目次

2.5　臨床に関する概括評価 8
2.5.1　製品開発の根拠 8
2.5.1.1　薬理学的分類 8
2.5.1.2　目標適応症 9
2.5.1.3　科学的背景の要約 9
2.5.1.3.1　転移性尿路上皮癌 9
2.5.1.3.2　転移性尿路上皮癌に対する現在の標準治療 10
2.5.1.4　臨床開発プログラムの概略 15
2.5.1.5　規制当局によるガイダンス及び助言 17
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 18
2.5.2.1　製剤開発の概観 18
2.5.2.2　製造工程 18
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 19
2.5.3.1　薬物動態 19
2.5.3.1.1　吸収 19
2.5.3.1.2　分布 19
2.5.3.1.3　代謝 20
2.5.3.1.4　排泄 20
2.5.3.1.5　用量比例性 21
2.5.3.1.6　内因性要因 21
2.5.3.1.7　外因性要因 22
2.5.3.1.8　免疫原性 23
2.5.3.1.9　曝露—応答解析 23
2.5.3.1.10　用量設定根拠 25
2.5.3.1.11　薬物動態の結論 26
2.5.3.2　薬力学 26
2.5.4　有効性の概括評価 28
2.5.4.1　患者集団の特徴 28
2.5.4.2　試験デザインの影響 31

2.5.4.3　関連する統計学的考察 32
2.5.4.4　有効性の結果 33
2.5.4.4.1　国際共同第 3 相試験［EV-301］ 33
2.5.4.4.2　国際共同第 2 相試験［EV-201］コホート 2 41
2.5.4.4.3　補助的な試験 48
2.5.4.4.4　試験間の相違と類似性 51
2.5.4.4.5　特別な集団での有効性 53
2.5.4.4.6　長期の有効性 55
2.5.4.5　有効性の要約と結論 55
2.5.4.5.1　白金製剤及び PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴のある集団 55
2.5.4.5.2　シスプラチン投与が不適応な集団 56
2.5.5　安全性の概括評価 58
2.5.5.1　薬理学的分類に特徴的な副作用 58
2.5.5.2　特定の有害事象を監視するための特別なアプローチ 59
2.5.5.3　関連する非臨床安全性情報と製品品質情報 59
2.5.5.4　安全性解析対象集団と曝露状況 59
2.5.5.4.1　治験薬の曝露状況 59
2.5.5.4.2　安全性解析対象集団のベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性 60
2.5.5.4.3　癌治療歴 61
2.5.5.5　有害事象 61
2.5.5.5.1　比較的よくみられる有害事象 64
2.5.5.5.2　重篤な有害事象 66
2.5.5.5.3　その他の重要な有害事象 69
2.5.5.5.4　注目すべき有害事象 71
2.5.5.5.5　サブグループでの有害事象 78
2.5.5.6　長期投与時の安全性 81
2.5.5.7　有害事象の予防，軽減及び管理方法 81
2.5.5.8　過量投与，依存，反跳現象及び薬物乱用 82
2.5.5.9　世界的な市販後の使用経験 82
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 84
2.5.6.1　治療の背景 84

2.5.6.2　ベネフィット.....84
2.5.6.3　リスク.....85
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価.....88
2.5.7　参考文献.....90

表

表 2.5- 1　本申請に関連するエンホルツマブ　ベドチンの主な機構相談の概要.....17
表 2.5- 2　試験間の主な人口統計学的及びベースラインの特性(FAS).....30
表 2.5- 3　EV-301 試験，EV-201 試験及び EV-101 試験パート C の有効性評価項目の比較.....32
表 2.5- 4　OS に基づく主要有効性解析：EV-301 試験（FAS）.....34
表 2.5- 5　治験担当医師の判定による PFS の要約：EV-301 試験（FAS）.....37
表 2.5- 6　治験担当医師の判定による ORR 及び DCR の要約：EV-301 試験（RES）.....39
表 2.5- 7　治験担当医師の判定による DOR：EV-301 試験（奏効例）.....40
表 2.5- 8　BICR の判定による最良総合効果の要約：EV-201 試験コホート 2（FAS）.....41
表 2.5- 9　BICR の判定による最良総合効果の要約：EV-201 試験コホート 1（FAS）.....49
表 2.5- 10　最良総合効果の要約：EV-101 試験パート C（FAS）.....50
表 2.5- 11　治験担当医師判定による最良総合効果及び ORR の要約：EV-101 試験パート B の腎機能障害を有する患者コホート（FAS）.....50
表 2.5- 12　試験間での有効性の比較解析の要約.....52
表 2.5- 13　有害事象発現状況の概要（安全性解析対象集団）.....63
表 2.5- 14　1.25 mg/kg 群での発現割合が 3%以上であったグレード 3 又は 4 の有害事象（安全性解析対象集団）.....65
表 2.5- 15　死亡に至った有害事象（安全性解析対象集団）.....67
表 2.5- 16　注目すべき有害事象の要約（安全性解析対象集団）.....71
表 2.5- 17　有害事象の概要［EV-301］.....79
表 2.5- 18　推奨用量調整.....82

図

図 2.5- 1　OS の Kaplan-Meier プロット：EV-301 試験（FAS）.....35
図 2.5- 2　OS のサブグループ解析結果のフォレストプロット：EV-301 試験（FAS）.....36
図 2.5- 3　治験担当医師の判定による PFS の Kaplan-Meier プロット：EV-301 試験（FAS）.....38
図 2.5- 4　BICR の判定によるサブグループ別 ORR 及び 95%信頼区間：EV-201 試験コホート 2（FAS）.....43

図 2.5- 5　BICR の判定による標的病変径和のベースラインからの最大減少率：EV-201 試験コホート 2（FAS）.....44
図 2.5- 6　BICR の判定による DOR：EV-201 試験コホート 2（FAS）（データカットオフ：2020 年 9 月 8 日）.....45
図 2.5- 7　BICR の判定による DOR：EV-201 試験コホート 2（FAS）（データカットオフ：2020 年 12 月 4 日）.....46
図 2.5- 8　BICR の判定による PFS：EV-201 試験コホート 2（FAS）.....47
図 2.5- 9　OS：EV-201 試験コホート 2（FAS）.....48

略語及び用語の一覧

略語及び用語	定義
ADC	antibody drug conjugate：抗体薬物複合体
AE	adverse event：有害事象
AGS-22C3	チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造した抗 Nectin-4 完全ヒト型モノクローナル抗体
AGS-22M6	ハイブリドーマ細胞を用いて製造した抗 Nectin-4 完全ヒト型モノクローナル抗体
AGS-22M6E	ハイブリドーマ細胞を用いて製造した抗 Nectin-4 完全ヒト型モノクローナル抗体にモノメチルアウリスタチン E を結合させた抗体薬物複合体
Alb	albumin：アルブミン
ALP	alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANC	absolute neutrophil count：好中球絶対数
ASG-22CE	enfortumab vedotin：エンホルツマブ　ベドチン チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造した抗 Nectin-4 完全ヒト型モノクローナル抗体にモノメチルアウリスタチン E を結合させた抗体薬物複合体
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATA	antitherapeutic antibodies：抗薬物抗体
BCVA	best corrected visual acuity：最良矯正視力
BICR	blinded independent central review：盲検下独立中央判定
BLOQ	below the lower limit of quantification：定量下限未満
BOR	best overall response：最良総合効果
BUN	blood urea nitrogen：血中尿素窒素
CHO	Chinese Hamster Ovary：チャイニーズハムスター卵巣（細胞）
CI	confidence interval：信頼区間
CIOMS	council for international organizations of medical sciences：国際医学団体協議会
CMQ	custom MedDRA query：個別対応 MedDRA 検索式
CNS	central nervous system：中枢神経系
CPI	checkpoint inhibitor：チェックポイント阻害薬
CPS	combined positive score
CR	complete response：完全奏効
CrCl	creatinine clearance：クレアチニンクリアランス
CT	computed tomography：コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語基準
CV	coefficient of variation：変動係数
DCR	disease control rate：病勢コントロール率
DCR_{16}	disease control rate at 16 weeks：16 週時の病勢コントロール率
DILI	drug-induced liver injury：薬剤性肝障害
DLT	dose-limiting toxicity：用量制限毒性
DOR	duration of response：奏効期間
DRT	data review team：データレビューチーム
DSMB	Data and Safety Monitoring Board
ECG	electrocardiogram：心電図
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EOT	end of treatment：治験薬投与終了時
EQ-5D-5L	EuroQOL 5-dimensions
EV	enfortumab vedotin：エンホルツマブ　ベドチン

略語及び用語	定義
FAS	full analysis set：最大の解析対象集団
FGFR	fibroblast growth factor receptor：線維芽細胞増殖因子受容体
GCP	good clinical practice：医薬品の臨床試験の実施に関する基準
GFR	glomerular filtration rate：糸球体濾過量
GGT	gamma-glutamyl transferase：γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HbA1c	hemoglobin A1c：ヘモグロビン A1c
HBsAg	hepatitis B surface antigen：B 型肝炎表面抗原
HCT	hematocrit：ヘマトクリット
HCV	hepatitis C virus：C 型肝炎ウイルス
HIV	human immunodeficiency virus：ヒト免疫不全ウイルス
HLT	high level term：高位語
HR	hazard ratio：ハザード比
HRU	healthcare resources utilization：医療資源利用
H-score	histoscore：H-スコア
IDAC	independent data analysis center：独立データ解析センター
IDMC	independent data monitoring committee：独立データモニタリング委員会
INR	international normalized ratio：（プロトロンビン時間）国際標準比
IRB	institutional review board：治験審査委員会
IRR	infusion-related reaction：インフュージョンリアクション
IRT	interactive response technology：自動応答技術
ITT	Intent to treat：予定した試験治療規定に基づく解析
IUD	intrauterine device：子宮内器具
IUS	intrauterine hormone releasing system：子宮内ホルモン放出システム
LFT	liver function test：肝機能検査
MMAE	monomethyl auristatin E：モノメチルアウリスタチン E
MRI	magnetic resonance imaging：磁気共鳴画像法
MTD	maximum tolerated dose：最大耐用量
mUC	metastatic urothelial cancer：転移性尿路上皮癌
MVAC	methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin：メトトレキサート，ビンブラスチン，ドキソルビシン及びシスプラチン
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute：米国国立がん研究所
NCI-CTCAE	National Cancer Institute’s Common Terminology Criteria for Adverse Events：米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準
NOAEL	no observed adverse effect level：無毒性量
ORR	objective response rate：客観的奏効率
OS	overall survival：全生存期間
PD	progressive disease：進行
PDAS	pharmacodynamics analysis set：薬力学的解析対象集団
PD-1	programmed cell death protein 1：プログラム細胞死タンパク質 1
PD-L1	programmed cell death-ligand 1：プログラム細胞死リガンド 1
PFS	progression free survival：無増悪生存期間
P-gp	p-glycoprotein：P-糖蛋白
PGx	pharmacogenomics：ファーマコゲノミクス
PKAS	pharmacokinetic analysis set：薬物動態解析対象集団
PR	partial response：部分奏効
PRES	posterior reversible encephalopathy syndrome：可逆性後白質脳症症候群

略語及び用語	定義
PRO	patient-reported outcome：患者報告アウトカム
PT	preferred term：基本語
QLQ-C30	EORTC Quality of Life Questionnaire
QOL	quality of life：生活の質
RBC	red blood cell：赤血球
RDE	recommended dose for expansion：拡大パートでの推奨用量
RDI	relative dose intensity：相対用量強度
PAER	Periodic Adverse Experience Report：定期副作用報告
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors：固形がん治療効果判定基準
RES	response evaluable set：治療効果評価可能集団
RP2D	recommended phase 2 dose：第 2 相試験推奨用量
SAE	serious adverse event：重篤な有害事象
SAF	safety analysis set：安全性解析対象集団
SD	stable disease：安定
SMQ	standardised MedDRA query：MedDRA 標準検索式
SSQ	sponsor specified query：治験依頼者固有の検索式
TAb	total antibody：総抗体
TBL	total bilirubin：総ビリルビン
TEAE	treatment-emergent adverse event：治療下で発現した有害事象
TP	total protein：総蛋白
TTR	time to response：奏効までの期間
UC	urothelial carcinoma：尿路上皮癌
ULN	upper limit of normal：基準値上限
VAS	visual analogue scale
vc	valine-citrulline：バリン-シトルリン
WBC	white blood cell：白血球

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

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.が尿路上皮癌（UC）の治療薬として共同開発している。エンホルツマブ　ベドチンは Padcev®（Enfortumab vedotin-ejfv）として，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，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があり，かつ術前又は術後補助療法あるいは局所進行例又は転移性疾患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 の成人患者の治療薬として，2019 年に米国で迅速承認された。本申請は，PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴があり，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 患者を対象とした検証的試験である国際共同第 3 相試験［EV-301］のデータ，及び，PD-1/PD-L1 阻害薬投与歴があり，シスプラチンによる化学療法が不適応である局所進行性又は転移性 UC の成人患者を対象とした国際共同第 2 相試験［EV-201］コホート 2 のデータを根拠として，両対象患者群を適応症に含めて申請することを目的とするものである。

この「臨床に関する概括評価」に示す有効性の要約では，エンホルツマブ　ベドチンと化学療法を比較した EV-301 試験（2.5.4.4.1 国際共同第 3 相試験［EV-301］）及び EV-201 試験で対象とした 2 つの患者集団（白金製剤を含む化学療法歴を有する患者及び有さない患者）（2.5.4.4.2 国際共同第 2 相試験［EV-201］）で得られた統計学的に有意かつ臨床的に意義のある結果を中心に記載する。2 つの第 1 相試験（海外第 1 相試験［EV-101］及び国内第 1 相試験［EV-102］）で得られた有効性を裏付けるデータは（2.5.4.4.3 補助的な試験）に示す通りである。また，エンホルツマブ　ベドチンの安全性プロファイルを評価する目的で，EV-301 試験で評価された 2 群，EV-201 試験の 2 つのコホート，及び癌腫にかかわらずエンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg を患者に投与した 4 つの臨床試験（EV-301 試験，EV-201 試験，EV-101 試験，及び EV-102 試験）の併合データセットを比較して提示する（2.5.5.5 有害事象）。これらの有効性及び安全性データに基づく総合的な評価により，局所進行性又は転移性 UC 患者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及びリスクプロファイルとともに，現在利用可能な治療と比較した場合に，この重篤かつ致死的な疾患に対する臨床的に意義のある改善が示された。

2.5.1.1　薬理学的分類

エンホルツマブ　ベドチンは Nectin-4 を標的とする ADC である。Nectin-4 は様々な癌腫，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］。一部の癌腫では，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］。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 G1κ モノクローナル抗体（mAb）であり，細胞表面の標的分子 Nectin-4 に結合し ADC-Nectin-4 複合体を形成する。この複合体は細胞内移行し，リソソームに輸送される。リソソームで vc リンカーがタンパク質分解酵素で切断されて 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し，癌細胞に細胞傷害性を誘導する［Francisco et al, 2003］。

2.5.1.2　目標適応症

国内では，以下の効能・効果にて最初の製造販売承認申請を行うこととした。

癌薬物療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌

2.5.1.3　科学的背景の要約

2.5.1.3.1　転移性尿路上皮癌

尿路上皮癌（UC）はよくみられる悪性腫瘍であり，急速な経過をたどることが知られている。国際がん研究機関は UC による死亡者数は年間 212000 人を超えると報告している［Bladder Globocan Factsheets, 2020］。膀胱癌は尿路上皮癌の約 90%を占め，残りは尿路の他の箇所の癌である［Hepp et al, 2020; Miyazaki & Nishiyama, 2017］。膀胱癌は，その組織型の 90%を UC が占め，全世界で 10 番目に多い癌であり，2020 年の新規診断者数は 570000 人超とされる［Bladder Globocan Factsheets, 2020; Hepp et al, 2020; Roupret et al, 2015］。膀胱癌は米国では 6 番目に多い癌であり［米国国立がん研究所（NCI）, 2020］, カナダでは 5 番目に多い癌である［Bladder Cancer Canada, 2020］。NCI による推計では，2020 年の米国の膀胱癌の新規診断者数は約 81400 人，膀胱癌による死亡者数は 18000 人近くとなる見込みであり［NCI, 2020］，カナダの年間新規診断者数は約 12000 人，死亡者数は約 2600 人と推定される［Brenner et al, 2020］。欧州では，2020 年の膀胱癌の新規診断者数は約 203000 人，死亡者数は約 67000 人である［Bladder Globocan Factsheets, 2020］。日本での新規診断者数は年間 23000 人以上であり，年間死亡者数は約 9000 人である［国立がんセンターがん情報サービス，2020］。転移性 UC の 5 年死亡率は 85%超と報告されている［von der Maase et al, 2005］。

2.5.1.3.2　転移性尿路上皮癌に対する現在の標準治療

2.5.1.3.2.1　一次治療

シスプラチンベースの併用療法

良好な Performance Status でかつ十分な腎機能を有する局所進行性又は転移性 UC 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，全生存期間（OS）の中央値は約 12.7 カ月と報告されている［Simeone et al, 2019］。メトトレキセート，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）又はゲムシタビン／シスプラチン等のシスプラチンベースの併用療法の客観的奏効率（ORR）は約 50%であり，完全奏効（CR）率は約 10%～15%である［von der Maase et al, 2000］。メタアナリシス及び大規模な後ろ向き研究では，一次治療としての比較で，シスプラチンを含む治療が他の治療と比較して長期生存のベネフィットがあることが示されている［Bamias et al, 2019; Galsky et al, 2012］。

シスプラチン投与が不適応の患者に対する治療選択肢

UC 患者のほぼ半数は，Performance Status 不良，腎機能障害又は他の併存疾患（心不全，難聴，末梢性ニューロパチー等）のため，シスプラチンを含む化学療法に忍容性がない［Bellmunt et al, 2016; Galsky et al, 2011; Dash et al, 2006］。National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドライン（2020 年第 6 版）では，シスプラチンに不適応の患者に対し，いくつかの治療選択肢が推奨されている。化学療法に忍容性があるシスプラチン不適応の患者に望ましい一次治療は，ゲムシタビン／カルボプラチン併用療法である［NCCN, 2020］。European Organisation for Research and Treatment of Cancer（EORTC）Intergroup 第 2/3 相試験（EORTC 30986 試験）では，化学療法歴のないシスプラチン不適応の患者にゲムシタビン／カルボプラチン併用療法を施行したときの ORR は 36%であり，OS の中央値は 9.3 カ月であることが示された［De Santis et al, 2012］。この EORTC 試験では，ゲムシタビン／カルボプラチン併用療法の奏効期間（DOR）が報告されなかったが，化学療法による治療歴がなく，シスプラチンに不適応の患者に対する一次治療としてのゲムシタビン／カルボプラチン併用療法の推定 DOR の中央値は 8.4 カ月［Holmsten et al，2020］，7 カ月［Freshwater et al，2019］及び 4.2 カ月［Park et al，2020］と報告されている。進行性 UC では，カルボプラチンベースの治療が有効であるものの，毒性が高く忍容性が低いとされており，このようなカルボプラチンベースの併用療法の毒性プロファイル及び限定的な有用性は，シスプラチン不適応の局所進行性又は転移性 UC 患者に対する一次療法として，新たな選択肢の必要性を明確に示すものと考えられる。

2017 年には，シスプラチン不適応の患者集団の一次単剤療法として 2 種類の PD-1/PD-L1 阻害薬（ペムブロリズマブ及びアテゾリズマブ）が FDA により承認され，シスプラチン不適応の患者に対する一次治療の選択肢が広がった［Parikh et al, 2019］。

これら 2 剤の承認の根拠となった非盲検単群試験では，ORR がそれぞれ 29%及び 24%であるとともに，良好な安全性及び忍容性プロファイルが認められた［キイトルーダ®米国添付文書，2020；

テセントリク®米国添付文書，2020］。米国において，転移性 UC の 1 次治療として承認された PD-1/PD-L1 阻害薬の適応は，2018 年に，シスプラチンを含む化学療法が不適応で，FDA に承認された検査で PD-L1 の発現レベルが高いと判定された患者か，PD-L1 の状態に関わらず白金製剤を含む化学療法全てが不適応の患者に限定された［キイトルーダ米国添付文書，2020；テセントリク米国添付文書，2020］。

ペムブロリズマブとアテゾリズマブがシスプラチン不適応患者に対する一次治療として承認されている国では，現在，これらの薬剤は腫瘍組織に一定の PD-L1 発現レベルを有する患者，又は他の治療法が忍容でない患者に対する治療選択肢となっている。局所進行性又は転移性 UC 患者の約 30%において腫瘍組織中の PD-L1 発現レベルが高いと推定されており，シスプラチン不適応の患者に対しても同程度の割合の患者に対してこれらの薬剤を一次治療として使用しうることが示唆される［Balar et al, 2017a；Balar et al, 2017b］。一方で，リアルワールドデータを活用して実施した申請者の評価によれば，米国において PD-1/PD-L1 阻害薬の単剤療法は，承認された効能・効果から予測されるより多く使用されていると考えられる。2016 年から 2020 年にかけて実施された Flatiron electronic medical records （EMR）データベース（米国における，地理的に多様なコミュニティーに基づいた腫瘍学的データセット）を用いた最近の解析では，PD-1/PD-L1 阻害薬はシスプラチン不適応の転移性 UC 患者に対して最もよく使用されている一次治療であり，調査期間を通じて 50%の転移性 UC 患者が PD-1/PD-L1 阻害薬による治療を受けていたことが分かった（5.3.5.4 Treatment Patterns Among Locally Advanced and Metastatic Urothelial Carcinoma［la/mUC］Patients: Analysis of a US Electronic Health Record Database of Community Oncologists）。米国において，PD-1/PD-L1 阻害薬は，2017 年に局所進行性及び転移性 UC の治療薬として承認されて以来，2018 年 6 月 20 日に添付文書が改訂され，腫瘍組織に一定の PD-L1 発現レベルを有するシスプラチン不適応の患者又は PD-L1 の状態に関わらず白金製剤を含むいかなる化学療法も不適応の転移性 UC 患者に対する一次治療に限定された後であっても安定的に使用されている［Parikh et al, 2019; FDA, 2018］。さらに，シスプラチン適応患者の 28%においても PD-1/PD-L1 阻害薬による一次治療が実施されており，調査期間後も安定的な使用実態を維持していたことが分かった。PD-1/PD-L1 阻害薬は，持続的な効果が観察されるものの，少数の患者でのみ治療効果が得られ，治療を中止して二次治療に移行する患者は 25%であった。残りの 75%は，一次治療後の次治療を実施することなく死亡（52%），次治療なしで生存（13%），又は調査期間終了時も一次治療を継続（11%）のいずれかであった。PD-1/PD-L1 阻害薬による一次治療後に何らかの治療を受ける患者では，20%に NCCN ガイドラインで推奨されているカルボプラチン／ゲムシタビンの併用療法が施行されるが，その他には，22%の患者で PD-1/PD-L1 阻害薬による治療が再使用されるなど，様々な種類の治療法が試みられている。以上は米国におけるデータであるが，シスプラチン不適応な局所進行性または転移性 UC 患者に対する一次治療としての PD-1/PD-L1 阻害薬の使用頻度の高さと，PD-1/PD-L1 阻害薬による治療中または治療後に疾患が進行した患者に対するさらなる治療選択肢の必要性を示すものと考えられた。

維持療法

米国では最近，PD-L1 阻害薬アベルマブについて，白金製剤を含む化学療法後の維持免疫療法としての適応追加が FDA により承認された。この追加適応は，白金製剤を含む一次化学療法後に安定又はそれ以上の効果が得られた患者に対する維持療法であり［バベンチオ®米国添付文書，2020］，承認の根拠となった JAVELIN Bladder 100 試験では，プラセボと比較して OS の改善が認められた［Powles et al, 2020］。

2.5.1.3.2.2　白金製剤を含む化学療法後の二次治療

白金製剤を含む一次治療後の転移性 UC 患者に対する治療選択肢は限られている。米国では，PD-1/PD-L1 阻害薬ニボルマブ（オプジーボ®）及びアテゾリズマブ（テセントリク®）が，局所進行性又は転移性 UC に対する白金製剤による治療後のサルベージ療法として迅速承認制度の下で承認された。デュルバルマブ（イミフィンジ®）及びアベルマブ（バベンチオ）も，同様に米国及びその他一部の国・地域で承認されている。PD-1 阻害薬ペムブロリズマブは，白金製剤を含む化学療法の施行中又は施行後に疾患が進行したか，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 カ月以内に疾患が進行した局所進行性又は転移性 UC 患者を適応として，米国及び日本で通常承認を取得している［キイトルーダ米国添付文書，2020］。いずれの地域でも，承認の根拠とされたのは，白金製剤による治療後の局所進行性又は転移性 UC 患者を対象とした PD-1/PD-L1 阻害薬の最初の無作為化試験であった。白金製剤を含む治療歴を有する患者 542 例を対象としたこの第 3 相試験では，OS の中央値は，タキサン系薬剤による化学療法又は vinflunine による治療群で 7.3 カ月に対し，ペムブロリズマブ群で 10.1 カ月であった［Fradet et al, 2019］。ORR はペムブロリズマブ群で 21%，化学療法群で 11%であった。無増悪生存期間（PFS）については，2 群間に統計学的な有意差は認められなかった［Bellmunt et al, 2017］。

その他に米国では，erdafitinib が，線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）3 又は FGFR2 変異患者を適応として 2019 年に迅速承認され，承認の根拠となった試験では，ORR が 32%，DOR の中央値が 5.4 カ月であった［Balversa®米国添付文書，2020］。ただし，転移性 UC 患者のうち，FGFR 変異がみられる患者の割合は 10%～20%である［Siefker-Radtke et al, 2018］。

2.5.1.3.2.3　白金製剤及び PD-1/PD-L1 阻害薬による治療後の治療選択肢

米国ではこの患者集団で通常承認されている薬剤はなく，米国以外でも承認されている薬剤はない［NCCN, 2020］。エンホルツマブ　ベドチンは，白金製剤を含む化学療法及び PD-1/PD-L1 阻害薬による治療後の局所進行性又は転移性 UC の成人患者を適応として，米国で迅速承認制度の下で承認されている［Padcev 米国添付文書，2019］。米国では，erdafitinib も白金製剤を含む化学療法歴があり，FGFR 変異がみられる患者を対象として迅速承認されているため，NCCN ガイドライン（2020）によれば，エンホルツマブ　ベドチン及び erdafitinib がこの患者集団に望ましい治療法とみなされている［NCCN, 2020］。

NCCN ガイドライン（2020）では，PD-1/PD-L1 阻害薬による治療及び白金製剤を含む化学療法後に疾患が進行した患者に対する治療選択肢として，化学療法レジメン又は臨床試験への参加を推奨している。PD-1/PD-L1 阻害薬の承認前に二次治療として広く使用されていたタキサン系薬剤（パクリタキセル及びドセタキセル等）［Bellmunt et al, 2014; Clark et al, 2013］は現在，PD-1/PD-L1 阻害薬及び白金製剤による治療後の次の治療選択肢として，米国［NCCN, 2020］，カナダ［Alberta Health Services, 2020; Black et al, 2020］で推奨されている。白金製剤及び PD-1/PD-L1 阻害薬による治療後の患者に対する化学療法のデータは限られているが，白金製剤による治療後の患者を対象として，PD-1/PD-L1 阻害薬を化学療法（パクリタキセル，ドセタキセル又は vinflunine）と比較した大規模な 2 つの第 3 相試験では，化学療法群の奏効率は 11.0%及び 13.4%と低く，OS は 7.43 カ月及び 8.0 カ月であった［Fradet et al, 2019; Powles et al, 2018］。このようにタキサン系薬剤による化学療法が成績不良であったことは，進行性 UC 患者に対して，より有効性が高い治療法を開発することの重要性を示している。

2.5.1.3.2.4　シスプラチン不適応の患者における PD-1/PD-L1 阻害薬による一次治療後の治療選択肢

PD-1/PD-L1 阻害薬による一次治療を受けた患者は，概して相対的に高齢で体力が低下していることが多く，これらの患者にも依然として高いアンメットメディカルニーズが存在する。

PD-1/PD-L1 阻害薬は持続的な効果を示すため，延命効果が期待できるものの，約 70%～80%の患者では客観的奏効が得られず，新たな治療選択肢が必要とされている［キイトルーダ米国添付文書，2020；テセントリク米国添付文書，2020］。シスプラチンの投与が適応又は不適応で PD-1/PD-L1 阻害薬による一次治療後に疾患が進行した患者を対象とした後ろ向き研究では，予後が不良であり，OS の中央値は 5 カ月であった［Gomez de Liano Lista et al, 2020］。この結果は，一次治療としてゲムシタビン／カルボプラチンの併用療法を施行したヒストリカルデータの OS の中央値（9.3 カ月）と比較しても不良であった［De Santis et al, 2012］。高腫瘍量の患者，並びに骨転移及び／又は肝転移のある患者では，OS が相対的に不良であった。約半数（43%）の患者で一次治療後に次の治療を受けることができず，PD-1/PD-L1 阻害薬による一次治療後の患者集団は，疾患の進行が早いか他の併存疾患を有するため，次治療に不適応であることが示唆された［Gomez de Liano Lista et al, 2020］。

現時点では，PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴がありシスプラチン不適応の UC 患者に使用できる治療はほとんどなく，この集団を適応として FDA が承認している治療は存在しない。NCCN ガイドライン（2020）では，ゲムシタビン／カルボプラチンの併用療法とともに，erdafitinib，タキサン系薬剤又はゲムシタビンを含む代替レジメンが推奨され，臨床試験への参加も推奨されている［NCCN, 2020］。

2.5.1.3.2.5　アンメットメディカルニーズ

UC は進行性の疾患であり，一部の患者は診断時に局所進行性又は転移性 UC を有するか，局所進行性又は転移性 UC へと進行する。未治療の転移性 UC 患者で生存期間の中央値が 3～6 カ月を超えることはまれである［Bellmunt et al, 2012］。一次治療としてのシスプラチンを含む化学療法を施行した患者では，OS の中央値が約 12～14 カ月であり，5 年死亡率は 85%を超えている［von der Maase et al, 2005］。

白金製剤及び PD-1/PD-L1 阻害薬による治療後の患者に対する治療薬として通常承認されている薬剤はない。エンホルツマブ　ベドチンは，白金製剤を含む化学療法及び PD-1/PD-L1 阻害薬による治療後の局所進行性又は転移性 UC の成人患者を適応として，米国で迅速承認制度の下で承認されている［Padcev 米国添付文書，2019］。米国では，erdafitinib も白金製剤を含む化学療法歴のある患者を対象として迅速承認されており，NCCN ガイドライン（2020）によれば，この患者集団に望ましい治療法とみなされているが［NCCN, 2020］，FGFR 変異がみられる患者の割合は 10%～20%と限定的である。現在，タキサン系薬剤は，PD-1/PD-L1 阻害薬及び白金製剤による治療後の次の治療選択肢として，米国［NCCN, 2020］及びカナダ［Black et al, 2020; Alberta Health Serviced, 2020］で推奨されている。しかしながら，化学療法（パクリタキセル，ドセタキセル又は vinflunine）の ORR は, PD-1/PD-L1 阻害薬と比較して低いことが示されている［Fradet et al, 2019; Powles et al, 2018］。

PD-1/PD-L1 阻害薬による 1 次治療後のシスプラチン不適応な患者においても，依然として極めて高いアンメットメディカルニーズが存在している。PD-1/PD-L1 阻害薬は持続的な抗腫瘍効果が得られるとされ，生存期間の延長に寄与する可能性もあるが，約 70%～80%の患者においては客観的奏効が得られず，更なる治療選択肢が求められている（2.5.1.3.2.4 シスプラチン不適応の患者における PD-1/PD-L1 阻害薬による一次治療後の治療選択肢）。

以上のことから，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，選択肢が尽きた場合において重大なアンメットニーズが存在すると考えられる。

2.5.1.3.2.6　日本における治療選択肢

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・尿管癌治療ガイドライン 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，MVAC やゲムシタビン／シスプラチンの併用療法を用いる。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応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，本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，約 80%の患者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，米国では白金製剤を含む化学療法施行歴及び FGFR2/3 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。

2.5.1.4　臨床開発プログラムの概略

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。「臨床的安全性の概要」に記載しているエンホルツマブ　ベドチンの実施中又は完了した臨床試験の要約を，以下に示す。より詳細な要約を表 2.7.4-1 に示す。

- 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
  - 主な有効性の結果：OS（主要評価項目）について，統計学的に有意な結果が示された。
- 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）並びに 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）

- 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，複数コホートから成る多施設共同第 2 相試験
- 主な有効性の結果：ORR（主要評価項目）について，統計学的に有意な結果が示された。

- 海外第 1 相試験［EV-101］
  - 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，腎機能障害患者コホートとしても含まれた。
  - 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
  - 主な有効性の結果：腎機能障害患者コホートを含む転移性 UC 患者で，ORR について臨床的に意義のある結果が示された。
- 国内第 1 相試験［EV-102］
  - 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 2 用量のエンホルツマブ　ベドチンの安全性，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 の日本人患者において，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が確認された。また，EV-101 試験及び EV-102 試験のデータを用いて，日本人と非日本人の間でエンホルツマブ　ベドチンの薬物動態に民族差がないことが確認された。
- 薬物動態試験［AGS-22M6E-11-1］
  - 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：ASG-22M6E とエンホルツマブ　ベドチンの薬物動態プロファイルは同程度であることが確認された。

エンホルツマブ　ベドチンのその他の実施中又は計画中の臨床試験の要約は，表 2.7.4-2 に示す。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デザインの概要は，表 2.7.4-1 に示す。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。

2.5.1.5　規制当局によるガイダンス及び助言

国内では，表 2.5- 1 に示す本申請に関連する機構相談をエンホルツマブ　ベドチンの臨床試験実施前あるいは実施中を含む開発期間中に実施した。

表 2.5- 1　本申請に関連するエンホルツマブ　ベドチンの主な機構相談の概要

対面助言	日付	内容
[redacted]相談（[redacted]）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]における[redacted]及び[redacted]の[redacted]について相談した。[redacted]との助言を得た。そして，[redacted]において[redacted]と考える旨の機構意見を得た。
[redacted]相談（[redacted]）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]における[redacted]と[redacted]について相談した。[redacted]との助言を得た。また，[redacted]との機構意見を得た。
[redacted]相談（[redacted]）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]における[redacted]について相談した。[redacted]との機構意見が示された。
[redacted]相談（[redacted]）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]について相談した。[redacted]と考える機構意見が示された。
[redacted]相談（[redacted]）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]を得た。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1　製剤開発の概観

エンホルツマブ　ベドチン製剤は無菌凍結乾燥製剤として開発され，単回使用バイアルで供給される。製剤（30 mg）はL-ヒスチジンとL-ヒスチジン塩酸塩水和物を緩衝剤として，トレハロース水和物を賦形剤として，ポリソルベート20を安定化剤として含有する。商用製剤（30 mg）は治験薬製剤と同様の製剤処方である。

2.5.2.2　製造工程

エンホルツマブ　ベドチン原薬の製造においては，ハイブリドーマ工程，工程A，工程Bという3つの製造プロセスが構築された。これらのプロセスは，主に抗体中間体の由来と製造スケールが異なる。

最初の原薬製造プロセス（ハイブリドーマ工程）はマウスハイブリドーマ（HYB）細胞株で作成した抗体中間体を用いており，本プロセスで製造されたADCをAGS-22M6Eと称す。第1相試験AGS-22M6E-11-1を実施中に，抗体中間体の作成はハイブリドーマ工程から，特性がよく知られているチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞発現システムに変更された。本製造工程（工程A）はハイブリドーマ工程と比べて製造スケールが大きい。工程A以降に製造されたADCをエンホルツマブ　ベドチンとした。AGS-22M6Eとエンホルツマブ　ベドチンの薬物動態パラメータの比較は，臨床試験において実施されている。

工程Aで製造された原薬は，2つの第1相試験である海外第1相試験［EV-101］と国内第1相試験［EV-102］及び国際共同第2相試験［EV-201］に用いられた。その後工程Aは，同じCHO細胞発現システムを使って，商用サイト及び商用スケール用に更に改良された。このプロセスを工程Bとし，EV-201試験，EV-301試験及び商用には，工程Bで製造された原薬を用いている。

EV-201試験において，工程Bにより製造されたエンホルツマブ　ベドチンと工程Aにより製造されたエンホルツマブ　ベドチン投与後のADC，TAb及びMMAEの曝露量は同程度だった。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

エンホルツマブ　ベドチン点滴静注後の局所進行性又は転移性尿路上皮癌（UC）患者及びその他の悪性固形癌患者におけるエンホルツマブ　ベドチン（ADC），MMAE 及び総抗体（TAb）の薬物動態について，第 1 相試験（薬物動態試験［AGS-22M6E-11-1］，海外第 1 相試験［EV-101］，国内第 1 相試験［EV-102］），国際共同第 2 相試験［EV-201］，国際共同第 3 相試験［EV-301］において評価した。MMAE の薬物動態の考察においては，MMAE を有し類似構造の抗体薬物複合体であるブレンツキシマブ　ベドチン（アドセトリス®）の情報を補足して評価した。

母集団薬物動態解析により，エンホルツマブ　ベドチン投与後の ADC 及び MMAE の曝露量に及ぼす様々な外因性及び内因性要因の影響を評価した。加えて，母集団薬物動態モデルに基づく曝露―応答解析により，エンホルツマブ　ベドチン投与後の ADC 及び MMAE の曝露量と有効性及び安全性の関係について考察した。

エンホルツマブ　ベドチン開発プログラムにより得た重要な臨床薬理学的知見を以下に要約する。

2.5.3.1　薬物動態

局所進行性又は転移性 UC 患者及びその他の悪性固形癌患者にエンホルツマブ　ベドチンを単回及び反復投与した後の薬物動態を検討した。血清中 ADC 及び TAb，並びに血漿中 MMAE 濃度はそれぞれ静脈投与直後並びに投与約 2～3 日後に最高濃度に到達した後，多相性を示して減少した。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　ベドチンを反復投与したとき，ADC，TAb 及び MMAE の蓄積は限定的であった。

5 つの臨床試験（AGS-22M6E-11-1 試験，EV-101 試験，EV-102 試験），EV-201 試験及び EV-301 試験）で得られた 748 例の被験者の 10355 時点（ADC）及び 10779 時点（MMAE）の薬物濃度データが ADC 及び MMAE の逐次モデリングに用いられた。ADC の薬物動態は 0 次吸収と 1 次消失を持つ線形 3 コンパートメントモデルによって，MMAE の薬物動態は 1 次消失及び ADC からの変換速度を伴う 2 コンパートメントモデルにより適切に記述された。

2.5.3.1.1　吸収

該当せず。エンホルツマブ　ベドチンは点滴静注により投与される。エンホルツマブ　ベドチンの吸収を評価する試験は実施されていない。

2.5.3.1.2　分布

母集団薬物動態解析より，エンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg 投与後の定常状態における ADC の分布容積の母集団平均値（中央及び末梢コンパートメントでの合計）は 12.8 L と推定された。

In vitro 試験より，ヒトにおける[^{3}H]MMAE の血漿蛋白結合率は 67.9%～82.2%であった。MMAE の血漿蛋白結合率は高くないことから，MMAE は高い蛋白結合率を示す薬物と相互作用を示す可能性は低いと考えられた。

In vitro 試験の結果より，MMAE は P-糖蛋白（P-gp）の基質であるが，乳癌耐性蛋白（BCRP），多剤耐性関連蛋白（MRP2），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，OAT3，有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1 あるいは OATP1B3 の基質ではなかった。さらに，MMAE は臨床的に意義のある濃度範囲において，P-gp，BCRP，胆汁排泄塩排泄ポンプ（BSEP），MRP2，OCT1，OCT2，OAT1，OAT3，OATP1B1 あるいは OATP1B3 を阻害しなかった。

2.5.3.1.3　代謝

MMAE はヒト肝ミクロソームにおいて主に CYP3A4 により代謝されると考えられた（2.7.2.2.1.4 MMAE の代謝に寄与するヒト CYP 分子種の同定）。8 種の放射性代謝物の中で 3 種が主要な代謝物であり，質量分析の結果，これらの代謝物は *O*-脱メチル化体（C4），*N*-脱メチル化体（C7）及び脱水素化体（C8）であることが確認された。

MMAE のヒトにおける代謝は，同じく MMAE を含む ADC のブレンツキシマブ　ベドチンの臨床試験で採取された試料（尿及び糞）を用いて評価されている［Han et al, 2013］。ブレンツキシマブ　ベドチンの 1.8 mg/kg を投与した CD30 陽性の造血器腫瘍患者から，投与後 7 日間にわたり尿及び糞を採取した。尿中にはアミド加水分解体（C5），水酸化体（C6），C7，C8 などが検出された。糞中には，C4，C5，C8 などが検出された。エンホルツマブ　ベドチンとブレンツキシマブ　ベドチンは，リンカー及びペイロードが同一であることから，MMAE の代謝経路は両剤で同様と推測された。

なお，一般に，抗体は体内でペプチド及びアミノ酸にまで分解され排泄あるいは再利用されると考えられるため，エンホルツマブ　ベドチンの抗体部分やエンホルツマブ　ベドチンを対象とする代謝試験は実施していない。

2.5.3.1.4　排泄

MMAE を含む ADC 他剤であるブレンツキシマブ　ベドチンの臨床試験において，MMAE の主要排泄経路は糞中であった（投与量に対して約 24%の MMAE が糞中及び尿中に排泄され，さらにその約 72%が糞中排泄であった）［Han et al, 2013］。

母集団薬物動態解析により，エンホルツマブ　ベドチン投与後の ADC（CL_A）及び MMAE（CL_M）のクリアランスの母集団平均値はそれぞれ 0.110 L/h 及び 2.11 L/h であった。また，エンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg の静脈内投与後，ADC は多相性を示して減少し，$t_{1/2}$ は約 3.6 日（87.2 時間）であった。一方，MMAE の消失は ADC からの生成速度が律速であった。MMAE は多相性を示して減少し，$t_{1/2}$ は約 2.6 日（61.2 時間）であった。

2.5.3.1.5　用量比例性

局所進行性又は転移性 UC 患者に各 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 0.5～1.25 mg/kg の用量で約 30 分以上かけて点滴静注したところ，おおむね線形な薬物動態が認められた。

2.5.3.1.6　内因性要因

エンホルツマブ　ベドチン投与後の ADC 及び MMAE の母集団薬物動態モデルには様々な内因性要因（年齢，性別等）が共変量として組み込まれた。いくつかの共変量は曝露に影響を与えたが，いずれも臨床上意味のある変化ではないと考えられ，内因性要因に基づく用量調整は不要と考えられた。

腎機能障害

海外第 1 相試験［EV-101］において，軽度，中等度又は重度腎機能障害患者における ADC，TAb 及び MMAE の曝露量は，腎機能正常患者と大差なかった。

母集団薬物動態解析時の共変量探索において，クレアチニンクリアランス（CrCl）は ADC 及び MMAE の薬物動態に対して有意な共変量とはならず，シミュレーションによる腎機能群間（軽度，中等度又は重度腎機能障害）の曝露量比較においても，ADC 又は MMAE の曝露量に差が認められなかった。そのため，軽度，中等度又は重度の腎機能障害患者における用量調整は不要と考えられた。なお，末期腎疾患患者に対しては 1 例のみの評価であったため，明確な結論を得ることはできなかった。また，腎機能障害の程度に基づく安全性の層別結果に各群で差は認められなかった。腎機能障害の程度に基づく安全性の層別結果の詳細は 2.7.4.5.1.1.7 推定クレアチニンクリアランスに基づく腎機能に示す。

肝機能障害

肝機能障害によるエンホルツマブ　ベドチン投与後の薬物動態への影響を検討した臨床試験は実施されていない。

エンホルツマブ　ベドチン投与後の ADC 及び MMAE の曝露における軽度肝機能障害の影響を母集団薬物動態モデルを用いて評価した。肝機能障害に関しては，総ビリルビンが MMAE の曝露量に対して有意な共変量となった。シミュレーションによる軽度肝機能障害患者と肝機能正常患者の曝露量比較においては，エンホルツマブ　ベドチン投与後の ADC の曝露量は変わらなかった一方で，MMAE の AUC が軽度肝機能障害患者群で 37%高かった。

以上から，軽度肝機能障害患者に対する用量調整は不要と考えられた。中等度及び重度肝機能障害患者は臨床試験にほとんど組み入れられず，中等度肝機能障害患者が 3 例組み入れられたのみで，重度肝機能障害患者は組み入れられなかった。また，安全性の層別結果に軽度肝機能障害

患者と肝機能正常患者の間で差は認められなかった。肝機能障害の程度に基づく安全性の層別結果の詳細は 2.7.4.5.1.1.6 肝機能に示す。

民族差

エンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg を静脈内投与したときの薬物動態の民族差を日本人 UC 患者及び非日本人患者間で検討した。エンホルツマブ　ベドチンを単回及び反復投与した後の ADC 及び MMAE の曝露パラメータ（C_{max} 及び $AUC_{(d0-7)}$）は日本人及び非日本人間で同程度であり，曝露量の民族差に起因して臨床結果に差異が生じることはないと考えられた。母集団薬物動態モデルを用いて ADC 及び MMAE 曝露への民族差の影響を評価した。共変量探索において民族差は ADC 及び MMAE の曝露量に対して有意な共変量とならなかった。

2.5.3.1.7　外因性要因

エンホルツマブ　ベドチンは抗体含有薬であり，抗体薬の薬物間相互作用の可能性は一般に低いとされているが［Kraynov et al, 2016］，そのペイロード部分は代謝に起因する薬物相互作用の可能性が否定できない。ブレンツキシマブ　ベドチンはエンホルツマブ　ベドチンと同様に，標的特異的な抗体と平均 4 分子の MMAE が vc マレイミドカプロイルリンカーを介して結合した抗体薬物複合体である。ADC 分子の構造的類似性及び投与後の MMAE 薬物動態の類似性から，エンホルツマブ　ベドチン投与後の MMAE の特性評価にブレンツキシマブ　ベドチンの臨床薬物動態データを参照することは科学的に妥当であると考えられた。

エンホルツマブ　ベドチンの臨床開発においては，CYP 阻害又は誘導による影響評価を目的とした薬物相互作用試験は実施されなかったが，MMAE の代謝に関連した薬物相互作用の可能性について in vitro で評価が行われた。ヒト初代培養肝細胞において，MMAE は CYP1A2，2B6 又は 3A を誘導しなかった。MMAE は比較的弱い可逆的な CYP3A 阻害作用及び時間依存的な CYP3A 阻害作用を示した。

CYP3A 基質との併用

生理学的薬物動態（PBPK）モデルを用いた解析において，エンホルツマブ　ベドチンと CYP3A の典型的な基質であるミダゾラムを併用したとき，ミダゾラムの曝露量は影響を受けないと予測された。ブレンツキシマブ　ベドチンの臨床薬物相互作用試験において，ミダゾラムの薬物動態はブレンツキシマブ　ベドチン 1.8 mg/kg 併用による影響を受けず，MMAE は臨床的意義のある CYP3A の阻害剤又は誘導剤ではないことが示唆された［Han et al, 2013］。エンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg を各 28 日サイクルの 1 日目，8 日目及び 15 日目に点滴静注（1 サイクルにつき 3.75 mg/kg 投与）した後の MMAE の曝露量は，ブレンツキシマブ　ベドチンを承認用量である 1 サイクルにつき 1.8 mg/kg 投与した時の MMAE の曝露量より低値を示した。ブレンツキシマブ　ベドチンとエンホルツマブ　ベドチン投与後の曝露量を考慮すると，エンホルツマブ　ベドチンの併用は，ミダゾラムの薬物動態に影響を与えないと予想された。

これらの結果から，MMAE の循環血中濃度は CYP3A により代謝される薬剤の薬物動態に臨床上意義のある変化を起こさないと考えられた。

CYP3A 阻害剤との併用

PBPK モデルを用いた解析において，エンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg を P-gp 及び強力な CYP3A 阻害剤であるケトコナゾールと併用投与したとき，ADC の曝露は影響を受けない一方，MMAE の C_{max} 及び AUC の幾何平均比は，それぞれ 15%及び 38%上昇すると予測された。

ブレンツキシマブ　ベドチン 1.8 mg/kg（3 週間に 1 回投与）とケトコナゾールの併用により，ブレンツキシマブ　ベドチンの曝露量に変化は認められなかったものの，MMAE の AUC は 34%増加した［Han et al, 2013］。このことから，エンホルツマブ　ベドチンと強力な CYP3A 阻害剤を併用したとき，ブレンツキシマブ　ベドチンと同様に MMAE の曝露量が上昇する可能性が考えられた。

したがって，エンホルツマブ　ベドチンと強力な CYP3A 阻害剤を併用する場合，有害事象のモニタリングが推奨される。

CYP3A 誘導剤との併用

PBPK モデルを用いた解析において，エンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg を P-gp 及び強力な CYP3A 誘導剤であるリファンピシンと併用投与したとき，ADC の曝露は影響を受けない一方，MMAE の C_{max} 及び AUC の幾何平均比は，それぞれ 28%及び 53%低下すると予測された。

ブレンツキシマブ　ベドチンを用いた薬物相互作用臨床試験において，P-gp 及び強力な CYP3A 誘導剤であるリファンピシンとの併用により，ブレンツキシマブ　ベドチンの曝露量は影響を受けなかったものの，MMAE の曝露量は 46%低下した［Han et al, 2013］。

以上より，エンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg と P-gp 及び強力な CYP3A 誘導剤を併用したとき，MMAE の曝露量の低下が示唆された。

2.5.3.1.8　免疫原性

計 590 例を対象にエンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg 投与時の免疫原性を検討した。このうち，15 例がベースライン時点において抗薬物抗体（ATA）陽性であった。ATA 陰性であった 575 例のうち，16 例（2.8%）が投与後に陽性と判定された（13 例は一過性，3 例は持続的）。

2.5.3.1.9　曝露—応答解析

曝露—有効性解析

EV-301 試験のエンホルツマブ　ベドチン群（n=296）及び EV-201 試験のコホート 2（n=88）に組み入れられた患者を対象に，曝露—応答解析をそれぞれ実施した。EV-301 試験は白金製剤及び PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴のある局所進行性又は転移性 UC 患者，EV-201 試験（コホート 2）

は白金製剤投与歴がないシスプラチン不適応の局所進行性又は転移性 UC 患者をそれぞれ対象とした。

Cox 比例ハザードモデル解析により，EV-301 試験のエンホルツマブ　ベドチン投与群における曝露量と OS の関係性を検討したところ，エンホルツマブ　ベドチン投与後の ADC の C_{avg} は統計的に有意な OS の予測因子とならなかった。しかしながら，Kaplan-Meier 生存時間曲線において，ADC の C_{avg} の全四分位群における OS の中央値（11.0～15.2 カ月）はいずれも化学療法群（OS の中央値：8.96 カ月）に比べ長かった。EV-201 試験のコホート 2（シスプラチン不適応の転移性 UC）においても，エンホルツマブ　ベドチン投与後の ADC の C_{avg} は，最良総合効果（BOR）の有意な予測因子とならなかった。しかしながら，C_{avg} の上昇に伴う奏効率（CR/PR）の上昇傾向が認められ，曝露が最も低い第 1 四分位群における奏効率は 32%，上位 3 つの四分位群においては 55%～64%であった。これらの結果をシスプラチン不適応の UC における標準治療（ゲムシタビン／カルボプラチン）の報告値（ORR=36.1%）と比較すると［De Santis et al, 2012］，本解析はエンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg 投与後の曝露が最も低い四分位群においてもなお，同程度の奏効率を有し，上位 3 つの四分位群においては有意に高い治療効果が期待できることを示している。

以上，EV-301 試験において，化学療法群と比較してエンホルツマブ　ベドチン投与群で OS，PFS 及び ORR の延長が認められたこと及び EV-201 試験コホート 2 においてヒストリカルコントロールと比較してエンホルツマブ　ベドチン投与群で ORR が高値を示したことから，両試験の対象患者集団において認められた有効性のベネフィットは臨床的に意義のあるものと考えられた。

曝露―安全性解析

曝露―安全性の解析データセット（n=748）は 5 つの臨床試験（EV-301, EV-201, EV-101, EV-102 及び AGS-22M6E-11-1）を対象とし，エンホルツマブ　ベドチン 0.5 mg/kg から 1.25 mg/kg の用量範囲のデータを含んでいる。曝露―安全性解析における安全性評価項目はその発生頻度や臨床的意義を考慮して以下の通りとした。

- グレード 3 以上の副作用
- 用量調整に至った有害事象（投与中止又は減量，休薬を含む）
- グレード 3 以上の発疹又は重症皮膚副作用
- グレード 2 以上の末梢性ニューロパチー
- グレード 3 以上の高血糖（高血糖，耐糖能障害及び血中ブドウ糖増加）

解析の結果，エンホルツマブ　ベドチン投与後の ADC の C_{avg} は，グレード 3 以上の副作用，用量調整に至った有害事象（投与中止又は減量，休薬を含む），グレード 3 以上の発疹又は重症皮膚副作用，グレード 2 以上の末梢性ニューロパチー，グレード 3 以上の高血糖（高血糖，耐糖能障害及び血中ブドウ糖増加）の発現割合に対して有意な予測因子となり，エンホルツマブ　ベドチン投与後の ADC の C_{avg} の増加とこれらの有害事象の発現割合の増加との関連が示唆された。また，MMAE の曝露量は，これらの有害事象のうちグレード 3 以上の高血糖を除く全ての有害事象に対

して有意な予測因子となり，MMAE の C_{avg} の増加とグレード 3 以上の副作用，用量調整に至った有害事象（投与中止又は減量，休薬を含む），グレード 3 以上の発疹又は重症皮膚副作用の発現割合の増加，グレード 2 以上の末梢性ニューロパチーの発現割合の低下との関連が示唆された。曝露―安全性解析に全ての投与量のデータが用いられていることから，曝露と安全性評価項目の関連解析結果は予想の範囲内であった。1.25 mg/kg の投与を受けた被験者における相対用量強度（RDI）は EV-201 試験のコホート 2 では 78.95%，EV-301 試験では 80.73%であり，いずれの試験でも被験者はおおむね計画通り治験薬投与を受けたことが示された。

以上より，エンホルツマブ　ベドチン投与後の薬物曝露と安全性評価項目の関係が示唆されたものの，局所進行性又は転移性 UC 患者におけるエンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg の忍容性は良好でその安全性は管理可能であることが示された。

濃度-QT 解析

エンホルツマブ　ベドチン点滴静注後における ADC 濃度及び MMAE 濃度と Fridericia 式により補正されたベースラインからの QT 変化量（ΔQTcF）の関係を線形混合効果モデルにより検討した。その結果，薬物濃度と ΔQTcF の間に統計的に有意な相関は認められなかった。エンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg 投与は心室再分極に影響を及ぼさず，臨床上意義のある QTc 間隔延長作用を有さないと考えられた。

2.5.3.1.10 用量設定根拠

母集団薬物動態モデルによるシミュレーションの結果より，体重に基づいた投与により患者間の曝露量のばらつきが軽減されることが示唆され，エンホルツマブ　ベドチンの体重に基づいた投与は適切であると考えられた。なお，用量に関する臨床薬理学的知見については（2.7.2.3.6.4 用量に関する臨床薬理学的知見）において詳しく考察している。

EV-101 試験では，エンホルツマブ　ベドチン 0.5 mg/kg から 1.25 mg/kg を各 28 日サイクルの 1 日目，8 日目及び 15 日目に投与した。EV-101 試験を通じて MTD は決定されなかったが，減量並びに治験薬に関連した発疹及び下痢が 1.25 mg/kg において低用量に比較してより高頻度に発生したことから，1.25 mg/kg を超える用量は検討されなかった。

エンホルツマブ　ベドチン投与後の曝露量と有効性評価項目との関係は，エンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg 投与時の曝露量は，局所進行性又は転移性 UC 患者に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。一方，1.25 mg/kg 投与時の曝露量の各四分位群の重なりは，1.25 mg/kg を超える投与を行った場合も，さらなる効果が得られる可能性は低いことを示唆していた。

RDI の推定中央値は，EV-201 試験コホート 2 で 78.95%及び EV-301 試験で 80.73%であったことから，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。また，EV-101 試験の用量漸増パートにおいて，エンホルツマブ　ベドチンの奏効が 1.25 mg/kg 未満の用量で認められていることから，減量が発生した患者においても有効性が維持されることが期待された。

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。

これらを総合すると，エンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg（最大量として 125 mg）を各 28 日サイクルの 1 日目，8 日目及び 15 日目に静脈投与する臨床推奨用法・用量は，局所進行性又は転移性 UC 患者に好ましいリスクベネフィットをもたらすと考えられる。

2.5.3.1.11 薬物動態の結論

局所進行性又は転移性 UC 患者に各 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 0.5 mg/kg から 1.25 mg/kg を 30 分以上かけて点滴静注したとき，おおむね線形な薬物動態が認められた。

エンホルツマブ　ベドチンの母集団薬物動態モデルには様々な内因性要因（年齢，性別等）が共変量として組み込まれた。いくつかの共変量は曝露に影響を与えたが，いずれも臨床上意味のある変化ではないと考えられ，内因性要因に基づく用量調整は不要と考えられた。

母集団薬物動態解析及びそのシミュレーションの結果から，エンホルツマブ　ベドチンの体重に基づいた投与は適切であると考えられた。

エンホルツマブ　ベドチンを単回及び反復投与した後の ADC 及び MMAE の曝露パラメータ（C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}7d)}$）に日本人及び非日本人間で差はなく，曝露量の民族差に起因して臨床結果に差異が生じることはないと考えられた。

エンホルツマブ　ベドチン投与時の ADC の曝露量及び有効性評価項目の関連解析より，白金製剤を含む化学療法の治療歴及び PD-1/PD-L1 阻害薬治療歴を有する局所進行性又は転移性 UC 患者及び白金製剤を含む治療歴がなく，かつシスプラチン不適応な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 1.25 mg/kg 投与時の曝露は，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。

ロジスティック回帰分析の結果から，エンホルツマブ　ベドチン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 投与時の安全性プロファイルは管理可能と考えられた。また，エンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg 投与は心室再分極に影響を及ぼさず，臨床上意義のある QTc 間隔延長作用を有さないと考えられた。

曝露―有効性及び曝露―安全性解析から得られた知見は，エンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg（最大量として 125 mg）を各 28 日サイクルの 1 日目，8 日目及び 15 日目に静脈投与する臨床推奨用法・用量を支持していた。

2.5.3.2　薬力学

エンホルツマブ　ベドチンの臨床開発プログラムでは，ほとんどの UC 患者において Nectin-4 の発現が高レベルで認められた。EV-101 試験では，試験開始時には Nectin-4 の発現を試験の選択

除外基準に設定していたが，患者の検体の多くで Nectin-4 の高発現が認められたことからこの基準は削除された。

EV-301 試験においても Nectin-4 の高発現が認められ，エンホルツマブ　ベドチン群及び化学療法群における H-score の中央値はそれぞれ 250 及び 270 であった（H-score の範囲は 0～300）。BOR 別にベースラインにおける Nectin-4 の H-score を比較したところ，エンホルツマブ　ベドチン投与群及び化学療法群ともに Nectin-4 の発現と奏効の関連性は認められなかった。国際共同第 2 相試験［EV-201］においても高い Nectin-4 発現が認められ，H-score の中央値は 285 であり，コホート 1 とコホート 2 の間で H-score の中央値に違いは認められず，奏効例と非奏効例の間にも違いは認められなかった。同様に，EV-101 試験及び EV-102 試験における被験者も高い Nectin-4 発現を示し，H-score の中央値はともに 290 であった。

局所進行性又は転移性 UC 患者において Nectin-4 の高発現が多くの患者で認められ，Nectin-4 と奏効との間に定量的な相関が認められなかったことから，エンホルツマブ　ベドチンの投与において，Nectin-4 の発現レベルに基づく患者選択は不要であると考えられた。

2.5.4　有効性の概括評価

有効性の概括は，検証試験である国際共同第 3 相試験［EV-301］（以下，EV-301 試験）及び国際共同第 2 相試験［EV-201］（以下，EV-201 試験）コホート 2 の結果に焦点をあてて行う。補助的な有効性の根拠として，EV-201 試験コホート 1，海外第 1 相試験［EV-101］（以下，EV-101 試験）及び国内第 1 相試験［EV-102］（以下，EV-102 試験）の結果を示す。

主要な第 3 相試験である EV-301 試験では，白金製剤を含む化学療法歴を有し，PD-1/PD-L1 阻害薬の投与中又は投与後に病勢進行又は再発が認められた局所進行性又は転移性尿路上皮癌（UC）患者を対象に，エンホルツマブ　ベドチンと化学療法の効果を比較した（2.5.4.4.1 国際共同第 3 相試験［EV-301］）。EV-201 試験は，PD-1/PD-L1 阻害薬の治療歴がある局所進行性又は転移性 UC 患者の 2 つの患者集団を対象に，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，非盲検の複数のコホートから成る試験である。EV-201 試験コホート 2 は，白金製剤による治療歴がなく，シスプラチン投与が不適応の患者への投与の主要な根拠となる（2.5.4.4.2 国際共同第 2 相試験［EV-201］コホート 2）。EV-201 試験コホート 1 は，白金製剤を含む化学療法歴のある患者への投与の補助的な根拠となる。EV-101 試験は，重度相当の腎機能障害を有する転移性 UC 患者コホートを含んだ，Nectin-4 を発現している転移性 UC 又はその他の悪性固形腫瘍の患者を対象に行われた（2.5.4.4.3.2 海外第 1 相試験［EV-101］）。EV-102 試験は，局所進行性又は転移性 UC の日本人患者を対象に行われた（2.5.4.4.3.3 国内第 1 相試験［EV-102］）。

試験デザイン，対象集団及び有効性の評価項目を［表 2.7.3-1］に示す。有効性の結果を［2.7.3.2 個々の試験結果の要約］に示す。

2.5.4.1　患者集団の特徴

EV-301 試験及び EV-201 試験の選択除外基準はほぼ同様であった。両試験に組み入れられた患者は，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 患者であった。主な違いは白金製剤を含む化学療法歴であった。EV-301 試験及び EV-201 試験コホート 1 の患者は，白金製剤を含むレジメン（シスプラチン又はカルボプラチン）の投与歴（術前又は術後補助化学療法を含む）のある局所進行性又は転移性の状態で，EV-201 試験コホート 2 の患者は，組み入れ時点でシスプラチン投与が不適応で，白金製剤を含む化学療法歴がない局所進行性又は転移性の状態であった。

EV-301 試験では，患者を地理的地域，Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）及び肝転移の有無により層別し，1：1 の比で 2 つの群に無作為に割り付けた。エンホルツマブ　ベドチン群（エンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg）に割り付けられた患者には，28 日を 1 サイクルとして各サイクルの 1 日目，8 日目及び 15 日目にエンホルツマブ　ベドチンを投与した。化学療法群（ドセタキセル［75 mg/m^2］，パクリタキセル［175 mg/m^2］又は vinflunine［320 mg/m^2］からランダム化前に治験担当医師の判断で選択）に割り付けられた患者には，21 日を 1 サイクルとして各サイクルの 1 日目にドセタキセル，パクリタキセル又は vinflunine を投与

した。治験薬投与は，治験担当医師の画像評価による病勢進行，その他の中止基準への該当，試験の終了又は完了のいずれか早い方まで継続した。

EV-201 試験は非盲検試験で，28 日を 1 サイクルとし，各サイクルの 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）を投与した。治験薬投与は，病勢進行，許容できない毒性，治験担当医師の判断，同意の撤回，次の抗悪性腫瘍治療の開始，妊娠又は治験依頼者による終了まで継続した。コホート 2 のシスプラチン投与が不適応かどうかは，ECOG PS が 2，腎機能障害（クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満）又は Grade 2 以上の難聴のいずれかに該当するかどうかで決定された。

EV-201 試験コホート 1 は，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のある局所進行性又は転移性 UC 患者への投与の補助的な根拠を示す。この患者集団は，EV-301 試験と類似している。米国では EV-201 試験コホート 1 の結果で，迅速承認されている。

EV-101 試験は，Nectin-4 を発現している転移性 UC 又はその他の悪性固形腫瘍を有する患者を対象とした。パート A は用量漸増コホート及び拡大コホートで構成され，パート B は転移性の非小細胞肺癌患者，転移性の卵巣癌患者及び腎機能障害（クレアチニンクリアランス 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満）を有する転移性 UC 患者の 3 つの拡大コホートで構成され，パート C は PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴のある転移性 UC 患者を対象とした。

補助的な試験である EV-102 試験では，局所進行性又は転移性 UC の日本人患者を対象に評価された。

被験者背景及びベースラインの疾患特性は，局所進行性又は転移性 UC 患者集団全体をおおむね代表するものであった。EV-301 試験，EV-201 試験及び EV-101 試験パート C の主なパラメータを表 2.5- 2 に示す。EV-301 試験，EV-201 試験コホート 1 及び EV-101 試験パート C の年齢，原発巣の部位，ECOG PS 及び腎機能障害を含む患者特性は，おおむね類似していた。EV-201 試験コホート 2 の患者はおおむね高齢で中等度の腎機能障害の割合が高く，多くの患者が PD-1/PD-L1 阻害薬による治療 1 ラインのみであった。Nectin-4 の発現は全ての患者集団で高かった。

各試験の被験者背景及び主なベースラインの特性を［表 2.7.3-16］に示す。

表 2.5- 2　試験間の主な人口統計学的及びベースラインの特性(FAS)

Parameter Statistics/Criteria	EV-301†		EV-201‡		EV-101
	Enfortumab Vedotin (n = 301)	Chemotherapy (n = 307)	Cohort 1 Enfortumab Vedotin (n = 125)	Cohort 2 Enfortumab Vedotin (n = 89)	Part C§ Enfortumab Vedotin (n = 74)
Age, (years)					
Mean (SD)	66.52 (9.11)	66.81 (9.93)	67.4 (10.0)	73.2 (8.8)	65.8 (10.0)
Median (range)	68.00 (34.0, 85.0)	68.00 (30.0, 88.0)	69.0 (40, 84)	75.0 (49, 90)	65.5 (35.0, 86.0)
Sex, n (%)					
Male	238 (79.1)	232 (75.6)	88 (70.4)	66 (74.2)	54 (73.0)
Female	63 (20.9)	75 (24.4)	37 (29.6)	23 (25.8)	20 (27.0)
ECOG performance status at study entry, n (%)					
0	120 (39.9)	124 (40.4)	40 (32.0)	37 (41.6)	23 (31.1)
1	181 (60.1)	183 (59.6)	85 (68.0)	41 (46.1)	51 (68.9)
2	-	-	0	11 (12.4)	-
Renal function based on creatinine clearance, n (%)					
Normal: ≥ 90 mL/min	48 (15.9)	53 (17.3)	26 (20.8)	5 (5.6)	13 (17.6)
Mild decrease: ≥ 60 and < 90 mL/min	107 (35.5)	110 (35.8)	51 (40.8)	22 (24.7)	33 (44.6)
Moderate decrease: ≥ 30 and < 60 mL/min	136 (45.2)	139 (45.3)	47 (37.6)	60 (67.4)	26 (35.1)
Severe decrease: ≥ 15 and < 30 mL/min	4 (1.3)	5 (1.6)	1 (0.8)	2 (2.2)	2 (2.7)
Not reported	6 (2.0)	0	-	-	0
Primary tumor site, n (%)					
Upper tract (renal pelvis, ureter, kidney)	98 (32.6)	107 (34.9)	44 (35.2)	38 (42.7)	13 (17.6)
Bladder/other	203 (67.4)	200 (65.1)	81 (64.8)	51 (57.3)	61 (82.4)
Liver metastasis, n (%)	93 (30.9)	95 (30.9)	50 (40.0)	21 (23.6)	29 (39.2)
Nectin-4 IHC H-score					
Median (range)	250.0 (0, 300)	270.0 (0, 300)	290.0 (14, 300)	275.0 (0, 300)	290.0 (0, 300)
Prior platinum-containing therapy in locally advanced or metastatic settings, n (%)¶	301 (100.0)	306 (99.7)	125 (100.0)	1 (1.1)	71 (95.9)

In EV-301, FAS was defined as all subjects who were randomized; in EV-201 and EV-101, FAS was defined as all subjects enrolled in a study who received any amount of enfortumab vedotin.

Data cutoffs: 15 Jul 2020 (EV-301); 08 Sep 2020 (EV-201); 25 Oct 2018 (EV-101).

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FAS: full analysis set; IHC: immunohistochemistry; PD-1: programmed cell death 1; PD-L1: programmed cell death-ligand 1.

† EV-301 subjects were previously treated with platinum-based chemotherapy and a PD-1/PD-L1 inhibitor.

‡ EV-201 subjects were previously treated with a PD-1/PD-L1 inhibitor.　Subjects in Cohort 1 had also received platinum-containing chemotherapy; subjects in Cohort 2 were platinum-naïve and cisplatin-ineligible with the exception of 1 subject who received platinum-containing therapy in the neoadjuvant/adjuvant setting and progressed within 12 months of therapy completion.

§ EV-101 subjects in Part C were previously treated with a PD-1/PD-L1 inhibitor.

⁋ One subject in the EV-301 chemotherapy arm did not receive prior platinum-containing chemotherapy.

Sources: EV-301 総括報告書（5.3.5.1-1）Table 12.1.2.1.1, Table 12.1.2.1.2.1, Table 12.1.2.1.3.1, Table 12.1.2.1.4 and Table 12.1.4.2; EV-201 総括報告書（5.3.5.2-1）Table 12.1.2.1, Table 12.1.2.2, Table 12.2.2.1 and Table 12.5.1; EV-101 総括報告書（5.3.3.2-1）Table 12.1.2.1.1.1, Table 12.1.2.1.2.1, Table 12.1.2.1.4.1 and Table 12.1.4.1

2.5.4.2　試験デザインの影響

EV-301 試験及び EV-201 試験のデザインは，ともに全生存期間（OS），客観的奏効率（ORR），無増悪生存期間（PFS），奏効期間（DOR），病勢コントロール率（DCR），安全性及び忍容性を評価しており，類似していた。EV-301 試験は 2 群，非盲検，実薬対照の第 3 相試験であった。主要評価項目は OS であった。副次評価項目は PFS，ORR，DOR，DCR，安全性，忍容性，生活の質（QOL）及び患者報告アウトカム（PRO）であった。EV-201 試験は単群の複数のコホートから成る第 2 相試験で，主要評価項目は 2 つのコホートの確定 ORR であった。副次評価項目は他の有効性評価項目（DOR，16 週時の DCR［DCR_{16}］，PFS 及び OS），安全性，忍容性，薬物動態及び抗薬物抗体（ATA）の発現であった。

EV-301 試験の主要評価項目は OS で，EV-201 試験では，ORR は盲検下独立判定機関（BICR）の判定を基に決められた。FDA のガイダンスである Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics［FDA，2018］によると，ORR は抗腫瘍効果の直接的な指標であり，単群試験での評価の際に受け入れ可能な代替評価項目である。

EV-301 試験，EV-201 試験及び EV-101 試験パート C の有効性評価項目の他の違いは，主に EV-301 試験の抗腫瘍効果の評価は治験担当医師によって行われ，EV-201 試験及び EV-101 試験では，BICR 及び治験担当医師判定によって抗腫瘍効果が評価された点であった（表 2.5- 3）。EV-301 試験及び EV-201 試験の両方に，安全性の解析結果の評価の責任を独立データモニタリング委員会（IDMC）が持つという規定があった。

FAS の定義は，EV-301 試験と，EV-201 試験及び EV-101 試験で異なっていた。EV-301 試験では，OS 及び PFS の解析にはランダム化した全ての患者集団の FAS が用いられ，ORR，DOR 及び DCR の解析には，FAS のうちベースライン時に測定可能な病変（治験担当医師判断に基づく）のある患者集団の治療効果評価可能集団（RES）が用いられた。EV-201 試験及び EV-101 試験では，全ての有効性の解析に，投与量に関わらず治験薬投与を受けた全ての患者集団の FAS が用いられた。3 試験のいずれでも，事前に決定された同様のサブグループ解析が行われた。

表 2.5- 3　EV-301 試験，EV-201 試験及び EV-101 試験パート C の有効性評価項目の比較

Endpoint	Endpoint Definition	EV-301	EV-201	EV-101 Part C
OS	Time from the date of randomization (EV-301)/first dose of study drug (EV-201, EV-101) until the documented date of death from any cause	Primary endpoint	Secondary endpoint	Secondary endpoint
ORR	Proportion of subjects with a best overall response of confirmed CR or PR, per RECIST v1.1	Secondary endpoint	Primary endpoint: Evaluated per BICR	Secondary endpoint
		Evaluated based on the investigator assessment	Secondary endpoint: Evaluated based on the investigator assessment	Evaluated per BICR and investigator assessment
PFS	Time from the date of randomization (EV-301) / first dose of study drug (EV-201, EV-101) until death from any cause or radiographic disease progression assessed according to RECIST v1.1, whichever occurred first	Secondary endpoint	Secondary endpoint	Secondary endpoint
		Evaluated based on the investigator assessment	Evaluated per BICR and investigator assessment	Evaluated per BICR and investigator assessment
DOR	Time from the date of the first CR or PR (whichever was first recorded) that was subsequently confirmed, to the date of documented disease progression or death due to any cause, whichever occurred first	Secondary endpoint	Secondary endpoint	Secondary endpoint
		Evaluated based on the investigator assessment	Evaluated per BICR and investigator assessment	Evaluated per BICR and investigator assessment
DCR/DCR_{16}	The proportion of subjects with confirmed CR, confirmed PR or stable disease per RECIST v1.1	Secondary endpoint	Secondary endpoint	Secondary endpoint
		Assessed as best overall response during the study	Assessed at week 16	Assessed as best overall response during the study
		Evaluated based on the investigator assessment	Evaluated per BICR and investigator assessment	Evaluated per BICR and investigator assessment

BICR: blinded independent central review; CR: complete response; DCR: disease control rate; DCR_{16}: disease control rate at 16 weeks; DOR: duration of response; ORR: objective response rate; OS: overall survival; PFS: progression free survival; PR: partial response; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

2.5.4.3　関連する統計学的考察

EV-301 試験では，約 600 例の白金製剤を含む化学療法歴を有し，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 患者を 1 : 1 の比でエンホルツマブ　ベドチン群と化学療法群の 2 群に無作為に割り付けることとした。試験デザインは群逐次デ

ザインで，2 回の解析（中間解析 1 回及び最終［主要］解析 1 回）が計画された。中間解析は約 285 件の OS イベント（計画したイベント総数の約 65%）が確認された後に行うこととした。最終解析は 439 件の OS イベントが確認された後に行うこととした。EV-301 試験のファミリーワイズの第 1 種の過誤率は，0.025（片側）で多重性の調整ルールに従い厳密にコントロールされた。中間解析の OS は, Lan-DeMets の α 消費関数を使用した O'Brien Fleming boundary に従い検定された。副次評価項目の PFS，ORR 及び DCR は OS の帰無仮説が棄却された際に順番に検定された。

IDMC は，EV-301 試験のデータを評価した結果，有効性の基準を満たしたと判断し，治験依頼者に試験の中止を勧告した。EV-301 試験の OS の解析は, 計画したイベント総数 439 件のうち 301 件（68.6%）が FAS で確認された 2020 年 7 月 15 日時点のカットオフデータを用いて行われた。この時点で追跡期間の中央値は 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，死亡リスクの 30%低下が認められた（ハザード比［HR］= 0.702，95%信頼区間 : 0.556，0.886 ; 片側 P=0.00142，観察された死亡件数に基づき事前に定めた片側有意水準 : 0.00679）。

EV-201 試験の対象集団は，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 患者で，十分なデータの収集を担保するためにコホート 1 では白金製剤による化学療法歴のある患者約 100 例以上，コホート 2 では白金製剤による化学療法歴のないシスプラチン投与が不適応の患者約 100 例までの合計約 200 例を組み入れることとした。EV-201 試験は両コホートで，ヒストリカルデータの 10%と比較した際の ORR の改善を特定するためにデザインされた。ORR の 95%信頼区間の下限が 10%を超えた場合，現在利用可能な治療と比較して，意義のある改善が認められたとみなすこととした。

2.5.4.4　有効性の結果

中間解析で高い有効性が認められ, 早期終了となった EV-301 試験の統計学的に有意で臨床的に意義のある結果及び EV-201 試験コホート 2 の結果を本申請の主要なデータとして提示する（2.5.4.4.1 国際共同第 3 相試験［EV-301］及び 2.5.4.4.2 国際共同第 2 相試験［EV-201］）。加えて，EV-201 試験コホート 1 及び 2 つの第 1 相試験の結果を補助的データとして示す（2.5.4.4.3 補助的な試験）。

2.5.4.4.1　国際共同第 3 相試験［EV-301］

2.5.4.4.1.1　主要評価項目：OS

OS の解析は，FAS で予定死亡イベント数 439 件中 301 件（68.6%）が発生した 2020 年 7 月 15 日をデータカットオフ日として実施した。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，エンホルツマブ　ベドチン投与で死亡リスクが 30%低下した（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］）（表 2.5- 4）。OS の中央値

は，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），化学療法群で 8.97 カ月（95%信頼区間：8.05，10.74）であった。6 カ月全生存率は，エンホルツマブ　ベドチン群及び化学療法群でそれぞれ 77.9%及び 69.5%であった。1 年全生存率はそれぞれ 51.5%及び 39.2%であった。

Kaplan-Meier プロットでは，エンホルツマブ　ベドチン群の全生存率が化学療法群の全生存率より良好で，両群の OS 曲線が早期に乖離した。その後，両群の OS 曲線は追跡調査期間を通して乖離したままであった（図 2.5- 1）。

表 2.5- 4　OS に基づく主要有効性解析：EV-301 試験（FAS）

Category Parameter/Statistic	**Enfortumab Vedotin (n = 301)**	**Chemotherapy (n = 307)**
OS		
Deaths, n (%)	134 (44.5)	167 (54.4)
Duration of OS (months) †		
Median (95% CI)	12.88 (10.58, 15.21)	8.97 (8.05, 10.74)
Range ‡	0.30, 23.39+	0.03+, 22.87+
Stratified Analysis §		
1-sided P value ¶	0.00142 *	
Hazard ratio (95% CI) ††	0.702 (0.556, 0.886)	
OS Rate, % (95% CI) ‡‡		
At 6 months	77.9 (72.74, 82.25)	69.5 (63.85, 74.38)
At 12 months	51.5 (44.63, 58.03)	39.2 (32.60, 45.64)

All subjects who were randomized (FAS).

Data cutoff date was 15 Jul 2020.

CI: confidence interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FAS: full analysis set; OS: overall survival.

† Based on Kaplan-Meier estimate.

‡ '+' indicates censoring.

§ Stratification factors were ECOG performance status, geographic region and liver metastasis per interactive response technology.

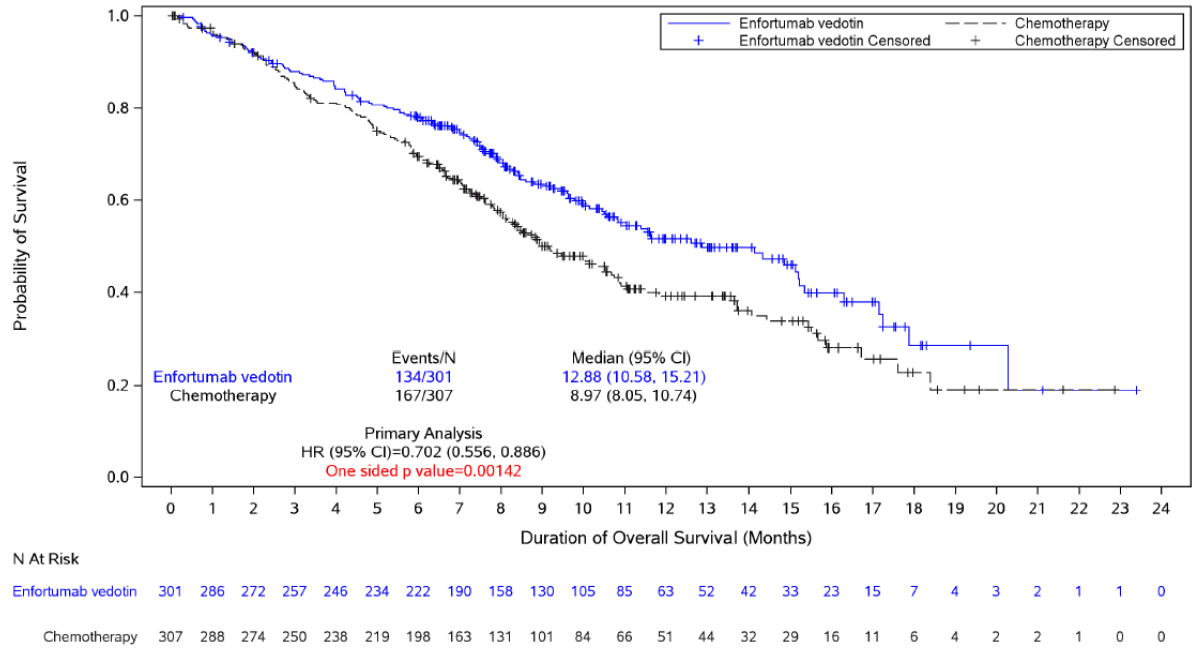
¶ Based on log-rank test.　Note: * indicates that the P value of OS is ≤ the predetermined 1-sided significance level of 0.00679 based on the number of observed deaths.

†† Based on Cox proportional hazards model with treatment, ECOG performance status, geographic region and liver metastasis as the explanatory variables.　Assuming proportional hazards, a hazard ratio < 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of the treatment arm.

‡‡ Survival rate and 95% CI were estimated using Kaplan-Meier method and Greenwood formula.

Source: EV-301 総括報告書（5.3.5.1-1）Table 12.3.1.1

図 2.5- 1　OS の Kaplan-Meier プロット：EV-301 試験（FAS）



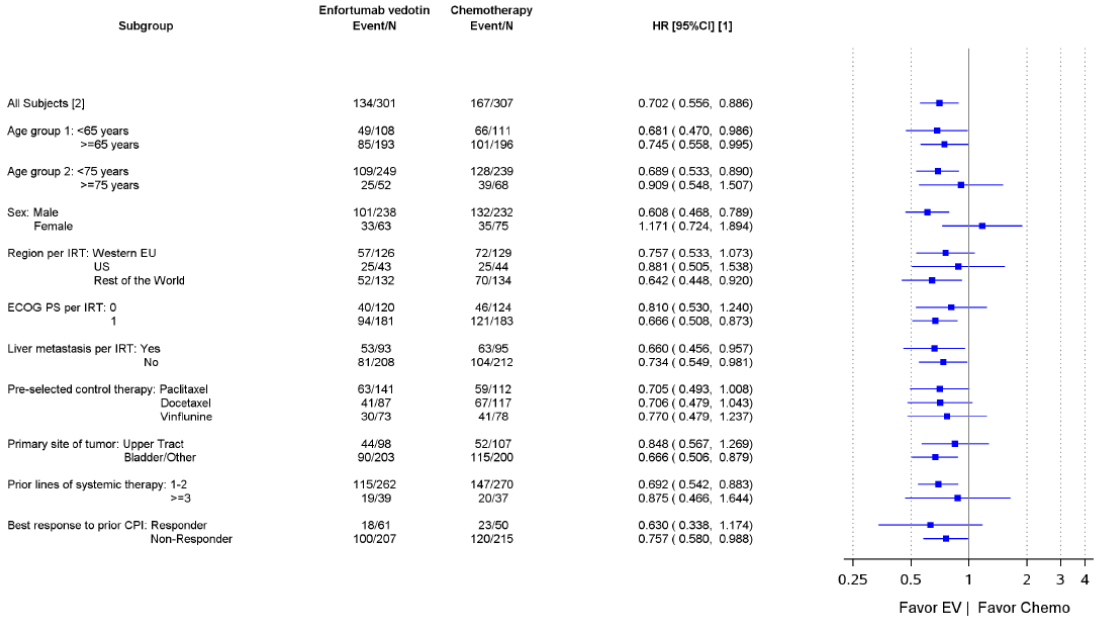
N At Risk

Enfortumab vedotin	301	286	272	257	246	234	222	190	158	130	105	85	63	52	42	33	23	15	7	4	3	2	1	1	0
Chemotherapy	307	288	274	250	238	219	198	163	131	101	84	66	51	44	32	29	16	11	6	4	2	2	1	0	0

All subjects who were randomized (FAS).
Data cutoff date was 15 Jul 2020.
CI: confidence interval; FAS: full analysis set; HR: hazard ratio; OS: overall survival.
Source: EV-301 総括報告書（5.3.5.1-1）Figure 12.3.1

OS に対するエンホルツマブ　ベドチンと化学療法の治療効果を Cox 比例ハザードモデルで求めた推定 HR により評価したところ，事前に規定したほとんどのサブグループ（年齢，地理的地域，ベースライン時の ECOG PS，肝転移，治験担当医師が事前に選択した対照治療薬，腫瘍原発巣，局所進行例又は転移例に対する前治療数及び PD-1/PD-L1 阻害薬による治療開始前の最良効果等）でエンホルツマブ　ベドチンの治療効果が一貫して高かった（HR < 1）（図 2.5- 2）。女性サブグループのみ HR > 1 であったが，例数が少なかったため，この結果の解釈には注意が必要と考えられた。

図 2.5- 2　OS のサブグループ解析結果のフォレストプロット：EV-301 試験（FAS）



All subjects who were randomized (FAS).

Data cutoff date was 15 Jul 2020.

In each subgroup, the HR was estimated using unstratified Cox proportional hazards model with treatment.　Assuming proportional hazards, HR < 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of treatment arm [1].　The HR reported for all subjects was based on stratified analysis. Stratification factors were ECOG PS, geographic region and liver metastasis per IRT [2].

Chemo: chemotherapy; CI: confidence interval; CPI: checkpoint inhibitor; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EV: enfortumab vedotin; FAS: full analysis set; HR: hazard ratio; IRT: interactive response technology; OS: overall survival.

Source: EV-301 総括報告書（5.3.5.1-1）Figure 12.3.4

2.5.4.4.1.2　副次評価項目

2.5.4.4.1.2.1　PFS（治験担当医師判定）

層別解析による評価で，PFS 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に延長した（HR = 0.615，95%信頼区間：0.505，0.748；片側 P < 0.00001）（表 2.5- 5）。

PFS の中央値は，エンホルツマブ　ベドチン群で 5.55 カ月（95%信頼区間：5.32，5.82），化学療法群で 3.71 カ月（95%信頼区間：3.52，3.94）であった。6 カ月無増悪生存率は，エンホルツマブ　ベドチン群及び化学療法群でそれぞれ 44.0%及び 28.2%であった。1 年無増悪生存率はそれぞれ 21.7%及び 8.3%であった。

Kaplan-Meier プロットでは，エンホルツマブ　ベドチン群の無増悪生存率が化学療法群の無増悪生存率より良好で，両群の PFS 曲線が早期に乖離した。その後，両群の PFS 曲線は追跡調査期間を通して乖離したままであった（図 2.5- 3）。PFS に対するエンホルツマブ　ベドチンと化学療法の治療効果を推定 HR により評価したところ，事前に規定した全てのサブグループでエンホルツマブ　ベドチンの治療効果が一貫して高かった（HR < 1）［図 2.7.3-5］。

表 2.5- 5　治験担当医師の判定による PFS の要約：EV-301 試験（FAS）

Category **Parameter/Statistics**	**Enfortumab Vedotin** **(n = 301)**	**Chemotherapy** **(n = 307)**
PFS events, n (%)	201 (66.8)	231 (75.2)
Radiographical progression	172 (57.1)	195 (63.5)
Death without documented progression	29 (9.6)	36 (11.7)
Censored, n (%)	100 (33.2)	76 (24.8)
No PFS event	89 (29.6)	64 (20.8)
PFS event after new anticancer therapy	8 (2.7)	9 (2.9)
PFS event after missing ≥ 2 consecutive assessments	3 (1.0)	3 (1.0)
Duration of PFS (months) †		
Median (95% CI)	5.55 (5.32, 5.82)	3.71 (3.52, 3.94)
Range ‡	0.03+, 20.27+	0.03+, 18.69+
Stratified analysis §		
1-sided P value ¶	< 0.00001*	
Hazard ratio (95% CI) ††	0.615 (0.505, 0.748)	
PFS rate, % (95% CI) ‡‡		
At 6 months	44.0 (37.96, 49.84)	28.2 (22.85, 33.76)
At 12 months	21.7 (16.26, 27.71)	8.3 (4.61, 13.36)

All subjects who were randomized (FAS).

Data cutoff date was 15 Jul 2020.

PFS is defined as the time from randomization until death from any cause or radiographic disease progression assessed according to RECIST 1.1, whichever occurs first.　For a subject with none of these events, PFS was censored based on rules defined in the SAP.

CI: confidence interval; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FAS: full analysis set; IRT: interactive response technology; PFS: progression-free survival; SAP: statistical analysis plan.

† Based on Kaplan-Meier estimate.

‡ + indicates censoring.

§ Stratification factors were ECOG performance status, geographic region and liver metastasis per IRT.

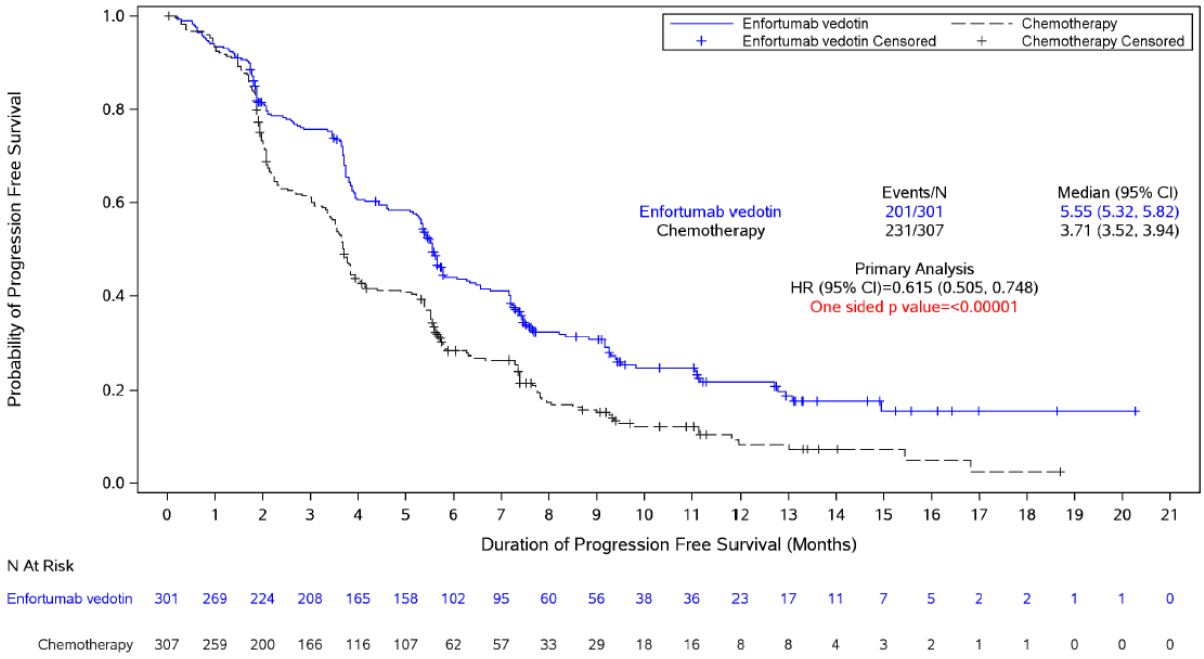
¶ Based on log-rank test.　For stratified analysis, * indicates that the P value of PFS is ≤ the predetermined 1-sided significance level of 0.02189 based on the number of observed PFS events.

†† Based on Cox proportional hazards model with treatment, ECOG performance status, geographic region and liver metastasis as the explanatory variables.　Assuming proportional hazards, a hazard ratio < 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of the treatment arm.

‡‡ PFS rate and 95% CI were estimated using Kaplan-Meier method and Greenwood formula.

Source: EV-301 総括報告書（5.3.5.1-1）Table 12.3.2.1

図 2.5- 3　治験担当医師の判定による PFS の Kaplan-Meier プロット：EV-301 試験（FAS）



All subjects who were randomized (FAS).
Data cutoff date was 15 Jul 2020.
CI: confidence interval; FAS: full analysis set; HR: hazard ratio; PFS: progression-free survival.
Source: EV-301 総括報告書（5.3.5.1-1）Figure 12.3.2

2.5.4.4.1.2.2　確定 ORR 及び DCR

治験担当医師の判定による確定 ORR は，エンホルツマブ　ベドチン群で 40.6%（117/288 例；95%信頼区間：34.90，46.54），化学療法群で 17.9%（53/296 例；95%信頼区間：13.71，22.76）で，片側 P 値 ＜0.001 であった（表 2.5- 6）。客観的奏効までの期間の中央値はエンホルツマブ　ベドチン群で 1.87 カ月（範囲：1.1，5.7），化学療法群で 1.91 カ月（範囲：1.2，8.6）であった（EV-301 試験 総括報告書，Table 12.3.5）。

確定 DCR は，エンホルツマブ　ベドチン群で 71.9%（207/288 例：95%信頼区間：66.30，76.99），化学療法群で 53.4%（158/296 例：95%信頼区間：47.52，59.17），片側 P＜0.001 であった（表 2.5-6）。

エンホルツマブ　ベドチン及び化学療法の ORR での治療効果を奏効率の差により比較したところ，事前に規定した全てのサブグループ（年齢，性別，地理的地域，ベースライン時の ECOG PS，肝転移，治験担当医師が事前に選択した対照治療薬，腫瘍原発巣，局所進行例又は転移例に対する前治療数，PD-1/PD-L1 阻害薬による治療開始前の最良効果等）間でエンホルツマブ　ベドチンの治療効果が一貫していた［図 2.7.3-6］。

表 2.5- 6　治験担当医師の判定による ORR 及び DCR の要約：EV-301 試験（RES）

Category Parameter/Statistics	Enfortumab Vedotin (n = 288)	Chemotherapy (n = 296)
Best overall response, confirmed, n (%) †		
Confirmed CR	14 (4.9)	8 (2.7)
Confirmed PR	103 (35.8)	45 (15.2)
Stable disease	90 (31.3)	105 (35.5)
Progressive disease	44 (15.3)	83 (28.0)
Not evaluable	37 (12.8)	55 (18.6)
ORR, confirmed, n (%)	117 (40.6)	53 (17.9)
95% CI for ORR (%) ‡	(34.90, 46.54)	(13.71, 22.76)
Stratified 1-sided P value §	< 0.001*	
Disease control rate, confirmed, n (%) ¶	207 (71.9)	158 (53.4)
95% CI for DCR (%) ‡	(66.30, 76.99)	(47.52, 59.17)
Stratified 1-sided P value §	< 0.001*	

All subjects in the FAS (all subjects who were randomized) who had measurable disease per investigator at baseline (RES).

Data cutoff date was 15 Jul 2020.

CI: confidence interval; CR: complete response; DCR: disease control rate; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FAS: full analysis set; IRT: interactive response technology; ORR: objective response rate; PR: partial response; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RES: response evaluable set.

† The definition of best overall response followed RECIST 1.1.　CR/PR must have been confirmed by 2 scans a minimum of 4 weeks apart.　The minimum duration for stable disease was 7 weeks.

‡ Using exact method based on binomial distribution [Clopper & Pearson, 1934].

§ Based on Cochran-Mantel-Haenszel test.　Stratification factors were ECOG performance status, geographic region and liver metastasis per IRT.　For the P value of ORR and DCR, * indicates that the P values of endpoints are ≤ predetermined efficacy boundary of 0.025, 1-sided (adjusted by 100% information fraction).

¶ DCR was defined as the proportion of subjects who had a best overall response of confirmed CR, confirmed PR or stable disease (≥ 7 weeks).

Source: EV-301 総括報告書（5.3.5.1-1）Table 12.3.3.1

2.5.4.4.1.2.3　DOR

エンホルツマブ　ベドチンは持続的な効果を示した。データカットオフ日時点で，治験担当医師の判定による確定 CR 又は PR が認められた全ての患者の DOR の中央値は，エンホルツマブ　ベドチン群で 7.39 カ月（95%信頼区間：5.59，9.46），化学療法群で 8.11 カ月（95%信頼区間：5.65，9.56）であった（表 2.5- 7）。

表 2.5- 7　治験担当医師の判定による DOR：EV-301 試験（奏効例）

Category Parameter/Statistics	**Enfortumab Vedotin** **(n = 117)**	**Chemotherapy** **(n = 53)**
Events, n (%)	63 (53.8)	29 (54.7)
Radiographical progression	62 (53.0)	28 (52.8)
Death without documented progression	1 (0.9)	1 (1.9)
Censored, n (%)	54 (46.2)	24 (45.3)
No event	52 (44.4)	23 (43.4)
Event after new anticancer therapy	2 (1.7)	1 (1.9)
Duration of response, months †		
Median (95% CI)	7.39 (5.59, 9.46)	8.11 (5.65, 9.56)
Range ‡	1.84+, 18.23+	3.48, 16.89+
Rate of subjects with neither PD nor Death, % (95% CI) §		
At 6 months	53.8 (43.67, 62.97)	56.0 (40.13, 69.24)
At 12 months	27.7 (17.00, 39.53)	19.8 (7.04, 37.18)

All subjects in the FAS (all subjects who were randomized) who had measurable disease per investigator at baseline (RES).

Data cutoff date was 15 Jul 2020.

CI: confidence interval; CR: complete response; DOR: duration of response; FAS: full analysis set; PD: progressive disease; PR: partial response; RES: response evaluable set.

† Based on Kaplan-Meier estimate.

‡ + indicates censoring.

§ Rate of subjects who were neither PD nor died since they achieved the first confirmed CR or PR.　Rates at other time points and the 95% CIs are estimated based on DOR using Kaplan-Meier method and Greenwood formula.

Source: EV-301 総括報告書（5.3.5.1-1）Table 12.3.4

2.5.4.4.1.2.4　生活の質（QOL）及び患者報告アウトカム（PRO）のパラメータ

試験期間中の患者の QOL を評価するための PRO の測定で，European Organisation for Research and Treatment of Cancer（EORTC）の Quality of Life Questionnaire（QLQ-C30）及び EuroQOL 5-dimensions 5-Level Questionnaire（EQ-5D-5L）の 2 つのバリデートされた質問表が用いられた。PRO の結果から，全体としてエンホルツマブ　ベドチンを投与された患者では治験薬投与期間中に QOL は維持され，試験期間を通して患者から報告された機能及び症状に明らかな悪化はなかったことが示唆された［2.7.3.2.1.1.7 PRO の結果］。

2.5.4.4.1.3　探索的評価項目：Nectin-4 の発現

治療効果と Nectin-4 発現の相関関係の評価が EV-301 試験の探索的評価項目として含まれた。エンホルツマブ　ベドチンの臨床開発プログラムを通して，Nectin-4 の高い発現割合と発現レベルが UC の患者でみられた。EV-301 試験では，Nectin-4 の発現に関わらず患者が組み入れられ，H-score の中央値は，エンホルツマブ　ベドチン群で 250，化学療法群で 270（免疫組織化学［IHC］による H-score の範囲：0～300）であり，高いレベルの発現がみられた。全体として，エンホルツマブ　ベドチン群及び化学療法群で Nectin-4 の発現と奏効に明らかな違いはなかった（2.5.3.2 薬力学）。よって，Nectin-4 の発現に基づく患者の選択は不要と考えられた。

2.5.4.4.2　国際共同第 2 相試験［EV-201］コホート 2

EV-201 試験コホート 2 の主要解析に用いたデータのカットオフ日は 2020 年 9 月 8 日であった。データカットオフ時点で，奏効例 46 例中 44 例が DOR の評価のために 6 カ月以上追跡調査を行っているか，若しくは既に病勢進行又は死亡しているかであった。FDA の要求に従い，奏効例全例に奏効がみられてから 6 カ月以上追跡した後のコホート 2 の DOR を示すために，追跡期間を 3 カ月追加した 2020 年 12 月 4 日にデータカットオフを行った。2020 年 9 月 8 日から 12 月 4 日で変わった ORR 及び DOR の結果を EV-201 試験総括報告書及び補遺に示し，要約を本資料に追記する。

2.5.4.4.2.1　主要評価項目：確定 ORR

コホート 2 での BICR の判定による確定 ORR は，51.7%（89 例中 46 例）（95%信頼区間：40.8, 62.4）で，18 例（20.2%）で CR と判定された（表 2.5- 8）。

これらの結果から，シスプラチン不適応の局所進行性又は転移性 UC 患者に対する一次治療としてのゲムシタビン／カルボプラチン併用療法のヒストリカルデータである確定 ORR（36.1%）と比較して，エンホルツマブ　ベドチンで改善がみられた［De Santis et al, 2012］。

2020 年 12 月 4 日カットオフデータの BICR の判定による確定 ORR は 50.6%（89 例中 45 例）（95%信頼区間：39.8, 61.3）であった（表 2.5- 8）。BICR の判定による確定 ORR の変化（51.7%から 50.6%）は，1 例の奏効例で 8 週時点で新病変が疑われていたものが，後に明確に新病変となったためであった。2020 年 12 月 4 日カットオフデータの CR 率は 22.5%（89 例中 20 例）であった（表 2.5- 8）。BICR の判定による CR 率の変化（20.2%から 22.5%）は，2 例が追加で CR を達成したためであった。

表 2.5- 8　BICR の判定による最良総合効果の要約：EV-201 試験コホート 2（FAS）

Parameter	Cohort 2 (n = 89)	
	Data Cutoff 08 Sep 2020	Data Cutoff 04 Dec 2020
Best overall response†, n (%)		
Confirmed CR	18 (20.2)	20 (22.5)
Confirmed PR	28 (31.5)	25 (28.1)
Stable disease	27 (30.3)	27 (30.3)
Progressive disease	8 (9.0)	9 (10.1)
Not evaluable‡	8 (9.0)	8 (9.0)
Confirmed ORR (CR or PR), n (%)	46 (51.7)	45 (50.6)
95% CI§ for ORR	(40.8, 62.4)	(39.8, 61.3)

All subjects enrolled in the study who received any amount of enfortumab vedotin (FAS).

Data are presented from 2 cutoff dates: 08 Sep 2020 and 04 Dec 2020. The 08 Sep 2020 data cutoff date is the date of the primary analysis; 04 Dec 2020 represents an update after all responders had been followed for at least 6 months from the onset of response.

BICR: blinded independent central review; CI: confidence interval; CR: complete response; FAS: full analysis set; ORR: objective response rate; PR: partial response; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

† Best overall response according to RECIST v1.1.　CR or PR were confirmed with repeat scans ≥ 28 days after initial response.

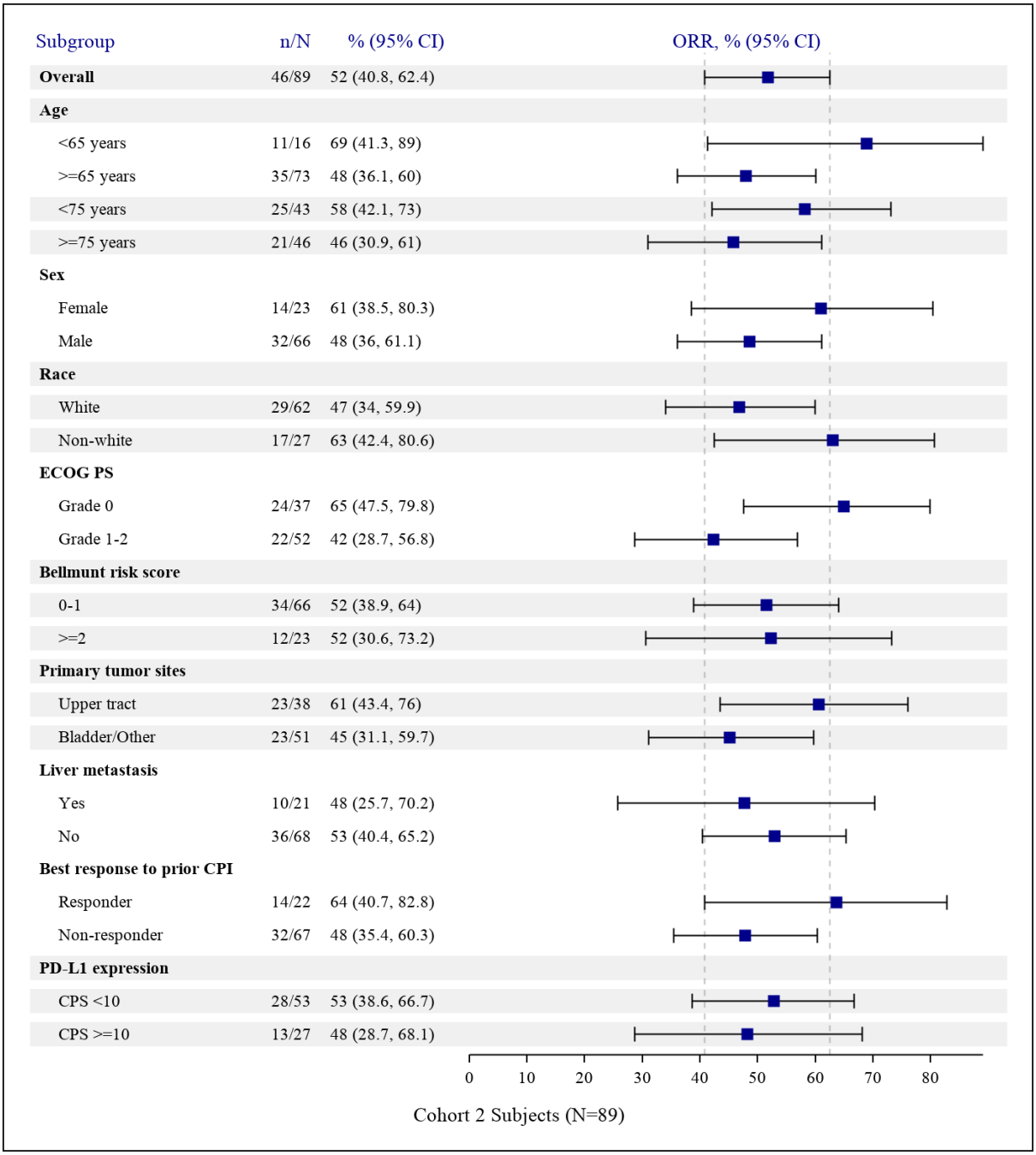
‡ Includes 5 subjects who did not have response assessment postbaseline, 2 subjects whose postbaseline assessment did not meet the minimum interval requirement for stable disease and 1 subject whose response could not be assessed due to incomplete anatomy.

§ Computed using the Clopper-Pearson method [Clopper & Pearson, 1934].

Source: EV-201 総括報告書（5.3.5.2-1）Table 12.3.1.1.b，EV-201 総括報告書（5.3.5.2-1）補遺 Table 12.3.1.1.b

事前に規定した特定のベースライン特性及び予後因子について，BICR の判定による ORR のサブグループ解析結果をフォレストプロットで示す（図 2.5- 4）。各サブグループの ORR はコホート 2 の全体集団と同様であり，各サブグループの信頼区間はいずれも全体の結果と重なっていた。なお，PD-1/PD-L1 阻害薬による前治療が無効，腫瘍原発巣が上部尿路，及び肝転移ありの患者でも，奏効が認められた。

図 2.5- 4　BICR の判定によるサブグループ別 ORR 及び 95%信頼区間：EV-201 試験コホート 2（FAS）



All subjects enrolled in the study who received any amount of enfortumab vedotin (FAS).

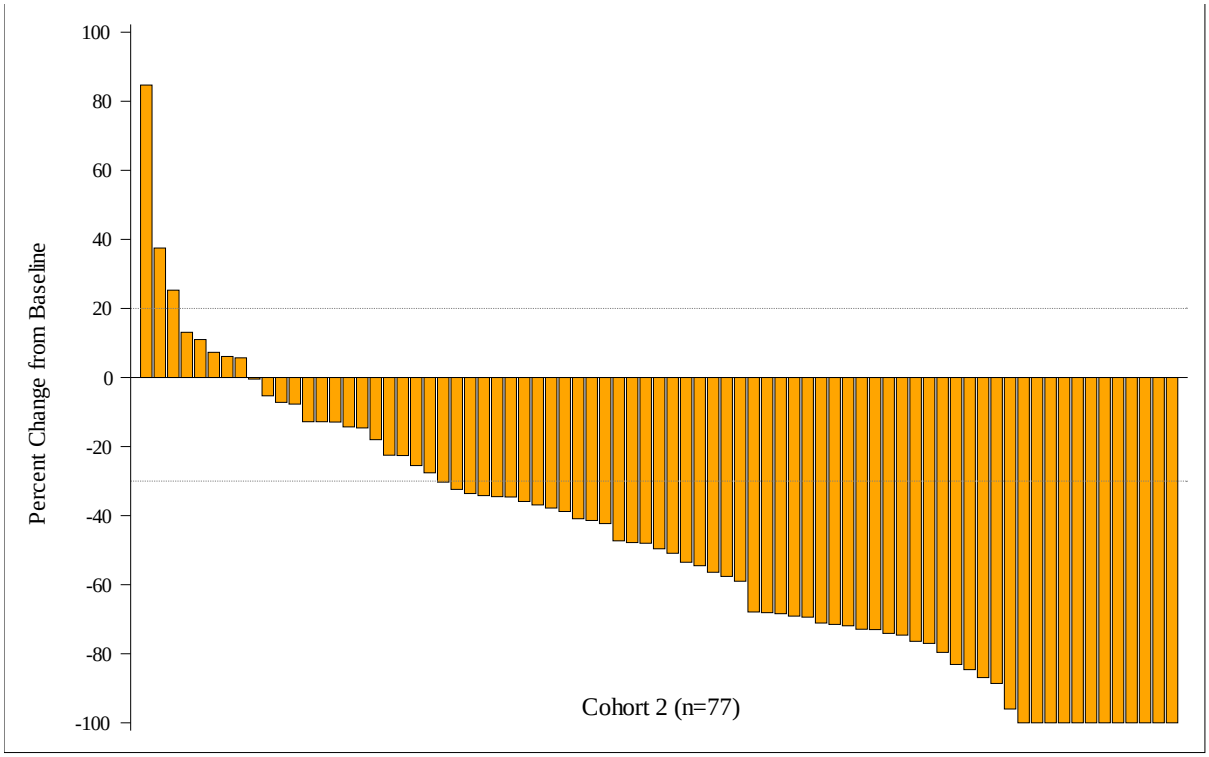
Data cutoff date was 08 Sep 2020.

BICR: blinded independent central review; CI: confidence interval; CPI: checkpoint inhibitor; CPS: combined positive score; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status; FAS: full analysis set; ORR: objective response rate; PD-L1: programmed death ligand 1.

Source: EV-201 総括報告書（5.3.5.2-1）Figure 12.3.2.b

ベースライン時に BICR 評価で測定可能病変が認められ，ベースライン後に画像検査を受けた 77 例のうち，多くの患者（68 例［88%］）で標的病変サイズの縮小が認められた（EV-201 試験 総括報告書，Appendix 13.2.6.3）。BICR の判定による標的病変径和のベースラインからの最大減少率を図 2.5- 5 に示す。これらの結果から，シスプラチン投与が不適応である患者の多くでエンホルツマブ　ベドチンの臨床的なベネフィットがあることが示唆された。

図 2.5- 5　BICR の判定による標的病変径和のベースラインからの最大減少率：EV-201 試験コホート 2（FAS）



All subjects enrolled in the study who received any amount of enfortumab vedotin (FAS).

Data cutoff date was 08 Sep 2020.

Data are not available for 12 subjects due to no response assessment postbaseline (n = 5), incomplete assessment of target lesions postbaseline (n = 1), or no measurable disease at baseline per BICR (n = 6).

BICR: blinded independent central review; FAS: full analysis set.

Source: EV-201 総括報告書（5.3.5.2-1）Figure 12.3.1.b

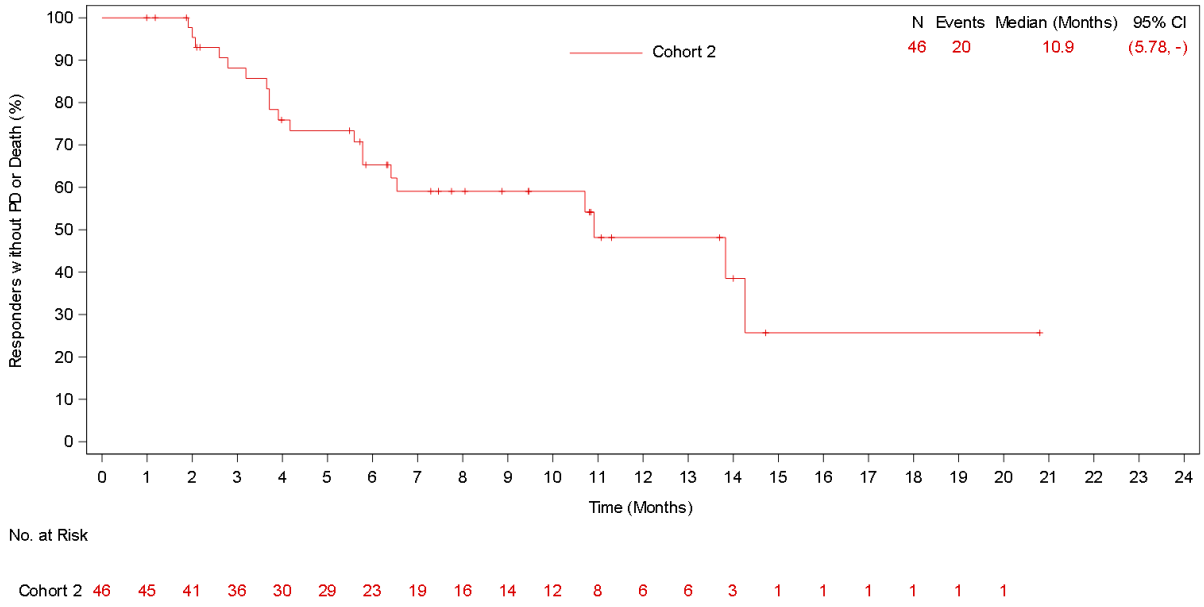
コホート 2 で BICR の判定による確定 CR 又は PR が認められた 46 例の客観的奏効までの期間の中央値は，1.81 カ月（範囲：1.0～7.2）であり（EV-201 試験 総括報告書，表 12.3.1.4.b），46 例中 39 例（85%）で初回治療効果判定のタイミングで奏効がみられた（EV-201 試験 総括報告書，Appendix 13.2.6.3）。

2.5.4.4.2.2　主な副次評価項目

DOR

データカットオフ（2020 年 9 月 8 日）時点で，コホート 2 で BICR の判定で確定 CR 又は PR を達成した患者 46 例での DOR の中央値は 10.9 カ月（95%信頼区間：5.78，推定不能）であった（図 2.5- 6）（EV-201 試験　総括報告書，Table 12.3.2.1.b）。全体で奏効がみられた 46 例中 18 例（39.1%）で，データカットオフ時点で奏効が継続しており，追跡を継続した（EV-201 試験　総括報告書，Table 12.3.2.1.1.b）。なお，EORTC 30986 試験ではゲムシタビン／カルボプラチン併用療法の DOR は報告されなかったが［De Santis et al, 2012］，化学療法による治療歴がなく，シスプラチン不適応の患者に対するゲムシタビン／カルボプラチン併用療法の DOR の中央値は，8.4 カ月［Holmsten et al, 2020］，7 カ月［Freshwater et al, 2019］及び 4.2 カ月［Park et al, 2020］であった。

図 2.5- 6　BICR の判定による DOR：EV-201 試験コホート 2（FAS）（データカットオフ：2020 年 9 月 8 日）



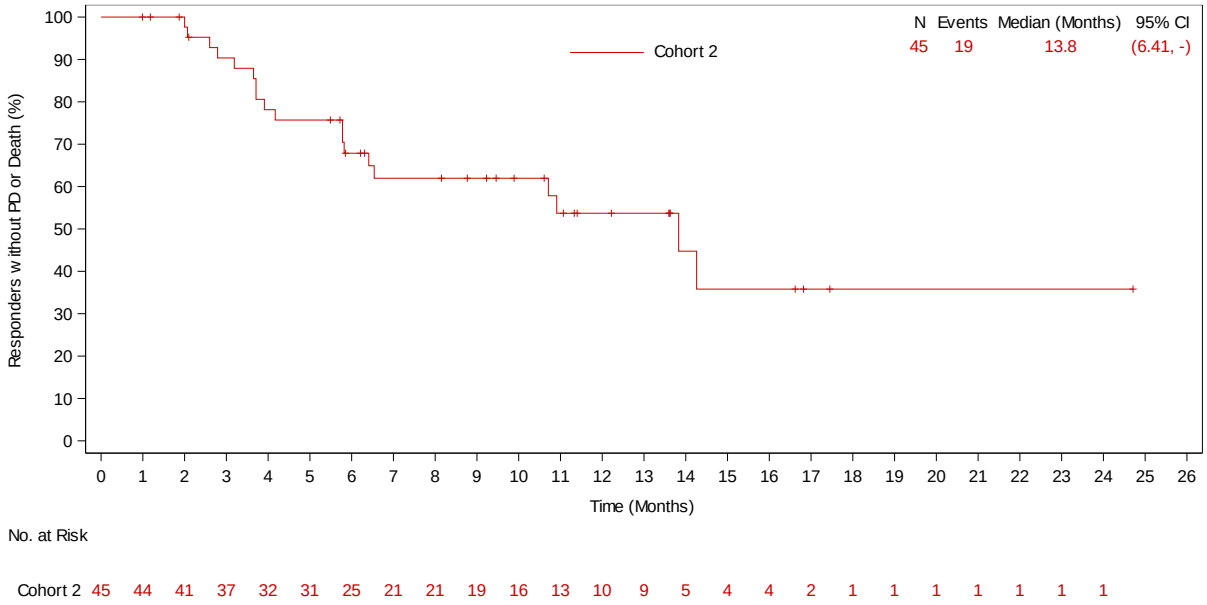
All subjects enrolled in the study who received any amount of enfortumab vedotin (FAS).

BICR: blinded independent central review; CI: confidence interval; DOR: duration of response; FAS: full analysis set; PD: progressive disease.

Source: EV-201 総括報告書（5.3.5.2-1）Figure 12.3.3.b

データカットオフ（2020 年 12 月 4 日）時点で，BICR の判定による DOR の中央値は 13.8 カ月（95%信頼区間：6.41，推定不能）であった（図 2.5- 7）（EV-201 試験　総括報告書　補遺　Table 12.3.2.1.b）。全体では，45 例のうち 16 例（35.6%）で奏効が持続しており，追跡を継続している。BICR の判定による DOR の中央値は，追跡期間の 3 カ月追加で 2020 年 9 月 8 日データカットオフ時点の 10.9 カ月から，12 月 4 日時点の 13.8 カ月と増加し，治療が困難なシスプラチン不適応の患者での効果の持続性を示す追加の根拠となった。

図 2.5- 7　BICR の判定による DOR：EV-201 試験コホート 2（FAS）（データカットオフ：2020 年 12 月 4 日）



All subjects enrolled in the study who received any amount of enfortumab vedotin (FAS).

BICR: blinded independent central review; CI: confidence interval; DOR: duration of response; FAS: full analysis set; PD: progressive disease.

Source: EV-201 総括報告書（5.3.3.2-3）補遺 Figure 12.3.3.b

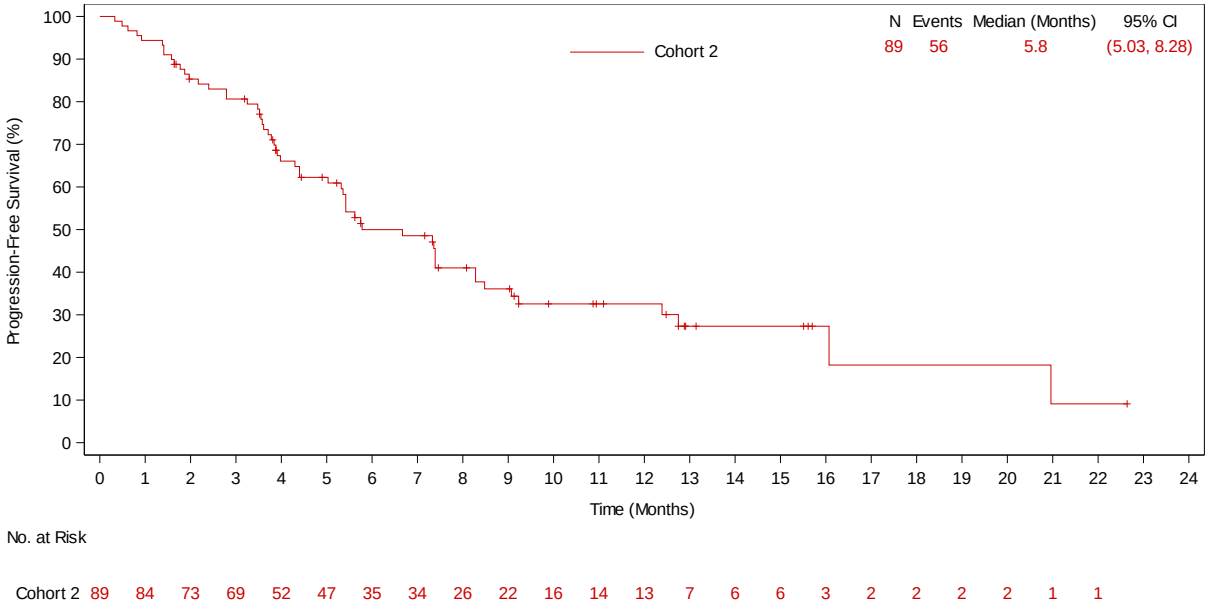
DCR_{16}

BICR の判定による DCR_{16} は 58.4%（52/89 例）（95%信頼区間：47.5，68.8）であった（EV-201 試験 総括報告書，Table 12.3.3.1.b）。

PFS

データカットオフ（2020 年 9 月 8 日）時点で，コホート 2 の患者の 56/89 例（62.9%）が BICR の判定での病勢進行又は死亡していた（EV-201 試験 総括報告書，Table 12.3.4.1.b）。BICR の判定による PFS の中央値は 5.8 カ月（95%信頼区間：5.03，8.28）であった（図 2.5- 8）。コホート 2 の PFS の中央値は，コホート 1 の中央値（5.8 カ月）（表 2.5- 12）及び EV-301 試験のエンホルツマブ ベドチン群の中央値（5.55 カ月）と同様であった（表 2.5- 5）。

図 2.5- 8　BICR の判定による PFS：EV-201 試験コホート 2（FAS）

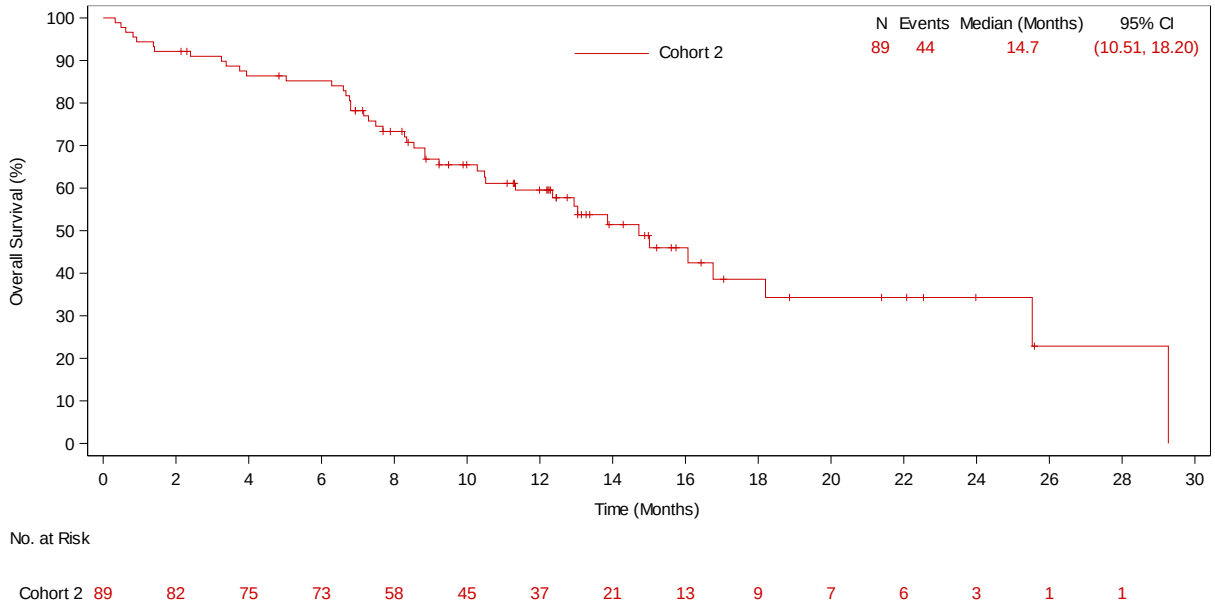


All subjects enrolled in the study who received any amount of enfortumab vedotin (FAS).
Data cutoff date was 08 Sep 2020.
BICR: blinded independent central review; CI: confidence interval; FAS: full analysis set; PFS: progression-free survival.
Source: EV-201 総括報告書（5.3.5.2-1）Figure 12.3.4.b

OS

データカットオフ（2020 年 9 月 8 日）時点で，コホート 2 の 89 例中 44 例（49.4%）が死亡していた（EV-201 試験 総括報告書，Table 12.3.9.b）。追跡調査期間の中央値が 13.4 カ月の時点で，推定 OS の中央値は 14.7 カ月（95%信頼区間：10.51，18.20）であった（図 2.5- 9）。コホート 2 の OS の中央値は，コホート 1 の中央値（12.4 カ月）（表 2.5- 12）及び EV-301 試験の中央値（12.88 カ月）と同様であった（図 2.5- 1）。

図 2.5- 9　OS：EV-201 試験コホート 2（FAS）



All subjects enrolled in the study who received any amount of enfortumab vedotin (FAS).
Data cutoff date was 08 Sep 2020.
CI: confidence interval; FAS: full analysis set; OS: overall survival.
Source: EV-201 総括報告書（5.3.5.2-1）Figure 12.3.9.b

2.5.4.4.3　補助的な試験

EV-201 試験コホート 1，EV-101 試験及び EV-102 試験のデータを本申請の補助的な根拠として示す。本項では各試験の ORR の解析結果を示す。BICR 判定による確定 ORR が EV-201 試験コホート 1 の主要評価項目であった。EV-201 試験コホート 1，EV-101 試験パート C の追加の有効性の簡潔な要約を表 2.5- 12 に示す。全ての解析結果は各試験の総括報告書に示す。

2.5.4.4.3.1　EV-201 試験コホート 1 主要評価項目：確定 ORR

EV-201 試験コホート 1 の患者は EV-301 試験と同様の患者集団である PD-1/PD-L1 阻害薬の投与歴があり，術前又は術後補助化学療法として白金製剤を含む化学療法歴がある局所進行性又は転移性 UC の患者が組み入れられた。

BICR の判定による EV-201 試験コホート 1 の確定 ORR は 44%（125 例中 55 例，95%信頼区間：35.1，53.2）であり，このうち 15 例（12%）が CR と判定された（表 2.5- 9）。BICR の判定による確定 ORR は，EV-301 試験のエンホルツマブ　ベドチン群の治験担当医師判定による ORR（40.6%）と同様で，化学療法群（17.9%）より高かった（表 2.5- 6）。

表 2.5- 9　BICR の判定による最良総合効果の要約：EV-201 試験コホート 1（FAS）

Parameter	Cohort 1 (n = 125) n (%)
Best overall response†	
Confirmed CR	15 (12)
Confirmed PR	40 (32)
Stable disease	35 (28)
Progressive disease	23 (18)
Not evaluable‡	12 (10)
Confirmed ORR (CR or PR)	55 (44)
95% CI§ for ORR	(35.1, 53.2)

All subjects enrolled in the study who received any amount of enfortumab vedotin (FAS).

Data cutoff date was 01 Mar 2019.

BICR: blinded independent central review; CI: confidence interval; CR: complete response; FAS: full analysis set; ORR: objective response rate; PR: partial response; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; TEAE: treatment-emergent adverse event.

†Best overall response according to RECIST v1.1.　CR or PR were confirmed with repeat scans ≥ 28 days after initial response.

‡Ten of the 12 nonevaluable subjects did not have postbaseline scans due to the following: 3 subjects withdrew from treatment to receive hospice care, 2 subjects began alternative anticancer therapy, 2 subjects discontinued treatment for TEAEs and did not have any follow-up scans, 1 subject withdrew consent, 1 subject died of presumed disease progression, and 1 subject died of an unrelated TEAE.　For the remaining 2 nonevaluable subjects, 1 subject had an uninterpretable postbaseline assessment and 1 subject had a single postbaseline assessment that did not meet the minimum interval requirement for stable disease.

§ Computed using the Clopper-Pearson method [Clopper & Pearson, 1934].

Source: EV-201 総括報告書（5.3.5.2-1）Table 12.3.1.1

2.5.4.4.3.2　海外第 1 相試験［EV-101］

パート A は用量漸増コホート及び拡大コホートで構成され，パート B は転移性の非小細胞肺癌患者，転移性の卵巣癌患者及び腎機能障害（クレアチニンクリアランスが 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満）を有する転移性 UC 患者の 3 つの拡大コホートで構成され，パート C は転移例に対して PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴を有する転移性 UC 患者を対象とした。パート C 及びパート B の腎機能障害を有する患者集団の結果を示す。

2.5.4.4.3.2.1　パート C

パート C の主要解析のデータカットオフ日は 2018 年 10 月 25 日であった。

EV-101 試験パート C の患者での BICR の判定による確定 ORR は，44.6%（33/74 例）（95%信頼区間：33.02，56.61）で，そのうち 8 例（10.8%）が CR を達成した（表 2.5- 10）。PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴のない患者での治験担当医師の判定による ORR は，43.5%（10/23 例）（95%信頼区間：23.19，65.51）で，PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴のある患者での ORR（42.7%［38/89 例］［95%信頼区間：32.26，53.63］）と同様であった（EV-101 試験 総括報告書，Table 15）。以上のデータから，PD-1/PD-L1 阻害薬の治療歴に関わらず，転移性 UC 患者でのエンホルツマブ　ベドチンの臨床的に意義のある有効性が示された。

表 2.5- 10 最良総合効果の要約：EV-101 試験パート C（FAS）

Category Parameter/Statistics	**Part C** **mUC 1.25 mg/kg** **PD-1/PD-L1-treated** **(BICR)** **(n = 74)**
Best overall response, n (%)	
Confirmed CR	8 (10.8)
Confirmed PR	25 (33.8)
Stable disease	27 (36.5)
Progressive disease	8 (10.8)
Not evaluable†	6 (8.1)
ORR, confirmed (CR+PR), n (%)	33 (44.6)
95% CI‡	(33.02, 56.61)

All subjects enrolled in the study who received any amount of enfortumab vedotin (FAS).

Data cutoff date was 25 Oct 2018.

BICR: blinded independent central review; CI: confidence interval; CR: complete response; FAS: full analysis set; mUC: metastatic urothelial cancer; ORR: objective response rate; PR: partial response.

† Among the 6 subjects in Part C who were not evaluable, 3 subjects did not have response assessment postbaseline, 1 subject had an uninterpretable postbaseline assessment and 2 subjects had postbaseline assessments that did not meet the minimum interval requirement for stable disease.

‡ Using exact method based on binomial distribution [Clopper & Pearson, 1934].

Source: EV-101 総括報告書（5.3.3.2-1）Table 12.3.1.2

2.5.4.4.3.2.2　パート B の腎機能障害を有する患者コホート

パート B の腎機能障害を有する患者コホートの主要解析のデータカットオフ日は 2020 年 2 月 17 日であった。

パート B の腎機能障害を有する患者コホートでの確定 ORR は，44.4%（95%信頼区間：21.53, 69.24）であった（表 2.5- 11）。腎機能障害を有する患者での有効性の結果は，EV-101 試験の転移性 UC 患者の全体集団及び他のエンホルツマブ　ベドチンを単剤で投与した試験とおおむね一致していた。

表 2.5- 11 治験担当医師判定による最良総合効果及び ORR の要約：EV-101 試験パート B の腎機能障害を有する患者コホート（FAS）

Parameter	**Enfortumab Vedotin 0.75 mg/kg (n = 3)**	**Enfortumab Vedotin 1.25 mg/kg (n = 15)**	**Total (n = 18)**
Best Overall Response, Confirmed, n (%)			
Confirmed CR	0	0	0
Confirmed PR	2 (66.7)	6 (40.0)	8 (44.4)
SD	0	6 (40.0)	6 (33.3)
PD	1 (33.3)	1 (6.7)	2 (11.1)
NE‡	0	2 (13.3)	2 (11.1)
ORR, Confirmed, n (%)			
CR + PR	2 (66.7)	6 (40.0)	8 (44.4)
95% CI§	9.43, 99.16	16.34, 67.71	21.53, 69.24

All subjects enrolled in the study who received any amount of enfortumab vedotin (FAS).

Data cutoff date was 17 Feb 2020.

CI: confidence interval; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; CR: complete response; CSR: clinical study report; FAS: full analysis set; NE: Not evaluable; ORR: objective response rate; PD: progressive disease; PR: partial response; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD: stable disease.

† The definition of best overall response followed RECIST v1.1; CR/PR had to be confirmed by 2 scans a minimum of 28 days apart; the minimum duration for SD was 49 days.

‡ Reasons for not evaluable responses included: nonprotocol scan, RECIST not read; and imaging not completed due to hospital admission for COPD exacerbation, no RECIST measurements done [EV-101 CSR Addendum Appendix 13.2.6.5.1].

§ Using exact method based on binomial distribution [Clopper & Pearson, 1934].

Source: EV-101 総括報告書（5.3.3.2-1）補遺 Table 12.3.1.1.1

2.5.4.4.3.3　国内第 1 相試験［EV-102］

EV-102 試験は，局所進行性又は転移性 UC の日本人患者を対象とした，完了済みの非盲検，無作為化試験である。

EV-102 試験で計画された最終解析は，データカットオフ日を 2019 年 2 月 25 日として完了した。確定 ORR は 35.3%（6/17 例）で，1 例で CR がみられた（EV-102 試験 総括報告書，Table 22）。奏効がみられた 6 例のうち 3 例（50%）で，最初の効果判定までに奏効がみられ，2 例（33%）で 2 回目の効果判定までに奏効がみられた（EV-102 試験 総括報告書，Appendix 13.2.6.6.1）。EV-102 試験の結果から，エンホルツマブ　ベドチンの日本人での有効性が示唆された。

2.5.4.4.4　試験間の相違と類似性

EV-301 試験，EV-201 試験及び EV-101 試験パート C の有効性の概要を表 2.5- 12 に示す。EV-301 試験，EV-201 試験コホート 1 及び EV-101 試験パート C の患者集団は，ほぼ同様の選択除外基準を基に選択された。EV-201 試験コホート 2 の患者集団は，白金製剤による治療歴がない及びシスプラチン投与が不適応という点で異なる（2.5.4.1 患者集団の特徴）。3 試験ともに有効性の結果におおむね一貫性がみられ，EV-201 試験コホート 2（進行例に対する化学療法の治療歴がない集団）の ORR は，EV-301 試験及び EV-101 試験パート C の ORR と比較して数値上高かった。これらの結果は，エンホルツマブ　ベドチンが局所進行性及び転移性 UC で有効であることを示すとともに，複数の独立した臨床試験で再現性が認められた。

各試験のデータカットオフ時点での OS の追跡期間の中央値には，EV-301 試験の 11.10 カ月から EV-201 試験コホート 1 の 28.4 カ月まで差異がみられた［表 2.7.3-19］。EV-301 試験では，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，死亡リスクの 30%低下がみられた（HR = 0.702，95%信頼区間：0.556，0.886；片側 P = 0.00142）（表 2.5- 4）。エンホルツマブ　ベドチン群の OS の中央値（12.88 カ月［95%信頼区間 : 10.58，15.21］）は，化学療法群（8.97 カ月［95%信頼区間：8.05，10.74］）と比較して約 3.9 カ月長かった（表 2.5- 12）。EV-301 試験の OS の中央値は，EV-201 試験コホート 1 及び EV-101 試験パート C の OS と同程度であった。EV-201 試験コホート 2 の追跡期間の中央値は 13.4 カ月で，OS の中央値の推定値は 14.7 カ月であった。

エンホルツマブ　ベドチン投与例の OS は試験間でおおむね同程度であった。エンホルツマブ ベドチン群の OS の中央値は 3 試験を通して 12 カ月以上であり（表 2.5- 12），この結果は治療歴を有する局所進行性又は転移性 UC 患者に対して臨床的に意義があると考えられた。

表 2.5- 12　試験間での有効性の比較解析の要約

Parameter Statistics/Criteria	EV-301† Enfortumab Vedotin (n = 301)	EV-301† Chemotherapy (n = 307)	EV-201‡ Cohort 1 Enfortumab Vedotin (n = 125)	EV-201‡ Cohort 2 Enfortumab Vedotin (n = 89)	EV-101 Part C§ Enfortumab Vedotin (n = 74)
EV-301 primary endpoint - OS¶					
Median (95% CI) (months)	12.88 (10.58, 15.21)	8.97 (8.05, 10.74)	12.4 (9.46, 15.57)	14.7 (10.51, 18.20)	12.2 (8.15, 16.85)
EV-301 secondary endpoints					
PFS††					
Median (95% CI) (months)	5.55 (5.32, 5.82)	3.71 (3.52, 3.94)	5.8 (4.93, 7.46)	5.8 (5.03, 8.28)	6.6 (5.32, 8.15)
ORR††					
Confirmed ORR (CR or PR), n (%)	117 (40.6)	53 (17.9)	55 (44)	46 (51.7)	33 (44.6)
95% CI for ORR	(34.90, 46.54)	(13.71, 22.76)	(35.1, 53.2)	(40.8, 62.4)	(33.02, 56.61)
DOR††					
Median (95% CI) (months)	7.39 (5.59, 9.46)	8.11 (5.65, 9.56)	7.6 (6.34, NE)	10.9 (5.78, NE)	7.5 (5.78, NE)

In EV-301, FAS was defined as all subjects who were randomized; in EV-201 and EV-101, FAS was defined as all subjects enrolled in a study who received any amount of enfortumab vedotin. In EV-301, RES was defined as all subjects in the FAS with measurable disease per investigator at baseline.

Data cutoff dates: 15 Jul 2020 (EV-301); 08 Sep 2020 (EV-201 Cohort 1 [OS only] and Cohort 2); 01 Mar 2019 (EV-201 Cohort 1 [PFS, ORR, DOR]); 25 Oct 2018 (EV-101).

BICR: blinded independent central review; CI: confidence interval; CR: complete response; DOR: duration of response; FAS: full analysis set; NE: not estimable; ORR: objective response rate; OS: overall survival; PD-1 programmed death receptor-1; PD-L1: programmed death-ligand 1; PFS: progression-free survival; PR: partial response; RES: response evaluable set.

† EV-301 subjects were previously treated with platinum-containing chemotherapy and a PD-1/PD-L1 inhibitor.

‡ EV-201 subjects were previously treated with a PD-1/PD-L1 inhibitor.　Subjects in Cohort 1 had also received platinum-containing chemotherapy; subjects in Cohort 2 were platinum-naïve and cisplatin-ineligible.

§ EV-101 subjects in Part C were previously treated with a PD-1/PD-L1 inhibitor.

¶ OS was a secondary efficacy endpoint in EV-201 and EV-101.　The OS analysis was conducted on FAS in all studies.

†† PFS, ORR and DOR were based on investigator assessment in EV-301 and BICR assessment in EV-201 and EV-101. PFS analysis was conducted on the FAS in all studies.　ORR and DOR analysis were conducted on the RES in EV-301 and on the FAS in EV-201 and EV-101.

Sources: EV-301 総括報告書（5.3.5.1-1）Table 12.3.1.1, Table 12.3.2.1, Table 12.3.3.1, and Table 12.3.4; EV-201 総括報告書（5.3.5.2-1）Table 12.3.1.1，Table 12.3.1.1.b, Table 12.3.2.1, Table 12.3.2.1.b, Table 12.3.4.1, Table 12.3.4.1.b, Table 12.3.9.a and Table 12.3.9.b; EV-101 総括報告書（5.3.3.2-1）Table 12.3.1.2, Table 12.3.2.2, Table 12.3.3.2 and Table 12.3.4.1.1

EV-301 試験のエンホルツマブ　ベドチン群の PFS は，化学療法群と比較して統計学的に有意に延長した（HR = 0.615，95%信頼区間：0.505，0.748；片側 P < 0.00001）（表 2.5- 5）。PFS の中央値は，エンホルツマブ　ベドチン群で 5.55 カ月（95%信頼区間：5.32，5.82），化学療法群で 3.71 カ

月（95%信頼区間：3.52，3.94）であった。EV-301 試験，　EV-201 試験コホート 1 及び 2，並びに EV-101 試験パート C では，エンホルツマブ　ベドチン投与例の PFS の中央値は約 6 カ月であった。

ORR の結果は，同様の患者集団で独立した試験を通して一貫して有効性を示した。EV-301 試験の治験担当医師判定による確定 ORR は，エンホルツマブ　ベドチン群で 40.6%（95%信頼区間：34.90，46.54），化学療法群で 17.9%（95%信頼区間：13.71，22.76）（片側 P＜0.001）であった（表 2.5- 6 及び表 2.5- 12）。EV-301 試験の ORR は，EV-201 試験コホート 1 及び EV-101 試験パート C の BICR の判定による ORR と同程度で（それぞれ 44%及び 44.6%），いずれの試験のエンホルツマブ　ベドチン群でも EV-301 試験の化学療法群を上回った。

加えて，CR 率は EV-301 試験のエンホルツマブ　ベドチン群で 4.9%，EV-201 試験コホート 1 で 12%及び EV-101 試験パート C で 10.8%であった［表 2.7.3- 21］。EV-201 試験コホート 2（進行例に対する化学療法の治療歴がない集団）では CR 率が 20.2%であった。全ての試験のエンホルツマブ　ベドチン群の CR 率は，　EV-301 試験の化学療法群の CR 率（2.7%）と比較して高かった。

EV-201 試験コホート 2 の ORR は一次治療としてのゲムシタビン／カルボプラチン併用療法の確定 ORR（36.1%）よりも高く［De Santis et al, 2012］，95%信頼区間の下限が 36.1%を上回った。

全ての試験を通して，エンホルツマブ　ベドチンは持続的な効果を示した（表 2.5- 12）。EV-301 試験のエンホルツマブ　ベドチン群の治験担当医師判定による DOR は，EV-201 試験コホート 1 及び EV-101 試験パート C の BICR 判定による DOR と同様であった（約 7.5 カ月）。データカットオフ（2020 年 9 月 8 日）時点で，EV-201 試験コホート 2 の DOR の中央値は 10.9 カ月で，化学療法による治療歴がなく，シスプラチン不適応の患者に対する一次治療としてのゲムシタビン／カルボプラチン併用療法の推定 DOR の中央値である 8.4 カ月［Holmsten et al, 2020］，7 カ月［Freshwater et al, 2019］及び 4.2 カ月［Park et al, 2020］と比較して長かった。

2.5.4.4.5　特別な集団での有効性

2.5.4.4.5.1　サブグループ解析及び腎機能障害コホート

特別な集団でのエンホルツマブ　ベドチンの有効性のデータは限られているが，EV-301 試験の治験担当医師の判定による ORR と，EV-201 試験及び EV-101 試験の BICR の判定による ORR を，被験者背景及びベースラインの疾患特性を基にした事前に特定したサブグループで解析を行った［表 2.7.3- 23］。サブグループ解析の結果は，試験間で一貫性があり，65 歳以上及び 75 歳以上の患者を含む，評価したサブグループで ORR に意味のある差はみられなかった。EV-301 試験では OS 及び PFS でもサブグループ解析が行われ，65 歳以上及び 75 歳以上の患者を含む，事前に規定したサブグループでエンホルツマブ　ベドチンの治療効果が化学療法と比較して一貫して高かった（HR＜1）。

加えて，EV-101 試験のパート B には腎機能障害（クレアチニンクリアランスが 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満）を有する転移性 UC 患者のコホートがあり，これらの患者での有効性も EV-101

試験の全体集団の有効性と一貫性がみられた（2.5.4.4.3.2.2 パート B の腎機能障害を有する患者コホート）。

2.5.4.4.5.2　日本人集団での有効性

日本人でのエンホルツマブ　ベドチンの有効性は，EV-301 試験の日本人サブグループで解析された。日本人サブグループは無作為化された 86 例からなり，内訳は，エンホルツマブ　ベドチン群が 36 例，化学療法群が 50 例であった。EV-301 試験の日本人サブグループと全体集団とで被験者背景及びその他のベースラインは類似していたが，例外として，日本人サブグループは EV-301 試験の全体集団と比較して，BMI が 30 kg/m^2 以上の患者の割合が低かった（日本人サブグループ：2.3%，全体集団：15.0%）［表 2.7.3- 24］。

日本人サブグループの追跡調査期間の中央値が 10.71 カ月の時点で（Japan-specific Analysis for Study EV-301，Table 12.3.1.1），エンホルツマブ　ベドチン群で化学療法群と比較して OS が延長し，エンホルツマブ　ベドチン投与により死亡リスクが 56%低下した（HR = 0.437，95%信頼区間：0.209，0.914）［表 2.7.3- 26］。OS の中央値はエンホルツマブ　ベドチン群で 15.18 カ月（95%信頼区間：11.56，推定不能），化学療法群で 10.55 カ月（95%信頼区間：7.82，11.83）であった。6 カ月全生存率はエンホルツマブ　ベドチン群及び化学療法群でそれぞれ 94.4%及び 81.3%，1 年全生存率はそれぞれ 67.4%及び 30.9%であった。日本人サブグループの OS の結果は EV-301 試験の全体集団と同様であった（表 2.5- 4）。

日本人サブグループのエンホルツマブ　ベドチン群で，化学療法群と比較して PFS が延長した（HR = 0.464，95%信頼区間：0.258，0.835）［表 2.7.3- 27］。PFS の中央値はエンホルツマブ　ベドチン群で 6.47 カ月（95%信頼区間：5.39，12.94），化学療法群で 5.39 カ月（95%信頼区間：3.52，5.75）であった。1 年無増悪生存率はエンホルツマブ　ベドチン群で 31.9%，化学療法群では推定不能であった。日本人サブグループの PFS の結果は EV-301 試験の全体集団と同様であった（表 2.5- 5）。

日本人サブグループでの治験担当医師判定による確定 ORR は，エンホルツマブ　ベドチン群で 34.4%（95%信頼区間：18.57，53.19），化学療法群で 21.3%（95%信頼区間：10.70，35.66）であった［表 2.7.3- 28］。日本人サブグループでの確定 DCR は，エンホルツマブ　ベドチン群で 84.4%（95%信頼区間：67.21，94.72），化学療法群で 63.8%（95%信頼区間：48.52，77.33）であった。日本人サブグループでの ORR 及び DCR の結果は EV-301 試験の全体集団と同様であった（表 2.5- 6）。

FAS でベースライン時に測定可能病変（治験担当医師の判定による）を有していた患者のうち CR 又は PR が確定した患者を対象として，治験担当医師の判定に基づく DOR を評価した。日本人サブグループにこの基準を当てはめると，エンホルツマブ　ベドチン群が 11 例，化学療法群が 10 例であった。DOR の中央値は，エンホルツマブ　ベドチン群 5.59 カ月（95%信頼区間：3.71，9.46），化学療法群 5.59 カ月（95%信頼区間：3.48，推定不能）であった［表 2.7.3- 29］。EV-301

試験の全体集団では，DOR はエンホルツマブ　ベドチン群で 7.39 カ月，化学療法群で 8.11 カ月であった（表 2.5- 7）。

2.5.4.4.6　長期の有効性

PD-1/PD-L1 阻害薬及び白金製剤による治療歴のある患者集団で，EV-301 試験の OS 及び PFS が化学療法群と比較して統計学的に有意で臨床的に意義のある延長を示し，長期的な治療成績が良好であったことからエンホルツマブ　ベドチンの効果の持続性が示された。PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴があり，シスプラチン投与が不適応な患者集団では，EV-201 試験コホート 2 の DOR の結果からエンホルツマブ　ベドチンの効果の持続性が示された。臨床試験でエンホルツマブ　ベドチンによる継続治療が忍容性の問題又は有効性の低下を引き起こす結果は確認されていない。

2.5.4.5　有効性の要約と結論

2.5.4.5.1　白金製剤及び PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴のある集団

EV-301 試験，EV-201 試験コホート 1 及び EV-101 試験パート C の患者集団は，全て白金製剤を含む化学療法及び 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 患者で，ほぼ同様の選択除外基準を基に選択された。EV-301 試験では，OS，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義のある改善を示した。追跡調査期間の中央値が 11.1 カ月の時点で，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（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（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，PFS がエンホルツマブ　ベドチン群で化学療法群と比較して有意に延長した（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（95%信頼区間：3.52，3.94）であったのに対し，エンホルツマブ　ベドチン群で 5.55 カ月（95%信頼区間：5.32，5.82）であった。EV-201 試験コホート 1 及び EV-101 試験パート C でも，PFS の中央値はそれぞれ 5.8 カ月（95%信頼区間：4.93，7.46）及び 6.6 カ月（95%信頼区間：5.32，8.15）と同程度であった。

EV-301 試験では，治験担当医師判定による 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 < 0.001 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，BICR 判定による 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。CR 率は，全ての試験で 4.9%～12%の範囲であった。エンホルツマブ　ベドチン投与例の ORR は 3 試験全てで同様であった（範囲：40.6%～44.6%）。評価した

全てのサブグループで，PD-1/PD-L1 阻害薬による前治療が奏効しなかった患者及び肝転移を有する患者のサブグループを含めエンホルツマブ　ベドチンの一貫した治療効果が認められた。

EV-301 試験で客観的奏効がみられるまでの期間の中央値はエンホルツマブ　ベドチン群で 1.87 カ月であった。エンホルツマブ　ベドチンは持続的な効果を示し，DOR の中央値は 3 試験全てで約 7.5 カ月であった。エンホルツマブ　ベドチンの DOR 及び奏効までの期間の結果は複数の試験間で一貫していた。

EV-301 試験の日本人サブグループでの有効性の結果は，試験対象集団全体の結果と一貫していた。

EV-301 試験では，局所進行性 UC の患者が少なかったため（29/608 例［4.8%］），局所進行性 UC に対する治療効果について統計的に意味のある解析はできなかった。しかし，局所進行性 UC に対して根治的治療は一般的に実施が難しいため，局所進行性 UC 患者は転移性 UC 患者と同様に治療されており，同様の結果が期待される。現在局所進行性及び転移性 UC の承認を得ている試験での患者の内訳は EV-301 試験と同様であった。KEYNOTE-045 試験では転移性 UC の患者が 96%，局所進行性 UC の患者が 4%であった［キイトルーダ米国添付文書, 2020］。テセントリクの有効性が IMvigor210 試験コホート 2 で評価され，94%の患者が転移性 UC であった［テセントリク米国添付文書, 2020; Ning et al, 2016］。いずれの試験でも，局所進行例と転移例の結果を分けての報告はなかった。加えて，European Society for Medical Oncology（ESMO）及び NCCN ガイドラインによると，局所進行性及び転移性 UC の推奨される治療は同じで，一つの項目として記載されている［NCCN, 2020; Bellmunt et al, 2014］。EV-301 試験のベースラインの患者背景及び局所進行性及び転移性 UC の患者の内訳は，目的の患者集団である局所進行性及び転移性 UC の患者をおおむね代表するものであった。

ベースライン時の腫瘍組織での Nectin-4 の H-score の高い中央値及び Nectin-4 の発現と効果との間に定量的な相関性がみられないことから，Nectin-4 発現を用いた患者選択を必要としないことが示された。

2.5.4.5.2　シスプラチン投与が不適応な集団

EV-201 試験コホート 2 の PD-1/PD-L1 阻害薬の投与歴があり，白金製剤による治療歴のない，シスプラチン不適応の患者で，エンホルツマブ　ベドチンは，総じて臨床的に意義のある有効性を示した。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 の白金製剤による治療歴のある患者集団での結果とおおむね同様であった。EV-201 試験コホート 2 の結果は，化学療法歴のないシスプラチン不適応の患者に対する一次治療としてのゲムシタビン／カルボプラチン併用療法の結果と比較しても，同程度又はそれ以上であった［Holmsten et al, 2020; Park et al, 2020; Freshwater et al, 2019; De Santis et al, 2012］。

データカットオフ（2020 年 9 月 8 日）時点で，EV-201 試験コホート 2（進行例に対する化学療法の治療歴がない集団）の ORR は 51.7%（95%信頼区間：40.8，62.4），CR 率は 20.2%であり，EV-301 試験，EV-201 試験コホート 1 及び EV-101 試験パート C の ORR（範囲：40.6%～44.6%）

及びCR率（範囲：4.9%～12%）と比較して数値上高かった。EV-201試験コホート2のORRは，ゲムシタビン／カルボプラチン併用療法による確定ORR（36.1%）と比較しても高く［De Santis et al, 2012］，ORRの95%信頼区間の下限は36.1%を上回った。ORRのサブグループ解析では，評価したサブグループで意味のある違いはみられず，試験を通して結果に一貫性がみられた。EV-201試験コホート2の多くの患者（85%）で初回の効果判定までに奏効がみられた。追跡期間を3カ月追加した2020年12月4日カットオフデータの確定ORRは50.6%（95%信頼区間：39.8，61.3），CR率が22.5%であった。

EV-201試験コホート2でエンホルツマブ　ベドチンは持続的な効果を示し，データカットオフ（2020年9月8日）時点でDORの中央値は10.9カ月（95%信頼区間：5.78，推定不能）であった。コホート2のDORの中央値は，EV-301試験，EV-201試験コホート1及びEV-101試験パートCのDOR（約7.5カ月）と比較して長かった。EV-201試験コホート2のDORは，化学療法による治療歴がなく，シスプラチン不適応の患者に対する一次治療としてのゲムシタビン／カルボプラチン併用療法の推定DORの中央値である8.4カ月［Holmsten et al, 2020］，7カ月［Freshwater et al, 2019］及び4.2カ月［Park et al, 2020］と比較して長かった。

追跡期間を3カ月追加した2020年12月4日カットオフデータのDORの中央値は13.8カ月（95%信頼区間：6.41，推定不能）であった。DORの中央値は10.9カ月から13.8カ月に増加し，治療が困難な白金製剤による治療歴がなくシスプラチン不適応の患者での効果の持続性を示す追加の根拠となった。

EV-201試験コホート2のPFSの中央値は5.8カ月（95%信頼区間：5.03，8.28）であり，EV-301試験，EV-201試験コホート1及びEV-101試験パートCのPFSの中央値と同程度で，ゲムシタビン／カルボプラチン併用療法によるPFS（5.8カ月）とも一致した［De Santis et al, 2012］。

EV-201試験コホート2のOSの中央値は14.7カ月（95%信頼区間：10.51，18.20）であり，EV-301試験，EV-201試験コホート1及びEV-101試験パートCのOSの中央値の12カ月を上回った。EV-201試験コホート2のOSの中央値は，ゲムシタビン／カルボプラチン併用療法のOSの中央値（9.3カ月）と比較して長かった［De Santis et al, 2012］。

2.5.5　安全性の概括評価

本申請で要約する安全性プロファイルは，実施中又は完了したエンホルツマブ　ベドチン単剤療法の EV-301 試験，EV-201 試験，EV-101 試験及び EV-102 試験からなり，エンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg を投与された患者は計 680 例である。エンホルツマブ　ベドチンの安全性は，以下の 5 集団（EV-301 Enfortumab Vedotin Population，EV-301 Chemotherapy Population，EV-201 Cohort 1 Population，EV-201 Cohort 2 Population 及び Enfortumab Vedotin 1.25 mg/kg Population［EV-301 試験, EV-201 試験, EV-101 試験及び EV-102 試験で開始用量としてエンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg が投与された患者］）ごとに併合した結果を用いて評価した。これら 5 つの集団は，臨床プログラムに最も関連する安全性集団を表している。

安全性併合解析のデータセットには，以下の 3 集団（EV-201 Combined Population，Enfortumab vedotin 1.25 mg/kg excluding EV-301 Population，All enfortumab vedotin Population［腫瘍の種類にかかわらず，EV-301 試験，EV-201 試験，EV-101 試験，EV-102 試験及び AGS-22M6E-11-1 試験のいずれかの投与群でエンホルツマブ　ベドチンが投与された患者］）も含まれているが，本項には記述しない。

2.5.5.1　薬理学的分類に特徴的な副作用

エンホルツマブ　ベドチンの薬理学的分類は，ADC である（2.5.1.1 薬理学的分類）。活性の高い新規の細胞傷害性薬物と，癌特異的な標的に対するモノクローナル抗体を結合させた ADC は，安全性及び有効性が従来の化学療法を上回るものと期待される。ADC による治療の基本原理は，標的への薬物の送達である。ADC の抗体部分の標的は通常，癌細胞表面に発現又は多く存在する分子である。したがって，ADC では最大限の抗腫瘍効果を得ると同時に，毒性を最小限に抑えることが期待できる。

ADC の毒性は，オンターゲット又はオフターゲットの効果に起因する可能性がある。エンホルツマブ　ベドチンの標的である Nectin-4 は，あらゆる疾患設定の新規標的であるとともに，UC で広く発現している。現在承認されている Nectin-4 を標的とする薬剤はないため，オンターゲット効果を評価するための同等の薬剤はない。

エンホルツマブ　ベドチンの細胞傷害性薬物部分の MMAE は微小管阻害薬である［Challita-Eid et al, 2016］。承認された ADC であるブレンツキシマブ　ベドチン及び本邦では未承認であるポラツズマブ　ベドチンは，エンホルツマブ　ベドチンと同じ細胞傷害性ペイロードを含んでいる。末梢性ニューロパチー及びインフュージョンリアクションは，これらの薬剤のオフターゲット効果としてよくみられている。

エンホルツマブ　ベドチンの臨床プログラムでみられた有害事象は 2.5.5.5 有害事象に，リスクは 2.5.6.3 リスクに記載する。

2.5.5.2　特定の有害事象を監視するための特別なアプローチ

エンホルツマブ　ベドチンの投与を受ける患者に，特別なモニタリングアプローチは必要ないと予想される。

2.5.5.3　関連する非臨床安全性情報と製品品質情報

In vivo 及び in vitro の安全性薬理パラメータでは，中枢神経系，呼吸器系又は心臓血管系への影響はみられず，これらの臓器に許容可能な安全性プロファイルを示している。動物で観察された毒性は，エンホルツマブ　ベドチンの標的を介した取り込み及び MMAE のいくつかの標的非依存性効果と一致していた。標的媒介皮膚毒性は Nectin-4 の発現と相関した。骨髄の低細胞性は主要な標的非依存性毒性であり，ADC と MMAE の両方で認められた。臨床的な毒性が認められた皮膚，骨髄，眼（角膜上皮）及び腸の標的器官は，治療の中止後は可逆的であった。非結合抗体では毒性は認められず，抗原結合のみによる影響はないことが示唆された。

非臨床毒性試験では，グルコース恒常性に変化の兆候は認められなかった。臨床的に認められた高血糖の発症機序は，これまでの調査では解明されなかった。

エンホルツマブ　ベドチン及び MMAE はいずれも，妊娠ラットへの曝露で，臨床と同様に胚・胎児に対する毒性が認められた。これらの毒性は，胎児の MMAE 曝露に関連している可能性が高く，抗 Nectin-4 抗体の影響には関連しない。精巣毒性はラットでのみ認められ，24 週間の回復期間の終わりまでに部分的に可逆的であった。

MMAE は薬理活性による遺伝毒性が認められる。

以上より，エンホルツマブ　ベドチンは 1.25 mg/kg の推奨用量で，局所進行性及び転移性 UC 患者の治療に許容可能な非臨床安全性薬理及び毒性プロファイルを有している。

2.5.5.4　安全性解析対象集団と曝露状況

本申請データセットには，エンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg が投与された 680 例及び化学療法を受けた 291 例を含む EV-301 試験，EV-201 試験，EV-101 試験及び EV-102 試験の安全性データが含まれている。

EV-301 試験は非盲検，エンホルツマブ　ベドチンと化学療法の 2 群の試験であり，他の 3 試験（EV-201 試験，EV-101 試験及び EV-102 試験）は，非盲検，単群の試験であった。いずれの試験にも局所進行性又は転移性 UC 患者が組み入れられた。安全性解析対象集団を構成する試験及び実施された安全性解析の詳細は 2.7.4.1　医薬品への曝露に記載している。

2.5.5.4.1　治験薬の曝露状況

エンホルツマブ　ベドチンは 1.25 mg/kg の用量で投与された。体重 100 kg の用量上限は，EV-301 試験，EV-201 試験，EV-101 試験及び EV-102 試験に導入された。エンホルツマブ　ベドチンの投

与期間の中央値は，安全性解析対象集団全体でほぼ 5 カ月であり，1.25 mg/kg 群の患者の 27.1%が 6～12 カ月間にわたり投与を継続し，9.4%が 1 年以上にわたり投与を継続した。RDI からは，投与群全体で患者はおおむね計画通り治験薬の投与を受けたことが示され，エンホルツマブ　ベドチンを投与された対象患者集団において RDI の中央値は一貫して約 80%であった。

EV-301 試験では，投与期間の中央値はエンホルツマブ　ベドチン群が 4.99 カ月（範囲：0.5～19.4 カ月），化学療法群が 3.45 カ月（範囲：0.2～15.0 カ月）であった。RDI の中央値はエンホルツマブ　ベドチン群が 80.73%，化学療法群が 97.36%であった。

EV-201 試験コホート 2 では，エンホルツマブ　ベドチンの投与期間の中央値は 5.98 カ月（範囲：0.3～24.6 カ月）であった。コホート 2 の RDI の中央値は 78.95%であった。

2.5.5.4.2　安全性解析対象集団のベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，安全性解析対象集団全体でおおむね同程度であり，局所進行性又は転移性 UC 患者の母集団を代表している［Bellmunt et al, 2017; Scosyrev et al, 2009］。

全ての安全性解析対象集団で，患者の多くは男性で白人であった。EV-201 試験コホート 2 の患者は年齢の中央値が 75.0 歳（範囲：49～90 歳）で，他の安全性解析対象集団や，年齢の中央値が 69.0 歳（範囲：24～90 歳）の 1.25 mg/kg 群と比較して高かった。

EV-301 試験では，エンホルツマブ　ベドチン群及び化学療法群のいずれも，患者の大部分は ECOG PS が 1 であり，エンホルツマブ　ベドチン群の 36.2%及び化学療法群の 34.7%が軽度の腎機能障害を，エンホルツマブ　ベドチン群の 45.9%及び化学療法群の 46.4%が中等度の腎機能障害を有していた。エンホルツマブ　ベドチン群の 10.1%及び化学療法群の 12.4%が肝機能障害を有し，肝機能障害の多くは軽度であった。

EV-201 試験コホート 2 では，患者の多くは ECOG PS が 0 又は 1 で，12.4%の患者は ECOG PS が 2 であった。69.7%の患者が中等度又は重度の腎機能障害を有しており，10.1%の患者が肝機能障害を有し，肝機能障害の多くは軽度であった。ベースラインの患者の人口統計学的特性は，シスプラチン不適応である EV-201 試験コホート 2 の患者集団を反映していた。

1.25 mg/kg 群では，特定のベースライン特性は全体として EV-301 試験のエンホルツマブ　ベドチン群及び EV-201 試験コホート 2 と同様であった。他の安全性解析対象集団と比較すると，EV-201 試験コホート 2 では中等度又は重度の腎機能障害を有した，ECOG PS が 2 の患者が多かった。

内因性及び外因性要因に基づく安全性のサブグループ解析を 2.5.5.5.5 サブグループでの有害事象に示す。

2.5.5.4.3　癌治療歴

各試験及びコホートには，規定の前治療歴のある対象患者集団を組み入れた。EV-301 試験の 1 例を除く EV-301 試験及び EV-201 試験の全ての患者は，PD-1/PD-L1 阻害薬の投与歴があった。EV-201 試験コホート 2 では，局所進行例又は転移例に対し白金製剤による化学療法歴がなく，シスプラチン投与が不適応である患者を組み入れた。EV-201 試験コホート 2 の患者を除いて，患者の大部分は複数の治療歴を有していた。

EV-301 試験では組み入れの要件であったため，上述の 1 例を除く全例が白金製剤による化学療法歴及び PD-1/PD-L1 阻害薬の投与歴を有していた。エンホルツマブ　ベドチン群及び化学療法群のいずれでも，患者の大部分は局所進行例又は転移例に対して 2 つ以上の全身療法歴を有していたが，化学療法歴は 1 レジメン以下であった。両群の患者の約 3 分の 1 に膀胱切除の手術歴があり，両群の患者の約 4 分の 1 に腎摘除の手術歴があった。

EV-201 試験では，腎摘除の手術歴を有する患者はコホート 2 で 39.3%であり，コホート 1 の 28.8%と比べて多かった。コホート 2 では前治療数の中央値は 1（範囲：1～4）であり，98%に一次治療として PD-1/PD-L1 阻害薬の投与歴があった。全体として，コホート 2 では患者の約 75%で前治療の PD-1/PD-L1 阻害薬は無効であった。多くの患者（94%）が試験組み入れ前の直近の前治療として PD-1/PD-L1 阻害薬の投与を受けていた。コホート 2 では 14.6%が局所進行例又は転移例に対して 2 つ以上の全身療法歴を有し，これに対してコホート 1 では 96.8%であった。直近の前治療から治験薬の初回投与までの期間の中央値は 1.64 カ月（範囲：0.5～22.6 カ月）であった。

1.25 mg/kg 群又は EV-301 試験のいずれの投与群でも，大部分の患者が PD-1/PD-L1 阻害薬投与歴及び白金製剤による化学療法歴の両方を有していた。1.25 mg/kg 群全体で患者の大部分がシスプラチンによる化学療法歴を有し，52.4%がシスプラチンによる化学療法歴のみを，10.7%がシスプラチン及びカルボプラチンによる化学療法歴を有していた。また，患者の大部分が 2 つ以上の全身療法歴を有していた。患者の約 3 分の 1（33.7%）に膀胱切除の手術歴があり，4 分の 1（25.1%）に腎摘除の手術歴があった。

2.5.5.5　有害事象

安全性解析対象集団全体の有害事象の概要を表 2.5- 13 に示す。ほぼ全例に 1 件以上の有害事象が認められたものの，副作用によって中止した患者は少なかった。有害事象の全体的な発現割合は安全性解析対象集団全体で同程度であり，EV-301 試験のエンホルツマブ　ベドチン群における有害事象の発現割合及び重症度は本剤の既知の安全性プロファイルと合致していた。

EV-301 試験では，有害事象，重篤な有害事象，グレード 3 以上の有害事象及び投与中止に至った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とで同程度であった。休薬に至った有害事象及び休薬に至った副作用の発現割合はエンホルツマブ　ベドチン群の方が高かった。これは，エンホルツマブ　ベドチン（各 28 日サイクルの 1 日目，8 日目及び 15 日目）と化学療法（各 21 日サイクルの 1 日目）の投与スケジュールの違いに起因する可能性がある。

投与期間がエンホルツマブ　ベドチン群と化学療法群で異なることから（投与期間の中央値はエンホルツマブ　ベドチン群 4.99 カ月，化学療法群 3.45 カ月），人年法を用い 1 人年あたりの有害事象の発現率を評価した。各有害事象の 1 人年あたりの発現率は投与群間で同程度であった。

有害事象の全体的な発現割合は，EV-301 試験のエンホルツマブ　ベドチン群と 1.25 mg/kg 群で類似していた。

EV-201 試験では，休薬に至った副作用の発現割合は，コホート 1 とコホート 2 で同程度であった（表 2.5- 13）。減量に至った有害事象及び減量に至った副作用の発現割合はコホート 2 でコホート 1 と比較して高かった。死亡に至った有害事象の発現割合は，コホート 1（5.6%）と比較してコホート 2（9.0%）で数値的に高かった。有害事象の全体的な発現割合は，EV-201 試験コホート 2 と 1.25 mg/kg 群で類似していた。

表 2.5- 13 有害事象発現状況の概要（安全性解析対象集団）

Parameter, n (%)	Study EV-301				Study EV-201		Enfortumab Vedotin 1.25 mg/kg† (n = 680)
	Enfortumab Vedotin		Chemotherapy		Cohort 1 Enfortumab Vedotin (n = 125)	Cohort 2 Enfortumab Vedotin (n = 89)	
	(n = 296) n (%)	P-Y = 132.3 E (E/P-Y)	(n = 291) n (%)	P-Y = 96.1 E (E/P-Y)			
TEAE	290 (98.0)	5051 (38.2)	288 (99.0)	3173 (33.0)	125 (100.0)	89 (100.0)	673 (99.0)
Drug-related‡ TEAE	278 (93.9)	3033 (22.9)	267 (91.8)	1982 (20.6)	117 (93.6)	86 (96.6)	639 (94.0)
Serious TEAE§	138 (46.6)	314 (2.4)	128 (44.0)	269 (2.8)	59 (47.2)	35 (39.3)	306 (45.0)
Drug-related‡ serious TEAE§	67 (22.6)	114 (0.9)	68 (23.4)	120 (1.2)	24 (19.2)	15 (16.9)	132 (19.4)
TEAE leading to death	21 (7.1)	21 (0.2)	16 (5.5)	18 (0.2)	7 (5.6)	8 (9.0)	47 (6.9)
Drug-related‡ TEAE leading to death	7 (2.4)	7 (0.1)	3 (1.0)	3 (0.0)	0	3 (3.4)	14 (2.1)
TEAE leading to permanent withdrawal of study drug	51 (17.2)	66 (0.5)	51 (17.5)	60 (0.6)	21 (16.8)	18 (20.2)	126 (18.5)
Drug-related‡ TEAE leading to permanent withdrawal of study drug	40 (13.5)	51 (0.4)	33 (11.3)	38 (0.4)	15 (12.0)	14 (15.7)	84 (12.4)
TEAE leading to dose reduction	101 (34.1)	170 (1.3)	81 (27.8)	119 (1.2)	42 (33.6)	44 (49.4)	238 (35.0)
Drug-related‡ TEAE leading to dose reduction	96 (32.4)	165 (1.2)	80 (27.5)	112 (1.2)	39 (31.2)	41 (46.1)	225 (33.1)
TEAE leading to dose interruption	180 (60.8)	536 (4.1)	85 (29.2)	140 (1.5)	82 (65.6)	53 (59.6)	424 (62.4)
Drug-related‡ TEAE leading to dose interruption	151 (51.0)	384 (2.9)	55 (18.9)	90 (0.9)	62 (49.6)	45 (50.6)	344 (50.6)
TEAE with NCI-CTCAE ≥ Grade 3	210 (70.9)	617 (4.7)	193 (66.3)	594 (6.2)	93 (74.4)	62 (69.7)	468 (68.8)
Drug-related‡ TEAE with NCI-CTCAE ≥ Grade 3	152 (51.4)	320 (2.4)	145 (49.8)	416 (4.3)	70 (56.0)	49 (55.1)	332 (48.8)

One subject from EV-301 study and 2 subjects from EV-201 study (1 each from Cohort 1 and Cohort 2) who had drug-related (assessed as related per investigator) deaths that occurred outside of the treatment-emergent window are not included in any TEAE summary.

E: number of events; NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; P-Y: patient-year = Min([date of initial dose of last cycle + 21 - 1], death date) - first dose date +1 in years for AGS-22M6E-11-1 study, and the total duration of exposure in years for other studies; TEAE: treatment-emergent adverse event.

† Enfortumab vedotin 1.25 mg/kg column includes all subjects in the following studies who received a 1.25 mg/kg dose of enfortumab vedotin: EV-101, EV-102, EV-201 and EV-301.

‡ A reasonable possibility that the event could have been caused by the study drug as assessed by the investigator.　If relationship is missing then it is considered as drug-related.

§ Includes serious TEAEs upgraded by the sponsor based on their review, if any upgrade was done.　This upgrade was not applicable for the EV-201 study.

Source: Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-1), EV-201, Table 12.6.1.1; EV-301, Table 12.6.1.1 and Table 12.6.1.7.1.1

2.5.5.5.1　比較的よくみられる有害事象

2.5.5.5.1.1　有害事象

EV-301 試験では，エンホルツマブ　ベドチン群で発現割合が 20%以上であった基本語（PT）別の有害事象は，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，味覚不全及び発熱であった。化学療法群で発現割合が 20%以上であった PT 別の有害事象は，脱毛症，貧血，食欲減退，疲労，悪心，便秘，下痢及び末梢性感覚ニューロパチーであった。有害事象の全体的な発現割合は，EV-301 試験のエンホルツマブ　ベドチン群（98.0%）と 1.25 mg/kg 群（99.0%）で同程度であった（表 2.5- 13）。

EV-201 試験コホート 2 では，発現割合が 20%以上であった PT 別の有害事象は，脱毛症，末梢性感覚ニューロパチー，疲労，食欲減退，貧血，下痢，そう痒症，体重減少，斑状丘疹状皮疹，悪心，味覚不全，末梢性浮腫及び便秘であった。コホート 1 で発現割合が 20%以上であった有害事象はコホート 2 と類似していた。有害事象の全体的な発現割合は，EV-201 試験コホート 2（100.0%）と 1.25 mg/kg 群（99.0%）で同程度であった（表 2.5- 13）。

2.5.5.5.1.2　グレード 3 又は 4 の有害事象

EV-301 試験では，グレード 3 又は 4 の有害事象がみられた患者の割合は，エンホルツマブ　ベドチン群（68.9%）で化学療法群（63.2%）と比べて数値的に高かった（表 2.5- 14）。エンホルツマブ　ベドチン群では，発現割合が 5%以上であった PT 別のグレード 3 又は 4 の有害事象は，貧血，疲労，好中球数減少，高血糖，食欲減退及び斑状丘疹状皮疹であり，発現割合が 10%以上であった PT 別のグレード 3 又は 4 の有害事象はなかった。化学療法群では，発現割合が 5%以上であった PT 別のグレード 3 又は 4 の有害事象は，好中球数減少，貧血，好中球減少症，白血球数減少及び発熱性好中球減少症であり，発現割合が 10%以上であった PT 別のグレード 3 又は 4 の有害事象は好中球数減少及び貧血であった。グレード 3 又は 4 の有害事象の全体的な発現割合は，EV-301 試験のエンホルツマブ　ベドチン群（68.9%）と 1.25 mg/kg 群（67.6%）で同程度であった。

EV-201 試験では，グレード 3 又は 4 の有害事象がみられた患者の割合は，コホート 1（74.4%）でコホート 2（68.5%）と比べて数値的に高かった（表 2.5- 14）。コホート 2 で発現割合が 5%以上であったグレード 3 又は 4 の有害事象は，貧血，好中球減少症，下痢，疲労，尿路感染，リパーゼ増加，アミラーゼ増加，高血糖，低ナトリウム血症，食欲減退，斑状丘疹状皮疹及び急性腎障害であり，貧血，好中球減少症及び急性腎障害は発現割合が 10%以上であった。コホート 1 では，発現割合が 5%以上であったグレード 3 又は 4 の有害事象は，貧血，好中球減少症，疲労，高血糖及び低ナトリウム血症であり，貧血のみ発現割合が 10%以上であった。グレード 3 又は 4 の有害事象の全体的な発現割合は，EV-201 試験コホート 2（68.5%）と 1.25 mg/kg 群（67.6%）で同程度であった。

グレード 3 又は 4 の急性腎障害の発現割合は，コホート 2（10.1%）でコホート 1（3.2%）又は 1.25 mg/kg 群（3.8%）と比べて数値的に高く，ベースライン時点で腎摘除の手術歴のある患者（コ

ホート 2，コホート 1 及び 1.25 mg/kg 群それぞれ 39.3%，28.8%及び 25.1%，以下同順）及びベースライン時点で中等度から重度の腎機能障害を有する患者（69.7%，38.4%及び 46.5%）の割合が高かったことを反映していると考えられる。

表 2.5- 14 1.25 mg/kg 群での発現割合が 3%以上であったグレード 3 又は 4 の有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA (v23.0) SOC Preferred term, n (%)	Study EV-301		Study EV-201		Enfortumab Vedotin 1.25 mg/kg†
	Enfortumab Vedotin (n = 296)	Chemotherapy (n = 291)	Cohort 1 Enfortumab Vedotin (n = 125)	Cohort 2 Enfortumab Vedotin (n = 89)	(n = 680)
Overall	**204 (68.9)**	**184 (63.2)**	**93 (74.4)**	**61 (68.5)**	**460 (67.6)**
血液およびリンパ系障害	**32 (10.8)**	**68 (23.4)**	**31 (24.8)**	**18 (20.2)**	**103 (15.1)**
貧血	19 (6.4)	34 (11.7)	17 (13.6)	10 (11.2)	61 (9.0)
好中球減少症	14 (4.7)	22 (7.6)	11 (8.8)	9 (10.1)	40 (5.9)
胃腸障害	**26 (8.8)**	**34 (11.7)**	**20 (16.0)**	**13 (14.6)**	**88 (12.9)**
下痢	11 (3.7)	5 (1.7)	5 (4.0)	6 (6.7)	26 (3.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	**38 (12.8)**	**28 (9.6)**	**15 (12.0)**	**13 (14.6)**	**84 (12.4)**
疲労	20 (6.8)	14 (4.8)	8 (6.4)	7 (7.9)	47 (6.9)
感染症および寄生虫症	**50 (16.9)**	**28 (9.6)**	**23 (18.4)**	**16 (18.0)**	**120 (17.6)**
尿路感染	6 (2.0)	5 (1.7)	6 (4.8)	7 (7.9)	28 (4.1)
肺炎	11 (3.7)	5 (1.7)	3 (2.4)	3 (3.4)	26 (3.8)
臨床検査	**45 (15.2)**	**58 (19.9)**	**20 (16.0)**	**20 (22.5)**	**100 (14.7)**
好中球数減少	21 (7.1)	43 (14.8)	4 (3.2)	3 (3.4)	30 (4.4)
リパーゼ増加	8 (2.7)	5 (1.7)	6 (4.8)	8 (9.0)	22 (3.2)
代謝および栄養障害	**66 (22.3)**	**32 (11.0)**	**30 (24.0)**	**25 (28.1)**	**153 (22.5)**
高血糖	20 (6.8)	2 (0.7)	9 (7.2)	8 (9.0)	46 (6.8)
低ナトリウム血症	12 (4.1)	7 (2.4)	7 (5.6)	6 (6.7)	37 (5.4)
食欲減退	16 (5.4)	7 (2.4)	3 (2.4)	5 (5.6)	29 (4.3)
腎および尿路障害	**20 (6.8)**	**12 (4.1)**	**11 (8.8)**	**13 (14.6)**	**53 (7.8)**
急性腎障害	8 (2.7)	2 (0.7)	4 (3.2)	9 (10.1)	26 (3.8)
皮膚および皮下組織障害	**51 (17.2)**	**1 (0.3)**	**16 (12.8)**	**14 (15.7)**	**93 (13.7)**
斑状丘疹状皮疹	22 (7.4)	0	5 (4.0)	7 (7.9)	38 (5.6)

Sorting order: alphabetical order by SOC and descending by the number of subjects of 'enfortumab vedotin 1.25 mg/kg' by preferred term.

† Enfortumab vedotin 1.25 mg/kg column includes all subjects in the following studies who received a 1.25 mg/kg dose of enfortumab vedotin: EV-101, EV-102, EV-201, and EV-301.

Source: Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-1), EV-201, Table 12.6.1.2.4.1; EV-301, Table 12.6.1.2.4.1

2.5.5.5.1.3　副作用

EV-301 試験では，副作用がみられた患者の割合は，エンホルツマブ　ベドチン群（93.9%）と化学療法群（91.8%）で同程度であった（表 2.5- 13）。エンホルツマブ　ベドチン群では，発現割合が 20%以上であった PT 別の副作用は，悪心，下痢，疲労，食欲減退，末梢性感覚ニューロパチー，味覚不全，脱毛症及びそう痒症であった。化学療法群では，発現割合が 20%以上であった PT 別の副作用は貧血，悪心，疲労，食欲減退，末梢性感覚ニューロパチー及び脱毛症であった。いずれかの群で発現割合が 20%以上であった副作用のうち，貧血以外の全ての事象の発現割合は

エンホルツマブ　ベドチン群の方が高かった。EV-301 試験のエンホルツマブ　ベドチン群における副作用の全体的な発現割合は，エンホルツマブ　ベドチンの全体的な安全性プロファイルを反映しており，1.25 mg/kg 群と同程度であった。

EV-201 試験では，副作用がみられた患者の割合は，コホート 2（96.6%）とコホート 1（93.6%）で同程度であった（表 2.5- 13）。コホート 2 では，発現割合が 20%以上であった副作用は貧血，悪心，下痢，疲労，体重減少，食欲減退，末梢性感覚ニューロパチー，味覚不全，脱毛症，そう痒症及び斑状丘疹状皮疹であった。副作用の全体的な発現割合は，EV-201 試験コホート 2（96.6%）と 1.25 mg/kg 群（94.0%）で同程度であった。

2.5.5.5.2　重篤な有害事象

2.5.5.5.2.1　死亡

安全性解析対象集団全体における死亡に至った有害事象を表 2.5- 15 に示す。EV-301 試験では，エンホルツマブ　ベドチン群の 7.1%，化学療法群の 5.5%に死亡に至った有害事象がみられた。悪性新生物進行は，エンホルツマブ　ベドチン群の 10 例（3.4%）及び化学療法群の 6 例（2.1%）にみられ，いずれの投与群でも最も発現割合の高い死亡に至った有害事象であった。エンホルツマブ　ベドチン群で 2 例以上にみられた PT 別のその他の死亡に至った有害事象は，多臓器機能不全症候群及び肺炎であった。化学療法群で 2 例以上にみられた PT 別のその他の死亡に至った有害事象は，敗血症であった。死亡に至った有害事象を発現した患者の割合は，EV-301 試験のエンホルツマブ　ベドチン群（7.1%）と 1.25 mg/kg 群（6.9%）で同程度であった。

EV-301 試験で死亡に至った有害事象の多くに，併存疾患及び疾患因子が交絡していた。エンホルツマブ　ベドチン群では，骨髄抑制又は感染症に関連する死亡に至った有害事象は 21 例中 4 例（19.0%）にみられた（肺炎 2 件，敗血症性ショック及び骨盤膿瘍各 1 件）。化学療法群では，骨髄抑制又は感染症に関連する死亡に至った有害事象は 16 例中 7 例（43.8%）にみられ（敗血症 2 件，肺炎，敗血症性ショック，好中球減少性敗血症，汎血球減少症及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎各 1 件），エンホルツマブ　ベドチン群より発現頻度が高かった。

EV-301 試験では，エンホルツマブ　ベドチン群の 2.4%，化学療法群の 1.0%に死亡に至った副作用がみられた（表 2.5- 13）。エンホルツマブ　ベドチン群では，2 例以上にみられた PT 別の死亡に至った副作用は，多臓器機能不全症候群（2 例）のみであった。化学療法群では，2 例以上にみられた死亡に至った副作用はなかった。死亡に至った副作用の全体的な発現割合は，EV-301 試験のエンホルツマブ　ベドチン群（2.4%）と 1.25 mg/kg 群（2.1%）で同程度であった。

EV-201 試験コホート 2 では，9.0%に死亡に至った有害事象が 1 件以上みられた。遠隔転移を伴う移行上皮癌は，最も発現割合の高い死亡に至った有害事象であった（3 例［3.4%］）。コホート 2 では，2 例以上にみられた PT 別のその他の死亡に至った有害事象として急性腎障害（2 例［2.2%］）があった。EV-201 試験では，安全性報告期間後に更に 2 例（各コホート 1 例）の死亡がみられた。

これらの患者に関する詳細は，EV-201 試験の CSR に記載している。死亡に至った有害事象を発現した患者の割合は，EV-201 試験コホート 2 と 1.25 mg/kg 群で同程度であった。

EV-201 試験コホート 2 では 3.4%に死亡に至った副作用がみられた。コホート 2 では，死亡に至った副作用で 2 例以上に発現したものはなく，コホート 1 では死亡に至った副作用はみられなかった。死亡に至った副作用の全体的な発現割合は，EV-201 試験コホート 2 と 1.25 mg/kg 群で同程度であった。

表 2.5- 15 死亡に至った有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA (v23.0) SOC Preferred term, n (%)	Study EV-301		Study EV-201		
	Enfortumab Vedotin (n = 296)	Chemotherapy (n = 291)	Cohort 1 Enfortumab Vedotin (n = 125)	Cohort 2 Enfortumab Vedotin (n = 89)	Enfortumab Vedotin 1.25 mg/kg† (n = 680)
Overall	**21 (7.1)**	**16 (5.5)**	**7 (5.6)**	**8 (9.0)**	**47 (6.9)**
血液およびリンパ系障害	**0**	**1 (0.3)**	**0**	**0**	**0**
汎血球減少症	0	1 (0.3)	0	0	0
心臓障害	**0**	**2 (0.7)**	**1 (0.8)**	**0**	**3 (0.4)**
心停止	0	1 (0.3)	0	0	2 (0.3)
心障害	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.1)
心原性ショック	0	1 (0.3)	0	0	0
胃腸障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.1)**
悪性消化管閉塞	0	0	0	0	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	**3 (1.0)**	**2 (0.7)**	**0**	**1 (1.1)**	**6 (0.9)**
多臓器機能不全症候群	3 (1.0)	0	0	1 (1.1)	5 (0.7)
疾患進行	0	0	0	0	1 (0.1)
死亡	0	1 (0.3)	0	0	0
全身健康状態悪化	0	1 (0.3)	0	0	0
肝胆道系障害	**1 (0.3)**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.1)**
肝機能異常	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	**4 (1.4)**	**5 (1.7)**	**1 (0.8)**	**1 (1.1)**	**7 (1.0)**
敗血症	0	2 (0.7)	1 (0.8)	1 (1.1)	3 (0.4)
肺炎	2 (0.7)	1 (0.3)	0	0	2 (0.3)
骨盤膿瘍	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)
敗血症性ショック	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.1)
好中球減少性敗血症	0	1 (0.3)	0	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	1 (0.3)	0	0	0
代謝および栄養障害	**1 (0.3)**	**0**	**0**	**1 (1.1)**	**3 (0.4)**
糖尿病性ケトアシドーシス	0	0	0	0	1 (0.1)
高血糖	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)
代謝性アシドーシス	0	0	0	1 (1.1)	1 (0.1)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**10 (3.4)**	**6 (2.1)**	**3 (2.4)**	**3 (3.4)**	**16 (2.4)**
悪性新生物進行	10 (3.4)	6 (2.1)	0	0	10 (1.5)
遠隔転移を伴う移行上皮癌	0	0	2 (1.6)	3 (3.4)	5 (0.7)
移行上皮癌	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.1)
神経系障害	**1 (0.3)**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.1)**
脳浮腫	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.1)
腎および尿路障害	**0**	**0**	**0**	**2 (2.2)**	**3 (0.4)**

MedDRA (v23.0) SOC Preferred term, n (%)	Study EV-301 Enfortumab Vedotin (n = 296)	Study EV-301 Chemotherapy (n = 291)	Study EV-201 Cohort 1 Enfortumab Vedotin (n = 125)	Study EV-201 Cohort 2 Enfortumab Vedotin (n = 89)	Enfortumab Vedotin 1.25 mg/kg† (n = 680)
急性腎障害	0	0	0	2 (2.2)	2 (0.3)
尿路閉塞	0	0	0	0	1 (0.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	**1 (0.3)**	**1 (0.3)**	**2 (1.6)**	**0**	**6 (0.9)**
急性呼吸不全	0	0	1 (0.8)	0	2 (0.3)
呼吸困難	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.3)
誤嚥性肺炎	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.1)
呼吸不全	0	0	0	0	1 (0.1)
呼吸窮迫	0	1 (0.3)	0	0	0

Sorting order: alphabetical order by SOC and descending by the number of subjects of 'enfortumab vedotin 1.25 mg/kg' group by preferred term.　In case of ties, alphabetical order by preferred term is applied.

One subject from EV-301 study and 2 subjects from EV-201 study (1 each from Cohort 1 and Cohort 2) who had drug-related deaths that occurred outside of the treatment-emergent window are not included in any TEAE summary.

TEAE: treatment-emergent adverse event.

† Enfortumab vedotin 1.25 mg/kg column includes all subjects in the following studies who received a 1.25 mg/kg dose of enfortumab vedotin: EV-101, EV-102, EV-201, and EV-301.

Source: Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-1), EV-201, Table 12.6.1.2.9; EV-301, Table 12.6.1.2.9

2.5.5.5.2.2　その他の重篤な有害事象

EV-301 試験では，エンホルツマブ　ベドチン群の 46.6%，化学療法群の 44.0%に重篤な有害事象が 1 件以上みられた（表 2.5- 13）。エンホルツマブ　ベドチン群で発現割合が 3%以上であった PT 別の重篤な有害事象は，急性腎障害，肺炎，悪性新生物進行及び細菌性尿路感染であった。化学療法群で発現割合が 3%以上であった PT 別の重篤な有害事象は，発熱性好中球減少症及び発熱であった。いずれかの群で発現割合が 3%以上であった重篤な有害事象のうち，急性腎障害の発現割合はエンホルツマブ　ベドチン群の方が高かったが，発熱性好中球減少症及び発熱の発現割合は化学療法群の方が高かった。重篤な有害事象の全体的な発現割合は，EV-301 試験のエンホルツマブ　ベドチン群（46.6%）と 1.25 mg/kg 群（45.0%）とで類似していた。

EV-301 試験では，重篤な副作用がみられた患者の割合は，エンホルツマブ　ベドチン群（22.6%）と化学療法群（23.4%）で同程度であった（表 2.5- 13）。エンホルツマブ　ベドチン群で発現割合が 2%以上であった PT 別の重篤な副作用は，下痢及び急性腎障害であった。化学療法群で発現割合が 2%以上であった PT 別の重篤な副作用は，発熱性好中球減少症及び好中球減少症であった。重篤な副作用の全体的な発現割合は，EV-301 試験のエンホルツマブ　ベドチン群と 1.25 mg/kg 群で類似していた。

EV-201 試験では，コホート 1（47.2%）でコホート 2（39.3%）と比較して重篤な有害事象の発現割合が数値的に高かった（表 2.5- 13）。コホート 2 では，発現割合が 3%以上であった PT 別の重篤な有害事象は，急性腎障害，敗血症，肺炎，尿路感染，遠隔転移を伴う移行上皮癌及び下痢であった。コホート 2（10.1%）でコホート 1（3.2%）と比較して急性腎障害の発現割合が高かった以外は，2 コホート間で重篤な有害事象の発現割合に差は認められなかった。コホート 2 で急性腎障害の発現割合が高かったのは，ベースライン時点で中等度から重度の腎機能障害を有する

患者の割合が高く，腎摘除の手術歴を有する患者が多かったことに起因する可能性が高い。重篤な有害事象の全体的な発現割合は，1.25 mg/kg 群（45.0%）で EV-201 試験コホート 2（39.3%）と比較して数値的に高かった。

EV-201 試験では，重篤な副作用がみられた患者の割合は，コホート 2（16.9%）とコホート 1（19.2%）で同程度であった。いずれのコホートでも，発現割合が 5%以上であった PT 別の重篤な副作用はなかった。重篤な副作用の全体的な発現割合は，EV-201 試験コホート 2（16.9%）と 1.25 mg/kg 群（19.4%）で同程度であった。

2.5.5.5.3　その他の重要な有害事象

2.5.5.5.3.1　投与中止に至った有害事象

EV-301 試験では, エンホルツマブ　ベドチン群の 17.2%に投与中止に至った有害事象がみられ, 13.5%に投与中止に至った副作用がみられた（表 2.5- 13）。化学療法群の 17.5%に投与中止に至った有害事象がみられ，11.3%に投与中止に至った副作用がみられた。エンホルツマブ　ベドチン群で発現割合が 1%以上であった PT 別の投与中止に至った有害事象は, 末梢性感覚ニューロパチー, 末梢性運動ニューロパチー，悪性新生物進行，斑状丘疹状皮疹及び急性腎障害であった。これらの事象のうち，悪性新生物進行及び急性腎障害以外の事象は治験薬と関連があると判定され，急性腎障害については，3 例中 1 例のみが治験薬と関連があると判定された。化学療法群では，発現割合が 1%以上であった PT 別の投与中止に至った有害事象は，発熱性好中球減少症，全身健康状態悪化，敗血症，悪性新生物進行及び末梢性感覚ニューロパチーであった。悪性新生物進行，敗血症及び全身健康状態悪化以外の事象は治験薬と関連があると判定され，敗血症及び全身健康状態悪化の各事象は 3 例中 1 例のみが治験薬と関連があると判定された。投与中止に至った有害事象及び投与中止に至った副作用の全体的な発現割合は，EV-301 試験のエンホルツマブ　ベドチン群と 1.25 mg/kg 群で類似していた。

EV-201 試験コホート 2 では，20.2%に投与中止に至った有害事象が発現し，15.7%に投与中止に至った副作用が発現した。コホート 1 では，16.8%に投与中止に至った有害事象が発現し，12.0%に投与中止に至った副作用が発現した。コホート 2 で発現割合が 2%以上であった投与中止に至った有害事象は，末梢性感覚ニューロパチー，急性腎障害及びリパーゼ増加であった。急性腎障害，肺炎，血中クレアチニン増加及び敗血症の各 1 件を除く全ての事象が治験薬と関連があると判定された。コホート 1 では投与中止に至った急性腎障害がみられた患者がいなかったのに対して，コホート 2 では 3.4%（2.2%は副作用）に発現したこと以外，コホート 1 とコホート 2 で投与中止に至った有害事象の発現割合に著しい差は認められなかった。投与中止に至った有害事象及び投与中止に至った副作用の全体的な発現割合は，EV-201 試験コホート 2 と 1.25 mg/kg 群で類似していた。

2.5.5.5.3.2　用量調整に至った有害事象

2.5.5.5.3.2.1　減量に至った有害事象

EV-301 試験では，エンホルツマブ　ベドチン群の 34.1%，化学療法群の 27.8%に減量に至った有害事象が 1 件以上みられた（表 2.5- 13）。いずれの群でもこれら減量に至った有害事象のほとんどは治験薬と関連があると判定された。エンホルツマブ　ベドチン群で発現割合が 2%以上であった PT 別の減量に至った有害事象は，末梢性感覚ニューロパチー，斑状丘疹状皮疹，食欲減退，疲労，好中球数減少及び末梢性ニューロパチーであった。化学療法群で発現割合が 2%以上であった PT 別の減量に至った有害事象は，末梢性感覚ニューロパチー，疲労，好中球数減少，好中球減少症，便秘及び発熱性好中球減少症であった。減量に至った有害事象及び減量に至った副作用の全体的な発現割合は，EV-301 試験のエンホルツマブ　ベドチン群と 1.25 mg/kg 群で類似していた。

EV-201 試験では，減量に至った有害事象及び減量に至った副作用の発現割合は，コホート 2（49.4%及び 46.1%）でコホート 1（33.6%及び 31.2%）と比較して高かった。コホート 2 では，発現割合が 2%以上であった減量に至った有害事象は，貧血，悪心，疲労，好中球数減少，体重減少，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，食欲減退，末梢性運動ニューロパチー，末梢性感覚ニューロパチー，紅斑性皮疹及び斑状丘疹状皮疹であった。また，これらの事象の大部分は治験薬と関連があると判定された。減量に至った有害事象及び減量に至った副作用の全体的な発現割合は，EV-201 試験コホート 2（49.4%及び 46.1%）で 1.25 mg/kg 群（35.0%及び 33.1%）と比較して高かった。

2.5.5.5.3.2.2　休薬に至った有害事象

EV-301 試験では，エンホルツマブ　ベドチン群の 60.8%及び化学療法群の 29.2%に休薬に至った有害事象が 1 件以上みられた（表 2.5- 13）。いずれの投与群でもこれらの事象の大部分が治験薬と関連があると判定された。エンホルツマブ　ベドチン群で発現割合が 2%以上であった PT 別の休薬に至った有害事象は，末梢性感覚ニューロパチー，疲労，好中球数減少，斑状丘疹状皮疹，高血糖，発疹，貧血，下痢，薬疹，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，好中球減少症，発熱，無力症，肺炎，食欲減退，末梢性ニューロパチー及び急性腎障害であった。化学療法群で発現割合が 2%以上であった PT 別の休薬に至った有害事象は，好中球数減少及び貧血であった。休薬に至った有害事象及び休薬に至った副作用の全体的な発現割合は，EV-301 試験のエンホルツマブ　ベドチン群と 1.25 mg/kg 群で同程度であった。

EV-201 試験では，休薬に至った有害事象の発現割合は，コホート 1 で 65.6%，コホート 2 で 59.6%であった。これらの事象の大部分が治験薬と関連があると判定された。コホート 2 で発現割合が 2%以上であった休薬に至った有害事象は，貧血，好中球減少症，下痢，疲労，無力症，歩行障害，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，体重減少，アミラーゼ増加，高血糖，食欲減退，低ナトリウム血症，末梢性感覚ニューロパチー，斑状丘疹状皮疹，紅斑性皮疹，慢性腎臓病及び

急性腎障害であった。コホート 1 とコホート 2 で休薬に至った有害事象の発現割合に顕著な差はみられなかった。休薬に至った有害事象及び休薬に至った副作用の全体的な発現割合は，EV-201 試験コホート 2 と 1.25 mg/kg 群で同程度であった。

2.5.5.5.3.2.3　曝露－用量調整に至った有害事象の安全性解析

臨床試験で使用された用量範囲での曝露–安全性解析の結果，エンホルツマブ　ベドチン及び MMAE の C_{avg} が用量調整に至った有害事象（投与中止又は減量，休薬）の発現割合に対して統計学的に有意な予測因子であることが示唆された（エンホルツマブ　ベドチン $P < 0.0001$，MMAE $P = 0.0054$）。

2.5.5.5.4　注目すべき有害事象

エンホルツマブ　ベドチンの注目すべき有害事象は，現時点の安全性データ及び類似した ADC の既知のリスクに基づくものである。注目すべき有害事象である特定されたリスクは，皮膚反応（重症皮膚副作用及び発疹），高血糖，末梢性ニューロパチー，下痢，悪心，嘔吐，ドライアイ，貧血及び血管外漏出である。注目すべき有害事象である潜在的なリスクは，好中球減少症，インフュージョンリアクション（血管外漏出を除く），角膜障害，霧視及び ATA である。注目すべき有害事象の検索方法は，2.7.4.8.1 付録 1 注目すべき有害事象の検索方法に記載している。注目すべき有害事象の要約には，可能な限り MedDRA 標準検索式（SMQ）を用いた。SMQ を利用できない場合は，高位語（HLT）を用いた PT の包括的リスト（MedDRA Version 23.0）又は個別対応 MedDRA 検索式（CMQ）／治験依頼者固有の検索式（SSQ）による検索方法を適用した。注目すべき有害事象の要約を表 2.5- 16 に示す。

表 2.5- 16 注目すべき有害事象の要約（安全性解析対象集団）

MedDRA (v23.0) PT or Category, n (%)	Study EV-301		Study EV-201		Enfortumab Vedotin 1.25 mg/kg† (n = 680)
	Enfortumab Vedotin (n = 296)	Chemotherapy (n = 291)	Cohort 1 Enfortumab Vedotin (n = 125)	Cohort 2 Enfortumab Vedotin (n = 89)	
Skin reactions					
Any SCAR event	77 (26.0)	27 (9.3)	33 (26.4)	18 (20.2)	161 (23.7)
Any rash event	142 (48.0)	38 (13.1)	62 (49.6)	57 (64.0)	343 (50.4)
Peripheral neuropathy					
Any peripheral neuropathy event	149 (50.3)	100 (34.4)	70 (56.0)	52 (58.4)	352 (51.8)
Any peripheral neuropathy sensory events	139 (47.0)	97 (33.3)	60 (48.0)	49 (55.1)	322 (47.4)
Any peripheral neuropathy motor events	33 (11.1)	9 (3.1)	24 (19.2)	16 (18.0)	99 (14.6)

MedDRA (v23.0) PT or Category, n (%)	Study EV-301		Study EV-201		Enfortumab Vedotin 1.25 mg/kg† (n = 680)
	Enfortumab Vedotin (n = 296)	Chemotherapy (n = 291)	Cohort 1 Enfortumab Vedotin (n = 125)	Cohort 2 Enfortumab Vedotin (n = 89)	
Any hyperglycemia event	35 (11.8)	8 (2.7)	20 (16.0)	16 (18.0)	98 (14.4)
Any extravasation site event	3 (1.0)	7 (2.4)	3 (2.4)	1 (1.1)	8 (1.2)
Infusion-related reactions					
Any infusion-related reaction	27 (9.1)	17 (5.8)	8 (6.4)	6 (6.7)	43 (6.3)
Any systemic infusion-related reactions	23 (7.8)	11 (3.8)	4 (3.2)	5 (5.6)	32 (4.7)
Any local infusion-related reaction	4 (1.4)	9 (3.1)	4 (3.2)	1 (1.1)	11 (1.6)
Any anemia event	59 (19.9)	88 (30.2)	44 (35.2)	34 (38.2)	180 (26.5)
Any neutropenia event	54 (18.2)	86 (29.6)	21 (16.8)	16 (18.0)	104 (15.3)
Gastrointestinal disorders					
Any gastrointestinal nonspecific symptoms and therapeutic procedures events	186 (62.8)	167 (57.4)	103 (82.4)	56 (62.9)	472 (69.4)
Diarrhoea	103 (34.8)	66 (22.7)	53 (42.4)	31 (34.8)	256 (37.6)
Nausea	89 (30.1)	74 (25.4)	57 (45.6)	27 (30.3)	245 (36.0)
Vomiting	42 (14.2)	44 (15.1)	25 (20.0)	12 (13.5)	125 (18.4)
Ocular disorders					
Any ocular disorder	83 (28.0)	23 (7.9)	59 (47.2)	31 (34.8)	238 (35.0)
Any dry eye and corneal event	71 (24.0)	17 (5.8)	51 (40.8)	27 (30.3)	203 (29.9)
Any corneal disorders	3 (1.0)	1 (0.3)	18 (14.4)	5 (5.6)	40 (5.9)
Any blurred vision	18 (6.1)	7 (2.4)	21 (16.8)	9 (10.1)	69 (10.1)

SCAR: severe cutaneous adverse reaction

† Enfortumab vedotin 1.25 mg/kg column includes all subjects in the following studies who received a 1.25 mg/kg dose of EV: EV-101, EV-102, EV-201, and EV-301.

Source: Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-1), EV-201, Table 12.6.1.5.1.1, Table 12.6.1.5.2.1, Table 12.6.1.5.3.1.2, Table 12.6.1.5.4.1, Table 12.6.1.5.5.1, Table 12.6.1.5.6.1, Table 12.6.1.5.7.1 and Table 12.6.1.5.8.1; EV-301, Table 12.6.1.5.1.1, Table 12.6.1.5.2.1, Table 12.6.1.5.3.1.2, Table 12.6.1.5.4.1, Table 12.6.1.5.5.1, Table 12.6.1.5.6.1, Table 12.6.1.5.7.1 and Table 12.6.1.5.8.1

2.5.5.5.4.1　皮膚反応

エンホルツマブ　ベドチンの標的である Nectin-4 は皮膚に発現し, 臨床的な有害事象として「皮膚反応」が認められている。

2.5.5.5.4.1.1　重症皮膚副作用

重症皮膚副作用は SMQ で，皮膚反応の医学的概念のサブセットである。

EV-301 試験では，「重症皮膚副作用」の全事象の発現割合は，エンホルツマブ　ベドチン群（26.0%）で化学療法群（9.3%）と比較して高かった（表 2.5- 16）。エンホルツマブ　ベドチン群では，「重症皮膚副作用」の大部分はグレード 1 又は 2（20.6%）であり，患者の 5.1%にグレード 3 の事象が報告され，1 例にグレード 4 の「重症皮膚副作用」水疱性皮膚炎がみられた。エンホルツマブ　ベドチン群の 2.0%に投与中止に至った「重症皮膚副作用」がみられ，2.0%に重篤と判定された「重症皮膚副作用」がみられた。エンホルツマブ　ベドチン群で発現割合が 5%以上であった PT 別の「重症皮膚副作用」は，口内炎，結膜炎及び薬疹であった。

化学療法群では「重症皮膚副作用」の大部分はグレード 1 又は 2 であり（8.6%），2 例にグレード 3 の事象がみられ，グレード 4 の事象はみられなかった。投与中止に至った「重症皮膚副作用」は化学療法群の 1 例にみられ，重篤と判定された「重症皮膚副作用」はみられなかった。化学療法群で発現割合が 5%以上であった PT 別の「重症皮膚副作用」は，口内炎であった。

EV-201 試験では，「重症皮膚副作用」の全事象の発現割合はコホート 1（26.4%）でコホート 2（20.2%）と比較して数値的に高かった（表 2.5- 16）。コホート 2 では，「重症皮膚副作用」の大部分はグレード 1 又は 2 であり（15.8%），患者の 4.5%にグレード 3 の事象がみられ，グレード 4 の「重症皮膚副作用」はみられなかった。投与中止に至った「重症皮膚副作用」はコホート 2 の 1 例にみられ，患者の 2.2%に重篤と判定された「重症皮膚副作用」がみられた。コホート 2 で発現割合が 5%以上であった PT 別の「重症皮膚副作用」は，口内炎であった。

「重症皮膚副作用」の全体的な発現割合は，エンホルツマブ　ベドチンを投与された安全性解析対象集団全体で同程度であった。Nectin-4 は皮膚に発現するため，「重症皮膚副作用」はエンホルツマブ　ベドチンのオンターゲット毒性とみなされるものの，「重症皮膚副作用」の発現に関する明らかなリスク因子は特定されていない。

2.5.5.5.4.1.2　発疹

発疹には，皮膚事象の SSQ/CMQ の事象が含まれる（「表皮および皮膚異常」の高位グループ語の 5 個の HLT）。

EV-301 試験では，「発疹」の全事象の発現割合はエンホルツマブ　ベドチン群（48.0%）で化学療法群（13.1%）と比較して高かった（表 2.5- 16）。エンホルツマブ　ベドチン群では，「発疹」の大部分はグレード 1 又は 2 であり（33.5%），患者の 14.2%にグレード 3 の事象がみられ，1 例にグレード 4 の事象（水疱性皮膚炎）がみられた。エンホルツマブ　ベドチン群の 3.7%に投与中止に至った「発疹」がみられ，4.4%に重篤と判定された「発疹」がみられた。エンホルツマブ　ベドチン群で発現割合が 5%以上であった PT 別の「発疹」は，発疹，斑状丘疹状皮疹及び薬疹であった。

化学療法群では，「発疹」の大部分はグレード 1 又は 2 であり（12.7%），1 例にグレード 3 の事象がみられ，グレード 4 の事象はみられなかった。投与中止に至った「発疹」は化学療法群の 1 例にみられ，重篤と判定された「発疹」はみられなかった。化学療法群で発現割合が 5%以上であった PT 別の「発疹」は，発疹であった。

EV-201 試験では，「発疹」の全事象の発現割合は，コホート 2（64.0%）でコホート 1（49.6%）と比較して高かった。コホート 2 では，「発疹」の大部分はグレード 1 又は 2 であり（49.4%），患者の 13.5%にグレード 3 の事象がみられ，グレード 4 の事象（発疹）が 1 件みられた。コホート 2 の 1 例に投与中止に至った「発疹」がみられ，3.4%に重篤と判定された「発疹」がみられた。コホート 2 で発現割合が 5%以上であった PT 別の「発疹」は，斑状丘疹状皮疹，紅斑性皮疹及び斑状皮疹であった。

「発疹」の全体的な発現割合は，EV-301 試験のエンホルツマブ　ベドチン群と 1.25 mg/kg 群で同程度であり，コホート 2 で 1.25 mg/kg 群と比べて高かった。Nectin-4 は皮膚に発現するため，「発疹」はエンホルツマブ　ベドチンのオンターゲット毒性とみなされるものの，「発疹」の発現に関する明らかなリスク因子は特定されていない。

2.5.5.5.4.2　末梢性ニューロパチー

エンホルツマブ　ベドチンの細胞傷害性薬物部分の MMAE は微小管阻害薬である［Challita-Eid et al, 2016］。微小管に影響を及ぼす薬剤の投与に伴って末梢性ニューロパチーが認められることが多く，他の MMAE を有する ADC にも認められている［Donaghy, 2016］。

全体として，エンホルツマブ　ベドチン投与例に「末梢性ニューロパチー」はよくみられ，グレードは低く（グレード 1 又は 2），グレード 3 の事象がみられた患者は少数であり，グレード 4 の事象は 1 例にみられた。みられた事象は主として感覚性のニューロパチーであり，用量調整により管理可能であった。投与中止は少なかったものの，エンホルツマブ　ベドチン安全性解析対象集団で投与中止に至った有害事象で全体として最もよくみられたのは，末梢性感覚ニューロパチーであった。「末梢性ニューロパチー」のうち感覚性及び運動性の事象の全体的な発現割合は，EV-301 試験のエンホルツマブ　ベドチン群（50.3%）と 1.25 mg/kg 群（51.8%）で同程度であり，EV-201 試験のコホート 2（58.4%）で数値的に高かった（表 2.5- 16）。

2.5.5.5.4.3　高血糖

エンホルツマブ　ベドチン投与例で高血糖が認められているものの，エンホルツマブ　ベドチンによる高血糖の推定機序は確立されていない。しかしながら，文献と得られたデータの包括的なレビューから，グルコース恒常性に Nectin-4 が関与しないことから高血糖が Nectin-4 の生物学に関連する作用である可能性は低いといえる。

全体として，「高血糖」はエンホルツマブ　ベドチン投与例の約 15%にみられた。重症度は主にグレード 3 であった。「高血糖」の発現割合は，肥満の患者及び高血糖（糖尿病を含む）の合併を有する患者で高かった。多くの事象は回復し，治療を要する高血糖又は糖尿病の合併を有しない患者では，抗糖尿病薬の継続的投与は必要とされなかった。さらに，肥満と高血糖の合併の両方を有する患者では発現割合が上昇することが，データから示唆される。重篤な「高血糖」の報告はまれであり，大部分が肥満を有する患者に限定して認められ，糖尿病の合併を有する患者で頻

度が高く，いずれの事象にも，感染症，急性非感染性疾患及びコルチコステロイドの併用など疾患の交絡因子が複数存在していた。加えて，これらの重篤な事象の多くは EV-101 試験において，重篤な高血糖のリスクを最小化するための治験実施計画書の変更前に発現した。

EV-301 試験では，エンホルツマブ　ベドチン群の 1 例が重篤なグレード 5 の高血糖により死亡した。EV-201 試験コホート 2 では，1 例に重篤なグレード 4 の高血糖が発現した。この患者は肥満を含む複数の潜在的交絡因子の存在下で代謝性アシドーシスにより死亡に至った。1.25 mg/kg 群では，1 例に糖尿病性ケトアシドーシスが発現し，治験担当医師により死因として報告された。その他 2 例に重篤なグレード 3 の高血糖の事象が発現したが，これらの事象にはほかにも死亡に至った事象（多臓器機能不全症候群及び尿路閉塞）が併発していた。これらの患者はいずれも，高血糖の素因となる肥満，感染症，糖尿病の合併などの交絡因子を有していた。

添付文書案では，全ての患者で，血糖値が上昇（250 mg/dL 超）した場合は投与を中止することを推奨している。体重 100 kg 以上の場合に 125 mg を超える用量でエンホルツマブ　ベドチンを投与することは推奨されていない。

2.5.5.5.4.4　血管外漏出

エンホルツマブ　ベドチンは点滴静注するため，血管外漏出が生じることがある。「血管外漏出」が発現した患者は少数であった（表 2.5- 16）。「血管外漏出」の大部分は重症度がグレード 2 であった。安全性解析対象集団全体で「血管外漏出」の発現割合及び重症度は類似していた。血管外漏出の皮膚症状は，皮膚で中等度に発現する Nectin-4 を標的にすることにより生じる可能性が高い。EV-301 試験又は EV-201 試験のいずれでも投与中止に至った「血管外漏出」はみられず，EV-301 試験の化学療法群の 1 件のみが重篤（溢出）と判定された。EV-201 試験のコホート 2 では，重篤と判定された事象はみられなかったが，コホート 1 では 2 例に重篤と判定された「血管外漏出」がみられた。

2.5.5.5.4.5　インフュージョンリアクション

エンホルツマブ　ベドチンは ADC であるため，過敏症反応や全身性のインフュージョンリアクション及びエンホルツマブ　ベドチン投与に伴うその他の局所性のインフュージョンリアクションの潜在的なリスクが存在する。

安全性解析対象集団全体で「インフュージョンリアクション」の発現割合及び重症度は同程度であった（安全性解析対象集団全体で 5.8%から 9.1%）（表 2.5- 16）。

EV-301 試験では，エンホルツマブ　ベドチン群及び化学療法群の各 1 例に投与中止に至った「インフュージョンリアクション」がみられた。重篤と判定された「インフュージョンリアクション」は，エンホルツマブ　ベドチン群の 1 例，化学療法群の 2 例にみられた。EV-201 試験では，投与中止に至った「インフュージョンリアクション」はみられなかった。重篤と判定された「インフュージョンリアクション」は，コホート 2 ではみられず，コホート 1 では 2 例にみられた。

2.5.5.5.4.6　貧血及び好中球減少症

エンホルツマブ　ベドチンの臨床試験では，血液学的変化の中でも貧血及び好中球減少症が最もよくみられる有害事象として報告されている。貧血及び好中球減少症は，複数の要因が関与し，疾患の経過及び併存疾患と交絡する可能性も多い。

全体として「貧血」はよくみられ，大部分の事象は治験薬と関連があると判定された。重症度は多くがグレード 2 又は 3 であったが，重篤な事象はまれであった。エンホルツマブ　ベドチン群では投与中止に至った事象はなかった。「貧血」の発現割合及び重症度は，安全性解析対象集団全体で同程度であった（表 2.5- 16）。

全体として，「好中球減少症」はよくみられ，大部分の事象は治験薬と関連があると判定された。重症度は多くがグレード 3 以上であった。「好中球減少症」の発現割合及び重症度は，エンホルツマブ　ベドチン投与群全体で同程度であった。エンホルツマブ　ベドチン群では 1 例（EV-301 試験のエンホルツマブ　ベドチン群）に投与中止に至った「好中球減少症」がみられた。

患者には好中球減少症の潜在的リスクがあるため，好中球減少症を背景とする感染症のリスクがある。グレード 3 又は 4 の好中球数減少の臨床検査値の有害事象又はグレード 3 以上の好中球減少症の前後 14 日以内に発現した感染症および寄生虫症器官別大分類（SOC）の事象を収集するため，追加解析を実施した。EV-301 試験では，臨床検査値又は有害事象により定義される好中球減少症の規定の期間内（前後 14 日以内）に発現した全グレードの感染症の発現割合は，エンホルツマブ　ベドチン群（4.1%）と化学療法群（6.9%）で同程度であった。また，EV-301 試験のエンホルツマブ　ベドチン群と 1.25 mg/kg 群（4.1%）も発現割合は同程度であった。EV-201 試験では，規定の期間内に発現した全グレードの感染症の発現割合はコホート 2（5.6%）とコホート 1（4.8%）で同程度であり，1.25 mg/kg 群（4.1%）とも同程度であった。

2.5.5.5.4.7　胃腸障害

下痢，悪心及び嘔吐は，胃腸毒性としてエンホルツマブ　ベドチンを含む MMAE を有する ADC の使用に伴ってよく報告される事象である。

特定されたリスクである下痢，悪心及び嘔吐は，「消化管の非特異的症状および処置」の SMQ に反映されている。この SMQ 内で最もよくみられた事象は，下痢，悪心及び嘔吐であった（表 2.5- 16）。事象の大部分は治験薬と関連があると判定された。下痢，悪心及び嘔吐の多くはグレードが低く，重篤な有害事象は少数であった。

EV-301 試験のエンホルツマブ　ベドチン群でも EV-201 試験のいずれのコホートでも，投与中止に至った下痢，悪心又は嘔吐はみられず，EV-301 試験の化学療法群の 1 例に投与中止に至った嘔吐がみられた。下痢，悪心及び嘔吐の発現割合及び重症度は，安全性解析対象集団全体で同程度であった。

2.5.5.5.4.8　眼障害

眼障害は一般的であり，年齢とともに有病率が上昇する。ドライアイと霧視の症状は同時に生じることが多く，角膜上皮の変化を伴うこともある。これとは別に，角膜炎又はその他の角膜上皮の変化が，微小管阻害作用を有する化合物で構成される複数の ADC において報告されているが，MMAE を有する ADC は通常はこれらの事象を伴わない［Eaton et al, 2015］。

エンホルツマブ　ベドチンのプログラム全体で，眼毒性全般が高頻度に報告されている。眼毒性の事象の収集には，それぞれ異なる医学的概念を表す 3 つのサブセットからなる SSQ/CMQ を用いている。その医学的概念は，15 個の PT からなる SSQ/CMQ により収集する「ドライアイ」の医学的概念，MedDRA v23.0 の角膜障害の SMQ により収集する「角膜障害」の医学的概念，3 個の PT からなる SSQ/CMQ により収集する「霧視」の医学的概念である。これらの 3 つの検索方法を組み合わせ，眼障害の医学的概念を説明する。「ドライアイ」は，エンホルツマブ　ベドチンのプログラム全体で高頻度に報告されており，EV-301 試験でみられた 2 群間の不均衡に基づき特定されたリスクとみなされ，「角膜障害」及び「霧視」は潜在的リスクとみなされる。

EV-301 試験では，「ドライアイ」の全事象の発現割合が，エンホルツマブ　ベドチン群（24.0%）で化学療法群（5.8%）と比較して高かった（表 2.5- 16）。「ドライアイ」の重症度は大部分がグレード 1 又は 2 であり，1.25 mg/kg 群でグレード 3 の事象が 3 件のみみられた。

「角膜障害」はまれであり，重症度はグレード 1 又は 2 であった。安全性解析対象集団全体で「角膜障害」の発現割合及び重症度は同程度であった。

「霧視」はまれであり，EV-301 試験の化学療法群にみられた視力障害の 1 件を除き，重症度は全てグレード 1 又は 2 であった。

全体として，投与中止に至った「眼障害」は，EV-301 試験のエンホルツマブ　ベドチン群の 1 例（結膜炎）のみにみられた。

2.5.5.5.4.9　抗薬物抗体

EV-301 試験では，エンホルツマブ　ベドチン群の 258 例からベースライン時及びベースライン後の少なくとも 1 時点の検体を採取した結果，大部分はベースライン時点で陰性であった（246 例）。ベースライン時点で陰性であった患者の 8 例（3.3%）がベースライン後の評価で陽性になり，このうち持続的に陽性であったのは 1 例（0.4%）のみであった。ベースライン時点で陽性であった患者 12 例中，3 例（25.0%）がベースライン後に陽性であり，1 例（8.3%）のみ持続的に陽性であった。

EV-201 試験コホート 2 では，81 例からベースライン時及びベースライン後の少なくとも 1 時点の検体を採取した結果，大部分はベースライン時点で陰性であった（80 例）。ベースライン時点で陰性であった患者の 4 例（5.0%）がベースライン後の評価で陽性になり，このうち持続的に陽性であったのは 1 例（1.3%）のみであった。コホート 2 ではベースライン時点で陽性であったのは 1 例のみで，この患者はベースライン後には陰性になった。

2.5.5.5.5　サブグループでの有害事象

2.5.5.5.5.1　内因性及び外因性要因

内因性要因，外因性要因及びその他事前に規定した追加の患者背景別のサブグループ及び疾患特性ごとに有害事象の発現割合を評価した解析に基づき，このサブグループ解析集団において安全性に関する使用上の制限は必要ない（2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性）。

2.5.5.5.5.2　日本人集団

EV-301 試験の日本人集団のサブグループにおけるエンホルツマブ　ベドチンの安全性と忍容性を解析した。日本人集団のサブグループはランダム化された 86 例（エンホルツマブ　ベドチン群 36 例，化学療法群 50 例）で構成された。

2.5.5.5.5.2.1　曝露状況

EV-301 試験の日本人集団では，投与期間の中央値はエンホルツマブ　ベドチン群が 5.59 カ月（範囲 : 0.9～19.4 カ月），化学療法群が 4.01 カ月（範囲 : 0.7～11.7 カ月）であった（表 2.7.4- 54）。RDI の中央値はエンホルツマブ　ベドチン群が 77.80%，化学療法群が 91.43%であった。

2.5.5.5.5.2.2　有害事象

EV-301 試験の日本人集団では，全例に有害事象が 1 件以上みられ，複数の治療歴を有する転移性 UC 患者集団で予想されたとおりであった。副作用によって中止した患者は少なかった（表 2.5-17）。全体として，有害事象，副作用，投与中止に至った有害事象，グレード 3 以上の有害事象，減量に至った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。休薬に至った有害事象及び休薬に至った副作用の発現割合はエンホルツマブ　ベドチン群が高く，重篤な有害事象，重篤な副作用，グレード 3 以上の副作用の発現割合は化学療法群が高かった。EV-301 試験の日本人集団では，エンホルツマブ　ベドチン群の 2 例に死亡に至った有害事象がみられ，化学療法群の患者にはみられなかった。

有害事象の全体的な発現割合は，一部の例外を除き，エンホルツマブ　ベドチン群の日本人集団と非日本人集団で同程度であった。グレード 3 以上の副作用及び休薬に至った副作用の発現割合は，エンホルツマブ　ベドチン群の日本人集団で非日本人集団と比較して高かった。

表 2.5- 17 有害事象の概要［EV-301］

Parameter, n (%)	Study EV-301			
	Japanese		Non-Japanese	
	Enfortumab Vedotin (n = 36)	Chemotherapy (n = 48)	Enfortumab Vedotin (n = 260)	Chemotherapy (n = 243)
TEAE	36 (100.0)	48 (100.0)	254 (97.7)	240 (98.8)
Drug-related† TEAE	33 (91.7)	47 (97.9)	245 (94.2)	220 (90.5)
Serious TEAE ‡	14 (38.9)	25 (52.1)	124 (47.7)	103 (42.4)
Drug-related† serious TEAE ‡	9 (25.0)	19 (39.6)	58 (22.3)	49 (20.2)
TEAE leading to withdrawal of study drug	9 (25.0)	12 (25.0)	42 (16.2)	39 (16.0)
Drug-related† TEAE leading to withdrawal of study drug	9 (25.0)	11 (22.9)	31 (11.9)	22 (9.1)
TEAE with NCI-CTCAE ≥ Grade 3	27 (75.0)	39 (81.3)	183 (70.4)	154 (63.4)
Drug-related† TEAE with NCI-CTCAE ≥ Grade 3	23 (63.9)	36 (75.0)	129 (49.6)	109 (44.9)
TEAE leading to dose reduction	15 (41.7)	16 (33.3)	86 (33.1)	65 (26.7)
Drug-related† TEAE leading to dose reduction	14 (38.9)	16 (33.3)	82 (31.5)	64 (26.3)
TEAE leading to dose interruption	26 (72.2)	19 (39.6)	154 (59.2)	66 (27.2)
Drug-related† TEAE leading to dose interruption	23 (63.9)	14 (29.2)	128 (49.2)	41 (16.9)
TEAE leading to death	2 (5.6)	0	19 (7.3)	16 (6.6)
Drug-related† TEAE leading to death	1 (2.8)	0	6 (2.3)	3 (1.2)
TEAE leading to death, excluding disease progression	2 (5.6)	0	9 (3.5)	11 (4.5)
Drug-related† TEAE leading to death, excluding disease progression	1 (2.8)	0	6 (2.3)	3 (1.2)

NCI-CTCAE: National Cancer Institute’s Common Terminology Criteria for Adverse Events; TEAE: treatment-emergent adverse event.

† A reasonable possibility that the event could have been caused by the study drug as assessed by the investigator.　If relationship was missing then it was considered as drug-related.

‡ Included serious TEAEs upgraded by the sponsor based on review of the sponsor's list of Always Serious Terms, if any upgrade was done.

Source: Japan-specific Analysis for Study EV-301 (5.3.5.3-2) Table 12.6.1.1.1

比較的よくみられる有害事象

日本人集団のエンホルツマブ　ベドチン群で発現割合が 20%以上であった PT 別の有害事象は，貧血，発熱，好中球数減少，白血球数減少，リンパ球数減少，食欲減退，末梢性感覚ニューロパチー，味覚不全，脱毛症，そう痒症及び斑状丘疹状皮疹であった。化学療法群で発現割合が 20%以上であった PT 別の有害事象は，貧血，下痢，悪心，発熱，倦怠感，好中球数減少，白血球数減少，食欲減退，末梢性感覚ニューロパチー及び脱毛症であった。全体での発現割合が 10%以上であった有害事象の内訳は日本人集団と非日本人集団で同様であった。

グレード 3 以上の有害事象

日本人集団のエンホルツマブ　ベドチン群で発現割合が 10%以上であった PT 別のグレード 3 以上の有害事象は，好中球数減少，リンパ球数減少及び薬疹であった。化学療法群で発現割合が 10%以上であった PT 別のグレード 3 以上の有害事象は，貧血，発熱性好中球減少症，好中球数減少，白血球数減少及びリンパ球数減少であった。全体での発現割合が 10%以上であったグレード 3 以上の有害事象の内訳は，日本人集団と非日本人集団で同様であった。

副作用

日本人集団のエンホルツマブ　ベドチン群で発現割合が 20%以上であった PT 別の副作用は，貧血，好中球数減少，白血球数減少，食欲減退，末梢性感覚ニューロパチー，味覚不全，脱毛症，そう痒症及び斑状丘疹状皮疹であった。化学療法群で発現割合が 20%以上であった PT 別の副作用は，発熱，倦怠感，好中球数減少，白血球数減少，食欲減退，末梢性感覚ニューロパチー及び脱毛症であった。全体での発現割合が 10%以上であった副作用の内訳は，日本人集団と非日本人集団で同様であった。

死亡

EV-301 試験の日本人集団では，エンホルツマブ　ベドチン群の 2 例に死亡に至った有害事象がみられ，化学療法群の患者にはみられなかった。エンホルツマブ　ベドチン群で死亡した日本人患者 2 例の死因は，肝機能異常及び呼吸困難であった。このうち，肝機能異常は治験担当医師により治験薬の投与と関連があると判定された。死亡に至った有害事象の発現割合は，日本人集団と非日本人集団で差はみられなかった。

重篤な有害事象

EV-301 試験の日本人集団では，重篤な有害事象及び重篤な副作用の発現割合は，化学療法群でエンホルツマブ　ベドチン群と比較して高かった。エンホルツマブ　ベドチン群及び化学療法群の両群で発現割合が 5%以上であった PT 別の重篤な有害事象は，発熱性好中球減少症であった。重篤な有害事象の発現割合に，日本人集団と非日本人集団の間で顕著な差はみられなかった。

投与中止に至った有害事象

EV-301 試験の日本人集団では，エンホルツマブ　ベドチン群の 25.0%に投与中止に至った有害事象がみられ，いずれも治験薬と関連があると判定された。化学療法群では 25.0%に投与中止に至った有害事象がみられ，22.9%に投与中止に至った副作用がみられた。

投与中止に至った有害事象及び副作用の発現割合は，エンホルツマブ　ベドチン群の日本人集団で非日本人集団と比較して高かった。化学療法群でも日本人集団と非日本人集団で同様の差がみられた。

注目すべき有害事象

EV-301 試験での注目すべき有害事象の発現状況を表 2.7.4-62 に要約する。エンホルツマブ　ベドチン群では，個別にいくつかの事象の発現割合が非日本人集団と比較して日本人集団で高かったが，全体的には，注目すべき有害事象の発現割合に，日本人集団と非日本人集団で顕著な差はみられなかった。

2.5.5.6　長期投与時の安全性

エンホルツマブ　ベドチンの主要な長期安全性データは，EV-301 試験及び EV-201 試験のコホート 1 及びコホート 2 から得られた。EV-301 試験では，エンホルツマブ　ベドチンの投与期間の中央値は 4.99 カ月であり，患者の 6.1%が 12 カ月以上の投与を受けた。EV-201 試験では，コホート 1 の投与期間の中央値は 4.60 カ月であり，患者の 10.4%が 12 カ月以上の投与を受け，コホート 2 の投与期間の中央値は 5.98 カ月であり，患者の 13.5%が 12 カ月以上の投与を受けた。長期の追跡調査は両試験で継続されている。エンホルツマブ　ベドチンの安全性プロファイルは，両試験において長期にわたって安定している。

2.5.5.7　有害事象の予防，軽減及び管理方法

エンホルツマブ　ベドチンの推奨用量である 1.25 mg/kg は管理可能であり，試験の対象集団において忍容性が良好であった。複数の治療歴を有する患者集団で予想されるとおり，ほぼ全例に 1 件以上の有害事象がみられた。EV-201 試験コホート 2 の白金製剤による治療歴がなく，シスプラチン不適応の患者は一般的に高齢であり，中等度の腎機能障害を有する割合が高かった。これらの患者はいずれも 1 件以上の有害事象がみられた。エンホルツマブ　ベドチンに関連すると考えられる有害事象は，用量調整（及び／又は対症療法）によって適切に管理され，副作用によって中止した患者は少なかった。高血糖，末梢性ニューロパチー及び皮膚反応の事象に応じた用量調整の推奨は，添付文書及び地域ラベル案で提示している（表 2.5- 18）。

表 2.5- 18 推奨用量調整

Adverse Reaction	Severity	Dose Modification
Skin reactions	Suspected Stevens-Johnson syndrome (SJS) or toxic epidermal necrolysis (TEN), worsening or Grade 3 (severe)	Withhold until Grade ≤ 1, then resume treatment at the same dose level or consider dose reduction by 1 dose level.
	Confirmed SJS or TEN; Grade 4 or recurrent Grade 3	Permanently discontinue.
Hyperglycemia	Blood glucose > 250 mg/dL (> 13.9 mmol/L)	Withhold until elevated blood glucose has improved to ≤ 250 mg/dL, (≤ 13.9 mmol/L), then resume treatment at the same dose level.
Peripheral neuropathy	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 1 dose level.
	Grade ≥ 3	Permanently discontinue.

Source: Proposed Padcev Prescribing Information

人口統計学的特性及びベースライン特性から明示されたとおり，EV-301 試験に組み入れられた患者は典型的な局所進行性又は転移性 UC 患者を代表しており（2.5.4.1 患者集団の特徴），これらのデータはエンホルツマブ　ベドチンの投与が想定される患者集団へ一般化可能と考えられる。

2.5.5.8　過量投与，依存，反跳現象及び薬物乱用

エンホルツマブ　ベドチンの過量投与時の作用及び解毒剤はいずれも不明である。また，エンホルツマブ　ベドチンの薬物乱用及び依存の可能性は不明である。

2.5.5.9　世界的な市販後の使用経験

エンホルツマブ　ベドチンは 2019 年 12 月から米国で販売されており，現在，世界の他の国では承認又は販売されていない。市販後の使用経験からの世界的な推定曝露患者は，IQVIA 社又は同様のシンジケートソースから受け取った社内販売データ及び／又は監査済み薬局又はエンホルツマブ　ベドチンの卸売販売高に基づく。この見積もりは，2019 年 12 月 18 日から 2020 年 9 月 30 日までに販売された標準ユニットに基づく。治療期間及び服薬コンプライアンスの不確実性を考慮し，使用経験は患者数で算出される。患者数は注意して解釈する必要がある。使用経験は，利用可能な販売量からのデータを使用して算出されており，1 人の患者あたり平均 30 ユニットのエンホルツマブ　ベドチンが販売されると想定している。2019 年 12 月 18 日から 2020 年 9 月 30 日までの期間の世界的な曝露患者は 2259 人に相当すると推定される。

2019 年 12 月 18 日～2020 年 9 月 17 日に 3 件の定期副作用報告（PAER）が FDA に提出されている。市販後の事象は，医療専門家，消費者，科学文献，各国規制当局からの自発的な個別症例安全性報告に基づく。市販後の事象は，非介入試験及び 15 日警告報告によるものを含む非自発的

な個別症例安全性報告からも取得された。2020 年 9 月 17 日データロックの直近の四半期ごとの PAER では，219 件の副作用（Adverse Experience）の市販後報告があった。

2020 年 11 月，FDA は重症皮膚副作用のレビューを要請した。治験依頼者は，市販後の重症皮膚副作用関連事象及びエンホルツマブ　ベドチンを使用した臨床試験の重症皮膚副作用関連事象をレビューした結果，米国添付文書の「警告及び使用上の注意」（5.4 皮膚反応）を改訂し，「副作用」に新たな下位項目（6.2 市販後経験）を追加する。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

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よらず治療選択肢の広がりが欧米に比して限定的である（2.5.1.3.2.6 日本における治療選択肢）。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。

2.5.6.2　ベネフィット

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，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義のある改善を示した。追跡調査期間の中央値が 11.1 カ月の時点で，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改善し，死亡リスクが 30%低下した（HR=0.702，95%信頼区間：0.556, 0.886；片側検定で P = 0.00142）。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 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。完全奏効（CR）率は，これら試験を通して 4.9%～12%の範囲であった。前治療として PD-1/PD-L1 阻害薬が奏効しなかった患者や肝転移を有する患者サブグループを含め，評価した全てのサブグループで，一貫した治療効果が認められた。

また，EV-301 試験における日本人サブグループにおける有効性の結果は，全体集団の結果と一貫していた。

EV-201 試験コホート 2 の対象である，白金製剤による治療歴がなく，かつシスプラチン不適応で，PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴を有する患者において，エンホルツマブ　ベドチン投与により，臨床的に意義のある有効性が示された。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%であり（2020 年 12 月 4 日カットオフデータに基づく確定 ORR は 50.6%［95%信頼区間: 39.8, 61.3］，CR 率は 22.5%），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であった。また，前治療である PD-1/PD-L1 阻害薬に対する応答性が異なる患者，上部尿路が原発部位である患者，及び肝転移を有する患者サブグループを含め，評価した全てのサブグループで一貫した抗腫瘍効果が認められた。EV-201 試験コホート 2 で認められた抗腫瘍効果の 85%は，試験として計画された 1 回目の画像評価までに確認された。

EV-201 試験コホート 2 で認められた抗腫瘍効果は持続的であり，DOR の中央値は 10.9 ヵ月（95%信頼区間：5.78，推定不能）であった。また，2020 年 12 月 4 日カットオフデータに基づく DOR の中央値は 13.8 ヵ月（95%信頼区間：6.41，推定不能）であった。このように，DOR の中央値は 2020 年 9 月 8 日データカットオフ時点から 2020 年 12 月 4 日データカットオフ時点の間で，10.9 ヵ月から 13.8 ヵ月に延長した。この結果は，白金製剤による治療歴がなく，かつシスプラチンに不適応で，治療困難な患者層に対して，エンホルツマブ　ベドチンによる抗腫瘍効果の持続性を示す証左と考えられた。EV-201 試験コホート 2 の結果は，化学療法歴のないシスプラチン不適応の患者に対するゲムシタビン／カルボプラチンの併用療法による 1 次療法の結果を上回っているか、若しくは同等であった［Holmsten et al, 2020; Park et al, 2020; Freshwater et al, 2019; De Santis et al, 2012］。

これまでに得られた有効性の結果により，PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴に加えて，白金製剤を含む化学療法による治療歴を有するか，若しくは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 の患者において，エンホルツマブ　ベドチンは臨床的に意義のある治療効果を示すこと，また，持続的な抗腫瘍効果をもたらすことが示された。

2.5.6.3　リスク

エンホルツマブ　ベドチンの併合安全性プロファイルは，エンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg を投与された転移性 UC を主とする計 680 例の患者集団に基づいたものである。

エンホルツマブ　ベドチンの注目すべき有害事象は，皮膚反応（重症皮膚副作用及び発疹），高血糖，末梢性ニューロパチー，下痢，悪心，嘔吐，ドライアイ，貧血及び血管外漏出（以上，特定されたリスク），好中球減少症，インフュージョンリアクション（血管外漏出を除く），角膜障害，霧視及び ATA（以上，潜在的なリスク）である。

皮膚反応：

- 「重症皮膚副作用」の発現割合はエンホルツマブ　ベドチンの安全性解析対象集団全体で同程度であった。Nectin-4 が皮膚に発現していることから，「重症皮膚副作用」はエンホルツマブ　ベドチンのオンターゲット毒性であると考えられるが，明らかなリスク因子は特定されていない。
- 「発疹」の発現割合は EV-301 試験のエンホルツマブ　ベドチン群と 1.25 mg/kg 群で同程度であった。EV-201 試験コホート 2 における「発疹」の発現割合は，1.25 mg/kg 群と比較して高かった。EV-201 試験では，「皮膚反応」を発現した患者の 75%が回復，14%が改善

したと報告された。Nectin-4 が皮膚に発現していることから，「発疹」はオンターゲット毒性であると考えられるが，明らかなリスク因子は特定されていない。

- 米国において，FDA からの要請を受け，エンホルツマブ　ベドチンの市販後及び臨床試験で認められた重症皮膚副作用関連事象について調査報告を行った。その後，米国添付文書の「警告及び使用上の注意」及び「副作用」の項について，「重症皮膚副作用」を重要な特定されたリスクとして明記するための改訂を実施中である。また，重症皮膚副作用関連事象に関する推奨用量調整の記載を追加する計画である。

高血糖：

- エンホルツマブ　ベドチン投与例で高血糖が認められているものの，エンホルツマブ　ベドチンによる高血糖の推定機序は確立されていない。しかしながら，文献情報及び得られたデータに基づく包括的なレビューから，Nectin-4 はグルコース恒常性に関与しないことから，高血糖が Nectin-4 の生物学的作用に関連する可能性は低いといえる。
- 「高血糖」は主にグレード 3 であり、重篤な「高血糖」の報告はまれであった。また，大部分の転帰は回復であった。高血糖又は糖尿病の合併を有さず，治療を必要とする高血糖を発現した患者では，エンホルツマブ　ベドチンの投与中止後は，抗糖尿病薬の継続投与は必要とされなかった。高血糖又は糖尿病の合併を有する患者及び肥満の患者において，高血糖の発現割合が高かった。
- 添付文書案では，血糖値が上昇（250 mg/dL 超）した場合はエンホルツマブ　ベドチンの休薬を推奨することとした。また，体重 100 kg 以上の患者では，エンホルツマブ　ベドチンの 1 回あたりの総投与量が 125 mg を超えないこととした。

末梢性ニューロパチー：

- エンホルツマブ　ベドチン投与例に「末梢性ニューロパチー」はよくみられた。大部分が軽度から中等度であり，重篤な「末梢性ニューロパチー」の報告はまれであった。大部分を感覚性のニューロパチーが占めたが，用量調整により管理可能であった。EV-201 試験では，最後の追跡調査の時点において，19%の患者に回復，39%の患者に改善が認められた。投与中止は少なかったものの，エンホルツマブ　ベドチン安全性解析対象集団において，投与中止に至った有害事象で全体として最もよくみられたのは，末梢性感覚ニューロパチーであった。米国添付文書では，末梢性ニューロパチーの管理のための推奨用量調整基準を設けている。

眼障害：

- 角膜炎又はその他の角膜上皮の変化等を含む眼障害は，微小管阻害作用を有する化合物で構成される複数の ADC において報告されているが，MMAE を有する ADC では，通常これらの事象を伴わない［Eaton et al, 2015］。

- EV-301 試験において，SSQ/CMQ 検索分類の「ドライアイ」として報告された事象の発現割合はエンホルツマブ　ベドチン群で 24.0%であり，化学療法群の 5.8%と比較して多くみられた。このため，「ドライアイ」はエンホルツマブ　ベドチンの特定されたリスクとみなされる。全体として，「ドライアイ」の大部分はグレード 1 又は 2 であった。1.25 mg/kg 群で，投与中止に至った「ドライアイ」は 1 例のみ報告された。
- 「角膜障害」及び「霧視」はまれであり，ほぼ全てグレード 1 又は 2 であった。

胃腸障害：

- 下痢，悪心及び嘔吐は，胃腸毒性として，MMAE で構成される ADC に関連してよく報告される事象である。これらの事象は，エンホルツマブ　ベドチンの投与を受けた患者でも報告されたが，主としてグレードが低く，重篤な有害事象はまれであった。これらの事象によりエンホルツマブ　ベドチンの投与中止に至った患者はいなかった。

貧血及び好中球減少症：

- 「貧血」はよくみられた有害事象であり，大部分の事象は治験薬と関連があると判定された。貧血の大部分はグレード 2 又は 3 であり，重篤な事象はまれであった。投与中止に至った事象はなかった。貧血の発現割合及び重症度は，安全性解析対象集団全体で同程度であった。
- 「好中球減少症」は，よくみられた有害事象であり，大部分の事象は治験薬と関連があると判定された。大部分はグレード 3 以上であり，発現割合と重症度は，安全性解析対象集団全体で同程度であった。EV-301 試験のエンホルツマブ　ベドチン群 1 例のみに，投与中止に至った「好中球減少症」がみられた。

血管外漏出：

- エンホルツマブ　ベドチンは点滴静注するため，血管外漏出を生じることがあるが，「血管外漏出」の報告は少数であった。報告された「血管外漏出」の大部分はグレード 2 であり，発現割合及び重症度は，安全性解析対象集団全体で同様であった。

インフュージョンリアクション：

- エンホルツマブ　ベドチンは ADC であるため，過敏反応及び／又は全身性インフュージョンリアクション及びその他の局所性のインフュージョンリアクションの潜在的なリスクが存在する。「インフュージョンリアクション」の発現割合及び重症度は，安全性解析対象集団全体で同程度であった。

抗薬物抗体（ATA）：

- エンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg を投与された安全性解析対象集団のうち計 590 例を対象にエンホルツマブ　ベドチンの抗原性が評価された。大部分（575/590 例）がベース

ラインで陰性であった。ベースラインで陰性であった患者のうち，16 例（2.8%）がその後に ATA 陽性と判定された（13 例は一過性，3 例が持続的）。

軽度肝機能障害患者に対する用量調整は不要と考えられた。軽度肝能障害患者と肝機能正常患者間で，発現した有害事象は同様であった。母集団薬物動態解析によると，軽度肝機能障害患者（ビリルビンが ULN の 1～1.5 倍かつ AST が ULN 未満，又はビリルビンが ULN 以下かつ AST が ULN 超；65 例）で肝機能正常患者と比較して，ADC の曝露量に顕著な差は認められなかったが，MMAE の AUC に 37%の増加が認められた。エンホルツマブ　ベドチンの評価は，中等度肝機能障害患者においては 3 例と限定的であり，重度肝機能障害患者に対する試験は行っていない。

軽度，中等度又は重度腎機能障害を有する患者に対する用量調整は不要と考えられた。共変量探索において，ADC 及び MMAE のいずれについても，クレアチニンクリアランスは統計学的に有意な共変量として特定されず，母集団薬物動態解析モデルに基づくシミュレーションにより，ADC 及び MMAE の薬物動態に対して軽度から重度の腎機能障害は影響を及ぼさないことが示唆された。

小児患者の治療におけるエンホルツマブ　ベドチンの評価は実施していない。

作用機序及び動物試験の結果に基づくと，エンホルツマブ　ベドチンを妊婦に投与すると胎児に害を及ぼす可能性がある。妊婦を対象とした，十分に管理されたエンホルツマブ　ベドチンの試験は実施していない。妊娠可能な女性には，エンホルツマブ　ベドチンを投与中及びエンホルツマブ　ベドチンの最終投与後の少なくとも 6 カ月間は有効な避妊法を用いるよう指導するべきである。

全体として，局所進行性又は転移性尿路 UC を有する成人患者においてエンホルツマブ　ベドチンの忍容性は良好であり，管理可能な安全性プロファイルが認められた。エンホルツマブ　ベドチンの投与に関連する注目すべき有害事象及びリスクについては詳細に説明され，十分に評価されており，安全性に関する重大な懸念は認められなかった。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

エンホルツマブ　ベドチンは，尿路上皮癌で高発現する細胞表面タンパク質 Nectin-4 を標的とする最初の ADC である。実薬対照第 3 相試験（EV-301 試験），シスプラチン不適応の患者のコホートを設けた第 2 相試験（EV-201 試験）及びこれまでに実施した試験で得られたデータに基づき，PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴のある患者においてエンホルツマブ　ベドチンは良好なベネフィット・リスクが示された。EV-301 試験では，エンホルツマブ　ベドチンの投与により現在の既存治療法を大幅に上回るベネフィットが認められ，死亡リスクはタキサン系薬剤又は vinflunine

による化学療法と比較して 30%低下した（HR = 0.702，95%信頼区間：0.556, 0.886；片側 P 値 = 0.00142）。EV-201 試験コホート 2 の主要解析おいては, エンホルツマブ　ベドチンの ORR は 51.7%, DOR は 10.9 カ月であり, シスプラチン不適応患者に対する標準療法で報告されている値を上回るものであった。

1.25 mg/kg のエンホルツマブ　ベドチンは転移性 UC 患者において, 忍容かつ管理可能な安全性プロファイルを示した。安全性解析対象集団全体で臨床的に意味のある違いは認められず, EV-301 試験のエンホルツマブ　ベドチン群及び EV-201 試験コホート 2 で認められた安全性プロファイルは，安全性併合解析対象集団全体を代表するものと考えられる。また，有効性及び安全性の結果は，EV-301 試験，EV-201 試験コホート 1 及びコホート 2 の間で一貫していた。

進行性 UC 患者を代表する前治療歴の多い患者において，エンホルツマブ　ベドチンは一貫した抗腫瘍効果及び管理可能な安全性プロファイルを示した。この結果は，PD-1/PD-L1 阻害薬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, 及び 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える新たな治療選択肢として，エンホルツマブ　ベドチンの意義を強く支持するものであるとともに，この重篤かつ致死的な疾患の患者に対して，既存の治療選択肢を大きく改善するものと考えられる。

2.5.7　参考文献

Alberta Health Services. Locally Advanced/Metastatic Bladder Cancer. Clinical Practice Guideline. Published online May 2020. https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gu014-ambc.pdf.

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. 2017a;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. 2017b;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., Jul 2020.

米国国立がん研究所（NCI）, Cancer Stat Facts: Bladder Cancer. 2020. Available from: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html. Accessed 14 Jan 2021.

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, 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.

Bladder Cancer Canada: Bladder Cancer Facts. 2020. https://bladdercancercanada.org/en/bladder-cancer-facts/. Accessed 15 Jul 2020.

Bladder Globocan Factsheet, 2020. https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/30-Bladder-fact-sheet.pdf. Accessed 03 Jan 2021.

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.

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;76:3003-13.

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.

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-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.

FDA Alerts Health Care Professionals and Oncology Clinical Investigators about an Efficacy Issue Identified in Clinical Trials for Some Patients Taking Keytruda (pembrolizumab) or Tecentriq (atezolizumab) as Monotherapy to Treat Urothelial Cancer with Low Expression of PD-L1. 2018. Available from: https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-alerts-health-care-professionals-and-oncology-clinical-investigators-about-efficacy-issue#:~:text=%5B5%2F18%2F2018%5D,trials%20to%20treat%20patients%20with.

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.

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, 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. doi: 10.18553/jmcp.2020.20285.

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.

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.

Keytruda (pembrolizumab) US Prescribing Information. Whitehouse Station, New Jersey. Merck & Co., Inc. Jun 2020.

国立がんセンターがん情報サービス Center for Cancer Control and Information 2020. Available from: https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html. Accessed 28 Aug 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. 2015;44:617-23.

Miyazaki J, Nishiyama H. Epidemiology of urothelial carcinoma. Int J Urol. 2017;24:730-4.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Bladder Cancer (version 6.2020). 2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf. Accessed 14 Jan 2021.

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.

Padcev (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, open-label, 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. 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.

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

Tecentriq (atezolizumab) US Prescribing Information. South San Francisco, California. Genentech, Inc. May 2020

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.

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.