

日本標準商品分類番号

874291

2024年4月改訂(第8版)

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤／抗Nectin-4抗体微小管障害薬複合体

エンホルツマブ ベドチン(遺伝子組換え)注

パドセブ[®]点滴静注用20mgパドセブ[®]点滴静注用30mgPADCEV[®] for I.V. infusion 20mg・30mg

| | | | |
|---------------------------------|---|----------------|----------------|
| 剤形 | 注射剤(バイアル) | | |
| 製剤の規制区分 | 生物由来製品、劇薬、 処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること) | | |
| 規格・含量 | パドセブ点滴静注用 20mg : 1 バイアル中にエンホルツマブ ベドチン (遺伝子組換え)24.0mg を含有する。 パドセブ点滴静注用 30mg : 1 バイアル中にエンホルツマブ ベドチン (遺伝子組換え)33.7mg を含有する。 | | |
| 一般名 | 和名 : エンホルツマブ ベドチン(遺伝子組換え) (JAN) 洋名 : Enfortumab Vedotin (Genetical Recombination) (JAN) | | |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日 | | パドセブ点滴静注用 20mg | パドセブ点滴静注用 30mg |
| | 製造販売承認年月日 | 2023年 2月 6日 | 2021年 9月 27日 |
| | 薬価基準収載年月日 | 2023年 5月 24日 | 2021年 11月 25日 |
| | 販売開始年月日 | 2023年 8月 8日 | 2021年 11月 30日 |
| 製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名 | 製造販売 : アステラス製薬株式会社 | | |
| 医薬情報担当者の連絡先 | | | |
| 問い合わせ窓口 | アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター TEL 0120-189-371 医療従事者向け情報サイト(Astellas Medical Net) https://amn.astellas.jp/ | | |

本 IF は 2023 年 10 月改訂の電子化された添付文書(電子添文)の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
なお、本文中の電子添文の表記において、電子添文が存在しない製品の場合は同梱の添付文書をご確認ください。
専用アプリ「添文ナビ」で GS1 バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。

パドセブ点滴静注用



(01)14987233107184

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

| | | | |
|------------------------------|-----------|--|-----------|
| I. 概要に関する項目 | 1 | VI. 薬効薬理に関する項目 | 33 |
| 1. 開発の経緯..... | 1 | 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群..... | 33 |
| 2. 製品の治療学的特性..... | 1 | 2. 薬理作用..... | 33 |
| 3. 製品の製剤学的特性..... | 2 | VII. 薬物動態に関する項目 | 36 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性..... | 2 | 1. 血中濃度の推移..... | 36 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項..... | 2 | 2. 薬物速度論的パラメータ..... | 39 |
| 6. RMPの概要..... | 3 | 3. 母集団（ポピュレーション）解析..... | 40 |
| II. 名称に関する項目 | 4 | 4. 吸収..... | 40 |
| 1. 販売名..... | 4 | 5. 分布..... | 40 |
| 2. 一般名..... | 4 | 6. 代謝..... | 42 |
| 3. 構造式又は示性式..... | 4 | 7. 排泄..... | 43 |
| 4. 分子式及び分子量..... | 5 | 8. トランスポーターに関する情報..... | 43 |
| 5. 化学名（命名法）又は本質..... | 5 | 9. 透析等による除去率..... | 44 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号..... | 5 | 10. 特定の背景を有する患者..... | 44 |
| III. 有効成分に関する項目 | 6 | 11. その他..... | 44 |
| 1. 物理化学的性質..... | 6 | VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | 45 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性..... | 6 | 1. 警告内容とその理由..... | 45 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法..... | 6 | 2. 禁忌内容とその理由..... | 45 |
| IV. 製剤に関する項目 | 7 | 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由..... | 45 |
| 1. 剤形..... | 7 | 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由..... | 45 |
| 2. 製剤の組成..... | 7 | 5. 重要な基本的注意とその理由..... | 46 |
| 3. 添付溶液の組成及び容量..... | 7 | 6. 特定の背景を有する患者に関する注意..... | 46 |
| 4. 力価..... | 7 | 7. 相互作用..... | 48 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物..... | 8 | 8. 副作用..... | 49 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性..... | 8 | 9. 臨床検査結果に及ぼす影響..... | 54 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性..... | 8 | 10. 過量投与..... | 54 |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）..... | 9 | 11. 適用上の注意..... | 55 |
| 9. 溶出性..... | 9 | 12. その他の注意..... | 55 |
| 10. 容器・包装..... | 9 | IX. 非臨床試験に関する項目 | 56 |
| 11. 別途提供される資材類..... | 10 | 1. 薬理試験..... | 56 |
| 12. その他..... | 10 | 2. 毒性試験..... | 57 |
| V. 治療に関する項目 | 11 | X. 管理的事項に関する項目 | 62 |
| 1. 効能又は効果..... | 11 | 1. 規制区分..... | 62 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意..... | 11 | 2. 有効期間..... | 62 |
| 3. 用法及び用量..... | 11 | 3. 包装状態での貯法..... | 62 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意..... | 12 | 4. 取扱い上の注意..... | 62 |
| 5. 臨床成績..... | 14 | 5. 患者向け資材..... | 62 |
| | | 6. 同一成分・同効薬..... | 62 |
| | | 7. 国際誕生年月日..... | 62 |

目次

| | | |
|---------------|---------------------------------------|-----------|
| 8. | 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日 | 62 |
| 9. | 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容 | 62 |
| 10. | 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容 | 62 |
| 11. | 再審査期間 | 63 |
| 12. | 投薬期間制限に関する情報 | 63 |
| 13. | 各種コード | 63 |
| 14. | 保険給付上の注意 | 63 |
| X I. | 文献 | 64 |
| 1. | 引用文献 | 64 |
| 2. | その他の参考文献 | 65 |
| X II. | 参考資料 | 66 |
| 1. | 主な外国での発売状況 | 66 |
| 2. | 海外における臨床支援情報 | 68 |
| X III. | 備考 | 71 |
| 1. | 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報 | 71 |
| 2. | その他の関連資料 | 71 |

略語表

| 略語及び用語 | 定義 |
|------------------------|--|
| ADC | antibody-drug conjugate : 抗体薬物複合体 |
| AGS-22C3E | enfortumab vedotin : エンホルツマブ ベドチン チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造した抗 Nectin-4 完全ヒト型モノクローナル抗体にモノメチルアウリスタチン E を結合させた抗体薬物複合体(溶液製剤) |
| AGS-22M6 | ハイブリドーマ細胞を用いて製造した抗 Nectin-4 完全ヒト型モノクローナル抗体 |
| AGS-22M6E | ハイブリドーマ細胞を用いて製造した抗 Nectin-4 完全ヒト型モノクローナル抗体にモノメチルアウリスタチン E を結合させた抗体薬物複合体 |
| 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 |
| ASG-22CE | enfortumab vedotin : エンホルツマブ ベドチン チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造した抗 Nectin-4 完全ヒト型モノクローナル抗体にモノメチルアウリスタチン E を結合させた抗体薬物複合体(凍結乾燥製剤) |
| AST | aspartate aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| ATA | anti-therapeutic antibodies : 抗薬物抗体 |
| AUC | area under the (concentration-time) curve : 濃度時間曲線下面積 |
| AUC _(d0-7) | area under the (concentration-time) curve (day 7 postinfusion) : 投与後 7 日までの濃度時間曲線下面積 |
| AUC _(d0-28) | area under the (concentration-time) curve (day 28 postinfusion) : 投与後 28 日までの濃度時間曲線下面積 |
| BCRP | breast cancer resistance protein : 乳癌耐性蛋白 |
| BICR | blinded independent central review : 盲検下独立中央判定 |
| BOR | best overall response : 最良総合効果 |
| BSEP | bile salt export pump : 胆汁酸塩排泄ポンプ |
| CHO | Chinese Hamster Ovary : チャイニーズハムスター卵巣(細胞) |
| CI | confidence interval : 信頼区間 |
| C _{max} | maximum concentration : 最高濃度 |
| CNS | central nervous system : 中枢神経系 |
| CPI | checkpoint inhibitor : チェックポイント阻害剤 |
| CR | complete response : 完全奏効 |
| CrCl | creatinine clearance : クレアチニンクリアランス |
| CV | coefficient of variation : 変動係数 |
| CYP | cytochrome P450 : チトクロム P450 |
| DCR | disease control rate : 病勢コントロール率 |
| DLT | dose-limiting toxicity : 用量制限毒性 |
| DOR | duration of response : 奏効期間 |
| ECOG PS | Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status |
| ELISA | enzyme-linked immunosorbent assay : 酵素免疫測定 |
| EQ-5D-5L | EuroQOL 5-dimensions |
| FAS | full analysis set : 最大の解析対象集団 |
| GGT | gamma-glutamyl transferase : γ-グルタミルトランスフェラーゼ |
| HEK | human embryonic kidney : ヒト胎児由来腎(細胞) |
| hERG | human ether-à-go-go related gene : ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子 |
| HR | hazard ratio : ハザード比 |
| IC ₅₀ | half maximal inhibitory concentration : 50%阻害濃度 |
| IRT | interactive response technology : 自動応答技術 |
| K _D | dissociation constant (apparent binding affinity) : 解離定数(見かけの結合親和性) |
| mAb | monoclonal antibody : モノクローナル抗体 |

略語表

| 略語及び用語 | 定義 |
|-----------|---|
| 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 |
| MMAE | monomethyl auristatin E：モノメチルアウリスタチン E |
| MRP | multidrug resistance-associated protein：多剤耐性関連蛋白 |
| MTD | maximum tolerated dose：最大耐用量 |
| mUC | metastatic urothelial cancer：転移性尿路上皮癌 |
| 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 |
| NCI-CTCAE | National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events：米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準 |
| NSCLC | nonsmall 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 |
| OC | ovarian cancer：卵巣癌 |
| OCT | organic cation transporter：有機カチオントランスポーター |
| ORR | objective response rate：客観的奏効率 |
| OS | overall survival：全生存期間 |
| OTcF | Fridericia corrected QT interval：Fridericia の式により補正した QT 間隔 |
| PC3 細胞 | human prostate cancer cell line：ヒト前立腺癌細胞株 |
| PD | progressive disease：進行 |
| PD-1 | programmed cell death receptor-1：プログラム細胞死受容体 1 |
| PD-L1 | programmed cell death-ligand 1：プログラム細胞死リガンド 1 |
| PFS | progression free survival：無増悪生存期間 |
| P-gp | P-glycoprotein：P-糖蛋白 |
| PR | partial response：部分奏効 |
| PRO | patient-reported outcome：患者報告アウトカム |
| QLQ-C30 | EORTC Quality of Life Questionnaire |
| QOL | quality of life：生活の質 |
| RDW | red blood cell distribution width：赤血球分布幅 |
| RECIST | Response Evaluation Criteria in Solid Tumors：固形がん治療効果判定基準 |
| RES | response evaluable set：治療効果評価可能集団 |
| RI | renal insufficiency：腎機能障害 |
| RP2D | recommended phase 2 dose：第 II 相試験推奨用量 |
| SAF | safety analysis set：安全性解析対象集団 |
| SCID | immunodeficient mouse strain：重症複合免疫不全 |
| SD | stable disease：安定 |
| SJS | Stevens-Johnson syndrome：スティーヴンス・ジョンソン症候群 |
| TAb | total antibody：総抗体 |
| TEN | toxic epidermal necrolysis：中毒性表皮壊死融解症 |
| Tmax | time to reach maximum concentration：最高濃度到達時間 |
| TTR | time to response：奏効までの期間 |
| UC | urothelial carcinoma：尿路上皮癌 |
| ULN | upper limit of normal：基準値上限 |
| vc | valine-citrulline：バリン-シトルリン |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

エンホルツマブ ベドチン(以下、本剤)は、Nectin-4 を標的とする抗体薬物複合体(ADC)であり、アステラス製薬株式会社と Seagen Inc.が見出し、尿路上皮癌(UC)の治療薬として共同開発している。Nectin-4 は様々な癌、特に UC、乳癌、肺癌、膵癌、卵巣癌等に発現している接着タンパク質である¹⁾。一部の癌では、Nectin-4 の高発現と病勢進行及び/又は予後不良との間の関連が報告されている^{2~5)}。Nectin-4 は UC 細胞表面に高発現していることから、理想的な治療標的となる。

本剤は、タンパク質分解酵素で切断されるバリリン-シトルリン(vc)マレイミドカプロイルリンカーを介して、低分子の微小管阻害薬モノメチルアウリスチン E (MMAE)を結合させた抗 Nectin-4 完全ヒト型免疫グロブリン G1 κ モノクローナル抗体(mAb)である。本剤が細胞表面の標的分子 Nectin-4 に結合し、ADC-Nectin-4 複合体を形成する。この複合体は、細胞内移行し、リソソームに輸送される。リソソームで vc リンカーがタンパク質分解酵素で切断されることにより、MMAE が放出される⁶⁾。細胞内に放出された MMAE はチューブリン重合を阻害し、G2/M 期での細胞周期停止とアポトーシスを引き起こす⁷⁾。

本剤は、白金系抗悪性腫瘍剤及びプログラム細胞死受容体 1 (PD-1)又はプログラム細胞死リガンド 1 (PD-L1)阻害剤による治療歴を有する局所進行性又は転移性 UC 患者を対象とした第 II 相試験(国際共同第 II 相試験 [EV-201]) のコホート 1 のデータを根拠として、2019 年に米国で迅速承認された。その後、白金系抗悪性腫瘍剤及び PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴を有する局所進行性又は転移性 UC 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 [EV-301]、及び PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴を有し、シスプラチンに不適応である局所進行性又は転移性 UC 患者を対象とした国際共同第 II 相試験 [EV-201] コホート 2 の結果を根拠として、2021 年 7 月に FDA から正規承認を取得するとともに、シスプラチン不適応で治療歴のある局所進行性又は転移性 UC 患者への適応追加の承認を取得した。

本邦においては、Nectin-4 を発現している転移性 UC 又はその他の悪性固形腫瘍の患者を対象とした海外第 I 相試験 [EV-101]、日本人の局所進行性又は転移性 UC 患者を対象とした国内第 I 相試験 [EV-102]、EV-201 試験及び EV-301 試験を評価資料として承認申請を行った。本剤は厚生労働省より優先審査の指定を受け、「がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌」を効能又は効果として、2021 年 9 月に製造販売承認された。

本剤は、安定性の観点から、溶解後のバイアルの残薬を用いて分割調剤することはできない。そのため、調剤や調製の複雑化を最小限にしつつ、残薬の廃棄による医療資源の損失を減らすこと、及び今後の医療コストの軽減を図る目的で、今般、本剤 20mg の剤型追加のための承認申請を行った。既承認の本剤 30mg と同一組成、同一成分からなる小容量製剤であるため、同一の効能又は効果として、2023 年 2 月に製造販売承認された。

2. 製品の治療学的特性

(1)エンホルツマブ ベドチンは、抗 Nectin-4 ヒト型 IgG1 モノクローナル抗体と微小管重合阻害作用を有する MMAE を、リンカーを介して共有結合させた ADC である。

(「VI. 2. 薬理作用」の項参照)

(2)エンホルツマブ ベドチンは、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切断され、MMAE が細胞内に遊離する^{6,8~10)}。遊離した MMAE は微小管に結合し、細胞分裂を阻害して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^{7,11,12)}。

(「VI. 2. 薬理作用」の項参照)

(3)エンホルツマブ ベドチンは、白金系抗悪性腫瘍剤及び PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴を有する局所進行性又は転移性 UC 患者において、全生存期間(OS)の延長及び臨床的ベネフィットが確認された。

(「V. 5. (4)1)有効性検証試験」の項参照)

(4)効能又は効果、用法及び用量について、以下の留意点がある。

- ・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。
- ・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。
- ・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。

(「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照)

I. 概要に関する項目

- ・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。
(「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照)

- (5) 重大な副作用として、重度の皮膚障害、高血糖(6.4%)、末梢性ニューロパチー(46.3%)、骨髄抑制、感染症(14.5%)、腎機能障害、間質性肺疾患(2.4%)が報告されている。
(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

| | | |
|--------------------------|--------|---|
| 適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等 | 有 無 | タイトル、参照先 |
| RMP | 有 | (「I. 6. RMP の概要」の項参照) |
| 追加のリスク最小化活動として作成されている資料 | 有 | ・医療従事者向け資料(パドセブを適正にご処方いただくために) ・患者向け資料(パドセブによる治療を受ける患者さんご家族へ) (「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照) |
| 最適使用推進ガイドライン | 無 | |
| 保険適用上の留意事項通知 | 有 | 使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部改正等について (令和3年11月24日 保医発1124第4号) (「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照) |

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。(「I. 6. RMP の概要」の項参照)
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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

I. 概要に関する項目

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

| | | |
|--|--|-----------|
| 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】 |
| <ul style="list-style-type: none"> ・ 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 | <ul style="list-style-type: none"> ・ Infusion reaction ・ 肝機能障害 | なし |
| 有効性に関する検討事項 | | |
| なし | | |

↓上記に基づく安全性監視のための活動

| |
|--|
| 医薬品安全性監視計画の概要 |
| 通常の医薬品安全性監視活動 |
| 追加の医薬品安全性監視活動 |
| <ul style="list-style-type: none"> ・ 一般使用成績調査 |
| 有効性に関する調査・試験の計画の概要 |
| なし |

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

| |
|---|
| リスク最小化計画の概要 |
| 通常のリスク最小化活動 |
| 追加のリスク最小化活動 |
| <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者向け資材(パドセブを適正にご処方いただくために)の作成と提供 ・ 患者向け資材(パドセブによる治療を受ける患者さんとご家族へ)の作成と提供 |

(令和5年11月13日提出)

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

パドセブ点滴静注用 20mg、パドセブ点滴静注用 30mg

(2) 洋名

PADCEV for I.V. infusion 20mg、PADCEV for I.V. infusion 30mg

(3) 名称の由来

PADCEV=Antibody-Drug Conjugate(抗体薬物複合体)+Enfortumab Vedotin(エンホルツマブ ベドチン)

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

エンホルツマブ ベドチン(遺伝子組換え)(JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Enfortumab Vedotin (Genetical Recombination) (JAN)

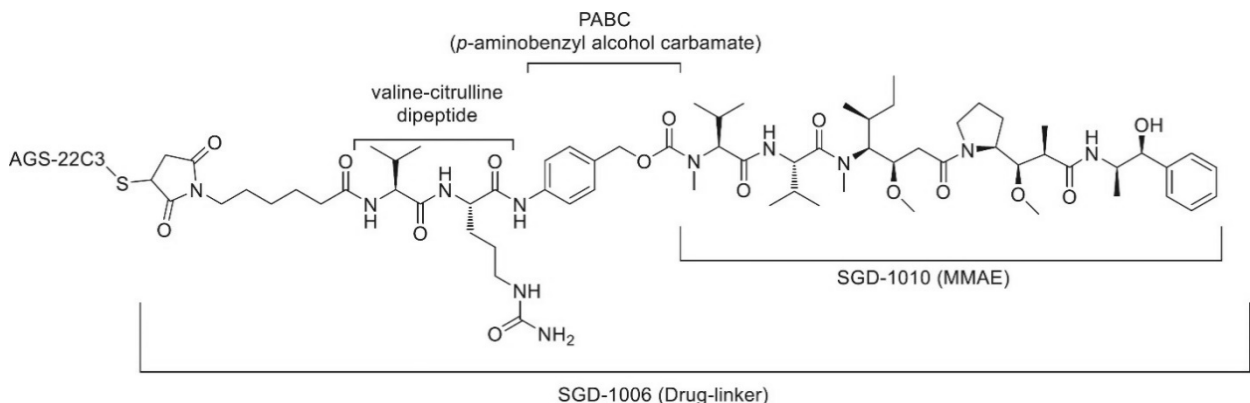
enfortumab vedotin (INN)

(3) ステム (stem)

ヒト型モノクローナル抗体：-umab

3. 構造式又は示性式

エンホルツマブ ベドチンは抗体薬物複合体であり、遺伝子組換えモノクローナル抗体(AGS-22C3)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-[[*1R*,2*R*]-3-{{[*1S*,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)が結合している。抗体部分は447個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ 1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である。



II. 名称に関する項目

4. 分子式及び分子量

分子式：ベドチン：C₆₈H₁₀₆N₁₁O₁₅

抗体：C₆₃₈₂H₉₈₅₈N₁₇₀₂O₂₀₀₈S₄₆ (タンパク質部分、4本鎖)

H鎖：C₂₁₇₂H₃₃₅₈N₅₇₈O₆₇₄S₁₇、L鎖：C₁₀₁₉H₁₅₇₅N₂₇₃O₃₃₀S₆

分子量：約 152,000

5. 化学名（命名法）又は本質

本質：エンホルツマブ ベドチン(分子量：約 152,000)は抗体薬物複合体であり、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(C₆₈H₁₀₆N₁₁O₁₅; 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。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号：ASG-22CE

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状
無色～微黄色又は澄明～僅かに乳白光を呈する液
- (2) 溶解性
該当しない
- (3) 吸湿性
該当しない
- (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点
該当しない
- (5) 酸塩基解離定数
該当しない
- (6) 分配係数
該当しない
- (7) その他の主な示性値
該当しない

2. 有効成分の各種条件下における安定性

| 試験 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|--------|---------|----------------|-------|-----|
| 長期保存試験 | ≤-60℃ | ポリプロピレン製栓 | 24 箇月 | 規格内 |
| 加速試験 | -20℃±5℃ | 付きポリカーボネート製ボトル | 24 箇月 | 規格内 |
| | 5℃±3℃ | | 6 箇月 | 規格内 |

試験項目：性状、pH、含量、純度、力価等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法
ペプチドマップ(液体クロマトグラフィー)

定量法
紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

- (1) 剤形の区別
注射剤(無色バイアル)
- (2) 製剤の外観及び性状
白色の塊
- (3) 識別コード
該当しない
- (4) 製剤の物性
pH：5.8～6.2
浸透圧比：約 0.6(生理食塩液に対する比)

注)本剤 1 バイアルを注射用水(点滴静注用 20mg：2.3mL、点滴静注用 30mg：3.3mL)にて溶解した時の結果

- (5) その他
注射剤の容器中の特殊な気体：窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

「医薬品添加物の記載に関する申し合わせについて」(平成 13 年 10 月 1 日 日薬連発第 712 号)並びに「『医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ』の実施について」(平成 14 年 3 月 13 日 日薬連発第 170 号)に基づき全添加剤について記載した。添加剤は以下のとおり。

| 販売名 | 有効成分(1 バイアル中) ^{注1,注2)} | 添加剤(1 バイアル中) |
|----------------|---------------------------------|--|
| パドセブ点滴静注用 20mg | エンホルツマブ ベドチン(遺伝子組換え)24.0mg | L-ヒスチジン 3.36mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 5.54mg トレハロース水和物 132mg ポリソルベート 20 0.48mg |
| パドセブ点滴静注用 30mg | エンホルツマブ ベドチン(遺伝子組換え)33.7mg | L-ヒスチジン 4.72mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 7.80mg トレハロース水和物 186mg ポリソルベート 20 0.67mg |

注 1)本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

注 2)本剤は 1 バイアルを注射用水(点滴静注用 20mg：2.3mL、点滴静注用 30mg：3.3mL)で溶解した時にエンホルツマブ ベドチン濃度が 10mg/mL となるように過量充填されている。

- (2) 電解質等の濃度
該当しない
- (3) 熱量
該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

IV. 製剤に関する項目

5. 混入する可能性のある夾雑物

目的物質由来不純物、製造工程由来不純物

6. 製剤の各種条件下における安定性

パドセブ点滴静注用 20mg

| 試験の種類 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 | |
|----------|------------|---------|---------------------|------|-----|
| 長期保存試験*1 | 5°C±3°C | ガラスバイアル | 36 箇月 | 規格内 | |
| 加速試験*1 | 25°C/60%RH | | 36 箇月 | 規格内 | |
| 苛酷試験 | 温湿度*1 | | 40°C/75%RH | 6 箇月 | 規格内 |
| | 光*2 | | 25°C 1,200klux h | - | 規格内 |

試験項目：*1 外観(溶液)、性状(凍結乾燥品の色)、pH、水分、含量、純度、力価等

*2 純度、力価等

パドセブ点滴静注用 30mg

| 試験の種類 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 | |
|----------|------------|---------|---------------------|------|-----|
| 長期保存試験*1 | 5°C±3°C | ガラスバイアル | 48 箇月 | 規格内 | |
| 加速試験*1 | 25°C/60%RH | | 48 箇月 | 規格内 | |
| 苛酷試験 | 温湿度*1 | | 40°C/75%RH | 6 箇月 | 規格内 |
| | 光*2 | | 25°C 1,200klux h | - | 規格内 |

試験項目：*1 外観(溶液)、性状(凍結乾燥品の色)、pH、水分、含量、純度、力価等

*2 純度、力価等

7. 調製法及び溶解後の安定性

溶解・希釈方法及び薬剤調製時の注意は「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照

注射用水に溶解後の安定性

| 濃度 | 溶解後の保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 試験結果 |
|---------|----------|---------|----------|--------|
| 10mg/mL | 5°C | ガラスバイアル | 最長 14 日間 | 品質変化なし |
| | 25°C | | 最長 1 日間 | |

試験項目：外観、含量、純度、力価、不溶性微粒子数等

希釈後の安定性

| 希釈に用いた輸液 | 濃度 | 保存形態 | 保存条件/期間 | 試験結果 |
|------------------|-----------------------|------------------------|---|--------|
| 0.9%塩化ナトリウム注射液 | 0.3mg/mL、 4.0mg/mL | ガラスバイアル | ・5°C 最長 1 日間 ・室温(17-25°C) 室内光 下 最長 1 日間 | 品質変化なし |
| | | 輸液バッグ(PVC、EVA、PO、PP 製) | | |
| 輸液ボトル(PE、PETG 製) | | | | |
| 5%ブドウ糖注射液 | ガラスバイアル | | | |
| 乳酸リンゲル液 | | 輸液バッグ(PVC、EVA 製) | | |

試験項目：外観、含量、純度、力価、不溶性微粒子数等

PVC：ポリ塩化ビニル、EVA：エチレン酢酸ビニル、PO：ポリオレフィン、PP：ポリプロピレン、PE：ポリエチレン、PETG：グリコール変性ポリエチレンテレフタレート

IV. 製剤に関する項目

希釈液と輸液チューブとの適合性試験

| 希釈に用いた輸液 | 濃度 | 評価した輸液チューブの接液材質 | 保存条件/期間 | 試験結果 |
|----------------|-----------------------|--|--|--------|
| 0.9%塩化ナトリウム注射液 | 0.3mg/mL、 4.0mg/mL | PVC with DEHP plasticizer PVC with TOTM plasticizer PVC with a PE lining | 室温(17~25℃) 室内光下 ・6時間静置 ・120mL/hrの速度で通液 | 品質変化なし |
| 5%ブドウ糖注射液 | | | | |
| 乳酸リンゲル液 | | | | |

試験項目：外観、含量、純度、力価、不溶性微粒子数等

PVC：ポリ塩化ビニル、DEHP：フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)、TOTM：トリメリット酸トリス(2-エチルヘキシル)、PE：ポリエチレン

希釈液とフィルターとの適合性試験

| 希釈に用いた輸液 | 濃度 | 評価したフィルターの接液材質 | 保存条件/期間 | 試験結果 |
|----------------|-----------------------|----------------|-----------------|-----------------------|
| 0.9%塩化ナトリウム注射液 | 0.3mg/mL、 4.0mg/mL | PES、PVDF、MCE | 室温(17~25℃) 室内光下 | 品質変化なし 十分な回収率が得られた |
| 5%ブドウ糖注射液 | | | | |
| 乳酸リンゲル液 | | | | |

試験項目：外観、回収率、純度、不溶性微粒子数

PES：ポリエーテルスルホン、PVDF：ポリフッ化ビニリデン、MCE：混合セルロースエステル

注射用水により溶解した薬液(10mg/mL)と閉鎖式薬物移送システム(GSTD)との適合性試験

| 溶解後の保存条件 | 評価したCSTDの接液材質 | 試験結果 |
|----------|--|---|
| 室温 | ABS、acrylic、AC、EPDM、MABS、PC、PI、POM、PP、silicone(oil/resin/rubber)、SS、TE | いずれも規格内であり、品質に影響するような変化なし。場合によって、規格内であるものの不溶性微粒子が検出されることがあったため、溶解後の目視観察や投与時のフィルター(孔径：0.22μm以下、推奨材質：PES、PVDF、MCE)の併用を推奨する。 |

試験項目：外観、含量、純度、力価、不溶性微粒子数等

ABS：アクリロニトリルブタジエンスチレン、AC：活性炭、EPDM：エチレンプロピレンジエンモノマー、MABS：メチルメタクリレートアクリロニトリルブタジエンスチレン、PC：ポリカーボネート、PI：ポリイソプレン、POM：ポリオキシメチレン、PP：ポリプロピレン、SS：ステンレススチール、TE：熱可塑性樹脂、PES：ポリエーテルスルホン、PVDF：ポリフッ化ビニリデン、MCE：混合セルロースエステル

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

同一の点滴ラインを使用して他の薬剤との同時投与は行わないこと。他の薬剤と混ぜないこと。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

パドセブ点滴静注用 20mg：1バイアル、パドセブ点滴静注用 30mg：1バイアル

(3) 予備容量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

(4) 容器の材質

バイアル：ガラス

ゴム栓：合成ゴム

キャップ：アルミニウム、プラスチック

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 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
(解説)¹³⁾

本剤はがん化学療法(白金系抗悪性腫瘍剤、PD-1/PD-L1 阻害剤等)の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臨床試験の成績を基に承認された。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 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。
- 5.2 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。
- 5.3 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17.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。[17.1.1 参照]
- 5.4 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。

(解説)¹³⁾

- 5.1 一次治療における本剤の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから設定した。
- 5.2 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を検討した臨床試験成績は得られていないことから設定した。
- 5.3 本剤の使用にあたっては、「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、適応患者を適切に選択できるよう設定した。
- 5.4 手術の補助療法としての本剤の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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 1.25mg/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125mgを超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者に対する本剤の用法及び用量は、海外第I相試験 [EV-101] において検討された後、国内第I相試験 [EV-102] において同じ用法及び用量が日本人患者に適用可能であることが確認された。さらに、国際共同第II相試験 [EV-201] 及び検証試験である国際共同第III相試験 [EV-301] において評価され、好ましいベネフィットリスクプロファイルをもたらすことが示されたことから、上記の用法及び用量を設定した¹⁴⁾。

V. 治療に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

7.2 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 | 1.25mg/kg(最大 125mg) |
| 1段階減量 | 1.0mg/kg(最大 100mg) |
| 2段階減量 | 0.75mg/kg(最大 75mg) |
| 3段階減量 | 0.5mg/kg(最大 50mg) |

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

| 副作用 | 程度 ^{注4)} | 処置 |
|----------------|--|---|
| 皮膚障害 | Grade2 | 症状が増悪する場合、Grade1 以下に回復するまで休薬を考慮する。休薬した場合は、回復後、1段階減量又は同一用量で投与再開できる。 |
| | ・ Grade3 ・ Stevens-Johnson 症候群 (SJS)又は中毒性表皮壊死融解症(TEN)疑い | ・ Grade1 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。 |
| | ・ Grade4 ・ SJS 又は TEN | 投与中止する。 |
| 角膜障害 | Grade2 | ・ Grade1 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、Grade1 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。 |
| | Grade3 以上 | 投与中止する。 |
| 高血糖 | Grade3 | 血糖値 250mg/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。 |
| | Grade4 | 投与中止する。 |
| 末梢性ニューロパチー | Grade2 | ・ Grade1 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、Grade1 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。 |
| | Grade3 以上 | 投与中止する。 |
| 骨髄抑制(血小板減少症以外) | Grade3 | Grade1 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。 |
| | Grade4 | 投与中止、又は Grade1 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 | Grade2 | Grade1 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。 |
| | Grade3 | Grade1 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。 |
| | Grade4 | 投与中止、又は Grade1 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。 |

次頁に続く

注4) Grade は NCI-CTCAE ver 4.03 に準じる。

V. 治療に関する項目

| 続き | | |
|----------|-------------------|--|
| 副作用 | 程度 ^{注4)} | 処置 |
| 間質性肺疾患 | Grade2 | Grade1 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。 |
| | Grade3 以上 | 投与中止する。 |
| 上記以外の副作用 | Grade3 | Grade1 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。 |
| | Grade4 | 投与中止する。 |

注 4) Grade は NCI-CTCAE ver 4.03 に準じる。

(解説)

- 7.1 本剤を用いた国内外の臨床試験では、本剤を単剤治療として投与した。現時点では、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していないため設定した。
- 7.2 本剤の使用にあたって注意を要する「皮膚障害」、「角膜障害」、「高血糖」、「末梢性ニューロパチー」、「骨髄抑制」、「血小板減少症」及び「間質性肺疾患」、並びにその他の副作用について、本剤の休薬・減量・中止基準の目安を情報提供するため、国内外の臨床試験の実施計画書で設定した用量調整ガイドライン、安全性の成績等を踏まえ設定した。
- また、皮膚障害について、Grade3 に至っていない Grade2 の段階においても、症状進行の徴候を早期に確認し、症状が増悪する場合は休薬を考慮する必要があるため、「症状が増悪する場合、Grade1 以下に回復するまで休薬を考慮する。休薬した場合は、回復後、1 段階減量又は同一用量で投与再開できる」旨を、注意喚起した。

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

<評価資料>

| 試験の種類 | 実施地域 | 試験名 [試験番号] | 目的 | 投与方法 | 対象及び症例数 | 試験デザイン |
|---------|-------|--|---------------------------|---|---|----------------------------|
| 第 I 相 | 海外 | 海外第 I 相試験 [EV-101] ¹⁵⁾ | 安全性 薬物動態 | 28 日間を 1 サイクルとし各サイクルの 1、8、及び 15 日目に本剤 0.5、0.75、1.0、1.25mg/kg を 30 分かけて点滴静注 | Nectin-4 を発現する mUC 又はその他の悪性固形腫瘍を有する患者 213 例 パート A : 87 例 パート B : 52 例 (非小細胞肺癌患者 18 例、卵巣癌患者 16 例、腎機能障害を有する mUC 患者 18 例) パート C : 74 例 | 非盲検、多施設共同、用量漸増 |
| | 国内 | 国内第 I 相試験 [EV-102] ¹⁶⁾ | 安全性 忍容性 薬物動態 | 28 日間を 1 サイクルとし各サイクルの 1、8、及び 15 日目に本剤 1.0 又は 1.25mg/kg を 30 分かけて点滴静注 | 局所進行性又は mUC の日本人患者 19 例 A 群 : 10 例 B 群 : 9 例 | 非盲検、ランダム化、多施設共同、2 用量 |
| 第 II 相 | 国内・海外 | 国際共同第 II 相試験 [EV-201] ¹⁷⁾ | 有効性 安全性 忍容性 薬物動態 | 28 日間を 1 サイクルとし各サイクルの 1、8、及び 15 日目に本剤 1.25mg/kg を 30 分かけて点滴静注 | コホート 1 : PD-1/PD-L1 阻害剤及び白金系抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する局所進行性又は mUC 患者 128 例(日本人 9 例 ^{*1,2)} コホート 2 : PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴を有し、白金系抗悪性腫瘍剤による治療歴がなくシスプラチン投与が不適応である局所進行性又は mUC 患者 91 例(日本人 5 例 ^{*1)}) | 非盲検、多施設共同 |
| 第 III 相 | 国内・海外 | 国際共同第 III 相試験 [EV-301] ¹⁸⁾ | 有効性 安全性 忍容性 | 本剤群 : 28 日間を 1 サイクルとし各サイクルの 1、8、及び 15 日目に本剤 1.25mg/kg を 30 分かけて点滴静注 化学療法群 : 21 日間を 1 サイクルとし各サイクルの 1 日目にドセタキセル 75mg/m ² 、パクリタキセル 175mg/m ² 又は vinflunine 320mg/m ² を投与 | 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有し、PD-1/PD-L1 阻害剤による治療中又は治療後に病勢進行が認められた成人の局所進行性又は mUC 患者 608 例(日本人 86 例) 本剤群 : 301 例(日本人 36 例) 化学療法群 : 307 例(日本人 50 例) | 非盲検、ランダム化、多施設共同、化学療法との比較試験 |

*1 : 投与例数

*2 : 海外で投与を受けた 1 例を含む

V. 治療に関する項目

<参考資料>

| 試験の種類 | 実施地域 | 試験名 [試験番号] | 目的 | 投与方法 | 対象及び症例数 | 試験デザイン |
|-------|------|----------------------------|-------------|--|----------------------------|-----------|
| 第 I 相 | 海外 | 薬物動態試験 [AGS-22M6E-11-1] | 安全性 薬物動態 | 3週間間隔で本剤 0.6 又は 1.2mg/kg を 30 分かけて点滴静注 | Nectin-4 を発現する悪性固形腫瘍患者 9 例 | 非盲検、多施設共同 |

注)本剤の承認された効能又は効果は、「がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌」であり、用法及び用量は、「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 1.25mg/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 125mg を超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

(2) 臨床薬理試験

国内第 I 相試験 [EV-102] ¹⁶⁾

局所進行性又は転移性尿路上皮癌(mUC)の日本人患者に、28 日間を 1 サイクルとし各サイクルの 1、8、及び 15 日目に本剤 1.0mg/kg 又は 1.25mg/kg を静脈内投与したとき、いずれの用量でも忍容性が認められた。本剤は、局所進行性又は mUC の日本人患者に対して抗腫瘍活性を示した。

注)本剤の承認された用法及び用量は、「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 1.25mg/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 125mg を超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

(3) 用量反応探索試験

1) 海外第 I 相試験 [EV-101] ^{15, 19)}

| | |
|--------|---|
| 目的 | Nectin-4 を発現している転移性尿路上皮癌(mUC)又はその他の悪性固形腫瘍の患者を対象にエンホルツマブ ベドチンの安全性及び薬物動態を検討する。 |
| 試験デザイン | 多施設共同、用量漸増、非盲検試験 |
| 対象 | Nectin-4 を発現している mUC 又はその他の悪性固形腫瘍の患者 201 例 パート A：前治療に抵抗性又は再発した悪性固形腫瘍(肉腫を除く)の患者 87 例 パート B：転移性の非小細胞肺癌患者 18 例(NSCLC コホート) 卵巣癌患者 16 例(OC コホート) 腎機能障害を有する mUC 患者 6 例(RI コホート) パート C：チェックポイント阻害剤(CPI)による治療歴のある mUC 患者 74 例 |
| 主な登録基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・以下に該当する患者 <ul style="list-style-type: none"> ●パート A、パート B RI コホート及びパート C：組織学的に確認された尿路上皮の移行上皮癌(膀胱、腎盂、尿管又は尿道)の患者(扁平上皮分化型及び混合細胞型は適格とした)。パート A は 2014 年 8 月 28 日から 2016 年 1 月 19 日までの期間、治験実施計画書に基づき前治療に抵抗性又は再発した他の悪性固形腫瘍(肉腫を除く)を有する患者も対象とした。 ●パート B OC コホート：組織学的又は細胞学的に確認されたステージ III/IV 又は再発性の上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌の患者で、白金系抗悪性腫瘍剤を含むレジメンによる治療歴があり、治療中又は治療終了後 6 カ月以内に進行した患者 ●パート B NSCLC コホート：組織学的又は細胞学的に NSCLC(扁平上皮、非扁平上皮又は分類不能の NSCLC)と診断された患者 ・以下に該当する患者 <ul style="list-style-type: none"> ●パート A、パート B RI コホート及び NSCLC コホート、パート C：Nectin-4 発現の検査のための腫瘍組織サンプルを提出できる患者(Nectin-4 の H-スコア 150 以上。卵巣癌以外の患者は検査結果を待たず登録された患者を含む) ●パート B OC コホート：原発組織又は転移組織の Nectin-4 の H-スコアが 150 以上 |

V. 治療に関する項目

| | |
|-------------------------|---|
| <p>主な登録基準 (つづき)</p> | <ul style="list-style-type: none"> ・以下に該当する患者 <ul style="list-style-type: none"> ●パート A、パート B NSCLC 及び OC コホート：転移確認後に少なくとも 1 レジメンの化学療法が無効であった患者(mUC 患者で白金系抗悪性腫瘍剤をベースとした治療が不適と判断された場合は、化学療法無効の治療歴の有無を問わない) ●パート C：転移確認後に CPI による治療歴を有する患者 ・ Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1 による測定可能病変を有する患者 ・ Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS)が 0 又は 1 の患者 ・以下に該当する血液機能を有する患者(治験薬の初回投与前 14 日以内の赤血球又は血小板輸血を受けた患者は除外) <ul style="list-style-type: none"> ●好中球絶対数：$1.0 \times 10^9/L$ 以上 ●血小板数：$100 \times 10^9/L$ 以上 ●ヘモグロビン：9g/dL 以上 ・以下に該当する腎機能を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> ●パート A、パート B NSCLC コホート、OC コホート及びパート C：Cockcroft-Gault 式又は 24 時間蓄尿で測定したクレアチニンクリアランス(CrCl)が 30mL/min 以上 ●パート B RI コホート：Cockcroft-Gault 式又は 24 時間蓄尿で測定した CrCl が 15mL/min 以上、30mL/min 未満 ・総ビリルビン値が基準値上限(ULN)の 1.5 倍以下の患者 ・血清アルブミン値が 2.5g/dL 以上の患者 ・アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)値が ULN の 3.0 倍以下の患者(RI コホートでは ULN の 1.5 倍以下の患者) ・アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)値が ULN の 3.0 倍以下の患者(RI コホートでは ULN の 1.5 倍以下の患者) ・プロトロンビン時間国際標準比が 1.3 未満又は各医療機関で設定した ULN 以下の患者(抗凝固療法を受けている場合は 3.0 以下)など |
| <p>主な除外基準</p> | <ul style="list-style-type: none"> ・ Grade2 以上の感覚性ニューロパチーを合併している患者 ・ Grade2 以上の運動性ニューロパチーを合併している患者 ・コントロール不良の中樞神経系転移を有する患者 ・治験薬の初回投与前 14 日以内に他の抗癌治療(低分子薬、免疫療法、化学療法、モノクローナル抗体療法、放射線療法及び他のあらゆる癌治療薬)を受けた患者(エストロゲン受容体陽性の早期乳癌に対する補助療法としての抗ホルモン療法を除く) ・高用量のステロイド薬(prednisone ^注) 40mg/day 以上)を必要とする免疫療法に関連する有害事象が認められている患者 ・治験薬の初回投与前 14 日以内に P-gp 誘導剤/阻害剤又は強力な CYP3A 阻害剤を投与された患者 ・治験薬の初回投与前 3 年以内に別の悪性腫瘍の既往がある患者又は以前に診断された悪性腫瘍の残存病変を有する患者(黒色腫以外の皮膚癌、治療後に進行がみられていない限局性前立腺癌、無治療で経過観察中の標準ガイドラインで低リスク又は超低リスクの限局性前立腺癌又は完全切除が実施された上皮内癌の患者を除く) ・治験薬の初回投与前 3 カ月以内にコントロール不良の糖尿病又は糖尿病性神経障害の既往を有する患者(コントロール不良の糖尿病とは、ヘモグロビン A1c(HbA1c)が 8%以上又は他の原因によらない糖尿病症状 [多尿又は多飲])を伴う HbA1c が 7%超 8%未満の状態とした) ・以下に示す眼の状態を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> ●活動性の感染症又は角膜潰瘍(角膜炎等) ●単眼 ●角膜移植の既往 ●コンタクトレンズ依存(コンタクトレンズを使用している場合は、治験期間を通して眼鏡を使用することができない患者) ●コントロール不良の緑内障(点眼薬使用は可とする) |

V. 治療に関する項目

| | |
|-------------------------|--|
| <p>主な除外基準 (つづき)</p> | <p>●コントロール不良又は進展性の網膜症、滲出性黄斑変性、ブドウ膜炎、乳頭水腫又は視神経乳頭障害 など</p> |
| <p>試験方法</p> | <p>本試験はパート A、B 及び C から構成された。各パートともに、28 日間を 1 サイクルとし、各サイクルの 1、8、及び 15 日目にエンホルツマブ ベドチンを 30 分かけて点滴静注した。治験薬投与は、病勢進行又はエンホルツマブ ベドチンの忍容できない毒性が発現するまで投与を継続した。治験薬の投与量は、ベースライン時の体重に基づいて算出し、ベースライン時の体重から 10% 以上の変化がみられた場合や用量調節基準に該当した場合は投与量を変更した。治験実施計画書改訂第 5 版以降は、患者の体重が 100kg を超えた場合は、体重を 100kg として用量を算出した。</p> <p>パート A：エンホルツマブ ベドチン 1 回 0.5、0.75、1.0 又は 1.25mg/kg を 30 分かけて点滴静注した。用量漸増コホートでは、最低用量群から投与を開始し、最大耐量(MTD)及び第 II 相試験推奨用量(RP2D)を検討した。用量漸増には修正版連続再評価法(mCRM)を用いた。</p> <p>パート B：NSCLC コホート、OC コホート：パート A で RP2D とされたエンホルツマブ ベドチン 1 回 1.25mg/kg を 30 分かけて点滴静注した。</p> <p>パート B RI コホート：エンホルツマブ ベドチン 1 回 0.75 又は 1.25mg/kg を 30 分かけて点滴静注した。投与量は 3+3 デザインを用いて用量漸増を行い、RI コホートでの推奨用量を検討後に、推奨用量で患者の組み入れを追加した。</p> <p>パート C：エンホルツマブ ベドチン 1 回 1.25mg/kg を 30 分かけて点滴静注した。</p> <p>mUC non-RI Analysis Set を主要な解析対象集団として有効性を評価し、SAF を用いて安全性を評価した。用量制限毒性(DLT)の評価にはパート A 用量漸増コホート及び DLT-evaluable Set を用いた。</p> <p>Full Analysis Set (FAS)：治験薬投与を受けた全ての患者 mUC non-RI Analysis Set：FAS のうち、パート B RI コホートの患者以外の mUC 患者 Safety Analysis Set (SAF)：試験に登録され治験薬投与を受けた全ての患者 Dose-limiting toxicity (DLT)-evaluable Set：パート A 用量漸増コホート又はパート B RI コホートに登録され、DLT 発現の有無が評価可能であった患者</p> |
| <p>評価項目</p> | <p><有効性></p> <ul style="list-style-type: none"> ・客観的奏効率(ORR)：最良総合効果(BOR)が完全奏効(CR)又は部分奏効(PR)と判定された患者の割合 ・病勢コントロール率(DCR)：BOR が CR、PR 又は安定(SD)と判定された患者の割合 ・奏効までの期間(TTR)：治験薬投与開始から最初に CR 又は PR が確認された日までの期間 ・腫瘍径の和(SOD)：腫瘍の大きさ(全ての標的病変の径の和)のベースラインからの変化量を算出し、投与開始後の標的病変の径和が最も小さいときの変化量を最大腫瘍縮小効果として評価 ・無増悪生存期間(PFS)：治験薬投与開始から画像診断による病勢進行又は死亡までの期間 ・全生存期間(OS)：治験薬投与開始から原因に関わらず患者の死亡までの期間 ・奏効期間(DOR)：最初に CR 又は PR が確認された日から画像診断による病勢進行又は死亡までの期間 <p><安全性></p> <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図、ECOG PS、眼科検査、抗薬物抗体 <p><薬物動態・薬力学></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ADC、総抗体(TAb)及び MMAE の血清中又は血漿中濃度 |

注)本邦では prednisone は未承認である。

V. 治療に関する項目

[試験結果]

有効性

ORR

mUC non-RI 解析対象集団における ORR は 36.8%(95%CI : 29.18%、44.88%)であり、BOR は CR が 8 例(5.2%)、PR が 49 例(31.6%)であった。このうち 1.25mg/kg 群 112 例では、ORR は 42.9%(95%CI:33.55%、52.55%)であり、BOR は CR が 5 例(4.5%)、PR が 43 例(38.4%)であった。

RI コホート追加解析 FAS での ORR は 44.4%(95%CI : 21.53%、69.24%)であり、BOR は CR が 0 例、PR が 8 例(44.4%)であった。

客観的奏効率 (ORR) (mUC non-RI 解析対象集団)

| | mUC [†] | | mUC-CPI 1.25mg/kg (n=89) | パート C | |
|---------------------------------|------------------|----------------------|--------------------------------|---------------------------|----------------|
| | Total (n=155) | 1.25mg/kg (n=112) | | 治験担当医師 による判定 (n=74) | 中央判定 (n=74) |
| 確定最良総合効果(BOR)、n(%) [‡] | | | | | |
| 完全奏効(CR) | 8 (5.2) | 5 (4.5) | 3 (3.4) | 3 (4.1) | 8 (10.8) |
| 部分奏効(PR) | 49 (31.6) | 43 (38.4) | 35 (39.3) | 28 (37.8) | 25 (33.8) |
| 安定(SD) | 52 (33.5) | 32 (28.6) | 28 (31.5) | 26 (35.1) | 27 (36.5) |
| 進行(PD) | 28 (18.1) | 20 (17.9) | 15 (16.9) | 11 (14.9) | 8 (10.8) |
| 判定不能 | 18 (11.6) | 12 (10.7) | 8 (9.0) | 6 (8.1) | 6 (8.1) |
| 確定客観的奏効率(ORR) | | | | | |
| ORR、n (%) | 57 (36.8) | 48 (42.9) | 38 (42.7) | 31 (41.9) | 33 (44.6) |
| 95%CI [§] | (29.18, 44.88) | (33.55, 52.55) | (32.26, 53.63) | (30.51, 53.94) | (33.02, 56.61) |

注)FAS 及び mUC Analysis Sets の ORR は治験担当医師による判定、パート C の ORR は中央判定あり。ベースライン後の画像がない患者は判定不能に含まれた。

† パート B RI コホートを除く

‡ RECIST version 1.1 に基づく。CR/PR は、少なくとも 28 日間隔、SD に関しては 49 日間隔の 2 つの画像診断により確定された。

§ 正確二項分布法(Clopper-Pearson 法)

DCR

mUC non-RI 解析対象集団における DCR は 70.3%(95%CI : 62.47%、77.38%)であり、このうち 1.25mg/kg 群での DCR は 71.4%(95%CI : 62.12%、79.57%)であった。

RI コホート追加解析 FAS での DCR は 77.8%(95%CI : 52.36%、93.59%)であった。

TTR

mUC non-RI 解析対象集団で CR 又は PR が得られた患者の TTR の中央値は 1.68 カ月(範囲 : 1.4~11.1 カ月)、このうち 1.25mg/kg 投与群での TTR の中央値は 1.69 カ月(範囲 : 1.4~11.1 カ月)であった。

RI コホート追加解析 FAS で CR 又は PR が得られた患者の TTR の中央値は 1.77 カ月(範囲 : 1.6~5.7 カ月)であった。

SOD

mUC non-RI 解析対象集団において、腫瘍径が測定可能であった患者のうち、BOR が CR 又は PR であった患者(奏効例)57 例でのベースラインの SOD 中央値は 53.2mm(範囲 : 16~188mm)、非奏効例 80 例でのベースラインの SOD 中央値は 78.0mm(範囲 : 16~305mm)であった。また、1.25mg/kg 群では、奏効例 48 例でのベースラインの SOD の中央値は 52.2mm(範囲 : 16~188mm)、非奏効例 52 例でのベースラインの SOD の中央値は 78.0mm(範囲 : 18~305mm)であった。

PFS

mUC non-RI 解析対象集団における PFS の中央値は 5.3 カ月(95%CI : 4.76 カ月、5.55 カ月)、このうち 1.25mg/kg 群での PFS の中央値は 5.4 カ月(95%CI : 5.06 カ月、6.28 カ月)であった。

RI コホート追加解析 FAS での PFS の中央値は 6.6 カ月(95%CI : 3.19 カ月、9.49 カ月)であった。

V. 治療に関する項目

OS

mUC non-RI 解析対象集団における OS の中央値は 11.8 カ月(95%CI : 8.64 カ月、14.75 カ月)、このうち 1.25mg/kg 群での OS の中央値は 12.3 カ月(95%CI : 9.33 カ月、15.31 カ月)であった。

RI コホート追加解析 FAS での OS の中央値は 9.5 カ月(95%CI : 5.03 カ月、17.12 カ月)であった。

DOR

mUC non-RI 解析対象集団における DOR の中央値は 7.7 カ月(95%CI : 5.68 カ月、9.43 カ月)、このうち 1.25mg/kg 群での DOR の中央値は 7.4 カ月(95%CI : 5.59 カ月、9.59 カ月)であった。

RI コホート追加解析 FAS での DOR の中央値は 6.8 カ月(95%CI : 3.55 カ月、推定不能)であった。

安全性

副作用

SAF 全体での副作用の発現割合は 92.5%(186/201 例)であった。主な副作用(20%以上)は、疲労 92 例(45.8%)、脱毛症 78 例(38.8%)、悪心 71 例(35.3%)、味覚異常 67 例(33.3%)、食欲減退 64 例(31.8%)、末梢性感覚ニューロパチー60 例(29.9%)、下痢及びびそう痒症各 57 例(各 28.4%)及び斑状丘疹状皮疹 43 例(21.4%)であった。

RI コホート追加解析 SAF での副作用の発現割合は 94.4%(17/18 例)であった。主な副作用(20%以上)は、疲労及び脱毛症各 11 例(61.1%)、末梢性感覚ニューロパチー9 例(50.0%)、下痢及びびそう痒症各 7 例(各 38.9%)、斑状丘疹状皮疹 6 例(33.3%)、食欲減退及び味覚不全各 5 例(各 27.8%)及び貧血 4 例(22.2%)であった。

死亡に至った副作用はパート C に認められ、多臓器機能不全症候群、呼吸不全、糖尿病性ケトアシドーシス及び尿路閉塞各 1 例(各 0.5%)であった。

DLT

DLT は 1.0mg/kg 群で 14 例中 2 例(14.3%)に認められ、肛門周囲痛 1 例(7.1%)及び血中尿酸増加 1 例(7.1%)であった。用量漸増の結果、パート A 用量漸増コホートでは MTD には到達しなかった。

RI コホートにおける DLT は、1.25mg/kg 群で 14 例中 1 例(7.1%)に疲労が認められた。

注)本剤の承認された効能又は効果は、「がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌」であり、用法及び用量は、「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 1.25mg/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 125mg を超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

V. 治療に関する項目

2) 国際共同第Ⅱ相試験 [EV-201] ^{17,19,20)}

| | |
|--------|---|
| 目的 | 免疫チェックポイント阻害剤(CPI)による治療歴を有し、白金系抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する、又は白金系抗悪性腫瘍剤による治療歴がなくシスプラチン不適応である局所進行性又は転移性尿路上皮癌(mUC)患者における本剤単独療法の有効性及び安全性を検討する。 |
| 試験デザイン | 非盲検、単群複数コホート多施設共同試験 |
| 対象 | CPI (PD-1/PD-L1 阻害剤)による治療歴を有する局所進行性又は mUC 患者 219 例 ・コホート 1：白金系抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する局所進行性又は mUC 患者 125 例 (日本人 9 例* ^{1,2} 含む) ・コホート 2：白金系抗悪性腫瘍剤による治療歴がなく、組み入れ時点でシスプラチン投与が不適応の局所進行性又は mUC 患者 89 例(日本人 5 例* ² 含む) *1：海外で投与を受けた 1 例を含む *2：投与例数 |
| 主な登録基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・組織学的に診断された尿路上皮癌(UC：膀胱、腎盂、尿管又は尿道の癌)を有する患者(扁平上皮癌への分化型又は混合細胞型の患者は適格とし、切除可能な局所進行癌の患者は除外) ・PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴を有する局所進行性又は mUC の患者(術前・術後補助化学療法として PD-1/PD-L1 阻害剤が使用され、治療中又は治療後 3 カ月以内に再発又は進行が認められた患者) ・以下のいずれかに該当する患者 <ul style="list-style-type: none"> ●白金系抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する患者(コホート 1)： 術前・術後補助化学療法として白金系抗悪性腫瘍剤の投与を受け、投与終了後 12 カ月以内に再発又は病勢進行が認められた患者、又は切除不能な局所進行性 UC 又は mUC の治療として白金系抗悪性腫瘍剤の投与を受けたことがある患者 ●白金系抗悪性腫瘍剤等による治療歴がなくシスプラチン投与が不適応の患者(コホート 2)： 局所進行性又は mUC に対して白金系抗悪性腫瘍剤等による治療歴がなく、ECOG PS が 2、腎機能低下(CrCl が 30mL/min 以上 60mL/min 未満と定義)、あるいは Grade2 以上の難聴のいずれかの理由によりシスプラチン投与が不適応の患者(術前・術後補助化学療法として白金系抗悪性腫瘍剤を投与されたが、投与終了後 12 カ月以内に進行が認められなかった患者は白金系抗悪性腫瘍剤投与歴なしとみなした) ・ RECIST version 1.1 による測定可能病変を有する患者 ・ ECOG PS がコホート 1 では 1 以下、コホート 2 では 2 以下の患者 ・ベースライン時の臨床検査値が以下に該当した患者(スクリーニング前 2 週間以内の輸血は認めない) <ul style="list-style-type: none"> ●好中球絶対数：$1 \times 10^9/L$ 以上 ●血小板数：$100 \times 10^9/L$ 以上 ●ヘモグロビン：9g/dL 以上 ●総血清ビリルビン：ULN$\times 1.5$ 以下、Gilbert 病患者の場合：ULN$\times 3$ 以下 ●24 時間蓄尿又は Cockcroft-Gault 式による CrCl：30mL/min 以上 ●ALT 及び AST：ULN$\times 3$ 以下 など |
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・ Grade2 以上の感覚性ニューロパチー又は運動性ニューロパチーを合併する患者 ・活動性の中枢神経系(CNS)転移を有する患者 ただし、CNS 転移の治療を受けている患者は、以下の条件を全て満たす場合は参加を認めた。 <ul style="list-style-type: none"> ●CNS 転移がスクリーニング前の少なくとも 6 週間にわたって臨床的に安定で、ベースラインの撮影で新たな転移や転移拡大の所見が認められない ●CNS 転移に対してステロイド投与を要する場合、2 週間以上にわたって prednisone ^{注)} 換算で 20mg/day 相当以下の用量で変更がない ●軟髄膜疾患がない |

V. 治療に関する項目

| | |
|-------------------------|---|
| <p>主な除外基準 (つづき)</p> | <ul style="list-style-type: none"> ・前治療(全身療法、放射線治療又は手術等)による Grade2 以上の臨床的に重要な毒性が認められる患者 ただし、PD-1/PD-L1 阻害剤による Grade2 以下の甲状腺機能低下症又は汎下垂体機能低下症を有する患者、ホルモン補充療法を受けている患者で用量が安定している患者は組入れ可能とした。免疫療法による Grade3 以上の甲状腺機能低下症又は汎下垂体機能低下症を有する患者、免疫療法による心筋炎、大腸炎、ぶどう膜炎又は肺臓炎を有する患者、他の免疫療法による有害事象に対して prednisone^注換算で 20mg/day を上回る高用量のステロイドを必要とする患者は除外した。 ・治験薬の初回投与前 3 年以内に別の悪性腫瘍の既往がある患者又は以前に診断された悪性腫瘍の残存病変を有する患者(黒色腫以外の皮膚癌、治療後に進行がみられていない限局性前立腺癌、無治療で経過観察中の標準ガイドラインで低リスク又は超低リスクの限局性前立腺癌又は完全切除が実施された上皮内癌の患者は組み入れ可能とした) ・活動性の角膜炎又は角膜潰瘍を有する患者(点状表層角膜炎の患者は、治験担当医師が適切に治療されていると判断した場合は組み入れを認めた) ・コントロール不良の糖尿病を有する患者(コントロール不良の糖尿病とは、ヘモグロビン A1c [HbA1c] が 8%以上又は他の原因によらない糖尿病症状[多尿又は多飲]を伴う HbA1c が 7%超 8%未満の状態とした) <p>など</p> |
| <p>試験方法</p> | <p>28 日間を 1 サイクルとし、各サイクルの 1、8、及び 15 日目に本剤 1.25mg/kg を約 30 分かけて点滴静注した。治験薬投与は、病勢進行又は本剤の忍容できない毒性が発現するまで継続した。治験薬の投与中止後は、試験開始から 1 年間は 8 週間ごと、それ以降は 12 週間ごとに追跡調査を実施し、奏効評価、ECOG PS 及び身体検査の調査を行った。病勢進行が認められた患者及び癌に対する次治療を開始するために治験薬投与を中止した患者に対しては、試験開始から 1 年間は 8 週間ごと、それ以降は 12 週間ごとに癌に対する後治療及び生存状況の確認を行った。</p> <p>FAS を主要な解析対象集団として有効性を評価し、SAF を用いて安全性を評価した。 Full Analysis Set (FAS) : 治験薬の投与を受けた全ての患者 Safety AnalysisSet (SAF) : 治験薬の投与を受けた全ての患者</p> |
| <p>主要評価項目</p> | <p><有効性> 独立効果判定機関(BICR)での評価に基づく確定客観的奏効率(ORR):最良総合評価(BOR)が完全奏効(CR)又は部分奏効(PR)と判定された患者の割合</p> |
| <p>副次評価項目</p> | <p><有効性></p> <ul style="list-style-type: none"> ・治験担当医師判定による確定 ORR ・腫瘍径の和(SOD): 腫瘍の大きさ(全ての標的病変の径の和)のベースラインからの変化量を算出し、投与開始後の標的病変の径和が最も小さいときの変化量を最大腫瘍縮小効果として評価 ・奏効までの期間(TTR)*: 治験薬投与開始から最初に CR 又は PR が確認された日までの期間 ・奏効期間(DOR)*: 最初に CR 又は PR が確認された日から画像診断による病勢進行又は死亡までの期間 ・病勢コントロール率(DCR)*(16 週時点): 治験薬投与開始から 16 週の時点で BOR が CR、PR 又は進行(SD)と判定された患者の割合 ・無増悪生存期間(PFS)*: 治験薬投与開始から画像診断による病勢進行又は死亡までの期間 ・全生存期間(OS): 治験薬投与開始から原因に関わらず患者の死亡までの期間 <p>*: BICR 及び治験担当医師のそれぞれの判定に基づく</p> <p><安全性></p> <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体所見、心電図、ECOG PS、眼科検査 <p><薬物動態・薬力学></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ADC、総抗体(TAb)及び MMAE の血清中又は血漿中薬物濃度、抗薬物抗体 <p>など</p> |

注)本邦では prednisone は未承認である。

V. 治療に関する項目

[試験結果]

主要評価項目

有効性

ORR

コホート1でのBICRにより評価されたORRは44%(95%CI: 35.1%、53.2%)であり、BORでCRが認められた患者は15例(12%)、PRが認められた患者は40例(32%)であった。コホート2でのBICRにより評価されたORRは51.7%(95%CI: 40.8%、62.4%)であり、BORでCRが認められた患者は18例(20.2%)、PRが認められた患者は28例(31.5%)であった。

独立効果判定機関(BICR)評価による客観的奏効率(ORR)(FAS)

| | コホート1 (N=125) n(%) | コホート2 (N=89) n(%) |
|----------------------------|--------------------------|-------------------------|
| 確定最良総合効果(BOR) [†] | | |
| 完全奏効(CR) | 15(12) | 18(20.2) |
| 部分奏効(PR) | 40(32) | 28(31.5) |
| 安定(SD) | 35(28) | 27(30.3) |
| 進行(PD) | 23(18) | 8(9.0) |
| 判定不能 | 12(10) [‡] | 8(9.0) [§] |
| ORR(CR+PR) | 55(44) | 46(51.7) |
| 95%信頼区間 [¶] | (35.1, 53.2) | (40.8, 62.4) |

† RECIST v1.1に基づく。CR/PRは初回奏効から28日以降の複数の画像により確定された。

‡ ベースライン後の効果判定がなかった患者10例、評価不能であった患者1例、及びSDの判定基準を満たさなかった患者1例を含む。

§ ベースライン後の効果判定がなかった患者5例及びSDの判定基準を満たさなかった患者2例を含む。

¶ Clopper-Pearson法

カットオフ日: 2019年3月1日(コホート1)、2020年9月8日(コホート2)

コホート1のORRのサブグループ解析では、ORR及びその95%CIはいずれのサブグループでも全体集団と大きく異ならなかった。同様にコホート2のORRのサブグループ解析でも、各サブグループのORR及びその95%CIは全体集団のORR及びその95%CIと著しい差異を認めなかった。

コホート2のDOR評価で対象となる全ての患者で奏効後6カ月以上の観察期間を得ることを目的として2020年12月4日に実施した3回目のデータカットオフの結果、BICRにより評価されたORRは50.6%(95%CI: 39.8%、61.3%)であり(Clopper-Pearson法)、RECIST version 1.1に基づきBORでCRが認められた患者は20例(22.5%)、PRが認められた患者は25例(28.1%)であった。

副次評価項目

有効性

SOD

コホート1でベースライン時に評価可能病変を有していた患者110例のうち92例(84%)で治験薬投与後に腫瘍の縮小が認められた。同様にコホート2でも、ベースライン時に評価可能病変を有していた患者77例のうち68例(88%)で治験薬投与後に腫瘍の縮小が認められた。

TTR

コホート1のBICR評価でCR又はPRが得られた患者55例でのTTRの中央値は、1.84カ月(範囲: 1.2カ月~9.2カ月)であった。また、コホート2のBICR評価でCR又はPRが得られた患者46例でのTTRの中央値は、1.81カ月(範囲: 1.0カ月~7.2カ月)であった。

V. 治療に関する項目

DOR

コホート1でのBICR評価によるDORの中央値は、7.6カ月(95%CI: 6.34カ月、推定不能)*であった。なお、CR又はPRが得られた患者55例のうち24例(44%)が2019年3月1日のデータカットオフ時点で奏効を維持していた。コホート2でのBICR評価によるDORの中央値は10.9カ月(95%CI: 5.78カ月、推定不能)*であり、CR又はPRが得られた患者46例のうち18例(39%)が2020年9月8日のデータカットオフ時点で奏効を維持していた。

コホート2の全ての対象患者で6カ月以上の観察期間を得ることを目的として2020年12月4日に実施した3回目のデータカットオフの結果、BICRに評価されたDORの中央値は、13.8カ月(95%CI: 6.41カ月、推定不能)*であった。

DCR (16週時点)

コホート1でのBICRにより評価された16週時点のDCRは55%(95%CI: 46.0%、64.1%)であり、CRが認められた患者は4例(3%)、PRが認められた患者は40例(32%)、SDが得られた患者は25例(20%)であった。コホート2でのBICRにより評価された16週時点のDCRは64.0%(95%CI: 53.2%、73.9%)であり、CRが認められた患者は6例(6.7%)、PRが認められた患者は34例(38.2%)、SDが得られた患者は17例(19.1%)であった。(Clopper-Pearson法)

PFS

コホート1では2019年3月1日のデータカットオフまでに81例でBICR評価による病勢進行又は死亡が認められ、PFSの中央値は5.8カ月(95%CI: 4.93カ月、7.46カ月)*であった。コホート2では2020年9月8日のデータカットオフまでに56例でBICRによる病勢進行又は死亡が認められ、PFSの中央値は5.8カ月(95%CI: 5.03カ月、8.28カ月)*であった。

OS

コホート1では2020年9月8日のデータカットオフまでに94例の死亡が確認され、OSの中央値は12.4カ月(95%CI: 9.46カ月、15.57カ月)*であった。コホート2では同データカットオフまでに44例の死亡が確認され、OSの中央値は14.7カ月(95%CI: 10.51カ月、18.20カ月)*であった。

*: DOR、PFS及びOSはKaplan-Meier法により推定し、Complementary log-log変換法により95%CIを算出した。

安全性

副作用

本剤が投与された214例中(日本人14例を含む)、203例(94.9%)に副作用が認められた。いずれかのコホートでみられた主な副作用(20%以上)は、脱毛症107例(50.0%)、末梢性感覚ニューロパチー92例(43.0%)、疲労92例(43.0%)、食欲減退84例(39.3%)、味覚不全71例(33.2%)、悪心70例(32.7%)、下痢61例(28.5%)、そう痒症59例(27.6%)、斑状丘疹状皮疹55例(25.7%)、体重減少52例(24.3%)、貧血49例(22.9%)及び皮膚乾燥46例(21.5%)であった。

コホート1では93.6%(117/125例)の患者で副作用が認められ、主な副作用(20%以上)は、脱毛症62例(49.6%)、疲労62例(49.6%)、食欲減退55例(44.0%)、末梢性感覚ニューロパチー及び悪心各50例(40.0%)、味覚不全47例(37.6%)、下痢41例(32.8%)、そう痒症32例(25.6%)、皮膚乾燥30例(24.0%)、体重減少29例(23.2%)、斑状丘疹状皮疹28例(22.4%)、貧血27例(21.6%)及びドライアイ25例(20.0%)であった。同様に、コホート2では96.6%(86/89例)の患者で副作用が認められ、主な副作用(20%以上)は、脱毛症45例(50.6%)、末梢性感覚ニューロパチー42例(47.2%)、疲労30例(33.7%)、食欲減退29例(32.6%)、そう痒症及び斑状丘疹状皮疹各27例(30.3%)、味覚不全24例(27.0%)、体重減少23例(25.8%)、貧血22例(24.7%)、悪心及び下痢各20例(22.5%)であった。

死亡に至った副作用はコホート1で0例、コホート2で3例(3.4%)にみられ、多臓器機能不全症候群、代謝性アシドーシス及び急性腎障害が各1例(1.1%)であった。

重篤な副作用がみられた患者の割合は、コホート1で19.2%(24/125例)、コホート2で16.9%(15/89例)であった。いずれのコホートでも、発現割合が5%以上の重篤な副作用はなかった。

V. 治療に関する項目

薬物動態・薬力学

薬物濃度

ADC 濃度及び TAb 濃度はいずれのコホートでも投与終了後に減少し、薬物動態はいずれもコホート 1 とコホート 2 でほぼ同様であった。ADC の最高血清中濃度は本剤投与終了時であり、Tmax の中央値は投与開始から 0.0257～0.0285 日であった。TAbs の Cmax 及びトラフ濃度は、同じ採血ポイントの ADC 濃度より高かった。

MMAE 濃度はいずれのコホートでも同サイクル内で徐々に高くなった。MMAE のピーク濃度は本剤投与の 2 日後であり、Tmax の中央値は 1.8～2.0 日であった。MMAE の薬物動態はコホート 1 とコホート 2 でほぼ同様であった。

抗薬物抗体

免疫原性の評価が 195 例の患者で実施された。ベースライン時に 3 例(2%)で抗薬物抗体陽性が認められ、そのうち 1 例は投与開始後にも一時的な陽性が認められた。ベースライン時に陰性であった 192 例のうち、7 例の患者が治験薬投与後に陽性(一時的な陽性 5 例、持続的な陽性 2 例)となった。これらの患者でインフュージョンリアクションは認められなかった。

注)本剤の承認された用法及び用量は、「がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌」であり、用法及び用量は、「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 1.25mg/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 125mg を超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国際共同第Ⅲ相試験 [EV-301] ^{18~20)}

| | |
|--------|---|
| 目的 | 局所進行性又は転移性尿路上皮癌(mUC)患者における本剤投与の有効性及び安全性を、化学療法(ドセタキセル、パクリタキセル又は vinflunine ^{注)})を対照として比較検討する。 |
| 試験デザイン | 非盲検、ランダム化、多施設共同、化学療法との比較試験 |
| 対象 | 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴及び CPI (PD-1/PD-L1 阻害剤)による治療歴のある根治切除不能な局所進行性又は mUC(膀胱、腎盂、尿管又は尿道の癌)患者 608 例(日本人 86 例) ・本剤群：301 例(日本人 36 例含む) ・化学療法群：307 例(日本人 50 例含む) |
| 主な登録基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・組織学的又は細胞学的に尿路上皮癌(UC [膀胱、腎盂、尿管又は尿道の癌])を有する患者(扁平分化又は混合細胞型を伴う UC を含む) ・局所進行性又は転移性病変に対する PD-1/PD-L1 阻害剤による治療中又は治療後に画像評価による病勢進行又は再発が認められた患者 PD-1/PD-L1 阻害剤による治療を毒性のため中止した患者は、中止後に病勢進行の所見が認められた場合は適格とした。直近の治療が PD-1/PD-L1 阻害剤以外によるレジメンである患者は、直近の治療中又は治療後に進行/再発が認められた場合は適格とした。 ・転移性/局所進行性病変に対する白金系抗悪性腫瘍剤を含むレジメン(シスプラチン又はカルボプラチン)による治療歴がある患者(術前・術後補助化学療法を含む) 白金系抗悪性腫瘍剤が術前・術後補助化学療法として使用された場合は、治療完了後 12 カ月以内に病勢進行した場合に組入れ可能とした。白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法としてアベルマブ(遺伝子組換え)が投与された患者も対象とされた。 ・ ECOG PS が 0 又は 1 の患者 ・ベースライン時の臨床検査値が以下に該当した患者 <ul style="list-style-type: none"> ●好中球絶対数：1,500/mm³ 以上 ●血小板数：100×10⁹/L 以上 ●ヘモグロビン：9g/dL 以上 ●総血清ビリルビン：ULN×1.5 以下、Gilbert 病患者の場合は ULN×3 以下 ●推定又は 24 時間蓄尿による CrCl：30mL/min 以上(CrCl の代わりに糸球体濾過量も使用可能) ●ALT 及び AST：ULN×2.5 以下、肝転移を有する場合は ULN×3 以下 など |
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・ Grade2 以上の感覚性又は運動性ニューロパチーを有する患者 ・活動性中枢神経(CNS)転移を有する患者 ただし、CNS 転移の治療を受けている患者については、以下の条件を全て満たせば組入れ可能とした。 <ul style="list-style-type: none"> ●CNS 転移がスクリーニング前の少なくとも 6 週間にわたって臨床的に安定 ●CNS 転移に対してステロイド投与を要する場合、少なくとも 2 週間 prednisone ^{注)} 20mg/day 相当以下の用量で変更がない。 ●ベースライン時の撮像で新たな脳転移や脳転移拡大の所見が認められない。 ●軟髄膜病変がない。 ・UC に対して、化学療法群で利用可能な全ての治験治療による化学療法の治療歴がある患者(vinflunine ^{注)}による治療が未承認の地域の場合、パクリタキセル及びドセタキセルの両方の治療歴がある患者、vinflunine ^{注)}による治療が承認されている地域の場合、パクリタキセル、ドセタキセル及び vinflunine ^{注)}による治療歴がある患者) 注：vinflunine ^{注)}の組み入れ例数の上限に達して以降は、ドセタキセル及びパクリタキセルの両方の治療歴がある患者は除外した。 ・局所進行性又は mUC に対して、治療終了から 12 カ月以内に再発した場合の術前・術後補助化学療法を含め、2 つ以上の化学療法レジメンを受けている患者 ただし、シスプラチンの代わりにカルボプラチンを使用することは、レジメンに新たな化学療法薬が追加されていないとみなさない。 |

V. 治療に関する項目

| | |
|-------------------------|---|
| <p>主な除外基準 (つづき)</p> | <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験薬の初回投与前3年以内の別の悪性腫瘍の既往、又は過去に診断された悪性腫瘍の残存病変を示す所見がある患者 ただし、非黒色腫皮膚癌患者、根治を目的とした治療を受け、増悪を示す所見のない限局性前立腺癌患者、根治を目的としない監視療法/待機療法中の低リスク又は超低リスク(標準ガイドラインによる)の限局性前立腺癌患者及び種類を問わず完全切除が行われた上皮内癌患者は組入れ可能とした。 ・ 活動性角膜炎又は角膜潰瘍が確認されている患者 ただし、表在性点状角膜炎の患者は、治験担当医師により疾患が適切に治療されていると判断される場合は組入れ可能とした。 ・ 治験薬の初回投与前3カ月以内にコントロール不良の糖尿病の既往を有する患者。HbA1c値が8%以上であるか、HbA1c値が7%以上8%未満で、他に説明できない糖尿病症状(多尿又は多飲)が随伴している状態をコントロール不良の糖尿病と定義した。 など |
| <p>試験方法</p> | <p>本剤の有効性及び安全性を、化学療法(ドセタキセル、パクリタキセル又は vinflunine ^{注)})を対照として評価検討した。</p> <p>対象患者を本剤群又は化学療法群のいずれかに 1:1 の割合でランダムに割り付け、ECOG PS(0、1)、地域(西欧、米国、その他の地域)及び肝転移により層別化した。</p> <p>本剤群の患者には、28日を1サイクルとして各サイクルの1、8、及び15日目に本剤を約30分かけて点滴静注した。化学療法群の患者には、21日を1サイクルとして各サイクルの1日目に、ランダム化前の治験担当医師の判断に基づき決定した、ドセタキセル、パクリタキセル又は vinflunine ^{注)}のいずれかを投与した。本邦では vinflunine は未承認であるため、パクリタキセル又はドセタキセルのいずれかが選択された。化学療法群のうち vinflunine ^{注)}の投与を受ける患者の全体の割合は約35%を上限とした。患者への治験薬投与は、治験担当医師の画像評価によって病勢進行が認められるか、その他の中止基準に該当するか、試験の終了又は試験の完了のいずれか早い方まで継続した。</p> <p>FAS 又は RES を解析対象集団として有効性を評価し、SAF を用いて安全性を評価した。 Full Analysis Set (FAS) : ランダム化したすべての患者 Response Evaluable Set (RES) : FAS のうち、ベースライン時に RECIST version1.1 に基づく測定可能な病変のある患者 Safety Analysis Set (SAF) : 治験薬をいずれかの用量で投与した全ての患者</p> |
| <p>主要評価項目</p> | <p><有効性> 全生存期間(OS) : ランダム化から原因を問わない死亡までの期間</p> |
| <p>副次評価項目</p> | <p><有効性></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 無増悪生存期間(PFS1) : ランダム化から治験担当医師の判定に基づく病勢進行又は死亡までの期間 ・ 客観的奏効率(ORR) : 最良総合効果(BOR)が完全奏効(CR)又は部分奏効(PR)と判定された患者の割合 ・ 奏効期間(DOR) : 最初に CR 又は PR が確認された日から画像診断による病勢進行又は死亡までの期間 ・ 病勢コントロール率(DCR) : BOR が CR、PR 又は安定(SD)と判定された患者の割合 ・ QOL 及び PRO パラメータ : European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 及び EuroQOL 5-dimensions 5-level (EQ-5D-5L)による評価 ・ 奏効までの期間(TTR) : ランダム化の日から最初に CR 又は PR が確認された日までの期間 <p><安全性></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、理学検査、心電図、ECOG PS、眼科検査 <p><薬物動態・薬力学></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 血清又は血漿中の TAb、ADC 及び MMAE の濃度、血清中の抗薬物抗体(ATA)発現割合 など |

注)本邦では vinflunine 及び prednisone は未承認である。

V. 治療に関する項目

[試験結果]

主要評価項目

有効性

OS

OS 解析には、約 65%の OS イベントが生じた 2020 年 7 月 15 日時点のカットオフデータを用いた。追跡期間の中央値は 11.1 カ月で、化学療法群と比較して本剤群で OS の有意な延長、死亡リスクの 30%低下を認め(ハザード比 : 0.702 [95%CI : 0.556, 0.886]、片側 P 値 : 0.00142)、事前に定めた片側 0.00679 の有意水準において有意であった。OS の中央値は本剤群で 12.88 カ月(95%CI : 10.58 カ月、15.21 カ月)、化学療法群で 8.97 カ月(95%CI : 8.05 カ月、10.74 カ月)であった。6 カ月全生存率はそれぞれ 77.9%、69.5%であり、12 カ月全生存率はそれぞれ 51.5%、39.2%であった。

OS は多くのサブグループで化学療法群と比較して本剤群で一貫して良好であった(ハザード比<1)。なお、サブグループのうち女性の患者集団でハザード比が 1 を超え(ハザード比=1.171 [95%CI : 0.724, 1.894])、OS の中央値は本剤群で 11.04 カ月、化学療法群で 10.68 カ月であった。これらは、死亡件数及び症例数が限られることから慎重に解釈すべきと考えられた。

全生存期間 (FAS)

| 評価項目 | 本剤 (301 例) | 化学療法 (307 例) |
|---------------------------------|-------------------------|------------------------|
| 全生存期間 [†] | | |
| イベントの発生した症例数(%) | 134(44.5) | 167(54.4) |
| 中央値 [月] (95%CI) | 12.88 (10.58, 15.21) | 8.97 (8.05, 10.74) |
| ハザード比 (95%信頼区間) [‡] | 0.702 (0.556, 0.886) | |
| 片側 P 値 [§] | 0.00142* | |
| 全生存率 ^{‡‡} | | |
| 6 カ月全生存率(%) (95%CI) | 77.9 (72.74, 82.25) | 69.5 (63.85, 74.38) |
| 12 カ月全生存率(%) (95%CI) | 51.5 (44.63, 58.03) | 39.2 (32.60, 45.64) |

* : 全生存期間の p 値が、観察された死亡件数に基づく事前規定した片側有意水準(0.00679)を下回った。

† : 中間解析(カットオフ日 : 2020 年 7 月 15 日)

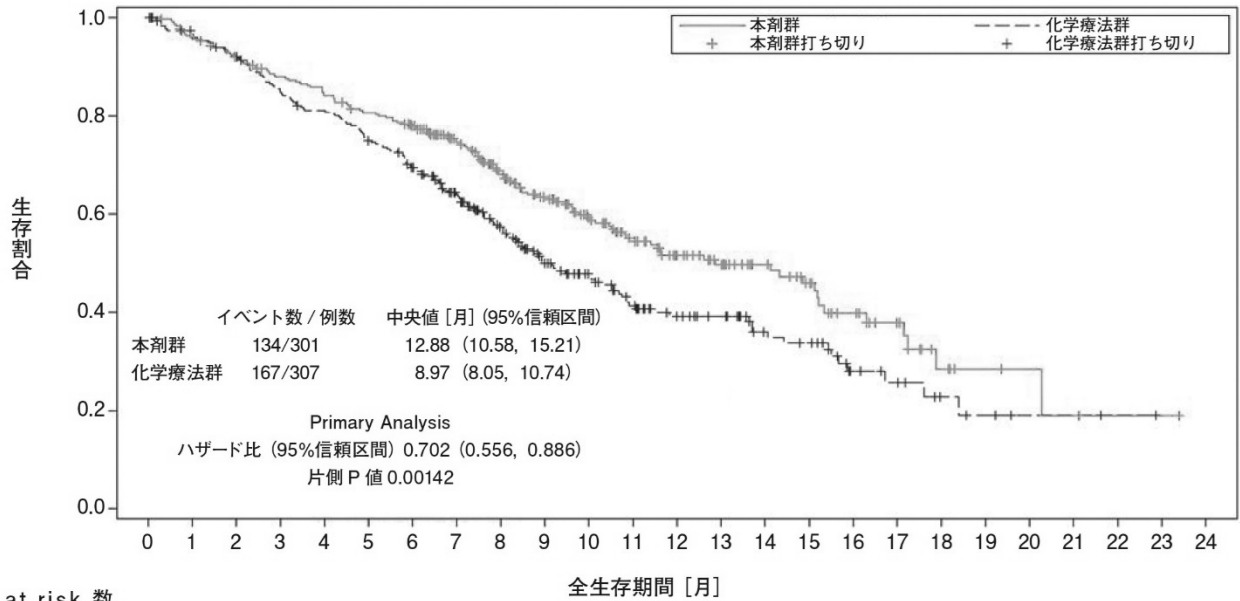
‡ : 層別 Cox ハザードモデルによる化学療法との比較

§ : 層別ログランク検定

‡‡ : Kaplan-Meier 法と Greenwood formula による算出

V. 治療に関する項目

全生存期間 (FAS)



| at risk 数 | 全生存期間 [月] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|
| 本剤群 | 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 |
| 化学療法群 | 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 |

全生存期間のサブグループ解析 (FAS)

| サブグループ | 本剤群 イベント数 / 例数 | 化学療法群 イベント数 / 例数 | ハザード比 [95%CI] ^{注1)} |
|-------------------------|-------------------|---------------------|------------------------------|
| 全患者 ^{注2)} | 134/301 | 167/307 | 0.702 (0.556, 0.886) |
| グループ 1 : <65 歳 | 49/108 | 66/111 | 0.681 (0.470, 0.986) |
| ≥65 歳 | 85/193 | 101/196 | 0.745 (0.558, 0.995) |
| グループ 2 : <75 歳 | 109/249 | 128/239 | 0.689 (0.533, 0.890) |
| ≥75 歳 | 25/52 | 39/68 | 0.909 (0.548, 1.507) |
| 性別 : 男性 | 101/238 | 132/232 | 0.608 (0.468, 0.789) |
| 女性 | 33/63 | 35/75 | 1.171 (0.724, 1.894) |
| IRT による地域 : 西 EU | 57/126 | 72/129 | 0.757 (0.533, 1.073) |
| 米国 | 25/43 | 25/44 | 0.881 (0.505, 1.538) |
| その他 | 52/132 | 70/134 | 0.642 (0.448, 0.920) |
| IRT による ECOG PS : 0 | 40/120 | 46/124 | 0.810 (0.530, 1.240) |
| 1 | 94/181 | 121/183 | 0.666 (0.508, 0.873) |
| IRT による肝転移 : はい | 53/93 | 63/95 | 0.660 (0.456, 0.957) |
| いいえ | 81/208 | 104/212 | 0.734 (0.549, 0.981) |
| 事前に選択した対照薬 : バクリタキセル | 63/141 | 59/112 | 0.705 (0.493, 1.008) |
| ドセタキセル | 41/87 | 67/117 | 0.706 (0.479, 1.043) |
| Vinflunine | 30/73 | 41/78 | 0.770 (0.479, 1.237) |
| 原発巣 : 上部尿路 | 44/98 | 52/107 | 0.848 (0.567, 1.269) |
| 膀胱 / その他 | 90/203 | 115/200 | 0.666 (0.506, 0.879) |
| 全身治療歴 : 1-2 | 115/262 | 147/270 | 0.692 (0.542, 0.883) |
| ≥3 | 19/39 | 20/37 | 0.875 (0.466, 1.644) |
| CPI 治療歴の最良治療効果 : レスポンダー | 18/61 | 23/50 | 0.630 (0.338, 1.174) |
| ノンレスポンダー | 100/207 | 120/215 | 0.757 (0.580, 0.988) |

0.25 0.5 1 2 3 4

本剤群優位 | 化学療法群優位

注 1)サブグループごとに、非層別 COX ハザードモデルを使用して介入の HR を推定した。比例リスクの仮定により、HR<1 の場合、本剤群のリスクが少なく好ましいことを示している。

注 2)全ての被検者の HR を、層別分析に基づいて算出した。層別化要因は、IRT による ECOG PS、地域、肝転移である。

V. 治療に関する項目

副次評価項目

有効性

PFS1

化学療法群と比較して本剤群で PFS1 の有意な延長を認め(ハザード比=0.615 [95%CI : 0.505、0.748]、片側 P 値<0.00001、ログランク検定)、事前規定した片側有意水準 0.02189 において有意であった。PFS1 の中央値は本剤群で 5.55 カ月(95%CI : 5.32 カ月、5.82 カ月)、化学療法群で 3.71 カ月(95%CI : 3.52 カ月、3.94 カ月)であった(Kaplan-Meier 法)。6 カ月無増悪生存率はそれぞれ 44.0%、28.2%、1 年無増悪生存率はそれぞれ 21.7%、8.3%であった。

ORR

治験担当医師により評価された ORR は、本剤群で 40.6%(95%CI : 34.90%、46.54%)、化学療法群で 17.9%(95%CI : 13.71%、22.76%)であり(Clopper-Pearson 法、片側 P 値<0.001、Cochran-Mantel-Haenszel 検定)、事前規定した片側有意水準 0.025 において有意であった。

DOR

治験担当医師により評価された DOR の中央値は、本剤群で 7.39 カ月(95%CI : 5.59 カ月、9.46 カ月)、化学療法群で 8.11 カ月(95%CI : 5.65 カ月、9.56 カ月)であった。(Kaplan-Meier 法)

DCR

治験担当医師により評価された DCR は、本剤群で 71.9%(95%CI : 66.30%、76.99%)、化学療法群で 53.4%(95%CI : 47.52%、59.17%)であり(Clopper-Pearson 法、片側 P 値<0.001、Cochran-Mantel-Haenszel 検定)、事前規定した片側有意水準 0.025 において有意であった。

QOL

EORTC QLQ-C30 の QL2 スコアの MMRM 解析より、QOL がベースラインから投与 12 週まで維持されており、投与群間に有意差はなかった(P=0.2429)。EQ-5D-5L と EORTC QLQ-C30 の結果は大部分で一致していた。

TTR

CR 又は PR が得られた患者は、本剤群 117 例及び化学療法群 53 例であった。TTR の中央値はそれぞれ 1.87 カ月及び 1.91 カ月であった。

安全性

副作用

本剤群 296 例中(日本人 36 例を含む)、278 例(93.9%)に副作用が認められ、化学療法群では 291 例中(日本人 48 例を含む)、267 例(91.8%)に副作用が認められた。本剤群の主な副作用(20%以上)は、脱毛症 134 例(45.3%)、末梢性感覚ニューロパチー100 例(33.8%)、そう痒症 95 例(32.1%)、疲労 92 例(31.1%)、食欲減退 91 例(30.7%)、下痢 72 例(24.3%)、味覚不全 72 例(24.3%)及び悪心 67 例(22.6%)であった。化学療法群の主な副作用(20%以上)は、脱毛症 106 例(36.4%)、食欲減退 68 例(23.4%)、疲労 66 例(22.7%)、悪心 63 例(21.6%)、末梢性感覚ニューロパチー62 例(21.3%)及び貧血 59 例(20.3%)であった。

死亡に至った副作用は本剤群で 7 例(2.4%)であり、多臓器機能不全症候群 2 例(0.7%)、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(0.3%)であった。化学療法群では 3 例(1.0%)にみられ、汎血球減少症、好中球減少性敗血症、敗血症各 1 例(0.3%)であった。

重篤な副作用がみられた患者の割合は、本剤群 22.6%(67/296 例)と化学療法群 23.4%(68/291 例)で同程度であった。本剤群で発現割合が 2%以上であった重篤な副作用は、下痢 7 例(2.4%)及び急性腎障害 6 例(2.0%)であった。化学療法群で発現割合が 2%以上であった重篤な副作用は、発熱性好中球減少症 16 例(5.5%)及び好中球減少症 8 例(2.7%)であった。

V. 治療に関する項目

薬物動態・薬力学

本剤反復投与による ADC、TA_b 及び MMAE のサイクル内の累積性はごく僅かであった。サイクル 2 の 1 日目で定常状態に到達し、サイクル 6 の 1 日目まで同様であった。
本剤に対する ATA の発現割合は低かった。

注)本剤の承認された用法及び用量は、「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 1.25mg/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 125mg を超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

① 一般使用成績調査

＜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、間質性肺疾患、infusion reaction、肝機能障害

| | |
|-------|--|
| 目的 | 承認条件に基づき、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌患者における本剤の使用実態下での副作用について、その発現状況や発現時期、処置及び転帰を把握する。 |
| 実施期間 | 販売開始日から全例調査の承認条件解除まで |
| 登録期間 | 販売開始日から登録終了の施設案内完了まで |
| 観察期間 | 48 週間 |
| 目標症例数 | がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌患者 300 例 2022 年 3 月 31 日までに本剤の投与が開始された患者を調査票の作成・回収対象とし、2022 年 4 月 1 日以降に本剤の投与が開始される患者を調査票の新規作成・回収を伴わない症例登録のみの対象とする。ただし、調査票の新規作成・回収を伴わない症例登録は、令和 5 年 8 月 10 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡「「医療用医薬品の全例調査方式による使用成績調査に関する Q&A について」の一部改正について」の適用により不要とする。 |
| 実施方法 | 全例調査方式 |

V. 治療に関する項目

② 製造販売後臨床試験 [EV-902]

製造販売承認日以降は製造販売後臨床試験として継続実施した。

| | |
|--------|---|
| 目的 | 同等又は代替の治療法がない白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴及び PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のある局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者において、本剤の拡大アクセスを提供する。 |
| 実施期間 | 製造販売承認日～薬価収載後、市場において本剤の使用が可能となるまで |
| 試験デザイン | 多施設共同非盲検拡大治験 |
| 対象 | 本剤の投与歴、本剤を投与される可能性のある臨床試験への参加経験、実施中である本剤の他の臨床試験への適格性、及び他の代替治療選択肢のいずれも有さない、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴及び PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のある局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者 |
| 投与期間 | 以下のいずれか早い時点まで本剤を投与する。 <ul style="list-style-type: none"> ・被験者に病勢進行が認められたと治験担当医師が判断するまで ・被験者に許容範囲以上の毒性が認められるまで ・市場において本剤の使用が可能となるまで ・中止が被験者の最善の利益であると治験担当医師が判断するまで ・中止基準のいずれかに該当するまで |
| 主要評価項目 | 安全性 |
| 目標症例数 | 約 20 例(日本人症例数) |

③ 製造販売後臨床試験 [EV-201]

製造販売承認日以降は製造販売後臨床試験として継続実施した。

| | |
|--------|---|
| 目的 | コホート 1 では白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴及び PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のある局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者、コホート 2 では PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のあるシスプラチン不適応及び白金系抗悪性腫瘍剤投与歴のない局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者において、本剤の安全性及び ORR 等の有効性を検討する。 |
| 実施期間 | 製造販売承認日～試験終了日 |
| 試験デザイン | 多施設共同非盲検試験 |
| 対象 | コホート 1：白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴及び PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のある局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者 コホート 2：PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のあるシスプラチン不適応及び白金系抗悪性腫瘍剤投与歴のない局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者 |
| 投与期間 | 以下のいずれか早い時点まで本剤を投与する。 <ul style="list-style-type: none"> ・被験者に病勢進行が認められたと治験担当医師が判断するまで ・被験者に許容範囲以上の毒性が認められるまで ・中止が被験者の最善の利益であると治験担当医師が判断するまで ・中止基準のいずれかに該当するまで |
| 主要評価項目 | 独立画像評価機関判定による ORR |
| 症例数 | 13 例(日本人症例数)* *：本試験に本邦で組み入れられ本剤投与を受けた症例数 |

V. 治療に関する項目

④ 製造販売後臨床試験 [EV-301]

製造販売承認日以降は製造販売後臨床試験として継続実施している。

| | |
|--------|---|
| 目的 | 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴及び PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のある局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者に対し、本剤の安全性及び OS 等の有効性について化学療法を対照として評価する。 |
| 実施期間 | 製造販売承認日～試験終了日 |
| 試験デザイン | 多施設共同非盲検ランダム化試験 |
| 対象 | 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴及び PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のある局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者 |
| 投与期間 | 以下のいずれか早い時点まで本剤を投与する。 <ul style="list-style-type: none">・被験者に病勢進行が認められたと治験担当医師が判断するまで・被験者に許容範囲以上の毒性が認められるまで・中止が被験者の最善の利益であると治験担当医師が判断するまで・中止基準のいずれかに該当するまで |
| 主要評価項目 | OS |
| 症例数 | 36 例(日本人症例数)* *：本試験に組み入れられ本剤投与を受けた症例数 |

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

承認時(2021年9月)に次の承認条件が付された。

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。

承認条件に基づき、全例調査を実施する。

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ブレンツキシマブ ベドチン(遺伝子組換え)、ポラツズマブ ベドチン(遺伝子組換え)

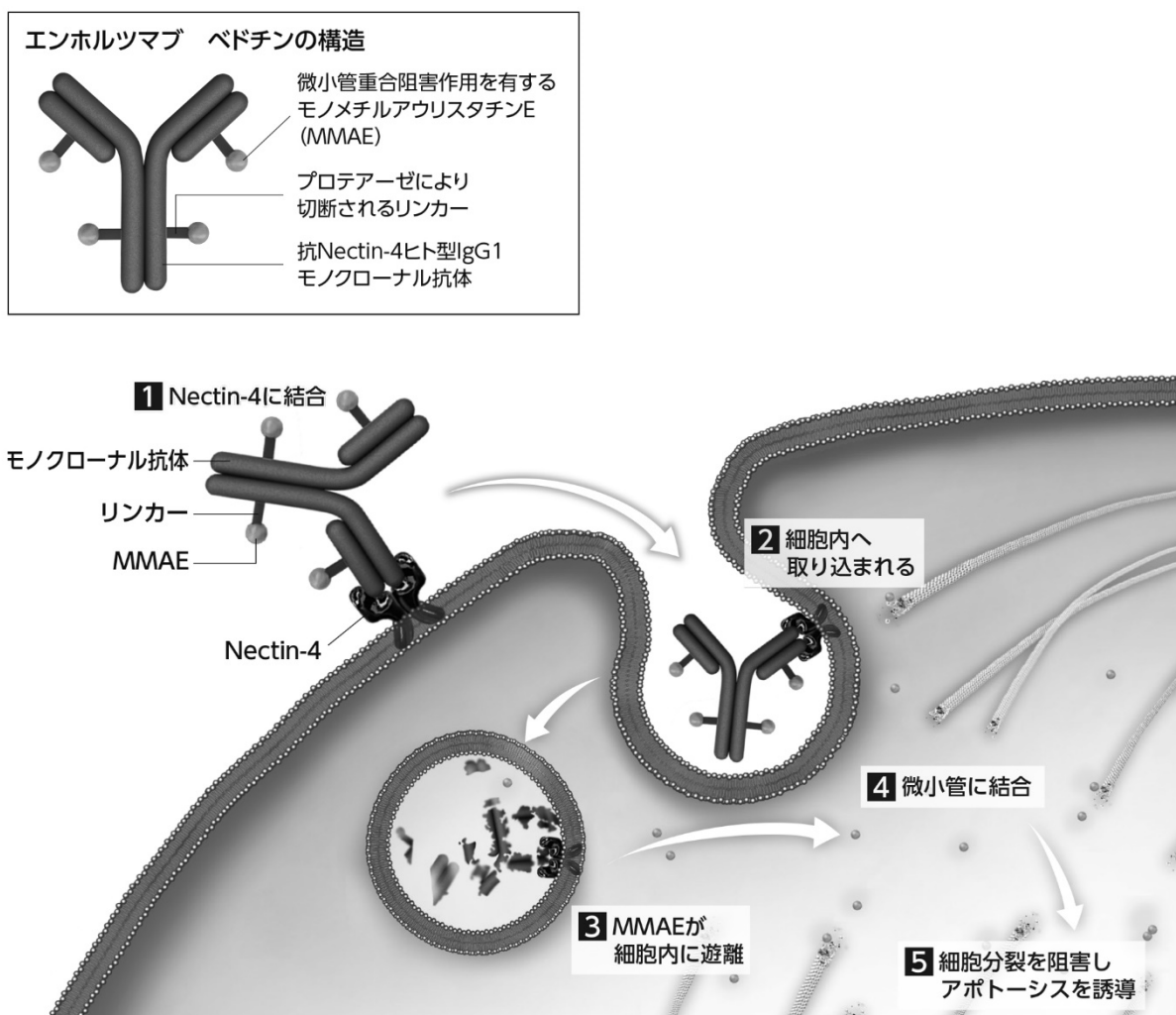
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

エンホルツマブ ベドチンは、尿路上皮癌細胞の表面に存在する接着蛋白である Nectin-4 を標的とする抗 Nectin-4 ヒト型 IgG1 モノクローナル抗体と、微小管重合阻害作用を有する MMAE を、リンカーを介して共有結合させた ADC である。エンホルツマブ ベドチンは、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切断され、MMAE が細胞内に遊離する^{8~10}。細胞内に遊離した MMAE は細胞内の微小管ネットワークを破壊し、続いて細胞周期を G2/M 期に停止させ、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^{7,11,12}。

エンホルツマブ ベドチンの作用機序^{8~10, 12}



VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ヒト癌組織における Nectin-4 発現^{1,21)}

Nectin-4 に特異的に結合するマウスモノクローナル抗体を用いてヒト腫瘍組織における Nectin-4 発現を評価したところ、評価した 7 種の癌種(計 2,394 例)の全てにおいて 50%以上が Nectin-4 陽性であった。

2) 様々な種の Nectin-4 オルソログタンパク質への結合²²⁾

AGS-22M6E^{註1)}は、ヒト前立腺癌(PC3)細胞の表面に外因性に発現させたヒト、カニクイザル、ラット及びマウスの Nectin-4 オルソログタンパク質に特異的に結合した。AGS-22M6E の解離定数(K_D 値)は、ヒト、カニクイザル、ラット及びマウス Nectin-4 に対してそれぞれ 0.387、0.434、0.463 及び 3.79nmol/L であった。

3) ヒト Nectin-4 への結合親和性、膀胱癌における細胞内移行と輸送、MMAE の細胞内放出^{8~10)}

エンホルツマブ ベドチンは Nectin-4 発現 PC3 細胞表面に特異的に結合し、見かけの K_D 値は 0.060nmol/L であった。

細胞表面に Nectin-4 を高発現させた膀胱癌細胞において、エンホルツマブ ベドチンは Nectin-4 と複合体を形成した後、リソソーム小胞に輸送された。2 又は 4 時間のインキュベーション後にエンホルツマブ ベドチンの大部分は細胞膜、特に細胞間結合部位に残存していたが、細胞内に移行してリソソーム小胞と共局在することが確認された。24 時間のインキュベーション後ではエンホルツマブ ベドチン細胞膜染色シグナルは無視できる程度であり、Nectin-4 に結合したエンホルツマブ ベドチンの大部分は細胞内に移行し、分解されたことが示唆された。

エンホルツマブ ベドチン(1,000ng/mL)によって送達された MMAE の細胞内濃度を測定したところ、Nectin-4 陽性膀胱癌細胞の細胞内に、有糸分裂を阻害するのに十分な濃度(249nmol/L)の MMAE が送達されたことが示唆された。

4) Nectin-4 発現細胞に対する細胞傷害活性¹²⁾

AGS-22M6^{註2)}、AGS-22M6E 及びエンホルツマブ ベドチンの細胞傷害活性を検討した。ヒト、カニクイザル、ラット及びマウス由来の Nectin-4 オルソログタンパク質を発現させた PC3 細胞において、AGS-22M6E は特異的かつ強力な細胞傷害作用を示し、その IC₅₀ 値は 0.008~0.20nmol/L であった。また、AGS-22M6E はヒト Nectin-4 を内因性に発現する T47D 細胞においても強力な細胞傷害活性を示し、その IC₅₀ 値は 0.28nmol/L であった。AGS-22M6 は、いずれの Nectin-4 発現細胞株の細胞増殖に対しても影響を及ぼさなかった。

5) 標的癌細胞からの MMAE 拡散による 2 次的バイスタンダー効果¹¹⁾

Nectin-4 陰性膀胱癌細胞に対するエンホルツマブ ベドチンのバイスタンダー効果を、Nectin-4 陽性膀胱癌細胞と共培養することにより検討した。ヒト Nectin-4 を細胞表面に高発現する安定細胞株 T24-hNectin-4 及び UM-UC-3-hNectin-4 を使用した。エンホルツマブ ベドチンは、T24-hNectin-4 及び UM-UC-3-hNectin-4 細胞株に対して強力な細胞傷害活性を示したが、緑色蛍光タンパク質(GFP)を過剰発現させた Nectin-4 陰性の T24 及び UM-UC-3 細胞株に対しては活性を示さなかった。このことから、エンホルツマブ ベドチンによる細胞傷害活性と微小管阻害薬 MMAE の癌細胞への送達が Nectin-4 依存的事であることが示された。Nectin-4 陽性膀胱癌細胞を、対照の Nectin-4 陰性膀胱癌細胞と 1 : 1 の比率で混合し、エンホルツマブ ベドチンにより 168 時間処理した。バイスタンダー効果の活性は、Nectin-4 陰性、GFP 陽性癌細胞集団の細胞死を、フローサイトメトリーを用いてモニターすることにより測定した。検討した最高濃度 1,000ng/mL のエンホルツマブ ベドチンにより、Nectin-4 陰性、GFP 陽性癌細胞の細胞生存率が最大 80%低下した。すなわち、エンホルツマブ ベドチンは、Nectin-4 陽性癌細胞に対する直接的な細胞傷害作用と、周囲の Nectin-4 陰性癌細胞に対する間接的なバイスタンダー効果による細胞傷害作用を有することが示唆された。

VI. 薬効薬理に関する項目

6) 膀胱癌モデルにおけるエンホルツマブ ベドチン及び AGS-22M6E の有効性²³⁾

膀胱癌患者由来腫瘍 AG-B1 を異種皮下移植した重症複合免疫不全(SCID)マウスにおける AGS-22M6E の評価では、AGS-22M6E(0.4 及び 0.8mg/kg)を 4 日ごとに投与した。その結果、AGS-22M6E は 0.8mg/kg において腫瘍増殖を有意に阻害し、5%デキストロースを投与した対照群と比較して 75.7%の腫瘍増殖抑制作用を示した($P < 0.0001$)。0.4mg/kg の 4 日ごと投与では、対照群と比較して有意な抗腫瘍活性を示さなかった($P > 0.05$)。AGS-22M6E の上記 2 用量の比較において有意差が認められ($P = 0.0063$)、AGS-22M6E の有効性が用量依存的であることが示された。AGS-22M6 0.8mg/kg では、対照群と比較して腫瘍増殖に有意な作用は認められなかった($P = 0.9959$)。

CB17/SCID マウスに膀胱癌患者由来腫瘍 AG-B8 を異種皮下移植したモデルを用いて、種々の投与量のエンホルツマブ ベドチンの抗腫瘍効果を検討した。エンホルツマブ ベドチンを週 2 回、3 週間静脈内投与したところ、投与開始後 21 日において、検討した全ての用量(0.5、1.0、及び 1.5mg/kg)で、5%デキストロースを投与した対照群と比較して有意な抗腫瘍活性を示した($P < 0.0001$)。

注 1) ハイブリドーマ細胞を用いて製造した抗 Nectin-4 完全ヒト型モノクローナル抗体に MMAE を結合させた抗体薬物複合体

注 2) ハイブリドーマ細胞を用いて製造した抗 Nectin-4 完全ヒト型モノクローナル抗体

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

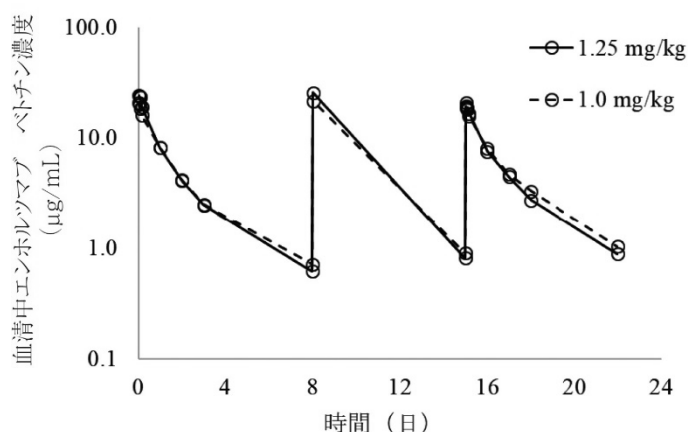
化学療法歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者に本剤 1.0mg/kg 又は 1.25mg/kg を各 28 日サイクルの 1、8、及び 15 日目で点滴静注した時の、サイクル 1 の 1 及び 15 日目のエンホルツマブ ベドチン及び MMAE それぞれの血中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下の図及び表に示す。

血清中エンホルツマブ ベドチン濃度は投与終了時付近にピークに到達した一方で、血漿中 MMAE 濃度は投与約 2~3 日後にピークに到達した。

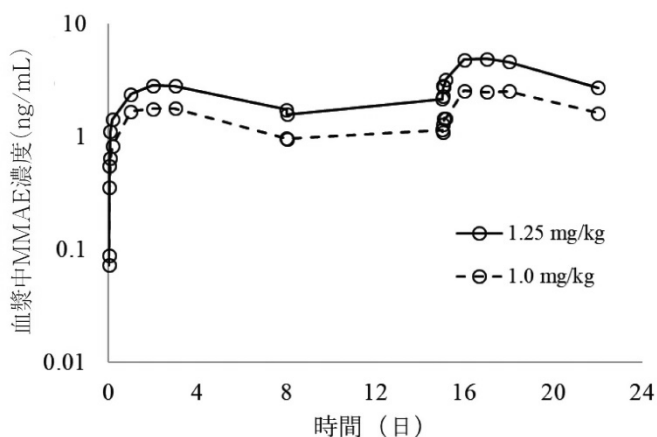
本剤 1.25mg/kg 投与時の、サイクル 1 の 1 日目に対する 15 日目の C_{max} 及び $AUC_{(0-7)}$ に基づく本剤の蓄積係数はそれぞれ 0.946 及び 1.14 であった。また、本剤 1.25mg/kg 投与時の、サイクル 1 の 1 日目に対する 15 日目の C_{max} 及び $AUC_{(0-7)}$ に基づく MMAE の蓄積係数はそれぞれ 1.60 及び 1.57 であった¹⁶⁾。

注)本剤の承認された用法及び用量は、「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 1.25mg/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 125mg を超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

化学療法歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者に本剤 1.0mg/kg 又は 1.25mg/kg を投与後のエンホルツマブ ベドチンの血清中濃度推移²⁴⁾



化学療法歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者に本剤 1.0mg/kg 又は 1.25mg/kg を投与後の MMAE の血漿中濃度推移²⁴⁾



VII. 薬物動態に関する項目

本剤単回及び反復投与後のエンホルツマブ ベドチンの血清中薬物動態パラメータ²⁵⁾
(サイクル1の1日目)

| | 投与量 | 1.0mg/kg | 1.25mg/kg |
|------------------------------------|---------------|------------------------|------------------------|
| | 全症例数 | 9 | 8 |
| C _{max} (μg/mL) | N | 9 | 8 |
| | 平均値(SD) | 20.6(2.58) | 24.6(4.73) |
| | 中央値(最小値, 最大値) | 19.0(17.8, 24.4) | 23.7(19.1, 34.1) |
| | 幾何平均値(幾何%CV) | 20.4(12.4) | 24.2(18.5) |
| T _{max} (日) | N | 9 | 8 |
| | 中央値(最小値, 最大値) | 0.0237(0.0187, 0.0429) | 0.0254(0.0237, 0.0450) |
| AUC _(d0-7) (日・μg/mL) | N | 9 | 7 |
| | 平均値(SD) | 27.1(4.88) | 27.9(4.73) |
| | 中央値(最小値, 最大値) | 26.3(17.9, 35.6) | 27.8(21.4, 34.7) |
| | 幾何平均値(幾何%CV) | 26.7(19.2) | 27.6(17.4) |
| t _{1/2} (日) | N | 9 | 7 |
| | 幾何平均値(幾何%CV) | 1.89(17.9) | 1.85(6.8) |

SD : 標準偏差、CV : 変動係数

(サイクル1の15日目)

| | 投与量 | 1.0mg/kg | 1.25mg/kg |
|------------------------------------|---------------|------------------------|------------------------|
| | 全症例数 | 9 | 8 |
| C _{max} (μg/mL) | N | 6 | 4 |
| | 平均値(SD) | 21.9(7.30) | 20.1(1.66) |
| | 中央値(最小値, 最大値) | 18.2(16.8, 35.3) | 19.6(18.7, 22.5) |
| | 幾何平均値(幾何%CV) | 21.1(30.1) | 20.1(8.00) |
| T _{max} (日) | N | 6 | 4 |
| | 中央値(最小値, 最大値) | 0.0427(0.0237, 0.0867) | 0.0452(0.0208, 0.0800) |
| AUC _(d0-7) (日・μg/mL) | N | 6 | 4 |
| | 平均値(SD) | 30.2(5.21) | 28.2(3.39) |
| | 中央値(最小値, 最大値) | 30.51(21.2, 35.9) | 28.2(24.4, 32.3) |
| | 幾何平均値(幾何%CV) | 29.7(18.9) | 28.1(12.1) |
| t _{1/2} (日) | N | 6 | 4 |
| | 幾何平均値(幾何%CV) | 3.20(21.9) | 3.02(28.1) |

SD : 標準偏差、CV : 変動係数

VII. 薬物動態に関する項目

本剤単回及び反復投与後の MMAE の血漿中薬物動態パラメータ²⁵⁾
(サイクル1の1日目)

| | 投与量 | 1.0mg/kg | 1.25mg/kg |
|------------------------------------|---------------|-------------------|-------------------|
| | 全症例数 | 9 | 8 |
| Cmax(ng/mL) | N | 9 | 7 |
| | 平均値(SD) | 1.86(0.907) | 2.88(2.58) |
| | 中央値(最小値, 最大値) | 1.75(0.766, 3.90) | 1.57(0.609, 7.70) |
| | 幾何平均値(幾何%CV) | 1.69(50.2) | 2.10(103.6) |
| Tmax(日) | N | 9 | 7 |
| | 中央値(最小値, 最大値) | 2.02(1.00, 3.04) | 2.07(1.01, 3.01) |
| AUC _(d0-7) (日・ng/mL) | N | 9 | 7 |
| | 平均値(SD) | 10.1(4.27) | 16.1(14.1) |
| | 中央値(最小値, 最大値) | 10.6(4.13, 18.8) | 8.93(3.57, 42.5) |
| | 幾何平均値(幾何%CV) | 9.27(47.4) | 11.8(100.4) |

SD : 標準偏差、CV : 変動係数

(サイクル1の15日目)

| | 投与量 | 1.0mg/kg | 1.25mg/kg |
|------------------------------------|---------------|-------------------|-------------------|
| | 全症例数 | 9 | 8 |
| Cmax(ng/mL) | N | 6 | 4 |
| | 平均値(SD) | 2.72(1.27) | 5.03(4.31) |
| | 中央値(最小値, 最大値) | 3.02(1.13, 4.46) | 3.40(2.02, 11.3) |
| | 幾何平均値(幾何%CV) | 2.44(58.7) | 3.94(91.5) |
| Tmax(日) | N | 6 | 4 |
| | 中央値(最小値, 最大値) | 2.02(0.998, 2.95) | 1.94(0.977, 1.97) |
| AUC _(d0-7) (日・ng/mL) | N | 6 | 4 |
| | 平均値(SD) | 15.0(7.50) | 27.8(24.5) |
| | 中央値(最小値, 最大値) | 15.3(7.05, 27.2) | 18.1(11.5, 63.7) |
| | 幾何平均値(幾何%CV) | 13.5(56.5) | 21.7(91.5) |
| t _{1/2} (日) | N | 4 | 4 |
| | 幾何平均値(幾何%CV) | 3.92(11.0) | 4.30(35.2) |

SD : 標準偏差、CV : 変動係数

(3) 中毒域

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(4) 食事・併用薬の影響

薬物相互作用(外国人データ)²⁶⁾

本剤の薬物相互作用は、エンホルツマブ ベドチンと同じく MMAE を有するブレンツキシマブ ベドチンの生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションから予測した。

1) ケトコナゾール(P-gp 阻害剤及び強力な CYP3A 阻害剤)

本剤 1.25mg/kg とケトコナゾールを併用投与したとき、エンホルツマブ ベドチンの曝露量には変化がない一方、本剤単独投与時に対する MMAE の C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値の比は、それぞれ 1.15 [90% CI : 1.14, 1.16] 及び 1.38 [90% CI : 1.35, 1.41] と推定され、MMAE の C_{max} 及び AUC は単独投与時と比べてそれぞれ 15%及び 38%高くなると予測された。(「Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照)

2) リファンピシン(P-gp 誘導剤及び強力な CYP3A 誘導剤)

本剤とリファンピシンを併用した患者では、エンホルツマブ ベドチンの曝露量には変化がない一方、本剤単独投与時に対するリファンピシン併用投与時の MMAE の C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値の比は、それぞれ 0.72 [90% CI : 0.71, 0.73] 及び 0.47 [90% CI : 0.46, 0.49] と推定され、MMAE の C_{max} 及び AUC は単独投与時と比べてそれぞれ 28%及び 53%低下すると予測された。

3) ミダゾラム(CYP3A 基質)

ミダゾラム単独投与時に対する本剤を併用した時のミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値の比はそれぞれ 1.00 [90% CI : 1.00, 1.00] 及び 1.14 [90% CI : 1.13, 1.16] と推定され、本剤の併用はミダゾラムの曝露に影響を与えないと予測された。

4) ジゴキシシン(P-gp 基質)

ジゴキシシンと本剤との併用時に、ジゴキシシンの C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値の比はそれぞれ 1.00 [90% CI : 1.00, 1.00] 及び 1.00 [90% CI : 1.00, 1.00] と推定され、本剤の併用はジゴキシシンの曝露に影響を与えないと予測された。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法²⁷⁾

ADC : 0 次吸収と 1 次消失を伴う線形 3 コンパートメントモデル

MMAE : 1 次消失及びエンホルツマブ ベドチンからの変換速度を伴う 2 コンパートメントモデル

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

母集団薬物動態解析により、エンホルツマブ ベドチン及び MMAE のクリアランスの母集団平均値はそれぞれ 0.110 及び 2.11L/h と推定された²⁷⁾。

(5) 分布容積

母集団薬物動態解析により、本剤 1.25mg/kg 投与後の定常状態におけるエンホルツマブ ベドチンの分布容積(中央及び末梢コンパートメントへの分布容積の合計)は 12.8L と推定された。

また、MMAE の定常状態における見かけの分布容積(中央及び末梢コンパートメントへの分布容積の合計)は 183.5L と推定された²⁷⁾。

(6) その他

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

本剤投与後の ADC 及び MMAE の薬物動態に対する内因性及び外因性要因の影響を評価するために、5 試験(薬物動態試験 [AGS-22M6E-11-1]、海外第 I 相試験 [EV-101]、国内第 I 相試験 [EV-102]、国際共同第 II 相試験 [EV-201] 及び国際共同第 III 相試験 [EV-301])より得られた、転移性 UC 患者 699 例(93%)を含む 748 例の ADC 及び MMAE の濃度を用いて母集団薬物動態解析を行った。

本剤静脈内投与後の ADC の薬物動態は 0 次吸収と 1 次消失を持つ線形 3 コンパートメントモデルによって適切に記述された。MMAE の薬物動態は 1 次消失及びエンホルツマブ ベドチンからの変換速度を伴う 2 コンパートメントモデルで適切に記述された²⁷⁾。

(2) パラメータ変動要因

性別、ベースラインでのアルブミン値、ヘモグロビン値、腫瘍径の和、測定施設及び製造工程が ADC への有意な共変量であり、性別、ベースラインでのアルブミン値、ヘモグロビン値、総ビリルビン値、腫瘍径の和、Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS)及び製造工程が MMAE への有意な共変量と同定された。これらの共変量の影響による用量調整は不要と考えられた²⁷⁾。

4. 吸収

該当しない

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット²⁸⁾>

母動物に MMAE 0.2mg/kg を妊娠 6 及び 13 日に静脈内投与し、妊娠 21 日に胎児の血液試料を採取した。MMAE は胎盤を通過し、胎児血清中で検出された。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性

1) 定量的全身オートラジオグラフィー

該当資料なし

<参考：ラット²⁹⁾>

[³H]MMAE の 0.056mg/kg を雄性 Long-Evans ラットに単回静脈内投与し、放射能の組織分布を定量的全身オートラジオグラフィーにより評価した。Long-Evans ラットにおいて、[³H]MMAE 由来の放射能は広く全身に分布し、投与後 0.17~24 時間において、大部分の組織中放射能濃度は血液中放射能濃度よりも高かった。

高い放射能濃度が測定された組織は、胆汁(投与後 0.17 時間に 1.476 μ g eq./g)、消化管内容物(Cmax の範囲：投与後 24 時間の胃内容物の 0.019 μ g eq./g~投与後 12 時間の大腸内容物の 0.975 μ g eq./g)及び膀胱内容物(投与後 4 時間に 0.369 μ g eq./g)であった。Cmax が 0.20 μ g eq./g より高かった組織は、脳下垂体前葉、肺、腎皮質及び腎髄質であった。大部分の組織において、放射能は投与後 96 時間までに消失したが、胸腺、脳下垂体前葉、脳下垂体後葉及び眼球ブドウ膜では、放射能濃度がそれぞれ 0.013、0.006、0.005 及び 0.009 μ g eq./g と僅かに検出された。放射能濃度は、眼球ブドウ膜(0.005 μ g eq./g)を除く全ての組織において、投与後 672 時間までに定量限界未満に低下した。

2) 血球への移行

<in vitro 試験³⁰⁾>

MMAE のヒトにおける血球移行性を評価した。2~5,000nmol/L の[³H]MMAE を含む血液を 37°C で 1 時間インキュベートした後、血液/血漿中放射能濃度比を算出した。臨床的に意義のある 2~20nmol/L における MMAE の血液/血漿中放射能濃度比は 0.926~0.976 であった。顕著な濃度依存性は認められなかった。

(6) 血漿蛋白結合率

<in vitro 試験³¹⁾>

MMAE のヒトにおける血漿蛋白結合率は 67.9%~82.2% であった。

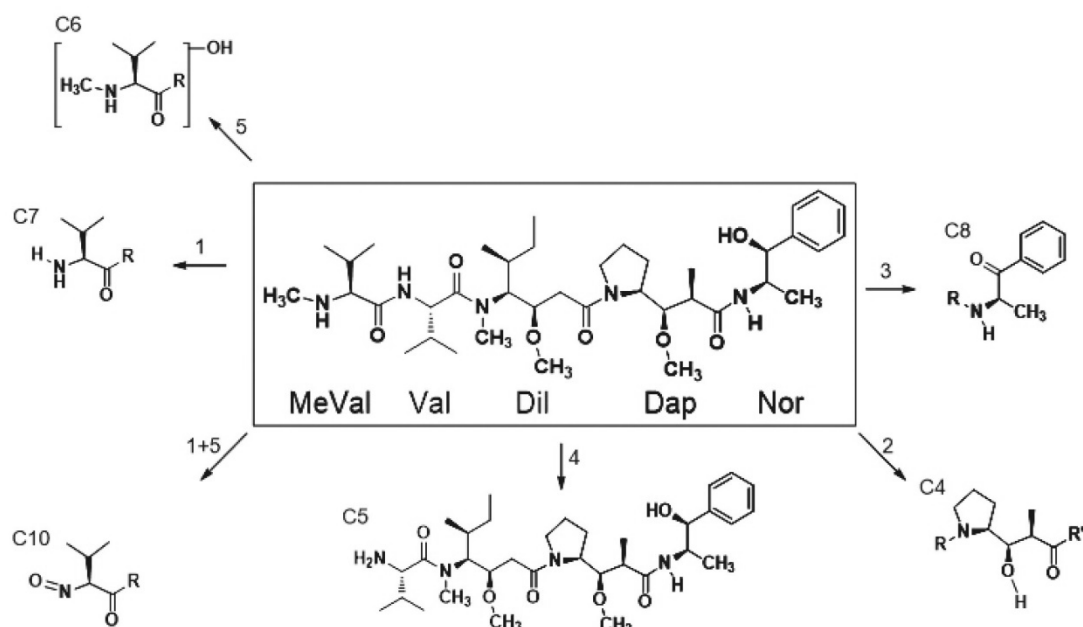
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

< *in vivo* 試験 >

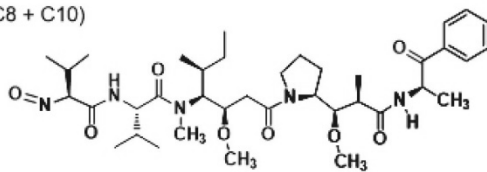
エンホルツマブ ベドチン自身やエンホルツマブ ベドチンの抗体部分の代謝試験は実施しなかった。抗体部分は体内でペプチド及びアミノ酸にまで分解され排泄あるいは再利用されると考えられる³²⁾。MMAE のヒトにおける代謝は、同じ MMAE を含む ADC のブレンツキシマブ ベドチンの臨床試験³³⁾で採取された試料(尿及び糞)を用いて評価した。エンホルツマブ ベドチンとブレンツキシマブ ベドチンは、同一の薬物-リンカー複合体を有することから、MMAE の代謝は両剤で同様と推測された³²⁾。ブレンツキシマブ ベドチンの 1.8mg/kg を投与した CD30 陽性の造血管腫瘍患者から、投与後 7 日間にわたり尿及び糞を採取した。尿中には、アミド加水分解体(C5)、水酸化体(C6)、*N*-脱メチル化体(C7)、脱水素化体(C8)などが検出された。糞中には、*O*-脱メチル化体(C4)、C5、C8 などが検出された³⁴⁾。

MMAE のヒトにおける *in vivo* 推定代謝経路³⁴⁾

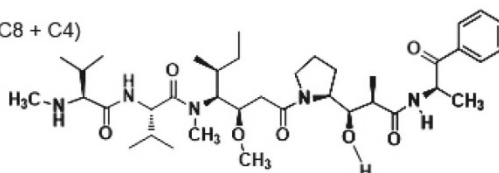


上記の代謝経路の組み合わせによる生成物：

C12 (C8 + C10)



C13 (C8 + C4)



1. *N*-脱メチル化
2. *O*-脱メチル化
3. 脱水素化
4. アミド加水分解
5. 酸化

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

< *in vitro* 試験³⁵⁾>

[³H]MMAE(6 及び 16µmol/L)の代謝に寄与する CYP 分子種を、代謝物の生成を指標に同定した。代謝物の生成は、高速液体クロマトグラフィー-放射能検出法により定量した。[³H]MMAE は還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸(NADPH)存在下に、ヒト肝ミクロソーム中で 8 種の放射性代謝物に変換された。主要な代謝物は *O*-脱メチル化体(C4)、*N*-脱メチル化体(C7)及び脱水素化体(C8)であることが確認された。

[³H]MMAE をヒト CYP 発現系とインキュベートしたところ、CYP3A4 により C4、C7 及び C8 が生成し、CYP2D6 により C7 が生成した。16 例のヒト肝ミクロソームにおける C4、C7 及び C8 の生成活性は CYP3A4 活性と強い相関を示し、C4、C7 及び C8 の生成は CYP3A4 の阻害剤であるケトコナゾール及び抗 CYP3A4 抗体で強く阻害された。これらの結果から、MMAE はヒト肝ミクロソームにおいて主に CYP3A4 により代謝されることが示された。(「Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照)

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

排泄部位、排泄経路及び排泄率

該当資料なし

< 参考：ラット³⁶⁾>

ラットに放射性標識した MMAE 0.056mg/kg を単回静脈内投与したところ、投与 48 時間後までに投与放射能の約 95%が尿又は糞中へ排泄され、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。

8. トランスポーターに関する情報

< *in vitro* 試験³⁷⁾>

排出トランスポーターである P 糖蛋白(P-gp)、乳癌耐性蛋白(BCRP)及び多剤耐性関連蛋白 2(MRP2)に対する MMAE の基質性並びに P-gp に対する阻害作用を評価した。MMAE (1、10 及び 100µmol/L)の Caco-2 細胞単層膜における頂端側から側底側(A-B)への透過性は低く、透過係数は 1×10^{-6} cm/sec 未満であった。側底側から頂端側(B-A)への透過係数は A-B への透過係数より大きく、efflux ratio (B-A への透過係数/A-B への透過係数)は評価した全ての濃度で 8.8 以上であった。efflux ratio は P-gp 阻害剤である PSC833 (10µmol/L)、LY335979 (10µmol/L)あるいはベラパミル(60µmol/L)の添加により、およそ 2 まで低下した。これらの結果から、MMAE は P-gp の基質であることが示された。一方で、MMAE の B-A への透過性は BCRP 阻害剤 Ko143 (5µmol/L)あるいは MRP2 阻害剤インドメタシン(100µmol/L)により阻害されず、また efflux ratio も 2 以上であったことから、MMAE は BCRP 及び MRP2 の基質ではないと考えられた。MMAE は P-gp の基質であるジゴキシンの能動輸送を僅かに阻害したが(IC₅₀ : >50µmol/L)、臨床的に意義のある濃度において P-gp 阻害作用はないと考えられた。

取り込みトランスポーターである有機アニオン輸送ポリペプチド(OATP)1B1、OATP1B3、有機カチオントランスポーター(OCT)2、有機アニオントランスポーター(OAT)1 及び OAT3 に対する [³H]MMAE (10 あるいは 100nmol/L)の基質性を、それぞれのトランスポーターを過剰発現させたチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞あるいはヒト胎児由来腎(HEK)293 細胞を用いて評価した。10 分間インキュベートしたときの [³H]MMAE の細胞内への取り込み量は、コントロール細胞とトランスポーターを発現させた CHO 細胞あるいは HEK293 細胞で同程度であった。また、[³H]MMAE の細胞内への取り込み量は、阻害剤を添加しても変化しなかった(OATP1B1 及び OATP1B3 阻害剤シクロスポリン A : 50µmol/L、OCT2 阻害剤シメチジン : 200µmol/L、OAT1 及び OAT3 阻害剤プロベネシド : 400µmol/L)。MMAE は今回検討したトランスポーターの基質ではないと考えられた。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

排泄トランスポーターである BCRP、胆汁酸塩排泄ポンプ(BSEP)及び MRP2 に対する MMAE の阻害作用について膜ベシクルを用いて評価した。加えて、取り込みトランスポーターである OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 及び OCT2 に対する阻害作用を CHO 細胞あるいは HEK293 細胞を用いて評価した。MMAE は BCRP、BSEP 及び MRP2 に対するプローブ基質のベシクル内取り込みを、検討した濃度範囲(0.008~5 μ mol/L)で阻害しなかった。MMAE は OCT1 及び OCT2 の基質であるメトホルミンの輸送を、検討した最高濃度(5 μ mol/L)で、それぞれ 29%及び 23%阻害した。MMAE は OAT1、OAT3、OATP1B1 並びに OATP1B3 に対するプローブ基質の輸送を検討した最高濃度 5 μ mol/L まで阻害しなかった。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 肝機能障害³⁸⁾

本剤を構成する MMAE は主に肝代謝により消失することから、肝機能障害のある患者では MMAE の血中濃度が上昇する可能性がある。なお、肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

(「Ⅷ. 6. (3) 肝機能障害患者」の項参照)

11. その他

該当資料なし

VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

- 1.1 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。
- 1.2 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。[8.1、11.1.1 参照]
 - ・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。

(解説)

- 1.1 本剤の使用にあたっては、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守される必要があることから、他のがん化学療法剤に準じて設定した。
- 1.2 本剤を用いた国内外の臨床試験及び海外製造販売後において、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)及び皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)等の重度の皮膚障害が認められており、死亡に至った症例が報告されていることから、臨床症状の十分な観察と異常が認められた場合の適切な処置を促すため設定した。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者に本剤を使用した場合、重篤な過敏症症状が発現する可能性があることから、一般的な注意事項として設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 重度の皮膚障害があらわれることがあるので、本剤投与中(特に投与開始最初の 1 サイクル)は患者の状態を十分に観察すること。また、患者に対して、皮膚、粘膜又は眼等の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。[1.2、11.1.1 参照]
- 8.2 高血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は、定期的に血糖値の測定を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、本剤の投与を開始する前に血糖値を適切にコントロールしておくこと。[9.1.1、11.1.2 参照]
- 8.3 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4 参照]
- 8.4 腎機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6 参照]
- 8.5 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状(呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。[9.1.3、11.1.7 参照]

(解説)

- 8.1 本剤を用いた国内外の臨床試験及び海外製造販売後において、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)及び皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)等の重度の皮膚障害が認められており、死亡に至った例が報告されている。重度の皮膚障害は主に投与開始最初の 1 サイクルに起きたこと等を踏まえ、定期的な検査や臨床症状の十分な観察、異常が認められた場合の適切な処置を促すために設定した。
- 8.2 本剤を用いた国内外の臨床試験において、高血糖の発現が認められている。本剤の投与を開始する前に血糖値を適切にコントロールしておくこと及び投与中の定期的な検査、臨床症状の十分な観察を促すために設定した。
- 8.3 本剤を用いた国内外の臨床試験において、骨髄抑制が認められていることから、本剤の投与前及び投与中の定期的な検査や臨床症状の十分な観察を促すために設定した。
- 8.4 本剤を用いた国内外の臨床試験において、腎機能障害が認められていることから、本剤の投与前及び投与中の定期的な検査や臨床症状の十分な観察を促すために設定した。
- 8.5 本剤を用いた国内外の臨床試験において、間質性肺疾患、肺臓炎等が認められていることから、初期症状の確認、定期的な検査や臨床症状の十分な観察及び初期症状が認められた場合の適切な処置を促すために設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 高血糖、糖尿病若しくはその既往歴のある患者又は糖尿病の危険因子(BMI (Body Mass Index) 高値等)を有する患者

高血糖の発現又は増悪リスクが高まるおそれがある。糖尿病の既往を有する患者及び BMI 30kg/m² 以上の患者において、高頻度で高血糖の発現が認められた。臨床試験では、本剤投与前 3 カ月以内に糖尿病のコントロールが不良であった患者は除外された。 [8.2、11.1.2 参照]

9.1.2 末梢性ニューロパチーを合併している患者

症状を悪化させるおそれがある。 [11.1.3 参照]

9.1.3 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。 [8.5、11.1.7 参照]

(解説)

- 9.1.1 本剤を用いた国内外の臨床試験において、糖尿病の有無によらず高血糖が発現しており、また、高血糖、糖尿病若しくはその既往歴を有する患者又は BMI が高い患者(30kg/m² 以上)において高血糖の発現率が高かったことから、注意を促すために設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 9.1.2 本剤を用いた国内外の臨床試験において、末梢性ニューロパチーが高頻度で認められているが、Grade2 以上の末梢性ニューロパチーを有する患者は臨床試験から除外されていた。このことから、末梢性ニューロパチーを有する患者に対してその症状が増悪するリスクを排除できないため、注意を促すために設定した。
- 9.1.3 本剤を用いた国内外の臨床試験において、間質性肺疾患、肺臓炎等が認められており、注意が必要であることから設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

本剤を構成するモノメチルアウリスタチン E(MMAE)は主に肝代謝により消失することから、肝機能障害のある患者では MMAE の血中濃度が上昇する可能性がある。なお、肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

本剤を構成する MMAE は主に肝代謝により消失するため、肝機能障害のある患者では MMAE の血中濃度が上昇する可能性があること、肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性患者

本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。 [9.5 参照]

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性患者

本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。 [15.2.2 参照]

(解説)

9.4.1 エンホルツマブ ベドチン及び MMAE はいずれも胚・胎児発生毒性を示すことから設定した。
(「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」の項参照)

9.4.2 本剤のヒト精子形成への影響は不明であるが、非臨床試験で精巣毒性が認められたことから設定した。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物試験(ラット)において、本剤の臨床用量に相当する曝露量(Cmax)で生存胎児数の減少、胎児体重減少及び早期吸収胚の増加が認められた。また、動物試験(ラット)において、妊娠 6 日目及び 13 日目に MMAE を投与したところ、胚・胎児毒性及び催奇形性が報告されている²⁸⁾。
[9.4.1 参照]

(解説)

動物試験(ラット)において、本剤の臨床用量に相当する曝露量(Cmax)で生存胎児数の減少、胎児体重減少及び早期吸収胚の増加が認められたこと、また、動物試験(ラット)において、妊娠 6 日目及び 13 日目に MMAE を投与したところ、胚・胎児毒性及び催奇形性が報告されていることから設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁中移行に関するデータはないが、ヒト IgG は母乳中に移行することが報告されている。

(解説)

授乳婦に対する本剤の使用経験はなく、授乳におけるリスクを考慮し設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児への使用経験がないため記載した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用

MMAE は主に CYP3A4 で代謝される³⁵⁾。 [16.4 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| 強力な CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール リトナビル クラリスロマイシン 等 [16.7.1 参照] | 副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分に注意すること。 | 強力な CYP3A 阻害剤との併用により、MMAE の代謝が阻害され、MMAE の血中濃度が上昇する可能性がある。 |

(解説)

生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションから、エンホルツマブ ベドチンを強い CYP3A4 阻害作用を有する薬剤と併用すると MMAE の血漿中濃度が上昇する可能性が示唆されたため設定した。
(「VII. 1. (4) 1) ケトコナゾール(P-gp 阻害剤及び強力な CYP3A 阻害剤)」の項参照)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 重度の皮膚障害

中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) (頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群 : SJS) (頻度不明)等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。異常が認められた場合は、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。 [1.2、8.1 参照]

11.1.2 高血糖(6.4%)

高血糖があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがある。異常が認められた場合には、インスリン製剤の投与等、適切な処置を行うこと。 [8.2、9.1.1 参照]

11.1.3 末梢性ニューロパチー(46.3%)

末梢性感覚ニューロパチー(33.8%)、末梢性運動ニューロパチー(3.4%)、筋力低下(2.4%)、歩行障害(1.0%)等があらわれることがあるので、しびれ、筋力低下等が認められた場合は、減量、休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。 [9.1.2 参照]

11.1.4 骨髄抑制

好中球減少(16.6%)、貧血(11.5%)、白血球減少(6.1%)、血小板減少(4.1%)、リンパ球減少(3.0%)、発熱性好中球減少症(0.7%)等があらわれることがある。 [8.3 参照]

11.1.5 感染症(14.5%)

肺炎、敗血症等があらわれることがある。

11.1.6 腎機能障害

急性腎障害(2.0%)等の腎機能障害があらわれることがある。 [8.4 参照]

11.1.7 間質性肺疾患(2.4%)

間質性肺疾患(頻度不明)、肺臓炎(2.0%)等があらわれることがある。 [8.5、9.1.3 参照]

(解説)

11.1 臨床試験等において認められた副作用のうち、重篤な有害事象又は Grade3 以上の有害事象が報告されており、注意喚起する必要があると考えられる事象について、記載した。なお、重大な副作用の発現頻度は国際共同第Ⅲ相試験 [EV-301] に基づき記載し、EV-301 以外で認められた副作用は「頻度不明」として記載した。

11.1.1 EV-301 においては中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)及び皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群 : SJS)は認められなかったものの、米国の製造販売後や EV-301 以外の臨床試験において、TEN 及び SJS 等の重度の皮膚障害が発現し死亡に至った症例が報告されている。

11.1.2 EV-301 において、高血糖に関連した副作用として高血糖、耐糖能障害、2 型糖尿病、血中ブドウ糖増加、コントロール不良の糖尿病をあわせて 6.4%の発現が認められた。

11.1.3 EV-301 において、末梢性ニューロパチーに関連した副作用として末梢性感覚ニューロパチー(33.8%)、末梢性運動ニューロパチー(3.4%)、筋力低下(2.4%)、歩行障害(1.0%)のほか、末梢性ニューロパチー、錯感覚、末梢性感覚運動ニューロパチー、神経毒性、多発ニューロパチー、異常感覚、感覚鈍麻、灼熱感、神経痛、感覚消失をあわせて 46.3%の発現が認められた。

11.1.4 EV-301 において、骨髄抑制に関連した副作用として好中球減少(16.6%)、貧血(11.5%)、白血球減少(6.1%)、血小板減少(4.1%)、リンパ球減少(3.0%)、発熱性好中球減少症(0.7%)等の発現が認められた。

11.1.5 EV-301 において、感染症に関連した副作用として肺炎、敗血症、結膜炎、蜂巣炎、口腔カンジダ症、膿疱性皮疹、尿路感染、細菌性尿路感染、鼻炎、帯状疱疹、敗血症性ショック等をあわせて 14.5%の発現が認められた。

11.1.6 EV-301 において、腎機能障害に関連した副作用として急性腎障害(2.0%)が認められたほか、血中クレアチニン増加、腎機能障害、高窒素血症の発現が認められた。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1.7 EV-301 において、間質性肺疾患は認められなかったものの EV-301 以外の臨床試験において間質性肺疾患の発現が認められた。また、EV-301 において間質性肺疾患に関連した副作用として肺臓炎(2.0%)のほか、器質化肺炎をあわせて 2.4%の発現が認められた。

(2) その他の副作用

| 11.2 その他の副作用 | | | |
|------------------|-----------------|-----------------|---------------------------|
| | 30%以上 | 10~30%未満 | 10%未満 |
| 胃腸障害 | | 悪心、下痢、便秘 | 嘔吐、口内乾燥、腹痛 |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態 | 疲労 | 体重減少、無力症 | 発熱 |
| 代謝及び栄養障害 | 食欲減退 | | |
| 神経系障害 | | 味覚不全 | 浮動性めまい |
| 眼障害 | | | ドライアイ、流涙増加、霧視、結膜炎、角膜炎 |
| 皮膚及び皮下組織障害 | 脱毛症(45.3%)、そう痒症 | 斑状丘疹状皮疹、発疹、皮膚乾燥 | 薬疹、皮膚色素過剰、紅斑性皮疹、水疱性皮膚炎、紅斑 |
| 肝胆道系障害 | | | AST 増加、ALT 増加 |

(解説)

EV-301 に基づき、15 例(5.0%)以上に認められた副作用(重大な副作用に記載した副作用を除く)及び注意が必要な皮膚障害(紅斑性皮疹、水疱性皮膚炎、紅斑)及び眼障害(霧視、結膜炎、角膜炎)を記載した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆副作用頻度一覧表等

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] における副作用

| | |
|------------|------------|
| | 計 |
| 安全性解析対象例数 | 296 |
| 副作用発現例数(%) | 278 (93.9) |

| 副作用の種類 | 発現例数(%) | 副作用の種類 | 発現例数(%) |
|--------------------|------------|--------------------------|------------|
| 血液およびリンパ系障害 | 58 (19.6) | 悪心 | 67 (22.6) |
| 貧血 | 34 (11.5) | 便秘 | 37 (12.5) |
| 好中球減少症 | 20 (6.8) | 嘔吐 | 26 (8.8) |
| 血小板減少症 | 9 (3.0) | 口内炎 | 21 (7.1) |
| 発熱性好中球減少症 | 2 (0.7) | 口内乾燥 | 19 (6.4) |
| 白血球減少症 | 2 (0.7) | 腹痛 | 18 (6.1) |
| 心臓障害 | 6 (2.0) | 消化不良 | 9 (3.0) |
| 頻脈 | 3 (1.0) | 胃食道逆流性疾患 | 3 (1.0) |
| 洞性頻脈 | 2 (0.7) | 上腹部痛 | 3 (1.0) |
| 動悸 | 1 (0.3) | 鼓腸 | 3 (1.0) |
| 耳および迷路障害 | 5 (1.7) | 腹部膨満 | 2 (0.7) |
| 回転性めまい | 3 (1.0) | 腹部不快感 | 2 (0.7) |
| 聴力低下 | 2 (0.7) | 嚥下障害 | 1 (0.3) |
| 前庭障害 | 1 (0.3) | 口腔内痛 | 1 (0.3) |
| 内分泌障害 | 2 (0.7) | 便意切迫 | 1 (0.3) |
| 甲状腺機能低下症 | 1 (0.3) | 胃炎 | 1 (0.3) |
| 甲状腺機能亢進症 | 1 (0.3) | 舌炎 | 1 (0.3) |
| 眼障害 | 58 (19.6) | 呼気臭 | 1 (0.3) |
| 流涙増加 | 23 (7.8) | 小腸炎 | 1 (0.3) |
| ドライアイ | 15 (5.1) | 胃腸出血 | 1 (0.3) |
| 霧視 | 12 (4.1) | 消化器痛 | 1 (0.3) |
| 眼痛 | 4 (1.4) | イレウス | 1 (0.3) |
| 羞明 | 4 (1.4) | 口唇乾燥 | 1 (0.3) |
| 眼瞼炎 | 3 (1.0) | メレナ | 1 (0.3) |
| 眼脂 | 2 (0.7) | 食道炎 | 1 (0.3) |
| 白内障 | 2 (0.7) | 口腔知覚不全 | 1 (0.3) |
| 眼窩周囲浮腫 | 2 (0.7) | 睇炎 | 1 (0.3) |
| 眼刺激 | 1 (0.3) | 直腸炎 | 1 (0.3) |
| 角膜炎 | 1 (0.3) | 小腸閉塞 | 1 (0.3) |
| 眼そう痒症 | 1 (0.3) | 一般・全身障害および投与部位の状態 | 156 (52.7) |
| 角膜症 | 1 (0.3) | 疲労 | 92 (31.1) |
| 複視 | 1 (0.3) | 無力症 | 31 (10.5) |
| 眼瞼紅斑 | 1 (0.3) | 発熱 | 16 (5.4) |
| 結膜充血 | 1 (0.3) | 粘膜の炎症 | 11 (3.7) |
| 近視 | 1 (0.3) | 倦怠感 | 8 (2.7) |
| 眼部不快感 | 1 (0.3) | 末梢性浮腫 | 7 (2.4) |
| 硝子体脱失 | 1 (0.3) | 悪寒 | 7 (2.4) |
| 胃腸障害 | 156 (52.7) | 乾燥症 | 7 (2.4) |
| 下痢 | 72 (24.3) | インフルエンザ様疾患 | 4 (1.4) |

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| 副作用の種類 | 発現例数(%) | 副作用の種類 | 発現例数(%) |
|-------------------|-----------|-----------------------|------------|
| 歩行障害 | 3 (1.0) | 傷害、中毒および処置合併症 | 11 (3.7) |
| 注入部位血管外漏出 | 2 (0.7) | 注入に伴う反応 | 5 (1.7) |
| 多臓器機能不全症候群 | 2 (0.7) | 転倒 | 2 (0.7) |
| 全身健康状態悪化 | 2 (0.7) | 放射線皮膚損傷 | 1 (0.3) |
| 末梢腫脹 | 1 (0.3) | 皮膚擦過傷 | 1 (0.3) |
| 活動性低下 | 1 (0.3) | 眼の熱傷 | 1 (0.3) |
| 浮腫 | 1 (0.3) | 反応性胃障害 | 1 (0.3) |
| 顔面浮腫 | 1 (0.3) | 臨床検査 | 95 (32.1) |
| 非心臓性胸痛 | 1 (0.3) | 体重減少 | 35 (11.8) |
| カテーテル留置部位そう痒感 | 1 (0.3) | 好中球数減少 | 30 (10.1) |
| 溢出 | 1 (0.3) | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 26 (8.8) |
| ヘルニア痛 | 1 (0.3) | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 20 (6.8) |
| 恥骨上痛 | 1 (0.3) | 白血球数減少 | 16 (5.4) |
| 腫脹 | 1 (0.3) | 血中クレアチニン増加 | 10 (3.4) |
| 肝胆道系障害 | 7 (2.4) | リパーゼ増加 | 9 (3.0) |
| 肝機能異常 | 3 (1.0) | リンパ球数減少 | 9 (3.0) |
| 肝細胞損傷 | 2 (0.7) | アミラーゼ増加 | 8 (2.7) |
| 急性胆嚢炎 | 1 (0.3) | 血小板数減少 | 3 (1.0) |
| 胆汁うっ滞 | 1 (0.3) | γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 3 (1.0) |
| 肝障害 | 1 (0.3) | トランスアミナーゼ上昇 | 3 (1.0) |
| 免疫系障害 | 2 (0.7) | 血中アルカリホスファターゼ増加 | 3 (1.0) |
| 過敏症 | 1 (0.3) | 血中ビリルビン増加 | 2 (0.7) |
| 薬物過敏症 | 1 (0.3) | 肝酵素上昇 | 1 (0.3) |
| 感染症および寄生虫症 | 43 (14.5) | 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 (0.3) |
| 結膜炎 | 9 (3.0) | 血中ブドウ糖増加 | 1 (0.3) |
| 口腔カンジダ症 | 5 (1.7) | 心電図 QT 延長 | 1 (0.3) |
| 蜂巣炎 | 5 (1.7) | 血中リン減少 | 1 (0.3) |
| 尿路感染 | 3 (1.0) | 血中トリグリセリド増加 | 1 (0.3) |
| 肺炎 | 3 (1.0) | 二酸化炭素減少 | 1 (0.3) |
| 膿疱性皮疹 | 3 (1.0) | 血中ミオグロビン増加 | 1 (0.3) |
| 敗血症 | 2 (0.7) | 代謝および栄養障害 | 118 (39.9) |
| 細菌性尿路感染 | 2 (0.7) | 食欲減退 | 91 (30.7) |
| 帯状疱疹 | 2 (0.7) | 高血糖 | 15 (5.1) |
| 鼻炎 | 2 (0.7) | 低マグネシウム血症 | 7 (2.4) |
| 敗血症性ショック | 2 (0.7) | 脱水 | 7 (2.4) |
| 粘膜感染 | 1 (0.3) | 低ナトリウム血症 | 6 (2.0) |
| 口腔ヘルペス | 1 (0.3) | 低リン酸血症 | 6 (2.0) |
| 爪囲炎 | 1 (0.3) | 低カリウム血症 | 4 (1.4) |
| 細菌性肺炎 | 1 (0.3) | 低カルシウム血症 | 4 (1.4) |
| 体部白癬 | 1 (0.3) | 高尿酸血症 | 2 (0.7) |
| 気管支炎 | 1 (0.3) | 低アルブミン血症 | 2 (0.7) |
| 大腸菌性腎盂腎炎 | 1 (0.3) | 耐糖能障害 | 2 (0.7) |
| 感染性脊椎炎 | 1 (0.3) | 細胞死 | 2 (0.7) |
| 骨盤膿瘍 | 1 (0.3) | 2型糖尿病 | 2 (0.7) |
| 副鼻腔炎 | 1 (0.3) | 高カリウム血症 | 1 (0.3) |
| | | 代謝性アシドーシス | 1 (0.3) |

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| 副作用の種類 | 発現例数(%) | 副作用の種類 | 発現例数(%) |
|----------------------|------------|----------------------|------------|
| 高アマラーゼ血症 | 1 (0.3) | 傾眠 | 1 (0.3) |
| 高カルシウム血症 | 1 (0.3) | 視野欠損 | 1 (0.3) |
| 高リパーゼ血症 | 1 (0.3) | 精神障害 | 13 (4.4) |
| コントロール不良の糖尿病 | 1 (0.3) | 不眠症 | 7 (2.4) |
| 高マグネシウム血症 | 1 (0.3) | うつ病 | 4 (1.4) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 32 (10.8) | 錯乱状態 | 1 (0.3) |
| 筋肉痛 | 10 (3.4) | 激越 | 1 (0.3) |
| 筋力低下 | 7 (2.4) | 睡眠障害 | 1 (0.3) |
| 関節痛 | 7 (2.4) | 腎および尿路障害 | 13 (4.4) |
| 筋痙縮 | 5 (1.7) | 急性腎障害 | 6 (2.0) |
| 四肢痛 | 3 (1.0) | 腎機能障害 | 3 (1.0) |
| 背部痛 | 2 (0.7) | 血尿 | 1 (0.3) |
| 骨痛 | 1 (0.3) | 排尿困難 | 1 (0.3) |
| 関節炎 | 1 (0.3) | 慢性腎臓病 | 1 (0.3) |
| 側腹部痛 | 1 (0.3) | 頻尿 | 1 (0.3) |
| 関節不安定 | 1 (0.3) | 高窒素血症 | 1 (0.3) |
| 四肢不快感 | 1 (0.3) | 生殖系および乳房障害 | 2 (0.7) |
| 筋骨格痛 | 1 (0.3) | 乳頭痛 | 1 (0.3) |
| 腱痛 | 1 (0.3) | 骨盤痛 | 1 (0.3) |
| 神経系障害 | 169 (57.1) | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 40 (13.5) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 100 (33.8) | 呼吸困難 | 10 (3.4) |
| 味覚不全 | 72 (24.3) | 発声障害 | 7 (2.4) |
| 末梢性ニューロパチー | 17 (5.7) | 鼻漏 | 6 (2.0) |
| 浮動性めまい | 15 (5.1) | 肺臓炎 | 6 (2.0) |
| 錯感覚 | 15 (5.1) | 咳嗽 | 3 (1.0) |
| 末梢性運動ニューロパチー | 10 (3.4) | 肺塞栓症 | 3 (1.0) |
| 味覚障害 | 9 (3.0) | 上気道咳症候群 | 2 (0.7) |
| 末梢性感覚運動ニューロパチー | 8 (2.7) | 労作性呼吸困難 | 2 (0.7) |
| 神経毒性 | 4 (1.4) | 口腔咽頭痛 | 2 (0.7) |
| 多発ニューロパチー | 4 (1.4) | 鼻出血 | 1 (0.3) |
| 異常感覚 | 3 (1.0) | 呼吸不全 | 1 (0.3) |
| 下肢静止不能症候群 | 3 (1.0) | しゃっくり | 1 (0.3) |
| 感覚鈍麻 | 2 (0.7) | 咽喉乾燥 | 1 (0.3) |
| 知覚過敏 | 2 (0.7) | 喉頭の炎症 | 1 (0.3) |
| 頭痛 | 1 (0.3) | 鼻の炎症 | 1 (0.3) |
| 記憶障害 | 1 (0.3) | 器質化肺炎 | 1 (0.3) |
| 味覚消失 | 1 (0.3) | 咽喉刺激感 | 1 (0.3) |
| 灼熱感 | 1 (0.3) | 皮膚および皮下組織障害 | 228 (77.0) |
| 味覚減退 | 1 (0.3) | 脱毛症 | 134 (45.3) |
| 神経痛 | 1 (0.3) | そう痒症 | 95 (32.1) |
| 嗅覚錯誤 | 1 (0.3) | 斑状丘疹状皮疹 | 48 (16.2) |
| 失神 | 1 (0.3) | 発疹 | 45 (15.2) |
| 失語症 | 1 (0.3) | 皮膚乾燥 | 42 (14.2) |
| 注意力障害 | 1 (0.3) | 薬疹 | 26 (8.8) |
| 脳症 | 1 (0.3) | 皮膚色素過剰 | 18 (6.1) |
| 感覚消失 | 1 (0.3) | 紅斑性皮疹 | 8 (2.7) |

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| 副作用の種類 | 発現例数(%) | 副作用の種類 | 発現例数(%) |
|----------------|---------|--------------|----------|
| 皮膚剥脱 | 7 (2.4) | 剥脱性発疹 | 1 (0.3) |
| 水疱性皮膚炎 | 6 (2.0) | 間擦疹 | 1 (0.3) |
| 紅斑 | 6 (2.0) | 皮膚疼痛 | 1 (0.3) |
| 水疱 | 5 (1.7) | 炎症後色素沈着変化 | 1 (0.3) |
| 睫毛眉毛脱落症 | 5 (1.7) | 固定疹 | 1 (0.3) |
| 多汗症 | 5 (1.7) | 過角化 | 1 (0.3) |
| 乾皮症 | 4 (1.4) | 爪ジストロフィー | 1 (0.3) |
| 手掌・足底発赤知覚不全症候群 | 3 (1.0) | 爪甲剥離症 | 1 (0.3) |
| ざ瘡様皮膚炎 | 3 (1.0) | 天疱瘡 | 1 (0.3) |
| 皮膚変色 | 3 (1.0) | 血管周囲細胞浸潤性皮膚炎 | 1 (0.3) |
| 湿疹 | 3 (1.0) | 点状出血 | 1 (0.3) |
| 爪の障害 | 3 (1.0) | 紫斑 | 1 (0.3) |
| 斑状皮疹 | 2 (0.7) | 皮膚亀裂 | 1 (0.3) |
| そう痒性皮疹 | 2 (0.7) | 皮膚硬結 | 1 (0.3) |
| 蕁麻疹 | 2 (0.7) | 皮膚感作 | 1 (0.3) |
| 寝汗 | 2 (0.7) | 皮膚毒性 | 1 (0.3) |
| 毛髪変色 | 2 (0.7) | 中毒性皮疹 | 1 (0.3) |
| 皮膚病変 | 2 (0.7) | 尋常性白斑 | 1 (0.3) |
| 丘疹性皮疹 | 1 (0.3) | 血管障害 | 16 (5.4) |
| 小水疱性皮疹 | 1 (0.3) | 高血圧 | 4 (1.4) |
| 爪破損 | 1 (0.3) | 低血圧 | 4 (1.4) |
| 多形紅斑 | 1 (0.3) | 血腫 | 2 (0.7) |
| 色素沈着障害 | 1 (0.3) | 蒼白 | 1 (0.3) |
| 皮膚萎縮 | 1 (0.3) | 潮紅 | 1 (0.3) |
| 皮膚炎 | 1 (0.3) | 静脈炎 | 1 (0.3) |
| 爪変色 | 1 (0.3) | リンパ浮腫 | 1 (0.3) |
| 爪甲脱落症 | 1 (0.3) | 鎖骨下静脈血栓症 | 1 (0.3) |
| 乾癬 | 1 (0.3) | 大静脈塞栓症 | 1 (0.3) |
| 皮膚脆弱性 | 1 (0.3) | 大静脈血栓症 | 1 (0.3) |
| 皮膚潰瘍 | 1 (0.3) | | |

MedDRA/J(ICH 国際医薬用語集日本語版)Ver.23.0 で作成。各副作用名は PT(基本語)で示した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 溶解

- (1) 日本薬局方注射用水(点滴静注用 20mg : 2.3mL、点滴静注用 30mg : 3.3mL)により溶解し、エンホルツマブ ベドチン(遺伝子組換え)を 10mg/mL の濃度とする。
- (2) 溶解する時は本剤のバイアルの内壁に沿って無菌的に注入し、振らずに緩徐に攪拌し、完全に溶解すること。溶解後のバイアルは、気泡がなくなるまで、静置すること。直射日光にあてないこと。
- (3) 溶解後の液は無色澄明～わずかに乳白光を帯びた微黄色である。目視により確認し、完全に溶解しない場合や変色が認められた場合には、使用せず廃棄すること。
- (4) 溶解後速やかに希釈しない場合は、2～8℃で保存し、24 時間以内に投与すること。

14.1.2 希釈

- (1) 必要量をバイアルから抜き取り、希釈後の濃度が 0.3～4.0mg/mL となるように日本薬局方 5%ブドウ糖注射液、日本薬局方生理食塩液又は乳酸リンゲル液の輸液バッグに加え、溶液が泡立たないよう輸液バッグを静かに回転させ混和すること。他剤と混和しないこと。直射日光にあてないこと。
- (2) 希釈後の液は無色澄明～わずかに乳白光を帯びた微黄色である。目視により確認し、粒子状物質や変色が認められた場合には、使用しないこと。
- (3) 調製後、希釈した液は速やかに使用すること。なお、やむを得ず希釈した液を保存する場合は、2～8℃で保存し、希釈後 16 時間以内に使用すること。残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 同一の点滴ラインを使用して他の薬剤との同時投与は行わないこと。

14.2.2 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、投与部位における紅斑、圧痛、腫脹、水疱、皮膚の落屑等の事象を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように投与すること。

(解説)

本剤の用法及び用量、組成・性状等に基づき設定した。

14.1.1(4)、14.1.2(3) 無菌性の維持の観点より設定した。

14.2.2 臨床試験において本剤投与時に血管外漏出が発生した場合、投与部位における紅斑、圧痛、腫脹、水疱、皮膚の落屑が認められたため設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

(解説)

本剤を用いた国内外の臨床試験において、エンホルツマブ ベドチンに対する抗薬物抗体の産生が報告されていることを踏まえ、設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 動物試験(ラット)において、臨床曝露量を下回る用量から角膜の異常有糸分裂像が認められた³⁹⁾。

15.2.2 本剤の構成成分である MMAE は、ラットの骨髄小核試験で遺伝毒性(異数性誘発作用)を示した⁴⁰⁾。
[9.4.2 参照]

(解説)

15.2.1 ラットを用いた3カ月間反復投与毒性試験の臨床曝露量未満に相当する用量から、眼科学的検査では異常はみられなかったものの、病理組織学的検査で角膜の異常有糸分裂像が認められたことから設定した。

15.2.2 遺伝毒性試験の結果に基づき設定した。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

1) hERG 電流への影響 (*in vitro* 試験)⁴¹⁾

HEK293 細胞に発現させた hERG チャネルを介するカリウム電流(hERG 電流)に対する MMAE の作用を、ホールセルパッチクランプ法を用いて評価した。MMAE の 10 及び 100 μ mol/L における hERG 電流の阻害率(平均 \pm 標準誤差)は、それぞれ 0.103 \pm 0.030 及び 0.237 \pm 0.056 で濃度依存性がみられ、100 μ mol/L では有意な抑制を示した。しかしながら、IC₅₀は 100 μ mol/L(臨床推奨用量で認められた MMAE のヒト C_{max} の 19,405 倍)を超えることから、臨床推奨用量における MMAE の曝露においては hERG チャネルにほとんど影響を及ぼさないと考えられた。

2) 中枢神経系、心血管系及び呼吸系への影響 (*in vivo* 試験)⁴²⁾

① 中枢神経系への影響

AGS-22M6E^{注)}のラット 4 週間反復投与試験及びカニクイザル 4 週間反復投与試験において評価した。ラットでは 10mg/kg まで、カニクイザルでは 6mg/kg の用量まで AGS-22M6E の投与による行動の変化は認められなかった。また、カニクイザル反復投与試験において、エンホルツマブ ベドチン又は AGS-22M6E を 3mg/kg の用量で週 1 回静脈内投与した結果、体温変化が認められたが、試験施設の正常動物で認められる変動範囲内であった。これらの試験から、エンホルツマブ ベドチンは中枢神経系にほとんど影響を及ぼさないことが示された。

② 心血管系への影響

カニクイザルに AGS-22M6E を 1、3、6mg/kg の用量で週 1 回静脈内投与したところ、初回又は 4 回目のいずれかの投与後 1 時間の Fridericia の式により補正した QT 間隔(QTcF 間隔)に有意な延長は認められず、また、6mg/kg までの投与でいずれの観察時期でも RR 間隔に変化は認められなかった。さらに、カニクイザルに MMAE を 0.1093mg/kg の用量で静脈内投与したときの C_{max} は、エンホルツマブ ベドチンの推奨臨床用量をヒトに投与したときの遊離型 MMAE の C_{max} の 73.0 倍(雄)及び 81.9 倍(雌)に達したが、投与後 1 時間の QTcF 又は RR 間隔のいずれにも変化はみられなかった。

AGS-22M6E 及び MMAE 投与による血行動態への影響の評価では、AGS-22M6E は 6mg/kg まで、収縮期、拡張期又は平均血圧、及び心拍数に影響を及ぼさなかった。また、MMAE の単回静脈内投与(0.1093mg/kg)では、収縮期、拡張期、平均血圧、心拍数に影響しなかった。

③ 呼吸系への影響

エンホルツマブ ベドチン又は AGS-22M6E を静脈内投与したときのカニクイザルの呼吸数を測定して評価した。いずれの ADC も、3mg/kg の用量で週 1 回、計 4 回投与したときには、溶媒対照と比較して呼吸数に明らかな影響を及ぼさなかった。また、カニクイザルでの 4 週間反復投与試験において、AGS-22M6E の 6mg/kg までの投与で、呼吸系への影響を示唆する一般症状は認められなかった。

注)ハイブリドーマ細胞を用いて製造した抗 Nectin-4 完全ヒト型モノクローナル抗体に MMAE を結合させた抗体薬物複合体

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

IX. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁴³⁾

エンホルツマブ ベドチン及び AGS-22M6E の単回投与毒性試験は実施しなかったが、急性毒性については、AGS-22M6E の週 1 回投与の反復投与毒性試験成績から評価した。

| 動物種 [性別] | 投与 経路 | 投与量 (mg/kg) | 概略の致死量 (mg/kg) | 主な所見 |
|----------------|----------|---------------------------|-------------------|--|
| SD ラット [雄] | 静脈内 | AGS-22M6E 0*、1.5、10、15 | ≥ 15 | 15mg/kg : 投与 8 日目に 12 例のうち 1 例で皮膚の潰瘍/痂皮、その動物の投与 1~8 日目の体重増加量 (17g)は、対照群の体重増加量の平均値(44g)に比べて低値 単回投与後 7 日までの間に、死亡や瀕死に繋がるような重篤な変化は認められなかった。 |
| カニクイザル [雌雄] | 静脈内 | AGS-22M6E 0*、1、3、6 | ≥ 6 | 6mg/kg : 投与 5 日目から皮膚の発赤、投与 7 日目から皮膚剥離 2 回投与した後には状態が悪化し安楽死に至ったものの、単回投与後に重篤な変化は認められなかった。 |

* : 溶媒

(2) 反復投与毒性試験^{44, 45)}

| 動物種 [性別 : n/群] | 投与期間 (投与頻度) [休薬期間] | 投与 経路 | 投与量 (mg/kg) | 無毒性量 (mg/kg) | 主な所見 |
|---|---------------------------|----------|---|-----------------|---|
| SD ラット [雄 : 6/群] | 4 週間 (1 回/週) [6 週間] | 静脈内 | AGS-22M6E : 0*、1.5、10、 15 AGS-22M6 : 10 | < 1.5 | ≥ 1.5mg/kg : 精巣の病理組織学的所見 ≥ 10mg/kg : 重度の潰瘍/痂皮、体重及び摂餌量の低値、MCV 及び網状赤血球数の増加を伴う赤血球パラメータの減少、血小板数、総白血球数、リンパ球数及び好酸球数の減少、APTT の短縮、グロブリン濃度の増加、AST、ALT、GGT 及び ALP 活性の上昇、アルブミン/グロブリン比の減少、皮膚、精巣上体、前立腺、精囊、骨髄、乳腺、脾臓、肝臓、リンパ組織、小腸の病理組織学的所見 15mg/kg : 重篤な一般状態(重度の潰瘍/痂皮、自発運動低下、蒼白、低体温) |
| SD ラット、 本試験 [雌雄 : 各 10/群]、 回復群 [雌雄 : 各 5/群] | 4 週間 (1 回/週) [6 週間] | 静脈内 | AGS-22M6E : 0*、2、5、10 AGS-22M6 : 10 | < 2 | ≥ 2mg/kg : 精巣(精上皮の変性)、精巣上体(管内の精子減少/異常精子細胞) ≥ 5mg/kg : 皮膚剥離、赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の減少、MCV、RDW、MCH 及び網赤血球数の増加、ALT、AST、ALP 及び GGT 活性の上昇、大腿骨骨髄の細胞数減少、皮膚の潰瘍形成、表皮過形成、及び/又は表皮の炎症 10mg/kg : 27 日に 1 例死亡(重度の皮膚剥離/潰瘍、体重減少)、体重増加抑制、摂餌量減少、アルブミン濃度の低下 休薬期間終了後(64 日)、精巣及び精巣上体の所見は更に顕著となり、概して増悪化した。休薬動物では骨髄の細胞数減少及び皮膚潰瘍/炎症は認められなかった。 |

IX. 非臨床試験に関する項目

| 動物種 [性別：n/群] | 投与期間 (投与頻度) [休薬期間] | 投与 経路 | 投与量 (mg/kg) | 無毒性量 (mg/kg) | 主な所見 |
|---|----------------------------|----------|---|-----------------|---|
| SD ラット 本試験 [雌雄：各10/群] | 13 週間 (1 回/週) [1 週間] | 静脈内 | エンホルツ マブ ベド チン： 0*、0.5、2、 5 | <0.5 | <p>≥0.5mg/kg：角膜の有糸分裂像の増加、静脈内投与部位の表皮及び付属器の異常有糸分裂像及び/又は単細胞壊死</p> <p>≥2mg/kg：精巣重量の減少、精巣の変性/萎縮、乳腺の有糸分裂像増加</p> <p>5mg/kg：皮膚剥離、網赤血球数、MCV、MCH 及び RDW の増加、ALT、AST、ALP、GGT 活性及びビリルビン値の増加、アルブミン減少、アルブミン/グロブリン比の低下、グロブリン増加、ハーダー腺及び背部皮膚の表皮及び付属器の異常有糸分裂像及び/又は単細胞壊死</p> |
| カニクイザル 本試験 [雌雄：各3/群]、 回復群 [雌雄：各2/群] | 4 週間 (1 回/週) [6 週間] | 静脈内 | AGS-22M6E： 0*、1、3、6 AGS-22M6： 6 MMAE： ADC の高用量の等モル 相当量 (0.1093/0.0545) | 3 | <p>≥1mg/kg：皮膚剥離及び乾燥/発赤皮膚、投与部位の病理組織学的変化</p> <p>≥3mg/kg：網状赤血球数の減少、赤血球パラメータの低下、好中球の減少、好酸球の減少</p> <p>6mg/kg：3 例安楽死、全身及び眼周囲に重度の皮膚の乾燥/発赤及び皮膚剥離、アルブミンの減少及びグロブリン及びフィブリノーゲンの増加、カリウムの増加、投与部位の中等度の皮下炎症、リンパ節のリンパ過形成、皮膚の炎症、過形成及び過角化</p> <p>3mg/kg 以下の所見は全て休薬期間中に回復した。</p> <p>6mg/kg では血液学的変化及び病理組織学的所見も休薬期間終了時には回復性を示した。</p> |
| カニクイザル 本試験 [雌雄：各2/対照 群、 雌雄：各 3/3mg/kg 群]、 回復群 [雌雄：各 2/3mg/kg 群] | 4 週間 (1 回/週) [6 週間] | 静脈内 | エンホルツ マブ ベド チン及び AGS-22M6E： 0*、3 | 3 | <p>3mg/kg：皮膚の乾燥、発赤領域、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、網状赤血球数、好中球及び好酸球数の軽微な低下、胸骨髄の細胞数減少、投与部位に軽微又は軽度のびまん性表皮肥厚、軽度の血管周囲単核細胞浸潤及び軽微な皮下の線維化、皮膚に軽度の慢性炎症性変化(過角化症、表皮肥厚及び真皮血管周囲単核細胞浸潤)</p> <p>いずれの変化も休薬終了時には回復した。</p> |

*：溶媒

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(3) 遺伝毒性試験⁴⁰⁾

細胞傷害性薬物である MMAE について遺伝毒性試験を実施した。

遺伝毒性試験

| 試験の種類 | 処置又は投与方法 | 結果 |
|---|---|---|
| 細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験) (in vitro) | <ul style="list-style-type: none"> ・ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び大腸菌 WP2 <i>uvrA</i> ・代謝活性化系ラット肝 S9 画分(S9)の存在下及び非存在下 ・MMAE : 75、200、600、1,800 及び 5,000µg/plate | 陰性 |
| L5178Y 細胞を用いるマウスリンフォーマチミジンキナーゼ(Tk)試験 (in vitro) | <ul style="list-style-type: none"> ・マウスリンパ腫細胞 L5178Y ・S9 の存在下及び非存在下 ・5-トリフルオロチミジン存在下でのコロニー形成(TFT 耐性 [TFT_r])を指標 | 陰性 用量依存的な突然変異頻度の上昇は認められず、生存細胞 10 ⁶ 個当たり TFT _r 変異体総数が溶媒対照群の平均値を上回る 90 個以上の増加は認められなかった。 |
| ラット骨髄小核試験 (in vivo) | <ul style="list-style-type: none"> ・雄ラット(n=35) ・溶媒対照*及び MMAE 0.01、0.1、又は 0.2mg/kg の単回静脈内投与 ・シクロホスファミド(陽性対照) : 60mg/kg の単回経口投与 | MMAE の 0.1、0.2mg/kg 群において、骨髄細胞中の小核を有する多染性赤血球数の有意な増加(P≤0.01)が認められた。 MMAE の染色体構造異常誘発能(染色体切断)及び異数性誘発能(染色体損失)を追加試験により評価した結果、MMAE は主に動原体陽性の小核形成を誘発し、その機序は MMAE の微小管阻害作用と一致した。 |

* : 3.9%0.01 N HCl/96.1%米国家薬局方 0.9%NaCl 注射液

エンホルツマブ ベドチンのリンカー部分を構成するマレイミド、カプロイルスパーサー、バリン-シトルリンジペプチド及び p-アミノベンジルオキシカルボニル基の遺伝毒性は、公的に利用可能なデータ及び *in silico* 解析に基づいて評価した。マレイミドは、細菌を用いた復帰突然変異試験及び L5178Y 細胞を用いるマウスリンフォーマ Tk 試験の両試験で変異原性を示し、カプロン酸は、細菌を用いた復帰突然変異試験では陰性であると報告されている。

(4) がん原性試験

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

(5) 生殖発生毒性試験^{28, 46)}

胚・胎児発生に関する試験

| 動物種 | 投与経路 | 投与期間 | 投与量(mg/kg) | 毒性所見 |
|------------------------|------|-----------------|---------------------------------|--|
| 雌 SD ラット (各群 25 例*) | 静脈内 | 妊娠 6 及び 13 日 | MMAE 0**、0.2mg/kg | 胚・胎児発生： 吸収胚数、着床後死亡、外表異常児の増加及び生存胎児数の減少 母動物： 膈分泌物、蒼白、ケージ受け皿上の赤色液体、体重及び摂餌量の顕著な減少、白血球数、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、及び好中球数の減少、網状赤血球数、MCV 及び単球数の軽度の増加 |
| 雌 SD ラット (各群 6 例) | 静脈内 | 妊娠 6 及び 13 日 | エンホルツマブ ベドチン 0**、2、5mg/kg | 2mg/kg 群 胚・胎児発生： 同腹平均生存胎児数の減少、早期吸収胚の増加、平均胎児体重の減少、胸骨分節非対称性、癒合、不完全骨化及び不整形、頸椎弓不整形及び胸椎体片側性骨化を含む骨格発達の遅延 母動物： 体重増加量の減少*** 5mg/kg 群 胚・胎児発生： 同腹児全死亡(100%の早期吸収胚) 母動物： 体重・体重増加量及び摂餌量の減少***、全胚吸収 |

* : MMAE 群の 1 例は妊娠しなかったが、剖検は行われた。

** : 溶媒

*** : 母動物の体重又は体重増加量の減少は用量依存的であった。

注)母動物及び発生に関する無毒性量は決定できなかった。

(6) 局所刺激性試験⁴⁷⁾

エンホルツマブ ベドチンの投与部位の病理組織学的検査は、ラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験の一部として実施した。(「IX. 2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照)

ラットにエンホルツマブ ベドチンを週 1 回、計 13 回静脈内投与したところ、エンホルツマブ ベドチン投与の影響と考えられる所見は 0.5mg/kg 以上の群でみられ、主に毛包及び皮脂腺を含む表皮及び/又は付属器の軽微な異常有糸分裂像及び単細胞壊死に限られていた。皮下組織及び局所的に広範な表皮の中等度の壊死(潰瘍形成を伴う)は 2mg/kg 群の 1 例に限られており、高用量群では同様の所見が認められなかった。

カニクイザルにエンホルツマブ ベドチンを週 1 回、計 4 回静脈内投与したところ、3mg/kg を投与した一部の動物の投与部位で、軽微又は軽度なびまん性の表皮肥厚、軽度の血管周囲単核細胞浸潤及び軽微な線維化が認められた。これらの変化は、FCG1015 製剤緩衝液(20mM ヒスチジン-HCl pH6.0、10% ショ糖(w/v)、0.02% ポリソルベート-20)を投与した対照群で認められた投与手技に関連した炎症性変化と比較して僅かに増強していた。

投与部位や投与部位近傍での投与関連の影響は、皮膚の表皮及び付属器の上皮における Nectin-4 の発現に関連しているものと考えられ、休薬期間終了時には回復性が認められた。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(7) その他の特殊毒性

光毒性試験⁴⁸⁾

リンカー-MMAE (vc-MMAE)は 290～700nm の波長範囲で光毒性試験の実施を求められる基準を満たさなかった。そのため、MMAE 及び vc-MMAE は光毒性を引き起こさないと考えられる。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：パドセブ点滴静注用 20mg
パドセブ点滴静注用 30mg
生物由来製品、劇薬
処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)
有効成分：エンホルツマブ ベドチン(遺伝子組換え)
劇薬

2. 有効期間

パドセブ点滴静注用 20mg：3年
パドセブ点滴静注用 30mg：4年

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり
その他の患者向け資材
リーフ「パドセブによる治療を受ける患者さんご家族へ」(RMP のリスク最小化活動のために作成された資材)
小冊子「パドセブによる治療を受ける患者さんご家族へ」
(「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」、「XIII. 2. その他の関連資料」の項参考)

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし
同 効 薬：ドセタキセル水和物、パクリタキセル、ペムブロリズマブ(遺伝子組換え)

7. 国際誕生年月日

2019年12月18日(米国)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

| 販売名 | 製造販売承認年月日 | 承認番号 | 薬価基準収載年月日 | 販売開始年月日 |
|-------------------|------------|---------------|-------------|-------------|
| パドセブ点滴静注用 20mg | 2023年2月6日 | 30500AMX00019 | 2023年5月24日 | 2023年8月8日 |
| パドセブ点滴静注用 30mg | 2021年9月27日 | 30300AMX00454 | 2021年11月25日 | 2021年11月30日 |

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

11. 再審査期間

8年間：2021年9月27日～2029年9月26日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等(平成18年厚生労働省告示第107号)の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

| 販売名 | 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード | 個別医薬品コード (YJコード) | HOT(9桁)番号 | レセプト電算処理 システム用コード |
|-------------------|-----------------------|---------------------|-----------|----------------------|
| パドセブ点滴静注用 20mg | 4291459D2027 | 4291459D2027 | 199233501 | 629923301 |
| パドセブ点滴静注用 30mg | 4291459D1020 | 4291459D1020 | 199170301 | 629917001 |

14. 保険給付上の注意

＜保医発1124第4号(令和3年11月24日)より＞

本製剤の効能又は効果に関連する注意において、「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。」及び「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。」と記載されているので、PD-1/PD-L1阻害剤を含む化学療法による治療歴を有する患者に投与することとし、その旨を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) Challita-Eid PM, et al. : Cancer Res. 2016;76(10):3003-3013.(PMID : 27013195) (PEV-00038)
- 2) Zhang Y, et al. : Oncol Lett. 2018;15(6):8789-8795.(PMID : 29805618) (R-08443)
- 3) Nishiwada S, et al. : J Exp Clin Cancer Res. 2015;34(1):30.(PMID : 25888293) (R-08444)
- 4) Takano A, et al. : Cancer Res. 2009;69(16):6694-6703.(PMID : 19679554) (R-08445)
- 5) Fabre-Lafay S, et al. : BMC Cancer. 2007;7:73.(PMID : 17474988) (R-08446)
- 6) Doronina SO, et al. : Nat Biotechnol. 2003;21(7):778-784.(PMID : 12778055) (R-08447)
- 7) Francisco JA, et al. : Blood. 2003;102(4):1458-1465.(PMID : 12714494) (R-08448)
- 8) 社内報告書：癌細胞(ヒト由来)・薬理作用(ヒトNectin-4への結合親和性) (2021年9月27日承認 CTD2.6.2.2.3.1) (DIR200249)
- 9) 社内報告書：膀胱癌細胞(ヒト由来)・薬理作用(膀胱癌における細胞内移行と輸送) (2021年9月27日承認 CTD2.6.2.2.3.2) (DIR200250)
- 10) 社内報告書：膀胱癌細胞(ヒト由来)・薬理作用(MMAEの細胞内放出) (2021年9月27日承認 CTD2.6.2.2.3.3) (DIR200251)
- 11) 社内報告書：膀胱癌細胞(ヒト由来)・薬理作用(2次的バイスタンダー効果) (2021年9月27日承認 CTD2.6.2.2.4.4) (DIR200253)
- 12) 社内報告書：癌細胞(ヒト由来)・薬理作用(細胞傷害活性) (2021年9月27日承認 CTD2.6.2.2.4.1) (DIR200252)
- 13) 社内報告書：効能又は効果、その設定根拠(2021年9月27日承認 CTD1.8.2) (DIR210108)
- 14) 社内報告書：用法及び用量、その設定根拠(2021年9月27日承認 CTD1.8.3) (DIR210109)
- 15) 社内報告書：転移性尿路上皮癌又はその他の悪性固形腫瘍の患者・海外第 I 相試験(EV-101 study) (2021年9月27日承認 CTD2.7.6.2) (DIR210031)
- 16) 社内報告書：局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者・国内第 I 相試験(EV-102 study) (2021年9月27日承認 CTD2.7.6.3) (DIR200242)
- 17) 社内報告書：局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者・国際共同第 II 相試験(EV-201 study) (2021年9月27日承認 CTD2.7.6.5) (DIR200248)
- 18) 社内報告書：局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者・国際共同第 III 相試験(EV-301 study) (2021年9月27日承認 CTD2.7.6.4) (DIR200247)
- 19) 社内報告書：死亡(2021年9月27日承認 CTD2.7.4.2.1.3) (DIR210046)
- 20) 社内報告書：その他の重篤な有害事象(2021年9月27日承認 CTD2.7.4.2.1.4) (DIR210047)
- 21) 社内報告書：膀胱癌細胞(ヒト由来)・薬理作用(2021年9月27日承認 CTD2.6.2.2.1) (DIR210002)
- 22) 社内報告書：前立腺癌細胞(ヒト由来)・薬理作用(2021年9月27日承認 CTD2.6.2.2.2) (DIR210003)
- 23) 社内報告書：膀胱癌患者由来腫瘍移植SCIDマウス・薬理作用(2021年9月27日承認 CTD2.6.2.2.5.1) (DIR200254)
- 24) 社内報告書：局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者・国内第 I 相試験(EV-102 study) (2021年9月27日承認 CTD2.7.2.2.3.3) (DIR210004)
- 25) 社内報告書：患者・薬物動態比較解析(2021年9月27日承認 CTD2.7.2.3.5.1) (DIR210005)
- 26) 社内報告書：患者・生理学的薬物動態モデル解析(2021年9月27日承認 CTD2.7.2.2.5.1) (DIR200246)
- 27) 社内報告書：患者・母集団薬物動態解析(2021年9月27日承認 CTD2.7.2.2.6.1) (DIR210006)
- 28) 社内報告書：ラット・胚・胎児発生試験(2021年9月27日承認 CTD2.6.6.6.1) (DIR200240)
- 29) 社内報告書：ラット・定量的全身オートラジオグラフィ(2021年9月27日承認 CTD2.6.4.4.1) (DIR210008)
- 30) 社内報告書：血球への移行・薬物動態試験(2021年9月27日承認 CTD2.6.4.4.3) (DIR210009)
- 31) 社内報告書：血漿蛋白結合・薬物動態試験(2021年9月27日承認 CTD2.7.2.2.1.1) (DIR200243)
- 32) 社内報告書：代謝・薬物動態試験(2021年9月27日承認 CTD2.7.2.3.3) (DIR210010)
- 33) Han TH, et al. : J Clin Pharmacol. 2013;53(8):866-877.(PMID : 23754575) (R-08396)
- 34) 社内報告書：MMAEのヒトにおける代謝(2021年9月27日承認 CTD2.6.4.5.2.2) (DIR210042)
- 35) 社内報告書：代謝酵素・薬物動態試験(2021年9月27日承認 CTD2.7.2.2.1.4) (DIR200241)
- 36) 社内報告書：ラット・排泄・薬物動態試験(2021年9月27日承認 CTD2.6.4.6.1) (DIR210048)
- 37) 社内報告書：P-gp基質性・薬物動態試験(2021年9月27日承認 CTD2.7.2.2.1.5) (DIR200244)
- 38) 社内報告書：患者・母集団薬物動態解析(2021年9月27日承認 CTD2.7.2.3.6.1) (DIR200245)

X I. 文献

- 39) 社内報告書：ラット・3カ月投与毒性試験(2021年9月27日承認CTD2.6.6.3.1.3) (DIR200239)
- 40) 社内報告書：遺伝毒性試験(2021年9月27日承認 CTD2.6.6.4) (DIR210016)
- 41) 社内報告書：*in vitro*・安全性薬理試験(2021年9月27日承認 CTD2.6.2.4.1) (DIR210013)
- 42) 社内報告書：*in vivo*・安全性薬理試験(2021年9月27日承認 CTD2.6.2.4.2) (DIR210014)
- 43) 社内報告書：単回投与毒性試験(2021年9月27日承認 CTD2.6.6.2) (DIR210043)
- 44) 社内報告書：単回及び反復投与毒性試験(2021年9月27日承認 CTD1.10) (DIR210015)
- 45) 社内報告書：反復投与毒性試験(2021年9月27日承認 CTD2.6.6.3) (DIR210044)
- 46) 社内報告書：生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験(2021年9月27日承認 CTD 2.6.7.13) (DIR210045)
- 47) 社内報告書：局所刺激性試験(2021年9月27日承認 CTD2.6.6.7) (DIR210018)
- 48) 社内報告書：光毒性評価(2021年9月27日承認 CTD2.6.6.8.3.1) (DIR210019)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

エンホルツマブ ベドチンは、米国、イギリス、カナダなどで承認されている(2024年4月現在)。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 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

6. 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1.25mg/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125mgを超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。

米国におけるエンホルツマブ ベドチンの承認状況

| | |
|--------|---|
| 国名 | 米国 |
| 会社名 | Manufactured and Marketed by: Astellas Pharma US, Inc. Distributed and Marketed by: Seagen Inc. |
| 販売名 | PADCEV® (enfortumab vedotin-ejfv) |
| 剤形・含量 | For Injection: 20 mg and 30 mg of enfortumab vedotin-ejfv as a white to off-white lyophilized powder in a single-dose vial for reconstitution. |
| 承認年月 | 2019年12月 |
| 効能又は効果 | PADCEV is a Nectin-4-directed antibody and microtubule inhibitor conjugate indicated: <ul style="list-style-type: none">• in combination with pembrolizumab for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer.• as a single agent for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer who:<ul style="list-style-type: none">• 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. |
| 用法及び用量 | <ul style="list-style-type: none">• <i>For intravenous infusion only.</i> Do not administer PADCEV as an intravenous push or bolus. Do not mix with, or administer as an infusion with, other medicinal products.• The recommended dose of PADCEV in combination with pembrolizumab is 1.25 mg/kg (up to a maximum dose of 125 mg) given as an intravenous infusion over 30 minutes on Days 1 and 8 of a 21-day cycle until disease progression or unacceptable toxicity.• The recommended dose of PADCEV as a single agent is 1.25 mg/kg (up to a maximum dose of 125 mg) given as an intravenous infusion over 30 minutes on Days 1, 8 and 15 of a 28-day cycle until disease progression or unacceptable toxicity.• Avoid use in patients with moderate or severe hepatic impairment. |

(2023年12月改訂)

注)国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること

X II. 参考資料

イギリスにおけるエンホルツマブ ベドチンの承認状況

| | |
|--------|--|
| 国名 | イギリス |
| 会社名 | Astellas Pharma Ltd |
| 販売名 | Padcev |
| 剤形・含量 | One vial of powder for concentrate for solution for infusion contains 20 mg and 30 mg enfortumab vedotin. |
| 承認年月 | 2022年4月 |
| 効能又は効果 | <p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>Padcev as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer who have previously received a platinum-containing chemotherapy and a programmed death receptor-1 or programmed death-ligand 1 inhibitor.</p> |
| 用法及び用量 | <p>4.2 Posology and method of administration</p> <p>Treatment with Padcev should be initiated and supervised by a physician experienced in the use of anti-cancer therapies. Ensure good venous access prior to starting treatment.</p> <p><u>Posology</u></p> <p>The recommended dose of enfortumab vedotin is 1.25 mg/kg (up to a maximum of 125 mg for patients ≥ 100 kg) administered as an intravenous infusion over 30 minutes on Days 1, 8 and 15 of a 28-day cycle until disease progression or unacceptable toxicity.</p> <p><u>Special populations</u></p> <p><u>Elderly</u></p> <p>No dose adjustment is necessary in patients ≥ 65 years of age.</p> <p><u>Renal impairment</u></p> <p>No dose adjustment is necessary in patients with mild [creatinine clearance (CrCL) $>60-90$ mL/min], moderate (CrCL $30-60$ mL/min) or severe (CrCL $15-30$ mL/min) renal impairment. Enfortumab vedotin has not been evaluated in patients with end stage renal disease (CrCL <15 mL/min).</p> <p><u>Hepatic impairment</u></p> <p>No dose adjustment is necessary in patients with mild hepatic impairment [total bilirubin of 1 to $1.5 \times$ upper limit of normal (ULN) and AST any, or total bilirubin \leq ULN and AST $>$ ULN]. Enfortumab vedotin has only been evaluated in a limited number of patients with moderate hepatic impairment and has not been evaluated in patients with severe hepatic impairment.</p> <p><u>Paediatric population</u></p> <p>There is no relevant use of enfortumab vedotin in the paediatric population for the indication of locally advanced or metastatic urothelial cancer.</p> <p><u>Method of administration</u></p> <p>Padcev is for intravenous use. The recommended dose must be administered by intravenous infusion over 30 minutes. Enfortumab vedotin must not be administered as an intravenous push or bolus injection.</p> |

(2023年12月改訂)

注)国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

日本の電子添文における「9.4 生殖能を有する者」「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国での承認状況とは異なる。

本邦における使用上の注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性患者

本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。 [9.5 参照]

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性患者

本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。 [15.2.2 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物試験(ラット)において、本剤の臨床用量に相当する曝露量(Cmax)で生存胎児数の減少、胎児体重減少及び早期吸収胚の増加が認められた。また、動物試験(ラット)において、妊娠6日目及び13日目に MMAE を投与したところ、胚・胎児毒性及び催奇形性が報告されている²⁸⁾。 [9.4.1 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁中移行に関するデータはないが、ヒト IgG は母乳中に移行することが報告されている。

| 出典 | 記載内容 |
|-----------------------|---|
| 米国の添付文書 (2023年12月) | <p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Based on the mechanism of action and findings in animals, PADCEV can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available human data on PADCEV use in pregnant women to inform a drug-associated risk. In an animal reproduction study, administration of enfortumab vedotin-ejfv to pregnant rats during organogenesis caused maternal toxicity, embryo-fetal lethality, structural malformations and skeletal anomalies at maternal exposures similar to the exposures at the recommended human dose of 1.25 mg/kg (<i>see Data</i>). Advise patients of the potential risk to the fetus.</p> <p>The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2%-4% and 15%-20%, respectively.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>In a rat pilot embryo-fetal development study, administration of enfortumab vedotin-ejfv on gestation day 6 and 13 during the period of organogenesis resulted in a complete litter loss in all pregnant rats at the maternally toxic dose of 5 mg/kg (approximately 3 times the exposure at the recommended human dose). A dose of 2 mg/kg (similar to the exposure at the recommended human dose) resulted in maternal toxicity, embryo-fetal lethality and structural malformations that included gastroschisis, malrotated hindlimb, absent forepaw, malpositioned internal organs and fused cervical arch. Additionally, skeletal anomalies (asymmetric, fused, incompletely ossified, and misshapen sternebrae, misshapen cervical arch, and unilateral ossification of the thoracic centra) and decreased fetal weight were observed.</p> |

| | |
|---|--|
| <p>米国の添付文書 (2023年12月) (つづき)</p> | <p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> There are no data on the presence of enfortumab vedotin-ejfv in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed child, advise lactating women not to breastfeed during treatment with PADCEV and for 3 weeks after the last dose.</p> <p>8.3 Females and Males of Reproductive Potential <u>Pregnancy Testing</u> Verify pregnancy status in females of reproductive potential prior to initiating PADCEV treatment.</p> <p><u>Contraception</u> <i>Females</i> PADCEV can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with PADCEV and for 2 months after the last dose. <i>Males</i> Advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with PADCEV and for 4 months after the last dose.</p> <p><u>Infertility</u> <i>Females</i> Based on findings in animal studies with MMAE-containing antibody-drug conjugates (ADCs), PADCEV may impair female fertility. The effect on fertility is reversible. <i>Males</i> Based on findings from animal studies, PADCEV may impair male fertility.</p> |
| <p>イギリスの添付文書 (2023年12月)</p> | <p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation <u>Women of childbearing potential/ Contraception in males and females</u> Pregnancy testing is recommended for females of reproductive potential within 7 days prior to initiating treatment. Females of reproductive potential should be advised to use effective contraception during treatment and for at least 12 months after stopping treatment. Men being treated with enfortumab vedotin are advised not to father a child during treatment and for up to 9 months following the last dose of Padcev.</p> <p><u>Pregnancy</u> Padcev can cause foetal harm when administered to pregnant women based upon findings from animal studies. Embryo-foetal development studies in female rats have shown that intravenous administration of enfortumab vedotin resulted in reduced numbers of viable foetuses, reduced litter size, and increased early resorptions. Padcev is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using effective contraception.</p> <p><u>Breast-feeding</u> It is unknown whether enfortumab vedotin is excreted in human milk. A risk to breast-fed children cannot be excluded. Breast-feeding should be discontinued during Padcev treatment and for at least 6 months after the last dose.</p> <p><u>Fertility</u> In rats, repeat dose administration of enfortumab vedotin, resulted in testicular toxicity and may alter male fertility. MMAE has been shown to have aneugenic properties. Therefore, men being treated with this medicinal product are advised to have sperm samples frozen and stored before treatment. There are no data on the effect of Padcev on human fertility.</p> |

X II. 参考資料

(2) 小児等に関する記載

日本の電子添文における小児等の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書と同様である。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

| 出典 | 記載内容 |
|-------------------------|---|
| 米国の添付文書 (2023年12月) | 8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness of PADCEV in pediatric patients have not been established. |
| イギリスの添付文書 (2023年12月) | 4.2 Posology and method of administration <u>Paediatric population</u> There is no relevant use of enfortumab vedotin in the paediatric population for the indication of locally advanced or metastatic urothelial cancer. |

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

医療従事者向け資料

- ・【RMP】「パドセブを適正にご処方いただくために」
- ・冊子「パドセブ副作用マネジメントガイド」
- ・下敷「パドセブ点滴静注用 20mg・30mg 調製方法ガイド」

患者向け資料

- ・【RMP】リーフ「パドセブによる治療を受ける患者さんご家族へ」
- ・小冊子「パドセブによる治療を受ける患者さんご家族へ」

医療従事者向け情報サイト(Astellas Medical Net) 製品情報

パドセブ点滴静注用 20mg

https://amn.astellas.jp/di/detail/pev/index_pev-20

パドセブ点滴静注用 30mg

https://amn.astellas.jp/di/detail/pev/index_pev-30

製造販売

アステラス製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号