# パドセブ点滴静注用 30mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアステラス製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アステラス製薬株式会社

## 目次

1.5	起原又は発見の経緯及び開発の経緯	2
1.5.1	起原又は発見の経緯	2
1.5.2	開発の経緯	2
1.5.3	海外における開発状況	15
1.5.4	有用性及び特徴	15
1.5.5	国内における本剤の臨床的位置付け	15
1.5.6	効能・効果(案),用法・用量(案)	17
1.5.7	参考文献	18
	表	
表 1.5-	・ 1 臨床データパッケージ	9
表 1.5-		
	床試験	11
	図	
図 1.5-	- 1 開発の経緯	3

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

## 1.5.1 起原又は発見の経緯

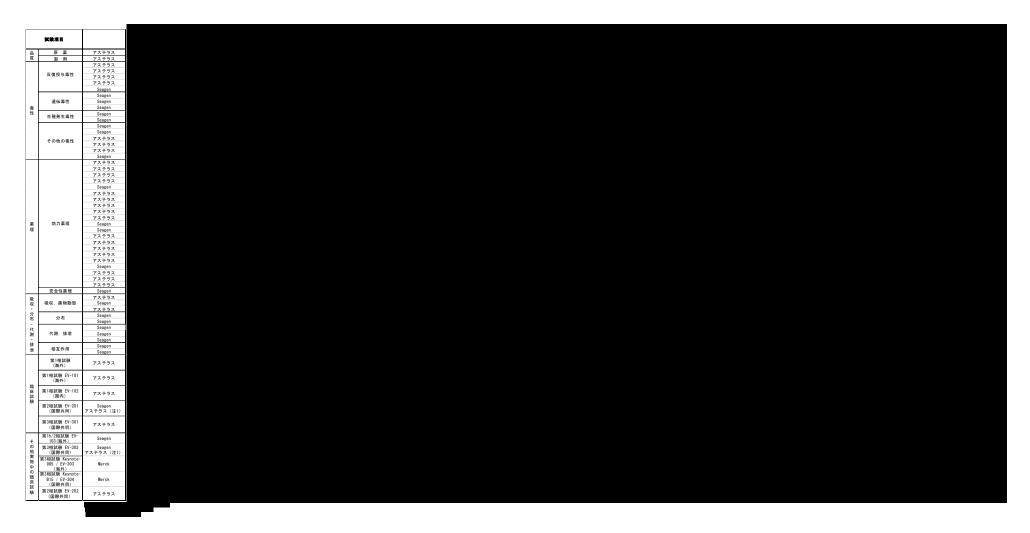
エンホルツマブ ベドチン (ASG-22CE) は、Nectin-4 を標的とする抗体薬物複合体 (ADC) であり、Astellas Pharma Global Development、Inc. (Astellas) と Seagen Inc.が見出し、尿路上皮癌 (UC) の治療薬として共同開発している。Nectin-4 は様々な癌、特に UC、乳癌、肺癌、膵癌、卵巣癌等に発現している接着タンパク質である [Challita-Eid et al, 2016]。一部の癌では、Nectin-4 の高発現と病勢進行及び/又は予後不良との間の関連が報告されている [Zhang et al, 2018; Nishiwada et al, 2015; Takano et al, 2009; Fabre-Lafay et al, 2007]。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。エンホルツマブ ベドチンは、タンパク質分解酵素で切断されるバリン-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タチンE(MMAE)を結合させた抗 Nectin-4 完全ヒト型免疫グロブリン  $G1\kappa$  モノクローナル抗体(mAb)である。エンホルツマブ ベドチンは、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とにより、癌細胞において細胞傷害性を誘導する。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て MMAE が放出される [Doronina et al, 2003]。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 [Francisco et al, 2003]。

エンホルツマブ ベドチンは、白金製剤を含む化学療法歴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) 阻害薬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 2 相試験(国際共同第 2 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。今般、白金製剤を含む化学療法歴及びPD-1/PD-L1 阻害薬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 3 相試験[EV-301],及び PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴を有し、シスプラチンによる化学療法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 2 相試験[EV-201]コホート 2 で高い臨床的有用性を示す結果が得られたため、「癌薬物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、製造販売承認申請を行うこととした。

## 1.5.2 開発の経緯

エンホルツマブ ベドチンの開発の経緯を図 1.5-1 に示す。

## 図 1.5-1 開発の経緯



## 1.5.2.1 品質に関する試験

米国及びカナダにおける最初の第1相試験(AGS-22M6E-11-1試験)においては、マウスハイブリドーマ細胞株を用いて抗体を発現させ、そこから得られた ADC を AGS-22M6Eと称し、試験に用いた。その後、特性がよく知られているチャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO)に抗体発現細胞株を変え、さらに抗体及びそれに続く原薬の製造工程においては収率向上及び治験薬製造工程開発を目的として軽微な製法変更を行った。薬物リンカー(SGD-1006)については製法変更は無く、製剤の製造工程及び製造サイトについても変更は行わなかった。前述の変更後の製剤をエンホルツマブ ベドチンと称する。分析、薬物動態及び毒性の観点から評価を行ったところ、エンホルツマブ ベドチン及び AGS-22M6E 間の品質同等性/同質性及びこれらの曝露量が同程度であることが示されたため、エンホルツマブ ベドチンを、AGS-22M6E-11-1 試験並びにその後の全ての臨床試験に供給した。

エンホルツマブ ベドチンにおける最初の製造工程を工程 A と称する。その後、商用向けの製造プロセス(工程 B)を開発し、分析による同等性/同質性評価を実施して、工程 A 製剤とのブリッジングを行った。抗体及び原薬におけるスケールアップが工程 A と工程 B の主な違いであり、製剤処方及び容器施栓系は両者間で変わらない。工程 B による製剤は EV-201 試験から、その後のすべての臨床試験に供給されており、商用製剤としても使用予定である。現在までに工程 B を用いて実施した製造は全て商用スケールで商用生産サイトにて行われている。

これまでの臨床試験に30 mg/vial 製剤を使用してきたことから、本邦では30 mg/vial 製剤のみの製造販売承認申請を予定しているが、医療現場での残薬量節減のため、将来的には低含量の20 mg/vial 製剤も商用製剤として追加する計画である。また、有効期間は、工程Bによる30 mg/vial 製剤の申請用安定性試験結果を基に設定する予定である。

## 1.5.2.2 毒性に関する試験

エンホルツマブ ベドチン、AGS-22M6E 及び AGS-22M6(薬物非結合型抗体)は、ラット及 びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験において非臨床の安全性を評価し、MMAE はカニク イザルの反復投与試験において評価した。また、MMAE の遺伝毒性試験、エンホルツマブ ベドチン及び MMAE の妊娠ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験並びにその他の試験(高血糖の誘発機序の検討及び精巣毒性の回復性の検討)を実施した。光毒性については、MMAE 及 びリンカー-MMAE の紫外可視吸収分光法により評価した。ラット及びカニクイザルにおけるエンホルツマブ ベドチンあるいは AGS-22M6E の主要な毒性標的臓器は皮膚及び骨髄であった。 さらに、雄性生殖器(精巣、精巣上体、前立腺、精嚢)、脾臓、眼(角膜)、リンパ組織、乳腺、腸管、副腎、ハーダー腺、肝臓も標的臓器として同定された。AGS-22M6 投与による毒性は認められず、MMAE 投与では骨髄毒性が認められた。MMAE は微小管阻害作用による異数性誘発機序により遺伝毒性を示した。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

性を示した。ヒト骨格筋及び膵島細胞を用いた in vitro の研究では、エンホルツマブ ベドチン と血糖値上昇との関連性は示されなかった。エンホルツマブ ベドチンは精巣毒性を引き起こしたが、これは部分的に回復した。エンホルツマブ ベドチン (MMAE 及びリンカー-MMAE) は 光毒性を示さないと考えられた。

## 1.5.2.3 薬理試験

エンホルツマブ ベドチンの薬理学的特性を明らかにする目的で、Nectin-4を発現する癌細胞を用いた結合親和性及び細胞傷害活性、ホモログタンパク質に対するNectin-4への特異性、細胞表面のNectin-4と結合した後の細胞内への取り込み及び細胞内で放出されるMMAE濃度の定量、ヒト膀胱癌患者由来腫瘍異種移植モデルを用いた腫瘍増殖阻害作用を検討した。その結果、エンホルツマブ ベドチン及び/又はAGS-22M6Eは、ヒトNectin-4に対して高い親和性及び特異性を有し、癌細胞表面上のNectin-4に結合した後、ADC-Nectin-4複合体が細胞内に取り込まれ、リソソームへと輸送された後に、細胞内でMMAEを放出して、細胞傷害活性を示した。さらに、ヒト膀胱癌患者由来腫瘍異種移植モデルにおいて腫瘍増殖を阻害するか、あるいは腫瘍を退縮させた。

MMAE は、臨床推奨用量(1.25 mg/kg)投与時の MMAE の  $C_{max}$  の 19405 倍の濃度(100  $\mu$ mol/L)で、hERG チャンネルを介するカリウム電流の阻害を示したが、抑制率としては50%未満であった。10  $\mu$ mol/L では、hERG チャネル活性の阻害は認められなかった。心電図、心拍数、血圧、呼吸系あるいは中枢神経系の安全性薬理パラメータについては、エンホルツマブベドチンあるいは AGS-22M6E を投与したカニクイザルにおける一般毒性試験の一部として評価し、その結果、影響は認められなかった。

#### 1.5.2.4 薬物動熊試験

ラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、ADC、総抗体(TAb)及び MMAE のトキシコキネティクスを評価した。また、ラットを用いた in vivo 試験並びに動物及び ヒト由来試料を用いた in vitro 試験にて、MMAE の分布、代謝、排泄及び薬物間相互作用を評価 した。

その結果、AGS-22M6E をラット及びカニクイザルに反復静脈内投与したときの ADC、TAb 及び MMAE の曝露量は、投与量にほぼ比例して増加した。MMAE のトリチウム標識体由来の放射能は、ラットの全身に広く分布した。MMAE の代謝は、ラット、カニクイザル及びヒト肝細胞で類似していた。MMAE は、ヒトにおいて、主にチトクロム P450(CYP)3A4により代謝されると考えられた。MMAE は、ラットにおいて、主に糞中に未変化体として排泄された。MMAE は CYP3A の阻害剤であったが、CYP1A2、CYP2B6 あるいは CYP3A の誘導剤ではなかった。MMAE は P-糖蛋白(P-gp)の基質であったが、乳癌耐性蛋白(BCRP)、多剤耐性関連蛋白(MRP)2、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 あるいは OAT3 の基質ではなかった。MMAE は臨床的に意義のある濃度で胆汁酸塩排泄ポンプ (BSEP), P-gp, BCRP, MRP2, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害しなかった。

## 1.5.2.5 臨床試験の経緯

エンホルツマブ ベドチンは現在、北米、南米、欧州及びアジアで臨床開発中である。国内で は、局所進行性又は転移性 UC の日本人患者を対象とした国内第1相試験 [EV-102] を実施し、 エンホルツマブ ベドチン 1.0 mg/kg 及び 1.25 mg/kg の忍容性及び安全性を確認した。また,海 外第1相試験「EV-101]及び国内第1相試験「EV-102]のデータを用いて、日本人と非日本人の 薬物動態の民族差について評価した。さらに、単群多コホート多施設共同国際共同第2相試験 [EV-201] を実施し、PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴を有する局所進行性又は転移性 UC 患者 を対象にエンホルツマブ ベドチン 1.25 mg/kg の有効性及び安全性を評価した。EV-201 試験 は,白金製剤を含む化学療法歴及び PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴を有する局所進行性又は転 移性 UC 患者を対象とするコホート 1 と PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴を有し、シスプラチン 不適応かつ白金製剤による治療歴を有さない局所進行性又は転移性 UC 患者を対象とするコホー ト2で構成され、両コホートに日本人患者が組入れられた。EV-201試験では、両コホートに組 み入れられた患者に対して、臨床的に意味のあるベネフィットが認められた。また、白金製剤を 含む化学療法歴及び PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴を有する局所進行性又は転移性 UC 患者を 対象とする非盲検無作為化多施設共同国際共同第3相試験 [EV-301] において、エンホルツマブ ベドチン 1.25 mg/kg の有効性及び安全性を化学療法と比較した。本試験には日本人患者が組み入 れられた。EV-301 試験では,白金製剤を含む化学療法歴及び PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴を 有する局所進行性又は転移性 UC 患者において、エンホルツマブ ベドチン投与群で化学療法群 と比較して統計的に有意な全生存期間(OS)の延長及び臨床的ベネフィットが確認された。

海外で実施された臨床試験も含め、本申請で提出する資料に含まれる実施中又は完了した臨床 試験の概要を以下に示す。

- 薬物動態試験 [AGS-22M6E-11-1]
  - o 対象集団:Nectin-4を発現する悪性固形癌患者
  - デザイン: AGS-22M6E を漸増投与したときの安全性,忍容性及び薬物動態を評価する 試験パートと,単剤療法としての AGS-22M6E とエンホルツマブ ベドチンのブリッジ ング試験パートからなる第1相,非盲検,非無作為化,多施設共同試験
  - 主な結果: AGS-22M6E の最大耐用量(MTD)は1.2 mg/kg と判断された。MTD以下の用量でのAGS-22M6Eの安全性プロファイルは良好であった。AGS-22M6E 投与後に34例中2例で部分奏効(PR)が認められた。エンホルツマブ ベドチンの安全性プロファイルは、1.2 mg/kg以下の用量で良好であった。
- 海外第1相試験 [EV-101]

- o 対象集団:転移性 UC 患者及び Nectin-4 を発現するその他の悪性固形癌患者。転移性 UC 患者は、腎機能障害を有する患者コホートとしても含まれた。
- o デザイン:単剤療法の安全性及び薬物動態を漸増投与パート (パートA) に続いて拡大 パート (パートB及びC) を設定して評価する第1相,非盲検,非無作為化,多施設共 同試験
- 主な結果:本試験で検討した用量範囲では、エンホルツマブ ベドチンの忍容性に問題は見られなかった。また、エンホルツマブ ベドチン 1.25 mg/kg は、転移性 UC 患者に対して抗腫瘍効果を示した。有効性及び安全性を検討した結果、第2相試験推奨用量 (RP2D)は1.25 mg/kg に決定された。エンホルツマブ ベドチンの薬物動態は、腎機能障害患者と腎機能正常患者でほぼ同様であり、腎機能の影響を受けなかった。また、腎機能障害患者での忍容性及び安全性プロファイルは腎機能正常患者と同等であり、腎機能に応じた投与量調整の必要性は認められなかった。

## ● 国内第1相試験 [EV-102]

- o 対象集団:局所進行性又は転移性 UC の日本人患者
- デザイン:日本人患者を対象としてエンホルツマブ ベドチン 1.0 mg/kg 又は 1.25 mg/kg の安全性, 忍容性及び薬物動態を評価する第 1 相, 非盲検, 無作為化, 多施設共同試験
- 主な結果:局所進行性又は転移性 UC 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 日目にエンホルツマブ ベドチン1.0 mg/kg 又は1.25 mg/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。また,エンホルツマブ ベドチンは局所進行性又は転移性 UC の日本人患者に対して,抗腫瘍活性を示した。

## ■ 国際共同第2相試験「EV-201]

- 対象集団: PD-1/PD-L1 阻害薬の投与歴及び白金製剤を含む化学療法歴を有する局所進行性又は転移性 UC 患者 (コホート1) 及び PD-1/PD-L1 阻害薬の投与歴を有し、シスプラチン不適応かつ白金製剤による化学療法歴のない局所進行性又は転移性 UC 患者 (コホート2)
- o デザイン:エンホルツマブ ベドチンの有効性及び安全性を評価する単群,非盲検,複 数コホートからなる多施設共同第2相試験
- 主な結果:主要評価項目である独立効果判定機関での評価に基づく確定客観的奏効率 (ORR) は、コホート1では44% (95%信頼区間:35.1-53.2%)、コホート2では51.7% (95%信頼区間:40.8-62.4%)であった。エンホルツマブ ベドチンが投与された214 例中、203 例 (94.9%) に副作用が認められた。主な副作用 (20%以上) は、脱毛症 (50.0%)、末梢性感覚ニューロパチー (43.0%)、疲労 (43.0%)、食欲減退 (39.3%)、味覚不全 (33.2%)、悪心 (32.7%)、下痢 (28.5%)、そう痒症 (27.6%)、斑状丘疹状皮疹 (25.7%)、体重減少 (24.3%)、貧血 (22.9%)及び皮膚乾燥 (21.5%)であった。
- 国際共同第 3 相試験 [EV-301]

- 対象集団:白金製剤による化学療法歴を有し、PD-1/PD-L1 阻害薬の投与中又は投与後に疾患が進行又は再発した局所進行性又は転移性 UC 患者
- デザイン:エンホルツマブ ベドチンと化学療法を比較する国際共同,非盲検,無作為 化,第3相検証的試験
- 主な結果:本試験では、日本人 36 例を含む 301 例がエンホルツマブ ベドチン群、日本人 50 例を含む 307 例が化学療法群に無作為化された。主要評価項目である OS は、エンホルツマブ ベドチン群で化学療法群と比較して有意な延長(ハザード比 [95%信頼区間]:0.702 [0.556,0.886]、片側 P値:0.00142)を示し、中央値はエンホルツマブベドチン群で 12.88 カ月、化学療法群で 8.97 カ月であった。エンホルツマブベドチン が投与された 296 例中(日本人 36 例を含む)、278 例(93.9%)に副作用が認められた。主な副作用(20%以上)は、脱毛症(45.3%)、末梢性感覚ニューロパチー(33.8%)、そう痒症(32.1%)、疲労(31.1%)、食欲減退(30.7%)、下痢(24.3%)、味覚不全(24.3%)及び悪心(22.6%)であった。

さらに、上記 5 試験を対象に母集団薬物動態解析並びに有効性及び安全性の曝露-応答解析を実施した。また、生理学的薬物動態モデル(PBPK モデル)を用いた解析により、エンホルツマブ ベドチンと CYP3A 基質であるミダゾラム、P-gp の基質であるジゴキシン、P-gp 及び強力な CYP3A 阻害剤であるケトコナゾール、P-gp 及び強力な CYP3A 誘導剤であるリファンピシンを併用した場合の薬物相互作用の可能性について検討した。

これらの試験は、医薬品の臨床試験の実施に関する基準、医薬品規制調和国際会議ガイドライン及び適用法規に準拠して実施している。

## 1.5.2.6 臨床データパッケージ

癌薬物療法後に増悪した根治切除不能な UC における製造販売承認申請のための臨床データパッケージを表 1.5-1 に示す。

## 1.5.2.7 現在実施中又は計画中の臨床試験

臨床データパッケージに含まない根治切除不能な UC の治療を目的とした現在実施中又は計画中の臨床試験一覧を表 1.5-2 に示す。

表 1.5-1 臨床データパッケージ

Type of Study Monotherapy	Study Identifier	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects Enrolled	Diagnosis of Subjects	Duration of Treatment	Study Status; Type of Report
Efficacy, Safety	EV-301 (7465-CL-0301)†	Primary: OS Secondary: PFS, ORR, DOR, DCR, safety and tolerability, quality of life and subject- reported outcome parameters	Phase 3 global, open-label, randomized trial of enfortumab vedotin vs chemotherapy	Enfortumab vedotin: 1.25 mg/kg 30-min iv infusion on days 1, 8 and 15 of a 28-day cycle or Docetaxel 75 mg/m², paclitaxel 175 mg/m² or vinflunine 320 mg/m² on day 1 of a 21-day cycle	Enrolled: 608 (587) Arm A, enfortumab vedotin = 301 (296); Arm B, chemotherapy = 307 (291)	Subjects with locally advanced or metastatic UC who have received a platinum-containing chemotherapy and have experienced disease progression or relapse during or following treatment with a PD-1 or PD-L1 inhibitor	Until radiological disease progression as assessed by the investigator, or other discontinuation criteria are met	Ongoing (enrollment closed); Primary Analysis CSR
Efficacy, Safety	EV-201 (SGN22E-001)‡	Primary: ORR Secondary: DOR, DCR <sub>16</sub> , PFS, OS, PK, immunogenicity, safety and tolerability	Phase 2, open-label, multicenter, study of enfortumab vedotin in subjects who have previously received a PD-1 or PD-L1 inhibitor	Enfortumab vedotin: 1.25 mg/kg 30-min iv infusion on days 1, 8 and 15 of a 28-day cycle	Enrolled: 219 (214) Cohort 1 = 128 (125); Cohort 2 = 91 (89)	Cohort 1: Subjects with locally advanced or metastatic UC who have previously received a PD-1/ PD-L1 inhibitor and a platinum- containing chemotherapy Cohort 2: Subjects who have received a PD-1/PD-L1 inhibitor and are not eligible for cisplatin containing chemotherapy.	Until disease progression, unacceptable toxicity, investigator decision, consent withdrawal, start of subsequent anticancer therapy, pregnancy or study termination by the sponsor.	Ongoing (enrollment closed); Cohort 1 Primary Analysis CSR* and Cohort 2 Primary Analysis CSR

Safety, PK	EV-101 (ASG-22CE-13-2)§	Primary: safety and PK Secondary: immunogenicity and antitumor activity	Phase 1, open-label, nonrandomized, multicenter study of the safety and PK of escalating doses of enfortumab vedotin as monotherapy followed by expansion	Enfortumab vedotin: 0.5, 0.75, 1.0, 1.25 mg/kg 30-min iv infusion on days 1, 8 and 15 of a 28-day cycle	Enrolled: 213 (213) Part A: 87 Part B: 52 (NSCLC: 18 Ovarian: 16 Renal insufficiency: 18) Part C: 74	Subjects with metastatic UC and other Nectin-4- expressing malignant solid tumors	Until disease progression, intolerability of enfortumab vedotin, investigator decision or consent withdrawal	Ongoing; Primary Analysis CSR* and CSR Addendum for Renal Insufficiency Cohort
Safety, PK	EV-102 (7465-CL-0101)¶	Primary: safety, tolerability and PK Secondary: immunogenicity and antitumor activity	Phase 1, open-label, randomized, multicenter study of the safety, tolerability and PK of 2 doses of enfortumab vedotin in Japanese subjects	Enfortumab vedotin: 1.0 or 1.25 mg/kg 30-min iv infusion on days 1, 8 and 15 of a 28-day cycle	Enrolled: 19 (17) Arm A: 10 (9) Arm B: 9 (8)	Japanese subjects with locally advanced or metastatic UC	Until disease progression, clinically significant toxicity of enfortumab vedotin, investigator decision or informed consent withdrawal	Complete; Final CSR
Safety, PK	AGS-22M6E-11-1††	Primary: safety and PK Secondary: immunogenicity and effectiveness	Phase 1, open-label, nonrandomized, multicenter study of the safety and PK of escalating doses of AGS-22M6E and bridging with enfortumab vedotin as monotherapy	Enfortumab vedotin: 0.6 and 1.2 mg/kg 30-min iv infusion once every 3 weeks	Enfortumab vedotin: 9‡‡	Subjects with malignant solid tumors that express Nectin-4	Until disease progression, intolerability of enfortumab vedotin, investigator decision or consent withdrawal	Complete; Final CSR*

CHO: Chinese hamster ovary; CSR: clinical study report; DCR<sub>16</sub>: disease control rate at 16 weeks; DOR: duration of response; iv: intravenous; ORR: objective response rate; OS: overall survival; PD-1: programmed cell death receptor-1; PD-L1: programmed death-ligand 1; PFS: progression-free survival; PK: pharmacokinetics; UC: urothelial carcinoma

<sup>†</sup> EV-301 data cutoff date is 15 Jul 2020.

<sup>‡</sup> EV-201 data cutoff date is 01 Mar 2019 for Cohort 1 primary analysis and 08 Sep 2020 for Cohort 2 primary analysis.

<sup>§</sup> EV-101 data cutoff date is 25 Oct 2018 for the primary analysis and 17 Feb 2020 for addendum to primary CSR that includes the renal insufficiency cohort.

<sup>¶</sup> EV-102 date last evaluation is 25 Feb 2019.

<sup>††</sup> AGS-22M6E-11-1 date last evaluation is 27 Apr 2015.

<sup>‡‡</sup> This bridging study included 25 other subjects treated with AGS-22M6E (hybridoma antibody intermediate) in addition to the 9 subjects who received enfortumab vedotin (CHO antibody intermediate).

<sup>\*</sup>CSR previously submitted to FDA in BLA 761137

## 表 1.5-2 UC の治療を目的としたエンホルツマブ ベドチンの計画中又は実施中の他の臨床試験

Type of Study  Monotherap	Study Identifier y Studies	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects Enrolled	Diagnosis of Subjects	Duration of Treatment	Study Status
Expanded Access	EV-901 (7465-CL-0108)	Primary: safety Secondary: efficacy (BOR, ORR, time from first dose to response)	Provide expanded access for US subjects who have exhausted standard of care therapies and who are otherwise ineligible for enfortumab vedotin clinical studies	Enfortumab vedotin: 1.25 mg/kg 30-min iv infusion on days 1, 8 and 15 of a 28-day cycle	27	Locally advanced or metastatic UC previously treated with a PD-1 or PD-L1 inhibitor and have exhausted all treatment options and progressed during/after most recent treatment	Until discontinuation criteria are met	Completed (analysis ongoing)

Type of Study Combination	Study Identifier  Therapy Studies	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects Enrolled	Diagnosis of Subjects	Duration of Treatment	Study Status
Safety, Efficacy	EV-103 (SGN22E-002)	Primary: safety and tolerability Secondary: ORR, DOR, DCR, PFS, OS, PK and immunogenicity and determining recommended dose for combination therapy	Phase 1b/2 study of enfortumab vedotin as monotherapy or in combination with other anticancer therapies for the treatment of UC Dose-escalation: 1L (cisplatinineligible)/2L EV + pembrolizumab  A: 1L (cisplatin-ineligible) EV + pembrolizumab  B (opt): 2L EV + pembrolizumab  D: 1L EV + cisplatin  E: 1L EV + carboplatin  F (opt): 1L/2L EV + gemcitabine  G: 1L EV + platinum + pembrolizumab  K (randomized): 1L (cisplatinineligible) EV monotherapy vs  EV + pembrolizumab  H: EV in MIBC neoadjuvant setting  L: EV in perioperative setting  J (opt): (cisplatin-ineligible) EV + pembrolizumab	Enfortumab vedotin: 1 to 1.25 mg/kg 30-min iv infusion on days 1 and 8 of a 21 day cycle as monotherapy or in combination with pembrolizumab and/or chemotherapy	134	Subjects with locally advanced or metastatic UC or MIBC. Cohort specific requirements for cisplatin eligibility and PD-1 or PD-L1 inhibitor-naïve	Until radiological disease progression as assessed by the investigator, or other discontinuation criteria are met	Ongoing (dose-escalation and cohorts A, D, E, G have completed enrollment, cohorts H and K are still enrolling. The remaining cohorts were not opened for enrollment.)

Type of Study Combination	Study Identifier Therapy Studies (co	Objective(s) of the Study ontinued)	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects Enrolled	Diagnosis of Subjects	Duration of Treatment	Study Status
Safety, Efficacy	EV-302 (SGN22E-003)	Primary: PFS (by BICR) and OS Secondary: ORR, DOR, DCR, PFS (investigator), QOL, and safety	Phase 3 randomized, open-label, global study to enfortumab vedotin in combination with either pembrolizumab or pembrolizumab and chemotherapy versus chemotherapy alone in previously untreated locally advanced or metastatic UC	Arm A:  Enfortumab vedotin at  1.25 mg/kg on days 1 and 8 of a  21 day cycle; pembrolizumab  200 mg on day 1 of each cycle  Arm B:  gemcitabine 1000 mg/m² on days  1 and 8 of a 3 week cycle; either  cisplatin (70 mg/m²) or  carboplatin (AUC 5 or  4.5 mg/mL/min) on day 1 of  each cycle  An amendment resulted in there being only two of the initial three  arms being assessed.	45	Subject with previously untreated locally advanced or metastatic UC	Enfortumab vedotin administered for an unlimited number of cycles until a protocol- defined reason for study discontinuation occurs. Pembrolizumab administered for a maximum of 35 cycles. Gemcitabine and cisplatin or carboplatin are administered for a maximum of 6 cycles	Ongoing (enrolling)

Type of Study	Study Identifier	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects Enrolled	Diagnosis of Subjects	Duration of Treatment	Study Status
Safety, Efficacy	Morpheus- metastatic UC (WO39613)§	Primary: efficacy (ORR), safety, PK and immunogenicity Secondary: efficacy (PFS, OS, DOR, DCR)	Phase 1b/2, randomized umbrella study evaluating efficacy and safety of multiple immunotherapy-containing treatment combinations compared to monotherapy immunotherapy (enfortumab vedotin in combination with atezolizumab and atezolizumab alone)	Enfortumab vedotin: 1.25 mg/kg 30-min iv infusion on days 1 and 8 of a 21 day cycle and/or atezolizumab 1200 mg on day 1 of a 21 day cycle	-	Locally advanced or metastatic UC previously treated with platinum-based chemotherapy	Until predefined discontinuation criteria are met; in addition, subjects who experience loss of clinical benefit or unacceptable toxicity may be eligible for a different treatment combination	Ongoing (enrolling)

<sup>-:</sup> not applicable; BICR: blinded independent central review; BOR: best overall response; DCR: disease control rate; DOR: duration of response; EV: enfortumab vedotin; iv: intravenous; LA: locally advanced; MIBC: muscle invasive bladder cancer; opt: optional; ORR: objective response rate; OS: overall survival; PD-1: programmed cell death protein-1; PD-L1: programmed death-ligand 1; PFS: progression-free survival; PK: pharmacokinetic; QOL: quality of life; SUSAR: suspected unexpected serious adverse reaction; UC: urothelial carcinoma; 1L: first line; 2L: second line.

<sup>§</sup> Morpheus study is conducted and operationalized under a Genentech/Roche IND (136754)

## 1.5.2.8 規制当局によるガイダンスや助言

規制当局によるガイダンスや助言については, 2.5.1.5 規制当局によるガイダンス及び助言に 記載した。

## 1.5.3 海外における開発状況

エンホルツマブ ベドチン (PADCEV®) は、EV-201 試験のコホート1のデータを根拠として、PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴を有し、かつ術前又は術後補助療法あるいは局所進行性又は転移性 UC に対して白金製剤を含む化学療法歴を有する局所進行性又は転移性 UC 患者の治療薬として、連邦食品医薬品化粧品法の506条及び連邦規則集(21 CFR 601-41 Subpart E)が定める迅速承認制度の下でFDA により承認を取得している。

本適応の継続的な承認には、検証的試験における臨床的有用性の検証及び説明が条件となっており、2021年2月に生物学的製剤承認一部変更申請(sBLA)をFDAに提出した。2021年7月9日に本件に関する正規承認、及び適応追加の承認を取得した。

効能・効果:

Treatment of adult patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer who:

- have previously received a programmed death receptor-1 (PD-1) or programmed death-ligand 1 (PD-L1) inhibitor, and a platinum-containing chemotherapy, or
- are ineligible for cisplatin-containing chemotherapy and have previously received one or more prior lines of therapy.

において, 承認申請を提出済

み又は提出を予定している(2021年8月現在)。

## 1.5.4 有用性及び特徴

これまでに得られた臨床試験成績から、エンホルツマブ ベドチンは 2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論に示す特徴及び有用性を示すことが確認された。

## 1.5.5 国内における本剤の臨床的位置付け

局所進行性又は転移性 UC の一次治療としての白金製剤を含む化学療法は、日本でも一般的な治療法とされている [膀胱癌診療ガイドライン 2019 年版、腎盂・尿管癌診療ガイドライン 2014 年版]。シスプラチンに適応する患者に対する一次治療は、シスプラチンベースの併用療法であり、メトトレキサート、ビンブラスチン、ドキソルビシン(別名アドリアマイシン)、及びシスプラチン(MVAC)やゲムシタビン/シスプラチン(GC)を用いる。シスプラチンベースの治

療に適応しない患者には、カルボプラチンベースの治療を施行することができるが、腎機能障害に加えて Performance Status 不良や内臓転移等の予後不良因子を有する患者では副作用が強く発現し、その有用性は限定的である [膀胱癌診療ガイドライン 2019 年版]。なお、欧米ではシスプラチン不適格の患者に対する一次治療として PD-1/PD-L1 阻害薬が承認されているが、日本ではその適応を有さず、申請時点で確立した治療選択肢は存在しない。白金製剤を含む化学療法後の維持療法として、PD-L1 阻害薬のアベルマブが米国で承認されており、日本においても最近承認が得られている。

従来,白金製剤による治療後に再発又は進行した局所進行性又は転移性 UC に対して確立された二次治療は存在せず、実臨床ではタキサン系薬剤等が用いられてきた。日本では PD-1 を標的とするペムブロリズマブ(キイトルーダ)のみが、がん化学療法後に増悪した根治切除不能なUC 患者を対象とする二次治療として承認を得ている(2017 年 12 月)。最新の膀胱癌診療ガイドラインでも言及されているように、白金製剤を含む一次化学療法後に再発又は進行した、あるいは白金製剤を含む化学療法による術前又は術後補助化学療法の治療終了後 12 カ月以内に再発又は転移した膀胱癌に対して、ペムブロリズマブの使用が治療選択肢として推奨されている [膀胱癌診療ガイドライン 2019 年版]。しかし、患者の約 80%は治療効果を得られない [Nishiyama et al, 2020]。

また、ペムブロリズマブが無効の場合の治療法は確立されておらず、新たな治療法の開発が望まれている。なお、米国で白金製剤を含む化学療法歴及び線維芽細胞増殖因子受容体(FGFR) 2/3 変異を有する患者に対して 2019 年に erdafitinib が承認されているが、現時点では日本での承認を取得していない。これらのことから白金製剤を含む一次療法後の治療選択肢は限られており、新たな治療選択肢が必要である。

以上のように、局所進行性又は転移性 UC に対する治療選択肢は国際的に見ても少なく、特に日本では、治療段階やシスプラチンへの適応性に基づく治療選択肢の広がりが欧米に比して限定的である。局所進行性又は転移性 UC は重篤かつ致死的な疾患であり、その一次治療及び二次治療の選択肢は現在も限られており、また、三次治療法が未だ確立していない状況に鑑みると、非常に高いアンメットメディカルニーズが存在し、新たな治療法の開発が急務であると考えられる。

PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴及び白金製剤による化学療法歴を有する局所進行性又は転移性 UC 患者を対象とする無作為化、実薬対照第 3 相試験である EV-301 試験では、OS、無増悪生存期間(PFS)及び ORR が、エンホルツマブ ベドチン群で化学療法群と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善を示した。追跡調査期間の中央値が 11.1 カ月で、エンホルツマブ ベドチン群の OS は化学療法群と比較して有意に延長し、死亡リスクが 30%低下した(ハザード比[HR]=0.702、95%信頼区間:0.556、0.886;片側検定で P=0.00142 [観測された死亡イベント数に基づき事前設定した片側有意水準は 0.00679])。OS の中央値は、化学療法群で 8.97カ月(95%信頼区間:8.05、10.74)であったのに対し、エンホルツマブ ベドチン群で 12.88 カ月(95%信頼区間:10.58、15.21)であった。EV-201 試験のコホート 1 及び EV-101 試験パート C で

も, OS の中央値はそれぞれ 12.4 カ月 (95%信頼区間: 9.46, 15.57) 及び 12.2 カ月 (95%信頼区間: 8.15, 16.85) と同程度であった。

EV-301 試験では、ORR は化学療法群(17.9% [95%信頼区間:13.71,22.76])と比較してエンホルツマブ ベドチン群(40.6% [95%信頼区間:34.90,46.54])で有意に高く、片側検定で P 値 0.001 未満であった。EV-201 試験コホート 1 及び EV-101 試験パート C では、ORR がそれぞれ 44%(95%信頼区間:35.1,53.2)及び 44.6%(95%信頼区間:33.02,56.61)と同程度であった。評価した全てのサブグループで、前治療が奏効しなかった患者サブグループを含め、一貫した治療効果が認められた。EV-301 試験では、日本人サブグループにおける有効性の結果は、試験対象集団全体の結果と一致した。

EV-201 試験コホート 2 のシスプラチン不適応の患者では、エンホルツマブ ベドチン投与により、ORR、奏効期間(DOR)、PFS 及び OS は総じて臨床的に意味のある改善を示した。同コホートの結果は、EV-301 試験、EV-201 試験コホート 1 及び EV-101 試験パート C のシスプラチン適応の患者集団での結果とおおむね同様、若しくは数値的に上回った。EV-201 試験コホート 2では、ORR は 51.7%(95%信頼区間: 40.8, 62.4)、CR 率は 20.2%だった。EV-201 試験コホート 2で認められた ORR は、ゲムシタビン及びカルボプラチンの併用療法による一次治療の ORR のヒストリカルデータ(36%)と比較しても大幅に高かった [De Santis et al, 2012]。EV-201 試験でエンホルツマブ ベドチンの抗腫瘍効果は治療開始後短期間に生じ、多くは初回治療効果判定の時点で認められた。

以上, EV-301 試験, 及び EV-201 試験及びこれまでの得られた臨床試験の結果により, エンホルツマブ ベドチンは, PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴を有し, かつ白金製剤による化学療法歴を有する局所進行性又は転移性 UC 患者, 及び PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴を有し, かつシスプラチン不適応で白金製剤による治療歴のない局所進行性又は転移性 UC 患者における高いアンメットメディカルニーズに応じる薬物療法の一つとして, 有用な選択肢となることが期待される。

## 1.5.6 効能・効果(案),用法・用量(案)

効能又は効果

がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌

#### 用法及び用量

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

## 1.5.7 参考文献

- 膀胱癌診療ガイドライン 2019 年版;日本泌尿器科学会,医学図書出版株式会社.
- Challita-Eid PM, Satpayev D, Yang P, An Z, Morrison K, Shostak Y, et al. Enfortumab vedotin antibody-drug conjugate targeting Nectin-4 is a highly potent therapeutic agent in multiple preclinical cancer models. Cancer Res. 2016;76(10):3003-13.
- De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized phase 2/3 trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. J Clin Oncol. 2012;30(2):191-9.
- Doronina SO, Toki BE, Torgov MY, Mendelsohn BA, Cerveny CG, Chace DF, et al. Development of potent monoclonal antibody auristatin conjugates for cancer therapy. Nat Biotechnol. 2003;21(7):778-84.
- Fabre-Lafay S, Monville F, Barrido-Urbani S, Berruyer-Pouyet C, Ginestier C, Reymond N, et al. Nectin-4 is a new histological and serological tumor associated marker for breast cancer. BMC Cancer. 2007;7:73-8.
- Francisco JA, Cerveny CG, Meyer DL, Mixan BJ, Klussman K, Chace DF, et al. cAC10-vcMMAE, an anti-CD30-monomethyl auristatin E conjugate with potent and selective antitumor activity. Blood. 2003;102(4):1458-65.
- 腎盂・尿管癌診療ガイドライン 2014 年版;日本泌尿器科学会,株式会社メディカルレビュー社.
- Nishiwada S, Sho M, Yasuda S, Shimada K, Yamato I, Akahori T, et al. Nectin-4 expression contributes to tumor proliferation, angiogenesis and patient prognosis in human pancreatic cancer. J Exp Clin Cancer Res. 2015;34:30.
- Nishiyama H, Yamamoto Y, Sassa N, Nishimura K, Fujimoto K, Fukasawa S, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy in recurrent, advanced urothelial cancer in Japanese patients: a subgroup analysis of the phase 3 KEYNOTE-045 trial. Inter J Clin Oncol. 2020;25:165-74.
- Takano A, Ishikawa N, Nishino R, Masuda K, Yasui W, Inai K, et al. Identification of nectin-4 oncoprotein as a diagnostic and therapeutic target for lung cancer. Cancer Res. 2009;69(16):6694-703
- Zhang Y, Zhang J, Shen Q, Yin W, Huang H, Liu Y, et al. High expression of Nectin-4 is associated with unfavorable prognosis in gastric cancer. Oncology letters. 2018;15(6):8789-95.

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

## 1.6.1 外国における承認状況

## 米国

米国では、2019年7月15日に生物学的製剤承認申請(BLA)をFDA(アメリカ食品医薬品局)に提出し、2019年12月18日に以下の効能・効果、及び用法・用量にて承認を取得した。本適応は、客観的奏効率の結果に基づき、迅速承認制度のもとで承認された。現在PADCEVの販売名で販売されている。

#### 効能・効果:

Treatment of adult patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer who have previously received a programmed death receptor-1 (PD-1) or programmed death-ligand 1 (PD-L1) inhibitor, and a platinum-containing chemotherapy in the neoadjuvant/adjuvant, locally advanced or metastatic setting 用法・用量:

The recommended dose of PADCEV 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

本適応の継続的な承認には、検証的試験における臨床的有用性の検証及び説明が条件となって おり、2021年2月に生物学的製剤承認一部変更申請(sBLA)をFDAに提出した。2021年7月 9日に本件に関する正規承認、及び適応追加の承認を取得した。

## 効能・効果:

Treatment of adult patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer who:

- have previously received a programmed death receptor-1 (PD-1) or programmed death-ligand 1 (PD-L1) inhibitor, and a platinum-containing chemotherapy, or
- are ineligible for cisplatin-containing chemotherapy and have previously received one or more prior lines of therapy.

## その他地域

その他の地域では、イスラエルにおいて 2021 年 5 月に承認取得、欧州連合 (EU)、

において, 承認申請を提出ま

たは予定している (2021年8月現在)。

## 1.6.2 外国の添付文書

米国における添付文書の原文及び和訳版を以下に添付した。

## 1.6.3 企業中核データシート

企業中核データシート (CCDS) )を以下に添付した。

## 米国添付文書 (PI)

—原文—

#### HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use PADCEV safely and effectively. See full prescribing information for PADCEV.

 $PADCEV^{\scriptsize @}$  (enfortumab vedotin-ejfv) for injection, for intravenous use Initial U.S. Approval: 2019

#### WARNING: SERIOUS SKIN REACTIONS

See full prescribing information for complete boxed warning.

- PADCEV can cause severe and fatal cutaneous adverse reactions, including Stevens-Johnson syndrome (SJS) and Toxic Epidermal Necrolysis (TEN).
- Immediately withhold PADCEV and consider referral for specialized care for suspected SJS or TEN or severe skin reactions.
- Permanently discontinue PADCEV in patients with confirmed SJS or TEN; or Grade 4 or recurrent Grade 3 skin reactions. (2.2), (5.1) (6.1)

RECENT MAJOR CHANGES	
Boxed Warning, Serious Skin Reactions	7/2021
Indications and Usage (1)	7/2021
Dosage and Administration (2.2)	3/2021
Warnings and Precautions (5.1), (5.2), (5.3), (5.4), (5.5), (5.6)	7/2021

----- INDICATIONS AND USAGE

PADCEV is a Nectin-4-directed antibody and microtubule inhibitor conjugate indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer who:

- have previously received a programmed death receptor-1 (PD-1) or programmed death-ligand 1 (PD-L1) inhibitor and platinum-containing chemotherapy, or
- are ineligible for cisplatin-containing chemotherapy and have previously received one or more prior lines of therapy. (1)

#### ----- DOSAGE AND ADMINISTRATION -----

- For intravenous infusion only. Do not administer PADCEV as an
  intravenous push or bolus. Do not mix with, or administer as an infusion
  with, other medicinal products. (2.3)
- The recommended dose of PADCEV 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. (2.1)
- Avoid use in patients with moderate or severe hepatic impairment (<u>8.6</u>)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
For Injection: 20 mg and 30 mg of enfortumab vedotin-ejfv as a lyophilized
powder in a single-dose vial for reconstitution. (3)

None. (4)

#### ----- WARNINGS AND PRECAUTIONS -----

- Hyperglycemia: Diabetic ketoacidosis may occur in patients with and without preexisting diabetes mellitus, which may be fatal. Closely monitor blood glucose levels in patients with, or at risk for, diabetes mellitus or hyperglycemia. Withhold PADCEV if blood glucose is >250 mg/dL. (2.2, 5.2)
- Pneumonitis: Severe, life-threatening or fatal pneumonitis may occur.
   Withhold PADCEV for persistent or recurrent Grade 2 pneumonitis and consider dose reduction. Permanently discontinue PADCEV for Grade 3 or 4 pneumonitis. (2.2, 5.3)
- Peripheral neuropathy: Monitor patients for new or worsening peripheral neuropathy and consider dose interruption, dose reduction, or discontinuation of PADCEV. (2.2, 5.4)
- Ocular disorders: Ocular disorders, including vision changes, may occur.
   Monitor patients for signs or symptoms of ocular disorders. Consider prophylactic artificial tears for dry eyes and treatment with ophthalmic topical steroids after an ophthalmic exam. Consider dose interruption or dose reduction of PADCEV when symptomatic ocular disorders occur.

   (5.5)
- Infusion Site Extravasation: Ensure adequate venous access prior to administration. Monitor the infusion site during PADCEV administration and stop the infusion immediately for suspected extravasation. (5.6)
- Embryo-fetal toxicity: PADCEV can cause fetal harm. Advise of the potential risk to a fetus and to use effective contraception. (5.7, 8.1, 8.3)

#### ----- ADVERSE REACTIONS -----

The most common adverse reactions, including laboratory abnormalities, (≥20%) included rash, aspartate aminotransferase increased, glucose increased, creatinine increased, fatigue, peripheral neuropathy, lymphocytes decreased, alopecia, decreased appetite, hemoglobin decreased, diarrhea, sodium decreased, nausea, pruritus, phosphate decreased, dysgeusia, alanine aminotransferase increased, anemia, albumin decreased, neutrophils decreased, urate increased, lipase increased, platelets decreased, weight decreased and dry skin. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Astellas Pharma US, Inc. at 1-800-727-7003 or FDA at 1-800-FDA-1088 or <a href="https://www.fda.gov/medwatch">www.fda.gov/medwatch</a>.

Concomitant use of dual P-gp and strong CYP3A4 inhibitors with PADCEV may increase the exposure to monomethyl auristatin E (MMAE). (7.1)

----- USE IN SPECIFIC POPULATIONS -----

• Lactation: Advise women not to breastfeed. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling

Revised: 7/2021

#### FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS\* **BOXED WARNING: SERIOUS SKIN REACTIONS**

- 1 INDICATIONS AND USAGE
- 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
  - 2.1 Recommended Dosage
  - 2.2 Dose Modifications
  - 2.3 Instructions for Preparation and Administration
- **3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**
- **4 CONTRAINDICATIONS**
- **5 WARNINGS AND PRECAUTIONS** 
  - 5.1 Skin Reactions
  - 5.2 Hyperglycemia
  - 5.3 Pneumonitis
  - 5.4 Peripheral Neuropathy
  - 5.5 Ocular Disorders
  - 5.6 Infusion Site Extravasation
  - 5.7 Embryo-Fetal Toxicity
- 6 ADVERSE REACTIONS
  - 6.1 Clinical Trials Experience
  - 6.2 Post Marketing Experience
  - 6.3 Immunogenicity
- **7 DRUG INTERACTIONS**
- 7.1 Effects of Other Drugs on PADCEV 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
  - 8.1 Pregnancy
  - 8.2 Lactation

- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Hepatic Impairment
- 8.7 Renal Impairment
- 11 DESCRIPTION
- 12 CLINICAL PHARMACOLOGY
  - 12.1 Mechanism of Action
  - 12.2 Pharmacodynamics
  - 12.3 Pharmacokinetics
- 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
  - 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 14 CLINICAL STUDIES
  - 14.1 Metastatic Urothelial Cancer
- 15 REFERENCES
- 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
  - 16.1 How Supplied
  - 16.2 Storage

## 16.3 Special Handling 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

\*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

## **FULL PRESCRIBING INFORMATION**

#### WARNING: SERIOUS SKIN REACTIONS

- PADCEV can cause severe and fatal cutaneous adverse reactions including Stevens-Johnson syndrome (SJS) and Toxic Epidermal Necrolysis (TEN), which occurred predominantly during the first cycle of treatment, but may occur later.
- Closely monitor patients for skin reactions.
- Immediately withhold PADCEV and consider referral for specialized care for suspected SJS or TEN or severe skin reactions.
- Permanently discontinue PADCEV in patients with confirmed SJS or TEN; or Grade 4 or recurrent Grade 3 skin reactions [see Dosage and Administration (2.2), Warnings and Precautions (5.1) and Adverse Reactions (6.1)].

## 1 INDICATIONS AND USAGE

PADCEV® is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (mUC) who:

- have previously received a programmed death receptor-1 (PD-1) or programmed death-ligand 1 (PD-L1) inhibitor and platinum-containing chemotherapy, or
- are ineligible for cisplatin-containing chemotherapy and have previously received one or more prior lines of therapy.

## 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

## 2.1 Recommended Dosage

The recommended dose of PADCEV 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.

## 2.2 Dose Modifications

**Table 1. Dose Modifications** 

<b>Adverse Reaction</b>	Severity*	Dose Modification*		
CI: D 4:	Suspected SJS or TEN	Immediately withhold, consult a specialist to confirm the diagnosis. If not SJS/TEN, see Grade 3 skin reactions.		
Skin Reactions [see Boxed Warning, Warnings and Procesurings (5.1)]	Confirmed SJS or TEN; Grade 4 or recurrent Grade 3 skin reactions	Permanently discontinue.		
Precautions ( <u>5.1</u> )]	Grade 3 (severe) skin reactions	Withhold until Grade ≤1, then resume treatment at the same dose level or consider dose reduction by one dose level.		
Hyperglycemia [see Warnings and Precautions (5.2)]	Blood glucose >250 mg/dL	Withhold until elevated blood glucose has improved to $\leq 250$ mg/dL, then resume treatment at the same dose level.		
Pneumonitis [see Warnings and	Grade 2	Withhold until Grade ≤ 1 for persistent or recurrent Grade 2 pneumonitis, consider dose reduction by one dose level.		
Precautions $(5.3)$ ]	Grade ≥3	Permanently discontinue.		
Peripheral Neuropathy [see Warnings and Precautions (5.4)]	Grade 2	Withhold until Grade ≤1, then resume treatment at the same dose level (if first occurrence). For a recurrence, withhold until Grade ≤1, then resume treatment reduced by one dose level.		
( <u>=</u> ),	Grade ≥3	Permanently discontinue.		
Other nonhematologic	Grade 3	Withhold until Grade $\leq 1$ , then resume treatment at the same dose level or consider dose reduction by one dose level.		
toxicity [see Adverse Reactions ( $\underline{6}$ )]	Grade 4	Permanently discontinue.		
Hematologic toxicity	Grade 3, or Grade 2 thrombocytopenia	Withhold until Grade $\leq 1$ , then resume treatment at the same dose level or consider dose reduction by one dose level.		
[see Adverse Reactions ( <u>6</u> )]	Grade 4	Withhold until Grade ≤ 1, then reduce dose by one dose level or discontinue treatment.		

**Table 2. Recommended Dose Reduction Schedule** 

	Dose Level
Starting dose	1.25 mg/kg up to 125 mg
First dose reduction	1.0 mg/kg up to 100 mg
Second dose reduction	0.75 mg/kg up to 75 mg
Third dose reduction	0.5 mg/kg up to 50 mg

## 2.3 Instructions for Preparation and Administration

- Administer PADCEV as an intravenous infusion only.
- PADCEV is a hazardous drug. Follow applicable special handling and disposal procedures.<sup>1</sup>

Prior to administration, the PADCEV vial is reconstituted with Sterile Water for Injection (SWFI). The reconstituted solution is subsequently diluted in an intravenous infusion bag containing either 5% Dextrose Injection, USP, 0.9% Sodium Chloride Injection, USP, or Lactated Ringer's Injection, USP.

## Reconstitution in single-dose vial

- 1. Follow procedures for proper handling and disposal of anticancer drugs.
- 2. Use appropriate aseptic technique for reconstitution and preparation of dosing solutions.
- 3. Calculate the recommended dose based on the patient's weight to determine the number and strength (20 mg or 30 mg) of vials needed.
- 4. Reconstitute each vial as follows and, if possible, direct the stream of SWFI along the walls of the vial and not directly onto the lyophilized powder:
  - a. 20 mg vial: Add 2.3 mL of SWFI, resulting in 10 mg/mL PADCEV.
  - b. 30 mg vial: Add 3.3 mL of SWFI, resulting in 10 mg/mL PADCEV.
- 5. Slowly swirl each vial until the contents are completely dissolved. Allow the reconstituted vial(s) to settle for at least 1 minute until the bubbles are gone. DO NOT SHAKE THE VIAL. Do not expose to direct sunlight.
- 6. Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. The reconstituted solution should be clear to slightly opalescent, colorless to light yellow and free of visible particles. Discard any vial with visible particles or discoloration.
- 7. Based upon the calculated dose amount, the reconstituted solution from the vial(s) should be added to the infusion bag immediately. This product does not contain a preservative. If not used immediately, reconstituted vials may be stored for up to 24 hours in refrigeration at 2°C to 8°C (36 °F to 46 °F). DO NOT FREEZE. Discard unused vials with reconstituted solution beyond the recommended storage time.

## Dilution in infusion bag

8. Withdraw the calculated dose amount of reconstituted solution from the vial(s) and transfer into an infusion bag.

- 9. Dilute PADCEV with either 5% Dextrose Injection, 0.9% Sodium Chloride Injection, or Lactated Ringer's Injection. The infusion bag size should allow enough diluent to achieve a final concentration of 0.3 mg/mL to 4 mg/mL PADCEV.
- 10. Mix diluted solution by gentle inversion. DO NOT SHAKE THE BAG. Do not expose to direct sunlight.
- 11. Visually inspect the infusion bag for any particulate matter or discoloration prior to use. The reconstituted solution should be clear to slightly opalescent, colorless to light yellow and free of visible particles. DO NOT USE the infusion bag if particulate matter or discoloration is observed.
- 12. Discard any unused portion left in the single-dose vials.

#### Administration

- 13. Immediately administer the infusion over 30 minutes through an intravenous line.
- 14. If the infusion is not administered immediately, the prepared infusion bag should not be stored longer than 8 hours at 2°C to 8°C (36 °F to 46 °F). DO NOT FREEZE.

DO NOT administer PADCEV as an intravenous push or bolus.

DO NOT mix PADCEV with, or administer as an infusion with, other medicinal products.

## 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

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.

## **4 CONTRAINDICATIONS**

None.

## **5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**

## **5.1 Skin Reactions**

Severe cutaneous adverse reactions, including fatal cases of SJS or TEN occurred in patients treated with PADCEV. SJS and TEN occurred predominantly during the first cycle of treatment but may occur later.

Skin reactions occurred in 55% of the 680 patients treated with PADCEV in clinical trials. Twenty-three percent (23%) of patients had maculopapular rash and 33% had pruritus. Grade 3-4 skin reactions occurred in 13% of patients, including maculo-papular rash, rash erythematous, rash or drug eruption, symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE), dermatitis bullous, dermatitis exfoliative, and palmar-plantar erythrodysesthesia. In clinical trials, the median time to onset of severe skin reactions was 0.6 months (range: 0.1 to 6.4 months). Among patients experiencing a skin reaction leading to dose interruption who then restarted PADCEV (n=59), 24% of patients restarting at the same dose and 16% of patients restarting at a reduced dose experienced recurrent severe skin reactions. Skin reactions led to discontinuation of PADCEV in 2.6% of patients [see Adverse Reactions (6.1)].

Monitor patients closely throughout treatment for skin reactions. Consider topical corticosteroids and antihistamines, as clinically indicated.

Withhold PADCEV and refer for specialized care for suspected SJS, TEN or for severe (Grade 3) skin reactions.

Permanently discontinue PADCEV in patients with confirmed SJS or TEN; or Grade 4 or recurrent Grade 3 skin reactions [see Dosage and Administration (2.2)].

## 5.2 Hyperglycemia

Hyperglycemia and diabetic ketoacidosis (DKA), including fatal events, occurred in patients with and without pre-existing diabetes mellitus, treated with PADCEV.

Patients with baseline hemoglobin A1C  $\geq$ 8% were excluded from clinical trials. In clinical trials, 14% of the 680 patients treated with PADCEV developed hyperglycemia; 7% of patients developed Grade 3-4 hyperglycemia. The incidence of Grade 3-4 hyperglycemia increased consistently in patients with higher body mass index and in patients with higher baseline A1C. Five percent (5%) of patients required initiation of insulin therapy for treatment of hyperglycemia. The median time to onset of hyperglycemia was 0.6 months (range: 0.1 to 20.3 months). Hyperglycemia led to discontinuation of PADCEV in 0.6% of patients. [see Adverse Reactions (6.1)].

Closely monitor blood glucose levels in patients with, or at risk for, diabetes mellitus or hyperglycemia.

If blood glucose is elevated (>250 mg/dL), withhold PADCEV [see Dosage and Administration (2.2)].

#### 5.3 Pneumonitis

Severe, life-threatening or fatal pneumonitis occurred in patients treated with PADCEV. In clinical trials, 3.1% of the 680 patients treated with PADCEV had pneumonitis of any grade and 0.7% had Grade 3-4. In clinical trials, the median time to onset of pneumonitis was 2.9 months (range: 0.6 to 6 months).

Monitor patients for signs and symptoms indicative of pneumonitis such as hypoxia, cough, dyspnea or interstitial infiltrates on radiologic exams. Evaluate and exclude infectious, neoplastic and other causes for such signs and symptoms through appropriate investigations.

Withhold PADCEV for patients who develop persistent or recurrent Grade 2 pneumonitis and consider dose reduction. Permanently discontinue PADCEV in all patients with Grade 3 or 4 pneumonitis [see Dosage and Administration (2.2)].

## 5.4 Peripheral Neuropathy

Peripheral neuropathy occurred in 52% of the 680 patients treated with PADCEV in clinical trials including 39% with sensory neuropathy, 7% with muscular weakness and 6% with motor neuropathy; 4% experienced Grade 3-4 reactions. Peripheral neuropathy occurred in patients treated with PADCEV with or without preexisting peripheral neuropathy. The median time to onset of Grade  $\geq$ 2 peripheral neuropathy was 4.6 months (range: 0.1 to 15.8 months). Neuropathy led to treatment discontinuation in 5% of patients. [see Adverse Reactions (6.1)].

Monitor patients for symptoms of new or worsening peripheral neuropathy and consider dose interruption or dose reduction of PADCEV when peripheral neuropathy occurs.

Permanently discontinue PADCEV in patients who develop Grade  $\geq 3$  peripheral neuropathy [see Dosage and Administration (2.2)].

#### **5.5 Ocular Disorders**

Ocular disorders were reported in 40% of the 384 patients treated with PADCEV in clinical trials in which ophthalmologic exams were scheduled. The majority of these events involved the cornea and included events associated with dry eye such as keratitis, blurred vision, increased lacrimation, conjunctivitis, limbal stem cell deficiency, and keratopathy.

Dry eye symptoms occurred in 34% of patients, and blurred vision occurred in 13% of patients, during treatment with PADCEV. The median time to onset to symptomatic ocular disorder was 1.6 months (range: 0 to 19.1 months). Monitor patients for ocular disorders. Consider artificial tears for prophylaxis of dry eyes and ophthalmologic evaluation if ocular symptoms occur or do not resolve. Consider treatment with ophthalmic topical steroids, if indicated after an ophthalmic exam. Consider dose interruption or dose reduction of PADCEV for symptomatic ocular disorders.

#### 5.6 Infusion Site Extravasation

Skin and soft tissue reactions secondary to extravasation have been observed after administration of PADCEV. Of the 680 patients, 1.6% of patients experienced skin and soft tissue reactions, including 0.3% who experienced Grade 3-4 reactions. Reactions may be delayed. Erythema, swelling, increased temperature, and pain worsened until 2-7 days after extravasation and resolved within 1-4 weeks of peak. Two patients (0.3%) developed extravasation reactions with secondary cellulitis, bullae, or exfoliation. Ensure adequate venous access prior to starting PADCEV and monitor for possible extravasation during administration. If extravasation occurs, stop the infusion and monitor for adverse reactions.

## 5.7 Embryo-Fetal Toxicity

Based on the mechanism of action and findings in animals, PADCEV can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In animal reproduction studies, administration of enfortumab vedotin-ejfv to pregnant rats during the period of organogenesis caused maternal toxicity, embryo-fetal lethality, structural malformations and skeletal anomalies at maternal exposures approximately similar to the clinical exposures at the recommended human dose of 1.25 mg/kg.

Advise patients of the potential risk to the fetus. Advise female patients of reproductive potential to use effective contraception during treatment with PADCEV and for 2 months after the last dose. 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 [see Use in Specific Populations (8.1, 8.3) and Clinical Pharmacology (12.1)].

## 6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Skin Reactions [see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.1)]
- Hyperglycemia [see Warnings and Precautions (<u>5.2</u>)]
- Pneumonitis [see Warnings and Precautions (5.3)]
- Peripheral Neuropathy [see Warnings and Precautions (5.4)]
- Ocular Disorders [see Warnings and Precautions (5.5)]
- Infusion Site Extravasation [see Warnings and Precautions (5.6)]

## **6.1 Clinical Trials Experience**

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The pooled safety population described in the WARNINGS AND PRECAUTIONS reflect exposure to PADCEV as a single agent at 1.25 mg/kg in 680 patients in EV-301, EV-201, EV-101 (NCT02091999), and EV-102 (NCT03070990). Ocular disorders reflect 384 patients in EV-201, EV-101, and EV-102. Among 680 patients receiving PADCEV, 36% were exposed for ≥6 months, and 9% were exposed for ≥12 months. In this pooled population, the most common (≥20%) adverse reactions, including laboratory abnormalities, were rash, aspartate aminotransferase increased, glucose increased, creatinine increased, fatigue, peripheral neuropathy, lymphocytes decreased, alopecia, decreased appetite, hemoglobin decreased, diarrhea, sodium decreased, nausea, pruritus, phosphate decreased, dysgeusia, alanine aminotransferase increased, anemia, albumin decreased, neutrophils decreased, urate increased, lipase increased, platelets decreased, weight decreased and dry skin.

The data described in the following sections reflect exposure to PADCEV from an open-label, randomized, study (EV-301); and Cohort 1 and Cohort 2 of an open-label, single arm, two cohort study (EV-201). Patients received PADCEV 1.25 mg/kg on Days 1, 8 and 15 of a 28-day cycle until disease progression or unacceptable toxicity.

## Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer

## EV-301

The safety of PADCEV was evaluated in EV-301 in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (n=296) who received at least one dose of PADCEV 1.25 mg/kg and who were previously treated with a PD-1 or PD-L1 inhibitor and a platinum-based chemotherapy [see Clinical Studies (14)]. Routine ophthalmologic exams were not conducted in EV-301. The median duration of exposure to PADCEV was 5 months (range: 0.5 to 19.4 months).

Serious adverse reactions occurred in 47% of patients treated with PADCEV. The most common serious adverse reactions ( $\geq$ 2%) were urinary tract infection, acute kidney injury (7% each) and pneumonia (5%). Fatal adverse reactions occurred in 3% of patients, including multiorgan dysfunction (1.0%), hepatic dysfunction, septic shock, hyperglycemia, pneumonitis and pelvic abscess (0.3% each).

Adverse reactions leading to discontinuation occurred in 17% of patients; the most common adverse reactions ( $\geq$ 2%) leading to discontinuation were peripheral neuropathy (5%) and rash (4%).

Adverse reactions leading to dose interruption occurred in 61% of patients; the most common adverse reactions ( $\geq$ 4%) leading to dose interruption were peripheral neuropathy (23%), rash (11%) and fatigue (9%).

Adverse reactions leading to dose reduction occurred in 34% of patients; the most common adverse reactions ( $\geq$ 2%) leading to dose reduction were peripheral neuropathy (10%), rash (8%), decreased appetite (3%) and fatigue (3%).

Table 3 summarizes the most common ( $\geq 15\%$ ) adverse reactions in EV-301.

**Table 3. Adverse Reactions (≥15%) in Patients Treated with PADCEV in EV-301** 

		CEV 296	Chemotherapy n=291		
	All Grades	Grade 3-4	All Grades	Grade 3-4	
<b>Adverse Reaction</b>	%	%	%	%	
Skin and subcutaneous tissue	disorders				
Rash <sup>1</sup>	54	14	20	0.3	
Alopecia	47	0	38	0	
Pruritus	34	2	7	0	
Dry skin	17	0	4	0	
General disorders and admini	stration site conditions	S			
Fatigue <sup>2</sup>	50	9	40	7	
Pyrexia <sup>3</sup>	22	2	14	0	
Nervous system disorders	1				
Peripheral neuropathy <sup>4</sup>	50	5	34	3	
Dysgeusia <sup>5</sup>	26	0	8	0	
Metabolism and nutrition disc	orders				
Decreased appetite	41	5	27	2	
Gastrointestinal disorders	1				
Diarrhea <sup>6</sup>	35	4	23	2	
Nausea	30	1	25	2	
Constipation	28	1	25	2	
Abdominal Pain <sup>7</sup>	20	1	14	3	
Musculoskeletal and connectiv	ve tissue disorders				
Musculoskeletal Pain <sup>8</sup>	25	2	35	5	
Eye Disorders					
Dry eye <sup>9</sup>	24	0.7	6	0.3	
Blood and lymphatic system d	isorders				
Anemia	20	6	30	12	
Infections and infestations					
Urinary Tract Infection <sup>10</sup>	17	6	13	3	
Vascular disorders	<u> </u>				
Hemorrhage <sup>11</sup>	17	3	13	2	
Investigations	<u> </u>				
Weight decreased	16	0.3	7	0	

Clinically relevant adverse reactions (<15%) include vomiting (14%), aspartate aminotransferase increased (12%), hyperglycemia (10%), alanine aminotransferase increased (9%), pneumonitis (3%) and infusion site extravasation (0.7%).

Table 4. Selected Laboratory Abnormalities Reported in ≥15% (Grades 2-4) or ≥5% (Grade 3-4) of Patients Treated with PADCEV in EV-301

	PADCEV <sup>1</sup>		Chemotherapy <sup>1</sup>	
	Grades 2-4	Grade 3-4	Grades 2-4	Grade 3-4
<b>Laboratory Abnormality</b>	%	%	%	%
Hematology				
Lymphocytes decreased	41	14	34	18
Hemoglobin decreased	28	4	42	14
Neutrophils decreased	27	12	25	17
Chemistry				
Phosphate decreased	39	8	24	6
Glucose increased (non-fasting)	33	9	27	6
Creatinine increased	18	2	13	0
Potassium decreased	16	2	7	3
Lipase increased	13	8	7	4
Sodium decreased	8	8	5	5

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>The denominator used to calculate the rate varied from 262 to 287 based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value.

## EV-201, Cohort 1

The safety of PADCEV was evaluated in EV-201, Cohort 1 in patients (n=125) with locally advanced or metastatic urothelial cancer who had received prior treatment with a PD-1 or PD-L1 inhibitor and platinum-based chemotherapy [see Clinical Studies (14)]. Patients received PADCEV 1.25 mg/kg on Days 1, 8 and 15 of

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>Includes: blister, blood blister, conjunctivitis, dermatitis, dermatitis bullous, drug eruption, eczema, erythema multiforme, exfoliative rash, intertrigo, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, rash, rash erythematous, rash macular, rash macular, rash papular, rash pruritic, rash vesicular, skin irritation, skin exfoliation, stomatitis.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup>Includes: fatigue, asthenia

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup>Includes: pyrexia, hyperthermia, hyperpyrexia, body temperature increased

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup>Includes: burning sensation, demyelinating polyneuropathy, dysesthesia, hypoesthesia, muscular weakness, neuralgia, neuropathy peripheral, neurotoxicity, paresthesia, peripheral motor neuropathy, peripheral sensorimotor neuropathy, peroneal nerve palsy, peripheral sensory neuropathy, gait disturbance, polyneuropathy, sensory loss

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup>Includes: dysgeusia, ageusia, hypogeusia

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup>Includes: diarrhea, colitis, enterocolitis

<sup>&</sup>lt;sup>7</sup>Includes: abdominal pain, abdominal pain upper, abdominal pain lower, abdominal discomfort, hepatic pain, abdominal tenderness, gastrointestinal pain

<sup>&</sup>lt;sup>8</sup>Includes: myalgia, arthralgia, back pain, bone pain, pain in extremity, musculoskeletal pain, arthritis, neck pain, non-cardiac chest pain, musculoskeletal chest pain, spinal pain, musculoskeletal stiffness, musculoskeletal discomfort

<sup>&</sup>lt;sup>9</sup>Includes: blepharitis, conjunctivitis, dry eye, eye irritation, keratitis, keratopathy, lacrimation increased, Meibomian gland dysfunction, ocular discomfort, punctate keratitis

<sup>&</sup>lt;sup>10</sup>Includes: urinary tract infection, urinary tract infection bacterial, urinary tract infection enterococcal, streptococcal urinary tract infection, escherichia urinary tract infection, pyelonephritis acute, escherichia pyelonephritis, urinary tract infection fungal, cystitis, urinary tract infection staphylococcal, urinary tract infection pseudomonal

<sup>&</sup>lt;sup>11</sup>Includes: hematuria, rectal hemorrhage, gastrointestinal hemorrhage, epistaxis, upper gastrointestinal hemorrhage, tumor hemorrhage, hemorrhage, hemorrhage, anal hemorrhage, hemorrhagic stroke, urethral hemorrhage, infusion site hemorrhage, conjunctival hemorrhage, hemorrhagic ascites, hemorrhoidal hemorrhage

a 28-day cycle until disease progression or unacceptable toxicity. The median duration of exposure to PADCEV was 4.6 months (range: 0.5-15.6).

Serious adverse reactions occurred in 46% of patients treated with PADCEV. The most common serious adverse reactions ( $\geq$ 3%) were urinary tract infection (6%), cellulitis (5%), febrile neutropenia (4%), diarrhea (4%), sepsis (3%), acute kidney injury (3%), dyspnea (3%), and rash (3%). Fatal adverse reactions occurred in 3.2% of patients, including acute respiratory failure, aspiration pneumonia, cardiac disorder, sepsis and pneumonitis (each 0.8%).

Adverse reactions leading to discontinuation occurred in 16% of patients; the most common adverse reaction leading to discontinuation was peripheral neuropathy (6%).

Adverse reactions leading to dose interruption occurred in 64% of patients; the most common adverse reactions leading to dose interruption were peripheral neuropathy (18%), rash (9%) and fatigue (6%).

Adverse reactions leading to dose reduction occurred in 34% of patients; the most common adverse reactions leading to dose reduction were peripheral neuropathy (12%), rash (6%) and fatigue (4%).

Table 5 summarizes the All Grades and Grades 3-4 adverse reactions reported in patients in EV-201, Cohort 1.

Table 5. Adverse Reactions Reported in ≥15% (All Grades) or ≥5% (Grade 3-4) of Patients Treated with PADCEV in EV-201 Cohort 1

	PADCEV n=125		
	All Grades	Grade 3-4	
<b>Adverse Reaction</b>	%	%	
Any	100	73	
General disorders and administration s	ite conditions		
Fatigue <sup>1</sup>	56	6	
Nervous system disorders	•		
Peripheral neuropathy <sup>2</sup>	56	4	
Dysgeusia	42	0	
Metabolism and nutrition disorders			
Decreased appetite	52	2	
Skin and subcutaneous tissue disorders			
Rash <sup>3</sup>	52	13	
Alopecia	50	0	
Dry skin	26	0	
Pruritus <sup>4</sup>	26	2	
Gastrointestinal disorders			
Nausea	45	3	
Diarrhea <sup>5</sup>	42	6	
Vomiting	18	2	
Eye disorders			
Dry eye <sup>6</sup>	40	0	

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>Includes: asthenia and fatigue

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup>Includes: hypoesthesia, gait disturbance, muscular weakness, neuralgia, paresthesia, peripheral motor neuropathy, peripheral sensory neuropathy and peripheral sensorimotor neuropathy.

Clinically relevant adverse reactions (<15%) include herpes zoster (3%), pneumonitis (2%) and infusion site extravasation (2%).

Table 6. Selected Laboratory Abnormalities Reported in ≥15% (Grades 2-4) or ≥5% (Grade 3-4) of Patients Treated with PADCEV in EV-201, Cohort 1

	PADCEV		
	Grades 2-4 <sup>1</sup>	Grade 3-4 <sup>1</sup>	
Laboratory Abnormality	%	%	
Hematology	•		
Hemoglobin decreased	34	10	
Lymphocytes decreased	32	10	
Neutrophils decreased	14	5	
Chemistry	•		
Phosphate decreased	34	10	
Glucose increased (non-fasting)	27	8	
Creatinine increased	20	2	
Potassium decreased	19 <sup>2</sup>	1	
Lipase increased	14	9	
Sodium decreased	8	8	
Urate increased	7	7	

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>Denominator for each laboratory parameter is based on the number of patients with a baseline and post-treatment laboratory value available for 121 or 122 patients.

## EV-201, Cohort 2

The safety of PADCEV was evaluated in EV-201, Cohort 2 in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (n=89) who received at least one dose of PADCEV 1.25 mg/kg and had prior treatment with a PD-1 or PD-L1 inhibitor and were not eligible for cisplatin-based chemotherapy. The median duration of exposure was 5.98 months (range: 0.3 to 24.6 months).

Serious adverse reactions occurred in 39% of patients treated with PADCEV. The most common serious adverse reactions ( $\geq$ 3%) were pneumonia, sepsis and diarrhea (5% each). Fatal adverse reactions occurred in 8% of patients, including acute kidney injury (2.2%), metabolic acidosis, sepsis, multiorgan dysfunction, pneumonia and pneumonitis (1.1% each).

Adverse reactions leading to discontinuation occurred in 20% of patients; the most common adverse reaction ( $\geq$ 2%) leading to discontinuation was peripheral neuropathy (7%).

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup>Includes: dermatitis acneiform, dermatitis bullous, dermatitis contact, dermatitis exfoliative, drug eruption, erythema, erythema multiforme, exfoliative rash, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, photosensitivity reaction, rash, rash erythematous, rash generalized, rash macular, rash maculo-papular, rash papular, rash pustular, rash pruritic, rash vesicular, skin exfoliation, stasis dermatitis, and symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE) and urticaria.

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup>Includes: pruritus and pruritus generalized

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup>Includes: colitis, diarrhea and enterocolitis

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup>Includes: blepharitis, conjunctivitis, dry eye, eye irritation, keratitis, keratopathy, lacrimation increased, limbal stem cell deficiency, Meibomian gland dysfunction, ocular discomfort, punctate keratitis, tear break up time decreased

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup>Includes Grade 1 (potassium 3.0-3.5 mmol/L) – Grade 4.

Adverse reactions leading to dose interruption occurred in 60% of patients; the most common adverse reactions ( $\geq$ 3%) leading to dose interruption were peripheral neuropathy (19%), rash (9%), fatigue (8%), diarrhea (5%), aspartate aminotransferase increased (3%) and hyperglycemia (3%).

Adverse reactions leading to dose reduction occurred in 49% of patients; the most common adverse reactions ( $\geq$ 3%) leading to dose reduction were peripheral neuropathy (19%), rash (11%) and fatigue (7%).

Table 7 summarizes the All Grades and Grades 3-4 adverse reactions reported in patients in EV-201, Cohort 2.

Table 7. Adverse Reactions ≥15% (All Grades) or ≥5% (Grades 3-4) in Patients Treated with PADCEV in EV-201, Cohort 2

	PADCEV n=89		
	All Grades	Grades 3-4	
<b>Adverse Reaction</b>	(%)	(%)	
Skin and subcutaneous tissue disorders			
Rash <sup>1</sup>	66	17	
Alopecia	53	0	
Pruritus	35	3	
Dry skin	19	1	
Nervous system disorders			
Peripheral neuropathy <sup>2</sup>	58	8	
Dysgeusia <sup>3</sup>	29	0	
General disorders and administration s	ite conditions		
Fatigue <sup>4</sup>	48	11	
Metabolism and nutrition disorders			
Decreased appetite	40	6	
Hyperglycemia	16	9	
Blood and lymphatic disorders	·		
Anemia	38	11	
Gastrointestinal disorders			
Diarrhea <sup>5</sup>	36	8	
Nausea	30	1	
Investigations	·	<del>'</del>	
Weight decreased	35	1	
Eye disorders	·	<del>'</del>	
Dry eye <sup>6</sup>	30	0	

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>Includes: blister, conjunctivitis, dermatitis bullous, dermatitis exfoliative generalized, eczema, erythema multiforme, intertrigo, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, rash, rash erythematous, rash macular, rash maculo-papular, rash papular, rash vesicular, skin exfoliation, stomatitis

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup>Includes: demyelinating polyneuropathy, gait disturbance, hypoesthesia, motor dysfunction, muscle atrophy, muscular weakness, paresthesia, peripheral motor neuropathy, peripheral sensorimotor neuropathy, peroneal nerve palsy, peripheral sensory neuropathy

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup>Includes: dysgeusia, ageusia, hypogeusia

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup>Includes: fatigue, asthenia

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup>Includes: diarrhea, colitis, enterocolitis

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup>Includes: blepharitis, conjunctivitis, dry eye, eye irritation, keratitis, keratopathy, lacrimation increased, limbal stem cell deficiency, Meibomian gland dysfunction, ocular discomfort, punctate keratitis, tear break up time decreased

Clinically relevant adverse reactions (<15%) include vomiting (13%), aspartate aminotransferase increased (12%), lipase increased (11%), alanine aminotransferase increased (10%), pneumonitis (4%) and infusion site extravasation (1%).

Table 8. Selected Laboratory Abnormalities Reported in ≥15% (Grades 2-4) or ≥5% (Grades 3-4) of Patients Treated with PADCEV in EV-201, Cohort 2

	PADCEV N=88¹	
	Grades 2-4 <sup>1</sup>	Grade 3-4 <sup>1</sup>
Laboratory Abnormality	%	<b>%</b>
Hematology		
Lymphocytes decreased	43	15
Hemoglobin decreased	34	5
Neutrophils decreased	20	9
Chemistry	·	
Glucose increased (non-fasting)	36	13
Phosphate decreased	25	7
Creatinine increased	23	3
Lipase increased	18	11
Urate increased	9	9
Potassium increased	8	6
Sodium decreased	7	7

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>Based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value.

# **6.2 Post Marketing Experience**

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of PADCEV. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Skin and subcutaneous tissue disorders: Epidermal necrosis, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis [see Warnings and Precautions (5.1)].

# 6.3 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is a potential for immunogenicity. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies in the trials described below with the incidence of antibodies in other trials or other enfortumab vedotin-ejfv products may be misleading.

Following administration of PADCEV 1.25 mg/kg; 16/590 (2.7%) patients tested positive for anti-therapeutic antibody (ATA) against enfortumab vedotin-ejfv at one or more post-baseline time points. Due to the limited

number of patients with ATA against enfortumab vedotin-ejfv, no conclusions can be drawn concerning a potential effect of immunogenicity on efficacy, safety or pharmacokinetics.

# 7 DRUG INTERACTIONS

# 7.1 Effects of Other Drugs on PADCEV

# **Dual P-gp and Strong CYP3A4 Inhibitors**

Concomitant use with dual P-gp and strong CYP3A4 inhibitors may increase unconjugated MMAE exposure [see Clinical Pharmacology (12.3)], which may increase the incidence or severity of PADCEV toxicities. Closely monitor patients for signs of toxicity when PADCEV is given concomitantly with dual P-gp and strong CYP3A4 inhibitors.

# **8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

# 8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on the mechanism of action and findings in animals, PADCEV can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see Clinical Pharmacology (12.1)]. 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 approximately similar to the exposures at the recommended human dose of 1.25 mg/kg (see Data). Advise patients of the potential risk to the fetus.

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.

# Data

Animal Data

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 (approximately 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.

# 8.2 Lactation

Risk Summary

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 at least 3 weeks after the last dose.

# 8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy testing

Verify pregnancy status in females of reproductive potential prior to initiating PADCEV treatment [see Use in Specific Populations (8.1)].

Contraception

#### Females

PADCEV can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see Use in Specific Populations (8.1)]. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with PADCEV and for 2 months after the last dose.

# Males

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.

*Infertility* 

# Males

Based on findings from animal studies, PADCEV may impair male fertility [see Nonclinical Toxicology (13.1)].

# 8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of PADCEV in pediatric patients have not been established.

# 8.5 Geriatric Use

Of the 680 patients treated with PADCEV in clinical trials, 440 (65%) were 65 years or older and 168 (25%) were 75 years or older. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these patients and younger patients [see Clinical Pharmacology (12.3)].

# 8.6 Hepatic Impairment

Avoid the use of PADCEV in patients with moderate or severe hepatic impairment (total bilirubin >1.5 x ULN and AST any). PADCEV has only been studied in a limited number of patients with moderate hepatic impairment (n=3) and has not been evaluated in patients with severe hepatic impairment [see Clinical Pharmacology (12.3)]. In another ADC that contains MMAE, the frequency of ≥ Grade 3 adverse reactions and deaths was greater in patients with moderate (Child-Pugh B) or severe (Child-Pugh C) hepatic impairment compared to patients with normal hepatic function. No adjustment in the starting dose is required when administering PADCEV to patients with mild hepatic impairment (total bilirubin 1 to 1.5 × ULN and AST any, or total bilirubin ≤ULN and AST >ULN).

# 8.7 Renal Impairment

No dose adjustment is required in patients with mild (CrCL >60-90 mL/min), moderate (CrCL 30-60 mL/min) or severe (CrCL <30 mL/min) renal impairment [see Clinical Pharmacology (12.3)].

# 11 DESCRIPTION

Enfortumab vedotin-ejfv is a Nectin-4 directed antibody-drug conjugate (ADC) comprised of a fully human anti-Nectin-4 IgG1 kappa monoclonal antibody (AGS-22C3) conjugated to the small molecule microtubule disrupting agent, monomethyl auristatin E (MMAE) via a protease-cleavable maleimidocaproyl valine-citrulline (vc) linker (SGD-1006). Conjugation takes place on cysteine residues that comprise the interchain disulfide bonds of the antibody to yield a product with a drug-to-antibody ratio of approximately 3.8:1. The molecular weight is approximately 152 kDa.

Figure 1. Structural Formula

Approximately 4 molecules of MMAE are attached to each antibody molecule. Enfortumab vedotin-ejfv is produced by chemical conjugation of the antibody and small molecule components. The antibody is produced by mammalian (Chinese hamster ovary) cells and the small molecule components are produced by chemical synthesis.

PADCEV (enfortumab vedotin-ejfv) for injection is provided as a sterile, preservative-free, white to off-white lyophilized powder in single-dose vials for intravenous use. PADCEV is supplied as a 20 mg per vial and a 30 mg per vial and requires reconstitution with Sterile Water for Injection, USP, (2.3 mL and 3.3 mL, respectively) resulting in a clear to slightly opalescent, colorless to slightly yellow solution with a final concentration of 10 mg/mL [see Dosage and Administration (2.3)]. After reconstitution, each vial allows the withdrawal of 2 mL (20 mg) and 3 mL (30 mg). Each mL of reconstituted solution contains 10 mg of enfortumab vedotin-ejfv, histidine (1.4 mg), histidine hydrochloride monohydrate (2.31 mg), polysorbate 20 (0.2 mg) and trehalose dihydrate (55 mg) with a pH of 6.0.

# 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

#### 12.1 Mechanism of Action

Enfortumab vedotin-ejfv is an ADC. The antibody is a human IgG1 directed against Nectin-4, an adhesion protein located on the surface of cells. The small molecule, MMAE, is a microtubule-disrupting agent, attached to the antibody via a protease-cleavable linker. Nonclinical data suggest that the anticancer activity of enfortumab vedotin-ejfv is due to the binding of the ADC to Nectin-4-expressing cells, followed by internalization of the ADC-Nectin-4 complex, and the release of MMAE via proteolytic cleavage. Release of MMAE disrupts the microtubule network within the cell, subsequently inducing cell cycle arrest and apoptotic cell death.

# 12.2 Pharmacodynamics

In an exposure-response analysis, higher enfortumab vedotin-ejfv exposure was associated with higher incidence of some adverse reactions (e.g., Grade  $\geq 2$  peripheral neuropathy, Grade  $\geq 3$  hyperglycemia). The exposure-response relationship for efficacy has not been fully characterized.

Cardiac Electrophysiology

At the recommended dose, PADCEV had no large QTc prolongation (>20 msec).

# 12.3 Pharmacokinetics

Population pharmacokinetic analysis included data from 748 patients based on five studies. Enfortumab vedotin-ejfv pharmacokinetics were characterized after single and multiple doses in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma and other solid tumors.

The exposure parameters of ADC and unconjugated MMAE (the cytotoxic component of enfortumab vedotinejfv) are summarized in Table 9 below. Peak ADC concentrations were observed near the end of intravenous infusion while peak MMAE concentrations were observed approximately 2 days after enfortumab vedotin-ejfv dosing. Minimal accumulation of the ADC and MMAE was observed following repeat administration of enfortumab vedotin-ejfv in patients. Steady-state concentrations of ADC and MMAE were reached after 1 treatment cycle.

Table 9. Exposure parameters of ADC and unconjugated MMAE after first treatment cycle of 1.25 mg/kg of enfortumab vedotin-ejfv dose of Days 1, 8 and 15

	ADC Mean (± SD)	Unconjugated MMAE Mean (± SD)	
$C_{max}$	28 (6.1) μg/mL	5.5 (3.0) ng/mL	
AUC <sub>0-28d</sub>	110 (26) μg·d/mL	85 (50) ng·d/mL	
C <sub>trough,0-28d</sub> 0.31 (0.18) µg/mL		0.81 (0.88) ng/mL	

 $C_{max}$  = maximum concentration,  $AUC_{0-28d}$  = area under the concentration-time curve from time zero to 28 days,  $C_{trough,0-28d}$  = pre-dose concentration on day 28

# Distribution

The estimated mean steady-state volume of distribution of ADC was 12.8 liters following administration of enfortumab vedotin-ejfv. Plasma protein binding of MMAE ranged from 68% to 82%, *in vitro*.

# Elimination

ADC and MMAE exhibited multi-exponential declines with an elimination half-life of 3.6 days and 2.6 days, respectively. The mean clearance (CL) of enfortumab vedotin-ejfv and unconjugated MMAE in patients was 0.11 L/h and 2.11 L/h, respectively, in patients. Elimination of MMAE appeared to be limited by its rate of release from enfortumab vedotin-ejfv.

#### Metabolism

Enfortumab vedotin-ejfv catabolism has not been studied in humans; however, it is expected to undergo catabolism to small peptides, amino acids, unconjugated MMAE, and unconjugated MMAE-related catabolites.

Enfortumab vedotin-ejfv releases MMAE via proteolytic cleavage, and MMAE is primarily metabolized by CYP3A4 *in vitro*.

#### Excretion

The excretion of enfortumab vedotin-ejfv is not fully characterized. Following a single-dose of another ADC that contains MMAE, 17% of the total MMAE administered was recovered in feces and 6% in urine over a 1-week period, primarily as unchanged drug. A similar excretion profile of MMAE is expected after enfortumab vedotin-ejfv administration.

# **Specific Populations**

Based on population pharmacokinetic analysis, no clinically significant differences in the pharmacokinetics of enfortumab vedotin-ejfv were observed based on age (24 to 90 years), sex, or race/ethnicity (Caucasian, Asian, Black, or others).

# Hepatic Impairment

Based on population pharmacokinetics analysis, there was a 37% AUC<sub>0-28d</sub> increase in unconjugated MMAE exposure observed in patients with mild hepatic impairment (total bilirubin of 1 to  $1.5 \times ULN$  and AST any, or total bilirubin  $\leq ULN$  and AST >ULN, n=65) compared to normal hepatic function. Enfortumab vedotin-ejfv has only been studied in limited number of patients with moderate hepatic impairment and has not been evaluated in patients with severe hepatic impairment. The effect of moderate or severe hepatic impairment (total bilirubin  $>1.5 \times ULN$  and AST any) or liver transplantation on the pharmacokinetics of ADC or unconjugated MMAE is unknown.

# Renal Impairment

The pharmacokinetics of enfortumab vedotin-ejfv and unconjugated MMAE were evaluated after the administration of 1.25 mg/kg of enfortumab vedotin-ejfv to patients with mild (creatinine clearance; CrCL >60–90 mL/min; n=272), moderate (CrCL 30–60 mL/min; n=315) and severe (CrCL <30 mL/min; n=25) renal impairment. No significant differences in exposure (AUC) of ADC and MMAE were observed in patients with mild, moderate or severe renal impairment compared to patients with normal renal function. The effect of end stage renal disease with or without dialysis on the pharmacokinetics of ADC or unconjugated MMAE is unknown.

# **Drug Interaction Trials**

No clinical trials evaluating the drug-drug interaction potential of enfortumab vedotin-ejfv have been conducted.

Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling Predictions:

Dual P-gp and Strong CYP3A4 Inhibitor: Concomitant use of enfortumab vedotin-ejfv with ketoconazole (a dual P-gp and strong CYP3A4 inhibitor) is predicted to increase unconjugated MMAE  $C_{max}$  by 15% and AUC by 38%.

*Dual P-gp and Strong CYP3A4 Inducer:* Concomitant use of enfortumab vedotin-ejfv with rifampin (a dual P-gp and strong CYP3A4 inducer) is predicted to decrease unconjugated MMAE C<sub>max</sub> by 28% and AUC by 53%.

Sensitive CYP3A substrates: Concomitant use of enfortumab vedotin-ejfv is predicted not to affect exposure to midazolam (a sensitive CYP3A substrate).

Transporter Systems: MMAE is a substrate of P-glycoprotein (P-gp), but not an inhibitor of P-gp.

# 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

# 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity studies with enfortumab vedotin-ejfv or the small molecule cytotoxic agent (MMAE) have not been conducted.

MMAE was genotoxic in the rat bone marrow micronucleus study through an aneugenic mechanism. This effect is consistent with the pharmacological effect of MMAE as a microtubule-disrupting agent. MMAE was not mutagenic in the bacterial reverse mutation assay (Ames test) or the L5178Y mouse lymphoma forward mutation assay.

Fertility studies with enfortumab vedotin-ejfv or MMAE have not been conducted. However, results of repeat-dose toxicity studies in rats indicate the potential for enfortumab vedotin-ejfv to impair male reproductive function and fertility.

In repeat-dose toxicology studies conducted in rats for up to 13 weeks, doses ≥2 mg/kg enfortumab vedotin-ejfv (at exposures similar to the exposures at the recommended human dose) resulted in decreases in testes and epididymis weights, seminiferous tubule degeneration, spermatid/spermatocyte depletion in the testes and cell debris, sperm granuloma and hypospermia/abnormal spermatids in the epididymis. Findings in the testes and epididymis did not reverse by the end of the recovery period.

# 14 CLINICAL STUDIES

#### 14.1 Metastatic Urothelial Cancer

Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma

EV-301

The efficacy of PADCEV was evaluated in EV-301 (NCT03474107), an open-label, randomized, multicenter trial that enrolled 608 patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer who received prior treatment with a PD-1 or PD-L1 inhibitor and platinum-based chemotherapy. Patients were randomized 1:1 to receive either PADCEV 1.25 mg/kg on Days 1, 8 and 15 of a 28-day cycle or investigator's choice of chemotherapy. Randomization was stratified by ECOG PS (0 vs 1), region of world (Western Europe vs US vs Rest of World), and presence of liver metastasis.

Patients were excluded if they had active central nervous system (CNS) metastases, ongoing sensory or motor neuropathy  $\geq$ Grade 2, or uncontrolled diabetes defined as hemoglobin A1C (HbA1c)  $\geq$ 8% or HbA1c  $\geq$ 7% with associated diabetes symptoms.

The median age was 68 years (range: 30 to 88 years) and 77% were male. Racial demographics were reported as White (52%), Asian (33%), Black (0.7%), Native Hawaiian or Other Pacific Islander (0.2%) or not reported (15%). Nine percent of patients were Hispanic or Latino. All patients had a baseline Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 (40%) or 1 (60%). Thirty-four percent of patients had tumors located in the upper tract that included the renal pelvis and ureter. Eighty percent of patients had visceral metastases including 31% with liver metastases. Seventy-six percent of patients had pure transitional cell

carcinoma (TCC) histology; 14% had TCC with other histologic variants; and 10% had other tumor histologies including adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. The median number of prior therapies was 2 (range  $1 \text{ to } \ge 3$ ). Sixty-three percent of patients received prior cisplatin-based regimens, 26% received prior carboplatin-based regimens, and an additional 11% received both cisplatin and carboplatin-based regimens. Patients on the control arm received docetaxel (38%), paclitaxel (36%) or vinflunine (25%).

The major efficacy outcome measures were overall survival (OS), progression free survival (PFS), and overall response rate (ORR) assessed by investigator using RECIST v1.1. Efficacy results were consistent across all stratified patient subgroups.

Table 10 and Figures 2-3 summarize the efficacy results for EV-301.

Table 10. Efficacy Results in EV-301

Table 10. Efficacy Results in EV-501				
	PADCEV	Chemotherapy		
Endpoint	N=301	N=307		
Overall Survival <sup>1</sup>				
Number (%) of patients with events	134 (44.5)	167 (54.4)		
Median in months (95% CI)	12.9 (10.6, 15.2)	9.0 (8.1, 10.7)		
Hazard ratio (95% CI)	0.70 (0.5	56, 0.89)		
p-value	0.0	014		
Progression Free Survival <sup>1</sup>				
Number (%) of patients with events	201 (66.8)	231 (75.2)		
Median in months (95% CI)	5.6 (5.3, 5.8)	3.7 (3.5, 3.9)		
Hazard ratio (95% CI)	0.62 (0.5	51, 0.75)		
p-value	<0.0	0001		
Overall Response Rate (CR + PR) <sup>2</sup>				
ORR (%) (95% CI)	40.6 (34.9, 46.5)	17.9 (13.7, 22.8)		
p-value	<0.0	< 0.0001		
Complete response rate (%)	4.9	2.7		
Partial response rate (%)	35.8	15.2		

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>Based on log-rank test. Stratification factors were ECOG PS, region and liver metastasis

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup>Based on Cochran-Mantel-Haenszel test. Stratification factors were ECOG PS, region and liver metastasis.

Figure 2. Kaplan Meier Plot of Overall Survival

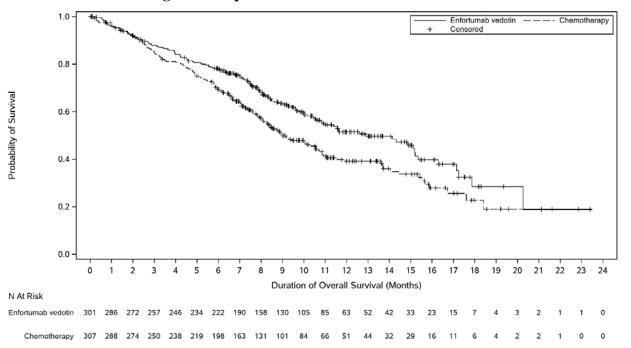
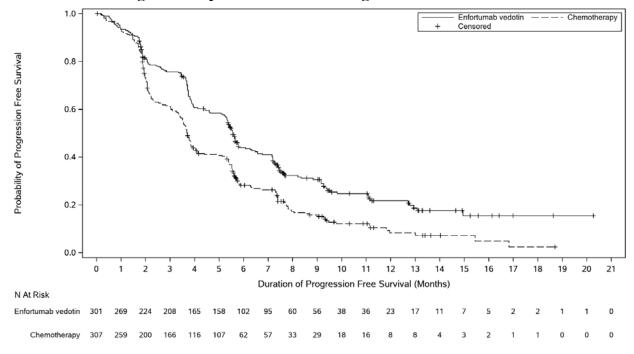


Figure 3. Kaplan Meier Plot of Progression Free Survival



# EV-201, Cohort 1

The efficacy of PADCEV was also investigated in Cohort 1 of EV-201, a single-arm, multi-cohort, multicenter trial that enrolled 125 patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer who received prior treatment with a PD-1 or PD-L1 inhibitor and a platinum-based chemotherapy. Patients were excluded if they

had active central nervous system (CNS) metastases, ongoing sensory or motor neuropathy  $\geq$ Grade 2, heart failure, or uncontrolled diabetes defined as hemoglobin A1C (HbA1c)  $\geq$ 8% or HbA1c  $\geq$ 7% with associated diabetes symptoms.

PADCEV was administered at a dose of 1.25 mg/kg, as an intravenous (IV) infusion on days 1, 8, and 15 of each 28-day cycle.

The median age was 69 years (range: 40 to 84 years) and 70% were male. Racial demographics were reported as White (85%), Asian (9%), Black (2%), Other (0.8%) or not reported (4%). Four percent of patients were Hispanic or Latino. All patients had a baseline Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 (32%) or 1 (68%). Ninety percent of patients had visceral metastases including 40% with liver metastases. Approximately two-thirds (67%) of patients had pure transitional cell carcinoma (TCC) histology; 33% had TCC with other histologic variants. The median number of prior systemic therapies was 3 (range: 1 to 6). Sixty-six percent of patients received prior cisplatin-based regimens, 26% received prior carboplatin-based regimens, and an additional 8% received both cisplatin and carboplatin-based regimens.

The major efficacy outcome measures were confirmed objective response rate (ORR) and duration of response (DOR) assessed by blinded independent central review (BICR) using RECIST v1.1.

Efficacy results are presented in Table 11.

Table 11. Efficacy Results in EV-201, Cohort 1 (BICR Assessment)

Endpoint	PADCEV n=125
Confirmed ORR (95% CI)	44% (35.1, 53.2)
Complete Response Rate (CR)	12%
Partial Response Rate (PR)	32%
Median <sup>1</sup> Duration of Response, months (95% CI)	7.6 (6.3, NE)

NE = not estimable

# Cisplatin Ineligible Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma

The efficacy of PADCEV was also evaluated in Cohort 2 of EV-201, a single-arm, multi-cohort, multicenter trial in 89 patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer who received prior treatment with a PD-1 or PD-L1 inhibitor, and were cisplatin ineligible and did not receive platinum in the locally advanced or metastatic setting. Patients were excluded if they had active CNS metastases, ongoing sensory or motor neuropathy  $\geq$ Grade 2, heart failure, or uncontrolled diabetes defined as hemoglobin A1C (HbA1c)  $\geq$ 8% or HbA1c  $\geq$ 7% with associated diabetes symptoms.

PADCEV was administered at a dose of 1.25 mg/kg, as an intravenous (IV) infusion on days 1, 8, and 15 of each 28-day cycle.

The median age was 75 years (range: 49 to 90 years), 74% were male. Racial demographics were reported as White (70%), Asian (22%) or not reported (8%). One percent of patients were Hispanic or Latino. Patients had a baseline ECOG performance status of 0 (42%), 1 (46%) and 2 (12%). Forty-three percent of patients had tumors located in the upper tract that included the renal pelvis and ureter. Seventy-nine percent of patients had visceral metastases and 24% had liver metastases.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>Based on patients (N=55) with a response by BICR.

Reasons for cisplatin ineligibility included: 66% with baseline creatinine clearance of 30 – 59 mL/min, 7% with ECOG PS of 2, 15% with Grade 2 or greater hearing loss, and 12% with more than one cisplatin-ineligibility criteria. Seventy percent of patients had TCC histology; 13% had TCC with squamous differentiation and 17% had TCC with other histologic variants.

The median number of prior systemic therapies was 1 (range: 1 to 4).

Efficacy results are presented in Table 12 below.

Table 12. Efficacy Results in EV-201, Cohort 2 (BICR Assessment)

	PADCEV
Endpoint	N=89
Confirmed ORR (95% CI)	51% (39.8, 61.3)
Complete Response Rate (CR)	22%
Partial Response Rate (PR)	28%
Median <sup>1</sup> Duration of Response, months (95% CI)	13.8 (6.4, NE)

NE = not estimable

# 15 REFERENCES

1. "OSHA Hazardous Drugs." OSHA. http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html

# 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

# **16.1 How Supplied**

PADCEV (enfortumab vedotin-ejfv) 20 mg and 30 mg are supplied as a sterile, preservative-free, white to off-white lyophilized powder in single-dose vials. PADCEV vials are available in the following packages:

- Carton of one 20 mg single-dose vial (NDC 51144-020-01)
- Carton of one 30 mg single-dose vial (NDC 51144-030-01)

# 16.2 Storage

Store PADCEV vials refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) in the original carton. Do not freeze. Do not shake.

# 16.3 Special Handling

PADCEV is a hazardous drug. Follow applicable special handling and disposal procedures.<sup>1</sup>

# 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

# Skin Reactions

Inform patients that severe skin reactions including SJS and TEN with fatal outcomes have occurred after administration of PADCEV, predominantly during the first cycle of treatment but may occur later.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>Based on patients (N=45) with a response by BICR

Advise patients to contact their healthcare provider immediately if they develop new target lesions, progressively worsening skin reactions, severe blistering or peeling of the skin [see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)].

# Hyperglycemia

Inform patients about the risk of hyperglycemia and how to recognize associated symptoms [see Warnings and Precautions (5.2)].

# **Pneumonitis**

Advise patients to immediately report new or worsening respiratory symptoms [see Warnings and Precautions (5.3)].

# Peripheral Neuropathy

Inform patients to report to their healthcare provider any numbness and tingling of the hands or feet or muscle weakness [see Warnings and Precautions (5.4)].

# Ocular disorders:

Advise patients to contact their healthcare provider if they experience any visual changes [see Warnings and Precautions (5.5)]. In order to prevent or treat dry eyes, advise patients to use artificial tear substitutes.

# *Infusion Site Extravasation*

Inform patients that infusion site reactions have occurred after administration of PADCEV. These reactions generally occurred immediately after administration but, in some instances, had a delayed onset (e.g., 24 hours). Instruct patients to contact their healthcare provider immediately if they experience an infusion site reaction [see Warnings and Precautions (5.6)].

# Embryo-Fetal Toxicity

Advise pregnant women and females of reproductive potential of the potential risk to the fetus. Advise females to inform their healthcare providers of a known or suspected pregnancy [see Warnings and Precautions ( $\underline{5.7}$ ) and Use in Specific Population ( $\underline{8.1}$ )].

# Females and Males of Reproductive Potential

Advise female patients of reproductive potential to use effective contraception during treatment with PADCEV and for 2 months after the last dose. 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 [see Use in Specific Populations (8.3)].

# Lactation

Advise women not to breastfeed during treatment with PADCEV and for 3 weeks after the last dose [see Use in Specific Populations (8.2)].

# *Infertility*

Advise males of reproductive potential that PADCEV may impair fertility [see Use in Specific Populations (8.3)].

Manufactured and Marketed by:

Astellas Pharma US, Inc.

Northbrook, Illinois 60062

Distributed and Marketed by:

Seagen Inc.

Bothell, WA 98021

1-855-4SEAGEN

U.S. License 2124

PADCEV® is a registered trademark jointly owned by Agensys, Inc. and Seagen Inc.

©2021 Agensys, Inc. and Seagen Inc.

301048-EV-USA

#### PATIENT INFORMATION

PADCEV® (PAD-sev) (enfortumab vedotin-ejfv) for injection

# What is the most important information I should know about PADCEV? PADCEV may cause serious side effects, including:

**Skin reactions.** Severe skin reactions have happened in people treated with PADCEV, in some cases severe skin reactions have caused death. Most severe skin reactions occurred during the first cycle (28 days) of treatment but may happen later. Your healthcare provider will monitor you during treatment and may prescribe medicines if you get skin reactions. Tell your healthcare provider right away if you develop any of these signs of a new or worsening skin reaction:

- target lesions (skin reactions that look like rings)
- rash or itching that continues to get worse
- blistering or peeling of the skin

- painful sores or ulcers in mouth or nose, throat, or genital area
- fever or flu-like symptoms
- swollen lymph nodes

See "What are the possible side effects of PADCEV?" for more information about side effects.

#### What is PADCEV?

PADCEV is a prescription medicine used to treat adults with bladder cancer and cancers of the urinary tract (renal pelvis, ureter or urethra) that has spread or cannot be removed by surgery. PADCEV may be used if you:

- have received an immunotherapy medicine and chemotherapy that contains platinum, or
- you are not able to receive a chemotherapy that contains the medicine cisplatin and you have received one or more prior therapy.

It is not known if PADCEV is safe and effective in children.

# Before receiving PADCEV, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- · are currently experiencing numbness or tingling in your hands or feet
- · have a history of high blood sugar or diabetes
- have liver problems
- are pregnant or plan to become pregnant. PADCEV can harm your unborn baby. Tell your healthcare provider right away if you become pregnant or think you may be pregnant during treatment with PADCEV.

# Females who are able to become pregnant:

- Your healthcare provider should do a pregnancy test before you start treatment with PADCEV.
- You should use an effective method of birth control during your treatment and for at least 2 months after the last dose of PADCEV.

### Males with a female sexual partner who is able to become pregnant:

- o If your female partner is pregnant, PADCEV can harm the unborn baby.
- You should use an effective method of birth control during your treatment and for at least 4 months after the last dose of PADCEV.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if PADCEV passes into your breast milk. Do not breastfeed
  during treatment and for at least 3 weeks after the last dose of PADCEV.

**Tell your healthcare provider about all the medicines you take**, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. Taking PADCEV with certain other medicines may cause side effects.

#### **How will I receive PADCEV?**

- PADCEV will be given to you by intravenous (IV) infusion into your vein over 30 minutes.
- You will receive your PADCEV over periods of time called cycles.
  - o Each PADCEV cycle is 28 days.
  - o You will receive PADCEV on days 1, 8 and 15 of every cycle.
- Your healthcare provider will decide how many treatment cycles you need.
- Your healthcare provider may do blood tests regularly during treatment with PADCEV.

# What are the possible side effects of PADCEV?

# PADCEV may cause serious side effects, including:

See "What is the most important information I should know about PADCEV?"

- High blood sugar (hyperglycemia). You can develop high blood sugar during treatment with PADCEV. High blood sugar, a serious condition called diabetic ketoacidosis (DKA), and death have happened in people with and without diabetes, treated with PADCEV. Tell your healthcare provider right away if you have any symptoms of high blood sugar, including:
  - frequent urination
  - increased thirst
  - blurred vision 0
  - confusion
  - it becomes harder to control your blood sugar
- drowsiness
- loss of appetite
- fruity smell on your breath
- o nausea, vomiting, or stomach pain
- **Lung problems.** PADCEV may cause severe or life-threatening inflammation of the lungs that can lead to death. Tell your healthcare provider right away if you get new or worsening symptoms, including trouble breathing, shortness of breath, or cough.
- Peripheral neuropathy. You may develop nerve problems called peripheral neuropathy during treatment with PADCEV. Tell your healthcare provider right away if you get new or worsening numbness or tingling in your hands or feet or muscle weakness.
- Eye problems. You can develop certain eye problems during treatment with PADCEV. Tell your healthcare provider right away if you have dry eyes, blurred vision, or any vision changes. You may use artificial tear substitutes to help prevent or treat dry eyes.
- Leakage of PADCEV out of your vein into the tissues around your infusion site (extravasation). If PADCEV leaks from the injection site or the vein into the nearby skin and tissues, it could cause an infusion site reaction. These reactions can happen right after you receive an infusion, but sometimes may happen days after your infusion. Tell your healthcare provider or get medical help right away if you notice any redness, swelling, itching, or discomfort at the infusion site.

#### The most common side effects of PADCEV include:

- skin rash
- changes in liver and kidney function tests
- increased sugar (glucose) in the blood
- tiredness
- numbness or tingling in your hands or feet, or muscle weakness
- decreased white blood cell, red blood cell, and platelet counts
- hair loss
- · decreased appetite
- diarrhea
- and protein (albumin) in the blood
- nausea

- itching
- · change in sense of taste
- · increased uric acid in the blood
- decreased sodium, phosphate
   increased lipase (a blood test done to check your pancreas)
  - · decreased weight
  - dry skin

If you have certain side effects, your healthcare provider may decrease your dose or stop your treatment with PADCEV for a period of time (temporarily) or completely.

PADCEV may cause fertility problems in males, which may affect the ability to father children. Talk to your healthcare provider if you have concerns about fertility.

These are not all of the possible side effects of PADCEV.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

#### General information about the safe and effective use of PADCEV.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. If you would like more information about PADCEV, talk with your healthcare provider. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about PADCEV that is written for healthcare professionals.

# What are the ingredients in PADCEV?

Active ingredient: enfortumab vedotin-ejfv

Inactive ingredients: histidine, histidine hydrochloride monohydrate, polysorbate 20, and trehalose dehydrate.

Manufactured and Marketed by: Astellas Pharma US, Inc., Northbrook, Illinois 60062

Distributed and Marketed by: Seagen Inc., Bothell, WA 98021

U.S. License 2124

PADCEV® is a registered trademark jointly owned by Agensys, Inc. and Seagen Inc.

©2021 Agensys, Inc. and Seagen Inc.

For more information, go to www.padcev.com or call 1-888-4-PADCEV

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Revised: July 2021

# 米国添付文書 (PI)

---翻訳---

# 処方情報の重要事項

本重要事項は、PADCEV を安全かつ効果的に使用するために必要な情報を全て記載しているわけではない。PADCEV の全処方情報を参照すること。

PADCEV® (エンホルツマブ ベドチン-ejfv) 注射, 点滴静注用

米国承認取得:2019年

# 警告: 重篤な皮膚反応

枠内の警告全文については、全処方情報を参照すること。

- PADCEV は、スティーヴンス・ジョンソン症候群 (SJS) や中毒性表皮壊死融解症 (TEN) などの重度で死亡に至る皮膚の副作用を引き起こす可能性がある。
- SJS, TEN の疑い, 又は重度の皮膚反応に対しては, PADCEV を直ちに休薬し, 専門的な 治療を照会するよう検討すること。
- 確定診断された SJS, TEN, 又は Grade 4 又は再発性 Grade 3 の皮膚反応が確認された患者には, PADCEV を永続的に中止すること。(2.2), (5.1), (6.1)

# -----近年の主な変更-------

枠内の警告,重篤な皮膚反応	7/2021
効能又は効果(1)	7/2021
用法及び用量 (2.2)	3/2021
警告及び使用上の注意 (5.1), (5.2), (5.3), (5.4), (5.5), (5.6)	7/2021

# ------効能又は効果-------

PADCEV は、抗 Nectin-4 抗体と微小管阻害薬との複合体であり、

- programmed death receptor-1 (PD-1) 又は programmed death-ligand 1 (PD-L1) 阻害薬による治療歴があり、かつ白金製剤を含む化学療法による治療歴のある、又は、
- シスプラチンを含む化学療法は不適格であり、以前に1つ以上の前治療を受けたことがある。

局所進行性又は転移性尿路上皮癌の成人患者の治療薬である。(1)

# ------用法及び用量-------

● *静脈内注射にて投与すること。*PADCEV を静脈内プッシュ又はボーラス投与をしないこと。 他の薬剤と配合又は同時に点滴投与しないこと。(2.3)

- PADCEV の推奨用量は 1.25 mg/kg (最大用量 125 mg まで) であり, 病勢の進行又は許容できない毒性が認められるまで, 28 日サイクルの 1, 8, 及び 15 日目に 30 分かけて点滴静注する。(2.1)
- 中等度又は重度の肝機能障害のある患者への使用は避けること。(8.6)

		含量
--	--	----

単回投与バイアル中に,凍結乾燥製剤として 20 mg 及び 30 mg のエンホルツマブ ベドチンejfv を含有する用時溶解注射剤。(3)

無し (4)

# -----警告及び使用上の注意------

- 高血糖:糖尿病性ケトアシドーシスが糖尿病の基礎疾患の有無を問わず患者に現れ、死亡に至る可能性がある。糖尿病又は高血糖の患者、又はそれらのリスクのある患者において血糖値を注意深く観察すること。血糖値が250 mg/dLを超える場合は、PADCEVを休薬すること。(2.2, 5.2)
- 肺臓炎:重度の,生命を脅かす,又は死亡に至る肺臓炎が発症する可能性がある。持続性又は再発性の Grade 2 の肺臓炎については、PADCEV を休薬し、減量を検討すること。Grade 3 又は4の肺臓炎については、PADCEV を永続的に中止すること。(2.2, 5.3)
- 末梢性ニューロパチー:末梢性ニューロパチーの発症又は悪化を観察し、認められた場合は PADCEVの休薬、減量又は中止を検討すること。(2.2, 5.4)
- 眼障害:視力の変化を含む眼障害が現れることがある。眼障害の兆候又は症状を観察すること。ドライアイに対する予防的な人工涙液と、眼科検査後に眼科ステロイド外用薬による治療を検討すること。眼障害の症状がみられた場合は、PADCEVの休薬又は減量を検討すること。(5.5)
- 溢出部位反応: 投与前に適切に静脈アクセスを確保すること。 PADCEV 投与中は投与部位 を観察し、血管外溢出の疑いがある場合は速やかに投与を中止すること。(5.6)
- 胚・胎児毒性: PADCEV は胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。胎児への潜在的なリスクについて説明するとともに効果的な避妊法を行うよう指導すること。(5.7, 8.1, 8.3)

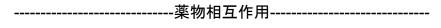
# ------副作用-------

臨床検査値の異常を含め、最もよくみられた副作用(20%以上)には、発疹、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ブドウ糖増加、血中クレアチニン増加、疲労、末梢性ニューロパチー、リンパ球減少、脱毛症、食欲減退、ヘモグロビン減少、下痢、血中ナトリウム

外国使用状況等

減少,悪心,そう痒症,血中リン減少,味覚不全,アラニンアミノトランスフェラーゼ増加,貧血,血中アルブミン減少,好中球減少,血中尿酸増加,リパーゼ増加,血小板数減少,体重減少,及び皮膚乾燥などがある。(6.1)

関連性が疑われる副作用が発現した場合は、アステラス製薬 US, Inc. (1-800-727-7003), FDA (1-800-FDA-1088) 又は www.fda.gov/medwatch まで連絡すること。



P-gp 及び強力な CYP3A4 の二重阻害剤と PADCEV を併用すると、モノメチルアウリスタチン E (MMAE) への曝露量が増加する可能性がある。(7.1)

------特定の母集団における使用------特定の母集団における

● 授乳:授乳しないように女性に指導すること。(8.2)

患者カウンセリング情報及び FDA 承認済みの患者用添付文書については 17 を参照すること。 改訂:2021 年 7 月

# 全処方情報目次\*

警告	告:重篤な皮膚反応	6
1	効能又は効果	6
2	用法及び用量	6
2.1	推奨用量	6
2.2	用量の変更	7
2.3	調製及び投与に関する注意事項	8
3	剤形・含量	9
4	禁忌	9
5	警告及び使用上の注意	9
5.1	皮膚反応	9
5.2	高血糖	10
5.3	肺臓炎	10
5.4	末梢性ニューロパチー	10
5.5	眼障害	11
5.6	溢出部位反応	11
5.7	胚・胎児に対する毒性	11
6	副作用	12
6.1	臨床試験	12
6.2	市販後の使用経験	20
6.3	免疫原性	20
7	薬物相互作用	21
7.1	PADCEV に対する他の薬剤の影響	21
8	特定の母集団における使用	21
8.1	妊婦	21
8.2	授乳	22
8.3	生殖能を有する女性又は男性	22

8.4	小児への使用	22
8.5	高齢者への使用	22
8.6	肝機能障害	23
8.7	腎機能障害	23
11 詳	細	23
12 臨	床薬理	24
12.1	作用機序	24
12.2	薬力学	24
12.3	薬物動態	24
13 非	臨床毒性試験	27
13.1	がん原性,変異原性,受胎能障害	27
14 臨	床試験	27
14.1 転	表移性尿路上皮癌	27
15 参	照	31
16 供	給/保管及び取り扱い方法	31
16.1	供給	31
16.2	保管	32
16.3	特別な取り扱い	32
17 患	者カウンセリング情報	32

# 全処方情報

# 警告: 重篤な皮膚反応

- PADCEV は、スティーヴンス・ジョンソン症候群(SJS)や中毒性表皮壊死融解症(TEN)などの重度で死亡に至る皮膚の副作用を引き起こす可能性がある。これらは主として治療の最初のサイクルで発現したが、その後に発現する可能性がある。
- 患者の皮膚反応を注意深く観察する。
- SJS, TEN の疑い, 又は重度の皮膚反応に対しては, PADCEV を直ちに休薬し, 専門的な 治療を照会するよう検討すること。
- 確定診断された SJS, TEN, 又は Grade 4 又は再発性 Grade 3 の皮膚反応が確認された患者には、PADCEV を永続的に中止すること(「用量の変更 (2.2)」, 「警告及び使用上の注意 (5.1)」, 及び「副作用 (6.1)」を参照のこと)。

# 1 効能又は効果

PADCEV®は、

- programmed death receptor-1 (PD-1) 又は programmed death-ligand 1 (PD-L1) 阻害薬による治療歴があり、かつ白金製剤を含む化学療法による治療歴のある、又は、
- シスプラチンを含む化学療法は不適格であり、以前に1つ以上の前治療を受けたことがある。

局所進行性又は転移性尿路上皮癌 (mUC) の成人患者の治療薬である。

# 2 用法及び用量

# 2.1 推奨用量

PADCEV の推奨用量は 1.25 mg/kg (体重 100 kg 以上の患者では 1 H 125 mg まで) であり、病勢の進行又は許容できない毒性が認められるまで、28 H サイクルの 1 H  $1 \text{$ 

# 2.2 用量の変更

副作用	重症度*	用量の変更*
皮膚反応 [枠内の 警告, 警告及び使 用上の注意 (5.1) 参照]	SJS 又は TEN の疑い	直ちに休薬し、専門家に相談して診断を確認する。SJS/TENでない場合は、Grade 3 の皮膚反原を参照すること。
	SJS 又は TEN と確認; Grade 4 又は再発性の Grade 3 の皮膚反応	投与を中止する。
	Grade 3(重度)の皮膚反応	Grade 1 以下となるまで休薬し、同一用量で投与再開又は1用量レベル減量を検討する。
高血糖 [警告及び 使用上の注意 (5.2) 参照]	血糖値 >250 mg/dL	上昇した血糖値が 250 mg/dL 以下に改善するまで休薬し,回復後,同一用量で投与再開する。
肺臓炎 [警告及び 使用上の注意 (5.3) 参照]	Grade 2	持続性又は再発性の Grade 2 の 肺臓炎については Grade 1 以下 となるまで休薬し, 1 用量レベ ル減量を検討する。
末梢性ニューロパ チー [警告及び使 用上の注意 (5.4) 参照]	Grade ≥3 Grade 2	投与を中止する。 初回発現の場合, Grade 1 以下に 回復するまで休薬し, 回復後, 同一用量で投与再開する。再発 の場合, Grade 1 以下となるまで 休薬し, 回復後, 1 用量レベル 減量して投与再開する。
その他の非血液学 的毒性 [副作用 (6) 参照]	Grade ≥3 Grade 3	投与を中止する。 Grade 1 以下となるまで休薬し、回復後、同一用量で投与再開又は1 用量レベル減量を検討する。
<b>血液学的毒性</b> [副 作用 (6) 参照]	Grade 4 Grade 3 又は Grade 2 の血小板減少症	投与を中止する。 Grade 1 以下となるまで休薬し、 回復後、同一用量で投与再開又 は1 用量レベル減量を検討す る。
	Grade 4	Grade 1以下となるまで休薬し、 回復後、1用量レベル減量して 投与再開又は投与を中止する。

表 2. 推奨される減量スケジュール			
	用量レベル		
初回用量	1.25 mg/kg (最大投与量 125 mg)		
初回減量	1.0 mg/kg (最大投与量 100 mg)		
2回目の減量	0.75 mg/kg (最大投与量 75 mg)		
3回目の減量	0.5 mg/kg (最大投与量 50 mg)		

# 2.3 調製及び投与に関する注意事項

- PADCEV は点滴静注用としてのみ用いる。
- PADCEV は有害薬剤である。特別な取り扱い及び廃棄に関する手順「に従うこと。 投与前に、本剤バイアルを注射用水(SWFI)で溶解し、溶解液を 5%ブドウ糖注射液 (USP)、0.9% 塩化ナトリウム注射用液 (USP)、乳酸加リンゲル液 (USP) のいずれかを含有する輸液バッグに注入し、希釈する。

# 単回投与バイアル内での溶解

- 1. 抗がん剤の適切な取り扱い及び廃棄に関する手順に従うこと。
- 2. 適切な無菌技術を用いて溶解及び投与液の調製を行うこと。
- 3. 患者の体重に基づいて推奨用量を計算し、必要なバイアル数及び力価(20 mg 又は 30 mg) を決定する。
- 4. 各バイアルを以下のとおり溶解し、可能であれば、凍結乾燥製剤に直接ではなく、バイアル の内壁を伝わらせるように SWFI を注入する。
  - a. 20 mg バイアル: SWFI 2.3 mL を加え, PADCEV の最終濃度を 10 mg/mL とする。
  - b. 30 mg バイアル: SWFI 3.3 mL を加え, PADCEV の最終濃度を 10 mg/mL とする。
- 5. 凍結乾燥製剤が完全に溶解するまでバイアルを緩徐に撹拌し、気泡がなくなるまで少なくと も1分間静置する。バイアルは振らないこと。また、直射日光にあてないこと。
- 6. 注射製剤は、投与前に目視で微粒子及び変色の有無を確認する。溶解後の液は無色透明~僅かに乳白色を帯びた淡黄色であり、目視で確認できる粒子状物質はない。目視可能な粒子状物質や変色が認められる場合には、そのバイアルを廃棄すること。
- 7. 算出した投与量に従い,バイアル中の溶解した溶液を直ちに輸液バッグに加える。本剤は保存料を含まない。直ちに使用しない場合は、溶解後のバイアルを 2~8°C (36~46°F) で 24 時間まで冷蔵保存可能である。凍結させないこと。推奨保存時間を超えた場合は、溶解した液を含め未使用のバイアルを廃棄する。

# 輸液バッグ内での希釈

- 8. 算出した投与量に従い、バイアル中の溶解後の液を直ちに輸液バッグに加える。
- 9. PADCEV を 5%ブドウ糖注射液, 0.9%塩化ナトリウム注射用液, 乳酸加リンゲル液のいずれかで希釈する。輸液バッグは, 本剤の 0.3~4 mg/mL の最終濃度を得るために必要な希釈液量を充填できるサイズのものを用意する。

- 10. 希釈した液を緩徐に反転させながら混和する。バッグは振らないこと。また、直射日光にあてないこと。
- 11. 使用前に輸液バッグの目視により確認し、粒子状物質及び変色の有無を確認する。溶解後の液は無色透明~僅かに乳白色を帯びた淡黄色であり、目視で確認できる粒子状物質はない。 粒子状物質や変色が認められる場合には、その輸液バッグを使用しないこと。
- 12. 単回投与バイアル中の残薬は廃棄する。

# 投与

- 13. 調製後, 直ちに静脈ラインから30分かけて点滴静注する。
- 14. 直ちに点滴投与しない場合は、調製した輸液バッグを 2~8°C (36~46°F) で 8 時間まで保管することができる。凍結させないこと。

PADCEV を静脈内プッシュ又はボーラス投与をしないこと。

PADCEV を他の薬剤と混合又は同時に点滴投与しないこと。

# 3 剤形・含量

単回投与バイアル中に、再構成用に白色~淡黄色の凍結乾燥製剤として 20 mg 及び 30 mg のエンホルツマブ ベドチン-eifv を含有する注射剤

# 4 禁忌

該当なし

# 5 警告及び使用上の注意

# 5.1 皮膚反応

PADCEV を投与された患者において、SJS や TEN 等、死亡例を含む重度の皮膚副作用が発現した。SJS 及び TEN は主に最初の投与サイクルの間に発現したが、その後に発現する可能性もある。

複数の臨床試験において PADCEV が投与された計 680 例のうち,55%に皮膚反応が認められた。また,23%に斑状丘疹状皮疹,33%にそう痒症が認められた。患者の13%に Grade 3~4 の皮膚反応が認められた。これらは、斑状丘疹状皮疹、紅斑性皮疹、発疹、薬疹、対称性薬剤性間擦性および屈側部発疹(SDRIFE)、水疱性皮膚炎、剥脱性皮膚炎又は手掌・足底発赤知覚不全症候群などであった。臨床試験では、重度の皮膚反応が発現するまでの期間の中央値は0.6 カ月(範囲:0.1~6.4 カ月)であった。休薬に至る皮膚反応を発症し、その後 PADCEV を再開した患者(n=59)においては、同一用量で再開した患者の24%と減量で再開した患者の16%に再発性の重度の皮膚反応がみられた。皮膚反応により、患者の2.6%において PADCEV の投与が中止された[副作用 (6.1) 参照]。

投与期間を通じて、皮膚反応の有無について患者を注意深く観察すること。臨床上示されるように、局所コルチコステロイドや抗ヒスタミン剤を検討すること。

SJS や TEN の疑い,又は重度(Grade 3)の皮膚反応が発現した場合は, PADCEV を休薬し専門医への照会を検討すること。

SJS や TEN と確定した,又は Grade 4 若しくは再発性の Grade 3 の皮膚反応が認められた患者 については,PADCEV の投与を永続的に中止すること [用法及び用量 (2.2) 参照]。

# 5.2 高血糖

PADCEV を投与された患者において死亡例を含む高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシス (DKA) が、糖尿病の基礎疾患の有無を問わず認められた。

臨床試験ではベースラインのヘモグロビン A1C 値が 8%以上の患者は除外された。臨床試験では、PADCEV を投与された 680 例の患者の 14%に高血糖が発現し、患者の 7%に Grade 3~4 の高血糖が認められた。BMI が高い患者及びベースラインの A1C 値が高い患者では、Grade 3~4 の高血糖の発現率が高かった。患者の 5%には、高血糖の治療のためにインスリン療法の開始が必要とされた。高血糖が発現するまでの期間の中央値は 0.6 カ月(範囲:0.1~20.3 カ月)であった。患者の 0.6%が、高血糖により PADCEV の投与を中止することになった[副作用 (6.1) 参照]。

糖尿病若しくは高血糖,又はこれらのリスクを有する患者に対しては観察を十分に行うこと。 血糖値が 250 mg/dL を超過した場合は投与を休薬すること[用法及び用量 (2.2) 参照]。

# 5.3 肺臓炎

PADCEV の投与を受けた患者において、重度の、生命を脅かす又は死亡に至る肺臓炎が認められた。臨床試験では、PADCEV の投与を受けた 680 例の患者の 3.1%に全グレードの肺臓炎が認められ、0.7%に Grade  $3\sim4$  の肺臓炎が認められた。臨床試験において、肺臓炎の発現までの期間の中央値は 2.9 カ月であった(範囲: $0.6\sim6$  カ月)。

放射線検査により、低酸素症、咳嗽、呼吸困難、間質性浸潤等の肺臓炎を示す兆候や症状がないか患者を観察すること。適切な調査を通じて、こうした兆候や症状の感染性、腫瘍性、及びその他の原因を診断し除外する。

持続性又は再発性の Grade 2 の肺臓炎を発症した患者については PADCEV を休薬し、減量を検討すること。Grade 3 又は 4 の肺臓炎の患者については、PADCEV の投与を永続的に中止すること[用法及び用量 (2.2) 参照]。

# 5.4 末梢性ニューロパチー

複数の臨床試験において PADCEV が投与された計 680 例の患者のうち,52%に末梢性ニューロパチーが認められ,そのうち 39%が末梢性感覚ニューロパチー,7%が筋力低下,及び 6%が運動性ニューロパチーであった。このうち 4%では Grade 3~4 の反応がみられた。末梢性ニュー

ロパチーの基礎疾患の有無を問わず、PADCEV が投与された患者に末梢性ニューロパチーが認められた。Grade 2以上の末梢性ニューロパチーが発現するまでの期間の中央値は 4.6 カ月(範囲: $0.1\sim15.8$  カ月)であった。患者の 5%がニューロパチーの発現により投与を中止した[副作用 (6.1) 参照]。

末梢性ニューロパチーの発症又は悪化の徴候がないか患者を観察し、末梢性ニューロパチーが 認められた場合は PADCEV の休薬又は減量を検討すること。

Grade 3 以上の末梢性ニューロパチーが認められた場合は、投与を永続的に中止すること [用法及び用量 (2.2) 参照]。

# 5.5 眼障害

眼科検査が予定されている臨床試験において、PADCEV が投与された 384 例のうち 40%に眼障害が報告された。これらの大半は角膜障害関連事象であり、角膜炎、霧視、流涙増加、結膜炎、輪部幹細胞欠乏、及び角膜症等のドライアイに関連する事象であった。

PADCEV による治療中、患者の 34%にドライアイの症状が認められ、患者の 13%に霧視が認められた。症候性眼障害が発現するまでの期間の中央値は 1.6 カ月(範囲:0~19.1 カ月)であった。眼障害がないか被験者を観察すること。ドライアイの予防として人口涙液を検討し、眼障害の症状が発現又は回復しない場合、眼科検査を検討すること。眼科検査後、必要であれば眼科用ステロイド薬による治療を検討すること。眼障害の症状が発現した場合は、PADCEV の休薬又は減量を検討すること。

# 5.6 溢出部位反応

PADCEV 注入後,薬剤の血管外漏出に伴う皮膚及び軟部組織の局所反応が認められた。680 例中 1.6%の患者に皮膚及び軟部組織の局所反応が認められ,そのうち 0.3%には Grade 3~4 の反応がみられた。反応はすぐに現れない場合もある。血管外漏出後 2~7 日にかけて紅斑,腫脹,体温上昇及び疼痛が悪化し,ピークから 1~4 週間以内に回復した。患者の 2 例(0.3%)に,続発性蜂巣炎,水疱,又は皮膚剥脱を伴う溢出反応がみられた。PADCEV の投与開始前に適切に静脈アクセスが確保されていることを確認し,点滴静注の間は溢出がないか点滴静注部位を十分に観察すること。血管外溢出が確認された場合,点滴静注を中止し副作用の有無を確認すること。

# 5.7 胚・胎児に対する毒性

本剤の作用機序及び動物試験での所見から、PADCEV を妊婦に投与すると胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。動物を用いた生殖発生毒性試験では、エンホルツマブ ベドチン-ejfv を妊娠ラットの器官形成期に投与した結果、推奨用量(1.25 mg/kg)でのヒト全身曝露量に相当する母体曝露量で、母体毒性、胚・胎児致死、構造的奇形及び骨格異常が認められた。

胎児に対する潜在的なリスクについて患者に知らせること。妊娠の可能性のある女性に対して PADCEV の投与期間中及び最終投与後 2 カ月間,効果的な避妊法を用いるよう指導すること。 パートナーが妊娠する可能性のある男性に対しては,PADCEV の投与期間中及び最終投与後 4 カ月間,効果的な避妊法を用いるよう指導すること[特定の母集団における使用 (8.1,8.3) 及び臨床 薬理 (12.1) 参照]。

# 6 副作用

以下の重篤な副作用については、本添付文書の各項を参照のこと。

- 皮膚反応 [枠内の警告,警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]
- 高血糖 [警告及び使用上の注意 (5.2) 参照]
- 肺臓炎 [警告及び使用上の注意 (5.3) 参照]
- 末梢性ニューロパチー [警告及び使用上の注意 (5.4) 参照]
- 眼障害 [警告及び使用上の注意 (5.5) 参照]
- 溢出部位反応 *「警告及び使用上の注意 (5.6) 参照*]

# 6.1 臨床試験

臨床試験は様々な条件下で実施されているため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発 現率を他の薬剤の臨床試験で得られたものと直接比較することはできず、日常診療における発現 率を反映しない場合もある。

本添付文書の「警告及び使用上の注意」に記載されているプールされた安全性集団は、EV-301、EV-201、EV-101(NCT02091999)及び EV-102(NCT03070990)の試験に組み入れられた計680 例に対して PADCEV 1.25 mg/kg を単剤投与した際のデータを反映している。眼障害には、EV-201、EV-101、及び EV-102 の試験に組み入れられた 384 例の患者が反映されている。PADCEV 投与例 680 例のうち、6 カ月以上の投与を受けた患者の割合は 36%、12 カ月以上の投与を受けた患者の割合は 9%であった。このプールされた集団では、臨床検査値の異常を含む最もよくみられる(>20%)副作用は、発疹、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ブドウ糖増加、血中クレアチニン増加、疲労、末梢性ニューロパチー、リンパ球減少、脱毛症、食欲減退、ヘモグロビン減少、下痢、血中ナトリウム減少、悪心、そう痒症、血中リン減少、味覚不全、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、貧血、血中アルブミン減少、好中球減少、血中尿酸増加、リパーゼ増加、血小板数減少、体重減少、及び皮膚乾燥であった。

以降の項に記載されているデータは、非盲検無作為化試験(EV-301)及び非盲検単群、2 コホート試験(EV-201)のコホート1及びコホート2の PADCEV 投与データを反映している。病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで、28 日サイクルの1日目、8 日目及び15 日目に1.25 mg/kgの PADCEV を点滴静注された。

治療歴のある局所進行性又は転移性尿路上皮癌

#### EV-301 試験

PADCEV の安全性は、PADCEV 1.25 mg/kg を 1 回以上投与され、かつ PD-1 又は PD-L1 阻害薬の投与歴、及び白金製剤による化学療法の治療歴のある、局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者 (n=296) を対象とする EV-301 試験において評価された[臨床試験 (14) 参照]。 EV-301 試験では、定期的な眼科検査は実施されていない。PADCEV の投与期間の中央値は 5 カ月(範囲: 0.5~19.4 カ月)であった。

PADCEV 投与例の 47%に重篤な副作用が認められた。最もよくみられた重篤な副作用 (2%以上) は尿路感染, 急性腎障害 (各 7%) 及び肺炎 (5%) であった。また, 患者の 3%に死亡に至る副作用が認められた (多臓器不全 [1%], 肝機能障害, 敗血症性ショック, 高血糖, 肺臓炎及び骨盤膿瘍 [各 0.3%] を含む)。

治験薬の投与中止に至った副作用は患者の17%に発現した。最もよくみられた投与中止に至った副作用(2%以上)は末梢性ニューロパチー(5%)及び発疹(4%)であった。

治験薬の休薬に至った副作用は患者の 61%に発現した。最もよくみられた休薬に至った副作用 (4%以上) は末梢性ニューロパチー (23%),発疹 (11%)及び疲労 (9%)であった。

治験薬の減量に至った副作用は患者の34%に発現した。最もよくみられた減量に至った副作用(2%以上)は末梢性ニューロパチー(10%),発疹(8%),食欲減退及び疲労(各3%)であった。

表 3 は、EV-301 の患者において報告された最もよくみられた(15%以上)副作用の要約である。

表 3. EV-301 において PADCEV を投与された患者の副作用(15%以上)						
₩. II	PAD n=/		Chemotherapy N=291			
副作用    ─	全 Grade	Grade 3-4	全 Grade	Grade 3-4 %		
   皮膚および皮下組織障:	<u>%</u> ≠	%	%	%0		
発疹 <sup>1</sup>	<del>=</del> 54	14	20	0.3		
脱毛症	47	0	38	0.5		
そう痒症	34	2	7	0		
皮膚乾燥	17	0	4	0		
一般・全身障害および		U	4	U		
一般 ・ 王 ヲ 障 音 や よ ひ !! 疲労 <sup>2</sup>	50	9	40	7		
<u>扱力</u> 発熱 <sup>3</sup>	22	2	14	0		
神経系障害		<u> </u>	14	U		
末梢性ニューロパ						
大作性-ユーロハ チー <sup>4</sup>	50	5	34	3		
味覚不全5	26	0	8	0		
代謝および栄養障害		1		I .		
食欲減退	41	5	27	2		
胃腸障害		1		I .		
下痢6	35	4	23	2		
悪心	30	1	25	2		
便秘	28	1	25	2		
腹痛 7	20	1	14	3		
筋骨格系および結合組	織障害	1				
筋骨格痛8	25	2	35	5		
眼障害		1	1	<u> </u>		
ドライアイ9	24	0.7	6	0.3		
血液およびリンパ系障害						
貧血	20	6	30	12		
感染症および寄生虫症						
尿路感染 10	17	6	13	3		
血管障害						
出血 11	17	3	13	2		
臨床検査		*	1	•		
体重減少	16	0.3	7	0		
			*			

<sup>1</sup>以下が含まれる:水疱,血性水疱白熱間結膜炎,皮膚炎,水疱性皮膚炎,薬疹,湿疹,紅斑,多形紅斑,剥脱性発疹,間擦疹,手掌・足底発赤知覚不全症候群,発疹,紅斑性皮疹,斑状皮疹,斑状丘疹状皮疹,丘疹性皮疹,そう痒性皮疹,小水疱性皮疹,皮膚刺激,皮膚剥脱,口内炎

2以下が含まれる:疲労,無力症

3以下が含まれる:発熱,高体温症,異常高熱,体温上昇

<sup>4</sup>以下が含まれる: 灼熱感,脱髄性多発ニューロパチー,異常感覚,感覚鈍麻,筋力低下,神経痛,末梢性ニューロパチー,神経毒性,錯感覚,末梢性運動ニューロパチー,末梢性感覚運動ニューロパチー,腓骨神経麻痺,末梢性感覚ニューロパチー,歩行障害,多発ニューロパチー,感覚消失

5以下が含まれる:味覚不全,味覚消失,味覚減退

6以下が含まれる:下痢,大腸炎,腸炎

7以下が含まれる:腹痛,上腹部痛,下腹部痛,腹部不快感,肝臓痛,腹部圧痛,消化器痛

<sup>8</sup>以下が含まれる:筋肉痛,関節痛,背部痛,骨痛,四肢痛,筋骨格痛,関節炎,頸部痛,非心臓性胸痛,筋骨格系胸痛,脊椎痛,筋骨格硬直,筋骨格不快感

 $^9$ 以下が含まれる: 眼瞼炎,結膜炎,ドライアイ,眼刺激,角膜炎,角膜症,流涙増加,マイボーム腺機能不全,眼部不快感,点状角膜炎

<sup>10</sup>以下が含まれる: 尿路感染,細菌性尿路感染,腸球菌性尿路感染,レンサ球菌性尿路感染,大腸菌性尿路感染,急性腎盂腎炎,大腸菌性腎盂腎炎,真菌性尿路感染,膀胱炎,ブドウ球菌性尿路感染,シュードモナス性尿路感染

11以下が含まれる:血尿,直腸出血,胃腸出血,鼻出血,上部消化管出血,腫瘍出血,喀血,膣出血,肛門出血,出血性卒中,尿道出血,注入部位出血,結膜出血,血性腹水,痔出血

臨床的に重要な副作用 (15%未満) には嘔吐 (14%), アスパラギン酸アミノトランスフェラー ゼ増加 (12%), 高血糖 (10%), アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (9%), 肺臓炎 (3%) 及び注入部位血管外漏出 (0.7%) 等が含まれる。

臨床検査値の異常	PADCEV <sup>1</sup>		Chemotherapy <sup>1</sup>	
	Grade 2-4 %	Grade 3-4 %	Grade 2-4 %	<b>Grade 3-4</b> %
血液検査				
リンパ球減少	41	14	34	18
ヘモグロビン減少	28	4	42	14
好中球減少	27	12	25	17
化学				
血中リン減少	39	8	24	6
血中ブドウ糖増加(食 後)	33	9	27	6
血中クレアチニン増加	18	2	13	0
血中カリウム減少	16	2	7	3
リパーゼ増加	13	8	7	4
444411444	0	0	-	_

# EV-201 試験, コホート1

PADCEV の安全性は、PD-1 又は PD-L1 阻害薬の投与歴、及び白金製剤による化学療法の治療歴 のある, 局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者 (n=125) を対象とする EV-201 試験のコホート 1 で評価された[臨床試験 (14) 参照]。患者は病勢の進行又は許容できない毒性が認められるまで、 28 日サイクルの1日目,8日目及び15日目にPADCEV 1.25 mg/kg の投与を受けた。投与期間の 中央値は4.6 カ月(範囲:0.5~15.6)であった。

PADCEV 投与例の 46%に重篤な副作用が認められた。最もよくみられた重篤な副作用(3%以 上) は尿路感染(6%),蜂巣炎(5%),発熱性好中球減少症,下痢(各4%),敗血症,急性腎障 害, 呼吸困難, 及び発疹(各3%)であった。死亡に至った副作用は患者の3.2%に発現し, 急性 呼吸不全, 誤嚥性肺炎, 心障害, 敗血症及び肺臓炎(各 0.8%)等であった。

治験薬の投与中止に至った副作用は患者の 16%に発現した。最もよくみられた投与中止に至っ た副作用は末梢性ニューロパチー(6%)であった。

治験薬の休薬に至った副作用は患者の64%に発現した。最もよくみられた休薬に至った副作用 は末梢性ニューロパチー (18%), 発疹 (9%) 及び疲労 (6%) であった。

治験薬の減量に至った副作用は患者の34%に発現した。最もよくみられた減量に至った副作用 は末梢性ニューロパチー(12%), 発疹(6%)及び疲労(4%)であった。

表 5 は,EV-201 のコホート 1 の患者において報告された全 Grade,及び Grade 3~4 の副作用の 要約である。

<sup>1</sup>割合の計算に使用される分母は、ベースライン値と 1 つ以上の投与後の値を持つ患者数に基づき、262 か ら287までの変動があった。

表 5. EV-201, コホート 1 において PADCEV を投与された患者の 15%以上(全 Grade)又は 5%以上(Grade 3-4)に報告された副作用

	PADCEV n=125		
	全 Grade	Grade 3-4	
副作用	%	%	
全体	100	73	
一般・全身障害および投与部位の	状態		
疲労 1	56	6	
神経系障害			
末梢性ニューロパチー2	56	4	
味覚不全	42	0	
代謝および栄養障害			
食欲減退	52	2	
皮膚および皮下組織障害			
発疹 3	52	13	
脱毛症	50	0	
皮膚乾燥	26	0	
そう痒症4	26	2	
胃腸障害			
悪心	45	3	
下痢 5	42	6	
嘔吐	18	2	
眼障害			
ドライアイ <sup>6</sup>	40	0	

<sup>「</sup>以下が含まれる:無力症,疲労

臨床的に重要な副作用(15%未満)には帯状疱疹(3%), 肺臓炎(2%)及び注入部位血管外漏出(2%)が含まれる。

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup>以下が含まれる:感覚鈍麻,歩行障害,筋力低下,神経痛,錯感覚,末梢性運動ニューロパチー,末梢性感覚ニューロパチー,末梢性感覚運動ニューロパチー

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup>以下が含まれる: ざ瘡様皮膚炎,水疱性皮膚炎,接触皮膚炎,剥脱性皮膚炎,薬疹,紅斑,多形紅斑,剥脱性発疹, 手掌・足底発赤知覚不全症候群,光線過敏性反応,発疹,紅斑性皮疹,全身性皮疹,斑状皮疹,斑状丘疹状皮疹,丘疹 性皮疹,膿疱性皮疹,そう痒性皮疹,小水疱性皮疹,皮膚剥脱,うっ滞性皮膚炎,対称性薬剤性間擦性および屈側部発 疹(SDRIFE),蕁麻疹

<sup>4</sup>以下が含まれる:そう痒症,全身性そう痒症

<sup>5</sup>以下が含まれる:大腸炎,下痢,腸炎

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup>以下が含まれる:眼瞼炎,結膜炎,ドライアイ,眼刺激,角膜炎,角膜症,流涙増加,輪部幹細胞欠乏,マイボーム腺機能不全,眼部不快感,点状角膜炎,涙液層破壊時間短縮

表 6. EV-201, コホート 1 において PADCEV の投与を受けた患者の 15%以上(Grade2~4)又は 5%以上(Grade 3~4)において報告された特定の臨床検査値異常

	PADCEV		
	<b>Grade 2~4</b> <sup>1</sup>	<b>Grade 3~4</b> <sup>1</sup>	
臨床検査値異常	%	%	
血液学的検査			
ヘモグロビン減少	43	10	
リンパ球減少	32	10	
好中球減少	14	5	
血液生化学的検査		1	
リン酸塩減少	34	10	
ブドウ糖増加(非絶食)	27	8	
クレアチニン増加	20	2	
カリウム減少	19 <sup>2</sup>	1	
リパーゼ増加	14	9	
ナトリウム減少	8	8	
尿酸増加	7	7	

<sup>1</sup>各臨床検査値の分母は121例又は122例のベースライン及び治療後の臨床検査値が得られている患者数に基づく。

#### EV-201, コホート2

EV-201 コホート 2 では PADCEV 1.25 mg/kg を 1 回以上投与され、かつ PD-1 又は PD-L1 阻害薬の投与歴があり、シスプラチンベースの化学療法不適格の、局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者(n=89)において PADCEV の安全性を評価した。曝露期間の中央値は 5.98 カ月(範囲:  $0.3\sim24.6$ )であった。

PADCEV 投与例の 39%に重篤な副作用が認められた。最もよくみられた重篤な**副作用**(3%以上)は肺炎,敗血症及び下痢(それぞれ5%)であった。致死的副作用は患者の8%において認められ,急性腎障害(2.2%),代謝性アシドーシス,敗血症,多臓器不全,肺炎及び肺臓炎(それぞれ1.1%)であった。

患者の20%において、治験薬の投与中止に至った副作用が認められた。最もよくみられた投与中止に至った副作用(2%以上)は末梢性ニューロパチー(7%)であった。

患者の60%において、治験薬の投与中断に至った副作用が認められた。最もよくみられた投与中断に至った副作用(3%以上)は末梢性ニューロパチー(19%)、発疹(9%)、疲労(8%)、下痢(5%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加(3%)及び高血糖(3%)であった。

患者の49%において減量に至った副作用が認められた。最もよくみられた減量に至った副作用(3%以上)は末梢性ニューロパチー(19%),発疹(11%)及び疲労(7%)であった。

表 7 に EV-201 のコホート 2 の患者において報告された全 Grade 及び Grade 3~4 の副作用をまとめる。

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Grade 1 (カリウム 3.0-3.5 mmol/L) ~Grade 4 を含む。

表 7. EV-201, コホート 2 において PADCEV の投与を受けた患者の 15%以上(全 Grade)又は 5%以上(Grade 3~4)において報告された副作用

	PADCEV n=89	
	全 Grade	Grade 3∼4
副作用	(%)	(%)
皮膚および皮下組織障害		
発疹 1	66	17
脱毛症	53	0
そう痒症	35	3
皮膚乾燥	19	1
神経系障害		
末梢性ニューロパチー2	58	8
味覚不全 <sup>3</sup>	29	0
一般・全身障害および投与部位の	<b>状態</b>	
疲労 4	48	11
代謝および栄養障害		
食欲減退	40	6
高血糖	16	9
血液およびリンパ系障害		
貧血	38	11
胃腸障害		<u> </u>
下痢 5	36	8
悪心	30	1
臨床検査		-
体重減少	35	1
眼障害		
ドライアイ 6	30	0

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>以下が含まれる:水疱,結膜炎,水疱性皮膚炎,全身性剥脱性皮膚炎,湿疹,紅斑,多形紅斑,間擦疹,手掌・足底発赤知覚不全症候群,発疹,紅斑性皮疹,斑状皮疹,斑状丘疹状皮疹,丘疹性皮疹,小水疱性皮疹,皮膚剥脱,口内炎<sup>2</sup>以下が含まれる:脱髄性多発ニューロパチー,歩行障害,感覚鈍麻,運動機能障害,筋委縮,筋力低下,錯感覚,末梢性運動ニューロパチー,末梢性感覚運動ニューロパチー,腓骨神経麻痺,末梢性感覚ニューロパチー

臨床的に重要な副作用 (15%未満) には嘔吐 (13%), アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (12%), リパーゼ増加 (11%), アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (10%), 肺臓炎 (4%) 及び注入部位血管外漏出 (1%) が含まれる。

<sup>3</sup>以下が含まれる:味覚不全,味覚消失,味覚減退

<sup>4</sup>以下が含まれる:疲労,無力症

<sup>5</sup>以下が含まれる:下痢,大腸炎,腸炎

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup>以下が含まれる:眼瞼炎,結膜炎,ドライアイ,眼刺激,角膜炎,角膜症,流涙増加,輪部幹細胞欠乏,マイボーム腺機能不全,眼部不快感,点状角膜炎,涙液層破壊時間短縮

表 8. EV-201, コホート 2 において PADCEV の投与を受けた患者の 15%以上(Grade2~4)又は 5%以上(Grade 3~4)において報告された特定の臨床検査値異常

	PADCEV N=88 <sup>1</sup>		
	<b>Grade 2~4</b> <sup>1</sup>	<b>Grade 3∼4</b> <sup>1</sup>	
臨床検査値異常	%	%	
血液学的検査		'	
リンパ球減少	43	15	
ヘモグロビン減少	34	5	
好中球減少	20	9	
血液生化学的検査		,	
ブドウ糖増加(非絶食)	36	13	
リン酸塩減少	25	7	
クレアチニン増加	23	3	
リパーゼ増加	18	11	
尿酸増加	9	9	
カリウム増加	8	6	
ナトリウム減少	7	7	

<sup>1</sup>ベースライン及び治療後1回以上の臨床検査値が得られている患者数に基づく。

# 6.2 市販後の使用経験

PADCEV の承認後の使用中に、以下の副作用が確認されている。こうした副作用は不確定な規模の集団から自発的に報告されるため、その頻度を確実に推定したり薬物曝露との因果関係を確定したりすることが常に可能であるとは限らない。

皮膚および皮下組織障害:表皮壊死,スティーヴンス・ジョンソン症候群,中毒性表皮壊死融解症[警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。

# 6.3 免疫原性

全てのタンパク質製剤と同様に、潜在的な免疫原性が存在する。抗体形成の検出には、分析手法の感度や特異性に強く依存する。さらに分析手法の抗体(中和抗体を含む)陽性率は分析手法、サンプルの取り扱い、サンプル収集のタイミング、併用薬、基礎疾患など幾つかの要因の影響を受ける可能性がある。こうした理由から以下に説明する試験における抗体の発生率を他の試験又は他のエンホルツマブ ベドチン-ejfv 製品における抗体の発生率と比較することは誤解を招くおそれがある。

PADCEV 1.25 mg/kg 投与後、ベースライン後 1 回以上の測定時において 16/590 (2.7%) 例がエンホルツマブ ベドチン ejfv に対する抗薬物抗体 (ATA) 陽性となった。エンホルツマブ ベド

チン-ejfv に対する ATA を有する患者の数が限られているため、有効性、安全性又は薬物動態に対する免疫原性の潜在的な影響に関して結論を出すことはできない。

# 7 薬物相互作用

# 7.1 PADCEV に対する他の薬剤の影響

# P-gp 及び強力な CYP3A4 の二重阻害剤

P-gp 及び強力な CYP3A4 の二重阻害剤との併用は、非結合型 MMAE 曝露を増加させる可能性があり [臨床薬理 (12.3) を参照]、PADCEV 毒性の発生率や重症度を増加させる可能性がある。 PADCEV と P-gp 及び強力な CYP3A4 の二重阻害剤を併用する場合は毒性の兆候がないか患者を十分に観察すること。

# 8 特定の母集団における使用

# 8.1 妊婦

# リスク・サマリー

作用機序と動物における所見に基づき、PADCEV は妊娠中の女性に投与された場合に胎児に悪影響を及ぼす可能性がある[臨床薬理 (12.1) を参照]。妊婦が PADCEV を使用した際の薬剤関連リスクに関する臨床データはない。動物を用いた生殖発生毒性試験では、エンホルツマブ ベドチン-ejfv を妊娠ラットの器官形成期に投与した結果、推奨用量 (1.25 mg/kg) でのヒト全身曝露量に相当する曝露量において、母体毒性、胚・胎児致死、構造的奇形、骨格異常が認められた(データ参照)。胎児への潜在的なリスクについて患者に指導を行うこと。

本適応の患者集団に対する主要な先天異常及び流産のバックグラウンドリスクは不明である。 米国の一般的な集団では、臨床的に認められた妊娠における主要な先天異常及び流産の推定バックグラウンドリスクはそれぞれ 2%~4%及び 15%~20%である。

# データ

# 動物データ

ラットの胚・胎児発生に関する予備試験では、器官形成期の妊娠6日目と13日目にエンホルツマブ ベドチン-ejfv を投与した結果、5 mg/kg(ヒト推奨用量における曝露量の約3倍)で母体毒性がみられ、母動物全てにおいて全胚吸収が認められた。2 mg/kg の用量(ヒト推奨用量における曝露量とほぼ同等)においては、母体毒性、胚胎児致死、及び腹壁裂、異常回転足、前足欠損、内臓位置異常、頸椎弓癒合等の構造的奇形が引き起こされた。さらに骨格異常(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)及び胎児の体重減少がみられた。

# 8.2 授乳

# リスク・サマリー

ヒトでのエンホルツマブ ベドチン-ejfv の乳汁移行,母乳で育てられた子供への影響又は母乳 生産への影響に関するデータはない。母乳で育てられた子供に重篤な副作用が生じる潜在的リスクのため,授乳中の女性には PADCEV の投与中及び最終投与後少なくとも 3 週間は母乳で育てないよう指導すること。

# 8.3 生殖能を有する女性又は男性

# 妊娠検査

PADCEV 投与を開始する前に、生殖能力のある女性の妊娠状態を確認すること[特定の母集団における使用 (8.1) を参照]。

# 避妊

# 女性

PADCEV は、妊娠中の女性に投与すると胎児に悪影響を及ぼす可能性がある[特定の母集団における使用 (8.1) を参照]。PADCEV の投与中及び最終投与後2カ月間は、効果的な避妊を行うよう生殖能力のある女性にアドバイスを行うこと。

# 男性

生殖能力のある女性のパートナーを持つ男性患者に対し、PADCEV の投与中及び最終投与後 4 カ月間は効果的な避妊を行うよう指導すること。

# 不妊

# 男性

動物試験の所見に基づき、PADCEV は男性の生殖機能が低下する可能性がある[非臨床毒性試験 (13.1) を参照]。

# 8.4 小児への使用

小児患者における PADCEV の安全性と有効性は確立されていない。

# 8.5 高齢者への使用

臨床試験において PADCEV の投与を受けた 680 例の患者のうち,440 例 (65%) は 65 歳以上であり,168 例 (25%) は 75 歳以上であった。これらの患者と若い患者の間で全体的に安全性又は有効性の違いはみられなかった[*臨床薬理 (12.3) を参照)*]。

# 8.6 肝機能障害

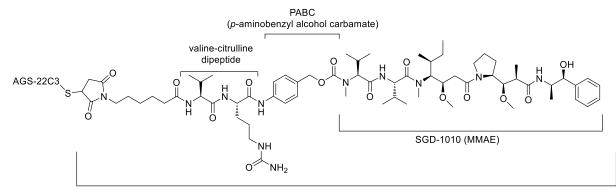
中等度又は重度の肝機能障害のある患者(総ビリルビン>1.5 x ULN 及び AST)への PADCEV の投与は避けること。中等度の肝機能障害のある患者の限定的な例数(n=3)にのみ PADCEV 投与の検討が行われ、重度の肝機能障害のある患者については評価されていない[臨床薬理(12.3)を参照)]。 MMAE を含む他の ADC において、中等度(Child-Pugh 分類 B)又は重度(Child-Pugh 分類 C)の肝機能障害の患者での Grade 3 以上の副作用と死亡の頻度が正常な肝機能を有する患者と比較して高かった。軽度の肝機能障害の患者(総ビリルビン 1~1.5 × ULN 及び AST, 又は総ビリルビン≤ULN 及び AST>ULN)に PADCEV を投与する場合、開始用量の調整は不要である。

# 8.7 腎機能障害

軽度 (CrCL >60~90 mL/min), 中等度 (CrCL 30~60 mL/min), 又は重度 (CrCL <30 mL/min) の腎機能障害のある患者での用量調整は不要である[*臨床薬理 (12.3) を参照)*]。

# 11 詳細

エンホルツマブ ベドチン-ejfv は,タンパク質分解酵素で切断されるバリン-シトルリン (vc) マレイミドカプロイルリンカー (SGD-1006) を介して,完全ヒト型抗 Nectin-4 IgG1  $\kappa$  モノクローナル抗体 (AGS-22C3) と低分子微小管阻害薬モノメチルアウリスタチン E (MMAE) を結合させた Nectin-4 を標的とする抗体薬物複合体 (ADC) である。結合は,抗体の鎖間ジスルフィド結合を有するシステイン残基で起こり,約 3.8:1 の薬物-抗体比の生成物を生成する。分子量は約 152 kDa である。



SGD-1006 (Drug-linker)

図 1. 構造式

各抗体分子には約4分子のMMAE が結合している。エンホルツマブ ベドチン-ejfv は、抗体と低分子成分の化学的結合によって製造される。抗体は哺乳類(チャイニーズハムスター卵巣)細胞によって製造され、低分子成分は化学合成によって製造される。

注射用のPADCEV(エンホルツマブ ベドチン-ejfv)は静脈注射用の単回投与バイアルで,無菌かつ保存料を含まない白色から淡黄色の凍結乾燥製剤として提供される。PADCEV は,バイアルあたり 20 mg 及びバイアルあたり 30 mg として提供され,注射用滅菌水,USP(それぞれ 2.3 mL 及び 3.3 mL)で再溶解し,最終濃度が 10 mg/mL の,透明から僅かに乳白色,無色から淡黄色の溶液にする必要がある[ 用法及び用量(2.3)を参照]。再溶解後,各バイアルで 2 mL(20 mg)及び 3 mL(30 mg)の取り出しが可能となる。再溶解された溶液の 1 mL 中には,10 mg のエンホルツマブ ベドチン-ejfv,ヒスチジン(1.4 mg),ヒスチジン塩酸塩一水和物(2.31 mg),ポリソルベート 20 (0.2 mg),及びトレハロース二水和物(2.31 mg)が含まれ,pH 2.31 mg)。

# 12 臨床薬理

# 12.1 作用機序

エンホルツマブ ベドチン-ejfv は ADC である。抗体部分は、細胞表面に存在する接着分子である Nectin-4 を標的とするヒト型 IgG1 抗体である。低分子の MMAE は微小管阻害薬であり、タンパク質分解酵素で切断されるリンカーを介して抗体に結合している。エンホルツマブ ベドチン-ejfv の抗腫瘍活性は、ADC の Nectin-4 発現細胞への結合、ADC-Nectin-4 複合体の細胞内移行、及びタンパク質分解酵素による切断を介した MMAE の遊離によることが非臨床結果において示唆されている。遊離した MMAE は細胞内の微小管ネットワークを破壊し、続いて細胞周期の停止とアポトーシスを誘導する。

# 12.2 薬力学

エンホルツマブ ベドチン-ejfv の曝露-反応解析において、曝露量が高いほど一定の副作用 (例: Grade 2 以上の末梢性ニューロパチー、Grade 3 以上の高血糖)の発現率が高かった。 有効性の曝露-反応関係は明確ではない。

#### 心臟電気生理学

PADCEV は推奨用量において大きな QTc 延長を示さなかった (>20 msec)。

# 12.3 薬物動態

母集団薬物動態解析には 5 試験に基づく 748 例のデータを含めた。局所進行性又は転移性の尿路上皮癌及びその他の固形癌の患者に対し単回及び反復投与を行った後、エンホルツマブ ベドチン-eifv の薬物動態解析を行った。

ADC 及び抗体非結合型 MMAE(エンホルツマブ ベドチン-ejfv の細胞傷害活性成分)の血中 濃度パラメータを下記の表 9 にまとめた。ADC 濃度は静脈内投与終了時付近にピークに到達したが、MMAE 濃度はエンホルツマブ ベドチン-ejfv 投与約 2 日後にピークに到達した。エンホルツマブ ベドチン-ejfv 反復投与後、ADC 及び MMAE の僅かな蓄積が認められた。ADC 及び MMAE は、1 サイクルの治療後に定常状態の濃度に到達した。

表 9. エンホルツマブ ベドチン-ejfv の初回治療サイクル(1 日目,8 日目及び 15 日目に 1.25 mg/kg を投与)後における ADC 及び抗体非結合型 MMAE の血中濃度パラメータ

	ADC 平均 (± SD)	抗体非結合型 MMAE 平均 (± SD)
$C_{max}$	28 (6.1) μg/mL	5.5 (3.0) ng/mL
AUC <sub>0-28d</sub>	110 (26) μg·d/mL	85 (50) ng·d/mL
C <sub>trough,0-28d</sub>	0.31 (0.18) μg/mL	0.81 (0.88) ng/mL

 $C_{max}$  = 最高濃度,  $AUC_{0-28d}$  = 時間 0 から 28 日までの濃度 — 時間曲線下の面積,  $C_{trough,0-28d}$  = 28 日目における 投与前濃度

# 分布

エンホルツマブ ベドチン-ejfv の投与後の定常状態における ADC の分布容積の推定値は 12.8 L であった。 MMAE の血漿蛋白に対する in vitro 結合率は 68%~82%であった。

# 消失

ADC 及び MMAE は多重指数的な低下を示し、消失半減期はそれぞれ 3.6 日及び 2.6 日であった。患者におけるエンホルツマブ ベドチン-ejfv 及び抗体非結合型の MMAE の平均クリアランス(CL)は、それぞれ 0.11 L/h 及び 2.11 L/h であった。MMAE の消失は、エンホルツマブ ベドチン-ejfv からの放出速度による制限を受けると考えられた。

# 代謝

エンホルツマブ ベドチン-ejfv の異化作用について、ヒトにおける試験は実施していないものの、低分子ペプチド、アミノ酸、非結合型 MMAE、非結合型 MMAE 関連の異化作用を受けることが予想される。エンホルツマブ ベドチン-ejfv はタンパク質分解酵素により切断されて MMAE を放出し、MMAE は主に CYP3A4 によって代謝される(in vitro)。

#### 排泄

エンホルツマブ ベドチン-ejfv の排泄については十分に解明されていない。MMAE を含む他の ADC を単回投与した後、1 週間において投与された MMAE 全体の 17%が糞中にて、6%が尿中にて主に未変化で回収された。MMAE と同様の排泄プロファイルがエンホルツマブ ベドチン-ejfv 投与後にも予想される。

# 特定の集団

母集団薬物動態解析の結果,年齢(24~90歳),性別又は人種/民族(白人,アジア人,黒人,その他)によるエンホルツマブ ベドチン-ejfvの薬物動態の臨床的に有意な差は認められなかった。

# 肝障害

母集団薬物動態解析では、軽度の肝障害(総ビリルビン1~1.5×ULN 及びAST、又は総ビリルビン≤ULN 及びAST>ULN、n=65)のある患者では、正常な肝機能患者と比較して、抗体非結合型 MMAE の AUC0-28d が 37%増加した。中等度の肝機能障害のある患者の限定的な例数にのみエンホルツマブ ベドチン-ejfv 投与の検討が行われ、重度の肝機能障害のある患者については評価されていない。中等度又は重度の肝障害(総ビリルビン>1.5×ULN 及びAST)又は肝移植がADC 又は抗体非結合型 MMAE の薬物動態に及ぼす影響は不明である。

# 腎障害

軽度(クレアチニンクリアランス; CrCL>60-90 mL/min; n=272),中等度(CrCL 30~60 mL/min; n=315)及び重度(CrCL<30 mL/min; n=25)の腎障害の患者に 1.25 mg/kg のエンホルツマブ ベドチン-ejfv を投与した後,エンホルツマブ ベドチン-ejfv 及び抗体非結合型 MMAE の薬物動態を評価した。軽度,中等度,重度の腎障害患者において,正常な腎機能患者と比較して,ADC 及び MMAE の曝露(AUC)に有意差は認められなかった。ADC 又は抗体非結合型 MMAE の薬物動態に対する末期腎疾患の影響は透析の有無に関わらず不明である。

# 薬物相互作用試験

エンホルツマブ ベドチン-ejfv の薬物間相互作用の可能性を評価する臨床試験は実施していない。

生理学に基づく薬物動態 (PBPK) モデリング予測:

*P-gp 及び強力な CYP3A4 の二重阻害剤*: エンホルツマブ ベドチン-ejfv をケトコナゾール (P-gp と強力な CYP3A4 の二重阻害剤) と併用投与した場合,非結合型 MMAE C<sub>max</sub> が 15%, AUC が 38%増加すると予測される。

P-gp 及び強力な CYP3A4 の二重誘導剤: エンホルツマブ ベドチン-ejfv をリファンピン(P-gp と強力な CYP3A4 の二重誘導剤)と併用投与した場合,非結合型  $MMAE C_{max}$  が 28%,AUC が 53%減少すると予測される。

*高感度 CYP3A 基質*:エンホルツマブ ベドチン-ejfv をミダゾラム(高感度 CYP3A 基質)と 併用投与した場合、ミダゾラム又はジゴキシンの曝露量に影響を与えないと予測される。

#### In Vitro 試験

輸送システム: MMAE は P-糖蛋白 (P-gp) の基質だが、P-gp を阻害しない。

# 13 非臨床毒性試験

# 13.1 がん原性,変異原性,受胎能障害

エンホルツマブ ベドチン-ejfv 又は低分子である細胞傷害性薬剤 (MMAE) のがん原性試験 は実施していない。

ラット骨髄を用いた小核試験において、MMAE は異数性誘発性の遺伝毒性を示した。この作用は、MMAE の微小管阻害薬である薬理作用と一致する。MMAE は、細菌を用いた復帰突然変異試験(Ames 試験)又はL5178Yマウスリンフォーマ突然変異試験で変異原性を示さなかった。

エンホルツマブ ベドチン-ejfv 又は MMAE の受胎能試験は実施していないが、ラットを用いた反復投与毒性試験の結果からエンホルツマブ ベドチン-ejfv によって雄の生殖機能及び受胎能が低下する可能性が示されている。

ラットを用いた 13 週間までの反復投与毒性試験において、エンホルツマブ ベドチン-ejfv の 2 mg/kg(ヒト推奨用量での曝露と同等の曝露量)以上で、精巣及び精巣上体重量の減少、精巣の精細管の変性、精子細胞/精母細胞減少、精巣上体の細胞残屑、精子肉芽腫及び精子減少/異常精子細胞が認められた。精巣及び精巣上体の所見は、休薬期終了までに回復しなかった。

# 14 臨床試験

# 14.1 転移性尿路上皮癌

局所進行性又は転移性尿路上皮癌の治療歴を有する患者

EV-301

PD-1 又は PD-L1 阻害剤と白金製剤を含む化学療法による治療歴を有する局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者 608 例を対象とした非盲検無作為化多施設共同試験である EV-301

(NCT03474107) において PADCEV の有効性を評価した。患者は 1:1 で無作為化され,28 日サイクルの 1,8,15 日目に PADCEV 1.25 mg/kg を投与されるか,又は治験責任医師が選択した化学療法を受けることとされた。無作為化は,ECOG PS(0 vs 1),世界の地域(西ヨーロッパ vs 米国 vs その他の地域)及び肝転移の有無によって層別化された。

活動性の中枢神経(CNS)転移を有する患者、Grade 2 以上の進行中の感覚性又は運動性 ニューロパチーを有する患者、又はヘモグロビン A1C(HbA1c)≥8%又は随伴症状を伴う HbA1c ≥7%であるコントロール不良な糖尿病を有する患者は除外された。

年齢の中央値は 68 歳 (30~88 歳) で,77%が男性であった。報告された人種の比率は,白人 (52%),アジア人 (33%),黒人 (0.7%),ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島民 (0.2%)又 は報告なし (15%)であった。患者の 9%はヒスパニック系又はラテン系であった。全ての患者 の米国東海岸癌臨床試験グループ (ECOG) パフォーマンスステータスのベースライン値は 0 (40%)又は 1 (60%)であった。患者の 34%には、腎盂や尿管を含む上部管に腫瘍があった。患者の 80%には内臓転移があり、そのうち 31%は肝臓転移があった。患者の 76%は純粋な移行

上皮癌(TCC)組織型を,14%は他の組織学的変異を伴うTCCを,そして10%は腺癌および扁平上皮癌を含む他の腫瘍組織型を有していた。前治療数の中央値は2であった(範囲:1~≥3)。また,患者の63%がシスプラチンベースの治療歴,26%がカルボプラチンベースの治療歴,11%がシスプラチン及びカルボプラチンベースの治療歴を有していた。対照群の患者にはドセタキセル(38%),パクリタキセル(36%),又はビンフルニン(25%)が投与された。

主要な有効性に関する結果指標は RECIST v1.1 に基づき治験責任医師が評価した全生存期間 (OS),無増悪生存期間 (PFS)及び全奏効率 (ORR)であった。有効性の結果はすべての層別 患者サブグループ全体で一貫していた。

表 10 及び図 2~3 に EV-301 試験の有効性の結果をまとめる。

表 10. EV-301 の有効性の結果

我 10. EV-301 05円 20 HX			
エンドポイント	PADCEV N=301	Chemotherapy N=307	
全生存期間 <sup>1</sup>			
イベントを有する患者数(%)	134 (44.5)	167 (54.4)	
月単位の中央値(95% CI)	12.9 (10.6, 15.2)	9.0 (8.1, 10.7)	
ハザード比 (95% CI)	0.70 (0	.56, 0.89)	
P値	0.0	0014	
無増悪生存期間「	無増悪生存期間「		
イベントを有する患者数(%)	201 (66.8)	231 (75.2)	
月単位の中央値(95% CI)	5.6 (5.3, 5.8)	3.7 (3.5, 3.9)	
ハザード比 (95% CI)	0.62 (0	.51, 0.75)	
P値	<0.	.0001	
全奏効率 (CR + PR) <sup>2</sup>			
ORR (%) (95% CI)	40.6 (34.9, 46.5)	17.9 (13.7, 22.8)	
P値	<0.0001		
完全奏効割合(%)	4.9	2.7	
部分奏効割合(%)	35.8	15.2	

<sup>「</sup>ログランク検定に基づく。層別因子は ECOG PS, 地域及び肝臓転移であった。

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup>Cochran-Mantel-Haenszel 検定に基づく。層別因子は ECOG PS, 地域及び肝臓転移であった。

図 2. 全生存期間の Kaplan Meier プロット

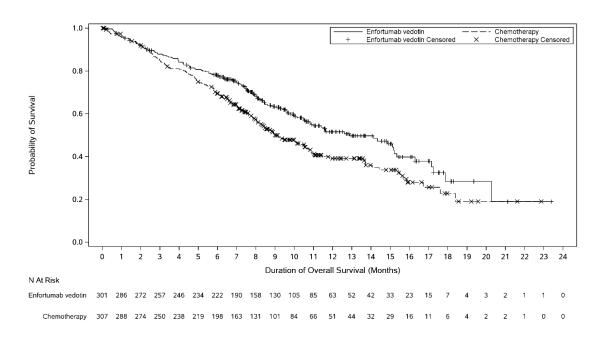
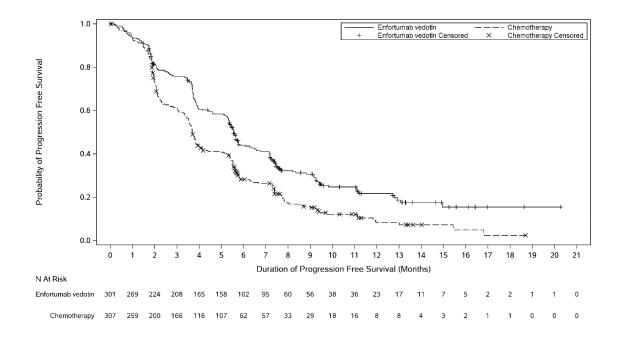


図 3. 無増悪生存期間の Kaplan Meier プロット



# EV-201, コホート1

PD-1 又は PD-L1 阻害剤と白金製剤を含む化学療法による治療歴を有する局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者 125 例を対象とした単群、複数コホート、多施設共同試験である EV-201 試験のコホート 1 において PADCEV の有効性を検討した。活動性の中枢神経(CNS)転移を有する患者、Grade 2 以上の進行中の感覚性又は運動ニューロパチーを有する患者、心不全を有する患者、ヘモグロビン A1C(HbA1c)≥8%又は随伴症状を伴う HbA1c ≥7%である制御不能な糖尿病を有する患者は除外された。

PADCEV は 28 日サイクルの 1, 8, 15 日目に点滴静注 (IV) として 1.25 mg/kg の用量で投与された。

年齢の中央値は 69 歳(40~84 歳)で、70%が男性であった。報告された人種の比率は、白人 (85%)、アジア人 (9%)、黒人 (2%)、その他 (0.8%) 又は報告なし (4%) であった。患者の 4%はヒスパニック系又はラテン系であった。全患者の米国東海岸癌臨床試験グループ (ECOG) パフォーマンスステータスのベースライン値は 0(32%) 又は 1(68%)であった。患者の 90% は内臓転移があり、そのうち 40%は肝転移があった。患者の約 3 分の 2(67%)は、純粋な移行上皮癌 (TCC) の組織型を有しており、33%は他の組織学的変異を伴う TCC を有していた。全身療法による前治療数の中央値は 3 であった(範囲:1~6)。患者の 66%はシスプラチンベース の治療歴、26%がカルボプラチンベースの治療歴、さらに 8%がシスプラチン及びカルボプラチンベースの治療歴を有していた。

主要な有効性に関する結果指標は RECIST v1.1 に基づいた盲検下独立中央判定(BICR) により評価された確認された客観的奏効率(ORR)及び奏効期間(DOR)であった。 表 11 に有効性の結果を示す。

表 11. EV-201, コホート1における有効性の結果(BICR評価)

エンドポイント	PADCEV n=125
確認されたORR(95% CI)	44% (35.1, 53.2)
完全奏効率(CR)	12%
部分奏効率(PR)	32%
奏効期間中央値 <sup>1</sup> ,月(95% CI)	7.6 (6.3, NE)

NE =推定不能

<sup>1</sup>BICR による奏功例(N=55)に基づく。

#### シスプラチン不適格となる局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者

PD-1 又は PD-L1 阻害剤による治療歴を有し、シスプラチン不適格であり局所進行性又は転移性の状況において白金製剤の治療下になかった局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者 89 例を対象とした単群、複数コホート、多施設共同試験である EV-201 試験のコホート 2 においてもPADCEV の有効性を評価した。

活動性の CNS 転移を有する患者、Grade 2 以上の進行中の感覚性又は運動性ニューロパチーを有する患者、心不全を有する患者、ヘモグロビン A1C(HbA1c) $\geq$ 8%又は随伴症状を伴う HbA1c  $\geq$ 7%である制御不能な糖尿病を有する患者は除外された。

PADCEV は 28 日サイクルの 1, 8, 15 日目に点滴静注 (IV) として 1.25 mg/kg の用量で投与された。

年齢の中央値は 75 歳 (49~90 歳) で,74%が男性であった。報告された人種の比率は、白人 (70%),アジア人 (22%),又は報告なし (8%)であった。患者の 1%はヒスパニック系又はラテン系であった。患者の ECOG パフォーマンスステータスのベースライン値は 0 (42%),1 (46%)及び 2 (12%)であった。患者の 43%には、腎盂や尿管を含む上部尿路に腫瘍があった。患者の 79%に内臓転移があり、24%に肝臓転移があった。

シスプラチンが不適格となる理由には以下のものが含まれる。ベースラインのクレアチニンクリアランスが 30-59 mL/min 未満: 66%, ECOG PS が 2:7%, Grade 2 以上の難聴: 15%, 複数のシスプラチン不適格基準: 12%。組織診断では、患者の 70%が TCC, 13%が扁平上皮分化を伴う TCC, 17%が他の組織学的変異を伴う TCC であった。

全身療法による前治療の数の中央値は1であった(範囲:1~4)。 有効性の結果を以下の表12に示す。

表 12. EV-201,	コホート2	(BICR 評価	)の有効性の結果
			DADGE

エンドポイント	PADCEV N=89
確認された奏効割合 (95% CI)	51% (39.8, 61.3)
完全奏効率(CR)	22%
部分奏効率(PR)	28%
奏効期間の中央値 <sup>1</sup> ,月(95% CI)	13.8 (6.4, NE)

NE=推定不可

# 15 参照

1. "OSHA Hazardous Drugs." OSHA. <a href="http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html">http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html</a>

# 16 供給/保管及び取り扱い方法

# 16.1 供給

PADCEV (エンホルツマブ ベドチン-ejfv) 20 mg 及び30 mg は、保存料を含まない、白色~ 淡黄色の凍結乾燥製剤として、単回投与バイアルで提供される。 PADCEV バイアルには下記のパッケージがある。

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>BICR による反応が得られた患者(N=45)に基づく

- 20 mg 単回投与用バイアルを 1 本含む箱 (NDC 51144-020-01)
- 30 mg 単回投与用バイアルを 1 本含む箱(NDC 51144-030-01)

# 16.2 保管

PADCEV バイアルを  $2^{\circ}$ C~ $8^{\circ}$ C( $36^{\circ}$ F~ $46^{\circ}$ F)で元の箱に保管する。凍結させないこと。振らないこと。

# 16.3 特別な取り扱い

PADCEV は危険薬剤である。 該当する特別な取り扱い及び廃棄手順に従うこと。1

# 17 患者カウンセリング情報

FDA 承認済みの患者用添付文書(患者向け情報)を読むよう患者に指導すること。

#### 皮膚反応

PADCEV 投与後,主に治療の最初のサイクルの間(それ以降の場合もある),死亡例を含む SJS や TEN など,重度の皮膚反応が起こったことを,患者に説明すること。新たな標的病変,皮膚反応の進行性悪化,重度の水疱形成や皮膚の剥離がみられる場合は,すぐに医療従事者に連絡 するよう患者に指導すること[枠組み警告並びに警告及び使用上の注意(5.1)参照]。

# 高血糖

高血糖のリスクと関連する症状を認識する方法について患者に説明すること *[警告及び使用上の注意 (5.2) 参照*]。

# 肺臓炎

新たな呼吸器症状や既存の呼吸器症状の悪化がみられる場合は、すぐに報告するよう患者に指導すること[警告及び使用上の注意 (5.3) 参照]。

#### 末梢性ニューロパチー

手や足のしびれやピリピリ感,又は筋力低下があった場合は医療従事者に報告するよう患者に 説明すること[警告及び使用上の注意 (5.4) 参照]。

# 眼障害

視覚障害が発生した場合は、医療従事者に連絡するよう患者に説明すること[警告及び使用上の注意 (5.5) 参照]。 ドライアイを予防又は治療するため、人工涙液を使用するよう患者に助言すること。

# 溢出部位反応

PADCEV 投与後に溢出部位反応が起こったことを患者に説明すること。通常これらの反応は投与直後に発現したが、発症が遅れて認められた(例:24時間)例もみられた。溢出部位反応が発生した場合、直ちに医療従事者に連絡するように患者に指導すること[警告及び使用上の注意 (5.6) 参照]。

# 胚•胎児毒性

妊娠中の女性及び妊娠可能な女性に対し、胎児への潜在的なリスクについて指導すること。 妊娠が判明又は疑われる場合は医療従事者に知らせるよう指導すること[警告及び使用上の注意 (5.7) 及び特定の母集団における使用(8.1)参照]。

# 妊娠可能な男女

妊娠可能な女性患者に、PADCEV 治療中及び最終投与後 2 カ月間は効果的な避妊を使用するよう指導すること。 妊娠可能な女性パートナーを持つ男性患者に対し、PADCEV 治療中及び最終投与後 4 カ月間は効果的な避妊を使用するよう指導すること[特定の母集団における使用 (8.3) 参照]。

# 授乳

PADCEV 治療中及び最終投与後 3 週間は授乳しないように女性患者に指導すること[特定の母集団における使用 (8.2) 参照]。

# 不妊

生殖可能な男性に、PADCEVにより生殖機能が低下する可能性があることを指導すること[特定の母集団における使用(8.3)参照]。

Manufactured and Marketed by:

Astellas Pharma US, Inc.

Northbrook, Illinois 60062

Distributed and Marketed by:

Seagen Inc.

Bothell, WA 98021

1-855-4SEAGEN

U.S. License 2124

PADCEV® is a registered trademark jointly owned by Agensys, Inc. and Seagen Inc.

©2021 Agensys, Inc. and Seagen Inc.

301048-EV-USA

# 患者向け添付文書 PADCEV (PAD-sev)

(エンホルツマブ ベドチン-eifv)

点滴静注用

# PADCEV について知っておくべき重要なことは?

#### PADCEV は以下のような重篤な副作用を起こすかもしれません:

皮膚反応: PADCEV の投与を受けた人に重度の皮膚反応が起こり、それが原因で死亡する例もあ りました。重度の皮膚反応は主に治療の最初のサイクル(28日)の間に起こりますが、それ以降 に起こる場合もあります。あなたの担当医は、治療中あなたの状態を観察し、皮膚反応がみられ た場合には薬を処方してくれます。次のような新たな皮膚反応や既存の皮膚反応の悪化の兆候が みられた場合は、すぐに担当医に連絡してください。

- 標的病変(輪のように見える皮膚反応) 口や鼻、喉、又は生殖器の痛みを伴うび らんや潰瘍

発熱又はインフルエンザ様症状

- 悪化が続く発疹又はかゆみ
- リンパ腺の腫れ
- 皮膚の水疱形成又は剥離

副作用の詳細については"PADCEVで起こる可能性のある副作用"を参照して下さい。

### PADCEV とはどのような薬?

PADCEV は、転移のある又は手術による切除が出来ない膀胱癌や尿路系(腎盂、尿管、尿道)の 癌を有する成人患者さんの治療に使用する処方薬です。PADCEV は以下のいずれかに該当する患 者さんを対象としています:

- 免疫療法剤と白金製剤を含む化学療法の**両方の**治療歴がある患者さん、**又は**
- シスプラチンを含む化学療法を受けることができない患者さんで、1種類以上の前治療歴が ある患者さん。

また、小児等に対する PADCEV の安全性及び有効性はわかっていません。

# 次のような方は使用前に担当医に自分の症状を伝えてください。

- 現在、手足のしびれやピリピリ感がある
- 高血糖や糖尿病の病歴がある
- 肝臓に異常がある
- 妊娠している又は妊娠を計画している。PADCEV は胎児に悪影響を及ぼす可能性がありま す。PADCEVによる治療中に妊娠が判明又は疑われる場合には、すぐに担当医に連絡してく ださい。

#### 妊娠する可能性のある女性:

- o PADCEV による治療を開始する前に、担当医師は妊娠する可能性のある女性に対して妊 娠検査を行ってください。
- o PADCEV 投与中及び最終投与から少なくとも2カ月間は、効果的な避妊法を用いて下さ 11

#### パートナーが妊娠する可能性のある男性:

- o パートナーが妊娠している場合、PADCEVは胎児に悪影響を及ぼす可能性があります。
- o PADCEV 投与中及び最終投与から少なくとも 4 カ月間は, 効果的な避妊法を用いて下さ
- 授乳している又は授乳する予定がある。PADCEV の母乳への移行性についてはわかっていま せん。PADCEV 投与中及び最終投与から少なくとも3週間は、授乳を中止して下さい。

服用している薬(処方薬, 市販薬, ビタミン剤, ハーブサプリメント等) がある場合は、担当医 に伝えてください。PADCEVは、他の薬剤と併用すると副作用を起こすことがあります。

# PADCEV の使用方法

30分かけて点滴で静脈内に注射します。

- 「サイクル」と呼ばれる期間にわたって PADCEV が投与されます。
  - PADCEV のサイクルは 28 日間です。
  - PADCEV を各サイクルの1日目,8日目及び15日目に投与します。
- 担当医があなたに必要な治療サイクル数を決定します。
- 担当医の判断により、治療中に定期的に血液検査を行います。

#### PADCEV にはどのような副作用があるの?

PADCEV は、次のような重篤な副作用を引き起こす可能性があります。

- "PADCEV について知っておくべき重要なことは?"を参照して下さい。
- 高血糖: PADCEV による治療中に高血糖があらわれることがあります。糖尿病の既往によら ず、PADCEVを投与された人に高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス(DKA)と呼ばれる重篤 な病態や死亡が認められました。次のような高血糖の症状がみられた場合には、すぐに担当 医に連絡してください。
- 頻尿
- 喉の渇き
- 0 目のかすみ
- 錯乱
- 血糖コントロールが難しくなる
- 眠気
- 食欲低下
- 果物のような口臭
- 。 悪心, 嘔吐又は腹痛
- 肺の異常: PADCEV は死に至る重度又は致死的な肺の炎症を引き起こすことがあります。呼 吸困難, 息切れ又は咳など新たな症状や既存の症状の悪化がみられた場合は, すぐに担当医 に連絡してください。
- 末梢性ニューロパチー: PADCEV による治療中に「末梢性ニューロパチー」と呼ばれる神経 障害が起きることがあります。手足のしびれやピリピリ感あるいは筋力低下がみられた場合 には、すぐに担当医に連絡してください。
- 眼の異常: PADCEV による治療中に眼の異常がみられることがあります。ドライアイ,目の かすみ、視覚の変化を感じたら、すぐに担当医に連絡して下さい。
- PADCEV の注射部位からの周囲組織への漏出(溢出) PADCEV が注入部位又は静脈から 周辺の皮膚や組織に漏れ出ると、注射部位に皮膚反応が現れることがあります。この反応は 投与直後に起こることが多いですが、数日後の場合もあります。注射部位に赤み、腫れ、か ゆみ, 不快感などの症状がみられた場合は, すぐに担当医に連絡するか医療機関で診察を受 けて下さい。

#### **PADCEV** でよくみられる副作用:

皮疹

肝及び腎機能検査値の変 o 食欲低下

血糖値の上昇

疲労 0

手足のしびれやピリピリ 感, 筋力低下

o 白血球数,赤血球数及び 血小板数の減少

脱毛

0 下痢 o 血中のナトリウム, リン o リパーゼ増加 酸塩及び蛋白(アルブミ ン)の減少

。 悪心

o そう痒症

o 味覚変化

o 血中尿酸增加

(膵臓の異常を調べ るため血液検査を行

う)

体重減少

o 皮膚乾燥

副作用が現れた場合は、担当医の判断で本剤を減量、休薬又は投与を中止します。

PADCEV の投与により男性の生殖機能が低下し、生殖機能に影響を与える可能性があります。生 殖機能について心配や不安がある場合は、担当医に相談してください。

以上の副作用は全てを記載したものではありません。

副作用に関する医学的助言は、担当医にお尋ねください。また、患者から FDA に直接、副作用を

発行: 2021年7月

報告(1-800-FDA-1088) することができます。

# PADCEV の安全性及び有効性に関する一般情報

医薬品は、場合によっては、患者向け添付文書に記載されていない病気のために処方されることがあります。PADCEVに関する詳しい情報を知りたい場合は、担当医にご相談ください。医療従事者向けの情報をご希望の場合は、担当の薬剤師や担当医にお尋ねください。

# PADCEV に含まれる成分

有効成分:エンホルツマブ ベドチン

**添加物:**ヒスチジン,ヒスチジン塩酸塩一水和物,ポリソルベート 20 及びトレハロース二水和

物

製造販売元:Astellas Pharma US, Inc., Northbrook, Illinois 60062

販売元: Seagen Inc., Bothell, WA 98021

米国認可番号 2124

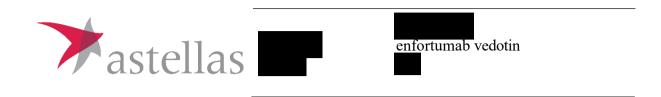
PADCEV®は、Agensys, Inc.と Seagen Inc.の共同の登録商標です。

©2021Agensys, Inc. and Seagen Inc.

詳細情報については、http://www.padcev.com をご覧頂くか、1-888-4-PADCEV にお問い合わせください。

本文書は米国食品医薬品局により承認されています。

# Company Core Data Sheet



# **Company Core Data Sheet for enfortumab vedotin**



# 1.7 同種同効品一覧表

販売名	パドセブ点滴静注用 30 mg	タキソテール点滴静注用 80 mg タキソテール点滴静注用 20 mg	タキソール注射液 30 mg タキソール注射液 100 mg	キイトルーダ点滴静注 100 mg
一般名	エンホルツマブ ベドチン (遺伝子 組換え)	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)
会社名	アステラス製薬株式会社	サノフィ株式会社	ブリストル・マイヤーズ スクイブ 株式会社	MSD 株式会社
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	乳癌, 非小細胞肺癌, 胃癌, 頭頸部癌, 卵巣癌, 食道癌, 子宮体癌, 前立腺癌	卵巣癌,非小細胞肺癌,乳癌,胃癌,子宮体癌,再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌,再発又は遠隔転移を有する食道癌,血管肉腫,進行又は再発の子宮頸癌,再発又は難治性の胚細胞腫瘍(精巣腫瘍,卵巣腫瘍,性腺外腫瘍)	悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する固形癌(標準的な治療が困難な場合に限る)、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌
添付文書改訂日	_	2021年6月	2021年7月	2021年6月
備考	申請品目	対照薬	対照薬	_

各製品の最新の添付文書を参照すること。

\*\* 2021年6月改訂(第2版) \*2021年3月改訂(第1版)

法:室温保存

有効期間:主剤24ヵ月、添付溶解液36ヵ月

タキソイド系抗悪性腫瘍剤

日本薬局方 注射用ドセタキセル

毒薬、処方箋医薬品:注意-医師等の処方箋により使用すること

# タキソテール<sup>®</sup>点滴静注用80mg タキソテール<sup>®</sup>点滴静注用20mg

TAXOTERE® for I.V. Infusion

日本標準商品分類番号 87424

	タキソテール 点滴静注用80mg	タキソテール 点滴静注用20mg
承認番号	22100AMX01369	22100AMX01407
販売開始	1997年 6 月	1997年 6 月

D0160726



# SANOFI 🎝

# 1. 警告

本剤の用量規制因子 (Dose Limiting Factor, DLF) は好中 球減少であり、本剤の使用により重篤な骨髄抑制(主に好 中球減少)、重症感染症等の重篤な副作用及び本剤との因果 関係が否定できない死亡例が認められている。したがって、 本剤を含むがん化学療法は、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、本剤の投与が適切と判断される症例について のみ実施すること。また、下記の患者には投与しないなど 適応患者の選択を慎重に行うこと。

- ・重篤な骨髄抑制のある患者
- ・感染症を合併している患者
- ・発熱を有し感染症の疑われる患者

治療の開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険 性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

[2.1-2.3、7.2、8.1、9.1.1 参照]

# 2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- 2.1 重篤な骨髄抑制のある患者 [重症感染症等を併発し、致 命的となることがある。] [1. 参照]
- 2.2 感染症を合併している患者 [感染症が増悪し、致命的と なることがある。] [1.参照]
- 2.3 発熱を有し感染症の疑われる患者 [感染症が増悪し、致 命的となることがある。] [1.参照]
- 2.4 本剤又はポリソルベート80含有製剤に対し重篤な過敏症 の既往歴のある患者[本剤はポリソルベート80を含有する。]
- 2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

#### 3. 組成・性状

#### 3.1 組成

販 売 名		タキソテール 点滴静注用80mg	タキソテール 点滴静注用20mg
	成 分	1 バイアル中の 分量 2 mL	1 バイアル中の 分量0.5mL
タキソテール 点滴静注用 バイアル <sup>注1)</sup>	有効成分	日局ドセタキセル 水和物 85.35mg (ドセタキセル として80mg)	日局ドセタキセル 水和物 21.34mg (ドセタキセル として20mg)
	添 加 剤	ポリソルベート80 適量	ポリソルベート80 適量
添付溶解液 (13%エタノー	成 分	1 バイアル中の 分量 6 mL	1 バイアル中の 分量1.5mL
(13%エッノー ル溶液) <sup>注1)</sup>	日 局 エタノール	764.4mg	191.1mg

注1) 本剤は調製時の損失を考慮に入れ、過量充塡されている。

#### 3.2 製剤の性状

販 売 名		タキソテール 点滴静注用80mg	タキソテール 点滴静注用20mg
タキソテール 性 状		黄色~だいだい黄色澄明の粘稠性のあ る液	
点滴静注用 バイアル <sup>注2)</sup>	pH <sup>i±3)</sup>	3.0~4.0	
	浸透圧比 <sup>注4)</sup>	約1 (生理食塩	[液に対する比)
添付溶解液 (13%エタノー ル溶液) <sup>注2)</sup>	性   状	無色澄	明の液

- 注2) 本剤は調製時の損失を考慮に入れ、過量充塡されている。
- 注3) 本品の10w/w%水溶液について測定したとき
- 注4) 添付溶解液で溶解後、生理食塩液250又は500mLに混和したとき

#### 4. 効能又は効果

- ○乳癌
- ○非小細胞肺癌
- ○胃癌
- ○頭頸部癌
- ○卵単癌
- ○食道癌
- ○子宮体癌
- ○前立腺癌

# 5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立 されていない。

〈前立腺癌〉

5.2 本剤は外科的又は内科的去勢術を行い、進行又は再発が確 認された患者を対象とすること。

#### 6. 用法及び用量

•	<b>州広及び</b> 市里			
	効能又は効果	用法及び用量		
	乳癌 非小細胞肺癌 胃癌 頭頸部癌	通常、成人に $1$ 日 $1$ 回、ドセタキセルとして $60$ mg/m² (体表面積)を $1$ 時間以上かけて $3\sim4$ 週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。ただし、 $1$ 回最高用量は $75$ mg/m²とする。		
	卵巣癌	通常、成人に $1$ 日 $1$ 回、ドセタキセルとして $70$ mg/m² (体表面積)を $1$ 時間以上かけて $3\sim4$ 週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。ただし、 $1$ 回最高用量は $75$ mg/m²とする。		
	食道癌 子宮体癌	通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして $70 \text{mg/m}^2$ (体表面積)を1時間以上かけて $3 \sim 4$ 週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量すること。		
	前立腺癌	通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして75mg/m²(体表面積)を1時間以上かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量すること。		

# 7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤の投与にあたっては、特に本剤の用量規制因子である 好中球数の変動に十分留意し、投与当日の好中球数が2,000/mm<sup>3</sup> 未満であれば、投与を延期すること。
- **7.2** 本剤の投与量が増加すると、骨髄抑制がより強くあらわれるおそれがあるので注意すること。[1. 、8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

#### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 重篤な骨髄抑制が高頻度に起こるので、下記の点に留意すること。[1.、7.2、9.1.1、11.1.1、11.1.15 参照]
  - ・投与後は頻回に臨床検査(血液検査等)を行うなど、患者 の状態を十分に観察すること。
  - ・特に感染症の発現に十分注意し、好中球減少、CRP上昇、 発熱等の有無を確認すること。
  - ・本剤の投与にあたってはG-CSF製剤の適切な使用に関して も考慮すること。
- 8.2 脳転移病巣に対する効果は確立されていないので、脳転移 病巣に対しては他の治療法を考慮すること。
- 8.3 本剤による重篤な過敏症状があらわれることがあるので、特に本剤の初回及び第2回目の投与時は、観察を十分に行うこと。過敏症状は本剤の投与開始から数分以内に起こることがあるので、本剤投与開始後1時間は頻回にバイタルサイン(血圧、脈拍数等)のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。重篤な過敏症状(呼吸困難、気管支痙攣、血圧低下、胸部圧迫感、発疹等)が認められた場合は、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、重篤な過敏症状が発現した症例には、本剤を再投与しないこと。[11.1.2、15.1.1 参照]
- 8.4 心・循環器系に対する観察を十分に行うこと。ときに心不全、 血圧低下、不整脈、動悸等があらわれることがある。[11.1.6 参照]
- 8.5 重篤な肝障害があらわれることがあるので、肝機能検査の 値に注意して観察を十分に行うこと。[11.1.3 参照]
- 8.6 重篤な腎障害があらわれることがあるので、腎機能検査の 値に注意して観察を十分に行うこと。[9.2、11.1.4 参照]
- 8.7 播種性血管内凝固症候群 (DIC) があらわれることがあるので、血小板数、血清FDP値、血漿フィブリノーゲン濃度等の血液検査を適宜行うこと。[11.1.7 参照]

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 骨髄抑制のある患者

骨髄抑制が増悪し、重症感染症等を併発するおそれがある。 [1.、7.2、8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 間質性肺炎又は肺線維症のある患者

症状を増悪させるおそれがある。[11.1.5 参照]

9.1.3 浮腫のある患者

浮腫を増悪させるおそれがある。[11.1.13、15.1.1 参照]

9.2 腎機能障害患者

腎障害を増悪させるおそれがある。[8.6、11.1.4 参照]

#### 9.3 肝機能障害患者

本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[15.1.2、16.4 参照]

# 9.4 生殖能を有する者

- 9.4.1 以下の点に留意すること。[9.5 参照]
  - ・投与開始にあたっては、妊娠していないことを確認すること。
  - ・妊娠する可能性のある患者に対しては投与しないことを原 則とする。やむを得ず投与する場合には、本剤が妊娠の維持、 胎児の発育等に障害を与える可能性があることを十分に説 明し、避妊を徹底するよう指導すること。
  - ・本剤投与中に妊娠が確認された場合又は疑われた場合には 直ちに投与を中止すること。

9.4.2 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には性 腺に対する影響を考慮すること。動物実験(マウス、ラット、 イヌ)において精巣毒性が認められている。

#### 9 5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験(ラット)で胚・胎児致死作用、胎児及び出生児の発育・発達遅延、催奇形性を示唆する所見が認められている。 [2.5、9.4.1 参照]

#### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット)で乳汁中へ の移行が報告されている。

#### 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。

#### 9.8 高齢者

副作用の発現に注意し、投与間隔及び投与量に留意すること。 副作用があらわれた場合には、休薬、投与間隔の延長等の適 切な処置を行うこと。一般に高齢者では生理機能が低下して いる。

#### 10. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝されるので、 本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には注意して投与すること。[16.4 参照]

#### 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
他の抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制等の副作用が 増強することがあるの で、併用療法を行う場 合には、患者の状態を 観察し、減量するか又 は投与間隔を延長する こと。	共に骨髄抑制作用を有 する。
放射線照射 [11. 1. 5 参照]	放射線療法を併用している患者で放射線を 炎があられることでする。 場合には、肺場とを 場合には、肺場と を観察られた場合に放射態 を観められた及び放射。 本剤の投与及びなど。 切な処置を行うこと。	機序不明
	骨髄抑制等の副作用が 増強することがあるの で、併用療法を行う場 合には、患者の状態を 観察し、減量するか又 は投与間隔を延長する こと。	共に骨髄抑制作用を有 する。
アゾール系抗真菌剤 ミコナゾール等 エリスロマイシン、 クラリスロマイシン、 シクロスポリン、ミ ダゾラム	副作用が強くあらわれることが考えられる。	これらの薬剤がCYP 3A4を阻害又はドセタ キセルとの競合によ り、ドセタキセルの代 謝が阻害され、その結 果としてドセタキセル の血中濃度が上昇する ことが考えられる。

#### 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。

#### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 骨髄抑制

汎血球減少 (頻度不明)、白血球減少 (97.4%)、好中球減少 (発熱性好中球減少を含む) (95.8%)、ヘモグロビン減少 (53.8%)、血小板減少 (14.3%) 等があらわれる。[7.2、8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 ショック症状 (0.1%)・アナフィラキシー (0.3%)

呼吸困難、気管支痙攣、血圧低下、胸部圧迫感、発疹等のショック症状・アナフィラキシーがあらわれることがある。[8.3 参昭]

11.1.3 黄疸、肝不全、肝機能障害(頻度不明)

黄疸、肝不全、AST・ALT・Al-Pの著しい上昇等の重篤な肝障害があらわれることがある。[8.5 参照]

11.1.4 急性腎障害 (0.1%)

急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがある。[8.6、9.2 参照]

**11.1.5 間質性肺炎** (0.4%)、**肺線維症** (頻度不明)

放射線療法を併用している患者で同様の臨床症状(放射線肺臓炎)があらわれることがある。[9.1.2、10.2、15.1.4 参照]

11. 1. 6 心不全 (0.2%)

[8.4 参照]

11. 1.7 播種性血管内凝固症候群 (DIC) (0.1%)

[8.7 参照]

**11.1.8 腸管穿孔** (0.1%)、胃腸出血 (0.6%)、虚血性大腸炎 (頻度不明)、大腸炎 (0.1%)

腹痛、吐血、下血、下痢等の症状があらわ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。

11.1.9 イレウス (頻度不明)

11.1.10 急性呼吸促迫症候群 (頻度不明)

呼吸障害等がみられた場合には、投与を中止するなど適切な 処置を行うこと。

11.1.11 急性膵炎 (頻度不明)

血清アミラーゼ値等に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。

11. 1. 12 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)、中毒性表皮壊死症(Toxic Epidermal Necrosis:TEN)(頻度不明)、多形紅斑(頻度不明)

皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(TEN)、多形紅斑等の水疱性・滲出性皮疹があらわれることがある。

11. 1. 13 心タンポナーデ (頻度不明) 、肺水腫 (頻度不明) 、浮腫・体液貯留  $(0.7\%^{(1)})$ 

心タンポナーデ、肺水腫、緊急ドレナージを要する胸水、腹水等の重篤な浮腫・体液貯留が報告されている。[9.1.3、15.1.1 参昭]

11.1.14 心筋梗塞 (頻度不明)、静脈血栓塞栓症 (頻度不明)

11. 1. 15 感染症 (2.3% 注)

敗血症、肺炎等の感染症が報告されている。発症又は増悪した場合には、直ちに抗生剤の投与等の適切な処置を行うこと。 日本人を対象とした臨床試験において、前立腺癌患者(70mg/m²) では他癌腫の患者(70mg/m²)よりも感染症等の発現割合が 高かった。[8.1 参照]

- 11.1.16 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) (頻度不明) 低浸透圧血症を伴う低ナトリウム血症、尿中ナトリウム排泄 量の増加、痙攣、意識障害等の症状があらわれた場合には投 与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。
- 11.1.17 重篤な口内炎等の粘膜炎 (頻度不明)
- 11.1.18 血管炎 (頻度不明)
- **11. 1. 19 末梢神経障害** (頻度不明)
- 11.1.20 四肢の脱力感等の末梢性運動障害 (頻度不明)
- 11. 1. 21 Radiation Recall現象 (頻度不明)
  - 注) Grade 3以上の副作用から頻度を算出した。

#### 11.2 その他の副作用

	50%以上	5~50%未満	5 %未満	頻度不明
消 化 器	食欲不振	悪心・嘔吐、 下痢、口内炎、 便潜血	腹痛、腹部膨 満感、便秘、 舌炎、口内乾 燥	潰瘍、食道炎、

				50%以上	5~50%未満	5 %未満	頻度不明
	過	敏	症		アレルギー、 発赤	そう痒感、潮 紅	
	皮		膚	脱毛	皮疹	色素沈着、爪疾患(爪剥離、変形、変色、 爪下出血、爪下血腫、爪下 膿瘍等)	皮膚剥離、手 足症候群、手 度エリテマ トーデス、強 皮症様変化
	精神	神経	・系		しびれ感	頭痛、意識喪 失、見当識障 害、めまま聴、 昏迷、 蜂聴、 耳鳴、味覚異 常、不眠	傾眠
		眼				羞明、視力異 常、流涙、結 膜炎	視覚障害 (閃光、光のちらつき、暗点)、 深道閉塞、黄斑浮腫
*	神筋	経症	状			筋肉痛、関節 痛、筋力低下・ 脱力感、背部 痛、痙攣	筋炎
	肝		臓		AST・ALT・ γ-GTP・Al-P・ LDH上昇	総ビリルビン 上昇	
	腎		臓		蛋白尿、K・ Na・Cl・Ca の異常、BUN 上昇	上昇、尿糖、	
	循	環	器			血圧低下、血 圧上昇、不整 脈、動悸、頻 脈	
	呼	吸	器			呼吸困難、咽 頭炎、咳嗽	血痰
	そ	0)	他	全身倦怠感	発熱、浮腫、 総蛋白・アル ブミン・A/G 比・CK異常	静脈炎、疼痛、 胸痛、全身痛、 熱感、腰痛、 鼻出血、ほて り	脱水
	到点	-JE	. J. \$0	1的肺癌 胃		鼻出血、ほて り	京 子宣体

乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、頭頸部癌、卵巣癌、食道癌、子宮体癌及 び前立腺癌を対象とした国内前・後期第2相臨床試験で認められた副 作用に基づき算出した。

# 14. 適用上の注意

# 14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 溶解液に溶解後は速やかに輸液(生理食塩液又は5%ブドウ糖液)に混和すること。輸液と混和した後は速やかに使用すること。
- 14.1.2 他剤との混注を行わないこと。
- 14.1.3 本剤が皮膚に付着した場合には、直ちに石鹸及び多量の流水で洗い流すこと。また、粘膜に付着した場合には、直ちに多量の流水で洗い流すこと。
- 14.1.4 本剤は調製時の損失を考慮に入れ、表に示すように過量 充塡されているので、必ず下記「14.2.1 調製法①」に従い注 射液の調製を行うこと。ただし、添付溶解液にはエタノール が含まれているので、アルコールに過敏な患者に投与する場 合は、「14.2.2 調製法②」の方法によること。

バイアル	実充塡量		
7(7)	80mg製剤	20mg製剤	
本剤	2.36mL	0.61mL	
(ドセタキセルとして)	(94.4mg)	(24.4mg)	
添付溶解液	7.33mL	1.98mL	
(日局エタノール)	(933.8mg)	(252.3mg)	

#### 14.2 調製法

詳しい調製法については、巻末の調製方法をご参照ください。 14.2.1 調製法①

(1) 本剤のバイアルに、添付溶解液全量 (80mgバイアル;約7 mL、20mgバイアル;約1.8mL) を加えて澄明で均一になる

までゆっくりと泡立てないように転倒混和する (約45秒間)。 溶液が均一であることを確認後、ある程度泡が消えるまで数 分間放置する。この溶液 (プレミックス液) は1 mL中に 10mgのドセタキセルを含有する。

(2) プレミックス液から必要量を注射筒で抜き取り、生理食塩液又は5%ブドウ糖液に混和する。

#### 14.2.2 調製法②

(1) 本剤の80mgバイアルには7 mL、20mgバイアルには1.8mL の生理食塩液又は5%ブドウ糖液を加え、液が澄明で均一になるまで激しく振り混ぜる。

ある程度泡が消えるまでバイアルを倒立させて放置(約10分間)し、溶液が均一であることを確認する。均一でない場合は均一になるまで混和を繰り返す。この溶液(プレミックス液)は  $1 \, \text{mL}$ 中に $10 \, \text{mg}$ のドセタキセルを含有する。

(2) プレミックス液から必要量を注射筒で抜き取り、生理食塩液又は5%ブドウ糖液に混和する。

#### 14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死をお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。また、以前に同反応を発現した注射部位とは異なる部位に本剤を再投与した場合、以前の注射部位に同反応を再発するといった、いわゆる「Recall現象」が認められたとの報告がある。

# 15. その他の注意

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

#### 15.1.1 外国における前投与

本剤の1回最大投与量を $100 \text{mg/m}^2$ としている欧米においては $^{(1)}$ 、浮腫の発現率及び重篤度が高く、浮腫並びに過敏症状の軽減を目的として、副腎皮質ホルモン剤による前投与が行われている。前投与としては、デキサメタゾン(16 mg/H、8 mg 1日2回)等を、本剤の投与前日から3日間、単独経口投与することが望ましいとされている。なお、前投与を実施した症例においても、重篤な過敏症(アナフィラキシーショック)による死亡例が報告されている。また、浮腫に関しては以下のような報告がある。[8.3、9.1.3、11.1.13参照]

- ・本剤 $100 \text{mg/m}^2$ を3週間間隔で点滴静脈内投与したところ、上記前投与を受けた患者では累積投与量(中央値)として $818.9 \text{mg/m}^2$ 以上、受けない患者では $489.7 \text{mg/m}^2$ 以上投与したときに浮腫の発現率が高くなった。
- ・本剤の投与を中止すると、浮腫は徐々に軽快する。浮腫は 下肢から発現し、3kg以上の体重増加を伴う全身性のもの になる場合があるが、急性の乏尿や低血圧は伴わない。ま れに脱水症及び肺水腫が報告されている。

#### 15.1.2 外国での肝機能異常患者への投与

外国において、本剤100mg/m²を3週間間隔で点滴静脈内投与<sup>注)</sup>したところ、血中アルカリホスファターゼ高値(正常域上限の2.5倍以上)を伴うトランスアミナーゼ高値(正常域上限の1.5倍以上)患者、又は血中ビリルビン高値(正常域上限以上)患者に本剤を投与した場合、重篤な副作用の発現や副作用の増強・増悪が認められている。報告された副作用は、Grade 4の好中球減少、発熱性好中球減少、感染症、重篤な血小板減少、重篤な口内炎、並びに皮膚剥離を伴う皮膚症状等であり、治療関連死の危険性が増加すると警告されている。[9.3参照]

- \*\* 15.1.3 本剤を単独投与した患者あるいは本剤と他の抗悪性腫瘍 剤や放射線療法を併用した患者で、急性白血病、骨髄異形成 症候群 (MDS) 等の二次性悪性腫瘍が発生したとの報告がある。
  - 15.1.4 国内での非小細胞肺癌に対する35mg/m²の週1回投与法<sup>注)</sup> (1日1回35mg/m²、1、8、15日目投与、4週毎に繰り返し) による第2相臨床試験において、間質性肺炎が48例中6例に 認められた。[11.1.5 参照]
  - 15.1.5 乳癌の術後補助化学療法に関する海外臨床試験において、 本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者で観察期間終了時点

においても脱毛が継続していた症例が報告されている (3.9% (29/744)、観察期間中央値: 96ヵ月)<sup>1)</sup>。

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

変異原性試験のうち、チャイニーズハムスターの卵巣由来培養細胞(CHO-KI)を用いる染色体異常試験及びマウスを用いる小核試験において、いずれも陽性の結果が報告されている。

注)本剤の承認された1回用量は60、70及び75mg/m²(体表面積)である。

#### 16. 薬物動態

#### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

国内の各種固形癌患者24例にドセタキセル $10\sim90$ mg/m $^2$ を60 分以上かけて単回点滴静脈内投与 $^{i22}$  したとき、血漿中濃度は点滴終了後漸減した。最高血漿中濃度( $C_{max}$ )及び $AUC_{0\infty}$ は投与量依存的に増加した $^2$ )。

NONMEM解析によるpopulation pharmacokinetic parameters を用い、 $60 \text{mg/m}^2$ 、 $60 \text{分点滴静脈内投与時}^{i 2}$  をシミュレーションして求めた薬物動態パラメータは以下のようであった。  $\alpha$  1-酸性糖蛋白(AAG)と肝機能障害がドセタキセルのクリアランス(CL)の主要な変動因子と考えられ、AST又はALTが60 IU/L以上の患者ではクリアランスが21%減少した。

対象	$C_{max}$ ( $\mu g/mL$ )	AUC <sub>0.∞</sub> (μg·hr/mL)	t <sub>1/2 a</sub> (min)	t <sub>1/2β</sub> (min)	t <sub>1/2γ</sub> (hr)	CL (L/hr/m²)
母集団	2.0	2.9	6.3	46.4	18.8	20.4
肝機能障 害時 <sup>注1)</sup>	2.3	3.7	7.1	47.8	20.2	16.2

注1) AST又はALTが60IU/L以上

#### 16.1.2 反復投与

国内の各種固形癌患者 6 例にドセタキセル20、50及び70mg/m²を3又は4週間隔で2コースから最大4コースまで反復点滴静脈内投与<sup>iz2)</sup>したとき、初回投与時と最終回投与時の血漿中濃度の推移に差はみられず、反復投与による体内動態の変化は認められなかった。

#### 16.3 分布

#### 16.3.1 組織移行

担癌マウスにドセタキセルを単回静脈内投与したとき、肝等の広範な臓器・組織に速やかな分布が認められた。腫瘍組織における消失半減期( $t_{1/2\beta}$ )は20hr以上で他の臓器・組織に比べ長かった $^{3}$ 。

#### 16.3.2 血漿蛋白結合率

100mg/m<sup>2</sup>を60分間単回点滴静脈内投与<sup>注2)</sup> した外国人の各種 固形癌患者 3 例において、ドセタキセルの血漿蛋白結合率を 検討したところ、点滴終了 8 時間までの測定において90%以上であった<sup>4)</sup>。

#### 16.4 代謝

ドセタキセルは肝のモノオキシゲナーゼにより酸化を受けて代謝され、ヒト肝ミクロソームを用いたinvitro試験により、この代謝にはCYP3A4が関与しているものと考えられた。なお、主要代謝物の抗腫瘍効果はほとんど認められなかった $^{3.5.6}$ 。 [9.3、10.参照]

#### 16.5 排泄

国内の各種固形癌患者19例にドセタキセル10~90mg/m²を60~160分間かけて単回点滴静脈内投与<sup>注2)</sup> したときの尿中排泄率を検討した結果、未変化体の48時間までの尿中排泄率はいずれも5%以下であった。

<sup>14</sup>C-ドセタキセル100mg/m<sup>2</sup>を60分間単回点滴静脈内投与<sup>i23</sup> した外国人の各種固形癌患者での薬物動態を検討した。投与後168時間までの尿中及び糞中排泄率はそれぞれ6.0%(n=3)及び74.1%(n=2)で、主排泄経路は糞中排泄であった。

注2) 本剤の承認された1回用量は60、70及び75mg/m²(体表面積)である。

#### 17. 臨床成績

# 17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈乳癌〉

#### 17.1.1 国内後期第2相臨床試験

乳癌を対象とした非盲検法による後期第 2 相臨床試験で、本 剤60mg/m²の用量を  $3\sim 4$  週間間隔で、 2 コース以上単独で静脈内投与し、適宜増減( $50\sim 70$ mg/m²)した。本剤の奏効率(有効性解析対象例139例)は、48.2%(67/139例)であった。主な副作用は、137例中、脱毛89.1%(122例)、食欲不振67.9%(93 例)、悪 心・嘔 吐60.6%(83例)、発 熱44.5%(61例)、下 痢 25.5%(35例)、口内炎16.1%(22例)及び浮腫15.3%(21例)であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少98.5%(135/137例)、好中球数減少95.6%(130/136例)及びヘモグロビン減少 61.3%(84/137例)であった7.8。 [17.1.10 参照]

#### 〈非小細胞肺癌〉

#### 17.1.2 国内後期第2相臨床試験

非小細胞肺癌を対象とした非盲検法による後期第2相臨床試験で、本剤60mg/m²の用量を3~4週間間隔で、2コース以上単独で静脈内投与し、適宜増減(50~70mg/m²)した。本剤の奏効率(有効性解析対象例150例)は、21.3%(32/150例)であった。主な副作用は、149例中、脱毛81.9%(122例)、食欲不振56.4%(84例)、全身倦怠感43.0%(64例)、発熱42.3%(63例)、悪心・嘔吐34.9%(52例)、下痢15.4%(23例)及び皮疹・発赤15.4%(23例)であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少95.3%(142/149例)、好中球数減少96.6%(144/149例)、赤血球数異常67.8%(101/149例)、ヘモグロビン減少54.4%(81/149例)、LDH異常20.8%(31/149例)、アルブミン異常20.1%(29/144例)、総蛋白異常19.5%(29/149例)、ALT上昇15.4%(23/149例)、AST上昇12.1%(18/149例)及びp-GTP異常10.1%(15/149例)であった<sup>9,10</sup>。[17.1.10参照]

#### 〈胃癌〉

#### 17.1.3 国内後期第2相臨床試験

胃癌を対象とした非盲検法による後期第 2 相臨床試験で、本剤60mg/m²の用量を  $3\sim4$  週間間隔で、 4 コース以上単独で静脈内投与し、適宜増減( $50\sim70$ mg/m²)した。本剤の奏効率(有効性解析対象例129例)は、17.1%(22/129例)であった。主な副作用は、124例中、脱毛74.2%(92例)、発熱54.0%(67例)、悪心・嘔吐50.8%(63例)、食欲不振49.2%(61例)及び全身倦怠感48.4%(60例)であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少98.4%(122/124例)、好中球数減少95.2%(118/124例)、ヘモグロビン減少32.3%(40/124例)及び赤血球数異常31.5%(39/124例)であった $^{11}$ )。[17.1.10参照]

#### 〈頭頸部癌〉

#### 17.1.4 国内後期第2相臨床試験

頭頸部癌を対象とした非盲検法による後期第 2 相臨床試験で、本剤60mg/m²の用量を  $3\sim 4$  週間間隔で、 2 コース以上単独で静脈内投与し、適宜増減( $50\sim70$ mg/m²)した。本剤の奏効率(有効性解析対象例63例)は、20.6%(13/63例)であった。主な副作用は、62例中、脱毛80.6%(50例)、全身倦怠感66.1%(41 例)、食欲不振62.9%(39例)、発熱59.7%(37例)及び悪心・嘔吐43.5%(27例)であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少95.2%(59/62例)、好中球数減少90.3%(56/62例)、赤血球数54.8%(34/62例)、ヘモグロビン減少40.3%(25/62例)、LDH40.0%(24/60例)、アルブミン36.1%(22/61例)、総蛋白33.3%(20/60例)、ALT上 50.5%(50.5%0)及びAST上 50.5%(50.5%0)であった50.5%(50.5%0)であった50.5%(50.5%0)であった50.5%(50.5%0)であった50.5%(50.5%0)であった50.5%(50.5%0)であった50.5%(50.5%0)であった50.5%0)に対し、50.5%0)に対し、50.5%1)に対し、50.5%1)に対し、50.5%1)に対し、50.5%1)に対し、

# 〈卵巣癌〉

#### 17.1.5 国内後期第2相臨床試験

卵巣癌を対象とした非盲検法による後期第2相臨床試験で、本剤70mg/m²の用量を3週間間隔で、2コース以上単独で静脈内投与した。本剤の奏効率(有効性解析対象例63例)は、23.8%(15/63例)であった。主な副作用は、62例中、脱毛67.7%(42例)、食欲不振51.6%(32例)、全身倦怠感50.0%(31例)、

悪心・嘔吐48.4% (30例) 及び発熱46.8% (29例) であった。 主な臨床検査値異常は、白血球数減少98.4% (61/62例)、好中 球数減少98.4% (61/62例)、ヘモグロビン減少69.4% (43/62例) 及び赤血球数66.1% (41/62例) であった<sup>13)</sup>。[17.1.10 参照]

#### 17.1.6 国内後期第2相臨床試験

食道癌を対象とした非盲検法による後期第2相臨床試験で、本剤70mg/m²の用量を3週間間隔で2コース以上単独で静脈内投与した。本剤の奏効率(有効性解析対象例49例)は、20.4%(10/49例)であった。主な副作用は、49例中、疲労89.8%(44例)、食欲不振73.5%(36例)、下痢40.8%(20例)及び悪心36.7%(18例)であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少及び好中球数減少が49例中全例で認められ、血小板減少28.6%(14/49例)及び発熱性好中球減少症18.4%(9例)であった<sup>14)</sup>。[17.1.10 参照]

#### 〈子宮体癌〉

#### 17.1.7 国内後期第2相臨床試験

子宮体癌を対象とした非盲検法による後期第2相臨床試験で、本剤70mg/m²の用量を原則として3週間間隔で最大6コース単独で静脈内投与した。本剤の奏効率(有効性解析対象例32例)は、31.3%(10/32例)であった。主な副作用は、33例中、脱毛93.9%(31例)、悪心72.7%(24例)、疲労69.7%(23例)、食欲不振69.7%(23例)及び下痢60.6%(20例)であった。主な臨床検査値異常は、好中球数減少97.0%(32例)、ヘモグロビン減少72.7%(24例)、リンパ球減少症78.9%(26例)及び発熱性好中球減少症18.2%(6例)であった<sup>15</sup>。[17.1.10参照]

#### 17.1.8 国内後期第2相臨床試験

ホルモン不応性転移性前立腺癌患者(対象の組織型は腺癌のみ)を対象としたプレドニゾロンとの併用下の非盲検法による後期第2相臨床試験で本剤70mg/m²<sup>129)</sup>が静脈内投与(3週毎に1回、最大10サイクル)され、奏効率(有効性解析対象例43例)は44.2%(19/43例)であった。主な副作用は、43例中、脱毛88.4%(38例)、食欲不振65.1%(28例)及び疲労53.5%(23例)で、Grade 3以上では好中球減少を伴わない感染14.0%(6例)があった。主な臨床検査値異常は、白血球減少症97.7%(42例)、好中球減少症95.3%(41例)、リンパ球減少症79.1%(34例)及びCRP増加48.8%(21例)で、Grade 3以上では発熱性好中球減少症16.3%(7例)があった<sup>16)</sup>。[17.1.10参照]

#### 17.1.9 海外第3相臨床試験

ホルモン不応性転移性前立腺癌(対象の組織型は腺癌のみ) 患者を対象にプレドニゾン又はプレドニゾロンとの併用下に ミトキサントロンを対照薬とした非盲検法による第3相臨床 試験で、本剤75mg/m²投与群(75mg/m²を3週間隔で静脈内 投与し、最大10サイクル)、30mg/m²投与群<sup>注9)</sup>(30mg/m²を5 週連続隔週で静脈内投与後1週休薬し、最大5サイクル)の 有効性及び安全性が比較検討された。本剤75mg/m²投与群(有 効性解析対象例335例)は、対照群(ミトキサントロン投与群、 有効性解析対象例337例)に比べ全生存期間の延長を示した<sup>17)</sup>。

海外第3相試験(TAX327試験)における全生存期間に関する成績

	ドセタキセル投与群 (n=335)	ミトキサントロン投与群 (n=337)
生存期間中央値(月)	18.9	16.5
[95%信頼区間]	[17.0-21.2]	[14.4-18.6]
ハザード比	0.76	
[95%信頼区間]	[0.62-0.94]	
P値 <sup>注1)</sup>	P=0.009	

注1) ベースラインの疼痛及びKarnofsky Performance Statusで調整した層別ログランク検定

本剤75mg/m $^2$ を投与した安全性評価対象例332例中、治療関連死の疑われた症例は1 例 (0.3%) であった。主な副作用は、脱毛216例(65.1%)、全身倦怠感142例(42.8%)、悪心118例(35.5%)等であった。Grade 3 以上の発現率では全身倦怠感13例 (3.9%)

が最も高かった。また、臨床検査値異常については、検査を 実施した328例中、主なものはヘモグロビン減少218例 (66.5%)、AI-P上昇204例 (62.2%)、好中球減少134例 (40.9%)、 白血球減少132例 (40.2%) 等であった。Grade 3 以上の主なも のは、好中球減少105例 (32.0%)、白血球減少79例 (24.1%)、 AI-P上昇38例 (11.6%) 等であった。

#### 〈効能共通〉

#### 17.1.10 国内前・後期第2相臨床試験

国内前・後期第2相臨床試験において、次のような臨床検査 値異常が認められた。70mg/m<sup>2</sup>の用量では、60mg/m<sup>2</sup>投与時 に比べ骨髄抑制がさらに強くあらわれ、好中球減少、ヘモグ ロビン減少等の発現率が高かった。[17.1.1-17.1.8 参照]

主たる臨床検査値異常発現率

検査	検査項目		70mg/m <sup>2注2)</sup>	70mg/m² (前立腺癌)
	全体	97.2% (733/754)	97.9% (188/192)	97.7% (42/43)
白血球減少	2,000/mm³ 未満	65.3% (492/754)	81.8% (157/192)	81.4% (35/43)
	1,000/mm³ 未満	14.7% (111/754)	27.1% (52/192)	20.9% ( 9 /43)
	全体	95.2% (711/747)	98.4% (187/190)	95.3% (41/43)
好中球減少	1,000/mm³ 未満	84.6% (632/747)	90.0% (171/190)	93.0% (40/43)
	500/mm³ 未満	60.6% (453/747)	73.7% (140/190)	74.4% (32/43)
ヘモグロビ	全体	50.9% (384/754)	78.1% (150/192)	76.7% (33/43)
ン減少	8.0g/dL未満	7.7% (58/754)	16.7% (32/192)	9.3% ( 4 /43)
血小板減少	全体	11.7% (88/753)	13.0% (25/192)	9.3% ( 4 /43)
皿小似似少	50×10³/μL 未満	3.2% (24/753)	1.6% ( 3 /192)	0.0% ( 0 /43)
AST上昇	全体	20.1% (151/752)	31.8% (61/192)	39.5% (17/43)
AS1上升	501U以上	0.4% ( 3 /752)	0.0% ( 0 /192)	0.0% ( 0 /43)
ALT上昇	全体	20.2% (152/753)	26.6% (51/192)	46.5% (20/43)
ALI工并	501U以上	0.3% ( 2 /753)	0.0% ( 0 /192)	0.0% ( 0 /43)
BUN上昇	全体	4.1% (31/754)	10.4% (20/192)	_ 注3)
DUN上升	61mg/dL 以上	0.7% ( 5 /754)	0.5% ( 1 /192)	_ 注3)

- 注2) 卵巢瘍+食道瘍+子宮体瘍
- 注3) 前立腺癌では規定検査項目としなかった

好中球数の推移(中央値)

用量	好中球の Nadir <sup>注4)</sup>	Nadirまでの 期間	Nadirから2,000/mm <sup>3</sup> 以上 に回復するまでの期間
$60 \text{mg/m}^2$	527.5/mm <sup>3</sup>	9 日	8 日 注6)
70mg/m <sup>2注5)</sup>	412.0/mm <sup>3</sup>	8日	6 日 <sup>注7)</sup>
70mg/m² (前立腺癌)	594.0/mm <sup>3</sup>	9 日	6 日 注8)

- 注4) コース内最低値
- 注5) 卵巣癌+食道癌+子宮体癌
- 注6) 全1544コース中587コース (38.0%) でG-CSF製剤を使用
- 注7) 全439コース中281コース (64.0%) でG-CSF製剤を使用
- 注8) 全120コース中70コース (58.3%) でG-CSF製剤を使用
- 注9) 前立腺癌で承認された本剤の1回用量は75mg/m²(体表面積)である。

# 18. 薬効薬理

# 18.1 作用機序

ドセタキセルはチューブリンの重合を促進し、安定な微小管

を形成するとともに、その脱重合を抑制する。また、細胞内においては形態的に異常な微小管束を形成する。以上の作用により細胞の有糸分裂を停止させる<sup>18</sup>。

#### 18.2 抗腫瘍効果

 $In\ vivo$ において、ドセタキセルはマウスのMA16/C乳癌、MA13/C乳癌、MA44乳癌、Lewis肺癌に対して退縮を含む抗腫瘍作用を示した。また、ヒト乳癌株であるMC-8-JCK(充実腺管癌)、MC-2-JCK(充実腺管癌)、H-31(乳頭腺管癌)、及びヒト非小細胞肺癌株であるLu-99(大細胞癌)、Lu-61(中分化扁平上皮癌)、LC-11-JCK(乳頭型腺癌)に対し、腫瘍増殖抑制効果にとどまらず、腫瘍縮小効果を示した。この他にヒト胃癌細胞株(MKN-28、MKN-45、KKLS)、ヒト卵巣癌株(OVCAR-3)、ヒト食道癌株(H-190、H-204)、ヒト子宮体癌株(AN3CA)、ヒト前立腺癌株(DU145)等にも抗腫瘍効果が認められている。 $In\ vitro$ において、ドセタキセルはドキソルビシン耐性P388白血病細胞では部分交叉耐性を示したが、カンプトテシン耐性株及び白金製剤耐性株に対する交叉耐性は認められなかった3.19~27)。

#### 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:ドセタキセル水和物(Docetaxel Hydrate)

化 学 名: (18, 28, 3R, 48, 5R, 78, 88, 10R, 138)-4-Acetoxy-2-benzoyloxy-5, 20-epoxy-1, 7, 10-trihydroxy-9-oxotax-11-en-13-yl(2R, 38)-3-(1, 1-dimethylethyl) oxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropanoate trihydrate

分 子 式: C<sub>43</sub>H<sub>53</sub>NO<sub>14</sub>·3H<sub>2</sub>O

分 子 量:861.93

性 状:本品は白色の結晶性の粉末である。

本品はN, N-ジメチルホルムアミド又はエタノール (99.5) に溶けやすく、メタノール又はジクロロメタンにやや溶けやすく、水にはほとんど溶けない。

本品は光によって分解する。

# 化学構造式:

# \*\* 20. 取扱い上の注意

遮光を保つため、包装開封後はバイアルを箱に入れて保存すること。

# 22. 包装

〈タキソテール点滴静注用80mg〉

2 mL× 1 バイアル (溶解液添付)

〈タキソテール点滴静注用20mg〉

0.5mL×1バイアル (溶解液添付)

#### 23. 主要文献

1)社内資料:乳癌の術後補助化学療法に関する海外第3相臨 床試験

2)田口鐵男 他:癌と化学療法. 1994; 21 (12): 1997-2005 「TXT0459]

3) Bissery, M.C., et al.: Anti-Cancer Drugs. 1995: 6 (3): 339-368

4) de Valeriola, D., et al.: Proceedings of the American Association for Cancer Research. 1993; 34:373 [TXT1390]

5) Shou, M., et al.: Pharmacogenetics. 1998; 8:391-401

[TXT0917]

- 6) Sparreboom, A., et al.: Drug Metab. Dispos. 1996; 24 (6): 655-658 [TXT0627] 7) 田口鐵男 他:癌と化学療法. 1994; 21 (15): 2625-2632 [TXT0464] 8) Adachi, I., et al.: British Journal of Cancer. 1996; 73: 210-[TXT0609] 9) 工藤翔二 他:癌と化学療法. 1994;21 (15):2617-2632 [TXT0466] 10) 大熨泰亮 他:癌と化学療法. 1995;22(1):59-65 [TXT0543] 11)社内資料:進行・再発胃癌に対する後期第2相臨床試験 12)社内資料:進行・再発頭頸部癌に対する後期第2相臨床試験 13) 社内資料:卵巣癌に対する後期第2相臨床試験 14) Muro, K., et al.: Annals of Oncology. 2004; 15: 955-959 [TXT3791] 15) Katsumata, N., et al.: British Journal of Cancer. 2005; 93:999-1004 [TXT4602] 16) Naito, S., et al.: Jpn. J. Clin. Oncol. 2008; 38 (5): 365-372 [TXT5634] 17) Tannock, I. F., et al.: New England Journal of Medicine. 2004; 351 (15): 1502-1512 [TXT4149] 18) Ringel, I., et al.: Journal of the National Cancer Institute. 1991;83 (4):288-291 [TXT0381] 19) Bissery, M.C., et al.: Cancer Research. 1991; 51 (18): [TXT0380] 4845-4852 20) Bissery, M.C., et al.: Proceedings of the American
- Association for Cancer Research. 1994;35:327 [TXT1393]
- 21) Riou, J.F., et al.: Biochemical and Biophysical Research Communications. 1992; 187 (1): 164-170 [TXT0383]
- 22) Tanaka, M., et al.: European Journal of Cancer. 1996; 32A (2): 226-230 [TXT0632]
- 23) Dykes, D.J., et al.: Investigational New Drugs. 1995; 13: 1-11 [TXT0541]
- 24) Kelland, L.R., et al.: Cancer Chemotherapy and Pharmacology. 1992; 30 (6): 444-450 [TXT0384]
- 25) 赤藤修司 他:癌と化学療法. 2006;33 (3):337-343

[TXT4912]

- 26) 赤藤修司 他:癌と化学療法. 2005;32 (10):1437-1442 [TXT4600]
- 27) Kraus, L.A., et al.: Investigational New Drugs. 2003; 21:259-268 [TXT3567]

#### 24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社

コールセンター くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

フリーダイヤル 0120-109-905 FAX (03) 6301-3010

#### 26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

# サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

# タキソテール<sup>®</sup>点滴静注用80mg、20mg 調製方法

# 本剤は注射用 ドセタキセルで、最高用量は食道癌・子宮体癌では70mg/m $^{\prime}$ 、その他の癌腫では75mg/m $^{\prime}$ です。

# 調製法① 添付溶解液を使用する場合

本剤の添付溶解液にはエタノールが含まれているので、アルコールに過敏な患者には使用しないこと。投与前に必ず問診等を実施してアルコール過敏の有無を確認し、アルコールに過敏な患者へ投与する場合は、右記の方法(調製法②)で調製すること。

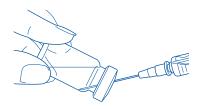
1 タキソテール点滴静注用と添付溶解液 (20mg製剤と80mg製剤) タキソテール点滴静注用バイアル及び添付溶解液を用意する。

#### 2調製用のシリンジとニードル

添付溶解液を全量抜き取るには、80mg製剤には10mLシリンジと  $18G\sim22G$ ニードルが、20mg製剤には $2.5mL\sim5mL$ シリンジと $21G\sim23G$ ニードルが推奨される。

#### 3添付溶解液の抜き取り

添付溶解液は、必ず全量 (80mgバイアル;約7mL、20mgバイアル;約1.8mL) を抜き取り、タキソテール点滴静注用バイアルに注入する。抜き取る時は、バイアルを倒立させ斜めにし、バイアルの肩に溜めた溶解液を抜き取るようにする。



#### 4 プレミックス液(タキソテール点滴静注用と添付溶解液の混合液) の調製

添付溶解液を注入した後、直ちにタキソテール点滴静注用バイアルを澄明で均一になるまで、ゆっくりと泡立てないように転倒混和する(約45秒間)。



#### 5プレミックス液の内容確認

タキソテール点滴静注用バイアルの混和が終わったら、溶液が澄明で均一に混和していることを確認後、ある程度泡が消えるまで数分間放置する。均一でない場合は、均一になるまで混和を繰り返す。

このプレミックス液は、1 mL中に10mgのドセタキセルを含有する。

#### 6 必要量の抜き取り

タキソテール点滴静注用の投与量に合わせ、必要量を注射筒で抜き取る。例えば、必要量が70mgのときには、プレミックス液を7mL抜き取る。

#### 7点滴用ボトルへの注入

抜き取ったプレミックス液を250又は500mLの生理食塩液又は5% ブドウ糖液に混和する。(調製後は速やかに使用すること)

# 調製法② 添付溶解液を使用しない場合

アルコールに過敏な患者へ投与する場合は、下記の方法により調製すること。

1 タキソテール点滴静注用 (20mg製剤と80mg製剤) と調製用輸液 タキソテール点滴静注用バイアルと調製用の生理食塩液又は5% ブドウ糖液を用意する。

#### 2 生理食塩液又はブドウ糖液の注入

本剤は過量充填されているため、80mgバイアルには7mL、20mgバイアルには1.8mLの生理食塩液又は5%ブドウ糖液を用いて溶解する。

#### 3 プレミックス液 (タキソテール点滴静注用と調製用輸液の混合液) の調製

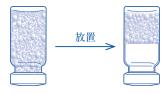
タキソテール点滴静注用バイアルに生理食塩液又は5%ブドウ糖液を注入したら、直ちに激しく振り混ぜる。



# 4 プレミックス液の内容確認

タキソテール点滴静注用バイアルの混和が終わったら、ある程度 泡が消えるまでバイアルを倒立させて放置(約10分間)し、溶液 が澄明で均一に混和していることを確認する。均一でない場合(例 えば、ゼリー様の塊が浮遊している場合など)、均一になるまで混 和を繰り返す。

このプレミックス液は、1 mL中に10mgのドセタキセルを含有する。



# 5必要量の抜き取り

タキソテール点滴静注用の投与量に合わせ、必要量を注射筒で抜き取る。例えば、必要量が70mgのときには、プレミックス液を7mL抜き取る。

# 6点滴用ボトルへの注入

抜き取ったプレミックス液を250又は500mLの生理食塩液又は5% ブドウ糖液に混和する。(調製後は速やかに使用すること)

### 調製時の注意事項:

- 1) プレミックス液調製後は速やかに輸液(生理食塩液又は5%ブドウ糖液)に混和すること。輸液と混和した後は速やかに使用すること。
- 2) 他剤との混注を行わないこと。
- 3) 本剤が皮膚に付着した場合には、直ちに石鹸及び多量の流水で洗い流すこと。また、粘膜に付着した場合には、直ちに多量の流水で洗い流すこと。

# 点滴投与時の留意事項:

エアー針をゴム栓に刺すとボトル内に気泡が発生することがあるので、エアー針はボトル上部に刺すこと。

8 7 4 2 4

法:遮光・室温保存

毒薬,処方箋医薬品 注意-医師等の処方箋により

使用すること

使用期限: 3年(使用期限の年月は外箱に

【取扱い上の注意】の項参照

記載されています。) 抗悪性腫瘍剤

> タキソーJU®注射液30mg タキソール<sup>®</sup>注射液100mg

タキソール注射液30mg タキソール注射液100mg 承認番号 21700AMX00177000 | 21700AMX00178000 薬価収載 2006年6月 2006年6月 販売開始 1997年10月 2000年4月 再審査結果 2008年6月 用法追加 2015年9月 国際誕生 1992年12月

# TAXOL INJECTION

(パクリタキセル注射液)

# 告】

- (1) 本剤を含むがん化学療法は、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、本療法が適切と判断され る症例についてのみ実施すること。また、治療開始 に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を 十分説明し、同意を得てから投与すること。
- (2) 本剤の骨髄抑制に起因したと考えられる死亡例(敗 血症、脳出血)あるいは高度の過敏反応に起因した と考えられる死亡例が認められている。骨髄抑制等 の重篤な副作用が起こることがあるので、 頻回に臨 床検査(血液検査, 肝機能検査, 腎機能検査等)を行 うなど、患者の状態を十分に観察すること。

本剤による重篤な過敏症状の発現を防止するため, 本剤投与前に必ず前投薬を行うこと(〈用法・用量に 関連する使用上の注意〉の項参照)。また、前投薬を 実施した患者においても死亡例が報告されているの で. 患者の状態に十分に注意し, 重篤な過敏症状が 発現した場合は、本剤の投与を直ちに中止し、適切 な処置を行うこと。なお, 重篤な過敏症状が発現し た症例には、本剤を再投与しないこと(「重大な副作 用」の項参照)。

また、【禁忌】、【慎重投与】の項を参照して適応患者 の選択に十分注意すること。

なお,本剤使用にあたっては,添付文書を熟読のこと

#### 忌(次の患者には投与しないこと)】 【禁

- 重篤な骨髄抑制のある患者[骨髄抑制は用量規制因子 (1) であり、感染症を伴い、重篤化する可能性がある。]
- 感染症を合併している患者[骨髄抑制により、感染 症を増悪させるおそれがある。]
- (3) 本剤又はポリオキシエチレンヒマシ油含有製剤(例 えばシクロスポリン注射液等)に対し過敏症の既往 歴のある患者
- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性(【使用上の 注意】「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- 次の薬剤を投与中の患者:ジスルフィラム、シアナ ミド.カルモフール.プロカルバジン塩酸塩(「相互 作用 |の項参照)

#### 【組成・性状】

### 1. 組成

タキソール注射液30mg, タキソール注射液100mgは1バ イアル(5, 16.7mL)中に下記の成分を含有する。

	販売名	タキソール注射液	タキソール注射液	
,	双 冗 石	30mg	100mg	
	成分	1 バイアル中の分量		
以 分		5 mL	16.7mL	
有効成分	パクリタキセル	30mg	100mg	
添加物	ポリオキシエチレン ヒマシ油	2.5mL	8.35mL	
	無水エタノール	適量	適量	

### 2. 製剤の性状

外 観	無色~微黄色澄明の粘稠性の油液
pН	4.3~6.3(10v/v%水溶液)
浸透圧比	約4(本剤50mLを生理食塩液又は5%ブドウ糖液500mLで希釈時)
佼虺庄北	約3(本剤33.3mLを生理食塩液又は5%ブドウ糖液500mLで希釈時)

(浸透圧比:生理食塩液に対する比)

#### 【効能又は効果】

卵巣癌, 非小細胞肺癌, 乳癌, 胃癌, 子宮体癌, 再発又は遠 隔転移を有する頭頸部癌,再発又は遠隔転移を有する食道癌、 血管肉腫、進行又は再発の子宮頸癌、再発又は難治性の胚細 胞腫瘍(精巣腫瘍, 卵巣腫瘍, 性腺外腫瘍)

#### 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

子宮体癌での本剤の術後補助化学療法における有効性及 び安全性は確立していない。

# 【用法及び用量】

非小細胞肺癌及び子宮体癌にはA法を使用する。

乳癌にはA法又はB法を使用する。

卵巣癌にはA法又はカルボプラチンとの併用でC法を使用す る。

胃癌にはA法又はE法を使用する。

再発又は難治性の胚細胞腫瘍には他の抗悪性腫瘍剤と併用で A法を使用する。

再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、再発又は遠隔転移を有 する食道癌、血管肉腫にはB法を使用する。

進行又は再発の子宮頸癌にはシスプラチンとの併用において、 D法を使用する。

A法:通常,成人にはパクリタキセルとして,1日1回210 mg/m²(体表面積)を3時間かけて点滴静注し、少なくとも 3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。 B法:通常,成人にはパクリタキセルとして,1日1回100 mg/m²(体表面積)を1時間かけて点滴静注し,週1回投与 を6週連続し、少なくとも2週間休薬する。これを1ク-ルとして、投与を繰り返す。

C法:通常,成人にはパクリタキセルとして,1日1回80 mg/m²(体表面積)を1時間かけて点滴静注し,週1回投与 を3週連続する。これを1クールとして、投与を繰り返す。 D法:通常,成人にはパクリタキセルとして,1日1回135 mg/m²(体表面積)を24時間かけて点滴静注し、少なくとも 3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。 E法:通常,成人にはパクリタキセルとして,1日1回80 mg/m²(体表面積)を1時間かけて点滴静注し,週1回投与 を3週連続し、少なくとも2週間休薬する。これを1クー ルとして、投与を繰り返す。

なお、投与量は、患者の状態により適宜減量する。

#### 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

#### (1) 投与時

- 1) 本剤投与時、A法では500mLの5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、3時間かけて点滴静注すること。B法、C法及びE法では250mLの5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、1時間かけて点滴静注すること。D法では12時間毎の2回に分けて調製及び投与すること。本剤投与量の半量を250mLの5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、12時間かけて点滴静注する。これを1回分として、2回連続して投与する。
- 2) 本剤の希釈液は、過飽和状態にあるためパクリタキセルが結晶として析出する可能性があるので、本剤投与時には、0.22ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。
- 3) 点滴用セット等で本剤の溶解液が接触する部分に、可塑剤としてDEHP[di-(2-ethylhexyl) phthalate:フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)]を含有しているものの使用を避けること。
- 4) 輸液ポンプを使用して本剤を投与する場合は、チューブ内にろ過網(面積の小さなフィルター)が組み込まれた輸液セットを使用すると、まれにポンプの物理的刺激により析出するパクリタキセルの結晶がろ過網を詰まらせ、ポンプの停止が起こることがあるので、ろ過網が組み込まれた輸液セットは使用しないこと。
- 5) 本剤は非水性注射液であり、輸液で希釈された 薬液は表面張力が低下し、1滴の大きさが生理 食塩液などに比べ小さくなるため、輸液セット あるいは輸液ポンプを用いる場合は以下の点に 十分注意すること。
  - ① 自然落下方式で投与する場合,輸液セットに表示されている滴数で投与速度を設定すると,目標に比べ投与速度が低下するので,滴数を増加させて設定する等の調整が必要である。
  - ② 滴下制御型輸液ポンプを用いる場合は、流量 を増加させて設定する等の調整が必要である。

#### (2) 前投薬

本剤投与による重篤な過敏症状の発現を防止する ため、本剤投与前に必ず前投薬を行うこと。

1) A法

本剤投与約12~14時間前及び約6~7時間前の2回,もしくは本剤投与約30分前までに投与を終了するように,1回デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液(デキサメタゾンとして20mg)を静脈内投与,本剤投与約30分前までに投与を終了するように,ジフェンヒドラミン塩酸塩錠(ジフェンヒドラミン塩酸塩として50mg)を経口投与,本剤投与約30分前までに投与を終了するように,ラニチジン塩酸塩注射液(ラニチジンとして50mg)又は注射用ファモチジン(ファモチジンとして20mg)を静脈内投与すること。

- 2) B法, C法, D法及びE法
  - ① 本剤投与約30分前までに投与を終了するように、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液(デキサメタゾンとして8mg)及びラニチジン塩酸塩注射液(ラニチジンとして50mg)又は注射用ファモチジン(ファモチジンとして20mg)を静脈内投与、ジフェンヒドラミン塩酸塩錠(ジフェンヒドラミン塩酸塩として50mg)を経口投与すること。
  - ② デキサメタゾンは初回投与時8 mgとし、次回 投与時までに過敏症状の発現がみられなかっ た場合又は臨床上特に問題のない過敏症状の 場合は、2週目の投与より半量(4 mg)に減量 し投与してもよい。以降の投与週においても 同様の場合、半量ずつ最低1 mgまで減量し投 与してもよい。

- (3) 本剤の投与にあたっては、投与法毎に下記に留意し、必要に応じ休薬、減量を実施すること。
  - 1) A法:白血球及び好中球の変動に十分留意し、投与前の臨床検査で白血球数が4,000/mm³未満又は好中球数が2,000/mm³未満であれば、骨髄機能が回復するまでは投与を延期すること。投与後、白血球数が1,000/mm³未満となった場合には次回の投与量を減量すること。
  - 2) B法:各クールを開始する際(初回クールを含む),投与前の臨床検査で白血球数が3,000/mm³未満又は好中球数が1,500/mm³未満であれば、骨髄機能が回復するまでは投与を延期すること。同一クール内での本剤の投与にあたっては、投与前の臨床検査で白血球数が2,000/mm³未満又は好中球数が1,000/mm³未満であれば、骨髄機能が回復するまでは投与を延期すること。投与後、白血球数が1,000/mm³未満となった場合には次回の投与量を減量すること。

〈減量の目安〉

	(1)/1== / /	
投与方法	減量段階	投与量
	通常投与量	$210 \text{mg/m}^2$
A法	1段階減量	$180 \text{mg/m}^2$
AG	2段階減量	$150 \mathrm{mg/m^2}$
	3段階減量	$135 \mathrm{mg/m^2}$
	通常投与量	$100 \mathrm{mg/m^2}$
B法	1段階減量	$80 \text{mg/m}^2$
	2段階減量	$60 \text{mg/m}^2$

また、重篤な末梢神経障害が発現した場合には、 次回の投与量を骨髄抑制の減量の目安に従い、減 量して投与することを考慮する。

# 【使用上の注意】

- 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
  - (1) 骨髄抑制のある患者 [骨髄抑制を増悪させるおそれがある。]
  - (2) 肝障害のある患者 [代謝機能等が低下しているので, 副作用が強くあらわれるおそれがある。]
  - (3) 腎障害のある患者 [腎機能が低下しているので、副作用が強くあらわれるおそれがある。]
  - (4) 高齢者(【使用上の注意】「5. 高齢者への投与」の項参照)
  - (5) アルコールに過敏な患者 [本剤は溶剤として無水エタ ノールを含有するため,アルコールの中枢神経系への 影響が強くあらわれるおそれがあるので,本剤を投与 する場合には問診により適切かどうか判断すること。]
  - (6) 間質性肺炎又は肺線維症のある患者 [症状を増悪させるおそれがある。]

# 2. 重要な基本的注意

(1) 骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、 頻回に臨床検査(血液検査, 肝機能検査, 腎機能検査 等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。 異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置 を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が 強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投 与は慎重に行うこと。A法では、白血球及び好中球減 少の最低値までの期間(中央値)はそれぞれ投与開始後 11日後、13日後にあらわれ、最低値発現日から白血球、 好中球ともに7日間(中央値)で回復した。また、B法 では、白血球及び好中球減少の最低値までの期間(中 央値)はともに投与開始後22日後にあらわれ、最低値 発現日から白血球,好中球はそれぞれ14日間(中央値), 13日間(中央値)で回復した。なお、白血球減少が軽度 であっても著明な好中球減少を発現する症例を認めて いることから, 血液検査の際には, 白血球分画の測 定を実施すること。また、本剤の投与にあたっては G-CSF製剤の適切な使用に関しても考慮すること。

- (2) 重篤な**過敏反応**が起こることがあるので、観察を十分に行い、重篤な過敏症状(呼吸困難、胸痛、低血圧、頻脈、徐脈、潮紅、血管浮腫、発汗等)があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。本剤投与開始後1時間は頻回にバイタルサイン(血圧、脈拍数)のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
- (3) 低血圧、高血圧、徐脈等が起こることがあるので、本 剤投与開始後1時間は頻回にバイタルサイン(血圧、脈拍数)のモニタリングを行うなど、患者の状態を十 分に観察すること。重篤な刺激伝導障害があらわれた 場合には、適切な処置を行い、その後の本剤投与に際 しては継続的に心電図のモニタリングを行うなど、患 者の状態を十分に観察すること。
- (4) **関節痛**及び**筋肉痛**が高頻度に起こるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には鎮痛剤投与等の適切な処置を行うこと。症状は一般に、投与開始後2、3日後にあらわれ、また、早期のクール(1~3クール目)より発現する傾向にあるので、十分注意すること。
- (5) **発熱**が高頻度に起こるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には感染に対する管理を十分に行い、解熱剤投与等の適切な処置を行うこと。発熱は一般に、投与開始後約 $6\sim10$ 日後にあらわれ、また、1クール目の発現頻度が高い傾向にあるので、十分注意すること。
- (6) 末梢神経障害が高頻度に起こるので、観察を十分に行い、症状(しびれ等)があらわれた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。症状は一般に、投与開始後約3~5日後にあらわれ、また、使用が長期間にわたると発現頻度が高くなる傾向にあるので、投与は慎重に行うこと(〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項参照)。
- (7) 感染症, 出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- (8) 投与初期又は比較的低用量の投与でも副作用があらわれることがあるので、使用上の注意に十分注意すること。
- (9) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。
- (10) 本剤は無水エタノールを含有するため、前投薬で投与されるジフェンヒドラミン塩酸塩錠とアルコールの相互作用による中枢神経抑制作用の増強の可能性があるので、本剤投与後の患者の経過を観察し、アルコール等の影響が疑われる場合には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- (11) 頭頸部癌,食道癌,血管肉腫,子宮頸癌,卵巣癌(C法),胚細胞腫瘍,胃癌(E法)に本剤を使用する際には,関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議公知申請への該当性に係る報告書」<sup>1)~7)</sup>等)を熟読すること。

# 3. 相互作用

#### (1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジスルフィラム	これらの薬剤とのアル	本剤はエタノー
シアナミド	コール反応(顔面潮紅,	ルを含有してい
カルモフール	血圧降下, 悪心, 頻脈,	るため。
プロカルバジン塩酸	めまい、呼吸困難、視	
塩	力低下等)を起こすお	
	それがある。	

#### (2) 併用注意(併用に注意すること)

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			
放射線照射	(1)胸部への放射線照射を併用した場合に,重	機序は不明であ るが、動物試験			
	篤な食道炎又は肺臓炎	(マウス)で本剤			
	が発現したとの報告が	による放射線感			
	ある。併用する場合には、患者の状態に注意し、	受性増加が認め られている。			
	食道炎や肺陰影等が出				
	現した場合には,本剤 の投与及び放射線照射				
	を直ちに中止し、適切な				
	処置を行うこと。	. 原始が明然のマ			
	(2)骨髄抑制等を増強することがあるので、併用	骨髄抑制等の予 想される副作用			
	する場合には、患者の	項目が重複して			
	状態を観察しながら,本剤を減量するか又は投	いる。			
	与間隔を延長すること。				
抗悪性腫瘍剤	併用により骨髄抑制等 の副作用が増強するお	骨髄抑制等の 予想される副作			
	それがある。併用療法	用が重複してい			
	を行う場合には、患者の	る。			
	状態を観察しながら,減 量するか又は投与間隔				
	を延長すること。				
シスプラチン	(1)併用時,本剤をシスプラチンの後に投与した場	本剤をシスプラ チンの後に投与			
	合,逆の順序で投与した	した場合、パク			
	場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。併用	リタキセルのク リアランスが低			
	療法を行う場合には、本	下し、パクリタ			
	剤をシスプラチンの前に	キセルの血中濃			
	投与すること。 (2)併用により末梢神経	度が上昇する。 末梢神経障害が			
	障害が増強するおそれ	予想される副作			
	がある。併用療法を行う 場合には、患者の状態	用として重複し ている。			
	を観察しながら、減量す				
	るか又は投与間隔を延長すること。				
ドキソルビシン塩酸	(1)併用時, 本剤をドキソ	本剤をドキソル			
塩	ルビシンの前に投与した 場合,逆の順序で投与し	ビシンの前に投 与した場合,ド			
	た場合より骨髄抑制が増	キソルビシンの			
	強するおそれがある。併 用療法を行う場合には.	クリアランスが低 下し、 ドキソルビ			
	本剤をドキソルビシンの	シンの血中濃度			
	後に投与すること。	が上昇する。			
	(2)併用により心毒性が増強するおそれがある。	胆汁排泄の競合により、ドキ			
	併用療法を行う場合に	ソルビシン及び			
	は、患者の状態を観察しながら、減量するか又	その代謝物であ るドキソルビシ			
	は投与間隔を延長する	ノールの血中濃			
13 h コン A	こと。 併用により骨髄抑制等	度が上昇する。			
ビタミンA,  アゾール系抗真菌剤	所用により 育髄抑制等 の副作用が増強するお	併 用 薬 剤 が P450-CYP2C8,			
(ミコナゾール等),	それがある。併用療法	CYP3A4等を阻			
マクロライド系抗生剤(エリスロマイシン	を行う場合には, 患者の 状態を観察しながら, 減	害し,パクリタ キセルの代謝が			
等),	量するか又は投与間隔	阻害され、パク			
ステロイド系ホルモ ン剤(エチニルエスト	を延長すること。	リタキセルの血 中濃度が上昇す			
ラジオール等),		る。			
ジヒドロピリジン系 カルシウムチャンネ					
ルブロッカー(ニフェ					
ジピン等), シクロスポリン, ベラ					
パミル塩酸塩、キニ					
ジン硫酸塩水和物, ミダゾラム,フェナ					
セチン、ラパチニブ					
トシル酸塩水和物					

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
N-メチルテトラ	これらの薬剤とのア	本剤はエタノー
ゾールチオメチ	ルコール反応(顔面	ルを含有してい
ル基を有するセ	潮紅, 悪心, 頻脈,	るため。
フェム系抗生物	多汗, 頭痛等)を起こ	
質	すおそれがある。	
セフメノキシ		
ム塩酸塩,セ		
フォペラゾン		
ナトリウム,		
セフブペラ		
ゾンナトリウ		
ム、セフミノ		
クスナトリウ		
ム水和物、セ		
フメタゾール		
ナトリウム,		
ラタモキセフ		
ナトリウム		
メトロニダゾー		
ル		

#### 4. 副作用

#### 〈国内副作用の概要〉

#### A法(再審査終了時及び効能追加時の集計)

総症例3,817例(承認時500例,使用成績調査3,169例及び市販後臨床試験148例)における副作用及び臨床検査値異常の発現率は83.3%(3,181例/3,817例)であり、主な副作用は末梢神経障害(37.6%)、関節痛(23.5%)、筋肉痛(18.7%)及び悪心(21.3%)、嘔吐(15.0%)等の消化器症状であり、その他脱毛(30.5%)、発熱(11.0%)等が認められた。臨床検査値異常は白血球数減少(48.5%)、好中球数減少(43.8%)、ヘモグロビン減少(16.6%)、血小板数減少(10.6%)等の骨髄抑制が主であり、AST(GOT)上昇(8.0%)、ALT(GPT)上昇(9.4%)等の肝機能検査値異常が認められた。また、臨床試験における間質性肺炎の発現率は、A法では1.6%(6例/373例)であった。

#### B法(用法追加時)

安全性評価対象181例(承認外の「効能・効果」に対する臨床試験の112例を含む)において報告された主な副作用及び臨床検査値異常変動は下表のとおりである。また、臨床試験における間質性肺炎の発現率は、B法では2.2%(4例/181例)であった。

主な副作用発現率(10%以上の副作用)

土な副作用光况平(10%以上の副作用)			
総投与量(中央値)	$1,100 \mathrm{mg/m^2}$		
副作用	全体	Grade3以上	
脱毛症	92.3%	_ a	
発疹	37.6%	1.1%	
爪の障害	20.4%	_ a	
感覚減退 <sup>b</sup>	76.8%	5.0%	
味覚異常	12.7%	_ a	
浮動性めまい	11.0%	0.6%	
疲労	70.2%	2.8%	
浮腫	17.1%	0.6%	
発熱	12.2%	0%	
悪心	39.2%	2.2%	
嘔吐	18.2%	1.7%	
下痢	29.8%	1.1%	
便秘	22.1%	3.9%	
食欲不振	21.0%	1.7%	
口内炎	17.7%	0%	
筋痛	43.1%	0%	
関節痛	39.8%	0%	
鼻咽頭炎	18.2%	0%	
体重減少	12.7%	0.6%	
体重増加	10.5%	0%	
高血圧	12.7%	1.1%	

判定基準:「NCI-CTC version 2」

a NCI-CTCではGrade3~4の評価基準がない

b しびれ等の末梢神経障害

主な臨床検査値異常(10%以上の臨床検査値異常)

総投与量(中央値)	$1,100 \mathrm{mg/m^2}$		
臨床検査値異常変動項目	全体	Grade3以上	
白血球数減少	77.9% (141/181)	24.3% (44/181)	
好中球数減少	75.1% (136/181)	31.5% (57/181)	
ヘモグロビン減少	74.0% (134/181)	4.4% ( 8/181)	
赤血球数減少	62.4% (113/181)	_	
血小板数增加	16.0% ( 29/181)	_	
ALT(GPT)上昇	38.1% (69/181)	1.1% (2/181)	
AST(GOT)上昇	28.7% (52/181)	1.1% (2/181)	
LDH上昇	26.5% (48/181)	_	
Al-P上昇	10.6% (19/180)	0.6% (1/180)	
CRP增加	52.6% (90/171)	_	
血中アルブミン減少	27.6% (50/181)	1.1% (2/181)	
総蛋白減少	22.2% (40/180)	_	
血中ナトリウム減少	16.7% (30/180)	3.9% (7/180)	
血中カリウム増加	15.6% (28/180)	1.1% (2/180)	
尿中蛋白陽性	12.7% (22/173)	0.6% (1/173)	
BUN上昇	11.6% (21/181)	_	

判定基準: 「NCI-CTC version 2 |

# 〈海外臨床試験成績〉

外国の第II 相試験においては、本剤との因果関係が完全には否定できない死亡例が9例(敗血症7例、低血圧1例、肺炎/肺・腎機能不全1例)に認められた。本剤投与による安全性評価症例1,106例中、主な副作用は筋肉痛・関節痛、末梢神経障害及び消化器症状であり、その他脱毛、無力症、発熱等が認められた。臨床検査値異常は白血球減少、好中球減少、ヘモグロビン減少、血小板減少等の骨髄抑制が主であり、AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等の肝機能検査値異常、BUN上昇等の腎機能検査値異常が認められた。

#### (1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状:ショック(0.2%)、アナフィラキシー様症状(0.3%)を起こすことがあるので観察を十分に行い、呼吸困難、胸痛、低血圧、頻脈、徐脈、潮紅、血管浮腫、発汗等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 白血球減少等の骨髄抑制:白血球減少(61.4%),好中球減少(55.5%),貧血[ヘモグロビン減少(30.7%),ヘマトクリット値減少(5.0%),赤血球減少(11.2%)等],血小板減少(11.7%),汎血球減少等があらわれることがあるので、末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、骨髄抑制の持続により、感染症[尿路感染(2.3%),上気道感染(4.8%),敗血症(0.9%),帯状疱疹(1.0%),肺炎(1.1%)等]の併発が報告されている。
- 3) 末梢神経障害,麻痺:しびれ等の末梢神経障害(43.8%),麻痺(0.1%),片麻痺(0.1%未満),不全麻痺(頻度不明)があらわれることがあるので,このような症状があらわれた場合には,減量,休薬等適切な処置を行うこと。
- 4) 間質性肺炎、肺線維症:間質性肺炎(0.5%)、 肺線維症(頻度不明)があらわれることが あるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、 呼吸困難及び胸部X線検査異常等が認めら れた場合には投与を中止し、副腎皮質ホル モン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 5) **急性呼吸窮迫症候群**:急性呼吸窮迫症候群 (0.1%未満)があらわれることがあるので、 観察を十分に行い、急速に進行する呼吸困 難、低酸素症、両側性びまん性肺浸潤影等 の胸部X線異常等が認められた場合には投 与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 心筋梗塞, うっ血性心不全, 心伝導障害, 肺塞栓, 血栓性静脈炎, 脳卒中, 肺水腫: 心筋梗塞(0.1%未満), うっ血性心不全(0.1

- %未満), 心伝導障害(頻度不明), 肺塞栓(0.1%), 血栓性静脈炎(0.4%), 脳卒中(0.1%未満), 肺水腫(0.1%未満)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こと。
- 7) 難聴,耳鳴:難聴(0.2%),耳鳴(0.5%)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こと。
- 8) 消化管壊死,消化管穿孔,消化管出血,消 化管潰瘍:消化管壊死(頻度不明),消化管 穿孔(0.1%未満),消化管出血(0.1%未満), 消化管潰瘍(0.1%)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。
- 9) **重篤な腸炎**:出血性大腸炎(0.1%未満),偽 膜性大腸炎(頻度不明),虚血性大腸炎(頻度 不明)等があらわれることがあるので,観察 を十分に行い,激しい腹痛・下痢等があら われた場合には投与を中止し,適切な処置 を行うこと。
- 10) **腸管閉塞, 腸管麻痺**: 腸管閉塞(1.6%), 腸 管麻痺(0.1%)(食欲不振, 悪心・嘔吐, 著 しい便秘, 腹痛, 腹部膨満あるいは腹部弛 緩及び腸内容物のうっ滞等)を来し, 麻痺性 イレウスに移行することがあるので, 腸管 閉塞, 腸管麻痺があらわれた場合には投与 を中止し, 腸管減圧法等の適切な処置を行 うこと。
- 11) 肝機能障害, 黄疸: 肝機能障害(4.0%), 黄疸(0.1%未満)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こと。
- 12) 膵炎: 膵炎(0.1%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血清アミラーゼ値等に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。
- ※13) 急性腎障害:急性腎障害(0.2%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、BUN、血清クレアチニン、クレアチニン・クリアランス値等に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。
  - 14) 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): 中毒性表皮壊死融解症(頻度不明), 皮膚粘膜眼症候群(頻度不明)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し, 適切な処置を行うこと。
  - 15) **播種性血管内凝固症候群(DIC)**:播種性血管内凝固症候群(DIC)(0.1%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血小板数、血清FDP値、血漿フィブリノゲン濃度等の血液検査に異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
  - 16) **腫瘍崩壊症候群**:腫瘍崩壊症候群(頻度不明)があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。
  - 17) 白質脳症(可逆性後白質脳症症候群を含む):白質脳症(可逆性後白質脳症症候群を含む)(頻度不明)があらわれることがあるので、歩行時のふらつき、痙攣、頭痛、視覚障害、高血圧、意識障害等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### (2) その他の副作用

	1		
種類\頻度	20%以上又は 頻度不明	5%~20%未満	5 %未満
過敏症		発疹	発赤
循環器		低血圧	不整脈,頻脈, 線脈,期外収 高血圧,心 電図 報動,心 肥大, 狭心症 状 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、
消化器	悪心・嘔吐 (35.1%), 食道炎*, 粘 膜炎*, 腹 水*, 腸間膜 血栓症*	振, 口内炎, 便秘	消化不良,鼓腸放屁,胃炎,腹膨胀疼痛,歯感,直肠疼痛,歯肉炎,直肠障害,障害,口唇炎,百肠肉痛
肝 臓		AST(GOT) 上昇, Al-P上 昇, LDH上昇, ALT(GPT)上 昇	ビリルビン上 昇
泌 尿 器		電解質異常, BUN上昇	クレアチニン 上昇,蛋白尿, 排尿困難,血 尿,尿失禁, 尿閉,出血性 膀胱炎
皮膚	脱毛(45.3 %), 斑状丘 疹性皮疹*, 強皮・ 性皮症 亜 性皮ト マ ス*		そ疾患, 成膚障害, 皮膚障害, 皮膚腫, 水の傷, 皮膚酸素, 皮膚酸素, 皮膚酸素, 皮皮腫脹, 水変色
精神神経系			め不傾常激的運忘下寡害精妄随声ま安眠、振、患失、意、緊症眼運気不つ思失経攣。患,緊症眼運気不つ思失経攣。健低、障害亢状振動変弱、疾病、異神学變。健低、障語進。止疾
感 覚 器	暗点*, 黄斑 浮腫*		味覚異結痛視眼蚊角常 化 其
呼 吸 器		呼吸困難	低酸素症, 咳增加,咯痰增加,咽頭不快感
全身症状		無力症, 腹痛, 倦怠感, 頭痛	浮腫,疼痛, インフルエン ザ様症候群, 腹部腫脹,さ むけ,体重増 加,体重減少



種類 類度 20%以上又は 頻度不明		5 %~20%未満	5 %未満	
筋骨格	関節痛(32.3 %),筋肉 痛(28.8%), 筋力低下*	骨痛, 背部痛	頸部痛, 腰痛	
その他	血栓症*	<b>発熱,潮紅</b>	胸注末総ア少発口血注酊低痛射梢蛋ル、汗渇、射感血性白ブ骨、、無部高,無部高,無部高,無部高,無部高,無部高,無部高,無部高,無部高,無部高,	

#### \*:頻度不明

注)投与を中止すること。

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、 第Ⅱ相試験の安全性解析対象例(国内681例,海外 1,106例),使用成績調査(3,169例)及び市販後臨床試 験(148例)の5,104例による集計

#### 5. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能が低下していることが 多く骨髄抑制等があらわれやすいので、用量並び に投与間隔に留意し、頻回に臨床検査(血液検査、 肝機能検査、腎機能検査等)を行うなどして注意す ること。

#### ※6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には 投与しないこと。また、妊娠する可能性のあ る女性には、本剤投与中及び投与終了後一定 期間は適切な避妊をするよう指導すること。 [動物実験(ラット、ウサギ)において催奇形作 用、胚・胎児死亡が報告されている。]
- (2) パートナーが妊娠する可能性のある男性には、 本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な 避妊をするよう指導すること。[哺乳類培養細 胞を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄細 胞を用いた小核試験において、遺伝毒性が報 告されている。]
- (3) 授乳中の女性には、授乳を中止させること。 [動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]

#### 7. 小児等への投与

低出生体重児,新生児,乳児,幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

#### 8. 適用上の注意

#### (1) 調製時

- 1) 本剤は5%ブドウ糖注射液及び生理食塩液 を除く他の薬剤とは混注しないこと。
- 2) 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には 手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬 液が付着した場合は、直ちに多量の流水で よく洗い流すこと。
- 3) 調製時に,注射針に塗布されているシリコーン油により不溶物を生じることがある。調製後に薬液中に不溶物がないか目視で確認すること。不溶物が認められた場合は使用しないこと。
- (2) **投与経路**: 必ず点滴静脈内投与とし、皮下、 筋肉内には投与しないこと。

#### (3) 投与時

1) 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死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。また、以前に同反応を発現した注射部位とは異なる部位に本剤を再投与した場合、以前の注射部位に同反応を再発するといった、いわゆる「Recall現象」が認められたとの報告がある。

2) 本剤は、輸液に混和後、できるだけ速やかに投与すること。

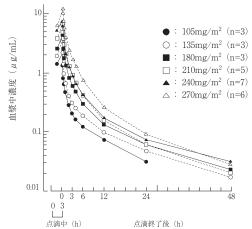
#### 9. その他の注意

- (1) 使用成績調査において,重篤な間質性肺炎等の肺障害の発現率は,休薬期間が承認用法の3週間以上の症例では0.27%(5例/1,862例)であったが,3週間より短かった症例では1.41%(12例/852例)であった。
- (2) 放射線療法に関連した照射部位の皮膚異常を発現した既往のある患者に本剤を投与した場合,同部位に同様の皮膚異常を再発するといった,いわゆる「Radiation recall現象」が認められたとの報告がある。
- (3) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤や放射線療法を併用 した患者で,急性白血病,骨髄異形成症候群 (MDS)が発生したとの報告がある。

# 【薬物動態】

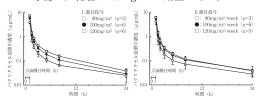
#### 1. 血中濃度8),9)

(1) 各種悪性腫瘍患者に本剤105~270mg/m²を 3 時間かけて点滴静注したときの血漿中濃度は 2 相性の消失を示し、半減期は9.9~16.0時間であった。AUC及びCmaxは用量依存的な増加傾向を示した。血中動態は非線形性を示し、AUC及びCmaxは投与量の増加に比例する以上の増加傾向を示した。(注)本剤の承認されたA法の用量は210mg/m²である。



パクリタキセル 3 時間点滴静注時の血漿中濃度

(2) 非小細胞肺癌患者に本剤80~120mg/m²を1時間かけて点滴静注したとき、半減期は8.5~11.6時間であった。AUC及びCmaxは用量依存的な増加傾向を示した。血中動態は非線形性を示し、AUC及びCmaxは投与量の増加に比例する以上の増加傾向を示した。また、6週間投与においても蓄積はなく、薬物動態に変化はみられなかった。(注)本剤のB法の承認は、乳癌に100mg/m²の用量である。



パクリタキセル1時間点滴静注時の血漿中濃度 血漿中濃度パラメータ(100mg/m²投与時の平均値)

	Cmax	AUC	t1/2	CLT	Vss
1週目投与時	$5.9 \mu  \text{g/mL}$	$8.1 \mu \text{g} \cdot \text{h/mL}$	8.5h	$211.5 mL/min/m^2$	$50.0L/m^2$
6 週目投与時	$5.9 \mu  \mathrm{g/mL}$	$8.5 \mu \mathrm{g} \cdot \mathrm{h/mL}$	12.0h	$208.1 mL/min/m^2$	$71.0L/m^2$

# 2. 分布10),11)

ラットに<sup>14</sup>C標識体を単回静注した後の組織内放射能 濃度は, 脳, 中枢神経系を除く各臓器・組織に速やかに移行し, 特に, 肝臓, 消化管, 胸腺, 腎臓, 唾液腺, 膵臓, 肺, 脾臓で高値を示した。投与後120時間後においても胸腺では比較的高濃度の放射能が検出されたが, この時点での放射能の体内残存率は1%未満であった。ヒト血清を用いて*in vitro*で蛋白結合率を測定した結果, 0.1~50μg/mLの濃度範囲で88.4~90.6%であった。

# 3. 代謝12)~16)

動物(ラット、イヌ)において本剤は主として肝臓で代謝され胆汁中へ排泄された。代謝反応としては水酸化、脱アセチル化、エピ化、加水分解が確認又は推定されたが、未変化体及び代謝物の抱合体は検出されなかった。ヒトにおける主代謝物はタキサン環6位の水酸化及び3位フェニル基の水酸化体で、これらの代謝にはP450-CYP2C8、CYP3A4等の分子種が関与していることが知られている。

#### 4. 排泄8)

各種悪性腫瘍患者に本剤 $105\sim270$ mg/m²を3時間かけて点滴静注したときの未変化体の尿中排泄率は、投与後75時間までで $6\sim12\%$ であった。(注)本剤の承認されたA法の用量は210mg/m²である。

# 【臨床成績】

日本国内における本剤単独 3 時間点滴静注のA法による臨床第 Ⅱ 相試験は、卵巣癌患者66例、非小細胞肺癌患者122例、乳癌患者65例、胃癌患者107例、子宮体癌23例を対象として実施された。また、1 時間点滴静注のB法による臨床第 Ⅱ 相試験は、乳癌患者69例を対象として実施された。外国での検討として本剤単独 3 時間点滴静注について卵巣癌患者195例、乳癌患者471例を対象として実施された。

# 1. 国内臨床試験成績17)~26

日本国内における本剤単独 3 時間点滴静注のA法による 第 Ⅱ 相試験において適格例に対する奏効率は、卵巣癌 26.6%(17/64)、非小細胞肺癌35.0%(42/120)、乳癌33.9 %(21/62)、胃癌23.4%(25/107)、子宮体癌30.4%(7/23) であった。本剤単独 1 時間点滴静注のB法による第 Ⅱ 相試験において、有効性評価対象例に対する奏効率は、乳癌44.9%(31/69)であった。

#### 2. 海外臨床試験成績27),28)

海外における本剤単独 3 時間点滴静注の 3 週間隔投与 (用量175mg/m $^2$ 又は135mg/m $^2$ )による第 II 相試験において全症例に対する奏効率は、卵巣癌14.9% (29/195)、乳癌24.6% (116/471)であった。(注)本剤の承認された A法の用量は210mg/m $^2$ である。

#### 【薬効薬理】

# 1. **抗腫瘍作用**<sup>29)~37)</sup>

マウス可移植性ヒト卵巣癌(A2780), 非小細胞肺癌(LX-1, L2987, H2981), 乳癌(MCF-7, MX-1), 胃癌(MKN-1, MKN-45, MKN-74, St-4), 子宮体癌(EC-1-JCK)に対し, 腫瘍退縮効果あるいは腫瘍増殖抑制効果が認められている。

in vitroの試験で、シスプラチン(CDDP)感受性ヒト卵 巣癌培養細胞KF1とそのCDDP耐性株KFrbに対し、腫 瘍増殖抑制効果が認められている。

また、CDDP耐性株(A2780卵巣癌)での検討において、パクリタキセルは交叉耐性を示さなかった。

# 2. 作用機序38)~42)

微小管蛋白重合を促進することにより微小管の安定化・過剰形成を引き起こし、紡錘体の機能を障害することにより細胞分裂を阻害して抗腫瘍活性を発揮する。また、パクリタキセル処理培養癌細胞(HeLa細胞)を用いて染色体の動態を検討したところ、経時的にG2+M期細胞の増加とG1期細胞の減少が認められ、薬剤添加18及び27時間後にはほとんどの細胞がG2+M期であり、4倍体の染色体を示した。この結果より、パクリタキセルは細胞周期をG2+M期でブロックすると考えられた。

# 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:パクリタキセル(Paclitaxel)

化学名: (-)-(1S,2S,3R,4S,5R,7S,8S,10R,13S)-4,10-Diacetoxy-2-benzoyloxy-5,20-epoxy-1,7dihydroxy-9-oxotax-11-en-13-yl(2R,3S)-3benzoylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate

構造式:

分子式: C<sub>47</sub>H<sub>51</sub>NO<sub>14</sub> 分子量: 853.91 融 点: 220~223℃

性 状:パクリタキセルは白色〜微黄白色の粉末である。 ベンジルアルコールに溶けやすく,アセトニト リル又はメタノールにやや溶けやすく,エタノ ール(99.5)に溶けにくく,水にほとんど溶けない。

# 【取扱い上の注意】

- 1. 本剤は輸液と混和した後、できるだけ速やかに使用すること。
- 2. 包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること。
- 3. 調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合は、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

# 【包 装】

**タキソール注射液30mg** : 5 mL(パクリタキセル30mg含有)

1バイアル

**タキソール注射液100mg**: 16.7mL(パクリタキセル100mg含有)

1 バイアル

# 【主要文献及び文献請求先】

#### 计要文献

- 1)医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書:パクリタキセル (頭頸部癌)
- 2)医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書:パクリタキセル (食道癌)
- 3)医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書:パクリタキセル (血管肉腫)
- 4)医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書:パクリタキセル (子宮頸癌)
- 5)医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書:パクリタキセル (卵巣癌の週1回投与の用法・用量の追加)
- 6)医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書:パクリタキセル (再発又は難治性の胚細胞腫瘍)
- 7)医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書:パクリタキセル (胃癌に対する週1回投与の用法・用量追加)
- 8) T. Tamura, et al.: Jpn. J. Cancer Res., 86, 1203(1995)
- 9) 西條 長宏: 社内資料(2006)
- 10) 間瀬 英志 他:基礎と臨床, 28(3), 695(1994)
- 11) 中名生 宏 他:基礎と臨床, 28(3), 707(1994)
- 12) J. W. Harris, et al.: Cancer Research, **54**, 5543 (1994)
- 13) D. S. Sonnichsen, et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **275**, 566 (1995)
- 14) R. C. Gaver, et al.: 社内資料 (1994)
- 15) R. Mayol, et al.: 社内資料(1994)
- 16) R. C. Gaver, et al.: 社内資料(1993)
- 17)野田起一郎 他:癌と化学療法, 23(3), 317(1996)
- 18) 古瀬 清行 他:新薬と臨牀, 46(5), 487(1997)
- 19) I. Sekine, et al. : Clin. Cancer Res., 2, 941 (1996)
- 20) 伊藤 良則 他:新薬と臨牀, 46(5), 476(1997)
- 21) 田口 鐵男: 社内資料(1999)
- 22)大津 敦:社内資料(2000)
- 23) 坂田 優:社内資料(2000)
- 24) 野澤 志朗: 社内資料(2003) 25) 福岡 正博: 社内資料(2005)
- 26) 田島 知郎: 社内資料(2005)
- 27) E. Eisenhauer, et al.: 社内資料(1992)
- 28) D. M. Namer, et al.: 社内資料(1994)
- 29) W. C. Rose: Anticancer Drugs, **3**, 311 (1992)
- 30) T. Yamori, et al.: Jpn. J. Cancer Res., 88, 1205 (1997)
- 31) T. Kubota, et al.: J. Surg. Oncol., **64**, 115(1997)
- 32) 吉崎 陽 他: 日本癌治療学会誌, 30(5), 730(1995)
- 33) 吉崎 陽 他: 産婦人科治療, 69(2), 234(1994)
- 34) C. R. Fairchild: 社内資料(1992)
- 35) C. R. Fairchild: 社内資料(1993)
- 36) 矢守 隆夫 他: 社内資料(2000)
- 37) 吉村ますみ:社内資料(2002)
- 38) P. B. Schiff, et al.: Biochemistry, **20**(11), 3247(1981)

39) L. Wilson, et al. : Biochemistry,  ${\bf 24}(19)$  , 5254(1985) 40) N. Kumar : J. Biol. Chem.,  ${\bf 256}(20)$  , 10435(1981)

41) J. Parness, et al. : J. Cell Biol., **91**, 479 (1981)

42) P. B. Schiff, et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77(3), 1561 (1980)

# ※※文献請求先

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル情報グループ

**→->-----**

(住所) 東京都新宿区西新宿6-5-1

(TEL) 0120-093-507

®:登録商標

(8) 360625

日本標準商品分類番号 874291

—抗悪性腫瘍剤— ヒト化抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

承認番号 22800AMX00696000 販売開始 2017年2月

ペムブロリズマブ(遺伝子組換え)製剤

# 点滴静注100mg \*\*(一部) 条件付き早期承認品目

KEYTRUDA® Injection 100mg

最適使用推進ガイドライン対象品目

生物由来製品 劇薬

有効期間:24箇月

処方箋医薬品:注意一医師等の処方箋に より使用すること

貯法:2~8℃保存、凍結を避けること

#### 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 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告され ているので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽等)の 確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。 また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、 副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 [8.2、9.1.2、11.1.1 参照]
- 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

# 3. 組成・性状

#### 3.1 組成

販売名	キイトルーダ®点滴静注100mg
有効成分	ペムブロリズマブ(遺伝子組換え) 注1)
分量/容量 <sup>注2)</sup> (1バイアル中)	100mg/4mL
添加剤	L-ヒスチジン (1.2mg)、L-ヒスチジン塩酸塩 水和物 (6.8mg)、精製白糖 (280mg)、ポリ ソルベート80 (0.8mg)

- 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。マスター・セル・バンクの凍結 保存用溶液中に、ウシ胎児血清を使用している。
- 注2) 本剤は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されている ので、実充填量は106.25mg/4.25mLである。

#### 3.2 製剤の性状

販売名	キイトルーダ®点滴静注100mg
剤形	注射剤 (バイアル)
рН	5.2~5.8
浸透圧比	約0.9(生理食塩液対比)
性状	無色~微黄色で澄明~乳白色の液

# 4. 効能又は効果

- 悪性黒色腫
- 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
- がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌
- \*\*○ がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテ ライト不安定性(MSI-High)を有する固形癌(標準的な治療 が困難な場合に限る) 注
  - 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
  - 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
  - がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性の根治切除不能な進 行・再発の食道扁平上皮癌
  - 注)条件付き早期承認対象
- 5. 効能又は効果に関連する注意

#### 〈悪性黒色腫〉

5.1 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「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。

#### 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

- 5.2 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立してい ない。
- 5.3 本剤を単独で投与する場合には、PD-L1の発現が確認された 患者に投与すること。PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合(TPS)について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知する こと。十分な経験を有する病理医又は検査施設において、承 認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、 承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報につ いては、以下のウェブサイトから入手可能である:
  - https://www.pmda.go.jp/review-services/drugreviews/review-information/cd/0001.html
- 5.4 臨床試験に組み入れられた患者のEGFR遺伝子変異又はALK 融合遺伝子の有無等について、「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。

#### 〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

5.5 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。

#### 〈がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌〉

- 5.6 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。
- 5.7 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。
- 5.8 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。

#### 〈がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固 形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る)〉

- 5.9 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、 MSI-Highが確認された進行・再発の固形癌患者に投与する こと。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は 医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品 又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイト から入手可能である:
  - https://www.pmda.go.jp/review-services/drugreviews/review-information/cd/0001.html
- 5.10 結腸・直腸癌の場合、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オ キサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴 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。
- 5.11 結腸・直腸癌以外の固形癌の場合、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。また、二次治療におい て標準的な治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
- 5.12 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立して いない。
- 5.13 臨床試験に組み入れられた患者の癌腫等について、「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、本剤以外の治療の実施についても慎重に検 討し、適応患者の選択を行うこと。

#### 〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

5.14 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立してい ない。

# 〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

- 5.15 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立してい ない。
- 5.16 本剤単独投与の延命効果は、PD-L1発現率 (CPS) により異 なる傾向が示唆されている。CPS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。
- 5.17「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。

〈がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌〉

- 5.18 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。 5.19 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.20 PD-L1発現率 (CPS) について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である:

https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

#### 6. 用法及び用量

### 〈悪性黒色腫〉

通常、成人には、ペムブロリズマブ(遺伝子組換え)として、1 回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌(標準的な治療が困難な場合に限る)、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌〉通常、成人には、ペムブロリズマブ(遺伝子組換え)として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

#### 〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

アキシチニブとの併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ(遺伝子組換え)として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

- 7.1 本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。 〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉
- 7.2 本剤の用法及び用量は「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、選択すること。 〈悪性黒色腫、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん 化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療 法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌(標準的 な治療が困難な場合に限る)、がん化学療法後に増悪したPD-L1 陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌〉
- 7.3 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。

#### 〈効能共通〉

7.4 本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、 本剤を休薬又は中止すること。

副作用	程度	処置
間質性肺疾患	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 3以上又は再発性の Grade 2の場合	本剤を中止する。
大腸炎/下痢	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 4又は再発性の Grade 3の場合	本剤を中止する。

副作用	程度	処置	
	した場合 ・腎細胞癌患者における 初回発現時では、AST	Grade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止す	
肝機能障害	・AST若しくはALTが基準値上限の5倍超又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加した場合・肝転移がある患者で療力をは、AST又はALTが治気があるまるででは、AST又はALTが指したの10倍場をである。 ・腎細胞癌患者によるが退時では、AST若しくはALTが基準によるがあるは、AST若しくはALTが基準値上限の10倍以上、又ビリルが基準値上限の2倍はカロた場合	本剤を中止する。	
腎機能障害	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。	
内分泌障害	Grade 3以上の場合  ・Grade 2以上の下垂体炎 ・症候性の内分泌障害(甲状腺機能低下症を除く) ・Grade 3以上の甲状腺機能障害 ・Grade 3以上の高血糖・1型糖尿病	本剤を中止する。 Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合には、本剤の中止を検討する。	
Infusion reaction		本剤の投与を直ちに中止する。1時間以内に回復する場合には、投与速度を50%減速して再開する。本剤ない。	
上記以外の副作用	<ul> <li>発性のGrade 2の場合</li> <li>・Grade 4又は再発性のGrade 3の副作用</li> <li>・Grade 3以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群</li> <li>・副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で10mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合</li> <li>・12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合</li> </ul>	ジキンリンパ腫患者におい てGrade 4の血液毒性が発 現した場合は、Grade 1以	

GradeはNCI-CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.0に準じる。

#### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。
- 8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、9.1.2、11.1.1 参照]
- 8.3 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎機能障害があらわれることがあるので、内分泌機能検査(TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定)を定期的に行うこと。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。 [11.1.7-11.1.9 参照]
- \*\*8.4 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、肝機能検査を定期的(特にアキシチニブとの併用投与時は頻回)に行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6 参照]
  - 8.5 1型糖尿病があらわれることがあるので、口渇、悪心、嘔吐 等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。 [11.1.10 参照]
  - 8.6 腎障害があらわれることがあるので、腎機能検査を定期的に 行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.11 参照]
  - 8.7 筋炎、横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行うこと。[11.1.13 参照]
  - 8.8 重症筋無力症があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼 下垂、呼吸困難、嚥下障害等の観察を十分に行うこと。 [11.1.14 参照]
  - 8.9 心筋炎があらわれることがあるので、胸痛、CK上昇、心電図 異常等の観察を十分に行うこと。[11.1.15 参照]
- 8.10 ぶどう膜炎(虹彩炎及び虹彩毛様体炎を含む)等の重篤な眼障害があらわれることがあるので、眼の異常の有無を定期的に確認すること。また、眼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患者を指導すること。[11.2 参照]
- 9. 特定の背景を有する患者に関する注意
- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
  - 9.1.1 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者

免疫関連の副作用が発現又は増悪するおそれがある。

- 9.1.2 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。[1.2、 8.2、11.1.1 参照]
- 9.1.3 臓器移植歴 (造血幹細胞移植歴を含む) のある患者 本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片 対宿主病が発現するおそれがある。
- 9.1.4 結核の感染又は既往を有する患者

結核を発症するおそれがある。[11.1.19 参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤の投与中及び本剤投与 後一定期間、適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5 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。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。妊娠マウスに抗PD-1抗体又は抗PD-L1抗体を投与すると、流産率が増加することが報告されていることから、妊娠中の女性に対する本剤の投与は、胎児に対して有害な影響を及ぼす可能性がある。また、ヒトIgGは母体から胎児へ移行することが知られている。[9.4 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続 又は中止を検討すること。本剤のヒト母乳中への移行に関す るデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知ら れている。

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。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般 に生理機能が低下している。

#### 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。

#### 11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患 (4.1%)

[1.2、8.2、9.1.2 参照]

- 11.1.2 大腸炎 (1.8%)、小腸炎 (0.1%)、重度の下痢 (1.8%) 腸炎から穿孔、イレウスに至る例が報告されている。持 続する下痢、腹痛、血便等の症状が認められた場合には、 本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 11.1.3 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)(0.1%未満)、多形紅斑(0.1%)
- 11.1.4 類天疱瘡 (0.1%未満)

水疱、びらん等が認められた場合には、皮膚科医と相談 すること。

#### 11.1.5 神経障害

末梢性ニューロパチー (1.8%)、ギラン・バレー症候群 (0.1%) 等の神経障害があらわれることがある。

\*\* 11.1.6 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎 劇症肝炎(頻度不明)、肝不全(0.1%未満)、AST、ALT、 γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害 (11.1%)、肝炎(1.0%)、硬化性胆管炎(0.1%未満)が あらわれることがある。[8.4 参照]

#### 11.1.7 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症 (11.0%)、甲状腺機能亢進症 (5.2%)、 甲状腺炎 (1.0%) 等の甲状腺機能障害があらわれること がある。[8.3 参照]

11.1.8 下垂体機能障害

下垂体炎(0.5%)、下垂体機能低下症(0.2%)等の下垂 体機能障害があらわれることがある。[8.3 参照]

11.1.9 副腎機能障害

副腎機能不全 (0.5%) 等の副腎機能障害があらわれることがある。[8.3 参照]

11.1.10 1型糖尿病

1型糖尿病(劇症1型糖尿病を含む)(0.3%)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。1型糖尿病が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.5 参照]

\*11.1.11 腎障害

腎不全 (1.4%)、尿細管間質性腎炎 (0.2%)、糸球体腎炎 (0.1%未満) 等の腎障害があらわれることがある。[8.6 参照]

- 11.1.12 膵炎 (0.3%)
- 11.1.13 筋炎 (0.2%)、横紋筋融解症 (頻度不明) [8.7 参照]
- 11.1.14 重症筋無力症 (0.1%)

重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。[8.8 参照]

11.1.15 心筋炎(0.1%)

[8.9 参照]

- 11.1.16 脳炎 (0.1%未満)、髄膜炎 (0.1%)
- 11.1.17 重篤な血液障害

免疫性血小板減少性紫斑病(頻度不明)、溶血性貧血(頻度不明)、赤芽球療(頻度不明)、無顆粒球症(頻度不明)等の重篤な血液障害があらわれることがある。

- 11.1.18 血球貪食症候群 (頻度不明)
- 11.1.19 結核 (頻度不明)

[9.1.4 参照]

11.1.20 Infusion reaction (1.4%)

アナフィラキシーを含むInfusion reactionが認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

#### 11.2 その他の副作用

	10%以上	1~10%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害	貧血	好中球減少 血血が 球減少 リンパ球減少 発熱性 が 減少 球球 が 減少 が 表 減少 が ま な が ま が よ 、 り 、 り 、 り 、 り 、 り 、 り た ま り た ま り た ま り た ま り た ま り た ま り た ま を ま り た ま り た ま り た ま り た ま り た ま り た ま り た ま り た と り た と り と り た と り と り と り と り と り	好酸球増加症	
耳及び迷路 障害			耳鳴	
内分泌障害		血中TSH増加	血中TSH減少	

	10%以上	1~10%未満	1%未満	頻度不明
眼障害	10/09/1		霧視、ぶどう 膜炎 <sup>注)</sup> 、虹彩毛 様体炎 <sup>注)</sup> 、虹彩 炎 <sup>注)</sup>	フォーク ト · 小
胃腸障害	痢	嘔吐、便秘、 口内炎、口内 乾燥、腹痛、 上腹部痛、消 化不良	下障害、胃炎、 腹部膨満	
一般・全身 障害及び投 与部位の状 態		無力症、発熱、 粘膜の炎症腫の 機怠感、悪エン が様疾患	胸痛、疼痛	
感染症及び 寄生虫症			肺炎、結膜炎、 口腔カンジダ 症、上気道感 染	
代謝及び栄養障害	食欲減退		脱水、低カルシウム血症、	
筋骨格系及 び結合組織 障害		関節痛、筋肉痛、四肢痛、背部痛	筋痙縮、筋骨 格痛、関節炎、 筋力低下、骨 痛、筋骨格硬 直	
精神・神経 障害		頭常ま感パ質、味動末ュ、味動末ュ、増性・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	不眠症、嗜眠	
腎及び尿路 障害		血中クレアチ ニン増加、蛋 白尿		
呼吸器、胸 郭及び縦隔 障害		呼吸困難、咳嗽、発声障害	鼻 出 血 、 し口 か は し の 頭	
		群、尋常性白	皮痒膚全症斑膚乾光応髪 膚性色身、状病癬線、変 炎皮素性じ皮変、過丘を そ、少う疹、多敏疹 そ、少う疹、皮汗症、反毛	
血管障害		高血圧	ほてり、潮紅	
その他		体重減少	体重増加、サ ルコイドーシ	

注) [8.10 参照]

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製前の注意

- 14.1.1 凍結を避け、バイアルを振盪しないこと。
- 14.1.2 バイアルを常温に戻し、希釈前に保存する場合には、遮光で、25℃以下で24時間以内に使用すること。[20.参照]

ス

\*\*14.1.3 調製前に、粒子状物質や変色の有無を目視により確認すること。微粒子が認められる場合には、バイアルを廃棄すること。

#### 14.2 薬剤調製時の注意

- \*\*14.2.1 必要量(4mL以内)をバイアルから抜き取り、日局生理 食塩液又は日局5%ブドウ糖注射液の点滴バッグに注入し、 最終濃度を1~10mg/mLとする。点滴バッグをゆっくり 反転させて混和すること。過度に振盪すると、半透明か ら白色のタンパク質性の粒子がみられることがある。不 溶性異物が認められる場合は使用しないこと。バイアル 中の残液は廃棄すること。
  - 14.2.2 希釈液は凍結させないこと。
- \*\*14.2.3 本剤は保存料を含まない。希釈液をすぐに使用せず保管する場合には、希釈から投与終了までの時間を、25℃以下で6時間以内又は2~8℃で96時間以内とすること。希釈液を冷所保存した場合には、投与前に点滴バッグを常温に戻すこと。

#### 14.3 薬剤投与時の注意

- \*\*14.3.1 本剤の投与にあたっては、インラインフィルター(0.2~5 $\mu$ m)を使用すること。
  - 14.3.2 同一の点滴ラインを使用して他の薬剤を併用同時投与しないこと。

#### 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。
- 15.1.2 臨床試験において、本剤による治療後に同種造血幹細胞 移植が実施された症例で、重篤な移植片対宿主病等の移 植関連合併症が認められた。

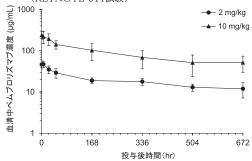
#### 16. 薬物動態

#### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

国内第 I 相試験(KEYNOTE-011試験)で、日本人の進行性固形がん患者に本剤2又は10 mg/kgを単回静脈内持続投与 $^{(\pm)}$ したときの、血清中濃度推移を図1に、薬物動態パラメータを表1に示す。クリアランス及び分布容積の幾何平均値は用量間(2及び10 mg/kg)で概して同様であった。

#### 図1 日本人患者の血清中濃度推移(平均±標準偏差) (KEYNOTE-011試験)



#### 表1 本剤2又は10mg/kgを単回投与したときの薬物動態パラメータの要約 統計量 (KEYNOTE-011試験)

	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> † (day)	AUC <sub>0-28day</sub> (μg·day/mL)	t <sub>1/2</sub> (day)	CL (mL/day/kg)	Vz (mL/kg)
本剤 2mg/kg (3例)	47.4 (18.6)	0.223 (0.00208-0.233)	507 (20.0)	18.4 (56.1) ‡	2.46 (44.7)	65.3 (21.3)
本剤 10mg/kg (7例)	250 (23.2)	0.00903 (0.000694-0.232)	2219 (32.4)	18.1 (68.4) ‡	2.93 (56.5)	76.5 (34.4)

幾何平均 (幾何変動係数 [%])

†:中央値(範囲)

 $\ddagger:T_{last}$ を超える $t_{1/2}$ を有する患者1例を平均値に含む

### 16.1.2 反復投与

#### 〈悪性黒色腫〉

国内第 I 相試験(KEYNOTE-041試験)で、日本人の根治切除不能な悪性黒色腫患者に本剤2mg/kgを3週間間隔で反復静脈内持続投与 $^{(\pm)}$  したときの、初回(サイクル1)及び投与後21週(サイクル8)の血清中濃度推移を図2に、サイクル1及びサイクル8の薬物動態パラメータを表2に示す。サイクル8における、本剤のトラフ濃度及びAUC0-21dayの幾何平均は、それぞれ24.5 $\mu$ g/mL及び797 $\mu$ g・day/mLであった。本剤のトラフ濃度はサイクル8(21週)までにおおむね定常状態に到達した。



#### 図2 日本人患者のサイクル1及びサイクル8の血清中濃度推移 (平均±標準偏差)(KEYNOTE-041試験)

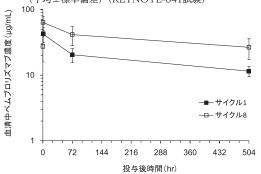


表2 本剤2mg/kgを3週間間隔で投与したときの薬物動態パラメータの要約 統計量(KEYNOTE-041試験)

77611 = (1011.012 0.1164)()				
	C <sub>max</sub>	Ctrough	AUC <sub>0-21day</sub>	CL
	$(\mu g/mL)$	(μg/mL)	(μg·day/mL)	(mL/day/kg)
サイクル1	40.9	11.3†‡	393†	NA
(42例)	(28.1)	(19.0)	(18.2)	INA
サイクル8	61.8	24.5 <sup>§</sup>	797§	2.51 §
(28例)	(24.5)	(48.8)	(32.4)	(32.4)

幾何平均 (幾何変動係数 [%])

†:41例

‡:サイクル2投与前の血清中濃度

§:25例

||:サイクル9投与前の血清中濃度

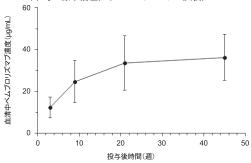
NA:該当なし

#### 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-024試験)で、PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者(薬物動態解析対象152例、日本人21例を含む)に、本剤200mgを3週間間隔で反復静脈内持続投与したときの、日本人及び外国人患者における血清中トラフ濃度推移を図3に示す。初回(サイクル1)の $C_{max}$ の幾何平均(幾何変動係数)は67.5 $\mu$ g/mL(23%)で、投与後21週(サイクル8)のトラフ濃度 $^{\dagger}$ の幾何平均(幾何変動係数)は30.6 $\mu$ g/mL(50%)であった。

†:サイクル8投与前の血清中濃度

#### 図3 日本人及び外国人患者の血清中トラフ濃度推移 (平均±標準偏差)(KEYNOTE-024試験)



#### 16.1.3 母集団薬物動態解析

本剤200mgを3週間間隔(Q3W)又は400mgを6週間間隔(Q6W)で投与したときの母集団薬物動態解析に基づく薬物動態パラメータと海外第 I 相試験(KEYNOTE-555試験)にて本剤400mgをQ6Wで投与したときの実測値に基づく薬物動態パラメータを比較した結果は、表3のとおりであった。母集団薬物動態解析には、国際共同第 II / III 相試験(KEYNOTE-010試験)、国際共同第 III 相試験(KEYNOTE-024試験)、海外第 I 相試験(KEYNOTE-001試験)、海外第 I 相試験(KEYNOTE-002試験)及び海外第 II 相試験(KEYNOTE-006試験)に組み入れられた患者2.993例のデータ(うち日本人は83例)を含む。

表3 本剤投与後の薬物動態パラメータの要約

1710200				
	用法・用量	$C_{max}$	Cavg	Ctrough
	用伝・用里	(μg/mL)	(μg/mL)	$(\mu g/mL)$
	200mg 02W†	59.1	27.9	18.1 <sup>‡</sup>
	200mg Q3W <sup>†</sup>	(58.5, 59.7)	(27.7, 28.1)	(17.8, 18.3)
	400mg O6Wt	123	32.4	10.6 <sup>‡</sup>
サイクル1	400mg Q6W <sup>†</sup>	(122, 124)	(32.0, 32.7)	(10.4, 10.8)
	400mg Q6W (実測値)	136.0§		14.9
		(135.6,	NA	(14.4, 15.4)
	(天側旭)	136.4)		(14.4, 13.4)
	200mg Q3W†	92.8	50.4	30.9
定常状態	200111g Q3 W	(91.7, 94.1)	(49.8, 51.0)	(30.5, 31.4)
<b>心市</b> (八忠	400mg O6Wt	148	50.7	20.3
	400mg Q6W†	(146, 149)	(50.1, 51.3)	(19.8, 20.9)

†: 2,993例×100回のシミュレーションにより算出した幾何平均値の中央値(2.5%点,97.5%点)

Cavg: 平均血清中濃度

‡:サイクル2投与前の血清中濃度§:56例の幾何平均値(95%信頼区間)||:41例の幾何平均値(95%信頼区間)

NA:該当なし

#### 16.8 その他

本剤の有効性及び安全性に対する曝露-反応解析の結果、本剤200mgをQ3Wで投与した際と本剤400mgをQ6Wで投与した際の有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。

注)本剤の承認用法及び用量は、通常、成人には、ペムブロリズマブ (遺伝子組換え)として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mg を6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

#### 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈悪性黒色腫〉

#### 17.1.1 国内第 I 相試験 (KEYNOTE-041試験)

化学療法歴のない又はイピリムマブを含まない2レジメンまでの化学療法歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者42例(有効性解析対象37例)を対象に、本剤2mg/kg 3週間間隔投与<sup>注1)</sup>の有効性及び安全性が検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目である奏効率 [RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定による完全奏効(CR)又は部分奏効(PR)] は、24%(95%信頼区間:12~41)であった。

安全性解析対象例42例中34例(81.0%)に副作用が認められた。 主な副作用(10%以上)は、そう痒症6例(14.3%)、斑状丘疹状 皮疹6例(14.3%)及び倦怠感5例(11.9%)であった。

### 17.1.2 海外第 II 相試験(KEYNOTE-002試験)

イピリムマブによる治療歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に、本剤2mg/kg 3週間間隔投与 $^{\pm 1}$ )及び10mg/kg 3週間間隔投与 $^{\pm 1}$ )の有効性及び安全性が、化学療法(ダカルバジン、テモゾロミド、カルボプラチン、パクリタキセル又はカルボプラチン+パクリタキセル)を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間(OS)及び無増悪生存期間(PFS)とされ、本剤は化学療法と比較して、PFSを有意に延長した(表1、図1及び図2)  $^{1}$ 0

本剤2mg/kg 3週間間隔投与<sup>注1)</sup> の安全性解析対象例178例中121例 (68.0%)、及び本剤10mg/kg 3週間間隔投与<sup>注1)</sup> の安全性解析対象例179例中133例 (74.3%) に副作用が認められた。主な副作用 (10%以上) は、本剤2mg/kgの3週間間隔投与<sup>注1)</sup> で疲労40例 (22.5%)、そう痒症37例 (20.8%) 及び発疹21例 (11.8%)、本剤10mg/kgの3週間間隔投与<sup>注1)</sup> で疲労52例 (29.1%)、そう痒症42例 (23.5%)、下痢19例 (10.6%) 及び発疹18例 (10.1%) であった。

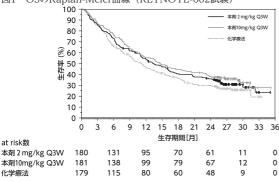
#### 表1 有効性成績 (KEYNOTE-002試験)

201	KI HWIEWING (KEIIVOIE 0021Misk)				
		本剤2mg/kg	本剤10mg/kg	化学療法	
		Q3W	Q3W		
		(180例)	(181例)	(179例)	
OS	中央値[月]	13.4	14.7	11.0	
	(95%信頼区間)	(11.0, 16.4)	(11.3, 19.5)	(8.9, 13.8)	
	ハザード比‡	0.86	0.74		
	(95%信頼区間)	(0.67, 1.10)	(0.57, 0.96)	_	
	P値 <sup>§</sup>	0.1173	0.0106		
PFS†	中央値[月]	2.9	2.9	2.7	
	(95%信頼区間)	(2.8, 3.8)	(2.8, 4.7)	(2.5, 2.8)	
	ハザード比‡	0.57	0.50		
	(95%信頼区間)	(0.45, 0.73)	(0.39, 0.64)	_	
	P値§	< 0.0001	< 0.0001		

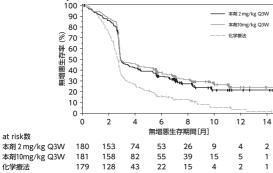
- †:RECISTガイドライン1.1版に基づく独立した放射線科医及び腫瘍専門医による評価
- ‡:層別Cox比例ハザードモデルによる化学療法との比較

§:層別ログランク検定 Q3W:3週間間隔投与

#### 図1 OSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-002試験)



### 図2 PFSのKaplan-Meier曲線(KEYNOTE-002試験)



### 17.1.3 海外第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-006試験)

イピリムマブによる治療歴のない又はイピリムマブを含まない1レ ジメンまでの化学療法歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者 を対象に、本剤10mg/kg 3週間間隔投与注1)及び10mg/kg 2週間 間隔投与注1)の有効性及び安全性が、イピリムマブを対照として検 討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患 進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者で は、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与 を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間 (OS) 及び無増悪生存期間 (PFS) とされ、本剤はイピリムマブと 比較して、OS及びPFSを有意に延長した(表2、図3及び図4)<sup>2)</sup>。 本剤10mg/kg 3週間間隔投与注1)の安全性解析対象例277例中202 例 (72.9%)、及び本剤10mg/kg 2週間間隔投与注1)の安全性解析 対象例278例中221例 (79.5%) に副作用が認められた。主な副作 用(10%以上)は、本剤10mg/kg 3週間間隔投与 $^{\rm it1}$ )で疲労53例 (19.1%)、下痢40例 (14.4%)、そう痒症39例 (14.1%)、発疹37 例(13.4%)、関節痛32例(11.6%)、悪心31例(11.2%)、無力症 31例 (11.2%) 及び尋常性白斑31例 (11.2%)、本剤10mg/kg 2 週間間隔投与注1)で疲労58例(20.9%)、下痢47例(16.9%)、発 疹41例 (14.7%)、そう痒症40例 (14.4%)、無力症32例 (11.5%) 及び悪心28例 (10.1%) であった。

表2 有効性成績(KEYNOTE-006試験)

	我2 有劝止风惧(RETIVOTE-000时候)				
		本剤10mg/kg	本剤10mg/kg	イピリムマブ	
		Q3W	Q2W		
		(277例)	(279例)	(278例)	
OS†	中央値 [月]	NE	NE	NE	
	(95%信頼区間)	(NE, NE)	(NE, NE)	(13, NE)	
	ハザード比‡	0.69	0.63		
	(95%信頼区間)	(0.52, 0.90)	(0.47, 0.83)	_	
	P値 <sup>§</sup>	0.00358	0.00052		
PFS <sup>  ¶</sup>	中央値[月]	4.1	5.5	2.8	
	(95%信頼区間)	(2.9, 6.9)	(3.4, 6.9)	(2.8, 2.9)	
	ハザード比‡	0.58	0.58		
	(95%信頼区間)	(0.47, 0.72)	(0.46, 0.72)	_	
	P値§	< 0.00001	< 0.00001		

†:中間解析時のデータ:2015年3月3日カットオフ

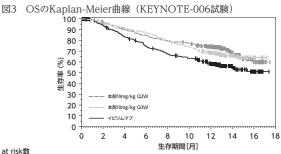
‡:層別Cox比例ハザードモデルによるイピリムマブとの比較

§:層別ログランク検定

 $\parallel$ : RECISTガイドライン1.1版に基づく独立した放射線科医及び腫瘍専門医による評価

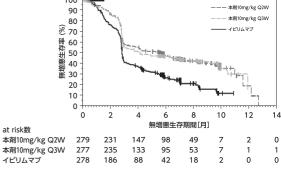
¶:中間解析時のデータ:2014年9月3日カットオフ

Q3W:3週間間隔投与、Q2W:2週間間隔投与、NE:Not Estimated



at risk数 本剤10mg/kg Q2W 279 266 248 233 219 212 67 19 0 本剤10mg/kg Q3W 277 266 251 238 215 0 202 158 18 イピリムマブ 278 242 212 188 169 157 117 17 0

図4 PFSのKaplan-Meier曲線(KEYNOTE-006試験)



17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験 (EORTC-1325-MG/KEYNOTE-054試験) 完全切除後のステージⅢ [ⅢA期 (リンパ節転移1mm超)、ⅢB期 及びⅢC期] の悪性黒色腫患者 (日本人15例を含む)を対象に、術後補助療法として本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラセボを対照として検討された。全患者集団で、本剤はプラセボと比較して、主要評価項目である無再発生存期間 (RFS)を有意に延長した (表3及び図5)。

安全性解析対象例509例中396例(77.8%)(日本人9例中5例を含む) に副作用が認められた。主な副作用(10%以上)は、疲労143例(28.1%)、下痢94例(18.5%)、そう痒症85例(16.7%)、甲状腺機能低下症73例(14.3%)、悪心58例(11.4%)及び関節痛51例(10.0%)であった。

表3 有効性成績(EORTC-1325-MG/KEYNOTE-054試験)

240	4776 122774124 (2.0.0.	tro rose mo, marro	1 L 00 ( HP40)( )
		本剤200mg	プラセボ
		Q3W	
		(514例)	(505例)
RFS†	中央値 [月]	NE	20.4
	(95%信頼区間)	(NE, NE)	(16.2, NE)
	ハザード比‡	0.57	
	(98%信頼区間)	(0.43, 0.74)	_
	P値§	< 0.0001	

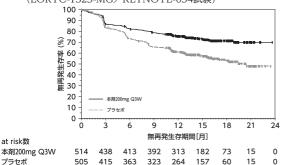
†:中間解析時のデータ:2017年10月2日カットオフ

‡:層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボとの比較

§:層別ログランク検定

Q3W:3週間間隔投与、NE:Not Estimated

#### 図5 RFSのKaplan-Meier曲線 (EORTC-1325-MG/KEYNOTE-054試験)



注1) 悪性黒色腫の場合、本剤の承認用法及び用量は、通常、成人に は、ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) として、1回200mgを3 週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注す る。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間まで とする。

#### 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

at risk数

#### 17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-189試験)

化学療法歴のない、EGFR遺伝子変異陰性及びALK融合遺伝子陰 性の切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者616例 (日本人10例を含む)を対象に、本剤200mg、ペメトレキセドナ トリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法3週間間隔投与の有効 性及び安全性が、プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及 びプラチナ製剤の併用療法を対照とした二重盲検試験で検討され た。両群とも、プラチナ製剤 (シスプラチン又はカルボプラチン) は担当医師が患者ごとに選択し、投与は最大4コースまでとした。 なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す 症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以 降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤とペメトレキセド ナトリウム水和物の併用投与を継続することが可能とされた。主 要評価項目は全生存期間 (OS) 及び無増悪生存期間 (PFS) とさ れ、本剤、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の 併用療法はプラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラ チナ製剤の併用療法と比較して、OS及びPFSを有意に延長した (表4、図6及び図7) 3)

安全性解析対象例405例中372例(91.9%)(日本人4例中3例を含 む) に副作用が認められた。主な副作用 (20%以上) は、悪心 187例 (46.2%)、貧血154例 (38.0%)、疲労134例 (33.1%)、 好中球減少症101例(24.9%)及び食欲減退84例(20.7%)で あった。

表4 有効性成績 (KEYNOTE-189試験)

		本剤200mg Q3W、ペメ	プラセボ、ペメトレキセ
		トレキセドナトリウム水	ドナトリウム水和物及び
		和物及びプラチナ製剤注2)	プラチナ製剤 <sup>注3)</sup>
		(410例)	(206例)
OS†	中央値[月]	NE	11.3
	(95%信頼区間)	(NE, NE)	(8.7, 15.1)
	ハザード比‡	0.49	
	(95%信頼区間)	(0.38, 0.64)	_
	P値§	< 0.00001	
PFS†	中央値 [月]	8.8	4.9
	(95%信頼区間)	(7.6, 9.2)	(4.7, 5.5)
	ハザード比‡	0.52	
	(95%信頼区間)	(0.43, 0.64)	_
	P値§	< 0.00001	

- :中間解析時のデータ:2017年11月8日カットオフ
- ‡:層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボ、ペメトレキセドナトリウ ム水和物及びプラチナ製剤の併用療法との比較
- : 層別ログランク検定
- ||:RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定
- Q3W:3週間間隔投与、NE:Not Estimated
  - 注2) 本剤200mg、ペメトレキセドナトリウム水和物500mg/m2、シス プラチン75mg/m<sup>2</sup>又はカルボプラチンAUC 5 (mg/mL/min) の順にQ3W (各コースの1日目に投与)で4コース投与後、本剤 200mg及びペメトレキセドナトリウム水和物500mg/m<sup>2</sup>をQ3W で投与した。
  - 注3) プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物500mg/m²、シス プラチン75mg/m<sup>2</sup>又はカルボプラチンAUC 5 (mg/mL/min) の順にQ3W(各コースの1日目に投与)で4コース投与後、フ ラセボ及びペメトレキセドナトリウム水和物500mg/m<sup>2</sup>をQ3W で投与した。

図6 OSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-189試験)

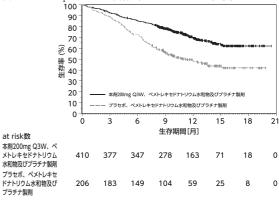
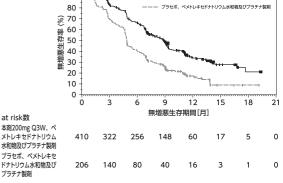


図7 PFSのKaplan-Meier曲線(KEYNOTE-189試験)



本剤200mg Q3W、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤

#### 17.1.6 国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-407試験)

100

90

化学療法歴のない、切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺 癌患者559例(日本人50例を含む)を対象に、本剤200mg、カル ボプラチン及びパクリタキセル又はパクリタキセル (アルブミン 懸濁型) (nab-パクリタキセル) の併用療法3週間間隔投与の有効 性及び安全性が、プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル 又はnab-パクリタキセルの併用療法を対照とした二重盲検試験で 検討された。両群とも、パクリタキセル又はnab-パクリタキセル は、担当医師が患者ごとに選択し、投与は最大4コースまでとした。 なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す 症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以 降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続する ことが可能とされた。主要評価項目は全生存期間 (OS) 及び無増 悪生存期間 (PFS) とされ、本剤、カルボプラチン及びパクリタキ セル又はnab-パクリタキセルの併用療法はプラセボ、カルボプラ チン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセルの併用療法と比 較して、OS及びPFSを有意に延長した(表5、図8及び図9)4)。 安全性解析対象例278例中265例 (95.3%) (日本人22例中22例を 含む) に副作用が認められた。主な副作用(20%以上)は、脱毛 症126例(45.3%)、貧血123例(44.2%)、好中球減少症97例 (34.9%)、悪心85例(30.6%)、血小板減少症81例(29.1%)及び 下痢61例(21.9%)であった。

表5 有効性成績 (KFVN)○TF\_407試験)

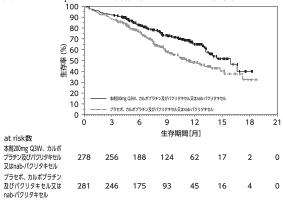
123 1	表5 有对任成稹(KEINOIE-407 武峽)					
		本剤200mg Q3W、カル	プラセボ、カルボプラチ			
		ボプラチン及びパクリタ	ン及びパクリタキセル又			
		キセル又はnab-パクリタ	はnab-パクリタキセ			
		キセル <sup>注4)</sup>	ル <sup>注5)</sup>			
		(278例)	(281例)			
OS†	中央値 [月]	15.9	11.3			
	(95%信頼区間)	(13.2, NE)	(9.5, 14.8)			
	ハザード比‡	0.64				
	(95%信頼区間)	(0.49, 0.85)	_			
	P値 <sup>§</sup>	0.0008				
PFS†	中央値 [月]	6.4	4.8			
	(95%信頼区間)	(6.2, 8.3)	(4.2, 5.7)			
	ハザード比 <sup>‡</sup>	0.56				
	(95%信頼区間)	(0.45, 0.70)	_			
	P値§	< 0.0001				

- †:中間解析時のデータ:2018年4月3日カットオフ
- ‡:層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボ、カルボプラチン及びパク リタキセル又はnab-パクリタキセルの併用療法との比較
- : 層別ログランク検定
- ||:RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定

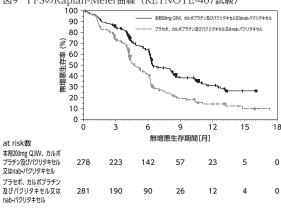
Q3W:3週間間隔投与、NE:Not Estimated

- 注4) 本剤200mg、パクリタキセル200mg/m²又はnab-パクリタキセル100mg/m²、カルボプラチンAUC 6 (mg/mL/min) の順に Q3W (本剤、カルボプラチン及びパクリタキセルは各コースの1日目に投与、nab-パクリタキセルは各コースの1、8、15日目に投与)で4コース投与後、本剤200mgをQ3Wで投与した。
- 注5) プラセボ、パクリタキセル $200 \text{mg/m}^2 \text{又}$ はnab-パクリタキセル $100 \text{mg/m}^2$ 、カルボプラチンAUC 6 (mg/mL/min) の順に Q3W (プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセルは各コースの1日目に投与、nab-パクリタキセルは各コースの1、8、15日目に投与)で4コース投与後、プラセボをQ3Wで投与した。

### 図8 OSのKaplan-Meier曲線(KEYNOTE-407試験)



#### 図9 PFSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-407試験)



#### 17.1.7 国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-042試験)

化学療法歴のない、EGFR遺伝子変異陰性、ALK融合遺伝子陰性及びPD-L1陽性(TPS $\geq$ 1%)の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者(日本人93例を含む)を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラチナ製剤を含む化学療法を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間(OS)とされ、本剤はプラチナ製剤を含む化学療法と比較して、OSを有意に延長した(表6及び図10)5)。

安全性解析対象例636例中399例 (62.7%) (日本人47例中34例を含む) に副作用が認められた。主な副作用 (10%以上) は甲状腺機能低下症69例 (10.8%) であった。

## 表6 有効性成績 (KEYNOTE-042試験) (PD-L1発現がTPS≥1%の患者)

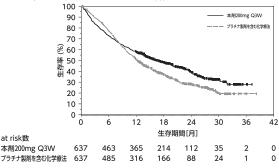
,	(10-11元光》 113=1/00/心有)			
		本剤200mg Q3W (637例)		
OS†	中央値 [月] (95%信頼区間)	16.7 (13.9, 19.7)	12.1 (11.3, 13.3)	
	ハザード比 <sup>‡</sup> (95%信頼区間) P値 <sup>§</sup>	0.81 (0.71, 0.93) 0.002	_	

-----†:中間解析時のデータ:2018年2月26日カットオフ

‡:層別Cox比例ハザードモデルによるプラチナ製剤を含む化学療法との比較

§:層別ログランク検定 Q3W:3週間間隔投与

図10 OSのKaplan-Meier曲線(KEYNOTE-042試験) (PD-L1発現がTPS≥1%の患者)



#### 17.1.8 国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-024試験)

化学療法歴のない、EGFR遺伝子変異陰性、ALK融合遺伝子陰性及びPD-L1陽性(TPS≥50%)の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者(日本人40例を含む)を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラチナ製剤を含む化学療法を対照として検討された。

なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は無増悪生存期間(PFS)、副次評価項目は全生存期間(OS)とされ、本剤はプラチナ製剤を含む化学療法と比較して、PFS及びOSを有意に延長した(表7、図11及び図12)。

安全性解析対象例154例中113例 (73.4%) (日本人21例中20例を含む) に副作用が認められた。主な副作用 (10%以上) は、下痢22例 (14.3%)、疲労16例 (10.4%) 及び発熱16例 (10.4%) であった。

### 表7 有効性成績 (KEYNOTE-024試験)

(PD-L1発現がTPS≥50%の患者)

,	(1 D-L1元统》113=307007心有)			
		本剤200mg Q3W (154例)	プラチナ製剤を含む化学 療法 (151例)	
PFS†	中央値[月]	10.3	6.0	
	(95%信頼区間)	(6.7, NE)	(4.2, 6.2)	
	ハザード比 <sup>‡</sup> (95%信頼区間) P値 <sup>§</sup>	0.50 (0.37, 0.68) <0.001	_	
OSII	中央値 [月] (95%信頼区間)	NE (NE, NE)	NE (9.4, NE)	
	ハザード比 <sup>‡</sup> (95%信頼区間) P値 <sup>§</sup>	0.60 (0.41, 0.89) 0.005	_	

 †:RECISTガイドライン1.1版に基づく独立中央判定

‡:層別Cox比例ハザードモデルによるプラチナ製剤を含む化学療法との比較

§:層別ログランク検定

||:中間解析時のデータ:2016年5月9日カットオフ

Q3W:3週間間隔投与、NE:Not Estimated

図11 PFSのKaplan-Meier曲線(KEYNOTE-024試験) (PD-L1発現がTPS≥50%の患者)

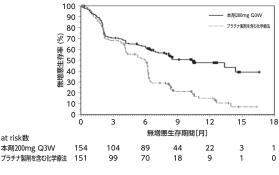
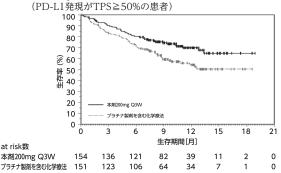


図12 OSのKaplan-Meier曲線(KEYNOTE-024試験)



#### 17.1.9 国際共同第 II / III 相試験 (KEYNOTE-010試験)

プラチナ製剤を含む化学療法歴<sup>注6)</sup> を有するPD-L1陽性(TPS $\geq$ 1%)の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者(日本人91例を含む)を対象に、本剤2mg/kg 3週間間隔投与 $\stackrel{}{}$  は、本剤2mg/kg 3週間間隔投与 $\stackrel{}{}$  は、本剤2mg/kg 3週間間隔投与 $\stackrel{}{}$  は、本剤2mg/kg 3週間間隔投与 $\stackrel{}{}$  は、下セタキセルを対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間(OS)及び無増悪生存期間(PFS)とされ、本剤はドセタキセルと比較して、OSを有意に延長した(表8及び図13) $^{7}$ 。

本剤2mg/kg 3週間間隔投与 $^{\rm iz7}$ の安全性解析対象例339例中215 例 (63.4%) (日本人28例中22例を含む)、及び本剤 $^{\rm 10mg/kg}$  3週間間隔投与 $^{\rm iz7}$ の安全性解析対象例343例中226例 (65.9%) (日本人34例中30例) に副作用が認められた。主な副作用( $^{\rm 100}$ 以上)は、本剤2mg/kg 3週間間隔投与 $^{\rm iz7}$ で疲労46例( $^{\rm 13.6\%}$ )、食欲減退46例( $^{\rm 13.6\%}$ )、及び悪心37例( $^{\rm 10.9\%}$ )、本剤 $^{\rm 10mg/kg}$  3週間間隔投与 $^{\rm iz7}$ )で疲労44例( $^{\rm 12.8\%}$ )であった。

注6) EGFR遺伝子変異陽性又はALK融合遺伝子陽性の患者では、プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴に加え、それぞれEGFR 阻害作用又はALK阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する患者が組み入れられた。

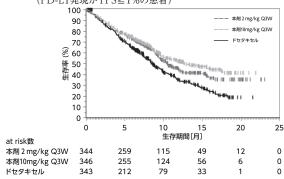
#### 表8 有効性成績 (KEYNOTE-010試験) (PD-L1発現がTPS≥1%の患者)

	(110-11元列 110=1700)总有)				
		本剤2mg/kg	本剤10mg/kg	ドセタキセル	
		Q3W	Q3W		
		(344例)	(346例)	(343例)	
OS	中央値 [月]	10.4	12.7	8.5	
	(95%信頼区間)	(9.4, 11.9)	(10.0, 17.3)	(7.5, 9.8)	
	ハザード比†	0.71	0.61		
	(95%信頼区間)	(0.58, 0.88)	(0.49, 0.75)	_	
	P値‡	< 0.001	< 0.001		

†:層別Cox比例ハザードモデルによるドセタキセルとの比較

‡:層別ログランク検定 Q3W:3週間間隔投与

図13 OSのKaplan-Meier曲線(KEYNOTE-010試験) (PD-L1発現がTPS≥1%の患者)



注7) 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、本剤の承認用法 及び用量は、通常、成人には、ペムブロリズマブ(遺伝子組換 え)として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間 隔で30分間かけて点滴静注する。

#### 〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

### 17.1.10 国際共同第 II 相試験(KEYNOTE-087試験)

再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者 (210例、日本人 10例を含む) の以下の3つのコホートを対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。

- ・自家造血幹細胞移植施行後に、ブレンツキシマブ ベドチンによる 治療を受けた患者 (コホート1)
- ・自家造血幹細胞移植非適応であり、かつブレンツキシマブ ベドチ ンによる治療を受けた患者 (コホート2)
- 自家造血幹細胞移植施行後に、ブレンツキシマブ ベドチンによる 治療(一次治療又は救援化学療法の一環としてのブレンツキシマ ブ ベドチンによる前治療は含まない)を受けていない患者(コホート3)

なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す 症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以 降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続する ことが可能とされた。

主要評価項目である奏効率 [改訂IWG criteria (2007) に基づく 中央判定による完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR)] は、表9の とおりであった。

なお、事前に設定された閾値奏効率は、いずれのコホートも20%であった。

安全性解析対象例210例中144例(68.6%)(日本人10例中8例を含む)に副作用が認められた。主な副作用(10%以上)は、甲状腺機能低下症26例(12.4%)及び発熱22例(10.5%)であった。

表9 有効性成績(KEYNOTE-087試験)

		コホート1	コホート2	コホート3
		(69例)	(81例)	(60例)
	完全奏効 (CR)	15 (21.7)	18 (22.2)	13 (21.7)
rai */+	部分奏効(PR)	35 (50.7)	35 (43.2)	27 (45.0)
例数 (%)	安定 (SD)	13 (18.8)	9 (11.1)	13 (21.7)
(70)	進行 (PD)	3 (4.3)	17 (21.0)	7 (11.7)
	評価不能	3 (4.3)	2 (2.5)	0
奏効	率(CR+PR)(%)	72.5	65.4	66.7
(	95%信頼区間)	(60.4, 82.5)	(54.0, 75.7)	(53.3, 78.3)

#### 〈がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌〉

#### 17.1.11 国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-045試験)

プラチナ製剤を含む化学療法歴<sup>注8)</sup> を有する局所進行性又は転移性の尿路上皮癌患者542例(日本人52例を含む)を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、化学療法(パクリタキセル、ドセタキセル又はvinflunine)<sup>注9)</sup> を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間(OS)及び無増悪生存期間(OF)とされ、本剤は化学療法と比較して、OSを有意に延長した(表10及び図14)<sup>8)</sup>。

安全性解析対象例266例中162例 (60.9%) (日本人30例中16例を含む) に副作用が認められた。主な副作用 (10%以上) は、そう 痒症52例 (19.5%)、疲労37例 (13.9%) 及び悪心29例 (10.9%) であった。

- 注8) ①プラチナ製剤を含む化学療法(一次治療)後に疾患進行を認めた患者及び②プラチナ製剤を含む化学療法による術前・術後補助化学療法後12ヵ月以内に再発した患者が組み入れられた。
- 注9) 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を選択した。

表10 有効性成績(KEYNOTE-045試験)

2010	20 日が上次順(RETNOTE-0-3 DARA				
		本剤200mg	化学療法		
		Q3W			
		(270例)	(272例)		
OS†	中央値[月]	10.3	7.4		
	(95%信頼区間)	(8.0, 11.8)	(6.1, 8.3)		
	ハザード比‡	0.73			
	(95%信頼区間)	(0.59, 0.91)	_		
	P値§	0.002			
PFS <sup>†</sup> ∥	中央値[月]	2.1	3.3		
	(95%信頼区間)	(2.0, 2.2)	(2.3, 3.5)		
	ハザード比‡	0.98			
	(95%信頼区間)	(0.81, 1.19)	_		
	P値§	0.416			

†:中間解析時のデータ:2016年9月7日カットオフ

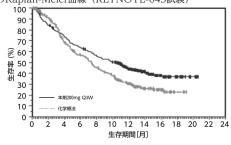
‡:層別Cox比例ハザードモデルによる化学療法との比較

§:層別ログランク検定

||:RECISTガイドライン1.1版に基づく独立中央判定

Q3W:3週間間隔投与

図14 OSのKaplan-Meier曲線(KEYNOTE-045試験)



at risk数 本剤200mg Q3W 270 226 194 169 147 131 87 54 27 13 4 0 化学療法 272 232 171 138 109 89 55 27 14 3 0 0

〈がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る)〉

#### 17.1.12 国際共同第Ⅱ相試験 (KEYNOTE-164試験)

国际共同第11代記録 (KETNOTE-104記録) フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による化学療法歴のある切除不能な局所進行 又は転移性のミスマッチ修復(MMR)欠損又はMSI-Highを有す る結腸・直腸癌患者61例(日本人7例を含む)を対象に、本剤 200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。なお、 画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が 認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画 像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが の事価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが でまれた。主要評価項目である奏効率 [RECISTガイドライン 1.1版に基づく中央判定による完全奏効(CR)又は部分奏効 (PR)] は表11のとおりであった。

安全性解析対象例61例中35例(57.4%)(日本人7例中5例を含む)に副作用が認められた。主な副作用(10%以上)は、関節痛10例(16.4%)、悪心9例(14.8%)、下痢8例(13.1%)、無力症7例(11.5%)及びそう痒症7例(11.5%)であった。

表11 有効性成績 (KEYNOTE-164試験)

		61例
	完全奏効(CR)	0
TGI */+	部分奏効 (PR)	17 (27.9)
例数 (%)	安定 (SD)	14 (23.0)
(70)	疾患進行(PD)	28 (45.9)
	評価不能(NE)	2 (3.3)
奏効率(CR+PR)(%) (95%信頼区間)		27.9 (17.1, 40.8)

#### 17.1.13 国際共同第Ⅱ相試験 (KEYNOTE-158試験)

一次治療として標準的な化学療法歴のある切除不能な局所進行又は転移性のミスマッチ修復(MMR)欠損又はMSI-Highを有する固形癌患者94例(日本人7例を含む)を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。MSI-Highと診断された後に本試験に登録された83例(グループK)における主要評価項目である奏効率[RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定による完全奏効(CR)又は部分奏効(PR)]は表12のとおりであった。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。

安全性解析対象例94例中58例 (61.7%) (日本人7例中5例を含む) に副作用が認められた。主な副作用 (10%以上) は、疲労11例 (11.7%) 及びそう痒症11例 (11.7%) であった。

表12 有効性成績(KEYNOTE-158試験)

		グループK 83例 <sup>†</sup>
	完全奏効(CR)	4 (4.8)
10144	部分奏効(PR)	25 (30.1)
例数 (%)	安定 (SD)	20 (24.1)
(%)	疾患進行(PD)	24 (28.9)
	評価不能(NE)	10 (12.0)
奏効率(CR+PR)(%) (95%信頼区間)		34.9 (24.8, 46.2)

#### †:日本人3例を含む

本試験に登録された94例における癌腫別の奏効率 [RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定による完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR)] は表13のとおりであった。

表13 癌腫別の有効性成績(KEYNOTE-158試験)

3C10 周座/// 「	MA (ICE III O I E I JOHN)	/
癌腫	例数 (%)	奏効(CR+PR)
7257里	94例	[奏効率 (%)]
子宮内膜癌	24 (25.5)	13 (54.2)
胃癌	13 (13.8)	6 (46.2)
小腸癌	13 (13.8)	4 (30.8)
膵癌	10 (10.6)	1 (10.0)
胆道癌	9 (9.6)	2 (22.2)
副腎皮質癌	3 (3.2)	1 (33.3)
中皮腫	3 (3.2)	0
小細胞肺癌	3 (3.2)	2 (66.7)
子宮頸癌	2 (2.1)	1 (50.0)
神経内分泌腫瘍	2 (2.1)	0
甲状腺癌	2 (2.1)	0
尿路上皮癌	2 (2.1)	1 (50.0)
脳腫瘍	1 (1.1)	0
卵巣癌	1 (1.1)	0
前立腺癌	1 (1.1)	0
後腹膜腫瘍	1 (1.1)	1 (100)
唾液腺癌	1 (1.1)	1 (100)
肉腫	1 (1.1)	1 (100)
精巣腫瘍	1 (1.1)	0
扁桃癌	1 (1.1)	1 (100)

#### 〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

#### 17.1.14 国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-426試験)

化学療法歴のない、根治切除不能又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者861例(日本人94例を含む)を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与とアキシチニブ開始用量として5mg 1日2回投与の併用療法の有効性及び安全性が、スニチニブ50mg 1日1回4週間投与後2週間休薬を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤とアキシチニブの併用投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間(OS)及び無増悪生存期間(PFS)とされ、本剤とアキシチニブの併用療法は、スニチニブ 単独投与と比較してOS及びPFSを有意に延長した(表14、図15及び図16)。

安全性解析対象例429例中413例 (96.3%) (日本人44例中44例を含む) に副作用が認められた。主な副作用 (20%以上) は、下痢210例 (49.0%)、高血圧179例 (41.7%)、甲状腺機能低下症135例 (31.5%)、疲労130例 (30.3%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群119例 (27.7%)、ALT増加102例 (23.8%)、発声障害98例 (22.8%)、AST増加97例 (22.6%)、食欲減退94例 (21.9%) 及び悪い91例 (21.9%) であった。

表14 有効性成績 (KEYNOTE-426試験)

242.	表14 行が上次順(RETNOTE-420時候)				
		本剤200mg Q3W、 アキシチニブ <sup>注10)</sup>	スニチニブ注11)		
		(432例)	(429例)		
OS†	中央値[月]	NE	NE		
	(95%信頼区間)	(NE, NE)	(NE, NE)		
	ハザード比 <sup>‡</sup>	0.53			
	(95%信頼区間)	(0.38, 0.74)	_		
	P値 <sup>§</sup>	0.00005			
PFS†II	中央値[月]	15.1	11.0		
	(95%信頼区間)	(12.6, 17.7)	(8.7, 12.5)		
	ハザード比 <sup>‡</sup>	0.69			
	(95%信頼区間)	(0.56, 0.84)	_		
	P値§	0.00012			

†:中間解析時のデータ:2018年8月24日カットオフ

‡:層別Cox比例ハザードモデルによるスニチニブとの比較

§:層別ログランク検定

||:RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定

注10) 本剤200mgをQ3W、アキシチニブ開始用量として5mg(経口)をbidで投与した。

注11) スニチニブ50mgを4週間qd経口投与後2週間休薬した。

Q3W:3週間間隔投与、NE:Not Estimated、bid:1日2回、qd:1日1回

図15 OSのKaplan-Meier曲線(KEYNOTE-426試験)

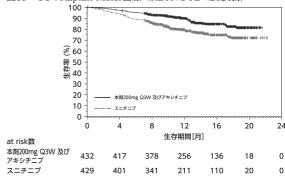
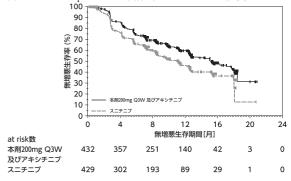


図16 PFSのKaplan-Meier曲線(KEYNOTE-426試験)



#### 〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

#### 17.1.15 国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-048試験)

化学療法歴のない、再発又は転移性の頭頸部扁平上皮癌注12) 患者 882例(日本人67例を含む)を対象に、本剤200mg 3週間間隔投 与、プラチナ製剤及び5-FU併用療法、又は本剤200mg 3週間間隔 投与単独療法の有効性及び安全性が、セツキシマブ、プラチナ製 剤及び5-FU併用療法を対照として検討された。プラチナ製剤(シ スプラチン又はカルボプラチン)は担当医師が選択し、プラチナ 製剤及び5-FUの投与は最大6コースまでとした。なお、画像評価 で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められ ない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で 疾患進行が認められるまで本剤とプラチナ製剤及び5-FUの併用投 与又は本剤の単独投与を継続することが可能とされた。主要評価 項目は全生存期間 (OS) 及び無増悪生存期間 (PFS) とされ、本 剤、プラチナ製剤及び5-FU併用療法はセツキシマブ、プラチナ製 剤及び5-FU併用療法と比較して、OSを有意に延長した(表15及 び図17)。また、本剤の単独療法はセツキシマブ、プラチナ製剤及 び5-FU併用療法と比較して、OSは非劣性を示した(表16及び図

本剤、プラチナ製剤及び5-FU併用療法において、安全性解析対象 例276例中263例 (95.3%) (日本人25例中25例を含む) に副作用 が認められた。主な副作用(20%以上)は、貧血133例(48.2%)、 悪心124例 (44.9%)、好中球減少症91例 (33.0%)、疲労84例 (30.4%)、粘膜の炎症77例 (27.9%)、血小板減少症75例 (27.2%)、嘔吐75例 (27.2%)、口内炎67例 (24.3%) 及び食欲減 退62例 (22.5%) であった。本剤単独療法において、安全性解析 対象例300例中175例 (58.3%) (日本人23例中17例を含む) に副 作用が認められた。主な副作用(10%以上)は、疲労43例 (14.3%) 及び甲状腺機能低下症39例 (13.0%) であった。

表15 太副併用療法の有効性成績 (KEVNOTE-048試験)

1213	平用用用源位列有效压成模(KETNOTE-04600款)				
		本剤200mg Q3W、プラ	セツキシマブ、プラチナ		
		チナ製剤及び5-FU <sup>注13)</sup>	製剤及び5-FU <sup>注14)</sup>		
		(281例)	(278例)		
OS†	中央値[月]	13.0	10.7		
	(95%信頼区間)	(10.9, 14.7)	(9.3, 11.7)		
	ハザード比‡	0.77			
	(95%信頼区間)	(0.63, 0.93)	_		
	P値§	0.00335			

†:中間解析時のデータ:2018年6月13日カットオフ

‡:層別Cox比例ハザードモデルによるセツキシマブ、プラチナ製剤及び 5-FU併用療法との比較

§:層別ログランク検定

Q3W:3週間間隔投与

図17 本剤併用療法のOSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-048試験)

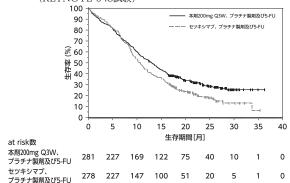


表16	16 本剤単独療法の有効性成績(KEYNOTE-048試験)				
		本剤200mg Q3W (301例)	セツキシマブ、プラチナ 製剤及び5-FU <sup>注14)</sup> (300例)		
OS†	中央値 [月]	11.6	10.7		
	(95%信頼区間)	(10.5, 13.6)	(9.3, 11.7)		
	ハザード比‡	0.85			
	(95%信頼区間)	(0.71, 1.03)	_		
	P値§	0.00014			

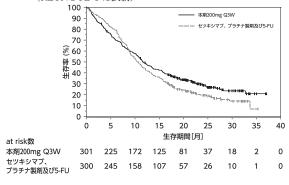
†:中間解析時のデータ:2018年6月13日カットオフ

‡:層別Cox比例ハザードモデルによるセツキシマブ、プラチナ製剤及び 5-FU併用療法との比較

§:層別ログランク検定(非劣性P値)

Q3W: 3週間間隔投与

図18 本剤単独療法のOSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-048試験)



CPS [PD-L1を発現した細胞数 (腫瘍細胞、マクロファージ及び リンパ球)を総腫瘍細胞数で除し、100を乗じた値] に関する部分 集団に基づき、CPS別に解析を行った。

表17 本剤単独療法のOS<sup>†</sup>の有効性成績(KEYNOTE-048試験、 PD-L1発現状況別)

PD-L1発現	投与群	例数	中央値 [月] (95%信頼区間)	ハザード比 (95%信頼区間)	
	本剤200mg Q3W	44	7.9 (4.7, 13.6)	1.37	
CPS<1	セツキシマブ、プ ラチナ製剤及び 5-FU <sup>注14)</sup>	ツキシマブ、プ チナ製剤及び 45 (g)		(0.86, 2.20) ‡	
	本剤200mg Q3W	124	10.8 (9.0, 12.6)	0.90	
1≦CPS<20	セツキシマブ、プ ラチナ製剤及び 5-FU <sup>注14)</sup>	133	10.1 (8.7, 12.1)	(0.68, 1.18) ‡	
	本剤200mg Q3W	133	14.9 (11.6, 21.5)	0.61	
CPS≧20	セツキシマブ、プ ラチナ製剤及び 5-FU <sup>注14)</sup>	122	10.7 (8.8, 12.8)	(0.45, 0.83) §	

†:中間解析時のデータ:2018年6月13日カットオフ

:非層別Cox比例ハザードモデルによるセツキシマブ、プラチナ製剤及び 5-FU併用療法との比較(探索的な解析)

: 層別Cox比例ハザードモデルによるセツキシマブ、プラチナ製剤及び 5-FU併用療法との比較

Q3W:3週間間隔投与

注12) 頭頸部癌の原発巣は口腔、中咽頭、下咽頭及び喉頭。

注13) 本剤200mg、シスプラチン100mg/ $m^2$ 又はカルボプラチン AUC 5 (mg/mL/min) 及び5-FU 1000mg/m²/day (4日間 持続点滴投与)の順に3週間間隔で6コース投与後、本剤 200mgを3週間間隔で投与した。

注14) セツキシマブ (初回400mg/m²、2回目以降250mg/m²)、シス プラチン100mg/m²又はカルポプラチンAUC 5 (mg/mL/min) 及び5-FU 1000mg/m²/day (4日間持続点滴投与) の順に3週間 間隔(セツキシマブのみ1週間間隔)で6コース投与後、セツキ シマブ250mg/m2を1週間間隔で投与した。

〈がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の 食道扁平上皮癌〉

#### 17.1.16 国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-181試験)

·次治療として標準的な化学療法歴のある根治切除不能な進行・ 再発の食道扁平上皮癌及び食道腺癌患者628例(日本人152例を含 む)を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、 化学療法 (パクリタキセル、ドセタキセル又はイリノテカン)を 対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた 場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定し ている患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるま で本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全 生存期間 (OS) とされ、主解析対象として設定された (i) PD-L1陽性 (CPS<sup>注15)</sup> ≥10) 集団、(ii) 扁平上皮癌集団及び (iii) ITT集団におけるOSの結果は事前に規定された基準を満たさ なかった。一方、事前規定された解析対象ではないものの、 PD-L1陽性 (CPS≥10) かつ扁平上皮癌の患者167例 (日本人77 例を含む) において以下の有効性成績が得られた (表18及び図

PD-L1陽性 (CPS≥10) かつ扁平上皮癌の患者における安全性解 析対象例85例中55例(64.7%)(日本人40例中26例を含む)に副 作用が認められた。主な副作用(10%以上)は、疲労10例 (11.8%) 及び食欲減退10例(11.8%)であった。

注15) PD-L1を発現した細胞数 (腫瘍細胞、マクロファージ及びリン パ球)を総腫瘍細胞数で除し、100を乗じた値

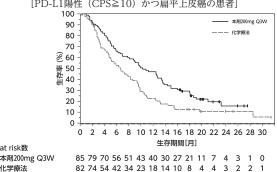
#### 表18 有効性成績 (KEYNOTE-181試験) [PD-L1陽性 (CPS≥10) かつ扁平上皮癌の患者]

		本剤200mg Q3W (85例)	化学療法 (82例)
OS	中央値 [月] (95%信頼区間)	10.3 (7.0, 13.5)	6.7 (4.8, 8.6)
	ハザード比 <sup>†</sup> (95%信頼区間)	0.64 (0.46, 0.90)	_

†:層別Cox比例ハザードモデルによる化学療法との比較

Q3W:3週間間隔投与

#### 図19 OSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-181試験) [PD-L1陽性 (CPS≥10) かつ扁平上皮癌の患者]



#### 18. 薬効薬理

#### 18.1 作用機序

本薬はヒトPD-1に対する抗体であり、PD-1とそのリガンド (PD-L1 及びPD-L2) との結合を阻害することにより、腫瘍特異的な細胞傷害 性T細胞を活性化させ、腫瘍増殖を抑制すると考えられる。

#### 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名:ペムブロリズマブ(遺伝子組換え)

(Pembrolizumab (Genetical Recombination))

分子量:約149,000

at risk数

化学療法

本 質:遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト PD-1抗体の相補性決定部、並びにヒトIgG4のフレームワーク 部及び定常部からなり、H鎖228番目のアミノ酸残基がProに置 換されている。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生さ れる447個のアミノ酸残基からなるH鎖2本及び218個のアミノ 酸残基からなるL鎖2本で構成される糖タンパク質である。

#### 20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。[14.1.2 参照]

#### 21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈根治切除不能な悪性黒色腫、PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小 細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後 に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌〉

21.2 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。

〈がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安 定性 (MSI-High) を有する固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る)〉

- 21.3 がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌患 者を対象に実施中の2つの第Ⅱ相試験について、終了後速やかにその 結果を医療現場に提供すること。
- 21.4 MSI-Highを有する固形癌のうち結腸・直腸癌を除く固形癌の有効性 に関する情報が限られていることから、製造販売後、使用成績調査を 実施することにより、本剤使用患者の背景情報を十分に把握するとと もに、本剤の有効性及び安全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。

#### 22. 包装

1バイアル (4 mL)

#### 23. 主要文献

- 1) Ribas A, et al. Lancet Oncol. 2015; 16:908-18.
- 2) Robert C, et al. N Engl J Med. 2015; 372: 2521-32.
- 3) Gandhi L, et al. N Engl J Med. 2018; 378: 2078-92.
- 4) Paz-Ares L, et al. N Engl J Med. 2018; 379: 2040-51.
- 5) Mok TSK, et al. Lancet. 2019; 393: 1819-30.
- 6) Reck M, et al. N Engl J Med. 2016; 375: 1823-33. 7) Herbst R, et al. Lancet. 2016; 387: 1540-50.
- 8) Bellmunt J, et al. N Engl J Med. 2017; 376: 1015-26.

#### 24. 文献請求先及び問い合わせ先

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター 東京都千代田区九段北1-13-12 医療関係者の方:フリーダイヤル 0120-024-961

#### 26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

### MSD株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12

7004608215

### 目次

1.8.1	添付文書(案)		2
1.8.2	効能又は効果,	その設定根拠	g
1.8.3	用法及び用量,	その設定根拠	16
1.8.4	使用上の注意.	その設定根拠	20

最新の添付文書を参照すること。

添付文書(案)

### 1.8.1 添付文書(案)



日本標準商品分類番号

8 7 4 2 9 1

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 抗悪性腫瘍剤/抗Nectin-4抗体微小管阻害薬複合体 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 30 mg

PADCEV for I.V. infusion 30mg

**貯 法** 2~8℃で保存 **有効期間** 24箇月

承認番号	
販売開始	

#### 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。
- 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

#### 3. 組成•性状

#### 3.1 組成

有効成分 (1バイアル中) <sub>注1)、注2</sub> )	添加剤 (1バイアル中)
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。

#### 3.2 製剤の性状

剤形	性状	pH <sup>注3)</sup>	浸透圧比 <sup>注3)</sup>
注射剤 (無色バイ アル)	白色の塊	5.8 <b>∼</b> 6.2	約0.6 (生理食塩液に対する 比)

注3) 本剤1バイアルを注射用水3.3mLにて溶解した時の結果である。

#### 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

- 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。

### 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。

### 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
田川上川		,
	• Grade 3	・Grade 1以下に回
	• Stevens-	復するまで休薬
	Johnson 症 候	する。回復後、1
	群(SJS)又	段階減量又は同
	は中毒性表皮	一用量で投与再
皮膚障害		
	壊 死 融 解 症	開できる。
	(TEN) 疑い	・再発した場合、
		投与中止する。
		1大子「正する。
	• Grade 4	机上山上上
	. CIC ♥ /→TEN	投与中止する。
	・SJS又はTEN	
		・Grade 1以下に回
		復するまで休薬
		する。回復後、
		同一用量で投与
		再開できる。
	Grade 2	・再発した場合、
角膜障害	Grade 2	
7,7,001   1		Grade 1以下に回
		復するまで休薬
		する。回復後、1
		段階減量して投
		与再開できる。
	Crode 2DI L	
	Grade 3以上	投与中止する。
		血糖値250mg/dL以
		下に回復するまで
	0 1 0	
高血糖	Grade 3	休薬する。回復
[H] IIII.47H		後、同一用量で投
		与再開できる。
	2 1 4	
	Grade 4	投与中止する。
		・Grade 1以下に回
		復するまで休薬
		する。回復後、
		同一用量で投与
		再開できる。
末梢性ニューロ	Grade 2	・再発した場合、
パチー		Grade 1以下に回
		復するまで休薬
		する。回復後、1
		段階減量して投
		与再開できる。
	0 1 001 1	
	Grade 3以上	投与中止する。
		Grade 1以下に回復
		するまで休薬す
	Grade 3	る。回復後、1段階
	01440	減量又は同一用量
		で投与再開でき
HI BALLS NOT A		る。
骨髄抑制(血小		投与中止、又は
板減少症以外)		Grade 1以下に回復
		するまで休薬す
	Crade 1	る。回復後、1段階
	Grade 4	
	01440 1	減量して投与再開
1	01440 1	
	01440 1	できる。貧血が改
	1	
	01440 1	できる。貧血が改 善しない場合には
		できる。貧血が改 善しない場合には 投与中止する。
		できる。貧血が改 善しない場合には 投与中止する。 Grade 1以下に回復
		できる。貧血が改 善しない場合には 投与中止する。
	Grade 2	できる。貧血が改 善しない場合には 投与中止する。 Grade 1以下に回復
		できる。貧血が改善しない場合には 投与中止する。 Grade 1以下に回復するまで休薬する。回復後、同一
/ / / / / / / / / / / / / / / / / / / /		できる。貧血が改善しない場合には 投与中止する。 Grade 1以下に回復するまで休薬する。回復後、同一 用量で投与再開で
血小板減少症		できる。貧血が改善しない場合には 投与中止する。 Grade 1以下に回復するまで休薬する。回復後、同一 用量で投与再開で きる。
血小板減少症		できる。貧血が改善しない場合には 投与中止する。 Grade 1以下に回復するまで休薬する。回復後、同一 用量で投与再開で
血小板減少症		できる。貧血が改善しない場合には 投与中止する。 Grade 1以下に回復するまで休薬する。回復後、同一 用量で投与再開できる。 Grade 1以下に回復
血小板減少症		できる。貧血が改善しない場合には 投与中止する。 Grade 1以下に回復するまで後、同一 用量で投与再開できる。 Grade 1以下に回復するまで休薬す
血小板減少症	Grade 2	できる。貧血が改善しない場合には 投与中止する。 Grade 1以下に回復するまで休薬する。回復後、同一 用量で投与再開できる。 Grade 1以下に回復
血小板減少症	Grade 2	できる。貧血が改善しない場合には 投与中止する。 Grade 1以下に回復するまで後、同一 用量で投与再開できる。 Grade 1以下に回復するまで休薬す

-		
		で投与再開でき
		る。
		投与中止、又は
		Grade 1以下に回復
	0 1 4	するまで休薬す
	Grade 4	る。回復後、1段階
		減量して投与再開
		できる。
		Grade 1以下に回復
		するまで休薬す
BB SS ULTIME TO	Grade 2	る。回復後、1段階
間質性肺疾患		減量して投与再開
		できる。
	Grade 3以上	投与中止する。
		Grade 1以下又はべ
		ースラインに回復
		するまで休薬す
上記以外の副作	Grade 3	る。回復後、1段階
用		減量又は同一用量
		で投与再開でき
		る。
	Grade 4	投与中止する。

注4) GradeはNCI-CTCAE ver 4.03に準じる。

#### 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]
- 9. 特定の背景を有する患者に関する注意
- 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]

#### 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。

#### 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( $C_{max}$ )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、EME・胎児毒性及び催奇形性が報告されているEME0. [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。

#### 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。

#### 10. 相互作用

MMAEは主にCYP3A4で代謝される<sup>2)</sup>。 [16.4参照]

### 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	副作用の発現頻度及び重	強力なCYP3A阻害剤と
阻害剤	症度が増加するおそれが	の併用により、MMAE
イトラコ	あるので、患者の状態を	の代謝が阻害され、
ナゾール	慎重に観察し、副作用の	MMAEの血中濃度が上
リトナビ	発現に十分に注意するこ	昇する可能性があ
ル	と。	る。
クラリス		
ロマイシ		
ン		
等		
[ 16.7.1 参		
照]		

#### 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。

#### 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]

#### 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	嘔吐、口内乾燥
		秘	、腹痛
一般・全	疲労	体重減少、無力	発熱
身障害及		症	
び投与部			
位の状態			
代謝及び	食欲減退		
栄養障害			
神経系障		味覚不全	浮動性めまい
害			
眼障害			ドライアイ、流
			涙増加、霧視、
			結膜炎、角膜炎
皮膚及び	脱毛症	斑状丘疹状皮	薬疹、皮膚色素
皮下組織	(45.3%)	疹、発疹、皮膚	過剰、紅斑性皮
障害	、そう痒	乾燥	疹、水疱性皮膚
	症		炎、紅斑
L			

肝胆道系		AST増加、ALT増
障害		加

#### 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10 mg/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、振らずに緩徐に撹拌し、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。

#### 15. その他の注意

#### 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。

#### 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<sup>3</sup>)。
- 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 <sup>4)</sup>。 [9.4.2参照]

### 16. 薬物動態

#### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回及び反復投与

化学療法歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者に、28日間を1サイクルとして、本剤1.0<sup>注5)</sup> 又は1.25mg/kg を1、8及び15日目に静脈内投与したときの、サイクル1の1日目及び15日目の本剤及びMMAE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。

本剤1.25mg/kg投与時の、サイクル101日目に対する15日目の $C_{max}$ 及びAUC  $_{(d0-7)}$  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101日目に対する15日目の $C_{max}$ 及びAUC  $_{(d0-7)}$  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 $^{5}$ 。

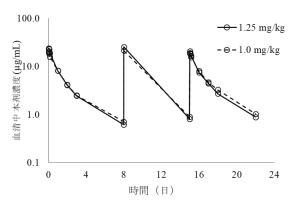


図 化学療法歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者 に本剤1.0mg/kg又は1.25mg/kgを投与後の本剤の血 清中濃度推移

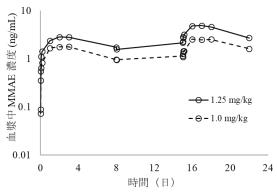


図 化学療法歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者 に本剤1.0mg/kg又は1.25mg/kgを投与後のMMAEの 血漿中濃度推移

表 本剤単回及び反復投与後の本剤の血清中薬物動態 パラメータ

	1.0mg/kg	1.25mg/kg	
<u>i</u>	単回投与後(サイクル10	の1日目)	
N	9	8	
$C_{max}$ ( $\mu g/mL$ )	20.4(12.4)	24. 2 (18. 5)	
T <sub>max</sub> a) (day)	0. 0237 (0. 0187,	0. 0254 (0. 0237,	
	0. 0429)	0.0450)	
AUC (d0-7)	26.7(19.2)	27.6(17.4) <sup>b)</sup>	
(day·μg/mL)			
t <sub>1/2</sub> (day)	1. 89 (17. 9)	1.85(6.8) <sup>b)</sup>	
反復投与後(サイクル1の15日目)			
N	6	4	

$C_{max}$ ( $\mu g/mL$ )	21. 1 (30. 1)	20.1(8.0)
T <sub>max</sub> a) (day)	0. 0427 (0. 0237, 0. 0867)	0. 0452 (0. 0208, 0. 0800)
AUC (d0-7) (day µg/mL)	29.7(18.9)	28.1(12.1)
t <sub>1/2</sub> (day)	3. 20 (21. 9)	3. 02 (28. 1)

幾何平均值(幾何%CV)

- 中央値(最小値、最大値) a)
- b) N=7

表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

<i></i>	ハフメータ			
	1.0mg/kg	$1.25 \mathrm{mg/kg}$		
単回投与後(サイクル1の1日目)				
N	9	7		
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1.69(50.2)	2. 10 (103. 6)		
T <sub>max</sub> a) (day)	2.02(1.00, 3.04)	2.07(1.01, 3.01)		
AUC (d0-7)	9. 27 (47. 4)	11.8(100.4)		
(day·ng/mL)				
反復投与後(サイクル1の15日目)				
N	6	4		
C <sub>max</sub> (ng/mL)	2. 44 (58. 7)	3. 94 (91. 5)		
T <sub>max</sub> a) (day)	2. 02 (0. 998,	1. 94 (0. 977,		
	2.95)	1. 97)		
AUC (d0-7)	13. 5 (56. 5)	21.7(91.5)		
(day·ng/mL)				
$t_{1/2}(day)$	3. 92 (11. 0) b)	4. 30 (35. 2)		

幾何平均值(幾何%CV)

- a) 中央値(最小値,最大値)

注5) 本剤の承認用量はエンホルツマブ ベドチン (遺 伝子組換え)として1回1.25mg/kg(体重)である。

#### 16.3 分布

MMAEのヒト血漿蛋白に対する in vitro結合率は68~82% であった<sup>6</sup>。

### 16.4 代謝

in vitro試験により、MMAEは主にCYP3A4で代謝される ことが示された<sup>2)</sup>。 [10.参照]

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7)。

#### 16.7 薬物相互作用

### 16.7.1 ケトコナゾール

生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーション において、本剤単独投与時に対するケトコナゾール (強いCYP3A阻害剤) 併用投与時のMMAEのCmax及びAUCの 幾何平均値の比は、それぞれ1.15及び1.38と推定され た<sup>8)</sup>。 [10.2**参照**]

#### 16.7.2 その他

生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーション において、本剤単独投与時に対するリファンピシン (強いCYP3A誘導剤) 併用投与時のMMAEのCmax及びAUCの 幾何平均値の比は、それぞれ0.72及び0.47と推定され た8)。

#### 17. 臨床成績

#### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験(EV-301試験)

白金系抗悪性腫瘍剤<sup>注6)</sup> 及びPD-1/PD-L1阻害剤に よる治療歴のある注7) 根治切除不能な尿路上皮癌 患者608例(日本人86例を含む)を対象に、本剤 1.25mg/kg を28日サイクルの1、8及び15日目に 投与した際の有効性及び安全性を、治験担当医 師の選択する化学療法(ドセタキセル、パクリ タキセル又はvinflunine) 注8) と比較することを 目的とした非盲検無作為化比較試験を実施し た。

主要評価項目である全生存期間 (OS) は、化学 療法群と比較して本剤群で有意な延長を示した

- 注6) 白金系抗悪性腫瘍剤が術前又は術後に投与さ れ12カ月以内に疾患進行が認められた場合に は、白金系抗悪性腫瘍剤による前治療歴とみな すこととされた。
- 注7) 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。
- 注8) 本邦ではvinflunine は未承認であるため、ド セタキセル又はパクリタキセルのいずれかが選 択された。

1,50,000			
	本剤	化学療法	
評価項目	(301 例)	(307 例)	
全生存期間‡			
イベントの発生	134 (44.5)	167 (54.4)	
した症例数 (%)	134 (44.5)	107 (34.4)	
中央値[月]	12.88	8. 97	
(95% 信頼区間)	(10.58, 15.21)	(8. 05, 10. 74)	
ハザード比	0.702		
(95% 信頼区間) <sup>§</sup>	(0. 556, 0. 886)		
片側 P 値¶	0. 00142 <sup>†</sup>		

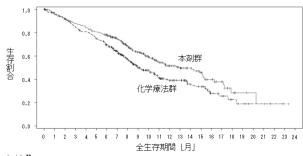
†:片側有意水準:0.00679

‡: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

#### 図 全生存期間のKaplan-Meier曲線



at risk 数 本即解 301 288 272 257 246 284 222 190 158 130 105 85 83 82 42 33 23 15 7 4 3 2 1 1 0 化学療法器 307 288 274 250 238 219 138 163 131 101 84 68 51 44 32 28 16 11 6 4 2 2 1 0 0 0

本剤が投与された296例中(日本人36例を含 すが)、278例(93.9%)に副作用が認められた。 主な副作用 (20%以上) は、脱毛症 (45.3%) 末梢性感覚ニューロパチー (33.8%) 、そう痒症 (32.1%)、疲労(31.1%)、食欲減退(30.7%)、下痢(24.3%)、味覚不全(24.3%)及び悪心(22.6%)であった。 [5.3 参照]

#### 18. 薬効薬理

#### 18.1 作用機序

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抗体薬物複合体である。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10°12)。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13°15)。

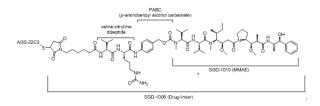
#### 18.2 抗腫瘍作用

エンホルツマブ ベドチンは、膀胱癌患者由来AG-B8又はAG-B1腫瘍組織片を皮下移植した重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した<sup>16</sup>)。

### 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名:エンホルツマブ ベドチン(遺伝子組換え) (Enfortumab Vedotin (Genetical Recombination) ) 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Cvs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 ((3RS)-1- $(6-\{[(2S)-1-\{[(2S)-5-(カルバモイルアミノ)-1-\{4-1\}]\})$  $[(\{(2S)-1-\{(2S)-1-\{(2S)-1-\{(2S)-2-(2S)-1-\{(2S)-2-(2S)-1-\{(2S)-2-(2S)-1-(2S)-1-((2S)-2-(2S)-1-((2S)-1-((2S)-2-(2S)-1-((2S)-1 [(1R, 2R) - 3 - \{[(1S, 2R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - フェニルプロ$ パン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ プロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル](メチル)アミノ}-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]アミノ}-3-メチル-1-オキソブ タン-2-イル](メチル)カルバモイル}オキシ)メチル]ア ニリノ}-1-オキソペンタン-2-イル]アミノ}-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]アミノ}-6-オキソヘキシル)-2,5-ジオキソピロリジン-3-イル基( $C_{68}H_{106}N_{11}O_{15}$ ;分子 量:1,317.63)) が結合している。抗体部分はヒト Nectin-4に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナ ル抗体であり、チャイニーズハムスター卵巣細胞によ り産生される。タンパク質部分は447個のアミノ酸残基 からなるH鎖 (γ1鎖)2本及び214個のアミノ酸残基か らなるL鎖(κ鎖)2本で構成される糖タンパク質(分 子量:約147,000)である。

#### 構造式:



# **22. 包装** 1バイアル

#### 23. 主要文献

- 1) 社内報告書: ラット・胚・胎児発生試験 (XXXX年X月 X日承認 CTD 2.6.6.6.1) (DIR200240)
- 2) 社内報告書:代謝酵素・薬物動態試験 (XXXX年X月X 日承認 CTD 2.7.2.2.1.4) (DIR200241)
- 3) 社内報告書: ラット・3カ月投与毒性試験 (XXXX年X 月X日承認 CTD 2.6.6.3.1.3) (DIR200239)
- 4) 社内報告書:遺伝毒性試験 (XXXX年X月X日承認 CTD 2.6.6.4) (DIR210016)
- 5) 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1相試験 (EV-102 study) (XXXX年X月X日 承認 CTD 2.7.6.3) (DIR200242)
- 6) 社内報告書:血漿蛋白結合・薬物動態試験 (XXXX年X 月X日承認 CTD 2.7.2.2.1.1) (DIR200243)
- 7) 社内報告書:ラット・排泄・薬物動態試験 (XXXX年X 月X日承認 CTD 2.6.4.6.1) (DIR210048)
- 8) 社内報告書: 患者・生理学的薬物動態モデル解析 (XXXX年X月X日承認 CTD 2.7.2.2.5.1) (DIR200246)
- 9) 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) (XXXX年X 月X日承認 CTD 2.7.6.4) (DIR200247)
- 10) 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) (XXXX年X月X日承認 CTD 2.6.2.3.1) (DIR200249)
- 11) 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) (XXXX年X月X 日承認 CTD 2.6.2.2.3.2) (DIR200250)
- 12) 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) (XXXX年X月X日承認 CTD 2.6.2.3.3) (DIR200251)
- 13) Francisco JA, et al. Blood 2003;102:1458-65.
- 14) 社内報告書:膀胱癌細胞(ヒト由来)・薬理作用 (細胞傷害活性) (XXXX年X月X日承認 CTD 2.6.2.2.4.1) (DIR200252)
- 15) 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) (XXXX年X月X日承認 CTD 2.6.2.2.4.4) (DIR200253)
- 16) 社内報告書:膀胱癌患者由来腫瘍移植SCIDマウス・ 薬理作用 (XXXX年X月X日承認 CTD 2.6.2.2.5.1) (DIR200254)

#### 24. 文献請求先及び問い合わせ先

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 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号 フリーダイヤル 0120-189-371

#### 26. 製造販売業者等

#### 26.1 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

### 1.8.2 効能又は効果、その設定根拠

### 1.8.2.1 効能又は効果、関連する注意

### 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

### 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。

### 1.8.2.2 効能又は効果、関連する使用上の注意の設定根拠

局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者に対するエンホルツマブ ベドチンの臨床的有効性及び安全性に関する主要なデータは、国際共同第3相試験 [EV-301] から示された。また、国際共同第2相試験 [EV-201]、海外第1相試験 [EV-101]、国内第1相試験 [EV-102] からもエンホルツマブ ベドチンの有効性及び安全性が支持されたことから、上記の効能又は効果及び関連する使用上の注意を設定した。

以下に各試験の主な有効性及び安全性の成績を示す。

### 国際共同第3相試験 [EV-301]

本試験は、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) 阻害剤及び白金製剤を含む化学療法歴のある局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者を対象とした国際共同非盲検ランダム化第 3 相試験である。事前に計画された中間解析で、エンホルツマブ ベドチン投与により全生存期間 (OS) の統計的に有意かつ臨床的に重要な延長が認められ、事前に設定した有効性の基準を満たしたことから、独立データモニタリング委員会は試験の中止を勧告し、この中間解析を最終結果とすることとした。

主な有効性の結果を以下に示す。

● 主要目的である OS が達成された (ハザード比 [HR] = 0.702; 95%信頼区間: 0.556, 0.886; 片側 P = 0.00142); OS の中央値は、化学療法群で 8.97 カ月に対して、エンホルツマブ ベドチン群では 12.88 カ月であった。

- 副次目的である無増悪生存期間 (PFS) が達成された (HR = 0.615; 95%信頼区間: 0.505, 0.748; 片側 P<0.00001); PFS の中央値は, 化学療法群で3.71 カ月に対して, エンホルツマブ ベドチン群で5.55 カ月であった。
- 副次目的である客観的奏効率 (ORR) が達成された (片側 P<0.001); ORR は, 化学療法 群で 17.9%に対して, エンホルツマブ ベドチン群で 40.6%であった。

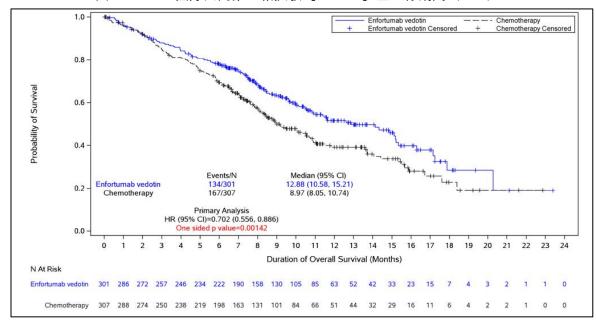


図 1.8.2.2-1 国際共同第 3 相試験 [EV-301] 全生存期間 (FAS)

CI: confidence interval; FAS: full analysis set; HR: Hazard Ratio.

Source: EV-301 総括報告書 (5.3.5.1-1) Figure 12.3.1

エンホルツマブ ベドチンは忍容性があり、安全性プロファイルは管理可能であった。有害 事象(注目すべき有害事象を含む)は、既知の安全性プロファイルと一致しており、新たな安 全性の懸念は確認されていない。

主な安全性の結果を以下に示す。

- 2020 年 7 月 15 日のデータカットオフ時点で、治験薬投与期間の中央値はエンホルツマブベドチン群で 4.99 カ月、化学療法群で 3.45 カ月であった。
- 全体として有害事象の発現割合は、エンホルツマブ ベドチン群と化学療法群で同程度であった(それぞれ98.0%、99.0%)。各有害事象の患者人年あたりの発現率は投与群間で同程度、又は化学療法群で高かった。
- 主な有害事象(エンホルツマブ ベドチン群又は化学療法群いずれかの群で発現割合 20% 以上)は、脱毛症(それぞれ 47.0%、37.8%)、食欲減退(それぞれ 40.9%、26.8%)、疲労 (それぞれ 36.1%、26.8%)、下痢(それぞれ 34.8%、22.7%)、末梢性感覚ニューロパチー (それぞれ 34.5%、22.7%)、そう痒症(それぞれ 34.5%、6.9%)、悪心(それぞれ 30.1%、

25.4%), 貧血 (それぞれ 19.9%, 29.9%), 便秘 (それぞれ 27.7%, 25.1%), 味覚不全 (それぞれ 25.0%, 7.9%) 及び発熱 (それぞれ 22.0%, 14.1%) であった。いずれかの群で発現割合 15%以上の有害事象のうち, エンホルツマブ ベドチン群と比較して化学療法群で発現割合が高かった有害事象は貧血, 嘔吐及び好中球数減少であった。化学療法群と比較してエンホルツマブ ベドチン群で発現割合が高かった有害事象は, 脱毛症, 食欲減退,疲労,下痢,末梢性感覚ニューロパチー, そう痒症,悪心,便秘,味覚不全,発熱,発疹,皮膚乾燥,斑状丘疹状皮疹,体重減少及び無力症であった。

- エンホルツマブ ベドチン群及び化学療法群において,グレード3以上の有害事象(それぞれ70.9%,66.3%),重篤な有害事象(それぞれ46.6%,44.0%)及び死亡に至った有害事象(それぞれ7.1%,5.5%)の発現割合は投与群間で同程度であった。
- エンホルツマブ ベドチン群及び化学療法群において、中止に至った有害事象(それぞれ17.2%,17.5%)及び減量に至った有害事象(それぞれ34.1%,27.8%)の発現割合は投与群間で同程度であった。休薬に至った有害事象の発現割合(それぞれ60.8%,29.2%)は、エンホルツマブ ベドチン群で化学療法群と比較して高かった。相対用量強度(RDI)はいずれの群においても高く、他の臨床試験と一貫していた。いずれの群においても、ほとんど全て(~90%)の用量調整は有害事象によるものであった。いずれの群においても、有害事象以外の理由で休薬となることはほとんどなかった。
- 全体で37例の死亡に至った有害事象がみられ、エンホルツマブ ベドチン群で7例、化 学療法群で3例が治験担当医師により治験薬と関連があると判定された。それぞれの症例 について、死亡に至った事象に関してより可能性の高い病因と考えられる交絡因子が特定 された。いずれの群にも死亡に至った有害事象に関する識別可能な傾向はみられなかっ た。

本試験の結果は、PD-1/PD-L1 阻害剤及び白金製剤を含む化学療法歴のある局所進行性又は 転移性尿路上皮癌患者の治療におけるエンホルツマブ ベドチンの良好なベネフィット・リス ク評価を支持している。

### 国際共同第 2 相試験 [EV-201]

本試験は、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尿路上皮癌患者に対するエンホルツマブ ベドチン単独療法の有効性及び安全性を評価することを目的とした多施設共同、非対照、非盲検試験である。本試験のコホート1では白金製剤による化学療法歴を有する患者を対象とし、コホート2では白金製剤等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患者を対象とした。

#### コホート 1

コホート1での盲検下独立中央判定(BICR)により評価されたORR(95%信頼区間)は、44%(35.1%,53.2%)であり、奏効期間(DOR)の中央値(95%信頼区間)は7.6カ月(6.3カ

月,推定不能)であった。肝転移を有する患者,PD-1/PD-L1 阻害剤による前治療が奏効しなかった患者,PD-L1 発現の高い患者及び低い患者のサブグループを含め、すべてのサブグループで一貫した治療効果が認められた。

	Cohort 1
	(N=125)
	n (%)
Best Overall Response †	
Complete Response (CR)	15 (12)
Partial Response (PR)	40 (32)
Stable Disease (SD)	35 (28)
Progressive Disease (PD)	23 (18)
Not Evaluable (NE)	12 (10) ‡
ORR (CR or PR)	55 (44)
95% CI ¶ for ORR	(35.1, 53.2)

表 1.8.2.2-2 国際共同第 2 相試験 [EV-201] BICR による ORR

¶ Computed using the Clopper-Pearson method.

Source: EV-201 総括報告書(5.3.5.2-1) Table 12.3.1.1

BICR 評価による推定 PFS の中央値 (95%信頼区間) は 5.8 カ月 (4.9, 7.5 カ月) であった。 治験担当医師による有効性の評価は BICR による腫瘍評価と一貫しており,BICR 評価と治験 担当医師による評価の最良総合効果 (BOR) の一致率は 83%であった。推定 OS の中央値 (95%信頼区間) は 12.4 月 (9.5, 15.6 カ月) であった。エンホルツマブ ベドチンの投与を 受けた 125 例の追跡調査期間の中央値 (95%信頼区間) は 28.4 カ月 (0.49, 32.62 カ月) で あった。

コホート1において、エンホルツマブ ベドチンは忍容性があり、安全性プロファイルは管理可能であった。コホート1における副作用の発現割合は94%であった。主な副作用(発現割合 20%以上)は、脱毛、疲労、食欲減退、悪心、末梢性感覚ニューロパチー、味覚不全、下痢、そう痒症、皮膚乾燥、体重減少、斑状丘疹状皮疹であった。グレード3以上の副作用の発現割合は56%であり、主な副作用は好中球減少症、貧血、疲労であった。死亡に至った有害事象は7例(6%)で認められた。

#### コホート 2

2020年9月8日のデータカットオフ時点でコホート2の患者の追跡調査期間の中央値(95%信頼区間)は13.4カ月(0.33,29.27カ月)であった。コホート2でのBICRにより評価されたORR(95%信頼区間)は,52%(40.8%,62.4%)であり、DORの中央値(95%信頼区間)は10.9カ月(5.78カ月,推定不能)であった。肝転移を有する患者,PD-L1発現の高い患者

<sup>†</sup> Best overall response according to RECIST v1.1. CR or PR were confirmed with repeat scans  $\geq$  28 days after initial response.

<sup>‡</sup> Includes 10 subjects who did not have response assessment post-baseline, 1 subject who had an uninterpretable post-baseline assessment, and 1 subject whose post-baseline assessment did not meet the minimum interval requirement for stable disease.

及び低い患者のサブグループを含め、すべてのサブグループで一貫した治療効果が認められた。

式 1.5.2.2 0 自然人内别 2 旧路域 [E V 201] BIOI (E S 0 0 III)	
	Cohort 2
	(N=89)
	n (%)
Best Overall Response †	
Complete Response (CR)	18 (20.2)
Partial Response (PR)	28 (31.5)
Stable Disease (SD)	27 (30.3)
Progressive Disease (PD)	8 (9.0)
Not Evaluable (NE)	8 (9.0) §
ORR (CR or PR)	46 (51.7)
95% CI ¶ for ORR	(40.8, 62.4)

表 1.8.2.2-3 国際共同第 2 相試験 [EV-201] BICR による ORR

¶ Computed using the Clopper-Pearson method.

Source: EV-201 総括報告書 (5.3.5.2-1) Table 12.3.1.1.b

BICR 評価による推定 PFS の中央値(95%信頼区間)は 5.8 カ月(5.03, 8.28 カ月)であった。治験担当医師による有効性の評価は BICR による腫瘍評価と一貫しており、BICR 評価と治験担当医師による評価の一致率は 85%であった。推定 OS の中央値(95%信頼区間)は 14.7月(10.51, 18.20 カ月)であった。

コホート2において、エンホルツマブ ベドチンは忍容性があり、安全性プロファイルは管理可能であった。コホート2における副作用の発現割合は97%であった。主な副作用(発現割合20%以上)は、脱毛、末梢性感覚ニューロパチー、疲労、食欲減退、そう痒症、斑状丘疹状皮疹、味覚不全、体重減少、貧血、下痢及び悪心であった。グレード3以上の副作用の発現割合は55%であり、主な副作用は好中球減少症、斑状丘疹状皮疹、疲労、貧血、食欲減退、下痢、高血糖及びリパーゼ増加であった。8例で死亡に至った有害事象が認められ、このうち代謝性アシドーシス及び多臓器機能不全症候群、急性腎障害の1例は副作用と判定された。コホート2における死亡に至った重篤な有害事象を含む急性腎障害や腎臓の副作用は、コホート2ではベースラインで70%の患者が中等度から重度の腎機能不全を有していたことを反映している。深刻な転帰となる可能性の高い進行性の悪性腫瘍及び合併症を有する高齢患者集団であるという状況において、これらの安全性データはエンホルツマブ ベドチンの既知の有害事象プロファイルと一貫していた。

コホート1の有効性及び管理可能な安全性プロファイルの結果は、PD-1/PD-L1 阻害剤及び 白金製剤を含む化学療法歴のある局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者に対し好ましいリスク

<sup>†</sup> Best overall response according to RECIST v1.1. CR or PR were confirmed with repeat scans  $\geq$  28 days after initial response.

<sup>§</sup> Includes 5 subjects who did not have response assessment post-baseline, and 2 subjects whose post-baseline assessment did not meet the minimum interval requirement for stable disease, and 1 subject whose response can not be assessed due to incomplete anatomy.

ベネフィットをもたらすことを示している。また、コホート2の有効性及び忍容性のある安全性の結果は、PD-1/PD-L1阻害剤治療中又は治療後に増悪した、シスプラチン不適応の患者に対し好ましいリスクベネフィットをもたらすことを示唆している。

### 海外第1相試験 [EV-101]

本試験は、Nectin-4を発現する固形癌患者(転移性尿路上皮癌患者を含む)を対象とし、用量漸増及び拡大コホートを設定した、非盲検、多施設共同(米国及びカナダ)試験である。

転移性尿路上皮癌 1.25 mg/kg 解析対象集団 112 例の治験担当医師の判定による ORR は,42.9%(112 例中 48 例)(95%信頼区間:33.55,52.55)であり,完全奏効(CR)が 5 例 (4.5%),部分奏効(PR)が 43 例(38.4%)であった。

本試験でエンホルツマブ ベドチンが投与された安全性解析対象集団 201 例中, 199 例 (99.0%) に有害事象が認められた。主な有害事象 (発現割合 25%以上) は、疲労 (56.2%), 悪心 (45.3%), 食欲減退 (43.3%), 脱毛症 (41.3%), 下痢 (36.8%), 味覚異常 (35.3%), 末梢性感覚ニューロパチー (33.8%), そう痒症 (30.8%), 嘔吐 (29.9%) 及び便秘 (26.9%) であった。

本試験で検討した用量範囲(0.5, 0.75, 1.0 及び1.25 mg/kg)では、エンホルツマブ ベドチンの忍容性に問題はみられなかった。また、エンホルツマブ ベドチン1.25 mg/kg 投与は、転移性尿路上皮癌患者に対して抗腫瘍効果を示した。

### 国内第1相試験 [EV-102]

本試験は、局所進行性又は転移性尿路上皮癌の日本人患者を対象とした2用量、ランダム化、非盲検、薬物動態試験である。

ORR は 1.0 mg/kg 群 44.4%(4/9 例),1.25 mg/kg 群 25.0%(2/8 例),合計 35.3%(6/17 例)であった。CR が 1.0 mg/kg 群の 1 例で認められ,PR が 1.0 mg/kg 群の 3 例,1.25 mg/kg 群の 2 例に認められた。

有害事象の発現割合はいずれの投与群でも100%であり、主な有害事象(患者合計で発現割合20%以上)は、貧血、味覚異常、脱毛症、皮膚乾燥、そう痒症、発熱、食欲減退、発疹、体重減少、便秘、下痢、悪心、倦怠感、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、好中球数減少、末梢性感覚ニューロパチー、疲労、鼻咽頭炎、白血球数減少、皮膚剥脱及び皮膚色素過剰であった。

局所進行性又は転移性尿路上皮癌の日本人患者に、28日間を1サイクルとし各サイクルの1、8及び15日目にエンホルツマブ ベドチン1.0 mg/kg 又は1.25 mg/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。また、本剤は、局所進行性又は転移性尿路上皮癌の日本人患者に対して抗腫瘍効果を示した。

以上の通り、国際共同第3相試験 [EV-301] において、PD-1/PD-L1 阻害剤及び白金製剤を含む化学療法歴のある局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者を対象に、エンホルツマブ ベドチン投与により化学療法と比較して有意な OS の延長がみられた。国際共同第2相試験 [EV-201] においては、国際共同第3相試験 [EV-301] と同様の患者層を対象としたコホート1、及び PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴があり、シスプラチンを含む化学療法に不適応である局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者を対象としたコホート2においても本剤の一貫した有効性がみられた。また、国内第1相試験 [EV-102] の成績から、エンホルツマブ ベドチン投与後の抗体薬物複合体 (ADC) 及びモノメチルアウリスタチンE (MMAE) の曝露量は日本人患者と非日本人患者で同程度であり、臨床結果に差異をもたらすものではないと考えられた。さらに、国際共同第3相試験 [EV-301]、国際共同第2相試験 [EV-201]、海外第1相試験 [EV-101]、国内第1相試験 [EV-102] の成績から、エンホルツマブ ベドチンのベネフィットはリスクを上回ると考えられた。したがって、申請時の効能又は効果を「癌薬物療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌」と設定した。なお、審査の過程において、効能又は効果を「がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌」と変更した。

効能又は効果に関連する注意は、上記の臨床試験結果を踏まえ、以下に基づき設定した。 5.1

一次治療におけるエンホルツマブ ベドチン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エンホルツマブ ベドチン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

5.4

エンホルツマブ ベドチン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。

手術の補助療法としてのエンホルツマブ ベドチン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。

### 1.8.3 用法及び用量, その設定根拠

### 1.8.3.1 用法及び用量, 関連する注意

### 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。

### 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	<ul> <li>Grade 3</li> <li>Stevens-Johnson 症 侯 群 (SJS) 又は中毒性表皮壊死融解症 (TEN) 疑い</li> </ul>	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、1 段階減量又は同一用量で投与再開できる。     再発した場合、投与中止する。
	・ Grade 4 ・ SJS又はTEN	投与中止する。
角膜障害	Grade 2	<ul> <li>Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、同一用量で投与再開できる。</li> <li>再発した場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、1 段階減量して投与再開できる。</li> </ul>
	Grade 3 以上	投与中止する。
高血糖	Grade 3	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。
	Grade 4	投与中止する。
末梢性 ニューロ パチー	Grade 2	<ul> <li>Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、同一用量で投与再開できる。</li> <li>再発した場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、1 段階減量して投与再開できる。</li> </ul>
	Grade 3 以上	投与中止する。
骨髄抑制	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、1 段階減量 又は同一用量で投与再開できる。
(血小板減) 少症以外)	Grade 4	投与中止、又は Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回 復後、1 段階減量して投与再開できる。貧血が改善しない 場合には投与中止する。
血小板減少症	Grade 2	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、同一用量で投与再開できる。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、1 段階減量 又は同一用量で投与再開できる。
	Grade 4	投与中止、又は Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回 復後、1 段階減量して投与再開できる。
間質性肺疾患	Grade 2	Grade 1以下に回復するまで休薬する。回復後、1段階 減量して投与再開できる。
	Grade 3 以上	投与中止する。
上 記 以 外 の副作用	Grade 3	Grade 1 以下又はベースラインに回復 するまで休薬する。回復後、1 段階減量又は同一用量で投 与再開できる。
	Grade 4	投与中止する。
注 4)Grade は	t NCI-CTCAE ver 4.03 に準じる。	

### 1.8.3.2 用法及び用量、関連する注意の設定根拠

局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者に対するエンホルツマブ ベドチンの用法・用量は、海外第1相試験 [EV-101] において検討された後、国内第1相試験 [EV-102] において同じ用法・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2相試験 [EV-201] 及び検証試験である国際共同第3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、関連する注意を設定した。

詳細を以下に示す。

各28日サイクルの1日目,8日目及び15日目にエンホルツマブ ベドチン1.25 mg/kg を点滴静注する用法及び用量は、幅広い用量を検討した海外第1相試験 [EV-101] で認められたベネフィット/リスク比に基づいて設定した。海外第1相試験 [EV-101] では、比較的低用量の患者でみられた減量の発生率の上昇及び治験薬と関連性のある発疹及び下痢を理由に、エンホルツマブ ベドチンは1.25 mg/kg より高い用量では評価しなかった。海外第1相試験 [EV-101] の結果において、全ての用量で効果は認められたが、1.25 mg/kg はそれより低い用量と比較して抗腫瘍効果が高かったことから、1.25 mg/kg が臨床推奨用量として選択された。

母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーションにおいて、体重に基づいた投与 (1.25 mg/kg、体重が 100 kg 以上の場合は 125 mg) は、固定用量 (95 mg) と比較して、体重 が異なる患者間でも ADC 及び MMAE の曝露量に大きな差を生じないことが示唆された。この結果より、エンホルツマブ ベドチンの体重に基づいた投与方法は適切であると考えられた。母集団薬物動態解析においては、この他幾つかの患者背景因子が統計的に有意な共変量として選択されたが、いずれも ADC 又は MMAE の曝露量に対して臨床上意義のある影響を与えるものではないと考えられた。

国内第1相試験 [EV-102] の結果より、局所進行性又は転移性尿路上皮癌の日本人患者においてもエンホルツマブ ベドチンの投与により良好な有効性が認められ、また、国内第1相試験 [EV-102] 及び海外第1相試験 [EV-101] のデータより、単回及び反復投与後の日本人尿路上皮癌患者におけるエンホルツマブ ベドチン投与後の ADC 及び MMAE の曝露パラメータ (C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>(0-7d)</sub>) は非日本人患者と比較して同程度であり、臨床結果に差異をもたらすものではないと考えられた。

各 28 日サイクルの 1 日目、8 日目及び 15 日目にエンホルツマブ ベドチン 1.25 mg/kg を点滴静注する用法及び用量を用いて検証試験である国際共同第 3 相試験 [EV-301] 及び国際共同第 2 相試験 [EV-201] セルート 1 で白金製剤による化学療法及び PD-1/PD-L1 阻害剤の治療歴を有する転移性尿路上皮癌患者にエンホルツマブベドチン 1.25 mg/kg を投与した結果、BICR 評価による ORR は 44%を示し、CR は 12%の患者で認められた。シスプラチン不適応の転移性尿路上皮癌患者においても、ORR は 52%を示し、CR は 20%の患者で認められた。国際共同第 3 相試験 [EV-301] でエンホルツマブ ベド

チンは化学療法と比較して有意に OS を延長し, 死亡リスクが 30%低下した (ハザード比 「HR] = 0.702; 95%信頼区間: 0.556, 0.886; 片側 P = 0.00142)

さらに、エンホルツマブ ベドチンの曝露及び有効性評価項目の関連解析より、局所進行性 又は転移性尿路上皮癌患者において、エンホルツマブ ベドチン 1.25 mg/kg 投与時の曝露量 は、臨床的に意義のある有効性をもたらすことを示唆していた。また、第1相~第3相までの 全ての用量群の結果を含む曝露-安全性解析の結果から、エンホルツマブ ベドチン投与後の ADC の曝露量と安全性評価項目の正の相関関係が示唆されたものの、エンホルツマブ ベド チン 1.25 mg/kg 投与は良好な忍容性と管理可能な安全性プロファイルを示すと考えられた。 臨床試験における RDI は約80%であり、患者はおおむね計画通り患者に投与されていたこ とが示された。

以上より、局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者に対してエンホルツマブ ベドチンの用法及び用量を1回1.25 mg/kg の週1回投与を3週連続し、4週目は休薬することは適切と考えられ、申請時の用法及び用量を「通常、成人にはエンホルツマブ ベドチン(遺伝子組換え)として1回1.25 mg/kg(体重)を30分以上かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。この28日間を1サイクルとして投与を繰り返す。」と設定した。

また、本剤を用いた国内外の臨床試験の実施計画、安全性の成績を踏まえ、「体重が 100 kg を超える場合は 100 kg として計算し、1 回当たりの総投与量は 125 mg を超えないこと。」と設定した。

なお、審査の過程において、用法及び用量を「通常、成人にはエンホルツマブ ベドチン (遺伝子組換え)として1回1.25mg/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。」と変更した。

用法及び用量に関連する注意は、以下に基づき設定した。

7.1

エンホルツマブ ベドチンを用いた国内外の臨床試験では、エンホルツマブ ベドチンを単 剤治療として投与した。現時点では、エンホルツマブ ベドチン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

エンホルツマブ ベドチンの使用にあたって注意を要する「皮膚反応」,「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,エンホルツマブ ベドチンの休薬・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,及び機構による審査の結果を踏まえ設定した。

### 1.8.4 使用上の注意, その設定根拠

### 1.8.4.1 警告

### 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。

### 1.8.4.1.1 警告の設定根拠

1.1

エンホルツマブ ベドチン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。

エンホルツマブ ベドチン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。

### 1.8.4.2 禁忌

#### 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

### 1.8.4.2.1 禁忌の設定根拠

薬物療法の一般原則として設定した。

### 1.8.4.3 重要な基本的注意

### 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]

### 1.8.4.3.1 重要な基本的注意の設定根拠

### 1.8.4.3.1.1 重度の皮膚障害

エンホルツマブ ベドチン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。

### 1.8.4.3.1.2 高血糖

エンホルツマブ ベドチン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。エンホルツマブ ベドチン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。

添付文書(案)

### 1.8.4.3.1.3 骨髄抑制

エンホルツマブ ベドチン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、エンホルツマブ ベドチン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。

### 1.8.4.3.1.4 腎機能障害

エンホルツマブ ベドチン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、エンホルツマブ ベドチン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。

#### 1.8.4.3.1.5 間質性肺疾患

エンホルツマブ ベドチン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。

### 1.8.4.4 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 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]
- 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。

- 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 参昭]

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( $C_{max}$ )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。 [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。

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。

### 1.8.4.4.1 特定の背景を有する患者に関する注意の設定根拠

# 1.8.4.4.1.1 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

エンホルツマブ ベドチン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 (30 kg/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。

### 1.8.4.4.1.2 末梢性ニューロパチーを有する患者

エンホルツマブ ベドチン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、Grade 2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。

### 1.8.4.4.1.3 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

エンホルツマブ ベドチン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。

#### 1.8.4.4.1.4 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。

### 1.8.4.4.1.5 生殖能を有する者

女性に対する設定理由は、1.8.4.4.1.6 妊婦の項参照。男性に対しては、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。

### 1.8.4.4.1.6 妊婦

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( $C_{max}$ )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。

添付文書 (案)

### 1.8.4.4.1.7 授乳婦

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。

### 1.8.4.4.1.8 小児等

小児への使用経験がないため記載した。

# 1.8.4.5 相互作用

#### 10. 相互作用

MMAE は主に CYP3A4 で代謝される。[16.4 参照]

#### 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
剤 イトラコナゾール リトナビル	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。	により、MMAE の代謝が阻害さ

#### 1.8.4.5.1 相互作用の設定根拠

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め設定した。

#### 1.8.4.6 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。

#### 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 骨髓抑制

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]

	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 眼障害		味覚不全	浮動性めまい ドライアイ、流涙増加、
以(学 <del>百</del>			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、 斑性皮疹、水疱性皮膚 、紅斑
肝胆道系障害			AST 増加、ALT 増加

#### 1.8.4.6.1 副作用の設定根拠

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 Grade 3 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、重大な副作用として記載した。なお、発現頻度は国際共同第 3 相試験 [EV-301] に基づき記載し、EV-301 試験以外で認められた副作用は「頻度不明」として記載した。また、その他の副作用は、EV-301 試験に基づき、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。

#### 1.8.4.7 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 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 10 mg/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、振らずに緩徐に撹拌し、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、 $2\sim8\%$ 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。

#### 1.8.4.7.1 適用上の注意の設定根拠

#### 14.1, 14.2.1

エンホルツマブ ベドチンの用法及び用量、組成・性状等に基づき設定した。

#### 14.2.2

臨床試験においてエンホルツマブ ベドチン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。

#### 1.8.4.8 その他の注意

#### 15. その他の注意

#### 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。

#### 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。
- 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。[9.4.2 参照]

#### 1.8.4.8.1 その他の注意の設定根拠

15.1

エンホルツマブ ベドチン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。

#### 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。

#### 1.9 一般的名称に係る文書

#### 1.9.1 JAN

本剤の一般的名称(JAN)は、平成 30 年 12 月 10 日付薬生薬審発 1210 第 1 号「医薬品の一般的名称について」にて通知された。

#### JAN:

(日本名) エンホルツマブ ベドチン (遺伝子組換え)

(英 名) Enfortumab Vedotin (Genetical Recombination)

#### 1.9.2 INN

本剤の国際一般名(INN)は、WHO Drug Information 2014 年 28 巻 1 号, rINN List: 71, 87-88 頁 に収載された。

INN: enfortumab vedotin

薬生薬審発 1210 第 1 号 平成 30 年 12 月 10 日

各都道府県衛生主管部(局)長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長 ( 公 印 省 略 )

#### 医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて(平成 18 年 3 月 31 日薬 食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知)」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称(以下「JAN」という。)について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

(参照)

日本医薬品一般名称データベース: URL http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx (別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。)

(別表1) INN との整合性が図られる可能性のあるもの

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表1)

#### 登録番号 29-5-A2

JAN (日本名):ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

JAN(英 名): Sodium Zirconium Cyclosilicate Hydrate

 $Na_xH_yZrSi_3O_9 \cdot zH_2O (x+y=2, 2 \le z \le 3)$ 

ジルコニウムケイ酸水素ナトリウム 水和物

Sodium hydrogen zirconium silicate hydrate

(別表2) INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称 (平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表2)

#### 登録番号 29-5-B3

JAN (日本名) : エンホルツマブ ベドチン (遺伝子組換え) JAN (英 名) : Enfortumab Vedotin (Genetical Recombination)

#### アミノ酸配列及びジスルフィド結合

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

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

H鎖 N297: 糖鎖結合; H鎖 K447: 部分的プロセシング

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

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

#### 主な糖鎖の推定構造

$$\mathsf{Gal}_{0\text{-}2} \left\{ \begin{array}{l} \mathsf{Fuc}(\alpha 1\text{-}6) \\ \mathsf{Man}(\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc}(\beta 1\text{-}2)\mathsf{Man}(\alpha 1\text{-}6) \\ \mathsf{Man}(\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc}(\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc}(\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc}(\beta 1\text{-}2)\mathsf{Man}(\alpha 1\text{-}3) \\ \end{array} \right.$$

# ベドチン部位の構造式

モノメチルアウリスタチン E の構造式

 $C_{6382}H_{9858}N_{1702}O_{2008}S_{46}$ (タンパク質部分,4本鎖)

H鎖 C<sub>2172</sub>H<sub>3358</sub>N<sub>578</sub>O<sub>674</sub>S<sub>17</sub>

L鎖  $C_{1019}H_{1575}N_{273}O_{330}S_6$ 

エンホルツマブ ベドチンは、抗体薬物複合体(分子量:約152,000)であり、遺伝子組換えモノクローナル抗体の平均4個のCys残基に、モノメチルアウリスタチンEとリンカーからなるベドチン

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( $\gamma$ 1鎖)2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖( $\kappa$ 鎖)2本で構成される糖タンパク質(分子量:約147,000)である。

Enfortumab Vedotin is an antibody-drug-conjugate (molecular weight: ca.152,000) consisting of Vedotin ((3RS)-1-(6-{[(2S)-1-{[(2S)-5-(carbamoylamino)-1-{4-[({[(2S)-1-{[(2S)-1-{[(2S)-1-{((2S)-2-[(1R,2R)-3-{[(1S,2R)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl]amino}-1-methoxy-2-methyl-3-oxopropyl]pyrrolidin-1-yl}-3-{[(1S,2R)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl]amino}-3-methyl-1-oxobutan-2-yl]amino}-3-methyl-1-oxobutan-2-yl]amino}-3-methyl-1-oxobutan-2-yl]amino}-6-oxohexyl)-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl group (C<sub>68</sub>H<sub>106</sub>N<sub>11</sub>O<sub>15</sub>; molecular weight: 1,317.63)), which is composed of monomethyl auristatin E and linker, attached to an average of 4 Cys residues of a recombinant monoclonal antibody. The monoclonal antibody moiety is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against human nectin-4 and produced in Chinese hamster ovary cells. The protein moiety is a glycoprotein (molecular weight: ca. 147,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 447 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

#### 登録番号 30-2-B9

JAN (日本名) : タネズマブ (遺伝子組換え)

JAN (英名): Tanezumab (Genetical Recombination)

#### アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSIS NNLNWYQQKP GKAPKLLIYY
TSRFHSGVPS RFSGSGSGTD FTFTISSLQP EDIATYYCQQ EHTLPYTFGQ
GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC

H鎖
QVQLQESGPG LVKPSETLSL TCTVSGFSLI GYDLNWIRQP PGKGLEWIGI
IWGDGTTDYN SAVKSRVTIS KDTSKNQFSL KLSSVTAADT AVYYCARGGY
WYATSYYFDY WGQGTLVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ
TYTCNVDHKP SNTKVDKTVE RKCCVECPPC PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT
LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTF
RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKTK GQPREPQVYT
LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPMLDS

H鎖 Q1: 部分的ピログルタミン酸; H鎖 N297: 糖鎖結合; H鎖 K447: 部分的プロセシング L鎖 C214-H鎖 C135, H鎖 C223-H鎖 C223, H鎖 C224-H鎖 C224, H鎖 C227-H鎖 C227, H鎖 C230-H 鎖 C230: 鎖間ジスルフィド結合,

DGSFFLYSKL TVDKSRWOOG NVFSCSVMHE ALHNHYTOKS LSLSPGK

L 鎖 C214 – H 鎖 C135, H 鎖 C223 – H 鎖 C135, L 鎖 C214 – H 鎖 C223, H 鎖 C224 – H 鎖 C224, H 鎖 C227 – H 鎖 C227, H 鎖 C230 – H 鎖 C230 : 鎖間ジスルフィド結合,

または

H 鎖 C135 – H 鎖 C224, L 鎖 C214 – H 鎖 C223, H 鎖 C227 – H 鎖 C227, H 鎖 C230 – H 鎖 C230 : 鎖間ジスルフィド結合

#### 主な糖鎖の推定構造

$$\mathsf{Gal}_{0\text{-}2} \left\{ \begin{array}{l} \mathsf{(\beta 1\text{-}4)GlcNAc(\beta 1\text{-}2)Man(\alpha 1\text{-}6)} \\ \mathsf{Man}(\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc}(\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc}(\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc}(\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc}(\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc}(\beta 1\text{-}2)\mathsf{Man}(\alpha 1\text{-}3) \end{array} \right.$$

C<sub>6464</sub>H<sub>9942</sub>N<sub>1706</sub>O<sub>2026</sub>S<sub>46</sub> (タンパク質部分, 4本鎖)

H鎖 C<sub>2195</sub>H<sub>3372</sub>N<sub>572</sub>O<sub>676</sub>S<sub>17</sub>

L鎖 C<sub>1037</sub>H<sub>1605</sub>N<sub>281</sub>O<sub>337</sub>S<sub>6</sub>

タネズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト神経成長因子 (NGF)  $\beta$ サブユニット抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒト IgG2 の定常部からなり、H 鎖の 330 及び 331 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Ser に置換されている. タネズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される. タネズマブは、447 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 ( $\gamma$ 2 鎖) 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 ( $\kappa$  鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量: 約 148,000) である.

Tanezumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human nerve growth factor (NGF)  $\beta$  subunit monoclonal antibody, human framework regions and human IgG2 constant regions, whose amino acid residues at position 330 and 331 are substituted by Ser each in the H-chain. Tanezumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Tanezumab is a glycoprotein (molecular weight: ca.148,000) composed of 2 H-chains ( $\gamma$ 2-chains) consisting of 447 amino acid residues each and 2 L-chains ( $\kappa$ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

#### 登録番号 30-4-B1

JAN (日本名):エンチノスタット

JAN(英 名): Entinostat

 $C_{21}H_{20}N_4O_3$ 

({4-[(2-アミノフェニル)カルバモイル]フェニル}メチル)カルバミン酸(ピリジン-3-イル)メチル

 $(Pyridin-3-yl) methyl \ (\{4-[(2-aminophenyl) carbamoyl] phenyl\} methyl) carbamate$ 

#### 登録番号 30-4-B2

JAN (日本名):エナロデュスタット

JAN(英 名): Enarodustat

 $C_{17}H_{16}N_4O_4$ 

N-[7-ヒドロキシ-5-(2-フェニルエチル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニル]グリシン

N-[7-Hydroxy-5-(2-phenylethyl)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonyl]glycine

#### 登録番号 30-4-B5

JAN (日本名) : リスジプラム

JAN(英 名): Risdiplam

 $C_{22}H_{23}N_{7}O$ 

7-(4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)-2-(2,8-ジメチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン

7-(4,7-Diazaspiro[2.5]octan-7-yl)-2-(2,8-dimethylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one

# 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

	エンホルツマブ ベドチンは、抗体薬物複合体(分子量:	約 152 000) でなり
化学名·別名	遺伝子組換えモノクローナル抗体の平均 4 個の Cys 残基 リスタチン E とリンカーからなるベドチン ((3RS)-1-(6-{[ バモイルアミノ)-1-{4-[({[(2S)-1-{[(2S)-1-{[(3R,4S,5S)-1 {[(1S,2R)-1-ヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル]アミノ ル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-2 タン-4-イル](メチル)アミノ}-3-メチル-1-オキソブタン-2-ル-1-オキソブタン-2-イル](メチル)カルバモイル}オキシ)	に、モノメチルアウ (2S)-1-{[(2S)-5-(カル -{(2S)-2-[(1R,2R)-3- }-1-メトキシ-2-メチ メチル-1-オキソヘプ イル]アミノ}-3-メチ メチル]アニリノ}-1- 2-イル]アミノ}-6-オ 106N <sub>11</sub> O <sub>15</sub> ;分子量: により産生される。 (γ1鎖)2本及び214 糖タンパク質(分子
	Marita V Monto To To (恩国 J MEIX人) C CV.	· 4\/\T\
構造式	PABC (p-aminobenzyl alcohol carbamate) valine-citrulline dipeptide AGS-22C3 のアミノ酸配列は別紙のとおり	OH
効能・効果	がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌	
用法・用量 劇薬等の指 定	通常,成人にはエンホルツマブ ベドチン (遺伝子組 1.25 mg/kg (体重)を30分以上かけて点滴静注し,週1回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として125 mgを超えないこと。なお,患者の状態により	]投与を3週連続し, す。ただし,1回量
市販名及び	原体:エンホルツマブ ベドチン(遺伝子組換え)	
有効成分・分		
量	(1 バイアル中, エンホルツマブ ベドチン (遺伝子組換	え)33.7 mg 含有)
	単回投与毒性†	
	動物種 性別 投与経路 概略の致死量(	mg/kg)
	ラット 雄 静脈内 ≥15	
毒性	カニクイザル 雌雄 静脈内 ≥6	
	†:4週間反復投与毒性試験の初回投与での急性毒性を評価した。	
	反復投与毒性 (その1)	

動物種	投与	投与	投与量	無毒性量	主な所見
297 177 1主	期間	経路	(mg/kg)	(mg/kg)	1. 6////2
ラット	4 週間	静脈内	1.5 , 10, 15	<1.5	≥1.5 mg/kg:精巣の病理組織 学的所見
	( 1 □ /	1 1	10, 13		≥10 mg/kg: 重度の潰瘍/痂皮, 体重及び摂餌量の低値,
	週)				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, 精嚢, 骨
					髄, 乳腺, 脾臓, 肝臓, リンパ組織, 小腸の病理組織学
					的所見 15 mg/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)
ラット	4 週 間	静 脈 内	2, 5, 10	<2	≥2 mg/kg:精巣 (精上皮の変性),精巣上体 (管内の精子
	( 1 □ /				減少/異常精子細胞) ≥5 mg/kg:皮膚剥離,赤血球
	週)				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
					10 mg/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
ラット	13 週間	静脈内	0.5, 2,	<0.5	≥0.5 mg/kg:角膜の有糸分裂   像の増加,静脈内投与部位
	( 1 □ /	L 1			の表皮及び付属器の異常有糸分裂像及び/又は単細胞
	週)				壊死 ≥2 mg/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
					5 mg/kg:皮膚剥離,網赤血

				Ī	
					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
					DAINCO / NEW TIME SALVE
反復投与					
動物種	投与	投与	投与量	無毒性量	主な所見
	期間	経路	(mg/kg)	(mg/kg)	
カニク	4 週	静 脈	1, 3, 6	3	≥1 mg/kg:皮膚剥離及び乾
イザル	間	内			燥/発赤皮膚,投与部位の
	( 1				病理組織学的変化
	回/				≥3 mg/kg:網状赤血球数の
	週)				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
					6 mg/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
カニク	4 週	静脈	3	3	3 mg/kg:皮膚の乾燥,発赤
イザル	間	内			領域,赤血球数,へモグロビ
	( 1				ン濃度, ヘマトクリット値,
	回/				網状赤血球数, 好中球及び
	週)				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)
					四四平区州四区区国

白金製剤を含む化学療法歴及び PD-1 又は PD-L1 阻害薬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を対象とした国際共同第 3 相試験にお いて、本剤が投与された296例(日本人36例)における副作用発現例数(発 現率):278例(93.9%) 副作用の種類 脱毛症 134/296 (45.3%) 末梢性感覚ニューロパチー 100/296 (33.8%) そう痒症 95/296 (32.1%) 疲労 92/296 (31.1%) 副作用 食欲減退 91/296 (30.7%) 臨床検査値異常発現率 血中クレアチニン [高値] 143/285 (50.2%) 血中ブドウ糖 [高値] 135/285 (47.4%) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [高値] 133/282 (47.2%) リンパ球数 [低値] 130/281 (46.3%) ヘモグロビン [低値] 116/281 (41.3%) 製造販売:アステラス製薬株式会社 原体:輸入,製剤:輸入 会社

別紙

#### AGS-22C3 のアミノ酸配列及びジスルフィド結合

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

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

H鎖 N297: 糖鎖結合; H鎖 K447: 部分的プロセシング

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

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

# 別紙様式1生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名:	エンホルツマブ ベドチン (遺伝子組換え)
販売名:	パドセブ点滴静注用30mg
申請者:	アステラス製薬株式会社
効能・効果:	がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌
用法・用量:	通常,成人にはエンホルツマブ ベドチン (遺伝子組換え)として1回1.25 mg/kg (体重)を30分以上かけて点滴静注し,週1回投与を3週連続し,4週目は休薬する.これを1サイクルとして投与を繰り返す.ただし,1回量として125 mgを超えないこと.なお,患者の状態により適宜減量する。
生物由来原料等の使用の有無	☑使用→ 使用している場合は以下の欄を記入 □不使用
使用した生物由来原料等	□ヒト由来細胞・組織、□ヒト由来成分(血液、尿、 その他)、☑動物由来細胞・組織、□動物由来成分(血 液、その他) 原材料名;チャイニーズハムスター卵巣細胞
生物由来原材料等の使用目的	<ul><li>☑宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原材料、</li><li>□製剤添加物、□その他( )</li></ul>
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容:	合致する基準の告示・通知等があれば引用( ) ・生物由来原料基準(動物由来原料基準) ・ICH Q5A、ICH Q5D
生物由来原料等に対する不活 化処理等の内容:	抗体中間体の製造において、次に示すウイルス除去工程及びウイルス不活化工程を実施する。 - □ □ □ □ □ クロマトグラフィー工程 - □ □ □ □ クロマトグラフィー工程

ウイルスクリアランス試験結	別紙2(ウイルスクリアランス試験結果の概要)参照
果の概要:	
製造工程の概要(フローチャ	別紙1(エンホルツマブ ベドチン(遺伝子組換え)にお
ート):	ける AGS-22C3 (抗体中間体) の製造工程の概要) 参照
(不活化処理には下線を付	
し、処理条件を具体的に記	
載)	

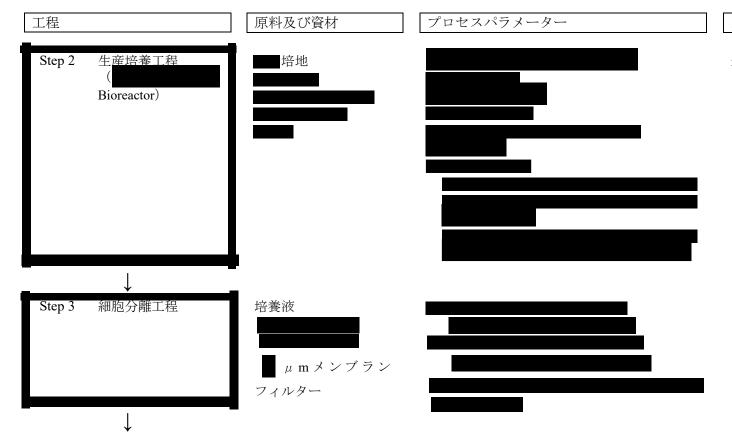
# 別紙様式2

使用した生物由来原料等の名 称	チャイニーズハムスター卵巣細胞
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分(血液、細胞組織又は尿を除くもの)、□反芻動物由来成分、☑動物細胞組織、□動物由来成分、□その他(
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、 <b>☑</b> 宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原料等()、□製剤添加物、□その他()
生物由来原料等の由来となる ヒト・動物のスクリーニン グ・管理の内容	・生物由来原料基準(動物由来原料基準) ・ICH Q5A ・ICH Q5D
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	抗体中間体の製造において、次に示すウイルス除去工程 及びウイルス不活化工程を実施する。 -
製造工程の概要(フローチャート)	別紙1(エンホルツマブ ベドチン(遺伝子組換え)におけるAGS-22C3(抗体中間体)の製造工程の概要)参照
(不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載)	
ウイルスクリアランス試験結 果の概要	別紙 2(ウイルスクリアランス試験結果の概要)参照

# 別紙 1 エンホルツマブ ベドチン(遺伝子組換え)における AGS-22C3(抗体中間体)の製造工程の概要を図 1 に示す。

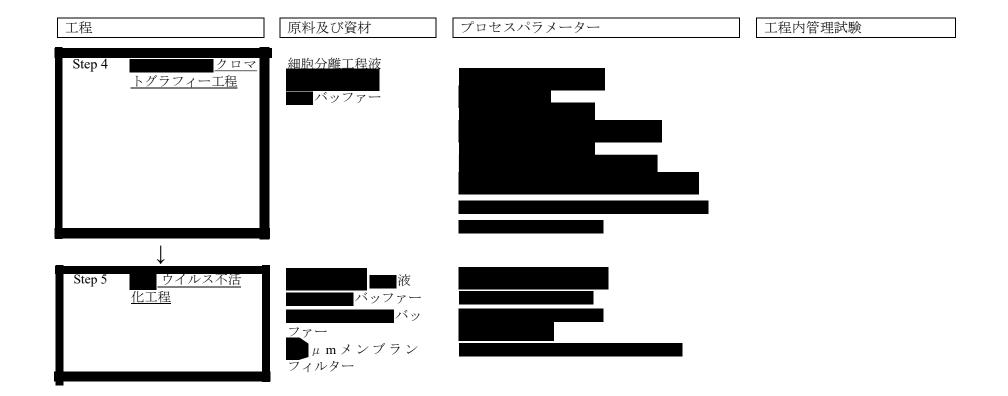
図 1 AGS-2203 (抗体中間体)の製造工程の概要

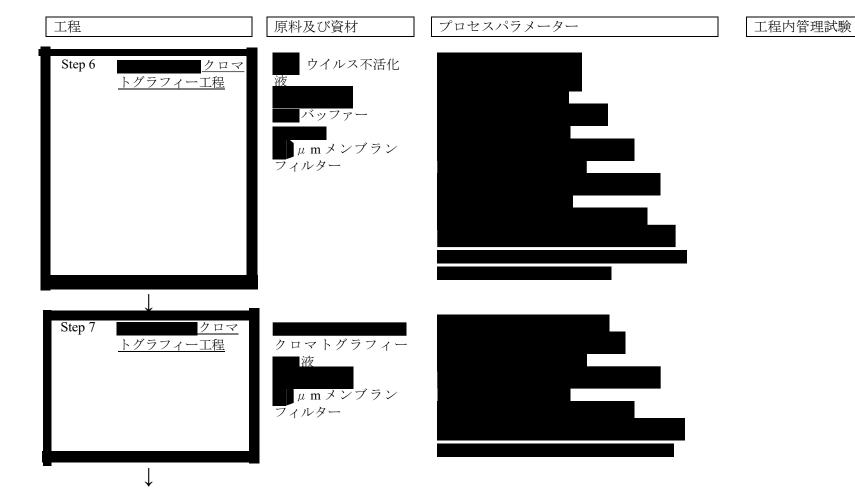




工程内管理試験

未加工/未精製バルク バイオバーデン,マイコプラ ズマ否定,非内在性ウイルス 又は外来性ウイルス否定,マ ウス微小ウイルス否定







#### 別紙 2

ウイルスクリアランス試験結果の概要を表1に示す。

# 表 1 ウイルスクリアランス試験結果の概要

工程	XMuLV LRF <sup>a</sup>	MMV LRF a	Reo 3 LRF a	PRV LRF a
	b			
ウイルス不活化				
ウイルス除去ろ過				
全工程	≥ 19.01 ± 1.09	$\geq 10.46 \pm 0.63$	≥ 11.18 ± 1.07	$\geq 18.15 \pm 0.70$

a ステップごとに■またに	はの試験を独立して	て実施した最	o	工程と	程につい
ては				0	
工程 におり	ける 検体は	分析し,			
MMV=マウス微小ウイ/	レス,			,PRV= 仮性狂	犬病ウイル

ス, Reo 3 = レオウイルス 3, XMuLV = 異種指向性マウス白血病ウイルス

# エンホルツマブ ベドチン(遺伝子組換え) 添付資料一覧

アステラス製薬株式会社

#### 第3部 品質に関する文書

#### 3.2 データ又は報告書

#### 3.2.S 原薬

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
3.2.S	_	enfortumab vedotin drug substance	Astellas	1	Astellas		_	評価資料
3.2.S	_	ASG-22C3 monoclonal antibody intermediate	Astellas	1	Astellas	1	-	評価資料
3.2.S	_	SGD-1006 drug-linker intermediate	Astellas	-	Astellas	ı	_	評価資料

#### 3.2.P 製剤

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
3.2.S	_	enfortumab vedotin drug product	Astellas	_	Astellas	_	_	評価資料

#### 3.2.A その他

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)		評価資料・ 参考資料の 別
3.2.A	_	Appendices	Astellas	_	Astellas	_	_	評価資料

#### 3.3 参考文献

著者, 文献名, 発行年, 巻, 頁

Ahmed O, Burke JF, Mann CJ, Jiang S, Klottrup KJ, Smithers N. Using ClonePix FL to assess monoclonality. GEN 2009; 19.

Barton C, Vigor K, Scott R, Jones P, Lentfer H, Bax HJ, Josephs DH, Karagiannis SN, Spicer JF. Beta-glucan contamination of pharmaceutical products: How much should we accept? Cancer immunol. Immunother. CII. 2016;65:1289–1301.

Beck A, Wagner-Rousset E, Bussat MC, Lokteff M, Klinguer-Hamour C, Haeuw JF, Goetsch L, Wurch T, Dorsselaer A, Corvaia N. Trends in Glycosylation, Glycoanalysis and Glycoengineering of Therapeutic Antibodies and Fc-Fusion Proteins. Curr. Pharm. Biotechnol. 2008;9:482–501.

Challita-Eid PM, Satpayev D, Yang P, An Z, Morrison K, Shostak Y, et al. Enfortumab vedotin antibody-drug conjugate targeting Nectin-4 is a highly potent therapeutic agent in multiple preclinical cancer models. Cancer Res. 2016;76:3003-13.

Coffey T, Bower KM, A statistical approach to assess and justify potential product specifications. BioProcess Int. 2017; 15(2):38-39.

Cohen SL, Price C, Vlasak J. Beta-elimination and peptide bond hydrolysis: two distinct mechanisms of human IgG1 hinge fragmentation upon storage. J Am Chem Soc 2007;129:6976-6977.

Cymer F, Beck H, Rohde A, Reusch D. Therapeutic monoclonal antibody N-glycosylation-Structure, function and therapeutic potential. Biologicals (2018) 52:1-11.

Dekkers G, Treffers L, Plomp R, Bentlage AEH, de Boer M, Koeleman CAM, et al. Decoding the human immunoglobulin g-glycan repertoire reveals a spectrum of fc-receptor- and complement-mediated-effector activities. Front Immunol. 2017;8:877.

Dolan DG, Naumann BD, Sargent EV, Maier A, Dourson M. Application of the threshold of toxicological concern concept to pharmaceutical manufacturing operations. Regul. Toxicol. Pharmacol. 2005;43(1):1-9.

Doronina S, Toki B, Torgov M. et al. Development of potent monoclonal antibody auristatin conjugates for cancer therapy. Nat Biotechnol 2003;21(7):778-941.

Gong HH, Ihle N, Jones MT, Kelly K, Kott L, Raglione T, et al. Control Strategy for Small. Molecule Impurities in Antibody-Drug Conjugates. AAPS PharmSciTech. 2018; 19(3):971.

Hamblett KJ, Senter PD, Chace DF, Sun MM, Lenox J, Cerveny CG. Effects of drug loading on the antitumor activity of a monoclonal antibody drug conjugate. Clin. Cancer Res. 2004;10(20):7063–7070

Ionescu RM, Vlasak J, Price C, Kirchmeier M. Contribution of variable domains to the stability of humanized IgG1 monoclonal antibodies. J Pharm Sci. 2008;97(4):1414-1426.

Montes RO, Burdick RK, Leblond DJ. Simple approach to calculate random effects model tolerance intervals to set release and shelf - life specification limits of pharmaceutical products. PDA J Pharm Sci Technol. 2019; 73(1): 39 - 59.

Pace CN, Vajdos F, Fee L, Grimsley G, Gray T. How to measure and predict the molar absorption coefficient of a protein. Protein Sci.1995;4(11):2411-23.

Pettit GR, Kamano Y, Herald CL, Tuinman AA, Boettner FE, Kizu H, Tomer KB, Bontems RJ. The isolation and structure of a remarkable marine animal antineoplastic constituent: dolastatin. J.Am.Chem.Soc.1987; 109: 6883-6885.

Piccardo P, Cervenakova L, Vasilyeva I, Yakovleva O, Bacik I, Cervenak J, McKenzie C, Kurillova L, Gregori L, Pomeroy K, et al. Candidate cell substrates, vaccine production, and transmissible spongiform encephalopathies. Emerg. Infect. Dis. 2011;17:2262–2269.

Puck TT, Cieciura SJ, Robinson A. Genetics of somatic mammalian cells. III. Long-term cultivation of euploid cells from human and animal subjects. J Exp Med.1958; 108(6):945-956.

Rosenberg AS. Effects of protein aggregates: an immunologic perspective. AAPS J 2006; 8 (3): E501-E507.

Shields RL, Lai J, Keck R, O'Connell LY, Hong K, Meng YG, Weikert SHA, Presta LG. Lack of fucose on human IgG1 N-linked oligosaccharide improves binding to human FcyRIII and antibody-dependent cellular toxicity. J Biol Chem. 2002;277:26733–26740.

Sun MM, Beam KS, Cerveny CG, et al. Reduction-alkylation strategies for the modification of specific monoclonal antibody disulfides. Bioconjug Chem. 2005;16(5):1282-1290.

Wada R, Matsui M, Kawasaki N. Influence of N-glycosylation on effector functions and thermal stability of glycoengineered IgG1 monoclonal antibody with homogeneous glycoforms. MAbs. 2019;11:350–372.

Wagner-Rousset E, Janin-Bussat MC, Colas O, Excoffier M, Ayoub D, Haeuw JF, Rilatt I, Perez M, Corvaïa N, Beck A. Antibody-drug conjugate model fast characterization by LC-MS following IdeS proteolytic digestion. MAbs. 2014;6(1):273-285.

Wu TT, Kabat EA. An analysis of the sequences of the variable regions of Bence Jones proteins and myeloma light chains and their implications for antibody complementarity. Journal of Experimental Medicine. 1970;132(2):211–250

Yan B, Yates Z, Balland A, Kleemann GR. Human IgG1 hinge fragmentation as the result of H2O2-mediated radical cleavage. J Biol Chem. 2009;284(51):35390-35402.

# 第4部 非臨床試験報告書

# 4.2 試験報告書

# 4.2.1 薬理試験

# 4.2.1.1 効力を裏付ける試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
4.2.1.1-1	ES -007	Immunohistochemical evaluation of Nectin-4 expression in human cancers		20 年 月~ 20 年 月	Agensys, Inc.	海外	_	参考資料
4.2.1.1-2	RD -018	AGS-22M6E and AGS-22M6 bind to recombinant human, cynomolgus monkey, rat and murine orthologs of Nectin-4 expressed on PC3 cells		20 年 月~ 20 年 月	Agensys, Inc.	海外	_	評価資料
4.2.1.1-3	-046	Evaluation of antibody dependent cell- mediated cytotoxicity (ADCC) of AGS-22C3 and ASG-22CE on BT-483 and PC3-AGS22 cells		20 年 月~ 20 年 月	Agensys, Inc.	海外	-	参考資料
4.2.1.1-4	ES -047	Evaluation of complement-dependent cytotoxicity (CDC) of AGS-22C3 and ASG-22CE on BT-483 and PC3-AGS22 cells		20 年 月~ 20 年 月	Agensys, Inc.	海外	-	参考資料
4.2.1.1-5	TRN-5259	Antibody-dependent cellular phagocytosis (ADCP) of AGS-22C3 and AGS-22C3E		20 年 月~ 20 年 月	Seagen Inc.	海外	_	評価資料
4.2.1.1-6	RD -013	AGS-22M6E and AGS-22M6 bind to Nectin- 4 expressed on the surface of cancer cells		20 年 月~ 20 年 月	Agensys, Inc.	海外	_	評価資料
4.2.1.1-7	RD -015	AGS-22M6E and AGS-22M6 do not crossreact with other Nectin family members - Nectin-1, Nectin-2 and Nectin-3		20 年 月~ 20 年 月	Agensys, Inc.	海外	-	評価資料
4.2.1.1-8	RD -003	AGS-22C3E and AGS-22M6E bind to recombinant human Nectin-4 expressed on the surface of PC3 cells.		20 年 月~ 20 年 月	Agensys, Inc.	海外	_	評価資料
4.2.1.1-9	RD -001	Comparison study of hybridoma-derived AGS-22M6E (Lot# FCG1001 Tox-01) and CHO-derived AGS-22C3E (Lot# FCG1015 -01 Tox) using AGS22-tag5 antigen (Lot# DT1066) binding ELISA.		20 年 月~ 20 年 月	Agensys, Inc.	海外	-	評価資料

4.2.1.1-10	ES -006	Confocal microscopy evaluation of AGS- 22M6E internalization in T47D and PC3-AGS- 22 cells	20 年 月~ 20 年 月	Agensys, Inc.	海外	_	参考資料
4.2.1.1-11	TRN-5257	Fluorescence microscopy evaluation of AGS- 22C3E internalization and lysosomal trafficking in a Nectin-4 positive bladder carcinoma cell line model	20 年 月~ 20 年 月	Seagen Inc.	海外	_	評価資料
4.2.1.1-12	TRN-5260	Measurement of intracellular release of MMAE by AGS-22C3E in a Nectin-4 positive bladder carcinoma cell line model	20 年 月~ 20 年 月	Seagen Inc.	海外	_	評価資料
4.2.1.1-13	RD -017	AGS-22M6E is cytotoxic to Nectin-4 expressing cells (endogenously positive for Nectin-4 and engineered to express human/cynomolgus/rat/murine orthologs of Nectin-4)	20 年 月~ 20 年 月	Agensys, Inc.	海外	_	評価資料
4.2.1.1-14	RD -004	Determination of AGS-22C3E and AGS- 22M6E cytotoxicities on PC3-AGS22 cells	20 年 月~ 20 年 月	Agensys, Inc.	海外	_	評価資料
4.2.1.1-15	ES -077	Effect of Nectin-4 variant 7 (v.7) lacking exon 8 on the cytotoxicity of enfortumab vedotin on tumor cells	20 年 月~ 20 年 月	Agensys, Inc.	海外	_	参考資料
4.2.1.1-16	RD -016	AGS-22M6E and AGS-22M6 compete with Nectin-1-Fc for binding to Nectin-4 on the surface of Rat1(E)-Nectin-4 cells	20 年 月~ 20 年 月	Agensys, Inc.	海外	_	評価資料
4.2.1.1-17		Effect of Nectin-1-Fc protein on enfortumab vedotin cytotoxicity against PC-3 cells overexpressing Nectin-4 protein	20 年 月~ 20 年 月	Astellas Pharma Inc.	国内	-	評価資料
4.2.1.1-18	TRN-6096	AGS-22C3E ADC bystander effect activity evaluation in admixed Nectin-4 positive and Nectin-4 negative bladder carcinoma cells	20 年 月~ 20 年 月	Seagen Inc.	海外	_	評価資料
4.2.1.1-19	RD -009	Efficacy study of AGS-22M6E in a subcutaneously established xenograft model of human bladder cancer AG-B1 in SCID mice	20 年 月~ 20 年 月	Agensys, Inc.	海外	_	評価資料
4.2.1.1-20	ES -015	Efficacy study of ASG-22CE in a subcutaneously established xenograft model of human bladder cancer AG-B8 in CB17/SCID mice	20 年 月~ 20 年 月	Agensys, Inc.	海外	_	参考資料

4.2.1.1-21	RD -002 Efficacy study comparing hybridoma cell line-derived AGS-22M6E and CHO cell line-derived AGS-22C3E in a subcutaneously established xenograft model of human breast cancer AG-Br7 in SCID mice	1.1-21 R		20 <b>]</b> 年 月~ 20 <b>]</b> 年 月	Agensys, Inc.	海外	-	評価資料	
------------	---	----------	--	-------------------------------------	---------------	----	---	------	--

# 4.2.1.2 副次的薬理試験

該当なし

# 4.2.1.3 安全性薬理試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
4.2.1.3-1	129-09-001	Determine the dose-response relation of SGD-1010 block of hERG K <sup>+</sup> channels heterologously expressed in Human Embryonic Kidney (HEK293) cells using the conventional whole-cell voltage clamp		20 年 月~ 20 年 月		海外	_	参考資料

# 4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

該当なし

#### 4.2.2 薬物動態試験

# 4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
4.2.2.1-1	AR3587	QUANTITATIVE DETERMINATION OF AGS-22M6E (ADC ANTIBODY) IN RAT SERUM USING AN ENZYME LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY (ELISA)		20 年 月~ 20 年 月		海外	_	評価資料

			 			,
4.2.2.1-2	AR161-C1128- ■-0075	QUANTITATIVE DETERMINATION OF AGS-22C3E ADC IN SPRAGUE DAWLEY RAT SERUM USING AN ENZYME LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY (ELISA)	20 年 月~ 20 年 月	海外	_	評価資料
4.2.2.1-3	AR3590	QUANTITATIVE DETERMINATION OF AGS-22M6E (ADC ANTIBODY) IN CYNOMOLGUS MONKEY SERUM USING AN ENZYME LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY (ELISA)	20 年 月~ 20 年 月	海外	I	評価資料
4.2.2.1-4	AR4559	QUANTITATIVE DETERMINATION OF AGS-22C3E (ADC ANTIBODY) IN CYNOMOLGUS MONKEY SERUM USING AN ENZYME LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY (ELISA)	20 年 月~ 20 年 月	海外	-	評価資料
4.2.2.1-5	AR3588	QUANTITATIVE DETERMINATION OF AGS-22M6E (TOTAL ANTIBODY) IN RAT SERUM USING AN ENZYME LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY (ELISA)	20 年 月~ 20 年 月	海外	-	評価資料
4.2.2.1-6	AR3591	QUANTITATIVE DETERMINATION OF AGS-22M6E (TOTAL ANTIBODY) IN CYNOMOLGUS MONKEY SERUM USING AN ENZYME LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY (ELISA)	20 年 月~ 20 年 月	海外	I	評価資料
4.2.2.1-7	AR4560	QUANTITATIVE DETERMINATION OF AGS-22C3E (TOTAL ANTIBODY) IN CYNOMOLGUS MONKEY SERUM USING AN ENZYME LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY (ELISA)	20 年 月~ 20 年 月	海外	ı	評価資料
4.2.2.1-8	8226174	Validation of a Method for the Determination of Free MMAE in Rat Serum by HPLC with MS/MS Detection	20 年 月~ 20 年 月	海外	I	評価資料
4.2.2.1-9	8226175	Abbreviated Validation of a Method for the Determination of Free MMAE in Monkey Serum by HPLC with MS/MS Detection	20 年 月~ 20 年 月	海外	П	評価資料
4.2.2.1-10	AR3589	QUALITATIVE DETERMINATION OF ANTIBODIES TO AGS-22M6E IN RAT SERUM USING A BRIDGING ENZYME LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY (ELISA)	20 年 月~ 20 年 月	海外	_	評価資料

4.2.2.1-11	AR161-C1128 ■-0077	METHOD VALIDATION REPORT FOR THE QUALITATIVE DETERMINATION OF ANTIBODIES TO AGS-22C3E (ADC) IN SPRAGUE DAWLEY RAT SERUM USING A DIRECT ENZYME LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY (ELISA)	20 年 月~ 20 年 月	海外	ı	評価資料
4.2.2.1-12	AR3592	QUALITATIVE DETERMINATION OF ANTIBODIES TO AGS-22M6E IN CYNOMOLGUS MONKEY SERUM USING A BRIDGING ENZYME LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY (ELISA)	20 年 月~20 年 月	海外	ı	評価資料
4.2.2.1-13	AR4562	QUALITATIVE DETERMINATION OF ANTIBODIES TO AGS-22C3E IN CYNOMOLGUS MONKEY SERUM USING A BRIDGING ENZYME LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY (ELISA)	20 年 月~ 20 年 月	海外	ı	評価資料

# 4.2.2.2 吸収 該当なし

## 4.2.2.3 分布

	75 11-							
CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
4.2.2.3-1	1 0611 1701	Tissue Distribution via Quantitative Whole-Body Autoradiography in Male Long-Evans Rats Following a Single Intravenous Bolus Administration of [ <sup>3</sup> H]MMAE		20 年 月~ 20 年 月		海外	_	参考資料
4.2.2.3-2	-0025	Plasma Protein Binding Assay of MMAE by Ultracentrifugation		20 年 月~ 20 年 月		国内	_	参考資料
4.2.2.3-3	14-0271	Evaluation of In Vitro MMAE Red Blood Cell Partitioning Potential in Mouse, Rat, Cynomolgus Monkey, and Human		20 年 月~ 20 年 月		海外	_	評価資料

## 4.2.2.4 代謝

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
4.2.2.4-1	4()()/	Metabolite characterization of [ <sup>3</sup> H]-MMAE in rat, monkey and human hepatocytes		20 年 月~ 20 年 月		海外	-	参考資料
4.2.2.4-2	4006	Reaction Phenotyping: Identification of human CYP enzymes involved in the in vitro metabolism of [ <sup>3</sup> H]-MMAE		20 年 月~ 20 年 月		海外	ı	参考資料
4.2.2.4-3	420501	Excretion, Mass Balance and Pharmacokinetics of Radioactivity in Sprague- Dawley Rats Following a Single Intravenous Bolus Dose of cAC10-vc- <sup>3</sup> H-MMAE or <sup>3</sup> H- MMAE		20 年 月~ 20 年 月		海外	ı	参考資料
4.2.2.4-4		Cross-species comparison of MMAE metabolism and excretion		20 年 月~ 20 年 月	Seagen Inc.	海外	_	参考資料

# 4.2.2.5 排泄 該当なし

# 4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用

	7177777	· 1 + 1 / 1 / 1 / 1 / 1 / 1 / 1 / 1 / 1 /						
CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
4.2.2.6-1	3043	In Vitro Evaluation of MMAE as an Inducer of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes		20 年 月~ 20 年 月		海外	_	評価資料
4.2.2.6-2	5021	In Vitro Evaluation of MMAE as an Inhibitor of Human Cytochrome P450 Enzymes		20 年 月~ 20 年 月		海外	_	参考資料
4.2.2.6-3	8004	In vitro Interaction Studies of MMAE with Human MDR1 (ABCB1/P-gp) ABC (efflux) Transporter		20 年 月~ 20 年 月		海外	_	参考資料
4.2.2.6-4	RPT-01709	Caco-2 Permeability and Efflux Transporter Interactions of MMAE (ML00733334 or SGD- 1010)		20 年 月~ 20 年 月		海外	_	参考資料
4.2.2.6-5	PDM-0008	In vitro interaction of MMAE with human OATP1B1		20 年 月~ 20 年 月	Seagen Inc.	海外	-	参考資料

4.2.2.6-6	PDM-0009	In vitro interaction of MMAE with human OATP1B3	20 年 月~ 20 年 月	Seagen Inc.	海外	_	参考資料
4.2.2.6-7	PDM-0010	In vitro interaction of MMAE with human OCT2	20 年 月~ 20 年 月	Seagen Inc.	海外	_	参考資料
4.2.2.6-8	PDM-0011	In vitro interaction of MMAE with human OAT1	20 年 月~ 20 年 月	Seagen Inc.	海外	_	参考資料
4.2.2.6-9	PDM-0012	In vitro interaction of MMAE with human OAT3	20 年 月~ 20 年 月	Seagen Inc.	海外	_	参考資料
4.2.2.6-10	-3234	In vitro Interaction Studies of MMAE with human BCRP, BSEP and MRP2 Efflux (ABC) Transporters, and with human OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 and OCT2 Uptake Transporters	20 年 月~ 20 年 月		海外	-	評価資料

# 4.2.2.7 その他の薬物動態試験該当なし

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 单回投与毒性試験

該当なし

## 4.2.3.2 反復投与毒性試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
4.2.3.2-1	8226169	A Multiple Dose Toxicity and Toxicokinetic Study of AGS-22M6E and AGS-22M6 Administered by Intravenous Injection to Male Rats		20 年 月~ 20 年 月		海外	ı	参考資料
4.2.3.2-2	20005662	A 4-Week Toxicity Study of AGS-22M6E and AGS-22M6 Administered by Intravenous Injection to Sprague-Dawley Rats, with a 6- Week Recovery Period		20 年 月~ 20 年 月		海外	ı	評価資料
4.2.3.2-3		A GLP 3-Month Intravenous Toxicity Study of Enfortumab Vedotin in Sprague Dawley Rats		20 年 月~ 20 年 月		海外	ı	評価資料

4.2.3.2-4	20005664	A 4-Week Toxicity Study of AGS-22M6E and AGS-22M6 Administered by Intravenous Infusion to Cynomolgus Monkeys, with a 6- Week Recovery Period	20 年 月~ 20 年 月	海外	I	評価資料
4.2.3.2-5	20021751	A 4-Week Study of AGS-22M6E and AGS- 22C3E by Intravenous Infusion Administration in Cynomolgus Monkeys with a 6-Week Recovery Period	20 年 月~ 20 年 月	海外	I	評価資料

## 4.2.3.3 遺伝毒性試験

## 4.2.3.3.1 In Vitro試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
4.2.3.3.1-1	.503.	Bacterial Reverse Mutation Assay		20 年 月~ 20 年 月		海外	_	参考資料
4.2.3.3.1-2		L5178Y TK <sup>+/-</sup> Mouse Lymphoma Forward Mutation Assay with a Confirmatory Assay		20 年 月~ 20 年 月		海外	_	参考資料

# 4.2.3.3.2 In Vivo試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
4.2.3.3.2-1	8204151	In Vivo Rat Bone Marrow Micronucleus Assay		20 年 月~ 20 年 月		海外	_	参考資料

# 4.2.3.4 がん原性試験

該当なし

## 4.2.3.5 生殖発生毒性試験

# 4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

該当なし

### 4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
4.2.3.5.2-1		Intravenous Injection Study for Effects on Embryo-fetal Developmental and Toxicokinetics with SGN-35 and SGD-1010 in Rats		20 年 月~20 年 月		海外	-	参考資料
4.2.3.5.2-2	20119695	A Preliminary Embryo-Fetal Development Study of Enfortumab Vedotin by Intravenous Injection in Rats		20 年 月~ 20 年 月		海外	-	評価資料

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 該当なし

4.2.3.5.4 幼若動物に関する試験 該当なし

4.2.3.6 局所刺激性試験該当なし

4.2.3.7 その他の毒性試験 4.2.3.7.1 抗原性試験 該当なし

4.2.3.7.2 免疫毒性試験 該当なし

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験 該当なし

4.2.3.7.4 依存性試験 該当なし

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験該当なし

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験該当なし

## 4.2.3.7.7 その他の試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
4.2.3.7.7-1	20135474	A 4-Week Repeat Dose Intravenous Testicular Toxicity Study of Enfortumab Vedotin with a 24-Week Recovery Period in the Rat		20 年 月~ 20 年 月		海外	_	評価資料
4.2.3.7.7-2	022-076622	Peripheral Glucose Uptake and Islet Viability and Insulin Secretion		20 年 月~ 20 年 月		海外	_	参考資料
4.2.3.7.7-3	ES -002	Immunohistochemical Evaluation of the Tissue Cross Reactivity of AGS-22M6E with Normal Cynomolgus Monkey Tissues		20 年 月~ 20 年 月	Agensys, Inc.	海外	_	参考資料
4.2.3.7.7-4	ES -001	Immunohistochemical Evaluation of Nectin-4 Expression in Normal Human Tissues		20 年 月~ 20 年 月	Agensys, Inc.	海外	_	参考資料
4.2.3.7.7-5	8236219	Assessment of the Potential Tissue Cross Reactivity of AGS-22M6E with a Selected Panel of Human Tissues		20 年 月~ 20 年 月		海外	_	評価資料
4.2.3.7.7-6	TRN-2926-A	SGD-1006, SGD-1427 and SGD-1010 photosafety evaluation		20 年 月~ 20 年 月	Seagen Inc.	海外	_	参考資料

#### 4.3 参考文献

著者, 文献名, 発行年, 巻, 頁

ADCETRIS (prescribing information). Bothell, WA. Seagen Inc; October 2019.

Boudghene-Stambouli O, Merad-Boudia A. Association of ectodermal dysplasia and syndactylia. Ann Dermatol Venereol. 1991;118:107-10.

Boylan KL, Buchanan PC, Manion RD, Shukla DM, Braumberger K, Bruggemeyer C, et al. The expression of Nectin-4 on the surface of ovarian cancer cells alters their ability to adhere, migrate, aggregate, and proliferate. Oncotarget. 2017;8:9717-38.

Brancati F, Fortugno P, Bottillo I, Lopez M, Josselin E, Boudghene-Stambouli O, et al. Mutations in PVRL4, encoding cell adhesion molecule nectin-4, cause ectodermal dysplasia-syndactyly syndrome. Am J Hum Genet. 2010:87:265-73.

Brown CW, Amante JJ, Mercurio AM. Cell clustering mediated by the adhesion protein PVRL4 is necessary for α6β4 integrin-promoted ferroptosis resistance in matrix-detached cells. J Biol Chem. 2018;293:12741-8.

Cao AT, Law CL, Gardai SJ, Heiser RA. Abstract 5588: Brentuximab vedotin-driven immunogenic cell death enhances antitumor immune responses, and is potentiated by PD1 inhibition in vivo. Proceedings of the AACR Annual Meeting; 2017 Apr 1-5; Washington, DC.

Challita-Eid PM, Satpayev D, Yang P, An Z, Morrison K, Shostak Y, et al. Enfortumab vedotin antibody-drug conjugate targeting Nectin-4 is a highly potent therapeutic agent in multiple preclinical cancer models. Cancer Res. 2016;76:3003-13.

Cho EH, Wendel M, Luttgen M, Yoshioka C, Marrinucci D, Lazar D, et al. Characterization of circulating tumor cell aggregates identified in patients with epithelial tumors. Phys Biol. 2012;9:016001.

de Bono JS, Concin N, Hong DS, Thistlethwaite FC, Machiels JP, Arkenau HT, et al. Tisotumab vedotin in patients with advanced or metastatic solid tumours (InnovaTV 201): a first-in-human, multicenter, phase 1-2 trial. Lancet Oncol. 2019;20:383-93.

Delpeut S, Noyce RS, Richardson CD. The tumor-associated marker, PVRL4 (nectin-4), is the epithelial receptor for morbilliviruses. Viruses. 2014;6:2268-86.

Delpeut S, Sisson G, Black KM, Richardson CD. Measles virus enters breast and colon cancer cell lines through a PVRL4-mediated macropinocytosis pathway. J Virol. 2017;91:e02191-16.

Donaghy H. Effects of antibody, drug and linker on the preclinical and clinical toxicities of antibody-drug conjugates. MAbs. 2016;8:659-71.

Doronina SO, Toki BE, Torgov MY, Mendelsohn BA, Cerveny CG, Chace DF, et al. Development of potent monoclonal antibody auristatin conjugates for cancer therapy. Nat Biotechnol. 2003;21:778-84.

Eaton JS, Miller PE, Mannis MJ, Murphy CJ. Ocular adverse events associated with antibody-drug conjugates in human clinical trials. J Ocul Pharmacol Ther. 2015;31:589-604.

Fabre S, Reymond N, Cocchi F, Menotti L, Dubreuil P, Campadelli-Fiume G, et al. Prominent role of the Ig-like V Domain in trans-interactions of Nectins. J Biol Chem. 2002;277:27006-13.

Fabre-Lafay S, Garrido-Urbani S, Reymond N, Gonçalves A, Dubreuil P, Lopez M. Nectin-4, a new serological breast cancer marker, is a substrate for tumor necrosis fator-alpha-converting enzyme (TACE)/ADAM-17. J Biol Chem. 2005;280:19543-50.

Fabre-Lafay S, Monville F, Garrido-Urbani S, Berruyer-Pouyet C, Ginestier C, Reymond N, et al. Nectin-4 is a new histological and serological tumor associated marker for breast cancer. BMC Cancer. 2007;7:73.

Fortugno P, Josselin E, Tsiakas K, Agolini E, Cestra G, Teson M, et al. Nectin-4 mutations causing ectodermal dysplasia with syndactyly perturb the rac1 pathway and the kinetics of adherens junction formation. J Invest Dermatol. 2014;134:2146-53.

Francisco JA, Cerveny CG, Meyer DL, Mixan BJ, Klussman K, Chace DF, et al. cAC10-vcMMAE, an anti-CD30-monomethyl auristatin E conjugate with potent and selective antitumor activity. Blood. 2003;102:1458-65.

Gardai SJ, Epp A, Law CL. Abstract 2469: Brentuximab vedotin-mediated immunogenic cell death. Proceedings of the AACR 106th Annual Meeting; 2015 Apr 18-22; Philadelphia, PA.

Gerber HP, Ferrara N. Pharmacology and pharmacodynamics of bevacizumab as monotherapy or in combination with cytotoxic therapy in preclinical studies. Cancer Res. 2005;65:671-80.

Giancotti FG. Targeting integrin beta4 for cancer and anti-angiogenic therapy. Trends Pharmacol Sci. 2007;28:506-11.

Gopal AK, Ramchandren R, O'Connor OA, Berryman RB, Advani RH, Chen R, et al. Safety and efficacy of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma recurring after allogenic stem cell transplantation. Blood. 2012;120:560-8

Hall AP, Mitchard T, Rolf MG, Stewart J, Duffy P. Femoral head growth plate dysplasia and fracture in juvenile rabbits induced by off-target antiangiogenic treatment. Toxicol Pathol. 2016;44:866-73.

Han TH, Gopal AK, Ramchandren R, Goy A, Chen R, Matous JV, et al. CYP3A-mediated drug-drug interaction potential and excretion of brentuximab vedotin, an antibody-drug conjugate, in patients with CD30-positive hematologic malignancies. J Clin Pharmacol. 2013;53:866-77.

Ito M, Nishizawa H, Tsutsumi M, Kato A, Sakabe Y, Noda Y, et al. Potential role for nectin-4 in the pathogenesis of pre-eclampsia: A molecular genetic study. BMC Med Genet. 2018;19:166.

Jelani M, Chishti MS, Ahmad W. Mutation in PVRL4 gene encoding nectin-4 underlies ectodermal-dysplasia-syndactyly syndrome (EDSS1). J Hum Genet. 2011;56:352-7.

Keizer RJ, Huitema ADR, Schellens JHM, Beijnen JH. Clinical Pharmacokinetics of Therapeutic Monoclonal Antibodies. Clin Pharmacokinet. 2010;49:493-507

Lattanzio R, Ghasemi R, Brancati F, Sorda RL, Tinari N, Perracchio L, et al. Membranous Nectin-4 expression is a risk factor for distant relapse of T1-T2, N0 luminal-A early breast cancer. Oncogenesis. 2014;3:e118.

Li F, Ulrich M, Jonas M, Stone IJ, Linares G, Zhang X, et al. Tumor-associated macrophages can contribute to antitumor activity through FcγR-mediated processing of antibody-drug conjugates. Mol Cancer Ther. 2017;16:1347-54.

Lin K, Rubinfeld B, Zhang C, Firestein R, Harstad E, Roth L, et al. Preclinical development of an anti-NaPi2b (SLC34A2) antibody-drug conjugate as a therapeutic for non-small cell lung and ovarian cancers. Clin Cancer Res. 2015;21:5139-50.

Ludlow M, Rennick LJ, Sarlang S, Skibinski G, McQuaid S, Moore T, et al. Wild-type measles virus infection of primary epithelial cells occurs via the basolateral surface without syncytium formation or release of infectious virus. J Gen Virol. 2010;91(Pt4):971-9.

Maruoka M, Kedashiro S, Ueda Y, Mizutani K, Takai Y. Nectin-4 co-stimulates the prolactin receptor by interacting with SOCS1 and inhibiting its activity on the JAK2-STAT5a signaling pathway. J Biol Chem. 2017;292:6895-909.

Moffat GJ, Retter MW, Kwon G, Loomis M, Hock MB, Hall C, et al. Placental transfer of a fully human IgG2 monoclonal antibody in the cynomolgus monkey, rat, and rabbit: a comparative assessment from during organogenesis to late gestation. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2014;101:178-88.

Mollo MR, Antonini D, Mitchell K, Fortugno P, Costanzo A, Dixon J, et al. p63-dependent and independent mechanisms of nectin-1 and nectin-4 regulation in the epidermis. Exp Dermatol. 2015;24:114-9.

Naniche D, Varior-Krishnan G, Cervoni F, Wild TF, Rossi B, Rabourdin-Combe C, et al. Human membrane cofactor protein (CD46) acts as a cellular receptor for measles virus. J Virol. 1993;67:6025-32.

Nishiwada S, Sho M, Yasuda S, Shimada K, Yamato I, Akahori T, et al. Nectin-4 expression contributes to tumor proliferation, angiogenesis and patient prognosis in human pancreatic cancer. J Exp Clin Cancer Res. 2015;34:30.

Pavlova NN, Pallasch C, Elia AE, Braun CJ, Westbrook TF, Hemann M, et al. A role for PVRL4-driven cell-cell interactions in tumorigenesis. Elife. 2013;2:e00358.

Pils D, Aust S, Bekos C, Kölbl H. Gene co-expression network analysis reveals nectin 4 as new therapeutic target for a poor prognosis subtype of ovarian cancer. Presented at the 20th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology; 2017; Vienna, Austria.

Rajc J, Gugic D, Frohlich I, Marjanovic K, Dumencic B. Prognostic role of Nectin-4 expression in luminal B (HER2 negative) breast cancer. Pathol Res Pract. 2017;213:1102-8.

Ramchandren R, Advani RH, Ansell SM, Bartlett NL, Chen R, Connors JM, et al. Brentuximab vedotin plus chemotherapy in North American subjects with newly diagnosed stage III or IV Hodgkin lymphoma. Clin Cancer Res. 2019;25:1718-26.

Raza SI, Nasser Dar R, Shah AA, Ahmad W. A novel homozygous nonsense mutation in the PVRL4 gene and expansion of clinical spectrum of EDSS1. Ann Hum Genet. 2015;79:92-8.

Rikitake Y, Mandai K, Takai Y. The role of nectins in different types of cell-cell adhesion. J Cell Sci. 2012;125(Pt16):3713-22.

Rosenberg JE, Heath EI, O'Donnell PH, Hahn NM, Balar AV, Gartner EM, et al. EV-201 Study: a single-arm, open-label, multicenter study of enfortumab vedotin for treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer who previously received immune checkpoint inhibitor therapy. J Clin Oncol. 2018a; 36(15 Suppl):4590

Rosenberg JE, Sridhar SS, Zhang J, Smith DC, Ruether JD, Flaig TW, et al. Updated results from the enfortumab vedotin phase 1 (EV-101) study in patients with metastatic urothelial cancer (mUC). J Clin Oncol. 2018b;36(15 Suppl):4504.

Ryan AM, Eppler DB, Hagler KE, Bruner RH, Thomford PJ, Hall RL, et al. Preclinical safety evaluation of rhuMAbVEGF, an antiangiogenic humanized monoclonal antibody. Toxicol Pathol. 1999;27:78-86.

Saber H, Leighton JK. An FDA oncology analysis of antibody-drug conjugates. Regul Toxicol Pharmacol. 2015;71:444-52.

Sato H, Yoneda M, Honda T, Kai C. Morbillivirus receptors and tropism: multiple pathways for infection. Front Microbiol. 2012;3:75.

Sethy C, Goutam K, Nayak D, Pradhan R, Molla S, Chatterjee S, et al. Clinical significance of a pvrl 4 encoded gene Nectin-4 in metastasis and angiogenesis for tumor relapse. J Cancer Res Clin Oncol. 2020;146:245-59.

Siddharth S, Goutam K, Das S, Nayak A, Nayak D, Sethy C, et al. Nectin-4 is a breast cancer stem cell marker that induces WNT/β-catenin signaling via Pi3k/Akt axis. Int J Biochem Cell Biol. 2017;89:85-94.

Siddharth S, Nayak A, Das S, Nayak D, Panda J, Wyatt MD, et al. The soluble nectin-4 ecto-domain promotes breast cancer induced angiogenesis via endothelial integrin-β4. Int J Biochem Cell Biol. 2018;102:151-60.

Takano A, Ishikawa N, Nishino R, Masuda K, Yasui W, Inai K, et al. Identification of nectin-4 oncoprotein as a diagnostic and therapeutic target for lung cancer. Cancer Res. 2009;69:6694-703.

TOXNET Toxicology Data Network; https://toxnet.nlm.nih.gov/, Accessed May 2019.

Vargas HM, Bass AS, Breidenbach A, Feldman HS, Gintant GA, Harmer AR, et al. Scientific review and recommendations on preclinical cardiovascular safety evaluation of biologics. J Pharmacol Toxicol Methods. 2008;58:72-6.

VINCASAR (prescribing information). Irvine, CA. Teva Parenteral Medicines, Inc; September 2018.

Wedge SR, Kendrew J, Hennequin LF, Valentine PJ, Barry ST, Brave SR, et al. AZD2171: a highly potent, orally bioavailable, vascular endothelial growth factor receptor-2 tyrosine kinase inhibitor for the treatment of cancer. Cancer Res. 2005;65:4389-400.

Yu S, Li S, Yang H, Lee F, Wu JT, Qian MG. A novel liquid chromatography/tandem mass spectrometry based depletion method for measuring red blood cell partitioning of pharmaceutical compounds in drug discovery. Rapid Commun Mass Spectrom. 2005;19:250-4

Zhang Y, Liu S, Wang L, Wu Y, Hao J, Wang Z, et al. A novel PI3K/AKT signaling axis mediates Nectin-4-induced gallbladder cancer cell proliferation, metastasis and tumor growth. Cancer Lett. 2016;375:179-89.

Zhang Y, Zhang J, Shen Q, Yin W, Huang H, Liu Y, et al. High expression of Nectin-4 is associated with unfavorable prognosis in gastric cancer. Oncol Lett. 2018;15:8789-95.

### 第5部 臨床試験報告書

## 5.2 全臨床試験一覧表

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別	申請電子デ ータの提出 有無
5.2	-	全臨床試験一覧表	-	-	_	-	-	評価資料	-

## 5.3 臨床試験報告書

- 5.3.1 生物薬剤学試験報告書
- 5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書 該当なし

## 5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別	申請電子デ ータの提出 の有無
5.3.1.2-1	AGS-22M6E- 11-1	A Phase 1 Study of the Safety and Pharmacokinetics of Escalating Doses of AGS- 22M6E or ASG-22CE Given as Monotherapy Followed by Expansion Cohorts in Subjects with Malignant Solid Tumors that Express Nectin-4	Agensys	2011年7月~ 2015年4月	Agensys	海外	-	参考資料	無

## 5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書 該当なし

## 5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別	申請電子デ ータの提出 有無
5.3.1.4-1	AR3905	QUANTITATIVE DETERMINATION OF AGS-22M6E (ADC ANTIBODY) IN HUMAN SERUM USING AN ENZYME LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY (ELISA)		20 年 月~ 20 年 月		海外	-	評価資料	無

5.3.1.4-2	AR4854	QUANTITATIVE DETERMINATION OF AGS-22C3E (ADC ANTIBODY) IN HUMAN SERUM USING AN ENZYME LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY (ELISA)		20 年 月~ 20 年 月	海外	ı	評価資料	無
5.3.1.4-3	7465-ME- 0002	Validation of an ELISA Method for the Quantitation of ASG-22CE in Human Serum		20 年 月~ 20 年 月	海外		評価資料	無
5.3.1.4-4	8245676	Validation of a Method for the Determination of Free MMAE in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection		20 年 月~ 20 年 月	海外	_	評価資料	無
5.3.1.4-5	7465-ME- 0001	Validation of an Analytical Method for the Determination of Unconjugated MMAE in Human Plasma using LC/MS/MS		20 年 月~ 20 年 月	海外		評価資料	無
5.3.1.4-6	AR3906	QUANTITATIVE DETERMINATION OF AGS-22M6E (TOTAL ANTIBODY) IN HUMAN SERUM USING AN ENZYME LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY (ELISA)		20 年 月~ 20 年 月	海外	-	評価資料	無
5.3.1.4-7	AR4855	QUANTITATIVE DETERMINATION OF AGS-22C3E (TOTAL ANTIBODY) IN HUMAN SERUM USING AN ENZYME LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY (ELISA)		20 年 月~ 20 年 月	海外	-	評価資料	無
5.3.1.4-8	7465-ME- 0003	Validation of an ELISA Method for the Quantitation of ASG-22CE Total Antibody in Human Serum		20 年 月~ 20 年 月	海外	1	評価資料	無
5.3.1.4-9	AR3907	QUALITATIVE DETERMINATION OF ANTIBODIES TO AGS-22M6E IN HUMAN SERUM USING A BRIDGING ENZYME LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY (ELISA)		20 年 月~ 20 年 月	海外	_	評価資料	無
5.3.1.4-10	AR4856	QUALITATIVE DETERMINATION OF ANTIBODIES TO AGS-22C3E IN HUMAN SERUM USING A BRIDGING ENZYME LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY (ELISA)		20 年 月~ 20 年 月	海外	I	評価資料	無
5.3.1.4-11	7465-ME- 0004	Validation of an MSD-ECL Method for the Detection of Anti-ASG-22CE ADC Antibodies in Human Serum		20 年 月~ 20 年 月	海外	_	評価資料	無

5.3.1.4-12	7465-ME- 0005	Validation of an ELISA Method for the Detection of Anti-ASG-22CE ADC Neutralizing Antibodies in Human Serum		20 年 月~ 20 年 月		海外	_	評価資料	無
------------	------------------	---	--	-------------------	--	----	---	------	---

# 5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書該当なし

## 5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書

# 5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書 該当なし

## 5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別	申請電子デ ータの提出 有無
5.3.3.2-1	EV-101	A Phase 1 Study of the Safety and Pharmacokinetics of Escalating Doses of ASG- 22CE Given as Monotherapy in Subjects with Metastatic Urothelial Cancer and Other Malignant Solid Tumors that Express Nectin- 4		実施中	Astellas Pharma Global Development	海外	J Clin Oncol. 2020;38: 1041-9.	評価資料	有
5.3.3.2-2	EV-102	An Open-label, Randomized, Phase 1 Safety and Pharmacokinetic Study of Enfortumab Vedotin (ASG-22CE) in Japanese Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma	アステラス製薬株式会社	2017年4月~ 2019年2月	アステラス製薬株式会社	国内	Invest New Drugs. 2020;38: 1056-66.	評価資料	有

## 5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)			申請電子デ ータの提出 有無
5.3.3.3-1		Comparison of Pharmacokinetic Profiles for Enfortumab Vedotin between Japanese and Non-Japanese Patients	アステラス製薬株式会社	2021年1月	アステラス製薬株式会社	国内	_	評価資料	無

### 5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別	申請電子デ ータの提出 有無
5.3.3.4-1	7465-PK-0006	A Physiologically-Based Pharmacokinetic Analysis Evaluation of Drug-Drug Interaction for Enfortumab Vedotin	Astellas Pharma Global Development	2020年7月	Astellas Pharma Global Development	海外	-	評価資料	有

## 5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌		申請電子デ ータの提出 有無
5.3.3.5-1	7465-PK-0009	Population Pharmacokinetic Modeling of Enfortumab Vedotin	Astellas Pharma Global Development	2020年12月	Astellas Pharma Global Development	海外	_	評価資料	有

### 5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書

# 5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

### 該当なし

## 5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)			申請電子デ ータの提出 有無
	7465-PK-0012	Concentration-QTc Interval Modeling of Enfortumab Vedotin (ASG-22CE) in Study 7465-CL-0101 (EV-102)	アステラス製薬株式会社	2020年12月	アステラス製薬株式会社	国内	-	評価資料	無
5.3.4.2-2	7465-PK-0010	7465-CL-0101 (EV-102) Exposure-Response Analysis of Enfortumab Vedotin	Astellas Pharma Global Development	2021年1月	Astellas Pharma Global Development	海外	_	評価資料	有

## 5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

## 5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)			申請電子デ ータの提出 有無
5.3.5.1-1	EV-301	An Open-label, Randomized Phase 3 Study to Evaluate Enfortumab Vedotin vs Chemotherapy in Subjects with Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (EV-301)	Astellas Pharma Global Development	実施中	Astellas Pharma Global Development	国内・海外	_	評価資料	有

## 5.3.5.2 非対照試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌		申請電子デ ータの提出 有無
5.3.5.2-1	EV-201	A Single-arm, Open-label, Multicenter Study of Enfortumab Vedotin (ASG-22CE) for Treatment of Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer who Previously Received Immune Checkpoint Inhibitor (CPI) Therapy	Seagen Inc.	実施中	Seagen Inc.	国内・海外	J Clin Oncol. 2019;37: 2592-600.	評価資料	有

# 5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別	申請電子デ ータの提出 有無
5.3.5.3-1	_	Integrated Analysis of Safety	Astellas Pharma Global Development		_	国内・海外	_	評価資料	有
5.3.5.3-2	_	Japan-specific Analysis for Study EV-301	Astellas Pharma Global Development	_	1	国内・海外	_	評価資料	無

## 5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌		申請電子デ ータの提出 有無
5.3.5.4-1	_	Treatment Patterns Among Locally Advanced and Metastatic Urothelial Carcinoma (la/mUC) Patients: Analysis of a US Electronic Health Record Database of Community Oncologists	Genesis Research	-	Genesis Research	海外	-	評価資料	無

### 5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別	申請電子デ ータの提出 有無
5.3.6-1	_	Periodic Adverse Experience Report/Periodic Adverse Drug Experience Report, PADCEV <sup>TM</sup> (enfortumab vedotin-ejfv), Biologic License Approval: BLA761137	Astellas Pharma Global Development	2019年12月~ 2020年3月	_	海外	_	評価資料	無
5.3.6-2	_	Periodic Adverse Drug Experience Report/Periodic Adverse Event Report, PADCEV <sup>TM</sup> (enfortumab vedotin-ejfv), BLA761137	Astellas Pharma Global Development	2020年3月~ 2020年6月	_	海外	_	評価資料	無
5.3.6-3	_	Periodic Adverse Event Report, PADCEV <sup>TM</sup> (enfortumab vedotin-ejfv), BLA761137	Astellas Pharma Global Development	2020年6月~ 2020年9月	1	海外	_	評価資料	無
5.3.6-4	_	Periodic Adverse Event Report, PADCEV <sup>TM</sup> (enfortumab vedotin-ejfv), BLA761137	Astellas Pharma Global Development	2020年9月~ 2020年12月	_	海外	_	評価資料	無

### 5.3.7 患者データー覧表及び症例記録

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内,海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別	申請電子デ ータの提出 有無
5.3.7	_	患者データ一覧表及び症例記録	アステラス製薬株式会社	_		国内・海外	_	評価資料	無

## 5.4 参考文献

著者, 文献名, 発行年, 巻, 頁

Alberta Health Services. Locally Advanced/Metastatic Bladder Cancer. Clinical Practice Guideline GU – 014 Version 1. Published online May 2020. Available from: https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gu014-ambc.pdf.

Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, Znaor A, Jemal A, Bray F. Bladder cancer incidence and mortality: a global overview and recent trends. Eur Urol. 2017;71:96-108.

Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2017;18:1483-92.

Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet. 2017;389:67-76.

Balversa (erdafitinib) US Prescribing Information. Horsham, Pennsylvania: Janssen Products, LP; Apr 2020.

Bamias A, Tzannis K, Bamia C, Harshman LC, Crabb S, Plimack ER. The impact of cisplatin- or non-cisplatin-containing chemotherapy on long-term and conditional survival of patients with advanced urinary tract cancer. Oncologist. 2019:24:1348-55.

Bavencio (avelumab) US Prescribing Information. Rockland, Maryland: EMD Serono, Inc.; Jun 2020.

Bellmunt J, Theodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G, et al. Phase 3 trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. J Clin Oncol. 2009;27:4454-61.

Bellmunt J, Mottet N, de Santis M. Urothelial carcinoma management in elderly or unfit patients. EJC Suppl. 2016;14:1-20.

Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, Desantis M, Horwich A and the ESMO Guidelines Working Group. Bladder cancer: ESMO practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014;25(suppl 3):iii40-8.

Bellmunt J, Orsola A, Wiegel T, Guix M, De Santis M, Kataja V et al. Bladder cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up. Ann Oncol. 2011;22(suppl. 6):vi45-9.

Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L, et al. KEYNOTE-045 Investigators. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. N Engl J Med. 2017;376:1015-26.

Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, Skoneczna I, De Santis M, Daugaard G, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. J Clin Oncol. 2012;30:1107-13.

Black PC, Alimohamed NS, Berman D, Blai N, Eigl B, Karakiewicz PI, et al. Optimizing management of advanced urothelial carcinoma: a review of emerging therapies and biomarker-driven patient selection. Can Urol Assoc J. 2020;14:E373-82.

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Ahmedin J. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68:394-424.

Brenner DR, Weir HK, Demers AA, Ellison LF, Louzado C, Shaw A, et al. Projected estimates of cancer in Canada in 2020. CMAJ. 2020;192:E199-205.

Challita-Eid PM, Satpayev D, Yang P, An Z, Morrison K, Shostak Y, et al. Enfortumab vedotin antibody-drug conjugate targeting Nectin-4 is a highly potent therapeutic agent in multiple preclinical cancer models. Cancer Res. 2016;76:3003-

Clark PE, Agarwal N, Biagioli MC, Eisenberger MA, Greenberg RE, Herr HW, et al. Bladder Cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2013;11:446-75.

Clopper CJ, Pearson ES. The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial. Biometrika. 1934;26:404-13.

Dash A, Galsky MD, Vickers AJ, Serio AM, Koppie TM, Dalbagni G, et al. Impact of renal impairment on eligibility for adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with urothelial carcinoma of the bladder. Cancer. 2006;107:506-13.

De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized phase 2/3 trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. J Clin Oncol. 2012;30:191-9.

Donaghy H. Effects of antibody, drug and linker on the preclinical and clinical toxicities of antibody drug conjugates. MAbs. 2016;8:659-71.

Doronina SO, Toki BE, Torgov MY, Mendelsohn BA, Cerveny CG, Chace DF, et al. Development of potent monoclonal antibody auristatin conjugates for cancer therapy. Nat Biotechnol. 2003;21:778-84.

Drakaki A, Kirby CJ, Van der Heijden MS, Petrylak DP, Powles T, Chi KN, et al. Docetaxel with or without ramucirumab after platinum-based chemotherapy and checkpoint inhibitors in advanced urothelial carcinoma: a prespecified subgroup analysis from the phase 3 RANGE trial. Bladder Cancer 6. 2020;6:43-52.

Eaton JS, Miller PE, Mannis MJ, Murphy CJ. Ocular adverse events associated with antibody-drug conjugates in human clinical trials. J Ocul Pharmacol Ther. 2015;31:589-604.

Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45:228-47.

Fabre-Lafay S, Garrido-Urbani S, Reymond N, Gonçalves A, Dubreuil P, Lopez M. Nectin-4, a new serological breast cancer marker, is a substrate for tumor necrosis factor-alpha-converting enzyme (TACE)/ADAM-17. J Biol Chem. 2005;280:19543-50.

Fabre-Lafay S, Monville F, Garrido-Urbani S, Berruyer-Pouyet C, Ginestier C, Reymond N, et al. Nectin-4 is a new histological and serological tumor associated marker for breast cancer. BMC Cancer. 2007;7:73-8.

Farrand KF, Fridman M, Stillman IO, Schaumberg DA. Prevalence of diagnosed dry eye disease in the Unites States among adults aged 18 years and older. Am J Ophthalmol. 2017;182:90-8.

Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015;136:E359-86.

Fradet Y, Bellmunt J, Vaughn DJ, Lee JL, Fong L, Vogelzang NJ, et al. Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of >2 years of follow-up. Ann Oncol. 2019;30:970-6.

Francisco JA, Cerveny CG, Meyer DL, Mixan BJ, Klussman K, Chace DF, et al. cAC10-vcMMAE, an anti-CD30-monomethyl auristatin E conjugate with potent and selective antitumor activity. Blood. 2003;102:1458-65.

Freshwater T, Li H, Valiathan C, Li M, Perini R, Bracco OL, et al. Systemic literature review and meta-analysis of response to first-line therapies for advanced/metastatic urothelial cancer patients who are cisplatin ineligible. Am J Clin Oncol. 2019:42:802-9.

Galsky MD, Chen GJ, Oh WK, Bellmunt J, Roth BJ, Petrioli R, et al. Comparative effectiveness of cisplatin-based and carboplatin-based chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma. Ann Oncol. 2012;23:406-10.

Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, Sonpavde G, Hutson T, Oh WK, et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. Lancet Oncol. 2011;12:211-4.

Galsky MD, Pal KS, Lin S-W, Ogale S, Zivkovic M, Simpson J, et al. Real-world effectiveness of chemotherapy in elderly patients with metastatic bladder cancer in the United States. Bladder Cancer. 2018;4:227-38.

Gómez de Liaño Lista A, van Dijk N, de Velasco Oria de Rueda G, Necchi A, Lavaud P, Morales Barrera R, et al. Clinical outcomes after progressing to frontline and second-line anti PD 1/PD L1 in advanced urothelial cancer. Eur Urol. 2020:77:269-73.

Han TH, Chen R, Advani R, Berryman RB, Smith SE, Forero-Torres A, et al. Brentuximab vedotin does not cause clinically relevant QTc interval prolongation in patients with CD30 positive hematologic malignancies. Cancer Chemother Pharmacol. 2013;72:241-9.

Han TH, Gopal AK, Ramchandren R, Goy A, Chen R, Matous JV, et al. CYP3A-mediated drug-drug interaction potential and excretion of brentuximab vedotin, an antibody-drug conjugate, in patients with CD30-positive hematologic malignancies. J Clin Pharmacol. 2013;53:866-77.

Hepp Z, Shah SN, Smoyer K, Vadagam P. Epidemiology and treatment patterns for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: a systemic literature review and gap analysis. J Manag Care Spec Pharm. 2020:1-16.

Holmsten K, Jensen NV, Mouritsen LS, Jonsson E, Mellnert C, Agerbæk M, et al. Vinflunine/gemcitabine versus carboplatin/gemcitabine as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with advanced urothelial carcinoma: a randomised phase II trial (VINGEM). Eur J Cancer. 2020;127:173-82.

Hutchinson R, Haddad A, Sagalowsky A, Margulis V. Upper tract urothelial carcinoma: special considerations. Clin Adv Hematol Oncol. 2016;14:101-09.

Kågedal M, Claret L, Marchand M, Chanu P, Bruno R, Garg, A, et al. Herceptin in HER2-positive gastric cancer: evaluation of exposure-response with two dose levels. Annual Meeting of the Population Approach Group Europe (PAGE). Budapest, Hungary. 2017; Abstract 7329.

Keytruda (pembrolizumab) (Prescribing Information). Whitehouse Station, New Jersey: Merck & Co., Inc.; Nov 2020.

Kraynov E, Kamath A, Walles M, Tarcsa E, Deslandes A, Iyer RA, et al. Current approaches for absorption, distribution, metabolism and excretion characterization of antibody-drug conjugates: an industry white paper. Drug Metab Dispos. 2016;44:617-23.

Li C, Wang B, Chen SC, Wada R, Lu D, Wang X, et al. Exposure-response analyses of trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive advanced breast cancer previously treated with trastuzumab and a taxane. Cancer Chemother Pharmacol. 2017;80:1079-90.

Li C, Zhang C, Li Z, Samineni D, Lu D, Wang B, et al. Clinical pharmacology of vc-MMAE antibody-drug conjugates in cancer patients: learning from eight first-in-human phase 1 studies. MAbs. 2020;12:1699768.

Loriot Y, Necchi A, Park SH, Garcia-Donas J, Huddart R, Burgess E, et al. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2019;381:338-48.

Lu T, Gibiansky L, Li X, Li C, Shi R, Agarwal P, et al. Exposure-safety and exposure-efficacy analyses of polatuzumab vedotin in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. Leuk Lymphoma. 2020;61:2905-14.

Miyazaki J, Nishiyama H. Epidemiology of urothelial carcinoma. Int J Urol. 2017;24:730-4.

Ning Y, Zhang L, Suzman D. Clinical and statistical reviews: BLA 761034 for atezolizumab for second-line use in advanced urothelial carcinoma. Application no. 761034Orig1s000, Center for Drug Evaluation and Research. 2016. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/nda/2016/761034Orig1s000MedR.pdf.

Nishiwada S, Sho M, Yasuda S, Shimada K, Yamato I, Akahori T, et al. Nectin-4 expression contributes to tumor proliferation, angiogenesis and patient prognosis in human pancreatic cancer. J Exp Clin Cancer Res. 2015;34:30.

Nishiyama H, Yamamoto Y, Sassa N, Nishimura K, Fujimoto K, Fukasawa S, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy in recurrent, advanced urothelial cancer in Japanese patients: a subgroup analysis of the phase 3 KEYNOTE-045 trial. Inter J Clin Oncol. 2020;25:165-74.

Padcey (enfortumab vedotin) US Prescribing Information. Northbrook, Illinois and Bothell, Washington: Astellas Pharma US, Inc. and Seagen Inc.; Dec 2019.

Parikh RB, Adamson BJS, Khozin S, Galsky MD, Baxi SS, Cohen A, et al. Association between FDA label restriction and immunotherapy and chemotherapy use in bladder cancer. JAMA. 2019;322:1209-11.

Park I, Kim B-S, Lim HY, Kim H-J, Lee HJ, Choi YJ, et al. Gemcitabine plus carboplatin versus gemcitabine plus oxaliplatin in cisplatin-unfit patients with advanced urothelial carcinoma: a randomised phase II study (COACH, KCSG GU10-16). Eur J Cancer. 2020;127:183-90.

Powles T, Durán I, van der Heijden MS, Loriot Y, Vogelzang NJ, De Giorgi U, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally adanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, openlabel, phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2018;391:748-57.

Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. N Engl J Med. 2020;383:1218-30.

Rouprêt M, Babjuk M, Comperat E, Zigeuner R, Sylvester RJ, Burger M, et al. European Association of Urology guidelines on upper urinary tract urothelial cell carcinoma: 2015 update. Eur Urol. 2015;68:868-79.

Scosyrev E, Noyes K, Feng C, Messing E. Sex and racial differences in bladder cancer presentation and mortality in the US. Cancer. 2009;115:68-74

Siefker Radtke AO, Necchi A, Park SH, García Donas J, Huddart RA, Burgess EF, et al. First results from the primary analysis population of the phase 2 study of erdafitinib (ERDA; JNJ 42756493) in patients (pts) with metastatic or unresectable urothelial carcinoma (mUC) and FGFR alterations (FGFRalt). J Clin Oncol. 2018;36(15):Abstract 4503.

Simeone JC, Nordstrom BL, Patel K, Mann H, Klein AB, Horne L. Treatment patterns and overall survival in metastatic urothelial carcinoma in a real-world, US setting. Cancer Epidemiol. 2019;60:121-7.

Takai Y, Miyoshi J, Ikeda W, Ogita H. Nectins and nectin-like molecules: roles in contact inhibition of cell movement and proliferation. Nat Rev Mol Cell Biol. 2008;9:603-15.

Takano A, Ishikawa N, Nishino R, Masuda K, Yasui W, Inai K, et al. Identification of nectin-4 oncoprotein as a diagnostic and therapeutic target for lung cancer. Cancer Res. 2009;69:6694-703

Tecentriq (atezolizumab) US Prescribing Information. South San Francisco, California: Genentech, Inc.; May 2020.

Turner DC, Kondic AG, Anderson KM, Robinson AG, Garon EB, Riess JW, et al. Pembrolizumab exposure-response assessments challenged by association of cancer cachexia and catabolic clearance. Clin Cancer Res. 2018;24:5841-9.

von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: Results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. J Clin Oncol. 2000;17:3068-77.

von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. J Clin Oncol. 2005;23:4602-8.

Wang Y, Booth B, Rahman A, Kim G, Huang SM, Zineh I. Toward greater insights on pharmacokinetics and exposure-response relationships for therapeutic biologics in oncology drug development. Clin Pharmacol Ther. 2017;101:582-4.

Xylinas E, Rink M, Margulis V, Clozel T, Lee RK, Comploj E et al. Impact of renal function on eligibility for chemotherapy and survival in patients who have undergone radical nephro-ureterectomy. BJU Int. 2013;112:453-61.

Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, Kennedy DA, Lynch CM, Sievers EL, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. N Engl J Med. 2010;363:1812-21.

Zhang Y, Zhang J, Shen Q, Yin W, Huang H, Liu Y, et al. High expression of Nectin-4 is associated with unfavorable prognosis in gastric cancer. Oncology letters. 2018;15:8789-95.