMAE は検討された最高濃度において、OCT1 及び OCT2 の基質の輸送をそれぞれ 29 及び 23%阻害した。一方、検討された他のトランスポーターの基質の輸送に対して、MMAE は明確な阻害作用を示さなかった。

---

8) OATP1B1 及び 1B3 では MMAE 10 及び 100 nmol/L で検討された。

9) ①OARP1B1 及び OATP1B3、②OCT2 並びに③OAT1 及び OAT3 阻害剤として、それぞれ①シクロスポリン A（0.05～50 µmol/L）、②シメチジン（0.2～200 µmol/L）及び③プロベネシド（0.4～400 µmol/L）が用いられた。

10) BSEP、MRP2 及び BCRP の基質として、それぞれタウロコール酸（0.2 µmol/L）、エストラジオール-17β-グルクロニド（50 µmol/L）及びエストロン-3-硫酸（1 µmol/L）が用いられた。

11) ①OATP1B1、②OATP1B3、③OAT3、④OAT1、並びに⑤OCT1 及び OCT2 の基質として、それぞれ①エストラジオール-17β-グルクロニド（1 µmol/L）、②コレシストキニンオクタペプチド（0.1 µmol/L）、③エストロン-3-硫酸（1 µmol/L）、④テノホビル（5 µmol/L）及び⑤メトホルミン（10 µmol/L）が用いられた。

4.R　機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

4.R.1　組織分布について

機構は、MMAE 又はその代謝物がメラニンに結合することが示唆されたこと（4.3.1 参照）から、MMAE 又はその代謝物のメラニン含有組織への分布に起因する安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

下記の点等を考慮すると、本薬の臨床使用時に、MMAE 又はその代謝物のメラニン含有組織への分布に起因する安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。

- カニクイザルを用いた反復静脈内投与毒性試験において、角膜を除く眼における毒性所見は認められなかったこと（5.2 参照）。
- EV-102 試験、EV-201 試験、EV-301 試験及び EV-101 試験の併合解析において、眼障害の有害事象の発現率は、白人及び白人以外の患者において、それぞれ 43.0%（203/472 例）及び 23.7%（49/207 例）であり、白人患者と比較して白人以外の患者において、有害事象の発現率が明らかに高い傾向は認められなかったこと。また、認められた事象の多くは Grade 2 以下であり、臨床上特段の懸念は認められなかったこと。
- 本薬のカニクイザルを用いた反復静脈内投与毒性試験及び臨床試験において、皮膚障害の発現が認められたものの（5.2 及び 7.R.3.3 参照）、当該事象は本薬の構成成分である AGS-22C3 が皮膚組織に発現する Nectin-4 に結合することに起因すると考えること。なお、有色ラットを用いた MMAE の組織分布試験の結果、MMAE 又はその代謝物の皮膚組織への分布はわずかであることが示唆された（4.3.1 参照）。

機構は、申請者の説明を了承した。なお、本薬投与による皮膚障害及び眼障害に関する機構の判断は、「7.R.3.3　皮膚障害」及び「7.R.3.12　眼障害」の項に記載する。

5.　毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、精巣毒性試験及び組織交差反応性試験、MMAE の毒性試験として、遺伝毒性試験及び生殖発生毒性試験が実施された。なお、特に記載しない限り、毒性試験においては、ハイブリドーマ製法の本薬及び AGS-22C3 が用いられた（2.1.1.4、2.1.3.2 参照）。また、本薬及び AGS-22C3 は、ヒト、ラット及びカニクイザル Nectin-4 に対し、同程度の結合親和性を有することが示されている（3.1.1 参照）。

5.1　単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施されていない。反復投与毒性試験の初回投与後の所見に基づき、本薬の急性毒性が評価された（表 13）。

表 13　急性毒性評価

試験系	投与経路	用量（mg/kg）	主な所見	概略の致死量（mg/kg）	添付資料 CTD
雄 ラット（Sprague Dawley）	静脈内	本薬：0[a]、1.5、10、15	15：皮膚の潰瘍/痂皮、体重増加量低値	＞15	4.2.3.2-1
雌雄 カニクイザル	静脈内	本薬：0[a]、1、3、6	6：皮膚の発赤、皮膚剥離	＞6	4.2.3.2-4

a）生理食塩液

5.2　反復投与毒性試験

ラット及びカニクイザルを用いた、本薬、AGS-22C3 及び MMAE の反復投与毒性試験が実施された（表 14）。毒性所見は主に皮膚、骨髄、雄性生殖器、角膜、リンパ系組織、乳腺、肝臓で認められた。また、本薬（製法 A）及び本薬（ハイブリドーマ製法）を用いた試験からは、毒性プロファイル及び曝露量の類似性が示された。なお、カニクイザル 4 週間反復投与試験での無毒性量は 3 mg/kg と判断されており、当該用量における本薬の曝露量（C_{max}及び AUC_{7day}）は、雄でそれぞれ 94.1μg/mL 及び 128μg･day/mL、雌でそれぞれ 102 μg/mL 及び 123 μg･day/mL であり、臨床曝露量[12]と比較して、雄でそれぞれ 3.9 及び 4.6 倍、雌でそれぞれ 4.2 及び 4.5 倍であった。また、当該用量における遊離 MMAE の曝露量（C_{max}及び AUC_{7day}）は、雄でそれぞれ 0.0938 ng/mL 及び 0.422 ng･day/mL、雌でそれぞれ 0.0934 ng/mL 及び 0.512 ng･day/mL であり、臨床曝露量[12]と比較して、C_{max}及び AUC_{7day}ともに雌雄いずれも 0.04 倍であった。

表 14　反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量（mg/kg/回）	主な所見	無毒性量（mg/kg/回）	添付資料 CTD
雌雄 ラット（Sprague Dawley）	静脈内	4 週間（QW 投与）＋休薬 6 週間	本薬：0[a]、2、5、10 AGS-22C3：10	本薬 死亡：10（雄 1/15 例） 体重減少、皮膚毒性、肝毒性、骨髄毒性を示唆する所見 ≧2：精巣の精上皮変性、精巣上体の精子減少・異常精子 ≧5：赤血球数・ヘモグロビン濃度・ヘマトクリットの低値、MCV・RDW・MCH・網赤血球数の高値、AST・ALT・ALP・GGT の高値、精巣重量低値、脾臓重量高値、皮膚の剥離・潰瘍・表皮過形成・炎症、骨髄の細胞減少（雄） 10：摂餌量低値及び体重減少（雄）、皮膚への尿の付着、赤血球形態異常、アルブミン低値 AGS-22C3 特段の所見なし 回復性：精巣毒性は悪化、その他の所見は回復性あり	本薬：＜2（MTD＝5）	4.2.3.2-2

12) 国内第 I 相試験（EV-102 試験）において、日本人の根治切除不能な尿路上皮癌患者に本薬 1.25 mg/kg を第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与した際の初回投与後の本薬の C_{max}（24.2 μg/mL）及び AUC_{7day}（27.6 μg･day/mL）、並びに MMAE の C_{max}（2.1 ng/mL）及び AUC_{7day}（11.8 ng･day/mL）（6.2.1.1 参照）。

試験系	投与経路	投与期間	用量 （mg/kg/回）	主な所見	無毒性量 （mg/kg/回）	添付資料 CTD
雌雄 ラット （Sprague Dawley）	静脈内	13 週間 （QW 投与）	本薬（製法 B） 0[b]、0.5、2、5	瀕死屠殺：0（雌 1/10 例[c]） ≧0.5：赤血球数・ヘモグロビン濃度・ヘマトクリットの低値（雌）、投与部位表皮の異常有糸分裂像・単細胞壊死、角膜の異常有糸分裂像（雄） ≧2：血小板数の高値、コレステロールの高値（雌）、精巣重量低値、副腎重量の低値（雌）、精細管変性・萎縮、精巣上体の精子減少・細胞残渣、精巣間細胞の異常有糸分裂像、乳腺の異常有糸分裂像（雌） 5：赤血球数・ヘモグロビン濃度・ヘマトクリットの低値、MCV（雄）・RDW・MCH（雄）・網状赤血球数の高値、AST・ALT・ALP・GGT（雄）・ビリルビン（雄）の高値、アルブミンの低値（雌）、グロブリンの高値、A/G 比の低値、コレステロールの高値、肝臓重量の高値、皮膚の剥離・潰瘍・痂皮・表皮肥厚・単核細胞浸潤・異常有糸分裂像・単細胞壊死、精巣上体上皮細胞の単細胞壊死、乳腺の萎縮（雄）、乳腺の異常有糸分裂像、角膜の異常有糸分裂像、ハーダー腺の異常有糸分裂	＜0.5 （MTD＝5）	4.2.3.2-3
雌雄 カニクイザル	静脈内	4 週間 （QW 投与） ＋ 休薬 6 週間	本薬： 0[a]、1、3、6[d] AGS-22C3： 6 MMAE： 0.1093/0.0545[e]	本薬 瀕死屠殺：6（雄 2/5 例、雌 1/5 例） 活動性低下、皮膚毒性、骨髄毒性を示唆する所見、胸腺萎縮 ≧1：投与部位の炎症・血栓、皮膚の剥離・乾燥・発赤 ≧3：網状赤血球数の低値（雌）、赤血球系パラメータの低値（雌）、好中球数・好酸球数の低値、胸腺萎縮（雌） 6：網状赤血球数の低値、赤血球系パラメータの低値、白血球数低値、アルブミンの低値、グロブリンの高値、カリウムの高値、フィブリノゲンの高値、投与部位の炎症、皮膚の炎症・過角化・過形成、胸腺萎縮 AGS-22C3 6：皮膚の剥離・乾燥・発赤 MMAE 死亡・瀕死屠殺：0.1093/0.0545（雄 1/5 例[f]、雌 1/5 例） 臀部の皮膚欠損 0.1093/0.0545：皮膚の剥離・発赤、摂餌量低値、水様便、網状赤血球数の低値、赤血球系パラメータの低値、白血球数低値、アルブミンの低値、グロブリンの高値、カリウムの高値、フィブリノゲンの高値、胸腺萎縮 回復性：あり	本薬： 3 （MTD＝3）	4.2.3.2-4

試験系	投与経路	投与期間	用量（mg/kg/回）	主な所見	無毒性量（mg/kg/回）	添付資料 CTD
雌雄 カニクイザル	静脈内	4週間（QW投与） ＋ 休薬 6週間	本薬（製法A）：0[g]、3 本薬（ハイブリドーマ製法）：3	本薬（製法によらず共通） 3：皮膚の乾燥・発赤、赤血球系パラメータの低値、網状赤血球数の低値、好中球数・好酸球数の低値、皮膚の過角化・表皮肥厚・真皮血管周囲の単核細胞浸潤、投与部位の炎症、骨髄の細胞数減少 回復性：あり	本薬（製法A）及び本薬（ハイブリドーマ製法）： 3	4.2.3.2-5

a）生理食塩液、b）5%ブドウ糖水溶液、c）投与手技に伴う尾部傷害による、d）2回目の投与後に瀕死動物が認められたことを踏まえ、投与が中止された、e）本薬6 mg/kg投与群の投与中止に伴い減量された、f）薬物投与に起因しない死亡と判断された、g）10%ショ糖（w/v）及び0.02%ポリソルベート20を含む20 mmol/L ヒスチジン-塩酸緩衝液（pH 6.0）

5.3 遺伝毒性試験

本薬はADCであることから遺伝毒性試験は実施されていないものの、MMAEの潜在的遺伝毒性について、*in vitro* 試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマ細胞を用いた突然変異試験、並びに *in vivo* 試験として、ラット骨髄小核試験が実施された（表15）。その結果、MMAEの異数性誘発作用と考えられる小核誘発性が認められた。

表15　遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化（処置）	濃度（μg/plate又はng/mL）用量（mg/kg/日）	試験成績	添付資料 CTD
in vitro	細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames試験）	ネズミチフス菌： TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌： WP2 *uvrA*	S9－	0[a]、75、200、600、1,800、5,000	陰性	4.2.3.3.1-1
			S9＋	0[a]、75、200、600、1,800、5,000		
	マウスリンフォーマ細胞を用いた突然変異試験	マウスリンフォーマ細胞株L5178 TK+/-	S9＋（4時間）	0[b]、0.25、0.5、1、5、10、20、30、40、50	陰性	4.2.3.3.1-2
			S9－（4時間）	0[b]、0.01、0.05、0.1、0.25、0.5、0.75、2.5、5	陰性	
			S9＋（4時間）	0[b]、0.05、0.25、0.5、2.5、5、10、20、30	陰性	
			S9－（24時間）	0[b]、0.005、0.01、0.1、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5	陰性	
in vivo	ラット小核試験	雄ラット（Sprague Dawley）骨髄		0[c]、0.01、0.1、0.2（単回/静脈内）	陽性	4.2.3.3.2-1

a）DMSO、b）生理食塩液、c）0.01 mol/L塩酸と生理食塩液を3.9：96.1の比で混合した水溶液

5.4 がん原性試験

本薬は進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

本薬及びMMAEを用いたラット胚・胎児発生試験が実施された（表16）。胚・胎児発生試験では、胚・胎児への致死性や催奇形性を示唆する所見が認められた。なお、ラットの反復投与毒性試験において雄性生殖器に対する影響（精細管上皮の変性等）が認められていることから、申請者は、本薬は雄の受胎能に影響を与える可能性がある旨を説明している。

表 16　生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量（mg/kg/回）	主な所見	無毒性量（mg/kg/回）	添付資料 CTD
胚・胎児発生試験	雌ラット（Sprague Dawley）	静脈内	妊娠 6 日及び 13 日	MMAE：0[a)]、0.2	親動物：一般状態悪化、体重低値、赤血球系パラメータの低値、脾臓の髄外造血亢進、胸腺のリンパ球枯渇、胸骨の骨髄細胞数増加 胎児：吸収胚数の高値、舌突出、四肢回転異常、腹壁破裂、無顎症	＜0.2	4.2.3.5.2-1
胚・胎児発生予備試験	雌ラット（Sprague Dawley）	静脈内	妊娠 6 日及び 13 日	本薬（製法 B）：0[b)]、2、5	≧2 親動物：体重増加量低値 胎児：吸収胚数の高値、生存児数の低値、胎児体重の低値、骨格変異の高値 5 親動物：摂餌量・体重低値、全胚吸収	＜2	4.2.3.5.2-2

a）0.01 mol/L 塩酸と生理食塩液を 3.9：96.1 の比で混合した水溶液、b）5%ブドウ糖水溶液

5.6　局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施されていないものの、本薬を用いた反復投与毒性試験（5.2 参照）において、投与部位に対する影響が評価された。その結果、ラットでは表皮組織における異常有糸分裂像及び単細胞壊死、カニクイザルではびまん性の表皮肥厚、血管周囲の単核細胞浸潤、線維化が認められた。なお、いずれの所見も回復性が認められた。

申請者は、いずれも Nectin-4 の発現組織に対する本薬の薬理作用により局所刺激性が認められたと考える旨を説明している。

5.7　その他の試験

5.7.1　本薬の 4 週間静脈内投与精巣毒性試験及び 24 週間回復性試験

本薬（製法 B）投与により認められた精巣毒性（5.2 参照）について、4 週間静脈内投与後、24 週間までの回復性が検討された。その結果、本薬投与により認められた精巣毒性は部分的に回復性が認められた（表 17）。

表 17　精巣毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量（mg/kg/回）	主な所見	添付資料 CTD
雄ラット（Sprague Dawley）	静脈内	4 週間（QW 投与）＋休薬 6、15 又は 24 週間	0[a)]、2	精巣・精巣上体の重量低値、精巣の精子細胞・精母細胞の減少、精細管空胞化、精巣上体の細胞残渣 回復性： 精巣・精巣上体の重量低値は、休薬期間中に回復。その他の所見は、24 週間の休薬期間終了時点まで残存したものの、発現例数は減少。	4.2.3.7.7-1

a）5%ブドウ糖水溶液

5.7.2　グルコース取り込み、膵島細胞生存率及びインスリン分泌に関する試験

本薬の臨床試験において、高血糖が認められた（7.R.3.4 参照）ことを踏まえ、高血糖発現機序を検討することを目的に *in vitro* 試験が実施された。当該試験では、ヒト骨格筋細胞及び膵島細胞を MMAE 又は標的非結合性 IgG1 抗体に MMAE を結合させた ADC（h00-1006（4））をインキュベーションすることにより、骨格筋細胞へのグルコース取込み、並びに膵島細胞の生存率及びインスリン分泌に及ぼす影

響が検討された（表 18）。その結果、骨格筋細胞及び膵島細胞のインスリン分泌に対して明確な影響は認められなかったものの、高濃度グルコース条件下で MMAE とともに 12 時間インキュベーションすることにより膵島細胞の生存率低下[13] が認められた。

表 18　グルコース取り込み、膵島細胞生存率及びインスリン分泌に関する試験

試験系	試験の種類	投与期間	用量	主な所見	添付資料 CTD
ヒト骨格筋細胞及び膵島細胞	*in vitro*	4 又は 12 時間	MMAE：0.01～100 ng/mL h00-1006（4）：0.01～100 μg/mL	骨格筋細胞： いずれの投与群でもグルコース取込み阻害なし。MMAE の最高用量でグルコース取込みの増加 [a]。 膵島細胞： 高濃度グルコース条件下での 12 時間インキュベーションにより MMAE の用量依存的な細胞生存率の低下。 インスリン濃度に対する明確な変化なし。	4.2.3.7.7-2

a）臨床推奨用量における C_{max} の 27 倍の濃度で発現したことから、臨床的な意義は低いと判断されている。

5.7.3　組織交差反応性試験

ビオチン標識された本薬を用いたカニクイザル組織における組織交差反応性試験、ヒト組織における Nectin-4 の免疫組織学的染色、ビオチン標識された本薬を用いたヒト組織における組織交差反応性試験が実施された。その結果、主に上皮系細胞に対する結合が確認された（表 19）。

表 19　組織交差反応性試験

試験の種類	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
ビオチン標識された本薬を用いたカニクイザル組織における組織交差反応性試験	ビオチン標識された本薬 3、10 又は 30 μg/mL を用い、カニクイザル組織との交差性を免疫組織化学的に評価。	皮膚、食道、扁桃の上皮で陽性。	4.2.3.7.7-3
ヒト組織における Nectin-4 の免疫組織学的染色	マウス抗ヒト Nectin-4 モノクローナル抗体 7.5 μg/mL を用い、ヒト組織との交差性を免疫組織化学的に評価。	膀胱、乳腺（腺房及び導管）、食道、喉頭、下垂体、胎盤、唾液腺、皮膚、胃、精巣、尿管、子宮で陽性。 腎臓、肝臓、肺、膵臓、前立腺、胸腺、扁桃の一部で陽性。	4.2.3.7.7-4
ビオチン標識された本薬を用いたヒト組織における組織交差反応性試験	ビオチン標識された本薬 2.5、5 又は 10 μg/mL を用い、ヒト組織との交差性を免疫組織化学的に評価。	眼（角膜上皮細胞）、食道（表層上皮細胞）、胎盤（合胞体性栄養膜細胞）、皮膚（上皮細胞）、扁桃（扁平上皮細胞）、子宮頸部（扁平上皮細胞）で陽性。	4.2.3.7.7-5

5.7.4　光安全性試験

本薬の構成成分である SGD-1006、MMAE 等について、波長 290～700 nm の光吸収が検討された。その結果、当該波長におけるモル吸光係数が 1,000 L/mol/cm を下回ったこと等から、光安全性試験は実施されていない。

5.R　機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

[13]　臨床推奨用量における MMAE の C_{max} に相当する濃度において、膵島細胞の生存率は 20%低下した。

5.R.1　妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について

申請者は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、胚・胎児毒性及び催奇形性が認められていること（5.5 参照）等から、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本薬の投与は推奨されないと考える。しかしながら、根治切除不能な尿路上皮癌は予後不良な疾患であること等を考慮すると、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に限り、患者及びその家族に対して本薬投与による胎児への潜在的リスクについて十分に説明がなされることを前提として、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与は許容されると考える。以上より、当該内容について添付文書で注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

6.　生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

6.1.1　分析法

6.1.1.1　本薬の測定法

ヒト血清中の本薬の定量は、固相化した[redacted]抗体、[redacted]標識した[redacted]抗体及び[redacted]標識した[redacted]を用いた ELISA 法により行われた（定量下限値：21.4 ng/mL[14]）。

6.1.1.2　総抗体の測定法

ヒト血清中の総抗体の定量は、固相化した[redacted]抗体、[redacted]標識した[redacted]抗体及び[redacted]標識した[redacted]を用いた ELISA 法により行われた（定量下限値：23.2 ng/mL[15]）。

6.1.1.3　MMAE の測定法

ヒト血漿中の MMAE の定量は、LC-MS/MS 法により行われた（定量下限値：10 pg/mL）。

6.1.1.4　抗エンホルツマブ　ベドチン抗体の測定法

ヒト血清中の抗エンホルツマブ　ベドチン抗体の検出は、以下のいずれかの測定法により行われた。

①　固相化した本薬、[redacted]標識した本薬、及び[redacted]標識した[redacted]を用いたELISA法[16]（検出感度：0.48 ng/mL）。

②　固相化した[redacted]、[redacted]標識した本薬及び[redacted]標識した本薬を用いたECL法[17]（検出感度：13.5 ng/mL）。

---

14)　海外第Ⅰ相試験（11-1 試験）及び海外第Ⅰ相試験（EV-101 試験）の腎機能障害コホート以外のコホートの検体は、定量下限値 80 ng/mL の測定法で定量された。

15)　海外第Ⅰ相試験（11-1 試験）、海外第Ⅰ相試験（EV-101 試験）の腎機能障害コホート以外のコホート、国内第Ⅰ相試験（EV-102 試験）の検体は、定量下限値 80 ng/mL の測定法で定量された。

16)　海外第Ⅰ相試験（11-1 試験及び EV-101 試験）及び国内第Ⅰ相試験（EV-102 試験）の検体が測定された。

17)　国際共同第Ⅱ相試験（EV-201 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（EV-301 試験）の検体が測定された。

申請者は、検体中の本薬が抗エンホルツマブ　ベドチン抗体の測定に及ぼす影響について、以下のように説明している。

上記①及び②の抗エンホルツマブ　ベドチン抗体の測定方法において、測定結果に影響を及ぼさない検体中本薬濃度の上限値は、それぞれ①10～100 ng/mL 及び②50 μg/mL であった。上記①の方法が使用された臨床試験で得られた多くの検体中の本薬濃度は 100 ng/mL 超であったこと[18)]を考慮すると、上記①の方法において検体中の本薬が抗エンホルツマブ　ベドチン抗体の測定結果に影響を及ぼした可能性は否定できないと考える。一方、上記②の方法が使用された臨床試験において、抗エンホルツマブ　ベドチン抗体が測定された時点における血清中本薬濃度の最高値は 13 μg/mL であったことを考慮すると、上記②の方法において検体中の本薬が抗エンホルツマブ　ベドチン抗体の測定結果に影響を及ぼした可能性は低いと考える。

6.1.2　開発過程における原薬及び製剤の製造方法の変更

開発過程において、原薬及び製剤の製造方法の変更が行われ、製法変更前後の原薬及び製剤について、同等性/同質性が評価されている（2.1.3.2 及び 2.2.3 参照）。各臨床試験において使用された製剤は、表 20 のとおりであった。

表 20　各臨床試験で使用された製剤

製剤の製法	試験名
製法 A	国内第 I 相試験（EV-102 試験）、海外第 I 相試験（11-1 試験及び EV-101 試験）、国際共同第 II 相試験（EV-201 試験）
製法 B （30 mg 製剤）	国際共同第 II 相試験（EV-201 試験）、国際共同第 III 相試験（EV-301 試験）

6.2　臨床薬理試験

癌患者における本薬の PK は、本薬単独投与時について検討された。

6.2.1　国内臨床試験

6.2.1.1　国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.2-2：EV-102 試験＜2017 年 4 月～2019 年 2 月＞）

化学療法歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者 19 例（PK 解析対象は 17 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、28 日間を 1 サイクルとして、本薬 1.0 及び 1.25 mg/kg を第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与することとされ、血清中本薬及び総抗体濃度並びに血漿中 MMAE 濃度が検討された。

本薬、総抗体及び MMAE の PK パラメータは表 21 のとおりであった。

---

18) 海外第 I 相試験（EV-101 試験）パート A において本薬 1.25 mg/kg を投与された 178 検体中 112 検体、及び国内第 I 相試験（EV-102 試験）において本薬 1.25 mg/kg を投与された 37 検体中 20 検体の本薬濃度が 100 ng/mL を上回った。

表 21　本薬、総抗体及び MMAE の PK パラメータ

測定日（日）	測定対象	用量（mg/kg）	例数	C_{max}（μg/mL*1）	AUC_{7day}（μg･day/mL*2）	t_{max}*3（day）	$t_{1/2}$（day）
1	本薬	1.0	9	20.4（12.4）	26.7（19.2）	0.0237（0.0187, 0.0429）	1.89（17.9）
		1.25	8	24.2（18.5）	27.6（17.4）*4	0.0254（0.0237, 0.0450）	1.85（6.8）*4
	総抗体	1.0	9	24.5（15.3）	67.3（14.9）	0.0429（0.0187, 0.172）	2.47（21.4）
		1.25	8	29.7（20.2）	68.8（14.0）*4	0.0254（0.0237, 0.0883）	2.39（11.7）*4
	MMAE	1.0	9	1.69（50.2）	9.27（47.4）	2.02（1.00, 3.04）	―
		1.25	8	2.10（104）	11.8（100）	2.07（1.01, 3.01）	―
15	本薬	1.0	6	21.1（30.1）	29.7（18.9）	0.0427（0.0237, 0.0867）	3.20（21.9）
		1.25	4	20.1（8.0）	28.1（12.1）	0.0452（0.0208, 0.0800）	3.02（28.1）
	総抗体	1.0	6	30.5（23.0）	90.8（22.5）	0.0631（0.0237, 0.0908）	3.81（30.2）
		1.25	4	29.6（12.7）	84.6（8.5）	0.0348（0.0196, 0.0833）	3.62（39.6）
	MMAE	1.0	6	2.44（58.7）	13.5（56.5）	2.02（0.998, 2.95）	3.92（11.0）*5
		1.25	4	3.94（91.5）	21.7（91.5）	1.94（0.977, 1.97）	4.30（35.2）

幾何平均値（変動係数%）、－：算出せず、*1：MMAE では ng/mL、*2：MMAE では ng･day/mL、*3：中央値（最小値, 最大値）、*4：7 例、*5：4 例

6.2.2　国際共同臨床試験

6.2.2.1　国際共同第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-1：EV-201 試験　コホート 1＜2017 年 10 月～実施中［データカットオフ日：2020 年 9 月 8 日］＞）

白金系抗悪性腫瘍剤及び PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者 128 例（PK 解析対象は 120 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、28 日間を 1 サイクルとして、本薬 1.25 mg/kg を第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与することとされ、血清中本薬及び総抗体濃度並びに血漿中 MMAE 濃度が検討された。

本薬、総抗体及び MMAE の PK パラメータは表 22 のとおりであった。本薬、総抗体及び MMAE の蓄積率[19)]は、それぞれ 1.1、1.1 及び 0.8 であった。

表 22　本薬、総抗体及び MMAE の PK パラメータ

測定日（日）	測定対象	例数	C_{max}（μg/mL*1）	AUC_{7day}（μg･day/mL*2）	t_{max}*3（day）
1	本薬	120	26.6（28.5）	34.6（34.0）*4	0.0278（0.010, 0.052）*5
	総抗体	120	26.6（30.4）	63.4（33.6）*4	0.0278（0.010, 0.052）*5
	MMAE	117	3.1（67.0）	14.1（81.7）*4	1.9（1, 5）
15	本薬	93	26.0（28.3）	31.3（43.8）*6	0.0285（0.014, 0.054）*7
	総抗体	93	30.9（22.9）	77.6（35.2）*6	0.0285（0.014, 0.054）*7
	MMAE	93	3.9（64.8）	19.1（79.1）*6	2.0（1, 11）
29	本薬	105	24.5（31.4）	36.4（36.7）*8	0.0264（0.011, 0.042）*8
	総抗体	105	26.2（30.5）	73.2（33.5）*8	0.0264（0.011, 0.042）*8
	MMAE	106	2.4（57.4）	11.3（58.0）*8	2.0（1, 5）
43	本薬	95	26.3（25.2）	35.9（41.2）*6	0.0285（0.020, 0.115）*9
	総抗体	95	30.2（22.7）	87.9（30.6）*6	0.0285（0.020, 0.115）*9
	MMAE	90	3.0（64.8）	14.9（64.7）*6	1.9（1, 9）

幾何平均値（変動係数%）、*1：MMAE では ng/mL、*2：MMAE では ng･day/mL、*3：中央値（最小値, 最大値）、*4：115 例、*5：119 例、*6：88 例、*7：92 例、*8：104 例、*9：94 例

19)　第 1 サイクルの第 1 日目の AUC_{7day} に対する、第 2 サイクルの第 1 日目の AUC_{7day} の比。

6.2.3 海外臨床試験

6.2.3.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.2-1 : EV-101 試験 パート A＜2014 年 6 月～実施中［データカットオフ日：2018 年 10 月 25 日］＞）

進行固形癌患者 87 例（PK 解析対象は 87 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、28 日間を 1 サイクルとして、本薬 0.5～1.25 mg/kg を第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与することとされ、血清中本薬及び総抗体濃度並びに血漿中 MMAE 濃度が検討された。

本薬、総抗体及び MMAE の PK パラメータは表 23 のとおりであった。検討された用量範囲において、総抗体及び MMAE の C_{max} 並びに本薬、総抗体及び MMAE の AUC_{7day} は概ね用量に比例して増加した。

表 23 本薬、総抗体及び MMAE の PK パラメータ

測定日（日）	測定対象	用量（mg/kg）	例数	C_{max}（μg/mL*1）	AUC_{7day}（μg･day/mL*2）	t_{max}*3（day）	$t_{1/2}$（day）	CL/F（L/day）	V_{ss}（mL）
1	本薬	0.50	2	22.1、24.0	22.5*4	0.0417、0.0417	1.10*4	－	3,040*4
		0.75	14	18.4（52.3）	19.7（26.4）*5	0.0375（0.0175, 0.181）	1.64（13.1）*6	－	5,920（57.5）*6
		1.0	28	22.3（20.7）*7	27.9（22.8）*8	0.0408（0.0208, 0.0488）	1.68（16.2）	－	5,860（35.3）
		1.25	38	28.2（25.4）	33.7（23.3）*9	0.0365（0.0208, 0.143）	1.64（17.4）*10	－	5,690（37.9）*10
	総抗体	0.50	2	13.9、22.0	25.9*4	0.180、1.00	1.63*4	－	3,730*4
		0.75	14	19.1（27.9）	40.4（20.1）*6	0.0375（0.0175, 0.190）	2.29（15.0）*6	－	4,200（45.7）*6
		1.0	27	26.1（24.7）*11	55.5（33.5）	0.0413（0.0196, 0.188）*11	2.39（21.8）*8	－	3,970（33.7）*8
		1.25	34	35.2（39.1）*10	75.9（26.9）*12	0.0417（0.0208, 1.40）	2.38（27.8）*13	－	3,840（28.4）*13
	MMAE	0.50	2	1.33、2.56	5.15*4	0.985、2.01	3.39*4	4,310*4	－
		0.75	15	1.59（64.4）	5.25（65.0）*14	1.87（0.902, 3.00）	3.40（36.8）*15	6,560（53.6）*15	－
		1.0	29	2.58（53.9）	13.3（58.2）*16	2.02（0.961, 3.14）*13	2.93（6.8）*17	3,820（125.2）*17	－
		1.25	37	3.03（65.5）	16.0（72.4）*18	2.82（0.896, 3.11）*19	－	－	－
15	本薬	0.50	2	28.4、29.8	17.0、22.3	0.0417、0.0467	0.821、2.04	－	2,630、3,690
		0.75	12	18.9（32.5）	24.4（17.7）*20	0.0231（0.20, 0.0554）	2.49（11.4）*20	－	5,410（39.8）*20
		1.0	23	22.5（21.1）	37.1（19.3）*6	0.0267（0.0196, 0104）*21	2.90（18.7）*22	－	6,230（44.2）*22
		1.25	25	29.4（32.7）	41.6（21.0）*23	0.0279（0.0208, 0.182）	2.72（15.6）*24	－	6,060（29.5）*24
	総抗体	0.50	2	13.8、15.7	22.5、29.0	0.0417、0.0467	2.48、2.83		3,620、5,070
		0.75	12	21.6（21.1）	52.2（17.9）*25	0.0252（0.20, 0.177）	3.57（14.0）*25	－	3,980（39.6）*25
		1.0	24	28.1（27.1）	73.6（34.4）*21	0.0417（0.0208, 0.991）	3.85（20.8）*26	－	4,050（35.4）*26
		1.25	26	41.1（40.4）	101（22.4）*27	0.0417（0.0208, 0.182）	4.17（20.3）*28	－	3,590（26.4）*28
	MMAE	0.50	2	1.47、3.05	6.36、15.6	1.02、2.95	2.86*4	3,630*4	－
		0.75	12	2.01（60.0）	9.29（66.5）*29	1.03（0.918, 3.04）	3.19（9.3）*30	4,820（70.0）*30	－
		1.0	23	2.89（55.2）	14.0（59.1）*23	1.02（0.184, 3.02）	3.69（16.6）*25	3,380（52.6）*25	－
		1.25	26	3.69（56.2）*27	17.4（52.8）*28	1.90（0.792, 3.02）	3.42（19.4）*20	3,840（41.4）*20	－

幾何平均値（変動係数%）（1 又は 2 例の場合は個別値）、－：算出せず、*1：MMAE では ng/mL、*2：MMAE では ng･day/mL、*3：中央値（最小値, 最大値）、*4：1 例、*5：12 例、*6：13 例、*7：27 例、*8：25 例、*9：32 例、*10：33

例、*11：26 例、*12：30 例、*13：28 例、*14：6 例、*15：5 例、*16：15 例、*17：4 例、*18：16 例、*19：35 例、*20：9 例、*21：22 例、*22：14 例、*23：19 例、*24：18 例、*25：11 例、*26：21 例、*27：24 例、*28：23 例、*29：10 例、*30：8 例

6.2.4 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

国内第 I 相試験（EV-102 試験）において、心電図測定時点の血清中本薬濃度及び血漿中 MMAE 濃度が測定可能であった 17 例を対象に、血清中本薬濃度及び血漿中 MMAE 濃度と QTcF との関連について、線形混合効果モデルにより検討された。

その結果、血清中本薬及び血漿中 MMAE 濃度と ΔQTcF との間に明確な関連は認められなかった。また、本薬 1.25 mg/kg を QW で 3 週間静脈内投与した際の本薬及び MMAE の C_{max}（幾何平均値：それぞれ 20.1 μg/mL 及び 3.94 ng/mL）における ΔQTcF の片側 95%CI の上限値は、それぞれ 10.5 及び 9.52 ms と推定された。

申請者は、以上の結果等を考慮すると、本薬の臨床使用時に QT/QTc 間隔の延長が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

6.2.5 PPK 解析

国内第 I 相試験（EV-102 試験）、国際共同第Ⅱ相試験（EV-201 試験）、国際共同第Ⅲ相試験（EV-301 試験）及び海外第 I 相試験（11-1 試験及び EV-101 試験）で得られた本薬及び MMAE の PK データ（748 例、本薬：10,355 測定時点、MMAE：10,779 測定時点）に基づき、本薬及び MMAE について、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.3.3）。なお、本薬の PK は 1 次消失過程を伴う線形 3-コンパートメントモデル、MMAE の PK は 1 次消失過程及び本薬からの変換速度を伴う 2-コンパートメントモデルより記述された。

本解析では、本薬の①CL_A、②V1 及び V3、並びに③V2、Q2 及び Q3 に対する共変量として、それぞれ①年齢、体重、BSA、BMI、性別、人種、腫瘍タイプ、AST、ALT、アルブミン、総ビリルビン、CLcr、ヘモグロビン、腎機能障害[20]、肝機能障害[21]、腫瘍径の和、ECOG PS、ベースラインの標的組織の Nectin-4 発現レベル、肝転移、本薬濃度の測定施設及び製造方法、②体重、BSA、BMI、性別、人種、腫瘍タイプ、アルブミン、ヘモグロビン、腫瘍径の和、ECOG PS、ベースラインの標的組織の Nectin-4 発現レベル、肝転移、本薬濃度の測定施設及び製造方法、並びに③体重、BSA 及び BMI が検討された。また、MMAE の①CL_M、②V_M 及び V_{MP}、③Q_M 並びに④BETA に対する共変量として、それぞれ①体重、BSA、BMI、性別、人種、腫瘍タイプ、AST、ALT、アルブミン、総ビリルビン、CLcr、ヘモグロビン、腎機能障害[20]、肝機能障害[21]、腫瘍径の和、ECOG PS、ベースラインの標的組織の Nectin-4 発現レベル、肝転移及び製造方法、②体重、BSA、BMI、性別、人種、腫瘍タイプ、アルブミン、ヘモグロビン、腫瘍径の和、ECOG PS、ベースラインの標的組織の Nectin-4 発現レベル、肝転移及び製造方法、③体重、BSA 及び BMI、並びに④体重、BSA、BMI 及び腫瘍タイプが検討された。

その結果、本薬の①CL_A、②V1、③V3、並びに④V2、Q2 及び Q3 に対する共変量として、それぞれ①年齢、体重、性別、アルブミン、腫瘍径の和及び製造方法、②体重、性別及びヘモグロビン、③体重、性別及び本薬濃度の測定施設、並びに④体重が選択された。また、MMAE の①CL_M、②V_M、③Q_M 及び④V_{MP} に対する共変量として、それぞれ①体重、アルブミン、総ビリルビン、ヘモグロビン、ECOG PS

---

[20] CLcr が 90 mL/min 以上では正常、60～89 mL/min では軽度、30～59 mL/min では中等度、15～29 mL/min では重度の腎機能障害と分類された。

[21] NCI-ODWG 基準に基づき分類された。

及び製造方法、②体重、アルブミン、腫瘍径の和及び製造方法、③体重、並びに④体重、性別、アルブミン、ヘモグロビン、ECOG PS 及び製造方法が選択された。各共変量が本薬及び MMAE の曝露量に及ぼす影響は限定的であったことから、各共変量が本薬及び MMAE の PK に臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

6.2.6　曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.6.1　曝露量と有効性との関連

国際共同第Ⅲ相試験（EV-301 試験）の結果に基づき、本薬の曝露量[22)]（C_{avg}[23)]）と OS との関連について Cox 比例ハザードモデルを用いて検討された。その結果、本薬の曝露量と OS との間に明確な関連は認められなかった。また、国際共同第Ⅱ相試験（EV-201 試験）のコホート 2 の結果に基づき、本薬の曝露量[22)]（C_{avg}[24)]）と最良総合効果との関連について検討された。その結果、本薬の曝露量と最良総合効果との間に明確な関連は認められなかった。

国際共同第Ⅲ相試験（EV-301 試験）の結果に基づき、MMAE の曝露量[22)]（C_{avg}[23)]）と OS との関連について Cox 比例ハザードモデルを用いて検討された。その結果、MMAE の曝露量の増加に伴い、OS が短縮する傾向が認められた。また、国際共同第Ⅱ相試験（EV-201 試験）のコホート 2 の結果に基づき、MMAE の曝露量[22)]（C_{avg}[24)]）と最良総合効果との関連について検討された。その結果、MMAE の曝露量の増加に伴い、最良総合効果が低下する傾向が認められた。

6.2.6.2　曝露量と安全性との関連

国内第 I 相試験（EV-102 試験）、国際共同第Ⅱ相試験（EV-201 試験）、国際共同第Ⅲ相試験（EV-301 試験）及び海外第 I 相試験（11-1 試験及び EV-101 試験）の結果に基づき、本薬及び MMAE の曝露量[22)]（C_{avg}[25)]）と Grade 3 以上の副作用[26)]、用量調節[27)]に至った有害事象、Grade 3 以上の発疹又は重度の皮膚副作用、Grade 2 以上の末梢性ニューロパチー及び Grade 3 以上の高血糖との関連についてロジスティック回帰モデルを用いて検討された。その結果、本薬の曝露量の増加に伴い、上記の事象の発現率が増加する傾向が認められた。また、MMAE の曝露量の増加に伴い、Grade 3 以上の副作用、用量調節に至った有害事象、及び Grade 3 以上の発疹又は重症の皮膚副作用の発現率が増加し、Grade 2 以上の末梢性ニューロパチーの発現率が減少する傾向が認められた。一方、MMAE の曝露量と Grade 3 以上の高血糖との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.7　腎機能の低下が本薬の PK に及ぼす影響

申請者は、以下の点等を考慮すると、腎機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要と考える旨を説明している。

---

22) PPK 解析（6.2.5 参照）により推定された。
23) AUC を投与期間（投与開始日から、投与最終サイクルの初日から 27 日後、死亡又はカットオフ日の中で最も短い日までの期間）で除して算出された値。
24) AUC を①奏効までの期間又は②奏効が得られなかった場合は投与期間（投与開始日から、投与最終サイクルの初日から 27 日後、死亡又はカットオフ日の中で最も短い日までの期間）で除して算出された値。
25) AUC を①投与開始から有害事象発現までの期間又は②有害事象が発現しなかった場合は投与期間（投与開始日から、投与最終サイクルの初日から 27 日後、死亡又はカットオフ日の中で最も短い日までの期間）で除して算出された値。
26) 本薬との因果関係が否定されなかった有害事象。
27) 減量、休薬、投与中止を含む。

- 海外第 I 相試験（EV-101 試験）において、本薬 1.25 mg/kg を第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与した結果、腎機能が正常な患者と、軽度、中等度及び重度の腎機能障害[20)]を有する尿路上皮癌患者との間で、MMAE の PK パラメータに明確な差異は認められなかったこと（表 24）。

表 24　腎機能障害の重症度別の MMAE の PK パラメータ

腎機能障害の重症度	測定日（日）	例数	C_{max}（ng/mL）	AUC_{7day}（ng･day/mL）	t_{max} *1（day）	$t_{1/2}$（day）
正常	1	13	3.63（59.8）	17.1（63.2）*2	2.04（0.986, 3.12）	－
	15	11	5.04（56.9）	25.8（64.3）*3	1.93（0.885, 3.02）	3.16（2.8）*4
軽度	1	33	3.62（75.9）	17.4（66.0）*5	2.00（0.868, 3.21）	4.22（39.8）*4
	15	25	4.37（68.2）	17.8（53.0）*6	1.88（0.832, 2.98）	3.69（25.1）*7
中等度	1	28	3.23（56.6）	18.3（57.9）*8	1.97（0.867, 3.08）	5.67（30.3）*9
	15	20	4.36（60.4）	21.7（65.0）*6	1.95（0.858, 3.01）	3.37（17.6）*7
重度	1	14	3.84（59.3）	21.0（64.3）*10	2.91（1.03, 3.11）	－
	15	12	5.33（58.7）	27.2（70.1）*2	2.44（0.908, 3.02）	3.21（19.9）*9

幾何平均値（変動係数%）、－：算出せず、*1：中央値（最小値, 最大値）、*2：10 例、*3：8 例、*4：3 例、*5：30 例、*6：19 例、*7：7 例、*8：23 例、*9：4 例、*10：11 例

- PPK 解析において、CLcr 及び腎機能障害[20)]は本薬及び MMAE の PK パラメータに対する有意な共変量として選択されなかったこと（6.2.5 参照）。
- 国内第 I 相試験（EV-102 試験）、国際共同第Ⅱ相試験（EV-201 試験）、国際共同第Ⅲ相試験（EV-301 試験）及び海外第 I 相試験（11-1 試験及び EV-101 試験）の結果、腎機能が正常な患者（112 例）と軽度、中等度及び重度の腎機能障害[20)]を有する患者（それぞれ 245、295 及び 21 例）との間で、有害事象の発現状況に明確な差異は認められなかったこと。

6.2.8　PK の国内外差

申請者は、国内第 I 相試験（EV-102 試験）及び海外第 I 相試験（EV-101 試験）において、本薬単回及び反復投与した際の本薬、総抗体及び MMAE の曝露量（C_{max} 及び AUC_{7day}）に明確な差異は認められなかったこと（6.2.1.1 及び 6.2.3.1 参照）等から、本薬、総抗体及び MMAE の PK に明確な国内外差は認められていないと考える旨を説明している。

6.R　機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

6.R.1　抗エンホルツマブ　ベドチン抗体が本薬の PK に及ぼす影響について

申請者は、抗エンホルツマブ　ベドチン抗体が本薬の PK に及ぼす影響について、以下のように説明している。

抗エンホルツマブ　ベドチン抗体の発現状況は、本申請で提出されたすべての臨床試験で検討され、抗エンホルツマブ　ベドチン抗体の測定が実施された 590 例のうち、20 例（3.4%）で抗エンホルツマブ　ベドチン抗体が検出された。

また、本薬が申請用法・用量で投与された EV-201 試験及び EV-301 試験における、抗エンホルツマブ　ベドチン抗体陽性例及び陰性例での血清中本薬濃度は表 25 のとおりであり、両者の間で血清中本薬濃

度に明確な差異は認められなかったこと等を考慮すると、抗エンホルツマブ　ベドチン抗体が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

表 25　血清中本薬濃度（μg/mL）

試験名	測定時点	抗エンホルツマブ　ベドチン抗体			
		例数	陽性例	例数	陰性例
EV-201 試験	第 2 サイクルの第 1 日目投与前	3	0.200（0, 0.30）	179	0.185（0, 12.50）
	第 3 サイクルの第 1 日目投与前	3	0.278（0, 0.29）	156	0.297（0, 1.05）
	第 4 サイクルの第 1 日目投与前	2	0.19、0.20	129	0.322（0, 1.12）
	第 6 サイクルの第 1 日目投与前	1	0	85	0.376（0, 2.50）
	第 8 サイクルの第 1 日目投与前	1	0.350	57	0.316（0, 1.06）
EV-301 試験	第 2 サイクルの第 1 日目投与前	4	0.238（0.039, 0.697）	232	0.168（0, 1.110）
	第 3 サイクルの第 1 日目投与前	3	0.293（0.236, 0.502）	195	0.252（0, 1.320）
	第 4 サイクルの第 1 日目投与前	3	0.584（0.127, 1.060）	169	0.255（0, 1.390）
	第 6 サイクルの第 1 日目投与前	2	0.059、0.475	114	0.332（0, 1.120）

中央値（最小値, 最大値）（1 又は 2 例の場合は個別値）

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

抗エンホルツマブ　ベドチン抗体が陽性の患者数は限定的であったことを考慮すると、抗エンホルツマブ　ベドチン抗体が本薬の PK に及ぼす影響について明確に結論付けることは困難である。したがって、抗エンホルツマブ　ベドチン抗体が本薬の PK に及ぼす影響について引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

6.R.2　肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

申請者は、肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

肝機能障害を有する患者を対象に、肝機能障害が本薬及び MMAE の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験は実施されていないものの、MMAE は主に肝代謝により消失すること（J Clin Pharmacol 2013; 53: 866-77）等を考慮すると、肝機能障害が MMAE の PK に影響を及ぼす可能性はある。

しかしながら、下記の点を考慮すると、軽度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要と考える。

- PPK 解析（6.2.5 参照）により、MMAE の曝露量をベースラインの肝機能の程度別 [21)] に推定した。その結果、肝機能が正常な患者（669 例）及び軽度の肝機能障害を有する患者（65 例）における MMAE の①C_{max}及び②AUC_{28day}（最小二乗幾何平均値）は、それぞれ①4.73 及び 6.18 ng/mL、並びに②71.8 及び 98.4 ng･day/mL と推定されたこと。
- 国内第 I 相試験（EV-102 試験）、国際共同第 II 相試験（EV-201 試験）、国際共同第Ⅲ相試験（EV-301 試験）及び海外第 I 相試験（11-1 試験及び EV-101 試験）の結果、肝機能が正常な患者（603 例）及び軽度の肝機能障害 [21)] を有する患者（63 例）における①全 Grade の有害事象、②Grade 3 以上の有害事象、③重篤な有害事象及び④減量に至った有害事象の発現率は、それぞれ①94.7 及び 88.9%、②49.1 及び 46.0%、③19.1 及び 19.0%、並びに④34.7 及び 20.6%であり、肝機能が正常な患者と軽度の肝機能障害を有する患者との間で、有害事象の発現状況に明確な差異は認められなかったこと。

一方、臨床試験に組み入れられた中等度の肝機能障害を有する患者数は 3 例と限られていること、重度の肝機能障害を有する患者を対象とした臨床試験成績は得られていないこと等を考慮すると、中等度

及び重度の肝機能障害を有する患者に本薬を投与する際には注意が必要であることから、当該内容を添付文書で注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、①MMAE は主に肝代謝により消失すること、②MMAE の曝露量と安全性との間に関連が認められたこと（6.2.6.2 参照）等から、肝機能障害を有する患者に対しては、肝機能障害の程度によらず本薬の投与に注意が必要である旨を添付文書で注意喚起する必要があると判断した。また、肝機能障害を有する患者における本薬及び MMAE の PK に関する情報は本薬の適正使用のために重要と考えることから、引き続き当該情報を収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

6.R.3　CYP3A を介した薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬と CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与について、以下のように説明している。

MMAE は CYP3A の基質であること（4.4.1 参照）、及びケトコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）又はリファンピシン（強い CYP3A 誘導剤）の反復併用投与は MMAE の曝露量に影響を及ぼしたこと（「平成 25 年 11 月 8 日付け審査報告書　アドセトリス点滴静注用 50 mg」参照）から、PBPK モデルを用いて、CYP3A 阻害剤及び誘導剤が本薬投与後の MMAE の PK に及ぼす影響を検討した。

PBPK モデル解析には、Simcyp version 19 が使用された。本薬及び MMAE のモデルには、それぞれ minimal PBPK 及び full PBPK モデルが選択された。肝代謝における MMAE の CYP3A の寄与率は、*in vitro* 試験の結果から 100%と設定された。生理学的パラメータ並びに CYP3A 阻害剤及び誘導剤に関連するパラメータは Simcyp の初期設定値等が用いられた。なお、下記の点等から、CYP3A を介した MMAE の薬物動態学的相互作用の推定に使用した PBPK モデルは適切であると考える。

- 国際共同第Ⅱ相試験（EV-201 試験）等で得られた本薬及び MMAE の曝露量の実測値と上記の PBPK モデルで得られた推定値は概ね一致し、濃度推移も実測値と推定値で同様であることが確認されたこと。
- 海外第 I 相試験（SG035-0001001 試験）で得られたブレンツキシマブ　ベドチン及び MMAE の曝露量の実測値と上記の PBPK モデルで得られた推定値は概ね一致し、濃度推移も実測値と推定値で同様であることが確認されたこと。
- ブレンツキシマブ　ベドチン単独投与時に対するケトコナゾール及びリファンピシンとの反復併用投与時における MMAE の曝露量の比について、実測値（J Clin Pharmacol 2013; 53: 866-77）と上記の PBPK モデルで得られた推定値は概ね一致したこと。
- ミダゾラム単独投与時に対する CYP3A 阻害剤又は誘導剤との併用投与時におけるミダゾラムの曝露量の比について、実測値（Clin Pharmacol Ther 1994; 55: 481-5 等）と上記の PBPK モデルで得られた推定値は概ね一致したこと。

上記の PBPK モデルを用いた検討の結果、本薬単独投与時に対する①ケトコナゾール及び②リファンピシン併用投与時における MMAE の C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比は、それぞれ①1.15 及び 1.38、並びに②0.72 及び 0.47 であった。以上より、本薬と強い CYP3A 阻害剤との併用投与により MMAE の曝露量が増加することが推定されたこと、MMAE の曝露量と安全性との間に関連が認められたこと（6.2.6.2 参照）等から、強い CYP3A 阻害剤との併用投与に注意が必要であり、当該内容を注意喚起する。一方、

本薬の作用機序（3.R.1 参照）を考慮すると、血漿中の遊離した MMAE が本薬の有効性に寄与する可能性は低いと考えること、MMAE の曝露量の低下に伴い、有効性が減弱する傾向が認められなかったこと（6.2.6.1 参照）等から、CYP3A 誘導剤との併用投与について添付文書で注意喚起する必要はない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、CYP3A を介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報は、PBPK モデル解析の推定結果に基づく CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与に関する注意喚起の適切性を確認するために重要と考えることから、引き続き当該情報を収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.　臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 26 に示す国内第 I 相試験、国際共同第Ⅱ相試験、国際共同第Ⅲ相試験及び海外第 I 相試験各 1 試験の計 4 試験が提出された。また、参考資料として、表 26 に示す海外第 I 相試験 1 試験が提出された。

表 26　有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概要	主な評価項目
評価	国内	EV-102 試験	I	化学療法歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者	19 ① 10 ② 9	28 日間を 1 サイクルとして、本薬を以下の用量で第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与 ① 1.0 mg/kg ② 1.25 mg/kg	忍容性 安全性 PK
	国際共同	EV-201 試験	Ⅱ	根治切除不能な尿路上皮癌患者 ① 白金系抗悪性腫瘍剤及び PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のある患者 ② PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴があり白金系抗悪性腫瘍剤による治療歴のないシスプラチン不適応の患者	219 ① 128 ② 91	28 日間を 1 サイクルとして、本薬 1.25 mg/kg を第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与	有効性 安全性
		EV-301 試験	Ⅲ	白金系抗悪性腫瘍剤及び PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者	608 ① 301 ② 307	28 日間を 1 サイクルとして ① 本薬 1.25 mg/kg を第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与 ② 以下のいずれかの化学療法を Q3W で静脈内投与。 ・ DTX 75 mg/m^2 ・ PTX 175 mg/m^2 ・ vinflunine 320 mg/m^2	有効性 安全性
	海外	EV-101 試験	I	パート A： 進行固形癌患者 ① 用量漸増コホート ② 拡大コホート パート B： ③ 腎機能障害コホート： 腎機能障害を有する尿路上皮癌患者 ④ 卵巣癌コホート： 白金系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある Nectin-4 陽性の進行卵巣癌患者 ⑤ NSCLC コホート： 化学療法歴のある NSCLC 患者	213 ① 25 ② 62 ③ 18 ④ 16 ⑤ 18 ⑥ 74	28 日間を 1 サイクルとして、本薬を以下の用量で第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与 ①及び②：0.5、0.75、1.0 又は 1.25 mg/kg ③：0.75 又は 1.25 mg/kg ④～⑥：1.25 mg/kg	忍容性 安全性 PK

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概要	主な評価項目
				パート C： ⑥ PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のある尿路上皮癌患者			
参考	海外	11-1 試験	I	Nectin-4 陽性の進行固形癌患者	36 ① 27 ② 9	① 本薬（ハイブリドーマ製法）0.3、0.6、1.2、1.8、2.4 又は 3.0 mg/kg を Q3W で静脈内投与 ② 本薬（製法 A）0.6 又は 1.2 mg/kg を Q3W で静脈内投与	忍容性 安全性 PK

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3　臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する試験成績は、「6.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「6.2　臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1　評価資料

7.1.1　国内試験

7.1.1.1　国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.2-2：EV-102 試験＜2017 年 4 月～2019 年 2 月＞）

化学療法歴のある[28] 根治切除不能な尿路上皮癌患者（目標症例数 16 例）を対象に、本薬の忍容性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 8 施設で実施された。

用法・用量は、28 日間を 1 サイクルとして、1.0 mg/kg 群では本薬 1.0 mg/kg[29] 、1.25 mg/kg 群では本薬 1.25 mg/kg を第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 19 例（1.0 mg/kg 群 10 例、1.25 mg/kg 群 9 例）のうち、本薬が投与されなかった 2 例（1.0 mg/kg 群 1 例、1.25 mg/kg 群 1 例）を除く 17 例（1.0 mg/kg 群 9 例、1.25 mg/kg 群 8 例）が安全性の解析対象とされた。

本薬投与開始後サイクル 2 の投与前までが DLT 評価期間とされた。その結果、1.0 mg/kg 群の 2/9 例（Grade 3 の貧血、Grade 2 の発熱各 1 例）、1.25 mg/kg 群の 2/8 例（Grade 3 の細菌性肺炎/Grade 3 の紅斑性皮疹、Grade 3 の高血圧各 1 例）に DLT が認められ、いずれの用量も日本人患者において忍容可能と判断された。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、1.25 mg/kg 群で 1/8 例（12.5%）に認められ、死因は疾患進行であった。

---

[28] シスプラチンを含む化学療法に不適応と考えられる場合は、化学療法歴のない患者も登録可能とされた。
[29] 1.0 mg/kg 群において 1 サイクルの投与を完了し、治験薬との因果関係が否定されない Grade 2 以上の有害事象が発現していない場合には、1.25 mg/kg に増量することが可能とされた。

7.1.2　国際共同試験

7.1.2.1　国際共同第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-1：EV-201 試験＜2017 年 10 月～実施中［コホート 1 の有効性のデータカットオフ日：2019 年 3 月 1 日、安全性及びコホート 2 の有効性のカットオフ日：2020 年 9 月 8 日］＞）

化学療法歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者[30)]（目標症例数はコホート 1：100 例、コホート 2：100 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む 7 カ国 59 施設で実施された。

用法・用量は、28 日間を 1 サイクルとして、本薬 1.25 mg/kg[31)] を第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 219 例（コホート 1 : 128 例、コホート 2 : 91 例）のうち、本薬が投与されなかった 5 例（コホート 1：3 例、コホート 2：2 例）を除く 214 例（コホート 1：125 例、コホート 2：89 例）が、有効性及び安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者はコホート 1 : 9 例、コホート 2 : 5 例）。

本試験の主要評価項目は RECIST ver.1.1 に基づく BICR による奏効率とされた。

有効性について、主要評価項目とされた奏効率（データカットオフ日はコホート 1 : 2019 年 3 月 1 日、コホート 2：2020 年 9 月 8 日）の結果は表 27 のとおりであり、コホート 1 及びコホート 2 のいずれにおいても 95%CI の下限値は、事前に設定された閾値奏効率（10%）[32)] を上回った。

表 27　最良総合効果及び奏効率
（RECIST ver.1.1、BICR、データカットオフ日はコホート 1：2019 年 3 月 1 日、コホート 2：2020 年 9 月 8 日）

最良総合効果	例数（%）	
	コホート 1 125 例	コホート 2 89 例
CR	15（12.0）	18（20.2）
PR	40（32.0）	28（31.5）
SD	35（28.0）	27（30.3）
PD	23（18.4）	8（9.0）
NE	12（9.6）	8（9.0）
奏効（CR＋PR）（奏効率［95%CI］*（%））	55（44.0［35.1, 53.2］）	46（51.7［40.8, 62.4］）

*：Clopper-Pearson 法

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、コホート 1 で 7/125 例（5.6%）、コホート 2 で 8/89 例（9.0%）に認められた（うち、日本人患者における死亡はコホート 1 で 1 例）。疾患進行による死亡（コホート 1：3 例、コホート 2：3 例）を除く患者の死因は、コホート 1 で敗血症、急性呼吸不全、心臓障害及び誤嚥性肺炎各 1 例、コホート 2 で急性腎障害 2 例、敗血症、代謝性アシドーシス及び多臓器機能不全症候群各 1 例であり、うちコホート 2 の急性腎障害、代謝性アシドーシス及び多臓器機能不全症候群各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった（日本人患者における死亡例 1 例の死因は疾患進行であった）。

---

30)　EV-201 試験ではコホートごとにそれぞれ以下の患者が組み入れられた。
- コホート 1：白金系抗悪性腫瘍剤及び PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のある患者。
- コホート 2：シスプラチン不適応であり白金系抗悪性腫瘍剤による治療がなく、かつ PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のある患者。シスプラチン不適応の定義は ECOG PS 2、CLcr が 30 mL/min 以上かつ 60 mL/min 未満又は Grade 2 以上の聴力低下があることとされた。

31)　患者の体重が 100 kg を超える場合は、体重を 100 kg として用量を算出することとされた。

32)　白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象に、ペムブロリズマブと PTX、DTX 又は vinflunine の有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験等における PTX、DTX 等の奏効率が 10.3～13%であったこと（N Engl J Med 2017; 376: 1015-26 等）を参考に設定された。

7.1.2.2　国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：EV-301 試験＜2018 年 6 月～実施中［データカットオフ日：2020 年 7 月 15 日］＞）

白金系抗悪性腫瘍剤及び PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者[33)]（目標症例数 600 例）を対象に、本薬と治験担当医師により選択された化学療法（IC）の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 19 の国又は地域、158 施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では 28 日間を 1 サイクルとして、本薬 1.25 mg/kg[31)] を第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与、IC 群では DTX 75 mg/m^2、PTX 175 mg/m^2 又は vinflunine 320 mg/m^2 のいずれかを Q3W で静脈内投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録され無作為化された 608 例（本薬群 301 例、IC 群 307 例）全例が FAS とされ、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 36 例、IC 群 50 例）。また、FAS のうち、治験薬が投与されなかった 21 例（本薬群 5 例、IC 群 16 例）を除く 587 例（本薬群 296 例、IC 群 291 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 36 例、IC 群 48 例）。

本試験の主要評価項目は OS とされた。有効性評価を目的とした 1 回の中間解析が計画され、試験開始時の計画では目標症例数は 550 例とされ、中間解析は 250 件、最終解析は 384 件のイベントが発生した時点で実施することとされた。しかしながら、その後、本試験の実施中に米国において EV-201 試験の成績に基づき本薬が承認され、本試験の IC 群において後治療として本薬が投与される可能性が想定されたことから、OS の検出力を 80%から 85%とすることを目的として、目標症例数を 600 例に変更するとともに、中間解析は 285 件、最終解析は 439 件のイベントが発生した時点で実施することとされた（治験実施計画書改訂第 2 版（2019 年 12 月 11 日付け））。なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets 法に基づく O’Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いることとされた。

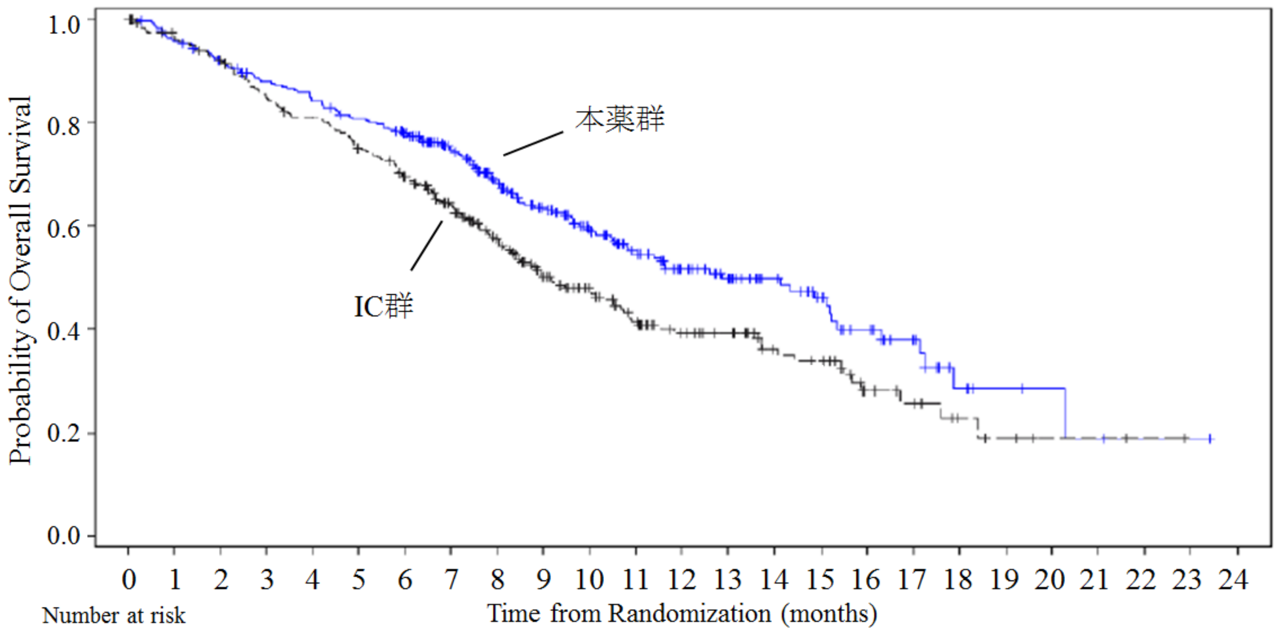
有効性について、OS の中間解析（2020 年 7 月 15 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 28 及び図 2 のとおりであり、IC 群に対する本薬群の優越性が検証された。

表 28　OS の中間解析結果（FAS、2020 年 7 月 15 日データカットオフ）

	本薬群	IC 群
例数	301	307
イベント数（%）	134（44.5）	167（54.4）
中央値［95%CI］（カ月）	12.88［10.58, 15.21］	8.97［8.05, 10.74］
ハザード比［95%CI］*1	0.702［0.556, 0.886］	
p 値（片側）*2	0.00142	

*1：ECOG PS（0、1）、地域（西欧、米国、その他）及び肝転移（あり、なし）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：層別 log-lank 検定（Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子）、有意水準（片側）0.00679

33) 白金系抗悪性腫瘍剤が術前又は術後に投与され 12 カ月以内に疾患進行を認めた場合には、白金系抗悪性腫瘍剤による前治療歴とみなすこととされた。



Number at risk

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
本薬群	301	286	272	257	246	234	222	190	158	130	105	85	63	52	42	33	23	15	7	4	3	2	1	1	0
IC群	307	288	274	250	238	219	198	163	131	101	84	66	51	44	32	29	16	11	6	4	2	2	1	0	0

図 2　OS の中間解析結果（FAS、2020 年 7 月 15 日データカットオフ）

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬群で 21/296 例（7.1%）、IC 群で 16/291 例（5.5%）に認められた（うち、日本人患者における死亡は本薬群で 2 例）。疾患進行による死亡（本薬群の 10 例、IC 群の 6 例）を除く患者の死因は、本薬群で多臓器機能不全症候群 3 例、肺炎 2 例、肝機能異常、敗血症性ショック、骨盤膿瘍、高血糖、脳浮腫及び呼吸困難各 1 例、IC 群で敗血症 2 例、肺炎/好中球減少性敗血症[34]、汎血球減少症、心停止、心原性ショック、死亡、全身健康状態悪化、敗血症性ショック、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び呼吸窮迫各 1 例であり、うち本薬群の多臓器機能不全症候群 2 例、肝機能異常、骨盤膿瘍、肺炎、敗血症性ショック及び高血糖各 1 例、IC 群の汎血球減少症、好中球減少性敗血症及び敗血症各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった（日本人患者における死因は、本薬群の肝機能異常及び呼吸困難各 1 例であり、うち、肝機能異常 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった）。

[34] 疾患進行も死因の一つとされ、疾患進行による死亡（6 例）にも含まれる。

7.1.3　海外試験

7.1.3.1　海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.2-1：EV-101 試験＜2014 年 6 月～実施中［パート B の腎機能障害コホートを除くパート及びコホートのデータカットオフ日：2018 年 10 月 25 日、パート B の腎機能障害コホートのデータカットオフ日：2020 年 2 月 17 日＞）

進行固形癌患者等[35)]（目標症例数は、パート A：90 例（用量漸増コホート 45 例、拡大コホート 45 例）、パート B：45 例（腎機能障害コホート 15 例、卵巣癌コホート 15 例、NSCLC コホート 15 例）、パート C：60 例）を対象に、本薬の忍容性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 21 施設で実施された。

用法・用量は、各パートともに 28 日間を 1 サイクルとし、本薬を以下の用量[36)]で第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

- パート A：0.5、0.75、1.0 又は 1.25 mg/kg
- パート B の腎機能障害コホート：0.75 又は 1.25 mg/kg
- パート B の卵巣癌コホート及び NSCLC コホート並びにパート C：1.25 mg/kg

本試験に登録された 213 例（パート A：87 例（用量漸増コホート 25 例、拡大コホート 62 例）、パート B：52 例（腎機能障害コホート 18 例、卵巣癌コホート 16 例、NSCLC コホート 18 例）、パート C：74 例）全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

パート A の用量漸増コホート及びパート B の腎機能障害コホートにおいて、本薬投与開始後サイクル 2 の投与前までが DLT 評価期間とされた。その結果、パート A の用量漸増コホートにおいて 1.0 mg/kg 群の 2/14 例（Grade 3 の肛門周囲痛及び Grade 4 の血中尿酸増加各 1 例）に DLT が認められた。パート A の用量漸増コホートにおいて MTD に到達しなかったものの、有効性及び安全性を検討した結果、RP2D は 1.25 mg/kg と決定された[37)]。パート B の腎機能障害パートにおいては 1.25 mg/kg 群の 1/14 例（Grade 3 の疲労）に DLT が認められた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、パート A で 0.75 mg/kg 群：1/16 例（6.3%）、1.0 mg/kg 群：2/30 例（6.7%）、1.25 mg/kg：2/39 例（5.1%）、パート B の腎機能障害コホートで 1.25 mg/kg 群 1/15 例（6.7%）、パート B の卵巣癌コホートで 2/16 例（12.5%）、パート B の NSCLC コホートで 1/18 例（5.6%）、パート C で 4/74 例（5.4%）に認められた。疾患進行による死亡は認められず、患者の死因は、パート A の 0.75 mg/kg 群では急性腎障害 1 例、1.0 mg/kg 群では心停止及び肺炎各 1 例、1.25 mg/kg 群では敗血症及び呼吸困難各 1 例、パート B の腎機能障害コホート 1.25 mg/kg 群では心停止 1 例、卵巣癌コホートでは心停止及び悪性腸閉塞各 1 例、NSCLC コホートでは急性呼吸不全 1

---

35) EV-101 試験ではパート又はコホートごとにそれぞれ以下の患者が組み入れられた。
- パート A：進行固形癌患者
- パート B：以下の 3 つのコホートから構成された。
  - 腎機能障害コホート：CLcr が 15 mL/min 以上かつ 30 mL/min 未満の尿路上皮癌患者
  - 卵巣癌コホート：白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある Nectin-4 陽性の進行卵巣癌患者
  - NSCLC コホート：化学療法歴のある切除不能な進行・再発の NSCLC 患者
- パート C：PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者

36) 試験開始時点では、患者の体重が 120 kg を超える場合には、体重を 120 kg として用量を算出されていたものの、治験実施計画書改訂第 5 版（2017 年 11 月 27 日付け）以降は、患者の体重が 100 kg を超える場合は、体重を 100 kg として用量を算出することとされた。

37) 0.5～1.0 mg/kg 投与例と比較して、奏効率等は高い傾向が認められた一方、1.25 mg/kg 投与例において、減量に至った有害事象並びに本薬との関連のある皮疹及び下痢の発現率の高い傾向が認められたことから、1.25 mg/kg を超える用量での検討は行わないこととされた。

例、パート C では多臓器機能不全症候群、糖尿病性ケトアシドーシス、尿路閉塞及び呼吸不全各 1 例であり、うち、パート C のいずれの死亡例も本薬との因果関係が否定されなかった。

7.2 参考資料

7.2.1 海外試験

7.2.1.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.1.2-1：11-1 試験＜2011 年 7 月～2015 年 4 月＞）

Nectin-4 陽性の進行固形癌患者（目標症例数：36 例）を対象に、本薬（ハイブリドーマ製法及び製法 A、2.2.3 参照）の忍容性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 9 施設で実施された。

用法・用量は、22M6E パートでは本薬（ハイブリドーマ製法）0.3、0.6、1.2、1.8、2.4 又は 3.0 mg/kg、本薬パートでは本薬（製法 A）0.6 及び 1.2 mg/kg を Q3W で静脈内投与することとされ[38)]、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 36 例（22M6E パート 27 例、本薬パート 9 例）のうち、本薬が投与されなかった 22M6E パートの 2 例を除いた 34 例（22M6E パート 25 例、本薬パート 9 例）が安全性の解析対象とされた。

本試験において、本薬投与開始後 21 日間が DLT 評価期間とされた。その結果、22M6E パートでは 1.2 mg/kg 群の 1/7 例（Grade 3 の腸閉塞）、1.8 mg/kg 群の 2/7 例（Grade 3 の急性腎不全/Grade 3 の尿路感染/Grade 4 の好中球減少症/Grade 3 の発熱性好中球減少症/Grade 5 の低カルシウム血症、Grade 2 の心房細動各 1 例）、2.4 mg/kg 群の 2/5 例（Grade 3 の肺塞栓症、Grade 3 の尿路感染/Grade 3 の好中球減少症/Grade 3 の錯乱状態/Grade 5 の呼吸不全各 1 例）に DLT が認められた。本薬パートでは DLT は認められなかった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、22M6E パートで 1.8 mg/kg 群の 3/7 例（42.9%）、2.4 mg/kg 群の 1/5 例（20.0%）に認められ、本薬パートでは認められなかった。疾患進行による死亡（1.8 mg/kg 群の 1 例）を除く患者の死因は、1.8 mg/kg 群の低カルシウム血症及び多臓器不全各 1 例並びに 2.4 mg/kg 群の呼吸不全 1 例、であり、うち 1.8 mg/kg 群の低カルシウム血症 1 例及び 2.4 mg/kg 群の呼吸不全 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、本薬の有効性及び安全性については、EV-301 試験の結果を中心に評価する方針とし、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）、「「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」について」（平成 24 年 9 月 5 日付け事務連絡）、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」（平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号）等を踏まえ、EV-301 試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

[38)] 試験開始時点では、本薬の用法・用量として、0.6、1.2、1.8、2.4 又は 3.0 mg/kg を Q3W で静脈内投与することとされていたものの、本薬の半減期が短く、Q3W 投与より毎週投与が望ましいと判断されたことから、1.8 mg/kg 以上の用量への患者登録は中止された。

7.R.2　有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、白金系抗悪性腫瘍剤及び PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者に対し、本薬の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1　対照群の設定について

申請者は、EV-301 試験の対照群として DTX、PTX 及び vinflunine を設定した理由について、以下のように説明している。

EV-301 試験の計画時点において、EV-301 試験の対象とされた白金系抗悪性腫瘍剤及び PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者に対して、標準的な治療法は確立していなかったものの、NCCN ガイドライン（ver.2.2018）等において、DTX、PTX 及び vinflunine[39] による治療が選択肢とされていたことを考慮し、EV-301 試験における対照群では、治験担当医師が DTX、PTX 又は vinflunine のいずれかを選択することとした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、対照群において選択された薬剤の差異が本薬の有効性の評価に影響を及ぼす可能性については、別途確認する必要があると判断した（7.R.2.2 参照）。

7.R.2.2　有効性の評価項目及び評価結果について

EV-301 試験において、主要評価項目とされた OS について、IC 群に対する本薬群の優越性が検証された（7.1.2.2 参照）。なお、無作為化前に選択された IC 群の各薬剤（DTX、PTX 及び vinflunine）ごとの部分集団に対する本薬群の OS のハザード比［95%CI］はそれぞれ 0.705［0.493, 1.008］、0.706［0.479, 1.043］及び 0.770［0.479, 1.237］であり、IC 群で選択された薬剤間で本薬の有効性評価に影響を及ぼす差異は認められなかった。

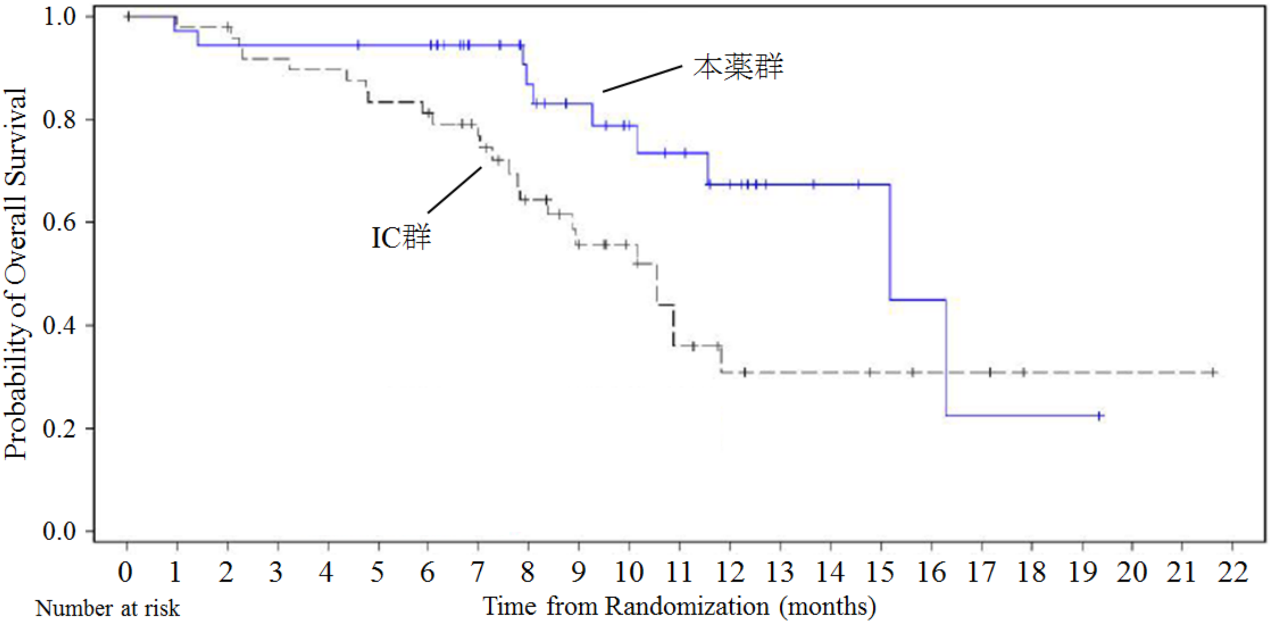
また、日本人集団における OS の中間解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 29 及び図 3 のとおりであった。

表 29　日本人集団における OS の中間解析結果（2020 年 7 月 15 日データカットオフ）

	本薬群	IC 群
例数	36	50
イベント数（%）	10（27.8）	25（50.0）
中央値［95%CI］（カ月）	15.18［11.56, －］	10.55［7.82, 11.83］
ハザード比［95%CI］*	0.437［0.209, 0.914］	

－：推定不能、*：非層別 Cox 比例ハザードモデル

[39] 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある二次治療の尿路上皮癌患者に対して、best supportive care と比較して vinflunine の有効性を示唆する結果が認められた旨の報告（J Clin Oncol 2009; 27: 4454-61）に基づく。



Number at risk

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
本薬群	36	35	34	34	34	33	33	27	23	19	15	13	9	5	4	3	2	1	1	1	0	0	0
IC群	50	48	48	44	43	40	39	33	24	19	15	9	6	5	5	4	3	3	1	1	1	1	0

図 3　日本人集団における OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線（2020 年 7 月 15 日データカットオフ）

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由等から、白金系抗悪性腫瘍剤及び PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

- EV-301 試験において、主要評価項目とされた OS について、IC 群に対する本薬群の優越性が検証されたこと。
- EV-301 試験における日本人の患者数及びイベント数は限られており、日本人集団の結果を基に日本人における本薬の有効性を評価することには限界があるものの、上記の日本人集団の結果について全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかったこと。

7.R.3　安全性について（有害事象については、「7.3　臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、白金系抗悪性腫瘍剤及び PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者に対して本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、重度の皮膚障害、高血糖、末梢性ニューロパチー、骨髄抑制、感染症、腎機能障害、ILD、infusion reaction 及び肝機能障害であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬、減量等の適切な対応がなされる場合には、本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.1　本薬の安全性プロファイルについて

申請者は EV-301 試験及び EV-201 試験において認められた本薬の安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

EV-301 試験及び EV-201 試験における安全性の概要は、表 30 のとおりであった。

表 30　安全性の概要（EV-301 試験及び EV-201 試験）

	例数（%）			
	EV-301 試験		EV-201 試験	
	本薬群 296 例	IC 群 291 例	コホート 1 125 例	コホート 2 89 例
全有害事象	290（98.0）	288（99.0）	125（100）	89（100）
Grade 3 以上の有害事象	210（70.9）	193（66.3）	93（74.4）	62（69.7）
死亡に至った有害事象	21（7.1）	16（5.5）	7（5.6）	8（9.0）
重篤な有害事象	138（46.6）	128（44.0）	59（47.2）	35（39.3）
投与中止に至った有害事象	51（17.2）	51（17.5）	21（16.8）	18（20.2）
休薬に至った有害事象	180（60.8）	85（29.2）	82（65.6）	53（59.6）
減量に至った有害事象	101（34.1）	81（27.8）	42（33.6）	44（49.4）

EV-301 試験において、IC 群と比較して本薬群で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、脱毛症（本薬群：139 例（47.0%）、IC 群：110 例（37.8%）、以下、同順）、食欲減退（121 例（40.9%）、78 例（26.8%））、疲労（107 例（36.1%）、78 例（26.8%））、下痢（103 例（34.8%）、66 例（22.7%））、末梢性感覚ニューロパチー（102 例（34.5%）、66 例（22.7%））、そう痒症（102 例（34.5%）、20 例（6.9%））、味覚不全（74 例（25.0%）、23 例（7.9%））、発熱（65 例（22.0%）、41 例（14.1%））、発疹（50 例（16.9%）、16 例（5.5%））、皮膚乾燥（50 例（16.9%）、11 例（3.8%））、斑状丘疹状皮疹（50 例（16.9%）、6 例（2.1%））、体重減少（47 例（15.9%）、20 例（6.9%））、AST 増加（36 例（12.2%）、5 例（1.7%））、高血糖（31 例（10.5%）、6 例（2.1%））、流涙増加（30 例（10.1%）、12 例（4.1%））、ALT 増加（27 例（9.1%）、4 例（1.4%））、血中クレアチニン増加（26 例（8.8%）、7 例（2.4%））、薬疹（26 例（8.8%）、4 例（1.4%））、口内乾燥（24 例（8.1%）、7 例（2.4%））、ドライアイ（19 例（6.4%）、3 例（1.0%））、結膜炎（19 例（6.4%）、2 例（0.7%））、皮膚色素過剰（19 例（6.4%）、1 例（0.3%））であった。同様に、発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、斑状丘疹状皮疹（22 例（7.4%）、0 例）、高血糖（21 例（7.1%）、2 例（0.7%））、食欲減退（16 例（5.4%）、7 例（2.4%））、肺炎（13 例（4.4%）、6 例（2.1%））、細菌性尿路感染（9 例（3.0%）、3 例（1.0%））、急性腎障害（8 例（2.7%）、2 例（0.7%））、薬疹（8 例（2.7%）、1 例（0.3%））、発熱（7 例（2.4%）、0 例）であった。同様に、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、急性腎障害（19 例（6.4%）、7 例（2.4%））、細菌性尿路感染（9 例（3.0%）、3 例（1.0%））であった。同様に、発現率が 2%以上高かった休薬に至った有害事象は、末梢性感覚ニューロパチー（46 例（15.5%）、4 例（1.4%））、疲労（18 例（6.1%）、4 例（1.4%））、斑状丘疹状皮疹（13 例（4.4%）、0 例）、高血糖（11 例（3.7%）、1 例（0.3%））、発疹（10 例（3.4%）、0 例）、末梢性ニューロパチー（9 例（3.0%）、1 例（0.3%））、無力症（8 例（2.7%）、1 例（0.3%））、肺炎（7 例（2.4%）、1 例（0.3%））、下痢（7 例（2.4%）、0 例）、急性腎障害（7 例（2.4%）、0 例）、薬疹（7 例（2.4%）、0 例）、食欲減退（6 例（2.0%）、0 例）であった。同様に、発現率が 2%以上高かった減量に至った有害事象は、斑状丘疹状皮疹（13 例（4.4%）、0 例）、食欲減退（10 例（3.4%）、3 例（1.0%））であった。同様に、発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

EV-201 試験のコホート 1 において、発現率が 20%以上の全 Grade の有害事象は、疲労 69 例（55.2%）、食欲減退 65 例（52.0%）、脱毛症 64 例（51.2%）、悪心 57 例（45.6%）、末梢性感覚ニューロパチー54 例（43.2%）、下痢 53 例（42.4%）、味覚不全 49 例（39.2%）、貧血 44 例（35.2%）、体重減少 40 例（32.0%）、便秘及び皮膚乾燥各 35 例（28.0%）、そう痒症 34 例（27.2%）、末梢性浮腫 31 例（24.8%）、ドライアイ 30 例（24.0%）、斑状丘疹状皮疹 29 例（23.2%）、腹痛 26 例（20.8%）、嘔吐 25 例（20.0%）

であった。発現率が 5%以上の Grade 3 以上の有害事象は、貧血 17 例（13.6%）、好中球減少症 11 例（8.8%）、高血糖 9 例（7.2%）、疲労 8 例（6.4%）、低ナトリウム血症 7 例（5.6%）であった。発現率が 5%以上の投与中止に至った有害事象は、末梢性感覚ニューロパチー9 例（7.2%）であった。発現率が 5%以上の休薬に至った有害事象は、末梢性感覚ニューロパチー21 例（16.8%）、疲労 8 例（6.4%）であった。発現率が 5%以上の減量に至った有害事象は、末梢性感覚ニューロパチー13 例（10.4%）であった。発現率が 5%以上の死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

EV-201 試験のコホート 2 において、発現率が 20%以上の全 Grade の有害事象は、脱毛症 47 例（52.8%）、末梢性感覚ニューロパチー44 例（49.4%）、疲労 40 例（44.9%）、食欲減退 36 例（40.4%）、貧血 34 例（38.2%）、下痢、そう痒症及び体重減少各 31 例（34.8%）、斑状丘疹状皮疹 29 例（32.6%）、悪心 27 例（30.3%）、味覚不全 26 例（29.2%）、末梢性浮腫 20 例（22.5%）、便秘 18 例（20.2%）であった。発現率が 5%以上の Grade 3 以上の有害事象は、急性腎障害 11 例（12.4%）、貧血 10 例（11.2%）、好中球減少症 9 例（10.1%）、高血糖及びリパーゼ増加各 8 例（9.0%）、疲労、尿路感染、斑状丘疹状皮疹及びアミラーゼ増加各 7 例（7.9%）、下痢及び低ナトリウム血症各 6 例（6.7%）、食欲減退 5 例（5.6%）であった。発現率が 5%以上の重篤な有害事象は、急性腎障害 9 例（10.1%）であった。発現率が 5%以上の休薬に至った有害事象は、末梢性感覚ニューロパチー15 例（16.9%）、疲労 5 例（5.6%）であった。発現率が 5%以上の減量に至った有害事象は、末梢性感覚ニューロパチー15 例（16.9%）、斑状丘疹状皮疹 6 例（6.7%）、疲労 5 例（5.6%）であった。発現率が 5%以上の死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

また、EV-101 試験で本薬 1.25 mg/kg 投与を受けた尿路上皮癌患者において、PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のない患者（27 例）と比較して PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のある患者（100 例）で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、末梢性感覚ニューロパチー（PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のある患者 : 46 例（46.0%）、PD-L1 阻害剤による治療歴のない患者 : 9 例（33.3%）、以下、同順）、斑状丘疹状皮疹（33 例（33.0%）、6 例（22.2%））、AST 増加（30 例（30.0%）、2 例（7.4%））、嘔吐（28 例（28.0%）、3 例（11.1%））、ALT 増加（24 例（24.0%）、1 例（3.7%））、高血糖（21 例（21.0%）、1 例（3.7%））、低リン血症（18 例（18.0%）、2 例（7.4%））、発声障害（16 例（16.0%）、1 例（3.7%））、白血球数減少（10 例（10.0%）、0 例）であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、高血糖（7 例（7.0%）、0 例）、急性腎障害（5 例（5.0%）、0 例）であった。同様に、発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は、急性腎障害（10 例（10.0%）、1 例（3.7%））、高血糖（5 例（5.0%）、0 例）であった。同様に、発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

EV-301 試験において IC 群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象並びに EV-201 試験において発現率が高かった Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象については、本薬投与時に発現する可能性が高いことから、本薬との関連も考慮しつつ注意して観察する必要があるものの、多くは休薬・減量等により対処可能であった。以上より、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって有害事象の管理や観察、本薬の休薬・減量等の適切な対応がなされる場合には、本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.2　安全性の国内外差について

申請者は、EV-301 試験及び EV-201 試験のコホート 1 において認められた安全性情報を基に、本薬投与の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

EV-301 試験の本薬群及び EV-201 試験のコホート 1 における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 31 のとおりであった。

表 31　安全性の概要（EV-301 試験の本薬群及び EV-201 試験のコホート 1 の併合）

	例数（%）	
	日本人患者 44 例	外国人患者 377 例
全有害事象	44（100）	371（98.4）
Grade 3 以上の有害事象	34（77.3）	269（71.4）
死亡に至った有害事象	3（6.8）	25（6.6）
重篤な有害事象	19（43.2）	178（47.2）
投与中止に至った有害事象	12（27.3）	60（15.9）
休薬に至った有害事象	32（72.7）	230（61.0）
減量に至った有害事象	18（40.9）	125（33.2）

外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、脱毛症（日本人患者：26 例（59.1%）、外国人患者：177 例（46.9%）、以下、同順）、味覚不全（22 例（50.0%）、101 例（26.8%））、発熱（13 例（29.5%）、69 例（18.3%））、好中球数減少（10 例（22.7%）、28 例（7.4%））、白血球数減少（9 例（20.5%）、14 例（3.7%））、リンパ球数減少（9 例（20.5%）、11 例（2.9%））、倦怠感（8 例（18.2%）、15 例（4.0%））であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少（7 例（15.9%）、18 例（4.8%））、リンパ球数減少（5 例（11.4%）、4 例（1.1%））、食欲減退（4 例（9.1%）、15 例（4.0%））、薬疹（4 例（9.1%）、5 例（1.3%））、発熱性好中球減少症（3 例（6.8%）、6 例（1.6%））、紅斑性皮疹（3 例（6.8%）、5 例（1.3%））、発熱（3 例（6.8%）、4 例（1.1%））であった。同様に、発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症（3 例（6.8%）、6 例（1.6%））、食欲減退（3 例（6.8%）、3 例（0.8%））であった。同様に、発現率が 5%以上高かった休薬に至った有害事象は、末梢性感覚ニューロパチー（10 例（22.7%）、57 例（15.1%））、好中球数減少（4 例（9.1%）、13 例（3.4%））、リンパ球数減少（3 例（6.8%）、0 例）であった。同様に、発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象、投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。日本人患者のみに 2 例以上認められた有害事象は爪囲炎 2 例であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬が投与された日本人患者数は限られており、国内外の安全性プロファイルの比較には限界があるものの、EV-301 試験の本薬群及び EV-201 試験のコホート 1 を併合した解析結果において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率の高い事象が認められており、これらの事象については本薬投与時に注意する必要がある。しかしながら、これらの事象について、本薬との因果関係が否定できない死亡に至った有害事象は認められていないこと、及び外国人患者と比較して日本人患者で重篤な有害事象の発現率が明らかに高い傾向は認められていないことに加え、本薬はがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師により使用されること等を考慮すると、日本人患者においても本薬は忍容可能と判断した。なお、外国人患者と比較して、日本人患者において Grade 3 以上の有害事象の発現率に高い傾向が認められた皮膚障害及び骨髄抑制については、さらに検討することとした（7.R.3.3 及び 7.R.3.6 参照）。

機構は、以下の項では、EV-301 試験等における安全性の結果に基づき、本薬群で発現率の高かった有害事象等に着目して検討を行った。

7.R.3.3　皮膚障害

申請者は、本薬投与による皮膚障害について、以下のように説明している。

皮膚障害として、MedDRA SMQ「重症皮膚副作用」並びに MedDRA HLT「水疱形成」、「皮膚炎および湿疹」、「特定の物質による皮膚炎」、「紅斑」及び「発疹および皮疹 NEC」並びに MedDRA PT「ざ瘡様皮膚炎」、「光線過敏性反応」、「膿疱性皮疹」及び「蕁麻疹」該当する事象を集計した。

EV-301 試験及び EV-201 試験における皮膚障害の発現状況は表 32 のとおりであった。

表 32　いずれかの群で発現率が 2%以上の皮膚障害の発現状況（EV-301 試験及び EV-201 試験）

PT（MedDRA ver.23.0）	例数（%）							
	EV-301 試験				EV-201 試験			
	本薬群 296 例		IC 群 291 例		コホート 1 125 例		コホート 2 89 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚障害	159（53.7）	43（14.5）	58（19.9）	2（0.7）	67（53.8）	15（12.0）	59（66.3）	15（16.9）
斑状丘疹状皮疹	50（16.9）	22（7.4）	6（2.1）	0	29（23.2）	5（4.0）	29（32.6）	7（7.9）
発疹	50（16.9）	5（1.7）	16（5.5）	0	2（1.6）	0	3（3.4）	2（2.2）
口内炎	27（9.1）	2（0.7）	19（6.5）	0	10（8.0）	1（0.8）	7（7.9）	1（1.1）
薬疹	26（8.8）	8（2.7）	4（1.4）	1（0.3）	1（0.8）	1（0.8）	0	0
結膜炎	19（6.4）	1（0.3）	2（0.7）	0	5（4.0）	0	2（2.2）	0
紅斑	12（4.1）	1（0.3）	5（1.7）	0	6（4.8）	0	4（4.5）	0
紅斑性皮疹	10（3.4）	4（1.4）	1（0.3）	0	15（12.0）	4（3.2）	6（6.7）	2（2.2）
水疱	9（3.0）	1（0.3）	1（0.3）	0	6（4.8）	1（0.8）	3（3.4）	0
皮膚剥脱	8（2.7）	1（0.3）	0	0	7（5.6）	0	3（3.4）	1（1.1）
水疱性皮疹	7（2.4）	2（0.7）	1（0.3）	0	6（4.8）	0	3（3.4）	1（1.1）
手掌・足底発赤知覚不全症候群	3（1.0）	0	4（1.4）	0	1（0.8）	0	2（2.2）	1（1.1）
斑状皮疹	2（0.7）	0	1（0.3）	0	6（4.8）	0	6（6.7）	1（1.1）
そう痒性皮疹	2（0.7）	0	0	0	6（4.8）	0	0	0
丘疹性皮疹	1（0.3）	0	0	0	5（4.0）	1（0.8）	4（4.5）	0
多形紅斑	1（0.3）	0	0	0	3（2.4）	0	1（1.1）	0

EV-301 試験において、重篤な皮膚障害は本薬群で 14/296 例（4.7%：斑状丘疹状皮疹 4 例、皮疹 3 例、薬疹 2 例、小水疱性皮疹、水疱性皮疹、水疱、中毒性皮疹及び結膜炎各 1 例）、IC 群では認められず、本薬群の全例が、治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った皮膚障害は本薬群で 12/296 例（4.1%：斑状丘疹状皮疹 4 例、水疱性皮疹及び薬疹各 2 例、紅斑性皮疹、皮疹、中毒性皮疹及び角膜炎各 1 例）、IC 群で 1/291 例（0.3%：薬疹 1 例）に認められた。休薬に至った皮膚障害は本薬群で 33/296 例（11.1%：斑状丘疹状皮疹 13 例、皮疹 10 例、薬疹 7 例、水疱性皮疹 3 例、紅斑性皮疹、水疱、固定疹、結膜炎、皮膚剥脱及び口内炎各 1 例（重複あり））、IC 群では認められなかった。減量に至った皮膚障害は本薬群で 24/296 例（8.1%：斑状丘疹状皮疹 13 例、薬疹 4 例、皮疹 3 例、紅斑性皮疹、湿疹、小水疱性皮疹、紅斑、血管周囲細胞浸潤性皮膚炎及び口内炎各 1 例（重複あり））、IC 群で 2/291 例（0.7%：口内炎及び口腔内潰瘍形成各 1 例）に認められた。死亡に至った皮膚障害は認められなかった。

EV-201 試験のコホート 1 において、重篤な皮膚障害は 4/125 例（3.2%：水疱性皮疹 2 例、薬疹及び SJS 各 1 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った皮膚障害は 2/125

例（1.6%：薬疹及び SJS 各 1 例）、休薬に至った皮膚障害は 13/125 例（10.4%：斑状丘疹状皮疹 5 例、紅斑性皮疹及び丘疹状皮疹各 2 例、水疱性皮疹、角膜炎、剥脱性皮疹及び全身性剥脱性皮膚炎各 1 例）、減量に至った皮膚障害は 8/125 例（6.4%：斑状丘疹状皮疹及び紅斑性皮疹各 2 例、小水疱性皮疹、丘疹状皮疹、そう痒性皮疹及び全身性剥脱性皮膚炎各 1 例）に認められた。死亡に至った皮膚障害は認められなかった。

EV-201 試験のコホート 2 において、重篤な皮膚障害は 4/89 例（4.5%：斑状丘疹状皮疹、皮疹、水疱性皮疹及び口内炎各 1 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った皮膚障害は 1/89 例（1.1%：水疱性皮疹 1 例）、休薬に至った皮膚障害は 7/89 例（7.9%：斑状丘疹状皮疹 4 例、紅斑性皮疹 2 例、皮疹、斑状皮疹及び全身性剥脱性皮疹各 1 例（重複あり））、減量に至った皮膚障害は 10/89 例（11.2%：斑状丘疹状皮疹 6 例、紅斑性皮疹 2 例、皮疹及び斑状皮疹各 1 例）に認められた。死亡に至った皮膚障害は認められなかった。

EV-301 試験の本薬群、EV-201 試験のコホート 1 及びコホート 2 における皮膚障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 14（1、386）、15（1、400）及び 15（2、177）であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験[40] 及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない SJS 又は TEN の発現が認められた患者の詳細は表 33 のとおりであった。

表 33　SJS 又は TEN（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用薬	PT（MedDRA ver.24.0）	Grade	発現時期（日）	持続期間（日）	本薬の処置	転帰
EV-201	76	男	なし	SJS	3	14	100	中止	回復
SGN22E-002	81	男	ペムブロリズマブ、CBDCA	TEN	5	17	7	中止	死亡
	74	男	ペムブロリズマブ	TEN	4	501	39	休薬	回復
	72	女	なし	SJS	5	15	23	中止	死亡
7465-CL-202	73	男	immunotherapy	SJS	3	24	21	中止	死亡
海外製造販売後	72	男	なし	SJS	5	12	17	中止	死亡
				TEN	5	12	17	中止	
	77	男	なし	SJS	不明	不明	不明	休薬	不明
	不明	男	不明	SJS	不明	不明	不明	不明	回復
	72	女	なし	TEN	5	17	9	中止	不明
	78	男	なし	SJS	不明	不明	不明	不明	軽快
				TEN	不明	不明	不明	不明	軽快
	不明	男	不明	SJS	不明	不明	不明	不明	不明
	72	男	なし	TEN	5	8	17	中止	死亡

機構は、本薬投与による皮膚障害の発現機序及びリスク因子、並びに本薬投与時における皮膚障害に関する注意喚起等の必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬は Nectin-4 を標的とする薬剤であり、Nectin-4 は皮膚組織に発現していることから、本薬によって皮膚障害が生じると考えられる。PD-1/PD-L1 阻害剤の投与歴のない患者と比較して PD-1/PD-L1 阻害

[40] 本申請で提出された臨床試験以外に以下の臨床試験を含む。
SGN22E-002 試験：尿路上皮癌患者を対象に本薬単独投与又は本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与時の安全性等を検討することを目的とした海外第 I 相試験
7465-CL-202 試験：化学療法歴のある固形癌患者を対象に本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした国際共同第 II 相試験
7465-CL-0108 試験：根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした海外臨床試験

薬のある患者においては MedDRA SMQ の「重症皮膚副作用」の発現率に高い傾向が認められ[41]、PD-1/PD-L1 阻害剤の投与歴は皮膚障害の発症に関わるリスク因子である可能性が示唆された。また、外国人患者と比較して日本人患者においては全 Grade の皮膚障害と Grade 3 以上の皮膚障害の発現率に高い傾向が認められ[42]、Grade 3 以上の発疹又は MedDRA SMQ の「重症皮膚副作用」の発症に関して非白人人種等が独立したリスク因子[43]である可能性が示唆された。

以上より、添付文書等において、EV-301 試験の設定に準じた副作用発現時の用量調節基準を設定するとともに、皮膚障害の発現状況、定期的なモニタリング及び皮膚障害発現時の対処法等について注意喚起する予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験及び海外製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない死亡に至った皮膚障害及び重篤な皮膚障害が認められていること、外国人患者と比較して日本人患者において Grade 3 以上の皮膚障害の発現率に高い傾向が認められたこと等を考慮すると、本薬の投与に際して重度の皮膚障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験等における皮膚障害が認められた場合の本薬投与に関する休薬、減量及び中止基準並びに皮膚障害の発現状況等について、添付文書等を用いて注意喚起する必要があると判断した。また、本薬投与期間中は定期的に皮膚及び粘膜の診察を行い、皮膚障害が発現した場合には、必要に応じて皮膚科専門医との連携が行われるよう、添付文書等を用いて注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.4 高血糖

申請者は、本薬投与による高血糖について、以下のように説明している。

高血糖として、MedDRA SMQ「高血糖（狭域）」並びに MedDRA PT「血中ブドウ糖異常」及び「血中ブドウ糖変動」に該当する事象を集計した。

EV-301 試験及び EV-201 試験における高血糖の発現状況は表 34 のとおりであった。

---

41) EV-301 試験の本薬群、EV-201 試験、EV-102 試験及び EV-101 試験の併合解析において、PD-1/PD-L1 阻害薬の投与歴のある患者（627 例）及び PD-1/PD-L1 阻害薬の投与歴のない患者（53 例）における重症皮膚副作用の発現率は、それぞれ 24.6 及び 13.2%であった。

42) EV-301 試験の本薬群及び EV-201 試験のコホート 1 の併合解析において、日本人患者（44 例）及び外国人患者（377 例）における全 Grade の皮膚障害の発現率は、それぞれ 70.5 及び 51.7%、Grade 3 以上の皮膚障害の発現率は、それぞれ 27.3 及び 12.2%、重篤な皮膚障害の発現率は、それぞれ 4.5 及び 4.2%であった。

43) リスク因子の候補として、年齢、性別、体重、BMI、体表面積、人種、血清アルブミン値、ヘモグロビン値、総ビリルビン値、クレアチニンクリアランス、ALT 値、AST 値、尿路上皮癌以外のがん種、ECOG PS、腫瘍径、Nectin-4 スコア、肝転移の有無、腎機能障害、肝機能障害、糖尿病の既往歴及び皮膚反応の既往歴が設定され、多変量ロジスティック回帰モデルによる変数選択等に基づき、各項目と当該皮膚障害との関連について検討された。その結果、①非白人人種であること、②ヘモグロビン値高値及び③腫瘍径が小さいことがリスク因子として同定された。当該リスク因子について、①非白人人種であること、②ヘモグロビン値が 1 g/dl 上昇すること及び③腫瘍径が 1 mm 増大することのオッズ比［95%CI］は、それぞれ 1.947［1.182 3.210］、1.024［1.009, 1.039］及び 0.991［0.984, 0.997］であった。

表 34　高血糖の発現状況（EV-301 試験及び EV-201 試験）

PT（MedDRA ver.23.0）	例数（%）							
	EV-301 試験				EV-201 試験			
	本薬群 296 例		IC 群 291 例		コホート 1 125 例		コホート 2 89 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
高血糖*	35（11.8）	21（7.1）	8（2.7）	3（1.0）	20（16.0）	10（8.0）	16（18.0）	8（9.0）
高血糖	31（10.5）	21（7.1）	6（2.1）	2（0.7）	19（15.2）	9（7.2）	14（15.7）	8（9.0）
2 型糖尿病	3（1.0）	0	0	0	0	0	0	0
耐糖能障害	2（0.7）	0	2（0.7）	1（0.3）	0	0	2（2.2）	0
血中ブドウ糖増加	1（0.3）	0	0	0	0	0	0	0
コントロール不良の糖尿病	1（0.3）	0	0	0	0	0	0	0
糖尿病	0	0	0	0	2（1.6）	0	0	0

*：集計対象とされた事象の合計

EV-301 試験において、死亡に至った高血糖は本薬群で 1/296 例（0.3%：高血糖 1 例）に認めれ、IC 群では認められず、本薬群の 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な高血糖は本薬群で 5/296 例（1.7%：高血糖 4 例、2 型糖尿病 1 例）、IC 群で 1/291 例（0.3%：高血糖 1 例）に認められ、うち、本薬群の 4 例（高血糖 3 例、2 型糖尿病 1 例）は、治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った高血糖は本薬群で 2/296 例（0.7%：高血糖 2 例）に認められ、IC 群では認められなかった。休薬に至った高血糖は本薬群で 11/296 例（3.7%：高血糖 11 例、コントロール不良の糖尿病 1 例（重複あり））、IC 群で 1/291 例（0.3%：高血糖 1 例）に認められた。減量に至った高血糖は本薬群で 3/296 例（1.0%：高血糖 2 例、2 型糖尿病 1 例）に認められ、IC 群では認められなかった。

EV-201 試験のコホート 1 において、重篤な高血糖は 2/125 例（1.6%：高血糖 2 例）に認められ、うち 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った高血糖は 1/125 例（0.8%：高血糖 1 例）、休薬に至った高血糖は 5/125 例（4.0%：高血糖 5 例）。死亡に至った高血糖及び減量に至った高血糖は認められなかった。

EV-201 試験のコホート 2 において、重篤な高血糖は 2/89 例（2.2%：高血糖 2 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。休薬に至った高血糖は 3/89 例（3.4%：高血糖 3 例）、減量に至った高血糖は 1/89 例（1.1%：高血糖 1 例）に認められた。死亡に至った高血糖及び投与中止に至った高血糖は認められなかった。

EV-301 試験の本薬群、EV-201 試験のコホート 1 及びコホート 2 における高血糖の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 19（8、176）、19.5（8、281）及び 17（8、114）であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験[40)]において、本薬との因果関係が否定できない重篤な高血糖の発現が認められた患者の詳細は表 35 のとおりであった。

表 35　重篤な高血糖（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用薬	PT （MedDRA ver.24.0）	Grade	発現時期 （日）	持続期間 （日）	本薬の 処置	転帰
EV-101	71	男	なし	高血糖	3	18	不明	中止	未回復
	62	男	なし	糖尿病性ケトアシドーシス	5	19	5	中止	死亡
				高血糖	4	19	5	中止	未回復
	81	男	なし	高血糖	3	46	8	中止	軽快
	60	女	なし	高血糖	3	42	8	中止	回復
	80	男	なし	高血糖	3	14	17	不明	回復
	70	女	なし	高血糖	3	100	15	不明	回復
EV-201	77	女	なし	高血糖	4	15	9	中止	回復
	68	男	なし	高血糖	不明	46	15	休薬	軽快
	75	男	なし	高血糖	不明	12	4	中止	未回復
EV-301	70	男	なし	高血糖	3	24	不明	継続	回復
	82	男	なし	2 型糖尿病	2	20	17	休薬	軽快
	77	男	なし	高血糖	5	21	10	中止	死亡
	66	男	なし	高血糖	3	11	不明	休薬	回復
SGN22E-002	68	男	CBDCA	糖尿病性ケトアシドーシス	不明	17	19	中止	回復
	82	男	なし	高血糖	不明	37	4	休薬	後遺症
	68	男	ペムブロリズマブ	高血糖	不明	18	23	休薬	回復
7465-CL-202	63	女	ペムブロリズマブ	高血糖	3	17	8	不変	回復

機構は、本薬投与による高血糖の発現機序及びリスク因子、並びに本薬投与時における高血糖に関する注意喚起等の必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

正常組織における Nectin-4 の発現状況、毒性試験（5.7.2 参照）等に基づく検討を行ったものの、本薬の血糖の恒常性維持に影響する機序については不明であった。高血糖のリスク因子について、本薬を用いた臨床試験において本薬 1.25 mg/kg 投与を受けた固形癌患者（336 例）を対象として検討[44]した結果、①糖尿病の既往及び②BMI 30 kg/m^2 以上がリスク因子として特定され、オッズ比［95%CI］はそれぞれ①4.661［2.417, 8.991］及び②2.248［1.101, 4.588］であった。なお、EV-301 試験等では除外基準として試験登録前 3 カ月以内にコントロール不良な糖尿病[45] が認められている患者を設定した。

以上より、添付文書等において、EV-301 試験の設定に準じた副作用発現時の用量調節基準を設定するとともに、高血糖の発現状況、高血糖発現のリスク因子、定期的なモニタリング等について注意喚起する予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない死亡に至った高血糖及び重篤な高血糖が認められていること、EV-301 試験等では除外基準として試験登録前 3 カ月以内にコントロール不良な糖尿病が認められた患者を設定して実施されたこと等を考慮すると、本薬の投与に際して高血糖の発現に注意が必要である。

[44] リスク因子の候補として、年齢（65 歳以上）、性別、体重（連続値）、体重（100 kg 以上）、BMI（連続値）、BMI（30 kg/m^2 以上）、高血糖歴、ベースラインでのインスリン依存状態、ベースランでの経口糖尿病治療薬、ベースラインでのステロイド投与及び末梢性ニューロパチーの既往が設定され、多変量ロジスティック回帰モデルによる変数選択等に基づき、各項目と高血糖との関連について検討された。

[45] （ⅰ）HbA1c が 8%以上の場合、又は（ⅱ）HbA1c が 8%未満かつ 7%以上で多尿、多飲等の糖尿病に関連する自覚症状を伴う場合と定義された。

したがって、糖尿病を有する患者に対する臨床試験の規定、高血糖が認められた場合の本薬投与に関する休薬、減量及び中止基準、高血糖の発現状況、並びに高血糖発現のリスク因子について、添付文書等を用いて注意喚起する必要があると判断した。また、本薬投与中は定期的に血糖値の測定等を行い、高血糖が発現した場合には、適切な治療が行われるよう、添付文書等を用いて注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.5 末梢性ニューロパチー

申請者は、本薬投与による末梢性ニューロパチーについて、以下のように説明している。

末梢性ニューロパチーとして、MedDRA SMQ「末梢性ニューロパチー」に該当する事象を集計した。

EV-301 試験及び EV-201 試験における末梢性ニューロパチーの発現状況は表 36 のとおりであった。

表 36 いずれかの群で 2%以上に認められた末梢性ニューロパチーの発現状況（EV-301 試験及び EV-201 試験）

PT（MedDRA ver.23.0）	例数（%）							
	EV-301 試験				EV-201 試験			
	本薬群 296 例		IC 群 291 例		コホート 1 125 例		コホート 2 89 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
末梢性ニューロパチー*	149（50.3）	15（5.1）	100（34.4）	8（2.7）	70（56.0）	5（4.0）	52（58.4）	7（7.9）
末梢性感覚ニューロパチー	102（34.5）	9（3.0）	66（22.7）	6（2.1）	54（43.2）	2（1.6）	44（49.4）	3（3.4）
末梢性ニューロパチー	20（6.8）	1（0.3）	16（5.5）	0	0	0	0	0
筋力低下	16（5.4）	2（0.7）	7（2.4）	0	10（8.0）	1（0.8）	8（9.0）	1（1.1）
錯感覚	15（5.1）	1（0.3）	8（2.7）	0	4（3.2）	0	6（6.7）	0
末梢性運動ニューロパチー	11（3.7）	3（1.0）	0	0	13（10.4）	1（0.8）	8（9.0）	2（2.2）
末梢性感覚運動ニューロパチー	8（2.7）	2（0.7）	2（0.7）	0	2（1.6）	0	2（2.2）	1（1.1）
歩行障害	8（2.7）	0	0	0	7（5.6）	0	9（10.1）	2（2.2）

*：集計対象とされた事象の合計

EV-301 試験において、重篤な末梢性ニューロパチーは本薬群で 6/296 例（2.0%：末梢性感覚ニューロパチー2 例、筋力低下、末梢性感覚運動ニューロパチー、神経痛及び多発ニューロパチー各 1 例）、IC 群で 2/291 例（0.7%：末梢性感覚ニューロパチー及び神経痛各 1 例）に認められ、うち、本薬群の 4 例（末梢性感覚ニューロパチー2 例、末梢性感覚運動ニューロパチー及び多発ニューロパチー各 1 例）、IC 群の 1 例（末梢性感覚ニューロパチー1 例）は、治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った末梢性ニューロパチーは本薬群で 14/296 例（4.7%：末梢性感覚ニューロパチー7 例、末梢性運動ニューロパチー5 例、末梢性ニューロパチー2 例、筋力低下、末梢性感覚運動ニューロパチー及び錯感覚各 1 例（重複あり））、IC 群で 8/291 例（2.7%：末梢性感覚ニューロパチー6 例、末梢性感覚運動ニューロパチー及び多発ニューロパチー各 1 例）に認められた。休薬に至った末梢性ニューロパチーは本薬群で 68/296 例（23%：末梢性感覚ニューロパチー46 例、末梢性ニューロパチー9 例、末梢性感覚運動ニューロパチー4 例、多発ニューロパチー3 例、末梢性運動ニューロパチー、錯感覚及び神経毒性各 2 例、筋力低下、感覚鈍麻、灼熱感、脱髄性多発ニューロパチー及び神経痛各 1 例（重複あり））、IC 群で 6/291 例（2.1%：末梢性感覚ニューロパチー4 例、末梢性ニューロパチー及び神経痛各 1 例）に認められた。減量に至った末梢性ニューロパチーは本薬群で 31/296 例（10.5%：末梢性感覚ニューロパチー22 例、末梢性ニューロパチー6 例、灼熱感、歩行障害及び錯感覚各 1 例）、IC 群で 23/291 例（7.9%：末梢性感覚ニューロパチー18 例、末梢性ニューロパチー及び多発ニューロパチー各 2 例、感覚鈍麻及び錯感覚各 1 例（重複あり））に認められた。死亡に至った末梢性ニューロパチーは認められなかった。

EV-201 試験のコホート 1 において、重篤な末梢性ニューロパチーは 1/125 例（0.8%：筋力低下 1 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定された。投与中止に至った末梢性ニューロパチーは 9/125 例（7.2%：末梢性感覚ニューロパチー9 例）、休薬に至った末梢性ニューロパチーは 24/125 例（19.2%：末梢性感覚ニューロパチー21 例、末梢性運動ニューロパチー5 例、筋力低下 1 例（重複あり））、減量に至った末梢性ニューロパチーは 17/125 例（13.6%：末梢性感覚ニューロパチー13 例、末梢性運動ニューロパチー2 例、感覚鈍麻及び神経痛各 1 例）に認められた。死亡に至った末梢性ニューロパチーは認められなかった。

EV-201 試験のコホート 2 において、重篤な末梢性ニューロパチーは 2/89 例（2.2%：末梢性運動ニューロパチー及び脱髄性多発ニューロパチー各 1 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った末梢性ニューロパチーは 6/89 例（6.7%：末梢性感覚ニューロパチー4 例、末梢性運動ニューロパチー及び筋力低下各 1 例）、休薬に至った末梢性ニューロパチーは 17/89 例（19.1%：末梢性感覚ニューロパチー15 例、歩行障害 2 例、末梢性運動ニューロパチー及び末梢性感覚運動ニューロパチー各 1 例（重複あり））、減量に至った末梢性ニューロパチーは 17/89 例（19.1%：末梢性感覚ニューロパチー15 例、末梢性運動ニューロパチー2 例）に認められた。死亡に至った末梢性ニューロパチーは認められなかった。

EV-301 試験の本薬群、EV-201 試験のコホート 1 及びコホート 2 における末梢性ニューロパチーの初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 75（1、365）、64.5（1、239）及び 76.5（2、339）であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験[40)] 及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の重篤な末梢性ニューロパチーの発現が認められた患者の詳細は表 37 のとおりであった。

表 37　Grade 3 以上の重篤な末梢性ニューロパチー（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT（MedDRA ver.24.0）	Grade	発現時期（日）	持続期間（日）	本薬の処置	転帰
EV-201	87	男	末梢性運動ニューロパチー	3	170	不明	休薬	未回復
	63	男	脱髄性多発ニューロパチー	4	162	548	中止	軽快
EV-301	不明	男	末梢性感覚ニューロパチー	3	147	不明	中止	未回復
	58	男	末梢性運動感覚ニューロパチー	3	251	8	中止	軽快
	80	男	末梢性感覚ニューロパチー	3	117	10	休薬	軽快
	69	男	多発ニューロパチー	3	496	不明	中止	軽快
海外製造販売後	81	男	末梢性感覚ニューロパチー	3	不明	不明	休薬	不明
	不明	男	末梢性ニューロパチー	3	不明	不明	休薬	不明
	76	男	末梢性ニューロパチー	3	不明	不明	休薬	不明
	62	女	末梢性ニューロパチー	3	不明	不明	休薬	不明
	70 代	男	末梢性ニューロパチー	3	不明	不明	減量	軽快

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験及び海外製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な末梢性ニューロパチーが認められていることを考慮すると、末梢性ニューロパチーの発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における末梢性ニューロパチーの発現状況及び管理方法について添付文書等を用いて注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.6　骨髄抑制

申請者は、本薬投与による骨髄抑制について、以下のように説明している。

骨髄抑制として、MedDRA SMQ「造血障害による赤血球減少症（広域）」及び「造血障害による血小板減少症（広域）」並びに MedDRA PT「好中球数減少」、「好中球減少症」、「発熱性好中球減少症」、「杆状核好中球数減少」、「杆状核好中球百分率減少」、「周期性好中球減少症」、「特発性好中球減少症」、「好中球減少性感染」、「好中球減少性敗血症」及び「好中球減少性大腸炎」に該当する事象を集計した。

EV-301 試験及び EV-201 試験における骨髄抑制の発現状況は表 38 のとおりであった。

表 38　いずれかの群で 1%以上に認められた骨髄抑制の発現状況（EV-301 試験及び EV-201 試験）

PT（MedDRA ver.23.0）	例数（%）							
	EV-301 試験				EV-201 試験			
	本薬群 296 例		IC 群 291 例		コホート 1 125 例		コホート 2 89 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髄抑制	106（35.8）	50（16.9）	144（49.5）	97（33.3）	62（49.6）	32（25.6）	41（46.1）	21（23.6）
貧血	59（19.9）	19（6.4）	87（29.9）	34（11.7）	44（35.2）	17（13.6）	34（38.2）	10（11.2）
好中球数減少	33（11.1）	21（7.1）	54（18.6）	43（14.8）	5（4.0）	4（3.2）	3（3.4）	3（3.4）
好中球減少症	20（6.8）	14（4.7）	28（9.6）	22（7.6）	14（11.2）	11（8.8）	12（13.5）	9（10.1）
血小板減少症	10（3.4）	2（0.7）	7（2.4）	3（1.0）	2（1.6）	0	1（1.1）	1（1.1）
血小板数減少	5（1.7）	0	7（2.4）	1（0.3）	5（4.0）	0	2（2.2）	0
発熱性好中球減少症	4（1.4）	4（1.4）	16（5.5）	16（5.5）	5（4.0）	5（4.0）	1（1.1）	1（1.1）

EV-301 試験において、死亡に至った骨髄抑制は本薬群では認められず、IC 群で 1/291 例（0.3%：好中球減少性敗血症 1 例）に認められ、IC 群の 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な骨髄抑制は本薬群で 14/296 例（4.7%：貧血、発熱性好中球減少症及び好中球減少症各 4 例、好中球数減少及び血小板減少症各 2 例（重複あり））、IC 群で 35/291 例（12.0%：発熱性好中球減少症 16 例、好中球減少症 8 例、貧血 6 例、好中球数減少 5 例、好中球減少性敗血症及び血小板数減少各 1 例（重複あり））に認められ、うち、本薬群の 10 例（好中球減少症 4 例、貧血、発熱性好中球減少症、好中球数減少及び血小板減少症各 2 例（重複あり））、IC 群の 31 例（発熱性好中球減少症 16 例、好中球減少症 8 例、好中球数減少 5 例、貧血 2 例、好中球減少性敗血症及び血小板数減少各 1 例（重複あり））は、治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った骨髄抑制は本薬群で 2/296 例（0.7%：好中球減少症及び血小板減少症各 1 例）、IC 群で 9/291 例（3.1%：発熱性好中球減少症 3 例、貧血及び好中球減少症各 2 例、好中球数減少及び血小板数減少各 1 例）、休薬に至った骨髄抑制は本薬群で 31/296 例（10.5%：好中球数減少 15 例、貧血 8 例、好中球減少症 6 例、血小板減少症 3 例、発熱性好中球減少症及び血小板数減少各 1 例（重複あり））、IC 群で 23/291 例（7.9%：好中球数減少 11 例、貧血 10 例、好中球減少症 5 例、血小板減少症及び血小板数減少症各 1 例（重複あり））、減量に至った骨髄抑制は本薬群で 12/296 例（4.1%：好中球数減少 6 例、好中球減少症 5 例、血小板減少症 1 例）、IC 群で 25/291 例（8.6%：好中球数減少及び発熱性好中球減少症各 8 例、好中球減少症 7 例、貧血及び血小板減少症各 2 例（重複あり））に認められた。

EV-201 試験のコホート 1 において、重篤な骨髄抑制は 7/125 例（5.6%：発熱性好中球減少症 5 例、好中球減少症 2 例、好中球数減少 1 例（重複あり））に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。休薬に至った骨髄抑制は 10/125 例（8.0%：好中球減少症 4 例、貧血 3 例、好中球数減少 2 例、発熱性好中球減少症及び血小板減少症各 1 例（重複あり））、減量に至った骨髄抑制は 6/125 例（4.8%：好中球減少症 4 例、貧血及び血小板減少症 1 例）に認められた。死亡に至った骨髄抑制及び投与中止に至った骨髄抑制は認められなかった。

EV-201 試験のコホート 2 において、重篤な骨髄抑制は 3/89 例（3.4%：好中球減少症 2 例、発熱性好中球減少症 1 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。休薬に至った骨髄抑制は 6/89 例（6.7%：貧血及び好中球減少症各 2 例、好中球数減少及び血小板数減少各 1 例）、減量に至った骨髄抑制は 4/89 例（4.5%：貧血及び好中球数減少各 2 例）に認められた。死亡に至った骨髄抑制及び投与中止に至った骨髄抑制は認められなかった。

EV-301 試験の本薬群、EV-201 試験のコホート 1 及びコホート 2 における骨髄抑制の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 29（4、244）、23.5（1、505）及び 19（3、184）であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験[40)] 及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない Grade 4 以上の重篤な骨髄抑制の発現が認められた患者の詳細は表 39 のとおりであった。

表 39　Grade 4 以上の重篤な骨髄抑制（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT（MedDRA ver.24.0）	Grade	発現時期（日）	持続期間（日）	本薬の処置	転帰
EV-101	62	男	好中球減少症	4	20	3	不明	回復
EV-201	83	男	発熱性好中球減少症	4	55	4	休薬	回復
	83	男	好中球数減少	4	18	3	中止	回復
EV-301	65	女	好中球減少症	4	20	30	中止	回復
	69	女	好中球数減少	4	49	3	減量	軽快
7465-CL-0108	82	男	発熱性好中球減少症	4	21	4	中止	未回復

機構は、本薬投与による骨髄抑制の発現状況の国内外差ついて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

EV-301 試験及び EV-201 試験のコホート 1 の併合解析において、日本人患者集団（44 例）及び外国人患者集団（377 例）における全 Grade の骨髄抑制の発現率は、それぞれ 47.7 及び 39.0%、Grade 3 以上の骨髄抑制の発現率は、それぞれ 25.0 及び 18.8%、重篤な骨髄抑制の発現率は、それぞれ 6.8 及び 4.8%であり、本薬による骨髄抑制の発現状況に明確な国内外差はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験及び海外製造販売後の使用経験において、本薬投与による骨髄抑制が Grade 3 以上を含めて一定の発現率で認められていること、本薬との因果関係が否定できない重篤な骨髄抑制が認められていること等を考慮すると、本薬の投与に際して骨髄抑制の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における骨髄抑制の発現状況及び管理方法について添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.7　感染症

申請者は、本薬投与による感染症について、以下のように説明している。

感染症として、MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象を集計した。

EV-301 試験における感染症の発現状況は表 40 のとおりであった。

表 40　いずれかの群で 2%以上に認められた感染症の発現状況（EV-301 試験）

PT （MedDRA ver.23.0）	例数（%）			
	EV-301 試験			
	本薬群 296 例		IC 群 291 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症	152（51.4）	52（17.6）	102（35.1）	32（11.0）
尿路感染	26（8.8）	6（2.0）	18（6.2）	5（1.7）
肺炎	20（6.8）	13（4.4）	10（3.4）	6（2.1）
結膜炎	19（6.4）	1（0.3）	2（0.7）	0
細菌性尿路感染	18（6.1）	9（3.0）	12（4.1）	3（1.0）
上咽頭炎	15（5.1）	0	9（3.1）	0
口腔カンジダ症	10（3.4）	0	3（1.0）	0
蜂巣炎	8（2.7）	3（1.0）	4（1.4）	1（0.3）
上気道感染	7（2.4）	1（0.3）	9（3.1）	0
大腸菌性尿路感染	7（2.4）	3（1.0）	4（1.4）	0
尿路性敗血症	2（0.7）	2（0.7）	6（2.1）	5（1.7）

EV-301 試験において、死亡に至った感染症は本薬群で 4/296 例（1.4%：肺炎 2 例、敗血症性ショック及び骨盤膿瘍各 1 例）、IC 群で 5/291 例（1.7%：敗血症 2 例、肺炎、敗血症性ショック、好中球減少性敗血症及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎各 1 例（重複あり））に認められ、うち、本薬群の 3 例（骨盤膿瘍、肺炎及び敗血症性ショック各 1 例）、IC 群の 2 例（白血球減少性敗血症及び敗血症各 1 例）は、治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な感染症は本薬群で 52/296 例（17.6%：肺炎 12 例、細菌性尿路感染 9 例、尿路感染 7 例、敗血症 5 例、敗血症性ショック 4 例、蜂巣炎及び大腸菌性尿路感染各 3 例、尿路性敗血症及び感染各 2 例、医療機器関連感染、腸球菌性尿路感染、虫垂炎、菌血症、気管支炎、結膜炎、医療機器関連敗血症、大腸菌性腎盂腎炎、感染性脊椎炎、骨盤膿瘍、クレブシエラ肺炎、ウイルス性肺炎、急性腎盂腎炎、ブドウ球菌性菌血症及びブドウ球菌性敗血症各 1 例（重複あり））、IC 群で 34/291 例（11.7%：肺炎 7 例、尿路感染及び尿路性敗血症各 6 例、細菌性尿路感染及び敗血症各 3 例、蜂巣炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び腎盂腎炎各 2 例、敗血症性ショック、大腸菌性尿路感染、医療機器関連感染、腸球菌性尿路感染、細菌性膿瘍、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、熱性感染症、胃腸炎、感染性皮膚潰瘍、好中球減少性敗血症、胸膜感染、レジオネラ肺炎、肺炎球菌性肺炎及び連鎖球菌性尿路感染各 1 例（重複あり））に認められ、うち、本薬群の 16 例（肺炎及び尿路感染各 3 例、蜂巣炎、敗血症、敗血症性ショック及び細菌性尿路感染各 2 例、結膜炎、大腸菌性腎盂腎炎、感染性脊椎炎及び骨盤膿瘍各 1 例（重複あり））、IC 群の 13 例（尿路性敗血症 4 例、肺炎 2 例、蜂巣炎、敗血症、大腸菌性尿路感染、熱性感染症、好中球減少性敗血症、胸膜感染、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、レジオネラ肺炎及び腸球菌性尿路感染各 1 例（重複あり））は、治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った感染症は本薬群で 6/296 例（2.0%：肺炎 2 例、細菌性尿路感染、結膜炎、骨盤膿瘍及び敗血症性ショック各 1 例）、IC 群で 7/291 例（2.4%：敗血症 3 例、肺炎 2 例、細菌性尿路感染、感染性皮膚潰瘍及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎各 1 例（重複あり））、休薬に至った感染症は本薬群で 37/296 例（12.5%：肺炎 7 例、尿路感染及び蜂巣炎各 4 例、尿路性敗血症、上咽頭炎、細菌性尿路感染、大腸菌性尿路感染、帯状疱疹、敗血症、上気道感染、結膜炎、医療機器関連感染、医療機器関連敗血症、胃腸炎、感染、インフルエンザ、クレブシエラ肺炎、敗血症性ショック、ブドウ球菌性菌血症、ブドウ球菌性敗血症、全身性細菌感染、歯膿瘍、尿路カンジダ症及び真菌性尿路感染各 1 例（重複あり））、IC 群で 12/291 例（4.1%：尿路性敗血症及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎各 2 例、

肺炎、尿路感染、上咽頭炎、細菌性尿路感染、上気道感染、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、下気道感染、ウイルス性下気道感染、レジオネラ肺炎及び腎盂腎炎各 1 例（重複あり））、減量に至った感染症は本薬群で 2/296 例（0.7%：敗血症性ショック及び細菌性尿路感染各 1 例）、IC 群で 2/291 例（0.7%：感染、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及びレジオネラ肺炎各 1 例（重複あり））に認められた。

EV-301 試験の本薬群における感染症の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 44.5（1、345）であった。

機構は、本薬投与による感染症の発現機序及びリスク因子について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬投与による感染症と骨髄抑制、皮膚障害及び高血糖との関係を検討したものの、いずれについても明らかな関連は認められず、本薬投与による感染症の発現機序及びリスク因子は不明である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない死亡に至った感染症及び重篤な感染症が認められていること等を考慮すると、本薬の投与に際して感染症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における感染症の発現状況について添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.8　腎機能障害

申請者は、本薬投与による腎機能障害について、以下のように説明している。

腎機能障害として、MedDRA SMQ「急性腎不全」に該当する事象を集計した。

EV-301 試験及び EV-201 試験における腎機能障害の発現状況は表 41 のとおりであった。

表 41　いずれかの群で 1%以上に認められた腎機能障害の発現状況（EV-301 試験及び EV-201 試験）

PT（MedDRA ver.23.0）	例数（%）							
	EV-301 試験				EV-201 試験			
	本薬群 296 例		IC 群 291 例		コホート 1 125 例		コホート 2 89 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
腎機能障害*	50（16.9）	10（3.4）	13（4.5）	3（1.0）	20（16.0）	5（4.0）	20（22.5）	12（13.5）
血中クレアチニン増加	26（8.8）	0	7（2.4）	0	10（8.0）	0	5（5.6）	1（1.1）
急性腎障害	19（6.4）	8（2.7）	7（2.4）	2（0.7）	8（6.4）	4（3.2）	15（16.9）	11（12.4）
腎機能障害	3（1.0）	1（0.3）	0	0	0	0	1（1.1）	1（1.1）
タンパク尿	2（0.7）	0	0	0	2（1.6）	1（0.8）	0	0
腎不全	1（0.3）	0	0	0	2（1.6）	0	1（1.1）	0
乏尿	0	0	0	0	0	0	1（1.1）	1（1.1）
尿量減少	0	0	0	0	0	0	1（1.1）	1（1.1）

*：集計対象とされた事象の合計

EV-301 試験において、重篤な腎機能障害は本薬群で 21/296 例（7.1%：急性腎障害 19 例、高窒素血症及び腎機能障害各 1 例）、IC 群で 8/291 例（2.7%：急性腎障害 7 例、血中クレアチニン増加 1 例）に認められ、うち、本薬群の 7 例（急性腎障害 6 例、腎機能障害 1 例）、IC 群の急性腎障害 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った腎機能障害は本薬群で 4/296 例（1.4%：急性腎障害 3 例、腎機能障害 1 例）に認められ、IC 群では認められなかった。休薬に至った腎機能障害は本薬群

で 14/296 例（4.7%：急性腎障害 7 例、血中クレアチニン増加 5 例、高窒素血症及び腎 CLcr 減少各 1 例）、IC 群で 2/291 例（0.7%：血中クレアチニン増加及び高窒素血症各 1 例）、減量に至った腎機能障害は本薬群で 2/296 例（0.7%：急性腎障害及び腎機能障害各 1 例）に認められ、IC 群では認められなかった。死亡に至った腎機能障害は認められなかった。

EV-201 試験のコホート 1 において、重篤な腎機能障害は 4/125 例（3.2%：急性腎障害 4 例）に認められ、うち 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。休薬に至った腎機能障害は 5/125 例（4.0%：急性腎障害 4 例、タンパク尿 1 例）に認められた。死亡に至った腎機能障害、投与中止に至った腎機能障害及び減量に至った腎機能障害は認められなかった。

EV-201 試験のコホート 2 において、死亡に至った腎機能障害は 2/89（2.2%：急性腎障害 2 例）に認められ、うち 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な腎機能障害は 10/89 例（11.2%：急性腎障害 9 例、腎機能障害及び尿量減少各 1 例（重複あり））に認められ、うち 3 例（急性腎障害 3 例）は本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った腎機能障害は 4/89 例（4.5%：急性腎障害 3 例、血中クレアチニン増加 1 例）、休薬に至った腎機能障害は 4/89 例（4.5%：急性腎障害 4 例、血中クレアチニン増加 1 例（重複あり））、減量に至った腎機能障害は 1/89 例（1.1%：急性腎障害 1 例）に認められた。

EV-301 試験の本薬群、EV-201 試験のコホート 1 及びコホート 2 における腎機能障害の初回発現時期の中央値（範囲）（最小値、最大値）は、それぞれ 27.5（7、232）、74（15、337）及び 46.5（2、290）であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験 [40] において、本薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の重篤な腎機能障害の発現が認められた患者の詳細は表 42 のとおりであった。

表 42　Grade 3 以上の重篤な腎機能障害（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT（MedDRA ver.24.0）	Grade	発現時期（日）	持続期間（日）	本薬の処置	転帰
EV-101	62	女	急性腎障害	3	51	8	休薬	回復
	69	男	急性腎障害	3	87	58	中止	後遺症
	85	男	急性腎障害	3	15	7	継続	回復
EV-201	57	男	急性腎障害	3	29	9	休薬	回復
	83	男	急性腎障害	4	54	46	中止	軽快
	75	男	急性腎障害	不明	12	4	中止	未回復
	85	男	急性腎障害	5	28	1	中止	死亡
EV-301	75	男	急性腎障害	3	12	不明	中止	未回復
	63	男	急性腎障害	3	9	19	休薬	回復
	80	男	腎機能障害	3	20	5	中止	未回復
	62	女	急性腎障害	3	64	3	中止	後遺症
	57	女	急性腎障害	3	348	12	休薬	回復
7465-CL-202	63	女	急性腎障害	3	17	8	不変	回復
SGN22E-002	80	男	腎機能障害	3	15	1	不変	未回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない死亡に至った腎機能障害及び重篤な腎機能障害が認められていること等を考慮すると、本薬の投与に際して腎機能障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における腎機能障害の発現状況及び管理方法について添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.9　ILD

申請者は、本薬投与による ILD について、以下のように説明している。

ILD として、MedDRA SMQ「間質性肺疾患」及び MedDRA PT「肺障害」に該当する事象を集計した。

EV-301 試験及び EV-201 試験における ILD の発現状況[46] は表 43 のとおりであった。

表 43　ILD の発現状況（EV-301 試験及び EV-201 試験）

PT（MedDRA ver.23.0）	例数（%）							
	EV-301 試験				EV-201 試験			
	本薬群 296 例		IC 群 291 例		コホート 1 125 例		コホート 2 89 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
ILD*	9（3.0）	3（1.0）	6（2.1）	3（1.0）	3（2.4）	1（0.8）	4（4.5）	1（1.1）
肺臓炎	7（2.4）	1（0.3）	2（0.7）	1（0.3）	2（1.6）	0	3（3.4）	1（1.1）
急性呼吸窮迫症候群	1（0.3）	1（0.3）	1（0.3）	1（0.3）	0	0	0	0
器質化肺炎	1（0.3）	1（0.3）	0	0	0	0	0	0
ILD	0	0	2（0.7）	1（0.3）	1（0.8）	1（0.8）	0	0
肺障害	0	0	1（0.3）	0	0	0	0	0
肺線維症	0	0	0	0	0	0	1（1.1）	0

*：集計対象とされた事象の合計

EV-301 試験において、重篤な ILD は本薬群で 1/296 例（0.3%：器質化肺炎 1 例）、IC 群で 4/291 例（1.4%：ILD 2 例、急性呼吸窮迫症候群及び肺臓炎各 1 例）に認められ、うち、本薬群の器質化肺炎 1 例、IC 群の 3 例（ILD 2 例、肺臓炎 1 例）は、治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った ILD は本薬群では認められず、IC 群で 2/291 例（0.7%：ILD 及び肺臓炎各 1 例）に認められた。休薬に至った ILD は本薬群で 2/296 例（0.7%：器質化肺炎及び肺臓炎各 1 例）に認められ、IC 群では認められなかった。死亡に至った ILD 及び減量に至った ILD は認められなかった。

EV-201 試験のコホート 1 において、重篤な ILD は 1/125 例（0.8%：ILD 1 例）に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った ILD は 1/125 例（0.8%：ILD 1 例）、休薬に至った ILD は 1/125 例（0.8%：肺臓炎 1 例）に認められた。死亡に至った ILD 及び減量に至った ILD は認められなかった。

EV-201 試験のコホート 2 において、重篤な ILD は 1/89 例（1.1%：肺臓炎 1 例）に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った ILD は 1/89 例（1.1%：肺臓炎 1 例）、休薬に至った ILD は 1/89 例（1.1%：肺臓炎 1 例）に認められた。死亡に至った ILD 及び減量に至った ILD は認められなかった。

EV-301 試験の本薬群、EV-201 試験のコホート 1 及びコホート 2 における ILD の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 111（30、162）、120（36、183）及 66.5（18、132）であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験 [40] 及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤なILD[47]の発現が認められた患者の詳細は表44のとおりであった。

[46]　治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内に発現又は悪化した事象。
[47]　治験薬投与終了後 30 日以降に発現・悪化した事象も含む。

表 44　重篤な ILD（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	人種	併用薬	PT（MedDRA ver24.0）	Grade	発現時期（日）	持続期間（日）	本薬の処置	転帰
EV-101	62	女	外国人	なし	器質化肺炎	3	49	135	休薬	回復
EV-201	56	男	日本人	なし	ILD	5	120	23	中止	死亡
	75	男	外国人	なし	肺臓炎	5	132	72	中止	死亡
EV-301	55	女	外国人	なし	器質化肺炎	5	88	32	中止	死亡
SGN22E-002	71	男	外国人	ペムブロリズマブ、CBDCA	肺臓炎	3	55	112	休薬	後遺症
7465-CL-202	63	女	外国人	なし	肺臓炎	3	17	26	不変	回復

機構は、本薬投与による ILD の発現状況の国内外差ついて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

EV-301 試験及び EV-201 試験のコホート 1 の併合解析において、日本人患者集団（44 例）及び外国人患者集団（377 例）における全 Grade の ILD の発現率は、それぞれ 6.8（3/44 例）及び 2.4%（9/377 例）、Grade 3 以上の ILD の発現率は、それぞれ 4.5（2/44 例）及び 0.5%（2/377 例）、重篤な ILD の発現率は、それぞれ 2.3（1/44 例）及び 0.3%（1/377 例）であった。検討された患者数が限られていることから、現時点において ILD の発現リスクに明確な国内外差があると結論付けることは困難である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない死亡に至った ILD 及び重篤な ILD が認められていること、外国人患者と比較して日本人患者において ILD の発現頻度が高い傾向を認めること等を考慮すると、本薬の投与に際して ILD の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における ILD の発現状況及び管理方法について添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.10　infusion reaction

申請者は、本薬投与による infusion reaction について、以下のように説明している。

infusion reaction として、MedDRA HLT「注入部位反応」に該当する事象[48)]、並びに MedDRA PT「投与に伴う反応」、「賦形剤アレルギー反応」、「アナフィラキシー反応」、「アナフィラキシーショック」、「アナフィラキシー様反応」、「アナフィラキシー様ショック」、「アナフィラキシー治療」、「血管浮腫」、「気管支痙攣」、「使用製品に対する記録された過敏症」、「薬疹」、「薬物過敏症」、「喉頭蓋浮腫」、「顔面浮腫」、「固定疹」、「過敏症」、「注射直後反応」、「注入に伴う反応」、「注射に伴う反応」、「喉頭浮腫」、「喉頭痙攣」、「喉頭気管浮腫」、「肥満細胞脱顆粒陽性」、「咽頭浮腫」、「レッドマン症候群」、「顔面腫脹」、「舌腫脹」、「対称性薬剤性間擦性および屈側部発疹」、「舌浮腫」、「1 型過敏症」、「口唇腫脹」及び「咽喉絞扼感」のうち、本薬投与後から翌日までに発現した事象を集計した。

EV-301 試験及び EV-201 試験における infusion reaction の発現状況は表 45 のとおりであった。

48)　MedDRA PT の「注入部位血管外漏出」を除く。

表 45　いずれかの群で 1 例以上に認められた infusion reaction の発現状況（EV-301 試験及び EV-201 試験）

PT （MedDRA ver.23.0）	例数（%）							
	EV-301 試験				EV-201 試験			
	本薬群 296 例		IC 群 291 例		コホート 1 125 例		コホート 2 89 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
infusion reaction	24（8.1）	4（1.4）	12（4.1）	0	4（3.2）	0	5（5.6）	
薬疹	17（5.7）	3（1.0）	1（0.3）	0	0	0	0	0
注入に伴う反応	4（1.4）	0	9（3.1）	0	4（3.2）	0	5（5.6）	1（1.1）
注入部位出血	1（0.3）	0	0	0	0	0	0	0
薬物過敏症	1（0.3）	1（0.3）	0	0	0	0	0	0
固定疹	1（0.3）	0	0	0	0	0	0	0
顔面浮腫	0	0	2（0.7）	0	0	0	0	0
注入部位刺激感	0	0	1（0.3）	0	0	0	0	0
注入部位関節腫脹	0	0	1（0.3）	0	0	0	0	0

EV-301 試験において、重篤な infusion reaction は本薬群で 1/296 例（0.3%：薬疹 1 例）、IC 群で 1/291 例（0.3%：注入に伴う反応 1 例）に認められ、うち、本薬群の薬疹 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った infusion reaction は本薬群で 1/296 例（0.3%：薬疹 1 例）、IC 群で 1/291 例（0.3%：注入に伴う反応 1 例）に認められた。休薬に至った infusion reaction は本薬群で 1/296 例（0.3%：注入に伴う反応 1 例）、IC 群で 4/291 例（1.4%：注入に伴う反応 4 例）に認められた。減量に至った infusion reaction は本薬群で 4/296 例（1.4%：薬疹 3 例、薬物過敏症 1 例）に認められ、IC 群では認められなかった。死亡に至った infusion reaction は認められなかった。

EV-201 試験のコホート 1 及びコホート 2 において死亡に至った infusion reaction、重篤な infusion reaction、投与中止に至った infusion reaction、休薬に至った infusion reaction 及び減量に至った infusion reaction は認められなかった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験 40) 及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な infusion reaction は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、重篤な事象の発現例数は限られているものの、本薬との因果関係が否定できない事象が認められていることから、当該事象の発現について注意が必要である。したがって、臨床試験における infusion reaction の発現状況について添付文書等を用いて情報提供するとともに、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

7.R.3.11　肝機能障害

申請者は、本薬投与による肝機能障害について、以下のように説明している。

肝機能障害として、MedDRA SMQ の「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」、「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害」、「非感染性肝炎」及び「肝臓関連臨床検査、徴候および症状」に該当する事象を集計した。

EV-301 試験及び EV-201 試験における肝機能障害の発現状況は表 46 のとおりであった。

表 46　いずれかの群で 1%以上に認められた肝機能障害の発現状況（EV-301 試験及び EV-201 試験）

PT（MedDRA ver23.0）	例数（%）							
	EV-301 試験				EV-201 試験			
	本薬群 296 例		IC 群 291 例		コホート 1 125 例		コホート 2 89 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害	55（18.6）	10（3.4）	18（6.2）	4（1.4）	25（20.0）	6（4.8）	17（19.1）	3（3.4）
AST 増加	36（12.2）	3（1.0）	5（1.7）	0	19（15.2）	4（3.2）	11（12.4）	2（2.2）
ALT 増加	27（9.1）	2（0.7）	4（1.4）	1（0.3）	15（12.0）	2（1.6）	9（10.1）	1（1.1）
肝機能異常	5（1.7）	2（0.7）	3（1.0）	0	0	0	0	0
GGT 増加	4（1.4）	2（0.7）	3（1.0）	2（0.7）	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	3（1.0）	0	2（0.7）	0	4（3.2）	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	3（1.0）	0	1（0.3）	0	2（1.6）	0	2（2.2）	0
肝細胞損傷	3（1.0）	0	0	0	0	0	0	0
腹水	2（0.7）	1（0.3）	1（0.3）	1（0.3）	2（1.6）	1（0.8）	1（1.1）	0
肝酵素上昇	1（0.3）	1（0.3）	1（0.3）	0	0	0	1（1.1）	1（1.1）
脂肪肝	1（0.3）	0	0	0	0	0	1（1.1）	0
肝機能検査値上昇	0	0	1（0.3）	0	0	0	1（1.1）	0

EV-301 試験において、死亡に至った肝機能障害は本薬群で 1/296 例（0.3%：肝機能異常 1 例）に認められ、IC 群では認められず、本薬群の 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な肝機能障害は本薬群で 5/296 例（1.7%：肝機能異常 2 例、GGT 増加、肝酵素上昇及び肝障害各 1 例）、IC 群で 2/291 例（0.7%：肝機能異常及び腹水各 1 例）に認められ、うち、本薬群の 5 例（肝機能異常 2 例、GGT 増加、肝酵素上昇及び肝障害各 1 例）、IC 群の 1 例（肝機能異常 1 例）は、治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った肝機能障害は本薬群で 3/296 例（1.0%：肝機能異常 2 例、肝酵素上昇 1 例）、IC 群で 1/291 例（0.3%：肝機能異常 1 例）、休薬に至った肝機能障害は本薬群で 10/296 例（3.4%：AST 増加及び ALT 増加各 6 例、肝機能異常 2 例、血中ビリルビン増加、GGT 増加及び黄疸各 1 例（重複あり））、IC 群で 5/291 例（1.7%：AST 増加及び肝機能異常各 2 例、ALT 増加、血中ビリルビン増加、GGT 増加及び肝臓痛各 1 例（重複あり））、減量に至った肝機能障害は本薬群で 5/296 例（1.7%：AST 増加 2 例、ALT 増加、GGT 増加、肝機能異常及び肝障害各 1 例（重複あり））に認められ、IC 群では認められなかった。

EV-201 試験のコホート 1 において、休薬に至った肝機能障害は 3/125 例（2.4%：ALT 増加 2 例、AST 増加及び高ビリルビン血症各 1 例（重複あり））、減量に至った肝機能障害は 1/125 例（0.8%：AST 増加 1 例）に認められた。死亡に至った肝機能障害、重篤な肝機能障害及び投与中止に至った肝機能障害は認められなかった。

EV-201 試験のコホート 2 において、重篤な肝機能障害は 1/89 例（1.1%：肝酵素上昇 1 例）に認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。休薬に至った肝機能障害は 5/89 例（5.6%：AST 増加 3 例、肝酵素上昇及び肝機能検査値上昇各 1 例）、減量に至った肝機能障害は 4/89 例（4.5%：ALT 増加 2 例、肝酵素上昇及びトランスアミナーゼ上昇各 1 例）に認められた。死亡に至った肝機能障害及び投与中止に至った肝機能障害は認められなかった。

EV-301 試験の本薬群、EV-201 試験のコホート 1 及びコホート 2 における肝機能障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 22（5、554）、15（1、232）及び 36（9、206）であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験 [40)] 及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害を発現した患者の詳細は表 47 のとおりであった。

表 47　Grade 3 以上の重篤な肝機能障害（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT（MedDRA ve24.0）	Grade	発現時期（日）	持続期間（日）	本薬の処置	転帰
EV-101	72	男	ALT 増加	3	8	22	休薬	回復
			血中ビリルビン増加	3	8	15	休薬	回復
			GGT 増加	3	8	78	休薬	回復
			AST 増加	3	8	22	休薬	回復
EV-102	67	男	肝機能異常	3	227	52	不明	回復
EV-201	76	女	肝酵素上昇	3	44	189	休薬	回復
EV-301	74	男	肝機能異常	5	22	19	中止	死亡
	75	男	肝不全	3	40	13	中止	未回復
	79	男	肝酵素上昇	3	35	70	休薬	回復
	68	男	GGT 増加	4	23	不明	休薬	軽快
7465-CL-0108	71	男	薬物性肝障害	3	7	3	休薬	回復
			薬物性肝障害	3	78	4	中止	未回復
7465-CL-202	37	女	AST 増加	3	16	不明	休薬	軽快
			ALT 増加	3	16	不明	休薬	軽快
	59	男	肝機能異常	3	25	14	不明	回復
	70	男	AST 増加	3	20	3	不明	軽快
海外製造販売後	不明	男	肝機能異常	3	13	不明	休薬	未回復

なお、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、Hy's law（Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義）の臨床検査値の基準に該当する肝機能障害は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験及び海外製造販売後の使用経験において、認められた重篤な肝機能障害に関して合併症等の他の原因は否定できないものの、本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が複数例に認められていることを考慮すると、肝機能障害の発現について注意が必要である。したがって、臨床試験における肝機能障害の発現状況について添付文書等を用いて情報提供するとともに、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

7.R.3.12　眼障害

申請者は、本薬投与による眼障害について、以下のように説明している。

眼障害として、MedDRA SMQ「角膜障害」並びに MedDRA PT「眼瞼炎」、「結膜炎」、「アレルギー性結膜炎」、「ドライアイ」、「眼刺激」、「涙液分泌低下」、「流涙増加」、「マイボーム腺機能不全」、「眼部不快感」、「涙液層破壊時間短縮」、「霧視」、「視力障害」及び「視力低下」に該当する事象を集計した。

EV-301 試験及び EV-201 試験における眼障害の発現状況は表 48 のとおりであった。

表 48　いずれかの群で 1 例以上に認められた眼障害の発現状況（EV-301 試験及び EV-201 試験）

PT（MedDRA ver23.0）	例数（%）							
	EV-301 試験				EV-201 試験			
	本薬群 296 例		IC 群 291 例		コホート 1 125 例		コホート 2 89 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
眼障害	83（28.0）	2（0.7）	23（7.9）	1（0.3）	59（47.2）	0	31（34.8）	0
流涙増加	30（10.1）	0	12（4.1）	1（0.3）	21（16.8）	0	12（13.5）	0
霧視	16（5.4）	0	5（1.7）	0	20（16.0）	0	9（10.1）	0
ドライアイ	19（6.4）	0	3（1.0）	0	30（24.0）	0	17（19.1）	0
結膜炎	19（6.4）	1（0.3）	2（0.7）	0	5（4.0）	0	2（2.2）	0
眼瞼炎	6（2.0）	1（0.3）	1（0.3）	0	8（6.4）	0	3（3.4）	0
角膜炎	2（0.7）	0	1（0.3）	0	3（2.4）	0	0	0
角膜症	1（0.3）	0	0	0	3（2.4）	0	0	0
マイボーム腺機能不全	1（0.3）	0	0	0	2（1.6）	0	1（1.1）	0
眼刺激	1（0.3）	0	0	0	1（0.8）	0	2（2.2）	0
アレルギー性結膜炎	1（0.3）	0	0	0	0	0	2（2.2）	0
点状角膜炎	0	0	0	0	9（7.2）	0	3（3.4）	0
角膜浮腫	0	0	0	0	0	0	1（1.1）	0
角膜瘢痕	0	0	0	0	0	0	1（1.1）	0

EV-301 試験において、重篤な眼障害は本薬群で 2/296 例（0.7%：眼瞼炎及び結膜炎 1 例）に認められ、IC 群では認められず、うち、本薬群の 2 例は、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った眼障害は本薬群で 1/296 例（0.3%：結膜炎 1 例）に認められ、IC 群では認められなかった。休薬に至った眼障害は本薬群で 5/296 例（1.7%：霧視 2 例、結膜炎、眼瞼炎及び眼部不快感各 1 例）、IC 群で 1/291 例（0.3%：流涙増加及び視力低下各 1 例（重複あり））、減量に至った眼障害は本薬群で 1/296 例（0.3%：霧視 1 例）、IC 群で 1/291 例（0.3%：流涙増加 1 例）に認められた。死亡に至った眼障害は認められなかった。

EV-201 試験のコホート 1 において、休薬に至った眼障害は 3/125 例（2.4%：角膜炎、結膜炎及び視力障害各 1 例）に認められた。死亡に至った眼障害、重篤な眼障害、投与中止に至った眼障害及び減量に至った眼障害は認められなかった。

EV-201 試験のコホート 2 において、休薬に至った眼障害は 2/89 例（2.2%：角膜浮腫及び点状角膜炎各 1 例）、減量に至った眼障害は 1/89 例（1.1%：点状角膜炎 1 例）に認められた。死亡に至った眼障害、重篤な眼障害及び投与中止に至った眼障害は認められなかった。

EV-301 試験の本薬群、EV-201 試験のコホート 1 及びコホート 2 における眼障害（角膜障害）の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 58（39、206）、56（17、176）及び 120（83、568）であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験[40)]及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な眼障害の発現が認められた患者の詳細は表 49 のとおりであった。

表 49　重篤な眼障害（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	MedDRA PT*	Grade	発現時期（日）	持続期間（日）	本薬の処置	転帰
EV-301	75	男	眼瞼炎	3	15	不明	中止	軽快
	74	男	結膜炎	3	114	147	中止	回復
海外製造販売後	不明	男	視力障害	不明	18	不明	不明	回復
	76	男	角膜炎	不明	不明	不明	中止	不明
			結膜炎	不明	不明	不明	中止	不明

*：EV-301 試験では ver.23.0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験及び海外製造販売後の使用経験において、本薬投与による眼障害が認められているものの、多くは Grade 2 以下であること、重篤例も含めて軽快又は回復していることから、眼障害について現時点において特別な注意喚起を行う必要性は高くないと考える。

7.R.4　臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「癌薬物療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨が設定された。

- 本薬の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴のない患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。

機構は、「7.R.2　有効性について」及び「7.R.3　安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、添付文書の臨床成績の項に EV-301 試験に組み入れられた患者の前治療歴等を記載し、効能・効果に関連する注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌」と整備して設定することが適切であると判断した。

- 本薬の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のない患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。
- 本薬の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。

7.R.4.1　本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、白金系抗悪性腫瘍剤及び PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のある根治切除不能な尿路上皮癌に対する本薬投与に係る内容は以下のとおりであった。

＜診療ガイドライン＞

- NCCN ガイドライン（v.3.2021）：
  - 白金系抗悪性腫瘍剤及び PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者に対して本薬投与は強く推奨される。

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

EV-301 試験には、白金系抗悪性腫瘍剤及び PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者として、（ｉ）一次治療として行われた白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後に、二次治療としてペムブロリズマブによる治療を受けた患者に加えて、（ⅱ）一次治療として行われた白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後に、維持療法としてアベルマブによる治療を受けた患者も組み入れられた。

EV-301 試験の結果、当該患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたことから、白金系抗悪性腫瘍剤及び PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者に対し、本薬の投与は推奨されると考える。

一方、①一次治療の対象となる患者、②PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のない患者及び③術前・術後補助療法の対象となる患者については、現時点で本薬の有効性及び安全性を検討した臨床成績は得られていないことから、本薬の投与は推奨されないと考える。

また、シスプラチン不適応であり白金系抗悪性腫瘍剤による治療歴がなく、かつPD-1/PD-L1阻害剤による治療歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象としたEV-201試験のコホート2において、本薬の奏効率［95%CI］（%）が51.7［40.8, 62.4］であったこと、及び当該コホートにおける日本人患者の奏効率は80%（4/5例）であったことに加え、下記の点を考慮すると、白金系抗悪性腫瘍剤不適応、かつPD-1/PD-L1阻害剤による治療歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者に対し、本薬を治療選択肢として提供することに臨床的意義は認められると考える。

- 化学療法歴のある尿路上皮癌患者に対する既存治療の奏効率は10.3～13%と報告されていること（7.1.2.1参照）。

以上より、臨床成績の項において EV-301 試験及び EV-201 試験の対象患者の前治療歴について記載し、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「癌薬物療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌」と設定した。

- 本薬の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴のない患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、EV-301 試験に基づき、白金系抗悪性腫瘍剤及び PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたことを踏まえると、本薬投与は当該試験の対象患者に対し推奨されると考える。したがって、EV-301 試験の対象患者の前治療歴等の情報を添付文書の臨床成績の項で情報提供し、効能・効果に関連する注意の項を下記のとおり記載整備した上で、本薬の効能・効果を「がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌」と整備して設定することが適切であると判断した。

- 本薬の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のない患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。
- 本薬の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。

7.R.4.2　Nectin-4 の発現状況別の本薬の有効性及び安全性並びに投与対象について

機構は、本薬が Nectin-4 に対する ADC であることから、Nectin-4 の発現状況別の本薬投与の有効性及び安全性、並びに本薬の投与対象について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

EV-301 試験の解析対象集団のうち、Nectin-4 抗体（clone M22-321b41.1）を用い、腫瘍組織検体中の Nectin-4 の発現状況を解析可能であった患者集団を対象として、Nectin-4 の発現状況（カットオフ：H スコア[49] 150 又は 225）別の本薬の①有効性及び②安全性について検討を行った。

①　有効性：

EV-301 試験における Nectin-4 の発現状況別の OS の中間解析（2020 年 7 月 15 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 50 及び図 4 のとおりであった。

表 50　Nectin-4 の発現状況別の有効性（EV-301 試験、2020 年 7 月 15 日データカットオフ）

H スコア	投与群	例数	OS 中央値［95%CI］（カ月）	OS ハザード比*［95%CI］	交互作用の p 値
＜150	本薬群	47	7.5［4.6, 9.5］	1.160［0.666, 2.020］	0.068
	IC 群	36	8.0［5.9, 13.6］		
≧150	本薬群	224	15.2［12.6, 17.2］	0.636［0.482, 0.839］	
	IC 群	220	10.2［8.4, 11.6］		
≦225	本薬群	113	9.6［8.0, 14.1］	1.000［0.680, 1.470］	0.026
	IC 群	93	10.0［8.0, 14.1］		
＞225	本薬群	158	15.3［12.6, －］	0.556［0.400, 0.773］	
	IC 群	163	9.0［7.8, 11.1］		

－：推定不可、*：非層別化 Cox 比例ハザードモデル

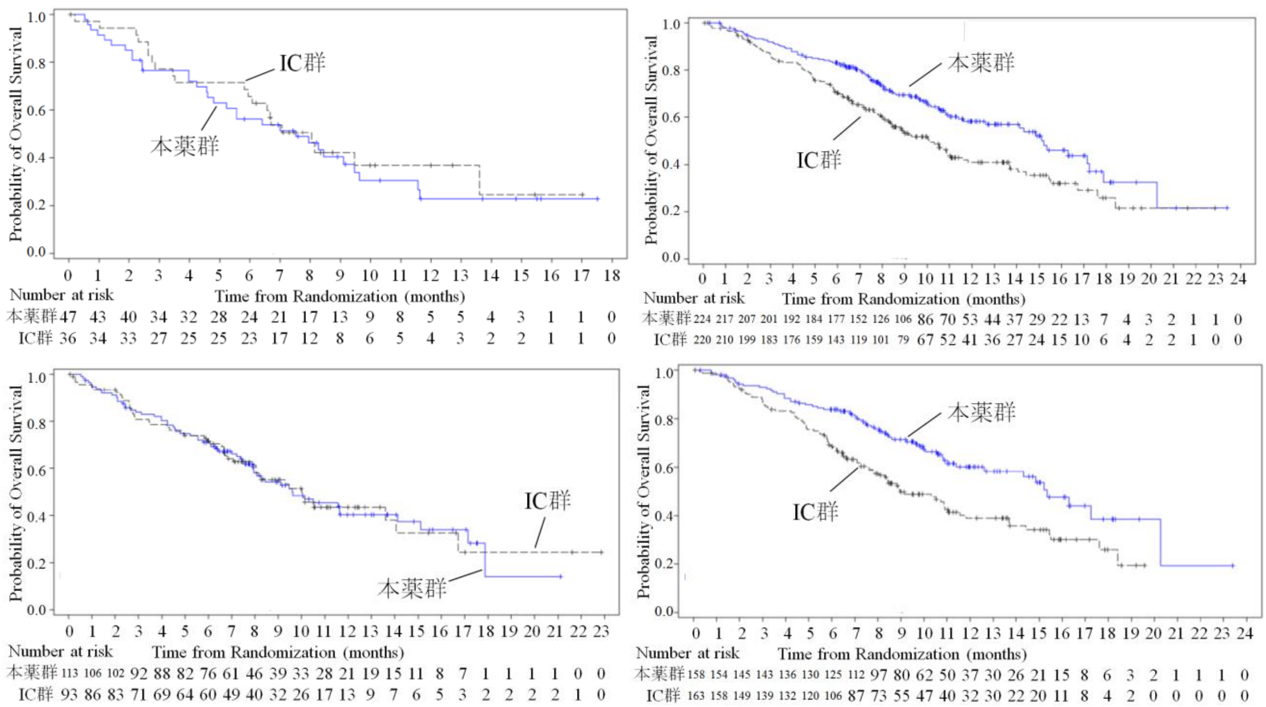


図 4　Nectin-4 発現状況別の OS の Kaplan-Meier 曲線（EV-301 試験、2020 年 7 月 15 日データカットオフ）
（左上図：H スコア＜150、右上図：H スコア≧150、左下図：H スコア≦225、右下図：H スコア＞225）

49)　H スコア＝〔0×［染色なしの細胞の割合（%）］＋1×［染色強度が＋1 の細胞の割合（%）］＋2×［染色強度が＋2 の細胞の割合（%）］＋3×［染色強度が+3 の細胞の割合（%）］〕
（染色強度は、＋1：わずかな染色、＋2：中程度の染色、＋3：強い染色と定義された）

（ⅰ）H スコア＜150 の患者集団及び（ⅱ）H スコア≦225 の患者集団における IC 群に対する本薬群の OS の HR［95%CI］は、それぞれ（ⅰ）1.160［0.666, 2.020］及び（ⅱ）1.000［0.680, 1.470］であった。しかしながら、標準的治療のない EV-301 試験の対象患者において奏効が得られること及び病勢進行までの期間を延長することには一定の臨床的意義があると考えられ、（ⅰ）及び（ⅱ）の患者集団においては以下の成績が得られていることに加え、白金系抗悪性腫瘍剤及び PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する臨床的有用性が示された抗悪性腫瘍剤はないこと等を考慮すると、（ⅰ）及び（ⅱ）の患者集団に対し、本薬を治療選択肢として提供することは適切であると考える。

- 上記（ⅰ）及び（ⅱ）の集団における奏効率［95%CI］（%）は、それぞれ（ⅰ）本薬群：20.0［9.58, 34.60］、IC 群：5.7［0.70, 19.16］及び（ⅱ）本薬群：34.9［25.99, 44.58］、IC 群：5.5［1.81, 12.36］であったこと。
- 上記（ⅰ）及び（ⅱ）の集団における IC 群に対する本薬群の PFS の HR［95%CI］は、それぞれ 0.896［0.545, 1.474］及び 0.702［0.507, 0.973］であったこと。
- 上記（ⅰ）及び（ⅱ）の集団における本薬群について、対照群と比較して OS の短縮傾向は認められていないこと。

② 安全性：

EV-301 試験における Nectin-4 の発現状況別の安全性の概要は表 51 のとおりであり、本薬投与を受けた患者のうち H スコア≧150 の患者集団と比較して、H スコア＜150 の患者集団において死亡に至った有害事象が多い傾向を認めたものの、多くは疾患進行に伴う死亡であり本薬との因果関係のある死亡に至った有害事象の発現頻度は H スコア別に明確な差異は認められなかった。その他、全 Grade の有害事象、Grade 3 以上の有害事象及び重篤な事象について、腫瘍組織における Nectin-4 の発現状況と本薬の安全性との間に明確な関連は認められなかった。

表 51　Nectin-4 の発現状況別の安全性の概要（EV-301 試験）

	例数（%）			
	H スコア＜150 の患者集団		H スコア≧150 の患者集団	
	本薬群 46 例	IC 群 34 例	本薬群 222 例	IC 群 214 例
全有害事象	46（100）	34（100）	217（97.7）	211（98.6）
Grade 3 以上の有害事象	35（76.1）	25（73.5）	158（71.2）	140（65.4）
死亡に至った有害事象	7（15.2）	2（5.9）	11（5.0）	12（5.6）
治験薬との因果関係あり	1（2.2）	1（2.9）	5（2.3）	2（0.9）
重篤な有害事象	29（63.0）	22（64.7）	96（43.2）	90（42.1）

	例数（%）			
	H スコア≦225 の患者集団		H スコア＞225 の患者集団	
	本薬群 111 例	IC 群 89 例	本薬群 157 例	IC 群 159 例
全有害事象	111（100）	88（98.9）	152（96.8）	157（98.7）
Grade 3 以上の有害事象	82（73.9）	56（62.9）	111（70.7）	109（68.6）
死亡に至った有害事象	10（9.0）	6（6.7）	8（5.1）	8（5.0）
治験薬との因果関係あり	2（1.8）	2（2.2）	4（2.5）	1（0.6）
重篤な有害事象	58（52.3）	41（46.1）	67（42.7）	71（44.7）

以上より、Nectin-4 の発現状況にかかわらず、白金系抗悪性腫瘍剤及び PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者に対して、本薬が推奨されると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5　用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人にはエンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）として 1 回 1.25 mg/kg（体重）を 30 分以上かけて点滴静注し、週 1 回投与を 3 週連続し、4 週目は休薬する。この 28 日間を 1 サイクルとして投与を繰り返す。体重が 100 kg を超える場合は 100 kg として計算し、1 回当たりの総投与量は 125 mg を超えないこと。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 副作用発現時の用量調節基準について。

機構は、「7.R.2　有効性について」及び「7.R.3　安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の用法・用量を「通常、成人にはエンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）として 1 回 1.25 mg/kg（体重）を 30 分以上かけて点滴静注し、週 1 回投与を 3 週連続し、4 週目は休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。ただし、1 回量として 125 mg を超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切であると判断した。また、用法・用量に関連する注意の項については、以下のように整備した上で設定することが適切であると判断した。

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 副作用発現時の本薬の休薬・減量・投与中止の目安について（7.R.5.2 参照）。

7.R.5.1　本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

下記の臨床試験成績等を基に設定した用法・用量で EV-301 試験が実施された結果、当該試験の対象患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたことから、EV-301 試験における設定に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

- 海外第 I 相試験（EV-101 試験）のパート A の用量漸増パートにおいて、1.0 mg/kg 群の 2/14 例に DLT が認められ、1.25 mg/kg 群の 6 例では DLT は認められず、MTD に到達しなかったものの、有効性及び安全性に係る検討結果に基づき、RP2D は 1.25 mg/kg と決定された（7.1.3.1 参照）。
- 国内第 I 相試験（EV-102 試験）において、1.0 mg/kg 群の 2/9 例及び 1.25 mg/kg 群の 2/8 例に DLT が認められ、1.25 mg/kg 投与は日本人においても忍容可能であった（7.1.1.1 参照）。
- 体重が 100 kg を超える患者においては、本薬と同じ薬物リンカーを有するブレンツキシマブ　ベドチンの国内外における臨床試験の設定を参考に、体重 100 kg として本薬の用量を計算することとし、本薬の 1 回投与量を最大 125 mg とした。

下記の点を考慮すると、体重が100 kgを超える患者では、体重100 kgとして本薬の用量を計算する設定としたことは適切であったと考える。

- PPK解析（6.2.5参照）に基づき、本薬及びMMAEの曝露量を体重別（100 kg超及び100 kg以下[50]）に推定した結果、体重100 kg超及び体重100 kg以下の患者における本薬及びMMAEの曝露量（サイクル1におけるC_{trough}、C_{max}及びAUC_{28day}）にそれぞれ明確な差異は認められなかったこと。
- EV-301試験の本薬群において、体重が100 kgを超える患者及び体重100 kg以下の患者における奏効率は、それぞれ45.5%（10/22例）及び40.2%（107/266例）であり、体重別の有効性に明確な差異は認められなかったこと。
- EV-301試験の本薬群において、（ⅰ）体重が100 kgを超える患者（21例）及び（ⅱ）体重100 kg以下の患者（275例）における全Gradeの有害事象の発現率はそれぞれ（ⅰ）100及び（ⅱ）97.8%、Grade 3以上の有害事象の発現率はそれぞれ（ⅰ）95.2及び（ⅱ）69.1%、死亡に至った有害事象の発現率はそれぞれ（ⅰ）0及び（ⅱ）7.6%、重篤な有害事象の発現率はそれぞれ（ⅰ）57.1及び（ⅱ）45.8%であり、体重別の安全性プロファイルに明確な差異は認められなかったこと。

なお、現時点において、本薬を他の抗悪性腫瘍剤と併用投与した際の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないことから、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は推奨されないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。
申請者の説明を概ね了承し、本薬の用法・用量については、下記のように整備した上で設定することが適切であると判断した。

＜用法・用量＞
通常、成人にはエンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）として 1 回 1.25 mg/kg（体重）を 30 分以上かけて点滴静注し、週 1 回投与を 3 週連続し、4 週目は休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。ただし、1 回量として 125 mg を超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。

7.R.5.2　本薬の用量調節について
申請者は、本薬の用量調節について、以下のように説明している。
EV-301試験では、本薬の休薬・減量・中止基準が設定され、当該基準に従うことにより本薬の臨床的有用性が示されたことから、用法・用量に関連する注意の項に当該試験に準じた本薬の用量調節基準を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。
申請者の説明を概ね了承した。ただし、EV-301 試験では、角膜障害、Grade 4 の高血糖、骨髄抑制及びその他の副作用についても用量調節基準が設定されていたことを考慮すると、当該用量調節基準についても添付文書で注意喚起する必要があると考え、用法・用量に関連する注意の項を下記のように設定することが適切であると判断した。
- 本薬投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して休薬・減量・中止すること。

[50] 体重 100 kg 超の患者には本薬 125 mg、体重 100 kg 以下の患者には本薬 1.25 mg/kg が投与されたと仮定した。

減量の目安

減量段階	投与量
通常投与量	1.25 mg/kg（最大 125 mg）
1 段階減量	1.0 mg/kg（最大 100 mg）
2 段階減量	0.75 mg/kg（最大 75 mg）
3 段階減量	0.5 mg/kg（最大 50 mg）

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度注）	処置
皮膚障害	• Grade 3 • スティーヴンス・ジョンソン症候群（SJS）又は中毒性表皮壊死融解症（TEN）疑い	• Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、1 段階減量又は同一用量で投与再開できる。 • 再発した場合、投与中止する。
	• Grade 4 • SJS 又は TEN	投与中止する。
角膜障害	Grade 2	• Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、同一用量で投与再開できる。 • 再発した場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、1 段階減量して投与再開できる。
	Grade 3 以上	投与中止する。
高血糖	Grade 3	血糖値 250 mg/dL 以下に回復するまで休薬する。回復後、同一用量で投与再開できる。
	Grade 4	投与中止する。
末梢性ニューロパチー	Grade 2	• Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、同一用量で投与再開できる。 • 再発した場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、1 段階減量して投与再開できる。
	Grade 3 以上	投与中止する。
骨髄抑制（血小板減少症以外）	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、1 段階減量又は同一用量で投与再開できる。
	Grade 4	投与中止、又は Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、1 段階減量して投与再開できる。貧血の場合には投与中止する。
血小板減少症	Grade 2	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、同一用量で投与再開できる。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、1 段階減量又は同一用量で投与再開できる。
	Grade 4	投与中止、又は Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、1 段階減量して投与再開できる。
上記以外の副作用	Grade 3	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、1 段階減量又は同一用量で投与再開できる。
	Grade 4	投与中止する。

注）Grade は NCI-CTCAE ver 4.03 に準じる。

7.R.6　製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全例を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、EV-301 試験、EV-201 試験、EV-102 試験、EV-101 試験及び 11-1 試験の発現状況等を考慮し、皮膚反応及び高血糖を設定した。

調査予定症例数については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の EV-301 試験、EV-201 試験、EV-102 試験、EV-101 試験及び 11-1 試験の発現率等を考慮し、300 例と設定した。

観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の EV-301 試験及び EV-201 試験における発現時期等を考慮し、2 年間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人患者に対して本剤を投与した際の安全性情報は限られていること等から、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とした製造販売後調査を実施し、安全性情報等を迅速かつ偏りなく収集するとともに、得られた情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

本調査の安全性検討事項については、「7.R.3　安全性について」の項における検討を踏まえ、重度の皮膚障害、高血糖、末梢性ニューロパチー、骨髄抑制、感染症、腎機能障害、ILD、infusion reaction 及び肝機能障害を設定することが適切であると判断した。調査予定症例数及び観察期間については、上記の事象の EV-301 試験及び EV-201 試験のコホート 1 における発現状況を考慮した上で再検討する必要があると判断した。

7.3　臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1　評価資料」及び「7.2　参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.3.1　国内第 I 相試験（EV-102 試験）

有害事象は①本薬 1.0 mg/kg 投与群で全例、②本薬 1.25 mg/kg 投与群で全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①で全例、②で 6/8 例（75.0%）に認められた。4 例以上に認められた有害事象は①で貧血及び脱毛症各 6 例（66.7%）、体重減少、味覚異常、末梢性感覚ニューロパチー、皮膚乾燥及びそう痒症各 5 例（55.6%）、便秘、疲労、AST 増加、好中球数減少、白血球数減少、食欲減退及び発疹各 4 例（44.4%）、②で発熱及び味覚異常各 4 例（50.0%）であった。

重篤な有害事象は、①で 4/9 例（44.4%）、②で 3/8 例（37.5%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、①で白内障、麻痺性イレウス、発熱、胆管炎、急性胆嚢炎、肝機能異常、肺炎、敗血症、敗血症性ショック、食欲減退及び骨髄異形成症候群各 1 例（11.1%）、②で機械的イレウス、疾患進行、細菌性肺炎及び間質性肺疾患各 1 例（12.5%）であった。このうち、①の発熱、胆管炎、肝機能異常、肺炎、敗血症、食欲減退及び骨髄異形成症候群各 1 例、②の細菌性肺炎 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は①で 3/9 例（33.3%）、②で 1/8 例（12.5%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、①で肝機能異常、骨髄異形成症候群及び末梢性感覚ニューロパチー各 1 例（11.1%）、②で細菌性肺炎、間質性肺疾患及び紅斑性皮疹各 1 例（12.5%）であった。このうち、①の肝機能異常、骨髄異形成症候群及び末梢性感覚ニューロパチー各 1 例、②の細菌性肺炎及び紅斑性皮疹各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2　国際共同第 II 相試験（EV-201 試験）

有害事象はコホート 1 及び 2 で全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象はコホート 1 で 117/125 例（93.6%）、コホート 2 で 86/89 例（96.6%）に認められた。いずれかのコホートで発現率が 20%以上の有害事象は表 52 のとおりであった。

表 52　いずれかのコホートで発現率が 20%以上の有害事象

器官別大分類 PT （MedDRA ver.23.0）	例数（%）			
	コホート 1 125 例		コホート 2 89 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	125（100）	93（74.4）	89（100）	62（69.7）
血液及びリンパ系障害				
貧血	44（35.2）	17（13.6）	34（38.2）	10（11.2）
眼障害				
ドライアイ	30（24.0）	0	17（19.1）	0
胃腸障害				
下痢	53（42.4）	5（4.0）	31（34.8）	6（6.7）
悪心	57（45.6）	4（3.2）	27（30.3）	1（1.1）
便秘	35（28.0）	1（0.8）	18（20.2）	1（1.1）
嘔吐	25（20.0）	3（2.4）	12（13.5）	1（1.1）
腹痛	26（20.8）	3（2.4）	6（6.7）	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	69（55.2）	8（6.4）	40（44.9）	7（7.9）
末梢性浮腫	31（24.8）	2（1.6）	20（22.5）	0
臨床検査				
体重減少	40（32.0）	2（1.6）	31（34.8）	1（1.1）
代謝及び栄養障害				
食欲減退	65（52.0）	3（2.4）	36（40.4）	5（5.6）
神経系障害				
末梢性感覚ニューロパチー	54（43.2）	2（1.6）	44（49.4）	3（3.4）
味覚不全	49（39.2）	0	26（29.2）	0
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	64（51.2）	0	47（52.8）	0
そう痒症	34（27.2）	2（1.6）	31（34.8）	3（3.4）
斑状丘疹状皮疹	29（23.2）	5（4.0）	29（32.6）	7（7.9）
皮膚乾燥	35（28.0）	0	17（19.1）	1（1.1）

重篤な有害事象はコホート 1 で 59/125 例（47.2%）、コホート 2 で 35/89 例（39.3%）に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、コホート 1 で尿路感染及び蜂巣炎各 6 例（4.8%）、発熱性好中球減少症 5 例（4.0%）、敗血症、急性腎障害及び呼吸困難各 4 例（3.2%）、下痢、悪心、腹痛、嘔吐、疲労、肺炎、低ナトリウム血症、血尿及び低酸素症各 3 例（2.4%）、コホート 2 で急性腎障害 9 例（10.1%）、敗血症 4 例（4.5%）、下痢、尿路感染、肺炎及び遠隔転移を伴う移行上皮癌各 3 例（3.4%）であった。このうち、コホート 1 の発熱性好中球減少症 5 例、悪心、嘔吐及び疲労各 3 例、蜂巣炎 2 例、急性腎障害、下痢及び低ナトリウム血症各 1 例、コホート 2 の急性腎障害 3 例、下痢 2 例、肺炎 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象はコホート 1 で 21/125 例（16.8%）及びコホート 2 で 18/89 例（20.2%）に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、コホート 1 では末梢性感覚ニューロパチー9 例（7.2%）、コホート 2 では末梢性感覚ニューロパチー4 例（4.5%）、急性腎障害 3 例（3.4%）、リパーゼ増加 2 例（2.2%）であった。このうち、コホート 1 の末梢性感覚ニューロパチー8 例、コホート 2 の末梢性感覚ニューロパチー4 例、急性腎障害及びリパーゼ増加各 2 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.3 国際共同第Ⅲ相試験（EV-301 試験）

有害事象は本薬群で 290/296 例（98.0%）、IC 群で 288/291 例（99.0%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 278/296 例（93.9%）、IC 群で 267/291 例（91.8%）に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は表 53 のとおりであった。

表 53　いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

器官別大分類 PT （MedDRA ver.23.0）	例数（%）			
	本薬群 296 例		IC 群 291 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	290（98.0）	210（70.9）	288（99.0）	193（66.3）
血液及びリンパ系障害				
貧血	59（19.9）	19（6.4）	87（29.9）	34（11.7）
胃腸障害				
下痢	103（34.8）	11（3.7）	66（22.7）	5（1.7）
悪心	89（30.1）	3（1.0）	74（25.4）	5（1.7）
便秘	82（27.7）	3（1.0）	73（25.1）	6（2.1）
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	107（36.1）	20（6.8）	78（26.8）	14（4.8）
発熱	65（22.0）	7（2.4）	41（14.1）	0
代謝及び栄養障害				
食欲減退	121（40.9）	16（5.4）	78（26.8）	7（2.4）
神経系障害				
末梢性感覚ニューロパチー	102（34.5）	9（3.0）	66（22.7）	6（2.1）
味覚不全	74（25.0）	0	23（7.9）	0
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	139（47.0）	0	110（37.8）	0
そう痒症	102（34.5）	5（1.7）	20（6.9）	0

重篤な有害事象は本薬群で 138/296 例（46.6%）、IC 群で 128/291 例（44.0%）に認められた。5 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で急性腎障害 19 例（6.4%）、肺炎、悪性新生物進行各 12 例（4.1%）、細菌性尿路感染 9 例（3.0%）、下痢及び尿路感染各 7 例（2.4%）、発熱 6 例（2.0%）、心房細動、嘔吐、敗血症、食欲減退及び血尿各 5 例（1.7%）、 IC 群で、発熱性好中球減少症 16 例（5.5%）、発熱 9 例（3.1%）、好中球減少症 8 例（2.7%）、急性腎障害、肺炎及び悪性新生物進行各 7 例（2.4%）、尿路感染、貧血、腹痛及び尿路性敗血症各 6 例（2.1%）、全身健康状態悪化及び好中球数減少各 5 例（1.7%）であった。このうち、本薬群の下痢 7 例、急性腎障害 6 例、好中球減少症 4 例、嘔吐、肺炎及び尿路感染各 3 例、発熱、敗血症、細菌性尿路感染及び食欲減退各 2 例、IC 群の発熱性好中球減少症 16 例、好中球減少症 8 例、好中球数減少 5 例、発熱及び尿路性敗血症各 4 例、肺炎、腹痛及び貧血各 2 例、急性腎障害及び全身健康状態悪化各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 51/296 例（17.2%）、IC 群で 51/291 例（17.5%）に認められた。4 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で末梢性感覚ニューロパチー7 例（2.4%）、悪性新生物進行及び末梢性運動ニューロパチー各 5 例（1.7%）、斑状丘疹状皮疹 4 例（1.4%）、IC 群で末梢性感覚ニューロパチー6 例（2.1%）であった。このうち、本薬群の末梢性感覚ニューロパチー7 例、末梢性運動ニューロパチー5 例、斑状丘疹状皮疹 4 例、IC 群の末梢性感覚ニューロパチー6 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.4　海外第 I 相試験（EV-101 試験）

有害事象はパート A の①0.5 mg/kg 群で全例、②0.75 mg/kg 群で 15/16 例（93.8%）、③1.0 mg/kg 群で全例、④1.25 mg/kg 群で全例、パート B の⑤NSCLC コホートで 17/18 例（94.4%）、⑥卵巣癌コホートで全例、⑦パート C で全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は①で全例、②で 13/16 例（81.3%）、③で 28/30 例（93.3%）、④で 35/39 例（89.7%）、⑤で 16/18 例（88.9%）、⑥で 14/16 例（87.5%）、⑦で 73/74 例（98.6%）に認められた。2 例以上かつ発現率が 30%以上に認められた有害事象は、②で悪心 7 例（43.8%）、疲労 6 例（37.5%）、嘔吐 5 例（31.3%）③で悪心 19 例（63.3.%）、疲労 16 例（53.3%）、そう痒症 12 例（40.0%）、嘔吐 11 例（36.7%）、脱毛症 10 例（33.3%）、貧血、下痢、末梢性浮腫、食欲減退及び味覚異常各 9 例（30.0%）、④で食欲減退 21 例（53.8%）、疲労 20 例（51.3%）、下痢及び味覚異常各 19 例（48.7%）、脱毛症及びそう痒症各 18 例（46.2%）、悪心 17 例（43.6%）、末梢性感覚ニューロパチー16 例（41.0%）、皮膚乾燥 12 例（30.8%）、⑤で悪心 9 例（50.0%）、疲労 8 例（44.4%）、下痢、食欲減退及び脱毛症各 7 例（38.9%）、嘔吐 6 例（33.3%）、⑥で疲労 11 例（68.8%）、脱毛症 9 例（56.3%）、味覚異常 8 例（50.0%）、悪心、嘔吐及び食欲減退各 6 例（37.5%）、尿路感染及び不眠症各 5 例（31.3%）、⑦で疲労 49 例（66.2%）、食欲減退 39 例（52.7%）、脱毛症 36 例（48.6%）、悪心及び末梢性感覚ニューロパチー各 32 例（43.2%）、下痢 31 例（41.9%）、便秘及び味覚異常各 27 例（36.5%）、斑状丘疹状皮疹 25 例（33.8%）、そう痒症 24 例（32.4%）であった。

重篤な有害事象は①で 1/2 例（50.0%）、②で 4/16 例（25.0%）、③で 20/30 例（66.7%）、④で 14/39 例（35.9%）、⑤で 9/18 例（50.0%）、⑥で 5/16 例（31.3%）、⑦で 34/74 例（45.9%）に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、④で血尿 3 例（7.7%）、⑤で肺炎 3 例（16.7%）、⑦で急性腎障害 7 例（9.5%）、高血糖 5 例（6.8%）、敗血症及び尿路感染各 4 例（5.4%）であった。このうち、⑤の肺炎 1 例、⑦の高血糖 5 例、急性腎障害 2 例、敗血症 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は①で 1/2 例（50.0%）、②で 5/16 例（31.3%）、③で 9/30 例（30.0%）、④で 11/39 例（28.2%）、⑤で 6/18 例（33.3%）、⑥で 4/16 例（25.0%）、⑦で 13/74 例（17.6%）に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、④で末梢性感覚ニューロパチー3 例（7.7%）、AST 増加 2 例（5.1%）、⑦で高カルシウム血症及び末梢性感覚ニューロパチー各 2 例（2.7%）であった。このうち、④の末梢性感覚ニューロパチー2 例、AST 増加 1 例、⑦の末梢性感覚ニューロパチー2 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.5　海外第 I 相試験（11-1 試験）

有害事象は 22M6E パートで全例、本薬パートで 8/9 例（88.9%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 22M6E パートで 18/25 例（72.0%）、本薬群で 7/9 例（77.8%）に認められた。発現率が 30%以上に認められた有害事象は 22M6E パートで疲労 13 例（52.0%）、食欲減退 12 例（48.0%）、悪心及び末梢性浮腫各 8 例（32.0%）、本薬群で疲労 4 例（44.4%）、便秘、食欲減退及び脱毛症各 3 例（33.3%）であった。

重篤な有害事象は 22M6E パートで 11/25 例（44.0%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、22M6E パートで好中球減少症、尿路感染及び錯乱状態各 3 例（12.0%）、胸水 2 例（8.0%）であった。このうち、好中球減少症 3 例、尿路感染 2 例、錯乱状態 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、22M6E パートで 11/25 例（44.0%）、本薬パートで 1/9 例（11.1%）に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、22M6E パートで好中球減少

症 3 例（12.0%）、尿路感染、ALT 増加、錯乱状態、低酸素症及び胸水各 2 例（8.0%）、本薬パートで疲労 1 例（11.1%）であった。このうち、22M6E パートの好中球減少症 3 例、尿路感染及び ALT 増加各 2 例、錯乱状態及び低酸素症各 1 例、本薬パートの疲労 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のがん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌に対する本薬の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、腫瘍細胞の細胞膜上に発現する Nectin-4 に結合し、細胞内に取り込まれた後にプロテアーゼによりリンカーが加水分解され、遊離した MMAE がアポトーシスを誘導すること等により、腫瘍の増殖を抑制することが期待される新有効成分含有医薬品であり、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考える。また、機構は、臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告（2）

令和 3 年 8 月 11 日

申請品目

［販　売　名］　パドセブ点滴静注用 30 mg
［一　般　名］　エンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）
［申　請　者］　アステラス製薬株式会社
［申請年月日］　令和 3 年 3 月 11 日

［略語等一覧］
別記のとおり。

1.　審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け　20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1　有効性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.2　有効性について」の項における検討の結果、白金系抗悪性腫瘍剤及び PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（EV-301 試験）において、主要評価項目とされた OS について、対照群に対する本薬群の優越性が検証されたこと等から、当該患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2　安全性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.3　安全性について」の項における検討の結果、白金系抗悪性腫瘍剤及び PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者に対して、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、重度の皮膚障害、高血糖、末梢性ニューロパチー、骨髄抑制、感染症、腎機能障害、ILD、infusion reaction 及び肝機能障害であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬、減量等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3　臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告（1）の「7.R.4　臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、EV-301 試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、添付文書の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌」と設定することが適切であると判断した。

＜効能・効果に関連する注意＞

- 本薬の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のない患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。
- 本薬の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4　用法・用量について

機構は、審査報告（1）の「7.R.5　用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「通常、成人にはエンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）として 1 回 1.25 mg/kg（体重）を 30 分以上かけて点滴静注し、週 1 回投与を 3 週連続し、4 週目は休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。ただし、1 回量として 125 mg を超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切であると判断した。

＜用法・用量に関連する注意＞

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 副作用発現時の用量調節基準について。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

また、EV-301 試験を主要な試験成績として米国で 2021 年 2 月に行われた本薬の承認申請について、審査報告（1）の確定後に、「PADCEV is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (mUC) who have previously received a programmed death receptor-1 (PD-1) or programmed death-ligand 1 (PD-L1) inhibitor and platinum-containing chemotherapy, or are ineligible for cisplatin-containing chemotherapy and have previously received one or more prior lines of therapy.」を効能・効果として承認された旨が申請者より報告された。当該承認に伴い、米国において肺臓炎に係る注意喚起及び用量

調節基準[51]が追加されたことから、機構は、本邦において ILD 発現時の用量調節基準を設定する必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

EV-301 試験及び EV-201 試験コホート 1 では、治療に関連した肺臓炎が発現した場合、治験責任医師等は非血液学的毒性発現時の用量調節基準[52]を参照することとしていた。当該試験において投与再開の可否は医師の判断に委ねられていたこと、また、これまでに実施された臨床試験及び海外における製造販売後の使用において認められた肺臓炎と本薬の因果関係は明確でないこと等を踏まえ、ILD 関連事象発現後の本薬の休薬、減量又は投与中止については、患者に対するベネフィット・リスクを考慮して医師が個別に判断すべきであり、ILD に関する休薬、減量及び中止基準を画一的に設定する必要はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

EV-301 試験及び EV-201 試験コホート 1 では、ILD に関する用量調節基準は設定されず、Grade 2 の ILD 発現後にも本薬投与を継続可能であった患者が認められた。しかしながら、下記の点等を考慮すると、Grade 2 の ILD 発現後の本薬の継続投与、及び Grade 3 の ILD の発現に伴う休薬後の本薬投与の安全性は不明であると考えることから、ILD 発現時の用量調節基準を追加した上で、下記のとおり用法・用量に関連する注意の項を設定することが適切であると判断した。

- Grade 2 の ILD 発現後に本薬を継続した 5 例のうち、ILD の転帰が軽快又は回復となった患者は 3 例のみであったこと。
- Grade 2 の ILD 発現後に本薬を休薬したものの、21 日以上後に増悪し死亡に至った患者が認められていること。
- Grade 3 の ILD 発現後に本薬を休薬し、ILD の転帰が軽快又は回復し、投与を再開した患者は認められなかったこと。
- 臨床試験において日本人を含めて複数の死亡に至った ILD が認められていること。

＜用法・用量に関連する注意＞

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して休薬・減量・中止すること。

減量の目安

減量段階	投与量
通常投与量	1.25 mg/kg（最大 125 mg）
1 段階減量	1.0 mg/kg（最大 100 mg）
2 段階減量	0.75 mg/kg（最大 75 mg）
3 段階減量	0.5 mg/kg（最大 50 mg）

[51] Grade 2 の肺臓炎が持続又は再発した場合には本薬を休薬するとともに本薬の減量を検討する。Grade 3 以上の肺臓炎が発現した場合には本薬を中止する。

[52] Grade 3 の有害事象発現時には Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1 段階減量又は同一用量で投与再開する。Grade 4 の有害事象発現時には投与中止する。

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

<table>
<tr><th>副作用</th><th>程度[注)]</th><th>処置</th></tr>
<tr><td rowspan="2">皮膚障害</td><td>• Grade 3
• Stevens-Johnson 症候群（SJS）又は中毒性表皮壊死融解症（TEN）疑い</td><td>• Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、1 段階減量又は同一用量で投与再開できる。
• 再発した場合、投与中止する。</td></tr>
<tr><td>• Grade 4
• SJS 又は TEN</td><td>投与中止する。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">角膜障害</td><td>Grade 2</td><td>• Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、同一用量で投与再開できる。
• 再発した場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、1 段階減量して投与再開できる。</td></tr>
<tr><td>Grade 3 以上</td><td>投与中止する。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">高血糖</td><td>Grade 3</td><td>血糖値 250 mg/dL 以下に回復するまで休薬する。回復後、同一用量で投与再開できる。</td></tr>
<tr><td>Grade 4</td><td>投与中止する。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">末梢性ニューロパチー</td><td>Grade 2</td><td>• Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、同一用量で投与再開できる。
• 再発した場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、1 段階減量して投与再開できる。</td></tr>
<tr><td>Grade 3 以上</td><td>投与中止する。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">骨髄抑制（血小板減少症以外）</td><td>Grade 3</td><td>Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、1 段階減量又は同一用量で投与再開できる。</td></tr>
<tr><td>Grade 4</td><td>投与中止、又は Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、1 段階減量して投与再開できる。貧血が改善しない場合には投与中止する。</td></tr>
<tr><td rowspan="3">血小板減少症</td><td>Grade 2</td><td>Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、同一用量で投与再開できる。</td></tr>
<tr><td>Grade 3</td><td>Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、1 段階減量又は同一用量で投与再開できる。</td></tr>
<tr><td>Grade 4</td><td>投与中止、又は Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、1 段階減量して投与再開できる。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ILD</td><td>Grade 2</td><td>Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、1 段階減量して投与再開できる。</td></tr>
<tr><td>Grade 3 以上</td><td>投与中止する。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">上記以外の副作用</td><td>Grade 3</td><td>Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、1 段階減量又は同一用量で投与再開できる。</td></tr>
<tr><td>Grade 4</td><td>投与中止する。</td></tr>
</table>

注）Grade は NCI-CTCAE ver 4.03 に準じる。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全例を対象に、調査予定症例数を 300 例、観察期間を 2 年間とする製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。また、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 本調査の安全性検討事項について、重度の皮膚障害、高血糖、末梢性ニューロパチー、骨髄抑制、感染症、腎機能障害、ILD、infusion reaction 及び肝機能障害を設定することが適切である。
- 本調査の調査予定症例数及び観察期間について、本調査の安全性検討事項に設定する事象の EV-301 試験及び EV-201 試験のコホート 1 における発現状況を考慮した上で再検討する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の検討を踏まえ、本調査の実施計画を再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 本調査の安全性検討事項については、重度の皮膚障害、高血糖、末梢性ニューロパチー、骨髄抑制、感染症、腎機能障害、ILD、infusion reaction 及び肝機能障害を設定する。
- 本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の EV-301 試験及び EV-201 試験のコホート 1 における発現状況を考慮し、それぞれ 300 例及び 48 週間と設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 54 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 55 及び表 56 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 54　医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
• 重度の皮膚障害 • 高血糖 • 末梢性ニューロパチー • 骨髄抑制 • 感染症 • 腎機能障害 • ILD	• infusion reaction • 肝機能障害	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 55　医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
• 市販直後調査 • 一般使用成績調査（全例調査） • 製造販売後臨床試験（EV-201 試験、EV-301 試験、EV-902 試験の継続試験）	該当なし	• 市販直後調査による情報提供 • 医療従事者向け資材の作成及び提供 • 患者向け資材の作成及び提供

表 56　使用成績調査計画の骨子（案）

目　　的	製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討すること。
調査方法	全例調査方式
対象患者	本薬が投与された全例
観察期間	48 週間
調査予定症例数	300 例
主な調査項目	安全性検討事項：重度の皮膚障害、高血糖、末梢性ニューロパチー、骨髄抑制、感染症、腎機能障害、ILD、infusion reaction、肝機能障害 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、前治療歴、既往歴、合併症等）、本薬の投与状況、有害事象等

2.　機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1　適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2　GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3.　総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

［効能・効果］

がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌

［用法・用量］

通常、成人にはエンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）として 1 回 1.25 mg/kg（体重）を 30 分以上かけて点滴静注し、週 1 回投与を 3 週連続し、4 週目は休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。ただし、1 回量として 125 mg を超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。

［承 認 条 件］

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適

正使用に必要な措置を講じること。

［警　　告］

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）等の全身症状を伴う重度の皮膚障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。以下の事項に注意するとともに、重度の皮膚障害が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
   - 異常が認められた場合には、皮膚科医と連携の上、適切な処置（副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤の使用等）を行うこと。

［禁　　忌］

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

［効能・効果に関連する注意］

1. 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
2. PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
3. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。
4. 本剤の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。

［用法・用量に関連する注意］

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して休薬・減量・中止すること。

減量の目安

減量段階	投与量
通常投与量	1.25 mg/kg（最大 125 mg）
1 段階減量	1.0 mg/kg（最大 100 mg）
2 段階減量	0.75 mg/kg（最大 75 mg）
3 段階減量	0.5 mg/kg（最大 50 mg）

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度注)	処置
皮膚障害	• Grade 3 • Stevens-Johnson 症候群（SJS）又は中毒性表皮壊死融解症（TEN）疑い	• Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、1 段階減量又は同一用量で投与再開できる。 • 再発した場合、投与中止する。
	• Grade 4 • SJS 又は TEN	投与中止する。
角膜障害	Grade 2	• Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、同一用量で投与再開できる。 • 再発した場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、1 段階減量して投与再開できる。
	Grade 3 以上	投与中止する。
高血糖	Grade 3	血糖値 250 mg/dL 以下に回復するまで休薬する。回復後、同一用量で投与再開できる。
	Grade 4	投与中止する。
末梢性ニューロパチー	Grade 2	• Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、同一用量で投与再開できる。 • 再発した場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、1 段階減量して投与再開できる。
	Grade 3 以上	投与中止する。
骨髄抑制（血小板減少症以外）	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、1 段階減量又は同一用量で投与再開できる。
	Grade 4	投与中止、又は Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、1 段階減量して投与再開できる。貧血が改善しない場合には投与中止する。
血小板減少症	Grade 2	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、同一用量で投与再開できる。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、1 段階減量又は同一用量で投与再開できる。
	Grade 4	投与中止、又は Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、1 段階減量して投与再開できる。
間質性肺疾患	Grade 2	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、1 段階減量して投与再開できる。
	Grade 3 以上	投与中止する。
上記以外の副作用	Grade 3	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、1 段階減量又は同一用量で投与再開できる。
	Grade 4	投与中止する。

注）Grade は NCI-CTCAE ver 4.03 に準じる。

以上

別　記

［略語等一覧］

略語	英語	日本語
ADC	antibody-drug conjugate	抗体薬物複合体
ADCC	antibody dependent cellular cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ADCP	antibody dependent cell-mediated phagocytosis	抗体依存性細胞貪食
A/G 比	albumin/globulin ratio	アルブミン/グロブリン比
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BETA	conversion rate of MMAE from conjugated ADC	本薬から MMAE への変換率
BICR	blinded independent central review	盲検化独立中央判定
BMI	body mass index	体格指数
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
CDC	complement dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CE-SDS	capillary sodium dodecyl sulfate gel electrophoresis	キャピラリードデシル硫酸ナトリウムゲル電気泳動
CHO	chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	confidence interval	信頼区間
CL_A	clearance of enfortumab vedotin	本薬のクリアランス
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL_M	clearance of MMAE	MMAE のクリアランス
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CR	complete response	完全奏効
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DMSO	dimethylsulfoxide	ジメチルスルホキシド
DTX	docetaxel hydrate	ドセタキセル水和物
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
EOPC	end of production cell	生産培養後細胞
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FcγR		Fcγ 受容体
FcRn		胎児性 Fc 受容体
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GM-CSF	granulocyte macrophage colony-stimulating factor	顆粒球単球コロニー刺激因子
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HCP	host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
hERG	human *ether-a-go-go*-related gene	ヒト *ether-a-go-go* 関連遺伝子

略語	英語	日本語
HRP	horseradish peroxidase	西洋ワサビペルオキシダーゼ
IC	investigator’s choice	治験担当医師により選択された治療薬
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
icIEF	imaging capillary isoelectric focusing	イメージキャピラリー等電点電気泳動
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
K_d	dissociation constant	解離定数
K_I	inhibitor concentration at 50% of maximum inhibition rate	最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害剤の濃度
k_{inact}	maximum inactivation rate constant	最大不活性化速度定数
LC	liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
LC-MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
MCB	master cell bank	マスター・セルバンク
MCH	mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン
MCV	mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MMAE	monomethyl auristatin E	モノメチルアウリスタチン E
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MRP	multidrug resistance-associated protein	多剤耐性関連タンパク質
MSX	L-methionine sulfoximine	L-メチオニンスルホキシイミン
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Bladder Cancer	
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	
NE	not estimable	推定不能
Nectin	nectin cell adhesion molecule	
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OS	overall survival	全生存期間
PBMC	peripheral blood mononuclear cells	末梢血単核細胞
PBPK	physiologically based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PD	progressive disease	進行
PD-L1	programmed cell death-ligand 1	プログラム細胞死-リガンド 1
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効

略語	英語	日本語
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
PTX	paclitaxel	パクリタキセル
Q2	intercompartment clearance of enfortumab vedotin to the first peripheral compartment	本薬の1次末梢コンパートメントに対するコンパートメント間クリアランス
Q3	intercompartment clearance of enfortumab vedotin to the second peripheral compartment	本薬の2次末梢コンパートメントに対するコンパートメント間クリアランス
QbD	quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
Q_M	intercompartment clearance of MMAE	MMAE のコンパートメント間クリアランス
QTcF		Fridericia 法により補正した QT 間隔
ΔQTcF		QTcF のベースラインからの変化量
QW	quaque 1 week	1 週間間隔
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
RDW	red blood cell distribution width	赤血球分布幅
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形癌の治療効果判定
RP2D	recommended Phase 2 dose	第 II 相試験推奨用量
SCID マウス	severe combined immunodeficient mouse	重症複合型免疫不全マウス
RP2D	recommended Phase 2 dose	第 II 相試験推奨用量
SD	stable disease	安定
SEC	size exclusion liquid chromatography	サイズ排除液体クロマトグラフィー
SJS	Stevens-Johnson syndrome	スティーヴンス・ジョンソン症候群
SMQ	standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
TEN	toxic epidermal necrolysis	中毒性表皮壊死融解症
UV-Vis		紫外可視吸光度測定法
V1	volume of distribution of enfortumab vedotin to central compartment	本薬の中央コンパートメント分布容積
V2	volume of distribution of enfortumab vedotin to the first peripheral compartment	本薬の1次末梢コンパートメント分布容積
V3	volume of distribution of enfortumab vedotin to the second peripheral compartment	本薬の2次末梢コンパートメント分布容積
V_M	volume of distribution of MMAE to central compartment	MMAE の中央コンパートメント分布容積
V_{MP}	volume of distribution of MMAE to peripheral compartment	MMAE の末梢コンパートメント分布容積
WCB	working cell bank	ワーキング・セルバンク
アベルマブ		アベルマブ（遺伝子組換え）
ブレンツキシマブ ベドチン		ブレンツキシマブ　ベドチン（遺伝子組換え）
ペムブロリズマブ		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
11-1 試験		AGS-22M6E-11-1 試験
EV-101 試験		ASG-22CE-13-2 試験
EV-102 試験		7465-CL-0101 試験
EV-201 試験		SGN22E-001 試験
EV-301 試験		7465-CL-0301 試験

略語	英語	日本語
申請		製造販売承認申請
総抗体		本薬及び AGS-22C3 の合計
本薬		エンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）